

Ⅷ.3 有機水銀の健康影響に関する文献レビュー

研究者：佐藤 洋（東北大学医学系研究科環境保健医学）

A. 研究目的

有機水銀化合物とりわけメチル水銀は神経毒性を有し、水俣病やイラク等世界各地で多数の中毒患者を発生させたことでよく知られている。現在でも、魚を多食する集団はメチル水銀に曝露されており、胎児期の曝露が出生後の子の神経行動に影響を及ぼすのではないかと特に懸念されている。しかし、毒性発現のメカニズムや生体影響の全体的なスペクトラムは十分には知られていない。食物（特に魚介類）を通しての曝露は微量・長期の曝露であり、そのような曝露の生体影響の詳細を明らかにしておく必要がある。そこで本研究は、微量・長期曝露の影響、特に胎児期曝露の出生後の子の神経行動への影響を興味を中心に据え、また長期の影響を考慮するので発がん性も含めて、メチル水銀の生体影響のリスクの評価を行なおうとするものである。

B. 研究方法

既に昨年度に、1990年以後（正確には、WHOのEnvironmental Health Criteria 101 "Methylmercury" [1990]以降）公刊された学術論文を中心にレビューし報告してあるので、今年度はそれ以降の学術論文をレビューすることとした。なお、Dose-effect relationship および dose-response relationship に着目し、exposure assessment が可能な文献を重視することとした。また、生体影響のスペクトラムのひろがり（特に低濃度曝露の影響）についても重視する。

文献は、DIALOGのオンライン検索を利用して、1997年以降の学術論文をMEDLINEおよびEMBASEを中心に、メチル水銀に関するものを検索（567論文）した。検索の対象としたデータベースは、以下のとおりである。

- File 155 MEDLINE
- File 73 EMBASE
- File 5 BIOSIS PREVIEWS
- File 156 Toxline
- File 399 CA SEARCH
- File 34 SciSearch(R) Cited Ref Sci
- File 161 Occ.Saf.& Hth.
- File 76 Life Sciences Collection
- File 40 Enviroline
- File 41 Pollution Abs
- File 50 CAB Abstracts

- File 94 JICST-EPlus
- File 68 Env.Bib.
- File 51 Food Sci.&Tech.Abs
- File 65 Inside Conferences

検索された567論文の中で特に生体影響やリスク評価に有用なもの（117論文）を収集し、各論文をレビューし情報の整理を行なった。

C. 研究結果

- 1. 成人における調査・研究
- 1.1. 神経系におよぼす影響

BeuterとEdwards(1998)は、レーザーを用いた検査器でCreeインディアンでの振戦を調べている。対象となったのは毛髪中の水銀値を長年にわたってモニターされている36名で、2.5 ppm程度から60 ppmを超えるまで様々である。グループ内の毛髪水銀値の高い群あるいは低い群（それぞれ6名）、さらに対照との比較で、いくつかの差異が見られたとし、臨床的な振戦の検査との一致は低かったとしている。方法論的には鋭敏で優れた方法なのであろうが、対象数が少なく違いの見られた指標の意義付けも今後の課題として残っているようだ。

Bowieら(1998)は、メチル水銀を含む1200リッターにのぼる農薬が流された川の近所に住む住民の健康調査を行なった。農薬はリンデン(HCH)・メチル水銀、防黴剤を含み水車小屋の取り壊しに際して流された。また農薬が流される前にも、取り壊しの工事中に野焼きが行なわれ大気汚染も起きた。川の近くに住民は、対照に比べて精神的な症状や皮膚の掻痒感を訴えることが多かったと、著者らは主張している。しかし、曝露経路がはっきりしておらず（特に汚染された川の魚介類を食しているようなことはない）、曝露との関連は明らかとは言えない。

Counterら(1998)は、エクアドルの金採鉱地域の子供を含む住民の血液中水銀濃度とAuditory brainstem response（聴性脳幹反応）を含む神経耳科学的な検査結果を報告している。しかし、血液中水銀濃度を測定した対象者数は75名（子供36、成人39）と数が少なく、血液中水銀濃度はICP-MSで測定したとの記載しか無い。聴性脳幹反応検査を受けたものは子供3名と成人を併せて19名とさらに少ない。結果は、血中水銀濃度の上昇（4-67 μ g/L、平均17.5 \pm 11.0 μ g/L）と上昇は見られるものの、神経耳科学的な検査

には差異は認められていない。

Haradaら(1998)は、不知火海沿岸の漁民の毛髪中水銀濃度と神経学的症候の調査を行なった。対象となったのは御所浦を中心とする不知火海沿岸の漁民191名で、現在の毛髪中水銀濃度と神経学的症候が調査されている。もちろん水銀値は高くなく、10 ppmを超える者は6名のみで平均は4.6ppmであった。にもかかわらずしびれや忘れっぽさを訴える者が70%以上おり、ほとんどがglove and stocking型の感覚障害を持つ者が75%にも及ぶと述べている。しかし、対照をおいた研究ではなく、過去の曝露の推定も出来ていない。

Lebelら(1998)は、昨年度の報告書にも記載したTapajos川流域に住む成人の毛髪水銀レベルと視覚に関連する検査、巧緻性の検査(Santa Ana)を、さらに対象者を増やして報告している。結果は、ほぼ前の報告と一緒に、毛髪中水銀は50 μ g/g以下でも、交互運動検査や視野の検査で以上が認められるとしている。残念ながら成人だけで高齢者も含まれており、また、電気の無いところで検査の種類も限られており、条件(例えば明るさ)も十分に確保されているのか等、結果を理解する上でやや危惧が感じられる。

1.2 循環器系におよぼす影響

フィンランドで行なわれているコホート調査から、メチル水銀曝露と心筋梗塞の関連について報告(Pietinen et al., 1998)が出されている。50から69歳の喫煙している男性6千名余りを平均6年余追跡し、326例の心筋梗塞例が得られた。それを年齢・居住地を合わせた対照と比較したが、足の爪と食事調査から推定したメチル水銀曝露との関連は見いだせなかった。心筋梗塞患者を足の爪のメチル水銀濃度で5分割した最高濃度群と最低濃度群のロジスティック分析でも、有意なオッズレシオは得られなかった。この調査報告は抄録のみであり、しかも近くで捕獲される魚の水銀濃度の低いところのようなので、ここからメチル水銀が心疾患のリスクファクターでないと結論することは、困難であろう。

2. 胎児期(周産期)曝露の影響

昨年度の報告書に記載したが、Faroe諸島での大きなコホート調査の結果が出されたことから、EPAのRfDの妥当性も含んで魚食とメチル水銀曝露をめぐる議論(メチル水銀曝露のデメリットと魚からの不飽和脂肪酸摂取のメリット)がなされている(Egeland & Middaugh, 1997)。Seysheilles諸島のコホート調査も引き続き報告されており、以下に記するようにFaroe諸島で調査と異なった結果が出されている。

なお、Faroe諸島で行なわれた国際会議(The International Conference on Human Health Effects of Mercury

Exposure, Torshavn, Faroe Islands, 24-27 June 1997)で発表されたいくつかの論文が、Environmental Research (Section A, Volume 77 Number 2, 1998)に掲載されている。以下にそのcontentsを掲載しておく。

A new era of mercury hazards. Grandjean, P. and P. Weihe
Mercury levels along the food chain and risk for exposed populations. Renzoni, A., F. Zino and E. Franchi
Gold mining as a source of mercury exposure in the Brazilian Amazon. Malm, O.

Longitudinal hair mercury concentration in riverside mothers along the Upper Madeira river (Brazil).
Boischio, A. A. P. and E. Cernichiari

Methylmercury in fish and hair samples from the Balbina Feservoir, Brazilian Amazon. Kehrig, H. A., O. Malm, H. Akagi, J. R. Guimaraes and J. P. Torres

Mercury exposure of maroon workers in the small scale gold mining in Suriname. de Kom, J. F., G. B. van der Voet and F. A. de Wolff

Methylmercury dose estimation from umbilical cord concentrations in patients with Minamata disease. Akagi, H., P. Grandjean, Y. Takizawa and P. Weihe

Blood levels of total and organic mercury in residents of the upper St. Lawrence River basin, Quebec: association with age, gender, and fish consumption. Mahaffey, K. R. and D. Mergler

Systemic transfer of mercury from amalgam fillings before and after cessation of emission. Halbach, S., L. Kremers, H. Willruth, A. Mehl, G. Welzl, F. X. Wack, R. Hickel and H. Greim

The mercury concentration in breast milk resulting from amalgam fillings and dietary habits. Drexler, H. and K. H. Schaller

Low-level methylmercury exposure causes human T-cells to undergo apoptosis: evidence of mitochondrial dysfunction. Shenker, B. J., T. L. Guo and I. M. Shapiro

The present mercury contents of scalp hair and clinical symptoms in inhabitants of the minamata Area. Harada, M., J. Nakanishi, S. Konuma, K. Ohno, T. Kimura, H. Yamaguchi, K. Tsuruta, T. Kizaki, T. Ookawara and H. Ohno

Cognitive performance of children prenatally exposed to "safe" levels of methylmercury. Grandjean, P., P. Weihe, R. F. White and F. Debes

2.1. Seysheilles 諸島の調査

2.1.1. 66ヶ月までのコホート調査

昨年度の報告書に記載したSeysheilles諸島の調査報告(Myers et al., 1995)の対象者を700名以上に増やした報告があらたになされている(Davidson et al., 1998)。

対象コホートは、初めに登録した779名のうち、発達に影響する医学的な問題で除外された28名、妊娠時の曝露を推定するための母親の毛髪サンプルが不十分なもの16名、今回の検査に現れなかったもの24名を除く、711名のフォローアップが可能であった者である。対象児は、66ヶ月（前後6ヶ月、但し5名は72-79ヶ月）に、曝露やこれまでの検査結果を知らない検者によって、以下のテストバッテリーによる検査を受けた。

- (1) McCarthy Scales of Children's Abilities の General Cognitive Index (GCI)
- (2) Preschool Language Scale (PLS)
- (3) Letter-Word Recognition of Woodcock-Johnson (W-J) Tests of Achievement
- (4) Applied Problems of W-J Tests of Achievement
- (5) Bender Gestalt test
- (6) Total T score from the Child Behaviour Checklist (CBCL)

妊娠中の母親の毛髪中の総水銀濃度を出生前の、対象児の検査時の毛髪（頭皮から1cm）中の総水銀濃度を出生後の、それぞれ曝露の指標とした。49名の対象児の血液中のPCBも測定した。

共変量としては、生下時体重、出生順位、児の性、哺乳歴（母乳）、児の聴力、児の医療歴、母親の年齢、妊娠中のアルコール摂取と喫煙、母親の医療歴、保育者のIQ、家庭で話されている言語、Hollingsteadの社会経済的状態（SES）、家庭環境の評価（Home Observation for Measurement of the Environment [HOME]）。これらの共変量は、多重回帰のfull modelでは全て含まれ、reduced modelでは、児の性、生下時体重、児の医療歴、母親の年齢、HOMEの得点、保

育者のIQ、児の聴力のみが含まれて解析された。

結果は、まず出生前あるいは出生後の水銀曝露の指標と上記の6つのテストの得点として、表-1と2に示してある。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方が、良い結果を示していることもあった。

多重回帰のfull modelでも reduced modelでも、うまく説明が出来る結果となり、大きな違いはなかった。また、いくつかのoutlier（外れ値）を除外した分析でも、結果には変化がなかった。全体的には、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悪くなるテストは無く、いくつかのテストではわずかではあるが良い成績をもたらすような結果となった。

これらの結果は、昨年度の報告書に記載したFaroe諸島の調査とは異なるものである。Seysshelles諸島とFaroe諸島の違いは、いくつかある。この調査報告の著者たちがあげているものは曝露の違いで、Faroe諸島では、主な曝露源はpilot whalesで、その肉のメチル水銀濃度は、平均1.6ppmで、Seysshelles諸島の魚介類のメチル水銀濃度の約10倍である、としている。また、Faroe諸島ではクジラの脂肪も食し、そこには、PCB（30ppmとの報告もある）はじめダイオキシンやDDT等の脂溶性の汚染物質が含まれている、ともしている。さらに、魚には ω -3脂肪酸が含まれていることも指摘されている。つまり、低濃度のメチル水銀を含む魚を（比較的大量に）食することは、メチル水銀の影響を緩衝するような作用があるのではないかと考えられる(Mahaffey, 1998)。

今回のこの調査報告は、昨年度問題点としてあげ

表1 出生前の曝露と Neurodevelopmental Test の成績

Test	出生前曝露 (妊娠中の母親の毛髪中総水銀濃度 ppm)				
	[Mean (SD) ppm]				
	≤3 (Mean,2.0) (n=159)	>3-6 (Mean,4.5) (n=206)	>6-9 (Mean,7.4) (n=156)	>9-12 (Mean,10.3) (n=95)	12-26.7 (Mean,15.3) (n=95)
McCarthy Scales of Children's Abilities の General Cognitive Index (GCI)	94.0(12.3)	93.8(13.1)	94.3(13.8)	92.4(11.6)	95.9(12.6)
Preschool Language Scale (PLS)	69.6(6.7)	69.6(6.7)	69.6(6.8)	70.2(6.3)	72.1(6.6)
Bender Gestalt test	10.2(3.9)	10.4(3.7)	10.0(4.1)	10.5(3.7)	9.4(3.9)
Woodcock-Johnson (W-J) Tests of Achievement Letter-Word Recognition	76.1(10.8)	77.6(11.1)	76.9(9.9)	76.1(9.9)	77.7(10.9)
Applied Problems Subscales	85.6(17.2)	87.3(17.7)	87.3(17.5)	87.0(18.0)	90.1(17.9)
total T score from the Child Behaviour Checklist (CBCL)	60.4(9.7)	59.7(10.5)	59.3(10.2)	59.3(9.8)	59.7(8.8)

表2 出生後の曝露と Neurodevelopmental Test の成績

Test	出生後曝露 (対象児の毛髪中総水銀濃度 ppm)				
	≤3 (Mean,2.2) (n=73)	>3-6 (Mean,4.6) (n=299)	>6-9 (Mean,7.4) (n=213)	>9-12 (Mean,10.2) (n=76)	12-25.8 (Mean,14.9) (n=47)
McCarthy Scales of Children's Abilities の General Cognitive Index (GCI)	90.6(14.3)	94.0(12.8)	94.7(12.5)	95.8(13.5)	93.0(10.5)
Preschool Language Scale (PLS)	68.8(6.8)	69.6(6.7)	70.7(6.5)	70.6(7.8)	70.1(4.8)
Bender Gestalt test	10.4(4.0)	10.2(3.9)	10.1(3.6)	10.0(4.4)	10.1(4.0)
Woodcock-Johnson (W-J) Tests of Achievement Letter-Word Recognition	74.7(11.0)	77.8(11.3)	76.7(9.5)	76.8(10.9)	75.6(9.0)
Applied Problems Subscales	85.6(18.1)	86.7(17.6)	88.0(18.2)	90.0(16.0)	85.0(16.3)
total T score from the Child Behaviour Checklist (CBCL)	57.6(9.4)	60.1(10.0)	60.2(10.7)	59.3(9.3)	59.5(7.6)

た対象者数の少なさや、コホートの一部しか観察していない、といった欠陥を十分に克服していると考えられる。しかし、以前の調査報告(Myers, et al., 1995)には記載のあった、テストを終了した者の数がテストによっては3分の2程度とかなり少ないということについては、言及されていない。おそらくテストを繰り返して、十分なデータを得たものと思われるが、そのことに対するコメントは無かった。

2.1.2. Seyshelles 諸島のコホート調査での Developing Milestones (発達の指標) に関する解析

同じく、Seyshelles 諸島のコホート調査から Developing Milestones (発達の指標) に関する解析が報告されている(Axtell et al., 1998)。これは昨年度の報告書でも記載した調査報告(Myers et al., 1997)の数を738名に増やしたものである。

対象児がいくつで歩く(支えなし)ようになり口をきく("mama"や"dada"以外)ようになったのかを19ヶ月の調査時に保護者に聞き、それを generalized additive models (GAMs) で分析した。結果は、前述のような共変量を考慮し、さらに性も交絡因子として分析しているが、母親の毛髪中水銀が0から7 ppmに増加するとごくわずかな歩行開始の遅れが見られたが、それ以上の濃度では見られなかったというものである。会話の開始には、母親の毛髪中水銀の影響は認められなかった。

2.2. その他

Myersらは、メチル水銀曝露と児の発達についての総説(Myers et al., 1998)を書いている。その内容は、昨年度の報告書に記した疫学調査とそれ以前に起きた水俣やイラクのメチル水銀中毒に加えていくつかの症例報告をまとめたもので、新たな知見はない。

しかし、解決されていない問題として、以下の点を指摘している。

- どんな検査がメチル水銀の神経学的あるいは発達に対する影響を捉える一番感受性の高いの検査なのか?
- どんな曝露水準で検知できるメチル水銀の神経学的あるいは発達に対する影響が生ずるのか?
- 何がメチル水銀の曝露の最良の指標なのか?
- メチル水銀濃度の低い魚を汚染源とする時の影響は、高濃度汚染魚の場合と異なるのか?
- 出生前曝露と出生後曝露の影響の違いはあるのか?
- 少量のメチル水銀の長期摂取による適応はありうるのか?
- アマルガムによる水銀蒸気曝露は、メチル水銀の影響を修飾するのか?
- 魚食によるメチル水銀曝露でどんな神経病理学的変化が起きるのか?

これらの疑問に答えることは、かなり難しいことと思われる。

3. 曝露の指標や曝露量に関する研究

水俣で出生した児の臍帯中メチル水銀濃度の測定結果を解析した報告(Akagi et al., 1998)がなされた。Faroe諸島の調査で得られた臍帯中のメチル水銀濃度と臍帯血や母親の毛髪中水銀濃度との回帰係数を使って、胎児性水俣病と診断された児の臍帯血および母親の毛髪中水銀濃度を推定している。乾燥した臍帯中の水銀濃度のメデイアンは1.63 μg/gで、これは臍帯血および母親の毛髪中水銀濃度としては、216 μg/Lおよび41 μg/gに相当するとしている。ほぼ妥当な推定と思われるが、計算の際の単位に誤り

(勘違い)があるようだし、ふたつの表で同じになるはずの対象者数や水銀濃度の範囲に異なった数字が記されているのが気になる。また、イラクのデータと比較する必要があるだろう。

Bergdahlら(1998)は、スウェーデンの1922生まれの女性の cohorts を使って、1968-9年と1980-1年の血清中の水銀を測定した結果を報告している。対象数は135名で、分析はCVAAで総水銀と無機水銀を測定しその差をメチル水銀としている。その結果、血清中メチル水銀濃度のnmol/Lであらわしたメディアン(レンジ)は、1968-9年では3.6(0.3-11.9)と1980-1年2.0(0-8.7)、無機水銀は、1968-9年では3.3(0.7-11.8)と1980-1年1.7(0.1-11.8)であった。血清は、必ずしもメチル水銀曝露の良い指標とは言えないが、著者らは曝露の減少を示しているとしている。なお、換算すると3.6 nmol/Lは、0.72 ng/mlに相当することになる。

Fengら(1998)は、ハルピン(中国)、Medan(インドネシア)、徳島の床屋で採取した毛髪の水銀およびメチル水銀(ECD付きガスクロマトグラフィー)の分析結果を報告している。総水銀濃度はハルピンで平均1.69 $\mu\text{g/g}$ (SD=4.98, range: 0.11-36.36, n=64) Medanで平均3.13 $\mu\text{g/g}$ (SD=4.70, range: 0.20-19.89, n=55) 徳島で平均4.62 $\mu\text{g/g}$ (SD=2.75, range: 0.063-24.64, n=243)であった。メチル水銀は、それぞれ平均で0.42 $\mu\text{g/g}$ (SD=0.24, range: 0.11-1.27, n=64)、0.78 $\mu\text{g/g}$ (SD=0.50, range: 0.14-2.76, n=55)、3.57 $\mu\text{g/g}$ (SD=2.19, range: 0.20-17.50, n=243)であり、徳島以外でのメチル水銀割合が低い。これは、著者達も述べているように、水銀の曝露形態の違いによるものであろう。つまり、徳島では、魚食による曝露でありその証拠に、山、都市、海外沿いの3つに分けると総水銀濃度もメチル水銀濃度も、その順にしたがって上昇している。しかし、ハルピンとMedanの対象者の属性等はわからないので、職業的な(おそらく無機水銀の)曝露があるのかどうかは、不明である。

Smithら(1997)は、合衆国の消費者パネルのうち15-45歳の妊娠可能な期間にある女性で、「食事記録」をつけている者の毛髪中メチル水銀濃度を分析(ECD付きガスクロマトグラフィー)した。その結果、魚介類(seafood)をまったく食べないとした者の毛髪中メチル水銀濃度は、0.24 ppm(1GSDレンジは、0.09-0.62 ppm)で、魚介類を食べた者の毛髪中メチル水銀濃度は、0.36 ppm(1GSDレンジは、0.14-0.90 ppm)であった。

この調査は、食事記録をつけている者を対象とした調査で、時期は異なるが(最低3ヶ月以上離れて

いる)、複数回試料を提供した者も含まれている。毛髪試料の数としては、2800と充分にあり、消費者パネルなので居住地域等の属性も調整されている。分析方法もECD付きガスクロマトグラフィーで、精度管理の記載はないが、おそらく充分になされていると思われる。したがって合衆国の代表的な値を提出していると思われる。全般的に低値で、魚介類を食しているとしているグループでも値が低く、魚介類を食していないとするグループとの差もそれほど大きくない。ふたつのグループの最高値は、5.3 ppmと6.3 ppmであり、大きく変わらないが、これもあわせて考えると、魚介類以外に曝露源となるものが有り得るのかもしれない。また、魚介類の定義がどのようになされているのかも記載はない。食事記録との関連の論文がまだ出されていないのが残念である。

DrexlerとSchaller(1998)は、出産後の女性の母乳中の水銀濃度を測定した。分析は、sodium borohydrideを還元剤とするCVAAで行なわれ、検出限界は0.25 $\mu\text{g/L}$ である。その結果、出産後1週目の母乳中の水銀濃度は、メディアンで0.90 $\mu\text{g/L}$ 、平均±SDで1.37±2.14 $\mu\text{g/L}$ 、レンジはn.d.-20.3 $\mu\text{g/L}$ で、出産後2月目の母乳中の水銀濃度は、メディアンで0.25 $\mu\text{g/L}$ 、平均±SDで0.64±1.46 $\mu\text{g/L}$ 、レンジはn.d.-11.7 $\mu\text{g/L}$ であった。また、母乳中の水銀濃度は魚の摂食頻度と有意な相関があったとしている。これまで母乳中のデータはなく、その意味では貴重なデータだが、分析感度も余りよくなく、メチル水銀の割合が不明なところが残念である。

Nakagawaら(1997)は、魚介類の水銀を(おそらく加熱気化法、記述が簡潔すぎて不詳)測定した。サンプルは市場で1年間にわたり買い求め、総数は28種類360に及んだ。その結果、暫定基準の0.4 ppmを超えるものが多くあり、ことにカジキ(swordfish)、すじこ(salmon roe)、鯵(herring)では、サンプルのすべてが超えており、マグロは93%、鯖(mackerel)・シシャモ(smelt)が50%等であった。この結果から、一日の摂取量を推定するとほとんどが魚介類によるもので、約25 μg におよび、以前(彼らは1970年代の調査と比較)より多いことになる。

最近のデータがあまり見受けられないので、貴重なものと考えられるが、測定法がはっきりしないことと1日摂取量の推定のための食品構成の根拠がはっきりしないのが残念である。

4. リスク評価

USEPAのRfDをめぐる議論がまだ続いている(Stem, 1997)。USEPAのRfDは、毛髪中の水銀濃度が11 ppmになるのは1日平均体重あたり1.1 μg の

基づいて計算し、さらに不確定係数をかけて0.1 μ g/kgとした。しかし、Stemは、計算に用いたデータの不確実性にふれ、porobabilistic (Monte Carlo) analysisを主張し計算しなおした。その結果、USEPAのRfDは充分ではないとの結論に到達している。

5. 動物実験の結果から

5.1. 雄の生殖機能に対する影響

Friedmannら(1998)は、ラットにメチル水銀を曝露して、生殖機能を検討した。これまでと異なり、彼らの投与量は、高用量で80 μ gHg/kg BW/day、中用量で8 μ gHg/kg BW/day、低用量で0.8 μ gHg/kg BW/dayと微量であり、低用量群のメチル水銀投与量は、合衆国の魚食する人々の上位1%の摂取量に近いと主張している。投与を19週継続した後の精巣の総水銀濃度は、高用量で1670 \pm 91 ng/g、中用量で107 \pm 7 ng/g、低用量10 \pm 1 ng/g、対照群で1 \pm 0.3 ng/gであった。体重は、高用量でやや低値を示したものの有意差はなく、精巣重量は高用量で有意に低値であった。精子形成能に有意な差は認められなかったが、高用量では精巣上体尾 (cauda epididymides) の精子数は17%減少していた。精巣間質内液のテストステロンレベルも高用量では有意に低下し、血清でも低下していたが有意ではなかった。投与終了後の11週にわたり交配をしたが、確認された交配に対する妊娠の割合は、高用量で0/13、中用量で1/9、低用量2/9、対照群で5/14であり、中用量では、妊娠が継続せずに吸収されてしまった。

この研究は、比較的小さなdoseの実験であり、注目に値するものと考えられる。しかし、生殖能に関しては、精子数の減少だけでは説明できず何か別の要因があるのかもしれない。いずれにしても、もう少し数を増やした検討が必要であろう。

D. 文献

Beuter, A. and R. Edwards

Tremor in Cree subjects exposed to methylmercury: A preliminary study.

Neurotoxicology and Teratology 1998; 20: 581-589.

Bowie, C., A. Hill and V. Murray

The effect of a lindane and mercury polluting incident on the health of a community: The Somerton Health Survey.

Public Health 1998; 112: 249-255.

Counter, S. A., L. H. Buchanan, G. Laurell and F. Ortega
Blood mercury and auditory neuro-sensory responses in children and adults in the Nambija gold mining area of Ecuador.

Neurotoxicology (Little Rock) 1998; 19: 185-196.

Harada, M., J. Nakanishi, S. Konuma, K. Ohno, T. Kimura, H. Yamaguchi, K. Tsuruta, T. Kizaki, T. Ookawara and H. Ohno

The present mercury contents of scalp hair and clinical symptoms in inhabitants of the minamata Area.

Environmental Research 1998; 77: 160-164.

Lebel, J., D. Mergler, F. Branches, M. Lucotte, M. Amorim, F. Larribe and J. Dolbec

Neurotoxic effects of low-level methylmercury contamination in the Amazonian basin.

Environmental Research (ENVIRON. RES.) 1998; 79: 20-32.

Pietinen, P., G. Alfthan, S. Ripatti, D. Albanes and J. Virtamo

Methylmercury exposure and risk of myocardial infarction.

American Journal of Epidemiology 1998; 147: S70.

Egeland, G. M. and J. P. Middaugh

Balancing fish consumption benefits with mercury exposure [see comments].

Science 1997; 278: 1904-5.

Myers, G. J., P. W. Davidson, C. Cox, C. F. Shamlaye, M. A. Tanner, O. Choisy, J. Sloane-Reeves, D. Marsh, E. Cernichiari, A. Choi and et al.

Neurodevelopmental outcomes of Seychellois children sixty-six months after in utero exposure to methylmercury from a maternal fish diet: pilot study.

Neurotoxicology 1995; 16: 639-52.

Davidson, P. W., G. J. Myers, C. Cox, C. Axtell, C. Shamlaye, J. Sloane-Reeves, E. Cernichiari, L. Needham, A. Choi, Y. Wang, M. Berlin and T. W. Clarkson

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 the American Medical Association 1998; 280: 701-707.

Mahaffey, K. R.

Methylmercury exposure and neurotoxicity [editorial; comment].

Jama 1998; 280: 737-8.

Axtell, C. D., G. J. Myers, P. W. Davidson, A. L. Choi, E. Cernichiari, J. Sloane-Reeves, C. Shamlaye, C. Cox and T. W. Clarkson

Semiparametric modeling of age at achieving developmental milestones after prenatal exposure to methylmercury in the Seychelles Child Development Study.

Environmental Health Perspectives (_ENVIRON. HEALTH PERSPECT._) 1998; 106: 559-564.

Myers, G. J., P. W. Davidson, C. F. Shamlaye, C. D. Axtell, E. Cernichiari, O. Choisy, A. Choi, C. Cox and T. W. Clarkson

Effects of prenatal methylmercury exposure from a high fish diet on developmental milestones in the Seychelles Child Development Study.

NeuroToxicology 1997; 18: 819-830.

Myers, G. J., P. W. Davidson and C. F. Shamlaye
A review of methylmercury and child development.
Neurotoxicology 1998; 19: 313-28.

Akagi, H., P. Grandjean, Y. Takizawa and P. Weihe
Methylmercury dose estimation from umbilical cord concentrations in patients with Minamata disease.

Environ Res 1998; 77: 98-103.

Bergdahl, I. A., A. Schutz, M. Ahlqwist, C. Bengtsson, L. Lapidus, L. Lissner and B. Hulten

Methylmercury and inorganic mercury in serum--correlation to fish consumption and dental amalgam in a cohort of women born in 1922.

Environ Res 1998; 77: 20-4.

Feng, Q., Y. Suzuki and A. Hisashige
Hair mercury levels of residents in China, Indonesia, and Japan.

Arch Environ Health 1998; 53: 36-43.

Smith, J. C., P. V. Allen and R. Von Burg
Hair methylmercury levels in U.S. women.
Arch Environ Health 1997; 52: 476-80.

Drexler, H. and K. H. Schaller

The mercury concentration in breast milk resulting from amalgam fillings and dietary habits.

Environ Res 1998; 77: 124-9.

Nakagawa, R., Y. Yumita and M. Hiromoto
Total mercury intake from fish and shellfish by Japanese people.

Chemosphere 1997; 35: 2909-13.

Stern, A. H.

Estimation of the interindividual variability in the one-compartment pharmacokinetic model for methylmercury: Implications for the derivation of a reference dose.

Regulatory Toxicology and Pharmacology (_REGUL. TOXICOL. 1997; 25: 277-288.

Friedmann, A. S., H. Chen, L. D. Rabuck and B. R. Zirkin
Accumulation of dietary methylmercury in the testes of the adult brown norway rat: Impaired testicular and epididymal function.

Environmental Toxicology and Chemistry 1998; 17: 867-871.

環境省委託研究「水俣病に関する総合的研究」分担研究（平成13年）

国際的水銀汚染問題への対応に関する研究 有機水銀の健康影響に関する研究のレビュー

研究者 佐藤 洋（東北大学医学系研究科教授）

研究要旨

本研究では、世界各地でいまだに続く水銀汚染問題、作業者の水銀蒸気への曝露とその影響の発現を予防することや水銀の放散による環境汚染の長期的影響、すなわち環境中でのメチル化と生態系での濃縮を防ぐことを目的とする。加えて、低濃度であるかもしれないが、人間集団がメチル水銀に曝露されていることを考慮して、特に胎児期曝露の生後の影響を明らかにしようとするものである。そのために、既存の文献をレビューし、詳細に検討する。

今年度は、水銀汚染問題の論文検索を行い、胎児期曝露の生後の影響をコホート調査で明らかにしつつある Faroe 諸島での最新の調査について紹介し、さらには Benchmark dose を検討した。

研究協力者氏名

仲井邦彦（東北大学医学系研究科助教授）、亀尾聡美（東北大学医学系研究科助手）、永沼 章（東北大学薬学研究科教授）、村田勝敬（秋田大学医学部教授）、吉田 稔（聖マリアンナ医科大学助教授）、赤木洋勝（国立水俣病研究センター部長）

A. 研究目的

水俣病は行政的に決着したとは言え、メチル水銀による健康影響の全貌は科学的に明らかにされていない。ことに低濃度曝露の影響については、閾値を含めて解明されておらず、魚類等に蓄積したメチル水銀曝露のハイリスクグループである胎児期曝露児童の発育発達への長期的影響を明らかにする必要性は、日本人も比較的魚食の多い集団なので高い。また水銀汚染問題は、国際的には金採掘・精錬にともなう水銀の放出があり水銀蒸気への作業者の曝露とその後の中毒を予防し、さらに水銀蒸気の放散による汚染の長期的影響、すなわち環境中でのメチル化と生態系での濃縮を防ぐ必要がある。これらの実態を明らかにし、国際協力を中心とした効率の高い対応を創出することを目的とする。

B. 研究方法

「国際的水銀汚染問題への対応に関する研究」としては、世界各地でどのような水銀汚染問題があるかを文献によって調査する。また、国立水俣病研究センターをはじめとする研究機関において実施された、国際的な共同研究や調査の事例も調査する。その事例を検討することによって、より効果の高い支援や共同研究の方法を明らかにする。

今年度は、これまでに水銀汚染問題を報告している文献を、Dialog 等のデータベースから検索・収集する。その文献を詳細に検討し、世界各地の水銀汚染問題の原因・汚染の程度や範囲・生態系への影響・ヒト集団への健康影響等について記述することになるが、今年度はその為の準備を行な

う。

「有機水銀の健康影響に関する研究のレビュー」としては、感受性の高い胎児期曝露の生後の発育発達への影響を中心に据え、生涯の曝露も含めて健康影響を明らかにする。この課題も文献の調査が中心になるが、現在進行中の調査の視察も考慮する。すでに前期の研究班において胎児期曝露の影響に関するレビューがはじまっている。ここでは、さらに新たな知見を提供するものと、生後も続く長期・微量曝露の健康影響を文献調査対象の中心とする。これに加えて、動物実験であっても、胎児期曝露や長期・微量曝露の影響を明らかにしようとするものも文献調査対象とし、レビューする。

(倫理面への配慮)

倫理面への配慮については、公開された文献の調査を中心とする研究であるので特に必要とは思われない。

C. 研究結果

1. 世界各地の水銀汚染問題に関する文献調査

MedLine (1966-present) を対象データベースとして、key words = mercury and pollution で検索すると、269 論文がヒットした。この269 論文のうち、最近の5 年間 (1997-2001) の論文で、水銀汚染問題に関連すると考えられるもの58 を、別表-1 にあげる。

また、参考までに国立水俣病研究センターが蒐集し、2001 年の「第6 回環境汚染物質としての水銀国際会議」の付随行事として開催されセミナーで配布された“水銀汚染対策マニュアル”に掲載されている世界各国の汚染の事例を別表-2 として掲載する。

2. 有機水銀の健康影響に関する研究のレビュー

Faroe 諸島におけるコホート調査については、既に前期の研究班において胎児期曝露の影響に関するレビューのなかで行っている。ここでは、以前の研究を簡単に振り返り、一昨年から昨年にかけて行われた、14 歳児を対象とした最新の調査結果の概略を記述する (村田, 投稿中)。

1) 調査の経緯

1980 年代半ばにデンマーク領 Faroe 諸島 (デンマークとアイスランドを結ぶ線上の北緯 62 度に位置する 18 群島、現人口 43,000 人) で水銀汚染の予備調査が行われた。小漁村に住む妊娠可能な女性 (20-50 歳) 53 名の血中水銀濃度の中央値は 12.1 (範囲 2.6-50.1) $\mu\text{g/l}$ であり、デンマーク女性の中央値 1.6 $\mu\text{g/l}$ の約 8 倍であった (Weihe & Grandjean, 1994)。このため、本格的な調査が 1986 年 3 月 1 日より翌年 12 月末までデンマーク・オデンセ大学 (現、南デンマーク大学) 環境医学教室の Grandjean 教授と Faroe 諸島の Weihe 病院部長を中心として行われた。この期間に出産した母親のうち、毛髪および胎盤が採取でき、かつ妊娠経過、妊娠中の鯨および魚の摂取量、飲酒・喫煙等の質問紙調査ができた 1,022 名 (全体の 75.1%) が母子コホートとして登録された。

Faroe 諸島がこのような調査の対象集団として適している理由は、水銀曝露の範囲が広いことに加えて、言語・文化が北欧圏に属し、社会が均一かつ緊密であったことによる。その上、曝露が自然の状態 (natural experiment) に近いという条件を兼ね備えていた (Grandjean et al., 2001b)。

この時の臍帯血中水銀濃度の中央値は 24.2 (0.5-351) $\mu\text{g/l}$ 、母親の毛髪水銀濃度の中央値は 4.5