

3 他誌掲載論文，学会発表等

1 他誌掲載論文

2 学会発表等

- (1) 西村 仁志, 並河 幹夫, 福本 智也:分散固相吸着剤を用いたかんきつ類中防かび剤 8 種の迅速分析法の検討,
第 57 回全国衛生化学技術協議会年会, WEB 開催(2020)

4 衛生環境研究所セミナー

令和2年度 衛研セミナー発表演題

令和2年度の衛研セミナーは、新型コロナウイルス感染症感染拡大を防止するため、イントラネットの共有フォルダ上のファイルを閲覧する方式で行った。

・公開期間 令和3年3月1日から令和3年3月11日まで

	テーマ	所属	発表者
-	ごあいさつ	衛生環境研究所長 水谷 淳	
1	京都市における新型コロナウイルス感染症の発生動向調査	管理課	的場 教起
2	※ 沢の池周辺土壌における酸性雨の影響に関する一考察	環境部門	橋本 貴弘
3	前処理にDigiPREPを用いたICP-MSによる清涼飲料水中のヒ素、鉛の分析法の検討	生活衛生	下野 佳奈
4	残留動物用医薬品等の一斉試験法（改良法）の適用拡大に向けた取組	第一検査室	山田 早希
5	衛生害虫対策の市民啓発について	微生物部門	木澤 正人
6	スタンプ塗沫標本を用いた牛伝染性リンパ腫の迅速診断法の検討	食肉検査部門	川見 明日香

※ 短報に掲載

ごあいさつ

衛生環境研究所の皆様には、新型コロナ禍の中、この1年間、通常業務に加え、微生物部門での新型コロナウイルスの検査、及び他部門からの応援等、全所一丸となつてのご協力により、毎日搬入される膨大な検体を一度も積み残すことなく順調に検査を行い、結果を出していること、さらに日々の生活においても体調管理に十分留意され、感染防止対策を徹底されていることについて心より御礼を申し上げます。

このような大変な状況ですが、当研究所の発展のために、検査や調査に伴う調査研究についても進めていただき感謝申し上げます。

さて、例年であれば、1年間の調査研究の成果を年度末の衛生環境研究所セミナーで発表いただき、広く多くの方々に私たちの仕事を知っていただいておりますが、今年度は新型コロナウイルス感染症に対する緊急事態宣言中であり、3密を避ける意味でも、ご参集いただいて開催することは断念せざるを得ません。

しかしながら、皆様が日々取り組んでこられた成果を発表する機会も持つべきではないかという意見もあり、協議した結果、書面での開催とすることを所内課長会にて決定いたしました。

開催の方法は、抄録と、パワーポイントあるいは補足の資料とともに、期間を定めて所内ドックサーブ上に掲載することといたします。

皆様におかれましては、他の部門の調査研究の成果を知る機会、また自身の業務改善のきっかけとなる機会でもありますので、是非ともしばしの時間を作っていただき、同志の発表をご覧いただければと思います。

どうぞよろしくお願いいたします。

衛生環境研究所長
水谷 淳

京都市における新型コロナウイルス感染症の発生動向調査

衛生環境研究所 管理課 疫学情報担当

〇的場 教起, 吉澤 徳一, 古川 寛, 伴埜 行則, 清水 英信

1. 緒言・目的

2019年12月31日, 中国湖北省武漢市より原因不明の肺炎症例クラスターが世界保健機関(以下, WHO)に報告された。2020年1月30日, 中国での症例数増加と日本を含む19箇国でのヒトからヒトへの感染が確認されたことから, WHOは国際保健規則における「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態」(PHEIC)に該当すると宣言し, 同年5月にこの感染症はCOVID-19と命名された。本邦では新型コロナウイルス感染症と呼ばれているこの感染症は, その後世界中に拡散し, 2021年1月18日現在, 世界の累計報告数は9556万例まで増加し, 1億例に迫ろうとしている。

世界中で新型コロナウイルス感染症(以下, COVID-19)の疫学調査が行われており, いくつかの特徴が指摘されつつあるが, 生活様式・年齢構成比等の異なる人間集団では流行様式が異なる可能性がある。よって, 最適な感染防止策も細部を異とする可能性がある。そこで本研究では, 本市の流行動態の特徴を把握し, 今後の感染症対策の一助とするため, 2020年に本市で報告されたCOVID-19症例をまとめ, 本市の発生状況を解析した。

2. 対象

本市においては, 2020年1月30日にCOVID-19の1例目が発生した。この1例目から同年12月31日までに報告されたPCR検査陽性例(以下, 陽性者。)

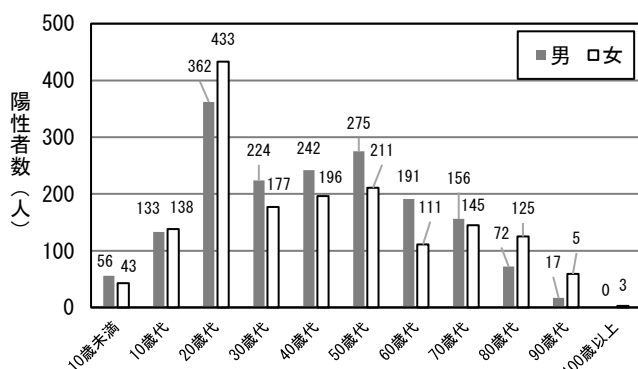


図1. 本市のCOVID-19発生者数及び罹患率(性別・年齢階級別)

3,369例を, 2021年1月28日現在の情報に従って集計した。

3. 結果

(1) 転帰と罹患率, 致命率(致命割合)

2021年1月28日現在で判明している転帰は, 退院が3091例(91.7%), 死亡が49例(1.45%), 入院勧告中または転帰不明が229例(6.80%)であった(表1)。

本市の推定人口(2020年10月1日時点)は146万人で, この人口から算出した罹患率は0.231%であった。つまり, 本市人口500人あたり年間約1人が検査によって陽性と判明したことになる。

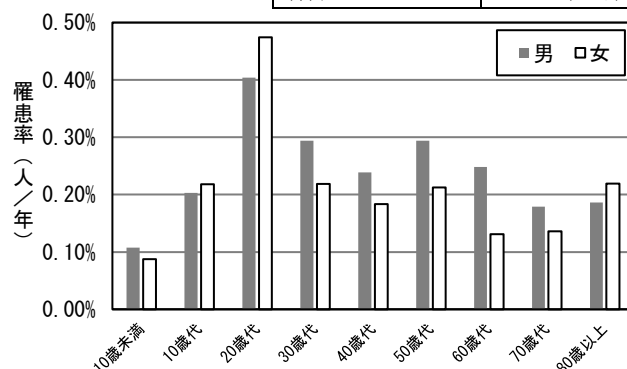
罹患率を年齢階級別にみると, 10歳未満及び30~70歳代で男性の罹患率が高く, 特に60歳代では男性の方が約1.9倍高かった。その一方で, 20歳代及び80歳以上では女性の方が多かった。また, 20歳代は男女ともに0.4%以上と最も高かった(図1)。

表1. 本市で発生したCOVID-19症例の転帰(2021年1月28日現在)

転帰	報告数
退院	3091 (91.7%)
死亡	49 (1.45%)
入院勧告中 または転帰不明	229 (6.80%)
合計	3369 (100%)

表2. 本市のCOVID-19陽性者の死亡例の詳細(2021年1月28日現在)

	報告数
基礎疾患あり	37 (75.5%)
原死因がCOVID-19	34 (69.4%)
両方を満たす	29 (59.2%)
合計	49 (100%)



1.22%であった。また、本研究の対象症例 3,369 例のうち、2021 年 1 月 28 日までに判明している死亡例は合計 49 例であり、致命割合は 1.45%だった（2021 年に入ってから転帰が判明した症例を含むため、観察期間内に死亡が観察された場合のみを対象とする致命率ではなく、致命割合とした。）。

致命割合を性別・年齢階級別にみると、死亡例全てに占める男性の割合は 42.9%（21 例）で、70 歳代では男性が多く、80 歳代以上では女性が多かった（図 2）。また、致命割合は性別に関係なく年齢が上がるごとに増加し、90 歳代では男女ともに 20%を超えていた。

なお、この死亡例 49 例のうち、基礎疾患があると報告された例は 37 例（75.5%）、原死因が COVID-19 である例は 34 例（69.4%）、基礎疾患があり原死因が COVID-19 である例は 29 例（59.2%）であった（表 2）。

(2) 診断日数・入院勧告期間

発症日から陽性者として報告された日までの日数（以下、診断日数。）の中央値は 4 日（四分位

範囲 2-6 日）であった。

本研究の対象症例 3,369 例のうち、2021 年 1 月 28 日時点で退院（死亡退院を除く）している症例が、発症日から入院勧告が解除された日までの日数（以下、入院勧告期間。）の中央値は 11 日（四分位範囲 10-14 日）であった。

入院勧告期間を性別・年齢階級別にみると、60 歳以上の男性は女性より中央値が 2-2.5 日延長していた（図 3 及び表 3）。

また、死亡例において、発症日から死亡が確認された日までの日数の中央値は 14 日（四分位範囲 9-20 日）であった。

(3) 症状

厚生労働省指定の新型コロナウイルス感染症届出様式に記載されている症状のうち、本市で報告があったものは多い順に発熱、頭痛、咳、全身倦怠感、嗅覚・味覚障害、下痢、肺炎、嘔気／嘔吐、結膜炎であり、上記以外で全体の 5%以上の頻度で報告があったものは咽頭痛、鼻汁、鼻閉、関節痛、痰、悪寒、食欲不振、息切れ、筋肉痛だった（図 4）。

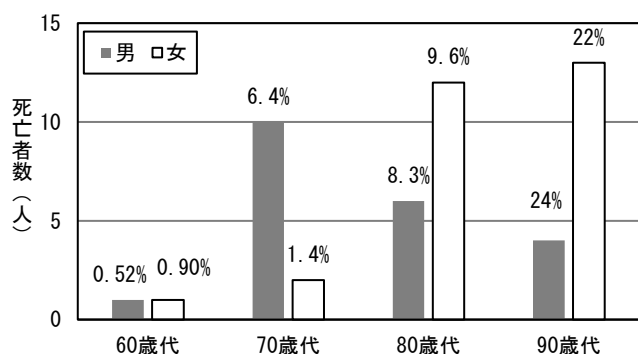


図 2. 本市の COVID-19 死亡者数と致命割合（性別・年齢階級別）
カラムの高さで死亡者数、カラム上に致命割合を示した。

表 3. 本市の COVID-19 陽性者の入院勧告期間

	男	女
10 歳未満	10 日 (10-10 日)	10 日 (10-10 日)
10 歳代	10 日 (10-11 日)	10 日 (10-11 日)
20 歳代	10 日 (10-11 日)	10 日 (10-12 日)
30 歳代	10 日 (10-13 日)	10 日 (10-13 日)
40 歳代	11 日 (10-14 日)	10 日 (10-12 日)
50 歳代	12 日 (10-16 日)	11 日 (10-14 日)
60 歳代	14 日 (10-19 日)	12 日 (10-17 日)
70 歳代	17 日 (11-22.5 日)	13 日 (10-19 日)
80 歳以上	18 日 (13-25 日)	16 日 (11-25 日)

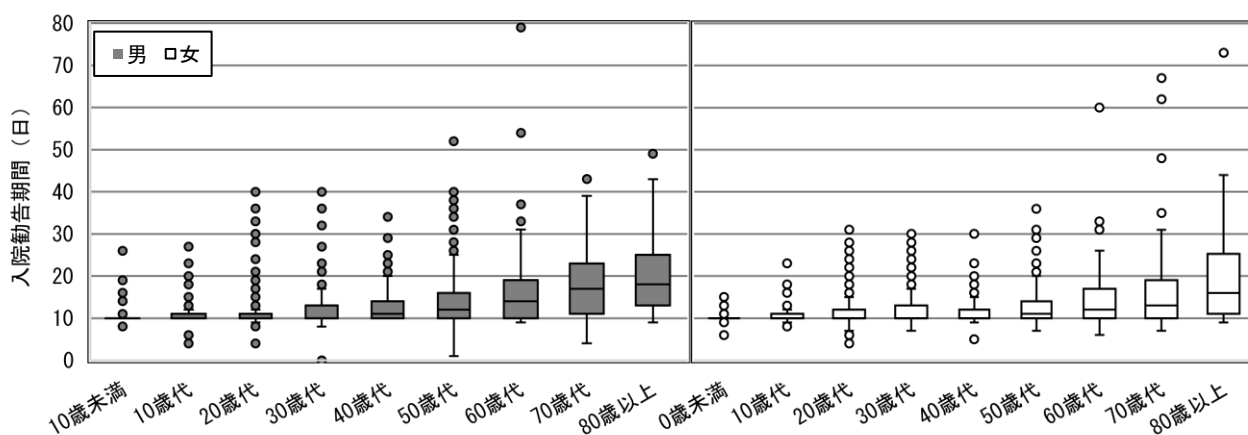


図 3. 本市の COVID-19 陽性者の入院勧告期間（性別・年齢階級別）

季節性インフルエンザではほぼ見られず、新型コロナウイルス感染症では時に認められる症状として、嗅覚・味覚障害が指摘されている⁽¹⁾。そこで、嗅覚・味覚障害についてさらに詳細な解析を行った。

嗅覚障害または味覚障害のあった症例 977 例のうち、この両方を訴えたものは 22 例で、嗅覚障害のみは 468 例、味覚障害のみは 487 例であった。

性別・年齢階級ごとで比較すると、嗅覚または味覚障害があった陽性者の割合は 10～30 歳代が 30～50% 程度で最も多く、また 40 歳代を除く全ての年齢階級で女性の方が高かった。特に、10～30 歳代の女性では、それぞれ半数以上が嗅覚・味覚障害を訴えた (図 5)。

また、報告時点で症状がなかった陽性者 (以下、無症候陽性者) は 510 例で、陽性者全体の 15.1% であった。

無症候陽性者の割合を年齢階級別でみると、50 歳代を除く全年齢階級で女性の方が高く、また男女ともに 10 歳未満で最も多かった (図 6)。

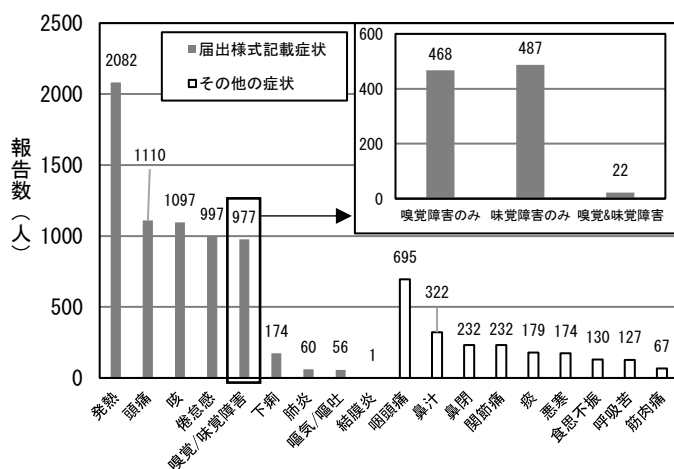


図 4. 本市の COVID-19 陽性者における症状ごとの報告数
嗅覚または味覚症状の内訳を内図 (右上) に示した。

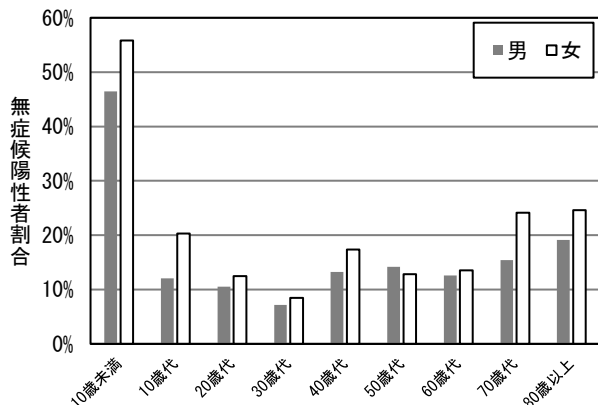


図 6. 本市の COVID-19 無症候陽性者の割合 (性別・年齢階級別)

(4) 新規陽性者数と致命割合の推移

1 日の新規陽性者数について 7 日間ごとの移動平均をみると、4 月 12 日に第一のピーク (7.57)、8 月 23 日に第二のピーク (22.9)、12 月 31 日にその後も増加し続ける第三のピーク (70.7) と 3 つの流行期がみられた (図 7)。なお、第三のピークはその後、1 月 28 日に 92.9 を記録している)。

致命割合の 7 日間ごとの移動平均をみると、4 月 11 日に初めての死亡者が報告されて以降は上昇し、6 月 11 日には 6.43% まで上がったが、以後は減少に転じ、8 月以後はほぼ一定となった (図 7)。

(5) 流行時期ごとの性別・年齢比

前項の結果より、期間を区切って第一波並びに第二波、第三波を定義し、解析を行った (表 4)。

流行時期ごとの陽性者の年齢階級別割合を図 8 に示す。第一波では 60 歳以上の高齢層が全体の 40% 以上を占め、20 歳代以下の若齢層は約 20%

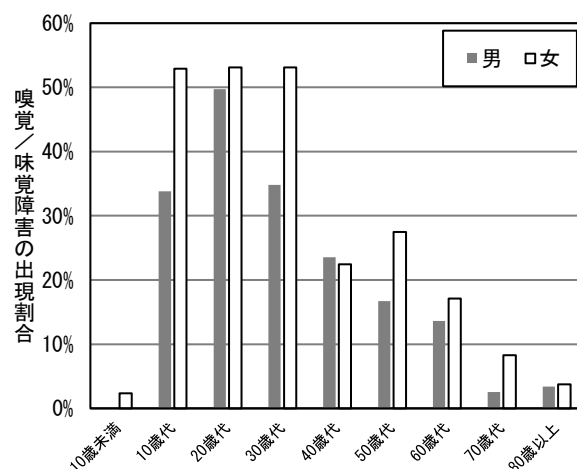


図 5. 本市の COVID-19 陽性者の嗅覚または味覚障害出現割合

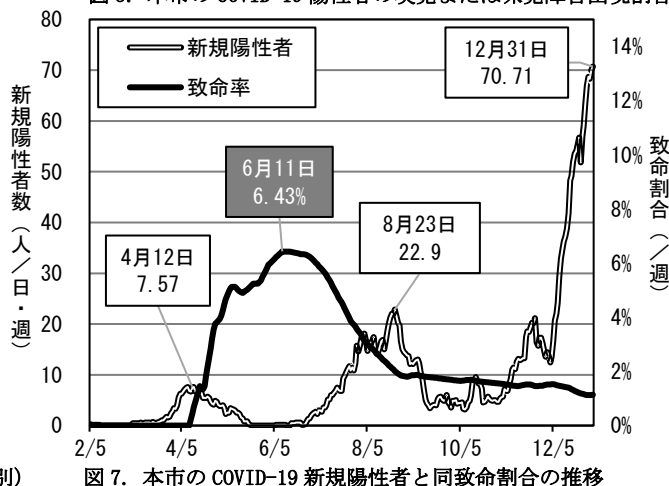


図 7. 本市の COVID-19 新規陽性者数と同致命割合の推移

程度だったが、第二波では逆に 20 歳代以下の若年齢層が 40%以上となり、60 歳以上の高齢層が 20%以下となった。第三波では両者がともに 30%程度となった。また、人口比率補正後の男女比は、第一波が 47.4%と男性の方が少なかったのに対し、第二波は 56.6%、第三波は 53.4%と男性の方がわずかに多かった。

また、月ごとの陽性者の年齢構成比をみると、第一波初期である 3 月から 5 月にかけて、30 歳未満の割合が減り 60 歳以上の割合が増えていた。第二波と第三波でも 6 月から 12 月にかけて、一貫して 30 歳未満の割合が減り 60 歳以上の割合が増えていた（図 9）。

(6) 流行時期ごとの診断日数・入院勧告期間

診断日数は、第一波では中央値 6 日（四分位範囲 2-8 日）であったが、第二波・第三波ではどちらも中央値 4 日（ともに四分位範囲 2-6 日）まで減少した（図 10）。

入院勧告期間は、第一波では中央値 21 日（四分位範囲 16-26 日）だったが、第二波・第三波では

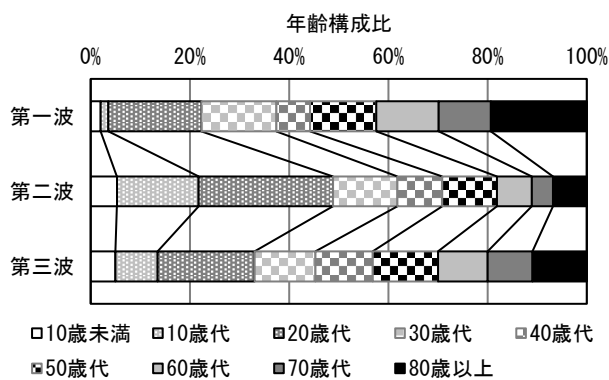


図 8. 本市の COVID-19 陽性者の流行時期ごとの年齢構成比

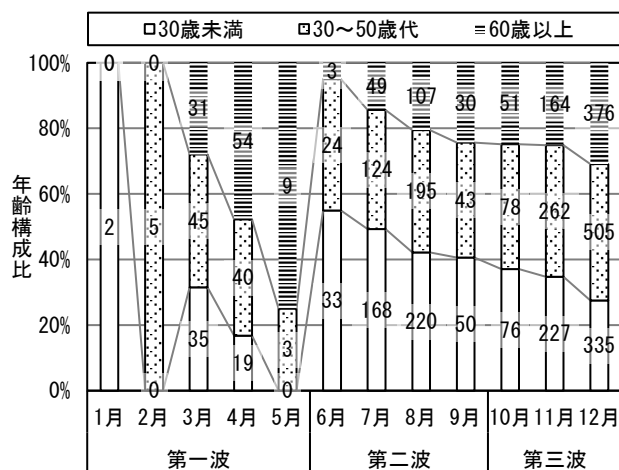


図 9. 本市の COVID-19 陽性者の月ごとの年齢構成比

漸減して、それぞれ 11 日（四分位範囲 10-14 日）、10 日（四分位範囲 10-13 日）となった（図 10 及び表 5）。

4. 考察

まず、COVID-19 の発生ピークは年をまたいでおり、本稿執筆時点（2021 年 1 月 28 日）での 2021 年累計報告数は 2374 例あり、仮にこれを年間通じての罹患率に直すと 2.11%、実に 2020 年の罹患率の 9 倍に及ぶ。2021 年の陽性者における死亡例も既に 19 例（2020 年に報告された陽性例が 2021 年に入ってから死亡した例と合計すると 28 例。2020 年の症例とあわせると合計 69 例。）に達しており、第三波の本体は 2021 年 1 月にある。

よって、今回の解析は本市の COVID-19 の発生動向について、部分的な示唆を与えるに留まる点を指摘しておく。

(1) 罹患率

2020 年の本市の罹患率は 0.231%で、全国の罹患率 0.186%より 1/4 ほど高かった⁽²⁾。本市の人

表 4. 本研究の COVID-19 流行時期の定義

	始端	終端	報告数
第一波	1 月 1 日	5 月 31 日	248
第二波	6 月 1 日	9 月 30 日	1016
第三波	10 月 1 日	12 月 31 日	2105

表 5. 本市の COVID-19 の流行時期ごとの診断日数及び入院勧告期間

	診断日数	入院勧告期間
第一波	6 日 (2-8 日)	21 日 (16-26 日)
第二波	4 日 (2-6 日)	11 日 (10-14 日)
第三波	4 日 (2-6 日)	10 日 (10-13 日)
全体	4 日 (2-6 日)	11 日 (10-14 日)

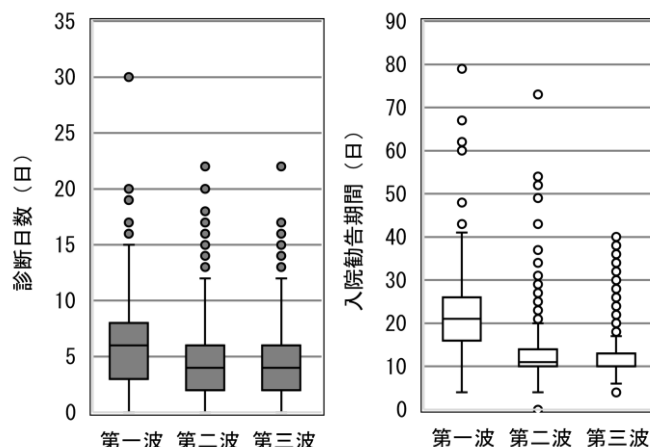


図 10. 本市の COVID-19 陽性者の診断日数及び入院勧告期間

口 10 万人あたりの新規陽性者の推移を全国と比較すると、全体としては似た傾向を示しているものの、細部は異なっていた。第一波及び第二波は全国より早めに流行が始まり、第二波では全国の流行が収束しはじめてから本市の流行が本格化し、8月23日にピーク(1.56)を迎えた(図11)。第三波では10月15日(0.65)と11月23日(1.44)の小ピークの発生と減少を経て、最終的に全国を上回る増加を見せた(12月31日時点では4.82だが、2021年1月28日には6.28まで増加している)。この小ピークは、複数段階のクラスターを経て流行に至ったことを示唆すると思われる。

本市と人口または人口密度に近い都市、ないしある程度以上の流行があった都市の罹患率と致命率を表6に示した。神戸市などの人口規模に近い他の都市よりは罹患率は低いが、熊本市などの人口密度に近い他の都市よりは高い水準であったと言える。

COVID-19は、クラスターを形成する性質から人が集まる場所、たとえば都市部に集中して発生しやすいと考えられる。本市は都市部などの中心地に昼間人口が集中する一方で、人口密度の低い地域が広大であるという特徴があるので、見かけの罹患率が低くなる可能性がある。だが、この点を考慮し、似たような特徴のある神戸市と比較しても罹患率が同程度であった。このことから、2020年の段階では表6に示す東京都や大阪市などの感染拡大が危険視されていた他都市と比較して、突出して感染

が拡大していたとは考えにくい。しかし、小規模とはいえ流行があったことは確実であり、69名以上の人命が失われたことは、決して看過できない事実である。

なお、東京都において、流行初期の陽性者は若年層の割合が大きく、流行終期に向かうにつれて高齢層の割合が増大することが観察されている⁽³⁾。これは、行動範囲・頻度が大きい若年層の間でまず流行が起こり、その後、行動範囲・頻度が小さい高齢層へ感染が波及し、そこで流行が終了する傾向があるためと推測される。本市においても同様の傾向が観察されており(図9)、流行初期に起こる若年層での感染拡大を早期に阻止できれば、致命率の高い高齢層へ感染が波及することを防ぐことができるかもしれない。

ここで、本市と全国の陽性者数を性別・年齢階級ごとの人口比率で補正して比較すると、本市は男女ともに20～40歳代の割合が全国より少なく、それ以外が全国より多い(図12)。これは、本市では教育機関や高齢者福祉施設で発生した症例が比較的多いことに関連する可能性がある。

本市は人口規模の割に高齢人口が多く、隣接する都市圏と比べると高齢化が進んでいる。こうし

表6. 2020年における各都市のCOVID-19の罹患率及び致命率

	人口(10万人)	面積(km ²)	人口密度(人/km ²)	陽性者数	死亡者数	罹患率	致命率
京都市	14.6	828	1770	3369	41	0.231%	1.22%
神戸市	15.2	557	2730	3419	74	0.225%	2.16%
熊本市	7.39	390	1890	1094	20	0.148%	1.83%
東京都	140	2190	6380	60177	667	0.430%	1.11%
大阪市	27.5	225	12200	14221	315	0.517%	2.22%
全国	1260	378000	334	233785	3790	0.186%	1.62%

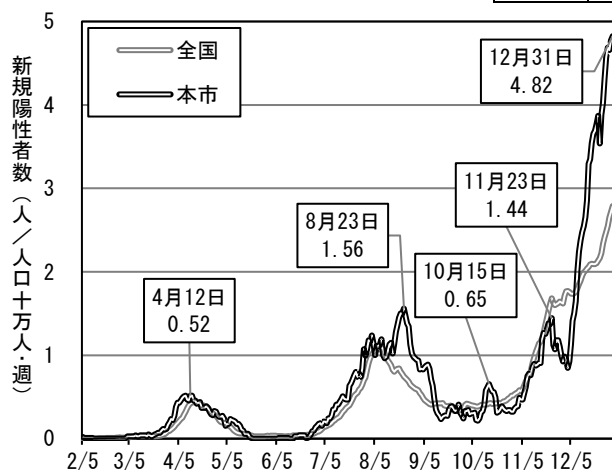


図11. 本市と全国の人口10万人あたりCOVID-19新規陽性者数

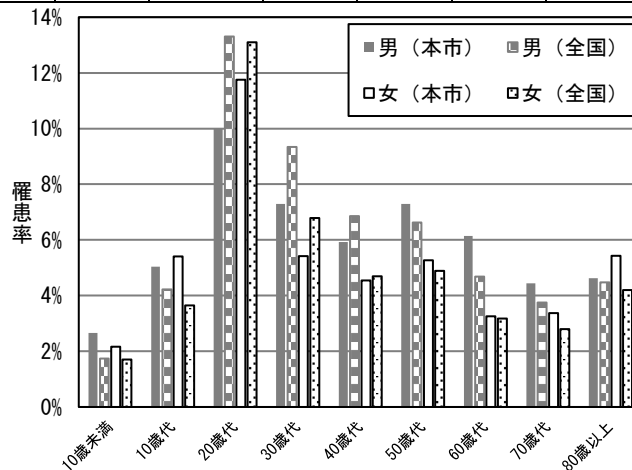


図12. 本市と全国におけるCOVID-19の性別・年齢階級別罹患率

た事情から、本市はこれまでマスメディアで喧伝されてきた繁華街よりも、教育機関における発生に注視することが有効かもしれない。それにより、全国よりも発生が多く、かつ致命率の高い年齢層が利用する高齢者福祉施設への感染の波及を阻止できる可能性がある。

(2) 致命割合

2020 年の本市の致命率は 1.22% で、全国及び人口規模の近い神戸市、人口密度の近い熊本市などと比較すると低かった（表 6）。また、少なくとも 2020 年 9 月 27 日までの段階で、2012 年から 2020 年までの死亡数より推定された 95% 片側予測区間を超える死亡（いわゆる超過死亡）は、京都府では認められなかったと報告されている⁽⁴⁾。このため、COVID-19 による直接的ないし間接的な影響によって、死者が過去 10 年平均の 5% を超えて格別増加したとは考えにくい。

本市の性別・年齢ごとの致命割合を全国と比較すると、全国では 80 歳以上の男性の致命割合が女性と比較して約 8 割高いが、本市ではその性差が見られなかった。また、全年齢層を合計した致命率は、全国では男性 1.54%、女性 1.21% と男性の方が高かったが、本市では男性 1.22%、女性 1.71% とむしろ女性の方が高かった（図 13）。

全国と本市の 80 歳以上の人口比率はほぼ同じだが、本市の 80 歳以上女性の罹患率は全国よりやや高く、相対的に高齢女性の症例は多いといえる。それにもかかわらず、全国と異なり本市の女性の致命割合が高いのは、女性の方が長生きするため 80 歳以上の人口は女性の方が多いので、高

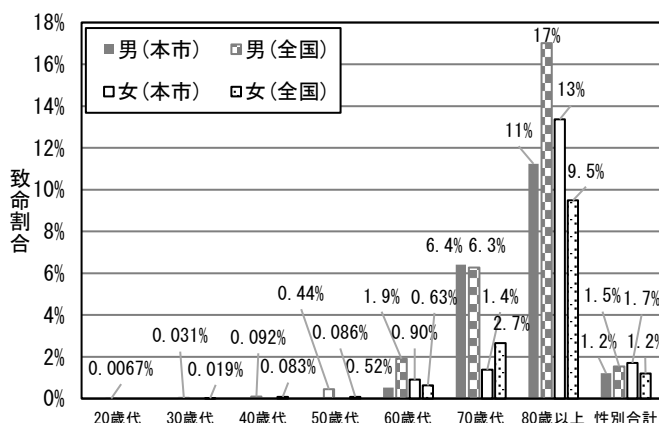


図 13. 本市と全国の COVID-19 の性別・年齢階級別致命割合

齢化が進んでいる本市の死亡者数は女性に偏っている可能性、80 歳以上の男性はそもそも数が少ないため生存バイアスがある（COVID-19 が高リスクとなる男性はもっと若いうちに別の理由で既に亡くなっている）可能性などが挙げられる。

本市の致命割合の推移を全国と比較すると、全国と似た推移をたどっているが、7 月初旬には 6% を超過しており、全国よりやや高い水準であった時期もある（図 14）。このことから、本市では潜在的に死者が続発する危険性をはらんでいると推測される。事実、前述のように年明けから死亡例が相次いで報告されており、医療体制へ過負荷がかかれば雪崩のように死者が増加する危険があると思われる。

(3) 診断日数

診断日数は概ね一定であったが、第一波のみ 2 日ほど長い傾向があった（図 10 及び表 5）。第一波の頃には PCR 検査の体制が整っていなかったが、その後、検査体制の整備とともに診断が迅速化したことと関連していると思われる。

(4) 入院勧告期間

まず、この値は発症日を起点としているため、真の入院期間より、むしろ有症期間に関連していることを強調しておく。

女性では 60 歳以上の入院勧告期間は 1-4.5 日長かったのに対し、男性では 3-7 日長かった（図 3 及び表 3）。よって、60 歳以上の患者は 60 歳未満の患者より有症期間が延長しており、特に男性で長い傾向にあると示唆される。

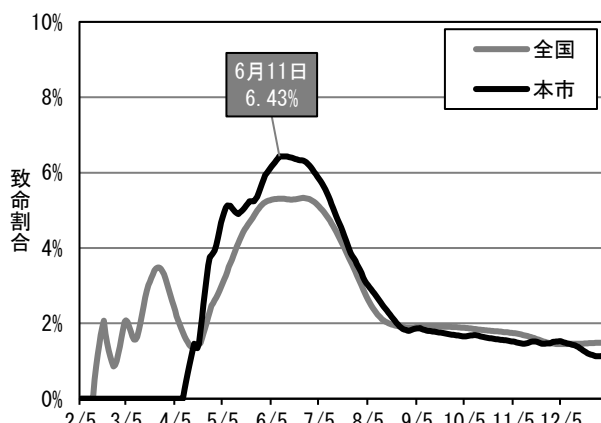


図 14. 本市と全国における COVID-19 陽性者致命割合の推移

高齢の男性は高リスクであることが指摘されており、また軽症例は1週間程度で軽快するが、10日前後から中等度または重症例へ移行することが指摘されている⁽⁵⁾。本市においても高齢の男性で入院勧告期間は長く、重症化する傾向にあることが示唆される。入院勧告期間はCOVID-19の重篤さ以外にも、高齢者に多い持病や本人の希望などにも影響を受けるが、女性と比較しても男性の方が長いことから、ある程度の確度をもって男性のリスクは高いといえるだろう。

また、第一波では入院勧告期間は中央値21日だったが、第二波以降は11日以下と半減している。厚生労働省は5月29日付で退院基準にかかる通知を発出しており、必ずしもPCR検査によって二度の陰性を確認（いわゆる陰性確認）しなくてもよいとした。この時期が第一波と第二波の境界とほぼ一致するため、第一波で長く入院していたのは退院基準によるものが大きいと思われる。他の要因としては、体制が整う前であったため重症例に限って検査がされていた、知見が限られていたために経過観察の期間を長めにとっていた、などが考えられる。いずれにせよ、第一波で特別、長期の入院を必要とするほど重篤な患者が多かったとはいえない。

(5) 症状

本市で報告された症状の頻度と、国内の積極的疫学調査を国立感染症研究所（NIID）がまとめた結果⁽⁶⁾または米国疾病予防管理センター（CDC）に報告された症例⁽⁷⁾と比較した（図15）。

まず、NIIDの結果から、発症時にはなかった症状が後から出現することはしばしばあることが分かる。そのため、それぞれの結果が発症時の状況なのか（普通、我が国の発生届による報告はこれにあたる。）、ある程度時間が経ったものなのかを考慮する必要がある。加えて、NIIDの結果は多くの検査結果が揃っていて、入院後退院した例に限られているため、重症例が多く症例数は少ないこと、CDCの結果は5月末までの流行初期の集計であることを加味しなければならない。

それらを踏まえたうえで、本市の結果をみると、嗅覚障害と味覚障害、倦怠感、NIIDの全経過の結果に類似しているが、息切れと嘔吐、下痢は発症時の結果に近い。よって本市の症状の聴取は、嗅覚障害または味覚障害が出現するほど発症後時間が経っているが、息切れや消化器症状が出現するほど遅くはない時期に実施されたものと推測される。

倦怠感についてはCDCで集計されていないが、本市とNIIDの全経過の割合は比較的近かった。また、本市の頭痛はCDCの結果と同程度に多く、NIIDの結果より2倍近く多かった。このふたつの症状は軽症例で多くみられる症状とみなせる可能性もあるが、患者から聴取する際に大きく主観に影響され、なおかつ非特異的な症状でもあり、診断的な価値は少ないと思われる。

また、消化器症状と筋肉痛は本市でもNIIDの結果でも少なく、CDCでは高率に認められ、人種的な差があることが示唆される。

本市において、嗅覚・味覚障害は10～30歳代の比較的若い世代で多くみられた（図5）。若年層は軽症で治癒することが多く、COVID-19に感染していることに気づかず、高齢者などの高リスクグループに感染をさせてしまっているのではないかとされている。COVID-19に特徴的なこの症状をきっかけとして、積極的疫学調査に資することも可能かもしれない。ただし、前述のとおり、NIIDの報告では嗅覚・味覚障害が発現するのは発症後

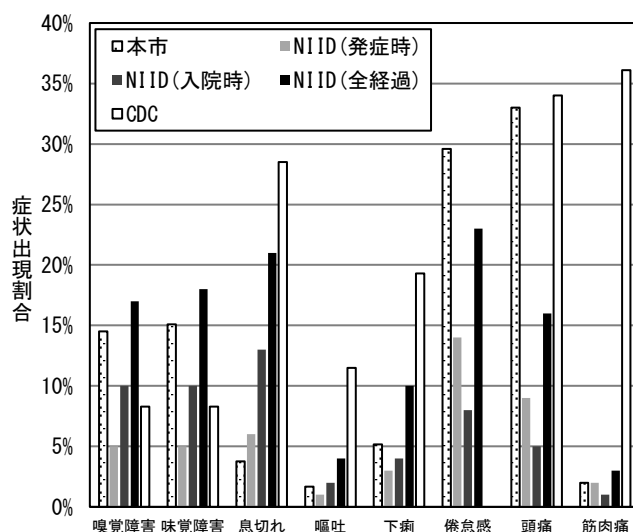


図15. 本市とNIID、CDC集計のCOVID-19の症状出現割合
倦怠感については、CDCでは集計対象に含まれていない。

のことが多く、嗅覚・味覚障害が観察されたときには既に周囲に感染を広げた後である可能性があることは留意する必要がある。

同様に、70歳以上では嗅覚・味覚障害の出現は少なかったが、高齢の患者において、見かけは健康に見えても実際には重度の低酸素血症になっており、重症化した時の発見が遅れる症例（いわゆる happy hypoxia）が報告されている⁽⁸⁾。嗅覚・味覚障害は発症後に現れる可能性はあるが、COVID-19特有の症状とされ、少なくとも本市では息切れより多く報告されていることから、高齢者に限って言えば、この症状を目安に不慮の病死を阻止できる可能性がある。

なお、本市の無症候陽性者は全体の15%で、NIIDの調査における14%とほぼ一致するが、CDCでは4%と報告されている。COVID-19は積極的疫学調査が行われているため、発症前に検査陽性となることが多く、本研究ではその場合も無症候陽性者とみなした。本来ならば、全経過において無症候である症例を無症候陽性者とせねばならないため、実際のそれはもっと少ないと推定される。よって、どちらかといえばCDCの結果が実態に近く、全経過の情報が集まれば、本市の無症候陽性者の割合もCDCの結果に近づくのではないと思われる。

(6) 流行時期

本研究では、新規陽性者数の推移によって第一波～第三波を定義した。しかし、年齢構成比の推移（図9）を見ると、第二波及び第三波は、連続して推移しているようにも見える。また、新規陽性者数の推移をみると（図7）、第一波と異なり、第二波は新規陽性者数がゼロ近くまで減少しきらずに第三波に移行している。今回は便宜的に第二波と第三波を区分したが、これらの観点からこのふたつのピークはふたつの流行が重なりあったものではなく、不可分のひと

つの流行である可能性があり、2020年6月～2021年2月流行期として扱う方が適切かもしれない。

(7) 積極的疫学調査の評価

「新型コロナウイルス感染症患者に対する積極的疫学調査実施要領」⁽⁹⁾には、「感染経路の特定できない報告例（リンク不明例）の割合が高まり、検査数の増加のみならず陽性割合が増加している場合には、地域における潜在的な流行状態の発生によってクラスター発生のリスクが高まっており、クラスター対策上の重点地域と考えられる場合がある。」とある。

つまり、新規陽性者中のリンク不明例割合（以下、リンク不明例割合。）の増加及びPCR検査数中の陽性割合（以下、検査陽性割合。）の増加は、積極的疫学調査で発見できていない陽性者またはクラスターの存在を示唆しているとされる。参考までに、WHOは検査陽性割合5%を maximum recommended positivity としていることから、5%未満を維持すること、すなわち、それだけのPCR検査を行うことを推奨しているらしい⁽¹⁰⁾。

京都府のホームページで公開されているリンク不明例割合と検査陽性割合の推移をみると、リンク不明例割合は20～60%程度で安定していなかったが、12月ごろから40%前後に収束していた（図16）⁽¹¹⁾。検査陽性割合は、第二波と第三波の発生に先駆けて増加しており、特に年末年始にかけては10%を超過していた。以上より、第二波の時点で積極的疫学調査を行う能力は限界に近づいており、第三波では第二波を上回る感染拡大

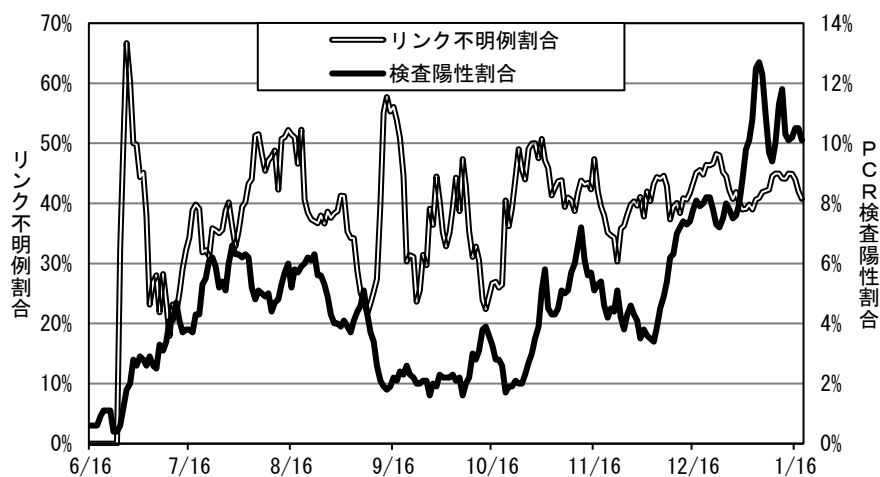


図16. 京都府におけるCOVID-19リンク不明例割合とPCR検査陽性割合の推移

によって積極的疫学調査は支障をきたしていたと推測される。執筆時点の 2021 年 1 月末には連日のように死者が報告されたことも、この感染拡大の結果であるのかもしれない。

今後の COVID-19 の発生動向は不明だが、再び夏期または冬期、その両方で流行する恐れがある。流行の間期にできる限りの備えをすることが、被害の拡大を防止するうえで重要であろう。

5. 総括

本市は、働き盛りの活発な若年人口が多い都市部としての性質を持ちながら、COVID-19 に対して脆弱な高齢人口の割合も多い。そのため、若年層と高齢層の罹患率が高く、他の都市よりも効率的に高リスクである高齢層へ感染が波及していると推測される。つまり、ひとたび流行が始まると効率的に感染は拡大し、医療崩壊とそれに続く死亡者数の増加といったカストロフィに至る潜在的な危険性は高いと思われる。

感染症対策にはワクチンや治療薬の開発も必要だが、それらによって感染を制御できるようになるまでは、封じ込めを行って感染拡大を防がなくてはならない。それが積極的疫学調査による感染者とその濃厚接触者の洗い出し及び隔離（措置入院）だが、流行の拡大にしたがって探知できていない症例が増加していたと懸念される。

感染が拡大しはじめたことを探知した時点で、既に感染者が多数発生している可能性が高く、積極的疫学調査も後手後手に回り、結果としてリソースが不足するという悪循環に陥る。限られたリソースで最大限の感染症対策を行うには、感染予防が至上であり、効率的な症例探知が求められる。

本研究は、本市における COVID-19 の発生動向の一端を明らかにした。本研究によって効率的な感染予防対策が行われ、COVID-19 からひとりでも多くの市民を守ることに繋がれば幸甚である。

6. 謝辞

本研究の調査にあたり、医療衛生企画課より多大な協力を受けた。多忙を極めるなかで御協力いた

き、厚くお礼申し上げます。

7. 参考文献（以下、全て 2021 年 1 月 28 日参照）

- (1) Centers for Disease Control and Prevention, “Similarities and Differences between Flu and COVID-19”
<https://www.cdc.gov/flu/symptoms/flu-vs-covid19.htm>
- (2) 厚生労働省, 「新型コロナウイルス感染症の国内発生動向（速報値）」（令和 3 年 1 月 6 日 18 時）
<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000716059.pdf>
- (3) 東京都防災ホームページ, 「(第 31 回) 東京都新型コロナウイルス感染症モニタリング会議資料（令和 3 年 2 月 4 日）」
https://www.bousai.metro.tokyo.lg.jp/_res/projects/default_project/_page_/001/012/970/31kai/2021020404.pdf
- (4) 国立感染症研究所, 「我が国におけるすべての死因を含む超過死亡の推定」（2020 年 12 月）
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/from-idsc/493-guidelines/10070-excess-mortality-20dec.html>
- (5) Allyson, M. P. et al. (2020). Asymptomatic transmission of covid-19. *BMJ*, 371.
<https://www.bmj.com/content/371/bmj.m4851>
- (6) 国立感染症研究所, 「新型コロナウイルス感染症における積極的疫学調査の結果について（第 2 回）」（2020 年 10 月 5 日時点）
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2488-idsc/iasr-news/9994-490p01.html>
- (7) Erin, K. S. et al. (2020). Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance – United States, January 22–May 30, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*, 69(24), 759–765.
<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6924e2.htm>
- (8) Tobin, M. et al. (2020). Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. *Am J*

前処理に DigiPREP を用いた ICP-MS による清涼飲料水中のヒ素、鉛の分析法の検討

生活衛生部門 下野 佳奈

1 はじめに

清涼飲料水中のヒ素、鉛の成分規格は、食品衛生法により規定されている。これまで当所では、マイクロウェーブ分解装置を用いて試験溶液を調製し、ICP 発光分析装置により測定する方法を採用してきた。しかし、我々が所有するマイクロウェーブ分解装置は一度に処理できる検体数が多くない(最高 9 検体)ため、多数の検体を検査するにはサイクルを増やす必要があった。今回、前処理にかかる時間を短縮し、また試料量や使用する試薬量を減らしてより効率的に検査が行えるよう、一度に多数の検体(最高 48 検体)を処理できるヒートブロック式加熱分解装置(DigiPREP)と、より高感度な検出を行える ICP 質量分析装置(ICP-MS)を使用した測定法について検討した。

また、ここで検討した方法について、食品中の有害物質等に関する分析法の妥当性確認ガイドラインについて(以下「ガイドライン」という。)¹⁾に従って妥当性評価を行ったので報告するものである。

2 方法

2.1 試料

清涼飲料水を全国清涼飲料連合会による清涼飲料品目分類を基に表 1 のとおり分類し、試験に供した。

表 1 試料の種類

	カテゴリー	試料
1	茶系飲料	緑茶
2	コーヒー飲料	無糖コーヒー
3	果汁飲料	100%オレンジジュース
4	炭酸飲料	コーラ
5	スポーツ飲料 1	OS-1
6	スポーツ飲料 2	ダカラ

2.2 試薬及び試験器具

ヒ素標準原液：1000 ppm(富士フイルム和光純薬)

鉛標準原液：1000 ppm(富士フイルム和光純薬)

硝酸：超高純度試薬 1.42(関東化学)

内部標準原液：ICP-MS 用内部標準 6 成分混合溶液(各 1000 ppm, GL Science)

50 mL チューブ：Digi TUBEs(GL Science)

フィルター：DigiFILTER(孔径 1 µm, GL Science)

15mL チューブ：ノンメタルチューブ(labcon)

2.3 装置

ヒートブロック式加熱分解装置：DigiPREP(GL Science)

ICP-MS：ICPMS-2030(島津)

オートサンプラー：AS-10(島津)

2.4 標準溶液の調製

2.4.1 検量線用及び添加用標準溶液

食品衛生法施行規則により、ミネラルウォーター類以外の清涼飲料水の重金属に関する試験法(以下、「公定法」という。)では、ヒ素および鉛は検出されないこととなっており、その検出下限値はヒ素 0.2 mg/L(三酸化二ヒ素として。ヒ素に換算すると、0.1514 mg/L となる)、鉛 0.4 mg/L とされている。標準原液を硝酸(1+99)で希釈し、ヒ素 1.5 mg/L、鉛 4 mg/L に調製したものを混合標準原液とした。

試験溶液の希釈倍率を考慮し、公定法における検出下限値の 1/10 濃度から 2 倍濃度までが測定できるように検量点を設定した(表2)。

各検量線用溶液は、混合標準原液に超純水を加え 1 mL に調製後、試験溶液と同様の前処理を行い、最終溶液量を 50 mL とした。

表 2 検量点濃度

測定 元素	標準液濃度(µg/L)						
	検量点 0	1	2	3	4※	5	6
As	0	0.3	0.75	1.5	3	4.5	6
Pb	0	0.8	2	4	8	12	16

※公定法におけるヒ素の検出下限値付近、鉛の検出下限値

2.4.2 内標準溶液

内部標準原液を硝酸(1+99)でガリウム、タリウムがそれ

ぞれ 1 mg/L となるように希釈したものを内標準液とした。

2.5 試験溶液の調製

試料 1.0 g を 50 mL チューブに正確に秤量し、硝酸を加えた。使い捨ての時計皿を被せて DigiPREP で 105℃ まで昇温後、一定時間の加熱を行った。容器を取り出し、室温になるまで放冷した後、内標準液 0.5 mL を添加し、超純水で 50 mL に定容した。これをフィルターで吸引ろ過したものを試験溶液とした。

なお、試験溶液は 15 mL チューブに移して測定を行った（オートサンプラーで 50 mL チューブは 8 本まで、15 mL チューブは 60 本まで同時測定できるため）。

2.6 ICP-MS 測定条件

調製した試験溶液を、表3 に示した条件で ICP-MS を使用し測定した。

表 3 測定条件

測定元素	As	Pb
高周波パワー (kW)	1.20	1.20
サンプリング深さ (mm)	6.5	5
プラズマガス (L/min)	8	8
補助ガス (L/min)	1.1	1.1
キャリアガス (L/min)	0.7	0.7
混合ガス (L/min)	0	0
セルガス (mL/min)	3	6
セル電圧 (V)	-15	-21
ペリポンプ回転数 (rpm)	60	20

測定元素	質量数	内標準	積分時間	測定回数
As	75	Ga	4 s	3 回
Pb	208	Tl	0.5 s	

2.7 妥当性評価試験

ガイドラインに従い、分析者 1 名が 1 日 2 併行で 5 日間分析する枝分かれ試験を行い、選択性、真度、併行精度及び室内精度を評価した。添加の濃度に関しては、公定法における検出下限値から、ヒ素 (As として) 0.15 mg/L、鉛 0.4 mg/L とした。

選択性については、ブランク試料に定量値の正の誤差要因となりうる信号があった場合、その信号強度が添加濃度

に相当する信号強度の 1/10 未満で適合とした。真度、併行精度、室内精度については表 4 の目標値を適合基準とした。

表 4 ガイドラインに基づく目標値

選択性 (%)	真度 (回収率) %	併行精度 (RSD%)	室内精度 (RSD%)
-10<, <10	90~110	15>	15>

3 検討

3.1 硝酸濃度について

福岡市保健環境研究所の岩佐らの方法に倣い検体量は 1.0 g とした²⁾。糖分の多い検体(コーラ) 1.0 g に対し硝酸量を、1 mL (最終濃度 2%)、3 mL (最終濃度 6%)、5 mL (最終濃度 10%)、7 mL (最終濃度 14%) のそれぞれで非加熱の検量線を使用して比較したところ、酸濃度が上昇するにつれヒ素の濃度が減少する傾向が認められた。これは、検量線との酸濃度の差が原因と考えられた。そのため、検量線の酸濃度を試験溶液と合わせたところ、減少傾向は緩和された(表 5)。また、硝酸 1 mL では夾雑物の分解が完了していない可能性が考えられたため、機器への負担も考慮し (ICP-MS の推奨酸濃度は 2.5 % 程度)、硝酸添加量は 2.5 mL (最終濃度 5%) とした。

表 5 硝酸濃度と回収率の変化

回収率 (%)		
硝酸%	検量線硝酸 2%	検量線硝酸%一致
2%	110.9	110.9
6%	103.2	110.4
10%	99.2	109.5
14%	96.0	108.2

3.2 加熱時間について

DigiPREP での加熱時間を 15 分、30 分、60 分で比較したところ、回収率について大きな差がなかったため 15 分の加熱を採用とした(表6)。

3.3 時計皿について

加熱時の時計皿の有無について加熱時間 30 分、検量線加熱ありで比較したところ、回収率に差は認められなかった。また、放冷後時計皿に付着した水滴を容器内に戻した場合とそのまま除去した場合で、回収率に差は認められなかつ

た(表7)。

表 6 加熱時間と回収率の変化

	回収率(%)		
	15 min	30 min	60 min
緑茶 As	101	101	102
緑茶 Pb	101	101	101
コーラ As	107	104	108
コーラ Pb	100	98	101

表 7 時計皿の有無における回収率

	回収率(%)		
	皿あり(+水滴)	皿あり(-水滴)	皿なし
緑茶	100	101	102
コーラ	109	107	108

上記のことから、均等な加熱と異物の混入を避けるために時計皿は使用するが、時計皿に付着した水滴に関してはそのまま除去する形とした。

3.4 検量線用標準液の前処理

今回の検討中、検量線用標準溶液を試料溶液と同様に前処理を行わないとヒ素の回収率が大きくなるという現象が認められた(表8)。これは、加熱処理を行わない検量線用標準液中のヒ素は3価が多く、硝酸を加え加熱することにより検液中のAs(Ⅲ)がAs(Ⅴ)に酸化したことによる感度の差と考えられた³⁾。より正確なデータを得るため、検量線用標準液にも前処理を行うこととした。

表 8 検量線の加熱の有無による回収率の変化

	回収率(%)	
	加熱なし	加熱あり
緑茶	102.65	99.35
オレンジジュース	106.85	103.4

3.5 定容のタイミング

50mlに定容するタイミングについて、ろ過前とろ過後を比較したところ、ろ過後の定容では回収率にばらつきが認められた。ろ過作業時に喪失が起きていると考えられたため、定容後にろ過を行うこととした。

3.6 前処理手順

今回の検討から決定した前処理手順のフローチャートを図1に示す。

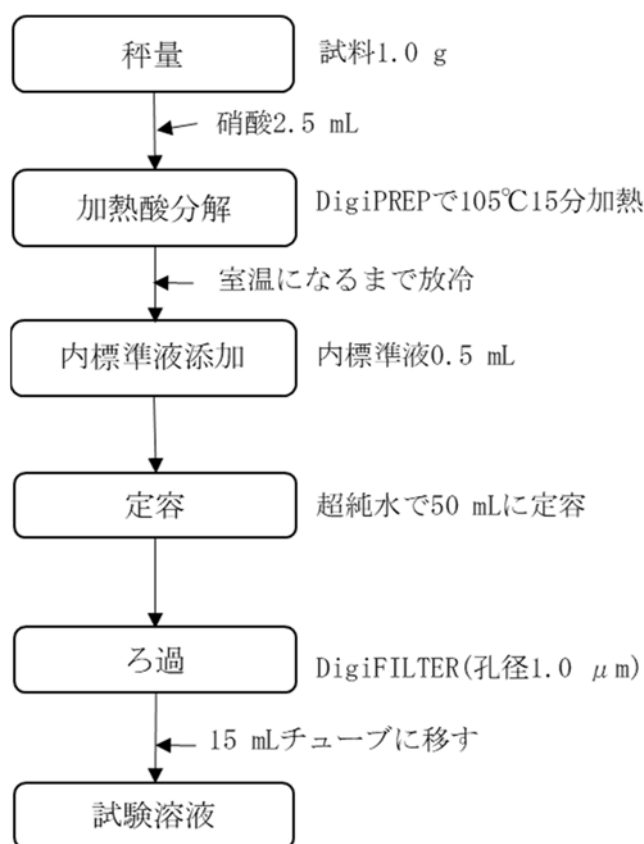


図 1 前処理手順のフローチャート

4 結果及び考察

4.1 選択性

ガイドラインに基づき選択性の評価を行った。検量点0にも信号が認められたため、ブランク試料の信号強度と検量点0の信号強度の差を定量値の正の誤差要因となりうる信号強度とし、(ブランク試料-検量点0の信号強度)/(添加試料-ブランク試料の信号強度)×100(%)の値で評価した。

結果、表9のとおり全試料についてヒ素・鉛ともに目標値に適合していた。

表 9 選択性確認結果

測定 元素	(%)					
	試料 1	試料 2	試料 3	試料 4	試料 5	試料 6
As	1>	1>	1>	1>	1>	1>
Pb	1>	1>	1>	1>	1>	1.1

4.2 真度

表 10 に妥当性確認結果を示した。真度は 100.29～107.47%であり、すべての試料でヒ素・鉛ともにガイドラインの目標値に適合していたものの、果汁飲料や炭酸飲料はヒ素の回収率がやや高い傾向にあった。これは、糖分などの炭化水素が増感現象を引き起こしているためと

推察され⁴⁾、今後糖分の多い検体を測定する場合にはその点に留意する必要があると考えられた。

4.3 精度

表10 のとおり、併行精度、室内精度ともに3以下におさまっており、すべての試料でヒ素・鉛ともにガイドラインの目標値に適合していた。

表10 分析法の性能評価結果

対象品目	対象元素	回収濃度平均値 $\mu\text{g/L}$ (n=5)	真度(回収率)%	併行精度(RSD%)	室内精度(RSD%)
1. 茶系飲料	As	3.0086	100.29	1.1	1.5
	Pb	8.1560	101.95	2.3	2.6
2. コーヒー飲料	As	3.0321	101.07	0.4	1.3
	Pb	8.0864	101.08	1.1	1.4
3. 果汁飲料	As	3.2240	107.47	1.2	1.3
	Pb	8.1292	101.61	1.9	1.5
4. 炭酸飲料	As	3.1516	105.05	0.5	1.3
	Pb	8.1061	101.33	0.8	0.7
5. スポーツ飲料 1	As	3.0463	101.54	0.7	1.2
	Pb	8.0823	101.03	0.6	0.5
6. スポーツ飲料 2	As	3.0581	101.94	1.0	1.3
	Pb	8.0598	100.75	1.1	0.9

5 まとめ

清涼飲料水中のヒ素・鉛について、ICP-MS による分析法の検討と妥当性評価を行った。本分析法は、ガイドラインの目標値を満たしており、その妥当性が確認された。

しかし、スポーツ飲料程度の糖分では影響はあまり認められないものの、果汁飲料、炭酸飲料などの糖分(夾雑物)が豊富な飲料に関してはヒ素の回収率の増感現象が認められており、今後さらなる改良の余地があると考えられた。

3) 成川知弘, 黒岩貴芳, 千葉光一: 原子スペクトル分析におけるヒ素化合物の化学形態に依存する分析感度差 分析化学(BUNSEKI KAGAKU) Vol.58, 4, 185～195(2009)

4) 藤崎浩二, 藤田治子, 松本宏志 等: ICP-MS による調製粉乳中ミネラルの迅速一斉分析 食衛誌 Vol.52, 6, 336～339

6 文献

- 1) 平成 26 年 12 月 22 日食安発 1222 第 7 号「食品中の有害物質等に関する分析法の妥当性確認ガイドラインについて」
- 2) 岩佐泰恵, 赤木浩一: ICP-MS による清涼飲料水中のヒ素・カドミウム・鉛・スズの一斉分析法の検討

残留動物用医薬品の一斉試験法（改良法）の適用拡大に向けた取組

生活衛生部門 第一検査室

○山田 早希, 岩崎 真行, 中山 岳明, 村上 兆司, 福田 光治, 福本 智也

1 はじめに

動物用医薬品は、畜水産動物の疾病の予防や治療などを目的として使用され、畜水産食品の安定した供給に欠かせないものとなっている。しかし、食品中に残留する動物用医薬品による人体への影響が危惧されることから、これらには残留基準値が設定されている。また、残留動物用医薬品の分析については、厚生労働省通知「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドラインについて」（以下、「ガイドライン」という。）¹⁾に基づき実施することとされており、その試験法の妥当性を評価することが求められている。

当検査室では、残留動物用医薬品の分析において、分液漏斗による液液分配を利用した試験法（以下、「従来法」という。）を行っていたが、一昨年から QuEChERS 法を応用・改良した新たな試験法（以下、「改良法」という。）をいくつかの検体種で導入している。すでに他機関において、ギ酸添加によるキノロン系薬剤のガラス器具への吸着抑制が報告されている²⁾が、これに着目した改良法により、当検査室でも妥当性評価が困難であったキノロン系薬剤を効率よく抽出し、回収率を増加させることが可能となった。

現在、牛（筋肉、腎臓）、豚（筋肉、腎臓）については妥当性評価を実施し、実務に改良法を取り入れたところであるが、この他の検体種（畜水産物の種類・部位等）における妥当性評価は未だ実施できておらず、従来法で検査しているのが現状である。そこで、改良法を利用できる検体種を拡大し、一斉試験法の充実を図ることを目的とし、鶏（筋肉、肝臓）について新たに妥当性評価を実施したので以下に報告する。

2 方法

(1) 試料

鶏の筋肉、肝臓

(2) 試料溶液の調製

試験溶液の調製のフローを図 1 に示した。試料 5.0 g を量り採り、今回妥当性評価を実施した 56 物質を含む混合標準を添加し、30 分間静置した。その後、蒸留水 2 mL 及びアセトニトリル 11 mL を加え、1 分間ホモジナイズを行い、Q-sep QuEChERS extraction salts を加え、1 分間振とうした。これを遠心分離（3,500 rpm, 5 分間）し、アセトニトリル層を採取した。残渣に 5 %ギ酸含有アセトニトリル溶液 11 mL を加え、1 分間ホモジナイズ後、遠心分離（3,500 rpm, 5 分間）した。アセトニトリル層を先のアセトニトリル層と合わせ、25 mL に定容した。

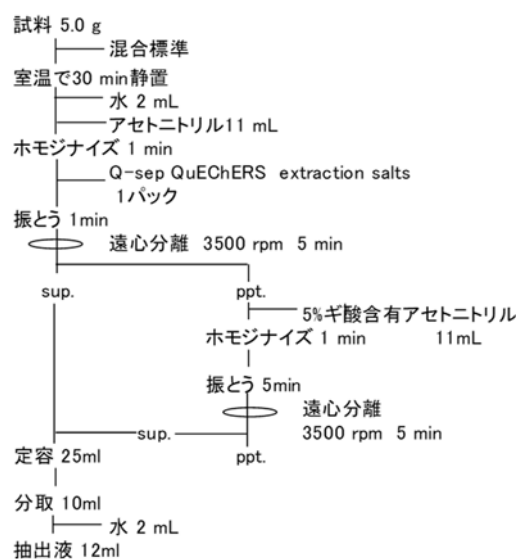


図1-1 改良法による試験溶液調製のフロー

ここから 10mL 分取し、蒸留水 2mL と混和し、これを抽出液とした。0.1 %ギ酸含有[アセトニトリル及び水 (85:15)]混液 10 mL でコンディショニングした Bond Elut C18 カラムに抽出液を負荷し、溶出液を採取した。さらにカラムに 0.1 %ギ酸含有[アセトニトリル及び水 (85:15)]混液 10 mL を負荷し、得られた溶出液を先の溶出液と合わせ、1-プロパノール 10 mL を加えて、40℃ 以下で減圧濃縮した後、窒素気流下で溶媒を完全に除去した。残留物に 0.1 %ギ酸含有[アセトニトリル及び水 (1:9)]混液 2 mL を加え、超音波及び遠心分離処理を経て得られた溶液を DISMIC-13HP (PORE SIZE : 0.20 μ m) に通じ、試験溶液とした。

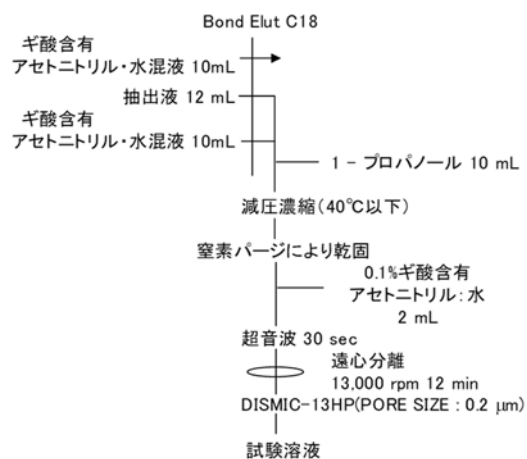


図1-2 改良法による試験溶液調製のフロー

(3) 測定条件

- ア カラム : Shim-pack HR-ODS (Shimadzu 社製), 3.0 mm i.d. x 150 mm, 粒子径 3 μ m
- イ 移動相 : 0.1 %ギ酸水溶液 (A 液) 及びアセトニトリル (B 液)
- ウ 流速 : 0.2 mL/min
- エ カラム温度 : 40 °C
- オ グラジエント条件 (B 液) : 1% (0 min) $\rightarrow$ 100% (25 min) $\rightarrow$ 100% (30 min) $\rightarrow$ 1% (30.01 min) $\rightarrow$ 1% (40 min)
- カ 注入量 : 10 μ L
- キ イオン化法 : エレクトロスプレーイオン化 (ESI) 法
- ク インターフェイス電圧 : + 4.5 kV (Positive mode), - 3.5 kV (Negative mode)
- ケ ネブライザーガス流量 : 1.5 L/min
- コ ドライングガス流量 : 15 L/min
- サ ヒートブロック温度 : 400 °C
- シ DL 温度 : 250 °C
- ス 検出条件 : 表 1 のとおり

(4) 妥当性評価の方法

各物質の混合標準溶液を作製し、1 日 1 回 (2 併行)、5 日間実施する枝分かれ実験計画により、妥当性評価試験を実施した。添加濃度は一律基準の 0.01 ppm 及びその 10 倍の 0.1 ppm とした。これにより得られたデータを基に、表 2 のガイドラインの基準に従い評価を行った。

3 結果及び考察

鶏の筋肉及び肝臓について妥当性評価を実施した結果を表 3 に示した。ガイドラインの基準を満たす動物用医薬品の総数を従来法と改良法で比較すると、筋肉では 34 物質から 45 物質に、肝臓では 28 物質から 39 物質となり、いずれも検査可能な動物用医薬品の総数を増やすことが可能となった。特にキノロン系薬剤 11 物質では、筋肉では 3 物質から 6 物質に、肝臓では 1 物質から 6 物質となり、ガイドラインの基準を満たす物質数が増加した。改良法は牛 (筋肉, 腎臓) や豚 (筋肉, 腎臓) と同様に鶏 (筋

表1 分析対象薬物と測定条件

No.	薬物名	ESI	前駆イオン (m/z)	測定イオン (m/z)	No.	薬物名	ESI	前駆イオン (m/z)	測定イオン (m/z)
1	thiabendazole deriv	+	217.80	190.95	29	sulfamerazine	+	265.10	92.10
2	lincomycin	+	407.20	126.15	30	tiamulin	+	494.30	192.10
3	levamisole	+	205.10	178.00	31	sulfamethoxypyridazine	+	281.10	156.05
4	albendazole	+	240.10	133.10	32	sulfadimidine	+	279.10	92.15
5	diaveridine	+	261.20	123.25	33	josamycin	+	828.20	109.10
6	trimethoprim	+	291.10	123.15	34	sulfamonomethoxine	+	281.10	156.05
7	marbofloxacin	+	363.20	72.35	35	sulfisozole	+	240.10	156.20
8	pyrantel	+	207.10	150.10	36	sulfachlorpyridazine	+	284.70	156.00
9	ofloxacin	+	362.20	318.30	37	sulfadoxine	+	311.10	156.00
10	ormethoprim	+	275.20	123.15	38	sulfamethoxazole	+	254.10	155.95
11	ciprofloxacin	+	332.20	314.25	39	miloxacin	+	264.30	246.25
12	sulfisomidin	+	279.10	124.10	40	sulfisoxazole	+	268.10	156.00
13	danofloxacin	+	358.20	340.20	41	oxolinic_acid	+	262.20	244.20
14	TBZ	+	202.10	175.00	42	ethopabate	+	238.20	136.00
15	enrofloxacin	+	360.30	342.35	43	sulfadimethoxine	+	311.10	156.00
16	orbifloxacin	+	395.90	295.05	44	sulfabenzamide	+	277.10	156.15
17	xylazine	+	221.10	90.10	45	sulfaquinoxaline	+	301.00	156.05
18	morantel	+	221.00	122.95	46	bromacil	+	261.00	204.95
19	difloxacin	+	399.90	382.10	47	flubendazole	+	314.00	282.05
20	tripelennamine	+	256.20	211.10	48	nalidixic_acid	+	233.20	215.20
21	clopidol	+	192.00	101.10	49	flumequine	+	261.80	244.00
22	pyrimethamine	+	249.10	177.00	50	menbutone	+	259.00	241.00
23	sulfacetamide	+	215.10	92.05	51	praziquantel	+	313.20	203.15
24	carazolol	+	299.10	116.20	52	ketoprofen	+	255.10	105.10
25	sulfathiazole	+	256.00	156.00	53	warfarin	+	309.10	163.00
26	sulfadiazine	+	251.10	156.00	54	rifaximin	+	786.50	754.40
27	sulfapyridine	+	250.00	156.00	55	coumatetralyl	+	293.10	175.00
28	oxibendazole	+	250.20	218.25	56	2 acetylamino 5 nitrothiazole	-	185.90	139.00

表2 ガイドラインにおける妥当性評価試験の評価基準

(1) 選択性

定量限界と基準値の関係	妨害ピークの許容範囲
定量限界 ≤ 基準値 1/3	< 基準値濃度に相当するピークの 1/10
定量限界 > 基準値 1/3	< 定量限界濃度に相当するピークの 1/3
不検出	< 定量限界濃度に相当するピークの 1/3

(2) 真度(回収率)及び精度

濃度 (ppm)	真度(回収率) (%)	併行精度 (RSD%)	室内精度 (RSD%)
≤ 0.001	70~120	30 >	35 >
0.001 < ~ ≤ 0.01	70~120	25 >	30 >
0.01 < ~ ≤ 0.1	70~120	15 >	20 >
0.1 <	70~120	10 >	15 >

(3) 定量限界

基準値が定量限界と一致している場合あるいは「不検出」の場合

①添加試料の試験結果に基づく真度、併行精度及び室内精度が(2)の表の目標値を満足していること。

②クロマトグラフィーによる測定では、定量限界濃度に対応する濃度から得られるピークは、S/N比 ≥ 10 であること。

肉、肝臓)においても、キノロン系薬剤の回収率が向上したこともあり、ガイドラインの基準を満たす動物用医薬品の総数を増加することが可能となった。

一方でガイドラインの評価基準に適合しなかった物質については、真度や併行精度、室内精度がわずかにガイドラインの評価基準から外れた物質もあったことから、今後、改良法における精度管理データの蓄積及びそのデータの見直しを行うことで、分析可能な物質を増やしていくことが期待できると考える。

4 まとめ

改良法を用いて鶏の筋肉と肝臓で妥当性評価を実施した結果、測定した動物用医薬品 56 物質のうち、鶏の筋肉では 45 物質、肝臓では 39 物質の薬物がガイドラインの妥当性評価基準を満たした。改良法は従来法と比較して、より多くの物質が測定可能となり、検査精度が向上したため、鶏の筋肉と肝臓においても改良法を実務に導入することが可能であると考えられた。

今後は魚介類などの検体種の拡大を図るべく、改良法の妥当性評価を検討し、一斉試験法の充実を行う予定である。

表3 妥当性評価試験の結果

No.	薬物名	鶏の筋肉		鶏の肝臓		No.	薬物名	鶏の筋肉		鶏の肝臓	
		従来法	改良法	従来法	改良法			従来法	改良法	従来法	改良法
1	thiabendazole deriv	o	o	o	o	29	sulfamerazine	o	o	o	o
2	lincomycin	x	x	o	x	30	tiamulin	o	o	x	o
3	levamisole	o	o	o	o	31	sulfamethoxypyridazine	x	x	o	o
4	albendazole	o	o	x	o	32	sulfadimidine	o	o	x	o
5	diaveridine	o	o	o	o	33	josamycin	o	x	x	x
6	trimethoprim	o	o	o	o	34	sulfamonomethoxine	x	o	o	o
7	marbofloxacin	o	x	x	x	35	sulfisozole	o	o	o	o
8	pyrantel	o	o	o	o	36	sulfachlorpyridazine	o	o	o	o
9	ofloxacin	x	o	x	o	37	sulfadoxine	o	o	o	x
10	ormethoprim	o	o	o	o	38	sulfamethoxazole	o	o	o	o
11	ciprofloxacin	x	x	x	x	39	miloxacin	x	x	x	x
12	sulfisomidin	o	o	o	o	40	sulfisoxazole	o	o	o	o
13	danofloxacin	x	o	x	x	41	oxolinic_acid	x	o	x	o
14	TBZ	o	o	o	o	42	ethopabate	o	o	o	o
15	enrofloxacin	x	o	x	o	43	sulfadimethoxine	o	o	o	x
16	orbifloxacin	x	o	o	x	44	sulfabenzamide	o	o	o	x
17	xylazine	o	o	x	o	45	sulfaquinoxaline	o	o	o	o
18	morantel	o	o	x	o	46	bromacil	o	o	o	o
19	difloxacin	x	x	x	o	47	flubendazole	x	o	x	x
20	tripelethamine	x	o	x	o	48	nalidixic_acid	o	o	x	o
21	clopidol	o	o	o	o	49	flumequine	o	x	x	o
22	pyrimethamine	o	o	x	o	50	menbutone	x	x	x	o
23	sulfacetamide	o	o	o	o	51	praziquantel	x	o	x	x
24	carazolol	o	o	x	o	52	ketoprofen	x	x	x	x
25	sulfathiazole	x	o	x	o	53	warfarin	x	o	x	x
26	sulfadiazine	o	o	o	o	54	rifaximin	x	o	x	x
27	sulfapyridine	o	o	o	x	55	coumatetralyl	x	x	x	x
28	oxibendazole	x	o	x	o	56	2-acetylaminio-5-nitrothiazole	x	o	o	o

5 参考文献

- 1) 厚生労働省医薬食品局；食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドラインの一部改正について. 2010.
- 2) 松本直之ほか；動物用医薬品分析におけるバイアルの違いによる吸着性の検証. 平成 30 年日本食品衛生学会近畿地区勉強会抄録. 2018, 6.

衛生害虫対策の市民啓発について

微生物部門 衛生動物担当

○木澤 正人, 力身 寛, 仲井まなみ

1 はじめに

当担当の主な業務に衛生動物の啓発活動がある。

鑑別の依頼を画像や事例で紹介した「衛生動物検査写真集」及び衛生動物を事例とともに分かりやすく紹介する「衛生動物だより」*₁がある。また医療衛生センターの新規採用職員対象のそ族昆虫対策業務研修会などいずれも職員向けの情報提供や研修会である。

夏休みに中学生を対象とした体験教室で身近な昆虫について実習や観察を通じて興味を持ってもらう衛生昆虫コースを実施している。

京都ビルメンテナンス協会、京都府ペストコントロール協会への講師派遣などがあり業者向けの研修会も行っている。

今回、初めて京都市政出前トーク*₂の依頼（衛生動物担当では6年ぶり）があり、衛生害虫対策について市民の方に話をする機会があった。いくつかの知見が得られたので報告する。

*₁ 一部がウェブサイトで公開している。

【京都市情報館→健康・福祉・教育→衛生環境研究所→新着情報→トピックス（昆虫などについて）】

*₂ 市民の皆様の関心の高い施策や事業、まちづくりについて、あらかじめ設定した多様なテーマの中から、市民の皆様に聞きたいテーマを選んで申し込んでいただき、担当部署の職員が直接地域に出向いて説明する。14分野 267テーマを設け、当研究所でも6テーマを設定している。

【京都市情報館→京都市デジタルブック→市政情報→市民参加→令和2年度出前トークテーマ集】

2 準備

(1) 資料を作成する。

通常研修会では、パワーポイントが使い易いが、初めて依頼と会場での機器使用の有無、機器の動作確認を考慮して紙ベースで行った。

- ・衛生環境研究所にゅーす「我が家の害虫対策」
- ・室内ダニと野外ダニの違い
- ・平成31年度京都市内の衛生害虫相談件数と種類
- ・スズメバチとアシナガバチの違い

(2) 標本の利用

言葉と紙ベースの写真では、伝わりにくいので標本を使った。

- ・乾燥標本（タバコシバンムシ、カツオブシムシ、アズキゾウムシ等）
- ・アルコール保存標本（マダニ成虫・若虫・幼虫）
- ・樹脂標本（スズメバチ、アシナガバチ）

3 結果と考察

コロナ禍での研修会であり開催にためらいもあったが手指のアルコール消毒、参加者全員がマスク着用をされていた。会場は2つ分の会議室を1つで使用し、講師と参加者の距離も十分取られて、コロナ感染に配慮されたレイアウトであった。

テーマが衛生害虫対策であり広範囲に亘るため、平成30年度に作成した衛生環境研究所にゅーす「我が

家の害虫対策」をメインにテキストとした。テキストの写真では実際の大きさやイメージが分かりにくいので乾燥標本を用意した。年配の女性が多く、屋内での害虫対策について熱心に聞かれていた。

ダニについては、食品由来のダニ以外に吸血性のダニも多く、マダニは採取している経験もあり、別資料を設けた。野外でのマダニについては実体験を交えて説明できた。

市内の衛生害虫相談件数の65%がハチの相談であり、スズメバチとアシナガバチの巣の区別とアシナガバチの駆除方法について説明した。樹脂標本を用いて、実物大の大きさや形を伝えることができた。

アンケート結果

○実施日時 令和2年11月5日(木) 19:40~20:50

○実施場所 みぶ身体障害者福祉会館 会議室

○参加者 17名

○アンケート回収 11名

○年代 40歳代 1名 50歳代 1名 60歳代 7名 70歳代 2名

○良かった点(抜粋)

- ・生活の中に出て来る虫の話で面白かった。話だけでなく虫を見せてもらったこと。
- ・楽しい。我が家いたあの虫はゴキブリの幼虫だったのか。
- ・マダニの取り方を具体的に教えていただいて良かったです。
- ・ムシの標本を例示してもらえたのは良かった。
- ・楽しく害虫愛に満ちた話し方で楽しく興味深く勉強できました。
- ・図表が豊富で興味深い話が聞けました。

○改善したほうが良い点(抜粋)

- ・駆除方法をしっかりまとめてもらうともっと良い。
- ・市としての取り組みをもっと話して頂いても良かったと思います。
- ・詳しく説明されて時間が不足してしまった。

○今後も出前トークを利用しますか

利用したい 11名

○聞いてみたいテーマや意見

- ・職場でのパワハラ防止, 対応など
- ・エコについての話
- ・今回のように勤務時間外と思われる時間帯でも来てもらえるのは有難い
- ・来て頂くのに申請がもう少し楽になるともっと利用したいと思います。

4 まとめ

衛研の中にいるとなかなか市民の方と接する機会が少ないので貴重な経験ができた。

初めての出前トークで最初は緊張したがアットホームな雰囲気の中、熱心に話を聞いてもらい、反応も良く返ってきて、時間を忘れて話した。話に出てくる虫の標本を幾つか持って行ったのでより具体的に分かり易かったと思う。紙ベースだけで話をしたが資料をまとめるのが不足していたと反省している。

今後も市民に開かれた衛生環境研究所を目指して益々の情報発信が重要である。

スタンプ塗抹標本を用いた牛伝染性リンパ腫の迅速診断法の検討

衛生環境研究所 食肉検査部門

○川見 明日香, 奥野 悠樹, 児玉 泰輔, 中村 雄一

1 背景及び目的

牛伝染性リンパ腫（旧：牛白血病）は、全身性のリンパ節腫脹、リンパ球増多症及び内臓のリンパ腫等を主徴とする、牛で最も一般的な腫瘍性疾患である。衛生環境研究所食肉検査部門（以下「当部門」という。）が所管する京都市と畜場では、近年、牛伝染性リンパ腫の発生件数が増加傾向にある。その診断は主に、解体後の各リンパ節及び内臓の肉眼所見と病理組織所見を基に下している。

細胞診は小動物の腫瘍の診断において、簡便かつ安価で迅速に診断可能であることから、最も重要な診断手段の一つと位置付けられている。固形腫瘍では細胞の異型度を基に診断を行うのに対し、リンパ節の細胞診では腫瘍化したリンパ球と正常なリンパ芽球の区別は困難であることから、出現する細胞の構成比を基に診断が下される。

牛においても、リンパ腫の細胞診は行われているもののあまり一般的でなく、細胞構成比や診断基準についての文献数も少ない。そこで今回、細胞診を用いた迅速診断法が牛伝染性リンパ腫で適用可能かどうかを検討した。

2 方法

材料は、平成31年4月から令和3年1月までに京都市と畜場に搬入された牛伝染性リンパ腫罹患牛21頭の腫大リンパ節23検体（リンパ腫群）、非腫瘍性疾患牛11頭のうち、近傍に炎症性疾患のある腫大リンパ節8検体（反応性腫大群）、近傍に炎症のない正常リンパ節3検体（正常群）を用いた。メス刃を用いて検体の新鮮層を露出させ、スライドガラスに軽く押し当ててスタンプ塗抹標本を作製した。塗抹標本は風乾後、ディフクイック染色を行い、封入後、光学顕微鏡下で細胞を分類した。

リンパ球は、赤血球の大きさを指標として小リンパ球（リンパ球の核の直径が赤血球の直径2個分未満）、中リンパ球（同2個分）、大リンパ球（同2個分以上）とし、200細胞計測し細胞構成比を算出した。各群間の比較にはt検定を用い、 p 値が0.05以下を有意差ありと判定した。

また、測定者によってどの程度差が生じるのかを検討するため、ブラインドテストとして3名に同様の測定を行ってもらった。

3 結果

算出した細胞構成比（％）は表1のとおりであった。

表1 細胞構成比（％）

		正常群 (n=3)	反応性腫大群 (n=8)	リンパ腫群 (n=23)
リンパ球	小	88.8±0.8	87.0±9.7	30.8±14.6**
	中	7.3±2.8	4.3±4.7	40.4±11.0**
	大	1.2±0.8	1.3±2.0	24.3±10.3**
	中+大	8.5±2.2	6.3±6.6	64.7±13.8**
好中球		0.1±0.3	6.4±7.4	0.9±1.2
単球		1.3±0.8	1.3±1.0	2.5±2.9
形質細胞		0.1±0.3	1.6±1.6	0.6±1.4
好酸球		1.0±1.0	1.1±1.3	0.4±1.0

リンパ腫群において、小リンパ球が反応性腫大群及び正常群に対して優位に少なく、中リンパ球及び大リンパ球並びに中リンパ球と大リンパ球を合わせたもの（表中「中+大」）が反応性腫大群及び正常群に対して優位に多かった。

表1のうち、全リンパ球に対する中リンパ球+大リンパ球（以下「大型リンパ球」という。）の割合のみを比較したものが図1である。

スタンプ塗抹標本での大型リンパ球の割合は、正常群では $8.5 \pm 2.2\%$ 、反応性腫大群では $5.6 \pm 6.6\%$ 、リンパ腫群では $66.1 \pm 14.3\%$ であった。正常群とリンパ腫群、反応性腫大群とリンパ腫群の間で有意差が認められた。

次に、この測定結果に、3名がブラインドテストを行った結果を追加したものが図2、3及び4である。

正常群において、全測定者の大型リンパ球平均値は50%に満たなかったものの、実測値で50%を超えているものがあつた。また、反応性腫大群8検体中1検体において、大型リンパ球平均値が50%を超えていた。リンパ腫群においては、19検体中18検体で平均値が50%を超えていた。

図1 中リンパ球+大リンパ球の割合

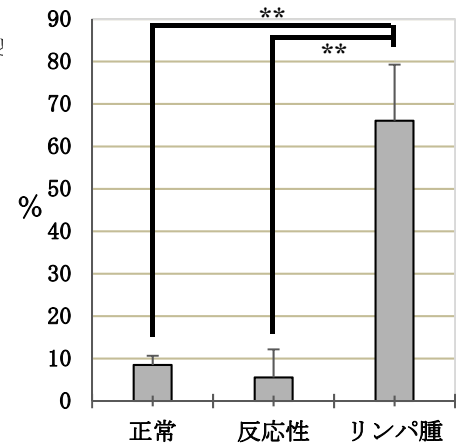


図1 正常群、反応性腫大群及びリンパ腫群における全リンパ球に対する中リンパ球+大リンパ球の割合を示している。図中の**は $p < 0.01$ で有意差があつたことを示す。

図2 正常群
(n=3)

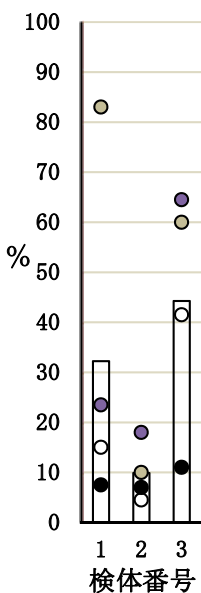


図3 反応性腫大群
(n=8)

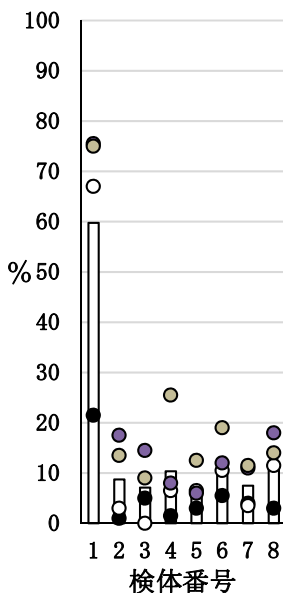


図4 リンパ腫群
(n=19)

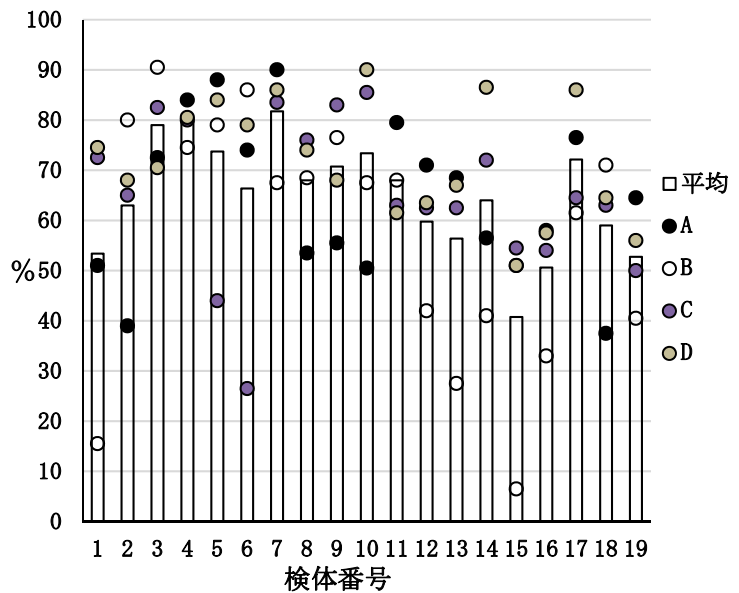


図2、3及び4 正常群、反応性腫大群及びリンパ腫群における全リンパ球に対する大型リンパ球の割合を示している。横軸は各群の検体番号を示し、縦軸は割合を示している。図中A-Dは測定者4名の測定結果を、平均は4人の平均値を示している。

（リンパ腫群において検体不良により測定不能となっていた検体があつたため、検体数が19検体（17頭分）となっている。）

4 考察

細胞診による診断は簡便かつ迅速であることから、臨床現場でも多用される手法である。細胞学的検査と病理組織学的検査は、互いの長所短所を補い合うことができるため、細胞学的検査の手技を習得することは病理検査の検査精度を向上させることに繋がる。牛伝染性リンパ腫の診断についても、当所では病理組織学的検査では4日から1週間程度の時間を要するが、細胞診による診断が可能になれば最短で1日で診断できるようになる。

牛伝染性リンパ腫をはじめとするリンパ腫の診断は、細胞異型や組織構造の破壊の評価が困難であるため、採取された細胞の構成比が重要となる。今回の検討においても、細胞の異型や分裂像等については反応性腫大群でも認められ、その判断が難しいと感じられた。一方で細胞構成比の算出は比較的容易であり、特に赤血球を指標とするリンパ球の大きさの判定は、見る人によって大きく評価が変化することはないと考えられる。犬猫のリンパ腫診断では「大、中リンパ球を合わせた大型リンパ球の割合が50%以上」という基準が一般的に用いられており、その多くで大型リンパ球が80%を超えるとされている。今回の検討では、リンパ腫群の28検体中26検体で大型リンパ球の割合が50%を超えており、そのうち3検体で80%を超えていた。2検体で50%に満たなかった。正常群での大型リンパ球の割合は最大でも11%、反応性腫大群の大型リンパ球の割合は最大でも21.5%であり、50%を超えるものはなかった。このことから、「大型リンパ球の割合が50%以上」とする犬猫でのリンパ腫の基準は牛でも適用可能と考えられた。

しかし、ブラインドテストの結果において、正常群や反応性腫大群においても大型リンパ球の割合が50%を超えていることがあった。ただしこれらの検体は測定初期に作成したものであり、手技の未熟さや時間経過による検体の劣化が結果に影響を与えた可能性がある。このことから、正常群及び反応性腫大群の検体を採材し直して再測定し、再検討を行う必要があると考えられる。

今回の検討に供した牛伝染性リンパ腫罹患牛21頭はすべて成牛型（地方病型）であり、いずれも体表リンパ節又は枝肉リンパ節の腫脹を特徴としていた。京都市と畜場に搬入される牛の多くは24箇月齢以上の成牛であるため、子牛型、胸腺型及び皮膚型の3分類型からなる散発型はほとんど見られないが、これらの分類型の白血病においても、腫大リンパ節や胸水の細胞診において大型リンパ球の増加が報告されている。今後も継続して検体を採材し、より確実に迅速診断を行えるよう、更なる検討を加えたいと思う。

