

メチル水銀の健康リスク

村田勝敬・坂本峰至・佐藤 洋

■ プロローグ

平成 15 年 6 月 3 日に厚生労働省より発表された「水銀を含有する魚介類等の摂食に関する注意事項」以後、メチル水銀の健康影響に関する怪情報が巷間を奔走した。マスメディアにはキンメダイやサメを食べるとあたかも水俣病になるが如きの混乱も当初あった。しかし、喉もと過ぎれば人々の関心も薄れる。実際、現役医学生に「メチル水銀について何か知っている？」と尋ねても「過去に水俣病がありました」と受験勉強で知り得た知識以上のことは何も出てこない。その当時から今日まで生き続けている言葉と言え「リスクコミュニケーション」と「食品安全委員会」(平成 15 年 7 月 1 日設置) くらいであろう。

日本の高度経済成長期に突入する前の昭和 31 年 5 月 1 日に公式記録された水俣病は、チッソ水俣工場から排出された高濃度メチル水銀に汚染された魚介類を多食した人々に発症したメチル水銀中毒である。成人型水俣病は感覚障害、運動失調、視野狭窄などの中枢神経症状を主徴とした。胎児性水俣病では新生児期から発育・運動機能の発達遅延の他に脳性麻痺に酷似した症状を示し、小児期以後は知能、神経機能の両面の発達の遅れが著明であった。このような臨床徴候が全て揃っている重症患者におけるメチル水銀中毒の鑑別診断は容易であるが、症状が一部しか見られない場合に診断は困難を窮める¹⁾。本稿では、水俣病やその補償・救済の歴史などには触れず、低濃度メチル水銀曝露の神経および心血管影響に焦点を当てたリスク評価の最前線を述べる。また、メチル水銀中毒に近い臨床症状を示す金属水銀をめぐる最近の話題にも触れる。

■ メチル水銀の曝露評価

毛髪水銀濃度は試料採取の容易さゆえにメチル水銀研究の曝露指標として用いられている。特に、頭部毛根部から 1 cm 毎に測定した総水銀濃度は、アフリカ系および白人系頭髪が月当たり 1 cm 伸びることから、各々の妊娠時期を反映する曝露量として利用できると考えられてきた²⁾。最近の研究によると³⁾、日本人男女 20~35 歳の頭髪伸長速度は 1.3 ± 0.2 (平均 \pm SD) cm/4 週間であった。また、摂取したメチル水銀が頭髪水銀として現れるまでの時差は約 3 週間と推定されている。したがって、妊娠時期別の曝露指標として頭髪水銀濃度を使用する場合、当該集団のその伸長速度を事前に把握しておくこと

が重要となる。

近年、胎児期の曝露評価のための生体試料として臍帯が注目され、出産時の母親頭髪水銀濃度とともに、臍帯水銀濃度がメチル水銀の曝露指標として用いられている⁴⁾。すなわち、臍帯血水銀濃度や臍帯組織メチル水銀濃度はより直接的な胎児の曝露量を表すと考えられるからである。臍帯血の赤血球中水銀濃度は、出産時の母親の毛根部 1 cm の頭髪水銀濃度と相関が最も高かったことから、妊娠後期のメチル水銀レベルを反映すると推定される⁵⁾。また、臍帯血の総水銀濃度は出産時の母体血のそれより 1.48 (95%信頼区間, 1.29~1.67) 倍高く、しかもその臍帯血/母体血比は個人差が大きい⁴⁾。以上より、出生時曝露とそれによる小児神経発達影響を検討する研究デザインの場合、臍帯水銀濃度の利用が推奨されよう。臍帯組織の分析に当たっては、乾燥臍帯の方が湿臍帯よりもメチル水銀測定の精度管理面で優れていると考えられており、日本では“保存臍帯(へその緒)”による後向きコホート研究などの活路が開かれている⁶⁾。

参考までに、日本人の妊娠可能年齢女性の頭髪水銀濃度の平均値は 1.4 $\mu\text{g/g}$ と報告されている⁷⁾。また、食品摂取頻度調査から推定される水銀摂取量が 0.67~25.5 (平均値 9.15) $\mu\text{g/日}$ であった女子学生 (19~20 歳) 59 名の頭髪水銀濃度は平均 1.51 (範囲, 0.49~3.60) $\mu\text{g/g}$ 、尿中水銀濃度は 0.86 (0.28~2.06) $\mu\text{g/g Cr}$ (クレアチニン補正值) であった⁸⁾。なお、尿中水銀濃度は、毛髪水銀濃度とは逆に、殆どが無機水銀である。

■ 水銀をめぐる健康リスク

水俣病の発生以後、水銀による環境汚染に伴う健康被害は世界各国の大きな関心事である⁹⁾。特に、アマゾン川流域における金採掘に伴う水銀汚染は社会問題として注目された。金の抽出に使用される金属水銀は直接環境中に放出され、その地域のみならず、河川を汚染する。しかも、水中で無機水銀からメチル水銀への有機化が起こり、食物連鎖を通して魚介類に蓄積される。このメチル水銀による汚染が、食料源を魚介類に依存するアマゾン川流域の住民に対し、さらなる健康被害をもたらすと懸念されている。このように金採掘地域の水銀汚染は、アマゾン川流域にとどまらず、アフリカやアジアの金産出国に共通する問題となっている。

国際労働機関によると、小規模金鉱山で働く鉱夫は1,100～1,300万人であり、うち女性250万人、子ども25万人と推定され、多くの子どもが家族の生計を助けるために両親と共に働いている⁹⁾。インドネシアやジンバブエでは7歳頃から金採掘作業に携わり、水銀蒸気に曝露されている。これらの小規模金鉱山地区の授乳婦の母乳46検体の水銀濃度は中央値1.87 $\mu\text{g/l}$ であり、ドイツ(中央値0.37 $\mu\text{g/l}$)やスウェーデン(幾何平均0.6 $\mu\text{g/l}$)の値より高く、しかも米国環境保護庁が推奨する無機水銀の基準値0.3 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日を超える検体が22もあった。また、アマゾン川流域の小規模鉱山で働く鉱夫の視神経系に及ぼす影響として、網膜電位の低振幅や視覚誘発電位潜時の遅延が認められている。



中国貴州省の水銀鉱石溶融作業場

中国貴州省には幾つかの水銀鉱山が散在しており、産業活動に伴う深刻な水銀汚染問題が発生している⁹⁾。その中の1つ呉川水銀鉱山地区では、水銀鉱石溶融作業場付近の水銀蒸気濃度は40 $\mu\text{g/m}^3$ であり、周辺地域の米の総水銀濃度も6.0～113 ng/g (メチル水銀濃度は3.1～13.4 ng/g)であった。鉱夫13名の頭髪総水銀濃度は 33.9 ± 24.1 $\mu\text{g/g}$ (頭髪メチル水銀濃度 0.95 ± 0.37 $\mu\text{g/g}$)であり、周辺地域住民25名の 21.5 ± 23.4 $\mu\text{g/g}$ (同、 1.32 ± 0.58 $\mu\text{g/g}$)より高かった。この周辺地域住民の水銀濃度が鉱山地区から離れた非曝露住民(頭髪総水銀濃度の幾何平均0.71 $\mu\text{g/g}$)よりも高かったのは、水銀蒸気曝露の他に、メチル水銀汚染米を摂食していたためであろう¹⁰⁾。また、尿中水銀濃度が $1,060 \pm 1,510$ $\mu\text{g/g Cr}$ 、頭髪総水銀濃度が 69.3 ± 44.4 $\mu\text{g/g}$ であった手掘り水銀鉱夫22名の尿中 β_2 -ミクログロブリン量は 248 ± 295 $\mu\text{g/g Cr}$ であり、対照群の 73.5 ± 36.2 $\mu\text{g/g Cr}$ と比べてかなり高く、数人の鉱夫には腎機能障害が示唆された。この他、手指および眼瞼の振戦や歯肉炎などの中毒症状のある鉱夫も観察された。

■ 低濃度メチル水銀の神経発達影響

平成10年以降、小児の神経発達に低濃度メチル水銀が影響するか否かの論争が魚多食集団を扱った2つの研究グループの間で続いている¹¹⁾。争点が噛み合わない主な理由は両グループで測定した曝露指標と影響指標に共通性が少ないことであった。曝露指標として使用された生体試料は、セイシェルでは出産後数ヶ月の間に母親から採取した毛根部より9 cmの頭髪であり、フェロー諸島では、出産後の母親毛根部から3 cmないし9 cm長の頭髪の他に、臍帯血が利用された⁴⁾。



セイシェル小児発達研究

世界有数の一人当たり魚摂食量を誇るセイシェル共和国で行われている研究(母子779組)では、母親の頭髪水銀濃度は平均6.8(範囲0.5～26.7) $\mu\text{g/g}$ であり、これらの母親から産まれた子どもの神経発達影響は5.5歳と9歳の時に調べられた(現在17歳児の結果を投稿準備中)。セイシェル小児発達研究では、メチル水銀と神経発達影響との関係に一貫性が見られず、わずかに9歳児の頭髪メチル水銀濃度と注意欠陥多動性障害指標の間に有意な関連が認められるのみであった¹²⁾。同じ研究グループの小児発達栄養研究では、魚由来の母体血漿多価不飽和脂肪酸が小児神経発達に有益な影響を及ぼすことを示したが、この有意な関係は母親の出産時頭髪水銀濃度(すなわち、メチル水銀の胎児期曝露)の影響を考慮すると消失した¹³⁾。その際、メチル水銀と神経発達の間には有意な負の関係が観察された。

古くよりクジラ肉を蛋白源としてきたフェロー諸島で出生コホート研究(母子1,022組)が行われ、曝露指標の母親頭髪水銀濃度は中央値4.5(0.2～39.1) $\mu\text{g/g}$ 、臍帯血水銀濃度は中央値24.2(0.5～351) $\mu\text{g/l}$ であった¹¹⁾。7歳児と14歳児で神経系の検査が行われ、神経心理・行動検査では記憶、注意、言語などの能力が出生時メチ

ル水銀の増加に伴って低下することが示された¹⁴⁾。同様に、聴性脳幹誘発電位潜時も出生時メチル水銀の増加に伴い遅延することが7歳児、14歳児調査で明らかにされた^{1,11)}。

日本の水銀研究として、平成13年より始められた東北コホート調査があり、母子約500組が調査に参加した¹⁵⁾。出産直後の3cm長の母親頭髪水銀濃度(中央値1.96, 0.29~9.35 µg/g)の他、臍帯血漿PCB量、妊娠期間中の魚摂取量などが測定され、ブラゼルトン新生児行動評価も生後3日目に行われた¹⁶⁾。新生児行動評価の中の運動機能はメチル水銀やPCBの増加に伴い低下し、また魚摂取量が増えるとともに良好になるように思えた。これらの曝露指標と交絡因子を説明変数とし、新生児の運動機能を目的変数とする重回帰分析を行っても、メチル水銀は有害影響を、また魚摂取量は有益影響を及ぼすことが示唆されたが、PCBの影響は消失した。フェロー諸島出生コホート研究でもPCBは神経心理・行動学的検査成績と有意な関係が見られたが、メチル水銀の影響を考慮するとPCBの影響はないと判断された¹¹⁾。すなわち、PCBの健康影響を検討した報告は幾つか存在するが¹⁵⁾、交絡する化学物質(例えば、メチル水銀濃度)の測定を怠ると異なる結論が導かれ得ることを示唆している。

■ 低濃度メチル水銀の心血管影響

胎児性水俣病患者の副交感神経機能は低下していた¹⁾。フェロー諸島出生コホート研究によると、低濃度メチル水銀でも血圧や心臓性自律神経機能に影響した¹¹⁾。同様に、臍帯組織メチル水銀濃度を曝露指標として用いた後向きコホート研究でも、低濃度メチル水銀が7歳児副交感神経の機能低下と関連していた⁷⁾。このようなメチル水銀の心血管影響は、胎児期曝露だけでなく、成人曝露でも観察されている^{17,18)}。特に、日本の暫定的耐容週間摂取量(3.4 µg/kg 体重/週のメチル水銀量)のマグロを14週間食べ続けた介入群では平均頭髪水銀濃度が2.30 µg/gから8.76 µg/gまで上昇し、しかも日常食群(平均頭髪水銀濃度は2.1 µg/g)と比べて交感神経が優位状態になった³⁾。もともと、マグロ摂取を止めて15週後に調べると両群に差は見られなくなった。

セイシェルおよびフェロー諸島の2つのコホート研究における論争と同様の構図が、低濃度メチル水銀の冠状動脈疾患リスクをめぐる、再来した³⁾。その発端は東部フィンランドに住む男性において「魚多食ないし高い毛髪水銀濃度の人は冠状動脈疾患のリスクが高い」という論文が*Circulation*誌に掲載されたことによる。そして、足指の爪水銀濃度を用いた2つの症例対照研究が*New*

*England Journal of Medicine*誌の中で激突した。欧州人を主たる対象とした研究は冠状動脈疾患リスクと総水銀曝露との関連を支持し、米国男性医療従事者を対象とした研究ではこの仮説を立証できなかった。その後も幾つか追跡研究が発表されたが、冠状動脈疾患の発症リスクを減ずる多価不飽和脂肪酸の効用を強調する多くの論文が学界を席卷し、メチル水銀が冠状動脈疾患の発症リスクを本当に高めるか否かは今日に至るまで霧中状態にある。また、副交感神経機能の低下や交感神経優位状態が心筋梗塞や突然死のリスクとなり得るといふ仮説に対する反証もないままである。

■ 今後の研究に向けて

最近の低濃度のメチル水銀研究を概観すると、多価不飽和脂肪酸やPCBなどの健康影響を評価する際に出生時のメチル水銀影響を無視すると異なる結論を引き出してしまう恐れがある。ところで、小児の神経系に影響する血中鉛濃度はこれまで10 µg/dl以上と考えられてきたが、平成17年以降の論文を読むと、知能指数(IQ)などへの鉛影響は5 µg/dl前後から現れ始めている¹⁹⁾。フェロー諸島出生コホート研究では臍帯血中鉛濃度も測定されたが、中央値が1.7 µg/dlであることから鉛の影響はないと当時判断された¹¹⁾。しかし、その臍帯血中鉛の範囲は1~11 µg/dlであったので、今後再検討する必要があるかもしれない。同様に、日本の平成16~17年に調べられた3月児から15歳児の平均血中鉛濃度は2 µg/dl以下であったが²⁰⁾、5 µg/dlを超える子どもは皆無ではない。このように、今後実施される小児環境保健疫学調査などにおいて、重要な要因の見落としがないよう進められるべきである。

メチル水銀や鉛はヒトに神経障害をもたらすが、この他マンガンやヒ素も神経毒性物質として知られている¹⁾。有害化学物質には、水銀、鉛、ヒ素、カドミウムのように曝露量に比例して毒性が強まるもの⁸⁾、低いと欠乏症また高いと過剰症を起こすものが存在する。後者は、必須元素と呼ばれるマンガンやセレンなどで、肥満指数(BMI)と同様にU字型の健康影響を示す。また、評価される影響指標によって反応が変わる物質もある。習慣性の飲酒は、虚血性心疾患の発症に対して、少量であればリスクを軽減するが、大酒飲みになるとリスクは高まる。一方、血圧値は飲酒量の増加に伴い確実に高くなる。したがって、化学物質(あるいは交絡因子)の健康影響がいつも線型モデルに適合するという先入観を持つことは危険であり、かかる影響が認められない時は別の方法(例えば、非線形モデル)を勘案すべきである。

■ エピローグ

ヒトにおけるメチル水銀曝露は通常魚介類の経口摂取で起こる。例外として、中国貴州省の例のように、環境中の水銀蒸気濃度が高い地域では米などの摂食によっても取り込まれ得る^{9,10)}。また、メバチマグロの赤身は約1 µg/gのメチル水銀を含有することから³⁾、体重60 kgの人が1週間にこのマグロ200 gを食べると上述の暫定的耐容週間摂取量に相当し、食べ続けると毛髪水銀濃度は5 µg/gを超えてしまう。食品安全委員会は、過去の研究成果を吟味し、「魚介類等に含まれるメチル水銀に係わる摂食に関してハイリスクグループを胎児、また耐容週間摂取量としてメチル水銀2.0 µg/kg体重/週 (Hgとして) とする」旨の通知を平成17年8月4日厚生労働大臣に届けた²¹⁾。魚介類は多価不飽和脂肪酸(DHAなど)やビタミンDなどを豊富に含み、ヒトにとって有益であると考えられていることから、妊婦あるいは妊娠している可能性のある人は、メチル水銀含量が少なくかつDHAなどを多く含む魚を選択して食べる事が望まれる。

環境を取り巻くリスクに関する正確な情報を行政、専門家、市民が共有し、相互に意思疎通を図ることをリスクコミュニケーションという。最初に述べた「キンメダイ騒動」は厚生労働省が何の予告もなく「注意事項」を突然流したことにより発生した。真に、リスクコミュニケーションの欠如例である。それはさて置き、メチル水銀のリスク評価に関する研究史を紐解くと、問題の所在そして解決の糸口は自ずと見えてくる。我々が提唱する食品リスクの回避法は“多種類の食品を、偏ることなく日々品を変え、少量ずつ、バランス良く摂取する”ことである。

■ 文献

- 1) Murata K, Grandjean P, Dakeishi M: Neurophysiological evidence of methylmercury neurotoxicity. *Am J Ind Med* **50**: 764-771, 2007
- 2) Mergler D, Anderson HA, Chan LH, *et al*: Methylmercury exposure and health effects in humans: a worldwide concern. *AMBIO* **36**: 3-11, 2007
- 3) Yaginuma-Sakurai K, Murata K, Shimada M, *et al*: Intervention study on cardiac autonomic nervous effects of methylmercury from seafood. *Neurotoxicol Teratol* **32**: 240-245, 2010
- 4) Yasutake A, Matsumoto M, Yamaguchi M, *et al*: Current hair mercury levels in Japanese for estimation of methylmercury exposure. *J Health Sci* **50**: 120-125, 2004
- 5) Murata K, Dakeishi M, Shimada M, *et al*: Assessment of intrauterine methylmercury exposure affecting child development: messages from the newborn. *Tohoku J Exp Med* **213**: 187-202, 2007
- 6) Sakamoto M, Kubota M, Murata K, *et al*: Changes in mercury concentrations of segmental maternal hair during gestation and their correlations with other biomarkers of fetal exposure to methylmercury in the Japanese population. *Environ Res* **106**: 270-276, 2008
- 7) Murata K, Sakamoto M, Nakai K, *et al*: Subclinical effects of prenatal methylmercury exposure on cardiac autonomic function in Japanese children. *Int Arch Occup Environ Health* **79**: 379-386, 2006
- 8) Ohno T, Sakamoto M, Kurosawa T, *et al*: Total mercury levels in hair, toenail, and urine among women free from occupational exposure and their relations to renal tubular function. *Environ Res* **103**: 191-197, 2007
- 9) 村田勝敬, 吉田 稔, 仲井邦彦, 他: メチル水銀曝露による健康障害に関する国際的レビュー. 国立水俣病総合研究センター, 2009; http://www.nimd.go.jp/kenkyu/review/h20_mercury_analysis_review.pdf
- 10) Sakamoto M, Feng X, Li P, *et al*: High exposure of Chinese mercury mine workers to elemental mercury vapor and increased methylmercury levels in their hair. *Environ Health Prev Med* **12**: 66-70, 2007
- 11) 村田勝敬, 嶽石美和子: 胎児性メチル水銀曝露の小児発達影響と臨界濃度—セイシェルおよびフェロー諸島の研究を中心に—. *日衛誌* **60**: 4-14, 2005
- 12) Myers GJ, Thurston SW, Pearson AT, *et al*: Postnatal exposure to methyl mercury from fish consumption: a review and new data from the Seychelles child development study. *Neurotoxicology* **30**: 338-349, 2009
- 13) Strain JJ, Davidson PW, Bonham MP, *et al*: Associations of maternal long-chain polyunsaturated fatty acids, methyl mercury and infant development in the Seychelles child development nutrition study. *Neurotoxicology* **29**: 776-782, 2008
- 14) Debes F, Budtz-Jørgensen E, Weihe P, *et al*: Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxicol Teratol* **28**: 363-375, 2006
- 15) 仲井邦彦, 中村朋之, 村田勝敬, 他: 東北コホート調査と曝露評価. *日衛誌* **64**: 749-758, 2009
- 16) Suzuki K, Nakai K, Sugawara T, *et al*: Neurobehavioral effects of prenatal exposure to methylmercury and PCBs and seafood intake: neonatal behavioral assessment scale results of Tohoku study of child development. *Environ Res* **110**: 699-704, 2010
- 17) Choi AL, Weihe P, Budtz-Jørgensen E, *et al*: Methylmercury exposure and adverse cardiovascular effects in Faroese whalingmen. *Environ Health Perspect* **117**: 367-372, 2009
- 18) Lim S, Chung HU, Paek D: Low dose mercury and heart rate variability among community residents nearby to an industrial complex in Korea. *Neurotoxicology* **31**: 10-16, 2010
- 19) Murata K, Iwata T, Dakeishi M, *et al*: Lead toxicity: Does the critical level of lead resulting in adverse effects differ between adults and children? *J Occup Health* **51**: 1-12, 2009
- 20) Kaji M: Blood lead levels in Japanese children – effects of passive smoking. *Biomed Res Trace Elements* **18**: 199-203, 2007
- 21) 村田勝敬, 坂本峰至: 妊婦における魚摂取の考え方. *臨床栄養* **102**: 191-194, 2006