

■ メチル水銀にかかる疫学調査例

- **1984年（昭和59年）から1998年（平成10年）まで毎年夏、不知火海沿岸A町***
の40歳以上1500人を対象に検診を実施
*比較的メチル水銀曝露が高かったと考えられる地域
- 尿検査、血液検査、身体検査、超音波検査、インタビュー等により調査
- 肝疾患、腎疾患及び糖尿病の有病率について、日本の他地域と比較して高くはなかった。また、これらの疾患とメチル水銀曝露との間に正の相関は認められなかった。
- 一方、メチル水銀曝露のない地域の住民より自覚症状が多く、種類も多かった。
- **A町の40歳以上1,304人と対象地区446人について、自覚症状を多変量解析で分析したところ、自覚症状は四肢の痙攣を含む不定愁訴群、感覚障害を表す群、関節障害を表す群、筋力障害を表す群の4つの因子に分類された。**
- 漁村集落に因子得点は高く、加齢とともに上昇。一方で、測定した赤血球水銀とは関連のないことが確認された。

M Futatsuka, T Kitano, M Shono, Y Fukuda, K Ushijima, T Inaoka, M Nagano, J Wakamiya, K Miyamoto. Health Surveillance in the Population Living in a Methyl Mercury-Polluted Area over a Long Period. Environ Res. 2000 Jun;83 83-92, 2000

Y Fukuda, K Ushijima, T Kitano, M Sakamoto, M Futatsuka. An Analysis of Subjective Complaints in a Population Living in a Methylmercury-Polluted Area. Environ Res 1999; 81: 100-107

■ メチル水銀にかかる疫学調査例

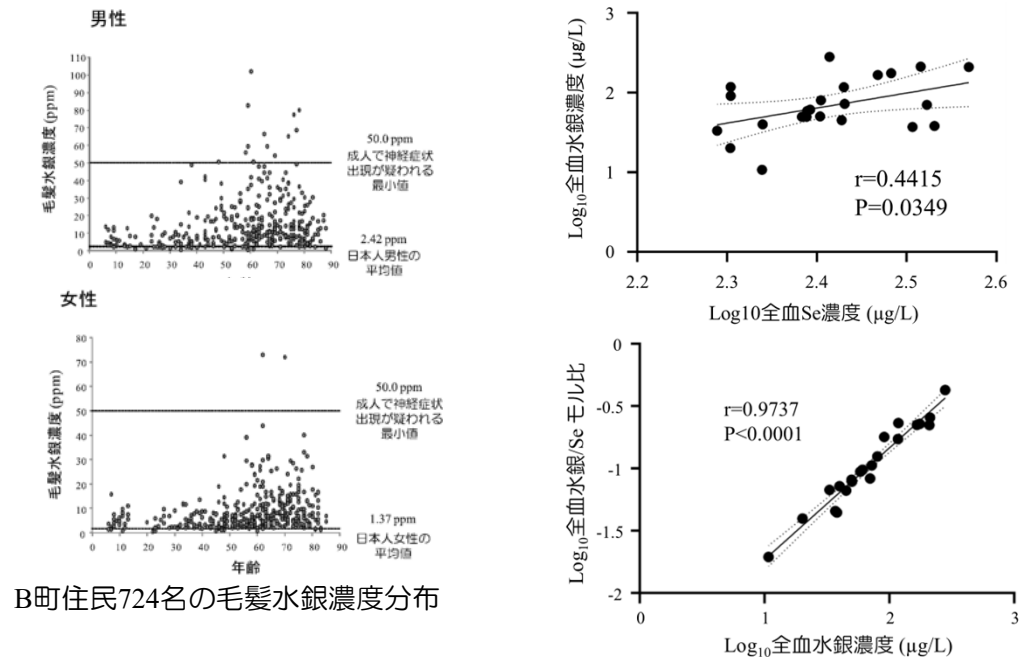
水俣病発生から約30年後の近隣住民の赤血球中の水銀濃度

- 1988年A町の住民（男性 546 人、女性 795 人（40 歳以上））の調査
- 赤血球中水銀濃度は男性が女性よりも高かった。
- 赤血球中の水銀濃度の幾何平均は、男性 27.5 ng/g (8.0 ~ 69.1 ng/g)、女性 20.4 ng/g (7.0 ~ 63.7 ng/g) であった。
- 赤血球中の水銀濃度は加齢とともに低下した。
- 男女ともに、赤血球中の水銀濃度の幾何平均と年齢の間には有意な正の回帰が得られた。
- 沿岸部男性住民の赤血球中水銀濃度は、内陸部男性住民より有意に高かった。
- 職業別では、漁師の赤血球中水銀濃度が最も高かった。
- 水俣病患者と対照群の間で、有意差は見られなかった。
- 現在の住民の曝露レベルはWHO発症閾値の1/10であり、健康影響の危険はないことが示された。

Sakamoto M, Nakano A, Kinjo Y, Higashi H, Futatsuka M. Present mercury levels in red blood cells of nearby inhabitants about 30 years after the outbreak of Minamata disease. *Ecotoxicol Environ Saf.* . 1991 Aug;22(1):58-66

■ メチル水銀にかかる疫学調査例

- 伝統的な沿岸捕鯨が行われ、クジラやイルカなどを摂食する食習慣のある和歌山県B町において2009～2010年に調査。
- 住民724名の毛髪水銀濃度を測定したところ、男性平均値 9.86 ppm、女性平均値6.22 ppmとなり、日本人平均値（男性2.42 ppm、女性1.37 ppm）より高かった。
- WHO基準で軽度の神経症状がでる恐れがあるとする50 ppmを超える方が16名、100 ppmを超える方も1名含まれ、メチル水銀高濃度曝露集団と考えられた。
- 研究協力の同意が得られた194名（毛髪水銀濃度平均値14.9 ppm; 50 ppm以上12名、最高値101.9 ppm）について、神経内科専門医3名による詳しい神経内科学的検診を行った。
- 毛髪水銀値と神経所見を統計処理した結果、年齢と有意な相関を認める神経症候（難聴、ふるえ、失調、上下肢深部反射、痛覚、触覚、振動覚、二点識別覚など：過去の疫学研究の結果と一致）はあったが、メチル水銀濃度と有意に相関する神経症候は認められなかった。
- セレンはメチル水銀毒性を防御することが知られており、検診を受けた23名で血中の水銀値とセレン値を測定したところ、血中水銀値とセレン値は有意に正の相関、また血中水銀値とセレンのモル比は1以下であることが明らかになった。B町住民では、クジラに多く含まれるセレンがメチル水銀毒性防御の一因になっていることが考えられた。



■ メチル水銀にかかる疫学調査例

- 和歌山県B町では、メチル水銀に汚染されたクジラ肉を摂取することによりメチル水銀に高度に曝露していることが示されている（毛髪総水銀の範囲：1.1～101.9 $\mu\text{g/g}$ 、幾何平均：14.9 $\mu\text{g/g}$ ）。
- 小学1年生を対象として、乾燥臍帯中のメチル水銀を利用して胎児期曝露を推定し、その影響を調査。同時に小学1年生より毛髪を採取し総水銀の分析を実施。
- アウトカムにはIQや語彙検査（BNT）、聴覚脳幹誘発電位（BAEP）、視覚誘発電位（VEP）、色覚検査を測定。
- 食事調査を実施した112名のうち47人がクジラ肉を食べ、8人がクジラの脂を食べていた。
- 児の毛髪総水銀については米国EPAが示している RfD（1 $\mu\text{g/g}$ ）を91.8%の児が超過していた。乾燥臍帯中のメチル水銀と児の毛髪総水銀の間には、弱い相関があった（ $r=0.3401$ ）。
- 解析では男女別に重回帰分析を用い、共変量は年齢と出生体重。
- IQおよび語彙検査では胎児期および検査時の曝露指標との間に関連性は認められていない
- 電気生理学的指標では、男児においてのみ乾燥臍帯メチル水銀の曝露レベルの上昇に伴ってBAEPのIII-Vピーク間隔 およびVEPのN145潜伏期間が延長し、胎児期曝露の影響が示唆された。さらに、男児の毛髪総水銀濃度が高くなるとBAEPのI-VおよびIII-Vのピーク間隔が延長し、検査時の曝露の影響についても示唆された。ただ、重回帰分析の際に胎児期曝露指標を追加すると、毛髪水銀とBAEP I-VおよびIII-Vのピーク間隔との関連性は消失し、さらに毛髪水銀の増加に伴って動作性IQ（PIQ）は増加（魚摂取の栄養学的効果が示唆）。
- これらの結果から、全体的に負の影響は観察されず、BAEPやVEPといった電気生理学的指標の結果からは男児において胎児期でメチル水銀曝露に対して感受性が高い可能性が示唆されるものの、聴覚および視覚経路の遅延は知的発達には大きな影響を与えない。
- 本研究の限界点として、サンプル数が少ないこと、セレンやDHAなどの影響が考慮されていない。

Table 3

Associations of prenatal and postnatal MeHg exposure with neuropsychological indicators.

a. Associations of prenatal MeHg exposure with neuropsychological indicators									
臍帯MeHg		preserved umbilical cord MeHg log ($\mu\text{g/g}$)							
		boys				girls			
		n	regression coefficient	95% CI	p value	n	regression coefficient	95% CI	p value
IQ	total	61	-4.219	-12.16, 3.722	0.298	67	-4.905	-16.22, 6.410	0.396
	verbal	61	-2.830	-11.22, 5.555	0.508	67	-1.572	-12.69, 9.545	0.782
	performance	61	-5.117	-13.70, 3.466	0.243	67	-8.373	-21.89, 5.142	0.225
BNT	cue (-)	53	-1.960	-5.390, 1.470	0.263	60	-1.840	-7.893, 4.213	0.551
	cue (+)	53	-1.964	-5.735, 1.807	0.307	60	-2.157	-8.287, 3.972	0.490
b. Associations of postnatal MeHg exposure with neuropsychological indicators									
7歳児毛髪Hg		children's hair mercury concentration log ($\mu\text{g/g}$)							
		boys				girls			
		n	regression coefficient	95% CI	p value	n	regression coefficient	95% CI	p value
IQ	total	61	1.774	-7.213, 10.76	0.699	67	-0.779	-11.76, 10.21	0.889
	verbal	61	-1.800	-11.23, 7.632	0.708	67	0.193	-10.54, 10.93	0.972
	performance	61	5.495	-4.143, 15.13	0.264	67	-1.489	-14.69, 11.71	0.825
BNT	cue (-)	53	-0.350	-4.514, 3.813	0.869	60	-2.993	-9.082, 3.096	0.335
	cue (+)	53	-1.094	-5.650, 3.462	0.638	60	-3.136	-9.306, 3.033	0.319

Table 5

Association between mercury levels in children's hair and neurodevelopmental endpoints after adjustment for prenatal MeHg exposure in boys.

		children's hair mercury concentration log ($\mu\text{g/g}$) 7歳児毛髪Hg							
		adjustment for preserved umbilical cord MeHg levels							
		before 共変量：臍帯MeHgなし				after 臍帯MeHg投入			
		n	regression coefficient	95% CI	p value	n	regression coefficient	95% CI	p value
BAEP	I-V interpeak intervalsa	66	0.150	0.011, 0.289	0.035	66	0.01	0.036, 0.282	0.126
	III-V interpeak intervalsa	66	0.159	0.052, 0.265	0.004	66	0.01	0.008, 0.232	0.067
IQ	PIQb	61	11.57	0.665, 22.47	0.038	61	11.57	0.665, 22.47	0.038

Covariates adjusted for * age in months of the child, sex, gestational age at birth, current annual family income, Index of multiple deprivation, and MeHg levels in the preserved umbilical cord.

BAEP I-VおよびIII-Vのピーク間隔の延長

関連性が消失

動作性IQ (PIQ) は増加

■ メチル水銀にかかる疫学調査例

慢性水俣病の神経学的特徴と加齢に伴う合併症の発生率

- 1986年から1994年にかけて水俣病と診断された患者80名の調査
- 主要な神経学的所見のうち、感覚障害は患者の98.8%に見られ、四肢に限定は86.3%に認められた。下肢協調障害は60%、視野狭窄は51.9%、難聴は41%に認められた。
- 加齢に伴う合併症を評価するために、患者はグループI（10～39歳）、グループII（40～69歳）、グループIII（70歳以上）に分けた。
- 高血圧症、脳血管疾患、器質性眼疾患（白内障を含む）、老人性難聴、変形性頸椎症は加齢に伴い有意に増加した。
- 前回調査（1981～85年、対象者171名、平均年齢63.5歳）と比較し、合併高血圧症、白内障は減少。脳血管疾患、網膜色素変性症は変化無し。
- 脳CT異常、老人性難聴、変形性頸椎症、尿糖陽性も増加した。網膜色素変性症以外のこれらの合併症は一般集団と同程度であった。

これらの結果は、近年の日本の疫学的疾患傾向を反映している。

■ メチル水銀にかかる疫学調査例

水俣病（MD）における感覚障害の原因病変の解明：感覚障害の特徴を臨床的に検討

- 古典型MD患者では全例、二点識別が重度に障害されていたが、表在感覚の障害は比較的軽度であった。
- 短潜時体性感覚誘発電位検査では、N20に相当する成分が完全に消失し、N9、N11、N13成分は正常であった。
- 慢性MD患者38名中14名は表在感覚が正常であったが、この14名中10名は二点識別において軽度から中等度の障害を示した。
- 慢性MD患者の二点識別は、表在感覚障害にかかわらず有意に高かった。
- これらの所見は、MD患者の感覚障害が末梢神経ではなく、主に感覚皮質の病変によって引き起こされる可能性を示唆している。しかし、慢性MD患者38名のうち9名が2点識別能力を損なわなかったことから、他の病巣も感覚障害の原因となっている可能性がある。

■ メチル水銀にかかる疫学調査例

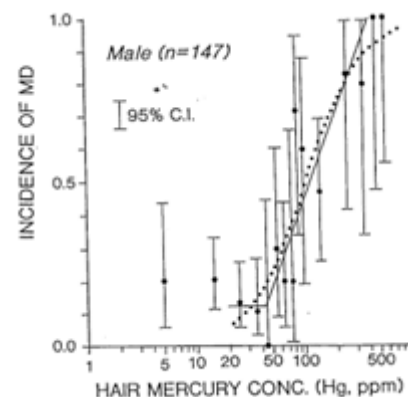
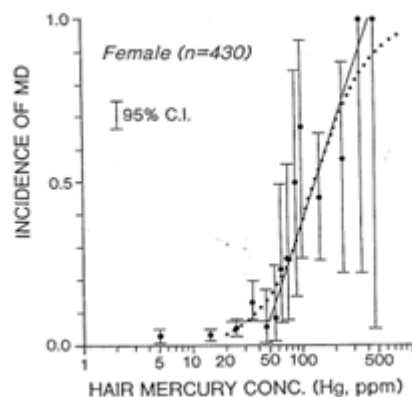
水俣病の重症度は25年間で低下した：多重ロジスティック回帰モデルによる神経学的所見の時系列的解析

- ほとんどの患者において、予測指標の重症度は25年間で低下した。
- 少数の患者において神経学的所見の悪化がみられたが、これは脊髄小脳変性症などの合併症によるものであった。
- 45歳以上の慢性水俣病患者は複数の合併症を有しており、臨床像は複雑であった。
- 感覚障害のみに基づく統計的に確立された判別式を用いて慢性水俣病を判別することは困難であった。結論として、加齢に伴う併存疾患による修飾に伴い、水俣病の重症度は25年間で低下した。

■ メチル水銀にかかる疫学調査例

新潟水俣病集団発生における成人のメチル水銀曝露の発症閾値

- 新潟県における毛髪水銀濃度と水俣病発症との関係を明らかにするため、線量反応解析をretrospective行った。
- 対象は、水俣病汚染地域に居住する男性205人、女性96人で、うち男性61人、女性73人が水俣病患者である。
- 毛髪水銀濃度の最大値は、被験者の毛髪水銀濃度の測定値に基づいてsingle-compartment modelを用いて推定した。
- 毛髪水銀の発症閾値は、Hockey-Stick Modelにより40～70ppmと推定された。



Y Kinjo, Y Takizawa, Y Ando, Y Shibata, M Watanabe, H Kato. Threshold dose for adult exposed to methylmercury in Niigata Minamata disease. Environmental Science. 3,2 1995 091-101

■ メチル水銀にかかる疫学調査例

標準化死亡比(SMR)と生命表法による水俣病患者の死因と生存率評価

- 水俣病による死亡者439名（29.6%）のうち、最初の死亡は1954年に発生した。水俣病が初めて報告された1956年に最初のピークがあったが、死亡者の大半は1972年以降に発生しており、2度目のピークが顕著であった。
- 初期の症例とは対照的に、後期の水俣病症例は高齢化し、平均死亡年齢は一般人口と変わらなかった。
- 全死因の死亡率は、一般人口と比較して男女ともに有意に高かった。高齢患者では生存率が有意に低かった。
- 死因別死亡率でも、男性患者では肝疾患と腎炎・ネフローゼ・ネフローゼ症候群、女性患者では腎炎・ネフローゼ・ネフローゼ症候群およびその他の疾患のSMRが有意に高かった。
- 精神病を伴わない老齡のSMRは、男女ともに予想より有意に低かった。

H Tamashiro, M Arakaki, H Akagi, M Futatsuka, L H Roht. Mortality and survival for Minamata disease. Int J Epidemiol . 1985 Dec;14(4):582-8

■ メチル水銀にかかる疫学調査例

水俣地域住民から採取した保存臍帯中のメチル水銀濃度の歴史的経時変化と地域分布

- 合計325の臍帯データを分析し、水俣地域に生まれた住民のメチル水銀の時間的および空間的分布を推定した。対照として、宮崎、鳥取、秋田、対馬（長崎）、福岡、東京のデータを使用した。
- メチル水銀濃度の上昇（ ≥ 1 ppm）は、主に1947年から1968年の間に生まれた住民に見られた。そのピークは、水俣でのアセトアルデヒド生成のピークと一致していた。
- メチル水銀濃度は、1968年に停止したアセトアルデヒド生成の減少に合わせて減少し始め、その後、メチル水銀レベルは徐々に対照レベルまで低下。
- メチル水銀濃度の上昇は、最初に水俣地区で観測され、続いて出水、津奈木、芦北の各地区で観測され、メチル水銀汚染の地域分布は時間経過に依存していることが示された。

M Sakamoto , K Murata, K Tsuruta, K Miyamoto, H Akagi. Retrospective study on temporal and regional variations of methylmercury concentrations in preserved umbilical cords collected from inhabitants of the Minamata area, Japan. Ecotoxicology and Environmental Safety Volume 73, Issue 6, September 2010, 1144-1149

■ メチル水銀にかかる疫学調査例

メチル水銀汚染が児の出生性比と死産性比に及ぼした影響

- メチル水銀汚染が最も深刻だった1955年から1959年の5年間のうち4年間、市の住民において出生時の男児の数が少ないことが観察された。
- 1950年から1969年までの5年間ごとの子孫の性別分布は、出生証明書のデータを使用して、市の全人口、最も蔓延した地域、漁師（最も多く曝露された職業グループ）および水俣病患者について計算した。
- 熊本県の死産に関する人口動態統計を使用して、市の人口における死産胎児の性比も計算した。
- メチル水銀汚染が最も深刻だった1955年から1959年にかけて、市内の人口全体、漁師、および市内の水俣病患者の母親の男児出生数の減少が観察された。
- 当時、市内の男児死産率の増加が観察された。男児は女児よりも汚染の影響を受けやすく、出生時の男児数が少ない原因の可能性がある。

M Sakamoto, A Nakano, H Akagi. Declining Minamata Male Birth Ratio Associated with Increased Male Fetal Death Due to Heavy Methylmercury Pollution. Environmental Research Volume 87, Issue 2, October 2001, Pages 92-98

■ メチル水銀にかかる疫学調査例

埋立地に存在する汚泥/堆積物の漏出時における潜在的リスクの評価

- 保存された水俣湾ヘドロサンプル（水俣湾環境修復プロジェクト終了前に湾内から採取、n=4）と最近の水俣湾堆積物（湾の浚渫区域外で採取、n=5）中の水銀の化学種別分析を行った。
- THg（乾燥）濃度の中央値は、保存されたヘドロでは $241 \mu\text{g/g}$ 、最近の水俣湾堆積物では $6.1 \mu\text{g/g}$ 、対照では $0.18 \mu\text{g/g}$ であった。
MeHg濃度の中央値（THg中のMeHgの割合）は、それぞれ 108 ng/g （0.031%）、 3.7 ng/g （0.12%）、 0.71 ng/g （0.41%）であった。
- 全サンプルで、THg 濃度が増加すると MeHg% は指数関数的に減少。
海水への THg の抽出率は MeHg の抽出率よりはるかに低かった。
- 抽出された MeHg は保存ヘドロでは 0.86%、最近の水俣湾堆積物では 4.57%、対照では 7.89% であった。
- 最も高い THg 濃度を含む保存ヘドロ中の水銀の主な化学形態は、安定した β -硫化水銀 (HgS) であることがわかり、万が一ヘドロが水俣湾に流出しても水俣病を再度引き起こすリスクは低いと考えられた。

■ メチル水銀にかかる疫学調査例

水俣病患者の健康状態調査研究：ADLおよび自覚症状を中心として

- 水俣病発生から30年後の加齢に伴う水俣病認定患者の健康状態の変化に関する、現在のADLや自覚症状に関する面接調査。
- 40歳以上の認定患者(患者群)については、メチル水銀 非汚染地域の40歳以上の住民を対照群とし、自覚症状の出現頻度を比較した。
 - 1) 30歳未満の患者(出生前曝露)は30歳以上の患者(出生後曝露)よりADLは劣り、自覚症状の分布も両群で異なった。
 - 2) 患者の自覚症状は加齢と共に出現頻度が増加する群と、出現頻度が高く年齢間の変動が小さい群(一定群)に二分できた。
- 対照群の自覚症状は全て加齢と共に出現頻度が増加する傾向を示した。
- 本研究により、患者群と対照群における自覚症状の出現頻度の相違が明確になり、メチル水銀曝露の後影響の評価には曝露時年齢の考慮が重要であることが示された。

金城 芳秀, 東 博文, 中野 篤浩, 坂本 峰至, 二塚 信, 前田 和甫. 水俣病患者の健康状態調査研究 ―ADLおよび自覚症状を中心として―. 民族衛生/57 巻 (1991) 4

https://www.jstage.jst.go.jp/article/jshhe1931/57/4/57_4_142/_pdf/-char/ja

■ メチル水銀にかかる疫学調査例

日本人の現在の毛髪水銀濃度

- 対象地区：日本各地の一般住民を対象に水俣、熊本、鳥取、和歌山、千葉の5地区
- 毛髪は、年齢、性別、普段食べる魚の量と種類、毛染めの有無、人工毛髪のパーマ（パーマネントウェーブ）の有無に関する質問票とともに、各地区の美容院、理髪店、小学校で1999-2002年に採取。
- 採取された3686の毛髪の総水銀濃度の幾何平均は、男性の方が女性よりも有意に高く、それぞれ $2.55 \mu\text{g/g}$ と $1.43 \mu\text{g/g}$ であった。
- 毛髪水銀の平均値は、男女とも5地区の中で千葉が最も高かった。
- 重回帰分析の結果、年齢、性別、毎日の魚の消費量、普段食べている魚としてのマグロとカツオ、人工ウェーブ、千葉の居住地域と水銀レベルの間に有意な相関関係があることが明らかになった。

A Yasutake, M Matsumoto, M Yamaguchi, N Hachiya. Current hair mercury levels in Japanese: survey in five districts. Tohoku J Exp Med 2003 Mar;199(3):161-9.

■ メチル水銀にかかる疫学調査例

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

- 2002年に行った調査結果を基に、胎児性患者の家族構成、医療状況、ADLを解析して現状の問題把握を行い15年前との比較を行なった。
- 平均年齢は男性で 45.5 ± 3.5 歳(n=20)、女性で 46.1 ± 1.9 歳 (n=11)、患者の家族の平均数は2人で、15名の患者は独居。
- 患者の約50%が歩行や入浴ができず、30~40%が1人で食事、排泄、着替え、洗顔ができなかった。約80%は日常会話をある程度理解可能。
- しかし、自分の要求や考えを表現する、アイデアを実行する、出来事を記憶する、及び一般人のように生活する能力は、日常会話を理解する能力よりも有意に劣っていた。
- 22人の患者のADLは過去15年間で有意な変化はなかった。しかし、2人の患者は移動のADLが急速に低下し、2人の患者は50歳を前に死亡。
- 胎児性水俣病患者にとって、日常生活における適切なケア、患者の個別の健康管理は緊急の課題である。

劉 曉潔, 坂本 峰至, 加藤 たけ子, 岡元 美和子, 有村 公良.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. 日本衛生学会誌2007 年 62 巻 3 号 p. 905-910

■ メチル水銀にかかる疫学調査例

フェロー諸島出生コホート研究

- スコットランドの北に位置し、魚介類を多食。
- 南デンマーク大学研究グループにより、1986～1987年に出生した1,022組の親子を対象に、7歳及び14歳で神経発達検査を実施。
- 神経心理・行動学的検査では、記憶、注意、言語などの能力が、母親毛髪メチル水銀（平均値 $4.3\mu\text{g/gm}$, $0.2\text{--}39.1\mu\text{g/g}$ ）の増加に伴って低下。
- 聴性脳幹誘発電位の潜時延長や自立新規の機能低下も、出生時のメチル水銀の増加により観察。

セイシェル小児発達研究

- アフリカ大陸の東に位置するインド洋の島国であり、魚介類を多食。
- 米国ロチェスター大学研究グループにより、1989～1990年に出生した779組の親子を対象に実施。
- 神経心理・行動学的検査を5.5歳及び9歳で行ったところ、母親毛髪メチル水銀（平均値 $6.8\mu\text{g/gm}$, $0.5\text{--}26.7\mu\text{g/g}$ ）と神経発達影響との間に一貫性のある関係はみられず。わずかに9歳児の毛髪メチル水銀濃度と注意欠陥多動性障害指標の間に有意な関連がみられるのみであった。

セイシェル小児発達栄養研究

- 229組の親子を対象に、魚由来の母親血漿n-3多価不飽和脂肪酸（PUFA）が小児神経発達に有益な影響を及ぼすことを立証。（2008年発表）
- 母親の出産時毛髪メチル水銀濃度を調整すると、その有益影響が消失。n-3 PUFA値で数理統計学的に調整すると、毛髪メチル水銀濃度と神経発達の間には有意な負の関連が見られた。
- 魚摂取量の増加により、セイシールの母親の血漿n-3 PUFA及び毛髪メチル水銀は平行して高くなり、有意な相関が見られた。