

< 総 説 >

小児の神経発達に影響する環境因子

村田 勝 敬 嶽石 美和子

抄録: 小児の発達段階における脳・神経はさまざまな環境中の有害物質に影響されやすく、かつ脆弱であると言われている。本稿は、小児の神経発達に影響する環境因子のうち、睡眠と有害化学物質であるメチル水銀および鉛に焦点を当て、最近の知見を概説した。環境因子による発達段階の脳・神経障害は、高濃度曝露によって初めて顕在化するが、低濃度曝露では軽微であるため無症候性であることが多い。しかしながら、後者の神経影響はしばしば非可逆的であることから、環境の監視を怠らないようにするとともに、リスク管理が重要になってくる。

Key words: 環境因子、小児、神経発達

Environmental factors affecting child neurodevelopment

Katsuyuki Murata Miwako Dakeishi

Abstract: It is known that the nervous system including the brain in child is sensitive to various hazardous substances in the environment, and more vulnerable than those in adults. This article intends to present an overview of recent studies focusing on the neurodevelopmental effects of environmental factors including sleep duration, methylmercury, and lead in children. Though neurological disorders due to high-level exposure to a neurotoxicant can be easily recognized, we sometimes fail to find a significant neurophysiological or neurobehavioral effect of the low-level exposure because the effect tends to be small and asymptomatic. However, since such a subtle effect on the nervous system in developing children may be irreversible, we have to continue to keep an eye on the environment and the risk management is crucial for this reason.

Kew words: environmental factors, child, neurodevelopment

秋田大学医学部社会環境医学講座
Department of Environmental Health Sciences,
Akita University School of Medicine

1. はじめに

胎児や乳児期の神経系障害は生涯にわたって後遺症を残す可能性がある。たとえば、

昭和30年8月24日に岡山大学医学部小児科学講座浜本英次教授によって報告された「森永ヒ素ミルク中毒事件」においては¹⁾、森永乳業徳島工場で製造されたヒ素混入粉乳を飲用した乳児たちのうち皮膚色素沈着、肝腫、貧血等の症状を呈した場合に中毒患者と認定された(昭和31年6月9日までの公式患者数12,131名、死亡者130名)。厚生省の本事件に対応する専門家組織であった「西沢委員会」は同年12月15日に「本件の中毒症には、概ね、ほとんど後遺症は心配する必要はないとあってよかろう。今なお引き続き治療を受けているものは、後遺症ではなくして原病の継続である」と公式報告書に記しているが²⁾、その後の追跡調査を辿ると、知的発達障害の他、肢体障害、精神障害、てんかんなどの重複神経系障害を抱える被害者が今日なお生存している³⁾。同様の例として、昭和31年5月1日に公式文書に載った「水俣病」がある。水俣湾で獲れた魚介類を多食した妊婦から「胎児性水俣病」患者が生まれ、患者は知能障害、発育障害、言語障害、歩行障害、姿勢変形などの脳性麻痺様の症状を有していた⁴⁾。

一方、近年の男女雇用機会均等法の浸透に伴い共稼ぎ夫婦が増える中で、子供の生活基盤が親の生活時間に影響され⁵⁾、このため睡眠時間の減少が小児の健康に及ぼす影響が危惧される。子供の睡眠時間は、生まれてから思春期に至るまで、絶えず短縮している⁵⁻¹²⁾。しかしながら、成人においてすら睡眠時間が極端に短いあるいは長い場合に健康問題が発症しやすくなること(たとえば、死亡リスクの増加)が示唆されており^{13,14)}、最適睡眠時間から大きく外れると小児であればなおさら健康問題を生じやすいと想像するに難くないだろう。また、就学前児童にあっては自らの意志で生活時間を正すこともできない。

小児期の神経系は発達段階にあり、このため小児は様々な環境因子の影響を受けやすくかつ脆弱であるように見える。本稿は、小児の神経発達に影響する環境因子のうち、

睡眠と有害化学物質であるメチル水銀および鉛に焦点を絞り、最近の知見を概説する。併せて、リスク評価およびリスク管理のあり方についても言及する。

2. 加齢に伴う睡眠時間の変化

最近の報告によると、16~18時間睡眠している0歳児も、12歳児になると9~10時間に睡眠が短縮する⁹⁾。また、就学前から中学生になる頃の就寝時刻は時代とともに遅くなっているように思われる。この理由として、有名幼稚園、小学校、中学校などへの受験勉強や塾通いが嘗て挙げられていたが、近年は大人が子供本来の生活時間を攪乱していることや、テレビ・ゲームの長時間視聴が指摘されている⁵⁾。

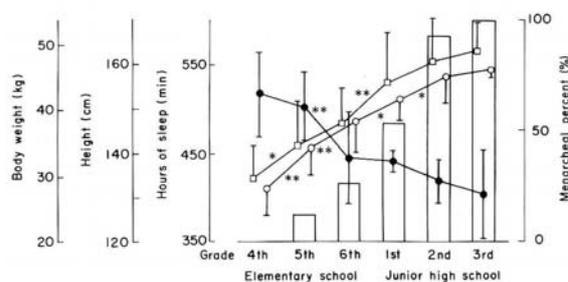


図1 女子学童254名(小学4~中学3年)の体重(□、平均±SD)、身長(○)、睡眠時間(●)および来潮率(ヒストグラム)¹⁵⁾。*および**はScheffe多重比較法による $p < 0.05$ と $p < 0.01$ を表す。

加齢に伴う睡眠時間の変化に注目したMurata & Arakiは、思春期の月経発来と睡眠時間短縮の関連性を検討した¹⁵⁾。都内国立大学附属小中学生(小学4~中学3年生で中学受験のなかった女子、各学年41~44名)に平日の就寝時刻と起床時刻、就寝時の寝付き、身長、体重、月経の有無に関する質問紙調査(小学生の月経については養護教師から聴取)を行い、小学5年から6年にかけて睡眠時間が急激に短縮するとともに、来潮率が小学6年から中学2年にかけて急激に高くなることを示した(図1)。また多

重ロジスティック回帰分析を用いると、月経の有無に身長、体重、睡眠時間が有意に関連していた。一方、松果体ホルモンであるメラトニンは哺乳類性腺機能の抑制作用を持ち¹⁶⁻¹⁹⁾、主に夜間に分泌され^{17,19-23)}、思春期になるにつれて急激に減少する^{20,23)}。さらに思春期の発来は、抑制されている視床下部黄体形成ホルモン放出因子 (LHRF pulse generator) の抑制解除によって起こると考えられている¹⁹⁾。これらの論理的帰結は、睡眠時間の短縮がメラトニン分泌量の低下をもたらし、メラトニン濃度の低下が性腺機能の抑制解除に働き、月経が起こるといった説明を可能にする。少なくとも、この仮説を否定する論文は未だ現れていないように見える。

3. 睡眠時間と自律神経機能の関係

海外の5~6歳児の平日の夜間睡眠時間は、アイスランドで10~11時間¹⁰⁾、スイスで約11時間¹¹⁾、米国で9.7~10.2時間であり¹²⁾、日本では大体10時間付近であった⁵⁾。一方、香港の6歳児の平均睡眠時間は9.1時間と他の国々と比べて著しく短い²⁴⁾。著者らは、香港では共稼ぎ家族の比率が高いことと、児童の勉学熱が高いことを理由として挙げている。

Sampeiらは秋田県内の就学前児童(5~6歳)の平日の就寝および起床時刻、身長、体重、施設(幼稚園、保育園)、母親の就業状況を保護者に質問紙で調べるとともに、心電図RR間隔と血圧を午前10時~11時30分の間に測定し、睡眠時間と自律神経機能の関連を検討した²⁵⁾。参加したのは幼稚園児79名と保育園児55名であり、これらの平均夜間睡眠時間は575±42分であった。夜間睡眠を10時間以上と10時間未満の2群に分けて比較すると、自律神経の副交感および交感神経活動レベルと収縮期血圧は睡眠時間の短い群で有意に低かった。性・年齢、肥満指数、施設の相違を考慮しても、睡眠短縮群の副交感神経活動レベルは有意

に低下していた。これらの結果は、平均睡眠時間575分で2群に分けても同様であった。以上より、就学前児童における夜間睡眠時間の短縮は心臓性自律神経機能低下と関連することを示唆した。

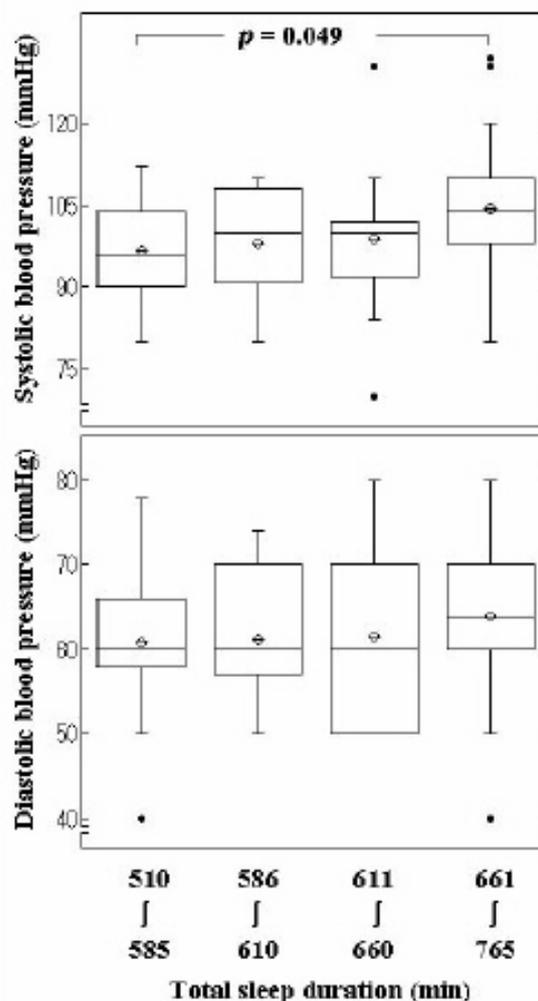


図2 5~6歳園児117名の収縮期および拡張期血圧(箱ヒゲ図は血圧の25、50、75パーセントイルからなる)²⁶⁾。収縮期血圧は一元配置分散分析で有意な変動があった(p=0.033)。

昼寝時間の情報が入手できた上記対象者中の117名で血圧を検討すると²⁶⁾、平均総睡眠時間は624±57分、収縮期血圧は99±10 mmHg、拡張期血圧は62±9 mmHgであった。総睡眠時間で4分割(quartile groups、510~585分、586~610分、611~660分、661~765分の4群)すると、収縮期血圧は徐々に高くなる傾向が示された(分散分析、

$p < 0.05$)。また、Scheffe 多重比較を行うと、最も睡眠時間の短い群と最も長い群の間で有意差が認められた (図 2)。さらに、血圧を目的変数、総睡眠時間、年齢、肥満指数、施設を説明変数とした重回帰分析を行うと、収縮期血圧は総睡眠時間と有意な正の関連が見られた。以上より、収縮期血圧は総睡眠時間と関連し、睡眠時間が長いと血圧が高くなり、また睡眠時間が短いと血圧が低くなる可能性が示唆された。また、著者らは 10~11 時間が 5~6 歳児の最適睡眠時間であろうと述べている。

4. メチル水銀の動態

水銀蒸気は自然界 (火山活動など) や産業界 (火力発電などの化石燃料の燃焼) から主に放出され、酸化されて水溶性 (例えば Hg^{++}) となり、降雨で土壌や水域に沈積する²⁷⁾。さらに、その一部は主に水圏の非酵素的あるいは微生物の作用によりメチル化合物にその化学形態を変える。こうして生成されたメチル水銀は、水中生物圏で食物連鎖と生物濃縮により、ヒトが食べる大型の肉食魚や歯クジラなどの海棲哺乳類に多く蓄積する。従って、メチル水銀は大型魚やクジラのみでなく魚介類全体に存在するが、その濃度は魚種間で大きく異なり、イワシ、アジ、サバのような小型の魚では低くなる²⁸⁾。

食品に含まれるメチル水銀は消化管から高率 (95~100%) に吸収される。吸収されたメチル水銀は、血液中では 90% 以上が赤血球中に存在するが、SH 基に対する親和性が高いため、蛋白やシステイン、グルタチオンのようなアミノ酸と結合し、特にシステイン-メチル水銀複合体はアミノ酸輸送系を介して血液-脳関門および血液-胎盤関門を通過し、脳内および胎児に入る。実際、日本人の産褥婦 63 名から母体血と胎盤血を採取し水銀濃度が測定されたが、出産直後の母親の平均赤血球中水銀濃度は 8.4 ng/g、臍帯血のそれは 13.4 ng/g であり、

胎児の方が有意に高かった²⁹⁾。また、生後 3 ヶ月の乳児の平均赤血球中水銀濃度は 6.5 ng/g であり、乳児のメチル水銀濃度は 3 ヶ月間で約半分まで減少する³⁰⁾。この半減は成長に伴う身体水含量の増加と母乳中のメチル水銀濃度 (平均 0.21 ng/g) が低いためと考えられた。

5. メチル水銀の神経毒性

妊娠中の母親が大量のメチル水銀曝露を受けると、生まれてくる子供は所謂「胎児性水俣病」になる可能性がある。このように、メチル水銀の高濃度曝露については、その神経毒性を疑う者はいない。しかしながら、我々は魚介類をしばしば摂食しているし、またそのような人を診察しても「水俣病」を疑うような患者に遭遇することもない。ここで問題となるのは、メチル水銀の神経影響がどれくらいの曝露レベル (これを“臨界濃度”と呼ぶ) で現れ始めるかである。日本で行われた水俣病研究は、メチル水銀が曝露した本人だけでなく胎児にも障害を引き起こすという知見を世界に発信したが⁵⁾、個々の患者のメチル水銀曝露量は測定されなかったため、この問題に答えることができなかった。

メチル水銀の臨界濃度に関する最初の報告は Cox らである³¹⁾。1971 年 9 月、イラクのバスラ港からメチル水銀殺菌剤で処理された種子小麦 73,201 トンが荷揚げされ、全国の農家に配布された³²⁾。その翌年 1 月自家製のパンを食する地方からメチル水銀中毒患者が多発した (入院患者約 6,000 人、死亡者約 500 人)³³⁾。この水銀農薬禍の中で米国ロチェスター大学の Clarkson 教授らのグループが調査を行い、出産時の母親毛髪水銀濃度と胎児性メチル水銀曝露を受けた 18 ヶ月児の歩行遅延の有無から推定最小影響水銀濃度 10~20 $\mu g/g$ という数値を算出した³¹⁾。しかし、日本の水俣病もイラクの水銀農薬禍も我々が魚介類から通常摂取するメチル水銀量とはかなりかけ離れた値で

あり、一般集団による検証が必要と考えられた。

1998年11月に“Scientific Issues Relevant to Assessment of Health Effects from Exposure to Methylmercury”のワークショップが米国ホワイトハウスの主催で開催され、それまでに発表された小児発達に影響するメチル水銀を扱った三つのコホート研究が3日間にわたって評価・検討された^{27,34)}。特に、ロチェスター大学のClarkson教授らのセイシェル小児発達研究とデンマーク・オデンセ大学のGrandjean教授らのフェロー出生コホート研究に多くの時間が費やされた。これは、前者のメチル水銀曝露レベル(出産時母親毛髪水銀濃度)は0.5~26.7 µg/g(平均6.8 µg/g、対象者数711名)、後者は0.2~39.1 µg/g(中央値4.5 µg/g、対象者数1,022名)と似通っていたが、メチル水銀の影響評価の結果が相反していたことによる。このため、わが国でも魚介類摂取によるメチル水銀、PCB、残留農薬等の胎児期曝露による小児神経発達影響を検討するためのコホート研究が現在実施されている³⁵⁾。

6. フェロー出生コホート研究

ノルウェーとアイスランドのほぼ中央の北大西洋上に位置する18の島々からなるフェロー諸島(北緯62度付近)はデンマーク自治領であり、首都コペンハーゲンから飛行機で約2時間もかかる。約47,000人が住むフェロー諸島では、長年にわたってゴンドウクジラを捕獲し、住民の蛋白源として食している³⁴⁾。ここで、1986年以降、先述のGrandjean教授のグループが出生コホート研究を実施している。フェロー諸島が研究対象として選択された理由は、①病院制度や社会保障制度は北欧諸国と同じ(研究集団の一般化が容易)であるが、②フェロー諸島とデンマーク本土とに物理的距離があり、人の出入りも比較的少なく(コホート集団の追跡が容易)、また③クジラを食べない人とともにクジラ摂食により高濃度水

銀曝露者が存在する(水銀曝露の範囲が広範)、④島民が共通のフェロー語を使用している(言語依存性検査の実施が可能)等のためである。

北大西洋を回遊しているゴンドウクジラは“歯クジラ”に属し、海洋生物の中で食物連鎖の頂点に立つ。クジラは超音波を発生し、岩壁からの反射波を感知すると考えられていることから、フェロー住民はクジラが島の近海に現れると砂浜のある海岸まで船で追い込み、そこで捕獲する。また、フェロー諸島で捕獲されるクジラは、売買されることなく住民全員で分け合うことから、日本やノルウェーにおける商業捕鯨とは一線を画している。1990年代前半のフェロー諸島で獲れたゴンドウクジラに含まれる平均水銀濃度は3.3 µg/gであり、鱈は0.07 µg/g(この値は日本近海で取れる小魚の水銀含有濃度と同等)であった。当時の妊娠可能な成人女性の平均的なクジラ肉摂食量は12 g/日、魚肉は72 g/日であり、水銀摂取量は約36 µg/日(秋田の妊娠可能女性の摂取量は約15 µg/日)と推定された^{34,36)}。

1986~1987年の21ヶ月間にコホートの登録(総出産数の75%)と母親毛髪および胎盤の収集、聞き取り調査等が行われ、これらの曝露評価が実施された。メチル水銀はゴンドウクジラおよび鱈の摂食回数が増えるにつれて高値を示した³⁷⁾。そして、コホートが7歳(1993~1994年)と14歳(2000~2001年)になった時に神経系への影響評価が行われた³⁸⁻⁴⁴⁾。セイシェル小児発達研究では、66ヶ月児および9歳児において認知能力、言語の表現・理解能力、読書・計算能力、視空間能力などの知能および神経心理検査が行われたが、いずれの検査においても水銀曝露による影響は見られなかった^{45,46)}。これに対し、フェロー出生コホートの7歳および14歳児調査ではメチル水銀濃度が高くなるにつれて記憶、注意、言語などの能力が低下し^{38,44)}、また神経生理学的検査(聴性脳幹誘発電位や心電図RR間隔変動)の指標もメチル水銀の曝露量の増

加に伴って変化した(図3)^{39,42,43}。同様の結果がニュージーランドの前向きコホート研究⁴⁷や秋田・鳥取の後ろ向きコホート研究⁴⁸)で示されている。また、ゴンドウクジラの脂身にはPCBが多く交絡因子となりうるのであるが、神経心理・行動学的検査の成績はPCB濃度と有意な関係を持たず、水銀濃度とのみ有意な関連を示した⁴¹)。これらのリスク評価に基づき、曝露量-影響関係から算出されるメチル水銀の臨界濃度は毛髪水銀濃度換算値で8~14 $\mu\text{g/g}$ と推定された^{43,49,50})。

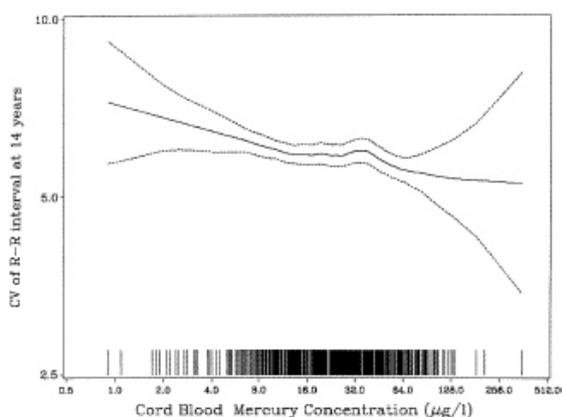


図3 フェロー出生コホートの臍帯血水銀濃度と14歳児になった時の心拍変動(CV_{RR})の量-影響関係⁴²。曝露量の増加に伴い自律神経機能が有意に低下していた。

7. 鉛の神経毒性

古典的な鉛中毒所見である鉛蒼白、鉛縁、伸筋麻痺、鉛疝痛、鉛脳症などはかなり高い血中鉛濃度(100 $\mu\text{g/dl}$ 以上)で起こるとされている⁵¹)。これに対し、最近の成人の解析によると、ヘム合成系酵素であるアミノレブリン酸脱水素酵素活性の鉛による抑制は5 $\mu\text{g/dl}$ 以下で起こり始めるし⁵²)、ヘモグロビン濃度の低下、赤血球数の減少およびヘマトクリットの低下は血中鉛濃度で各々19.5 $\mu\text{g/dl}$ 、19.4 $\mu\text{g/dl}$ および29.6 $\mu\text{g/dl}$ から起こり始めると報告されている⁵³)。また、血中鉛濃度が6~89(平均40) $\mu\text{g/dl}$ の鉛作業員121名の身体重心動揺を測定し

たIwataらによると⁵⁴)、平衡機能に及ぼす鉛の臨界濃度は血中鉛濃度で12.1~17.3(平均14.4) $\mu\text{g/dl}$ と推定している。

一方、小児における鉛影響-たとえば鉛脳症や神経行動機能の障害-は成人と比較してかなり低い濃度で現れる⁵⁵)。そのうえ、小児は指を舐めたり食物以外の物も口に入れてしまうので、鉛の吸収や貯留は成人に比べ多い。1990年初頭には、米国環境保護庁や米国疾病管理予防センターは小児の血中鉛濃度が10 $\mu\text{g/dl}$ を越えないよう勧告した^{56,57})。また最近の研究によると、血中鉛濃度は、10 $\mu\text{g/dl}$ 以下であっても、3~10歳児の知能指数(IQ)得点と負に関連する^{58,59})。これらの結果を受けて、2006年6月17~18日にイタリアのブレシアで開催された国際労働衛生委員会(ICOH)の神経毒性・心理生理学および金属毒性に関する合同科学委員会の鉛、水銀およびマンガンの神経毒性に関する国際ワークショップは、小児の血中鉛レベルを5 $\mu\text{g/dl}$ まで下げべきとする宣言を採択した⁶⁰)。

8. リスク評価とその管理

リスク評価は、①健康影響の観察(有害性の同定)、②高濃度から低濃度への外挿(量-反応評価)および③曝露濃度と曝露人口の同定(曝露評価)からなり、これらの過程を経て有害物質のリスクの確定がなされる。リスク評価において、どの曝露指標が健康影響を最も反映するかが判明していれば「曝露評価」は比較的容易に実行可能であるが⁶¹)、水俣病や森永ヒ素ミルク中毒事件のように有害物質の同定そのものに時間が費やされ、その後の曝露評価が十分になされなかった事例は過去に幾つかある^{1,4})。また、この曝露データの欠落が水俣病認定訴訟の長期化した理由の1つである。これらの反省を踏まえ、2003年3月に茨城県神栖町の飲用井戸から環境基準の450倍の高濃度のヒ素が検出された際に、環境省は当該地区の井戸水調査とともに住民の毛

髪等を採取し、曝露濃度の測定をいち早く実施した⁶²⁾。その上、量-反応評価はさらに難しい問題を抱えている³⁴⁾。何を影響指標とすべきかという判断基準は研究者により異なるが、その結果がリスク評価全体を混乱させることもあり得る。

リスク評価を受けて、ヒトへの健康影響の深刻さと発生確率に照らして有害物質の社会的規制を行う^{61,63)}。これをリスク管理と言ひ、その形は代替案(代替物質)の提示であり、ある時は摂食制限の勧告となる。また、経済的な費用効果や費用便益を考慮し、何もしないこともあり得る。このリスク評価からリスク管理に橋渡しする過程に有害物質の臨界濃度の推定が位置する。したがって、精度の高い臨界濃度が得られるならば、リスク管理は上述のいずれの形であれ、比較的容易に選択できる。予防原則、特にゼロリスクを指向するヨーロッパで、鉛ハンダが2007年より全廃されようとしている。しかし、無鉛ハンダの使用はハンダの融点が高くなることを意味し、以前より電力消費量を増加させる。その上、代替物質の使用は未知の健康障害を引き起こす原因になるかもしれない。このように考えると、ゼロリスクばかりに囚われないで、これまでに蓄積した知識・情報・技術を有効的に活用する方策(リスク管理)を樹立することの方が時代のニーズに合致するかもしれない。

フェロー諸島公衆衛生部は、クジラ肉は水銀含有量が高くかつフェロー住民の主たる水銀曝露源であることから、前述の結果を踏まえて、1998年8月に以下の勧告をした。①クジラ肉の摂食を月2回までに抑える。②3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クジラ肉を食べない。また、クジラの脂身には高濃度のPCBが含まれるので、③成人でも脂身の摂食は月に最大2回までとする。④潜在的なPCBの有害影響に胎児が晒されないようにするため、女性は出産を終えるまでクジラの脂身を食べない。これにより、

毛髪水銀濃度 10 $\mu\text{g/g}$ 以上の母親が 1986~1987年に 13% (幾何平均 4.7 $\mu\text{g/g}$) また 1994年に 10% (幾何平均 4.0 $\mu\text{g/g}$) もいたが、1998~1999年には 3% (幾何平均 2.1 $\mu\text{g/g}$) に減少した⁶⁴⁾。

厚生労働省は薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品・毒性合同部会の検討結果より「水銀を含有する魚介類等の摂食に関する注意事項」を平成15年6月3日に発表した⁶⁵⁾。しかしながら、この注意事項があまりにも唐突に、しかも十分な説明のないまま公表され、水産業界に風評被害を出した。さらに、発表直後の同年6月中旬にイタリアで開催された第61回FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議がメチル水銀の暫定的耐容週間摂取量を 1.6 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週としたことを踏まえて、厚生労働省は平成16年7月23日に内閣府食品安全委員会にメチル水銀のリスク評価を依頼した。食品安全委員会は、メチル水銀の健康影響評価を1年以上審議した末、「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 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週 (Hgとして) とする」旨の通知を平成17年8月4日に厚生労働大臣に届けた。この審議の中で、前述のフェロー出生コホート研究やセイシェル小児発達研究の結果が参照された。なお、秋田および鳥取の7歳児を持つ母親 327名 (24~49歳、平均36歳) の魚介類摂取量が調べられた時⁶⁶⁾、メチル水銀摂取量は 0.7 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週以下が 8.3%であり、0.7~1.4 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週が 27.2%、1.4~2.1 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週が 26.3%、2.1 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週以上が 38.2%であった。

食の安全に関して、厚生労働省の「妊婦における食事の注意事項」を遵守すればメチル水銀のリスクが全く消失するというものではない。妊婦がたとえクジラ、キンメダイ、クロマグロを妊娠中に全く食べなくても、注意事項に含まれないカツオ(水銀含有量 0.154 $\mu\text{g/g}$) を日々多食すれば毛髪水銀濃度は高値になる⁶⁷⁾。また、十分な科学

的根拠は示されていないものの、メチル水銀以外の有害物質 (PCB やカドミウムなど) の影響が否定できないので、「神経発達に必須のドコサヘキサエン酸やエイコサペンタエン酸を多く含み、メチル水銀含有量の少ない小魚を毎日たくさん食べると、胎児の発達にとって有益である」と過信することは別の危険性を孕んでいる。すなわち、魚介類に限らず、野菜、穀類、食肉においても農薬、土壌・水質汚染、家畜飼料等の問題が残り、有害性を 100 % 除外できているという確証はない。したがって、この論理的帰結は「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」ことに尽きる⁶⁵⁾。

9. おわりに

聴性脳幹誘発電位潜時に及ぼすメチル水銀影響は、胎児期曝露の場合には聴神経から橋 (pons) までの伝導路 (I ~ III 頂点間潜時) で非可逆的な遅延が認められ、また出生後の曝露では橋から中脳までの伝導路 (III ~ V 頂点間潜時) の遅延が起こることがコホート研究で示唆されている⁴³⁾。鉛の場合には、乳幼児期の低濃度曝露で知能障害や神経行動学的障害が生じる⁵⁵⁾。このように、脳・神経は発達段階にある胎児期ないし乳幼児期に環境因子の影響を受けやすく、かつその影響は小さくても一生涯残る可能性が考えられる。したがって、睡眠時間の短縮、メチル水銀、鉛などの環境因子の神経影響は次世代を担う子供たちに禍根を残すかもしれない由々しき問題であるという認識を我々は常に持ち続けるべきである。何故なら、最初に述べた重篤な神経疾患を持つ患者あるいは家族に対して、我々は気休めの言葉を述べる以外に何もできないからである。このような事態を避けるためにも予防医学を益々発展させる必要がある。

環境因子による疾病の多くは、ヒ素やメチル水銀の例で示されたように、有害因子

の高濃度曝露によって初めて顕在化する。低濃度曝露の場合、その影響は軽微であり、あっても無症候性 (あるいは非顕性) のことが多く、一人ひとりの曝露者を診察しても気付かないでしまう可能性が高い。このような無症候性影響は大集団を扱って初めて検出可能になるが、統計的に有意であっても弱い相関あるいは小さな差であると、その所見は時々見落とされたり過小評価されたりする。研究者はかかる過ちをしないように、過去の記録や経済的重要性を考慮して⁶⁸⁾、慎重に結論を出すようにしなければならない。

文 献

- 1) 浜本英次: 岡山県における粉乳砒素中毒症発生記録. 岡山県衛生部, 岡山, 1957.
- 2) 中島貴子: 森永ヒ素ミルク中毒事件 50 年目の課題. *社会技術研究論文集* 3: 90-101, 2005.
- 3) Dakeishi M, Murata K, Grandjean P: Long-term consequences of arsenic poisoning during infancy due to contaminated milk powder. *Environ Health* 5: 31, 2006
- 4) 有馬澄雄 (編): 水俣病—20 年の研究と今日の課題. 青林舎, 東京, 1979.
- 5) 石原金由: 乳幼児期の睡眠の実態とその問題点. *小児看護* 28: 1459-1463, 2005.
- 6) Terman LM, Hocking A: The sleep of school children: its distribution according to age, and its relation to physical and mental efficiency. *J Educ Psychol* 4: 138-147, 1913.
- 7) Roffwarg HP, Muzio JN, Dement WC: Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science* 152: 604-619, 1966.
- 8) 中村喜美子, 堀内久美子: 保育園の日課記録からみた 3 ~ 5 歳児の睡眠時間の縦断的観察. *小児保健研究* 53: 386-396, 1994.
- 9) 島田三恵子, 瀬川昌也, 日暮眞, 木村留美子, 奥起久子, 山南貞夫, 赤松洋: 最近の乳児の睡眠時間の月齢変化と睡眠覚醒リズムの発達. *小児保健研究* 58: 592-598, 1999.
- 10) Thorleifsdottir B, Björnsson JK, Benediktsdottir B, Gislason Th, Kristbjarnarson H: Sleep

- and sleep habits from childhood to young adulthood over a 10-year period. *J Psychosom Res* **53**: 529-537, 2002.
- 11) Iglowsten I, Jenni OG, Molinari L, Largo RH: Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends. *Pediatrics* **111**: 302-307, 2003.
 - 12) Crosby B, LeBourgeois MK, Harsh J: Racial differences in reported napping and nocturnal sleep in 2- to 8-year-old children. *Pediatrics* **115**: 225-232, 2005.
 - 13) Kripke DF, Simons RN, Garfinkel L, Hammond EC: Short and long sleep and sleeping pills. Is increased mortality associated? *Arch Gen Psychiatry* **36**: 103-116, 1979.
 - 14) Ohayon MM: Interactions between sleep normative data and sociocultural characteristics in the elderly. *J Psychosom Res* **58**: 479-486, 2004.
 - 15) Murata K, Araki S: Menarche and sleep among Japanese schoolgirls: an epidemiological approach to onset of menarche. *Tohoku J Exp Med* **171**: 21-27, 1993.
 - 16) Martin JE, Klein DC: Melatonin inhibition of the neonatal pituitary response to luteinizing hormone-releasing factor. *Science* **191**: 301-302, 1976.
 - 17) Silman RE, Leone RM, Hooper RJL, Preece MA: Melatonin, the pineal gland and human puberty. *Nature* **282**: 301-303, 1979.
 - 18) Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP: Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* **210**: 1267-1269, 1980.
 - 19) Grumback MM, Sizonenko PC, Aubert ML. *Control of the onset of puberty*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1990.
 - 20) Lang U, Kernemark M, Aubert ML, Paunier L, Sizonenko PC: Radioimmunological determination of urinary melatonin in humans: correlation with plasma levels and typical 24-hour rhythmicity. *J Clin Endocrinol Metab* **53**: 645-650, 1981.
 - 21) Iguchi H, Kato K, Ibayashi H: Age-dependent reduction in serum melatonin concentrations in healthy human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* **55**: 27-29, 1982.
 - 22) Ehrenkranz JRL, Tamarkin L, Comite F, Johnbaugh RE, Bybee DE, Loriaux DL, Culter GB Jr: Daily rhythm of plasma melatonin in normal and precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* **55**: 307-310, 1982.
 - 23) Waldhauser F, Weszenbacher G, Frisch H, Zeitlhuber U, Waldhauser M, Wurtzman RJ: Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. *Lancet* **1**: 362-365, 1984.
 - 24) Ng DK, Kwok K, Cheung JM, Leung S, Chow P, Wong WH, Chan CH, Ho JC: Prevalence of sleep problems in Hong Kong primary school children: a community-based telephone survey. *Chest* **128**: 1315-1323, 2005.
 - 25) Sampei M, Murata K, Dakeishi M, Wood DC: Cardiac autonomic hypofunction in preschool children with short nocturnal sleep. *Tohoku J Exp Med* **208**: 235-242, 2006.
 - 26) Sampei M, Dakeishi M, Wood DC, Murata K: Impact of total sleep duration on blood pressure in preschool children. *Biomed Res* **27**: 111-115, 2006.
 - 27) National Research Council: *Toxicological Effects of Methylmercury*. National Academy Press, Washington DC, 2000.
 - 28) Mahaffey KR: Fish and shellfish as dietary sources of methylmercury and ω -3 fatty acids, eicosahexaenoic acid and docosahexaenoic acid: risks and benefits. *Environ Res* **95**: 414-428, 2004.
 - 29) Sakamoto M, Kubota M, Liu X-J, Murata K, Nakai K, Satoh H: Maternal and fetal mercury and n-3 polyunsaturated fatty acids as a risk and benefit of fish consumption to fetus. *Environ Sci Technol* **38**: 3860-3863, 2004.
 - 30) Sakamoto M, Kubota M, Matsumoto S, Nakano A, Akagi H: Declining risk of methylmercury exposure to infants during lactation. *Environ Res* **90**: 185-189, 2002.
 - 31) 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* **49**: 318-332, 1989.

- 32) 金城芳秀: イラクの有機水銀汚染. *公衆衛生* **59**: 330-332, 1995.
- 33) Bakir F, Rustam H, Tikriti S, Al-Damluji SF, Shihristani H: Clinical and epidemiological aspects of methylmercury poisoning. *Postgrad Med J* **56**: 1-10, 1980.
- 34) 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.
- 35) Nakai K, Suzuki K, Oka T, Murata K, Sakamoto M, Okamura K, Hosokawa T, Sakai T, Nakamura T, Saito Y, Kurokawa N, Kameo S, Satoh H: The Tohoku study of child development: a cohort study of effects of perinatal exposures to methylmercury and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children. *Tohoku J Exp Med* **202**: 227-237, 2004.
- 36) Iwasaki Y, Sakamoto M, Nakai K, Oka T, Dakeishi M, Iwata T, Satoh H, Murata K: Estimation of daily mercury intake from seafood in Japanese women: Akita cross-sectional study. *Tohoku J Exp Med* **200**: 67-73, 2003.
- 37) 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* **47**: 185-195, 1992.
- 38) 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* **19**: 417-428, 1997.
- 39) Murata K, Weihe P, Araki S, Budtz-Jørgensen E, Grandjean P: Evoked potentials in Faroese children prenatally exposed to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* **21**: 471-472, 1999.
- 40) 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* **10**: 370-375, 1999.
- 41) 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 neurotoxicants. *Neurotoxicol Teratol* **23**: 305-317, 2001.
- 42) Grandjean P, Murata K, Budtz-Jørgensen E, Weihe P: Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity: 14-year follow-up of a Faroese birth cohort. *J Pediatr* **144**: 169-176, 2004.
- 43) Murata K, Weihe P, Budtz-Jørgensen E, Jørgensen PJ, Grandjean P: Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14-year-old children exposed to methylmercury. *J Pediatr* **144**: 177-183, 2004.
- 44) Debes F, Budtz-Jørgensen E, Weihe P, White RF, Grandjean P: Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxicol Teratol* **28**: 363-375, 2006.
- 45) 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 on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles child development study. *JAMA* **280**: 701-707, 1998.
- 46) Myers GJ, Davidson PW, Cox C, Shamlaye CF, Palumbo D, Cernichiari E, Sloane-Reeves J, Wilding GE, Kost J, Huang LS, Clarkson TW: Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *Lancet* **361**: 1686-1692, 2003.
- 47) 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)*. National Swedish Environmental Protection Board, Stockholm, 1989.
- 48) Murata K, Sakamoto M, Nakai K, Dakeishi M, Iwata T, Liu X-J, Satoh H: Subclinical effects of prenatal methylmercury exposure on cardiac autonomic function in Japanese children. *Int Arch Occup Environ Health* **79**: 379-386, 2006.
- 49) Budtz-Jørgensen E, Grandjean P, Keiding N,

- White RF, Weihe P: Benchmark dose calculations of methylmercury-associated neuro-behavioural deficits. *Toxicol Lett* **112-113**: 193-199, 2000.
- 50) 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* **22**: 465-474, 2002.
- 51) Nordberg GF (ed): *Effects and dose-response relationships of toxic metals*. Elsevier, Amsterdam, p.413, 1976.
- 52) Murata K, Sakai T, Morita Y, Iwata T, Dakeishi M: Critical dose of lead affecting δ -amino-levalulinic acid levels. *J Occup Health* **45**: 209-214, 2003.
- 53) Karita K, Yano E, Dakeishi M, Iwata T, Murata K: Benchmark dose of lead inducing anemia at the workplace. *Risk Anal* **25**: 957-962, 2005.
- 54) Iwata T, Yano E, Karita K, Dakeishi M, Murata K: Critical dose of lead affecting postural balance in workers. *Am J Ind Med* **48**: 319-325, 2005.
- 55) International Programme on Cheshical Safety: *Inorganic lead (EHC 165)*. World Health Organization, Geneva, 1995.
- 56) US Environmental Protection Agency (EPA): *Review of the OAQPS and staff paper and the ECAO air quality criteria document supplement, report No. EPA-SAB-CASAC-90-002*. US EPA, Washington, DC, 1990.
- 57) Center for Disease Control, Preventing Lead Poisoning in Young Children: *A statement by the Center for Disease Control*. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Washington DC, 1991.
- 58) Canfield RL, Henderson CR Jr, Cory-Slechta DA, Cox C, Jusko TA, Lanphear BP: Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 μg per deciliter. *N Engl J Med* **348**: 1517-1526, 2003.
- 59) Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, Yolton K, Baghurst P, Bellinger DC, Canfield RL, Dietrich KN, Bornschein R, Greene T, Rothenberg SJ, Needleman HL, Schnaas L, Wasserman G, Graziano J, Roberts R: Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect* **113**: 894-899, 2005.
- 60) Landrigan P, Nordberg M, Lucchini R, Nordberg G, Grandjean P, Iregren A, Alsesio L: The declaration of Brescia on prevention of the neurotoxicity of metals. *Am J Ind Med* (in press, Epub on 11 Oct 2006).
- 61) 村田勝敬: メチル水銀のリスク評価. *安全医学* **2**: 38-42, 2005.
- 62) 環境省: 国内における旧軍毒ガス弾等に関する取組について. 環境省ホームページ, http://www.env.go.jp/chemi/gas_inform/index.html
- 63) 中西準子, 蒲生昌志, 岸本充生, 宮本健一 (編): *環境リスクマネジメントハンドブック*. 朝倉書店, 東京, 2003.
- 64) Weihe P, Grandjean P, Jørgensen PJ: Application of hair-mercury analysis to determine the impact of a seafood advisory. *Environ Res* **97**: 200-207, 2005
- 65) 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.
- 66) Dakeishi M, Nakai K, Sakamoto M, Iwata T, Suzuki K, Liu X-J, Ohno T, Kurosawa T, Satoh H, Murata K: Effects of hair treatment on hair mercury – the best biomarker of methylmercury exposure? *Environ Health Prev Med* **10**: 208-212, 2005.
- 67) 厚生労働省: 魚介類に含まれる水銀の調査結果. 厚生労働省ホームページ, <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/suigin/dl/050812-1-05.pdf>
- 68) Landrigan PJ, Schechter CB, Lipton JM, Fahs MC, Schwartz J: Environmental pollutants and disease in American children: estimates of morbidity, mortality, and costs for lead poisoning, asthma, cancer, and developmental disabilities. *Environ Health Perspect* **110**: 721-728, 2002.