

出されたBMDLは毛髪水銀濃度で $11\mu\text{g/g}$ であり、この値は換算式より血中水銀濃度で $44\mu\text{g/liter}$ と考えられた。

一方、JECFAは前述したようにセイシェル小児発達研究とフェロー諸島前向き研究を選択した。両研究ともメチル水銀曝露による影響指標として小児神経発達に関する指標を使用した。セイシエルの研究は5.5歳児711名が研究対象であったが、出生時の母親毛髪水銀濃度との有意な量-影響関係は認められなかったし、有意な量-反応関係もなかった⁷⁾。そこで、ATSDRは曝露レンジの最も高い群の平均値($15.3\mu\text{g/g}$)をNOAELとみなした¹⁰⁾。また、7歳児917名を対象としたフェロー諸島の研究の場合、幾つかの神経発達影響指標と有意な量-影響関係があり^{14,15)}、JECFAは毛髪水銀濃度 $12\mu\text{g/g}$ をBMDLとして採用した。そして、JECFAはこれらの研究から臨界濃度(出生時の母親毛髪水銀濃度)を $14\mu\text{g/g}$ (平均値)とした(換算式より血中水銀濃度は $56\mu\text{g/liter}$)⁶⁾。

フェロー諸島前向き研究とセイシェル小児発達研究は対象者数や曝露指標(およびその範囲)が似通っていたにもかかわらず、結論は全く異なっていた。NASは両者の相違点(フェロー、セイシェル)を、①影響評価した時の年齢、②曝露パターン(高濃度魚を散発的に摂食、低濃度魚を頻繁に摂食)、③用いられた神経発達に関する影響指標(障害部位に特異的検査、非特異的検査)、④検査者(原則1人、数人)、⑤ポリ塩化ビフェニール(PCB)曝露

(あり、なし)、⑥人種(白人、アフリカ系)、⑦高曝露者比率(多い、少ない)、と整理している²⁾。

4. 毛髪-血中濃度比率の算出

毛髪の成長速度はAl-Shahristaniらの研究より、 1 cm/月 であることが報告されている¹⁰⁾。一方、毛髪水銀濃度と同時期の血中水銀濃度の関係については多くの研究報告があり、毛髪-血中濃度比率として $250:1$ (毛髪水銀 $\mu\text{g/g}$:血中水銀 $\mu\text{g/ml}$)が採用された。これにより、妊娠中の母体の血中濃度(胎児の曝露レベル)は毛髪水銀濃度から換算することによって推定可能となる。

毛髪-血中濃度比率は文献により $140\sim 460$ まで幅があり、約3倍も異なる^{1,6)}。これは主に採取部位(頭毛と腋毛、頭皮からの距離)の違いによると考えられている。髪を分割せずに測定すると、毛髪水銀濃度は長期曝露の平均値を示すが、血中水銀濃度は限られた時期の曝露平均値であり、両者に違いが生じる。魚介類を高頻度に食べる集団の平均毛髪水銀濃度は季節により3倍もの変動が見られる^{17,18)}。

Berglundらの論文によると¹⁹⁾、Tsubakiは毛髪-血中濃度比率を370と報告したが、血中水銀濃度はサンプル採取時に既に低下しつつあり、毛髪水銀濃度はそれ以前の高い血中濃度を反映していたと考えられた(その後、比率260と修正した)。Cernichiariらはセイシェル在住の母親から調べ、毛髪-血中濃度比率を416と報告した²⁰⁾。Phelpsらは米国北西部のオンタリオの339人から毛髪および血液を採取・

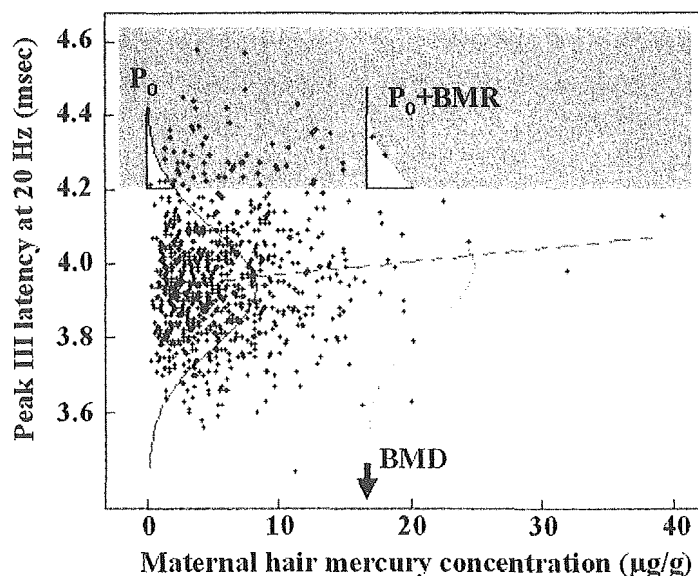


図1 毛髪水銀濃度と聴性脳幹誘発電位潜時との関係： Benchmark dose (BMD) 法によるBMDの推定(異常率 $P_0 = 0.05$ および異常増加率 $BMR = 0.05$ の場合)

分析し、毛髪－血中濃度比率を296と報告した¹⁷⁾。算出にあたっての仮定は、(1)血液および毛髪はメチル水銀摂取を完全に中止した後に採取、(2)体内メチル水銀の半減期は52日、(3)血中メチル水銀が毛髪に現れる時間差を4週間、(4)毛髪水銀のメチル水銀含有量は94%、であった。これより、実際の比率はおそらく200よりは高いが、観察された296よりは低い値だろうと述べている。また、対象集団の生体試料の実際の採取は1/3が季節変動の上昇期に、2/3が下降期に行われたが、下降期に全員の採取を行ったこととして算出したので、実際は296よりも小さくなるはずである。これらを勘案して、中央値250が毛髪－血中濃度比率として採用されている。

5. メチル水銀の食餌摂取量

ある血中濃度(C, 上述値44 $\mu\text{g/liter}$)に対応する一日当たりのメチル水銀の食事摂取量(d, 単位 $\mu\text{g/日}$)を算出するため、(1)吸収率(A, 無単位で0.95)、(2)排泄定数(b, 0.014/日)、(3)体内総血液量(V, 5 liter)、(4)体内総水銀の循環血液中に存在する比率(f, 無単位0.05)が検討された(上に示した数値はEPAが採用した値であり、JECFAやATSDRでは一部異なる)¹⁹⁾。これらの数値を決定するに至った経緯は以下の通りである。

(1) 吸収率

Abergらは、放射性同位元素でラベルした硝酸メチル水銀を水に溶かし、健康ボランティア3名に与えた²⁰⁾。その後、メチル水銀の体内への吸収率を算出すると95%以上であった。同様に、Miettinenらの実験でも確認された²¹⁾。後者は、メチル水銀の蛋白化合物を得るために、放射性同位元素でラベルした硝酸メチル水銀を加えた魚の肝臓のすり身を作り、1週間魚に与えた。この魚を調理し、メチル水銀濃度を確認した後にボランティアに食べさせた。この時の平均吸収率は94%以上であった。これらの実験結果より、吸収率は0.95とした。

(2) 体内総水銀の循環血液中に存在する比率

ヒト体内に吸収されたメチル水銀の血中に存在する比率に関しては3つの研究報告がある。Kershawらは、メチル水銀に汚染された鮪を食べた成人男子5名の結果に基づき、吸収量の0.059(平均値)が総血液の中に存在すると推定した²²⁾。Miettinenらは、²⁰³Hg－メチル水銀を含む魚を食べた男性9名、女性6名で、曝露後数日で血液1 literにつき総負荷量の約10%が現れ、その後100日以上経過して約5%になったと報告した²³⁾。Sherlockらは、メチル水銀量がわかっている魚を3ヶ月間食べた対象者か

ら、血液1 liter中に平均1.14%のメチル水銀が存在することを観察した²⁴⁾。一日当たりのメチル水銀の平均摂取量は43～233 μg であり、摂取量に関連して血中量は増加し、その値は1 literの血液に1.03～1.26%であった。これらの値を成人の血液量約5 literに換算するため5倍した。このように、血中に存在するメチル水銀比率は0.05の値が採用されたが、Berglundら¹⁹⁾やWHO²⁵⁾も同じ値を使用している。

(3) 排泄定数

メチル水銀の半減期については、4つの研究が毛髪あるいは血中のメチル水銀濃度の測定から35～189日と推定した^{22, 23, 26, 27)}。これらの報告のうち、2つは1971-1972年のイラク中毒禍で曝露した集団から算出されたものである。4研究の排泄定数の平均は0.014であり、また魚に含まれる43～233 $\mu\text{g/日}$ の水銀を3ヶ月間摂取した20名のボランティアから得られた平均も0.014であった²²⁾。以上のような理由で、b値には0.014/日が用いられた。

(4) 体内総血液量

血液量は体重の7%であるということは各種実験的方法によって確認されている。妊娠中は血液量が20%から30%増えることがあり、体重当たりの血液量は約8.5～9%になる²⁸⁾。イラク女性の体重に関するデータはなかったため、妊娠中の体重を58 kg、血液量を9%と仮定すると、5.22 literの血液量が算出される。計算ではV値として5 literが採用された。

(5) 体重

R/D算出のための臨界影響は小児の神経発達に関するものであるが、臨界濃度は水銀汚染された小麦を食べた母親の値を使用すべきであった。しかし、母親の体重データは入手できなかったため、成人女性の初期設定値として60 kg(58 kgを四捨五入)が用いられた。

定常状態が存在し、水銀の一次動態もそれに常に追従していると仮定すると、 $d \cdot A \cdot f = C \cdot b \cdot V$ が成立する。すなわち、右辺はメチル水銀が血中に存在する量($C \cdot V$)のうち1日に排泄される量を表す。左辺は1日に食事より摂取されるメチル水銀が体内に取り込まれる量($d \cdot A$)が血中に存在する量を示し、排泄量と維持(摂取)量は平衡状態であれば等しくなる。この式を変形すると、一日当たりのメチル水銀の食事摂取量が $d = C \cdot b \cdot V / (A \cdot f)$ より計算できる。さらに、体重60 kg(bw, モデルの初期値として成人女性の平均体重を設定)の人が摂取したと仮定すると、 $d = C \cdot b \cdot V / (A \cdot f \cdot bw) = 44 \mu\text{g/liter} \cdot 0.014 / \text{日} \cdot 5 \text{ liter} / (0.95 \cdot 0.05 \cdot 60 \text{ kg})$

となる。以上より、EPAは $1.1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (= d) が血中 $44\mu\text{g}/\text{liter}$ または毛髪中 $11\mu\text{g}/\text{g}$ のメチル水銀濃度を維持する一日当たりの食事摂取量とした⁹⁾。

なお、JECFAは $C = 56\mu\text{g}/\text{liter}$, $V = 5.85$ liter, $\text{bw} = 65$ kgを用いて $d = 1.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を算出しており⁹⁾, ATSDRのMRLでは $C = 61\mu\text{g}/\text{liter}$, $V = 4.2$ liter, $\text{bw} = 60$ kgが使用され、 $d = 1.3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ となった¹⁰⁾。

6. 不確実係数 UF の設定

RfD は、上述の d 値の他に、UFおよび修飾係数(modifying factor, MF)が加味され、 $RfD = (1\text{日} \cdot \text{体重} 1\text{ kg 当たりの食事摂取量}) / (\text{UF} \cdot \text{MF})$ で算出される。EPAは不確実係数として10, MFとして1を使用している⁹⁾。前者は、①2世代間の生殖要因に関するデータの欠如、②ヒト集団に内在するバラツキ(特に、メチル水銀の幅広い生物学的半減期や毛髪-血中濃度比率に起因するバラツキ)、③長期曝露からの後遺症に関するデータの欠如を考慮しての結果である。以上より、EPAは $RfD = (1.1\mu\text{g}/\text{kg 体重/日}) / (10 \cdot 1) = 0.1\mu\text{g}/\text{kg 体重/日}$ を算出した。

JECFAは生体内での毛髪-血中濃度比率(1:250)が集団平均値で140~370, また個人間で137~585と大きく変わりうることより $\text{UF} = 2$ とし、また1日当たりの食事摂取量を求める際の不確実性を $\text{UF} = 3.2$ とし、両者の不確実性を $6.4 (= 2 \times 3.2)$ とした⁹⁾。これより、 $\text{PTWI} = (1.5\mu\text{g}/\text{kg 体重/日}) / 6.4 \times (7\text{日}) = 1.6\mu\text{g}/\text{kg 体重/週}$ を算出した。同様に、ATSDRは毛髪-血中濃度比率に関連した変動(1.5)と個人間変動(1.5)から $\text{UF} = 3 (= 1.5 + 1.5)$ とし、またフェロー諸島前向き研究のような障害部位に特異的な検査をセイシェル小児発達研究で使用していなかった点に配慮して $\text{MF} = 1.5$ を定め、 $\text{MRL} = (1.3\mu\text{g}/\text{kg 体重/日}) / (3 \times 1.5) = 0.3\mu\text{g}/\text{kg 体重/日}$ を算出した¹⁰⁾。なお、UFは通常乗算により算出されるが、ATSDRは和算を用いている⁹⁾。

このように、UFは専門家(NAS, EPA, ATSDR, FAO, WHO)による判断や公衆衛生の目標等に影響される政策的な係数と考えるべきである²⁹⁾。またUFに含まれるヒト集団に内在するバラツキ(b , V , A , f)や毛髪-血中水銀濃度比率がたとえ精確に算出されたとしても、なお個人の反応(感受性)の違いを考慮する必要があるだろう。

7. おわりに

我々が平成14年に秋田県内の母親154名(25~

48, 平均36歳)で行った魚介類摂取頻度調査では、魚介類からのメチル水銀摂取量(幾何平均)は $0.21\mu\text{g}/\text{kg 体重/日}$ であり、 $0.1\mu\text{g}/\text{kg 体重/日}$ 以下が8.4%, $0.1 \sim 0.2\mu\text{g}$ が35.7%, $0.2 \sim 0.3\mu\text{g}$ が32.5%, $0.3 \sim 0.4\mu\text{g}$ が12.3%, $0.4 \sim 0.5\mu\text{g}$ が3.9%, $0.5\mu\text{g}$ 以上が7.2%であった(魚総水銀中のメチル水銀割合を0.75として算出)³⁰⁾。また、1日当たりの魚介類由来水銀摂取量は毛髪水銀濃度(0.49~5.82, 幾何平均 $1.73\mu\text{g}/\text{g}$)と有意な正の相関があった(Spearman順位相関係数 $= 0.335$, $p < 0.001$)。この結果によると、EPAの RfD 以上の人が秋田では9割を越えてしまう。魚に含まれるメチル水銀比率が90%以上とする報告もあることから³⁰⁾, 実際にはもっと多くのメチル水銀を摂取している可能性がある。

以上のように、わが国は魚介類摂取量が比較的多い固有の食文化を有することから、今後わが国のメチル水銀に関する基準値ないし基準摂取量を設定する際には、日本独自の疫学研究データに基づいてリスク評価が行われる必要があるだろう。この場合、パーマ処理がされている頭髪の毛髪水銀濃度はパーマ処理のない頭髪に比べ20~25%も低下する傾向があるので^{30,32)}, フェロー諸島前向き研究のように臍帯血水銀濃度でリスク評価を行うのが最善かもしれない³⁰⁾。一方、魚にはエイコサペンタエン酸やドコサヘキサエン酸のような脳の発育に効果のある高度不飽和脂肪酸も多く含まれているが³⁰⁾, PCBなどの有害化学物質も存在することから、小児神経発達の評価の際にこれらの影響を考慮する必要があるだろう³⁰⁾。さらに、毛髪-血中水銀濃度比率などの食事摂取量算出に用いる係数の不確実性が減少すると精度の高いリスク管理を行うことができるので、このような基礎的研究が今後待たれる。

謝辞: 本研究には日本公衆衛生協会の平成13~15年度「水銀汚染問題への今後の対応に関する研究」の研究費の一部を使用した。

文 献

- 1) U.S. Environmental Protection Agency (1997) *Mercury Study for Congress. Volume V: Health Effects of Mercury and Mercury Compounds. EPA-452/R-97-007*. EPA.
- 2) National Council Research (2000) *Toxicological Effects of Methylmercury*. National Academy Press.
- 3) Grandjean, P., Weihe, P., White, R.F., Debes, F., Araki, S., Yokoyama, K., Murata, K., Sørensen, N., Dahl, R. and Jørgensen, P.J. (1997) Cognitive

- deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicology and Teratology*, **19**, 417-428.
- 4) U.S. Environmental Protection Agency (2001) *Methylmercury (MeHg) (CASRN 22967-92-6)*.
<http://www.epa.gov/iris/subst/0073.htm>
 - 5) 厚生労働省医薬局食品保健部 (2003) 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品・毒性合同部会 (平成 15 年 6 月 3 日開催) の検討結果概要等について.
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/06/s0603-3.html>
 - 6) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (2003) *Summary and Conclusions of Sixty-first Meeting*.
<ftp://ftp.fao.org/es/jecfa/jecfa61sc.pdf>
 - 7) Davidson, P.W., Myers, G.J., Cox, C., Axtell, C., Shamlaye, C., Sloane-Reeves, J., Cernichiari, E., Needham, L., Choi, A., Wang, Y., Berlin, M. and Clarkson, T.W. (1998) Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles Child Development Study. *Journal of American Medical Association*, **280**, 701-707.
 - 8) Kinjo, Y., Akiba, S., Yamaguchi, N., Mizuno, S., Watanabe, S., Wakamiya, J., Futatsuka, M. and Kato, H. (1996) Cancer mortality in Minamata disease patients exposed to methylmercury through fish diet. *Journal of Epidemiology*, **6**, 134-138.
 - 9) Marsh, D.O., Clarkson, T.W., Cox, C., Myers, G.J., Amin-Zaki, L. and Al-Tikriti, S. (1987) Fetal methylmercury poisoning: relationship between concentration in single strands of maternal hair and child effects. *Archives of Neurology*, **44**, 1017-1022.
 - 10) Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1999) *Toxicological Profile for Mercury*. US Department of Health and Human Services,
<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.pdf>
 - 11) Crump, K.S., Kjellstrom, T., Shipp, A.M., Silvers, A. and Stewart, A. (1998) Influence of prenatal mercury exposure upon scholastic and psychological test performance: benchmark analysis of a New Zealand cohort. *Risk Analysis*, **18**, 701-713.
 - 12) Crump, K. (2002) Critical issues in benchmark calculations from continuous data. *Critical Reviews in Toxicology*, **32**, 133-153.
 - 13) Crump, K.S. (1995) Calculation of benchmark doses from continuous data. *Risk Analysis*, **15**, 79-89.
 - 14) Budtz-Jørgensen, E., Keiding, N. and Grandjean, P. (2001) Benchmark dose calculations from epidemiological data. *Biometrics*, **57**, 698-706.
 - 15) Budtz-Jørgensen, E., Grandjean, P., Keiding, N., White, R.F. and Weihe, P. (2000) Benchmark dose calculations of methylmercury-associated neurobehavioral deficits. *Toxicology Letters*, **112-113**, 193-199.
 - 16) Al-Shahristani, H., Shihab, K. and Al-Haddad, I.K. (1976) Mercury in hair as an indicator of total body burden. *Bulletin of World Health Organization*, **53(suppl)**, 105-112.
 - 17) Phelps, R.W., Clarkson, T.W., Kershaw, T.G. and Wheatley, B. (1980) Interrelationships of blood and hair mercury concentrations in a North American population exposed to methylmercury. *Archives of Environmental Health*, **35**, 161-168.
 - 18) Suzuki, T., Hongo, T., Matsuo, N., Imai, H., Nakazawa, M., Abe, T., Yamamura, Y., Yoshida, M. and Aoyama, H. (1992) An acute mercuric mercury poisoning: chemical speciation of hair mercury shows a peak of inorganic mercury value. *Human and Experimental Toxicology*, **11**, 53-57.
 - 19) Berglund, F., Berlin, M. and Birke, G. (1971) Methyl mercury in fish: a toxicologic-epidemiologic evaluation of risks: report from an expert group. *Nordisk Hygienisk Tidskrift, Supplementum 4*, 19-364.
 - 20) Cernichiari, E., Brewer, R., Myers, G.J., Marsh, D.O., Lapham, L.W., Cox, C., Shamlaye, C.F., Berlin, M., Davidson, P.W. and Clarkson, T.W. (1995) Monitoring methylmercury during pregnancy: maternal hair predicts fetal brain exposure. *Neurotoxicology*, **16**, 705-710.
 - 21) Aberg, B., Ekman, L., Falk, R., Greitz, U., Persson, G. and Snihs, J.O. (1969) Metabolism of methyl mercury (^{203}Hg) compounds in man. *Archives of Environmental Health*, **19**, 478-484.
 - 22) Miettinen, J.K., Rahola, T., Hattula, T., Rissanen, K. and Tillander, M. (1971) Elimination of ^{203}Hg -methylmercury in man. *Annals of Clinical Research*, **3**, 116-122.
 - 23) Kershaw, T.G., Clarkson, T.W. and Dhahir, P.H. (1980) The relationship between blood levels and dose of methylmercury in man. *Archives of Environmental Health*, **35**, 28-36.
 - 24) Sherlock, J., Hislop, J., Newton, D., Topping, G. and Whittle, K. (1984) Elevation of mercury in human blood from controlled chronic ingestion of methylmercury in fish. *Human Toxicology*, **3**, 117-131.
 - 25) World Health Organization (1990) *Methyl Mercury*. WHO.
 - 26) Al-Shahristani, H. and Shihab, K.M. (1974) Variation of biological half-life of methyl mercury in man. *Archives of Environmental Health*, **28**, 342-

- 344.
- 27) Sherlock, J.C., Lindsay, D.G., Hislop, J.E., Evans, W.H. and Collier, T.R. (1982) Duplication diet study on mercury intake by fish consumers in the United Kingdom. *Archives of Environmental Health*, **37**, 271-278.
- 28) Best, C.H. (1961) *The Physiological Basis of Medical Practice*. Williams & Wilkins, p.19-29.
- 29) 村田勝敬, 嶽石美和子, 佐藤 洋 (2003) メチル水銀基準摂取量のゆくえ. *公衆衛生*, **67**, 531-533.
- 30) Iwasaki, Y., Sakamoto, M., Nakai, K., Oka, T., Dakeishi, M., Iwata, T., Satoh, H. and Murata, K. (2003) Estimation of daily mercury intake from seafood in Japanese women: Akita cross-sectional study. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **200**, 67-73.
- 31) Kehrig, H.A., Malm, O., Akagi, H., Guimaraes, J.R. and Torres, J.P. (1998) Methylmercury in fish and hair samples from the Balbina Feservoir, Brazilian Amazon. *Environmental Research*, **77**, 84-90.
- 32) Yasutake, A., Matsumoto, M., Yamaguchi, M. and Hachiya, N. (2003) Current hair mercury levels in Japanese: survey in five districts. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **199**, 161-169.
- 33) Grandjean, P., Jorgensen, P.J. and Weihe, P. (2002) Validity of mercury exposure biomarkers. In: Wilson, S.H. and Suk, W.A. (eds) *Biomarkers of Environmental Associated Disease*. CRC Press/Lewis Publishers, 235-247.
- 34) Clarkson, T.W. and Strain, J.J. (2003) Nutritional factors may modify the toxic action of methyl mercury in fish-eating populations. *Journal of Nutrition* **133**, 1539S-1543S.

Environmental exposure to mercury and the risk management for the future

Katsuyuki MURATA^{*}, Kunihiro NAKAI^{**} and Hiroshi SATOH^{**}

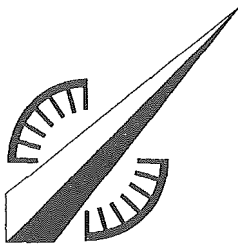
(* Division of Environmental Health Sciences, Department of Social Medicine,
Akita University School of Medicine,

** Environmental Health Sciences, Tohoku University School of Medicine)

Abstract

Health effects of methylmercury exposure observed in disasters of Minamata Disease and methylmercury poisoning in Iraq has been long concerned. Thereafter, cohort studies in fish eating populations have been conducted to assess the risk involved and now the stage of risk management has come. Because of the insufficient scientific data, large uncertainty factors perhaps politically determined are applied to derive standards or guideline levels of methylmercury intake issued from international organizations and US government agencies. The results of major cohort studies conflict each other and health effects of low dose methylmercury exposure has been still argued among the scientists. It is questionable that food culture of each country or region was taken into consideration when the standards or guideline levels were derived under large uncertainty factors. This report describes and discusses issues to be considered when reference dose (RfD) or provisional tolerable weekly intake (PTWI) were derived and propose the direction of risk management in Japan concerning methylmercury in fish.

Key Words: methylmercury, reference dose (RfD), provisional tolerable weekly intake (PTWI), risk management



診断の指針
治療の指針

妊婦は魚を食べない方がよいか

Is an advice that pregnant women should not eat fish necessary?

村田 勝敬
MURATA Katsuyuki

はじめに

2003年6月3日に、厚生労働省医薬局食品保健部は「魚介類等に含まれるメチル水銀に係る妊婦等を対象とした摂食に関する注意事項」を公表した¹⁾。このような魚介類に関する食事指導は、わが国だけでなく、各国機関より発せられている。メチル水銀影響に関する第一人者でフェロー諸島出生コホート研究の主任研究者 Grandjean 博士(南デンマーク大学教授・ハーバード公衆衛生大学院教授)は“メチル水銀は神経毒性物質であり、魚は多かれ少なかれメチル水銀を有する。したがって、魚を食べない方が良い”と昨年末まで語っていた。メチル水銀の毒性影響が最も発現しやすいのは脳神経の発生・形成期の胎児・乳児であることから、この警鐘は妊娠する可能性のある女性、妊娠中の女性、あるいは母乳を与えている女性を主たる対象集団としている。

1. メチル水銀の毒性評価

メチル水銀の高濃度曝露による健康影響は、水俣病あるいは胎児性水俣病として有名である。メチル水銀中毒では、四肢末端のしびれ、知覚異常などから、重症では視野狭窄、運動失調、構語障害、痙攣、難聴、そして死に至る²⁾。一方、低濃度のメチル水銀でも、母親が妊娠中に曝露すると、生まれてくる子供に軽度の神経影響が現れる。出生時に母親の毛髪と臍帯血を採取し、その後子供が7歳および14歳になったときに神経行動・神経生理学的検査を行ったフェロー出生コホート研究では³⁾、出生時の臍帯血水銀濃度が7歳児の言語、注意、記憶能力と、また14歳児の聴性脳幹誘発電位潜時や自律神経指標と強い関連性を示した。同時に検討した臨界濃度(標的臓器に影響が現れ始める濃度で、著者等は Benchmark dose 法で算出)は、出生時の母親毛髪水銀濃度で7~15 $\mu\text{g/g}$ であった。米国環境保護庁は、子供の感受性の違いを考慮して、この臨界濃度の10分の1の値(毛髪水銀量で1 $\mu\text{g/g}$)を

基準値とみなし、メチル水銀の1日当たりの摂取基準量を0.1 $\mu\text{g/kg}$ 体重以下と定めている²⁾。

同様の出生コホート研究は日本でも現在進行中である⁴⁾。母親の毛髪水銀濃度を出生時曝露濃度と仮定して7歳児の神経生理・神経行動学的影響を検討した別の横断研究の結果によると⁵⁾、日本人の母親毛髪水銀濃度は0.11~6.86(中央値1.63) $\mu\text{g/g}$ であり、有意な関連は認められなかった。これは、対象集団の母親毛髪水銀濃度がフェロー出生コホート研究で算出された臨界濃度以下であったためかもしれない。

2. メチル水銀の曝露経路

水銀は、地殻からのガス噴出のほか、人間活動の中で生じる採鉱、化石燃料の燃焼、医療・生活廃棄物の燃焼などにより、環境中に放出される。環境中にいったん放出されると、水銀は金属水銀、無機水銀、有機水銀の間で相互変換され、特に無機水銀は水中堆積物中の微生物や非生物過程により有機水銀に変わる。主要な有機形態であるメチル水銀は、水系の食物連鎖の中でプランクトン→小魚→大型魚へと濃縮される。この食物連鎖の頂点は馬食する齒鯨類(マッコウクジラ、ゴンドウクジラ、シャチ、イルカなど)やメカジキであり、これらは高濃度のメチル水銀を含有する。したがって、ヒトがこれらを多食すると高濃度のメチル水銀に曝露されることになる²⁾。そのうえ、臍帯赤血球中水銀濃度(平均14.7 ng/g)は母親赤血球中水銀濃度(8.4 ng/g)より有意に高いことから⁶⁾、胎児は感受性が高い上に水銀濃度も母親より高くなる。

3. 魚摂食の効能

魚介類は、PCBを含むダイオキシン類やメチル水銀などの有害物質を微量含むが、エイコサペンタエン酸(EPA)やドコサヘキサエン酸(DHA)のような生活習慣病の予防や脳の発育に効果のある高度不飽和脂肪酸も多く含むことが知られている。特に、DHAは胎

表1 魚介類に関する食事指導の内容

	アメリカ合衆国 (U.S.A.)	英国(U.K.)	カナダ(Canada)	オーストラリア・ ニュージーランド	ノルウェー (Norway)
機関	Food & Drug Administration	Food Standard Agency	Health Canada	Australia-New Zealand Food Standards	SNT (食品衛生監視局)
実施時期	2001年3月	2002年5月, 2003年2月	2002年5月	2001年1月	2003年5月
魚種	サメ, メカジキ, サワラ, アマダイ	サメ, メカジキ, マカジ キ, マグロの缶詰, マグ ロステーキ	メカジキ, サメ, マグロ	サメ, エイ, カジ キ, ギンサワラ, ミナミマグロ, 地 熱水域で漁獲され る魚	クジラ, パーチ, 川 カマス, マス, イワ ナ, サメ, カジキ, エイ, マグロ
対象者	妊婦や妊娠を考え ている女性. 授乳中の母親や乳 幼児も同様	妊婦や妊娠を考えている 女性. 授乳中の母親, 乳児, 16 歳以下の子供	すべての人. さら に乳児, 妊娠可能 年齢の女性	妊婦や妊娠を考え ている女性.	妊婦, 授乳中の母親
指導内容	上記の魚の摂食を 避けるとともに, その他の魚種は週 に340gとすべき	妊婦や妊娠を考えている 女性, 授乳中の母親はサ メ, メカジキ, マカジキの 摂食を避けるとともに, 1週間にマグロ缶詰2個 以下またはマグロステー キ1枚以下とすべき. ま た乳児, 16歳以下の子 供はサメ, メカジキ, マ カジキの摂食を避けるべき	上記の魚の摂食は 週に1食とすべ き. また, 幼児, 妊娠可能年齢の女 性は月に1食とす べき	週に4食以下とす べき(1食約150g)	妊婦, 授乳中の母親 はクジラを食べるべ きではない. また妊 婦はクジラ以外の上 記の魚についても食 べるべきではない

児や母乳栄養児の知能および視神経発達に必須の成分であることが近年示唆されており、アンコウ、クロマグロ、マダイ、ブリ、サバなどに多い。フェロー出生コホート研究でもEPAやDHAが測定され、クジラの脂身摂食回数の多い母親ほど水銀曝露量もEPAも高いことが示された³⁾。このため、Grandjean博士は7歳児の出生時水銀曝露指標と視覚誘発電位潜時との間に有意な関連が認められなかった理由として、これら不飽和脂肪酸の予防効果があったのではないかと推論した。

国立水俣病総合研究センターの坂本博士も⁹⁾、臍帯赤血球中水銀濃度が臍帯血漿EPAおよびDHAレベルと有意な正の関係があることを報告した。同博士は「普段食べている魚が低メチル水銀濃度でかつDHAを多量に含んでいるなら、児の健康に恩恵をもたらす。一方、メチル水銀濃度がDHA効果を上回るほど高い場合には、魚摂食は児の発達を妨げる」と結論づけている。

4. 妊婦の魚に関する食事指導

フェロー出生コホート研究の7歳児結果が世に公表された翌年の1998年8月に、フェロー諸島公衆衛生部は以下の勧告を出した。ゴンドウクジラの肉は水銀含

有量が高くかつフェロー諸島住民の主たる水銀曝露源であるので、①クジラ肉を月2回以上摂食しない、②3ヵ月以内に妊娠を予定している女性や現在妊娠中あるいは授乳中の女性はクジラ肉を食べない。また、クジラの脂身には高濃度のPCBが含まれるので、③成人でも脂身の摂食は月に最大2回までに抑える、④潜在的なPCBの有害影響に胎児が晒されないために、女性は出産を終えるまでクジラの脂身を食べない、⑤クジラの肝および腎は全く食べない。

オーストラリア・ニュージーランド合同食品基準協議会は2001年1月に「魚は妊娠や授乳に有用な栄養素の良好な供給源であるが、水銀なども含まれるので、科学的根拠は今後の課題であるものの、魚摂食を週600g未満にすることが望ましい」と勧告した。その後、各国が表1のような食事指導を公表し、さらに本年3月には米国、英国、アイルランド、オーストラリアおよびEUで妊婦等への注意事項の改正あるいは新たな勧告を行った。これらの国々で対象となっている魚介類はクジラ、サメ、メカジキ、サワラ、マグロなどである。前述のGrandjean博士も「日本で魚と言えば全ての魚介類を指す」と忠告され、また魚摂食のメリットも重んじ、最近では「メチル水銀含有量の少ない魚を食べるようにしよう」とトーンを下げている。

おわりに

メチル水銀を含有する魚介類等の摂食に関する注意事項は、本年7月23日に厚生労働省が食品安全委員会にリスク評価を依頼したことから、今後見直される可能性が高い。いずれにせよ、妊娠中あるいは妊娠を予定している女性は先の注意事項を遵守する姿勢が望まれる。何故なら、これら注意事項は次世代影響(リスク)

を最小限に抑えるためメチル水銀濃度の高い特定魚介類を一時的に摂食制限することが趣旨であり、EPAやDHAなどの高度不飽和脂肪酸を多く含むかつメチル水銀含量の低い魚の摂食を制限するものではないからである。環境からの有害リスクを軽減する最善の方法は、「多種類の食品を、偏ることなく日々品を替え、少量ずつ、バランス良く摂取する」ことに尽きる。

文 献

- 1) 厚生労働省医薬局：<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/06/s0603-3.html>.
- 2) National Research Council：Toxicological Effects of Methylmercury. National Academy Press, 2000.
- 3) 村田勝敬，ほか：フェロー諸島における出生コホート研究. 環境科学会誌 17：169-180, 2004.
- 4) Nakai K, et al：The Tohoku Study of Child Development：a cohort study of effects of perinatal exposure to methylmercury and environmental persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children. Tohoku J Exp Med 202：227-237, 2004.
- 5) Murata K, et al：Effects of methylmercury on neurodevelopment in Japanese children in relation to Madeiran study. Int Arch Occup Environ Health (in press).
- 6) Sakamoto M, et al：Maternal and fetal mercury and n-3 polyunsaturated fatty acids as a risk and benefit of fish consumption to fetus. Environ Sci Technol 38：3860-3863, 2004.

魚介類に蓄積するメチル水銀と健康

Health and Methylmercury in fish

さとう ひろし
佐藤 洋
Hiroshi SATOH

はじめに

2003年6月3日の厚生労働省の薬事・食品衛生審議会の注意喚起¹⁾、すなわち妊婦において、ある種の魚類の摂食を制限するようという注意が出されて以来、水銀に対する関心が高まっているように思われる。いくつかの魚種の摂食を制限するよう注意を喚起することは、国際的にも各国の政府によって行われてきていた。それは、魚介類中に蓄積するメチル水銀の胎児期曝露の生後の発達への影響についての懸念があるからである。本稿では、水銀と健康問題について概説し、ことにメチル水銀の胎児期曝露と生後の発達への影響についての国際的な研究の動向を述べる。

I. 水銀とその化合物

水銀は常温・常圧で液体である唯一の金属元素で、亜鉛やカドミウムと同じく12族に属する²⁾。沸点は356.7℃、融点は-38.88℃であり、常温でも蒸発し水銀蒸気(Hg⁰)となる。常温で液体であることや他の金属と容易にアマルガムを形成することにより古くから利用されてきた。例えば、各種金属の精錬に利用され、銀とのアマルガムは歯科治療に用いられてきた。また、体温計・気圧計・血圧計などの計測機器や照明器具や乾電池などの電気製品にも使われてきた。現在わが国では利用されていないが、電気分解による苛性ソーダの生産にも触媒として使われることもある。各種の水銀化合物は農薬や防カビ剤等さまざまな薬品としての利用もある²⁾。

II. 水銀の健康影響

中毒学の立場から、金属水銀の蒸気、2価の無機水銀、および短鎖アルキル水銀の毒性が人などの高等生物にとって重要な問題と考えられる³⁾。この3種の水銀(化合物)は、それぞれ独特の毒性を示す。金属水銀の場合、問題となるのは発生した蒸気の吸入である。高濃度の蒸気の吸入では、曝露後数時間で化学的肺臓炎と呼ばれる肺間質の炎症を起し呼吸困難におちいる。その後、腎不全も起こすことがある⁴⁾。それより低い濃度の繰り返し曝露では、著明な振戦(典型的水銀中毒では手指の振戦)を伴う神経・心理学的症状を示す。特に短気になりすぐに怒る様子は、“mad as a hatter”という英語の表現があるくらい有名で、「不思議の国のアリス」にもmad hatterとして登場する⁵⁾。それは、フェルトの帽子を製造する時に水銀化合物に浸漬した材料を成形して加熱するのであるが、その時水銀蒸気が発生するからである。さらに低濃度の曝露では、典型的な症状は出現しないが、機器を使って検出できるような細かい振戦や尿細管上皮のごく軽度の傷害を示すような低分子蛋白尿が出現する^{6,7)}。

無機水銀化合物(塩)の場合は、その溶液を誤ってあるいは自殺を企図して飲んだ場合などに中毒が起きる。濃度が高いと口腔内や食道等が腐食され、ショック状態になることもある。消化管での吸収率は高くはないが、十分量が吸収されれば腎不全が起きる⁸⁾。この腎不全は尿細管の壊死によるもので回復することもある。前述の高濃度の水銀蒸気曝露後に起きる腎不全も、体内で蒸気(Hg⁰)からイオン化し

た水銀 (Hg^{2+}) によって起きると考えられている³⁾。

Ⅲ. メチル水銀と水俣病の発生

水俣病はわが国の公害の歴史で忘れることができない重要な出来事である。原因物質は神経毒性の強いメチル水銀であり、熊本県水俣市にある工場の排水に含まれていたメチル水銀が海の中の食物連鎖により濃縮され人の食する魚に高濃度に蓄積された。汚染された魚介類を大量に食べた地域の住民が、運動失調や視野狭窄を主徴とする神経疾患に罹患した。直接魚を食べた住民ばかりでなく、「胎児性」水俣病も発生した⁹⁾。「胎児性」とは、胎児期に妊娠中の母親が汚染された魚介類を食してメチル水銀に曝露されたことを意味する。ほぼ正常に出産した児が生後の生育に伴って種々の発達の障害が明らかになってゆき、脳性麻痺様の広範な症状に知的な障害も伴っている。そのような患児はほとんど神経症状の無い母親から出生したので、成人よりも胎児においてメチル水銀への感受性が高いことが明らかになった。

Ⅳ. 一般人口の水銀への曝露

水俣病のような公害や後述するイラクのメチル水銀中毒禍は、現在では過去の話となってしまったが、世界の各地では水銀に曝露されている人々が皆無になったわけではない。それは、水銀がごく低濃度ながら岩石圏ばかりでなく大気圏（化石燃料の燃焼も大気圏への水銀の負荷を高めている一因と考えられている）や水圏等自然界に存在し、主に微生物の作用でメチル水銀が生成するからである（図

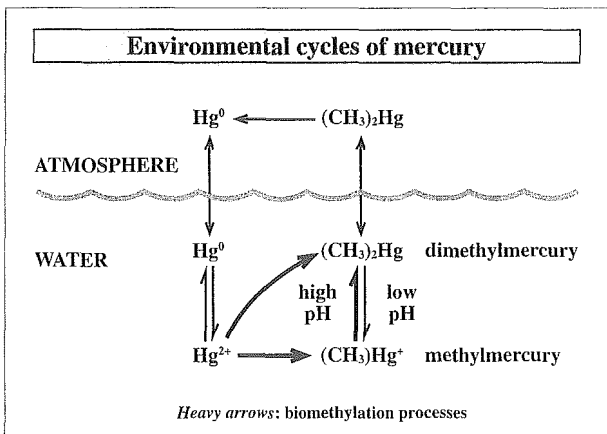


図 1

1)。生成されたメチル水銀は、さらに水中の生物圏で食物連鎖と生物濃縮によって、人が食べる大型の肉食魚や歯鯨等海棲哺乳類に蓄積する。したがって、これらの魚介類等を多食する人はメチル水銀曝露量も大きいと考えられている。

人々が曝露されるのはメチル水銀だけではない¹⁰⁾。歯科用アマルガムは、わが国ではあまり使われてはいないようではあるが、アメリカ合衆国や北欧ではまだ齲歯治療で利用されている。その歯科用アマルガムの表面から水銀蒸気が発生することは容易に想像されるが、チューインガムを噛んだり歯ブラシで磨くと発生量が著増することが知られるようになった¹¹⁾。

また、わが国ではあまり話題にならなかったが、数年前アメリカ合衆国ではワクチン用注射液のチメロサルが取り除かれることになった*。チメロサルは、水銀を含む薬品で主に消毒・防腐を目的にほとんどのワクチン用注射液に含有されていた。チメロサルが分解することによって分子構造の一部であったエチル水銀が生ずる¹⁰⁾。このエチル水銀は、メチル水銀の毒性と類似していると考えられ、さらに自閉症と関連づける見方もあり、そのためにアメリカ合衆国ではチメロサルの使用を取り止めたのである。

Ⅴ. わが国における水銀と健康の問題

日本人は魚の摂取量が比較的多いとされている。現在では魚介類に含まれるメチル水銀による健康障害は報告されていないが、それに対する関心を持ち続ける必要はあろう。現在の曝露状況（この場合は魚介類からのメチル水銀摂取量）を考えると一般成人におけるリスクは極めて低いと考えられる。しかし、感受性の高い時期である胎児期曝露の影響については、若干の懸念が残るので、胎児期曝露の影響について述べることにする。

Ⅵ. イラクの水銀中毒禍における研究

1970年代の初めにイラクにおいて大規模な水銀

*) この経緯や我が国の場合のリスク評価については、亀尾他「ワクチンに含まれるチメロサルのリスク評価と今後の対応」公衆衛生 2004（印刷中）を参照されたい。

中毒禍が発生した¹²⁾。犠牲者の数は6,000人を超えると報告されている。この水銀中毒禍の原因は、メチル水銀で種子消毒された小麦であった。これは種播き用にと飢饉のイラクに外国から援助されたのだが、空腹を抱えた農民はそれを食してしまった。

この時さまざまな調査がなされたが、メチル水銀曝露の指標として毛髪中水銀濃度が適していることが明らかにされたことは大きな成果の1つであった。なぜ毛髪中水銀値が良い指標なのか？ その理由は次のように考えられる。まず、メチル水銀はケラチンの豊富な毛髪中に取り込まれやすく、いったん毛髪に取り込まれるとその後の移動はないと考えられるからである。そうすると、毛髪の生え際に近いところは現在の曝露を示すことになるが、それだけでなく生え際から先端になるに従ってより過去の曝露を示すことにもなる。その結果、毛髪をセグメント状に切ってそれぞれの部分の水銀濃度を測定すると、曝露の“歴史”がわかることになる。もし、1月に1cm毛髪が伸びるとすると、20cmもあれば1年以上過去の曝露からほぼ現在の曝露までが推定できることになり、妊娠期間を十分にカバー可能である。したがって、出産後に採取しても胎児期の曝露が推定できるので、毛髪水銀濃度**はこのような調査には適している。

このような曝露の指標を得て、量-影響関係や量-反応関係も明らかにされた。また、妊娠中の曝露を遡及的に明らかにできたので、81組の母児を対象にした妊娠中曝露と生後の発育・発達の解析から、胎児期曝露の閾値の検討も行うことができたのである¹³⁾。

VII. WHO のリスク評価

WHO は1990年に刊行された Environmental Health Criteria 101 Methylmercury¹⁴⁾ においてイラクのデータを再解析して、胎児期曝露のリスク評価を行った。その結果は「妊娠中の毛髪中水銀濃度のピークが10~20ppmで胎児への影響に5%のリスク

がある」というものであった。このレベルの毛髪中水銀濃度には、比較的メチル水銀濃度の高い魚介類等の食物を多食する集団においては到達することがある。したがって、実際に影響あるのかどうか、もしあるとすれば、それはどんな影響なのか、大きな感心と呼ぶのも当然と言えよう。

しかも、イラクでの影響評価の指標は、歩行開始や発語の遅延・神経学的症状で、その捉え方が必ずしも精緻でなく、また、文化背景が特殊であること等、さまざまな問題点が指摘された。そこで別な評価が必要であるとの考え方が当然のように出てくることになり、いくつかの疫学調査が行われることになった。以下、これまでに結果が出されている比較的大きなコホート等重要な研究について述べる。

VIII. 世界各地の疫学研究

1) ニュージーランド

ニュージーランドでは、妊娠中に週に3度以上魚を食べているとした約1,000人の母親の毛髪水銀を測定し、73人の母親が高濃度水銀(6ppm以上)であるとされた。最高値は86ppmであり、2番目の高値は19.6ppmであった。その母親の子供が4歳のときに、31の子を Denver Development Screening で調査できた¹⁵⁾。その結果は、コントロール群で異常もしくはそれが疑わしい結果が17%であるのに、高濃度水銀群では50%であり、その差は統計学的にも有意であった。その後、子供が少なくとも1年間小学校に通学した6~7歳のときに、もう一度61人の子供を、Wechsler Intelligence Scale for Children, Revised (WISC-R) と Test of Language Development (TOLD) で調査できた¹⁶⁾。研究者自身のまとめによれば、3つのコントロール群(1つは母親の毛髪中水銀濃度が3~6ppm、あとの2つは、3ppm以下で、そのうちの1つは魚を頻回に食べる者、もう1つは魚の喫食頻度の低い者)と比較された結果は、メチル水銀曝露の寄与は小さく、子供の民族的な背景の影響が大きい、平均毛髪中水銀濃度13~15ppmで検査成績の低下と関連するとしている。

**）実際には、血液中水銀濃度と毛髪中水銀濃度の比の変動、髪伸長速度の個人差や民族差、パーマメントをはじめとする毛髪美容上の処理で水銀濃度が低下してしまう可能性など、さまざまな変動要因がある。そこで、妊娠中の母体血や出産時の臍胎血のほうがより正確な曝露の指標になるとの議論もあるが、母体血や臍胎血の採取は困難である場合が多い。

2) フェロー諸島

フェロー (Faeroe) 諸島は、イギリスの北、北海にあるデンマーク領の島である。この島の住民は、ゴンドウクジラを食し、メチル水銀に曝露されていたので、大規模コホートによる胎児期メチル水銀曝露の影響の調査が行われている。対象は1,000人余りの児(単胎)であり、うち15%の母親の毛髪水銀濃度が、10ppmを超え、臍帯血の水銀濃度は、最高350 $\mu\text{g/l}$ であった。この児らのうち90.3%の児を対象に小学校入学前に詳細な検査が行われた¹⁷⁾。既往歴等を含む保護者(ほとんどが母親)への聞き取り、機能的神経学的検査、視覚・聴覚の検査、pattern reversal visual evoked potential, brain stem auditory evoked potential (BAEP: 聴性脳幹誘発電位)のほかに、姿勢動揺の検査、自律神経系の評価のために心電図R-R間隔の変動も調べられた。神経心理学的検査としては、Neurobehavioral Evaluation Systemから、タッピング・視覚-運動系の協調・触覚・continuous performance test(持続型反応時間)の検査が行われた。またWechsler Intelligence Scale for Children, Revised (WISC-R), Bender gestalt test, California verbal learning test, Boston naming test, nonverbal analogue profile of mood states(非言語アナログムードスケール)が行われた。母親の認知機能もRaven's Progressive Matricesで測定された。

結果は、神経生理学的検査において、BAEPが有意な負の回帰係数を示した¹⁸⁾。また、神経心理学的検査では、タッピング、持続型反応時間、WISC-R, Boston naming test, California verbal learning testの各検査でいくつかの指標が有意な負の回帰係数を示した。これらの検査成績で、成績の悪い4分の1に群の児の臍帯血の水銀濃度の分布を見ると、注意力(continuous performance test)、言語(Boston naming test)、記憶(California verbal learning test)において、水銀濃度の高い児の割合が増加していた。また、母親の毛髪水銀中水銀濃度が10ppmを超える児を除いて分析した結果もほぼ同様であった。さらに母親の毛髪水銀中水銀濃度では、全般に臍帯血よりも低い回帰係数と有意性がより少ない傾向を示した。また、PCBへの曝露も考えられたが、その影響はほとんど見られなかったとされている¹⁹⁾。

3) セイシェル共和国

セイシェル共和国は、アフリカ沖インド洋の島国で魚を多食する人々が住んでいる。ここで胎児期メチル水銀曝露の生後の発達に及ぼすコホート調査が行われている。ここでは、pilot studyを含めていくつかの調査結果が報告されているが、主な結果は以下のとおりで、水銀曝露の影響はほとんど見られていない。

対象者が6.5カ月(前後それぞれ2週の幅を持たせて)のときに行われた検査は、母親に対するインタビュー、Fagan Infantest, Denver Development Screening Test(改訂版)や神経学的な診察で、結果は、以下のとおりである²⁰⁾。母親の毛髪中の水銀値は、平均5.9ppmで25パーセントイルと75パーセントイルの差は、6ppmであった。Denver Development Screening Testは、737人の児が完了し、うち3人が異常、11人が疑問と判定された。神経学的検査も、735人のうち710人が正常と判定され、25人が、異常ないしは疑問と判定された。四肢の緊張や深部腱反射も、異常と判定される者は13人あるいは16人と少なかった。そこで、病的とは思えないがやや疑問と思われる例も取り上げて分析したが、水銀の影響は有意にはならなかった。Fagan Infantestの結果も、水銀の影響は有意でなかった。

さらに生後19カ月と29カ月までコホートを追跡した調査²¹⁾では、Bayley Scales of Infant Development (BSID) Mental and Psychomotor Scalesや29カ月にはBSID Infant Behavior Recordも検査された。また、19カ月のインタビューでは、主たる保育者の知能テスト(Raven Standard Progressive Matrices)が行われた。家庭環境の評価も、Home Observation for Measurement of the Environment (HOME)によって行われた。19カ月のBSIDでは、母親の毛髪中水銀濃度で分けた得点は、胎児期メチル水銀曝露の影響が見られなかった。しかし、29カ月のBSID Infant Behavior RecordのActivityでは、母親の毛髪中水銀濃度で分けた得点は、わずかに低下の傾向があり、多重回帰では男児の結果だけ水銀の効果が有意であった。それ以外には、性や家庭の環境(HOMEの得点)等が大きな効果を持っていた。

66カ月(前後6カ月, ただし5人は72~79カ月)に, McCarthy Scales of Children's Abilities の General Cognitive Index(GCI), Preschool Language Scale(PLS), Woodcock-Johnson (W-J) Tests of Achievement, Bender Gestalt test, Child Behaviour Checklist (CBCL) 等が検査された²²⁾。どのテスト項目も, 出生前あるいは出生後の水銀曝露の指標と関連して成績の低下しているものではなく, むしろ出生後の水銀曝露の最高値の群のほうが, 良い結果を示していることもあった。

4) その後の研究

フェローやセイシェルでは, まだ研究が続いている。フェローでは14歳児の調査が行われた²³⁾。持続型反応時間検査の結果は, 7歳時よりも早くなっているが, 臍帯水銀濃度と14歳児の反応時間は有意な関係があり, 7歳の時に得られた関係と同様の結果であった。また, 7歳時に負の回帰係数を示した聴性脳幹誘発電位も潜時が延長していた²⁴⁾。しかし, セイシェルの9歳児の調査結果は, 水銀曝露と有意な関連があるものは見いだされていない²⁵⁾。

IX. 米国環境保護局 (EPA) のリファレンスドーズ (RfD)

胎児期メチル水銀曝露の生後の影響について, 現在の曝露レベルでは比較的高いと考えられる集団においても, 上記のように研究によって結果が異なり結論は出ていない。しかし, 公衆衛生上の問題として, 各国政府はメチル水銀濃度の高い大型肉食魚や海棲哺乳類の節食制限を勧告している。EPAは, Reference Dose^{***} (RfD)として $0.1\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重・日を提案²⁶⁾しており, これは2003年のJECFA^{****27)}で新たに提案された $1.6\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週 ($=0.23\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重・日)よりもかなり低い値である。 $0.1\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重・日のメチル水銀摂取量のもとで定常状態時の毛髪水銀濃度を計算するとほぼ1ppmに相当すると考えられる。最近の調査による日本人の毛髪

***) リファレンスドーズ (Reference Dose=RfD) とは, 米国環境保護局 (EPA) が提案する一生摂取し続けても健康影響が出ないと考えられる有害物の量のこと。

****) JECFA とは, 国際機関である WHO と FAO の合同の専門員会で, 食品添加物や汚染物質の安全基準をその親委員会であるコーデックスに提案する。

中水銀濃度を表 1²⁸⁾ に示すが, 1ppm という濃度は最近の日本人の毛髪水銀濃度のほぼ30パーセント値に相当することになる。もし, この基準を日本国内に適応するとすれば, 半数以上が基準を超えることになり, それは基準値としては意味があるのか疑問に思わざるを得ない“厳しい”値となってしまう。

X. ナショナルアカデミーオブサイエンス (NAS) のリスク評価

米国科学アカデミー (NAS) は, これまでの胎児期メチル水銀曝露の生後の影響についての研究をまとめ²⁹⁾, 影響の起こり初める「閾値」とでも言うべき値 (正確には Benchmark Dose とその 95% 信頼下限) を試算している。その値は計算する際の基づく検査ごとに異なるが, 妊娠中の母親の毛髪水銀濃度としてほぼ6~20ppm台にあり, その多くが10ppm台前半である。したがって, 十数ppmを「閾値」と考えることは, 妥当であると考えられる。EPAのRfDが $0.1\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重・日というのは, 「閾値」とでも言うべき毛髪中水銀濃度から代謝モデルでその水銀濃度に到達する摂取量を計算し, $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重・日強という値を出して, さらに10という不確実係数で割算をした結果である。

XI. 不確実係数とその適用

それでは, なぜ不確実係数をかける (実際には割算ではあるが) のであろうか? 不確実係数 (uncertainty factor) は, 集団内の個体差や高感受性群の存在, 基づいたデータにさまざまな不確かさ

表 1

Age	Mercury concentration ($\mu\text{g}/\text{g}$)					Total
	≤ 1	≤ 2	≤ 3	≤ 5	≤ 10	
All	464 (27.9%)	1161 (69.7%)	1473 (88.4%)	1612 (96.8%)	1659 (99.6%)	1666 (100%)
15-49	200 (34.0%)	453 (77.0%)	542 (92.2%)	577 (98.1%)	585 (99.5%)	588 (100%)

(From Yasutake et al.)

(欠如も含む)があることから、より「安全」側に基準値を導くために考慮されるものである。この不確実係数については、公衆衛生行政に関する様々な機関に共通する考え方は現状では無い。したがって、ある基準値の出発点となる数値について科学的な見地から合意が得られても、その後の実際の基準値の設定にあたっては、提案する主体の考え方によって異なった基準値が設定される可能性はある。

おわりに

不確実係数がそのようなものとすれば、研究者としてあまり多くを語ることはない。しかし、胎児期メチル水銀曝露の生後の影響を考える場合には、以下の点に配慮すべきと考えられる。

まず、メチル水銀の曝露源が、魚介類という重要な食品であることである。国や地域によっては、重要な蛋白源である。また、魚の種類によってはエイコサペンタエン酸やドコサヘキサエン酸のような胎児の脳の発達に必要な不飽和脂肪酸も多く含まれている。したがって、魚介類摂取のその方向の影響も十分考えておく必要がある。

次にこれまでの疫学的な研究の結果では、たとえ何か影響が見られたとしても、それは深刻なものではないということである。胎児性水俣病のように児の発達を強く阻害し、生活に大きな影響を与えるような事態は発生していない。フェロー諸島ではBAEP、タッピングや Boston naming test 等の、神経生理学的検査、神経心理学的検査においてメチル水銀曝露量との負の相関を示したというものである。対象児童は通常の生活を送っておりもちろん学校にも通っている。

さらに、曝露濃度そのものがかなり低濃度であり、そのことによって他の因子の交絡を受けていることを考慮すべきである。これまでの研究ですでに交絡因子としてPCBや鉛があげられているが、その他の汚染物質のみならず栄養や家庭や社会の「環境」(化学的環境以外の環境要因)なども大きく影響すると考えられる。

そのように考えると、今後の研究は「小児の発達」が主な課題となり「胎児期メチル水銀曝露の生後の発達への影響」は、「子供が健やかに育つのに望ましい環境」の1つの研究として位置付けられ

る。現にセイシェル共和国での「胎児期メチル水銀曝露」の研究はそのような方向に舵を切ったように思われる。わが国でも魚食文化の意味と意義を明らかにするようなテーマでの「小児の発達」の研究が展開される必要性があろう。

文 献

- 1) 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品・毒性合同部会(平成15年6月3日開催)の検討結果概要等について. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/06/s0603-3.html> (accessed 2004.4.10).
- 2) 水銀とその化合物, 13901の化学商品. 化学工業日報社, 東京, 103-105, 2001.
- 3) 佐藤洋, 無機(金属型)水銀, 佐藤洋編: Toxicology Today 中毒学から生体防御の科学へ. 金芳堂, 京都, 71-78, 1994.
- 4) S. Asano, K. Eto, E. Kurisaki, H. Gunji, K. Hiraiwa, M. Sato, H. Sato, M. Hasuike, N. Hagiwara and H. Wakasa: Acute inorganic mercury vapor inhalation poisoning. *Pathology International* 50: 169-174, 2000.
- 5) Hamilton, A., Hardy, H. L.: Mercury in Industrial Toxicology. Publishing Science Group, Acton, Mass., 131-139, 1974.
- 6) 佐藤洋: 水銀とその化合物. 産業衛生学雑誌 39: A17-A18, 1997.
- 7) 佐藤洋: 水銀研究, 最近の進歩(特別報告). 産業医学 35: S40-S41, 1993.
- 8) 佐藤洋, 鈴木継美著, 祖父江逸郎, 鈴木継美, 村井由之他編: 無機水銀, 産業医学全書シリーズ産業内科学-神経・筋系/消化器・代謝系. 医歯薬出版, 東京, 2-3: 64-72, 1989.
- 9) C. Watanabe, and H. Satoh: Evolution of our understanding of methylmercury as a health threat. *Environmental Health Perspectives* 104: 367-379, 1996.
- 10) Clarkson, T. W.: The three modern faces of mercury. *Environmental Health Perspectives* 110 Suppl 1: 11-23, 2002.
- 11) Clarkson, T. W.: Mercury: major issues in environmental health. *Environmental Health Perspectives* 100: 31-38, 1993.
- 12) Bakir, F., S. F. Damluji, L. Amin-Zaki, M. Murtadha, A. Khalidi, N. Y. al-Rawi, S. Tikriti, H. I. Dahahir, T. W. Clarkson, J. C. Smith and R. A. Doherty: Methylmercury poisoning in Iraq. *Science* 181: 230-241, 1973.
- 13) Marsh, D. O., T. W. Clarkson, C. Cox, G. J. Myers, L. Amin-Zaki and S. Al-Tikriti: Fetal methylmercury poisoning. Relationship between concentration in single strands of maternal hair and child effects. *Archives of Neurology* 44: 1017-1022, 1987.
- 14) WHO, Methylmercury Environmental Health Criteria 101 World Health Organization, Geneva, 1990.
- 15) Kjellstrom, T., P. Kennedy, S. Wallis and C. Mantell:

- Physical and mental development of children with prenatal exposure to mercury from fish. Stage 1: Preliminary test at age 4. National Swedish Environmental Protection Board, Report 3080 Solna, Sweden, 1986.
- 16) Kjellstrom, T., P. Kennedy, S. Wallis and C. Mantell: Physical and mental development of children with prenatal exposure to mercury from fish. Stage 2: Interviews and psychological tests at age 6. National Swedish Environmental Protection Board, Report 3642 Solna, Sweden, 1989.
 - 17) Grandjean, P., Weihe, P., White, R.F., Debes, F., Araki, S., Yokoyama, K., Murata, K., Sørensen, N., Dahl, R. and Jørgensen, P.J.: Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicology & Teratology* 19: 417-428, 1997.
 - 18) Murata, K., Weihe, P., Araki, S., Budtz-Jørgensen, E. and Grandjean, P.: Evoked potentials in Faroese children prenatally exposed to methylmercury. *Neurotoxicology & Teratology* 21: 471-472, 1999.
 - 19) Grandjean, P., Weihe, P., Burse, V.W., Needham, L.L., Storr-Hansen, E., Heinzow, B., Debes, F., Murata, K., Simonsen, H., Ellefsen, P., Budtz-Jørgensen, E., Keiding, N. and White, R.F.: Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants. *Neurotoxicology & Teratology* 23: 305-317, 2001.
 - 20) Myers, G., D. Marsh, C. Cox, P. Davidson, C. Shamlaye, M. Tanner, A. Choi, E. Cernichiari, O. Choisy, and T. Clarkson: A pilot neurodevelopmental study of Seychellois children following in utero exposure to methylmercury from a maternal fish diet. *NeuroToxicology* 16: 629-638, 1995.
 - 21) Davidson, P.W., G. Myers, C.C. Cox, C.F. Shamlaye, D.O. Marsh, M.A. Tanner, M. Berlin, J. Sloane-Reeves, E. Cernichiari, O. Choisy, A. Choi and T.W. Clarkson: Longitudinal neurodevelopment study of Seychellois children following in utero exposure to methylmercury from maternal fish ingestion: outcomes at 19 and 29 months. *NeuroToxicology* 16: 677-688, 1995.
 - 22) Davidson, P.W., Myers, G.J., Cox, C., Axtell, C., Shamlaye, C., Sloane-Reeves, J., Cernichiari, E., Needham, L., Choi, A., Wang, Y., Berlin, M., Clarkson, T.W.: Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment Outcomes at 66 months of age in the Seychelles child Development Study. *JAMA*, 280, 1998.
 - 23) Grandjean, P., Murata, K., Budtz-Jørgensen, E. and Weihe, P.: Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity: 14-year follow-up of a Faroese birth cohort. *Journal of Pediatrics* 144: 169-176, 2004.
 - 24) Murata, K., Weihe, P., Budtz-Jørgensen, E., Jørgensen, P.J. and Grandjean, P.: Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14-year-old children exposed to methylmercury. *Journal of Pediatrics* 144: 177-183, 2004.
 - 25) Myers, G.J., Davidson, P.W., Cox, C., Shamlaye, C.F., Palumbo, D., Cernichiari, E., Sloane-Reeves, J., Wilding, G.E., Kost, J., Huang, L.S., Clarkson, T.W.: Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *Lancet* 361: 9370, 1686-92, 2003.
 - 26) US Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System, Methylmercury, MeHg, CASRN 22967-92-6. <http://www.epa.gov/iris/subst/0073.htm> accessed April 10, 2004
 - 27) JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES, Sixty-first meeting Rome, 10-19 June 2003 SUMMARY AND CONCLUSIONS. <http://www.who.int/pcs/jecfa/Summaries.htm> accessed April 10, 2004
 - 28) Yasutake, A., Matsumoto, M., Yamaguchi, M. and Hachiya, N.: Hair Mercury Levels in Japanese: Survey in Five Districts. *Tohoku J. Exp. Med.* 199: 161-169, 2003.
 - 29) Toxicological Effects of Methylmercury National Academies Press Publications, Washington D.C. USA, 2000.

環境疫学における小児の神経生理機能の評価法

Neurophysiological methods for children in environmental epidemiology



嶽石美和子(写真) 村田勝敬

Miwako DAKEISHI and Katsuyuki MURATA

秋田大学医学部社会環境医学講座環境保健学分野

◎小児を対象とした環境疫学研究を実施する場合、倫理的側面に配慮する必要があり、実際に使用できる神経生理学的検査法は限られる。小児で神経生理学的検査を行う際には非侵襲的で安全性が高いことが第一条件であり、かつ短時間に実施でき、客観的・定量的なデータが得られることが要求される。本稿では、小児を対象とした環境疫学研究で用いられてきた聴性脳幹誘発電位、視覚誘発電位、心電図R-R間隔変動の測定方法と、その解釈にあたっての注意事項を過去の研究成果に照らして概説する。



Key word : 聴性脳幹誘発電位, 視覚誘発電位, 心電図R-R間隔変動, 小児, 環境疫学

臨床医学や産業医学領域における中枢神経系の機能評価法として古くより脳波検査があり、後者の例としてメチルプロマイド中毒における“痙攣波”¹⁾のように大脳表層部の定性的な障害の同定に使われた。一方、情報処理技術の発達に伴い、中枢神経系の求心性機能を反映する各種誘発電位(短潜時体性感覚誘発電位、視覚誘発電位、聴性脳幹誘発電位)や認知・判断機能に関連する事象関連電位(P300)などの機能別・定量的な脳電位の測定技術が幅広い分野で応用されている²⁾。とくに臨床医学においては、これらの神経機能検査は病態生理学的診断のためというお墨つきがあり、その利用は容易であろう。

上述の検査を環境疫学領域で利用する場合、対象者の大半がいわゆる健常人であり、同意を得ることがなかなか容易でない。たとえば、体性感覚誘発電位あるいは神経伝導速度を測定する場合、労働者や患者であれば、その測定意義を正しく理解してもらうことで本人の同意を得ることは可能である。しかし、対象が小児であれば、電気刺激を用いるので、親から同意を得ることが非常に難

しくなる。したがって、小児に適用できる神経生理学的検査は、聴性脳幹誘発電位、視覚誘発電位、P300、心電図R-R間隔変動などのごく一部に限られる。

本稿では、すでに測定技術が確立し、生理的意義もしだいに明らかになっているこれらの測定法を概説し、環境保健領域で適用した研究成績(とくにメチル水銀や鉛曝露)を紹介するとともに、その解釈にあたっての注意事項について述べる。

聴性脳幹誘発電位

1. 測定方法

聴性脳幹誘発電位は一定レベルのクリック音による聴覚刺激後10ミリ秒以内に頭皮上で検出される電位変動であり、聴神経から脳幹に至る聴覚伝導路の機能が投影される²⁾。このうち聴神経、蝸牛神経核、上オリブ核および下丘に起源すると考えられている成分(それぞれI, II, III, V)の頂点潜時および頂点間潜時が聴覚伝導機能の指標となる。聴性脳幹誘発電位は測定機器の諸特性により得られる潜時が多少異なり、またそれぞれの

検査室の電磁波の遮蔽対策によって波形の歪み具合が異なる。このため、潜時の評価はそれぞれの検査室で設定した値(平均値±標準偏差、あるいは95%信頼区間)を用いて行う。原則的に、病的状態で潜時が遅延する。なお、環境保健領域の疫学研究で多数の対象者を測定する場合、頭皮電極の貼り方や潜時の読み取り方が測定者によって異なる可能性があり、測定バイアスが生じやすくなる。また、環境有害因子の曝露レベルを検査者が測定前に知らされていると情報バイアスが生じる可能性もある。このため曝露情報をいっさい知らされていない同一の検査者が一連の研究対象者を測定することが望まれる³⁾。

聴性脳幹誘発電位に影響を及ぼす可能性のある交絡バイアスとして性、年齢、体温、喫煙歴、飲酒歴がある。このほか脱髄疾患(多発性硬化症ほか)、糖尿病、後頭蓋窩腫瘍、脳卒中、聴力損失などによる変化が観察されている。とくに聴力損失があると一定レベルの聴覚刺激が行われなくなるので、環境疫学研究においても可能な限り聴力測定を併用することが望まれる。

2. 研究報告

メチル水銀中毒では難聴が起こることから、古くより聴性脳幹誘発電位が測定され、胎児性水俣病患者でI~IIIおよびI~V頂点間潜時が有意に延長していた⁴⁾。環境疫学ではフェロー諸島出生コホート研究(7歳および14歳児1,022名)⁵⁻⁷⁾とマデイラ諸島の横断研究(7歳児149名)⁸⁾においてIII頂点潜時(およびI~III頂点間潜時)が出生時臍帯血水銀濃度(あるいは出生時曝露を反映するとされる母親の毛髪水銀濃度)と有意な正の関連性を示した(図1)。一方、日本でも同様の横断研究(7歳児327名)が行われたが、メチル水銀と聴性脳幹誘発電位潜時との有意な関連は認められなかった⁹⁾。これは出生時曝露を反映するとされる母親の毛髪水銀濃度が0.11~6.86 μg/g(中央値1.63 μg/g)と前二者の対象集団と比べかなり低かったことが理由と考えられた。

メチル水銀に汚染された食物のほかに、金抽出に使う水銀の蒸気に曝露されているエクアドルの金坑夫の子供31名(4~14歳、平均10歳)の聴性脳幹誘発電位を調べたCounterは血中水銀濃度

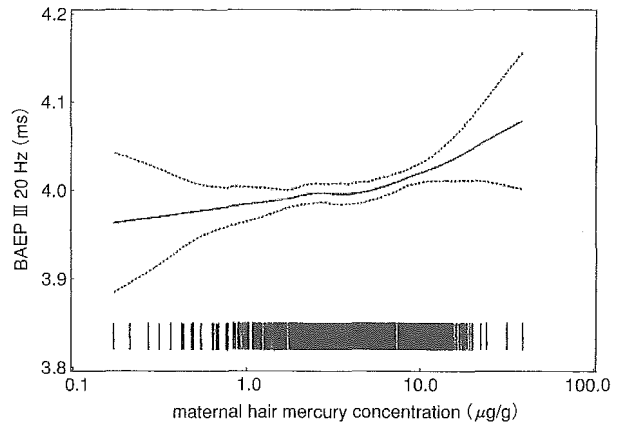


図1 フェロー諸島における出生時母親毛髪水銀濃度と14歳児聴性脳幹誘発電位第Ⅲ潜時の関係⁷⁾

が20~89 μg/lの子供のIII~VおよびI~V頂点間潜時が20 μg/l未満の子供と比べて有意に延長していることを報告した¹⁰⁾。フェロー諸島の14歳児でもIII~V頂点間潜時は14歳児の毛髪水銀濃度と有意な関係があったことから⁷⁾、聴神経の末梢側は胎児性曝露による不可逆的障害部位であり、脳幹側は後天性曝露による可逆的障害部位でないかと推量される^{7,9)}。

高濃度の鉛曝露により末梢神経障害や鉛脳症が起こることが知られており、子供では成人よりも低い鉛曝露濃度で影響が現れる。Ottoらは、バッテリー工場で働く労働者の衣服に付着して持ち込まれる鉛や家の鉛塗料から曝露を受けた子供を5年間追跡した¹¹⁾。これらの子供49名(6~12歳)の聴性脳幹誘発電位のIIIおよびV頂点潜時は、血中鉛濃度(研究開始時濃度6~59 μg/dl)と有意な量依存関係を示した。

視覚誘発電位

1. 測定方法

視覚誘発電位は、目に光刺激を加えた後、大脳皮質視覚野(後頭葉)に生じる電位変動(N75, P100, N145成分)である。これらの成分は網膜から後頭葉皮質までの視覚求心路を経て視覚中枢へ至る伝導系の機能を反映すると考えられている²⁾。刺激には白黒の市松模様の反転刺激と閃光刺激の2種類あるが、前者のほうが視神経病変の検出率が高いとされている。しかし、乳幼児や動物は光刺激装置を固視することができないので、閃光

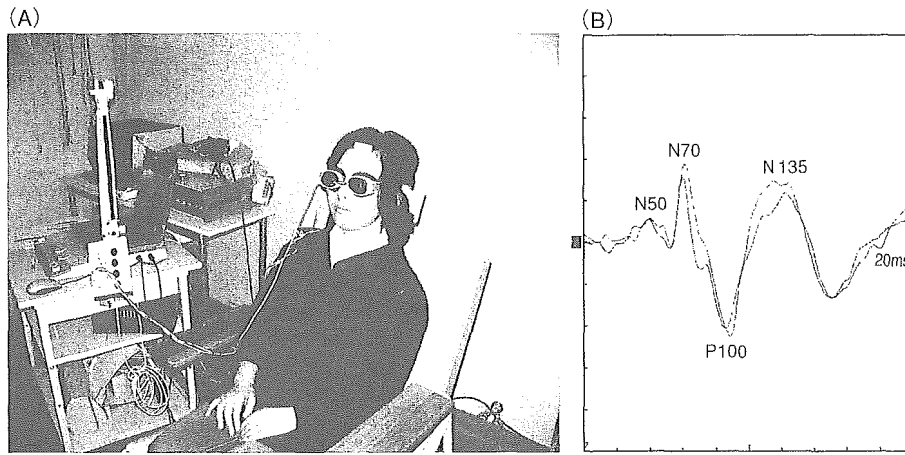


図 2 ゴーグルに固定した発光ダイオード(LED)刺激による視覚誘発電位の測定
光景(A)とその波形(B)

刺激法に限られる。近年、閃光刺激の一法としてゴーグルに固定した発光ダイオード(LED)刺激が考案され、その実用化に向けて研究が積み重ねられつつある(図2)。このLED刺激は、①暗室を必要としない、②被験者が目を閉じていても十分な光刺激が可能であり、かつ、③比較的安定した波形が得られることが特徴であるが、長時間刺激を続けていると被験者が吐気などを訴えることがあるので、短時間の測定とし、かつ細心の注意を必要とする。

測定バイアス、情報バイアスに関する注意事項は聴性脳幹誘発電位の測定方法ですでに述べたとおりであり、同一の熟練の検査者が一連の検査を行うことが望まれる。聴性脳幹誘発電位と異なり視覚誘発電位の場合には波形が読みづらいことがたびたびありうるので、ピーク判定の基準またはルールを事前に定めておくことも重要である。視覚誘発電位潜時に影響する要因として性、年齢、刺激条件(照度、刺激パターン、視野の大きさ)、脱髄疾患、脳病変の既往などが報告されている。

2. 研究報告

フェロー諸島出生コホート研究(7歳および14歳児)で視覚誘発電位が測定されたが、メチル水銀曝露との有意な関連性は観察されなかった^{3,5)}。この理由として、フェロー諸島住民が食べているゴンドウクジラの脂身の摂食回数が多い母親ほどドコサヘキサエン酸のような高度不飽和脂肪酸が高く、この不飽和脂肪酸は胎児や母乳栄養児の知能や視神経発達に必須の成分であることから、その

予防効果によりメチル水銀曝露の視覚誘発電位潜時への影響が打ち消されたのではないかと著者らは推測した。一方、マデエイラ諸島漁村で行われた横断研究(7歳児調査)では、視覚誘発電位のN145潜時が母親毛髪水銀濃度と有意な正の相関を示した⁸⁾。マデエイラでは“エスパダ”というメチル水銀を多く含む深海魚を多食しているが、この魚が不飽和脂肪酸を多く含有しているかどうか明らかでない。

心電図R-R間隔変動

1. 測定方法

心電図R-R間隔時間の変動係数は心電図のR波からつぎのR波までの1心拍の時間を100回以上連続して計測し、算出される標準偏差をその平均値で割った値(CV_{RR})である¹²⁾。この値はアトロピン(副交感神経遮断薬)の投与により著しく小さくなるが、プロプラノロール(β 交感神経遮断薬)の投与では不変であることから、とくに副交感神経機能を反映すると考えられている。また、安静時仰臥位のR-R間隔変動はおもに呼吸性、血圧性および体温性の成分から構成されており、得られたR-R間隔時間のデータを周波数分析(高速Fourier変換、自己回帰モデルなど)後のそれぞれの周波数帯のパワースペクトル密度を算出することにより副交感神経活動(HFパワー)、交感神経活動(LFパワー)、交感神経バランスなどを定量的に検討できる。なお、 CV_{RR} には性差はみられないが、心拍数には性差がある。

2. 研究報告

胎児性水俣病患者 9 名で CV_{RR} が測定され、HF パワー成分が対照群と比べ有意に低下していた¹³⁾。フェロー諸島出生コホートの 7 歳児の自律神経機能は LF パワーが臍帯血水銀濃度と有意な負の相関を示した⁶⁾。しかし、7 歳児の毛髪水銀濃度とも同様の関係を示したことから、胎児期曝露による影響か現時点の曝露による自律神経機能影響なのか判断できなかった。このコホートが 14 歳になったときに行われた同じ検査で、14 歳児の HF パワーおよび LF パワーが臍帯血水銀濃度とのみ有意な負の相関を示し、7 歳児毛髪水銀濃度や 14 歳児毛髪水銀濃度とは有意な関係を認めなかった⁶⁾。これらの結果は出生時のメチル水銀曝露が自律神経機能の不可逆的低下を招いていることの証左であり、また 7 歳では自律神経機能が発達過程にあり、十分成熟していなかったことを示唆していたのかもしれない。なお、日本の横断研究 (7 歳児) でも CV_{RR} が測定されたが、有意な量-影響関係はみられなかった⁹⁾。

|| おわりに

環境疫学研究では、聴性脳幹誘発電位は 4 歳以上の子供が、視覚誘発電位は 5 歳以上の子供が、また心電図 R-R 間隔変動は 7 歳以上の子供が対象となって測定されている。しかし、発育の著しい低年齢で測定する際には、誘発電位波形が未分化であったり未成熟な自律神経機能のため心的動揺などで心拍数がおおいに変動する可能性も高く、また性・年齢以外の頭囲など身体要因に影響されやすいので¹⁴⁾、これらの交絡バイアスを除外して評価する必要があるだろう。いずれにせよ、今回紹介した神経生理学的検査は子供に非侵襲的で安全性が高く、客観的かつ定量的な方法であり、今後の環境疫学研究で利用する価値がありそうである。

文献

- 1) 荒記俊一・他：メチルプロマイド中毒症の臨床的研究。日本災害医学会会誌, **18** : 447, 1970.
- 2) Araki, S. et al. : Neurophysiological methods in occupational and environmental health : methodology and recent findings. *Environ. Res.*, **73** : 42-51, 1997.
- 3) 村田勝敬, 嶽石美和子 : 胎児性メチル水銀曝露による小児神経発達影響——Faroe 研究を中心に。日本衛生学会雑誌, **57** : 546-570, 2002.
- 4) 浜田陸三・他 : 胎児性有機水銀中毒症における聴性脳幹反応の検討。神経内科, **16** : 283-285, 1982.
- 5) Grandjean, P. et al. : Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol. Teratol.*, **19** : 417-428, 1997.
- 6) Grandjean, P. et al. : Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity : 14-year follow-up of a Faroese Birth Cohort. *J. Pediatr.*, **144** : 169-176, 2004.
- 7) Murata, K. et al. : Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14-year-old children exposed to methylmercury. *J. Pediatr.*, **144** : 177-183, 2004.
- 8) Murata, K. et al. : Delayed evoked potentials in children exposed to methylmercury from seafood. *Neurotoxicol. Teratol.*, **21** : 343-348, 1999.
- 9) Murata, K. et al. : Effects of methylmercury on neurodevelopment in Japanese children in relation to Madeiran study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* (in press)
- 10) Counter, S. A. : Neurophysiological anomalies in brainstem responses of mercury-exposed children of Andean gold miners. *J. Occup. Environ. Med.*, **45** : 87-95, 2003.
- 11) Otto, D. et al. : 5-year follow-up study of children with low to moderate lead absorption : electrophysiological evaluation. *Environ. Res.*, **38** : 168-186, 1985.
- 12) Murata, K. and Araki, S. : Assessment of autonomic neurotoxicity in occupational and environmental health as determined by ECG R-R interval variability : a review. *Am. J. Ind. Med.*, **30** : 155-163, 1996.
- 13) Oka, T. et al. : Autonomic nervous functions in fetal type Minamata disease patients : assessment of heart rate variability. *Tohoku J. Exp. Med.*, **198** : 215-221, 2002.
- 14) Rothenberg, S. J. et al. : Brainstem auditory evoked response at five years and prenatal and postnatal blood lead. *Neurotoxicol. Teratol.*, **22** : 503-510, 2000.