

公衛研ニュース

大阪府立公衆衛生研究所

No 26

平成17年1月

も く じ

- 母乳中の残留性有機汚染物質 (POPs) の変遷 1
- 多剤耐性緑膿菌とは 3



母乳中の残留性有機汚染物質 (POPs) の変遷

化学工業の発展に伴い、石油を原料とした多くの有機化合物が合成・多用され、人類は多くの恩恵と、様々な利便性を獲得してきました。PCBは「燃えない油」という特徴から、コンデンサー等の絶縁油、熱媒体、ノーカーボン紙の溶剤等に使用されました。DDT、HCHは安価で殺虫力が強く、太平洋戦争後、病害虫駆除のため多用されました。これら有機化合物は、当初「夢の化学物質」と言われ、我が国の高度経済成長の一翼を担ってきましたが、難分解性のため自然環境中に残留し、生物に様々な影響を及ぼしていることが、1962年「沈黙の春」(レイチェル・カーソン著)で紹介されました。これを契機に多くの調査研究が行われ、長期に渡る環境への残存性、ヒトに対する発癌性が指摘され、ヒトの母乳までが汚染されていることがわかりました。近年では、エストロゲン様作用を持つ内分泌かく乱物質として再び注目されています。

POPs (Persistent Organic Pollutants) とは

2000年12月10日のストックホルム条約(残留性有機汚染物質に関する条約)で指定された化合物。意図的生成物質として、アルドリン、ディルドリン、エンドリン、DDT、ヘプタクロル、クロルデン、HCB、マイレックス、トキサフェン、PCBの10種類、非意図的生成物質としてPCDD、PCDFの2種類(HCBおよびPCBは不完全燃焼や化学反応によっても生成されるため非意図的生成物質としても定義される)計12種類。POPs条約の施行により、国連環境計画(UNEP)を中心とした地球規模での汚染防止対策が2004年5月17日より実施されています。

1. 母乳中の有機塩素系環境汚染物質の経年的推移

1972年から31年間、大阪府在住初産婦の母乳中有機塩素系化合物(β -HCH, DDE, DDT, PCB, HCB, ディルドリン, クロルデン類)の汚染調査を継続して行ってきました。これらPOPsの汚染レベルは、年々減少していますが、31年間の減少率は化合物間で大きく異なります。最も母乳汚染のレベルが高かった70年代に比べ2002年度では、 β -HCHは約1/25、DDTは1/10、PCBは1/5に減少しています(図1)。残留性の強さを判定するには、それらの摂取量を把握しなければ正確ではありませんが、母乳汚染に関しては、PCBの残留性がこれらPOPsの中では最も高いことがうかがえます。

2. ダイオキシン類による母乳汚染の経年的推移

ダイオキシン類(PCDDs, PCDFs, Co-PCBs)は、廃棄物の焼却過程や有機塩素

化合物の生産過程で非意図的に生成される猛毒の化学物質で、1980年代以降大きな社会問題となりました。

私達は、前記の母乳調査から得られた冷凍保存乳脂肪を用いて、1973年から2000年まで28年間の母乳汚染の推移を明らかにしました。乳脂肪中のダイオキシン類TEQ（毒性当量）濃度は、1974年を最高に年々減少しています（図2）。しかし、同族体・異性体によりダイオキシン類の汚染源が異なること、燃焼起源由来のダイオキシン類の減少率は大きくないことが分かりました。

3．母乳中 PCB の同族体・異性体別の経年的推移

PCBは塩素の数と置換位置により理論的に209種と同族体・異性体が存在し、ヒトへの蓄積性や毒性は大きく異なります。近年、ダイオキシン類の定義には属

さず、母乳中で最も濃度の高いPCB#153に甲状腺ホルモン攪乱作用の可能性が報告されています。従って、ダイオキシン類以外のPCB類（non Co-PCBs）による母乳曝露も重要な問題です。保存母乳脂肪を用いた分析結果から、PCB構造中の2,4,5位に塩素を持つものほどヒトに吸収されやすいこと、塩素数の多いPCB（六塩化、七塩化PCB）は塩素数の少ないPCB（四塩化、五塩化PCB）に比べ、ヒト脂肪に蓄積されやすいことが判明しました。

母乳のPOPs汚染は過去31年間で減少し、これまでのところ母乳中POPsによる明らかな所見が乳児に見られないことから、「母乳の危険性」よりも「母乳の栄養・免疫性等の有用性」の方が優れていると考えられています。しかしながら、

！ダイオキシン類汚染が継続していること

”内分泌系や免疫系への影響評価が不十分なこと

#異性体ごとの地球環境規模の調査が必要なこと

\$廃棄・焼却処分が未完了であること等を考えると、今後とも地球環境からの排除、汚染の低減化に向けた努力を続けることが、自ら作り出した不要な人工化学物質に対し人類が果たすべき責務ではないでしょうか。

食品医薬品部食品化学課 小西 良昌

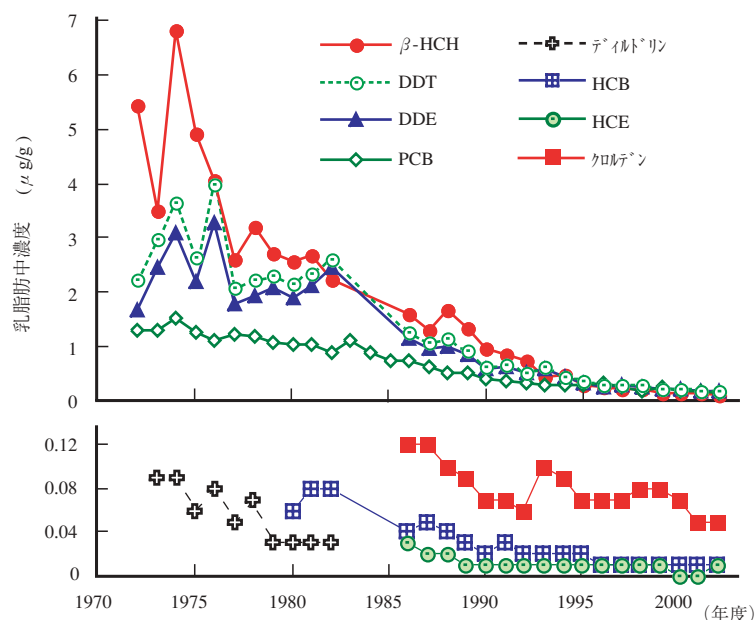


図1 母乳中の有機塩素化合物濃度の経年変化

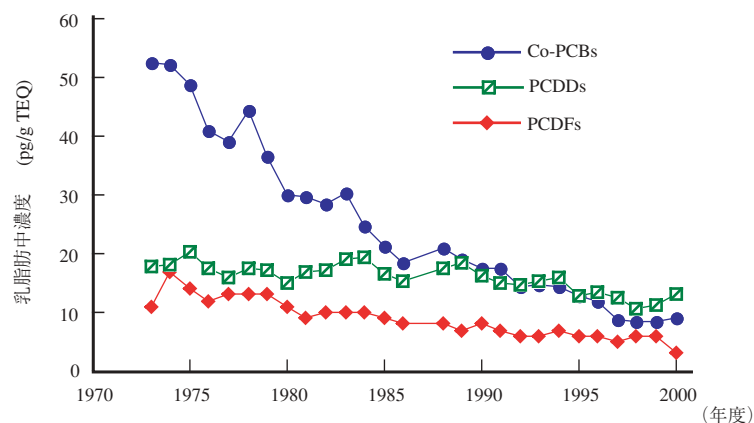


図2 母乳中のダイオキシン類濃度の経年変化

略号一覧

PCB	Polychlorinated biphenyl
Co-PCB	Coplanar-PCB
DDT	Dichlorodiphenyltrichloroethane
DDE	Dichlorodiphenyldichloroethane
HCH	Hexachlorocyclohexane
HCB	Hexachlorobenzene
HCE	Heptachlor epoxide
PCDD	Polychlorinated dibenzo-p-dioxin
PCDF	Polychlorinated dibenzofuran



多剤耐性緑膿菌とは

最近、「多剤耐性緑膿菌による院内感染」について新聞等で大きく報道され、あまり聞き覚えのない名前に一体どんな細菌なのか不安に思われた方も多いと思います。

1. 緑膿菌とはどんな菌？

緑膿菌 *Pseudomonas aeruginosa* は、長さが1.5～3.0 μmのグラム陰性、好気性桿菌で、1本の鞭毛を使って動き回ることができます。また、多くの株が緑色の色素を産生し、このことが「緑膿菌」という名前の由来となっています。土壌・水中・植物・動物（ヒトを含む）などあらゆる場所から分離される常在菌で、ヒト・動物はもちろん、植物にも病気を起こすことがあります。その病原性は低く、通常は緑膿菌がいても病気になることはほとんどありません。

では、どういったときに病気を引き起こすのでしょうか？緑膿菌による感染が成立するためには、

！体の抵抗力が低下すること

”周囲に緑膿菌が生存しやすい環境があり、接触の機会が多いこと

などが必要となります。すなわち、通常健康な方であれば、体に一時的に入っても体の抵抗力によっ

て自然に排除されますが、重度の火傷・外科手術・がん治療・移植手術などによって体の抵抗力が弱まった人に侵入すると、容易に感染が成立してしまい、主に、肺炎、尿路感染症、術創部感染症、そして菌血症等を引き起こします。

2. 普通の緑膿菌と「多剤耐性緑膿菌」はどう違う？

感染力・病原性などについては大きな差はなく、「多剤耐性緑膿菌」の最大の特徴は、その強力かつ広範な抗菌薬への抵抗性にあります。

緑膿菌はもともと、他の細菌と比較すると抗菌薬に強い傾向があるために有効なものが限られており、以下の3系統の薬剤が「特効薬」として用いられてきました。

！フルオロキノロン系抗菌薬：シプロフロキサシン、レボフロキサシンなど

”カルバペネム系抗菌薬：イミペネム、メロペネムなど

#アミノグリコシド系抗菌薬：アミカシンなど

しかし近年、上記の薬剤全てに耐性を持つ緑膿菌が現れ、これを「多剤耐性緑膿菌」と呼ぶようになりました。感染症法でも、「薬剤耐性緑膿菌感染症」として5類の定点把握疾患*に指定しています。

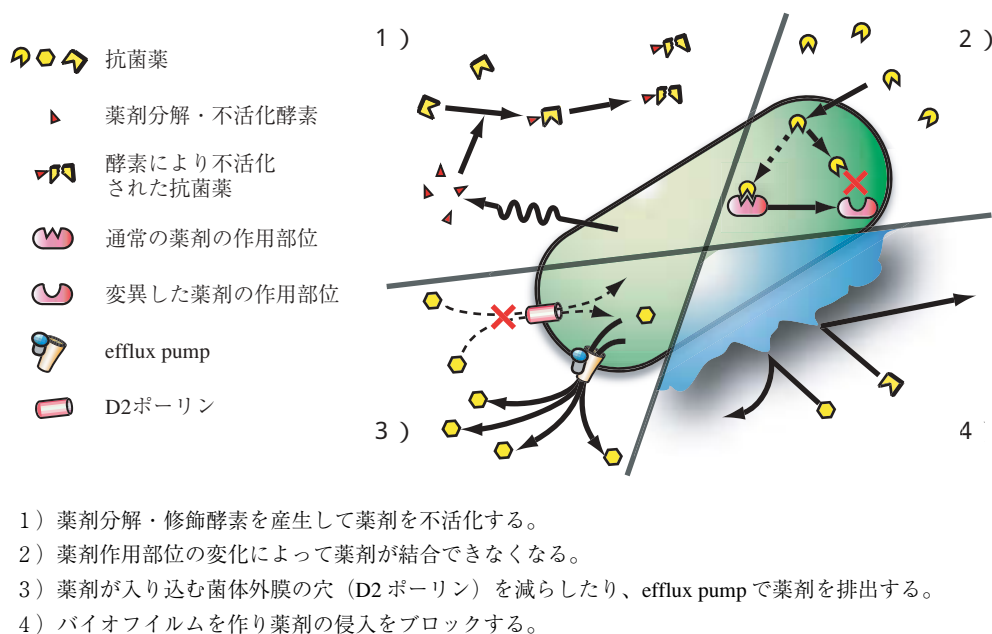


図3 緑膿菌の薬剤耐性メカニズム

3. 緑膿菌が「多剤耐性化」するメカニズム

それではどのようにして緑膿菌は様々な薬剤から逃れることができるようになったのでしょうか？ここでは代表的なものについて解説していきます（図3）。

1) 薬剤分解・修飾酵素の産生

これまでの研究で薬剤耐性緑膿菌は、薬剤を分解したり、少し変化させたりして不活化する酵素を持っていることがわかっています。これらの酵素はもともとは他の菌種が持っていたもので、プラスミドと呼ばれる遺伝子の運び屋によって緑膿菌に入り込んだと考えられています。メタロ- β -ラクタマーゼ（広域セフェム系・カルバペネム系耐性）、アミノグリコシドアセチル化酵素（アミノグリコシド系耐性）がそれに当たります。

また、緑膿菌がもともと持っていたやや作用の弱い薬剤分解酵素（AmpC型 β -ラクタマーゼ）を過剰に産生して耐性を獲得する場合もあります。

2) 薬剤作用部位の変異

菌が自身を少し変化させ、薬剤が結合しにくくしてその作用から逃れられるようになります。これがフルオロキノロン系薬剤に対する耐性の主要な機序であることが明らかとなっています。

フルオロキノロン系薬剤の作用部位の一つが、細菌の生存・増殖に欠かせない「DNAジャイレース」と呼ばれる酵素です。耐性菌は自身の遺伝子を少し変化（変異）させ、この酵素を薬剤が結合しにくい形にして、薬剤の作用から逃れることができるようにしています。その他にもアミノグリコシド系薬剤に対して、他の菌種の持つ遺伝子を獲得することでその作用部位を変化させ、耐性化しているという研究報告もなされています。

3) 菌体内へ薬剤が入りにくくする・強制的にくみ出す

薬剤が入り込む菌体外膜の穴（D2 ポーリン）の数を減らしたり、もともと緑膿菌のもつ「efflux pump」

と呼ばれる菌体内から菌体外へ物質をくみ出すポンプによって薬剤を排出したりすることで、菌体内の薬剤の濃度を下げてその作用から逃れることもあります。

4) バイオフィルムの形成

緑膿菌は菌体の周りに粘性に富んだ強力な保護膜を形成することがあります。このような状態になった菌が集まり、膜状になったものを「バイオフィルム」と呼びます。ひとたびバイオフィルムを作ると、ほとんど全ての薬剤が菌体内に到達できなくなります。また消毒薬などに対しても抵抗性が高まるため、器具などの表面に形成されたバイオフィルム中の緑膿菌を除去するのは容易ではありません。

4. 対策や気をつけるべきことは？

普通の「緑膿菌」は環境や人・動物などありとあらゆるところに生息していますが、「多剤耐性緑膿菌」は日常的に抗菌薬を使用しているところ、すなわち病院などにのみ分布しています。このため、対策としては病院内の感染対策と抗菌薬の適正な使用が主となります。

一方、日常生活においてはこの多剤耐性緑膿菌との接触がないために感染のリスクはほとんどなく、仮に通院等で病院に行きこの菌と接触したとしても、自然に排除され問題とはなりません。

感染症部細菌課 河原 隆二
同 勝川 千尋

* 定点把握疾患

「定点把握疾患」とは、感染症法に基づき都道府県知事が指定した医療機関（定点医療機関）のみが届け出ることになっている5類感染症のことです。多剤耐性緑膿菌の他に、MRSA、インフルエンザなど全28疾患が指定されています。

なお、そのほかの重篤性・感染性の高い1～4類および「定点把握疾患」に含まれない5類感染症については、すべての医師に届け出義務のある「全数把握疾患」に指定されています。

発行者 大阪府立公衆衛生研究所長 織田 肇 〒 537-0025 大阪市東成区中道 1-3-69
編集 足立、石橋、小坂、住本、山崎、加瀬 TEL 06-6972-1321 FAX 06-6972-2393
事務局 井上、渋谷（内線 297） ホムペーヅ http://www.iph.pref.osaka.jp

♪ 本号及び既刊の公衛研ニュースは当所のホームページに掲載しています。♪