

胎児性メチル水銀曝露による小児神経発達影響 —Faroe 研究を中心に—

村 田 勝 敬, 嶽 石 美和子

秋田大学医学部衛生学講座

Impact of Prenatal Methylmercury Exposure on Child Neurodevelopment in the Faroe Islands

Katsuyuki MURATA and Miwako DAKEISHI

Department of Hygiene, Akita University School of Medicine, Akita

Abstract Recent interest concerning methylmercury that accumulates in the aquatic food chain appears to be directed not to the adverse effects of high-dose exposure in humans, but to the critical concentration at which methylmercury may affect the progeny of the exposed population. In epidemiological studies, however, uncertainties and limitations in estimating exposure make it difficult to quantify dose-response associations and can thereby lead to inaccuracies when deriving such concentrations. In this respect, benchmark dose calculation for quantitative outcomes may shed new light on the epidemiological procedure for estimating the critical concentration.

After the epidemic outbreaks of methylmercury poisoning in Japan and Iraq, large-scale follow-up studies were carried out in the Faroe Islands, Seychelles and New Zealand, to clarify the effects of prenatal methylmercury exposure on child neurodevelopment in the latter half of the 1980s. This article presents an overview of the outcomes obtained from the Faroe Islands Prospective Study, as well as a brief interpretation of the benchmark dose calculation. Although the Faroe and Seychelles Islands studies did not seem to differ greatly in the study setting, such as the exposure level and sample size, the former study observed some significant dose-effect relationships between methylmercury concentrations at birth and neurobehavioral end-points, but the latter failed to find any significant associations except in one test. The discrepancy between the two conclusions is also discussed.

Key words: methylmercury (メチル水銀), prenatal exposure (胎児性曝露), neurodevelopment (神経発達), critical concentration (臨界濃度), epidemiological study (疫学研究)

1. はじめに

水俣病で代表されるメチル水銀中毒は日本のほか、Iraq, 中国などの国々でメチル水銀の工場排出あるいは食品汚染を介して集団発生した (1-3)。日本における水俣病 (1956 年) では、原因究明の過程において疫学調査の重要性が認識された点で注目に値するが、因果関係の推定に焦点を当てざるを得ない状況にあった (4)。Iraq のメチル水銀中毒 (1971 年) では、メチル水銀殺菌剤で処

理された種子小麦をパンの原料として使用した農家を中心に多数の犠牲者 (入院患者約 6,000 人, 死亡者約 500 人) を出した。この歴史的意義は、水銀の人体影響に関する量-反応関係に焦点が当てられ、胎児影響の起こる濃度を推定したことであろう (5-7)。米国 Environmental Protection Agency (EPA) は、このデータに基づいて、メチル水銀の人体への基準摂取量 (毎日摂取しても人体影響がないとされる量) を 1 日当たり 0.1 µg/kg (体重) 以下とした。しかしながら、これらの事例はいずれも摂取量に照らして通常の食生活と大きくかけ離れた状況下で生じたものである。

最近のメチル水銀を巡る関心は、上述のような高濃度水銀曝露の影響ではなく、次世代影響の起こりうる臨界濃度 (critical concentration) がどれくらいかということに

受付 2002 年 2 月 19 日, 受理 2002 年 4 月 4 日
Reprint requests to: Katsuyuki MURATA
Department of Hygiene, Akita University School of Medicine, 1-1-1
Hondo, Akita 010-8543, Japan
TEL: +81(18)884-6082, FAX: +81(18)836-2608

推移しているように思われる (8)。地殻ガスや産業活動によって大気中へ放出される無機水銀は、微生物や魚介類の体内でメチル化され、食物連鎖により大型魚や魚を捕食する哺乳動物へと濃縮される。そして、これらをヒトが多食することによって発現する健康影響の可能性が懸念されている。水産物由来の水銀がヒトにおいて検出された事例は、New Zealand (鮫) (9), Seychelles (鰹) (10-13), Faroe 諸島 (鯨) (14, 15), Greenland (海豹) (16), Madeira 諸島 (深海魚) (17, 18), Papua New Guinea (鯨) (19) で確認されており、このうち New Zealand, Seychelles, Faroe 諸島では水銀曝露による次世代影響に関する大規模な疫学調査 (cohort study) が 1980 年代後半に開始された。これらの研究成果が 1995 年頃より雑誌に掲載されるようになったことに呼応して、3 つの調査を詳細に比較検討した米国 National Academy of Science (NAS) の諮問委員会は「EPA の「基準摂取量」見直しのための重要な研究として、Faroe 諸島の研究を利用すべきである」との最終結論を 2000 年 7 月 11 日に発表した (20)。本稿は、NAS が注目した Faroe 諸島における胎児性メチル水銀曝露による小児神経発達影響に関する国際共同研究 (以下、Faroe 研究と略) の概要とともに、臨界濃度算出の方法論のひとつとして近年脚光を浴びつつある benchmark dose の考え方について述べる。

2. Faroe 諸島における水銀曝露状況

1980 年代半ばに Denmark 領 Faroe 諸島 (Denmark と Iceland 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, Denmark 女性の中央値 1.6 $\mu\text{g/l}$ の約 8 倍であった (15)。このため、本格的な水銀調査が 1986 年 3 月 1 日より翌年 12 月末まで Odense 大学 (現, Southern Denmark 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 諸島が対象集団として選ばれた理由は (21)、水銀曝露の範囲 (range) 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。

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 (0.2 ~ 39.1) $\mu\text{g/g}$ であった (International Programme on Chemical Safety の基準値 10 $\mu\text{g/g}$ 以上が 130 名) (14)。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 (鰹) 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 程度と推定されたが (22, 23)、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)、鰹で 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 (24)。

3. 7 歳児の神経影響調査

Faroe 諸島における胎児性水銀曝露による神経影響調査は、第 1 回目が 1993 年、1994 年の 4 ~ 6 月 (計 6ヶ月間) に行われ、7 歳になった出生コホート 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、①毒性曝露に鋭敏であり、②各機能を良く反映し、③交絡因子の影響を受けにくい特異性を持ち、④検査年齢や文化に合致し、⑤可能な限りコンピューター支援の検査である点が考慮された (25)。また、検査者の選択には一層の注意が払われた。

7 歳児調査では、胎児性水俣病の症状を示す子供はいなかったが、運動機能 (finger tapping test)、注意 (反応時間)、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 (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 (26-28)。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 (29)。後者は 1995 年に Madeira 諸島 (Portugal) 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 (30)。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発達に影響している可能性が高い。

4. 水銀および PCB 曝露の影響

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・年齢と母親の知能が、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、父親の職業が挙げられた。また、その他の交絡因子として居住地や PCB (polychlorinated

biphenyls) 曝露が考慮された。PCB の分析には臍帯組織中濃度が用いられ、7 歳児調査に参加した子供のうち 438 名で測定された (31)。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。

反応時間, Boston Naming Test, California Verbal Learning Test-long delay の 3 つの検査データが臍帯組織中 PCB 濃度と有意な関連を示した (片側 5% の有意水準) (31)。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と査察

Faroe 諸島における 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検査において、出生時の水銀曝露量の増加に伴って 14 歳児の聴性脳幹誘発電位潜時の一部が延長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は、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新たに調べられ、さらに早朝尿中の精子数も検算された (32)。しかしながら、2000 年 11 月の Odense 市および 2001 年 4～6 月の Faroe 諸島で行われた調査では——噂の広まりにより参加者数が減少することを危惧して——これらの検査は行われなかった。

14 歳児調査では、測定方法に関する厳しい査察があった。すなわち、Faroe 研究で用いられた神経行動学的検査および神経生理学的検査の測定項目・測定条件について、NIEHS Faroe Islands Prospective Study Steering Committee から査察官が来て調査開始の 2 日間チェックし、その報告書が提出された。もし指摘された測定上の問題点に対し十分な応答ができないとなると、1993～1994 年の Faroe 研究の結果まで否定されかねない。このため、査察官に対し誠意を示し (一方、質問に非あらばそれを指摘し) ながら、慎重に対応案が練られた。例えば、視覚誘発電位を測定する時、被検者は TV スクリーンの前に座り、その画面中央を固視しなければならないが、査察官に「半座位では被検者が疲れるので、リクライニング椅子を使用した方がよい」と忠告された。電氣的遮蔽が施されたリクライニング椅子は、国外に特注しても届くまでに 2 ヶ月以上要する。このため、椅子の購入は時間的に無理である旨を伝えるとともに、14 歳の子供であれば 5 分間固視することは可能であると回答し、査察官の了解を得た。また、測定波形の精度管理に対しては、全ての起こりうる状況を考慮しながら波形 (および潜時) をどのように決定するかについて詳細に回答し了解を得たが、無作為抽出による 10% データの外部評価を (この種の評価は 1993 年に既に実施されており、改めておこなう必要が

ないと回答したにもかかわらず) 余儀なくされた。

6. 環境疫学的研究への示唆

筆者のひとり、Faroe 諸島の胎児性水銀曝露による神経影響調査に参加する機会が与えられ、疫学調査の途上における厳しさと難しさの片鱗を経験することができた。疫学調査の手順等については多くの先達の成書があるので本稿では触れないが、以下の事柄は大規模な環境疫学的研究を計画する人にとって有用な示唆となるかもしれない。

対象集団の選択 発達段階の子供が研究対象となるときは、均一な社会から対象集団を選ぶべきである (26)。対象集団内に言語や文化が異なるグループが混在すると、検査項目によっては測定バイアス (measurement bias) が生じる。また、標的集団 (target population) から抽出した小集団で予備調査 (pilot study) を行い、曝露レベルを確認することが必要であろう (21)。臨界濃度以下の曝露集団あるいは曝露量の範囲が極端に狭い集団をどんなに多数集めても、時間と金の浪費に終わる可能性が高い。この場合、対象集団の変更を余儀なくされることになるかもしれない。

予算獲得と査察 疫学的研究を実施するためには大型予算を獲得することが重要となる。Faroe 研究では被検者に相応の謝礼を支払っており、この姿勢は informed consent 後に検査の一部を拒否した子供に対しても変わらなかった。筆者は、Faroe 研究において予算獲得に関与していないが、予算配分する人達 (あるいは当該領域を専門とする代弁者) が研究デザインや測定方法にまで言及する現実に、驚異とともに補助金支出に対する厳格さを感じた。

影響指標の選択 曝露指標に何を用いるかに加えて (33)、一定レベルの研究成果を得るために使用される影響評価法の選択に細心の注意を払う必要がある。最も考慮すべき点は (21, 25)、①検査法が妥当性および信頼性の高いものであるか、②曝露因子に特異的な検査法であるか、そして③当該検査が対象集団の年齢特性に適したものであるかということである。また、得られるデータが 3 者択一 (良い、どちらとも言えない、悪い) のような天井値や底値のある検査法より、連続量データとして得られる検査法の方が検出感度は高くなる。

検査者の選択 同一検査においても熟練検査者間の交代で測定バイアスが生じうるので、研究途上で検査者が代わることをのらないよう検査日程を組む必要がある。特に神経行動学的検査を用いる場合、検査者の微妙な話法の違いが検査に向かう被検者の姿勢・態度を大きく左右するため、検査成績が異なってくることが予想される。Faroe 研究では、7 歳児の類似性問題 (Similarities) 検査を臨床神経心理士が行っていたが、特別に訓練された検査技師が時間制約のため一時代行した。このデータを検査者別に解析すると、臨床神経心理士が行った子供の検査

得点と水銀曝露指標との間には有意な関連は認められたが、検査技師が行ったデータには有意な関連が見られなかった。その結果、全ての子供の検査得点で解析すると量-影響関係は統計的に有意でなくなった(21)。このような場合、量-影響関係は過小評価されたことになる。

研究グループ内のデータ開示 最終検査成績が研究データ管理者の手に全て集まるまで、個々の検査者が得た検査成績を研究グループ内で公表しないことである(26)。特に、曝露指標に関する情報をグループ内で早期に共有すると検査成績に情報バイアス (information bias) が混入する恐れがある。

7. Benchmark Dose の算出

非発癌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。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が唱えられている(8)。

Crump は NOAEL または LOAEL に絡む問題に対して、量-影響関係を重視した benchmark dose (以下、BMD) という考えを提唱した(34)。例えば、正常集団で知能指数 IQ の 90% 信頼区間を算出し、下限値 (図 1 では IQ が 79) 以下を異常値 (知能低下) と定義すると、知能低下者は集団全体の 5% いることになる (IQ の場合、上限値以上は

問題としない)。このとき、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。曝露集団において、当該異常率 P_0 よりさらに $\alpha\%$ (これを benchmark response, BMR と呼ぶ) の異常増加をもたらす曝露濃度を BMD と定義する (P_0 および BMR 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)(8)。すなわち、図 1 の曝露濃度 0 の集団 (非曝露集団) の正規分布を、曝露集団の有意な量-影響関係を示す関数に沿って右方移動し、正規分布の cutoff 値以下の範囲が P_0+BMR となるときの曝露濃度であり、連続量で表される当該影響指標に対する臨界濃度と考えられる。さらに、BMD の 95% 信頼区間の下限値を BMDL と呼び、安全許容濃度を示すと考えられる。

BMD モデルは主に水銀影響が発現する曝露濃度の推定に使用されているが、中毒学や薬理学領域で利用可能と考えられる。BMD 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。①図 1 では、説明を簡単にするために一次回帰式 $Y_i=\beta_0+\beta_1X_i+\varepsilon_i$ (ε_i は誤差) を当てはめ、

$$BMD=[\sigma\Phi^{-1}(P_0)-\sigma\Phi^{-1}(BMR+P_0)]/\beta_1$$

の式 (Φ は正規累積分布関数、 σ は非曝露集団の標準偏差) で算出したが、実際にはベキ関数 (power function, $\beta_1\cdot X^K$) が使用されている ($K=1$ の時は上述の一次回帰式となる)。②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および高い集団を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 BMDL が極端に低く算出され易くなる)。③性・年齢などの交絡因子の影響を BMD の算出過程において除外することも可能である。ただし、④曝露集団において有意な量-影響関係が存在しない場合、この解析法は適用すべきでない。

Iraq のメチル水銀農薬禍では、母親の毛髪が水銀測定の実体試料として採取されていた。頭髪を生え際から採取し、頭髪の長さや成長速度 (mm/月) を考慮して水銀分析を行うと、汚染期間、毛髪中水銀濃度のピーク時期が推定可能となる (毛髪の発育は人種により異なるので、日本人においても発育速度が 10 mm/月であるかどうか確認してから使用すべきであると Grandjean 教授は警告している(21))。Cox et al.(6) は、母親の最高毛髪水銀濃度と生後 1 歳半の子供の歩行開始遅延の有無を Hockey-stick dose-response 分析および Logit dose-response 分析を用いて解析し、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。これに対し、Crump et al.(35) は Cox et al. のデータを BMD モデルで再解析し、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。

Seychelles(36)、Faroe 諸島(37)、New Zealand(38) の疫学調査で得られた BMD および BMDL を表 1 に示す。これらより、胎児影響における安全許容濃度は 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 以外に有意な水銀影響 (量-

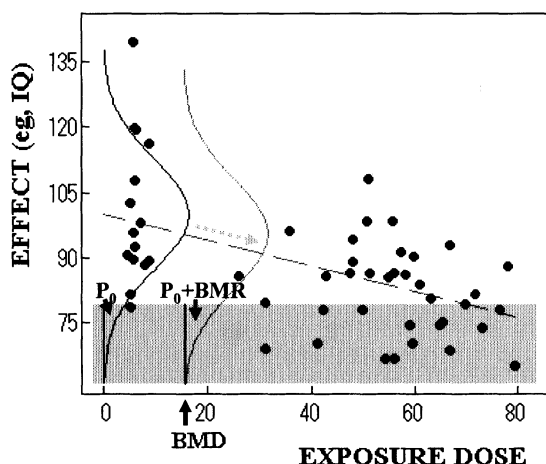


Fig. 1 Dose-effect relationship between a certain hazardous substance and intelligence quotient (IQ) in an exposed population for benchmark dose (BMD) calculation. P_0 and benchmark response (BMR) indicate an abnormal rate in the unexposed population and an increased rate above P_0 in the exposed population, respectively. That is, BMD is the dose of the substance that results in the increased probability of abnormal IQ, i.e., from P_0 to P_0+BMR .

Table 1 Benchmark dose (BMD, $\mu\text{g/g}$ methylmercury in maternal hair) calculation from three studies and for various neurobehavioral parameters

Study	Measured parameter	BMD*	BMDL*
Seychelles (36)	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 (37)	Finger Tapping	20	12
	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 (38)	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 were abnormal in unexposed subjects ($P_0=0.05$), assuming a 5% excess risk ($\text{BMR}=0.05$).
+ statistical lower confidence limit of the BMD.
** indicates a value that exceeds 100.

影響関係) が認められず、BMDL の算出は基本的に無意味であると考えられる。Seychelles と Faroe 諸島の疫学調査は曝露レベル、対象集団の規模および測定項目が比較的類似していたにもかかわらず、導き出された結論は相反するものであった (8, 20)。両者の対象集団の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とともに、社会・文化に依存しないとされる電気生理学的検査法の導入 (28, 29, 39, 40) を今後検討すべきかもしれない。

8. おわりに

Faroe 研究は、胎児性メチル水銀曝露による小児神経発達影響の評価に限らず、血圧影響の評価 (41) や地域住民の予防医学活動にまで波及した。Faroe 諸島公衆衛生部は、毛髪水銀濃度 $10 \mu\text{g/g}$ 以上の母親が 1986-87 年に 13 % (幾何平均 $4.7 \mu\text{g/g}$)、1994 年に 10% (幾何平均 $4.0 \mu\text{g/g}$) もいたことを受けて、鯨肉に対する摂食制限指導を数度にわたって行った (24)。例えば、1998 年 8 月には、鯨肉 (whale meat) は水銀含有量が高くかつ Faroe 住民の主たる水銀曝露源であることから、①鯨肉を月 2 回を超えて摂食しない、② 3 ヶ月以内に妊娠を予定している女性や現在妊娠中あるいは授乳中の女性は鯨肉を食べない、また鯨の脂身 (whale blubber) には高濃度の PCB が含まれるので、③成人でも脂身の摂食は月に最大 2 回までに抑える、④潜在的な PCB の有害影響に胎児が晒されないため、女性は出産を終えるまで鯨の脂身を食べないよう勧告した。このような指導の結果、1998-99 年には毛髪水銀濃度が $10 \mu\text{g/g}$ 以上の母親は 3% (幾何平均 $2.1 \mu\text{g/g}$) に低下した。

予防医学の究極の目的の 1 つが「治療を必要としない

人々において、健康を脅かすリスク要因を取り除く」ことであるならば、メチル水銀や PCB の曝露を抑制することによって Faroe 諸島の人々の次世代リスクを減らすことは真に実践的予防医学そのものである。日本で行われる新たな環境疫学的研究において前述の経験が生かされ、かつその成果が予防医学活動に結びつくことを切に願う次第である。また、リスク評価の方法として、臨床医学領域で relative risk (あるいは Odds 比) が用いられているが、予防医学領域では非顕性 (subclinical) レベルの生体影響が出現し始める有害因子の“臨界濃度” (の大小) で議論することが今後検討されるべきかもしれない。後者の数理モデルの 1 つとして、benchmark dose の利用が大いに期待される。

謝 辞

本研究には環境省平成 13 年度「重金属等の健康影響に関する総合研究班」研究事業費および第 28 回日産学術研究助成金の一部を使用した。

文 献

(1) Kurland LT, Faro SN, Siedler H. Minamata disease: the outbreak of a neurologic disorder in Minamata, Japan, and its relationship to the ingestion of seafood contaminated by mercuric compounds. World Neurol 1959; 1: 370-395.
(2) International Programme on Chemical Safety. Methylmercury (Environmental Health Criteria 101). Geneva: World Health Organization, 1990.
(3) Igata A. Epidemiological and clinical features of Minamata disease. Environ Res 1993; 63: 157-169.
(4) 石原信夫. 水俣病の原因究明における反省点を今後の

- 教訓とするための一考察. 日衛誌 2002; 56: 649-654.
- (5) Bakir F, Damluji SF, Amin-Zaki L, Murtadha M, Khalidi A, al-Rawi NY, Tikriti S, Dahahir HI, Clarkson TW, Smith JC, Doherty RA. Methylmercury poisoning in Iraq. *Science* 1973; 181: 230-241.
 - (6) Cox C, Clarkson TW, Marsh DO, Amin-Zaki L, Tikriti S, Myers GG. Dose-response analysis of infants prenatally exposed to methyl mercury: an application of a single compartment model to single-strand hair analysis. *Environ Res* 1989; 49: 318-332.
 - (7) 金城芳秀. イラクの有機水銀汚染. 公衆衛生 1995; 59: 330-332.
 - (8) Committee on the Toxicological Effects of Methylmercury. *Toxicological Effects of Methylmercury*. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
 - (9) Kjellström T, Kennedy P, Wallis S. Physical and mental development of children with prenatal exposure to mercury from fish. Stage 2, interviews and psychological tests at age 6 (Report 3642). Stockholm: National Swedish Environmental Protection Board, 1989.
 - (10) Marsh DO, Clarkson TW, Myers GJ, Davidson PW, Cox C, Cernichiari E, Tanner MA, Lednar W, Shamlaye C, Choisy O, Hoareau C, Berlin M. The Seychelles study of fetal methylmercury exposure and child development: introduction. *Neurotoxicology* 1995; 16: 583-596.
 - (11) Shamlaye C, Marsh DO, Myers GJ, Cox C, Davidson PW, Choisy O, Cernichiari E, Choi A, Clarkson TW. The Seychelles Child Development Study on neurodevelopmental outcomes in children following in utero exposure to methylmercury from a maternal fish diet: background and demographics. *Neurotoxicology* 1995; 16: 597-616.
 - (12) Davidson PW, Myers G, Cox C, Shamlaye CF, Marsh DO, Tanner MA, Berlin M, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Choisy O, Choi A, Clarkson TW. Longitudinal neurodevelopmental study of Seychellois children following in utero exposure to methylmercury from a maternal fish ingestion: outcomes at 19 and 29 months. *Neurotoxicology* 1995; 16: 677-688.
 - (13) Davidson PW, Myers GJ, Cox C, Axtell C, Shamlaye C, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Needham L, Choi A, Wang Y, Berlin M, Clarkson TW. Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption at 66 months of age. *JAMA* 1998; 280: 701-707.
 - (14) Grandjean P, Weihe P, Jørgensen PJ, Clarkson T, Cernichiari E, Viderø T. Impact of maternal seafood diet on fetal exposure to mercury, selenium, and lead. *Arch Environ Health* 1992; 47: 185-195.
 - (15) Weihe P, Grandjean P. Sources and magnitude of mercury exposure in the Faroe Islands: overall design of the cohort study. In: *Proceedings of the International Symposium on Assessment of Environmental Pollution and Health Effects from Methylmercury*. Kumamoto: National Institute for Minamata Disease, 1994; 112-126.
 - (16) Weihe P, Hansen JC, Murata K, Debes F, Jørgensen PJ, Steuerwald U, White RF, Grandjean P. Neurobehavioral performance of Inuit children with increased prenatal exposure to methylmercury. *Int J Circumpolar Health* 2002; 61: 41-49.
 - (17) Gaggi C, Zino F, Duccini M, Renzoni A. Levels of mercury in scalp hair of fishermen and their families from Camara de Lobos — Madeira (Portugal): a preliminary study. *Bull Environ Contam Toxicol* 1996; 56: 860-865.
 - (18) Renzoni A, Zino F, Franchi E. Mercury levels along the food chain and risk for exposed populations. *Environ Res* 1998; 77: 69-72.
 - (19) Abe T, Ohtsuka R, Hongo T, Suzuki T, Tohyama C, Nakano A, Akagi H, Akimichi T. High hair and urinary mercury levels of fish eaters in nonpolluted environment of Papua New Guinea. *Arch Environ Health* 1995; 50: 367-373.
 - (20) Kaiser J. Mercury report backs strict rules. *Science* 2000; 289: 371-372.
 - (21) Grandjean P, White RF, Weihe P. Evidence of developmental methylmercury toxicity. In: *Abstract of 6th International Conference on Mercury as a Global Pollutant*. Minamata: Organizing Committee & Steering Committee of 6th ICMGP, 2001: 233.
 - (22) Dalgard C, Grandjean P, Jørgensen PJ, Weihe P. Mercury in the umbilical cord: implications for risk assessment for Minamata disease. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 548-550.
 - (23) Akagi H, Grandjean P, Takizawa Y, Weihe P. Methylmercury dose estimation from umbilical cord concentrations in patients with Minamata disease. *Environ Res* 1998; 77: 98-103.
 - (24) Weihe P, Grandjean P. Intervention study on methylmercury in the Faroe Islands. In: *Abstract of 6th International Conference on Mercury as a Global Pollutant*. Minamata: Organizing Committee & Steering Committee of 6th ICMGP, 2001: 234.
 - (25) Dahl R, White RF, Weihe P, Sørensen N, Letz R, Hudnell K, Otto DA, Grandjean P. Feasibility and validity of three computer-assisted neurobehavioral tests in 7-year old children. *Neurotoxicol Teratol* 1996; 18: 413-419.
 - (26) Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, Murata K, Sørensen N, Dahl R, Jørgensen PJ. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 1997; 19: 417-428.
 - (27) Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F. Cognitive performance of children prenatally exposed to "safe" levels of methylmercury. *Environ Res* 1998; 77: 165-172.
 - (28) Steuerwald U, Weihe P, Jørgensen PJ, Bjerve K, Brock J, Heinzow B, Budtz-Jørgensen E, Grandjean P. Maternal seafood diet, methylmercury exposure, and neonatal neurologic function. *J Pediatr* 2000; 136: 599-605.
 - (29) Murata K, Weihe P, Araki S, Budtz-Jørgensen E, Grandjean P. Evoked potentials in Faroese children prenatally exposed to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 1999; 21: 471-472.
 - (30) Murata K, Weihe P, Renzoni A, Debes F, Vasconcelos R, Zino R, Araki S, Jørgensen PJ, White RF, Grandjean P. Delayed evoked potentials in children exposed to methylmer-

- cury from seafood. *Neurotoxicol Teratol* 1999; 21: 343-348.
- (31) Grandjean P, Weihe P, Burse VW, Needham LL, Storr-Hansen E, Heinzow B, Debes F, Murata K, Simonsen H, Ellefsen P, Budtz-Jørgensen E, Keiding N, White RF. Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxins. *Neurotoxicol Teratol* 2001; 23: 305-317.
 - (32) Mol NM, Sørensen N, Weihe P, Andersson A-M, Jørgensen N, Skakkebaek NE, Keiding N, Grandjean P. Spermaturation and serum hormone concentrations at puberty age in boys prenatally exposed to polychlorinated biphenyls. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 357-363.
 - (33) Grandjean P, Budtz-Jørgensen E, White RF, Jørgensen PJ, Weihe P, Debes F, Keiding N. Methylmercury exposure biomarkers as indicators of neurotoxicity in children aged 7 years. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 301-305.
 - (34) Crump KS. Calculation of benchmark doses from continuous data. *Risk Anal* 1995; 15: 79-89.
 - (35) Crump KS, Viren J, Silvers A, Clewell H III, Gearhart J, Shipp A. Reanalysis of dose-response data from the Iraqi methylmercury poisoning episode. *Risk Anal* 1995; 15: 523-532.
 - (36) Crump KS, Van Landingham C, Shamlaye C, Cox C, Davidson PW, Myers GJ, Clarkson TW. Benchmark concentrations for methylmercury obtained from the Seychelles Child Development Study. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 257-263.
 - (37) Budtz-Jørgensen E, Grandjean P, Keiding N, White RF, Weihe P. Benchmark dose calculations of methylmercury-associated neurobehavioural deficits. *Toxicol Lett* 2000; 112-113: 193-199.
 - (38) Crump KS, Kjellström T, Shipp AM, Silvers A, Stewart A. Influence of prenatal mercury exposure upon scholastic and psychological test performance: benchmark analysis of a New Zealand Cohort. *Risk Anal* 1998; 18: 701-713.
 - (39) Murata K, Weihe P, Araki S, Grandjean P. Delayed evoked potentials in children exposed to methylmercury from seafood: Madeira and Faroe Islands. In: *Proceedings of US-Japan Workshop on Human Health Effects of Low Dose Methylmercury Exposure*. Minamata: National Institute for Minamata Disease, 2001; 90-106.
 - (40) Murata K, Budtz-Jørgensen E, Grandjean P. Benchmark dose calculations for methylmercury-associated delays on evoked potential latencies in two cohorts of children. *Risk Anal* 2002; 22: 465-474.
 - (41) Sørensen N, Murata K, Budtz-Jørgensen E, Weihe P, Grandjean P. Prenatal methylmercury exposure as a cardiovascular risk factor at seven years of age. *Epidemiology* 1999; 10: 370-375.