

平成 18 年度 水銀による環境汚染問題の現状と今後の対応に関する研究班
メチル水銀を中心とした水銀の健康影響と国際的水銀汚染問題に
関する研究レビュー

代表研究者 佐藤 洋（東北大学医学系研究科教授）

研究要旨

18年度の研究成果報告書では、本年度が3カ年の研究計画の最終年度に当たることから16年度と17年度に行った研究概要についても合わせて報告するものとする。16年度では、「メチル水銀の健康影響に関する研究のレビュー」としては、感受性の高い胎児期曝露の生後の発育発達への影響を中心に据え、小児の神経生理機能・神経運動機能の評価方法、乳幼児発達検査法について概説した。具体的には、環境疫学で利用する価値のある乳幼児の発達に関する評価法・検査方法について概説し、母親の食事由来の低濃度メチル水銀の胎児期曝露の影響を検証する疫学的調査として知られているいくつかのコホート研究での使用例を同時に紹介した。紹介した神経生理学的検査は子供に非侵襲的で安全性が高く、客観的かつ定量的な方法であり、今後もメチル水銀の疫学研究で利用する価値があるものと思われた。

17年度は、昨今、成人における極めて低濃度のメチル水銀曝露と心疾患や動脈硬化との関連も指摘されているため、成人への影響も考慮し、心疾患などの生活習慣病といわれている疾患の健康影響に関してレビューを行った。Salonen ら(1995)は、低濃度メチル水銀曝露が心疾患と関連の可能性を最初に報告したが、その後の2000年と2005年の同研究グループからの同一コホート（東部フィンランド）の追跡結果を紹介した。米国における医療関係者（男性）のコホート調査から、Yoshizawa ら(2002)は、水銀曝露と心疾患の関連性は無いとした。北部スウェーデンにおいても同様な否定的な結果を出している報告があった。日本国内では、このような研究は見当たらないが、水俣病患者あるいは水俣病患者が多発した地域の死因を分析した研究について紹介した。結論として、Salonen らの東部フィンランドにおける研究と Guallar ら(2002)のヨーロッパ8カ国とイスラエルにおける症例対照研究の論文だけが、メチル水銀の心臓毒性を示唆する結果であったと考えられた。

18年度は、「メチル水銀を中心とした水銀の健康影響と国際的水銀汚染問題に関する研究レビュー」について、下記の課題1)「小規模の金採掘鉱山における水銀汚染による健康影響の現状」、2)「メチル水銀の神経毒性評価法としての神経生理学的検査の有用性」、3)「実験動物におけるメチル水銀の胎児期曝露影響」、に関しての中心的な文献について概説を行った。1)では、主に発展途上国において小規模金鉱山で働く鉱夫の健康問題、さらに家族とともに作業を手伝う小児の水銀中毒の問題を指摘した。2)では、メチル水銀の影響に関する神経生理学的測定、特に聴性脳幹誘発電位や心拍振動の有用性について述べた。3)では、2003年以降に行われたラット及びマウスにおけるメチル水銀胎児期曝露の神経行動学的影響及び神経生化学的影響について紹介した。

キーワード：メチル水銀、水銀汚染、胎児期曝露、心疾患、神経毒性、神経生理学

研究協力者氏名：

仲井邦彦（東北大学医学系研究科），亀尾聡美（東北大学医学系研究科），永沼 章（東北大学薬学研究科），村田勝敬（秋田大学医学部），吉田 稔（八戸大学人間健康学部），坂本峰至（国立水俣病研究センター），鈴木恵太（東北大学医学系研究科、（現）東北大学大学院教育学研究科），嶽石美和子（秋田大学医学部）

Ⅰ 研究目的

研究の背景：

メチル水銀の低濃度曝露の健康影響の研究として、母親の食事由来の低濃度メチル水銀の胎児期曝露が、その後の児の発達に与える影響を検証する疫学的調査として良く知られているのは、フェロー出生コホート研究とセイシエル小児発達研究(SCDS)の2つのコホート研究である。フェローコホートでは7歳児において、いくつかの神経心理学的検査にて胎児期のメチル水銀曝露の影響と考えられる得点の低下が認められた。しかしながら、SCDSでは結果的には認知行動への影響は見出されなかった。このように、2つの研究では健康影響有無について結果が異なっており、議論となっている。またヒトに有害影響の現れるメチル水銀の閾値レベルは、科学論文が発表される毎に、徐々に低下する傾向にある。FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会（JECFA）（2003年6月、ローマ）では、それまで $3.3\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週であった暫定的耐容週間摂取量（PTWI）を、上記両研究データを用いて再計算し、 $1.6\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週とした。このようにメチル水銀曝露による健康影響に関する研究は、曝露指標とともに影響指標の吟味・見直しを行っているため継続した調査研究のレビューが必要であろう。また近年、魚食由来のメチル水銀の摂取と心疾患との関連を示唆する報告（Stern A.H., *Environmental Research*, 2005 等）がなされており、児の発育発達への影響ばかりでなく、生涯にわたる健康影響を視野に入れたレビューの必要がある。

国際的水銀汚染問題で、近年懸念されているのは、金の採掘、精錬、取引に従事している作業者は、水銀蒸気に曝露され、更に金を抽出するときに使用される金属水銀が環境中に放出され、その地域のみならず河川を汚染することである。しかも、水中で無機水銀からメチル水銀への有機化が起り、食物連鎖を通じて魚介類への蓄積が生じ、食糧源を魚介類に依存する河川流域の住民に対し健康被害をもたらすと懸念されている。金採掘地域の水銀汚染の問題は、アマゾン川流域が古くから知られていたが、アフリカ、アジア、東欧の金産出国でも同様な問題を抱えている。世界中に小規模金採掘地が点在しており、金採掘に使用される水銀が人為的な環境汚染の発生源として注目されている。しかしながら、このような金採掘に関連する水銀汚染の実態や健康影響に関する調査及び報告は未だ充分とは言えない。

研究の目的：

メチル水銀による健康影響の全貌は科学的に明らかになっておらず、ことに低濃度曝露の影響については、閾値を含めて解明されていない。1980年代後半頃から、魚類等に蓄積したメチル水銀の胎児期曝露の児の発育発達への影響に世界的にも関心が集まっており、コホート研究による詳細な調査が行われている。従来の研究で、胎児期曝露の影響については主要な疫学研究のレビューを行ってきたが、二つのコホート研究において一致した結果が見られず、研究自体も継続しているので、レビューを継続する必要があると考えられる。また、成人において極めて低濃度のメチル水銀曝露と心疾患や動脈硬化との関連が指摘されており、児の発育発達への影響ばかりでなく、生涯にわたる健康影響を視野に入れる必要があるため、本研究においては年齢幅の広いス

ペクトラムでの影響を文献的に概括し、メチル水銀による健康影響の全貌を出来るだけ明らかにすることを目的とする。

また、水銀汚染問題は、世界各地で金採掘・精錬にともなう水銀の放出があり、作業者の水銀蒸気への曝露と中毒の予防、さらに水銀蒸気的环境中への放散による地域の汚染の長期的影響、すなわち環境中でのメチル化と生態系での濃縮を防ぐ必要があり、これらの実態をできるだけ明らかにすることを目的とする。

本研究では、これらの研究レビューを通じて、メチル水銀による健康影響の実態を明らかにし、今後の対応に資することを目的とする。

II 研究方法

「メチル水銀を中心とした水銀の健康影響と国際的水銀汚染問題に関する研究レビュー」として、まず、世界各地でどのような報告があるかを Medline 等のデータベースから検索・収集した。検索された論文の中から中心的な文献についてレビューを行った。

(倫理面への配慮)

倫理面への配慮については、公開された文献の調査、及び調査の視察を中心とする研究であるので特に必要とは思われない。

III 研究結果

III-1 16年度

<16年度の研究内容>

- ・ Medline によるデータベース検索：2003-2005 年を対象年として
- ・ 小児の神経神経生理機能・神経運動機能の評価方法、乳幼児発達検査法について
 - 1) 環境疫学における小児の神経生理機能の評価法
 - 2) 環境有害因子に曝露された小児の神経運動機能の評価
 - 3) Bayley 式乳幼児発達検査第 2 版の日本国内での実施の試み
 - 4) 新奇選好を応用した乳幼児の視覚認知検査

<16年度の研究成果>

「メチル水銀の健康影響に関する研究のレビュー」としては、感受性の高い胎児期曝露の生後の発育発達への影響を中心に据え、小児の神経生理機能・神経運動機能の評価方法、乳幼児発達検査法について概説した。

環境疫学で利用する価値のある乳幼児の発達に関する評価法・検査方法について概説し、母親の食事由来の低濃度メチル水銀の胎児期曝露の影響を検証する疫学的調査として知られているいくつかのコホート研究での使用例を同時に紹介した。紹介した神経生理学的検査は子供に非侵襲的で安全性が高く、客観的かつ定量的な方法であり、今後もメチル水銀研究で利用する価値があるものと思われる。また、神経運動機能検査の測定法 CATSYS、乳幼児の発達検査として欧米を中心に海外で広く使用されている検査法である BSID-II、及び、米国にて標準化された FTII に

ついて概説した。BSID II は、環境、栄養など発達を取り巻く要因を研究する上で十分な検出力と信頼性を有する検査法と考えられ、今後、疫学領域を含め様々な分野での応用が期待される。また本研究では、FTII の日本における初めて使用例を示し、日本人においても新奇選好の傾向が検出できることが示され、乳幼児期の認知機能を測定する検査法として、臨床研究、基礎研究などの分野でも有用であると期待される。

III-2 17年度

<17年度の研究内容>

- ・ Medline によるデータベース検索：2005 年を対象年として
- ・ 低濃度メチル水銀曝露と心疾患との関連性に関する報告のレビュー

<17年度の研究成果>

近年、成人における極めて低濃度のメチル水銀曝露と心疾患や動脈硬化との関連も指摘されているため、成人への影響も考慮し、心疾患などの生活習慣病といわれている疾患の健康影響に関してレビューを行った(表-1)。Salonen ら(1995)は、低濃度メチル水銀曝露が心疾患と関連するのではないかと、最初に報告していた。概要は、東部フィンランドにおける **population-based prospective study** で、対象集団は、42 歳～60 歳の男性、1833 名である。急性心筋梗塞では、毛髪水銀濃度・魚介類摂取量・水銀摂取量が有意に高く、冠状動脈疾患および、心血管系疾患では、毛髪水銀濃度が有意に高いという結果であった。その後、2000 年と 2005 年にも同じ研究グループから同一コホート(東部フィンランド)の追跡結果を報告する 2 論文が出されたのでレビューした。Rissanen らは、*Circulation* (2000)にて、“魚由来の不飽和脂肪酸の急性冠状動脈事故のリスクを減少させる効果を、魚中の水銀が減弱させている。”という興味深い結果を報告している。しかしながら居住地との関連性などに疑問点も残る。さらに、他の地域(ヨーロッパやアメリカ合衆国)からも **multicenter case-control study** や **nested case-control study** が報告された。Guallar らは、2002 年に、ヨーロッパ 8 カ国とイスラエルでの症例対照研究を報告した。対象者は、70 歳以下の始めて心筋梗塞を診断された男性 684 名、対照 724 名である。足爪の水銀濃度は、直接的に心筋梗塞のリスクと関連し、不飽和脂肪酸の一種である DHA (docosapentaenoic acid) は、心筋梗塞のリスクを下げる、と結論した。しかしながら、地域の水銀濃度の方に症例と対照との差よりも大きな違いがあるので評価は難しい。Yoshizawa ら(2002)は、医療関係者のコホート調査からの、心疾患の **nested case-control study** を行った結果、致死的冠状動脈疾患、非致死的急性心筋梗塞筋について、足爪の水銀濃度は、症例群、対照群との差がなかった。水銀曝露と心疾患の関連性は無いと結論した。Hallgren ら(2001)も、北部スウェーデンの対象者において、赤血球中水銀濃度と心筋梗塞のリスクについて否定的な結果をした。日本国内では、このような研究は見当たらないが、水俣病患者あるいは水俣病患者が多発した地域の死因を分析した研究についてレビューした。Tamashiro ら(1984)は、水俣病患者と対照群において、死因の心疾患の占める割合に差はないと報告していた。Dorea (2005) らは、アマゾン川流域の Munduruku と Kayabi の住民における魚消費の指標となる毛髪水銀値と心血管影響について調査研究を報告している。アマゾン川流域では、金採掘に伴う大気、河川等の水銀汚染が進行し、国際的な問題となっている。Kayabi の成人で、魚介類摂取によるメチル水銀が体内に蓄積して

いることが示唆された。血圧と毛髪水銀濃度の結果から、魚消費の多い Kayabi の方が、リスクが下がるという結果が見られた。これらの結果から、Dorea らは、魚消費が心血管予防に良いと記述していた。しかしながら、さまざまな交絡要因を更に考慮する必要があると思われ、正確な水銀と心血管影響のリスク評価には至っていないと考えられた。

全体の結論として、Salonen らの東部フィンランドにおける研究と Guallar ら(2002)のヨーロッパ8カ国とイスラエルにおける症例対照研究の論文だけが、メチル水銀の心臓毒性を示唆する結果を示していると考えられた。

III-3 18年度

<18年度の研究内容>

Medline によるデータベース検索：2005-2006 年を対象年として

世界各地でどのような水銀汚染問題があるかについて先ず、文献検索により調査を行った。本年度は、2005-2006 年を対象年として、Medline を対象データベースとして、key words = (mercury or methylmercury) & pollution で検索した結果、120 論文がヒットした。また、key words = (mercury or methylmercury) & (infans or fetus)で検索すると 67 論文がヒットした。さらに成人において極めて低濃度のメチル水銀曝露と心疾患や動脈硬化との関連が指摘されており、児の発育発達への影響ばかりでなく、生涯にわたる健康影響を視野に入れる必要があると考えられるが、これらの研究レビューの準備のために、key words = (mercury or methylmercury) & cardiovascular で、検索したところ 24 論文がヒットした。(別表 1-3 参照)

また学術論文のみではなく、新聞報道等のレビューのための検索を試みた。米国のみならず、インドネシアなどの発展途上国などの諸外国で発行されている新聞報道なども Dialog 以外にもウェブサイトを用いて検索可能であることを確認したが、米国の新聞以外の諸外国の新聞では、英文で入手可能なものもあったが、現地語のみしかないものも多く、また継続的な検索と情報入手にも難しさがあり、実際の利用はやや困難であると思われた。しかしながら、発展途上国の水銀汚染問題は、本年度の報告でも学術論文からのレビューを行ったが、今度、重要度を増すものと考えられ、現地の状況を様々な手段で正しく把握することは、今後の課題であると思われた。

本研究課題である「メチル水銀を中心とした水銀の健康影響と国際的水銀汚染問題に関する研究レビュー」に関して、本年度は、次の課題について、詳細に報告することとする。

III-3-1) 小規模の金採掘鉱山における水銀汚染による健康影響の現状

III-3-2) メチル水銀の神経毒性評価法としての神経生理学的検査の有用性

III-3-3) 実験動物におけるメチル水銀の胎児期曝露影響

表-1 低濃度メチル水銀曝露と心疾患との関連性に関する代表的な報告

論文	研究調査対象	心疾患との関連性	結論
Salonen et al. Circulation (1995)	東部フィンランド Population-based prospective study 42歳～60歳の男性 1833名	急性心筋梗塞 (AMI) では、毛髪水銀濃度・魚介類摂取量・水銀摂取量が有意。 冠状動脈疾患 (CHD) および、心血管系疾患 (CVD) では、毛髪水銀濃度が有意。	心疾患と関連する。
Rissanen et al. Circulation (2000)	東部フィンランド Salonenらと同じ集団	魚由来の不飽和脂肪酸の急性冠状動脈事故のリスクを減少させる効果を、魚中の水銀が減弱させている。	心疾患と関連する。
Guallar et al. New England Journal of Medicine (2002)	ヨーロッパ8カ国とイスラエルでの症例対照研究：70歳以下の始めて心筋梗塞を診断された男性684名、対照 724名	足爪の水銀濃度は、直接的に心筋梗塞のリスクと関連する。 DHAは、心筋梗塞のリスクを下げる。	心疾患と関連する。
Yoshizawa et al. New England Journal of Medicine (2002)	歯科医が半数を占める医療関係者のコホート調査からの、心疾患の nested case-control study	致死的冠状動脈疾患、非致死性急性心筋梗塞筋 等 足爪の水銀濃度は、症例群、対照群 と差がなかった。	心疾患と関連しない。

1. Salonen et al. (1995). "Intake of mercury from fish, lipid peroxidation, and the risk of myocardial infarction and coronary, cardiovascular, and any death in eastern Finnish men. *Circulation* 91(3), 645-55.
2. Rissanen, T., S. Voutilainen, et al. (2000). "Fish oil-derived fatty acids, docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid, and the risk of acute coronary events: the Kuopio ischaemic heart disease risk factor study." *Circulation* 102(22): 2677-9.
3. Virtanen, J. K., S. Voutilainen, et al. (2005). "Mercury, fish oils, and risk of acute coronary events and cardiovascular disease, coronary heart disease, and all-cause mortality in men in eastern Finland." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25(1): 228-33
4. Guallar, E., M. I. Sanz-Gallardo, et al. (2002). "Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction.[see comment]." *New England Journal of Medicine* 347(22): 1747-54.
5. Yoshizawa, K., E. B. Rimm, et al. (2002). "Mercury and the risk of coronary heart disease in men.[see comment]." *New England Journal of Medicine* 347(22): 1755-60
6. Hallgren, C. G., G. Hallmans, et al. (2001). "Markers of high fish intake are associated with decreased risk of a first myocardial infarction." *British Journal of Nutrition* 86(3): 397-404.
7. Tamashiro, H., H. Akagi, et al. (1984). "Causes of death in Minamata disease: analysis of death certificates." *International Archives of Occupational & Environmental Health* 54(2): 135-46.
8. Tamashiro, H., M. Arakaki, et al. (1986). "Methylmercury exposure and mortality in southern Japan: a close look at causes of death." *Journal of Epidemiology & Community Health* 40(2): 181-5.
9. Dorea, J. G., R. de Souza Jurandir, et al (2005). "Hair mercury (signature of fish consumption) and cardiovascular risk in Munduruku and Kayabi Indians of Amazonia." *Environmental Research* 97:209-219
10. Stern, A.H. A review of the studies of the cardiovascular health effects of methylmercury with consideration of their suitability for risk assessment, *Environmental Research* 2005; 98(1): 133-42

III-3-1) 小規模の金採掘鉱山における水銀汚染による健康影響の現状

1. はじめに

1998年以降、小規模金鉱山における手掘りによる金の採掘量は金の総生産量の20～30%と推定され、年間500～800トン生産される。今や小規模金鉱山における金採掘は中南米、東南アジア、アフリカなどの50カ国以上の発展途上国で行われている。金の抽出には安価な方法である水銀アマルガム法が用いられ、ここで使用される水銀が環境汚染や金鉱山周辺の住民や鉱夫の健康に影響を及ぼしている。この背景には高い金の価格と発展途上国の長く続く貧困が小規模の金鉱山での水銀アマルガム法による金採掘を激増させる要因となっている (ILO 1999; Hilson, 2006)。国際労働機関 (ILO) は小規模金鉱山で働く鉱夫は1,100～1,300万人で、うち女性が250万人、子供が25万人含まれていると推定している (表1)。多くの子供は家族の家計と助けるため両親と共に働いている (GMP, 2003)。

発展途上国の多くは、金の抽出に水銀使用を禁止する法律を制定しているも関わらず、水銀は今なお小規模の金鉱山で広く使われている。小規模金鉱山では金1gを産出するのに水銀が1～2g利用され、その多くは回収されることなく環境中に放出される。水銀の放出量は毎年生物圏に年約1,000トンそして大気圏に約300tと推定されている。金産出に使用している水銀の主な消費国は中国で年間200～250トン、次いでインドネシアで年間100～150トンである。その他の国ではブラジル、コロンビア、ペルー、フィリピン、ベネズエラ、ジンバブエが金生産に年間に約10～30トンの水銀を消費している (Veiga, et al. 2006)。発展途上国における水銀の大量な消費は金の価格に対し、水銀の価格の安価さが小規模金鉱山の増加を招く要因の一つとなっている (図1)。小規模金鉱山での大量の水銀の使用は鉱山周辺の生態系を破壊し、その環境汚染はさらに拡大している。金鉱山周辺の飲料水、土壌、堆積物、尾鉱、魚介類の水銀濃度は国際的な基準を上回っており、周辺住民への健康影響も危惧されている (Eisler, 2004)。ここでは、小規模金鉱山で働く鉱夫およびその周辺の住人および小児の水銀による健康影響の現状について述べる。

2. 小規模金鉱山における水銀蒸気曝露による鉱夫の健康影響

金抽出に対する水銀アマルガム法の使用は、水銀と取り扱う鉱夫や鉱山周辺で生活を営む住民も水銀蒸気に曝露されることになる (WHO, 1991; Hinton, 2003)。図2に小規模金鉱山における典型的な水銀アマルガム法による金抽出法を示す。水銀は主に選鉱、燃焼、精錬の工程で、環境中に放出される。とくに金-水銀アマルガムの燃焼時には周辺の大気中水銀濃度は $250,000\mu\text{g}/\text{m}^3$ に達する。水銀による金鉱石のアマルガム化そしてそのアマルガムの燃焼による水銀蒸気曝露による健康影響に関する疫学的な事例は多くはない。金-水銀アマルガム化に携わる鉱夫について、Donoghue (1998) は、クイーンズランドの砂鉱金鉱で働き始めた19歳の男性に手指の振戦と疲労感が出現し、彼の尿中水銀濃度は $143\mu\text{g}/\text{l}$ であったと報告している。しかし、この仕事から離れて7週間後には尿中水銀は $32\mu\text{g}/\text{l}$ まで低下し、振戦も消失している。ベネズエラの金鉱山の調査では、鉱夫の多くは尿中水銀がWHOの基準 $50\mu\text{g}/\text{l}$ を超えており、幾人かに、

胃炎、嘔気、性的機能の不全、頭痛、異常行動などの水銀中毒症状が出現している (Veiga, et al. 2006)。一方、Rojas, et al. (2001)は El Callao 金鉱山 (ベネズエラ) 周辺で働く鉱夫 40 名を対象とした調査では、水銀曝露量 WHO の基準値 $0.05\text{mg}/\text{m}^3$ を越えた鉱夫の割合は 17.9%、また尿中水銀は 24.1%、毛髪中水銀では 48.3%の鉱夫が生物学的許容濃度を越えていたが、精神神経的、胃腸、呼吸循環、皮膚などの症状の頻度は、水銀曝露濃度との間に関連性は認められなかったと述べている。唯一、尿中 N-アセチル- β -グルコシダーゼ活性が尿中水銀と関連性が見られている。小規模金鉱山で働く鉱夫の健康問題として、平均寿命の減少、気管支、肺、胃そして肝臓がんの死亡率の増加や肺結核、珪肺症、胸膜疾患のり患率の増加、マラリアや細菌性ウイルス性疾患の増加、騒音性難聴の増加などが問題視されている。H I V 感染や過剰なアルコール摂取や喫煙は既存の健康問題を悪化させる傾向にあるが、金鉱山鉱夫の生体試料中の水銀濃度が高値にかかわらず、コホート研究では水銀による著しい健康問題は見られていないとの報告もある (Eisler, 2003)。

金-水銀アマルガムから金を精製する際にはトーチを用いて燃焼する (図 3)。特に室内での水銀アマルガムのトーチによる燃焼は重篤な急性水銀中毒の原因となる。フィリピンにおいて金-水銀アマルガム 2kg をトーチで燃焼し、その 8 時間後に死亡した事例も報告されている (de Lacerda and Salmons, 1998)。

水銀による汚染は金鉱山周辺のみならず、金の取引店でも見られている。水銀アマルガムから回収した粗金には水銀がわずかであるが混入している。さらにこの粗金を過熱し、精製することにより、店内の大気中水銀の濃度が上昇する。ブラジルの 3 つの金取引店の従業員の尿中水銀濃度を測定したところ、最高値はそれぞれの店で 79、160 そして $1168 \mu\text{g}/\text{l}$ であり、しかもブラジル全土の金取引店の全従業員の 22%が $50 \mu\text{g}/\text{l}$ を越える尿中水銀濃度であったと報告されている。このことについて、Bastos, et al. (2004)は室内の空気環境の管理は WHO の許容濃度より低い値に抑えることが可能となり、水銀曝露の危険性から回避できると述べている。水銀汚染は金鉱山周辺に止まらず、関連業務にもその影響が及んでいる。

3. 小規模金鉱山における小児の水銀曝露問題

小児の水銀蒸気曝露は今日、先進諸国では、事故を除いて見られない。従って、小児の水銀蒸気曝露による影響に関する医学的及び毒性学的な論文は少ない。しかし、近年のアマゾン小規模金採掘鉱山において、金抽出に使用される金属水銀による環境汚染、そしてそれを使用する金鉱夫の水銀蒸気曝露による健康影響とともに小児の健康影響が問題視されている。家庭の事情から両親とともに金採掘を手伝う子供 (図 4) や両親が家の中で水銀-金アマルガムの燃焼を行った場合、小児は高濃度の水銀蒸気に曝露され、水銀中毒の危険性が存在する (図 3)。Soni, et al. (1992) は 10g の水銀を用いて金抽出を行ったのち、そのアマルガムを閉めきった部屋で加熱し、本人のみならず妻および子供 2 人 (1 歳の女兒と 3 歳の男児) が急性水銀中毒に罹患したことを報告した。症状は成人に比べ、小児において重症であった。曝露 6 時間後、1 歳の女兒は急性肺炎による呼吸困難で死亡したが、3 歳の男児は肺炎や心電図に異常が認められたが、その後の治療により軽快している。

同様な事故が粉碎された金鉱石に金属水銀を加え、アマルガム化の工程で発生した。両親と 2

人の子供が換気の不十分な台所で金抽出を行っており、その隣の部屋には4人の子供が住んでいた。家族8人が急性水銀中毒症状を呈し、病院に入院したが、重症であった13ヶ月の子供と母親38歳が急性肺炎による呼吸不全で死亡した。家族8人の尿中水銀濃度は35~485 µg/l、血液中水銀は117~322 ng/mlであり、台所の気中水銀濃度は0.193 mg/m³であった(Solie, et al. (2000))。いずれの事例も小規模金鉱山での金抽出工程で発生し、金-水銀アマルガムの燃焼にレトルトを用いてなかったり、水銀を使用する際の換気が十分でなかったりしたために起こった中毒事例である。

金鉱山周辺に住む小児の水銀曝露とその健康影響について、Counter, et al. (2005) は中南米エクアドルのナンビア地方のアンデス山脈金鉱山に住む子供80人の尿および毛髪中の水銀濃度を測定した。尿中水銀濃度は平均10.9 µg/l、毛髪では平均6.0 µg/gで、両者の間に相関関係($r=0.404$, $p<0.007$)が認められ、しかも尿中および毛髪中水銀濃度ともに幼児よりも6~14歳の少年に高い傾向が見られ、これら小児には神経発達および学習障害の危険性を示唆している。Pinheiro, et al. (2007) もまたアマゾン流域の村落の子供の水銀曝露について報告している。彼らは168名の小児について、性、年齢および地域と毛髪中水銀との関係について調べ、それぞれの地域では、性および年齢と水銀濃度との間に統計的相関は認められなかったとしながらも、毛髪中水銀濃度の高い地域では10.0 µg/gを超える小児が0~1歳の乳児では27%、2~6歳の幼児では50%、7~12歳の少年では65%いることを述べている。小規模金鉱山に採掘活動にともない、その周辺に住む小児もまた高濃度の水銀に曝露されていることを示唆するものである。

発育・発達期における水銀曝露の影響について、Counter, et al. (2003) はエクアドルの金鉱山周辺で水銀蒸気に曝露されている小児を対象に聴性脳幹反応(BAER)に関する神経生理学的検査を行っている。曝露群の小児31人(平均年齢10歳)の血液中水銀濃度は 23.0 ± 19 ng/mlで、対照群の小児21人(平均年齢9.2歳)の血液中水銀濃度 4.5 ± 2.3 ng/mlに比較し、かなり高い値であった。BAERは血液中水銀が高値な小児では神経興奮伝導時間に対照群との間に明らかな差異が見られ、水銀曝露による小児の神経発達障害の危険性を示唆している。同地域の小児の神経耳科検査の結果においてもエレティシズム、頭痛、眩暈感、記憶力の低下、運動失調などの水銀曝露に起因する症状の訴え率が血液中水銀濃度の高値な地区に多いことが報告されている(Counter, et al. 2002)。最近の研究では、エクアドルのナンビアとボートベロ地区の金鉱山に住む5~7歳(平均8.4歳)の小児73人を対象に血液、尿、毛髪中水銀濃度とレーヴン色彩マトリックス検査法(RCPM)を用いての知能検査が行われている。小児の水銀濃度は血液で 5.1 ± 2.4 ng/ml、尿で 13.3 ± 25.9 µg/l、毛髪で 8.5 ± 22.8 µg/gと対照者に比べ、いずれの数値も高値であった。血液中および毛髪中水銀濃度が非常に高い値を示した小児は、RCPMにおいて、対照群に比べ低いスコアであり、水銀蒸気に曝露されている小児は視覚の空間推理において神経認識の欠損を持つことが報告されている(Counter, et al. 2006)。

世界中に金採掘を行っている小児そして金鉱山周辺に住む小児が多数おり、これらの小児の多くは直接的あるいは間接的に水銀に曝露されており、常に水銀による健康影響の危険性が存在していることが明らかになった。発育・発達期における水銀曝露はその後の神経行動に大きな影響を与えることが知られており、早急な対策を講じる必要がある。

4. おわりに

世界の小規模金鉱山では、手掘り鉱夫の多くは金生産のために水銀アマルガム法を利用してい

る。ここで使用された水銀はほとんど回収されることなく環境中に放出されている。とくに金-水銀アマルガムを燃焼時には、発生した高濃度の水銀蒸気が作業者のみならず、その家族とくに小児に健康被害を及ぼしている。各国の政府は水銀回収蒸留装置（レトルト）は水銀の回収や健康被害の予防対策に有効であり、その設置を推奨している。ブラジルでは水銀アマルガムの燃焼にレトルトを使用した場合、大気中の水銀濃度は $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下であり、レトルトの有効性が実証されている（Oliveira et al. 2004）。

小規模金鉱山における水銀による環境および健康被害の対策には、金の抽出にレトルトの普及に加えて、水銀を用いない代替法への転換が早急の課題となっている。しかしながら、レトルトによって回収された水銀の再利用には問題があることや水銀を使用しない代替法の装置は高価なことなどから発展途上国の鉱夫はこれらの技術の導入を嫌う傾向にある（Veiga, et al. 2006）。環境中に放出された水銀は生態系で微生物によりメチル化される。このメチル水銀の食物連鎖が新たな健康被害をもたらす（Grandjean, et al. 1999）。しかしながら、小規模金鉱山の鉱夫は水銀による環境汚染や健康被害について十分に認識していない。これら鉱夫に対し水銀毒性の啓発や水銀を使用しない金採掘方法の導入は、相当な時間と社会変革の努力を必要とすると思われる。

（八戸大学・人間健康学部 吉田稔）

5. 参考文献

- 1) Bastos W.R., Fonseca M.F., Pinto F.N., Rebelo M.F., dos Santos S.S., de Solveira E.G., Torres J.P.M., Malm O. and Pfeiffer W.C. 2004. Mercury persistence in indoor environments in the amazon region, Brazil. *Environ. Res.* 96:235-238.
- 2) Counter S.A., Buchanan LH, Ortega F, and Laurell G. 2002. Elevated blood mercury and neuro-otological observations in children of the Ecuadorian mines. *J. Toxicol. Environ Health A.* 65:149-63.
- 3) Counter S.A. 2003. Neurophysiological anomalies in brainstem responses of mercury-exposed children of Andean gold mine. *JOEM.* 45:87-95.
- 4) Counter S.A., Buchanan LH, and Ortega F. 2005. Mercury levels in urine and hair of children in an Andean gold-mining settlement. *Int J Occup Environ Health.* 11:132-137.
- 5) Counter S.A., Buchanan LH, and Ortega F. 2006. Neurocognitive screening of mercury-exposed children of Andean gold miners. *Int. Ocuup. Environ. Health.* 12:209-214.
- 6) de Lacerda, L.D. and Salmons, W. 1998. *Mercury from Gold and Silver Mining: Chemical Time Bomb?* Springer, Berlin, 146 pp.

- 7) Donoghue, A.M. 1998. Mercury toxicity due to the smelting of placer gold recovered by mercury amalgam, *Occup. Med.*, 48:413-415.
- 8) Eisler R. 2004. Mercury hazards from gold mining to humans, plants, and animals. *Rev Environ Contam Toxicol.* 181:139-98.
- 9) Eisler R. 2003 .Health risks of gold miners: a synoptic review. *Environ Geochem Health.* 25(3):325-45.
- 10) GMP. 2003. Removal of barriers to introduction of clearance artisanal gold mining and extraction technologies. *GMP News*, n. 01. Jan.
- 11) Grandjean P, White RF, Nielsen A, Cleary D and de Oliveira Santos E.C. 1999. Methylmercury neurotoxicity in Amazonian children downstream from gold mining. *Environ Health Perspect.* 107:587-91.
- 12) Hinton J.J. Veiga M.M. and Veiga A.T.C. 2003. Clean artisanal gold mining: A utopian approach? *J. Clearance Production*, 11:99-115.
- 13) Hilson G. 2006. Abatement of mercury pollution in the small-scale gold mining industry: restructuring the policy and research agendas. *Science of the Total Environment.* 362:1-14
- 14) ILO. 1999. Social and labor issues in small-scale in mines. Reports for the Tripartite meeting on Social and labor issues in small-scale in mines, Geneva, 17-22 May. International Labor Office;
- 15) Oliveira L., Hylamder L.D. and Castro e Silva E. 2004. Mercury behavior in a tropical environment – the case of small-scale gold mining in Poconé, Brazil. *Environmental Practices*, 6:13-26.
- 16) Pinheiro MC, Crespo-Lopez ME, Vieira JL, Oikawa T, Guimaraes GA, Araujo CC, Amoras WW, Ribeiro DR, Herculano AM, do Nascimento JL, Silveira LC. 2007. Mercury pollution and childhood in Amazon riverside villages. *Environ. Int.* 33:56-61.
- 17) Rojas M, Drake PL and Roberts SM. 2001. Assessing mercury health effects in gold workers near El Callao, Venezuela. *J Occup Environ Med.* 43:158-65
- 18) Solis M.T., Yuen E., Cortez P.S and Goebel P.J. 2000. Family poisoned by mercury vapor inhalation. *Am J Emerg Med.* 18:599-602.

- 19) Soni J.P., Singhania R.U., Bansal A. and Rathi G. 1992. Acute mercury vapor poisoning. *Indian Pediatrics*, 29:365-368.
- 20) Veiga M.M., Maxson P.A. and Hylamder L.D. 2006. Origin and consumption of mercury in small-scale gold mining. *J. Clearance Production*, 14:436-447.
- 21) Veiga M.M., 2006. Interventions to reduce mercury pollution in artisanal gold mining sites: the GEF/UNDP/UNIDO Global Mercury Project. NIMD Forum 2006II, Minamata City, 28-29, Nov.
- 22) WHO—World Health Organization. 1991. Environmental health criteria 118: inorganic mercury. Geneva: Switzerland

表 1 小規模手掘り鉱山に従事する従業員数 (From ILO, 1999)

地域	従業員数 (百万)
アジア/太平洋	6.7 —7.2
アフリカ	3.0—3.7
ラテンアメリカ	1.4—1.6
先進諸国	0.4—0.7
総数	11.5—13.2

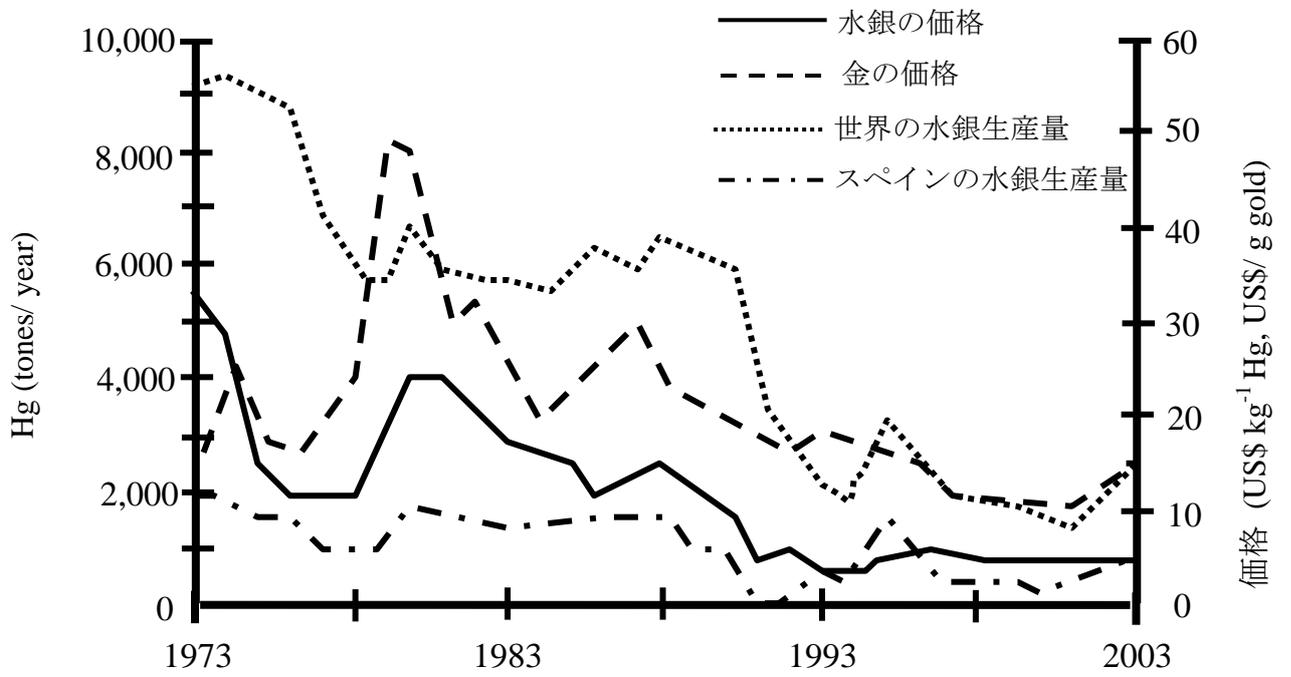


図 1. 30 年間に於ける世界そしてスペインの水銀生産量と世界の市場に於ける水銀と金の価格 (From Veiga et al., 2006).

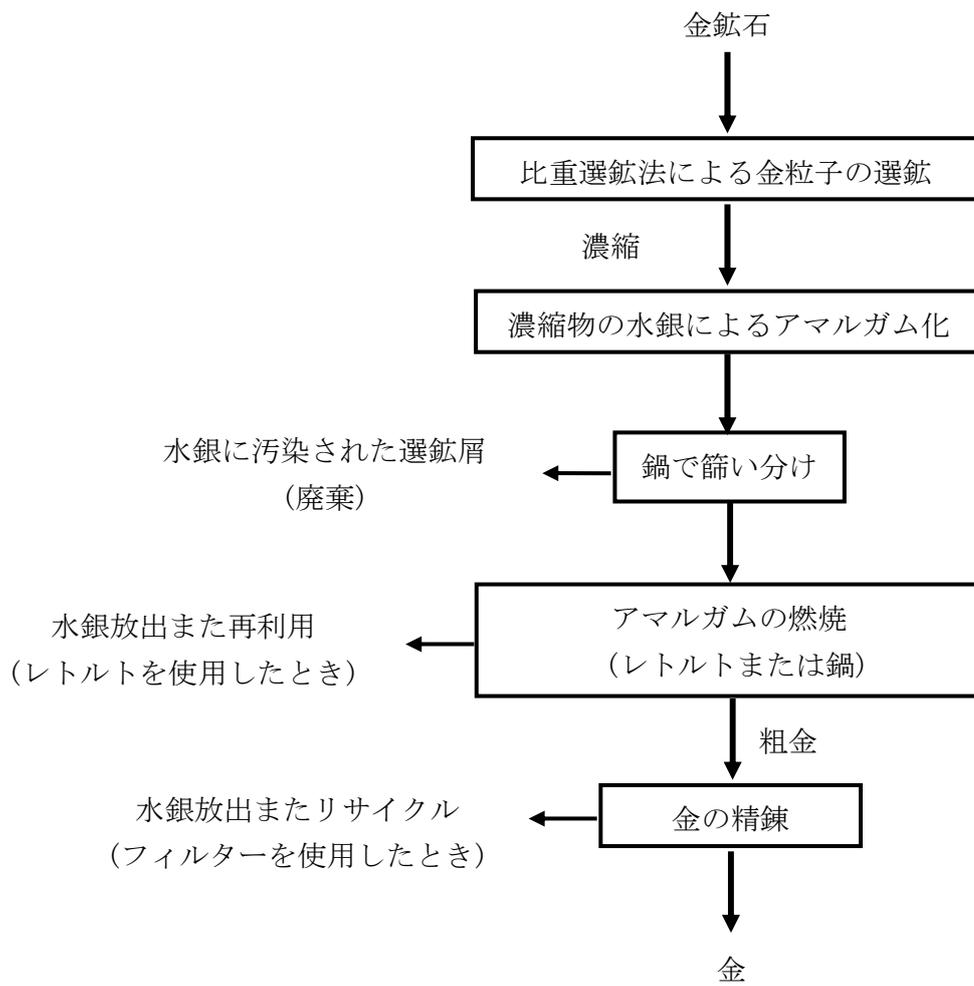


図 2. 小規模鉱山における水銀アマルガム法による金抽出工程 (From Veiga et al., 2006)



図 3. 鍋の中にある金-水銀アマルガムをバーナーで燃焼中
(From Veiga, NIMD Forum 2006 II)



図4. 少女による水銀を用いて金粒子のアマルガム化
(From Veiga, NIMD Forum 2006 II)

III-3-2) メチル水銀の神経毒性評価法としての神経生理学的検査の有用性

多くの神経生理学的検査法が診断あるいは臨床研究の目的で病院において利用されている。各種大脳誘発電位や心拍変動の異常が後天性および胎児性水俣病（メチル水銀中毒）の患者で以前観察された。近年になって、これらの検査法の幾つかが何等症候のない子供において低濃度メチル水銀曝露のリスク評価として使用されている。本稿は、メチル水銀の神経毒性に関連する神経生理学的所見を概観し、それら検査法の有用性を検討した。

水俣病患者に関する文献によると、神経学的症状および徴候として知覚異常、視野狭窄、聴力障害、精神障害、多汗、唾液分泌亢進などがあった。また神経病理学的には、視覚野、聴覚野、中心後野や中心前野に病変が見られた。一方、大脳誘発電位や心拍変動などで調べられたメチル水銀に関連する神経生理学的変化は、水俣病患者の臨床徴候や神経病理学的観察結果と概ね一致していた。

以上より、大脳誘発電位や心拍変動は、メチル水銀の神経毒性を評価する際に、有用かつ客観的方法であると考えられた。しかしながら、低濃度メチル水銀曝露による神経生理学的変化は軽微であるため交絡因子によって影響されやすく、そのような小さな変化の解釈に当たっては注意が必要となる。

Key words: メチル水銀、胎児性曝露、神経生理学的検査、小児、総説

1. はじめに

水俣病は、化学工場から排出されたメチル水銀によって汚染された魚介類を多食していた住民に発生した、主に中枢神経系を侵す中毒である¹⁾。水俣病の診断は、典型的あるいは重症な患者においては容易であるが、中等症ないし軽症の場合には極めて難しい²⁾。このように、水俣病の疑われる境界型患者の評価において臨床的および客観的な検査法が重要となる。

神経毒性学領域に電子技術（例えば、大脳誘発電位、事象関連電位、心拍変動）が導入されたことにより、中枢神経、末梢神経、自律神経障害の特異的評価が可能となってきた^{3, 4)}。このような神経生理学的検査は病院における補助診断や臨床研究に有用であることが実証されている⁵⁾。したがって、メチル水銀に曝露した集団の疫学研究においても、これらが、神経学的検査や社会経済学的状況や検査者によって影響されやすい神経心理学的検査を補う検査法となるかもしれない。

発達段階の集団を対象としたメチル水銀神経毒性研究の結果が数多く発表されるようになった1998年11月に、米国ホワイトハウスの要請で専門家によるワークショップが開催された⁶⁾。このワークショップでは主にセイシェル小児発達研究とフェロー出生コホート研究が検討されたが、メチル水銀の潜在的な健康影響に関する神経心理および神経行動学的検査を用いた研究結論ははっきりせず、低濃度のメチル水銀曝露が胎児に影響するかどうかを決める鍵は大脳誘発電位や心拍変動のような神経生理学的測定にあるように思われた⁷⁾。

無症状の子供を対象とした低濃度メチル水銀曝露のリスク評価に、神経生理学的検査がここ10数年間使用されている⁸⁻¹⁴⁾。また、神経生理学的所見は既にメチル水銀中毒患者で確認されてい

る。このような訳で、本稿は環境および産業保健領域で使用されている上述の方法の有用性を、特にメチル水銀の神経毒性に焦点を当てて、検討した。

2. 水俣病の臨床および病理所見

後天性水俣病患者は知覚異常、視野狭窄、聴力障害、言語障害、精神障害、手指振戦、歩行障害、多汗、唾液分泌亢進などの症状を呈していた^{15,16)}。また、胎児性水俣病患者の症状は、末梢神経障害は著明でないものの、基本的に後天性水俣病患者と同じであり、また対称性の運動障害を伴う精神発達遅滞が特徴的であった²⁾。メチル水銀中毒になったイラクの子供でも運動、知覚、自律の各神経機能障害を伴った精神遅滞が同様に見られた¹⁷⁾。

後天性水俣病患者の病理学的病変は視覚野、聴覚野、中心後野および中心前野で見られ、また小脳萎縮も観察された^{2,18)}。中等症の障害を持った患者においては、その病変は後頭葉および中心後回の線条体領域に局限する傾向があった。また、横側頭回の変性ととともに、小さな有髄神経線維の有意な消失、ないし蝸牛神経、腹側蝸牛神経核および下丘における大きな神経ニューロンの減少も認められた¹⁹⁾。一方、胎児性水俣病患者においては、小脳のシナプスはよく保たれていたが、病理学的病変は一般に広範囲に認められた²⁰⁾。このように、臨床および病理学的所見はメチル水銀毒性が体性感覚野、視覚野、聴覚野、自律神経系に障害を引き起こすことを示唆していた。

3. 水俣病患者における過去の神経生理学的証拠

短潜時体性感覚誘発電位は、例えば上肢の正中神経の知覚神経を電気刺激することによって、頭皮から記録される。この場合、N9、N11、N13 および N19 ピークに対応する神経学的な起源は各々上腕神経叢、頸髄後根または下部頸髄後索路、後索角、視床または大脳皮質一次感覚野と考えられている²¹⁾。コンピュータトモグラフィで大脳視覚野に両側対称性の低密度領域や小脳半球および虫部にびまん性の萎縮像を示した後天性水俣病患者において、短潜時体性感覚誘発電位の N9、N11 および N13 ピークが視認されるにもかかわらず、N19 ピークは観察できなかった²²⁾。胎児性水俣病患者においては、N13-N19 頂点間潜時が有意に延長しているのが観察され、体性感覚経路の中心伝導遅延が起こっていることが示された²³⁾。また、後天性水俣病患者および不知火海に面した地域に住む漁夫の口唇および人差し指の二点識別閾が、年齢を合わせた対照群と比べ、有意に高くなっていた²⁴⁾。一方、メチル水銀中毒を起こしたラットでは、脊髄根で誘発された電位の潜時が正常であったにもかかわらず、誘発電位の振幅は低下していた²⁵⁾。このように、薄束核ないし楔状束核から大脳皮質一次感覚野に至る体性感覚経路が後天性および胎児性メチル水銀曝露によって障害されると考えられる。また、メチル水銀曝露者で見られる知覚異常は中枢性の体性感覚経路障害と関連しているように思われる。

視覚誘発電位は網膜から大脳の視覚野に至る長い経路の神経学的機能を反映する^{3,4)}。今居らは後天性水俣病患者および健常対照者でパターン反転刺激の視覚誘発電位を測定し、患者群の視覚誘発電位の P100 潜時が有意に延長していることを示した²⁶⁾。また、Iwata は「メチル水銀中

毒を蒙った患者においてフラッシュ刺激の視覚誘発電位の波形、振幅および潜時に著明な変化が見られた」と述べている²⁷⁾。

聴性脳幹誘発電位は、ヘッドフォンを通して耳に 20Hz あるいは 40Hz のクリック音で刺激する時に、頭皮で記録される。これによって得られる平均加算波形の I、III および V ピークは各々聴神経、橋 (pons) および中脳から発生すると考えられている²⁸⁾。聴性脳幹誘発電位が胎児性水俣病患者で測定された時、患者群の I-III および I-V 頂点間潜時は対照群より有意に延長していたが、III-V 頂点間潜時は両群間に有意差が認められなかった²⁹⁾。

ヒトの認知過程に関連すると考えられている長潜時誘発電位を認知誘発電位あるいは内因性事象関連電位と呼んでいる³⁰⁾。事象関連電位 (特に P300) は、よく用いられるオドボール課題—高頻度に提示している刺激の合間に、稀に異なる刺激を提示する—を用いると、後者の刺激後約 300msec 付近に出現する陽性脳電位である。音刺激を用いた事象関連電位を測定した近藤らは、後天性水俣病患者 10 名の P200、N200 および P300 潜時が、健常者 15 名と比べ、有意に遅延していることを報告した³¹⁾。しかしながら、N100 潜時には有意差は見られなかった。

心拍数における短時間の変動は全ての年齢の人で見られ、しかもそれは心血管系の恒常性機能の重要な徴候を表す³²⁾。特に、周波数分析を含む心拍変動解析法は心臓性自律神経活動を量的に評価する非侵襲的な方法であり、標準化された条件下では高い再現性があると報告されている^{33, 34)}。これまでの研究成果をまとめると、心拍変動の高い周波数 (HF) 成分と低い周波数 (LF) 成分は主に副交感神経および交感神経の活動性をそれぞれ反映すると考えられている³⁵⁻³⁷⁾。臨床研究では、胎児性水俣病患者群の HF 成分が対照群と比べ有意に低下していたことから (表 1)、メチル水銀中毒患者では副交感神経機能が低下すると考えられる³⁸⁾。

表 1 胎児性水俣病患者 9 名と健常対照者 13 名の心拍変動指標³⁸⁾

心拍変動の指標	胎児性水俣病患者	健常対照者
心電図 RR 時間平均値 (msec)	801 ± 152*	953 ± 129
心電図 RR 時間 SD (msec)	22 ± 12	33 ± 13
RR の変動係数 (%)	2.6 ± 1.1	3.3 ± 1.1
LF (nu)	22.3 ± 7.9	28.2 ± 14.2
HF (nu)	27.8 ± 16.9*	41.9 ± 16.7

* $P < 0.05$ vs controls (Mann-Whitney 順位和検定)

4. メチル水銀曝露における最近の研究

水俣病に関連する臨床症状・徴候のない子供を対象として、メチル水銀の神経生理学的影響を扱った論文が幾つかある。これらの曝露レベルは水俣病やイラクのメチル水銀中毒禍と比べてかなり低く、いわゆる“魚多食集団における曝露レベル”である。フェロー諸島の出生コホート 1,022 名の母親の出産時の毛髪水銀濃度は 0.2~39.1 $\mu\text{g/g}$ (中央値は 4.5 $\mu\text{g/g}$) であった³⁹⁾。この出生コホートが 7 歳および 14 歳になった時の毛髪水銀濃度の幾何平均値は、各々、2.99 $\mu\text{g/g}$ (25 お

よび 75 パーセンタイルは、1.69 と 6.20 $\mu\text{g/g}$) と 0.96 $\mu\text{g/g}$ (25 および 75 パーセンタイル、0.45 および 2.29 $\mu\text{g/g}$) であった¹³⁾。マデエイラ研究の毛髪水銀濃度 (対象者数 149 名) は 7 歳児で 0.38~25.95 $\mu\text{g/g}$ (中央値 4.09 $\mu\text{g/g}$) であり、母親は 1.23~54.5 $\mu\text{g/g}$ (中央値 10.9 $\mu\text{g/g}$) であった¹⁰⁾。なお、この研究においては、食事習慣が大きく変わっていない母親の毛髪水銀濃度が出生時の水銀曝露レベルとして代用された。グリーンランド研究では、対象者数は少ないが、イヌイットの 6.2~12.0 歳児 43 名 (中央値 8.4 歳) の毛髪水銀濃度は最大 18.4 $\mu\text{g/g}$ (幾何平均値 5.5 $\mu\text{g/g}$) であり、その母親 31 名の毛髪水銀濃度は最大 32.9 $\mu\text{g/g}$ (幾何平均値 15.5 $\mu\text{g/g}$) であった⁴⁰⁾。秋田・鳥取で行われた横断的調査に参加した 327 組の 7 歳児および母親の毛髪水銀濃度は各々 0.35~6.32 $\mu\text{g/g}$ (中央値 1.65 $\mu\text{g/g}$) と 0.11~6.86 $\mu\text{g/g}$ (中央値 1.63 $\mu\text{g/g}$) であった¹²⁾。

1). 視覚誘発電位所見

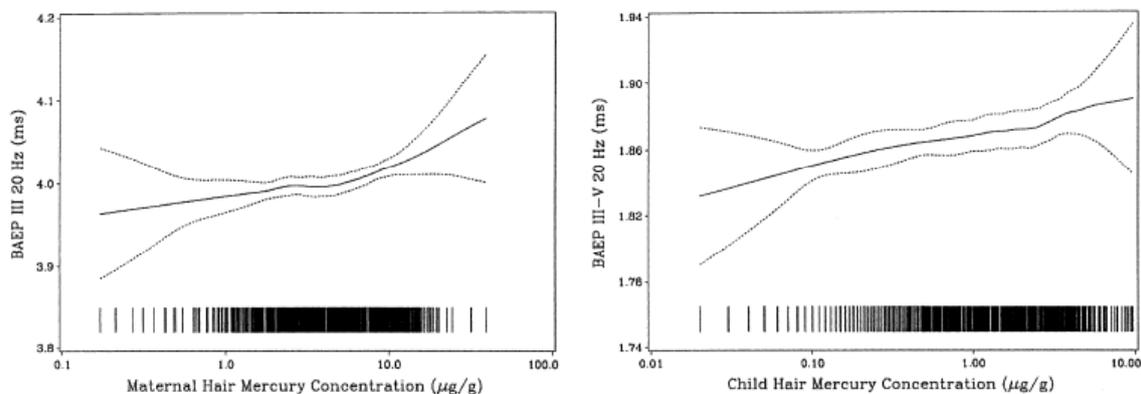
視覚誘発電位はフェロー出生コホート研究、マデエイラ研究およびイヌイット研究とも同一の測定機器および同一検査者によって測定された^{8,10,40)}。これらのいずれの研究においても、メチル水銀曝露と視覚誘発電位潜時との有意な関連は観察されなかったが、各集団の母親毛髪水銀濃度の相違 (平均値) はパターン反転 (30 分サイズ) 刺激による視覚誘発電位の N145 潜時の相対的增加と関連していた。すなわち、小児の N145 潜時の平均値±標準偏差は、イヌイット集団で 151.6±12.2 msec、マデエイラ集団で 143.7±11.6 msec、フェロー集団で 140.4±13.2 msec であった⁴⁰⁾。視覚誘発電位の潜時は発達段階初期の必須脂肪酸を含む栄養学的因子に影響されることが近年明らかにされているが⁴¹⁾、栄養学的因子 (例えば、魚由来のドコサヘキサエン酸) は上記のいずれの研究においても測定されておらず、この種の交絡因子は、結果として、補正されていない。しかしながら、これらの研究集団はいずれも魚介類摂取量が高かったため、メチル水銀影響は (各々の研究では見出せなかったが) 存在したと推定される。

2). 聴性脳幹誘発電位所見

フェロー出生コホートの 7 歳児調査で、聴性脳幹誘発電位の III 潜時および I-III 頂点間潜時が臍帯血水銀濃度を含む胎児期のメチル水銀曝露指標と有意に関連したが、この関連は 7 歳児の毛髪水銀濃度との間には見られなかった⁹⁾。また、このコホートが 14 歳になった時にも聴性脳幹誘発電位は測定されたが、結果は同様であった¹³⁾。すなわち、出生時のメチル水銀曝露指標は III 潜時および I-III 頂点間潜時と有意な正の関連を示した (図 1 左)。さらに、III-V 頂点間潜時は 14 歳児の毛髪水銀濃度とのみ有意な関係があった (図 1 右)。このことは、後天性曝露も聴性脳幹誘発電位潜時に影響する可能性を示唆している。

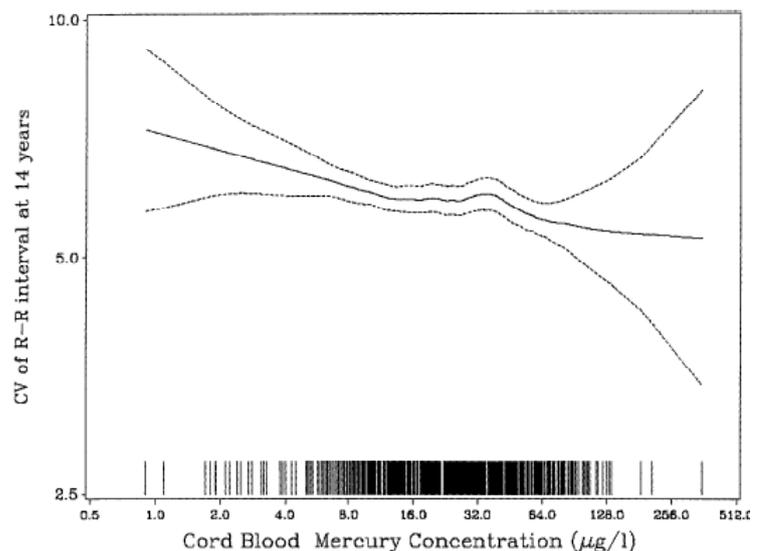
マデエイラ研究における聴性脳幹誘発電位の解析結果¹⁰⁾はフェローの研究⁹⁾の結果とほとんど同じであった。しかしながら、小集団であったグリーンランド研究や日本の研究では有意な量-影響関係は観察されなかった^{12,40)}。視覚誘発電位の解析と同様の比較をすると、イヌイットの子供の聴性脳幹誘発電位の III-V 頂点間潜時はマデエイラおよびフェローの子供と比べ延長している傾向があった⁴⁰⁾。また、マデエイラと日本の 7 歳児の間で比較を行うと、前者は後者よりも曝露レベルがかなり高く、かつ前者の III および V 潜時、それに III-V 頂点間潜時は後者と比較して有意に遅延していた¹²⁾。このように、聴性脳幹誘発電位潜時の変化は極めて小さいが、発達期のメチル水銀曝露による伝導遅延影響を集団内および集団間で反映するように思われる。

図1 フェロー出生コホート 14 歳児の聴性脳幹誘発電位潜時と水銀濃度。左図は出産時の母親毛髪水銀濃度と聴性脳幹誘発電位のⅢ潜時の関係で、右図は 14 歳児の毛髪水銀濃度とⅢ-V 頂点間潜時の関係¹³⁾



アンデス山系にあるエクアドル金鉱山付近に住む 4～14 歳の子供 31 名は血中水銀濃度が $23.0 \pm 19 \mu\text{g/l}$ (範囲、 $2.0 \sim 89.0 \mu\text{g/l}$) であった⁴²⁾。この子供たちの聴性脳幹誘発電位のⅢ-V および I-V 頂点間潜時は、2～15 歳の対照児 (血中水銀濃度 $4.5 \pm 2.3 \mu\text{g/l}$ 、範囲 $1 \sim 10 \mu\text{g/l}$) と比べて有意に延長していた。また、この金鉱山付近に住む子供たちにおいて血中水銀レベルは聴性脳幹誘発電位の V 潜時および I-V 頂点間潜時と有意な正の関係を示していた。残念ながら、この著者は性・年齢などの交絡因子の影響を考慮しなかった。

図2 フェロー出生コホートの 14 歳児の心拍変動 (CV_{RR}) と出生時の臍帯血水銀濃度の関係¹¹⁾

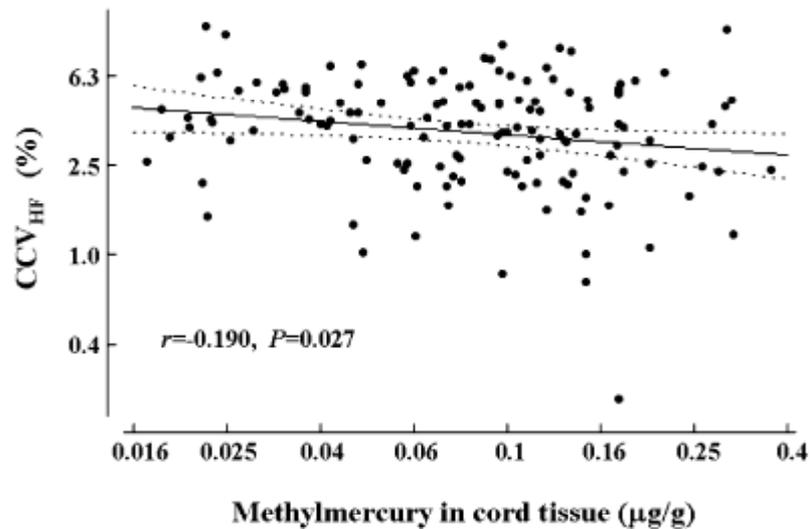


3). 心拍変動所見

フェロー出生コホートの 14 歳児の心拍変動の LF 成分および HF 成分は彼等の臍帯血水銀濃度と有意な関連を示した (図2 は心拍変動係数 CV_{RR})¹¹⁾。これに対し、このコホートの 7 歳児および 14 歳児の毛髪水銀濃度は心拍変動解析のいずれの指標とも有意な関係を示さなかった。日本人の 7 歳児でも、臍帯組織のメチル水銀濃度が心拍変動の HF 成分と有意に関連した (図3) が、7 歳児の毛髪水銀濃度ではこのような関連は認められなかった¹⁴⁾。この臍帯組織メチル水銀濃度は、Akagi らの変換式を用いると⁴³⁾、出産時母親毛髪水銀濃度 $0.43 \sim 9.26 \mu\text{g/g}$ (中央値 $2.24 \mu\text{g/g}$) と推定された。これらの結果は、LF 成分の影響が幾分不明であるものの、胎児性水俣病

患者の結果³⁸⁾と一致する。臍帯血水銀濃度および臍帯組織のメチル水銀濃度は、出産時の母親毛髪水銀濃度よりも、心拍変動解析のより良い指標であると考えられた^{11, 14, 44)}。

図3 日本人7歳児の心拍変動解析のHF成分と臍帯組織中メチル水銀濃度の関係¹⁴⁾



5. 考 察

大脳誘発電位の標準的な記録法や解析技術が以前は十分でなく、このため相反する結果が時々出ていた⁴⁵⁾。しかし、現在においては、大脳誘発電位、事象関連電位、心拍変動解析法などの神経生理学的検査法は注意深く標準化されており^{3-5, 36, 37, 46)}、臨床検査で盛んに使用されている。測定の精度管理に関しても、フェロー研究の視覚誘発電位潜時および聴性脳幹誘発電位潜時の変動係数は10%未満であった^{8, 9, 13)}。したがって、これらの検査法の妥当性は十分に保証されており、小児集団の研究に相応しい、信頼できる非侵襲的測定法であると考えられる。また、神経心理学的検査では重要な交絡因子である社会経済的因子に対して、神経生理学的検査は明らかに無関係である。しかしながら、発達段階の年齢は交絡因子となり得るので⁵⁾、性別および年齢は統計解析の際に強制的補正を要する共変量と言えるであろう。さらに、喫煙や飲酒のような個人の習慣もこれらの神経生理学的測定結果にある程度影響を及ぼし得る^{3, 4)}。

メチル水銀を胎児期に曝露した小児に神経生理学的検査を行って量-影響関係を検討した最近の知見の多くは、後天性ないし先天性水俣病患者と健常者を対象とした患者対照研究の結果と概ね一致していた(もっとも、水俣病患者では曝露データが測定されなかったために、量-影響関係が検討できなかった)。大脳誘発電位や心拍変動の結果を重ね合わせてみると、これらは水俣病患者の臨床的および神経病理学的観察結果^{2, 15, 16, 18, 19)}とも合致する。このように、神経生理学的検査は、無症候性の傷害しか起こさないような曝露レベルで、異常の可能性を検討することができる客観的方法である。しかし、大脳誘発電位の遅延や心拍変動の減少などの長期結果を得ることは必ずしも容易でないので、神経生理学的検査、神経心理学的検査、臨床神経内科学的検査などを適宜組み合わせる必要がある。

神経系の脆弱性は曝露の時期によって異なるかもしれない。少なくともメチル水銀の聴性脳幹誘発電位への影響は短潜時体性感覚誘発電位への影響と異なっていた。事実、胎児性水俣病患者

の短潜時体性感覚誘発電位の異常は後天性水俣病患者のそれと大体同じであった。これに対して、聴性脳幹誘発電位潜時の遅延に関して、胎児期のメチル水銀曝露と出生後のメチル水銀曝露で傷害部位が異なっていた^{9, 13, 29)}。同様に、エクアドルの子供から得られた有意な聴性脳幹誘発電位所見はV潜時とIII-V頂点間潜時に限局していた⁴²⁾。したがって、聴神経から橋(pons)までの聴覚系経路は胎児期のメチル水銀曝露によって非可逆的に障害され(少なくとも、この影響は14歳までは続いていた)、橋から中脳までの聴覚系経路はより最近のメチル水銀曝露に影響されるのかもしれない。そのような低濃度曝露による脳機能障害が非可逆的あるいは可逆的であるかについては、さらに長い追跡研究の結果を待たねばならないであろう。

メチル水銀の神経生理学的影響は、恐らく鉛も同様であろうが⁴⁷⁾、主に神経伝導の遅延(すなわち、神経回路内の減速)と関連していた。また、フェロー出生コホートの胎児期メチル水銀曝露による神経行動学的影響はフィンガータッピング検査のスピードや持続型パフォーマンス検査の反応時間に関わる機能障害(すなわち、限られた時間内の行動減速)であった^{8, 48)}。これらの結果に関して、メチル水銀が神経生理学的影響を及ぼし始めるベンチマーク・ドース・レベル(BMDL、脳に影響する臨界濃度)^{12, 13, 49)}は神経行動学的影響^{50, 51)}や知能検査結果⁵²⁾から推定される値とほぼ一致していた。その上、高濃度のメチル水銀曝露は運動障害を伴う精神遅滞や、時には死に至らしめるだろう²⁾。このように、メチル水銀あるいは鉛曝露による神経生理および神経行動学的所見は、経済的生産性の低下を伴う生涯続く知能低下や永久的な行動機能の低下⁵³⁾などに連なる初期徴候と見なすことができよう。

低濃度メチル水銀曝露の影響は、適切な補正が行われないならば、交絡因子の影響によって隠されてしまうことがある。大脳誘発電位の変化は患者においてすら小さく^{23, 26, 29, 38)}、それゆえ大集団を用いた場合にのみ検出可能であるかもしれない。この意味で、個々の患者がメチル水銀中毒であるかどうかを鑑別診断する際に、もし曝露データがないならば、神経生理学的測定は有用であるとは言い難い。逆に、脳機能の健康状態に及ぼす意義や経済的な意味があるなら、たとえ無症候性レベルの量依存関係であっても、低濃度のメチル水銀曝露が健康を損なうと認めるに足る論拠と考えるべきであろう。

5. 結 論

メチル水銀の影響に関する神経生理学的所見は水俣病で観察された臨床および神経病理学的所見と一致する。この一貫性のため、神経生理学的測定、特に聴性脳幹誘発電位や心拍変動は、言語や教育と無関係に測定可能であり、疫学研究に有望かつ有用な方法と言えるであろう。その上、文化に依存的である神経心理学的検査とは対照的に、神経生理学的検査は、もし比較可能な標準的測定法が各々の研究で用いられるなら、異なった国々の子供たちのデータを直接比較することも可能になる。

(Am J Ind Med 誌に現在投稿中の” Neurophysiological Evidence of Methylmercury Neurotoxicity” Katsuyuki Murata¹, Philippe Grandjean^{2,3}, Miwako Dakeishi¹ : 1. Department of Environmental Health Sciences, Akita University School of Medicine, 2. Department of Environmental Medicine, University of Southern Denmark, Odense, Denmark, 3. Department of Environmental Health, Harvard School of Public Health.より翻訳引用し

た。)

6. 文 献

- 1) Social Scientific Study Group on Minamata Disease. In the Hope of Avoiding Repetition of Tragedy of Minamata Disease. Minamata: National Institute for Minamata Disease, 1999.
- 2) Igata A. Epidemiology and clinical features of Minamata disease. *Environ Res* 1993; 63: 157-169.
- 3) Araki S, Murata K, Yokoyama K. Application of neurophysiological methods in occupational medicine in relation to psychological performance. *Ann Acad Med Singapore* 1994; 23: 710-718.
- 4) Araki S, Yokoyama K, Murata K. Neurophysiological methods in occupational and environmental health: methodology and recent findings. *Environ Res* 1997; 73: 42-51.
- 5) Chiappa KH (Editor). *Evoked Potentials in Clinical Medicine* (3rd ed). Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
- 6) Committee on Environmental and Natural Resources, Office of Science and Technology Policy and the White House. Report of the Workshop on "Scientific Issues Relevant to Assessment of Health Effects from Exposure to Methylmercury." Research Triangle Park: National Institute of Environmental Health Sciences, 1999.
- 7) 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* 2005; 60: 4-14.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Murata K, Weihe P, Renzoni A, Debes F, Vasconcelos R, Zino F, Araki S, Jørgensen PJ, White RF, Grandjean P. Delayed evoked potentials in children exposed to methylmercury from seafood. *Neurotoxicol Teratol* 1999; 21: 343-348.

- 11) 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* 2004; 144: 169-176.
- 12) Murata K, Sakamoto M, Nakai K, Weihe P, Dakeishi M, Iwata T, Liu X-J, Ohno T, Kurosawa T, Kamiya K, Satoh H. Effects of methylmercury on neurodevelopment in Japanese children in relation to the Madeiran study. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77: 571-579.
- 13) 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* 2004; 144: 177-183.
- 14) 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* 2006; 79: 379-386.
- 15) 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.
- 16) Uchino M., Okajima T., Eto K., Kumamoto T., Mishima I., Ando M. Neurologic features of chronic Minamata disease (organic mercury poisoning) certified at autopsy. *Intern Med* 1995; 34: 744-747.
- 17) Bakir F, Rustam H, Tikriti S, Al-Damluji SF, Shihristani H. Clinical and epidemiological aspects of methylmercury poisoning. *Postgrad Med J* 1980; 56: 1-10.
- 18) Takeuchi T, Morikawa N, Matsumoto H, Shiraishi Y. A pathological study of Minamata disease in Japan. *Acta Neuropathol* 1962; 2: 40-57.
- 19) Oyanagi K, Ohama E, Ikuta F. The auditory system in methyl mercurial intoxication: a neuropathological investigation on 14 autopsy cases in Niigata, Japan. *Acta Neuropathol* 1989; 77: 561-568.
- 20) Eto K, Oyanagi S, Itai Y, Tokunaga H, Takizawa Y, Suda I. A fetal type on Minamata disease: an autopsy case report with special reference to the nervous system. *Mod Chem Neuropathol* 1992; 16: 171-186.

- 21) Chiappa KH, Hill RA. Short-latency somatosensory evoked potentials: interpretation. In: Chiappa KH (Editor). *Evoked Potentials in Clinical Medicine* (3rd ed). Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 341-423.
- 22) Tokuomi H, Uchino M, Imamura S, Yamanaga H, Nakanishi R, Ideta T. Minamata disease (organic mercury poisoning): neuroradiologic and electrophysiologic studies. *Neurology* 1982; 32: 1369-1375.
- 23) 稲吉鉦三, 岡嶋透, 今居裕淑. 水俣病における電気生理学的研究. *脳波と筋電図* 1988; 16: 48-56.
- 24) Ninomiya T, Imamura K, Kuwahata M, Kindaichi M, Susa M, Ekino S. Reappraisal of somatosensory disorders in methylmercury poisoning. *Neurotoxicol Teratol* 2005; 27: 643-653.
- 25) Arimura K, Murai Y, Rosales RL, Izumo S. Spinal roots of rats poisoned with methylmercury: physiology and pathology. *Muscle Nerve* 1988; 11: 762-768.
- 26) 今居裕淑, 稲吉鉦三, 岡嶋透. 水俣病における Visual evoked potentials (VEP). *脳波と筋電図* 1991; 19: 353-363.
- 27) Iwata K. Neuro-ophthalmologic indices of Minamata disease in Niigata. In: Merigan WH, Weiss B (Editors). *Neurotoxicity of the Visual System*. New York: Raven Press, 1980; 165-186.
- 28) Stockard JJ, Stockard JE, Sharbrough FW. Brainstem auditory evoked potentials in neurology: methodology, interpretation, and clinical application. In: Aminoff MJ (Editor). *Electrodiagnosis in Clinical Neurology* (2nd ed.). New York: Churchill Livingstone, 1986; 467-503.
- 29) 浜田陸三, 吉田義弘, 桑野麗雄, 三嶋功, 井形昭弘. 胎児性有機水銀中毒症における聴性脳幹反応の検討. *神経内科* 1982; 16: 283-285.
- 30) Oken BS. Endogenous event-related potentials. In: Chiappa KH (Editor). *Evoked Potentials in Clinical Medicine* (3rd ed). Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 529-563.
- 31) 近藤真喜子, 稲吉鉦三, 今居裕淑, 津田富康, 岡嶋透. 水俣病における事象関連電位の検討. *脳波と筋電図* 1995; 23: 287-293.
- 32) Finley JP, Nugent ST. Heart rate variability in infants, children and young adults. *J*

- Auton Nerv Syst 1995; 51: 103-108.
- 33) Massin M, von Bernuth G. Normal ranges of heart rate variability during infancy and children. *Pediatr Cardiol* 1997; 18: 297-302.
- 34) Batten LA, Urbina EM, Berenson GS. Interobserver reproducibility of heart rate variability in children (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 2000; 86: 1264-1266.
- 35) Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, Turiel M, Baselli G, Cenitti S, Malliani A. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 59: 178-193.
- 36) Murata K, Araki S. Assessment of autonomic neurotoxicity in occupational and environmental health as determined by ECG R-R interval variability: a review. *Am J Ind Med* 1996; 30: 155-163.
- 37) Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-1065.
- 38) Oka T, Matsukura M, Okamoto M, Harada N, Kitano T, Miike T, Futatsuka M. Autonomic nervous functions in fetal type Minamata disease patients: assessment of heart rate variability. *Tohoku J Exp Med* 2002; 198: 215-221.
- 39) 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.
- 40) Weihe P, Hansen JC, Murata K, Debes F, Jørgensen P, 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.
- 41) Jensen CL, Prager TC, Fraley JK, Chen H, Anderson RE, Heird WC. Effect of dietary linoleic/alpha-linolenic acid ratio on growth and visual function of term infants. *J Pediatr* 1997; 131: 200-209.
- 42) Counter SA. Neurophysiological anomalies in brainstem responses of mercury-exposed children of Andean gold miners. *J Occup Environ Med* 2003; 45: 87-95.

- 43) 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.
- 44) Grandjean P, Budtz-Jørgensen E, Jørgensen PJ, Weihe P. Umbilical cord mercury concentration as biomarker of prenatal exposure to methylmercury. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 905-908.
- 45) Arezzo JC, Simson R, Brennan NE. Evoked potentials in the assessment of neurotoxicity in humans. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1985; 7: 229-304.
- 46) Daube JR (Editor). *Clinical Neurophysiology*. Philadelphia: FA Davis Co, 1996.
- 47) Araki S, Sato H, Yokoyama K, Murata K. Subclinical neurophysiological effects of lead: a review on peripheral, central, and autonomic nervous system effects in lead workers. *Am J Ind Med* 2000; 37: 193-204.
- 48) 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* 2006; 28: 363-375.
- 49) 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.
- 50) 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.
- 51) Budtz-Jørgensen E, Keiding N, Grandjean P. Effects of exposure imprecision on estimation of the benchmark dose. *Risk Anal* 2004; 24: 1689-1696.
- 52) 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.
- 53) 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* 2002; 110: 721-728.

111-3-3) 実験動物におけるメチル水銀の胎児期曝露影響

1. はじめに

MedLine (Entrez PubMed)を用いて 2003 年以降に発表された論文について、<メチル水銀 in Title>and<ラット or マウス in Title>をキーワードとして検索したところ 40 報の論文がヒットし、その中で胎児期曝露に関する論文は 7 報のみであった。

2. メチル水銀胎児期曝露の神経行動学的影響に関する報告 (ラット及びマウス)

Carratu ら⁽¹⁾は妊娠 8 日目または 15 日目のラットに塩化メチル水銀 (8 mg/kg/, p.o.) を投与して、出生仔が 40 日令になった時点で行動影響を観察し、オープンフィールド活動性試験における rearing と exploratory activity 試験に影響が認められたが motor coordination や motor learning には影響がなかったと報告している。また、本論文において Carratu らは生後 1 日のラットから大脳皮質神経細胞を単離して初代培養した。その結果、メチル水銀投与したラットから生まれた仔から単離した細胞は対照細胞に比べて、細胞外に放出されるグルタミン酸濃度が高く、KCl 処理による細胞外グルタミン酸濃度上昇の程度は低かった。N-methyl-D-aspartic acid (NMDA)処理による細胞外グルタミン酸濃度上昇の程度は対照群よりも高いことから、Carratu らはメチル水銀が NMDA レセプターの感度を上げており、妊娠 15 日目位の時期の胎児脳がメチル水銀の影響を受けやすいのではないと考察している。

Goulet ら⁽²⁾は、妊娠マウスに塩化メチル水銀 (4, 6 or 8 ppm) を含む水を与え、生後 5-10 週の仔について行動科学的検査を行った。その結果、雌においてのみ horizontal exploration と working memory において対照マウスよりも低い値が得られたが、motor coordination learning および reference memory には影響が認められなかったと報告している。

Weiss ら⁽³⁾は、雌マウスに塩化メチル水銀 (1 or 3 ppm) を含む水を与えて飼育して投与開始の 4 週間後に妊娠させ、生まれた仔を、メチル水銀投与を継続する群と生後 13 日目に中止する群 (周産期曝露群) の 2 群に分けて、生後 5、15 ヶ月目、および 26 ヶ月目に行動試験を行った。その結果、メチル水銀曝露は、hindlimp splay test において、後肢の splay distance を変化させた。splay distance は、3ppm 継続投与群で 1ppm 継続投与群より大きな影響であった。週齢と投与量に交互作用がみられた。投与期間、周産期曝露か継続曝露かは、統計的に優位な要因とはならなかった。Weiss らは、周産期曝露で hindlimp splay の行動障害を引き起こすには充分であったといえると述べている。対照的に fixed-rate wheel running では、継続曝露が周産期曝露群と比べて 3ppm の投与量において、いくつかの task で明らかに違っていた。曝露期間は、神経毒性を強めるのに関連していたと考えられた。

3. メチル水銀胎児期曝露の神経生化学的影響に関する報告 (ラット及びマウス)

Coccini ら⁽⁴⁾は、塩化メチル水銀 (0.5 or 1.0 mg/kg/, p.o.) をラットに妊娠 7 日目から生後 7 日まで、また、PCB153 (20 mg/kg/, p.o.) を妊娠 10 日目から 16 日まで投与して、両者同時曝

露が生後 21 目の仔の脳のコリン作動性ムスカリンレセプターに与える影響を観察した。しかし、メチル水銀および PCB が共にムスカリンレセプター密度を増加させたが、両者による相互作用は認められなかった。

Diaz ら⁽⁵⁾は雌マウスに妊娠 2 週間前から妊娠期間にかけて塩化メチル水銀 (0.5, 1 or 4 ppm) を含む水を与え、グルタチオン合成の律速酵素である γ -glutamylcysteine 合成酵素 (γ -GCS) の胎盤及び卵黄嚢における活性を妊娠 14 または 18 日目に測定し、対照群で妊娠 18 日目に急激に上昇する γ -GCS 活性がメチル水銀投与によってさらに増加することを見出し、この現象がメチル水銀曝露の良いマーカーになるのではないかと述べている。

Manfroi ら⁽⁶⁾は、出産時から生後 21 日目にかけて母マウスに塩化メチル水銀 (15 mg/L) を含む水を与え、ミルクからのメチル水銀曝露が新生児の脳に与える影響を検討した。その結果、生後 21 日目のマウスの小脳から作成したスライスを用いた検討において、グルタミン酸の取り込みがメチル水銀曝露によって約 50% も阻害され、この現象が小脳内の過酸化水素濃度と負の相関を示すことを見出した。

Stringari ら⁽⁷⁾は授乳中のマウスに塩化メチル水銀 (7 mg/kg/day, s.c.) を連続 5 日間投与してオープンフィールド試験を行ったところ、出生直後 (1 日~5 日に投与) よりも日令が増加するほど (6~10 日、11~15 日、16~20 日) locomotor activity に異常が認められ、小脳のグルタチオンペルオキシダーゼ活性も授乳期の後半にメチル水銀を投与したマウスほど顕著な減少を示したと報告している。

(永沼 章、東北大学大学院薬学研究科)

3. 引用文献

- 1) Carratu MR, Borracci P, Coluccia A *et al.*, Acute exposure to methylmercury at two developmental windows: Focus on neurobehavioral and neurochemical effects in rat offspring, *Neuroscience* 2006; 141: 1619-1629.
- 2) Goulet S, Dore FY, Mirault ME, Neurobehavioral changes in mice chronically exposed to methylmercury during fetal and early postnatal development, *Neurotoxicol Teratol* 2003; 25: 335-347.
- 3) Weiss B, Stern S, Cox C *et al.*, Perinatal and lifetime exposure to methylmercury in the mouse: behavioral effects, *Neurotoxicology* 2005; 26: 675-690.
- 4) Coccini T, Randine G, Castoldi AF *et al.*, Effects of developmental co-exposure to methylmercury and 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (PCB153) on cholinergic muscarinic receptors in rat brain, *Neurotoxicology* 2006; 27: 468-477.
- 5) Diaz D, Krejsa CM, White CC *et al.*, Effect of methylmercury on glutamate-cysteine ligase expression in the placenta and yolk sac during mouse development, *Reprod Toxicol* 2004; 19: 117-129.

- 6) Manfroi CB, Schwalm FD, Cereser V *et al.*, Maternal milk as methylmercury source for suckling mice: neurotoxic effects involved with the cerebellar glutamatergic system, *Toxicol Sci* 2004; 81: 172-178.

- 7) Stringari J, Meotti FC, Souza DO *et al.*, Postnatal methylmercury exposure induces hyperlocomotor activity and cerebellar oxidative stress in mice: dependence on the neurodevelopmental period, *Neurochem Res* 2006; 31: 563-569.

IV 考察

小規模金鉱山における水銀による環境および健康被害の対策：

世界の小規模金鉱山では、手掘り鉱夫の多くは金生産のために水銀アマルガム法を利用している。ここで使用された水銀はほとんど回収されることなく環境中に放出されている。とくに金-水銀アマルガムを燃焼時には、発生した高濃度の水銀蒸気が作業者のみならず、その家族とくに小児に健康被害を及ぼしている。各国の政府は水銀回収蒸留装置（レトルト）は水銀の回収や健康被害の予防対策に有効であり、その設置を推奨している。ブラジルでは水銀アマルガムの燃焼にレトルトを使用した場合、大気中の水銀濃度は $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下であり、レトルトの有効性が実証されている。

小規模金鉱山における水銀による環境および健康被害の対策には、金の抽出にレトルトの普及に加えて、水銀を用いない代替法への転換が早急の課題となっている。しかしながら、レトルトによって回収された水銀の再利用には問題があることや水銀を使用しない代替法の装置は高価なことなどから発展途上国の鉱夫はこれらの技術の導入を嫌う傾向にある。環境中に放出された水銀は生態系で微生物によりメチル化され、このメチル水銀の食物連鎖が新たな健康被害をもたらすと考えられている。

心疾患とメチル水銀の関連性：

成人におけるメチル水銀と心臓疾患との関連についてのいくつかの論文を紹介した中で、Salonen らのグループの東部フィンランドにおけるコホート研究と Guallar ら (2002) の論文は、メチル水銀曝露と心臓毒性が関連するとの結果を示したものと考えられる。その他の論文は、否定的な結果を示していると考えられる。Stern の総説の結論では、Tamashiro et al. (1984, 1986) の論文も含めて全体としては疫学研究が、メチル水銀曝露と急性心筋梗塞のような心疾患との関連を示唆するものであるとしている。しかし、その結論はあまり根拠があるようには思われない。Tamashiro et al. (1984, 1986) の論文も、死因の解析であるが、これらの結果がメチル水銀曝露によって心疾患が増加することを示唆するとは考えにくい。しかし、Stern は否定的な結論を出しているのは上記の Yoshizawa らの研究と Hallgren, et al. (2001) の研究だけであると考えている。

逆に本稿の著者は、Salonen らの東部フィンランドにおける研究と Guallar ら (2002) の論文だけが、メチル水銀の心臓毒性を示唆する結果と考えており、その他の結果は否定的であると考えられる。

Salonen らの東部フィンランドにおける研究では、前述のように毛髪中水銀濃度と低社会経済的地位が相関することや田舎に住む者が都市居住者に比べて毛髪中水銀濃度が有意に高いことは、気になるところである。居住地（あるいはそれで示される何か別の要因）が影響を与えている可能性も否定出来ない。Dorea らは、アマゾン川流域住民についての調査において、魚消費が心血管予防に良いと記述していたが、諸要因のデータ不足や医療設備の不十分さ、部族間の生活習慣の違い、マラリア等の感染症などさまざまな交絡要因があり、正確な水銀と心血管影響のリスク評価には至っていないと考えられる。

神経生理学的検査法：

大脳誘発電位の標準的な記録法や解析技術が以前は十分でなく、このため相反する結果が時々出ていた。しかし、現在においては、大脳誘発電位、事象関連電位、心拍変動解析法などの神経生理学的検査法は注意深く標準化されており、臨床検査で盛んに使用されている。したがって、これらの検査法の妥当性は十分に保証されており、小児集団の研究に相応しい、信頼できる非侵襲的測定法であると考えられる。メチル水銀を胎児期に曝露した小児に神経生理学的検査を行って量-影響関係を検討した最近の知見の多くは、後天性ないし先天性水俣病患者と健常者を対象とした患者対照研究の結果と概ね一致していた。このように、神経生理学的検査は、無症候性の傷害しか起こさないような曝露レベルで、異常の可能性を検討することができる客観的方法である。しかし、大脳誘発電位の遅延や心拍変動の減少などの長期結果を得ることは必ずしも容易でないので、神経生理学的検査、神経心理学的検査、臨床神経内科学的検査などを適宜組み合わせる必要がある。

神経系の脆弱性は曝露の時期によって異なるかもしれない。少なくともメチル水銀の聴性脳幹誘発電位への影響は短潜時体性感覚誘発電位への影響と異なっていた。事実、胎児性水俣病患者の短潜時体性感覚誘発電位の異常は後天性水俣病患者のそれと大体同じであった。これに対して、聴性脳幹誘発電位潜時の遅延に関して、胎児期のメチル水銀曝露と出生後のメチル水銀曝露で傷害部位が異なっていた。

低濃度メチル水銀曝露の影響は、適切な補正が行われなければ、交絡因子の影響によって隠されてしまうことがある。大脳誘発電位の変化は患者においてすら小さく、それゆえ大集団を用いた場合にのみ検出可能であるかもしれない。この意味で、個々の患者がメチル水銀中毒であるかどうかを鑑別診断する際に、もし曝露データがないならば、神経生理学的測定は有用であるとは言い難い。逆に、脳機能の健康状態に及ぼす意義や経済的な意味があるなら、たとえ無症候性レベルの量依存関係であっても、低濃度のメチル水銀曝露が健康を損なうと認めるに足る論拠と考えるべきであろう。

V 結論

世界の小規模金鉱山では、手掘り鉱夫の多くは金生産のために水銀アマルガム法を利用している。また、これらの鉱夫と一緒に金採掘を行っている小児そして金鉱山周辺に住む小児が多数おり、これらの小児の多くは直接的あるいは間接的に水銀に曝露されており、常に水銀による健康影響の危険性が存在していることが明らかになった。発育・発達期における水銀曝露はその後の神経行動に大きな影響を与えることが知られており、早急な対策を講じる必要がある。小規模金鉱山における水銀による環境および健康被害の対策には、金の抽出にレトルトの普及に加えて、水銀を用いない代替法への転換が早急の課題となっている。しかしながら、小規模金鉱山の鉱夫は水銀による環境汚染や健康被害について十分に認識していない。社会経済的な問題も大きい。これら鉱夫に対し水銀毒性の啓発や水銀を使用しない金採掘方法の導入は、相当な時間と社会変革の努力を必要とすると思われる。

成人におけるメチル水銀と心臓疾患との関連についてのいくつかの論文を紹介した。結論として、Salonen らの東部フィンランドにおける研究と Guallar ら(2002)のヨーロッパ8カ国とイスラエルにおける症例対照研究の論文だけが、メチル水銀の心臓毒性を示唆する結果であったと考

えられた。今回のレビューの結論としては、東部フィンランドにおいては **Salonen** のグループが主張するように、メチル水銀曝露の高い人に心筋梗塞等がより高頻度に発生することは言えるかもしれないが、それが普遍的なことであるとは言い難い。**Guallar** ら(2002)の論文は、爪の水銀濃度を指標としており、地域の水銀濃度の方に症例と対照との差よりも大きな違いがあるので評価は難しい。今後、成人におけるメチル水銀と心臓疾患との関連については、小児期に水銀曝露の可能性があったかなどの調査も含め、様々な観点から、引き続き詳細な研究調査が必要であると思われる。

メチル水銀の神経毒性評価法としての神経生理学的検査の利用について、実際の研究例を紹介し有用性についてコメントした。メチル水銀の影響に関する神経生理学的所見は水俣病で観察された臨床および神経病理学的所見と一致する。この一貫性のため、神経生理学的測定、特に聴性脳幹誘発電位や心拍変動は、言語や教育と無関係に測定可能であり、疫学研究に有望かつ有用な方法と言えるであろう。その上、文化に依存的である神経心理学的検査とは対照的に、神経生理学的検査は、もし比較可能な標準的測定法が各々の研究で用いられるなら、異なった国々の子供たちのデータを直接比較することも可能になると思われる。

これらのレビューから、メチル水銀毒性影響は、年齢幅の広いスペクトラムであることが示唆され、今後も、胎児、小児、成人にいたるまでの幅広いメチル水銀の健康リスク評価に関する調査・研究が必要であると考えられた。

本研究に関する現在までの研究状況、業績

- 1) 佐藤洋, 岡知子, 亀尾聡美, 仲井邦彦. 水銀と健康問題 -過去と現在-. 環境科学会誌 2004; 17(3): (157-162) .
- 2) 村田勝敬, 仲井邦彦, 佐藤洋. メチル水銀と健康問題 -未来-. 環境科学会誌 2004; 17(3): (191-198) .
- 3) 吉田稔, 赤木洋勝. 発展途上国における金採掘の環境汚染と環境保全. 環境科学会誌 2004; 17(3): (181-189) .
- 4) 村田勝敬, 嶽石美和子, 岩田豊人. フェロー諸島における水銀と健康の問題. 環境科学会誌 2004; 17(3): (169-180) .
- 5) 岡知子, 仲井邦彦, 亀尾聡美, 佐藤洋. セイシェル共和国における水銀と健康の問題. 環境科学会誌 2004; 17(3): (163-168) .
- 6) 村田勝敬, 嶽石美和子, 佐藤洋. メチル水銀基準摂取量のゆくえ. 公衆衛生 2003; 67(7): 531-530.
- 7) 村田勝敬, 嶽石美和子. 胎児性メチル水銀曝露による小児神経発達影響 -Faroh 研究を中心に-. 日本衛生学雑誌 2002; 57(7): 564-570.
- 8) 高橋好文, 吉田稔. 歯科用アマルガムに使用される水銀のヒト及び環境への影響(総説). 聖マリアンナ医科大学雑誌 2002; 30: 1-10.
- 9) 亀尾聡美, 閑野将行, 孫英煥, 野田一樹, 山本康央, 仲井邦彦, 佐藤洋. ワクチンに含まれるチメロサールのリスク評価と今後の対応. 公衆衛生 2005;69(2) : 161-165.
- 10) 嶽石美和子, 村田勝敬. 環境疫学における小児の神経生理機能の評価法. 医学のあゆみ 2005; 212(4): 243-246.
- 11) 岩田豊人, 村田勝敬. 環境有害因子に曝露された小児の神経運動機能の評価. 医学のあゆみ 2005; 212(4): 247-250.
- 12) 鈴木恵太, 仲井邦彦, 岡知子, 細川徹, 佐藤洋. 新奇選好を応用した乳幼児の視覚認知検査. 医学のあゆみ 2005; 212(4): 253-256.
- 13) 岡知子, 鈴木恵太, 仲井邦彦, 細川徹, 佐藤洋. Bayley 式乳幼児発達検査第 2 版の日本国内での実施の試み. 医学のあゆみ 2005; 212(4): 259-263.

Studies on the international collaboration for countermeasures against environmental mercury pollution - Review work on the health effects of methyl mercury and problems of international mercury pollution -

Hiroshi Satoh^a, Kunihiro Nakai^a, Satomi Kameo^a, Akira Naganuma^b, Katsuyuki Murata^c, Minoru Yoshida^d, Mineshi Sakamoto^e, Keita Suzuki^a and Miwako Dakeishi^c

^a *Environmental Health Sciences, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, 980-8575, Japan*

^b *Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Sendai, 980-8578, Japan*

^c *Division of Environmental Health Sciences, Department of Social Medicine, Akita University School of Medicine, Akita, 010-8543, Japan*

^d *Department of Human Health, Hachinohe University, Hachinohe, 031-8588, Japan*

^e *National Institute for Minamata Disease, Minamata, 867-0008, Japan*

Key words: mercury pollution, methylmercury, prenatal exposure, cardiovascular disease

Abstract

Methylmercury (MeHg) toxicities in humans especially low-dose exposure are still not fully understood. Neurobehavioral and neurodevelopmental effects of prenatal exposure of MeHg are of great concern world wide. Recently, the cardiovascular risk of MeHg in adults has been also discussed. Additionally, mercury exposure associated with gold mining and risk of human health in developing countries has been the subject of recent studies.

In the fiscal year 2004, we reported the evaluation methods for the neurophysiological and neurobehavioral function of children. We showed that several methods for children were useful for assessing the fetal methylmercury exposure.

In the fiscal year 2005, we reviewed several reports of cardiovascular risk of methylmercury (MeHg). Salonen et al. (1995) had first reported the cardiovascular risk of MeHg in the studies of the Finnish cohort of relating MeHg exposure to acute myocardial infarction (MI), coronary heart disease and cardiovascular disease. Guallar et al.(2002) conducted a case control study from eight European countries and Israel. They indicated that

the adipose-tissue docosahexaenoic acid level was inversely associated with the MI risk of mercury. High mercury content may diminish the cardioprotective effect of fish intake. There were some reports concerning MeHg and cardiovascular risk. However, we considered that only the studies of Salonen's and Guallar's indicated the positive evidence of risk of cardiovascular health effects of MeHg.

In the fiscal year 2006, we reported the following points, 1) "the risk of gold mining to human health including children mainly in developing countries" ; There is increasing evidence of widespread mercury exposure among children who live near gold-mining operations. 2) "the neurophysiological methods for children in assessing the methylmercury neurotoxicity" ; The cerebral evoked potentials and heart rate variability are suggested to be useful methods in assessing methylmercury neurotoxicity. 3) " the toxicological effects of prenatal methylmercury exposure in experimental animals focusing the neurobehavioral and neuro-biochemical effects of methylmercury".

These reviews suggested the spectrum of the MeHg toxicities is wide and more investigations are needed for human health risk assessment of MeHg in the fetuses, children and adults.

(mercury or methylmercury) & pollution

- 1) Batchu, H., Rakowski, D., Fan, P.L. and Meyer, D.M. Evaluating amalgam separators using an international standard, *Journal of the American Dental Association* 2006; 137(7): 999-1005
- 2) Baughman, T.A. Elemental mercury spills, *Environmental Health Perspectives* 2006; 114(2): 147-52
- 3) Berto, D., Giani, M., Covelli, S., Boscolo, R., Cornello, M., Macchia, S. and Massironi, M. Mercury in sediments and *Nassarius reticulatus* (Gastropoda Prosobranchia) in the southern Venice Lagoon, *Science of the Total Environment* 2006; 368(1): 298-305
- 4) Clack, H.L. Mass transfer within electrostatic precipitators: trace gas adsorption by sorbent-covered plate electrodes, *Journal of the Air & Waste Management Association* 2006; 56(6): 759-66
- 5) Coelho-Souza, S.A., Guimaraes, J.R., Mauro, J.B., Miranda, M.R. and Azevedo, S.M. Mercury methylation and bacterial activity associated to tropical phytoplankton, *Science of the Total Environment* 2006; 364(1-3): 188-99
- 6) Condon, M. and Brannen, L. Mercury elimination update, *American Journal of Nursing* 2006; 106(3): 88
- 7) Devlin, E.W. Acute toxicity, uptake and histopathology of aqueous methyl mercury to fathead minnow embryos, *Ecotoxicology* 2006; 15(1): 97-110
- 8) Dondero, F., Piacentini, L., Marsano, F., Rebelo, M., Vergani, L., Venier, P. and Viarengo, A. Gene transcription profiling in pollutant exposed mussels (*Mytilus* spp.) using a new low-density oligonucleotide microarray *Gene* 2006; 376(1): 24-36
- 9) Donkor, A.K., Bonzongo, J.C., Nartey, V.K. and Adotey, D.K. Mercury in different environmental compartments of the Pra River Basin, Ghana *Science of the Total Environment* 2006; 368(1): 164-76
- 10) Edlund, A. and Jansson, J.K. Changes in active bacterial communities before and after dredging of highly polluted Baltic Sea sediments, *Applied & Environmental Microbiology* 2006; 72(10): 6800-7

- 11) Egler, S.G., Rodrigues-Filho, S., Villas-Boas, R.C. and Beinhoff, C. Evaluation of mercury pollution in cultivated and wild plants from two small communities of the Tapajos gold mining reserve, Para State, Brazil, *Science of the Total Environment* 2006; 368(1): 424-33
- 12) Feng, X., Li, G. and Qiu, G. A preliminary study on mercury contamination to the environment from artisanal zinc smelting using indigenous methods in Hezhang County, Guizhou, China: Part 2. Mercury contaminations to soil and crop, *Science of the Total Environment* 2006; 368(1): 47-55
- 13) Finkelstein, M., Keitt, B.S., Croll, D.A., Tershy, B., Jarman, W.M., Rodriguez-Pastor, S., Anderson, D.J., Sievert, P.R. and Smith, D.R. Albatross species demonstrate regional differences in North Pacific marine contamination, *Ecological Applications* 2006; 16(2): 678-86
- 14) Flora, J.R., Hargis, R.A., O'Dowd, W.J., Karash, A., Pennline, H.W. and Vidic, R.D. The role of pressure drop and flow redistribution on modeling mercury control using sorbent injection in baghouse filters, *Journal of the Air & Waste Management Association* 2006; 56(3): 343-9
- 15) Garetano, G., Gochfeld, M. and Stern, A.H. Comparison of indoor mercury vapor in common areas of residential buildings with outdoor levels in a community where mercury is used for cultural purposes, *Environmental Health Perspectives* 2006; 114(1): 59-62
- 16) Hewitt, A.H., Cope, W.G., Kwak, T.J., Augspurger, T., Lazaro, P.R. and Shea, D. Influence of water quality and associated contaminants on survival and growth of the endangered Cape Fear shiner (*Notropis mekistocholas*), *Environmental Toxicology & Chemistry* 2006; 25(9): 2288-98
- 17) Hilson, G. Abatement of mercury pollution in the small-scale gold mining industry: restructuring the policy and research agendas, *Science of the Total Environment* 2006; 362(1-3): 1-14
- 18) Homsted, L. Talking points for mercury Florida Nurse 2006; 54(1): 2
- 19) Hylander, L.D. and Goodsite, M.E. Environmental costs of mercury pollution, *Science of the Total Environment* 2006; 368(1): 352-70
- 20) Hylander, L.D., Lindvall, A. and Gahnberg, L. High mercury emissions from dental clinics despite amalgam separators, *Science of the Total Environment* 2006; 362(1-3): 74-84

- 21) Hylander, L.D., Lindvall, A., Uhrberg, R., Gahnberg, L. and Lindh, U. Mercury recovery in situ of four different dental amalgam separators, *Science of the Total Environment* 2006; 366(1): 320-36
- 22) Hylander, L.D. and Plath, D. Microscopy and certification as tools for environmentally benign, mercury-free small-scale gold mining, *Science of the Total Environment* 2006; 368(1): 371-83
- 23) Jokstad, A. and Fan, P.L. Amalgam waste management, *International Dental Journal* 2006; 56(3): 147-53
- 24) Lambertsson, L. and Nilsson, M. Organic material: the primary control on mercury methylation and ambient methyl mercury concentrations in estuarine sediments, *Environmental Science & Technology* 2006; 40(6): 1822-9
- 25) Lavado, R., Urena, R., Martin-Skilton, R., Torreblanca, A., Del Ramo, J., Raldua, D. and Porte, C. The combined use of chemical and biochemical markers to assess water quality along the Ebro River, *Environmental Pollution* 2006; 139(2): 330-9
- 26) Lindeberg, C., Bindler, R., Renberg, I., Emteryd, O., Karlsson, E. and Anderson, N.J. Natural fluctuations of mercury and lead in Greenland lake sediments *Environmental Science & Technology* 2006; 40(1): 90-5
- 27) Mailman, M. and Bodaly, R.A. The burning question: does burning before flooding lower methyl mercury production and bioaccumulation?, *Science of the Total Environment* 2006; 368(1): 407-17
- 28) Mailman, M., Stepnuk, L., Cicek, N. and Bodaly, R.A. Strategies to lower methyl mercury concentrations in hydroelectric reservoirs and lakes: A review, *Science of the Total Environment* 2006; 368(1): 224-35
- 29) Martins, A.F., Henriques, D.M., Wilde, M.L. and Vasconcelos, T.G. Advanced oxidation processes in the treatment of trifluraline effluent *Journal of Environmental Science & Health - Part B: Pesticides, Food Contaminants, & Agricultural Wastes* 2006; 41(3): 245-52
- 30) Matsuyama, A., Yasuda, Y., Yasutake, A., Xiaojie, L., Pin, J., Li, L., Mei, L., Yumin, A. and Liya, Q. Detailed pollution map of an area highly contaminated by mercury containing wastewater from an organic chemical factory in People's Republic of China,

- 31) McCurry, J. Japan remembers Minamata, *Lancet* 2006; 367(9505): 99-100
- 32) Meij, R. and te Winkel, H. Mercury emissions from coal-fired power stations: The current state of the art in the Netherlands, *Science of the Total Environment* 2006; 368(1): 393-6
- 33) Melamed, R. and da Luz, A.B. Efficiency of industrial minerals on the removal of mercury species from liquid effluents, *Science of the Total Environment* 2006; 368(1): 403-6
- 34) Oliveira, A. and Pampulha, M.E. Effects of long-term heavy metal contamination on soil microbial characteristics, *Journal of Bioscience & Bioengineering* 2006; 102(3): 157-61
- 35) Olivero-Verbel, J., Ropero-Vega, J., Ortiz-Rivera, W., Vera-Ospina, P., Torres-Fuentes, N. and Montoya-Rodriguez, N. Air mercury levels in a pharmaceutical and chemical sciences school building, *Bulletin of Environmental Contamination & Toxicology* 2006; 76(6): 1038-43
- 36) Olivero-Verbel, J., Ropero-Vega, J., Ortiz-Rivera, W., Vera-Ospina, P., Torres-Fuentes, N. and Montoya-Rodriguez, N. Air mercury levels in a pharmaceutical and chemical sciences school building.[erratum appears in *Bull Environ Contam Toxicol.* 2006 Aug;77(2):321] , *Bulletin of Environmental Contamination & Toxicology* 2006; 76(6): 1038-43
- 37) Piao, H. and Bishop, P.L. Stabilization of mercury-containing wastes using sulfide, *Environmental Pollution* 2006; 139(3): 498-506
- 38) Quinn, M.M., Fuller, T.P., Bello, A. and Galligan, C.J. Pollution prevention--occupational safety and health in hospitals: alternatives and interventions, *Journal of Occupational & Environmental Hygiene* 2006; 3(4): 182-93; quiz D45
- 39) Senior, C.L. Oxidation of mercury across selective catalytic reduction catalysts in coal-fired power plants, *Journal of the Air & Waste Management Association* 2006; 56(1): 23-31
- 40) Sprocati, A.R., Alisi, C., Segre, L., Tasso, F., Galletti, M. and Cremisini, C. Investigating heavy metal resistance, bioaccumulation and metabolic profile of a metallophile microbial consortium native to an abandoned mine, *Science of the Total Environment* 2006; 366(2-3): 649-58

- 41) Thiagarajan, R., Gopalakrishnan, S. and Thilagam, H. Immunomodulation the marine green mussel *Perna viridis* exposed to sub-lethal concentrations of Cu and Hg, *Archives of Environmental Contamination & Toxicology* 2006; 51(3): 392-9
- 42) Tomiyasu, T., Matsuyama, A., Eguchi, T., Fuchigami, Y., Oki, K., Horvat, M., Rajar, R. and Akagi, H. Spatial variations of mercury in sediment of Minamata Bay, Japan, *Science of the Total Environment* 2006; 368(1): 283-90
- 43) Wennberg, M., Lundh, T., Bergdahl, I.A., Hallmans, G., Jansson, J.H., Stegmayr, B., Custodio, H.M. and Skerfving, S. Time trends in burdens of cadmium, lead, and mercury in the population of northern Sweden, *Environmental Research* 2006; 100(3): 330-8
- 44) Xinmin, Z., Kunli, L., Xinzhang, S., Jian'an, T. and Yilun, L. Mercury in the topsoil and dust of Beijing City, *Science of the Total Environment* 2006; 368(2-3): 713-22
- 45) Zhang, R., Wang, Y. and Gu, J.D. Identification of environmental plasmid-bearing *Vibrio* species isolated from polluted and pristine marine reserves of Hong Kong, and resistance to antibiotics and mercury, *Antonie van Leeuwenhoek* 2006; 89(3-4): 307-15
- 46) Almeida, M.D., Lacerda, L.D., Bastos, W.R. and Herrmann, J.C. Mercury loss from soils following conversion from forest to pasture in Rondonia, Western Amazon, Brazil, *Environmental Pollution* 2005; 137(2): 179-86
- 47) Almlı, B., Mwase, M., Sivertsen, T., Musonda, M.M. and Flaoyen, A. Hepatic and renal concentrations of 10 trace elements in crocodiles (*Crocodylus niloticus*) in the Kafue and Luangwa rivers in Zambia, *Science of the Total Environment* 2005; 337(1-3): 75-82
- 48) Ambrosi, A., Antiochia, R., Campanella, L., Dragone, R. and Lavagnini, I. Electrochemical determination of pharmaceuticals in spiked water samples, *Journal of Hazardous Materials* 2005; 122(3): 219-25
- 49) Amr, H.M., El-Tawila, M.M. and Ramadan, M.H. Assessment of pollution levels in fish and water of main basin, Lake Mariut, *Journal of the Egyptian Public Health Association* 2005; 80(1-2): 51-76
- 50) Arabi, M. and Alaeddini, M.A. Metal-ion-mediated oxidative stress in the gill homogenate of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): antioxidant potential of manganese, selenium, and albumin, *Biological Trace Element Research* 2005; 108(1-3): 155-68

- 51) Aronson, S.M. The dancing cats of Minamata Bay *Medicine & Health, Rhode Island* 2005; 88(7): 209
- 52) Barkay, T. and Wagner-Dobler, I. Microbial transformations of mercury: potentials, challenges, and achievements in controlling mercury toxicity in the environment , *Advances in Applied Microbiology* 2005; 57: 1-52
- 53) Bayless, D.J., Shi, L., Kremer, G., Stuart, B.J., Reynolds, J. and Caine, J. Membrane-based wet electrostatic precipitation, *Journal of the Air & Waste Management Association* 2005; 55(6): 784-91
- 54) Benhammou, A., Yaacoubi, A., Nibou, L. and Tanouti, B. Study of the removal of mercury(II) and chromium(VI) from aqueous solutions by Moroccan stevensite, *Journal of Hazardous Materials* 2005; 117(2-3): 243-9
- 55) Berthet, B., Mouneyrac, C., Perez, T. and Amiard-Triquet, C. Metallothionein concentration in sponges (*Spongia officinalis*) as a biomarker of metal contamination *Comparative, Biochemistry & Physiology* 2005; *Toxicology & Pharmacology: Cbp.* 141(3):306-13
- 56) Blais, J.M., Kimpe, L.E., McMahon, D., Keatley, B.E., Mallory, M.L., Douglas, M.S. and Smol, J.P. Arctic seabirds transport marine-derived contaminants.[see comment] , *Science* 2005; 309(5733): 445
- 57) Boenigk, J., Wiedlroither, A. and Pfandl, K. Heavy metal toxicity and bioavailability of dissolved nutrients to a bacterivorous flagellate are linked to suspended particle physical properties *Aquatic, Toxicology* 2005; 71(3): 249-59
- 58) Brown, M.E., Kowalewski, M., Neves, R.J., Cherry, D.S. and Schreiber, M.E. Freshwater mussel shells as environmental chronicles: geochemical and taphonomic signatures of mercury-related extirpations in the North Fork Holston River, Virginia , *Environmental Science & Technology* 2005; 39(6): 1455-62
- 59) Cheng, J.P., Wang, W.H., Jia, J.P., Hu, W.X., Shi, W. and Lin, X.Y. Effects of mercury contaminated rice from typical chemical plant area in China on nitric oxide changes and c-fos expression of rats brain, *Journal of Environmental Sciences (China)* 2005; 17(2): 177-80
- 60) Cheng, J.P., Wang, W.H., Qu, L.Y., Jia, J.P., Zheng, M., Ji, X.L. and Yuan, T. Rice

from mercury contaminated areas in Guizhou Province induces c-jun expression in rat brain, *Biomedical & Environmental Sciences* 2005; 18(2): 96-102

- 61) Clouse, R. Mercury use in health care: an occupational and public health hazard , *American Journal of Nursing* 2005; 105(9): 104
- 62) Diaz-Somoano, M., Unterberger, S. and Hein, K.R. Using Wet-FGD systems for mercury removal, *Journal of Environmental Monitoring* 2005; 7(9): 906-9
- 63) Dobesova, K., Apt, J. and Lave, L.B. Are renewables portfolio standards cost-effective emission abatement policy? [see comment], *Environmental Science & Technology* 2005; 39(22): 8578-83
- 64) Dorea, J.G. Is fish the foodchain end point for human methylmercury contamination?[comment] *International Journal of Circumpolar Health* 2005; 64(4): 301-2
- 65) Dua, A. and Gupta, N. Mercury toxicology as assessed through fish scales, *Bulletin of Environmental Contamination & Toxicology* 2005; 74(6): 1105-10
- 66) Dusek, L., Svobodova, Z., Janouskova, D., Vykusova, B., Jarkovsky, J., Smid, R. and Pavlis, P. Bioaccumulation of mercury in muscle tissue of fish in the Elbe River (Czech Republic): multispecies monitoring study 1991-1996 *Ecotoxicology & Environmental Safety* 2005; 61(2): 256-67
- 67) Emmanuel, E., Perrodin, Y., Keck, G., Blanchard, J.M. and Vermande, P. Ecotoxicological risk assessment of hospital wastewater: a proposed framework for raw effluents discharging into urban sewer network *Journal of Hazardous Materials* 2005; 117(1): 1-11
- 68) Farghaly, O.A. and Ghandour, M.A. Square-wave stripping voltammetry for direct determination of eight heavy metals in soil and indoor-airborne particulate matter , *Environmental Research* 2005; 97(3): 229-35
- 69) Fearnside, P.M. Brazil's Samuel Dam: lessons for hydroelectric development policy and the environment in Amazonia, *Environmental Management* 2005; 35(1): 1-19
- 70) Ferber, D. Environmental science. Sperm whales bear testimony to worldwide pollution *Science* 2005; 309(5738): 1166

- 71) Freitas, M.C., Farinha, M.M., Ventura, M.G., Almeida, S.M., Reis, M.A. and Pacheco, A.M. Gravimetric and chemical features of airborne PM 10 AND PM 2.5 in mainland Portugal *Environmental Monitoring & Assessment* 2005; 109(1-3): 81-95
- 72) Fulladosa, E., Murat, J.C., Martinez, M. and Villaescusa, I. Patterns of metals and arsenic poisoning in *Vibrio fischeri* bacteria *Chemosphere* 2005; 60(1): 43-8
- 73) Gayer, T. and Hahn, R.W. Regulating mercury: what's at stake?[see comment] *Science* 2005; 309(5732): 244-5
- 74) Glorennec, P., Zmirou, D. and Bard, D. Public health benefits of compliance with current E.U. emissions standards for municipal waste incinerators: a health risk assessment with the CalTox multimedia exposure model *Environment International* 2005; 31(5): 693-701
- 75) Han, Z., Hu, X. and Hu, Z. [Phytoremediation of mercury and cadmium polluted wetland by *Arundo donax*], *Yingyong Shengtai Xuebao* 2005; 16(5): 945-50
- 76) Hansen, J.C. and Gilman, A.P. Exposure of Arctic populations to methylmercury from consumption of marine food: an updated risk-benefit assessment.[see comment], *International Journal of Circumpolar Health* 2005; 64(2): 121-36
- 77) Harada, M., Fujino, T., Oorui, T., Nakachi, S., Nou, T., Kizaki, T., Hitomi, Y., Nakano, N. and Ohno, H. Followup study of mercury pollution in indigenous tribe reservations in the Province of Ontario, Canada, 1975-2002, *Bulletin of Environmental Contamination & Toxicology* 2005; 74(4): 689-97
- 78) He, Z.L., Yang, X.E. and Stoffella, P.J. Trace elements in agroecosystems and impacts on the environment, *Journal of Trace Elements in Medicine & Biology* 2005; 19(2-3): 125-40
- 79) Jang, M., Hong, S.M. and Park, J.K. Characterization and recovery of mercury from spent fluorescent lamps, *Waste Management* 2005; 25(1): 5-14
- 80) Kramer, U. Phytoremediation: novel approaches to cleaning up polluted soils, *Current Opinion in Biotechnology* 2005; 16(2): 133-41
- 81) Kuehn, B.M. Medical groups sue EPA over mercury rule, *JAMA* 2005; 294(4): 415-6
- 82) Limbong, D., Kumampung, J., Ayhuan, D., Arai, T. and Miyazaki, N. Mercury pollution related to artisanal gold mining in north Sulawesi Island, Indonesia *Bulletin of Environmental Contamination & Toxicology* 2005; 75(5): 989-96

- 83) Lipfert, F., Morris, S., Sullivan, T., Moskowitz, P. and Renninger, S. Methylmercury, fish consumption, and the precautionary principle, *Journal of the Air & Waste Management Association* 2005; 55(4): 388-98
- 84) Meagher, R.B. and Heaton, A.C. Strategies for the engineered phytoremediation of toxic element pollution: mercury and arsenic, *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology* 2005; 32(11-12): 502-13
- 85) Morandi, L. and Smith, J. Staying ahead of the feds: EPA proposes cap-and-trade to cut back on mercury emissions, but many states think they have a quicker, better solution, *State Legislatures* 2005; 31(6): 14-7
- 86) Morrissey, C.A., Bendell-Young, L.I. and Elliott, J.E. Assessing trace-metal exposure to american dippers in mountain streams of southwestern British Columbia, Canada, *Environmental Toxicology & Chemistry* 2005; 24(4): 836-45
- 87) Needham, L.L., Barr, D.B., Caudill, S.P., Pirkle, J.L., Turner, W.E., Osterloh, J., Jones, R.L. and Sampson, E.J. Concentrations of environmental chemicals associated with neurodevelopmental effects in U.S. population, *Neurotoxicology* 2005; 26(4): 531-45
- 88) Niksa, S. and Fujiwara, N. A predictive mechanism for mercury oxidation on selective catalytic reduction catalysts under coal-derived flue gas, *Journal of the Air & Waste Management Association* 2005; 55(12): 1866-75
- 89) Niksa, S. and Fujiwara, N. The impact of wet flue gas desulfurization scrubbing on mercury emissions from coal-fired power stations, *Journal of the Air & Waste Management Association* 2005; 55(7): 970-7
- 90) Niksa, S. and Fujiwara, N. Predicting extents of mercury oxidation in coal-derived flue gases, *Journal of the Air & Waste Management Association* 2005; 55(7): 930-9
- 91) O'Driscoll, N.J., Rencz, A. and Lean, D.R. The biogeochemistry and fate of mercury in the environment, *Metal Ions in Biological Systems* 2005; 43: 221-38
- 92) Olson, E.S., Crocker, C.R., Benson, S.A., Pavlish, J.H. and Holmes, M.J. Surface compositions of carbon sorbents exposed to simulated low-rank coal flue gases, *Journal of the Air & Waste Management Association* 2005; 55(6): 747-54

- 93) Outridge, P.M., Hobson, K.A. and Savelle, J.M. Changes in mercury and cadmium concentrations and the feeding behaviour of beluga (*Delphinapterus leucas*) near Somerset Island, Canada, during the 20th century, *Science of the Total Environment* 2005; 350(1-3): 106-18
- 94) Papp, A., Pecze, L. and Vezer, T. Acute effects of lead, mercury and manganese on the central and peripheral nervous system in rats in combination with alcohol exposure, *Arhiv Za Higijenu Rada i Toksikologiju* 2005; 56(3): 241-8
- 95) Pesek, J., Bencko, V., Sykorova, I., Vasicek, M., Michna, O. and Martinek, K. Some trace elements in coal of the Czech Republic, environment and health protection implications, *Central European Journal of Public Health* 2005; 13(3): 153-8
- 96) Porto, J.I., Araujo, C.S. and Feldberg, E. Mutagenic effects of mercury pollution as revealed by micronucleus test on three Amazonian fish species, *Environmental Research* 2005; 97(3): 287-92
- 97) Prokopowicz, A. and Mniszek, W. Mercury vapor determination in hospitals, *Environmental Monitoring & Assessment* 2005; 104(1-3): 147-54
- 98) Pyszel, A., Wrobel, T., Szuba, A. and Andrzejak, R. [Effect of metals, benzene, pesticides and ethylene oxide on the haematopoietic system], *Medycyna Pracy* 2005; 56(3): 249-55
- 99) Rank, J., Jensen, K. and Jespersen, P.H. Monitoring DNA damage in indigenous blue mussels (*Mytilus edulis*) sampled from coastal sites in Denmark, *Mutation Research* 2005; 585(1-2): 33-42
- 100) Renner, R. Mapping mercury *Scientific American* 2005; 293(3): 20
- 101) Sarr, M., Kane, A.W., Toure, B., Faye, B., Faye, D. and Ndoye, N.N. [Risk behavior associated with the manipulation of dental amalgam in Senegall], *Odonto-Stomatologie Tropicale* 2005; 28(109): 23-7
- 102) Sexauer Gustin, M., Saito, L. and Peacock, M. Anthropogenic impacts on mercury concentrations and nitrogen and carbon isotope ratios in fish muscle tissue of the Truckee River watershed, Nevada, USA, *Science of the Total Environment* 2005; 347(1-3): 282-94
- 103) Shanley, J.B., Kamman, N.C., Clair, T.A. and Chalmers, A. Physical controls on total and methylmercury concentrations in streams and lakes of the northeastern USA

Ecotoxicology 2005; 14(1-2): 125-34

- 104) Shi, J.B., Liang, L.N., Jiang, G.B. and Jin, X.L. The speciation and bioavailability of mercury in sediments of Haihe River, China Environment International 2005; 31(3): 357-65
- 105) Smith, C.M. and Trip, L.J. Mercury policy and science in northeastern North America: the Mercury Action Plan of the New England Governors and Eastern Canadian Premiers, Ecotoxicology 2005; 14(1-2): 19-35
- 106) Sobanska, M.A. Wild boar hair (*Sus scrofa*) as a non-invasive indicator of mercury pollution, Science of the Total Environment 2005; 339(1-3): 81-8
- 107) Spiegel, S.J., Yassi, A., Spiegel, J.M. and Veiga, M.M. Reducing mercury and responding to the global gold rush, Lancet 2005; 366(9503): 2070-2
- 108) Steinnes, E. and Sjobakk, T.E. Order-of-magnitude increase of Hg in Norwegian peat profiles since the outset of industrial activity in Europe, Environmental Pollution 2005; 137(2): 365-70
- 109) Stokstad, E. Toxic air pollutants. Inspector general blasts EPA mercury analysis, Science 2005; 307(5711): 829-31
- 110) Storelli, M.M. and Marcotrigiano, G.O. Bioindicator organisms: heavy metal pollution evaluation in the Ionian Sea (Mediterranean Sea--Italy) Environmental Monitoring & Assessment 2005; 102(1-3): 159-66
- 111) Tack, F.M., Vanhaesebroeck, T., Verloo, M.G., Van Rompaey, K. and Van Ranst, E. Mercury baseline levels in Flemish soils (Belgium) , Environmental Pollution 2005; 134(1): 173-9
- 112) Torrente, M., Colomina, M.T. and Domingo, J.L. Metal concentrations in hair and cognitive assessment in an adolescent population, Biological Trace Element Research 2005; 104(3): 215-21
- 113) Trasande, L., Landrigan, P.J. and Schechter, C. Public health and economic consequences of methyl mercury toxicity to the developing brain, Environmental Health Perspectives 2005; 113(5): 590-6
- 114) Trasande, L., Landrigan, P.J. and Schechter, C. Public health and economic consequences

of methyl mercury toxicity to the developing brain.[see comment], *Environmental Health Perspectives* 2005; 113(5): 590-6

115) Waits, A., Hartzell, E. and Harten, T. Analytical performance criteria. The U.S. Environmental Protection Agency Environmental Technology Verification Program--an overview *Journal of Occupational & Environmental Hygiene* 2005; 2(11): D87-90

116) Wang, L.G., Chen, C.H. and Kolker, K.H. Vapor-phase elemental mercury adsorption by residual carbon separated from fly ash, *Journal of Environmental Sciences (China)* 2005; 17(3): 518-20

117) Webb, J. Use of the ecosystem approach to population health: the case of mercury contamination in aquatic environments and riparian populations, Andean Amazon, Napo River Valley, Ecuador, *Canadian Journal of Public Health* 2005; *Revue Canadienne de Sante Publique*. 96(1): 44-6

118) Weiss, J. Approaches to reducing mercury in North America, *Ecotoxicology* 2005; 14(1-2): 15-7

119) Yuan, C.S., Lin, H.Y., Wu, C.H. and Liu, M.H. Partition and size distribution of heavy metals in the flue gas from municipal solid waste incinerators in Taiwan, *Chemosphere* 2005; 59(1): 135-45

120) Zou, F., Yang, Q., Li, Y. and Cui, K. [Mercury concentration and its distribution in *Nycticorax nycticorax* and Chinese *Ardeola bacchus* fledglings at Huangpu District of Guangzhou City, China], *Yingyong Shengtai Xuebao* 2005; 16(2): 390-2

(mercury or methylmercury) & (infant/infants/fetus)

- 1) Anonymous Mercury in tuna: new safety concerns Consumer Reports 2006; 71(7): 20-1
- 2) Clements, C.J. and McIntyre, P.B. When science is not enough - a risk/benefit profile of thiomersal-containing vaccines, Expert Opinion on Drug Safety 2006; 5(1): 17-29
- 3) Damiano, A.E., Zotta, E. and Ibarra, C. Functional and molecular expression of AQP9 channel and UT-A transporter in normal and preeclamptic human placentas Placenta 2006; 27(11-12): 1073-81
- 4) Geier, D.A. and Geier, M.R. An evaluation of the effects of thimerosal on neurodevelopmental disorders reported following DTP and Hib vaccines in comparison to DTPH vaccine in the United States, Journal of Toxicology & Environmental Health Part A 2006; 69(15): 1481-95
- 5) Gliori, G., Imm, P., Anderson, H.A. and Knobeloch, L. Fish consumption and advisory awareness among expectant women, WMJ 2006; 105(2): 41-4
- 6) Innis, S.M., Palaty, J., Vaghri, Z. and Lockitch, G. Increased levels of mercury associated with high fish intakes among children from Vancouver, Canada.[see comment], Journal of Pediatrics 2006; 148(6): 759-63
- 7) Jacobson, J.L. and Jacobson, S.W. Risks to child health from methylmercury exposure in immigrant populations.[comment], Journal of Pediatrics 2006; 148(6): 716-8
- 8) Morrissey, M.T. The good, the bad, and the ugly: weighing the risks and benefits of seafood consumption, Nutrition & Health 2006; 18(2): 193-7
- 9) Park, S. and Johnson, M.A. Awareness of fish advisories and mercury exposure in women of childbearing age, Nutrition Reviews 2006; 64(5 Pt 1): 250-6
- 10) Rojas, M., Seijas, D., Agreda, O. and Rodriguez, M. Biological monitoring of mercury exposure in individuals referred to a toxicological center in Venezuela, Science of the Total Environment 2006; 354(2-3): 278-85
- 11) Saint-Amour, D., Roy, M.S., Bastien, C., Ayotte, P., Dewailly, E., Despres, C., Gingras, S. and Muckle, G. Alterations of visual evoked potentials in preschool Inuit children exposed to methylmercury and polychlorinated biphenyls from a marine diet, Neurotoxicology

2006; 27(4): 567-78

- 12) Sato, R.L., Li, G.G. and Shaha, S. Antepartum seafood consumption and mercury levels in newborn cord blood America, *Journal of Obstetrics & Gynecology* 2006; 194(6): 1683-8
- 13) Spurgeon, A. Prenatal methylmercury exposure and developmental outcomes: review of the evidence and discussion of future directions, *Environmental Health Perspectives* 2006; 114(2): 307-12
- 14) Trasande, L., Schechter, C.B., Haynes, K.A. and Landrigan, P.J. Mental retardation and prenatal methylmercury toxicity, *American Journal of Industrial Medicine* 2006; 49(3): 153-8
- 15) van Wijngaarden, E., Beck, C., Shamlaye, C.F., Cernichiari, E., Davidson, P.W., Myers, G.J. and Clarkson, T.W. Benchmark concentrations for methyl mercury obtained from the 9-year follow-up of the Seychelles Child Development Study, *Neurotoxicology* 2006; 27(5): 702-9
- 16) Vigeh, M., Yokoyama, K., Ramezanzadeh, F., Dahaghin, M., Sakai, T., Morita, Y., Kitamura, F., Sato, H. and Kobayashi, Y. Lead and other trace metals in preeclampsia: a case-control study in Tehran, Iran, *Environmental Research* 2006; 100(2): 268-75
- 17) Winker, R. and Rudiger, H.W. Reproductive toxicology in occupational settings: an update *International Archives of Occupational & Environmental Health* 2006; 79(1): 1-10
- 18) Agusa, T., Kunito, T., Iwata, H., Monirith, I., Tana, T.S., Subramanian, A. and Tanabe, S. Mercury contamination in human hair and fish from Cambodia: levels, specific accumulation and risk assessment, *Environmental Pollution* 2005; 134(1): 79-86
- 19) Anonymous National medical and public health groups sue EPA to prevent future mercury exposure, *New Jersey Nurse* 2005; 35(4): 5
- 20) Bigham, M. and Copes, R. Thiomersal in vaccines: balancing the risk of adverse effects with the risk of vaccine-preventable disease, *Drug Safety* 2005; 28(2): 89-101
- 21) Bjornberg, K.A., Vahter, M., Berglund, B., Niklasson, B., Blennow, M. and Sandborgh-Englund, G. Transport of methylmercury and inorganic mercury to the fetus and breast-fed infant, *Environmental Health Perspectives* 2005; 113(10): 1381-5
- 22) Bjornberg, K.A., Vahter, M., Berglund, B., Niklasson, B., Blennow, M. and

- Sandborgh-Englund, G. Transport of methylmercury and inorganic mercury to the fetus and breast-fed infant.[see comment], *Environmental Health Perspectives* 2005; 113(10): 1381-5
- 23) Bjornberg, K.A., Vahter, M., Grawe, K.P. and Berglund, M. Methyl mercury exposure in Swedish women with high fish consumption, *Science of the Total Environment* 2005; 341(1-3): 45-52
- 24) Boo, N.Y. and Selvarani, S. Effectiveness of a simple heated water-filled mattress for the prevention and treatment of neonatal hypothermia in the labour room, *Singapore Medical Journal* 2005; 46(8): 387-91
- 25) Booth, S. and Zeller, D. Mercury, food webs, and marine mammals: implications of diet and climate change for human health, *Environmental Health Perspectives* 2005; 113(5): 521-6
- 26) Bouzan, C., Cohen, J.T., Connor, W.E., Kris-Etherton, P.M., Gray, G.M., Konig, A., Lawrence, R.S., Savitz, D.A. and Teutsch, S.M. A quantitative analysis of fish consumption and stroke risk.[see comment], *American Journal of Preventive Medicine* 2005; 29(4): 347-52
- 27) Burbacher, T.M., Shen, D.D., Liberato, N., Grant, K.S., Cernichiari, E. and Clarkson, T. Comparison of blood and brain mercury levels in infant monkeys exposed to methylmercury or vaccines containing thimerosal, *Environmental Health Perspectives* 2005; 113(8): 1015-21
- 28) Burk, R.F. and Hill, K.E. Selenoprotein P: an extracellular protein with unique physical characteristics and a role in selenium homeostasis, *Annual Review of Nutrition* 2005; 25: 215-35
- 29) Cohen, J.T., Bellinger, D.C., Connor, W.E., Kris-Etherton, P.M., Lawrence, R.S., Savitz, D.A., Shaywitz, B.A., Teutsch, S.M. and Gray, G.M. A quantitative risk-benefit analysis of changes in population fish consumption.[see comment], *American Journal of Preventive Medicine* 2005; 29(4): 325-34
- 30) Cohen, J.T., Bellinger, D.C., Connor, W.E. and Shaywitz, B.A. A quantitative analysis of prenatal intake of n-3 polyunsaturated fatty acids and cognitive development.[see comment], *American Journal of Preventive Medicine* 2005; 29(4): 366-74
- 31) Cohen, J.T., Bellinger, D.C. and Shaywitz, B.A. A quantitative analysis of prenatal

- methyl mercury exposure and cognitive development.[see comment], *American Journal of Preventive Medicine* 2005; 29(4): 353-65
- 32) Counter, S.A., Buchanan, L.H. and Ortega, F. Mercury levels in urine and hair of children in an Andean gold-mining settlement, *International Journal of Occupational & Environmental Health* 2005; 11(2): 132-7
- 33) da Costa, S.L., Malm, O. and Dorea, J.G. Breast-milk mercury concentrations and amalgam surface in mothers from Brasilia, Brazil, *Biological Trace Element Research* 2005; 106(2): 145-51
- 34) Edwards, J.R., Marty, M.S. and Atchison, W.D. Comparative sensitivity of rat cerebellar neurons to dysregulation of divalent cation homeostasis and cytotoxicity caused by methylmercury, *Toxicology & Applied Pharmacology* 2005; 208(3): 222-32
- 35) Fayez, I., Paiva, M., Thompson, M., Verjee, Z. and Koren, G. Toxicokinetics of mercury elimination by succimer in twin toddlers, *Paediatric Drugs* 2005; 7(6): 397-400
- 36) Fernandez Vozmediano, J.M. and Armario Hita, J.C. Allergic contact dermatitis in children, *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology* 2005; 19(1): 42-6
- 37) Gaynor, J.W., Kuypers, M., van Rossem, M., Wernovsky, G., Marino, B.S., Tabbutt, S., Nicolson, S.C. and Spray, T.L. Haemodynamic changes during modified ultrafiltration immediately following the first stage of the Norwood reconstruction *Cardiology in the Young* 2005; 15(1): 4-7
- 38) Geier, D.A. and Geier, M.R. A two-phased population epidemiological study of the safety of thimerosal-containing vaccines: a follow-up analysis, *Medical Science Monitor* 2005; 11(4): CR160-70
- 39) Grandjean, P., Budtz-Jorgensen, E., Jorgensen, P.J. and Weihe, P. Umbilical cord mercury concentration as biomarker of prenatal exposure to methylmercury, *Environmental Health Perspectives* 2005; 113(7): 905-8
- 40) Halder, A., Patra, M. and De, M. Evaluation of mercury toxicity by some cytological indices in leucocyte cultures, *Indian Journal of Experimental Biology* 2005; 43(8): 737-9
- 41) Harada, M., Fujino, T., Oorui, T., Nakachi, S., Nou, T., Kizaki, T., Hitomi, Y., Nakano, N. and Ohno, H. Followup study of mercury pollution in indigenous tribe reservations in the

Province of Ontario, Canada, 1975-2002, *Bulletin of Environmental Contamination & Toxicology* 2005; 74(4): 689-97

- 42) Hataguchi, Y., Tai, H., Nakajima, H. and Kimata, H. Drinking deep-sea water restores mineral imbalance in atopic eczema/dermatitis syndrome, *European Journal of Clinical Nutrition* 2005; 59(9): 1093-6
- 43) Hujoel, P.P., Lydon-Rochelle, M., Bollen, A.M., Woods, J.S., Geurtsen, W. and del Aguila, M.A. Mercury exposure from dental filling placement during pregnancy and low birth weight risk, *American Journal of Epidemiology* 2005; 161(8): 734-40
- 44) Humphrey, M.L., Cole, M.P., Pendergrass, J.C. and Kinningham, K.K. Mitochondrial mediated thimerosal-induced apoptosis in a human neuroblastoma cell line (SK-N-SH), *Neurotoxicology* 2005; 26(3): 407-16
- 45) James, S.J., Slikker, W., 3rd, Melnyk, S., New, E., Pogribna, M. and Jernigan, S. Thimerosal neurotoxicity is associated with glutathione depletion: protection with glutathione precursors, *Neurotoxicology* 2005; 26(1): 1-8
- 46) Jensen, T.K., Grandjean, P., Jorgensen, E.B., White, R.F., Debes, F. and Weihe, P. Effects of breast feeding on neuropsychological development in a community with methylmercury exposure from seafood, *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 2005; 15(5): 423-30
- 47) Konig, A., Bouzan, C., Cohen, J.T., Connor, W.E., Kris-Etherton, P.M., Gray, G.M., Lawrence, R.S., Savitz, D.A. and Teutsch, S.M. A quantitative analysis of fish consumption and coronary heart disease mortality.[see comment], *American Journal of Preventive Medicine* 2005; 29(4): 335-46
- 48) LaKind, J.S., Brent, R.L., Dourson, M.L., Kacew, S., Koren, G., Sonawane, B., Tarzian, A.J. and Uhl, K. Human milk biomonitoring data: interpretation and risk assessment issues, *Journal of Toxicology & Environmental Health Part A* 2005; 68(20): 1713-69
- 49) Luglie, P.F., Campus, G., Chessa, G., Spano, G., Capobianco, G., Fadda, G.M. and Dessole, S. Effect of amalgam fillings on the mercury concentration in human amniotic fluid, *Archives of Gynecology & Obstetrics* 2005; 271(2): 138-42
- 50) Mahaffey, K.R. Mercury exposure: medical and public health issues, *Transactions of the American Clinical & Climatological Association* 2005; 116: 127-53; discussion 153-4

- 51) Miller, M.A., Coon, T.P., Greethong, J. and Levy, P. Medicinal mercury presents as appendicitis, *Journal of Emergency Medicine* 2005; 28(2): 217
- 52) Mir, T.S., Falkenberg, J., Friedrich, B., Gottschalk, U., Le, T.P., Laer, S. and Weil, J. Levels of brain natriuretic peptide in children with right ventricular overload due to congenital cardiac disease, *Cardiology in the Young* 2005; 15(4): 396-401
- 53) Mohan, S., Tiller, M., van der Voet, G. and Kanhai, H. Mercury exposure of mothers and newborns in Surinam: a pilot study *Clinical Toxicology: The Official Journal of the American Academy of Clinical Toxicology & European Association of Poisons Centres & Clinical Toxicologists* 2005; 43(2): 101-4
- 54) Mutter, J., Naumann, J., Walach, H. and Daschner, F. [Amalgam risk assessment with coverage of references up to 2005] , *Gesundheitswesen* 2005; 67(3): 204-16
- 55) Mutter, J., Naumann, J., Walach, H. and Daschner, F. [Amalgam risk assessment with coverage of references up to 2005].[see comment] , *Gesundheitswesen* 2005; 67(3): 204-16
- 56) Needham, L.L., Barr, D.B., Caudill, S.P., Pirkle, J.L., Turner, W.E., Osterloh, J., Jones, R.L. and Sampson, E.J. Concentrations of environmental chemicals associated with neurodevelopmental effects in U.S. population, *Neurotoxicology* 2005; 26(4): 531-45
- 57) Oh, R. Practical applications of fish oil (Omega-3 fatty acids) in primary care.[see comment], *Journal of the American Board of Family Practice* 2005; 18(1): 28-36
- 58) Ohm, J. Mercury rising: warnings in pregnancy & infancy *Midwifery Today with International Midwife* 2005; (74): 46-7
- 59) Oken, E., Wright, R.O., Kleinman, K.P., Bellinger, D., Amarasiriwardena, C.J., Hu, H., Rich-Edwards, J.W. and Gillman, M.W. Maternal fish consumption, hair mercury, and infant cognition in a U.S. Cohort, *Environmental Health Perspectives* 2005; 113(10): 1376-80
- 60) Ozkaynak, H., Whyatt, R.M., Needham, L.L., Akland, G. and Quackenboss, J. Exposure assessment implications for the design and implementation of the National Children's Study, *Environmental Health Perspectives* 2005; 113(8): 1108-15
- 61) Schaarschmidt, K., Strauss, J., Kolberg-Schwerdt, A., Lempe, M., Schlesinger, F. and Jaeschke, U. Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia by inflation-assisted bowel reduction, in a resuscitated neonate: a better access? , *Pediatric*

Surgery International 2005; 21(10): 806-8

- 62) Seidenari, S., Giusti, F., Pepe, P. and Mantovani, L. Contact sensitization in 1094 children undergoing patch testing over a 7-year period, *Pediatric Dermatology* 2005; 22(1): 1-5
- 63) Sharma, R. and Pervez, S. Toxic metals status in human blood and breast milk samples in an integrated steel plant environment in Central India, *Environmental Geochemistry & Health* 2005; 27(1): 39-45
- 64) Ursinyova, M. and Masanova, V. Cadmium, lead and mercury in human milk from Slovakia, *Food Additives & Contaminants* 2005; 22(6): 579-89
- 65) Van den Bruel, A., Aertgeerts, B., De Boeck, C. and Buntinx, F. Measuring the body temperature: how accurate is the Tempa Dot? , *Technology & Health Care* 2005; 13(2): 97-106
- 66) Van Oostdam, J., Donaldson, S.G., Feeley, M., Arnold, D., Ayotte, P., Bondy, G., Chan, L., Dewailly, E., Furgal, C.M., Kuhnlein, H., Loring, E., Muckle, G., Myles, E., Receveur, O., Tracy, B., Gill, U. and Kalhok, S. Human health implications of environmental contaminants in Arctic Canada: A review, *Science of the Total Environment* 2005; 351-352: 165-246
- 67) Wilhelm, M., Wittsiepe, J., Schrey, P., Hilbig, A. and Kersting, M. Consumption of homegrown products does not increase dietary intake of arsenic, cadmium, lead, and mercury by young children living in an industrialized area of Germany, *Science of the Total Environment* 2005; 343(1-3): 61-70

(mercury or methylmercury) & Cardiovascular

- 1) Fillion, M., Mergler, D., Sousa Passos, C.J., Larribe, F., Lemire, M. and Guimaraes, J.R.
A preliminary study of mercury exposure and blood pressure in the Brazilian Amazon Environmental Health: A Global Access Science Source 2006; 5: 29
- 2) Levenson, C.W. and Axelrad, D.M. Too much of a good thing? Update on fish consumption and mercury exposure, Nutrition Reviews 2006; 64(3): 139-45
- 3) Mozaffarian, D. and Rimm, E.B. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits, JAMA 2006; 296(15): 1885-99
- 4) Muran, P.J. Mercury elimination with oral DMPS, DMSA, vitamin C, and glutathione: an observational clinical review, Alternative Therapies in Health & Medicine 2006; 12(3): 70-5
- 5) Arnold, S.M., Lynn, T.V., Verbrugge, L.A. and Middaugh, J.P. Human biomonitoring to optimize fish consumption advice: reducing uncertainty when evaluating benefits and risks.[see comment] , American Journal of Public Health 2005; 95(3): 393-7
- 6) de Toledo, R.A., Castilho, M. and Mazo, L.H. Determination of dipyrindamole in pharmaceutical preparations using square wave voltammetry, Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis 2005; 36(5): 1113-7
- 7) Diaz Martin, J.J., Malaga Dieguez, I., Arguelles Luis, J., Dieguez Junquera, M.A., Vijande Vazquez, M. and Malaga Guerrero, S. [Clustering of cardiovascular risk factors in obese offspring of parents with essential hypertension] , Anales de Pediatria 2005; 63(3): 238-43
- 8) Dorea, J.G., de Souza, J.R., Rodrigues, P., Ferrari, I. and Barbosa, A.C. Hair mercury (signature of fish consumption) and cardiovascular risk in Munduruku and Kayabi Indians of Amazonia, Environmental Research 2005; 97(2): 209-19
- 9) Gochfeld, M. and Burger, J. Good fish/bad fish: a composite benefit-risk by dose curve, Neurotoxicology 2005; 26(4): 511-20
- 10) Graf, C., Rost, S.V., Koch, B., Heinen, S., Falkowski, G., Dordel, S., Bjarnason-Wehrens, B., Sreeram, N., Brockmeier, K., Christ, H. and Predel, H.G. Data from the StEP TWO programme showing the effect on blood pressure and different parameters for obesity in overweight and obese primary school children, Cardiology in the Young 2005;

15(3): 291-8

- 11) Hansen, J.C. and Gilman, A.P. Exposure of Arctic populations to methylmercury from consumption of marine food: an updated risk-benefit assessment.[see comment], *International Journal of Circumpolar Health* 2005; 64(2): 121-36
- 12) Jafar, T.H., Islam, M., Poulter, N., Hatcher, J., Schmid, C.H., Levey, A.S. and Chaturvedi, N. Children in South Asia have higher body mass-adjusted blood pressure levels than white children in the United States: a comparative study, *Circulation* 2005; 111(10): 1291-7
- 13) Kim, D.S., Lee, E.H., Yu, S.D., Cha, J.H. and Ahn, S.C. [Heavy metal as risk factor of cardiovascular disease--an analysis of blood lead and urinary mercury], *Journal of Preventive Medicine & Public Health / Yebang Uihakhoe Chi* 2005; 38(4): 401-7
- 14) Melanson, S.F., Lewandrowski, E.L., Flood, J.G. and Lewandrowski, K.B. Measurement of organochlorines in commercial over-the-counter fish oil preparations: implications for dietary and therapeutic recommendations for omega-3 fatty acids and a review of the literature, *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2005; 129(1): 74-7
- 15) Mugellini, A., Rinaldi, A., Zoppi, A., Lazzari, P., Fogari, E., Corradi, L. and Fogari, R. Effect of manidipine as compared to atenolol on platelet aggregation in elderly patients with isolated systolic hypertension and type II diabetes mellitus, *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2005; 45(4): 310-3
- 16) Myers, M.G., Tobe, S.W., McKay, D.W., Bolli, P., Hemmelgarn, B.R., McAlister, F.A. and Canadian Hypertension Education, P. New algorithm for the diagnosis of hypertension, *American Journal of Hypertension* 2005; 18(10): 1369-74
- 17) Oh, R. Practical applications of fish oil (Omega-3 fatty acids) in primary care.[see comment] , *Journal of the American Board of Family Practice* 2005; 18(1): 28-36
- 18) Pedersen, E.B., Jorgensen, M.E., Pedersen, M.B., Siggaard, C., Sorensen, T.B., Mulvad, G., Hansen, J.C., Asmund, G. and Skjoldborg, H. Relationship between mercury in blood and 24-h ambulatory blood pressure in Greenlanders and Danes, *American Journal of Hypertension* 2005; 18(5 Pt 1): 612-8
- 19) Pickering, T.G., Hall, J.E., Appel, L.J., Falkner, B.E., Graves, J., Hill, M.N., Jones, D.W., Kurtz, T., Sheps, S.G. and Roccella, E.J. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement

in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure, *Research Circulation* 2005; 111(5): 697-716

- 20) Pickering, T.G., Hall, J.E., Appel, L.J., Falkner, B.E., Graves, J., Hill, M.N., Jones, D.W., Kurtz, T., Sheps, S.G., Roccella, E.J., Subcommittee of, P. and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure, R. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research.[see comment] , *Hypertension* 2005; 45(1): 142-61

- 21) Stern, A.H. A review of the studies of the cardiovascular health effects of methylmercury with consideration of their suitability for risk assessment *Environmental Research* 2005; 98(1): 133-42

- 22) Van Oostdam, J., Donaldson, S.G., Feeley, M., Arnold, D., Ayotte, P., Bondy, G., Chan, L., Dewailly, E., Furgal, C.M., Kuhnlein, H., Loring, E., Muckle, G., Myles, E., Receveur, O., Tracy, B., Gill, U. and Kalhok, S. Human health implications of environmental contaminants in Arctic Canada: A review, *Science of the Total Environment* 2005; 351-352: 165-246

- 23) Virtanen, J.K., Voutilainen, S., Rissanen, T.H., Mursu, J., Tuomainen, T.P., Korhonen, M.J., Valkonen, V.P., Seppanen, K., Laukkanen, J.A. and Salonen, J.T. Mercury, fish oils, and risk of acute coronary events and cardiovascular disease, coronary heart disease, and all-cause mortality in men in eastern Finland *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology* 2005; 25(1): 228-33

- 24) Weil, M., Bressler, J., Parsons, P., Bolla, K., Glass, T. and Schwartz, B. Blood mercury levels and neurobehavioral function.[see comment] , *JAMA* 2005; 293(15): 1875-82