

佐藤先生 説明用資料

胎児期メチル水銀曝露と生後の発達への影響——研究の流れと現状での評価

1. 水俣病における胎児性水俣病

胎児の高感受性を示唆、脳性麻痺様症状・知的障害等

2. イラクの水銀中毒における胎児期曝露の影響

妊婦の毛髪中水銀濃度から量-反応関係の算出、神経学的な症状

3. WHO/EHC (1990)

イラクのデータの評価から、 $10-20 \mu\text{g/g}$ で5%のリスクの増加

4. さらに低濃度での影響の探索

New Zealand→資料 4-2, ¹⁴⁷13ページ右

Faroe Islands→資料 4-2, ¹⁴⁷7ページ右 ¹⁴⁸18ページ左

Seychelles→資料 4-2, ¹⁵⁶16ページ右 ¹⁵⁸18ページ左

→資料 4-4, Lancetの論文

- ・影響は、発達心理学・電気生理学・認知行動学の検査等で検知
- ・胎児性水俣病の症状とは異質の影響

5. アメリカEPAの評価とRfD

追加資料→公衆衛生トピックス

- ・ベンチマークドース (毛髪中水銀濃度 $11 \mu\text{g/g}$) から、RfDを算出
- ・不確定係数10を使用
- ・ $\text{RfD} = 0.1 \mu\text{g/kg/day}$

6. 日本における現状—毛髪中水銀濃度と推定摂取量

Yastake et al. (2003)

- ・女性の毛髪中水銀濃度の幾何平均は、 $1.2-2.3 \mu\text{g/g}$
- ・毛髪中水銀濃度 $1 \mu\text{g/g}$ を超える女性 (15-49歳) は、66%

食事頻度調査からの推定では、EPAのRfDを越える人が90%以上

メチル水銀の基準摂取量のゆくえ

村田勝敬¹⁾、嶽石美和子²⁾、佐藤 洋³⁾

米国環境保護庁 (U.S. Environmental Protection Agency, EPA) は、メチル水銀に感受性の高い小集団 (特に、妊娠中に曝露を受けた胎児) の健康への影響を防止する目的で、メチル水銀の基準摂取量 (毎日摂取しても人体に影響を及ぼさないとされる量、RfD) を 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と 1995 年に定めた。現在、EPA はこの RfD の改訂作業を行っている。日本ではどのようにして算出されたのかよく理解されないまま、この数値が一人歩きしているように思われるので、算出の経緯とどのような意味を持つのかについて解説する。

リスク評価のための集団

水俣病で代表されるメチル水銀中毒は、日本では工場排水を、またイラクでは食品汚染を介して集団発生した。日本の水俣病研究では、発生当時の曝露評価が行われていなかったため、メチル水銀の人体影響に関する量-反応関係を検討することができなかった。これに対し、イラクのメチル水銀中毒禍は、発生直後より米国の研究者が曝露および影響評価を行っていた。1980 年代半ばには、幾つかのメチル水銀に関する前向き疫学調査が研究の途についたばかりであった。このため、EPA は RfD を決定するに当たり、イラクの研究を採用したのである。

1) 秋田大学医学部環境保健学教授

2) 同大学院生

3) 東北大学大学院医学系環境保健医学教授

イラクの研究では、妊娠中にメチル水銀で処理された小麦から作ったパンを摂取した女性から生まれた子どもの神経発達異常 (18 ヶ月児の歩行および 24 ヶ月児の言語の遅れ)、脳性麻痺、深部腱反射異常等が二人の神経内科医によって調べられた。また、母親の頭髪は X 線蛍光分光光度計で分析され、水銀濃度は 1 ~ 674 $\mu\text{g}/\text{g}$ (ppm) であった。これらの母子 81 組のデータを用いて、メチル水銀曝露による量-反応関係が検討された。

毛髪-血中濃度比率の算出

頭髪の水銀濃度はその毛が生成されるときの血中メチル水銀濃度を反映する。頭髪の長さは 1 月に 1 cm 伸びるとされ、またイラク女性の髪は非常に長かったので、妊娠期間中の水銀濃度を遡って推定することが可能であった。頭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数の報告があり、250 : 1 (頭髪水銀 $\mu\text{g}/\text{g}$: 血中水銀 $\mu\text{g}/\text{ml}$) が採用されている。これにより、妊娠中の母体の血中濃度は、頭髪水銀濃度から算出される。

臨界濃度の決定

小児に神経発達の影響が現れ始める濃度 (臨界濃度) は、Marsh らが報告した種々の神経影響を全て考慮した発症率と妊娠期間中の母親の頭髪水銀濃度から、ベンチマーク ドース (BMD) 法

(図)で推定された。EPAが実際に使用した量-反応関係は、 $P(d) = P_0 + (1 - P_0)(1 - \exp[-\beta \cdot d^k])$ で表され、 d は曝露量、 P_0 はバックグラウンド反応率(=0.12468)、 β は勾配(=9.47・10⁻³)、 k は形状母数(=1.000)であった。ここで算出されたBMDは頭髪水銀濃度で11 µg/gであり、換算式により血中水銀濃度44 µg/lとなった。

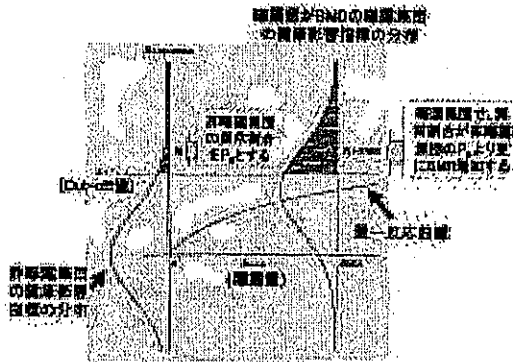


図 BMDの基本的考え方—ベンチマークドース(BMD)は、バックグラウンド反応率(P_0)を超えて一定量の異常増加(これをベンチマークレスポンスと呼ぶ、BMR)をもたらす時の曝露レベルである

RfDの算出

ある血中濃度(C 、上述値44 µg/l)に対応する一日当たりのメチル水銀の食事摂取量(d 、µg/日)は下式で示される。

$$d = C \cdot b \cdot V / (A \cdot f)$$

ここで用いられた記号は、吸収率(A)、体内総水銀の循環血液中に存在する割合(f)、排泄定数(b)、体内総血液量(V)である。この式の意味は $d \cdot A \cdot f = C \cdot b \cdot V$ と変形すると理解しやすい。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日当たりのメチル水銀摂取量のうち体内に取り込まれる量($d \cdot A$)が血液中に存在する量を示し、排泄量と維持(摂取)量は平衡状態(血液以外のところにあるメチル水銀量は変化しないと仮定)であれば等しくなる。これらの数

値は、以下の実験・研究により決定された。

(1) 吸収率 A 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名に与えた後の体内への吸収率は95%以上であった。別の研究者による同様の実験でも確認され、これより吸収率は0.95と定められた。

(2) 体内水銀の血中に存在する比率 f ヒト体内に吸収されたメチル水銀が循環血液中に存在する割合に関して、幾つかの研究報告がある。ある研究者は、メチル水銀に汚染された鮭を食べた成人男子5名の結果に基づき、吸収量の0.059が総血液の中に存在すると推定した。また、別の研究者は²⁰³Hg-メチル水銀を含む魚を食べた男性9名と女性6名で、曝露後数日で血液1ℓ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。このようにして、血中に存在するメチル水銀割合 f として0.05が採用され、WHOも同じ値を用いている。

(3) 排泄定数 b メチル水銀の半減期については、4つの研究で毛髪あるいは血中のメチル水銀濃度の測定から35~189日と推定され、その平均は0.014であった。また、魚に含まれる43~233 µg/日の水銀を3ヵ月間摂取した20名のボランティアから得られた平均も0.014であった。以上より b 値として0.014/日が用いられた。

(4) 体内総血液量 V 血液量は通常体重の7%であるといわれているが、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。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58kg、血液量を9%と仮定すると、血液量は5.22ℓとなる。計算では V 値として5ℓが採用された。

以上より、血中水銀濃度44 µg/lを生じる一日当たりのメチル水銀の食事摂取量 d を計算することができるが、さらに体重60kg(bw 、上の58kgを四捨五入)の人が摂取したと仮定すると、 $d = C \cdot b \cdot V / (A \cdot f \cdot bw)$ となる。この式に前述の数値を当てはめると、 $d = 44 \mu\text{g}/\ell \cdot 0.014/\text{日} \cdot 5\ell / (0.95 \cdot 0.05 \cdot 60\text{kg})$ であり、血中44 µg/lまたは毛髪中11 µg/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て 1.1 µg/kg/日 が導出される。

RfD は、さらに不確実係数 (UF) と修飾係数 (MF) を加味し、以下の式で算出される。

$$\begin{aligned} \text{RfD} &= d / (\text{UF} \cdot \text{MF}) \\ &= (1.1 \text{ µg/kg/日}) / (10 \cdot 1) \\ &= 0.1 \text{ µg/kg/日} \end{aligned}$$

UF の 10 は、① 2 世代間の生殖要因 (母体血から胎児血へのメチル水銀の透過率や胎内での神経毒性影響など) の不確実性、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。また、MF には 1 を使用している。

おわりに

現在、米国国立科学アカデミー (National Academy of Sciences, NAS) が選択したフェロー諸島前向き研究の 7 歳児の結果による BMD (および RfD) の見直し作業とともに、14 歳児における神経影響の解析結果の評価がおこなわれている。このフェロー研究では、母親の出産時の頭髪水銀濃度および臍帯血水銀濃度が測定されており、より直接的な出生前後の“胎児”の血中水銀濃度を測定していることが最大の強みである。

また、追跡調査としての 14 歳児データは、出生後のメチル水銀曝露の影響を評価することもできる。入手可能なデータの中で、メチル水銀に最も感受性の高い影響指標として、胎児期曝露による小児神経発達影響が NAS の委員会では是認さ

れている。しかし、免疫・心血管系への低濃度曝露影響も示唆されており、何を影響指標とするかが今後の検討課題となりそうである。

RfD は 0.1 µg/kg/日 と算出されたが、上述の UF は専門家 (NAS) による判断、公衆衛生の目標、EPA の規制勧告等に影響される政策的な係数と考えるべきである。かかる意味で、UF に含まれるヒト集団に内在するバラツキ (b、V、A、f) や胎児の曝露濃度がたとえ正確に算出できるようになっても、米国においては UF > 1 である可能性が高い。

一方、メチル水銀の RfD の改訂は、公衆衛生とともに環境保全に大いに関連する。米国の州機関が水質基準の確立や水銀の大気・水への放出規制の設定に RfD を使用するだろうし、既に 40 州で淡水産魚介類摂取に係わる勧告が出されている。

このように RfD の改訂は、産業界における排出方法やリサイクルの選択肢だけでなく、魚市場や人々の食物選択に影響を及ぼす可能性がある。それゆえ、一層の科学的根拠に基づく RfD の改訂がおこなわれることを EPA に望むとともに、わが国でも、国民の理解の得られる同様の基準値を設定することが緊急の課題であると考えられる。

文献は“US EPA: Mercury Study for Congress. Volume V: Health Effects of Mercury and Mercury Compounds. EPA-452/R-97-007 (1997)” に大半が記載されていますので、関心ある方は <http://www.epa.gov/oar/mercury.html> からダウンロードして下さい。また、関連情報として、日衛誌 57 巻 564-570 頁 (2002) をご参照下さい。