

## メチル水銀の胎児期曝露による出生時体格への影響

研究分担者 宮下ちひろ 北海道大学環境健康科学研究教育センター学術研究員  
研究分担者 佐々木成子 北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野助教  
研究分担者 池野多美子 北海道大学環境健康科学研究教育センター特任講師  
研究代表者 岸 玲子 北海道大学環境健康科学研究教育センター特任教授

### 研究要旨

妊婦の魚介類摂取は胎児発育を促進させると共に、環境化学物質であるメチル水銀の主な曝露源である。一般環境で生活する集団について、メチル水銀の胎児期曝露が出生時体格に与える影響は明確になっていない。本研究はメチル水銀の胎児期曝露による出生時体格への影響を、母親の魚摂取による影響を考慮した上で検討することを目的とした。本研究の対象者は2002年から2005年の間で「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」に参加登録した母児514組である。妊娠中の自記式調査票から両親の属性、既往歴、喫煙や飲酒状況を、また分娩出生時の医療診療記録から出生時体格や在胎週数などを得た。母親の出産後5日以内に得られた食事摂取頻度調査票から妊娠中の魚摂取量を算出した。母親の毛髪を出産後5日以内に採取し、メチル水銀の曝露指標として毛髪中の総水銀濃度を酸化燃焼金アマルガム法で測定した。毛髪中の総水銀濃度と出生時体格との関連について、魚摂取量を含めた交絡要因を調整した多変量解析で検討した。毛髪中の総水銀濃度と出生体重、身長、頭囲、胸囲との有意な関連は認められなかった。しかし、毛髪中の総水銀濃度が増加するほど、SGAリスクの有意な低下が認められた。本研究から、一般環境レベルでのメチル水銀の胎児期曝露は出生時体格に悪影響を及ぼさない可能性が示唆された。胎児発育を促進させるEPAやDHAなどの栄養素はFFQから推定された魚摂取量よりも、毛髪水銀濃度に正の相関を示した可能と考えられる。したがって本研究は1つの可能性として、母親の毛髪水銀の濃度増加に伴うSGAリスク低下は、胎児発育を促進させる栄養摂取のベネフィットな効果を反映することが推定された。

### 研究協力者

榎野 いく子、岡田 恵美子、小林 澄貴、  
伊藤 久美子  
（北海道大学大学院医学研究科予防医学講座  
公衆衛生学分野）  
蜂谷 紀之  
（環境省国立水俣病総合研究センター）  
安武 章  
（熊本大学大学院自然科学研究科）

### A. 研究目的

出生時体格（体重、身長、頭囲および胸囲）は、子宮内の胎児成長を反映し、出生

後早期の発育成長、生存率、疾病罹患などに関連する重要な指標である（Bassler et al. 2009; Koo et al. 2010）。妊娠中の魚介類摂取は多価不飽和脂肪酸（PUFA）のような重要な栄養源であるため、出生体重の増加（Grandjean et al. 2001; Olsen et al. 1990）、および子宮内発育遅延のリスク低下（Olsen and Secher 2002）に関連することが報告されている。しかし一方で、魚介類摂取は、メチル水銀の主要な曝露源であると報告された（Xue et al. 2007）。メチル水銀は主に魚類の筋肉中に存在し生物

濃縮されて大型の捕魚類に蓄積する（Albert et al. 2010）。動物実験や中毒事故のような高レベル曝露を受けた集団を対象にした研究では、メチル水銀は胎盤関門と脳血液関門を通過し、胎児の脳発達および成長を抑制することが実証されている（National Research Council 2000; Wigle et al. 2008）。一般環境で生活する集団は、比較的低レベルのメチル水銀曝露を受ける。この一般環境レベルにおけるメチル水銀の胎児期曝露が出生時体格に与える影響に関して明確になっていない（Zahir et al. 2005）。この理由の一つとして、一般環境におけるメチル水銀の主な曝露源は魚介類であり、妊娠中の魚介類摂取による胎児発育促進が交絡として影響する可能性が報告されている（Grandjean et al. 2001）。本研究は、一般環境レベルにおけるメチル水銀の胎児期曝露が出生時体格に与える影響を、魚介類の摂取量を考慮した上で評価することを目的とした。

## B．研究方法

対象者は2002年7月から2005年10月の期間に札幌市の一産科医療機関を受診した妊娠23週～35週の妊婦で、インフォームドコンセントが得られ、前向き出生コホート研究「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」に参加登録した母児514組である。自記式調査票により妊婦とその配偶者から、既往歴、教育歴、世帯収入、ライフスタイルなどを、医療診療録から母児の分娩情報、児の出生時所見、出生時体格（体重、身長、頭囲、胸囲）や在胎週数などを得た。分娩後5日以内に、母親430名から各魚類の1回摂取量と摂取頻度を食事摂取頻度調査票（FFQ）から得て、妊娠中の1日魚摂取量を算出した。また同時に母親のパーマ歴の情報を得た。分娩後5日以内に母親430名から頭皮に近接する1cm

の毛髪（総重量0.7-1.2mg）を得た。毛髪中の総水銀濃度を国立水俣病総合研究センターで原子吸光検知器MD-1（Nippon Institute Co. Ltd. Osaka）を用いて、酸化燃焼金アマルガム法（AAS法）で測定した（Yasutake et al. 2003）。

対象者20名（母親の妊娠高血圧症（n=11）、糖尿病（n=1）、胎児の心不全（n=1）および多胎（n=7））を解析から除外した。このうち調査票と水銀の両方のデータが得られた母児367名について、毛髪中の総水銀濃度と出生時体格の関連を検討した。Small-for-gestational-age（SGA）は、日本で2002年から2005年の間に出生した新生児143,370名の各妊娠週数別の体重と身長10%未満として定義した（Kato et al. 2012）。毛髪中の総水銀濃度と魚摂取量はLog10変換し重回帰分析で使用した。毛髪中の総水銀濃度と出生体重、身長、頭囲、胸囲との関連性は、交絡因子で調整された重回帰解析によって評価した。毛髪中の総水銀濃度とSGAとの関連性は、交絡因子で調整したロジスティックス回帰分析によって評価した。出生体格に影響すると報告された魚摂取量とPCBs・ダイオキシン類の影響を検討するため、多変量解析モデル1、2、3で検討した。モデル1の交絡変数は母親の年齢、母親の身長、前妊娠体重、妊娠中の母親の喫煙、妊娠中の母親の飲酒、世帯収入、出産歴（SGAは除く）、児の性別（SGAは除く）、および在胎週数（SGAは除く）である。モデル2はモデル1に加えて妊娠中の魚摂取で調整した。モデル3はモデル2に加えて採血時期およびPCBs・ダイオキシン類で調整した。

（倫理面への配慮）

北海道大学環境健康科学研究教育センターおよび北海道大学大学院医学研究科医の

倫理委員会および研究協力施設の研究倫理委員会に諮り、承認を得たうえで実施した。

### C . 研究結果

毛髪中の総水銀濃度は中央値 1.41ug/g であった(表1)。毛髪中の総水銀濃度は、妊娠の魚摂取量と共に有意に増加した。所得が高い、遠洋魚および牛肉の摂取が多い(週に1回以上摂取する)対象者は、低所得、遠洋魚、牛肉の摂取が少ない対象者と比較しそれぞれ毛髪中の水銀濃度は有意に高かった(表2)。出生体格の平均値 $\pm$ SDはそれぞれ体重 $3077 \pm 372$ (g)、身長 $48.1 \pm 1.93$ (cm)、胸囲 $31.5 \pm 1.55$ (cm)および頭囲 $33.3 \pm 1.33$ (cm)であった。出生時体格は、母親の非妊娠時体重、身長および在胎週数と共に増加し、普通分娩での出生、および男児で増加した。解析モデル1、2、3の交絡要因を調整した重回帰分析において、毛髪中の総水銀濃度と出生時体格(体重、身長、頭囲、胸囲)では有意な関連が認められなかった(model3:出生体重: $=154$ 、95%CI= $-11.5$ 、 $320$ ) (表3)。魚摂取量およびPCBs・dioxinsで調整したmodel3でも有意な関連は認められなかった。

SGAの発生率は4.9%(18名)で、母親の非妊娠中体重の増加と共にSGAリスクは低下した(オッズ比(OR) $=0.89$ 、95%信頼区間(CI) $=0.81$ 、 $0.97$ )。解析モデル1、2、3の交絡要因を調整したロジスティック回帰分析において、毛髪中の総水銀濃度の増加と共にSGAリスクは有意に低下した(model3: OR $=0.32$ 、95%CI $=0.11$ 、 $0.88$ ) (表4)。魚摂取量およびPCBs・dioxinsで調整したmodel3でもSGAリスクが低下した。

### D . 考察

本研究より、一般環境レベルにおけるメ

チル水銀の胎児期曝露は出生時体格に悪影響を及ぼさない可能性が示唆された。しかし、総水銀濃度の増加はSGAリスクを低下させる可能性が示された。毛髪中の総水銀の90%以上がシステイン基とタンパク結合したメチル水銀であり、総水銀濃度はメチル水銀曝露の生体指標として最も頻繁に用いられる(National Research Council 2000)。本研究の毛髪総水銀濃度(中央値1.4ug/g)は臍帯血中の9.3ug/Lに換算することができる(Zahir et al. 2005)。本研究より曝露レベルが低いと推定されるオーストリアの研究(臍帯血中央値1.1ug/L)(Gundacker et al. 2010)、フランスの研究(毛髪中中央値0.52ug/g)(Drouillet-Pinard et al. 2010)などの結果と本研究の結果と一致した。しかし、本研究より曝露レベルが高いと推定されるグリーンランド(臍帯血平均値21ug/L)(Foldspang and Hansen 1990)の結果とは一致しなかった。よって、我々のメチル水銀曝露レベルは出生時体格へ負の影響を与えるに十分なレベルにない可能性が示された。

一方で、本研究と曝露レベルが匹敵するスペインの研究(臍帯血中の幾何平均9.4ug/L)において、総水銀濃度の第4四分位は第1四分位に比較し、出生体重が143.7g減少し、SGAリスクが5.3倍に増加した(Ramon et al. 2009)。しかし、この研究では量反応関係は認められず、結果が不十分であったため、Ramonらは結果の妥当性を検証するための追加研究が必要であると記述した。本研究は上記の結果とは異なり、母親の毛髪水銀濃度が増加するほどSGAリスクが低下した。また、本研究で、ほとんどの対象者(93.5%)の毛髪水銀濃度は、次世代影響が認められる可能性がある下限値:2.75ug/g未満であった。この下限値は日本の妊婦に対する暫定的耐

容量（PTWI: 1.6ug/kg）を元に推定された（厚生労働省 2005）。したがって、本研究のような一般環境における曝露レベルにおいては、メチル水銀の胎児期曝露は出生体格に対して明確な悪影響与えるには十分なレベルにない可能性が示唆された。

本研究では、母親の毛髪水銀の濃度増加に伴う SGA リスク低下が認められたが、先行研究で水銀曝露が胎児発育を直接促進させるという報告はなく、また作用機序としても裏付けが困難である。FFQ から推定された魚摂取量は実際の摂取量を 40%としか反映しないとの報告がある（Wakai 2009）。さらに EPA や DHA などの栄養素の摂取量が FFQ による魚摂取量推定より、毛髪水銀濃度に正の相関を示した可能と考えられる。したがって本研究は 1 つの可能性として、母親の毛髪水銀の濃度増加に伴う SGA リスク低下は、胎児発育を促進させる栄養摂取のベネフィットな効果を反映することが推定された。

## E . 結論

本研究は、一般環境におけるメチル水銀の胎児期曝露は出生体格への悪影響を引き起こすには不十分な曝露レベルである可能性を示した。本研究は 1 つの可能性として、母親の毛髪水銀の濃度増加に伴う SGA リスク低下は、胎児発育を測定させる栄養摂取のベネフィットな効果を反映することが推定された。

## F . 研究発表

1) 論文発表  
作成中

2) 学会発表  
なし

## G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 参考文献

1. Albert I, Villeret G, Paris A, Verger P. 2010. Integrating variability in half-lives and dietary intakes to predict mercury concentration in hair. *Regulatory toxicology and pharmacology* : RTP 58:482-489.
2. Bassler D, Stoll BJ, Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CMT, et al. 2009. Using a count of neonatal morbidities to predict poor outcome in extremely low birth weight infants: Added role of neonatal infection. *Pediatrics* 123:313-318.
3. Drouillet-Pinard P, Huel G, Slama R, Forhan A, Sahuquillo J, Goua V, et al. 2010. Prenatal mercury contamination: Relationship with maternal seafood consumption during pregnancy and fetal growth in the 'eden mother-child' cohort. *Br J Nutr* 104:1096-1100.
4. Foldspang A, Hansen JC. 1990. Dietary-intake of methylmercury as a correlate of gestational length and birth-weight among newborns in greenland. *American Journal of Epidemiology* 132:310-317.
5. Grandjean P, Bjerve KS, Weihe P, Steuerwald U. 2001. Birthweight in a fishing community: Significance of essential fatty acids and marine food contaminants. *Int J Epidemiol* 30:1272-1278.
6. Gundacker C, Frohlich S, Graf-Rohrmeister K, Eibenberger B, Jessenig V, Gicic D, et al. 2010. Perinatal lead and mercury exposure in austria. *The Science of the total*

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

- environment 408:5744-5749.
7. Harper V, Macinnes R, Campbell D, Hall M. 1991. Increased birth-weight in northerly islands - is fish consumption a red herring. *Brit Med J* 303:166-166.
  8. Kato O, Kawasaki N, Bodri D, Kuroda T, Kawachiya S, Kato K, et al. 2012. Neonatal outcome and birth defects in 6623 singletons born following minimal ovarian stimulation and vitrified versus fresh single embryo transfer. *Eur J Obstet Gyn R B* 161:46-50.
  9. Knobeloch L, Anderson HA, Imma P, Peters D, Smith A. 2005. Fish consumption, advisory awareness, and hair mercury levels among women of childbearing age. *Environmental Research* 97:220-227.
  10. Koo KY, Kim JE, Lee SM, Namgung R, Park MS, Park KI, et al. 2010. Effect of severe neonatal morbidities on long term outcome in extremely low birthweight infants. *Korean J Pediatr* 53:694-700.
  11. National Research Council. 2000. Toxicologic effects of methylmercury. Washington, DC:National Academy Press.
  12. Olsen SF, Olsen J, Frische G. 1990. Does fish consumption during pregnancy increase fetal growth? A study of the size of the newborn, placental weight and gestational age in relation to fish consumption during pregnancy. *International journal of epidemiology* 19:971-977.
  13. Olsen SF, Secher NJ. 2002. Low consumption of seafood in early pregnancy as a risk factor for preterm delivery: Prospective cohort study. *Brit Med J* 324:447-450.
  14. Ramon R, Ballester F, Aguinagalde X, Amurrio A, Vioque J, Lacasana M, et al. 2009. Fish consumption during pregnancy, prenatal mercury exposure, and anthropometric measures at birth in a prospective mother-infant cohort study in Spain. *Am J Clin Nutr* 90:1047-1055.
  15. Wakai K. 2009. A review of food frequency questionnaires developed and validated in Japan. *J Epidemiol* 19:1-11.
  16. Wigle DT, Arbuckle TE, Turner MC, Berube A, Yang QY, Liu SL, et al. 2008. Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants. *J Toxicol Env Heal B* 11:373-517.
  17. Xue F, Holzman C, Rahbar MH, Trosko K, Fischer L. 2007. Maternal fish consumption, mercury levels, and risk of preterm delivery. *Environ Health Persp* 115:42-47.
  18. Yasutake A, Matsumoto M, Yamaguchi M, Hachiya N. 2003. Current hair mercury levels in Japanese: Survey in five districts. *Tohoku J Exp Med* 199:161-169.
  19. Zahir F, Rizwi SJ, Haq SK, Khan RH. 2005. Low dose mercury toxicity and human health. *Environ Toxicol Pharmacol* 20:351-360.
  20. 厚生労働省 2005. <http://www.mhlw.o.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/suigin/dl/050812-1-05.pdf>

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

表 1. 母親の毛髪中における総水銀濃度(μg/g) (n=367)

	Geometric mean	Minimum	Percentile			Maximum
			25th	50th	75th	
Total Hg <sup>a</sup>	1.34	0.24	0.96	1.41	1.89	4.73

<sup>a</sup>>90% methylmercury in maternal hair

表 2. 母親の属性と毛髪中の総水銀濃度 (μg/g) (n=367)

Maternal Characteristics	N (%)	Total Hg Mean±SD
Age at delivery (years)	30.76±4.76 <sup>a</sup>	0.094 <sup>b</sup>
Height (cm)	158.33±5.40 <sup>a</sup>	-0.055 <sup>b</sup>
Pre-pregnancy weight (kg)	52.50±7.94 <sup>a</sup>	-0.029 <sup>b</sup>
Parity		
0	180 (49.0)	1.44±0.62
≥1	187 (51.0)	1.58±0.87
History of hair perming		
No	260 (70.8)	1.50±0.76
Yes	107 (29.2)	1.52±0.75
Annual household income (million yen)		
<5	244 (66.5)	1.44±0.74*
≥5	123 (33.5)	1.65±0.78
Smoking consumption during pregnancy		
Nonsmoker	305 (83.1)	1.51±0.74
Smoker	62 (16.9)	1.51±0.84
Alcohol consumption during pregnancy		
Nondrinker	255 (69.5)	1.47±0.76
Drinker	112 (30.5)	1.60±0.76
Caffeine intake (mg/day)	120 (1.5-646.25) <sup>c</sup>	-0.005 <sup>b</sup>
Fish intake (g/day)	40.0 (0.83-400.0) <sup>c</sup>	0.215 <sup>b**</sup>
Frequency of food consumption during pregnancy		
Shoreline-fish		
<once/week	198 (54.0)	1.44±0.68
≥once/week	169 (46.0)	1.59±0.84
Pelagic-fish		
<once/week	171 (46.6)	1.35±0.64**
≥once/week	196 (53.4)	1.65±0.83
Beef		
<once/week	274 (75.3)	1.45±0.74*
≥once/week	90 (24.7)	1.66±0.75

<sup>a</sup> Mean±SD

<sup>b</sup> r: spearman correlation coefficient

<sup>c</sup> Median (minimum·maximum)

\*p < 0.05, \*\*p < 0.01 by the t-test, Spearman correlation test and one-way ANOVA

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

表 3. 出生時体格と水銀濃度の回帰係数 (95% 信頼区間) (n = 367).

		Birth weight (g)	Length (cm)	Chest circumference (cm)	Head circumference (cm)
		B (95%CI)	B (95%CI)	B (95%CI)	B (95%CI)
Model 1	Hair Hg	111 (-40.3, 262)	0.28 (-0.55, 1.11)	0.36 (-0.30, 1.02)	-0.30 (-0.89, 0.29)
Model 2	Hair Hg	110 (-42.9, 263)	0.25 (-0.59, 1.08)	0.34 (-0.33, 1.01)	-0.26 (-0.85, 0.34)
Model 3	Hair Hg	154 (-11.5, 320)	0.22 (-0.69, 1.14)	0.29 (-0.44, 1.02)	-0.16 (-0.81, 0.49)

B: partial regression coefficient

CI: confidence interval

Model 1: adjusted for maternal age, maternal height, pre-pregnancy maternal weight, parity, gestational age, infant sex, tobacco smoking during pregnancy, alcohol-drinking during pregnancy, household income, and, hair permed.

Model 2: adjusted for log10-transformed fish intake in addition to adjusted factors of model 1.

Model 3: adjusted for timing of blood sampling, and log10-transformed total PCBs and dioxins in addition to adjusted factors of model 2.

Because Hg levels were log10-transformed, standardized partial regression coefficients represent the expected change in dependent variables as a result of a 10-fold change in Hg levels.

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

表 4. SGA と水銀濃度の調整オッズ比 (95%信頼区間) (n = 376).

		SGA for weight
		OR (95%CI)
Model 1	Hair Hg	0.36 (0.15, 0.91)*
Model 2	Hair Hg	0.38 (0.15, 0.94)*
Model 3	Hair Hg	0.32 (0.11, 0.88)*

SGA: small for gestational age

Model 1: adjusted for maternal age, maternal height, pre-pregnancy maternal weight, tobacco smoking during pregnancy, alcohol-drinking during pregnancy, household income, and, hair permed.

Model 2: adjusted for fish intake in addition to adjusted factors of model 1.

Model 3: adjusted for timing of blood sampling, and total PCBs and dioxins in addition to adjusted factors of model 2.

\*p < 0.05