

中国東北地区における水中マイクロシスチン汚染の研究

東京慈恵会医科大学環境保健医学講座

劉 丹 清水 英 佑

国立医薬品食品衛生研究所食品部

堤 智 昭

中国黒龍江省牡丹江市衛生防疫所

朴 仙 花

法政大学経済学部環境生物科学研究室

岡 部 雅 史

環境科学研究所

上 野 芳 夫

(受付 平成14年11月8日)

STUDY OF MICROCYSTIN CONTAMINATION IN DRINKING AND ENVIRONMENTAL WATER IN NORTHEASTERN CHINA

Dan LIU and Hidesuke SHIMIZU

Department of Public Health and Environmental Medicine, The Jikei University School of Medicine

Tomoaki TSUTSUMI

Division of Foods, National Institute of Health Sciences

Xianhua PIAO

Epidemic Prevention Institute of Mudanjiang, China

Masashi OKABE

Department of Economics, Environmental Biosciences Laboratory, Hosei University

Yoshio UENO

Yashio Institute of Environmental Sciences

Objective: We investigated contamination of drinking and environmental water by microcystins in Mudanjiang, Heilongjiang Province, China.

Methods: Seasonal variations in the level of total microcystin-LR (MC-LR) in water

samples collected from Jingbo Lake, waterworks, and cisterns of the cities of Ningan and Mudanjiang in Heilongjiang Province, China, were studied from November 1999 through December 2000 using a highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay.

Results: Of the 280 samples collected from Lake Jingbo, 107 were positive for MC-LR with a range of 53 to 41,431 pg/ml. Of the 269 samples collected in Ningan and Mudanjiang, 76 were positive for MC-LR with a range of 21 to 133 pg/ml. Of the 149 samples collected from cisterns in Ningan, 41 were positive for MC-LR with a range of 56 to 1,425 pg/ml.

Conclusion: These data suggest that Lake Jingbo, waterworks, and cisterns in the city of Ningan are contaminated with MC-LR. This contamination likely contributes to the high incidence of primary liver cancer in Ningan.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2003; 118: 69-77)

Key words: microcystin, drinking water, *Microcystis aeruginosa*, blue-green algae, China, microcystin-LR

I. 緒 言

近年、家庭や工場排水などの流入により富栄養化した湖沼に藍藻が異常発生(アオコと称される)する現象が世界各地で頻発している。アオコの出現は単にその水圏の汚染や富栄養化の状態を示すだけでなく、湖沼の pH の上昇、溶存酸素の低下、魚類の死亡、カビ臭の発生、浄水工程での濾過障害など様々な問題を引き起している。藍藻を含む水を飲んだ家畜や野生動物が死亡することから、藍藻に毒性があることはかなり以前から知られていた。有毒藍藻による動物の被害は 1878 年に報告されたのが最初であり¹⁾、それ以後、オーストラリア、北米、南アフリカなど牧畜の盛んな国で同様の被害が報告されている²⁾。さらに、1996 年 2 月ブラジルのカラアルにおいて、有毒藍藻の発生していた池の水を十分浄水処理せず腎臓透析に使用したため、透析患者が死亡するという深刻な事件が発生した³⁾。

淡水産藍藻が産生する有毒化合物のうちで、現在最も問題となっているのはマイクロシスチン(Microcystin, MC と略)である。本化合物は世界各地の環境水に頻繁に発生する藍藻の一種類である *Microcystis aeruginosa* により産生され、強力な肝臓毒であるとともに発がんの促進作用(promotor)があることが明らかにされている。松島ら⁴⁾⁵⁾はマイクロシスチン-LR(MC-LR)が肝臓がんを促進するオキサリ酸クラスの発がんプロモーターであることを報告している。がんは長時間をかけて発症することを考えると、MC を含む飲料

水を常時飲用することが肝臓がんを発生させる原因の 1 つとなる可能性が予測される。上野ら⁶⁾は中国、上海において調査した結果、原発性肝がんの高発生は飲料水中の高い MC 濃度が一つの要因と考えられるデータを提示している。

MC は 7 つのアミノ酸からなる環状ペプチドであり、R1, R2 に導入された L-アミノ酸の一文字表記を MC の後につけて命名される。たとえば、L-アミノ酸がロイシンとアルギニンであるならばマイクロシスチン LR(MC-LR)と呼ばれる。現在までに、世界中で 60 あまりの MC の同族体や誘導体が単離、報告されている⁵⁾。

MC の毒性は、L-アミノ酸の置換による違いは少なく、LD₅₀ は腹腔内投与で 65.4 μg/kg、経口投与で 10.9 mg/kg マウス体重である⁸⁾。MC-LR が示す毒性は急性的な肝臓毒性と、慢性的と考えられる肝臓の発がんプロモーター作用である⁷⁾。現在までに、世界各地の湖沼の有毒藍藻から MC が多数検出されている。ヨーロッパではノルウェー、スウェーデン、フィンランド、イギリスなど、その他にアメリカ、カナダ、オーストラリア等からも報告されている⁹⁾。一方、中国国内では、上海の顛山湖、北京の頤花園、扶蘇市、海門市などで有毒藍藻の出現が確認されており、これらの湖の大部分は飲料水水源として利用されていることから人への健康影響が危惧されている⁶⁾¹⁰⁾¹¹⁾。

そこで、我々は中国東北部にあるハルビン市寧安県が 30 年前から黒龍江省における肝臓癌の高死亡率地区であることに注目し、かつ、当地区では MC による水環境汚染状況に関する報告が今

までなされていないことから、本研究では中国東北部にあるハルビン市寧安県の環境水ならびに飲料水中のMCを定量し、ヒトに対する健康影響について、考察を加えた。

II. 対象と方法

1. 水検体のサンプリング

吉林省長白山の牡丹嶺を水源とする鏡泊湖は、寧安県の飲用水源として使われている天然の湖である。湖の面積は11,820 km²で、黒龍江省の自然観光地になっている。近年、経済の発展とともに、湖の周辺にいくつかの工場、観光ホテルが相次いで建設されている。湖の北部に発電所があり、上流に木材加工工場、製紙工場、繊維工場と染色工場などがあり、これらの工場より毎日排出される大量の排水は特別に処理されることもなく湖に流れ込んでいる。また観光シーズンの夏季には、毎日何千人もの観光客が来るため、モーターボートや、ホテルからの排水により湖の汚染は深刻な事態になっている。周辺の住民の話によると、最近の20年間は、夏になると、湖水は藻類により緑色になっているという。1980年の寧安県環境衛監視所の報告によると、5-9月頃の鏡泊湖は富栄養化が見られるとのことである。鏡泊湖の水は下流に

位置する寧安県県内飲用水の水源として使われている。

本研究は、寧安県地区の飲用水源としての鏡泊湖(20ヵ所)、寧安県内飲用水源と鏡泊湖の別支流である牡丹江水源の水(各10ヵ所)、現地の飲用の貯め水(環境水を汲み家屋内に貯めて置く水,10ヵ所)及び牡丹江市内の浄化した水道水(10ヵ所)を約1年間(1999年11月から2000年12月まで)にわたり、月1回15 mlサイズのキャップ付遠沈管(CORNING 430791)に10 mlを採水した。湖水の採水地点はFig. 1に表示したように、A地点より均等な距離の20ヵ所で表層水(水面より深さ約1 mの水)を採水した。湖の下流である寧安県水源および別支流である牡丹江市水源からは各10ヵ所の表層水を採水し、現地の貯め水(家庭及び観光ホテルに使われる水)と水道水(蛇口より水を5分程度流してから採集した水)も各々10ヵ所から採水した。すべての検体には防腐のため最終濃度が0.1%になるようにアジ化ナトリウム(和光純薬)を加え、検査まで-20°Cで保存した。

2. MCの定量測定

水検体中のMCは我々が以前に開発した競合型酵素免疫測定法(ELISA)により測定した¹²⁾。以下に、その概略を記す。採取した水検体を2回凍

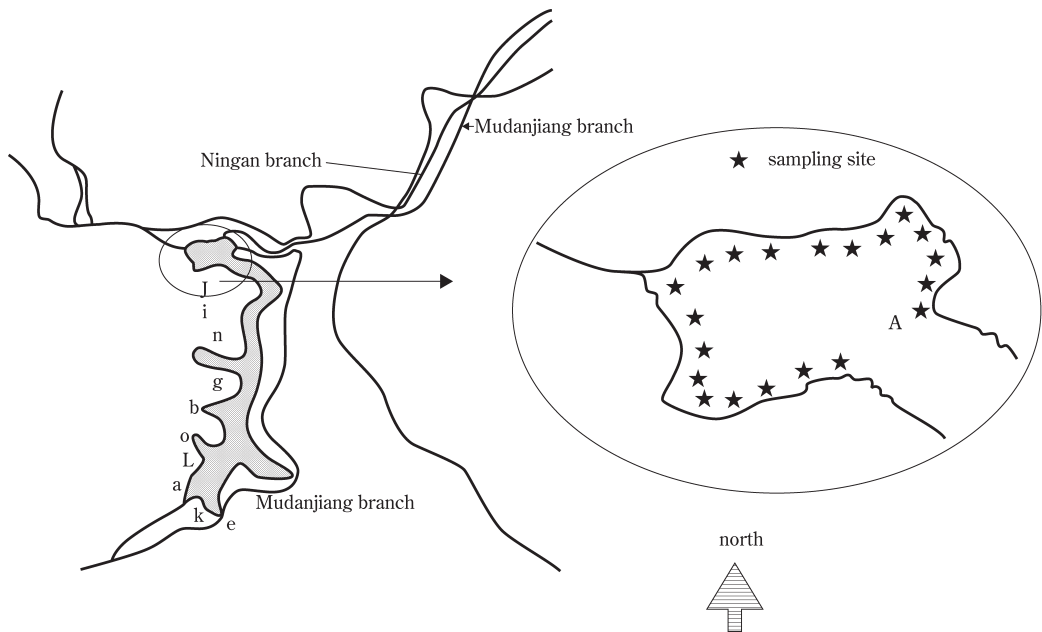


Fig. 1. Sampling sites of environmental water-Jingpo Lake.

結融解し、藻体内に含まれる MC を溶出させた後、ガラスマイクロフィルターにより濾過を行った。その後、濾液をマウス抗 MC 抗体（共同研究者堤より）と混合した後、MC と牛血清アルブミン（共同研究者堤より）を固相化したマイクロプレートに加え、競合反応を行った。固相化抗原に結合した抗体はペルオキシダーゼ標識抗マウス抗体で検出した。検体より得られた吸光度（450 nm, MODEL YET-96, 東洋測機）を、MC-LR 標準液を使用して作成した検量線と比較し、MC 濃度（MC-LR 換算量）を算出した。測定は 2 回行い、その平均値を検体の MC 濃度とした。本法の検出限界はサンプル中に含まれる夾雑物や細菌の量により影響されるため、環境水においては 50 pg/ml、飲料水については 20 pg/ml であった。

III. 結 果

飲料水源水となる環境水の MC 測定結果を Table 1 および Fig. 2 に示した。14ヵ月間連続して分析した結果、すべての飲料水源において MC が検出され、アオコの発生時期となる夏～秋期の間（おおよそ 6 月から 11 月）では、MC 検出頻度が高かった。また、平均 MC 濃度が最も高い時期は、鏡泊湖では 2000 年の 10 月で平均濃度 24,000 pg/ml（最大濃度 41,000 pg/ml）、寧安県水源では 2000 年 10 月で平均濃度 1,100 pg/ml（最大濃度 2,100 pg/ml）、牡丹江水源では 2000 年 7 月で平均濃度 300 pg/ml（最大濃度 380 pg/ml）であった。鏡泊湖における平均 MC 汚染は、検査した飲料水源の中で最も高かった。

Table 2 および Fig. 3 に飲料水の MC 測定結果を示した。15ヵ月間連続して測定した結果、全体的には、5 月から 9 月に MC 汚染が頻繁に見られ、飲料水源の汚染時期と良く一致していた。しかし、2000 年 9 月に牡丹江飲料水源では MC 汚染が見られず、水道水では MC 汚染が高頻度に検出された。また、最も高い平均 MC 濃度が検出されたのは、寧安県水道では 2000 年 9 月で平均濃度 40 pg/ml（最大濃度 110 pg/ml）、牡丹江水道では 2000 年 12 月に平均濃度 50 pg/ml（最大濃度 85 pg/ml）、鏡泊湖の貯め水では 2000 年 11 月に平均濃度 160 pg/ml（最大濃度 1,400 pg/ml）であった。飲料水の中では、鏡泊湖の貯め水の MC 濃度が最

も高かった。また、各飲料水で検出された MC 濃度は、各飲料水源の MC 濃度と比較すると、低い値であった。

IV. 考 察

中国における MC 汚染に関しては、中国南部の数地区から報告されているが⁶⁾¹¹⁾、東北部の MC 汚染調査としては本研究が最初である。我々は、今回の調査で中国東北部地区における飲料水源としての環境水および飲料水中の MC 汚染を初めて明らかにした。MC 汚染は主に、アオコの発生する夏～秋期の間に継続して見られ、飲料水源と飲料水に MC 汚染の見られた時期は全体的には良く一致していた。しかし、牡丹江水道の 3 月、12 月の検体のように、飲料水源に汚染の見られない時期に MC が高頻度に検出される場合もあった。明確な理由は不明であるが、飲料水と飲料水源における検出限度の違いや二次供水（屋上貯水タンクより再提供する水）による汚染の影響も考えられる。

浄水処理を行った飲料水（水道水）の MC 濃度は飲料水源の MC 濃度と比較すると低い場合が多かった。MC は一般に、オゾン処理と活性炭濾過によってほとんど除去することが可能であるといわれている。MC 粗生成物を使用して浄水処理を検討した実験では、硫酸アルミニウムによる凝集沈殿—砂濾過—活性炭濾過—塩素処理、またはオゾン処理を硫酸アルミニウムの処理前に加える一連の過程で毒素の 100% がほぼ除去できると報告されている¹³⁾。また、高濃度の塩素処理だけでも MC は効率よく分解し、毒性が消失することも報告されている¹⁴⁾。したがって、浄水処理を適切に行えば、水道水では MC 濃度は極めて低くなると期待される。しかし、現在、当地域で行われている浄水方法は、硫酸アルミニウムによる凝集沈殿—塩素処理であり、しかも塩素の添加濃度は 0.5–0.8 ppm であるため、蛇口での塩素濃度はほとんどゼロに近い状態である。現在、日本では、蛇口の末端残留塩素濃度は 0.1 ppm と水道法で決められている。水道水である寧安県水道および牡丹江水道については、浄水処理により MC の一部分が除去されたと考えられるが、若干の MC 汚染が見られることから浄水処理が十分でないと考えられる。また、浄水処理を行っていない鏡泊湖の貯め

Table 1. Microcystin-LR levels in different environmental water

	Sampling site	microcystin-LR pg/ml							Maximum conc. (pg/ml)	Mean conc. (pg/ml)
		No. of samples	ND	50-100	100-200	200-400	400-800	>800		
Sep-99	Jingbolake pot of Ningan pot of Mudanjiang	20	4	5	8	1	1	1	837	159
Nov-99	Jingbolake	20	20							ND
	pot of Ningan	10	10							ND
	pot of Mudanjiang	10	10							ND
Dec-99	Jingbolake	20	20							ND
	pot of Ningan	10	10							ND
	pot of Mudanjiang	10	10							ND
Jan-00	Jingbolake	20	19	1					53	ND
	pot of Ningan	10	10							ND
	pot of Mudanjiang									
Feb	Jingbolake	20	20							ND
	pot of Ningan	10	10							ND
	pot of Mudanjiang	10	10							ND
Mar	Jingbolake	20	20							ND
	pot of Ningan	10	10							ND
	pot of Mudanjiang	10	10							ND
Apr	Jingbolake	20	20							ND
	pot of Ningan	10	10							ND
	pot of Mudanjiang	10	9		1				374	59
May	Jingbolake	20	20							ND
	pot of Ningan	10	7	3					76	ND
	pot of Mudanjiang	10	6	4					98	ND
Jun	Jingbolake	20	12	6	2				194	53
	pot of Ningan	10	2	3	5				174	94
	pot of Mudanjiang	10	2	2	4	2			252	133
Jul	Jingbolake	20			4	15	1		430	281
	pot of Ningan	10	6	2	2				187	51
	pot of Mudanjiang	10			1	9			383	299
Aug	Jingbolake	20		5	8	7			336	171
	pot of Ningan	9	1	7	1				170	79
	pot of Mudanjiang	10		6	3	1			311	139
Sep	Jingbolake	20		2	3	4	2	9	1,658	834
	pot of Ningan	10	1	4	4	1			227	87
	pot of Mudanjiang	10	8	1	1				100	ND
Oct	Jingbolake	20						20	41,431	23,862
	pot of Ningan	10				1	1	8	2,120	1,067
	pot of Mudanjiang	10		1	9				180	125
Nov	Jingbolake	20	18		1	1			372	ND
	pot of Ningan	10	5	1	4				163	57
	pot of Mudanjiang	10	7	2	1				123	ND
Dec	Jingbolake	0								
	pot of Ningan	10	10							ND
	pot of Mudanjiang	10	10							ND

ND : not detected

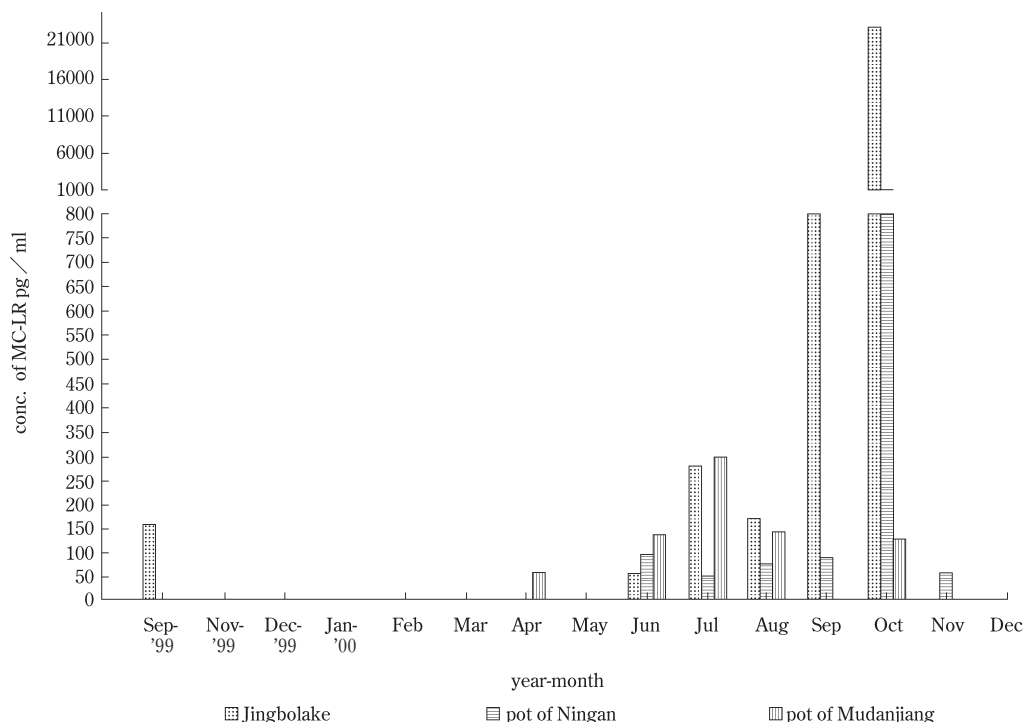


Fig. 2. Mean concentration of Microcystin-LR in environmental water.

In this experiment we selected 50-500 pg/ml of Mc-LR as the quantitative range of the ELISA.

水も、原水と比較すると MC 濃度は低値であった。MC-LR はアオコに付着していることではなく、細胞が破壊されて放出される毒素である。繁殖場所を避けて汲む水中に含まれる MC 濃度は環境水中の MC 濃度より低くなると考えられる。おそらく、住民が飲料水を汲む際、アオコが発生している部分を避けて採水していたか、もしくはさらし粉を使って簡易処理をしたと考えられる。

飲料水中の MC の規制値は現在まだ設定されていないが、世界保健機関 (WHO) より暫定的な飲料水中の規制値として 1.0 ng/ml の値が提案されている¹⁵⁾。今回調査した飲料水のうち、水道水の検体はこの暫定値以下であったが、貯め水の検体はこの暫定値を超えるものもあった。

人口調査によると¹⁶⁾ 寧安地区の 437,121 人のうち、約 600 人が鏡泊湖の原水を直接飲用しているため、貯め水を飲用している住民が高濃度の MC に曝露されていることが判明した。一方、浄化した水道水中にも低濃度の MC が検出され続けたことにより、水道水を利用している人々も MC に慢性低濃度曝露されていることが考えられ、浄水

処理の技術を改善する必要があると思われた。

1990 年-1992 年の統計調査結果¹⁷⁾によると、黒龍江省全体の肝臓癌標準化死亡率は人口 10 万人当たり 25.26 (男性 32.96, 女性 17.02) である。黒龍江省の 1 つの県である寧安県の肝臓癌標準化死亡率は人口 10 万人当たり 38.54 (男性 52.28, 女性 23.40) であった。寧安県における肝臓癌の死亡率は黒龍江省内ではトップであることが報告されている。一方、B 型肝炎の罹患率は寧安県では 10.88/10 万人口であり、黒龍江省は 41.53/10 万人口であった¹⁸⁾。寧安県の肝炎発病率は黒龍江省全体より低いことが明らかである。これまでの報告によると、肝臓癌患者の 8 割は B 型肝炎ウイルスの感染の既往があると言われている¹⁹⁾が、寧安県の場合は B 型肝炎以外の要因もあると考えられる。その一つの要因として MC の摂取が考えられる。MC は肝臓へ特異的に、しかも短時間に作用することが知られており、MC で汚染された湖水を飲用水に用いることは当地域の肝臓癌死亡率を高くする原因の一つと考えられる。また、実験的に MC の貝類への移行が確認されており²⁰⁾²¹⁾、また、カナ

Table 2. Microcystin-LR levels in different drinking water

	Sampling site	No. of samples	microcystin-LR pg/ml			Maximum conc. (pg/ml)	Mean conc. (pg/ml)
			ND	20-100	>100		
Sep-99	drinking water of Ningan	10	8	2		38	ND
	drinking water of Mudanjiang	10	3	7		43	21
	stored water	10	9		1	203	68
Nov	drinking water of Ningan	10	10				ND
	drinking water of Mudanjiang	10	10				ND
	stored water	10	10				ND
Dec	drinking water of Ningan	10	9	1		21	ND
	drinking water of Mudanjiang	10	8	2		27	ND
	stored water	10	10				ND
Jan-00	drinking water of Ningan	10	8	2		26	ND
	drinking water of Mudanjiang	10	9	1		46	ND
	stored water	10	10				ND
Feb	drinking water of Ningan	10	10				ND
	drinking water of Mudanjiang	10	10				ND
	stored water	10	10				ND
Mar	drinking water of Ningan	10	9	1		35	ND
	drinking water of Mudanjiang	10	6	4		29	ND
	stored water	10	10				ND
Apr	drinking water of Ningan	10	10				ND
	drinking water of Mudanjiang	10	8	2		28	ND
	stored water	10	10				ND
May	drinking water of Ningan	10	7	3		26	ND
	drinking water of Mudanjiang	10	8	2		50	ND
	stored water	10	5	5		93	51
Jun	drinking water of Ningan	10	5	5		38	21
	drinking water of Mudanjiang	10	10				ND
	stored water	10	4	5	1	132	61
Jul	drinking water of Ningan	10	7	3		58	ND
	drinking water of Mudanjiang	10	5	5		27	ND
	stored water	10	3	6	1	113	75
Aug	drinking water of Ningan	9	7	2		25	ND
	drinking water of Mudanjiang	9	6	2	1	133	20
	stored water	9	8	1		56	ND
Sep	drinking water of Ningan	10	3	6	1	106	40
	drinking water of Mudanjiang	10	3	7		97	49
	stored water	10	4	2	4	129	69
Oct	drinking water of Ningan	9	5	3	1	120	33
	drinking water of Mudanjiang	10	10				ND
	stored water	10	2	2	6	220	111
Nov	drinking water of Ningan	10	10				ND
	drinking water of Mudanjiang	10	10				ND
	stored water	10	5	4	1	1,425	163
Dec	drinking water of Ningan	7	4	3		31	ND
	drinking water of Mudanjiang	10		10		85	50
	stored water	10	8	2		65	ND

ND: not detected

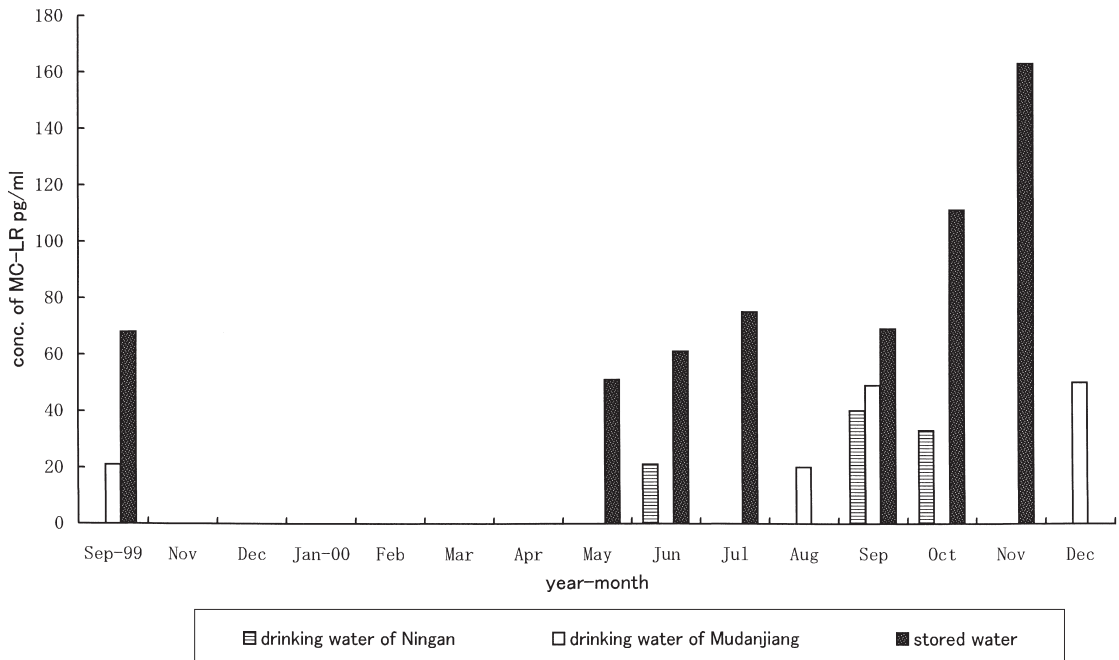


Fig. 3. Mean concentration of Microcystin-LR in drinking water.

In this experiment we selected 20-500 pg/ml of Mc-LR as the quantitative range of the ELISA.

ダでは病死した養殖サケの肝臓から MC-LR が検出されているだけでなく、実験的にも MC 投与により病死した養殖サケと同様の症状を引き起こすことが証明されている²⁰⁾。これらの生物濃縮はリスクアセスメントを考える上で重要であり、肝臓癌の死亡率が高いことから、多重影響要因として、食物連鎖による生物濃縮も考慮する必要がある²²⁾²⁴⁾。今後は、Magalhaes らの報告²³⁾にあるように体内で MC-蛋白複合体として存在する可能性もあり、当該水系に生息する魚肉内 MC-蛋白複合体量を測定し、検討する必要がある。

V. 結 語

中国東北部における MC 汚染状況について、調査した。その結果をまとめると次のようになる。

1) 飲用水源としての鏡泊湖、寧安水源、牡丹江市の水源の環境水中の MC 汚染状況は季節により異なっていた。14ヵ月間の定期的測定結果から、外気温 22°C となる 6 月から MC が検出され始め、気温 7°C となる 11 月までの間、MC が継続して検出された。高濃度の MC が検出された時期は 7 月から 10 月までの 4ヵ月間であった。

2) 浄水処理された水道水中の MC 濃度は低濃度であった。水源である湖の汚染状況と水道水中に検出される MC 濃度は並行していた。浄水技術の向上が大きな課題である。

3) 貯め水より高濃度の MC が検出されたことから、環境水を直接利用することは健康上問題である。衛生教育を徹底する必要がある。

4) MC は肝臓がんプロモーター作用を持つことから、調査地域の肝臓がんの死亡率が高い原因の一つとして疑われる。肝臓がん死亡率に対する影響要因が多様であり、今後食物連鎖の面から魚肉内の蓄積程度についても検討を加えていく必要があると考えられた。

文 献

- 1) Francis G. Poisonous Australia lake. Nature 1878; 18: 11-2.
- 2) Carmichael WW. A Status Report on Planktonic Cyanobacteria (Blue-Green Algae) and Their Toxins. United States Environmental Protection Agency 1992; /600/R-92/079: 15-26.
- 3) Jochimsen EM, Carmichael WW, An JS, Cardi

- DM. Liver failure and death after exposure to microcystins at a hemodialysis center in Brazil. *N Engl J Med* 1998; 338: 873-8.
- 4) Matushima RN, Nishiwaki S, Suganuma M, Harada K. Structure-function relationships of microcystins, liver tumor promoters, in interaction with protein phosphatase. *J Cancer Res Sep* 1991; 82(9): 993-6.
 - 5) Nishiwaki-Matsushima R, Ohta T, Nishiwaki S, Suganuma M, Kohyama K, Ishikawa T, et al. Liver tumor promotion by the cyanobacterial cyclic peptide toxin microcystin-LR. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992; 118: 420-4.
 - 6) Ueno Y, Nagata S, Tsutsumi T, Hasegawa A, Watanabe MF, Park HD, et al. Detection of microcystins, a blue-green algal hepatotoxin, in drinking water sampled in Haimen and Fusui, endemic areas of primary liver cancer in China, by highly sensitive immunoassay. *Carcinogenesis* 1996; 17: 1317-21.
 - 7) Mariyo F, Harada KI, Hirota F. Waterbloom of Blue-green algae and their toxins. Tokyo: University of Tokyo Press; 1994.
 - 8) Yoshida T, Makita Y, Nagata S, Tsutsumi T, Yoshida F, Sekijima M, et al. Acute oral toxicity of microcystin-LR, a cyanobacterial hepatotoxin, in mice. *Natural Toxins* 1997; 5: 91-5.
 - 9) Carmichael WW. The toxins of cyanobacteria. *Scientific American* January 1994: 60-9.
 - 10) らん藻の毒. *日経サイエンス* 1994; 3月号: 1317-21.
 - 11) Carmichael W, Yu M-J, He Z-R, He J-W, Yu J-L. Occurrence of the toxic cyanobacterium (blue-green-alga) *Microcystis aeruginosa* in central China. *Arch Hydrobiol* 1988; 114: 21-30.
 - 12) Nagata S, Tsutsumi T, Hasegawa A, Yoshida F, Watanabe M, Ueno Y. Enzyme immunoassay for direct determination of microcystins in environmental water. *J Am Off Anal Chem Int* 1997; 80: 408-17.
 - 13) Falconer IR, Runnegar MTC, Buckley T, Huyn VL, Bradshaw P. Using activated carbon to remove toxicity from drinking water containing cyanobacterial blooms. *J Am Water Works Assoc* 1989; 81: 102-5.
 - 14) 彼谷邦光. 環境の中の毒. 東京: 裳華房; 1998.
 - 15) Chorus I, Bartram J editors, Toxic cyanobacteria in water. A guide to their public health consequences, monitoring and management. World Health Organization; 1999.
 - 16) 牡丹江市社会経済統計年鑑 1990. 牡丹江市統計局.
 - 17) 中国黒龍江省人口主要死因, 悪性腫瘍死亡及び予期寿命調査研究, 1990-1992. 中国, ハルビン: 黒龍江科学技術出版社; 1997.
 - 18) 中国黒龍江省 1997-2000 年肝炎発病状況. 中国, ハルビン: 黒龍江科学技術出版社; 印刷中.
 - 19) 孟 照華. 原発性肝がんの研究進展. *医学綜述* 1999; 5: 301.
 - 20) Williams DE, Kent ML, Andersen RJ, Klix H, Holmes CF. Tissue distribution and clearance of tritium-labeled dihydromicrocystin-LR epimers administered to Atlantic salmon via intraperitoneal injection. *Toxicon* Feb 1995; 33: 125-31.
 - 21) Watwnabe M, Park H-D, Kondo K, Harada K, Hayashi H. Identification and estimation of microcystins in freshwater mussels. *Natural Toxins* 1997; 5: 31-5.
 - 22) Sipia V. Accumulation of cyanobacterial hepatotoxins and okadaic acid in mussel and fish tissues from the Baltic Sea. *Finnish Inst Marine Res* 2001; 3: 11-51.
 - 23) Magalhaes VF, Soares RM, Azevedo SM. Microcystin contamination in fish from the Jacarepagua Lagoon (Rio de Janeiro, Brazil): ecological implication and human health risk. *Toxicon* 2001; 39: 1077-85.
 - 24) Amorim A, Vasconcelos V. Dynamics of microcystins in the mussel *Mytilus galloprovincialis*. *Toxicon* 1999; 37: 1041-52.