

特 集

フェロー諸島における出生コホート研究

村田 勝敬*・嶽石美和子*・岩田豊人*

摘 要

フェロー出生コホート研究(Faroese Birth Cohort Study)は、メチル水銀の小児神経発達影響に関する研究として世界的に有名である。この理由は、米国科学アカデミーが米国環境保護庁(EPA)のメチル水銀に関する基準摂取量(*RfD*)を再検討する際に参照すべき重要な研究であると結論したことにある。本稿は、北大西洋に浮かぶ18の島々からなるフェロー諸島が環境科学領域の研究対象集団として何故選択されたのか、そこで検査された7歳児および14歳児からどのような研究成果が得られたのか、そしてリスク評価の経過でフェロー諸島にどのような変化がもたらされたのかについて概説する。また、この出生コホート研究の解析過程で吟味された“リスクの過小評価”についても触れる。

キーワード：メチル水銀、小児の発達、リスクアセスメント、フェロー出生コホート研究

1. 研究目的

「フェロー諸島」は、メチル水銀やポリ塩化ビフェニル(PCB)を巡る話題に関心があれば、環境科学の世界で知らない者がいないくらい有名になった。この直接の原因は2000年7月11日付け全米科学アカデミー(NAS)諮問委員会によって発表された結論「米国環境保護庁(EPA)はメチル水銀の摂取基準量(この量以下であれば毎日摂取しても人体影響を生じないとする値*RfD*)の見直しのための“重要な研究”としてフェロー諸島の研究を利用すべきである」による¹⁾。この発表当初、フェロー出生コホート研究(Faroese Birth Cohort Study)は地味な学術専門誌^{2,3)}にしか掲載されておらず、有名雑誌に幾つか掲載されたセイシェル小児発達研究⁴⁻⁶⁾が選ばれなかったことに疑義が唱えられた。その細部はともかく、

日本からフェロー諸島まで行くとすれば最短で約15時間要する。デンマークのコペンハーゲンからフェロー諸島へは飛行機で約2時間であるが、デンマークとフェロー諸島の間には1時間の時差があり、地理学的にもデンマークの一部とは思えない素朴な自然がある⁷⁾。フェロー諸島は西欧諸国の中で独自の食文化および言語を持つがゆえにメチル水銀やPCBの研究対象の地として脚光を浴びたのである。本稿では、フェロー諸島の自然、歴史および食文化を紹介し、何故フェロー諸島でコホート研究が行われたのか述べる。そして、その主要な調査結果とともに現地でのメチル水銀に関する公衆衛生活動を概説する。

2. フェロー諸島の自然と歴史

2004年3月27日受理

* 秋田大学医学部社会環境医学講座環境保健学分野、〒010-8543 秋田県秋田市本道1-1-1

フェロー諸島は、北大西洋のノルウェーとアイスランドのほぼ真ん中、デンマークとアイスランドを結ぶ線上の北緯62度に位置する18群島からなるデンマーク自治領である。フェロー諸島(Føroyar)とはフェロー語で「羊の島」という意味である。フェロー諸島の人口は約47,000人(羊は約10万匹)で、首府Tórshavnには約19,000人が住んでいる。



図1 Faroe Islandsの自然

フェロー諸島は北大西洋の海底火山帯の一部が海面に姿を現したもので、島全体が溶岩でできている火山帯特有の地勢である。島の多くに古い溶岩流の痕とともに、氷河で削られたフィヨルド地形も見られる(図1)。フェロー諸島は近海にメキシコ湾流が流れているために、緯度の割に気候は温和で、海岸では冬氷点下5℃に達することは少ない(冬の平均気温は3℃)。夏至の頃は夜が非常に短い。また、北の海の特徴とも言えるが、天候の変化が激しく、一日のうちで雪が降ったかと思うと晴れたり、そのまた後には雨が降ったりとめまぐるしく変わり、1年の3分の2は雨、霧、雪である。

この地に人が住むようになったのは9世紀であり、ノルウェー人が当時ヨーロッパ各地に侵寇していた

ヴァイキングが住み着いた。1380年にノルウェーの統治下に入り、1814年のキール条約によってデンマーク領となった。1948年にデンマークから自治が認められ、自治領となった。現在、防衛などごくわずかな分野を除いて完全に自治権を有し、デンマーク議会に定数2を持っている。

フェロー諸島は、中世以後20世紀初めにかけて大陸から孤立していた。このため、長年にわたって独自の文化を築いてきた。とりわけ言語は、アイスランドと同じように古い北欧語の特徴を残している。また、狭い島内が文化圏であったこともあり、島民の全員参加に近い独特な議会制度が維持された。

3. フェロー諸島における捕鯨

フェロー諸島の捕鯨は、国際捕鯨委員会から捕鯨を認められている共同体レベルの非商業的行為である。フェロー諸島の人々は1000年以上前に海洋哺乳類を狩猟する伝統をもった古代スカンジナビア人移住者の末裔であり、この捕鯨はフェロー諸島に人が住み着いてからまもなく始まったと考えられている。長年にわたるゴンドウ鯨の平均年間捕獲量は850頭である。鯨の捕獲に当たってフェロー諸島は9つの地区に分けられ、鯨を追い込む条件を満たす22の砂浜での操業が許可されている。各地区では漁をそれぞれの地区官庁が管理し、許可された各々の砂浜に4名の現場監督が選出される。捕鯨の規則には、鯨をどのように捕殺し、どのような道具を用いて良いかが明記されている。捕鯨は鯨の群れが陸地近くで目撃され、海面や天気の状態が問題ない場合にのみ行われる(図2)。職場の雇用者は、労働者が捕鯨に参加するために休むことを認めている。捕獲された鯨は、各地区の複雑な伝統的分配方式に則り、捕鯨が行われた砂浜の地区住民と漁に参加した人に分配される。また、病院や個人医院、デイケアセンターにも分配されるのが慣例となっている。ゴンドウ鯨の肉や脂身は、冷蔵庫で保存されたり、伝統的な塩漬けにして屋外で乾したりし、調理される。

1990年代前半のフェロー諸島で採れたゴンドウ鯨に含まれる平均水銀濃度は3.3μg/g(このうち約半部分がメチル水銀)、鱈で0.07μg/g(大半がメチル水銀)であった。この調査より、成人の鯨肉の平均摂取量は12g/日、魚肉は72g/日であり、平均水銀摂取量は

約 36 μg /日と推定された⁸⁾。また、鯨の脂身はPCBの主要な摂取源となっていた。



図2 首府Torshavnにある砂浜での捕鯨光景⁸⁾

4. フェロー諸島における水銀調査

1980年代半ばにフェロー諸島で水銀に関する予備調査が行われた。小漁村に住む妊娠可能な女性(20~50歳)53名の血中水銀濃度の中央値は12.1(範囲2.6~50.1) $\mu\text{g/l}$ であり、デンマーク本土女性の中央値1.6 $\mu\text{g/l}$ の約8倍であった。このため、本格的な水銀調査が1986年3月1日から1987年12月末までOdense大学環境医学教室のGrandjean教授とフェロー諸島のWeihe病院部長を中心として行われた。この期間に出産した母親のうち、毛髪および胎盤が採取でき、かつ妊娠経過、妊娠中の鯨および魚の摂取量、飲酒・喫煙等の質問紙調査ができた1,022名(全体の75.1%)が母子コホートとして登録された^{2,8)}。フェロー諸島が研究対象集団として選ばれた理由は、病院制度や社会保障制度等が北欧社会と同じである(研究集団の一般化が容易)、フェロー諸島とデンマークとの物理的距離があり、人の出入りが比較的少ない(コホート集団の追跡が容易)、鯨を食べない人とともに鯨摂食による高濃度メチル水銀曝露者が存在する(メチル水銀曝露のレンジが広範)、島民が共通の言語を使用している(言語依存性の検査が実施可能)等による。

フェロー出生コホート研究が先駆的であった点は、

水銀曝露指標として出生時の臍帯血濃度と母親の毛髪水銀濃度の両者を測定していたことである。1986~1987年の21ヵ月間に登録された出生コホートの臍帯血水銀濃度の中央値は24.2(0.5~351) $\mu\text{g/l}$ であり、母親の毛髪水銀濃度の中央値は4.5(0.2~39.1) $\mu\text{g/g}$ であった(IPCSの基準値10 $\mu\text{g/g}$ 以上が130名)。このうち250例(24.5%)は臍帯血中の水銀濃度が40 $\mu\text{g/l}$ を超えており、また20例が100 $\mu\text{g/l}$ 以上であった²⁾。これら水銀濃度は高い相関を示し、かつ臍帯血セレン濃度とも有意な正の相関があった。また、水銀濃度と有意な関連を示す交絡因子は妊娠中の飲酒歴、母親の知能、フェロー人母親か否か等々であった。さらに、水銀濃度は、月当たりの鯨肉の摂食回数あるいは週当たりの魚(鱈)摂食回数が多くなるにつれ、有意に高くなることが認められた。なお「臍の緒」を用いた分析結果より、フェロー諸島住民の水銀曝露レベルは水俣病患者の1/6~1/5程度と推定されたが^{9,10)}、この母親集団に水俣病あるいはそれに類似する症状を示す人はいなかった³⁾。

5. 7歳児コホートの神経発達検査

メチル水銀の神経発達検査は、上述の母親から生まれた子供たちが7歳に達した1993年および1994年の4~6月にフェロー諸島で行われた³⁾。ここで用いられた検査は、メチル水銀曝露に敏感であり、

メチル水銀による障害部位を反映し、概して特異度が高く、かつ年齢や文化に適したものが選択された。加えて、コンピュータ支援検査を可能な限り用いるとともに、十分に熟練した検査者が採用された。選択された神経心理学的検査には、Finger tapping、持続型反応時間、手-眼協調運動、触覚型performance検査、Wechsler知能検査、Bender視覚運動検査、Boston naming検査、California言語学習検査が含まれた。

全ての紙と鉛筆を用いる検査はフェロー人臨床神経心理士が行った。しかしながら、ある検査

表1 Wechsler知能検査(類似性問題得点)の検査者間影響¹¹⁾

| 検査者 | 調査数 | 水銀に対する回帰係数 β | 有意水準 (p 値) |
|---------|-----|--------------------|------------|
| 臨床神経心理士 | 282 | -1.53 | 0.043 |
| 検査技師 | 578 | 0.24 | 0.59 |
| 両者の合計* | 860 | -0.05 | 0.90 |

* 検査者影響を調整済

表2 水銀曝露濃度と神経心理学的検査得点との量 - 影響関係 (回帰係数 β)³⁾

| | 臍帯水銀濃度 | | 母親毛髪水銀濃度 | |
|---------------------------|---------|--------|----------|--------|
| | β | 確率 p 値 | β | 確率 p 値 |
| Finger tapping | | | | |
| 利き手 | -1.10 | 0.05 | -1.21 | 0.04 |
| 非利き手 | -0.39 | 0.46 | -0.88 | 0.12 |
| 手 - 眼協調運動 | | | | |
| エラー得点 | 0.03 | 0.19 | 0.05 | 0.07 |
| 持続型反応時間 (ms) | 40.3 | <0.001 | 22.7 | <0.001 |
| Wechsler 知能検査得点 | | | | |
| Digit spans | -0.27 | 0.02 | -0.21 | 0.15 |
| Similarities | -0.04 | 0.90 | -0.27 | 0.53 |
| Square root block designs | -0.17 | 0.11 | -0.11 | 0.32 |
| Bender 視覚運動検査 | | | | |
| Reproduction | -0.25 | 0.10 | -0.07 | 0.68 |
| Boston naming 検査 | | | | |
| No cues | -1.77 | <0.001 | -1.26 | 0.02 |
| With cues | -1.91 | <0.001 | -1.36 | 0.01 |
| California 言語学習検査 | | | | |
| Short-term reproduction | 0.57 | 0.02 | -0.51 | 0.05 |
| Long-term reproduction | 0.55 | 0.05 | -0.49 | 0.09 |
| Recognition | -0.29 | 0.15 | -0.22 | 0.32 |

表3 中耳炎のない子供 388 名における対数変換後の水銀濃度 (A 臍帯水、B 出産時の母親毛髪) と聴性脳幹誘発電位潜時の関係 (性・年齢補正後の回帰係数 β とその有意水準)¹²⁾

| 検査 | 平均値 (標準偏差) | | 水銀に対する回帰係数 β | 確率 p 値 |
|-------------|-------------|---|--------------------|--------|
| 20 Hz (ms): | | | | |
| III | 4.18 (0.27) | A | 0.107 | 0.010 |
| | | B | 0.113 | 0.007 |
| I-III | 2.19 (0.31) | A | 0.097 | 0.042 |
| | | B | 0.099 | 0.040 |
| 40 Hz (ms): | | | | |
| III | 4.32 (0.31) | A | 0.108 | 0.022 |
| | | B | 0.119 | 0.012 |
| I-III | 2.29 (0.35) | A | 0.086 | 0.11 |
| | | B | 0.074 | 0.17 |

のみ、時間がなくて、特別に訓練された検査技師に代わらざるを得なかった。この検査成績は、臨床神経心理士によって調べられた子供では曝露指標と有意な相関が認められたにもかかわらず、技師によって調べられた子供では有意な相関が見られず、結果としてメチル水銀の量 - 影響関係が消失した (表 1)¹¹⁾。同様の問題はコンピュータ支援検査でも見られた。このような結果はデータ解釈に当たり、有害影響を過小評価してしまうことになる。より良い正確性を保つためには研鑽を積んだ専門家によって検査が行われる必要がある。

神経心理学的検査の主要な結果を表 2 に示す。典型的な知能検査ではメチル水銀曝露の影響を見出せなかったが、Finger tapping (利き手)、反応時間、Boston naming 検査および California 言語学習検査は出生時の水銀濃度と有意な関係を示した。また、回帰係数は母親の毛髪水銀濃度よりも臍帯水銀濃度の方が大きな値を示した。この観察は 2 つの曝露指標が表す妊娠中の曝露時期の違いのせいであろう。さらにフェロー出生コホート研究では、神経学的検査、聴性脳幹誘発電位、視覚誘発電位、身体動揺、心電図 RR 間隔変動、聴力検査、コントラスト

感覚検査、視力検査が行われ、聴性脳幹誘発電位潜時においてはメチル水銀曝露による遅延が示唆された(表3)¹²⁾。

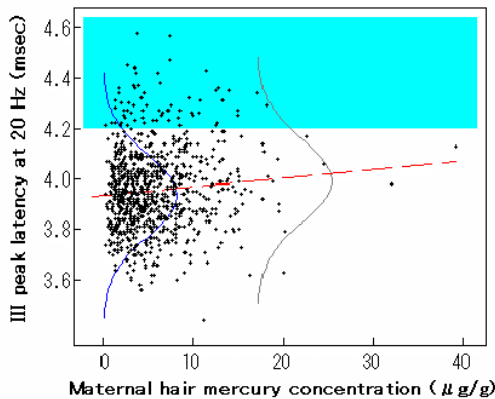


図3 出産時の母親毛髪水銀濃度と聴性脳幹誘発電位第 頂点潜時の関係

フェロー諸島では鯨の脂身を摂食していることからPCB曝露も考慮する必要がある。すなわち、PCBは必ずしもメチル水銀と同じ標的臓器ないし脳機能に影響を及ぼす訳ではないが、潜在的な交絡因子となりうる。このため、臍帯組織中のPCB濃度も測定された。しかしながら、PCBは神経行動学的機能に有意な影響を及ぼさなかった¹³⁾。

出生時の母親毛髪水銀濃度が神経行動学および神経生理学的成績に影響し始める臨界濃度はbenchmark dose(BMD)法を用いて検討された^{14,15)}。

BMDは、非曝露集団の影響指標における異常確率 P_0 を定め、曝露集団の影響指標がこの異常確率 P_0 に超過確率(これをbenchmark response, BMRと呼ぶ)を加えた P_0+BMR になる時の曝露濃度(通常、 $P_0 = 0.05$, $BMR = 0.05$ を採用)と定義される(したがって、有意な量 - 影響関係が成立しないとBMDを算出しても意味がない)^{16,17)}。さらに、BMDの95%信頼下限値BMDLも算出される。このBMDLはNOAEL(no-observed-adverse-effect level、無毒性量)の代用として近年さかんに使用されている¹⁸⁻²¹⁾。表4にフェロー出生コホート研究のBMDおよびBMDLを示す¹⁴⁾。また、図3はフェロー諸島の子供たちの聴性脳幹誘発電位の波潜時と出生時の母親毛髪水銀濃度を表す¹⁵⁾。ここで算出された10 $\mu\text{g/g}$ のBMDLはニュージーランドの集団で見られた神経行動学的影响指標の結果¹⁹⁾から計算された値とほぼ同様であった。

7歳児のリスク評価(表2)において、臍帯血水銀濃度の方が毛髪水銀濃度より曝露指標として適切であるかもしれないことを前述した。これを確認するために、臍帯血水銀濃度、出生時母親毛髪水銀濃度、1歳児および7歳児毛髪水銀濃度、7歳児血液水銀濃度と神経行動学的検査成績(7歳児)との関係がフェロー出生コホート研究で検討された²²⁾。臍帯血水銀濃度は言語、注意、記憶に関連する変数と強い関連性を示し、一方Bender視覚運動検査(Recall)は7歳児の水銀指標と強い関連性を示した。これま

表4 神経心理学的検査成績および聴性脳幹誘発電位潜時の出産時母親毛髪水銀濃度から算出したbenchmark dose (BMD)およびその95%信頼下限(BMDL)の計算値($\mu\text{g/g}$)¹⁴⁾

| 影響指標 | BMD | BMDL |
|------------------------------------|-----|------|
| 神経心理学的検査 | | |
| Finger tapping | 20 | 12 |
| 持続型反応時間 | 17 | 10 |
| Bender 視覚運動検査 (Copying errors) | 28 | 15 |
| Boston naming 検査 | 15 | 10 |
| California 言語学習検査 (Delayed recall) | 27 | 14 |
| 聴性脳幹誘発電位 | | |
| 20Hz 刺激の頂点潜時 III | 12 | 7 |
| 40Hz 刺激の頂点潜時 III | 16 | 9 |

表5 母親182名の妊娠中鯨脂身摂食回数(/月)および出産時血清PCB濃度の違いによる臍帯血清中の長鎖不飽和脂肪酸濃度(リン脂質中の%)²⁶⁾

| 脂肪酸 | Mean±SD | 母親の鯨脂身摂食回数 | | | | 母親血清PCB濃度 ($\mu\text{g/g}$ 脂質) | | | |
|------------|-----------|------------|------|------|---------|---------------------------------|---------|------|---------|
| | | 0 | 1-2 | >2 | p-value | <0.6 | 0.6-1.3 | >1.3 | p-value |
| アラキドン酸 | 16.5±1.63 | 16.5 | 16.3 | 16.5 | 0.55 | 17.1 | 16.3 | 16.0 | <0.001 |
| エイコサペンタエン酸 | 0.63±0.28 | 0.55 | 0.67 | 0.73 | 0.002 | 0.50 | 0.64 | 0.72 | <0.001 |
| ドコサヘキサエン酸 | 8.95±1.65 | 8.86 | 8.82 | 9.56 | 0.55 | 8.76 | 8.82 | 9.22 | 0.11 |

で、多くのメチル水銀曝露のリスク評価研究に母親の出産時毛髪水銀濃度が用いられてきた。しかしながら、毛髪 - 血中濃度比率(現行 250:1)の不正確さが叫ばれ¹⁶⁾、また母親の毛髪水銀濃度がパーマ処理により 20 ~ 25%も低下する可能性もあることから^{23,24)}、メチル水銀の曝露指標として臍帯血水銀濃度の方が推奨される²⁵⁾。

フェロー出生コホート研究で視覚誘発電位潜時が測定されたが、メチル水銀曝露との関連性が見られなかった³⁾。この理由として、鯨の脂身摂取により長鎖不飽和脂肪酸(エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸など)の摂取量が増え、メチル水銀曝露による視神経障害が抑えられたのではないかと推察された。特に、ドコサヘキサエン酸は胎児や母乳栄養児の知能および視神経発達に必須の成分であると示唆されている。フェロー出生コホート (1994 年出生児)の母子 182 組で検討すると²⁶⁾、妊娠中の鯨の脂身摂取回数(および母親の出生時血清 PCB 濃度)の増加により臍帯血清中エイコサペンタエン酸は有意に増加するが、ドコサヘキサエン酸は増加傾向があるものの有意でなかった(表5)。

セイシェル小児神経発達研究⁴⁻⁶⁾とフェロー出生コホート研究の比較において、曝露レベルが大体同じであるにもかかわらず、メチル水銀曝露の影響に関する結論が相反している。このため、後者の7歳児結果を論理的補強する論文がGrandjeanらのグループから幾つか発表されている。フェロー出生コホート研究では、曝露指標として臍帯血および母親毛髪の水銀濃度、また影響指標として11個の神経行動学的検査が用いられているため、その中の数個に有意な結果が偶然得られても不思議でない。この多重有意性(multiple significance)問題を解決するために共分散構造分析(structural equation model)が使われ、PCBの曝露影響を除外しても、なおメチル水銀曝露による運動機能および言語能力への影響が有意であることを証明した²⁷⁾。セイシェルでは低濃度水銀を含む魚介類を頻回摂取し、フェローでは高濃度水銀を含有する鯨肉を時折摂取している。この魚介類摂取パターンの違いが両研究の結論の行方を変えたのではないかと疑問が一時囁かれた。これに対し、出産時の母親毛髪で頭皮側から2cmまでの水銀濃度と全長毛髪水銀濃度を測定し、これらが著しく異なる母親から生まれた7歳児(胎児期曝露に著しい変動のあった子供)を除い

て量 - 影響関係を再解析しても、表2の結果に影響はなかった²⁸⁾。Budtz-Jørgensenらは、曝露と影響指標の関係を検討する際に考慮すべき交絡因子の選択に関して、強い量 - 影響関係のある影響指標の場合には解析結果に影響を及ぼさない交絡因子(居住地 - 大きな町に住む住民は小漁村に住む住民に比べ鯨肉摂取量が少ない)が、量 - 影響関係の弱い指標(例えば、California言語学習検査)においては(この交絡因子を考慮する・しないによって)解析結果に影響(過小評価)を及ぼすことを数理モデルで証明した²⁹⁾。すなわち、どの交絡因子を用いるべきか十分に吟味しないで一律に解析すると、誤った結論を導き出す可能性がある。



図4 持続型反応時間(動物影絵版)³⁰⁾

6. 14歳児コホートの神経発達検査

2000年および2001年の4~6月に出生コホート(1986~1987年に出生した子供)を対象とした14歳児調査が行われた。神経行動学的検査(Neurobehavioral Examination System 2, NES2)を用いた持続型反応時間(図4)の結果は専門領域の会議で発表され³⁰⁾、現在論文にまとめられつつある。7歳および14歳の両方の検査を受けた819名の子供が対象で、この平均反応時間は14歳(10分間検査)で 492 ± 45 msであり、7歳(4分間検査)の 750 msよりも早くなっている。臍帯血水銀濃度と14歳児の反応時間は有意な関係があり(相関係数 $r=0.09$ 、 $p=0.01$)、7歳の時に得られた関係と同様の結果で

あった。

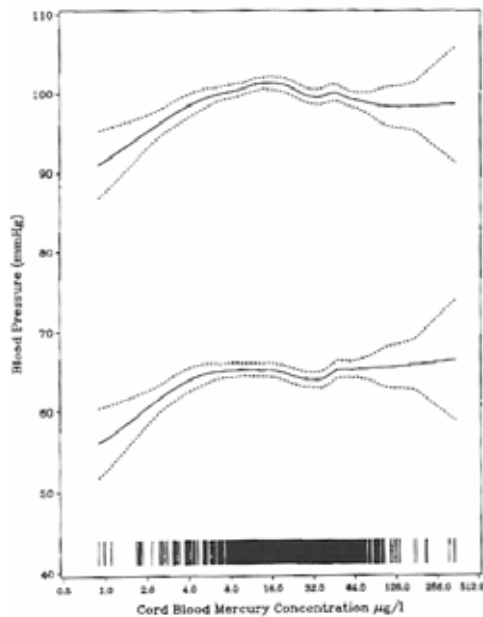


図5 7歳児の血圧と臍帯血水銀濃度の関係³¹⁾

出生コホート7歳児調査でも自律神経機能検査が行われた³⁾。この時は臍帯血水銀濃度が1～10 µg/lの子供の血圧と有意な量 - 影響関係を示したが、それ以上の濃度ではその量 - 影響関係はなくなった(図5)³¹⁾。これに対して、14歳児調査では心拍変動CV_{RR}およびその成分変動(交感および副交感神経機能の活動性を表すLF and HF power、C-CV_{HF})が臍帯血水銀濃度とのみ有意な負の関係を示した(7歳および14歳の毛髪水銀濃度との有意な量 - 影響関係はなし)³²⁾。また、7歳児で有意な量 - 影響関係が見られた聴性脳幹誘発電位も14歳児に行われた。7歳児で観察されたように、および 頂点潜時は

臍帯血水銀濃度が高くなるにつれて延長することから、 - 頂点間潜時の延長は出生前のメチル水銀曝露の影響と考えられた³³⁾。一方、 - 頂点間潜時は14歳児毛髪水銀濃度と有意な関連を示し、低濃度ながら現在のメチル水銀曝露の影響と推定された。このように、14歳児まで追跡することによって、胎児期(prenatal)および生後(postnatal)の曝露影響を検証することが可能となった。

2000年4～6月の調査時に14歳児の男子196名のTanner発育分類、睾丸および早朝尿の検査が実施された(図6)。早朝尿では精子の混入(精液尿、spermaturia)の有無が調べられた³⁴⁾。男子の10.2%(20名)に睾丸発育異常(主に、停留睾丸)があり、このうち3名に精液尿があった。残り176名のうち58名に精液尿があり、精液尿の出現はTannerの発育分類および睾丸サイズと有意な関連があったが、臍帯組織PCB濃度とは関連がなかった。また、血清テストステロン、卵胞刺激ホルモン(FSH)および黄体刺激ホルモン(LH)は精液尿のある男子で高かった。

7. リスク評価からリスク管理へ

フェロー出生コホート研究から得られた結果は、海産物由来のメチル水銀は小児の神経発達に軽度障害を生じさせていることを示した。1989年にフェロー諸島公衆衛生部は、成人は月当たり150～200gのゴンドウ鯨肉を、また100～200gの脂身を超えて食べるべきでないと勧告していた。しかしながら、メチル水銀とともにPCBによる健康影響も考慮して、1998年8月に新たな食事事勧告を出した³⁵⁾。すなわち、鯨肉は水銀含有量が高くかつフェロー諸島住民の主たる水銀曝露源であることから、鯨肉を月2回



図6 小児科医による神経内科学的検査・発育評価および精液尿検査の光景

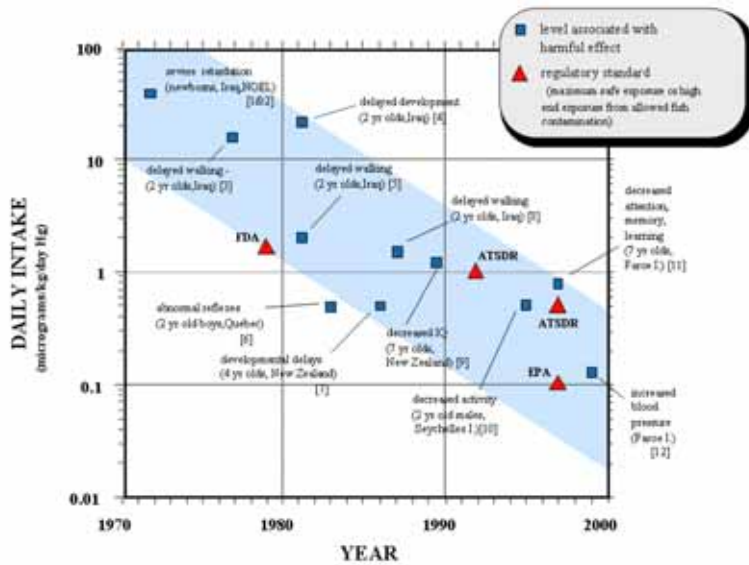


図7 メチル水銀曝露による有害影響の発現閾値の年次傾向³⁹⁾

以上摂食しない、3ヶ月以内に妊娠を予定している女性や現在妊娠中あるいは授乳中の女性は鯨肉を食べない、また鯨の脂身には高濃度のPCBが含まれるので、成人でも脂身の摂食は月に最大2回までに抑える、潜在的なPCBの有害影響に胎児が晒されないため、女性は出産を終えるまで鯨の脂身を食べない、ゴンドウ鯨の肝および腎臓は全く食べないよう勧告した。この結果、フェロー諸島における毛髪水銀濃度が10 µg/g以上の母親の割合は1986/1987年に13%、1994年に10%、1998/1999年に3.0%と減少した。まさに、フェロー諸島で行われた研究は単なる調査データから予防医学活動への架け橋となったのである。

8. メチル水銀の基準摂取量のゆくえ

米国EPA³⁶⁾がイラクのメチル水銀禍のデータを基に算出したメチル水銀摂取基準量(RfD)は、フェロー出生コホート研究の解析結果³⁷⁾を用いて修正した現在も、0.1 µg/kg 体重/日のままである³⁸⁾。しかしながら、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(図7)³⁹⁾。2003年6月11~19日にローマで開催されたFAO/WHO合同食品添加物専門家委員会(JECFA)は、それまで3.3 µg/kg体重/週であった暫定的耐容週間摂取量(provisional tolerable weekly intake, PTWI)を、セイシェルとフェロー諸島の両研究データを用いて再計算し、1.6 µg/kg体重/週とした⁴⁰⁾。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・見直しを経ながら、地道ではあるが着実な進歩を遂げているように思える。

一方で、メチル水銀の基準摂取量の設定は、ヒトにとって同様に有害であると烙印を押されている鉛とは異なる側面を持つ。欧州で2007年に実施しようとしている工業製品中の鉛ハンダの全廃は、消費者が代替金属に対する代価を支払うことによって可能となる。しかし、魚介類由来のメチル水銀曝露のゼロリスク指向は、ヒト乳幼児の神経発達に欠かせない長鎖不飽和脂肪酸の摂取制限等を含み、世界の食料問題全体の見直しを必要とするだろう。

Grandjean教授が米国FDA(食品医薬品局)の諮問委員会委員長Miller博士に送った私信によると、

BMDLはNOAELの代用というよりもLOAEL(low-observed-adverse-effect level、最小毒性量)に近い値であり、共分散構造分析を用いたBMDL算出法の開発により、フェロー諸島の7歳児コホートの全ての曝露指標、交絡因子、影響指標を使用してBMDLを算出すると、毛髪水銀濃度で6 µg/gとなる。毛髪 - 血中濃度比率として250:1が通常使用されるが、個人間差が大きく、フェロー諸島の7歳児コホートから算出すると370となる(大人では250近傍になる)。この変動および個人間の薬力学や薬物動力学の違いを考慮すると、不確実係数(uncertainty factor)は9.6になり、したがってRfDは0.05 µg/kg 体重/日と算出されると述べている。しかしながら、この数値が世界規準になると、日本国民の大半はその値を超えてしまい²⁴⁾、基準値の体をなさない(予防原

則でいうproportionalityの欠如)。すなわち、日本の食文化や今後の世界の食糧事情(地球温暖化による牧草地の減少、牛海綿状脳症とクロイツフェルト・ヤコブ病の関係など)を深慮すると、リスク便益原則に合わない可能性がある。

9. おわりに

これまで高濃度メチル水銀曝露による神経障害は非可逆的と考えられてきた⁴¹⁾。しかしながら、フェロー出生コホート14歳児の解析結果より、胎児期低濃度曝露の神経影響は全てではないにせよ可逆的である可能性が示唆された。このような息の長い研究成果を得るためには、フェロー諸島やセイシェルのように人の移動(出入り)が小さい地域住民(国民)の協力がなければ実行不可能である。加えて、研究体制を維持しつつそれら対象集団を追跡するため、国や国際機関からの継続的資金支援の獲得にGrandjean教授が東奔西走していたことも忘れてはならないだろう。

フェロー諸島は胎児期メチル水銀・PCB曝露による小児健康影響に関する情報発信基地となっている。しかしながら、フェロー諸島に4つのコホートが存在していることはあまり知られていない。コホートは1986/1987年に出生した母子1023組(7歳児調査前に1人死亡のため、論文では1022組)であり、コホートは1994年に出生した母子182組である。今回概説した内容は、主にコホートの解析結果^{2,3,8,9,11-15,22,25,27-35,37,42,43)}であり、一部がコホートのもの^{26,44)}であった。このほかに、1998/1999年出生の650組からなるコホートと、2000/2001年の母親150名からなるコホートがあり、2004年にはコホートの10歳児調査とコホートの5歳児神経内科学検査が行われる予定になっている。かかる意味で、今後もフェロー出生コホート研究の続報に注目したい。

謝辞 本研究には日本公衆衛生協会の平成13～15年度「水銀汚染問題への今後の対応に関する研究」研究費の一部を使用した。

文 献

1) Kaiser, J. (2000) Mercury report backs strict rules. *Science*, **289**, 371-372.

- 2) Grandjean, P., Weihe, P., Jørgensen, P.J., Clarkson, T., Cernichiari, E. and Viderø, T. (1992) Impact of maternal seafood diet on fetal exposure to mercury, selenium, and lead. *Archives of Environmental Health*, **47**, 185-195.
- 3) Grandjean, P., Weihe, P., White, R.F., Debes, F., Araki, S., Yokoyama, K., Murata, K., Sørensen, N., Dahl, R. and Jørgensen, P.J. (1997) Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicology & Teratology*, **19**, 417-428.
- 4) Shamlaye, C., Marsh, D.O., Myers, G.J., Cox, C., Davidson, P.W., Choisy, O., Cernichiari, E., Choi, A. and Clarkson, T.W. (1995) The Seychelles Child Development Study on neurodevelopmental outcomes in children following in utero exposure to methylmercury from a maternal fish diet: background and demographics. *Neurotoxicology*, **16**, 597-616.
- 5) Davidson, P.W., Myers, G.J., Cox, C., Axtell, C., Shamlaye, C., Sloane-Reeves, J., Cernichiari, E., Needham, L., Choi, A., Wang, Y., Berlin, M. and Clarkson, T.W. (1998) Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles Child Development Study. *Journal of American Medical Association*, **280**, 701-707.
- 6) Myers, G.J., Davidson, P.W., Cox, C., Shamlaye, C.F., Palumbo, D., Cernichiari, E., Sloane-Reeves, J., Wilding, G.E., Kost, J., Huang, L.S. and Clarkson, T.W. (2003) Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles Child Development Study. *Lancet*, **361**, 1686-1692.
- 7) Faroe Islands Tourist Board (2003) *Faroe Islands Tourist Guide 2003*. <http://www.faroeislands.com/UK/Islands.html>.
- 8) Weihe, P. and Grandjean, P. (1994) Sources and magnitude of mercury exposure in the Faore Islands: overall design of the cohort study. In *Proceedings of the International Symposium on Assessment of Environmental Pollution and Health Effects from Methylmercury*. National

- Institute for Minamata Disease, 112-126.
- 9) Dalgård, C., Grandjean, P., Jørgensen, P.J. and Weihe, P. (1994) Mercury in the umbilical cord: implications for risk assessment for Minamata disease. *Environmental Health Perspectives*, **102**, 548-550.
 - 10) Akagi, H., Grandjean, P., Takizawa, Y. and Weihe, P. (1998) Methylmercury dose estimation from umbilical cord concentrations in patients with Minamata disease. *Environmental Research*, **77**, 98-103.
 - 11) Grandjean, P., White, R.F. and Weihe, P. (2001) Evidence of developmental methylmercury toxicity. In *Abstract of 6th International Conference on Mercury as a Global Pollutant*. National Institute for Minamata Disease, 233.
 - 12) Murata, K., Weihe, P., Araki, S., Budtz-Jørgensen, E. and Grandjean, P. (1999) Evoked potentials in Faroese children prenatally exposed to methylmercury. *Neurotoxicology & Teratology*, **21**, 471-472.
 - 13) Grandjean, P., Weihe, P., Burse, V.W., Needham, L.L., Storr-Hansen, E., Heinzow, B., Debes, F., Murata, K., Simonsen, H., Ellefsen, P., Budtz-Jørgensen, E., Keiding, N. and White, R.F. (2001) Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants. *Neurotoxicology & Teratology*, **23**, 305-317.
 - 14) Budtz-Jørgensen, E., Keiding, N. and Grandjean, P. (2001) Benchmark dose calculation from epidemiological data. *Biometrics*, **57**, 698-706.
 - 15) Murata, K., Budtz-Jørgensen, E. and Grandjean, P. (2002) Benchmark dose calculations for methylmercury-associated delays on evoked potential latencies in two cohorts of children. *Risk Analysis*, **22**, 465-474.
 - 16) National Research Council (2000) *Toxicological Effects of Methylmercury*. National Academy Press.
 - 17) Crump, K. (2002) Critical issues in benchmark calculations from continuous data. *Critical Reviews in Toxicology*, **32**, 133-153.
 - 18) Crump, K.S., Viren, J., Silvers, A., Clewell, H. III, Gearhart, J. and Shipp, A. (1995) Reanalysis of dose-response data from the Iraqi methylmercury poisoning episode. *Risk Analysis*, **15**, 523-532.
 - 19) Crump, K.S., Kjellström, T., Shipp, A.M., Silvers, A. and Stewart, A. (1998) Influence of prenatal mercury exposure upon scholastic and psychological test performance: benchmark analysis of a New Zealand Cohort. *Risk Analysis*, **18**, 701-713.
 - 20) Crump, K.S., Van Landingham, C., Shamlaye, C., Cox, C., Davidson, P.W., Myers, G.J. and Clarkson, T.W. (2000) Benchmark concentrations for methylmercury obtained from the Seychelles Child Development Study. *Environmental Health Perspectives*, **108**, 257-263.
 - 21) Murata, K., Sakai, T., Morita, Y., Iwata, T. and Dakeishi, M. (2003) Critical dose of lead affecting δ -aminolevulinic acid levels. *Journal of Occupational Health*, **45**, 209-214.
 - 22) Grandjean, P., Budtz-Jørgensen, E., White, R.F., Jørgensen, P.J., Weihe, P., Debes, F. And Keiding, N. (1999) Methylmercury exposure biomarkers as indicators of neurotoxicity in children aged 7 years. *American Journal of Epidemiology*, **149**, 301-305.
 - 23) Yasutake, A., Matsumoto, M., Yamaguchi, M. and Hachiya, N. (2003) Current hair mercury levels in Japanese: survey in five districts. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **109**, 161-169.
 - 24) Iwasaki, Y., Sakamoto, M., Nakai, K., Oka, T., Dakeishi, M., Iwata, T., Satoh, H. and Murata, K. (2003) Estimation of daily mercury intake from seafood in Japanese women: Akita cross-sectional study. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **200**, 67-73.
 - 25) Grandjean, P., Jørgensen, P.J. and Weihe, P. (2002) Validity of mercury exposure biomarkers. In *Biomarkers of Environmentally Associated Disease*, edited by Wilson, S.H. and Suk, W.A. CRC Press/Lewis Publishers, 235-247.
 - 26) Grandjean, P., Bjerve, K.S., Weihe, P. and

- Steuerwald, U. (2001) Birthweight in a fishing community: significance of essential fatty acids and marine food contaminants. *International Journal of Epidemiology*, **30**, 1272-1278.
- 27) Budtz-Jørgensen, E., Keiding, N., Grandjean, P. and Weihe, P. (2002) Estimation of health effects of prenatal methylmercury exposure using structural equation models. *Environmental Health*, **1**, 2.
- 28) Grandjean, P., White, R.F., Weihe, P. and Jørgensen, P.J. (2003) Neurotoxic risk caused by stable and variable exposure to methylmercury from seafood. *Ambulatory Pediatrics*, **3**, 18-23.
- 29) Budtz-Jørgensen, E., Keiding, N., Grandjean, P., Weihe, P. and White, R.F. (2003) Consequences of exposure measurement error for confounder identification in environmental epidemiology. *Statistics in Medicine*, **22**, 3089-3100.
- 30) Grandjean, P., White, R.F., Debes, F., Weihe, P. and Letz, R. (2002) NES2 continuous performance test results obtained by methylmercury-exposed children at ages 7 and 14 years. In *Abstract Book on Neurobehavioral Methods and Effects in Occupational and Environmental Health*. Institute of Occupational Health and Industrial Hygiene, University of Brescia, 136.
- 31) Sørensen, N., Murata, K., Budtz-Jørgensen, E., Weihe, P. and Grandjean, P. (1999) Prenatal methylmercury exposure as a cardiovascular risk factor at seven years of age. *Epidemiology*, **10**, 370-375.
- 32) Grandjean, P., Murata, K., Budtz-Jørgensen, E. and Weihe, P. (2004) Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity: 14-year follow-up of a Faroese birth cohort. *Journal of Pediatrics*, **144**, 169-176.
- 33) Murata, K., Weihe, P., Budtz-Jørgensen, E., Jørgensen, P.J. and Grandjean, P. (2004) Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14-year-old children exposed to methylmercury. *Journal of Pediatrics*, **144**, 177-183.
- 34) Mol, N.M., Sørensen, N., Weihe, P., Andersson, A.-M., Jørgensen, N., Skakkebaek, N.E., Keiding, N. and Grandjean, P. (2002) Spermaturia and serum hormone concentrations at puberty age in boys prenatally exposed to polychlorinated biphenyls. *European Journal of Endocrinology*, **146**, 357-363.
- 35) Weihe, P. and Grandjean, P. (2001) Intervention study on methylmercury in the Faroe Islands. In *Abstract of 6th International Conference on Mercury as a Global Pollutant*, National Institute for Minamata Disease, 234.
- 36) US Environmental Protection Agency. (1997) *Mercury Study for Congress. Volume V: Health Effects of Mercury and Mercury Compounds. EPA-452/R-97-007*. EPA.
- 37) Budtz-Jørgensen, E., Grandjean, P., Keiding, N., White, R.F. and Weihe, P. (2000) Benchmark dose calculations of methylmercury-associated neurobehavioral deficits. *Toxicological Letter*, **112-113**, 193-199.
- 38) US Environmental Protection Agency. (2001) *Methylmercury (MeHg) (CASRN 22967-92-6)*. <http://www.epa.gov/iris/subst/0073.htm>
- 39) Schettler, T., Stein, J., Reich, F. and Valenti, M. (2000) *In Harm's Way: Toxic Threats to Child Development*. Greater Boston Physicians for Social Responsibility, <http://www.igc.org/psr>
- 40) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. (2003) *Summary and Conclusions*. <ftp://ftp.fao.org/esn/jecfa/jecfa61sc.pdf>.
- 41) Igata, A. (1993) Epidemiology and clinical features of Minamata disease. *Environmental Research*, **63**, 157-169.
- 42) Dahl, R., White, R.F., Weihe, P., Sørensen, N., Letz, R., Hudnell, K., Otto, D.A. and Grandjean, P. (1996) Feasibility and validity of three computer-assisted neurobehavioral tests in 7-year old children. *Neurotoxicology and Teratology*, **18**, 413-419.
- 43) Grandjean, P., White, R.F., Sullivan, K., Debes, F., Murata, K., Otto, D.A. and Weihe, P. (2001) Impact of contrast sensitivity performance on visually-presented neurobehavioral tests in mercury-exposed

- children. *Neurotoxicology and Teratology*, **23**, 141-146.
- 44) Steuerwald, U., Weihe, P., Jørgensen, P.J., Bjerve, K., Brock, J., Heinzow, B., Budtz-Jørgensen, E. and Grandjean, P. (2000) Maternal seafood diet, methylmercury exposure, and neonatal neurological function. *Journal of Pediatrics*, **136**, 599-605.

A lesson from the Faroese birth cohort study

Katsuyuki MURATA*, Miwako DAKEISHI*, Toyoto IWATA*

(*Division of Environmental Health Sciences, Department of Social Medicine,
Akita University School of Medicine)

Abstract

Because methylmercury accumulates in aquatic and marine food chains, recent research has focused on adverse effects of dietary exposures in humans and on the concentration levels that may affect the progeny of the exposed population. Following the outbreaks of methylmercury poisoning in Japan and Iraq, large-scale follow-up studies were carried out in the Faroe Islands, Seychelles and New Zealand, to clarify the effects of prenatal methylmercury exposure on child neurodevelopment. This review outlines the experience obtained in the Faroese birth cohort study. Mercury exposures among the children in the study were assessed through analyses of cord blood samples at birth and hair samples taken at ages 7 and 14. Significant dose-effect relationships between prenatal methylmercury exposures and both neurobehavioral and neurophysiological end-points were observed; also, several potential sources of bias or confounders have been considered. Their main effect seems to be an underestimation of the true neurotoxic effect of developmental methylmercury. This evidence suggests that underestimation may also affect the findings of other studies in this field.

(*Jpn J Environ Sci* 17(3): 169-180, 2004)

Key Words: Methylmercury, Child neurodevelopment, Risk assessment, Faroese birth cohort study
