WHO環境保健クライテリア1「水銀」の策定過程における問題点

高岡滋[1]，藤野糺[2]，重岡伸一[2]

[1]神経内科リハビリテーション協立クリニック，[2]水俣協立病院

【目的】1976年、WHO環境保健クライテリア1「水銀」は、新潟とイラクでの急性発症例をもとに、メチル水銀の成人の最小リスク濃度を頭髪総水銀50μg/gとした。しかしながら、頭髪総水銀50μg/g未満での健康障害例が数多く報告されており、 WHO環境保健クライテリア1「水銀」の問題点とその要因を明らかにすることを目的とした。

【方法】

① WHO環境保健クライテリア1「水銀」の閾値算出の前提を明らかにし、実際に使用されたデータについて検討した。
②頭髪水銀50μg/g未満での成人における健康障害の発生を示唆する知見を収集した。
③メチル水銀の容量－反応関係の検討で問題となりうる、メチル水銀毒性発現過程に関する知見を収集した。

【結果】

① WHO環境保健クライテリア1「水銀」の毒性閾値の考察の手法：容量（曝露量）－反応（健康障害）関係の検討をする際、一時点での頭髪水銀値が当該人物に対する曝露量を代表し、容量と反応の時間間隔が短いほど、容量－反応関係を示すための有効な根拠となりうるという前提でデータが収集、分析された。新潟では17症例の血中水銀値、を参照して最小リスクが考察された。

集団中の最も感じ易いグループ内の影響（通常、知覚異常）に関連した、血液・毛髪水銀濃度、体内水銀量の要約

集団	研究総数	水銀濃度 血液（μg/100ml）	水銀濃度 毛髪（mg/kg）	体内水銀（mg/kg）	参考文献
新潟	17	20-40	52	—	Swedish Expert Group (1971)
イラク	184	—	120	0.8	Shahristani et al. (1976)
イラク	125	24-48	—	0.5—0.8	Bakir et al. (1973)
イラク	427	—	—	0.7	Mufti et al. (1976)

WHO Criteria 1: Mercury (1976) の評価：椿教授はメンバーの1人であったが、Swedish Expert Report以外のデータが提供されなかった。「このグループに対しては、新潟と水俣報告書の発表以後に報告された新しい患者についての**データを再調査することは不可能であった**」と記述。（p.135）

WHO Criteria 101: Methylmercury (1990) の評価：「環境保健クライテリア１で行われた外挿は少数の標本だけを基にしており，外挿値の統計学的不確実性は高かった」と評価。

1990年4月12日　熊本日日新聞：IPCSの専門家会議に出席した熊大医学部・**荒木淑郎教授**の話 **会議に参加して寂しかったのは、日本のデータがなかったことだ。**まだ全文は届いていないが、胎児に対して有機水銀の感受性が高いことが確認された。私個人としては、だれが行うかは別にしても、希望者には妊娠可能性のある女性の毛髪水銀調査が必要だと思っている。

Swedish Expert Report (1971) の評価
- 量－反応関係の評価において、標本採取時期と発症時期との間隔が短いことを重視。
- 新潟データについて：発症時の水銀濃度の下限は不明である。報告された症例の大半は200μg/g程度かそれ以上であったと思われ、50μg/gと低い症例もあった。（p.180）
- 全体的評価：医学的リスクを評価するために利用できる資料は限られており、かなりの不確実性によって損なわれている部分もある。最も信頼できるデータは、成人の神経症状を伴う臨床的に明らかな中毒を扱ったものである。（p.267）
- 本評価は、多くの点で相当の不確実性を伴う小規模な資料に基づいて行われているため、**その結果は、いわゆる「臨界レベル」および「曝露」または「無影響レベル」および「無影響曝露」の正確な計算として解釈してはならない。**（p.267）
- 水俣と新潟の症例のメチル水銀曝露を明らかにするデータは乏しく信頼性に欠ける。（p.272）

WHOクライテリア1の根拠とされた、Swedish Expert Groupによる報告書(1971, p.168-170)の新潟住民17例の血中水銀データ（出典:Niigata Report, 1967, p.17）

（頭髪水銀値≒血中水銀値×250，頭髪水銀50μg/g≒血中水銀0.2μg/g）

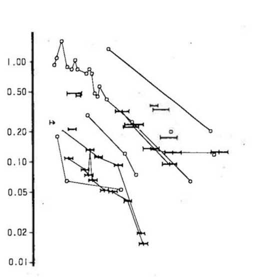
Table 9:5. Summary of Hg levels in blood in cases of intoxication from Niigata. Data from Tsubaki (personal communications a, b, c and e), Kawasaka et al. and Matsuda et al. (Niigata Report 1967) and Tsubaki et al. (Niigata Report 1967 a). Mainly dithizone analyses.

Case No.[1]	Date of onset of disease	Sampling date	Time between onset and sampling days[2]	Hg in whole blood μg/g
1	4.7.1965	5.20.1965	43	0.91
		5.25.	48	1.1
		6. 6.	60	1.6
		6.13.	67	0.86
		6.23.	77	0.82
		6.29.	83	1.0
		7. 4.	88	0.83
		7.25.	109	0.78
		7.27.	111	0.82
		7.29.	113	0.74
		8. 6.	121	0.48
		8. 8.	123	0.45
		8.16.	131	0.56
		8.31.	146	0.43
		10.19.	195	0.25
		2.10.1966	309	0.062
2	Middle of April 1965	7.15.1965	86—96	0.46
3	January 1965	9.23.1965	236—266	0.33
9	May 1965	8. 6.1965	67—97	0.48
11	January 1965	9. 5.1965	161—189	0.13
		10.18.	190—217	0.12
		1.19.1966	253—281	0.12
12	Before 7.30.1965	9. 1.1965	>33	0.26
13	February 1965	8. 7.1965	219—247	0.31
		9. 4.	247—275	0.22
		11. 8.	286—313	0.093
15	4.20.1965	8. 7.1965	109	0.29
		10.18.	181	0.12
		11. 9.	203	0.073
16	Beginning of February 1965	10. 4.1965	231—246	0.36
17	Beginning of July 1965	9.17.1965	63—78	0.11
		10.19.	95—110	0.082
		10.26.	102—117	0.074
		10.29.	105—120	0.13
		11. 5.	110—125	0.064
		11.26.	133—148	0.051
		12.13.	150—165	0.050
		1.10.1966	178—193	0.040
		2.10.	209—224	0.015

Table 9:5. Cont.

Case no.[1]	Date of onset of disease	Sampling date	Time between onset and sampling days[2]	Hg in whole blood μg/g
18	6.20.1965	8. 5.1965	46	0.18
		8.28.	69	0.064
		12.13.	176	0.052
19	End of June 1965	9. 8.1965	70—85	0.21
		9.10.	72—87	0.15[3]
		9.24.	86—101	0.096[3]
		11. 4.	126—141	0.11
		12.13.	165—180	0.091
		2.14.1966	228—243	0.019
20	10.12.1964	6.30.1965	261	0.20
21	March 1965	9.24.1965	177—207	0.22
22	January 1965	10.10.1965	252—282	0.17
23	10.12.1964	2.19.1965	130	1.3
		10. 1.	354	0.20
25	11.10.1964	11. 2.1965	357	0.12

1) No. according to Niigata Report, p. 17.
2) In the cases where exact dates for onset and sampling are missing, the shortest and longest conceivable times between onset and sampling have been given.
3) Refers to blood cells.



新潟メチル水銀中毒患者における全血中水銀レベルと発症後の経過時期との関係
発症時期や採取時期，またはその両者が明確な症例では症状発現後の経過時期が全体的に不明確としてある間隔で示した。繰返しの測定が同一 患者で行われているときは，間隔の中心点の数値を互いに結んである。

（メチル水銀の血中半減期は約70日）

新潟での毛髪水銀値は、Niigata Report (1967)および椿教授からの5通の私信による36例が報告され、No.30の患者の52μg/gが発症したもののうち最低値であったが、この症例は、感覚障害、運動失調、視野狭窄を呈していた。

②頭髪水銀50μg/g未満での成人における健康障害の発生を示唆する知見

1965年の新潟における毛髪水銀測定の方法

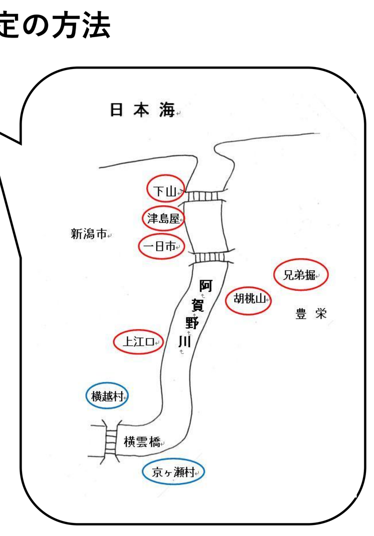
新潟調査 1965年6月　n = 22,701
(第1回調査　n= 2,813)
(第2回調査　n=19,888)
（阿賀野川河口から約15km以内に住む、全公式登録住人）

以下の一つがあれば、陽性：
- メチル水銀曝露を示唆する症状や所見がある
- 川魚を多量に摂取した
- 家族にメチル水銀中毒症と関連する症状がある

n = 1,386

毛髪水銀の測定
全毛髪サンプルは阿賀野川の魚の摂取制限　(1965年7月1日) 以前に採取された

*新潟県は1965年7月1日から魚介類の漁獲制限をした。



丸山 (2013)

n=109
２医療機関でメチル水銀中毒症と診断

残り1,277名の病状は不明
109名中103名が65年時20歳以上

毛髪水銀濃度(μg/g)	0-10	10-20	20-50	50-100	>100	計
総数(人)	451	475	308	91	61	1386
メチル水銀中毒症患者数(人)	5	20（1）	25（1）	24（3）	35（1）	109（6）
メチル水銀中毒症患者割合	1.1%	4.2%	8.1%	26.4%	57.4%	
水俣病認定患者数(人)	5	16（1）	19	22（1）	35（1）	97（3）
水俣病認定患者割合	1.1%	3.4%	6.2%	24.2%	57.4%	

（　）内は20歳未満のデータ、丸山公男. 新潟医学会雑誌別刷, 127巻, 11号, 620-627

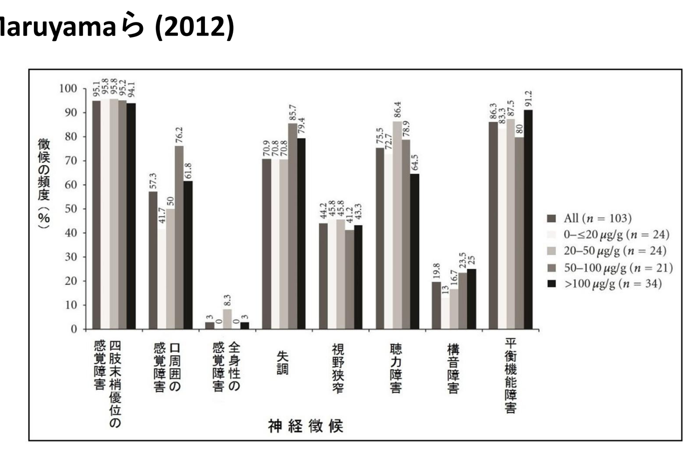
金城ら(1993)

1965年の毛髪水銀データで氏名と生年月日が判明している1,191名のうち、10μg/g以上の868名（男/女=174/694）のデータを解析

水銀濃度（μg/g）	検査対象者数 男	女	合計	認定者数 男	女	合計	認定割合 男	女	合計
10-19	57	394	451	10	15	25	17.5%	3.8%	5.5%
20-29	36	166	202	4	15	19	11.1%	9.0%	9.4%
30-39	10	48	58	2	5	7	20.0%	10.4%	12.1%
40-49	14	22	36	4	2	6	28.6%	9.1%	16.7%
50-99	32	44	76	13	18	31	40.6%	40.9%	40.8%
100-299	16	19	35	13	10	23	81.3%	52.6%	65.7%
300-	9	1	10	9	1	10	100%	100%	100%
計	174	694	868	55	66	121	31.6%	9.5%	13.9%

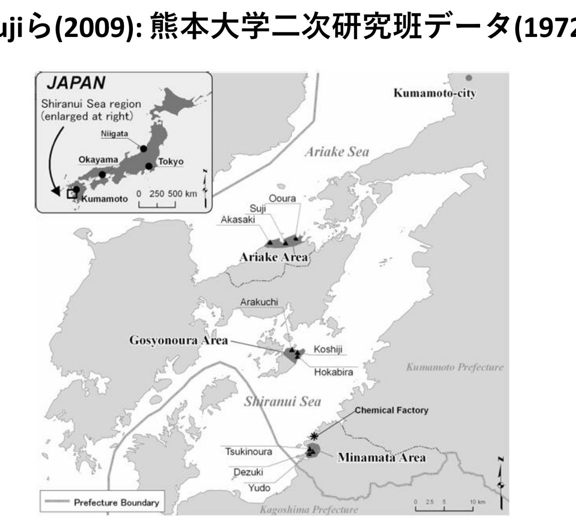
金城芳秀ら. 日本公衆衛生学雑誌, 40巻, 5号, 380-386

Maruyamaら (2012)



Maruyama, et al. Journal of Biomedicine and Biotechnology, Volume 2012, Article ID635075, 7 pages, 2012.

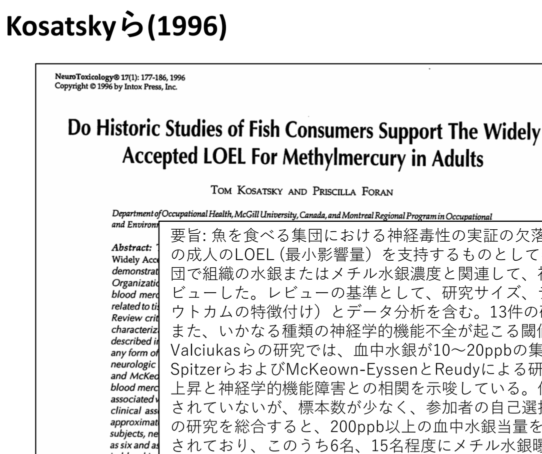
Yorifujiら(2009): 熊本大学二次研究班データ(1972)



	有明地区 対照 (n=730)	汚染地域（水俣および御所浦地区） 0-10μg/g (n=43)	>10-20μg/g (n=32)	>20-50μg/g (n=33)	>50μg/g (n=12)
四肢の感覚障害（%）	4.5	23	25	39	58
オッズ比と 95%信頼区間	1.0 (ref.)	9.0 (3.7-21)	5.6 (2.2-14)	14 (5.8-32)	23 (6.3-82)
口周囲の感覚障害（%）	0.1	2.3	16	24	33
オッズ比と 95%信頼区間	1.0 (ref.)	23 (1.4-400)	101 (11-940)	210 (24-1800)	220 (21-2300)
失調（%）	8.5	28	41	45	67
オッズ比と 95%信頼区間	1.0 (ref.)	6.4 (2.8-14)	6.9 (2.9-16)	9.7 (4.2-23)	18 (4.6-69)
構音障害（%）	2.2	21	19	36	50
オッズ比と 95%信頼区間	1.0 (ref.)	22 (8.0-61)	7.8 (2.5-24)	26 (10-69)	29 (7.5-110)
振戦（%）	3.4	14	22	21	42
オッズ比と 95%信頼区間	1.0 (ref.)	6.4 (2.3-18)	6.3 (2.3-17)	6.3 (2.3-17)	13 (3.5-47)
病的反射（%）	1.9	7.0	3.1	6.1	17
オッズ比と 95%信頼区間	1.0 (ref.)	4.2 (1.1-16)	1.3 (0.2-11)	2.8 (0.6-13)	7.5 (1.4-39)

Yorifuji T. et al. Epidemiology, 20(2): 188-193, 2009.

Kosatskyら(1996)



NeuroToxicology® 17(1): 177-186, 1996
Copyright © 1996 by Intox Press, Inc.

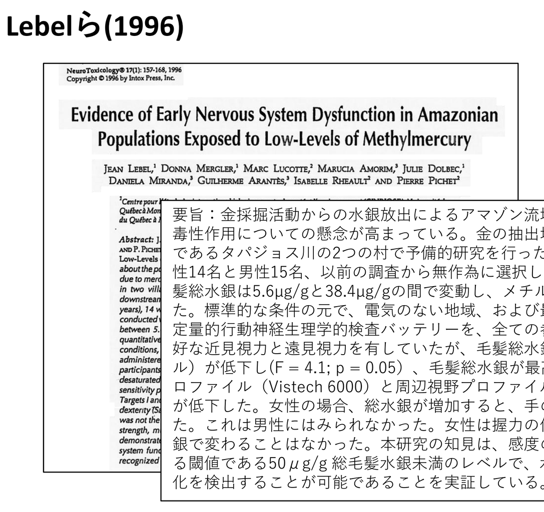
Do Historic Studies of Fish Consumers Support The Widely Accepted LOEL For Methylmercury in Adults

Tom Kosatsky and Priscilla Foran

血中水銀200ppb≒毛髪水銀50ppm(μg/g)

要旨: 魚を食べる集団における神経毒性の実証の欠落は、世界保健機関などが、血中水銀換算量200ppbの成人のLOEL（最小影響量）を支持するものとして引用されている。我々は、長期間魚を食べている集団で組織の水銀またはメチル水銀濃度と関連して、神経学的状態が評価されている13件の文献をレビューした。レビューの基準として、研究サイズ、デザイン（サンプリング戦略、曝露の特徴付け、アウトカムの特徴付け）とデータ分析を含む。13件の研究では古典的水俣病の症例は記載されていない。また、いかなる種類の神経学的機能不全が起こる閾値となる組織レベルを明らかに示す研究はなかった。Valciukasらの研究では、血中水銀が10～20ppbの集団で神経学的障害のエビデンスは示されていない。SpitzerらおよびMcKeown-EyssenとReudyによる研究は、60～120ppbの範囲における血中水銀濃度の上昇と神経学的機能障害との相関を示唆している。他の研究では、水銀用量の上昇に関連した影響は示されていないが、標本数が少なく、参加者の自己選択の可能性が高く、臨床評価は限られている。13件の研究を総合すると、200ppb以上の血中水銀当量を有する約50名の魚食者における神経学的検査が報告されており、このうち6名、15名程度にメチル水銀曝露と一致する神経学的機能不全が認められた。著者らは、血液中の200ppbの（メチル）水銀に関するしばしば引用されるLOELは、これらの研究によって支持されていないと結論する。

Lebelら(1996)



NeuroToxicology® 17(1): 157-168, 1996
Copyright © 1996 by Intox Press, Inc.

Evidence of Early Nervous System Dysfunction in Amazonian Populations Exposed to Low-Levels of Methylmercury

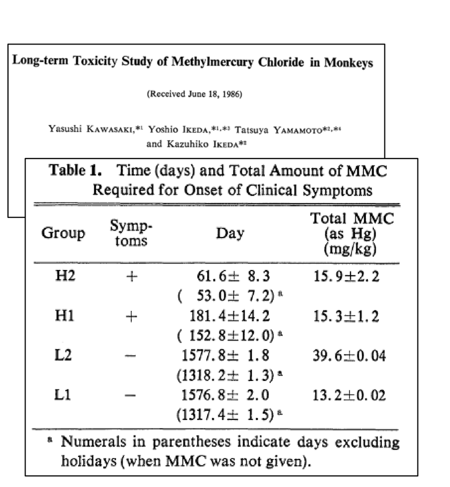
Jean Lebel, Donna Mergler, Marc Lucotte, Marucia Amorim, Julie Dolbec, Daniela Miranda, Guilherme Arantes, Isabelle Rheault and Pierre Pichet

要旨：金採掘活動からの水銀放出によるアマゾン流域集団におけるメチル水銀への曝露の潜在的な神経毒性作用についての懸念が高まっている。金の抽出地域から200km以上下流に位置するアマゾンの排水であるタパジョス川の2つの村で予備的研究を行った。研究集団は29名の若年成人（35歳以下）で、女性14名と男性15名、以前の調査から無作為に選択した。毛髪分析は冷蒸気原子吸光分光法で行った。毛髪総水銀は5.6μg/gと38.4μg/gの間で変動し、メチル水銀レベルは総毛髪水銀の72.2%から93.3%であった。標準的な条件の元で、電気のない地域、および最小限の教育を受けている人のために設計された、定量的行動神経生理学的検査バッテリーを、全ての参加者に使用した。視覚検査の結果、全参加者は良好な近見視力と遠見視力を有していたが、毛髪総水銀の増加に伴い色識別能(Lanthony D-15脱飽和パネル）が低下し(F = 4.1; p = 0.05）、毛髪総水銀が最高レベルの参加者では近見視力コントラスト感度プロファイル（Vistech 6000）と周辺視野プロファイル(ゴールドマン視野計のIおよびV指標による測定)が低下した。女性の場合、総水銀が増加すると、手の巧緻性（Santa Ana, Helsinki version）が減少した。これは男性にはみられなかった。女性は握力の低下傾向を示したが、男女とも筋肉疲労は毛髪総水銀で変わることはなかった。本研究の知見は、感度の高い試験バッテリーを用いて、現在認められている閾値である50μg/g 総毛髪水銀未満のレベルで、水銀毒性に関する知見と一致して、神経系機能の変化を検出することが可能であることを実証している。

③メチル水銀の容量－反応関係の検討で問題となりうる、メチル水銀毒性発現過程に関する知見

短期大量曝露と慢性的曝露による症候・病理所見性

Kawasakiらによるサルに対する慢性的なメチル水銀投与の実験では、投与されたメチル水銀濃度で5匹ずつ四つのグループに分けて（濃度が高いほうからH2群、H1群、L2群、L1群）、調査された。H2群ではメチル水銀の毒性で死んでしまうサルが多く、H1群ではより長生きをした 状態で屠殺され、結果的にH2群とH1群でのメチル水銀の総投与量はほぼ同じ量であったが、検査された病理組織像では、H2よりH1でより広範な組織障害が認められた。これは、一時点の曝露値が曝露を代表できないことを示している。



Long-term Toxicity Study of Methylmercury Chloride in Monkeys

(Received June 18, 1986)

Yasushi Kawasaki, Yoshio Ikeda, Tatsuya Yamamoto and Kazuhiko Ikeda

Table 1. Time (days) and Total Amount of MMC Required for Onset of Clinical Symptoms

Group	Symptoms	Day	Total MMC (as Hg) (mg/kg)
H2	+	61.6± 8.3 (53.0± 7.2)a	15.9±2.2
H1	+	181.4±14.2 (152.8±12.0)a	15.3±1.2
L2	−	1577.8± 1.8 (1318.2± 1.3)a	39.6±0.04
L1	−	1576.8± 2.0 (1317.4± 1.5)a	13.2±0.02

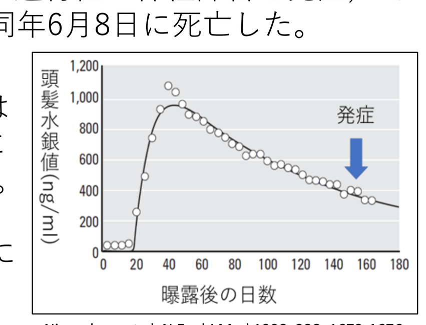
a Numerals in parentheses indicate days excluding holidays (when MMC was not given).

Kawasaki, Y., et al. Journal of the Food Hygienic Society of Japan,　1986. 27(5): 528-552.

単回大量曝露時の血液→中枢神経移行→症候出現の時間差

ダートマス大学の事故症例：1996年8月14日、手袋をした手にジメチル水銀溶液をこぼしたダートマス大学の化学の教授が，4ヶ月以上経過した1997年1月20日になって進行性の神経障害を発症，その後劇症型水俣病の症状に進行し，同年6月8日に死亡した。

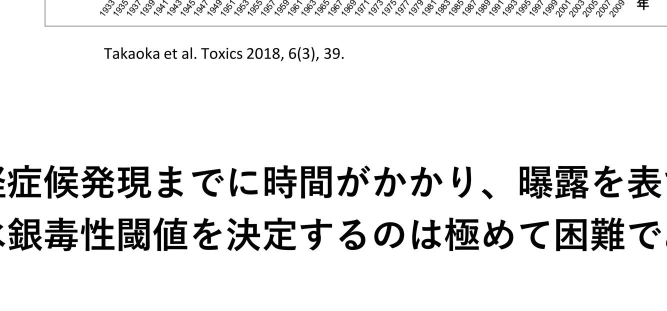
頭髪水銀値は曝露後40日頃に1000μg/gを超えたが，その時点では無症状であった。発症した150日頃には頭髪水銀値は400μg/gにまで低下。その後頭髪水銀値も低下していくが，神経症状は逆に重症化し，死亡するに至った。



Nierenberg et al. N Engl J Med 1998, 338, 1672-1676.

慢性的曝露による遅発性発症の可能

2009年の不知火海沿岸地域住民973名の発症年を問診から好いてしたところ、チッソの排水が停止した1968年以降に症状が初発した患者が全体の2/3を占めた。



Takaoka et al. Toxics 2018, 6(3), 39.

メチル水銀の総曝露量が同一であっても、急性曝露と慢性的曝露で病態や病理像が異なること、メチル水銀の血液から脳内への移行および神経症候発現までに時間がかかり、曝露を表す数値と健康障害の発現が一個体内で必ずしも相関しないことは、メチル水銀における容量－反応関係の精密な算出が困難であることを示しており、メチル水銀毒性閾値を決定するのは極めて困難である。

【考察・結論】

WHO環境保健クライテリア１「水銀」およびクライテリア101「メチル水銀」は根拠となるデータソースに問題があるほか、最小リスク濃度が原理的に算出できない手法を用いており、メチル水銀による成人の最小リスク濃度を頭髪総水銀50μg/g（血中水銀200ppb=0.2μg/g）としたWHO環境保健クライテリア１「水銀」およびクライテリア101「メチル水銀」 の基準は破綻している。

メチル水銀の中枢神経毒性の特性（血液→脳内移行→神経毒性発現のタイムラグ、間引き神経脱落、神経可塑性、等）により、メチル水銀の最小毒性閾値の決定は極めて困難である。

筆頭発表者：演題発表に関連し、開示すべきのCOI関係にある企業などはありません。