

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9年）

V.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・医学部・環境保健医学教授）

A. 研究目的

有機水銀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、特に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、様々な集団で起きているそ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中心に、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の為に文献レビューを行なおうとするものである。

B. 研究方法

これまでにメチル水銀に関わるいくつかのレビューが公刊されているが、本研究では、1990年に出版され最も総合的な評価を行なったと考えられているWHOのEnvironmental Health Criteria 101 "Methylmercury" (WHO, 1990)以後公刊された学術論文をレビューする。Dose-effect relationship および dose-response relationship に着目し、exposure assessment が可能な文献も重視する。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）についても考慮する。

文献はMedlineを中心に検索し、収集する。ついで、各論文をレビューし、情報の整理を行なうこととする。

C. 研究結果

1. 神経毒性

メチル水銀が強い中枢神経毒性を有することは、既にWHO(1990)を含む多くの報告で認められている。脳の病理学的な変化も既に報告されている。エチル水銀であるがそれに汚染された肉を食し死亡した例の脊髄の運動神経細胞の喪失を報告(Cinca et al., 1980)するものもある。

末梢神経毒性に関する報告は少ない。水俣病患者の坐骨神経を調べて変性と再生を報告(Miyakawa et al., 1976)するもの、イラクのメチル水銀中毒患者で

の神経伝達速度の有意ではないが低下を報告(Von Burg & Rustam, 1974a; Von Burg & Rustam, 1974b)するものくらいである。

動物実験でも神経傷害性は明らかであり、げっ歯類に比べてネコやサルは感受性が高いとされている。

2. 脳血管障害

特にデータが見当たらない。

3. 腎障害

ヒトにおける報告は見あたらない。動物実験では、大量投与で尿細管機能の異常がラットやマウスで報告(Magos et al., 1985; Yasutake et al., 1990)されている。長期の投与でも腎の病理的変化（尿細管上皮の変性や間質線維化）(Fowler, 1972; Hirano et al., 1986; Mitsumori et al., 1990)が認められている。腎障害については、雄の方が雌より感受性が高いとの報告もある。慢性投与の影響について、新たに研究が行なわれているので後述する。

4. 肝障害

Futatsuka ら(1992)は、水俣市の近郊で健診結果のケースコントロールスタディから肝障害とメチル水銀曝露を検討したが、その関連を見いだしていない。他には注目すべきデータは見当たらない。

5. 発がん性

WHO(1990)では、「ヒトへの影響」のセクションで、発がん性に言及していない。「実験動物およびin vitro の試験系への影響」のセクションでは、塩化メチル水銀を15 ppm の濃度でメチル水銀を含む餌で約1年間飼育されたマウスの腎がん(Mitsumori et al., 1981)を取り上げている。この他に、他の物質(sodium nitrite, ethylurea, urethane)で誘発されるがんの頻度の増加や腫瘍の大きさの増加を報告する論文(Nixon et al., 1979; Blakley, 1984)に言及している。

WHO(1990)には引用されなかったが、水俣病患者あるいは汚染地域での死因調査が二つ行なわれている。Tamashiro ら(1984)は、水俣病と診断され1970年から1980年に死亡した334人の死因を調査した。対照は、同じ市町村の死亡者で性・死亡時年齢・死亡年をマッチさせた。悪性腫瘍によるとされる死亡は、14.7%(49/334)で、対照は20.1%(134/668)であった。47例において水俣病が死因とされていたので、水俣病以外の死因の記入のなかった3例を除いて、水俣病

以外の死因を採用してさらに分析した。マンテルーヘンツェル法で推定したオッズレシオは、男性0.84 (95% C.I.; 0.49-1.43)、女性0.58 (95% C.I.; 0.28-1.21)、男女合わせると0.75 (95% C.I.; 0.50-1.11) で対照と有意に異なるものではなかった。

この結果は、顕性のメチル水銀中毒症状をあらわした者に悪性腫瘍による死亡の増加を認めなかったとするものである。しかし、水俣病患者に対する死亡診断時のバイアスがなかったのか、メチル水銀の曝露量が不明であること、対照群に診断されなかった水俣病患者がいなかったのか等いくつかの疑問を残す。

おなじく Tamashiro ら (1986) は、袋と月の浦の住民 (魚の摂食量が多くメチル水銀曝露が大きかったと考えられる) の死因と水俣市全体の死亡者の死因を比較した。袋と月の浦では、1970-1981年に416人の死亡があり、水俣市全体の死亡者は、1972-1978年で2325人であった。全がんの死亡増加は認められなかったが、肝がんのSMRは207.3 (95% C.I.; 116.0-341.9) で、性別の分析では男性のみで増加していた (SMRは250.5; 95% C.I.; 133.4-428.4)。男性では、慢性の肝臓病と肝硬変による死亡も増加しており、この地区では、アルコール消費量が多くB型肝炎も多いことが、著者自身によって指摘されている。

したがってこの観察から直ちにメチル水銀曝露が肝臓がんのリスクファクターであるとは言えない。難しいであろう。また、死亡観察の期間が対象とした地区と比較した水俣市全体で異なっているが、それも適切であるとは言えない。

Kinjo ら (1991) は、さらに対象者の数を増やして詳細な分析を行なった。対象者数は、水俣病認定患者で地方の法務局で死因の確認された649人であり、水俣市を含む近郊の町村と水俣湾対岸の天草諸島の2つの対照地域を設けて、死因のパターンを分析した。その結果、肝疾患 (肝硬変) と腎疾患 (腎不全と慢性糸球体腎炎) のSMRが、水俣病認定患者で有意に高かった、とするものであった。また悪性新生物では、肝および肝内胆管のがんのSMRが、男性のみであったが、2つの対照群よりも有意に高値であった。しかし、この研究でも曝露量は不明であり、メチル水銀曝露との因果関係を明らかにするにはいっていない。

ポーランドの調査で、白血病患者の毛髪中水銀が有意に高濃度であるとの報告 (Janicki et al., 1987) がある。白血病患者の毛髪中水銀 0.92 ± 1.44 ppm ($n=47$) に対して健康人では 0.49 ± 0.41 ($n=79$) であった。さらに白血病患者の一部は、発病前3年間同居して

いた家族もしくは親戚よりも水銀濃度が有意に高かった (0.69 ± 0.75 ppm, $n=19$ に対して、 0.43 ± 0.24 ppm, $n=52$)。白血病のタイプ別で見ると、急性白血病だけが有意に高濃度であった。曝露源はメチル水銀を含んだ防黴剤であると著者は推定している。

結果だけ見ると急性白血病患者の毛髪中水銀濃度が高度であるようであるが、いくつか問題がある。そのひとつは、この研究は症例が少なく年齢分布も詳細は不明である。さらに、水銀濃度そのものが、白血病患者も含めて1 ppm 以下である。この程度の濃度は魚を多食する人から見るとむしろ低いことになる。ここから白血病との関連を主張するのは困難であろう。

動物では、1990年にはマウスを用いた比較的規模の大きい実験が報告されている (Mitsumori, et al., 1990)。塩化メチル水銀を0, 0.4, 2 または10 ppm 含む餌でB6C3F1 マウス (雌雄各群60匹ずつ) を104週飼育した。雄では、高濃度群で、局所的な尿細管の過形成が有意に増加し (14/60、コントロールは0/60)、腎上皮がん (renal epithelial carcinomas) の頻度も有意に上昇していた (13/60、他のメチル水銀群とコントロールは0/60)。同じく腎のアデノーマも高濃度群で増加していた (0/60, 0/60, 1/60, 5/60; それぞれコントロール、低、中、高濃度群)。しかし、雌では腎のアデノーマが高濃度群で1例 (1/60) 見られただけであった。

IARC (1993) は、メチル水銀化合物については発がん性の不十分な証拠あり (分類2B)、と分類している。この分類は、ヒトについては化学形態を問わず発がん性の証拠は不十分であり、動物については、塩化メチル水銀の発がん性の十分な証拠があるという評価に基づく。

EPA (IRIS, 1989) は、有機水銀はヒトにおける発がん性については分類できない (分類D)、という結論である。

ATSDR (1993) は、曝露経路別に発がん性を評価している。吸入曝露の場合、有機水銀については、ヒトでは発がん性の明確な証拠がなく、動物では報告がない。無機水銀については触れていない。経口曝露の場合、ヒトでは無機水銀塩・有機水銀いずれについてもデータがなく、動物での知見も極めて限られており、発がん性に関して結論は出せない、としている。

以上より、メチル水銀のヒトにおける発がん性を支持する有力な知見はなく、上記各機関ともに発がん性については判断を保留していることになる。

6. 遺伝子傷害性等

WHO (1990)では、染色体傷害などについて言及している。その他、Skerfvingらのスウェーデンでの血液中水銀濃度と染色体異常の関連についての報告 (Skerfving et al., 1970; 1974)があり、Wulfら(1986)は、エスキモーにおける血液中水銀濃度の上昇にともなうSCE頻度の増加を報告しているが、喫煙やカドミウム曝露などの影響もあるとしている。Franchiら(1994)は、地中海の漁民の末梢リンパ球の小核の頻度と血液中水銀濃度との有意な相関を認めている。

7. 胎児期曝露の影響

一般環境の曝露においては、妊娠中に曝露を受ける可能性もある。その時母親にほとんど症状が見られないのに出生した児の生後の発育・発達に遅滞が認められることが、水俣やイラクの経験から明らかにされた。そこで、胎児が最も感受性の高い集団であると考えられるようになった。その後メチル水銀の胎児期曝露がもっと軽度であっても、生後の神経行動に変化があるのではないかと懸念されるようになった。

このような観点から、イラク、カナダ(クリーンディアン)、ニュージーランドで調査が行われ (WHO, 1990)、さらにセイシェル諸島、フェロー諸島でも現在進行中の調査がある。また、アマゾンやペルーでも調査が行われた。以下にWHO (1990)で取り上げている調査の概要を記し、その後世界各地で行われた調査に言及する。

なお、ここではヒトの調査しかふれないが、動物実験については、我々のレビュー(Watanabe & Satoh, 1996)を参照されたい。

7.1. WHOの報告の概要

イラクでは84組の母親の妊娠中のピークの毛髪中水銀濃度と子供の歩行の遅滞ないしは中枢神経機能の異常を取り上げて、詳細なdose-response relationshipを検討している(Cox et al., 1989)。その検討からWHO (1990)は、妊娠中の母親の毛髪中のピーク水銀濃度が10-20 µg/gで、神経学的異常の5%のリスクの増加があると述べている。なお、イラクの調査では、神経学的な検査が主であり、後の調査で用いられている発達に関する検査(例えばDenver Development Test等)は用いられていない。

カナダでは、234人のクリーンディアンの子供が神経学的な検診を受けDenver Development Scaleで発達を評価された(McKeown-Eyssen et al., 1983)。その結果、男児においては、母親の妊娠中の毛髪水銀ピーク濃度と関連する筋の緊張と反射の異常(Babinski陽性)が見られた。この集団の母親の毛髪

の最高水銀濃度は23.9 µg/gであった。なお、女児では水銀曝露との関連する異常は見られなかった。

この集団は、母親の年齢が20歳前から35歳以上と幅広く、(イラクと異なり)喫煙やアルコールやカフェインの摂取も多かった。もちろん交絡因子としての処理はなされているが、男児に見られた異常が水銀曝露によるものかどうかは、著者自身の認めているように偶然の結果であるかも知れず、強く主張できないであろう。

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1000人の母親の毛髪水銀を測定し、73人の母親が高濃度水銀(6 mg/kg以上)であると特定した(6-86 mg/kgであり、2番目の高値は19.6 mg/kg)。それらの子供が4歳の時に、31人の子をDenver Development Screeningで調査できた。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6-7歳の(小学校に少なくとも1年間は通学した)時に、もう一度61人の子供を、Wechsler Intelligence Scale for Children, Revised (WISC-R)とTest of Language Development (TOLD)で調査した。その結果は、3つのコントロール群(ひとつは母親の毛髪中水銀濃度が3-6 mg/kg、あとのふたつは、3 mg/kg以下で、そのうちのひとつは魚を頻回に食べる者、もうひとつは魚の喫食頻度の低い者)と比較された。その結果は著者のまとめによれば、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が、平均毛髪中水銀濃度13-15 mg/kgで検査結果の低下と関連するとしている。上記のふたつ(イラクとカナダ)の調査がピーク水銀濃度を曝露指標として用いているのに対して、ニュージーランドの調査では、平均値(毛髪をセグメント毎には測定していない)が用いられている。WHO (1990)では、ピーク値を出すためには1.5倍する必要があるが、実際には25 mg/kgに相当するとの記述がある。

上記の3つの調査は、いずれも胎児期の曝露が生後の発育・発達に異常をもたらす得ることを示している。しかし、調査の対象が多様で、文化的にも近代西洋とは大きく異なる場所での調査も含まれている。したがって特に知能検査など結果の評価は慎重になされる必要がある。ひとつひとつの調査を見ると、検出された異常は特にメチル水銀の毒性に特異的なものではなく、むしろ種々の原因によってバックグラウンドとして存在し得るものである。そこで、イラクのデータを用いたdose-response relationshipの検討では、バックグラウンドを想定したhockey

stick model を使用した場合もある。しかし、想定したバックグラウンドによって dose-response relationship はかなり影響を受けるものと思われるし、実際に検討の結果もそうになっている。加えて調査によっては、異常の出現の確かさが低く、さらに異常の出現する最低の水銀濃度 (LOAEL にあたる値) が決めにくい感を否めない。そのようなこともあり、現実の問題としても魚多食集団があるので、WHO (1990) が一応の結論を出した後も、以下に記述する調査が行なわれている。

7.2. セイシェル諸島

これまでの調査は、対象数が少なく交絡因子が充分除外できておらず、感度が高く弁別力の高い検査ではなかった等の理由から、確実な結論が出すのは困難であるとの評価 (Marsh et al., 1995a) が調査を行なった研究グループ内からも出されていた。そこで、イラクの調査を行った Rochester 大学の研究者とセイシェル共和国政府との協力で、1980年代後半に大規模な胎児期水銀曝露と生後の発育・発達に関する調査が行なわれている。

まず、1987-8年に生まれた804人の調査が行なわれた (Myers et al., 1995a)。対象となったうち15人は、痙攣をとともう妊娠中毒症などの理由で除外された。生後5-109週に、Denver Development Screening (改訂版) や神経学的な診察などの検査を受けた。母親のインタビューから、交絡因子も探り出した。統計学的な分析は多重ロジスティックで、共変量としては、児の性、生下時体重、1分および5分のアプガールスコア、検査時年齢、母親の年齢、妊娠中のアルコール摂取と喫煙、医療歴が選択された。社会経済的因子として、部屋あたりの家族数も加えられた。母乳哺育・出生順・在胎期間は、それぞれ検査時年齢・母親の年齢・生下時体重と相関するので除かれた。分析は、これらすべての共変量を含んだモデル (full model) と、セイシェルではあまり問題とならない因子や他の因子と相関の強いものを除いたモデル (reduced model) で行なわれた。

水銀曝露の指標は、母親の毛髪で妊娠中と思われる部分の総水銀濃度である。母親の毛髪中水銀濃度は、平均6.6 ppmで、25パーセンタイルと75パーセンタイルの差 (interquartile range) は6.1 ppmであった。Denver Development Screening Test の成績を母親の毛髪中水銀濃度で分割した群で見ると、3 ppm以下は、正常と判断された者が、114/123 (123はその群の総数)、異常と判断された者が、0/123、疑問 (questionable) と判断された者が、9/123 (7.3%) であった。3-6 ppmでは、同様に209/226、1/226、16/226で、

異常と疑問の合計が17 (7.5%) であった。6-9 ppmでは、同様に169/185、1/185、15/185で、異常と疑問の合計が16 (8.7%) であった。9-12 ppmでは、107/115、0/115、8/115で、異常と疑問の合計が8 (7.0%) であった。12 ppm以上では、140/122、1/140、17/140で、異常と疑問の合計が18 (12.9%) であった。

これらの多重ロジスティックでの分析結果は、異常と疑問を合わせた場合に、水銀との関連が有意であった。神経学的検査では、全般的な評価、四肢の緊張、深部腱反射のいずれでも水銀との関連は有意でなかった。

著者自らは、この研究の結論に関してやや慎重である。それはニュージーランドの調査との比較のために Denver Development Screening 使用したが、この検査は (水銀による影響に対して) 感度が高いかどうか議論があるとしている。また、成績は年齢と関連するが、ニュージーランドの研究が3歳6ヶ月で行なわれたのに、セイシェルでは2歳までの幅広い年齢で実施されていることをあげている。一般に発達の検査は、若い個体ほど難しいとされており、動物実験では一定の発育段階になってから異常が出現することも知られているので、この時期が最適であったのかどうか疑問であろう。

いずれにしても、水銀曝露との関連は認められるが、その解釈は慎重にする必要があり、さらなる研究が必要であろう。

上記の対象群をさらに追跡した調査も報告されている (Myers et al., 1995b)。247名の対象を選び出し、そのうち217名が以下のような検査を受けた。

テストバッテリーは、McCarthy Scales of Children's Abilities, Preschool Language Scale, Letter-Word Identification, Applied Problems Subscales of Woodcock-Johnson Tests of Achievement であり、これらの検査を生後66ヶ月目の誕生日の前後3ヶ月の期間内に実施した。統計学的分析法は、多重回帰であり、交絡因子は、生下時体重、母親の年齢、児の性、児の医療歴、妊娠中のアルコール摂取と喫煙、母親の医療歴、部屋あたりの家族数、1分および5分のアプガールスコアであった。これらの交絡因子は full model では全て含まれたが、reduced model では児の妊娠中のアルコール摂取、児の医療歴、母親の医療歴は除かれた。

結果は、9つのエンドポイントの測定結果としてあらわされた。例えば、McCarthy Scales of Children's Abilities からは全般的認知指数 (General Cognitive Index; GCI) や知能指数、知覚・記憶・運動能力に関する3つのサブスケールが出てくる。こ

これらの測定結果を母親の毛髪水銀濃度別に整理すると、GCIでは、3ppm以下は 96.4 ± 10.1 (その群の数 $n=19$)、3-6ppmでは 94.5 ± 14.9 ($n=35$)、6-9ppmでは 94.2 ± 15.6 ($n=41$)、9-12ppmでは 89.3 ± 13.4 ($n=15$)、12ppm以上では 91.4 ± 14.7 ($n=33$)であった。多重回帰の結果は、毛髪水銀濃度の最高と最低の群の5点の差が共変量補正後に有意であることを示した。他にも、McCarthy Scales of Children's Abilitiesの知覚に関するサブスケール、Preschool Language ScaleのうちのAuditory Comprehensionで、有意な水銀の効果を示した。

ここで、著者らはoutlier (外れ値)の検討を行なっている。その結果9つのどの検査にも外れ値や統計的分析に大きな影響を与える測定値があることがわかり、ある個体は4つの検査で外れ値を持ち、残りの4つの検査で統計的分析に大きな影響を与える測定値であった。これらの外れ値を除いてGCIと知覚に関するサブスケールを分析しなおすと、水銀の効果は有意でなくなった。Auditory Comprehensionでは、有意のままであったが、 p 値が0.00019から0.04に変化した。

これらの結果から、著者らは、胎児期メチル水銀曝露の影響がはっきりしたとは言えないとしている。

この調査の問題点は、いくつかあげられる。それは、対象者数の少なさである。もともと800人近くいた中で、200人程度しか検査を受けておらず、さらにその検査を終了したもの数は、今回の対象者全員でなく、検査によっては3分の2程度とかなり少ない。したがって全ての検査を終了したもの数はもっと少なくなるであろう。したがって、ここから確定的な結果を出すことは無理と思われるが、メチル水銀曝露の影響の可能性は、以前として示唆されていると思われる。

上記のふたつの論文は、パイロットスタディと位置づけられ、対象によって検査の時期の異なることや対象数の少なさに問題があるとされている。

そこで、検査の時期をそろえた研究が行なわれた(Myers et al., 1995c)。

対象者は、740名で上記の779名の95%を占め、その時期にセイシェルで出生した児の約50%である。39名が除外されたが、そのうち15名の母親の毛髪サンプルが不十分、6名が双生児、18名が母親の病気(妊娠中毒症や糖尿病)等あらかじめ設けた除外のクライテリアによる。またセイシェルに一時的に居住していた外国人2名が除外された。

検査はその子が6 1/2ヶ月(前後それぞれ2週の幅を持たせて)の時に行なわれた。検査は、母親に対

するインタビュー、Fagan Infantest (コンピュータ化された視覚記憶の検査)、Denver Development Screening Test (改訂版)や神経学的な診察で、Fagan Infantest 以外は、前述の検査と同じである。分析の際の共変量は、児の性、生下時体重、出生順、在胎期間、児の医療歴、母親の年齢、妊娠中のアルコール摂取と喫煙、母の医療歴、主として育児する者の知能、両親の教育歴、母乳哺育歴、家庭で使用される言語、家庭の収入が選択された。

統計的分析には、多重回帰あるいは多重ロジスティックが用いられ、full modelと共変量を減少させたreduced modelで行なわれた。Reduced modelで除かれた共変量は、在胎期間、妊娠中のアルコール摂取と喫煙、家庭の収入、主として育児する者の知能である。

結果は、以下のとおりである。母親の毛髪中の水銀値は、平均5.9 ppmで25パーセントイルと75パーセントイルの差は、6 ppmであった(これは前述の結果とほぼ同じ)。Denver Development Screening Testは、737名の児が完了し、うち3名が異常、11名が疑問と判定された。これは前述の結果に比べて異常と疑問の数が少なく、分析不能であった。神経学的検査も、735名のうち710名が正常と判定され、25名が、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名あるいは16名と少なかった。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。しかし、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。

この結果は、胎児期水銀曝露の影響を認めなかったが、その理由についてははっきりしない。しかし、検査の時期が6 1/2ヶ月であったが、これはニュージーランドの4 1/2歳とはかなり異なる。また、Denver Development Screening Testの異常と疑問を合わせて3%という率は、他の集団での頻度に比べて低い。これは、児の医療歴を見て除外してしまったことと関連するかも知れない。さらに、modelの寄与率が低いので、何かセイシエルの児の発達と関連する因子を含めていないことも考えられるとしている。

確かに、結果はネガティブであるが、検査で調べるべき能力やその時期について、考慮する必要がある。また、いくつかの点で性差(男児の方が成績が悪い)があるようにも見られるが、今後の調査においても考慮する必要がある。

上述のコホートをさらに追跡した報告がある(Davidson et al., 1995)。それは、生後19ヶ月と29ヶ月に、新たな検査を行なったものである。新たな検

査は、Bayley Scales of Infant Development (BSID) Mental and Psychomotor Scales であり、29ヶ月には、適応力を見るために、BSID Infant Behavior Record も検査された。また、19ヶ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) が行なわれた。後になってであるが、家庭環境の評価が、Home Observation for Measurement of the Environment (HOME) によって行なわれた。

統計学的分析方法や共変量の選択あるいは除外は前述の報告と同様である。ただし、HOME の得点も加えられた点が異なる。

結果は以下のとおりである。19ヶ月の BSID Mental Scale では、母親の毛髪中水銀濃度で分けた得点は、3ppm 以下は 95.4 ± 14.5 (その群の数 $n=164$)、4-6ppm では 98.4 ± 15.2 ($n=215$)、7-9ppm では 95.7 ± 15.4 ($n=161$)、10-12ppm では 99.3 ± 14.8 ($n=97$)、12ppm 以上では 100.5 ± 15.8 ($n=99$) であった。その他に、BSID Psychomotor Scale や Kohen-Raz Perceptual (BSID Mental Scale の subset で perceptual-motor development の測定) でも、母親の毛髪中の水銀濃度別に分けた群での差は認められなかった。29ヶ月の BSID Mental Scale と Psychomotor Scale でも同様であった。しかし、29ヶ月の 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、3ppm 以下は 5.0 ± 1.7 (その群の数 $n=164$)、4-6ppm では 5.0 ± 1.8 ($n=215$)、7-9ppm では 4.8 ± 1.7 ($n=161$)、10-12ppm では 4.9 ± 1.7 ($n=97$)、12ppm 以上では 4.6 ± 1.7 ($n=99$) であった。

多重回帰では、水銀の効果が有意であったのは、29ヶ月の BSID Infant Behavior Record の Activity の男児の結果だけであった。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。3ppm 以下と 12ppm 以上の 2 群の比較でも、水銀の効果が有意であったのは、Infant Behavior Record だけであった。

これらの結果から、著者らは、男児の Activity においては、胎児期メチル水銀曝露の影響が見られたと言っても良いだろうとしている。また、カナダの調査における男児への影響との類似性も指摘している。

この報告も、明確な胎児期メチル水銀曝露の影響を示したとは言い難い。その理由についてもはっきりしたことは言えないが、検査の時期等の影響も考えておく必要はあるだろう。

さらにセイシエルのコホートの調査は続き、対象児がいくつで支えなしで歩くようになり口をきく ("mama" や "dada" 以外) ようになったのかを前述

の19ヶ月の調査時に保護者にきいた(Myers et al., 1997)。結果は、前述のような共変量を考慮して多重回帰分析されたが、水銀の影響は見られなかった。

7.3. アマゾン川流域での調査

アマゾン川では、1970年代後期から金の採掘のために(金属)水銀を利用してきた。金1kg採取するために、それ以上の水銀が必要で、使用された水銀の半分以上が大気中に蒸気として放散され、残りは水系に排出されていると考えられている。このような水銀の負荷が、生態系での化学的変化と生物濃縮を経てアマゾン川の魚のメチル水銀濃度を高めている。そして、その魚に依存している集団があるので、メチル水銀の影響が長年懸念されている。しかし、アマゾン川の調査は多くの場合曝露の調査(毛髪中や魚の水銀濃度の測定)に終わっている。それは、電気も無い土地で現地の人々の調査がいかに困難であるかを示していると思われる。

Boischio と Henshel (1996)は、アマゾン川の支流のひとつである Madeira 川の流域の住民237人の毛髪水銀と魚(245検体)の水銀を測定した。毛髪水銀レベルが $10\mu\text{g/g}$ を越えるものについては、メチル水銀も測定し平均して82%がメチル水銀であることを確認した。同時に、体重や魚摂食の頻度や種類をも尋ねた。毛髪中水銀濃度から代謝モデルによって一日あたりの水銀摂取量を計算し、さらに分布をコンピュータで想定させて、LOEL (成人では、 $3\mu\text{g/kg bw}$ 、胎児期 $0.7\mu\text{g/kg bw}$ とした) やそれから求めた NOEL と比較した。その結果、2歳以下の児は、95%以上で LOEL を越える曝露があり、5歳以下の児で魚を食べる者は60%、5歳から14歳までは、35%が同様の曝露を受けているというものであった。

この報告では、残念ながら実際の症状の調査は行なわれていない。また、年代別にするとサンプル数が少なく、データの安定性がどれくらいあるのか、やや疑問に思われた。年代別のデータでは、毛髪中水銀は5歳から14歳群で一番高く、49歳以上の女性では、かなり低い。魚の摂食の頻度や種類も尋ねているはずであるがその説明はなされていない。

Lebel ら(1996)は、Tapajos 川流域の35歳以下の29人の成人の水銀レベルと視覚に関連する検査、巧緻性の検査 (Santa Ana) をおこなった。毛髪中水銀は、 $5.6-38.4\mu\text{g/g}$ で $72.2-93.3\%$ がメチル水銀であった。どの対象者も視力は充分であったが、color discrimination capacity (Lanthony D-15 desaturated panel) は、毛髪中総水銀濃度の上昇にしたがって減少した。さらに毛髪中総水銀濃度の一番高い群 ($24\mu\text{g/g}$ 以上の3人、あるいは $20\mu\text{g/g}$ 以上の6人) で

は、near visual contrast sensitivity profiles (Vistech 6000) と peripheral visual field profiles (Goldman Perimetry) の低下が見られた。女性では、毛髪中総水銀濃度の上昇にしたがって巧緻性が減少した。

アマゾンの調査では、症状や神経学的な検査を行っているものは数少ない。そのうちのひとつであるが、残念ながら成人だけでそれも対象者数が少ない。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 (例えば明るさの確保) も充分なのか、いささか評価が難しく感じられる。

神経心理学的な検査をアマゾンで行なった報告がアブストラクトの形でなされている (White et al., 1997)。Tapajos 川とアマゾン川 (これは対照) の部落 7-10 歳の子供と妊娠可能な年代の女性を対象に精密な健康診断を行なった。呼びかけたうちの 90% が参加した。Tapajos 川の流域ではほとんどの毛髪で水銀値が $10\mu\text{g/g}$ を越えていた。約 330 人の子供が、Stanford Binet Copying Bead Memory subsets, WISC digit span, nonverbal analogue profile of mood states (非言語アナログムードスケール) に加えて Santa Ana 巧緻性の検査を受けた。毛髪の水銀値の上昇と成績の低下は関連し、特に母親の現在の毛髪中水銀濃度に関連していた。

この調査は、アブストラクトでしか報告されていないが、アマゾンでの唯一の小児の調査報告と思われる。詳細は不明であるが、これまで他の地域で行なわれたような検査が可能であること (但し、部落によってはその言語に翻訳する必要があり困難をともなうとの記述がある)、何らかの影響が見られることは、明らかである。交絡因子等の考慮が必要であろうが、それをどのように考えるのかは、今後彼らの生活の実態を調査した後でないとわからないであろう。

7.4. ベルーの漁村での調査

ベルーの漁村での調査を、イラクの調査を行った Marsh ら (1995b) が報告している。調査対象地は、ベルーの Mancora という漁村で、その修道女の建てた助産所をベースに対象となる妊婦を求めた。採取した母親の毛髪は、根元から 1 cm 毎、あるいは、4 cm 毎、12 cm までの水銀を測定し、平均とピークの水銀値を求めた。その対象集団の平均の幾何平均値は 7.05 ppm、幾何標準偏差は 2.06 で、レンジは 0.9-28.5 ppm であった。ピークの平均の幾何平均値は 8.34 ppm、幾何標準偏差は 2.03 で、レンジは 1.2-30.0 ppm であった。ここでは、大洋の魚が主なメチル水銀の曝露源と考えられるが、比較的一様な曝露であることがわかる。

出生した児の調査は、イラクの調査に類似しており、身体の発育・神経学的な発達を追跡した。つまり、座れるようになった年齢や歩いたりしゃべったりする年齢を聞き取り、さらに神経学的な検査を行っている。

その結果は、調査できたものが、約 100-130 名であり (検査によって変動)、性別によってグループ分けしてもしなくとも、メチル水銀曝露の効果は見られなかった。その理由として、著者らは、イラクとの曝露の態様の違い (比較的短期と定常的な曝露)、大洋の魚ということでセレンの共存等をあげている。

この調査は、1980 年代前半に行なわれ、残念ながら他の調査のように発達の試験 (Denver Development Screening や Bayley Scales of Infant Development Scales 等) を行なっていない。したがってそれ以降に行なわれた胎児期曝露の生後における影響の調査との比較は困難である。

7.5. フェロー諸島での調査

フェロー (Faroe) 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。コペンハーゲンからは、飛行機で約 2 時間、グリーンランドへ行く途中約 3 分の 1 くらいの距離である。この島の住民は、pilot whale (ゴンドウクジラ) を食し、それがメチル水銀曝露を引き起こしている。デンマークのオーデンセ大学の Grandjean らはそこで大規模なコホートを設定し、胎児期のメチル水銀曝露の影響を調査していたが、最近ようやくその結果がまとめられた (Grandjean et al., 1997)。

コホートは、1986-87 年の 21 ヶ月に出生した 1022 人の児 (単胎) であり、うち 15% の母親の毛髪水銀濃度が、 $10\mu\text{g/g}$ を越え、臍帯水の水銀濃度は、最高 $350\mu\text{g/l}$ であった。この児らのうち、死亡した 7 人を除いた 90.3% の児を対象に小学校入学前に詳細な検査が行なわれた。

検査は、以下のようなものである。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。神経生理学的検査としては誘発電位を調べるために、pattern reversal visual evoked potential、brain stem auditory evoked potential (BAEP) が検査された。そのほかに、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 の検査が行なわれた。また Wechsler Intelligence Scale for Children, Revised (WISC-R)、Bender gestalt test、California verbal learning test

(children)(記憶の検査)、Boston naming test、nonverbal analogue profile of mood states (非言語アナログモードスケール)が行なわれた。母親の認知機能も Raven's Progressive Matrices で測定された。

曝露の指標としては、臍帯血、出産時の母親の毛髪、児の12ヶ月(対象の一部)および7歳児の毛髪の水銀濃度を測定している。それぞれの幾何平均と interquartile (25パーセントイルと75パーセントイルの) range は、22.9 μ g/l; 13.4-41.3、4.27 μ g/g; 2.6-7.7、1.12 μ g/g; 0.69-1.88、2.99 μ g/g; 1.7-6.1であった。一部の保存されていた臍帯でPCBも測定した。

統計的解析は、多重回帰で共変量を調整しながら男児・女児別およびそれらを合わせての分析を行った。

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。また、神経心理学的検査では、タッピング、continuous performance test、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の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10 μ g/gを越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の影響は殆ど見られず、例外的に Boston naming test においてPCBで調整すると水銀が有意でなくなった。

この調査は、よく計画されており、また、セイシェルと異なりかなりポジティブな結果を示している。曝露の指標として、母親の毛髪中水銀濃度だけでなく臍帯血の水銀濃度を用いたのも、これまでの調査と異なっている。結果の中で、性別が交絡要因として出てこないというのも、これまでの調査と異なっている。PCBの影響があるのかどうかを確かめた点も、全員を対象としたわけではないが、評価されるであろう。また、母親の毛髪水銀中水銀濃度が10 μ g/gを越える児を除いて分析した結果を示しているのも評価される。しかし、おそらく今後の報告になるのであろうが、これだけ多くの人数を対象とし、また母親の毛髪水銀中水銀濃度が10 μ g/g以下でも影響がありそうだと言いながら dose-response relationship の検討が無いのが不思議である。今後さらなる解析結果が報告されるのが待たれる。

8. 長期・微量曝露の影響

胎児期の曝露と異なり、成人におけるクリティカルな毛髪中水銀濃度は、50 μ g/g と考えられている。これは、WHO (1976)のレポートにあるもので、水俣やイラクのデータから算出されたものである。水俣やイラクでは曝露の期間が比較的短く、そのために微量で長期にメチル水銀に曝露している現在の魚多食集団にこの値を当てはめて考えてよいのか疑問が呈され、将来の研究の必要性が強調されている。しかし、1990年のWHOのレポート(WHO, 1990)では、成人に関しては、殆ど新たな知見を加えることをしていない。

それに対する批判を Kosatsky と Foran (1996)が行なっている。彼らは、以下に挙げる13の成人における研究を取り上げ、全血の水銀濃度が20 ppb以下であればメチル水銀曝露による神経学的異常が発生しないだろうとし、60-200 ppbの間に神経学的以上をより多くさせる値があるだろうとしている。なお、彼らの論文で参照している文献のリスト以下に記す。

Birke, G, A G Johnels, L O Plantin, B Sjostrand, S Skerfving and T Westermark: Studies on humans exposed to methyl mercury through fish consumption. Archives of Environmental Health 1972; 25: 77-91.

Paccagnella, B, L Prati and A Bigoni: Epidemiologic study on mercury consumption from saltwater fish and human health in a Mediterranean island of Italy. Igiene. Mod. 1973; 66: 480-504 (in Italian).

Skerfving, S: Methylmercury exposure, mercury levels in blood and hair, and health status in Swedes consuming contaminated fish. Toxicology 1974; 2: 3-23.

Clarkson, T W and D O Marsh: The toxicity of methylmercury in man: Dose-response relationships in adult populations. In Effects and Dose-Response Relationships of Toxic Metals 1976.

Harada, M, T Fujino, T Akagi and S Nishigaki: Epidemiological and clinical study and historical background of mercury pollution on Indian reservations in Northwestern Ontario, Canada. Bull. Inst. Consist. Med. 1976; 26: 169-184.

Bacci, E, G Angotzi, A Bralia and et al.: Study of a human population exposed to methylmercury by the consumption of fish. Rev. Intern. Oceanog. Med. 1976; 41/42: 127-141 (in French).

Riolfatti, M: Further epidemiological studies on mercury levels in fish and human blood and hair. Igiene. Mod. 1977; 70: 170-187 (in Italian).