



内容

メチル水銀中毒症の疫学

1. 疫学
2. 後天性曝露による症状
3. 先天性曝露による症状



岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
疫学・衛生学分野
Department of Epidemiology, Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

2024/5/31
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
疫学・衛生学分野
頼藤 貴志

1. 疫学とは

- 病気の分布を捉え、曝露と結果の因果関係を人のデータで直接検証する方法論
- 臨床の場や現場で感じることを数値化

曝露(原因)



結果(病気)



この関係を数値化
(リスク比・オッズ比など)



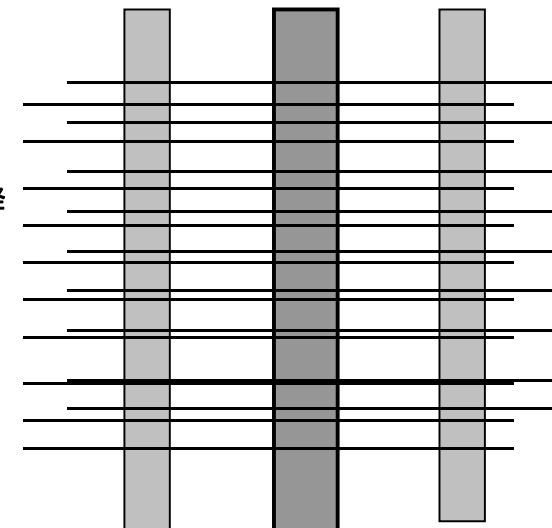
その他の
方法論

疫学

動物実験

臨床各科
循環器
呼吸器
泌尿器
筋骨格・神経
精神
消化器
基礎医学
ゲノム
病理

周産期医学
小児科
感覚器
薬剤
術式
公衆衛生各分野
環境保健
産業保健
母子保健



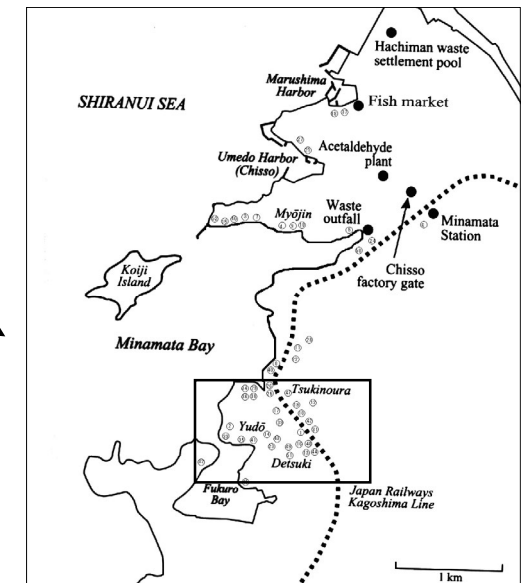
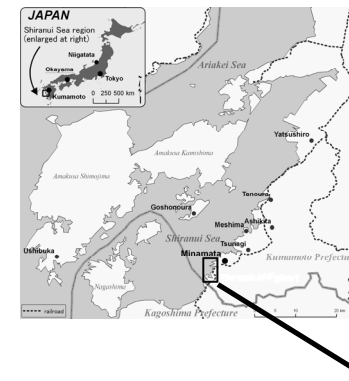
記述疫学と分析疫学

• 記述疫学

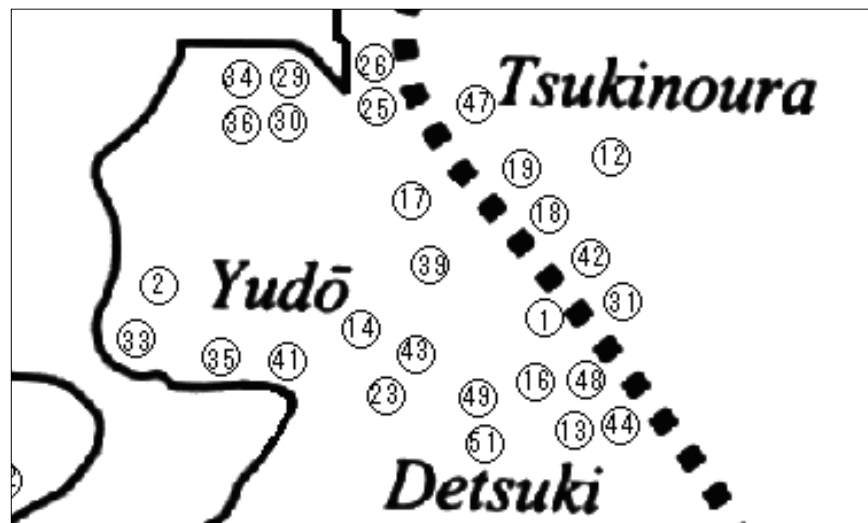
- いつ(時間)、どこで(場所)、どのような人が、
といった観点で人口集団における疾病分布を描く
- 病気のトレンドの把握、仮説を形成

• 分析疫学

- 仮説の検証、因果関係に関する推論
- 比の指標(リスク比、罹患率比、オッズ比)や差の
指標(リスク差、罹患率差)などの効果指標を推定



(George, 2001; Kitamura et al., J Epidemiol. 2020)



伝染性ではなさそう

(George, 2001; Kitamura et al., J Epidemiol. 2020)

記述疫学と分析疫学

• 記述疫学

- いつ、どこで、どのような人が、といった観点で、
人口集団における疾病の分布を描く
- 病気のトレンドの把握、仮説を形成

• 分析疫学

- 仮説の検証、因果関係に関する推論
- 比の指標(リスク比、罹患率比、オッズ比)や差の
指標(リスク差、罹患率差)などの効果指標を推定

分析疫学

個人レベルのデータ

縦断研究

- ランダム化臨床試験 (RCT)
- コホート研究
- 症例対照研究
- Case-cohort study
- Case-crossover study

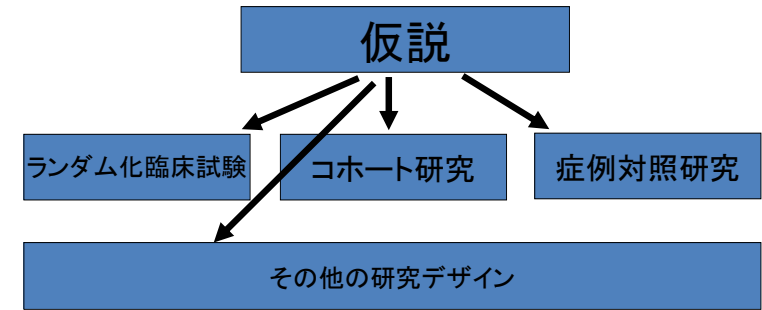
横断研究

集約化されたデータ

- 地域相関研究 (Ecologic study)

介入研究

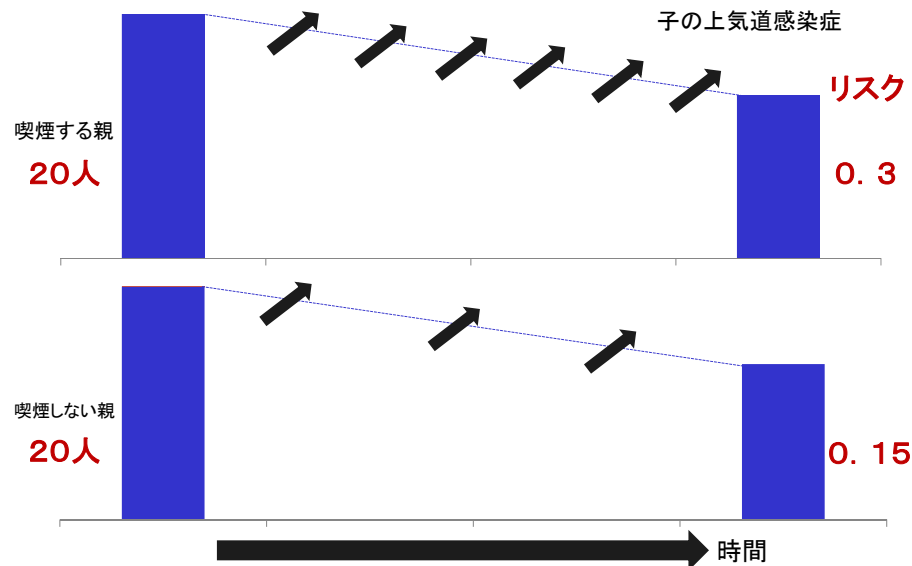
観察研究



倫理面、費用、バイアスなどを考えるとどのデザインが優れているとは一概に言えない

研究仮説と対象者や手に入るデータ、状況に応じてデザインを選択していく

コホート研究例



リスク比の計算

	曝露あり (喫煙)	曝露なし (非喫煙)		曝露あり (ワクチン)	曝露なし (接種なし)		曝露あり (薬A)	曝露なし (服薬なし)
発症	6	3	発症	3	6	発症	3	3
無症状	14	17	無症状	17	14	無症状	17	17
計	20	20	計	20	20	計	20	20

曝露群のリスク

0.30

0.15

0.15

非曝露群のリスク

0.15

0.30

0.15

リスク比

$0.30/0.15 = 2$

$0.15/0.30 = 0.5$

$0.15/0.15 = 1$

曝露群寄与危険度割合

- 曝露群の中で曝露が除去された場合、その集団の罹患率やリスクが下がる割合

- $[(R_{exp} - R_{unexp}) / R_{exp}] \times 100$
- $[(RR - 1) / RR] \times 100$ など計算できる

◆リスク比＞1の場合

曝露した人の発症割合(リスク)の方が大きい
→ 曝露した人の方がより発症している

◆リスク比＜1の場合

曝露していない人の発症割合(リスク)の方が大きい
→ 曝露していない人の方がより発症している

◆リスク比＝1の場合

曝露した人と曝露していない人の発症割合は同じ
→ 両群に差はない

* 率比も解釈は同じ。発症割合(リスク)を率と置き換える。

曝露群寄与危険度割合の計算

	曝露あり (喫煙)	曝露なし (非喫煙)
発症	6	3
無症状	14	17
計	20	20

$$[(0.30 - 0.15) / 0.30] \times 100$$

$$[(2 - 1) / 2] \times 100$$

両方とも50%

曝露群のリスク

0.30

非曝露群のリスク

0.15

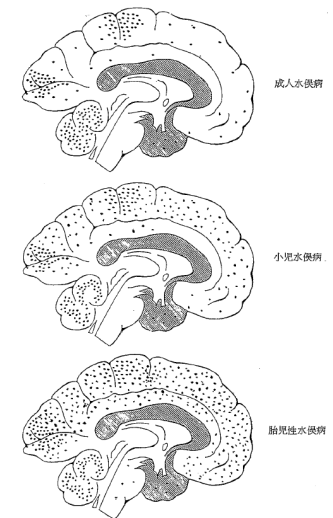
リスク比

$$0.30 / 0.15 = 2$$

曝露によって、曝露群の
疾病の50%が引き起こさ
れている

②後天性曝露による症状

成人期曝露と胎児期曝露の
脳病変の拡がりの異なり



(Eto et al., Neuropathology 2010)

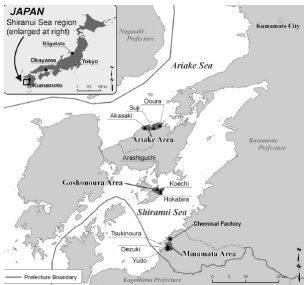
熊本大学医学部10年後の水俣病研究班

- 曝露調査、疫学調査、病理学的調査など
- 神経精神科中心に疫学調査が行われた
- 水俣・御所浦・有明地域のある対象地域の全数の住民を対象にした調査
- 約3千人対象
- コントロール地域：有明地域

水俣地域での神経症状の多発を示唆もその後、深く検討されることはなかった(できなかった)。。。



神経学的所見の有病割合の分布



	有明	御所浦	水俣
全身の感覚障害	1	1.1 (0.1-12)	20 (2.6-150)
四肢感覚障害	1	1.4 (0.9-2.2)	13 (8.8-19)
口周囲感覚障害	1	6.1 (0.8-47)	110 (16-820)
失調	1	1.8 (1.3-2.5)	8.3 (6.0-11)
構音障害	1	3.3 (1.9-5.7)	22 (13-38)
振戦	1	1.8 (1.1-2.8)	7.2 (4.6-11)
病的反射	1	1.7 (0.9-3.2)	4.7 (2.6-8.6)

(Yorifuji et al., Epidemiology 2008)

毛髪水銀濃度と症状の関連

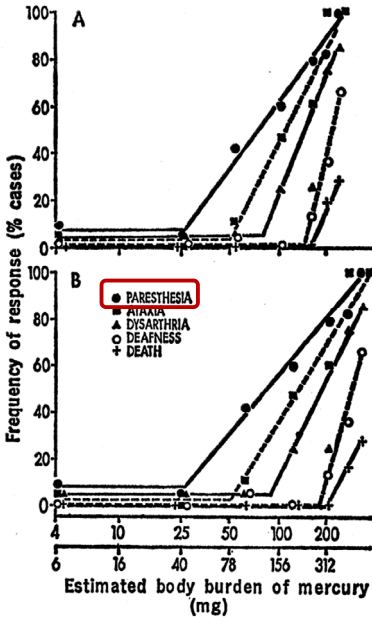
	0-10 ppm (n=43)	10-20 ppm (n=32)	20-50 ppm (n=33)	>50 ppm (n=12)	P-value for trend
両側性感覚障害	1	0.5 (0.1-1.8)	1.3 (0.4-4.2)	2.0 (0.4-9.5)	0.28
口周囲の感覚障害	1	4.5 (0.5-44)	9.1 (1.0-83)	10 (0.9-110)	0.03
失調	1	0.8 (0.2-3.0)	1.2 (0.4-3.9)	1.8 (0.3-9.9)	0.49
構音障害	1	0.9 (0.2-3.4)	0.9 (0.2-3.4)	1.7 (0.3-8.8)	0.66
振戦	1	0.3 (0.1-1.3)	1.2 (0.3-3.9)	1.3 (0.3-6.2)	0.47
病的反射	1	0.3 (0.0-3.3)	0.6 (0.1-4.2)	1.5 (0.2-12)	0.8

1960年の不知火海沿岸の毛髪水銀濃度調査と1971年の当研究班のデータをリンクすると、1960年当時の毛髪水銀濃度が50ppm以下の人の間でも感覚障害が生じていた

(Yorifuji et al., Epidemiology 2009)

イラクの事例

- 水銀の濃度と所見の関連
 - A 発症時期
 - B 曝露中止時

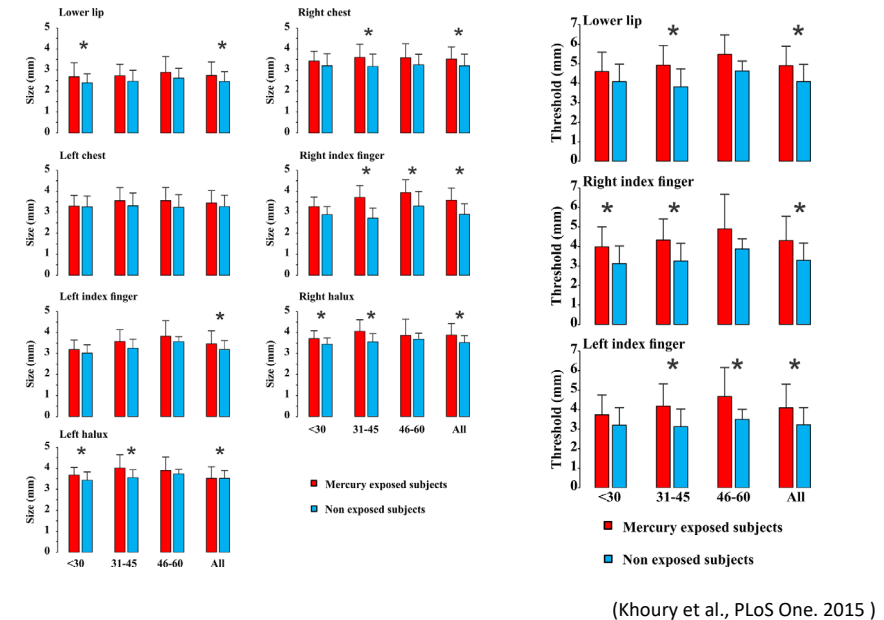


(Bakir et al., Science)

ASGM(小規模金採掘)の事例

- 振戦、失調、記憶障害、視覚の障害などが観察
- アマゾン居住住民において視覚や運動などの障害が報告

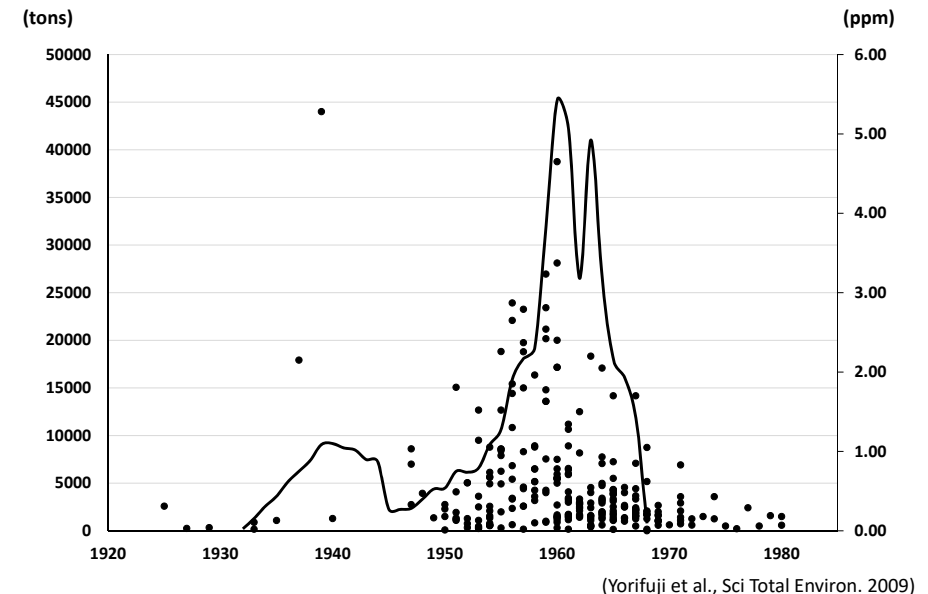
(Gibb H, O'Leary KG. Environ Health Perspect. 2014
Santos-Sacramento et al., Ecotoxicol Environ Saf. 2021)



成人期曝露と胎児期曝露の症状

- 成人期曝露
 - 神経症状
 - 精神症状
 - 血圧などへの影響
- 胎児期曝露
 - 出生率低下、流産・死産
 - 胎児性水俣病
 - 神経認知機能・自律神経機能への影響

アセトアルデヒド生産量と臍帯メチル水銀濃度

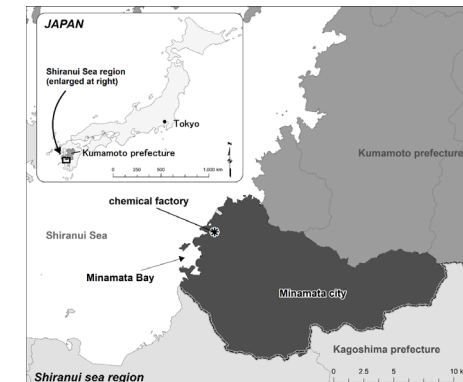


周産期指標への影響

- 異常妊娠の割合の増加
 - Itai et al., 2004
- 出生児の男児割合の減少
 - Doi et al., 1985; Sakamoto et al., 2001; Yorifuji and Kashima, 2016
 - より沿岸部で減少が激しい
 - 死産児における男児割合増加のせいか (Sakamoto et al., 2001)

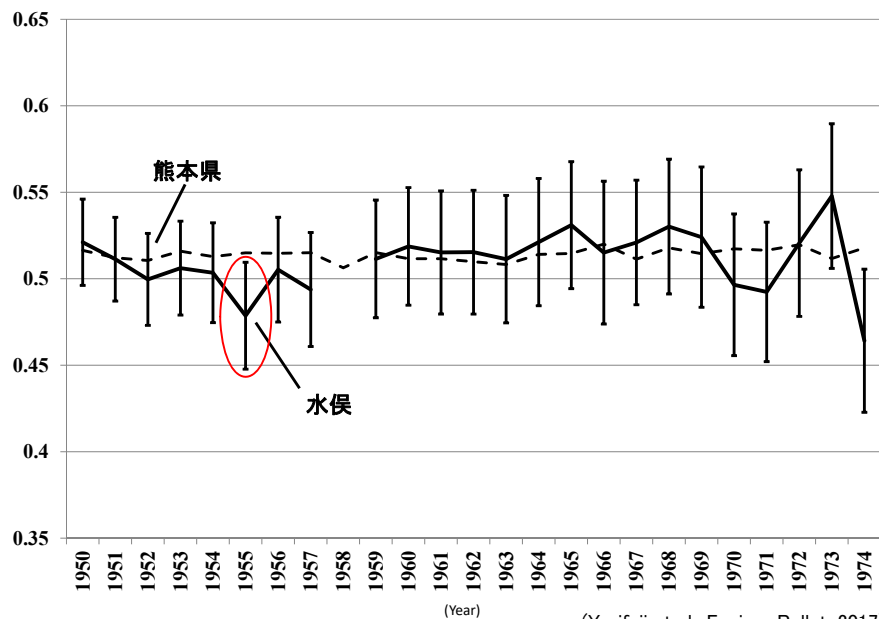


水俣における周産期・乳児期の健康アウトカムの時間的トレンドについて



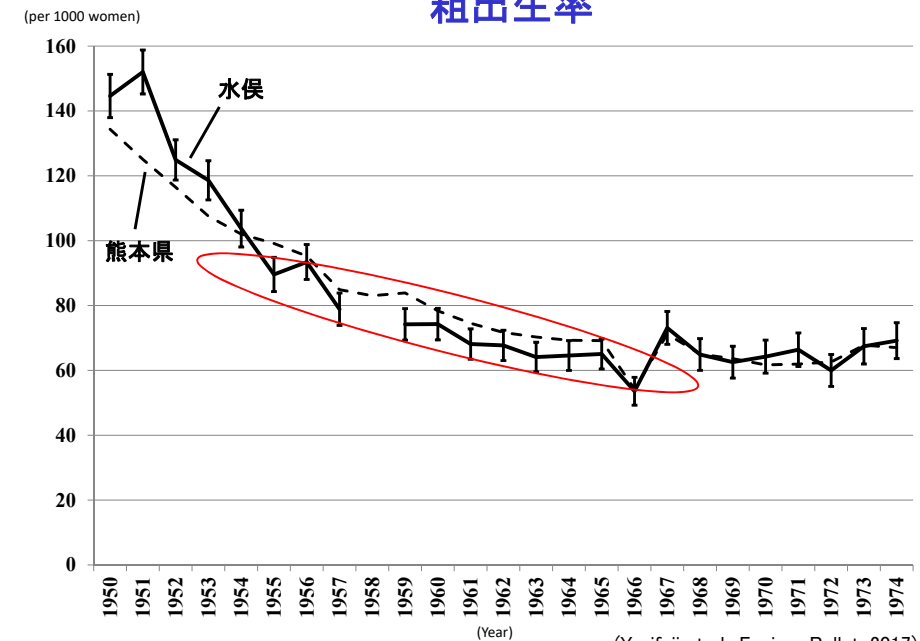
(Yorifuji et al., Environ Pollut 2017)

出生児の男児割合



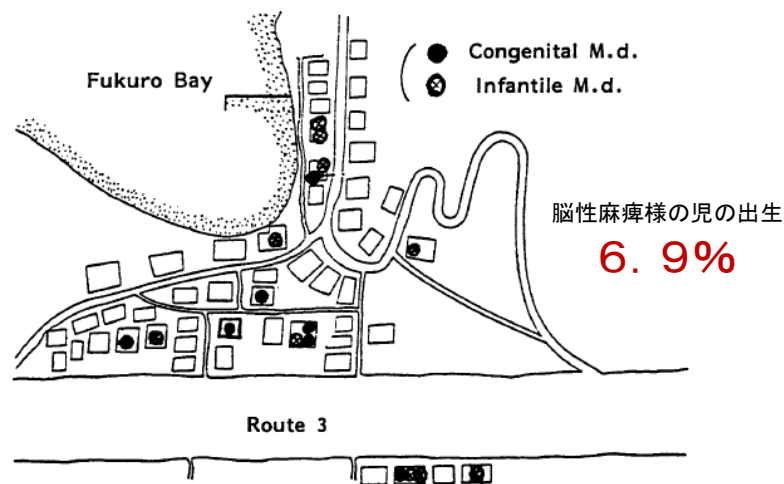
(Yorifuji et al., Environ Pollut. 2017)

粗出生率

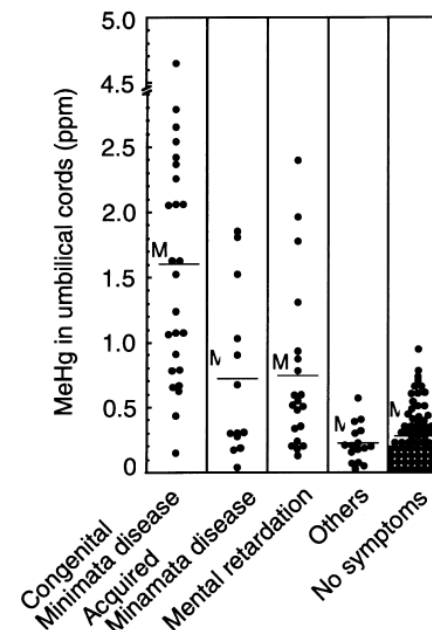


(Yorifuji et al., Environ Pollut. 2017)

胎児性患者の分布

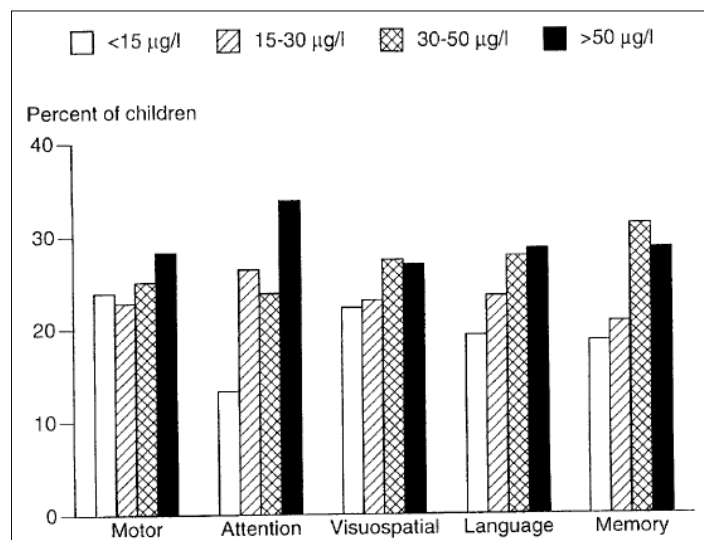


(Harada M, Cri Rev Tox, 1995)



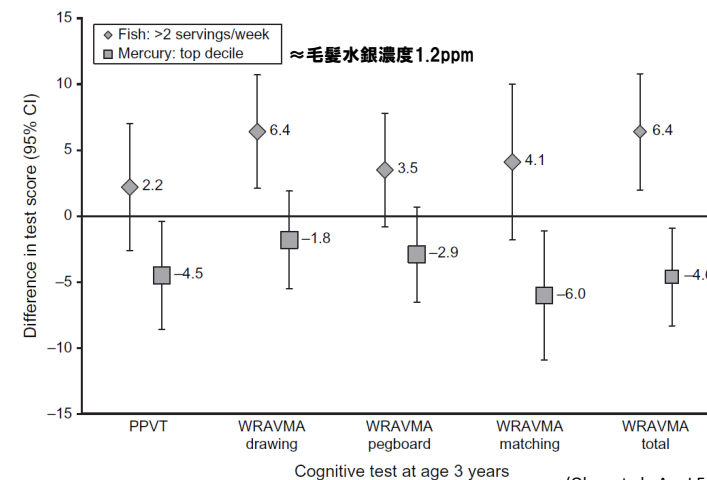
(Harada M et al., STOTEN, 1999)

ファロー諸島での研究



(Grandjean et al., Neurotoxicol Teratol. 1997)

より低濃度での影響も認められている



(Oken et al., Am J Epidemiol. 2008)

レビューによると、母親の毛髪水銀濃度が平均4ppm以下を対象にした研究でも、一貫してメチル水銀による神経認知行動学的影響が小児期に認められている (Karagas et al. Environ Health Perspect. 2012)

まとめ

- 疫学
 - 人を対象とした医学研究の基本的方法論
 - データサイエンス時代に必須の方法論
 - 理論的思考
- 疫学を知る利点
 - 論文を批判的に読める
 - 自分で研究・調査が行える
 - 結果に対して適切な評価・考察ができる

成人期曝露と胎児期曝露の症状

- 成人期曝露
 - 神経症状、特に感覚障害
 - 精神症状
 - 血圧などへの影響
- 胎児期曝露
 - 出生率低下、流産・死産
 - 胎児性水俣病
 - 神経認知機能・自律神経機能への影響