

(0.2~39.1) $\mu\text{g/g}$ で、10 $\mu\text{g/g}$ 以上が 130 名いた (Grandjean et al., 1992)。これらの水銀濃度は、月当たりの鯨肉の摂食回数あるいは週当たりの魚 (鱈) 摂食回数が多くなるにつれ、有意に高くなることが認められた。「臍の緒」を用いた分析結果より、Faroe 島民の水銀曝露レベルは水俣病患者の 1/6~1/5 程度と推定された (Akagi et al., 1998; Dalgard et al., 1994)。この母親集団に水俣病あるいはそれに類似する症状を示す人はいなかった。

なお、1990 年代前半の Faroe 諸島で採れる海産物に含まれる平均水銀濃度は巨頭鯨 (pilot whale) で 3.3 $\mu\text{g/g}$ (このうち約半分がメチル水銀)、鱈で 0.07 $\mu\text{g/g}$ (大半がメチル水銀) であった。同時期、成人の鯨肉の平均摂取量は 12 g/日、魚肉は 72 g/日であり、平均水銀摂取量は約 36 $\mu\text{g/日}$ と推定された (Weihe & Grandjean, 2001)。

2) 神経・行動発達への影響の調査

Faroe 諸島における胎児期水銀曝露の影響調査は、第 1 回目が 1993 年、1994 年の 4~6 月 (計 6 ヶ月間) に行われ、7 歳になったコホート 923 名 (90.3%) が参加した。また、第 2 回目は 2000 年、2001 年の 4~6 月 (計 6 ヶ月間) に実施され、14 歳児 883 名 (86.4%) が参加した。

検査項目として一般健康診査、小児神経学的検査、神経行動学的検査 (知能、運動機能、注意力、視覚空間機能、言語、言語記憶等)、視聴覚検査、神経生理学的検査 (聴性脳幹誘発電位、視覚誘発電位、自律神経機能、この他 7 歳児調査では平衡機能、14 歳児調査では P300)、血液・毛髪採取があり、ひとりの子供に 4 時間を費やした (午前午後各々 4 名測定)。神経行動学的検査項目の選択にあたっては、曝露に鋭敏であり、各機能を良く反映し、交絡因子の影響を受けにくい特異性を持ち、検査年齢や文化に合致し、可能な限りコンピュータ支援の検査である点が考慮された (Dahl et al., 1996)。また、検査者の選択には一層の注意が払われた。

3) 7 歳児の調査結果

7 歳児調査では、運動機能 (finger tapping test)、注意 (reaction time)、視覚空間 (Bender 検査)、言語 (Boston naming test)、言語記憶 (California verbal learning test short delay) が出生時の水銀曝露量、すなわち、出生時の母親の毛髪水銀濃度および臍帯血中水銀濃度、と有意な関連を示した (Grandjean et al., 1997; Grandjean et al., 1998; Steuerwald et al., 2000)。また、聴性脳幹誘発電位潜時が水銀曝露量と有意な正の関連を示した (Murata et al., 1999a)。後者は 1995 年にマデイラ諸島で深海魚 Espada を食べている漁村の子供 149 名 (母親の毛髪水銀濃度の幾何平均 9.6 $\mu\text{g/g}$ 、1.1~54.4 $\mu\text{g/g}$) で調べた水銀と聴性脳幹誘発電位潜時との関連と同様であった⁽¹⁸⁾。このように集団レベルで検討すると、胎児期の低濃度水銀曝露は神経・行動発達に影響している可能性が高いと考えられた。

4) PCB 曝露の影響と交絡因子

7 歳児調査における交絡因子の影響は統計解析時に考慮された。基本的な交絡因子として性・年齢、母親の知能、検査者があげられ、経験的な交絡因子として産科・内科的疾患の有無、両親の教育レベル、父親の職業があげられた。また、その他の交絡因子として居住地や PCB 曝露が考慮された。PCB の分析には臍帯組織が用いられ、7 歳児調査に参加した子供のうち 438 名で測定された (Grandjean et al., 2001a)。なお、この中の 50 名については更に臍帯血 PCB 濃度も測定され、これは臍帯組織中 PCB 濃度と非常に高い相関 (相関係数 $r=0.90$) を示した。

検査結果のうち反応時間、Boston naming test、California verbal learning test long delay の 3 つが臍帯

組織中 PCB 濃度と有意な関連を示した ($p=0.05$ 、片側) (Grandjean et al., 2001a)。しかしながら、水銀濃度と PCB 濃度の両者を説明変数とし、曝露影響指標を目的変数とする重回帰分析を行うと、水銀は反応時間および Boston naming test 成績と有意に関連したが、PCB はいずれの曝露影響指標に対しても有意な関連を認めなかった。

5) 14 歳児の神経影響調査

14 歳児の神経影響調査は 2001 年 6 月末に終了し、現在データ解析の途上にある。一部解析が行われた自律神経機能検査において、14 歳児の副交感神経活動が出生時の水銀曝露量の増加に伴って有意に低下する傾向が認められるようである。なお、2000 年 4-6 月の Faroe 諸島における調査で、小児科医によって乳房、陰毛、陰茎の性成熟度 (Tanner の分類) や超音波診断装置での精巣サイズが調べられ、さらに早朝尿中の精子数も検査された (Mol et al., in press)。しかしながら、これらの検査は 2000 年 11 月のデンマーク・オデンセ市および 2001 年 4-6 月の Faroe 諸島で行われた調査では行われなかった。それは、このような調査をしているとの噂の広まりにより参加者数が減少することを危惧してのことであった。

6) 低濃度曝露の「限界値」の考え方と Benchmark Dose の算出

非発がん性影響のリスク評価として十分にコントロールされた動物実験から得られる NOAEL (no observed adverse effect level、無毒性量) は、非曝露群に統計的あるいは生物学的に有意な毒性影響の増加を生じさせない“最も高い実験的曝露量”と定義されている (Committee on the Toxicological Effects of Methylmercury, 2000)。しかしながら、この NOAEL あるいは LOAEL (lowest observed adverse effect level、最小毒性量) は曝露群と非曝露群の統計的比較 (有意差検定) に基づいて算出されているため、サンプル数に左右されやすく、近年研究者の間で異議を唱える者もいる。

Crump は、量-影響関係を重視した benchmark dose という考えを提唱した (Crump et al., 1995)。例えば、特に曝露の無いある集団で知能指数 (IQ) の分布の下 5% を知能低下と定義する。その時、図-1 では IQ79 が cutoff 値となる (IQ なので、ここでは上の 5% は問題としない)。知能低下を仮に異常とすれば、この非曝露集団における異常率 P_0 は 5% に設定されたことになる。この異常率 P_0 よりさらに α % の増加 (これを benchmark response, BMR と呼ぶ) をもたらす曝露濃度を benchmark dose (以下、BMD) と定義する (P_0 および BMR の値の設定は研究者により異なるが、通常 $P_0=0.05$ 、 $BMR=0.05$ が用いられる) (Committee on the Toxicological Effects of Methylmercury, 2000)。すなわち、図-1 において非曝露集団の正規分布を、有意な量-影響関係をあらわす関数 (この図では直線) に沿って右方移動し、IQ79 以下の者が 10% (つまり P_0+BMR が 10%) となるときの曝露濃度を BMD とするのである。

表-1 に Seychelles (Crump et al., 2000)、Faroe 諸島 (Budtz-Jørgensen et al., 2000)、New Zealand (Crump et al., 1998) の疫学調査のデータから算出された BMD および BMD の 95% 信頼区間の下限値である BMDL を示す。これらより、胎児期曝露の影響の現れる臨界濃度は $10 \mu\text{g/g}$ 近傍であると考えられる。しかしながら、Seychelles の調査では Child behavior checklist 以外に有意な量-影響関係が認められず、BMD や BMDL の算出は基本的に無意味であると考えられる。

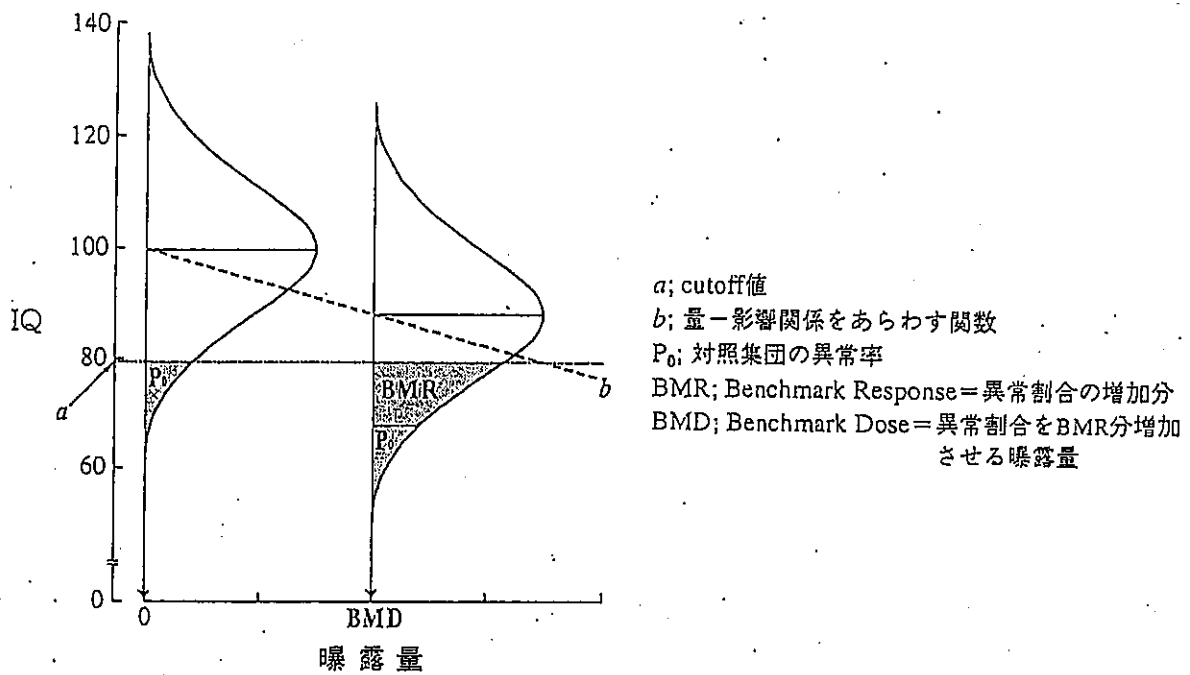


図-1 ベンチマークの模式図

Table 1 Benchmark dose calculation ($\mu\text{g/g}$ methylmercury in maternal hair) from three studies and for various neurobehavioral parameters (Budtz-Jørgensen et al., 2000; Crump et al., 1998; Crump et al., 2000)

Study	Measured parameter	BMD*	BMDL
Seychelles	Bender Copying Errors	**	25
	Child Behavior Checklist	21	17
	McCarthy General Cognitive	**	23
	Preschool Language Scale	**	23
	Woodcock-Johnson Test of Achievement: Applied Problems	**	22
	Woodcock-Johnson Test of Achievement: Letter/Word Recognition	**	22
	Faroe Islands	Finger Tapping	20
Continuous Performance Test: Reaction Time		17	10
Bender Copying Errors		28	15
Boston Naming Test		15	10
California Verbal Learning Test: Delayed Recall		27	14
New Zealand	Test of Language Development	12	6
	Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised Performance IQ	12	6
	Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised Full-Scale IQ	13	6
	McCarthy Perceptual Performance	8	4
	McCarthy Motor Test	13	6

* BMDs were calculated from the K-power model under the assumption that 5% of the responses was abnormal in unexposed subjects ($P_0=0.05$), assuming a 5% excess risk ($BMR=0.05$).

** indicates value exceeds 100.

D. 考察

1. 世界各地の水銀汚染問題に関する文献調査

今年度は文献の検索だけを行い、検索された多くの文献は次年度に詳細にレビューし報告する予定である。扱われているテーマは、目的の項目で記述した金採掘・精錬に伴うものばかりでなく、歯科用アマルガムの廃棄を原因とする環境汚染のおそれについての論文もあり、水銀汚染の原因の多様性をさらに考慮する必要性が考えられた。また、環境の水銀汚染によって薬剤耐性細菌の発生につながるのではないかと指摘する論文もあり、水銀汚染が難治性の感染症を誘発するというような結果を招きかねないとしている。そのような点でも、水銀汚染問題を考えなければいけないとすると、問題はさらなる広がりを持つことになる。

2. 有機水銀の健康影響に関する研究のレビュー

今年度は、現在進行中の Faroe 諸島の疫学調査の中で、14 歳児を対象にした調査の概要を紹介した。Seychelles と Faroe 諸島は、曝露量、対象集団の規模および測定項目が比較的類似しているにもかかわらず、導き出された結論は相反するものであった (Committee on the Toxicological Effects of Methylmercury, 2000; Kaiser, 2000)。交絡因子となりうる両対象集団の生物学的ならびに社会・文化的特性や、選択された影響指標を詳細に吟味する必要がある。影響指標については社会・文化に依存しない、もっと客観的な方法、たとえば電気生理学的検査法の導入 (Murata et al., 1999a; Murata et al., 2001; Steuerwald et al., 2000) を今後検討すべきかもしれない。

Benchmark dose については、今後の疫学的研究において必要となる手法かもしれない。米国 EPA では、この手法を用いてメチル水銀の RfD を既に決定している。

Crump らはこの解析法で、イラクの水銀中毒事件の母親の毛髪中水銀ピーク濃度と子供の歩行・開始遅延の関連を再解析したが、毛髪水銀濃度が 80 $\mu\text{g/g}$ 以下で神経発達障害が起こるとする根拠はないと報告した (Crump et al., 1995)。この Crump らの結果は、Hockey-stick dose-response モデルおよび Logit dose-response モデルを用いて解析し、推定最小影響濃度 (estimated lowest effect level) が毛髪水銀濃度で 10~20 $\mu\text{g/g}$ であると結論した Cox らの結果 (Cox et al., 1989) と大きく異なるものである。モデルが異なれば、出てくる数値に違いがあるのは、当然と言えば当然であるが、科学的にも、社会的にも、整合性を求めて行く必要がある。

なお、BMD の算出に当たっては以下の 4 点を念頭に入れておく必要がある。

- 曝露と影響の間に有意な量-影響関係が存在しない場合は解析しても無意味である。
- 非曝露集団の設定は事実上困難なことが多いので、曝露量の極めて低い集団をも含む曝露集団全体で解析を行う。但し、曝露集団の平均曝露濃度が高いと、BMD の 95% 信頼区間の下限値である BMDL (連続量であらわされる影響指標から算出される臨界濃度と考えられる) が低く算出されやすい。
- 性・年齢などの交絡因子の影響を BMD の解析中に除外することも可能である。
- 本報告書の図-1 では、説明を簡単にするために量-影響関係をあらわす関数に一次回帰式

$$Y_i = a_0 + a_1 X_i + \epsilon_i \quad (\epsilon_i \text{ は誤差})$$

を当てはめ、

$$\text{BMD} = [\sigma \Phi^{-1}(P_0) - \sigma \Phi^{-1}(\text{BMR} + P_0)] / a_1$$

(Φ は正規累積分布関数、 σ は非曝露集団の標準偏差)

として算出しているが、実際にはべき関数 (power function、 $\beta \cdot d^k$) が用いられる。

E. 結論

1. 世界各地の水銀汚染問題に関する文献調査については、MedLineによる最近5年間の文献検索で60文献がヒットした。中には歯科用アマルガムの廃棄を原因とする環境汚染のおそれや環境の水銀汚染によって薬剤耐性細菌の発生を示唆する論文もあり、水銀汚染の原因の多様性をさらに考慮する必要性が考えられた。

2. 有機水銀の健康影響に関する研究のレビューについては、現在進行中のFaroe諸島の疫学調査のこれまでの結果と、14歳児を対象にした2000年と2001年の調査の概要を紹介した。また、低濃度曝露の際の基準値を算出する方法としてのBenchmark doseの考え方について検討した。恣意的な部分があるが、ひとつの考え方として妥当であると思われた。

引用文献

Akagi, H., P. Grandjean, Y. Takizawa and P. Weihe (1998).

Methylmercury dose estimation from umbilical cord concentrations in patients with Minamata disease. *Environ Res.* 77: 98-103.

Budtz-Jørgensen, E., P. Grandjean, N. Keiding, R. F. White and P. Weihe (2000).

Benchmark dose calculations of methylmercury-associated neurobehavioural deficits. *Toxicology Letters.* 112-113: 193-9.

Committee on the Toxicological Effects of Methylmercury (2000).

Toxicological Effects of Methylmercury. Washington, DC: National Academy Press.

Cox, C., T. W. Clarkson, D. O. Marsh, L. Amin-Zaki, S. Tikriti and G. G. Myers (1989).

Dose-response analysis of infants prenatally exposed to methyl mercury: an application of a single compartment model to single-strand hair analysis. *Environ Res.* 49: 318-32.

Crump, K., J. Viren, A. Silvers, H. Clewell, 3rd, J. Gearhart and A. Shipp (1995).

Reanalysis of dose-response data from the Iraqi methylmercury poisoning episode. *Risk Analysis.* 15: 523-32.

Crump, K. S., T. Kjellström, A. M. Shipp, A. Silvers and A. Stewart (1998).

Influence of prenatal mercury exposure upon scholastic and psychological test performance: benchmark analysis of a New Zealand cohort. *Risk Analysis.* 18: 701-13.

Crump, K. S., C. Van Landingham, C. Shamlaye, C. Cox, P. W. Davidson, G. J. Myers and T. W. Clarkson (2000).

Benchmark concentrations for methylmercury obtained from the Seychelles Child Development Study. *Environ Health Perspect.* 108: 257-63.

- Dahl, R., R. F. White, P. Weihe, N. Sørensen, R. Letz, H. K. Hudnell, D. A. Otto and P. Grandjean (1996).
Feasibility and validity of three computer-assisted neurobehavioral tests in 7-year-old children.
Neurotoxicol Teratol. 18: 413-9.
- Dalgard, C., P. Grandjean, P. Jørgensen and P. Weihe (1994).
Mercury in the umbilical cord: implications for risk assessment for Minamata disease.
Environ Health Perspect. 102: 548-550.
- Grandjean, P., P. Weihe, P. J. Jørgensen, T. Clarkson, E. Cernichiari and T. Viderø (1992).
Impact of maternal seafood diet on fetal exposure to mercury, selenium, and lead.
Arch Environ Health. 47: 185-95.
- Grandjean, P., P. Weihe, R. White, F. Debes, S. Araki, K. Yokoyama, K. Murata, N. Sørensen, R. Dahl and P. Jørgensen (1997).
Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury.
Neurotoxicol Teratol. 19: 417-428.
- Grandjean, P., P. Weihe, R. F. White and F. Debes (1998).
Cognitive performance of children prenatally exposed to "safe" levels of methylmercury.
Environ Res. 77: 165-72.
- Grandjean, P., P. Weihe, V. Børse, L. Needham, E. Storr-Hansen, B. Heinzow, F. Debes, K. Murata, H. Simonsen, P. Ellefsen, E. Budtz-Jørgensen, N. Keiding and R. White (2001a).
Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants.
Neurotoxicol Teratol. 23: 305-317.
- Grandjean, P., R. White and P. Weihe (2001b).
Evidence of developmental methylmercury toxicity.
Abstract of 6th International Conference on Mercury as a Global Pollutant, p. 233.
Minamata.
- Kaiser, J. (2000).
Toxicology. Mercury report backs strict rules.
Science. 289: 371-2.
- Mol, N., N. Sørensen, P. Weihe, A.-M. Andersson, N. Jørgensen, N. Skakkebak, N. Keiding and P. Grandjean (in press).
Spermatia and serum hormone concentrations at puberty age in boys prenatally exposed to polychlorinated biphenyls.
Eur J Endocrinol.
- Murata, K., P. Weihe, S. Araki, E. Budtz-Jørgensen and P. Grandjean (1999a).
Evoked potentials in Faroese children prenatally exposed to methylmercury.
Neurotoxicol Teratol. 21: 471-472.
- Murata, K., P. Weihe, A. Renzoni, F. Debes, R. Vasconcelos, R. Zino, S. Araki, P. Jørgensen, R. White and P. Grandjean (1999b).
Delayed evoked potentials in children exposed to methylmercury from seafood.
Neurotoxicol Teratol. 21: 343-348.

Murata, K., P. Weihe, S. Araki and P. Grandjean (2001).
Delayed evoked potentials in children exposed to methylmercury from seafood: Madeira and Faroe Islands.
Proceedings of US-Japan Workshop on Human Health Effects of Low Dose Methylmercury Exposure, p.
Minamata: National Institute for Minamata Disease.

Steuerwald, U., P. Weihe, P. J. Jørgensen, K. Bjerve, J. Brock, B. Heinzow, E. Budtz-Jørgensen and P.
Grandjean (2000).
Maternal seafood diet, methylmercury exposure, and neonatal neurologic function.
Journal of Pediatrics. 136: 599-605.

Weihe, P. and P. Grandjean (1994). Sources and magnitude of mercury exposure in the Faroe Islands: overall
design of the cohort study.
Proceedings of the International Symposium on Assessment of Environmental Pollution and Health Effects
from Methylmercury, p. 112-126.
Kumamoto: National Institute for Minamata Disease.

Weihe, P. and P. Grandjean (2001).
Intervention study on methylmercury in the Faroe Islands.
Abstract of 6th International Conference on Mercury as a Global Pollutant, p. 234.
Minamata.