

メチル水銀ばく露による健康被害に関する国際的レビュー

有村公良（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学准教授）

研究要旨

2007年に「メチル水銀曝露による健康被害」に関して、国際的な雑誌に報告された文献のレビューを行った。2007年には、国際的なメチル水銀曝露による健康被害の新たな報告はなかった。2006年に行われたFAO/WHO Expert Committeeの会議での、改訂PTWI (provisional tolerable weekly intake)が2007年に報告され、今後各国でのリスク管理に影響を及ぼすと考えられた。妊娠時の魚食による胎児の神経発達に対する低濃度水銀の影響については、本年度も議論が行われた。一方ALSPAC studyでは、米国が2004年に発表した妊婦の340g/週末満の魚食制限は逆に、その子供の生後6ヶ月から8年の発達、行動、認知機能に悪影響を与える可能性があることが報告された。メチル水銀の神経系以外の血管系、腎、性染色体への影響および発癌作用に関する報告があった。また胎児性水俣病患者の現状およびメチル水銀中毒治療薬としてのキレート剤の問題点、今後の展望の報告が見られた。

キーワード：メチル水銀、健康被害、文献レビュー、水銀、水俣病

研究協力者

中川正法（京都府立医科大学教授）

高橋均（新潟大学脳研究所教授）

飛松省三（九州大学医学研究院教授）

柿木隆介（自然科学研究機構生理学研究所教授）

I 研究目的

日本はメチル水銀汚染による広汎な健康被害を水俣病として経験し、これまでも日本から様々な情報を発信してきた。しかし近年には、発展途上国における金採掘に伴うメチル水銀汚染が問題となっている。さらに魚貝類摂取による低濃度水銀曝露が、とくに胎児、妊婦において問題となっている。このため、胎児期の低濃度曝露、成人期の低濃度曝露、途上国での水銀汚染の実態など国際的なメチル水銀曝露による健康被害に関して文献レビューを行い、日本での健康被害との比較や、日本が行うべき情報の発信、国際協力のあり方について検討することを目的とする。

II 研究方法

メチル水銀のヒトに対する健康影響に関して、臨床・疫学の観点から情報を収集分析した。検索方法は2007年1月から12月にEMBASEおよびMEDLINEにて、メチル水銀曝露による健康被害に関する文献を検索した。その結果、キーワード別に”methylmercury 276件”、”methylmercury AND human 137件”、”methylmercury AND human AND exposure 89件”、”methylmercury AND intoxication 53件”であった。一方本邦の文献は医中誌WEBから検索を行った。その結果、キーワード別に”有機水銀中毒 18件”、”水俣病 14件”であった。以上の中から、研究目的に合致した論文を抄録をもとに選び、さらに詳細なレビューを行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、国際的文献レビューであり、倫理的な問題は生じない。

III 研究結果

1. メチル水銀汚染による健康被害

2007年には、国際的な有機水銀の汚染状況に関する報告は幾つかあったが、健康被害に関する新たな報告はなかった。

フランス、スペイン、英国などの欧米を中心とする各国で、decision-making for risk management の報告が相次いだ。この件に関する重要事項としては、2006年に行われたFAO/WHO Expert Committee の会議での、改訂 PTWI (provisional tolerable weekly intake)が2007年に報告された (<http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/summary67.pdf>)。メチル水銀の PTWI に関しては、2003年以前は 3.3g/kg body weight per week であったものが、とくに胎児への影響を考慮して2003年の同会議にて 1.6 g/kg body weight per week に変更された。しかしその後の研究から、魚食の有用性と胎児以外、とくに成人ではヒトに対するメチル水銀の有害性はより軽度であることを考慮して、胎児、妊婦に関しては従来通り 1.6 g/kg body weight per week、妊婦以外の成人に関しては 3.3g/kg body weight per week に改訂された。ただし、小児を含む 17 歳までのデータは未確認であり、結論は得られていない。この改訂 PTWI は今後各国のメチル水銀摂取に関するリスクマネジメントに大きく影響すると考えられる。

様々な地域での、一般住民の魚食と総水銀濃度に関する報告がなされ、国際的に魚食による低濃度水銀汚染の人体影響に関する注目度が高いことが示された。この中で、Bjorkman ら¹⁾は 47 歳から 91 歳までの職業的に水銀中毒の既往のない魚食歴のある 30 例の剖検所見から、脳を含む様々な組織で水銀を測定し、脳のメチル水銀濃度は食事を介する血中メチル水銀濃度と強く関連し、無機水銀は歯科治療と関連することを明らかにした。興味深いことに、Huggins らはデンタルアマルガムからの持続的な体内への水銀放出が自己免疫疾患と関連している可能性を報告している²⁾。

その他、香港における母子コホート³⁾、アマゾン水系の小児⁴⁾の水銀汚染状況および中国における鉱山労働者の無機水銀を含む水銀汚染状況⁵⁾に関する報告があった。

2. メチル水銀の健康影響

(1) 胎児における魚食による低濃度メチル水銀の影響

魚食による低濃度メチル水銀の胎児への影響については、Feroe グループと Syschelles グループの結果が異なり、従来から議論がなされている。2007年にはポーランドから 2001年から 2003年に出生した 274 例で臍帯血中総水銀濃度と 12、24、36 ヶ月の神経発達のスコアとの関連を検討した結果が報告された⁶⁾。それによると、母親の水銀摂取量と臍帯血水銀量は強い相関を示し、また 12 か月目の神経発達スコアは関連を認めたが、12、36 ヶ月では関連を認めなかったものであり、これまでの議論を収束させるものではなかった。このことから本邦での研究の結果が重要と考えられる。

この両グループの結果の相違点については、幾つか問題提起されているが、その一つは解析に用いたバイオマーカーにあることが指摘されている。すなわち母親の毛髪水銀の測定で十分であ

るか、臍帯血での測定が必要かが議論されている。Grandjean らは、胎児期の水銀汚染のバイオマーカーとして、臍帯血、臍帯組織、母親の毛髪が主に用いられるが、7才時の小児の神経行動学的所見とは、臍帯血が最もよく関連していたことから、臍帯血での測定が最も有用であり、もし用いるバイオマーカーが不正確であれば、汚染の影響を過小評価する可能性があるとして結論している⁷⁾。さらに理想的には将来この3つのバイオマーカーを測定し解析に用いることが望ましいとしている。一方 Cernichiari らは、臍帯血でも採取方法により測定値は異なり、毛髪は十分血中の水銀量を反映しており、その結果が最終結果に影響を及ぼすものではないと結論している⁸⁾。

もう一つの要因としては、メチル水銀以外の PCB などの有害因子と、DHA などのオメガ3系脂肪酸の有益因子の影響について議論がある⁹⁾。とくに後者に関して、Hibbeln らが興味深い報告 (Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) study) を行い、議論となっている¹⁰⁾。米国では、2004年に食事に含まれるメチル水銀などの胎児に影響を及ぼすと考えられる neurotoxin の摂取を押さえるために、妊婦および妊娠を控えている女性が魚食の総摂取量を週に 340g 未満に抑えることを勧告している。Hibbeln らは、英国ブリストルおよびその近郊に住む 11875 名の妊婦で、妊娠 32 週目の魚食摂取量を質問票をもとに調査し、1 週間に 340g 未満の魚食摂取群と 340g を越える魚食摂取群で、その子供の 6 ヶ月から 8 年までの発達、行動、認知機能に与える影響を 28 の交絡因子による多変数ロジスティック回帰モデルを用いて検討した。その結果、340g 未満の摂取群では、verbal IQ の面で点数の低い subpopulation の割合が有意に多く、また向社会的行動、微細運動機能、コミュニケーション、社会的発達などのスコアも低い傾向にあることを明らかにした。この結果から、米国が 2004 年に発表した妊婦の 340g/週の魚食制限について、疑問を呈した。この報告に対しては、摂取した魚の実際の水銀量を測定していないなどの批判と、賛同する意見が寄せられている。今後も魚食による水銀の有害性と DHA などオメガ3系脂肪酸の増加による胎児への有益性の議論が盛んになるとと思われる。

Huang ら Syschelles グループは、9 才時における IQ、運動機能などとの関連を解析し、水銀摂取の影響は胎児間で均一ではないことを明らかにしている¹¹⁾。

(2) 水銀による健康被害

(A) 自閉症と水銀中毒

Ng らは既報告の文献レビューから低濃度レベルの慢性水銀中毒症のメタアナリシスを行っている¹²⁾。これまで自閉症児では毛髪の水銀濃度は対照群に比較して低く、毛髪からの水銀の排出障害が自閉症に影響している可能性が報告されているが、2つの論文のメタアナリシスでは関連は認められず、自閉症のスクリーニングに毛髪水銀は有用ではないと結論している。またワクチン中に含まれていた thimerosal に関しても自閉症との有意な関連は認められなかった¹²⁾。

(B) 水俣病における感覚障害

現在、様々な領域で議論されている感覚障害の責任病巣として、Ekino らはこれまでの論文のレビューから感覚皮質の障害による中枢性障害であり、末梢神経にはその責任病変はないとしている¹³⁾。一方、衛藤らは新潟水俣病関連の検例 23 例の病理学的・生化学的再検討の検討から、中枢神経系のみならず、脊髄後根神経が前根神経より強い変性病変を呈することを報告した¹⁴⁾。

(C)神経系以外の症状と臓器障害

A. 血管系

Virtanen らはその総説で、水銀が心血管系のリスクとなり得ることを述べている¹⁵⁾。疫学的には過去 10 年に cardiovascular disease, coronary heart disease が毛髪水銀濃度と関連しているとの報告がある一方、それを否定する報告もある。Virtanen らはその機序として、水銀とセレンニウムの関連、lipid peroxidation の促進、高血圧との関連、その他サイトカインなどの関連から考察している。水銀汚染地区である Amazon の Tapajos 川流域住民での血圧と毛髪水銀濃度の検討では、血圧自体は比較的低値であるものの、ロジスティック解析で他の要因を排除しても有意な相関が見られたことが報告されている¹⁶⁾。一方、これまで胎時期のメチル水銀汚染が血圧と関連しているとの報告があったが、Seychelles Child Development Study で、在胎時のメチル水銀汚染の程度が判明している 12 歳と 15 歳の子供で、在胎時のメチル水銀汚染が血圧と関連しているか否かを検討した結果、女兒では関連はなく、男児では拡張期血圧のみの関連が認められ、この問題には一定の結論はまだ得られていない¹⁷⁾。

B. 腎機能

Ohno らは職業的汚染と無関係な 59 名の女性で、毛髪、爪、尿中の総水銀量、問診による海産物からの水銀摂取量と腎尿細管機能の関連を NAG, α 1-microglobulin (AMG) で検討した。その結果、NAG、AMG は測定した総水銀量および水銀摂取量と有意な相関を示した¹⁸⁾。摂取された水銀の一部は尿中に排泄されるが、排泄される水銀の一部が無機水銀の形態をとり、それが尿細管機能に腎毒性作用を起こす要因になる可能性を指摘した。

C. 性染色体への影響

これまで持続的有機塩素による Y 染色体への影響が報告され、メチル水銀でもその可能性が考えられたが、スウェーデン漁民における調査では、血中メチル水銀濃度と精子中の Y 染色体の異常との間には関連は見出せなかった¹⁹⁾。

D. 発癌作用

Yorifuji らはメチル水銀による発癌作用を検討する目的で、水俣・芦北地区および天草地区の住民を対象に、癌に関する age standardized mortality ratio (ASMR) を求めた。その結果、白血病の ASMR が増加し、胃癌の ASMR が減少したが、他臓器の癌 ASMR とは関連がないことを報告している²⁰⁾。どのタイプの白血病の ASMR が増加しているかは明らかにされていない。

4. 治療と介護

劉らは胎児性水俣病患者の実態調査結果を行い、現在の胎児性水俣病患者の抱えている日常生活や介護における問題点を検討した²¹⁾。その結果、胎児性水俣病患者の同居家族がいない患者の割合が半数近くにおよび、日常生活における要介護者が高率に存在した。また、日常会話の理解能力と自身の考えの表現や行動能力の間に構音障害や運動機能障害に伴うであろう不均衡に起因するコミュニケーション障害が存在することが示唆された。ADL 調査では、ほぼ半数が入浴や移動における介護が必要で、胎児性水俣病患者の中には、急激な下肢の運動機能の悪化や突然の死を迎えるものがあつた。今後胎児性水俣病患者に対して、有効な介護システムの構築が急務であ

ることを示している。

近年、胎児期における低濃度水銀の影響のみならず、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病などの神経変性疾患と低濃度水銀の影響が指摘されている。しかし特に後者においてはその機序は明らかではないが、臨床的には水銀の体外排出を目的とした治療薬の開発が望まれている。Rooneyはこの点に関しての総説を発表している。

金属水銀は尿・便および呼気から、無機水銀は尿・便から、有機水銀は胆嚢に排出されて殆どが腸肝循環に入る。脳におけるメチル水銀の無機化が起こるとその半減期は著しく長くなる。水銀の99%は”thiol”と結合し血漿中に存在するが、残りの1%は”diffusible thiols”と結合し、細胞膜を通して細胞に transport される。最近、内在性の thiol が“分子相同性：有機物-金属複合体が内在性の構造あるいは機能分子の homolog として体内で扱われる”の機序で種々の細胞、組織に取り込まれ、作用することが明らかになっている。この新しい概念は、メチル水銀中毒症の発症機序だけではなく、現在主に用いられているキレート剤の有用性を考える上でも重要である。理想的キレート剤は重金属との結合能力が特異的に高く、かつ安定であり、体外への排出能力が高いものであり、この観点から従来 DMPS、DMSA が水銀中毒の治療に用いられてきた。DMPS は FDA の認可はないが、DMSA は小児における鉛中毒治療薬として認められている。しかし両者とも脳からの水銀の除去には有効でないとされている。Alpha-lipoic acid (ALA)は抗酸化薬として、適量ではキレート剤としての作用も認められており、低濃度水銀中毒では有効かも知れない、NAC/GSH などの内在性の thiol は全身性に存在し、理論的には有用に思えるが、動物実験ではかえって組織中の水銀を上昇させることもあり、現段階ではまだ勧められない。ALA の有効性の確認とともに、新しい治療薬の開発が望まれる²²⁾。

IV 次年度以降の計画

次年度以降も、各年におけるメチル水銀曝露による健康被害に関する国際的文献レビューを行なう。

引用文献

- 1) Bjorkman L., Lundekvam B.F., Laegreid T., et al. Mercury in human brain, blood, muscle and toenails in relation to exposure: An autopsy study. *Environmental Health: A Global Access Science Source* 2007; 6:- Article Number: 30
- 2) Huggins H.A. Medical Implications of Dental Mercury: A Review *Explore: The Journal of Science and Healing* 2007; 3: 110-117
- 3) Fok TF, Lam HS, Ng PC, et al. Fetal methylmercury exposure as measured by cord blood mercury concentrations in a mother-infant cohort in Hong Kong. *Environ Int.* 2007; 33: 84-92.
- 4) Pinheiro MC, Macchi BM, Vieira JL, et al. Mercury exposure and antioxidant defenses in women: A comparative study in the Amazon. *Environ Res.* 2007; 33: 56-61.
- 5) Sakamoto M., Feng X., Li P., et al. High exposure of Chinese mercury mine workers to elemental mercury vapor and increased methylmercury levels in their hair *Environmental Health and Preventive Medicine* 2007; 12:66-70.

- 6) Jedrychowski W., Perera F., Jankowski J., et al. Fish consumption in pregnancy, cord blood mercury level and cognitive and psychomotor development of infants followed over the first three years of life. Krakow epidemiologic study. *Environment International* 2007; 33: 1057-1062.
- 7) Grandjean P., Budtz-Jorgensen E. Total imprecision of exposure biomarkers: Implications for calculating exposure limits. *American Journal of Industrial Medicine* 2007; 50: 712-719.
- 8) Cernichiari E., Myers G.J., Ballatori N., et al. The biological monitoring of prenatal exposure to methylmercury. *NeuroToxicology* 2007; 28:5 SPEC. ISS. (1015-1022)
- 9) Budtz-Jørgensen E, Grandjean P, Weihe P. Separation of risks and benefits of seafood intake. *Environ Health Perspect.* 2007; 115: 323-7.
- 10) Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, et al. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet.* 2007; 369(9561): 578-85.
- 11) Huang L.-S., Myers G.J., Davidson P.W., et al. Is susceptibility to prenatal methylmercury exposure from fish consumption non-homogeneous? Tree-structured analysis for the Seychelles Child Development Study. *NeuroToxicology* 2007; 28: 1237-1244.
- 12) Ng D.K.-K., Chan C.-H., Soo M.-T., et al. Low-level chronic mercury exposure in children and adolescents: Meta-analysis. *Pediatrics International.* 2007; 49: 80-87.
- 13) Ekino S., Susa M., Ninomiya T., Imamura K., Kitamura T. Minamata disease revisited: An update on the acute and chronic manifestations of methyl mercury poisoning *Journal of the Neurological Sciences.* 2007; 262: 131-144.
- 14) 衛藤光明, 高橋均, 柿田明美, 他. 新潟水俣病関係 30 剖検例の病理学的・生化学的研究. *日本衛生学雑誌* 2007; 6: 70-88.
- 15) Virtanen J.K., Rissanen T.H., Voutilainen S., et al. Mercury as a risk factor for cardiovascular diseases. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2007; 18: 75-85
- 16) Fillion M, Mergler D, Sousa Passos CJ, et al. A preliminary study of mercury exposure and blood pressure in the Brazilian Amazon. *Environ Health.* 2007; 5: 29.
- 17) Thurston S.W., Bovet P., Myers G.J., et al. Does prenatal methylmercury exposure from fish consumption affect blood pressure in childhood? *NeuroToxicology.* 2007; 28:SPEC. ISS. (924-930)
- 18) Ohno T., Sakamoto M., Kurosawa T., et al. Total mercury levels in hair, toenail, and urine among women free from occupational exposure and their relations to renal tubular function. *Environmental Research.* 2007; 103: 191-197.
- 19) Rignell-Hydbom A., Axmon A., Lundh T., et al. Dietary exposure to methyl mercury and PCB and the associations with semen parameters among Swedish fishermen. *Environ Health.* 2007; 6:14
- 20) Yorifuji T., Tsuda T., Kawakami N. Age standardized cancer mortality ratios in areas heavily exposed to methyl mercury. *International Archives of Occupational and*

Environmental Health. 2007; 80: 679-688.

- 21) 劉曉潔, 坂本峰至, 加藤たけ子, 他. 胎児性水俣病患者の現在の Activity of Daily Living(ADL)実態と 15 年前との比較およびコミュニケーション障害に関する研究. 日本衛生学雑誌; 62: 905-910.
- 22) Rooney J.P.K. The role of thiols, dithiols, nutritional factors and interacting ligands in the toxicology of mercury Toxicology. 2007; 234: 145-156.

Documents reviews about the health hazard by methylmercury in 2007

Kimiyoshi Arimura

Department of Neurology and Geriatrics

Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Keywords: health hazard; mercury; methylmercury; Minamata disease

Abstract

The articles and reviews that had been reported in international journals in 2007 were reviewed. No reports of new health hazards from methylmercury exposure were obtained. The revised PTWI (provisional tolerable weekly intake) for methylmercury, discussed in a meeting of the FAO/WHO Expert Committee held in 2006, was reported in 2007. This revised PTWI may influence the risk management of methylmercury in different countries. On the other hand, the ALSPAC study showed that maternal seafood consumption of less than 340 g per week during pregnancy (the 2004 US advice) did not protect their children from adverse outcomes. There are several arguments on whether the risk from loss of nutrients is greater than the risk of harm from exposure to trace contaminations, including methyl mercury, with a weekly seafood intake of 340g. There are some reports regarding health hazards caused by methylmercury, including cardiovascular and renal diseases, and its influence on the X-chromosome and carcinogenesis. The present conditions of fetal Minamata disease patients and the problems and future prospects are also reported.