

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 丸山 公男  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大院博 (医) 第 560 号  
学位授与の日付 平成 25 年 9 月 20 日  
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当  
博士論文名 毛髪水銀濃度とメチル水銀中毒症の関連について

論文審査委員 主査 中村 和利  
副査 染矢 俊幸  
副査 齋藤 玲子

### 博士論文の要旨

#### 【背景】

メチル水銀に起因する大規模な中毒症は日本（1950 年代の水俣と 1960 年代の新潟）とイラク（1970 年代）に発生した。水俣では、メチル水銀が中毒症の病因物質であると認められたのは、最初の症例の公式認定（1956 年）から 3 年後であった。そのため、中毒症の集団発生の初期にメチル水銀曝露は測定されず、メチル水銀曝露と神経学的徴候との間の関係を十分評価することはできなかった。一方、新潟とイラクでは、初期の段階からメチル水銀が中毒症の病因物質であると認められたので、水銀曝露量が測定され、神経学徴候との関連が調査された。新潟の論文は、メチル水銀中毒症と認定された 30 人の初期（1965 年）の患者の毛髪水銀濃度が  $52\mu\text{g/g}$  から  $570\mu\text{g/g}$  の範囲であると言及した。

WHO はこれらの報告をもとに、1976 年と 1990 年に環境保健クライテリアを公表し、「魚を多食する人口集団では、高い血中メチル水銀レベル（およそ  $200\mu\text{g/l}$  リットル、毛髪  $50\mu\text{g/g}$  に相当する）に達するかもしれないが、成人への神経学的傷害の危険性は低い（5%）」とし、「いかなる有害な作用も、 $3\text{-}7\mu\text{g/kg}$  体重（およそ  $50\text{-}125\mu\text{g/g}$  の毛髪水銀濃度）の長期の毎日のメチル水銀摂取で検出されなかった」と述べた。すなわち、魚を多食する集団では毛髪水銀濃度が  $50\mu\text{g/g}$  に達するかもしれないが成人への神経学的傷害の危険性は低いということや、毎日のメチル水銀摂取で毛髪水銀濃度が  $50\text{-}125\mu\text{g/g}$  に達しても現実に有害作用が見られなかったという事実から、少なくとも毛髪水銀値  $50\mu\text{g/g}$  未満の曝露では神経学的傷害のリスクはきわめて低いという見解を示した。一方、申請者らは毛髪水銀濃度が  $50\mu\text{g/g}$  未満でも神経学的徴候を生じる可能性があることをすでに指摘したが、その中に多くの水俣病認定患者が含まれていることにも着目した。そして、WHO の見解に統計学的検証を加えることを目的として、1965 年 6 月に毛髪水銀濃度が測定され、その後神経学的徴候を呈した 109 名のメチル水銀中毒症患者群（うち 97 名水俣病認定患者）を対象に毛髪水銀濃度とメチル水銀中毒症発生の関係について解析したので報告する。

#### 【方法】

新潟ではメチル水銀中毒症の集団発生の初期、1965 年 6 月に阿賀野川下流域で 2 つの広範囲な調査が行われた。これらの調査でメチル水銀中毒症を示唆する症状や所見が認められる、または、他の家族にメチル水銀中毒症と関連する症状が認められる、または、多量の川魚を摂取している、という条件を満

たした 1,386 人の毛髪水銀濃度が測定された。1,386 人のうち 1965 年～1986 年の間に治療を求め 2 つの医療施設を受診しメチル水銀中毒症の診断を受けたのは 109 名であった。メチル水銀中毒症の診断は樺の診断要項を用いてなされた。109 名のうち 97 名が水俣病の認定を受けている。毛髪水銀濃度を測定した 1,386 人のうち、2 つの医療機関を受診しなかった人はメチル水銀中毒症を発症しなかったと仮定し、メチル水銀中毒症患者及び水俣病認定患者の有病率を毛髪水銀濃度が 10 $\mu$ g/g 未満群、10 以上 20 $\mu$ g/g 未満群、20 以上 50 $\mu$ g/g 未満群でカイ二乗検定を用いて比較した。3 群における任意の 2 群間の比較のため p 値はボンフェローニ法で補正した。

#### 【結果】

メチル水銀中毒症患者 109 名の年齢 (1965 年 7 月) は 42.7 $\pm$ 14.6 歳 (4 歳～69 歳)、性別 (男女 65: 44)、水俣病認定患者 97 名の年齢 (1965 年 7 月) は 44.1 $\pm$ 14.0 歳 (9 歳～69 歳)、性別 (男女 60: 37) であった。毛髪水銀濃度が 50 $\mu$ g/g 未満でも 40 名が水俣病に認定されている。毛髪水銀濃度別のメチル水銀中毒症患者の有病率の比較では、10 $\mu$ g/g 未満群に比し、メチル水銀中毒症の有病率が 10～20 $\mu$ g/g 群、20～50 $\mu$ g/g 群のいずれも有意に高かった。水俣病認定患者の有病率の比較では、水俣病認定患者の有病率が 20～50 $\mu$ g/g 群で有意に高く、10～20 $\mu$ g/g 群では、高い傾向 (p=0.063) が認められた。

#### 【考察と結論】

毛髪水銀曝露が 50 $\mu$ g/g 未満でも 10 $\mu$ g/g を超えると、特に 20～50 $\mu$ g/g ではメチル水銀中毒症の有病率が高くなる可能性が示唆された。一方、日本人の一般人口の毛髪水銀濃度の平均値は、男性で 2.46 $\mu$ g/g、女性で 1.63 $\mu$ g/g である。一般人口における毛髪水銀濃度の分布では、10 $\mu$ g/g 以下が 98.7% を占め 10 $\mu$ g/g を超えるものは 1.3% であり、一般人口では 10 $\mu$ g/g を超える人はほとんどいない。毛髪水銀濃度が 10 $\mu$ g/g を超える、特に 20  $\mu$ g/g 以上になる場合は、安全性についてより慎重な検討が必要と思われる。

今回の研究ではいくつか限界がある。まず、一定の曝露があったとして毛髪水銀濃度が測定された 1386 名を母集団とする解析である点である。2 番目に、今回の研究では 3 つの異なる水銀測定法が用いられている点である。3 番目に、測定された水銀値が実際にピークの値であったか明らかでない点である。4 番目に、成人のみに限定できず全年齢を含んだ解析である点である。

今回の研究は 50 $\mu$ g/g 未満でも濃度依存的に有病率が上昇する可能性を示しており、さらなる検証が必要である。

現在の WHO 規準 (50 $\mu$ g/g) 未満のメチル水銀曝露によりメチル水銀中毒症が生じ得る可能性が示唆された。特に 20～50 $\mu$ g/g に及ぶとメチル水銀中毒症の有病率が高くなる可能性を示唆した。毛髪水銀曝露が 50 $\mu$ g/g 未満であってもその安全性については慎重な検討が必要である。

#### 審査結果の要旨

本論文は新潟水俣病患者発生周辺地区住民の毛髪中水銀濃度とメチル水銀中毒症でみられる神経学的徴候の関連性を明らかにすることを目的とした。

1965 年 6 月に阿賀野川河口から 15km 以内の住民 22,701 人に対してメチル水銀曝露者と神経学的徴候を持つ者をスクリーニングする目的で、2 回のアンケート調査が行われた。調査からスクリーニングされた 1,386 人の毛髪総水銀濃度は、ジチゾン法、放射化分析と原子吸光法の 3 つの異なる方法で測定された。1,386 人中、1965～1986 年の間に医師により神経学的徴候ありと診断された 109 名 (うち 97 人が水俣病認定患者) を対象とした。

毛髪水銀濃度別の神経学的徴候の有病率の比較では、10  $\mu$  g/g 未満群 (1.1%) に比し、メチル水銀中

毒症の有病率が 10-20 $\mu\text{g/g}$  群で 4.2% ( $p=0.011$ )、20-50 $\mu\text{g/g}$  群で 8.1% ( $p<0.001$ ) といずれも有意に高かった。水俣病認定患者においても同様の傾向が見られた。

本研究にはいくつかの限界があるものの、WHO が示す安全規準である毛髪中水銀濃度 50 $\mu\text{g/g}$  未満の群において神経学的兆候の有病率が濃度依存的に上昇する所見を得た。毛髪水銀曝露が 50 $\mu\text{g/g}$  未満でも神経学的兆候が現れる可能性を初めて示唆した点に、学位論文としての価値を認める。