

食 品 安 全 委 員 会

汚 染 物 質 専 門 調 査 会

第 6 回 会 合 議 事 録

1 . 日 時 平成 16 年 10 月 19 日 (火) 9:30 ~ 13:20

2 . 場 所 食 品 安 全 委 員 会 大 会 議 室

3 . 議 事

(1) 魚介類等に含まれるメチル水銀について

(2) その他

4 . 出 席 者

(専 門 委 員)

佐藤座長、安藤専門委員、井口専門委員、
大前専門委員、香山専門委員、川村専門委員、
菅原専門委員、津金専門委員、遠山専門委員、
富永専門委員、前川専門委員

(食 品 安 全 委 員 会)

寺田委員長、小泉委員、寺尾委員、本間委員

(参 考 人)

村田教授 (秋田大学医学部)

(事 務 局)

富澤評価調整官、増田評価課課長補佐

5 . 配 布 資 料

メチル水銀諮問資料

1) 資料 1 ~ 資料 65

2) 資料 66 ~ 資料 85

6．議事内容

○佐藤座長 おはようございます。ただいまから、第6回「汚染物質専門調査会」の会合を開催いたします。

本日は、現時点で10名の専門委員に御出席いただいております。なお、安藤専門委員については少し遅れて到着されとの連絡を受けております。それから、千葉専門委員は御欠席でございます。

本日は、食品安全委員会から寺田委員長、小泉委員、寺尾委員、本間委員に御出席いただいております。

本日は、審議が少しかかりそうということで9時半開催というふうにさせていただきましたが、1時半までの約4時間で、その間、30分程度休会を予定しております。そこで専門委員の先生方にはお昼をとっていただくわけですが、実質、3時間半という審議時間が予定されております。

それでは、早速、議事に入ります。お手元に、「第6回汚染物質専門調査会議事次第」が配布されていると思いますので御覧ください。

本日の議題として用意いたしましたのは「(1)魚介類等に含まれるメチル水銀について」と「(2)その他」ということになっております。

最初の議題に関しましては、食品安全委員会専門調査会運営規程により、「座長は必要により外部の者に対し専門調査会に出席を求めることができる」とされておりますので、本日は秋田大学医学部社会環境医学講座の村田勝敬教授に御出席いただいております。後ほど講演をしていただくことになっておりますけれども、会議に先立ち御報告申し上げます。

それでは、審議に入りますけれども、その前に事務局より資料の確認をお願いいたします。

○富澤評価調整官 それでは、資料の確認をさせていただきます。

本日、お手元に配布させていただきました資料でございますけれども、一番上に議事次第がございます。

その次のページですが、座席表、委員名簿、その次のページに配布資料一覧、それぞれ1枚ずつでございます。

配布資料一覧の次に、配布資料の文献等のリストを添付してございます。

配布資料でございますけれども、1、2と2つの青いファイルに分かれております。メチル水銀の諮問資料でございます。メチル水銀に関する文献集でございます。前回、お配りしたものに、本日の秋田大学の村田先生、佐藤先生の御説明に当たるような文献と、前回会合で津金先生から御指摘のいただきました文献等もそれぞれ加えてございます。

本日の会合では、村田先生と佐藤先生の資料でございます資料84と85というのを主に用いていただくということになっております。文献集のファイルはとじずに、議事次第と

一緒にクリップでとじております。

配布資料の文献集につきましては大部でございます上、著作権の制約もございますので、傍聴の方々には大変恐縮でございますけれども、お手元には入っていないかと思えます。本日の調査会后、事務局の方で自由に閲覧できますので、御必要な方は会議の終了後に事務局の方にお申し付けいただければ幸いです。

資料については、以上でございます。

また、漁業者団体の方から要望書が提出されておりますけれども、すべての委員と専門委員の先生方には参考配布させていただいております。

それでは、よろしくお願いいたします。

○佐藤座長 ありがとうございます。先生方、お手元の資料、大丈夫でしょうか。

それでは、早速、議題１「魚介類等に含まれるメチル水銀について」を討議したいと思います。

事務局から、前回会合の結果というか、どんなことが話されたか、簡単に説明をお願いしたいと思います。

○増田評価課課長補佐 それでは、前回会合の審議結果を簡単に説明申し上げます。私ですが、10月1日付で大石が異動いたしまして、後任の増田といたします。よろしくお願いいたします。それでは、座って説明させていただきます。

第5回会合でございますが、メチル水銀のリスク評価の概要を説明申し上げまして、胎児期曝露が最も感受性の高い健康影響であるとして、これらの疫学調査の結果に基づき、評価作業を進めるということとされました。

また、主な胎児期曝露に関する疫学調査の結果、それと、厚生労働省から要請されているハイリスクグループについて専門家に意見を聞くということとされました。

また、第5回会合では、先生方から多くの意見や評価の留意点をいただきました。

まず、津金先生から、平成15年6月の注意事項の実効性の確認要請がございました。

本件につきましては、厚生労働省に確認しましたところ、魚介類の摂取量の情報につきましては、平成15年度国民健康・栄養調査が公表されてから、平成15年度統計と比較を行った後、かかる資料の提出ができるということとしておりまして、現時点では難しいと回答をいただいております。

また、魚介類等の流通量につきましても厚生労働省が関係省庁に確認を行い、同様の回答をいただいております。

また、フェロー諸島の統計的有意な関連とされましたエンドポイントの医学的・生物学的な意味合いの評価の必要性。

日本を対象としたリスク評価に際して日本で評価せずに、フェローや特殊なイラク、セيشェルでリスク評価をすることへの懸念。

妊婦の体重を何キロとするのか、あるいは日本人の体重50 kgの見直しをする必要があるのかどうか。

不確実係数の問題。

ベンチマークドーズのネガティブデータへの適用の是非。

低濃度曝露のセレンの拮抗作用等。

こういった内容につきまして、評価の留意点について御指摘をいただきました。

また、専門委員の皆様方には参考配布しておりますが、前回会合後に漁業者団体から要望書が提出されておりますので、これについても併せて御報告いたします。

以上でございます。

○佐藤座長 ありがとうございます。

今、前回のまとめというか、サマリーをお話しいただいたんですけれども、津金先生、前回、厚労省の注意勧告はどういう実効性があったのかという御質問だったと思うんですけれども、今のような答えで今のところはわからないということです。国の統計の性質上、そういうものなのかと思います。よろしいでしょうか。

○津金専門委員 はい。

○佐藤座長 ほかに先生方、何かお気づきの点、ございませんでしょうか。

それでは、そういう説明を承ったということで、次に進みたいと思います。

前回の会合で、主な胎児期曝露に関する疫学調査の結果について、専門家に意見を聞くということとされました。今回、それでセイシエルの小児発達研究、それから、フェロー諸島のコーホート研究、それから、ベンチマークドーズについて少しお話をいただこうと思います。

フェローの話とベンチマークドーズについては、実際、フェローの調査を担当されております、秋田大学医学部教授の村田先生にお越しいただいております、お話しいただきます。

それから、セイシエルの話は私の方から知っていることをお話しさせていただきたいというふうに思います。

これらの研究で得られた結果というのは、前回も話に出てまいりましたとおり、国際機関、特に最近ではJ E C F Aの評価があったわけですが、そのリスク評価の根拠とされたものであります。今回の話を伺っていただいた後、我々の調査会において、リスク評価の根拠とする知見になり得るのかどうか。今後、検討を行うことになるだろうと思います。

スケジュール的には、午前中にセイシエルとフェローの話を伺うことにして、それぞれの講演の終わった後、短く、その講演に関わる質問の時間を取りたいと思います。2つの講演が終わった後で、比較というような視点から全体質疑の時間を少し長めに取りたいというふうに考えております。

その後、別室で昼食をお取りいただいて、その後、ベンチマークドーズのお話をいただくことにしたいと思うんですが、よろしゅうございますか。遠山先生、何か。

○遠山専門委員 ほかの先生方の御都合とかあると思うんですけれども、もし、よろしけ

れば食事は後にしていただいて、早く終わらせていただいた方がありがたいのですが。

○佐藤座長　そういう御意見がありますけれども、それは時間との関係でできるだけ長引かないようにしたいと思うんですけれども、もし早く話が済めば、お昼の前にベンチマークドーズもやっていただいて、そこで解散して、お昼を食べる人は食べるというふうで、事務局もよろしいですか。

○増田評価課課長補佐　構いません。

○佐藤座長　時間の流れによってはそうさせていただくことでよろしいかと思うんですけれども、それでは、よろしく願いいたします。

最初に、私の方から少しセイシエルのお話をさせていただきたいと思います。

セイシエルの話なんですけれども、少しネガティブデータということもあって、特に資料は用意してございません。できるだけ簡単にお話し申し上げて、村田先生に長い時間を差し上げたいというふうに思います。

事務局の方からも、こういうポイントで話をしてくださいというようなことで依頼があったんですけれども、少し背景についてお話し申し上げたいと思います。

資料集の47のデービット・マーシュの論文に、その辺のところが書いてあるかと思うんですけれども、デービット・マーシュというのはロチェスター大学の神経内科の教授だったと思いますが、イラクのメチル水銀中毒の調査をなさったわけです。その中で、子どもと母親のペアの、子どもの発達を追いかけて幾つか結果を出されています。

その結果が、イラクでは妊娠中の母親の毛髪中水銀濃度が10～15 ppmぐらいで、フェータル・ローエスト・イフェクト・レベル(fetal lowest-effect level)と。これはマーシュの論文に書いてある言葉なんですけれども、一つのスレッシュョルド(threshold)のようなものだろうというふうに考えたわけです。　コックスら、この人もロチェスター大学の人ですけれども、コックスの解析結果もそれを支持しているわけです。カナダのクーリエインディアンと、ニュージーランドのシェルストレームらの研究結果も、これをサポートするんだらうというふうにデービット・マーシュは考えたわけです。

(PW)

これはWHOのEnvironmental Health Criteriaから取ったものなんですけれども、リスクの確率をいろんな方法で計算してみても、これが母親の水銀濃度ですけれども、どうも、この辺りから子どもの、この場合には歩き始めるのが遅れるというような、かなりグロースな指標ですけれども、その確率が増えてくるというようなことになったわけです。

(PW)

そういうようなことで、デービット・マーシュは新たな調査地を探していたわけです。カナダのインディアンとか、イヌイットの方々とか、ペルー、アメリカ領のサモアとか、マルタとか、モルディブとか、これは魚をたくさん食べるところだろうというふうに思います。

特にペルーの場合には、どうもデービット・マーシュはここがお気に入りだったような

のですが、とにかく遠くてなかなか行けないというようなことであきらめてしまったみたい
です。1616名の毛髪中の水銀濃度をこの地区で測定して、それぞれの地区で最高値が3
5~75 ppmということで、先ほどの10~15というのを超える人たちが結構たくさんいるこ
ともわかったんですけども、そのコミュニティの問題、例えばアルコール摂取が非常
に多くて、これの影響を取り除くのは難しいだろうとか、乳児死亡率が高いということで、
コーホートをつくっても追いかけていけない、あるいは人口集団が小さいと十分な出生が得
られないとか、遠かったり、交通手段がないとか、あるいは地域の協力態勢が欠如してい
るというようなことであきらめたわけです。

(PW)

それで、最終的にセイシェルになったんですけども、そのセイシェルを選ぶに当たっ
て、この資料48のマシューの論文が恐らくきっかけになったんだろうと思います。

マシューの論文というのは、36組の母親と新生児の毛髪中総水銀濃度をはかったのと、
それから、後でご覧頂きますが、魚の水銀をはかっているんです。そのとき、セイセル
の母親の水銀濃度が5~45 ppmで、メディアンが10 ppmということで、かなり高めの方
だった。12%が20 ppmを超過しているということになります。

これは後からロチェスターのグループが90人の妊婦さんの毛髪中水銀濃度をエックス
線蛍光ではかったんですけども、その水銀濃度はマシューの結果を支持すること。それ
から、エックス線蛍光ですから、ほかの元素もはかれますけれども、こういうエッセンシ
ャルなトレースエレメントについての不足はなかったということで、栄養学的にも問題は
少ないだろうと考えられたわけです。

(PW)

これはマシューの論文から取ったものですが、こっちが母親の毛髪中水銀濃度で、こっ
ち側が子どもの毛髪中水銀濃度です。大体、相関しています。若干、子どもの方が高めで
す。

実は、60 ppmという子どもがいましたが、これは1月後にはかると10 ppmぐらいに下
がって、ちょっとしたエラーだろうと考えられたようです。

いずれにしても、10を超える人たちが結構いますし、20を超える人たちも結構いるとい
うところで、調査地として考えたわけです。

(PW)

これが、セイシェルで取れる魚の水銀濃度で、レンジで書いてあります。これは総水銀
濃度ですけども、別個にメチル水銀濃度もはかっておりますが、7割からそれ以上で、
大部分がメチル水銀だと考えてもいいのかと思います。

どういう魚かというのは、ツナはいろいろな種類のツナでわかるんですけども、ある
いはボニートとかでわかるんですけども、バラバラという魚はあまりわからないんです
が、ムツのような感じだったと思います。

それで、結構高いのがあって、ある種のツナでは4 ppmを超えるというようなものもあ

れば、そんなに高くないものもあるということなのですから、こういう値を取っているということです。

(P W)

1981年にセイシエルの Child Development Study というのを行うということで、セイシエルの厚生省に当たると思いますが、そこと、ロチェスター大学との間で承諾書が交換されています。

研究費の支援としては、アメリカの N I E H S、それから、セイシエル政府が出しているということです。それで、セイシエルの文部省に当たるところだと思いますけれども、Ministry of education も子どもの成長に従って協力するようになってきたということです。

(P W)

セイシエル共和国の概要なんですけれども、西インド洋の沖にあって、マダガスカル島の西北です。後で地図をお示しします。

大小 115 の島々からなって、島の組成は花崗岩でできた島と、サンゴ礁でできた島と 2 種類あります。

島々の面積は、合わせて 443 平方キロメートルということです。

人口は、約八万人です。その 8 割がマヘ島という一番大きな島に住んでいます。首都はビクトリアです。

中心の島はほとんど赤道直下、たしか緯度で北緯 4 度ぐらいではなかったかと思うんですけれども、常夏の島でリゾート地になっています。ホテル等がたくさんあって、長期の観光客がたくさんいるということです。

歴史的には、フランス、それからイギリスの植民地を経て、1976 年に独立しています。ただ、その後に共産主義政党の政権ができて、一党独裁の時期もあったようです。

1991 年にクーデターがあったようで、これでまた複数政党の国に戻っています。2002 年に大きな選挙があったようです。

(P W)

セイシエルがちょうどマダガスカルの北西ということなんですけれども、ちょうどケニアの東側なんですか。ケニアとタンザニアの間。アラビア半島の南の方ということになります。

この地図にはフェローアイランドもあるんですけれども、あとで村田先生にお話ししていただきますが、アフリカとヨーロッパを挟んでちょうど反対側にあるという感じがします。

(P W)

ちょっと写真を見ていただきたいと思いますけれども、こういう風景なんです。これは砂浜なんですけれども、非常に南の島でリゾート地という感じがいたします。こんなところもあります。

(P W)

海は非常にきれいで、サンゴ礁があったりします。

(P W)

結構高い山もあって、こんな岩山もある。これはマヘ島ですけれども、花崗岩でできた島ですから、こういうようなところもあります。

(P W)

これは高いところから海を見ているわけですがけれども、一番高い山がたしか 800 m ぐらいあったのではなかったかと思います。

(P W)

これはビクトリアの町の中心街ですがけれども、東京のような高い建物はありませんけれども、2 階建て、3 階建てぐらいの大きな建物もたくさんあります。

(P W)

主要な産業は、観光業と漁業です。

輸出物質としては、こういうシナモンとか、バニラとか、いかにも南洋のものとか、それから、グアノという鳥の糞石というんでしょうか、多分、肥料になると思います。

あと、魚の輸出でマグロが中心ということです。

どんな人たちが住んでいるかというと、クレオールと呼ばれる人たちです。言語もクレオール語というんですが、ヨーロッパ人とアフリカ人の混血の人々が多いようです。

後になってから中国とかインド系の人たちも入ってきて、中国が大使館を持っています。日本は持っていないんですが、セイシェルのビクトリアに中国の大使館があります。

人種的な背景は複雑だということで、これが後でセイシェルの結果についてフェローと違う話の中で指摘されることになるかと思っています。

公用語は、文書等はほとんど英語のようです。それから、フランス語もありますし、一般的に生活の中で使うのはクレオール語という、フランス語の変形したものということです。これが一般に家庭で使われています。

正式には大体英語で、どの人も英語をしゃべるようです。これも、後でセイシェルの結果に関わってくることになります。

宗教はローマンカソリックが 90% で、アングリアンカルチャーが 8 % と、ほとんどがキリスト教ということになります。イスラムの影響はあまりないようです。

(P W)

マグロはほとんど缶詰で輸出されるものです。

(P W)

歓迎会のときのダンスの模様だったと思うんですが、白人の方、黒人の方もいらっしゃるということで、いろんな方がいらっしゃいます。

(P W)

少しデモグラフィックなんですけれども、人口は先ほど言ったように 8 万人です。総死

亡率が 1000 人当たり 7 人 / 年ということで、乳児死亡率が 18.3 ということで、日本よりは高いと思います。

平均寿命が、男が 65.3 歳で、女が 74.1 歳と、かなり長い方に当たるだろうと思います。

G N P がアメリカドルで 6000 ドルを超えているということで、アフリカでは一番豊かな国というふうにされています。

(P W)

魚がたくさん取れるわけですが、これがちょっと小さいので御覧になれないかもしれませんが、いろんな魚が取れるということで御理解いただければと思います。日本で見たことのあるような魚もあれば、あまり見たことのないような魚もあります。これは日本では言えば水産庁に当たるようなところでしょうか、Fishery Resources of the Seychelle で、こんな魚が取れますということでつくっていたポスターから撮った写真です。

(P W)

○ 遠山専門委員 先生を書かれたレビューの中に Jack Fish というアジ科の魚を住民がよく食べると書いてあったんですが、それはどれなんですか。

○ 佐藤座長 ちょっとどれだか同定できていません。

Jack Fish というのは、実はこのポスターの中にはその名前では載っていないんです。

(P W)

こんな南の魚ですから、色のきれいなものとかもあります。

これはビクトリア市のマーケットなんですけれども、魚は冷蔵庫とか氷とかの上ではなくて、単に台の上にぽんと置いてあって、その日のうちに売り尽くさないと困るというような状態です。

多分、こういうような魚だろうと思うんですけれども、ちょっと魚は同定できていません。

これはちょっと大きめの魚で、切り身でなんかも売っています。

(P W)

こんなような魚を多分たくさん食べて。

(P W)

小魚も随分売っているということです。

(P W)

これはお肉屋さんなんですけれども、同じマーケットのちょっと端の方であって、魚は、例えば、今、この部屋で言うとメインのテーブルぐらいのところで売っているとすると、お肉を売っているところはちょうどこのテーブルぐらいの感じで、やはり食べ物の主なものが魚という感じがいたします。

(P W)

これはセイシエルの病院と、厚生省も入っていたんだと思いますけれども、そんなところで、いかにも植民地風というんですか、コロニアル風の建物です。

(P W)

セイシエルの調査は、大きく2つに分かれます。

1つは予備調査として行われたもので、もう一つは本調査として行われたきちんとしたコーホート調査と、大きく2つになります。

予備調査はかなりクロスセクショナルな調査でして、ある年1年か2年にかけて出生した母子を髪の毛だけ集めておいて、後になって出生後5週から109週で検査しています。ですから、後の本調査の場合には出生してから6か月半とか、19か月とか、かなり決まったタイミングで調査しているんですけども、最初の予備調査の場合には調査者が行ったときに検査をしているというようなことで、この出生後の週齢がばらばらだということです。

何をやったかということ、デンバー式発達スクリーニングテストと、小児科の神経学専門のお医者さんが行っていますので、神経学的な検査をやっているわけです。

胎児期水銀の曝露指標としては、妊娠中に生えた母親の毛髪総水銀濃度で、平均が6.6 ppmということです。範囲が0.6~36.4ということで、先ほどのマシューの論文よりも若干低いかもしれません。

デンバーについては後で申し上げますけれども、このデンバーの試験で異常と異常が疑わしい群を合わせると、水銀との関連が有意であったということで、これは資料56のマイヤーズの論文に記述されております。

(P W)

デンバー式発達スクリーニング検査というのは発達検査の一つなんですけれども、比較的年齢が広い範囲で、0歳と書いてありますけれども、実際には0歳という生まれたばかりはできませんけれども、6.5歳までの小学校に入るくらいまでの発達を、個人と社会の関係、あるいは微細運動、適用言語、粗大運動の面からとらえて、全体的に評価する検査です。

これは正常・異常の判断、あるいは異常が疑わしいという3つぐらいのクライテリアにしかないんです。そういう検査を行って、先ほど申し上げましたように、水銀との関係がありそうだということになったわけです。

(P W)

その子たちが66か月になったときに、前後3か月ぐらいの期間内なんですけれども、先ほどの789人のうちの247人の方々に集まっていただいて、次の調査をしています。

そのときの集団は若干高くて7 ppmで、最高値の方はいらっしゃいます。

何をやったかということ、McCarthy Scales of Children's Abilitiesということで、これも発達検査の一つだと思います。

Preschool Language Scaleというのは、言葉の検査のようです。

Woodcock-Johnson Tests of Achievementというのは、字の認識と算数をさせるような検査のようです。

この結果としては、McCarthy の General Cognitive Index で、あるいは知覚に関するサブスケール。McCarthy は後で申し上げますけれども、いろんな項目の点数で出てきます。それで、水銀との関係があったということですが、著者らは水銀の影響ははっきりしたとは言えないとしています。それは幾つか理由がありますが、実際の対象者からできた人数が少なかったということです。あと、外れ値が幾つかあって、これを外して計算し直すと有意な関係が失われるというようなことが主な理由だろうと思います。

(P W)

McCarthy は、2 歳 6 か月から 8 歳 10 か月の間の子どもたちを対象に検査できるということで、指数、あるいはプロフィールという形で結果が出てきて、正常・異常のダイコトミーの判断とは違うということです。言語、知覚、数量、一般検査、記憶、運動の発達を測定し、粗大運動、体がどう動かせるかということだと思えますけれども、検査することができて、学習障害児の診断にも使用できるというようなことになっています。

(P W)

本調査はマヘ島だけで、先ほど予備調査より人数が少なくなってしまったのは、島を全部カバーしてやっていたようで、そうすると一番遠い島なんて 1000 キロぐらいありますので、結局コーホート調査できないので、マヘ島だけでやりました。

これは 779 組の母子が登録されていて、セシエル全体の出生の 50% ぐらいということです。いろんな除外基準があって、740 組が最終的に登録されています。

胎児期水銀の曝露指標は、母親の毛髪総水銀濃度としています。一部、後で子どもの毛髪中の水銀もはかっています。

コーホート調査でフォローアップが 6.5 か月、19 か月、29 か月、66 か月、9 年で行われており、9 年の結果が、今のところ一番最後です。

(P W)

何を使ったかということの一覧表をマーシュの論文に少し手を加えてつくってみました。

D D S T - R というのは、先ほど説明申し上げました。それから、McCarthy も先ほど説明申し上げました。あと、B S I D というのは Bayley Scale of Infant Development という、やはり発達の調査です。これについては差し上げました資料と同じ、私どもの教室の岡が『医学のあゆみ』に投稿しておりましてもうじき載ると思います。それから、Fagan Infant Test というのも、後でお話し申し上げますが、これが 6 歳 5 か月で使われています。これについても、私どもの教室の鈴木が『医学のあゆみ』に書いていますが、この『医学のあゆみ』に村田先生にもお願いして、フェローでやっている検査についても書いていただいています、まだ出版されていません。

(P W)

どんな共変量をとったかということなんですけれども、大体予想されるようなものをとっています。例えば、子供の方ですと子供の出生時体重、出生順位、それから、母乳であったかどうか、後で音の検査というか、言葉の検査をやっていますので、聴力検査なんか

を後で加えています。

セイシェルの場合には多重回帰なんですけれども、この共変量を全部入れたフルモデルと、共変量を一部抜いたリデュースドモデルという2つのモデルを組んでいろいろ検討しています。母親の方も大体考えられるようなものをやっております。

後から Socio-Economic Status とか、H O M E というのは家庭環境の観察なのですが、そういうものを加えています。

(P W)

セイシェル場合は結果がネガティブなので簡単にいきますけれども、6.5 か月でやったものは、デンバーは異常とかなんとかが少なく分析不可能。それから、これから御紹介申し上げますが、Fagan Test はネガティブであったということになります。

(P W)

Fagan Test というのは新規構成、新しい刺激に対する子どもの注意力を見て、後の I Q のいいプレディクターになるというふうに考えられています。

(P W)

こういう2枚の写真、最初は同じものを並べておくわけです。

その後、これはあまりいい例ではなかったんですけれども、違うものに替えるわけです。本当は片一方だけ違うものに替えます。

ですから、例えば最初にこの赤ちゃんが2枚写っていて、後でぱっとひげのおじさんに替えます。子どもはどっち側を注視するかということはこの辺に観察者が覗いて、子どもの目の動きを見るという極めて大変な検査なんですけど、そういうようなことをやるわけです。こういう検査でネガティブだったということです。

(P W)

これはこの論文を書いたマイヤーズというロチェスター大学の小児神経学の教授です。ここにいるのが、ロチェスター大学のグループの一番トップになるクラークソンです。

(P W)

この方がシャムラエルという、セイシエルの厚生省のお医者さんで、現地の中心になっている方です。

(P W)

19 か月と 29 か月も B S I D とかベイリーをやっているわけなんですけれども、これもネガティブだったということになります。

ここで主たる保育者、必ずしも母親でなかったようなので、Raven standard progressive matrices tests という大人に対する知能テストなんですけれども、言語に依存しない知能テストをやって、これも共変量に加えることになっています。

(P W)

これがベイリーをやっているところなんですけれども、検査者がこの方です。あと、どういうふうにするかというのを第三者というか、検査をしない人もチェックしていたりす

るわけです。お母さんのひざの上に乗って、子どものおもちゃの扱いを見て、その子の発達を見ると。これだけではないんですけれども、いろんな項目があります。

(P W)

これがデイビットソンというロチェスター大学の教授で、このベイリーや何かの専門家で、現地にときどき来て見えています。

(P W)

検査をやるときに、検査者のやり方によって結果が違わないかというふうに考えられると思いますが、全部ビデオに記録しておいて、デイビットソンがいつでもセイシェルにいるわけではないので、ロチェスター大学にテープを送ってチェックをしているとのこと。抽出した症例ですけれども、全部ではないと思いますが、全部見ているということになります。

この方が現地で中心にこういう検査をやっているオクタビ・チョイジーさんという方で、看護婦さんです。この仕事をもう 18 年やっているということです。

(P W)

病院の近くに一つ建物があって、ここが検査の会場になっています。データを置いたりなんかしている事務所兼検査場です。

(P W)

チャイルド・ディベロップメント・センターです。あまりファンシーではありませんが、看板もかかっています。

(P W)

66 か月の結果ですが、これはかなりいろんなことをやっていますけれども、重回帰分析をやっておって、水銀曝露の指標と有意な結果は得られなかったということです。

(P W)

9 歳の論文というのは、去年の春に出た論文で一番最後のものです。子どもの毛髪中水銀濃度も、あとは出生後のものをはかっていますが、結局、解析では利用されていないで、母親のもので、この集団、ずっと 6 . 何 ppm ぐらいで多少の出入りがあったと思います。711 人と、初めのころより 30 人ぐらい少なくなっています。

ペグボードという、小さいペグをボードの穴に差ししていくもので、非きき手でやったものです。これが水銀曝露との指標と関連した成績の低下が男の子だけで見られたということです。これは水銀曝露の結果であるかどうかというのはちょっとわからないだろうと思います。

それから、Connor ' s teacher rating scale。学校の先生は子どもの行動を見て採点をしていくということになりますけれども、このハイパーアクティビティーのスケールで水銀曝露の指標と関連して改善するとしています。つまり、母親が妊娠中に水銀の曝露を受けている。その曝露が強いほど、子どもはハイパーアクティビティーでは良いというふうに評価されるということです。

(P W)

これは検査の一覧です。この説明は省略させていただきます。

(P W)

これが、そのグループベグボードの結果ですが、こちらが今、お話中の母親の水銀濃度です。男の子だけ時間がかかるようになる、つまり成績が落ちると。女の子の場合には、そういうことはありませんということです。

それから、これは先ほどの Connor ' s teacher rating scale ですが、点数が低い方がハイパーアクティビティーですから、良いということになると思いますが、母親の水銀濃度の曝露が高いほどこうなるということです。

ただ、これは回帰直線の話であって、実際の点はこういうふうにはばらついているというところを注意しておく必要があるかと思います。

以上で、私の方からセイシェルの概要と、これまでの幾つかの研究のまとめを申し上げました。

以上です。

それでは、もう少し短くやるつもりだったんですけども、今のセイシェルの話について、もし御質問があればお願いします。

どうぞ、大前先生。

○大前専門委員 先ほど、子供の水銀も一応測ったものの、解析には使わなかったということですが、そのデータ若しくは論文等がありますか。

○佐藤座長 これには出ていなかったと思います。ただ、母親と子どもは先ほどのマシューの論文でもあったように、割合、相関がいいので、そんなに大きな変化はないんだと思います。

○大前専門委員 それは9年経っても相関はありますか。毛髪ですね。

○佐藤座長 毛髪です。割合、家庭で食べているもので影響されるから、あるのではないかなと思うんです。

どうぞ。

○香山専門委員 どのような交絡因子が検討されたかというのを簡単に述べていただけませんか。人種とか、その他、アルコール摂取とか、セレンとか、生活習慣とか、あるいは兄弟からあるかどうかとか。

○佐藤座長 先ほどスライドでばっとお目につけたのでわかりにくかったかもしれませんが、子供に関して言うと、子供の出生時体重。出生順位というんですか、バースオーダー。母乳であったかどうか。それから、後から聴力検査の結果。子供の治療歴が交絡因子としてあげられています。

母親について言うと、母親の年齢、母親の妊娠中の喫煙の有無、アルコールを飲んでいただかどうか、母親の治療歴、母親の教育歴。これは後で、先ほど言った Raven に置き換えています。

必ずしも母親が育てている、メインの保育者になっていない人もいるようで、大人の方の知能検査をしているのは主な保育者ということに変わっています。

子供の小さい頃には、父親の教育歴も聞いています。

それから、ほとんどが実際にはクレオールだろうと思いますが、家庭で話される言葉についても共変量に入っています。

それから、最初のころ、子供が小さい頃は家族の収入が入っていますが、後でホリングスヘッドというアメリカで開発された職業等でソシオ・エコノミック・ステータスを指標化するものがあるのですが、66 か月以降はそれに置き換えられていて、66 か月以降の検査では、先ほど申し上げたHOMEという家庭環境の観察で、例えば子どものおもちゃがどう置かれているとか、あるいはどういう本が棚に並んでいるとか、子どもに見せている本は何であるとか、あるいはそういういろんな家庭環境から評価する子どもの家庭環境の評価。以上のようなものがあります。

ほかに、何か御質問ございませんでしょうか。

どうぞ。

○大前専門委員 このような知能検査の他にもっと神経医学的な検査は行っていないのですか。

○佐藤座長 神経医学的なというのは。

○大前専門委員 エボークドポテンシャル、あるいは伝導速度等の検査です。

○佐藤座長 セイシェルでは電気生理学的な検査はやっていません。

よろしいでしょうか。フェローの話を伺った後に、またディスカッションしたいと思います。

それでは、村田先生に次のお話をお願いしたいと思います。

それでは、村田先生を御紹介申し上げます。

先ほど申し上げましたように、村田先生は現在、秋田大学医学部の教授をされていらっしゃるんですが、秋田大学に行かれる前の1993年、1994年、2000年、2001年と、それぞれ3か月ずつぐらい、合計約一年にわたってフェロー諸島における、今、大前専門委員から御質問のあった神経生理学的な、あるいは神経電気生理学的な検査を担当され、フェローの研究に携わられてきました。

その成果は1997年の7歳児の検査としてまとめられた論文、これがフェローの最初の論文だと思いますが、文献の番号で言いますと27になりますが、それ以降、たくさんの論文の著者、あるいは共著者になっていらっしゃると思います。

今回は、先生の御専門でなさってきた電気生理学、神経生理学の検査以外にも神経行動学的、神経心理学的検査、フェローの調査全般について説明をお願い申し上げます。

それでは、村田先生、よろしく願いいたします。

○村田参考人 御紹介に預かりました、秋田大学の村田といたします。

私は、もともと1990年に東京大学で東大シンポというのがございまして、その際に、ち

ようど日本に来られたフィリップ・グランジャン、当時はオデンセー大学の教授だったのですが、とお会いしました。その後、恐らくフェローで7歳児調査をやるということで、最初はEPAのDr. Ottoという人に依頼されたのではないかとと思われるのですが、やはりEPAの職員であるということで、3か月も長く行っていられないということで、東大が担当することになりました。その結果、私が派遣されることになったということです。それ以後、このフェロー諸島の出生コホート研究とお付き合いをさせていただいております。

この写真は2004年1月から3月に行われました5歳児の神経内科学的検査で、コホート3を使ってやっているところです。このコホート3ということについては後ほど説明させていただきます。

(PW)

バックグラウンドですけれど、まず最初に、グランジャン教授は医学生のとときにスウェーデンの国際会議で胎児性水俣病患者さんに接して、そして、水銀曝露の悲惨さをそのときに知ったんだということを後でおっしゃっていました。それが水銀に取りかかる最初のきっかけです。

次に、フェロー諸島というのは後で言いますけれども、デンマークの自治領です。したがって、グランジャン教授はフェロー諸島の住民がゴンドウクジラを食べている習慣があるということをご存知で、それから偶然かどうか定かではありませんが、研究パートナーであるDr. Pal Weiheという方がいますが、彼はフェロー諸島の出身で、グランジャン教授と同じコペンハーゲン大学医学部卒業であったということが2人を結びつけて、この研究ができたということでございます。

(PW)

次に、1983年だったと思うんですけれども、パイロットスタディをフェロー諸島で行いました。フェロー諸島のローヴィックという小さな漁村に住む妊娠可能な女性53名の血中水銀濃度を測りますと、その中央値が12.1ということで、デンマーク本土の女性はその当時、中央値が1.6 $\mu\text{g/l}$ であったということなので、それに比べると8倍も高いことがわかり、フェロー諸島をフィールドにしたと聞いております。

(PW)

フェロー諸島というのは北大西洋上、ここにアイスランドがあって、イギリスがあって、ノルウェーがあってということなのですが、デンマークとアイスランドを結ぶ直線上、そして、イギリスの真上にある北緯62度にあります。この辺りの海を、現在名前が変わっているんだそうですが、メキシコ湾流が走っているものですから、冬場もそんなに寒くない。ただし、1年の3分の2は雨、霧、雪であるということだそうです。飛行機で行きますと約二時間かかります。

この山々を見ていただくとわかりますように、火山性の溶岩流が流れてできたところに、後で氷で削られたのではないかとと思われるようなフィヨルド地形が見られます。

(PW)

これが先ほど少しだけ述べました Dr. Pal Weihe のオフィス、すなわち The Faroese Hospital Systems の Department of Occupational Health and Public Health のオフィスです。

町の感じはこういう感じで、どことなくスウェーデンとかの北欧と似た感じがするのではないかと思います。

(P W)

そして、町並みはこういう感じで、一戸建てが比較的多いし、それにこの写真はフェローの一般家庭なんですけれども、ここに使われている器はロイヤル・コペンハーゲンでした。

(P W)

フェロー諸島は 18 の島からなると公式には言われております。そして、自治領でありますので、一応キャピタル（首府）がありまして、ここにあるトーシャンというのがフェロー諸島のキャピタルです。人口は現在 1 万 9000 人ぐらいです。最近、フェロー諸島の多くの人たちが職を求めて、あるいは生活が比較的やりやすいということでここに集まってくるようになってきているということです。

島の人口は全体で 4 万 7000 人位ですが、私が行っていましたが 1993～94 年の頃には少し減り、4 万 3000 人ぐらいになったと聞いております。人口が減少した理由としましては、もともとフェロー諸島近海にメキシコ湾流等があって、タラがたくさんとれていたんですが、それがなぜか海流が変わったせいで、アイスランド寄りに漁場が移ったため、フェロー諸島ではタラがとれなくなったという状況のせいと聞いております。このため、ちょうど 1993 年前後というのはフェロー諸島にとっては経済恐慌というか、経済的にダウンしたということだそうです。

これはクラクスビッグというフェロー諸島第 2 の町なんですけれども、そこにあります病院の検査した建物です。それから、これがトーシャンにあります病院です。ただ、検査場所は別です。シューロイという島にあります病院はこちらになります。

(P W)

フェローの人々は皆、通常、フェロー語で話しております。勿論、デンマーク領ですからデンマーク語も話せます。ただ、小さな子どもはほとんどフェロー語です。そして、たしか小学校 3～4 年ぐらいでデンマーク語を習い、10 歳を超えると英語も習い始めるということでした。

(P W)

先ほど言ったように、削られたような感じの跡があります。自然は、ここに写っていますように豊かで、そして、祭りとかというときには人々が集まる、そういうところです。ここにクジラの写真も 1 枚載っておりますが、このクジラに関しましては、古くから捕鯨が行われております。

(P W)

これはクジラをとっているビデオですが、クジラが回遊してきてフェロー諸島の近くに来て、かつ天候が良いというような諸条件を満たすときに、一斉に村の船が出て、クジラを海岸に追い込むということです。

私は専門ではないのでわからないんですが、クジラは超音波ではないんですけれども、音波みたいなものを出し、そして岩などがあるとすぐに反射波を感知して逃げるのですが、砂浜ですと反射波が戻ってきませんので、どんどん砂浜の方に行く習性があるんだそうです。これを利用して、フェローの人たちは海岸まで追い込んで、今、映っているような感じで捕鯨するということらしいです。私は、合計1年間もフェロー諸島に滞在していましたが、残念ながら一度も捕鯨の現場に立ち会ったことはありません。

フェロー諸島の捕鯨というのは、商業捕鯨ではありません。先ほども住民全員が出ていたのなんですけれども、かつては仕事をやっていても、捕鯨のときにはそれを中断して捕鯨に参加して良い。それから、小学校で授業中であっても、捕鯨でサイレンが鳴るとみんな海岸に出かけてクジラ捕りを見るというような習慣があったんだそうです。

クジラの捕殺方法については規定があって、それに則ってやっているということです。そして、IWCにもフェローの捕鯨は認められているそうです。

捕殺方法は、さっき頭のところに切り口があったと思うのですが、殺すときには必ず脊髄神経を切ってしまうてから処理するというようになっているそうです。

先ほど商業捕鯨ではないと言ったんですけれども、クジラを分配しているところです。今、6番という番号が付いたクジラに対して、何人かの人がこのクジラの筋肉、あるいは脂身等を切り取って、皆が各自、家に持ち帰る光景です。

今度は持って帰ったクジラをどのように処理するかというところを示しています。これを見ていただくとわかりますが、塩漬けにして保存します。それから、脂身も同様に保存するということです。この中にPCB等が含まれているということになっておりますし、先ほどの筋肉部分にはメチル水銀が1990年当時3.3 $\mu\text{g/g}$ 入っていたそうです。

これは調理方法の一例を示しております。多くは塩を抜いて、それを茹でて、肉および脂身にマスタードを塗って食べます。こういう小さな子どもですら食べるというのがフェローの伝統的な食文化です。

(PW)

次に、なぜフェロー諸島が研究対象として選ばれたのかということですが、フェロー諸島とデンマークとの物理的な距離があり、そういう意味で、人の出入りが比較的少ないということで、コホート集団の追跡というものが容易であったということです。

それから、先ほど病院を幾つか見ていただいたと思うのですが、病院制度、あるいは社会保障制度というものが北欧社会と同じであるということで、少なくとも研究集団の一般化が容易であるということです。

クジラを食べている人の像が映ったんですけれども、食べている人もいるけれども、一方で全く食べないという人もいるわけです。そういうわけで、水銀曝露の範囲が広く、か

つ、形態は natural experiment、これはグランジャン教授が使っている言葉なんですけれども、イラクのメチル水銀禍のにメチル水銀消毒剤によって起こったのではなく、クジラを食べる食べないは住民の自由意志の下に決まるということです。

先ほど佐藤先生の方から話されたのですが、フェローでは全員がフェロー語を使用しているということで、言語依存性の検査というものの実施がそういう意味で容易であるという点が挙げられると思います。

(P W)

実施機関ですけれども、グランジャン教授が所属しております、今の南デンマーク大学、それに Dr. Pal Weihe の事務所、そして私の所属していた東大、現在は秋田大学となっています。

(P W)

主要な水銀曝露源ですが、やはりパイロットホエール、これは歯クジラ類です。先ほど少し述べましたが、1990 年代前半にとれたクジラの平均水銀濃度というのは $3.3 \mu\text{g/g}$ だったそうです。このうちの約半分がメチル水銀だろうと言われております。

1986～87 年の聞き取り調査で、大体どのくらい食べているか調べて、それらから算出した 1 日当たりに直した摂取量です。

(P W)

その他の水銀曝露源としましては、主にこちらの方ではタラが売られておりますし、またフェロー諸島の経済を支えているタラの水産加工工場です。また、軒下にこのようにタラが干してあったしています。タラは毎日食べている方もいらっしゃるようで、消費する量は多いです。この当時の平均水銀濃度は $0.07 \mu\text{g/g}$ ということになっております。

(P W)

クジラの摂食回数ですが、これは月当たりの値です。1 月に全然食べない人もいます。それから、たくさん食べる人は 1 週間に 2 回くらい食べる人もいるということですけれども、これは島によって多少違います。それは、先ほどのトーシャンというキャピタルがあるところでは比較的少ない方に属する。一方、南のシューロイという島がありましたけれども、地図上では下の方になりますが、そちらの島では比較的たくさん食べているというふうに聞いております。こちらの表はタラなどの魚ですけれども、週当たりに魚を何回食べるかということです。

先ほど書いたこの数値ですが、合わせると $36 \mu\text{g/day}$ 。これは、単純計算すると合わないんですけれども、Dr. Pal Weihe が水俣でありました国際会議のレジюмеにこのように書いております。この値は、秋田のと比較すれば約 2 倍よりも少し高めということになります。

(P W)

主要なフェローの出生コホートですが、1986 年 3 月から 1987 年 12 月 31 日までに生まれた母子が対象です。実際の出産数はもう少し多く、これはその 75% です。登録数は 102

3組です。このときの調査の目的はメチル水銀の健康影響ですが、その後、幾つかのコホートをつくっております。

コホート2は、1994年に出産した母子182組。コホート3は、1998～99年に出産した650組です。コホート2はPCBの影響を明らかにする対象集団。コホート3は難分解性化学物質POPsの影響を調べるコホートと言っていますが、これからお話しする第1コホートの結果がメインであり、それらを補完するためにこれら3つのコホートが使われました。この写真はコホート2ですが、先ほど佐藤先生からもお話がありましたが、Santa Anaテストといって、白と黒の図柄のあるペグボードを180度回転させるという検査です。

(PW)

これはコホート3です。一番最初にお示した写真がまさにそうなのですが、5歳児で神経学的検査をやっているところです。

(PW)

話は戻りますが、コホート1、水銀コホートと名づけておりますが、それが1986年3月1日から翌年の12月末までに出産した人で、島全体の大体75.1%に当たるコホートです。ただし、このうちの1名が7歳に達するまでに肺炎が何かちょっと忘れちゃったけれども、亡くなったということです。したがって、このコホートは1997年以降の論文で1022名という書き方を使っております。

1993年と1994年、これが私が初めてフェローに行った年になるわけですが、その年の4月から6月に7歳児の神経発達に関する調査を行いました。そして、この7歳の時に来た人が923名です。これは実際に調査に来た人数ですが、exclusion criteria等で、実際の解析結果の中ではこの人数でないこともあります。いずれにせよ、この時点の脱落率は9.7%であったということです。そして、2000年、2001年に今度は14歳児の神経発達に関する調査を行いました。このときは14歳児で883名が来てくれました。それで、脱落率はこのぐらいあります。

(PW)

フェローでの曝露指標は主たるものとしては臍帯血中水銀濃度、そして、出生時の母親の毛髪水銀濃度です。あとは1歳児、7歳児、14歳児の毛髪、あるいは、本当は7歳児のときに何人かの子ども、14歳児も何人かの子ども(全員ではなかったんです)が採血されましたので、血中の水銀濃度も測定していると思います。そのほか、臍帯血あるいは臍帯組織中に含まれるPCB、セレン、鉛が調べられております。

(PW)

このスライドは曝露指標の精度管理を示しています。ここに「Rochester」とありますが、先ほどのセイシエルの研究をやっていたロチェスター大学グループとデータに測定誤差がないかどうか調べました。グランジャン教授自身は、このようなことをきちっとやっているんだということで不正確さがあつたとしても、それは5%以下であろうと述べておりました。

(P W)

曝露指標間の関係ですが、これは臍帯血の水銀濃度、そして毛髪水銀濃度ですが、0.78と、高い相関がありました。次に、臍帯血水銀濃度とセレン濃度ですが、臍帯血の水銀濃度が高い人ほどセレンの濃度も高いというのがわかりいただけると思います。

(P W)

海産物の摂食頻度というのは、先ほど述べましたが、食事の中でクジラを月当たりにも何回食べたかということで、食べる回数が多いほど、臍帯血の水銀濃度も高くなり、毛髪水銀も高くなるというのがわかりいただけると思います。

セレンも少しですけれども、微増の傾向があります。ただし、血中鉛濃度は全然そういうものとの関係ないし、これは nmol/g という単位で出ていますので、ちょっとわかりづらいんですが、よく使う $\mu\text{g/dl}$ に鉛を直しますと、問題になるレベルでないと判断されます。

魚においても、やはり摂食回数が多くなるに従って増えておりますし、毛髪水銀、これは出産時の母親の毛髪水銀ですが、高くなります。セレンも何となく微増の傾向があるということがわかりいただけると思います。

(P W)

このスライドは曝露指標に関連する因子を確認しておりますが、妊娠中のアルコール摂取は、全然飲まない人の方が高くて、飲む人の方が低いという結果が出たということです。喫煙に関してはそういう影響はないようです。

性別に関しては全然差がありませんし、居住地は、7歳のときの調査で、そのときフェロー諸島に住んでいる人の方が勿論高いということです。

お母さんがフェロー人であったか、すなわちデンマーク人ではなくてフェロー人であるという場合ほど、水銀濃度は高いという結果が出ております。また、ここでデイケアで有意差が出ておりますが、このデイケアが「あり」という方が低いというのは、デイケアをきちっとやっているのはトーシャンとか大きな町であり、このような町ではデイケアが充実しているという意味ですが、デイケアが充実している町ほどクジラをあまり食べないということもあって、こういう差が出たのだという説明がされております。

(P W)

曝露指標の選択基準ですけれども、彼らが言っている事だけを淡々と述べさせていただきますと、メチル水銀曝露に鋭敏かつ特異的な検査であるということで、どちらかといえどメチル水銀による障害部位を反映するような検査をとにかく使うということ。

年齢や文化というものに適した検査であること。そして、結果データが連続量として得られる検査をなるべく使うということで、それは検出力が高くなるからだということです。

可能な限り主観の混じらない検査。これはどういう意味かというと、電気生理検査を含んでおりますが、なるべくバイアスを避けるためにコンピューターの支援検査を使うということ。それに、熟練した検査者を検査途中になるべく変えないように、1回決めた人で2年間その人をずっと採用して検査をするということです。

あと、曝露データは一切見せない。ブラインド・メソッドをきちっと使ったということです。すなわち、私は電気生理検査をやるが、あくまでそこで得られた波形の中で数値を読み取って、それを提出するという形を取っております。

(P W)

成人のメチル水銀中毒における主要症状では四肢末梢および口囲の知覚異常が知られておりますけれども、これに対して小児神経学的検査、求心性視野狭窄に関しては V E P とか Functional Acuity Contrast Test、視力検査です。小脳性失調に対しては、Postural sway とか協調性運動とか。構音障害に対しては、小児神経学的な検査。難聴に関しては、聴性脳幹誘発電位や聴力検査をやっております。

(P W)

胎児性の水俣病の主要所見では発育や運動機能の発達の遅れに対して、小児神経学的検査と神経行動学的検査、神経機能の発達の遅れに対しては VEP、BAEP、Postural sway、著明な視脳障害に対しては神経心理学的検査を当てはめられると思います。

(P W)

この写真は 7 歳児調査の 1993 年のもので、これが Philippe Grandjean、そして Dr. P a l Weihe です。それから、この方が心理検査を担当した人。

これ写真は 1994 年のものです。1994 年 6 月には、Odense、そして Copenhagen に移動しまして、フェローで生まれた後にデンマークに移って生活している人を追跡するために 1994 年にデンマークに行って、そこにフェローのコホートを集めて同じ検査をやりました。

(P W)

検査は、Neuropsychological tests としまして Finger Tapping、Hand-Eye Coordination というのは、ディスプレイにシグモイドを描くように徐々に時間軸上に移動する点を、ジョイスティックを手でうまく操作し、それになるべく外れないようにするという検査。また、Tactual Performance Test というのは、後でビデオでお示しします。幾つかの検査をしましたが、これがどういうものかについてはレジュメに、これと同じ表を載せていますので、省略させていただきます。

(P W)

Neurophysiological tests としまして視覚誘発電位、聴性脳幹誘発電位、平衡機能検査、心電図の R - R 間隔を測定しました。

視覚誘発電位ですが、光刺激を網膜に与えて、それが大脳の後頭野に到達するまでの時間を測定します。この時間には正常範囲というのがあり、それよりも延長するときには障害ありと判断するわけです。そして、VEP の波形に関しましては、E P A の専門家にこの得られた波形の 10% を送って、そして全部チェックを受けました。これは、その E P A の専門家がペケを付けて、間違いないだろうということを示していますが、いつもこんなにきれいな波形が出るわけではございません。とにかく、得られたデータの中でこの波形は何かを決めて、それを主任研究官であるグランジャン教授にお渡ししたということです。

(P W)

これは聴性脳幹誘発電位ですが、耳を音刺激して、そこから得られるこのような波形、それは聴神経、上オリーブ核、そして下丘に音刺激が到達したときに出るピークを測るわけです。このⅠからⅢというのは、この聴神経から上オリーブ核までであり、どちらかというと聴神経系の中では末梢側だというふうに御理解ください。そして、Ⅲ - Vは脳幹の中での上オリーブ核から下丘までの伝導時間を表し、中枢側に近い伝導時間というふうに御理解いただければと思います。そして、糖尿病なんかでもそうですが、病状がひどくなりますと、どんどんこの波形の潜時が遅延します。ですから、遅延するということは伝導障害が起こっているのではないかと我々は理解しています。

(P W)

次に、これは平衡機能ですが、体重心を下にあります板に投影する。従って、体重心がどう動いたかというのを調べる検査です。

(P W)

これは先ほどのと違って図はありませんが、いわゆる心電図のR波が出る度にこういうパルス波を出させて、このパルス間の時間を経時的に測定していく。それを後で周波数解析することによって交感神経、あるいは副交感神経の活動レベルを見ていく検査です。

(P W)

そのほかに行われた検査として、小児行動チェックリストは全項目ではありませんが、一部やられています。また、小児神経科医が血圧を含めているんな検査をやっていますし、聴力検査、Functional Acuity Contrast Testが行われ、このほか採血です。勿論、この時毛髪を取っております。

これらの検査を4つのステーションに分けまして、1つのステーション1時間で、朝8時に来た子どもたちは12時までぐるぐる回りながらやる。それから、午後1時に来た子どもたちは5時までぐるぐる回りながらやるという格好です。

(P W)

先ほどのこれが産婦人科病棟もあるところです。

(P W)

これはフェローで、ちょうど1993年に我々がやっているときにどういう検査をやっているのかというのをフェローの人たちに示す、そういう意味ではリスクコミュニケーションの一環だと理解していますけれども、それが放送されました。

これは、半日ですけれども、このお母さんに付き合わせていただきますと許可を得て撮影されました。もちろん、我々の測定する側にもちゃんと了解を得た上です。

この表札にクビックと書いてありますが、これは“水”。シルバーは“銀”。そして、カニンガーというのが“検査室”という意味です。

これが産婦人科病棟で、ここが分娩室になっております。これは先ほどの病院です。

彼がフェロー諸島の主任研究官ですけれども、今話しているのはフェロー語で、フェロ

ーの人たちにこういう検査をやっているんだということを説明している場面です。

来てすぐに、聴力検査をやります。それで聞こえるかどうかをチェックします。

今グランジャン教授が研究の意義についてデンマーク語で説明をしています。デンマーク人にはフェロー語を全然理解できないのですが、フェロー人にとってはデンマーク語は理解できるので、字幕スーパーがありません。残念ながら、私はデンマーク語もフェロー語もわかりませんので、実際何を話しているのかよくわかりませんでした。

多分、録画後順番を変えているのだと思うんですが、被験者の子供が今あくびしています。検査の終わり近くになるとこのようにあくびをする子も出てきます。

これは実際に V E P を取っているときの様子です。

今度は、聴性脳幹誘発電位を取っているところです。

そして、これが平衡機能の検査をやっているところです。

体性感覚に関する検査を本当はやるべきではなかったのかと、1998年にアメリカのホワイトハウスなどが主催したワークショップのパネリストが言っていましたけれども、実はフェローでは振動覚を調べる検査をやっていたんです。ただ、その検査者があまり上手でなく、データにあまりにも大きなバラツキがあるということで、この検査は論文の中では不採用になったようです。

私が担当していたステーションでは、この方が Santa Ana テストと振動覚検査を行い、また平衡機能、聴性脳幹誘発電位、視覚誘発電位の測定補助と通訳をされました。

これはタッピングでしょうか。

これはアナウンサーが、疲れましたかというようなことを聞いているところだと思います。

これは視野狭窄を調べる検査です。実際は電気を消してやるんですが、この撮影のためにわざと電灯をつけていたのだと思います。

この方はイタリア人です。今、最後にマデーラと出ましたが、このマデーラに 1995 年にこれらの検査をやりに出かけました。これはさっきありましたけれども、Tactual Performance Test であり、積み木の形を認知して、穴の形を手で触れて、そこにきちっとはめられるかどうか調べる検査です。

これが Functional Acuity Contrast Test です。このように、4 時間かけて子供を対象に検査を行いました。

(P W)

次にデータ解析ですが、量 - 影響関係は交絡因子を配慮して、重回帰分析を使っております。そのほか、共分散構造分析も使っております。また、ベンチマークドーズ法も使っています。また、量 - 反応関係については曝露量ごとに検査成績を検討しております。

重回帰分析を使うときの特征なんですけど、水銀濃度をすべて対数値で表しています。得られる回帰係数はオーダーが 1 つ変われば、すなわち濃度が 10 倍増えればどれだけ指標値が動くかということを見るために、底を 10 にした対数値を用いているのです。したがって、

回帰係数が大きければ大きいほど水銀による影響が出るだろうと考えていたということです。

(P W)

グランジャン教授が滅多に量 - 反応関係を示さなかった理由ですが、これはこういうレンジの決め方そのものが恣意的になるおそれがあると考えたからです。A T S D R は N O A E L を 12 ~ 26.7 の中央値である 15.3 $\mu\text{g/g}$ という数字を用いたわけですが、ここを 12 から 15、15 から最大の 26.7 というふうにとったとすれば、恐らくこの N O A E L の値はもっと高い値が出たかもしれないということになります。そういうわけで、なるべく連続量で重回帰分析を使うという方法をとっていたようです。

(P W)

この論文が最初に世に出たのは 1997 年ですが、本当は著者の名前の順番を決める際に内輪もめがあり、そのために 1 年ぐらい遅れてこの論文が出ました。

(P W)

7 歳児の解析結果ですが、臍帯血中濃度はこのような値であって、グランジャン教授いわく、この数字のレンジは最小と最大で約千倍になるんだということをいつも学会のたびに話をしていました。

(P W)

主な神経生理学的検査は、このペーパーの中ではこれのみが有意な関係があるということを示しており、それ以外はないということでした。

(P W)

神経行動学的検査ですが、これらの幾つかで有意な関係が得られたところに線を引きました。そして、先程も言いましたが、この Coefficient というのが回帰係数そのものを示しているというわけです。これらの詳細は、フルペーパーの方を御覧になるときにわかりいただけたと思いますが、有意に出た結果は以上です。

(P W)

これは量 - 反応関係です。先ほど有意であったものに対して、今度は全体の中で点数が悪い方 25% に含まれる人、だから、100 人いたとすれば 25 番までが成績が悪いというふうにしたとすれば、その 25% の人がそれぞれの濃度の中に何% いるかという形で量 - 反応関係を示しています。これは曝露濃度の増加に伴い悪い方が増えているということです。すべて右上がりの関係になっているんですが、有意かどうかという検定の結果もここに示しております。量 - 反応関係の中でメモリー、言語、注意力について有意な関係があったと述べております。

(P W)

これは 1999 年に出た論文で、フェロー諸島のデータを再解析した結果です。なぜ再解析したかと申しますと、1994 年の測定中に機械がおかしくなるという事態があったからです。1993 年だけの結果から解析すると、III 頂点潜時、I - III 頂点間潜時、III 頂点潜時につ

いて有意な正の、すなわち曝露量が増えれば増えるほど伝導時間が遅れるという成績がみられました。

(P W)

ここにも示しておりますように、白丸の方ですが、この傾きは小さいのですが、一応、曝露量が増えれば増加するという形が示されています。

(P W)

次に、2001 年に P C B の影響についての論文を発表しました。

(P W)

本来ですと血液中の濃度を測定するのが普通なのですが、臍帯血というのはそんなにたくさん取れません。また、他のものを測定するためにということもあり、臍帯組織中の P C B 濃度でこのペーパーを書いております。

まず 100 人だけ臍帯血中 P C B 濃度と臍帯組織中 P C B 濃度との関係を調べると、直線関係がある。相関係数 0.90 と高い相関があることを確認した後、臍帯組織中の P C B を用いて解析を行っております。

(P W)

P C B 単独と有意な関係のあった指標を重回帰分析してみますと、P C B は心理検査等に有意な関連を持たないけれども、水銀は P C B の影響を考慮してもなおかつ関連があるということはこのペーパーの中で発表しております。

(P W)

これは Cardiovascular への影響を書いたペーパーです。7 歳児の血圧に及ぼす諸因子としていろいろ検討してみっておりますが、出生時体重や胎盤重量とかそういうものは血圧に何ら影響を及ぼさなかったということです。

(P W)

ただ、臍帯血でいきますと、1 ~ 10 $\mu\text{g/l}$ の臍帯血中の水銀濃度、あるいは出生時の毛髪ですと 0.2 ~ 2 $\mu\text{g/g}$ との間で見ますと、血圧との間に有意な相関がありました。

そして、先ほど言いましたように、Cord blood が 1 , すなわち濃度オーダーが 10 倍になると血圧が 13.9 mmHg 上昇することを示しています。

(P W)

それを図にしましたものが、このスライドになります。先ほどのレンジというのは、臍帯血で 1 ~ 10 の間の相関を取っておりますが、ものすごい低いレベルで血圧に影響がありそうであることを示しています。ただ、ある一定レベルを超えるとばらつきの方が大きくなり、相関もなくなります。

(P W)

フェローの 7 歳児の結果をまとめて見ますと、1022 名中の 923 名が参加しました。

運動機能、注意、視覚、言語、記憶と関連があったことを示しています。

聴性脳幹誘発電位も、水銀曝露量と有意な関連がありました。

P C B を説明変数として解析すると、どうも P C B の影響はないようでした。

低濃度の水銀曝露で血圧上昇と関連があるかもしれないということが、この結果から出てきました。

(P W)

これら表にある事柄について、グランジャン教授自身は曝露評価に幾つかのリミテーションがあるんだということを書いている。

(P W)

フェロー諸島とセイシェルのメチル水銀曝露による小児発達研究で惹起した問題点を幾つか補完する研究を行っております。

1 つは、本当に曝露指標として毛髪水銀が適切なのかどうかということ。

指標が多い割に有意な結果は少ないのではないかとということ。

曝露指標も 2 つ使っており、どちらかで有意というような格好で述べているのではないかとということ。

1998 年のホワイトハウス主催で行われたワークショップで一番問題になったのは、やはり “ spiking effect ” と言っていましたが、結局、短期的にクジラを食べたときだけ血中のメチル水銀量が上がるということ。それに対して、セイシェルでは毎日のように魚を食べているということ。そういう曝露形態の違いのせいではないか。

あるいは、過小評価というのがフェロー諸島の研究にあるのではないかとということ。また、測定バイアスの可能性かということについて論文を発表しております。

(P W)

1 つは、まず問題の所在としまして、メチル水銀のリスク評価に母親の出産時の毛髪水銀が伝統的に用いられてきたわけですが、それは一方で、毛髪を血中濃度に変えるときの比率の不正確さもあるだろう。あるいは、母親がパーマ処理をしますと 10 ~ 25 % も水銀が低下することも示唆されています。そういうわけで、本当に毛髪水銀がいいんだろうかということです。

(P W)

一方、毛髪自身もかなり変動するのではないかとということも言っているわけです。

(P W)

彼は、臍帯水銀濃度と毛髪水銀濃度は 0.78 とかなり高い相関係数だけれど、本当に何がゴールドスタンダードなのかということがいつも頭にあったようです。

(P W)

彼はこういうモデルを考えたようです。メチル水銀の生物学的半減期には色々な説がありますが、仮に 45 日と仮定したときに、出産時に採取した毛根から 8 ないし 9 cm の水銀濃度に対する妊娠期間中のメチル水銀がどれだけ寄与しているかということです。

臍帯血の場合には、妊娠末期を反映するだろうと言われています。

実際に彼らの使ったデータというのは 5 cm 以上の毛髪全部です。

(P W)

妊娠期間中の大半はカバーされています。1 つには回帰係数が臍帯血中水銀の方が毛髪水銀よりも大きい。オーダーが1 変わるときに動く量が臍帯血の方が大きいということをこのペーパーの中で特に強調しています。

(P W)

次に、有意な結果が少ないということに対してです。多重有意性検定を行う必要があるのではないかとということです。なぜかと言いますと、影響指標として11 個使っています。曝露指標も2 つ使っている。そういう指標が22 あれば、その中で1 個や2 個、たまたま有意な結果というのが出ても不思議でないということをカバーするための論文です。

(P W)

結局、そのために共分散構造分析を使いました。曝露指標としてはクジラの摂取回数、臍帯血中の水銀濃度、出産時の母親の毛髪水銀濃度の3 つです。Confounder にはPCB を含む、関連がありと言われた幾つかの交絡因子を入れて、そして11 個の影響指標を入れて、そこから1 つの結果を出すという形を取ることによって多重有意性検定を行ったということです。

(P W)

その結果として、PCB とかそういうもの全てを考慮した上で出てきた回帰係数というのがこの表に示されており、その有意性がここに書いてあります。これを見ると、やはり偶然ではなくて、統計的に有意な関係があるのだということをこの論文で示しました。

(P W)

先ほど言いましたように、セイシェルでは低濃度の水銀を頻回摂取している。それに対して、フェローでは高濃度の水銀をエピソード的に摂取しているからではないか、それがこの結果を変えたのではないかというふうに多くの人が言っていたわけです。

(P W)

毛髪水銀を1.5 cm ごとに切り取った毛髪セグメントで、各々測るとかなりばらついていきます。大体25% ぐらいのCV があると、このスライドの中で言っています。

(P W)

そういうエピソード、あるいはあまりにも変動している人というのを除いた解析をしたら結果はどうなのか検討しました。この白丸の人は、毛髪の根元の2 cm の水銀濃度、こちらは6 cm ぐらいの毛髪の水銀濃度を測って、両者が大きく異なる人を示しており、恐らく食事が一定していない人です。この真ん中の黒丸の人たち(食事中的水銀摂取にバラツキの少ない人) と、白丸および黒丸の全員とで解析をしてみたわけです。

(P W)

「All」というのは、先ほどのすべての毛髪。それから、片一方は回帰線沿いにあった比較的ばらつきの少ない集団です。そして、もう一度解析してみると、有意なものは有意という格好で出たということで、摂食パターンの変動が著しかった母親から生まれた子ども

を除外して解析しても解析結果は変わらないのだということを示しております。

(P W)

次に、これはペーパーには最後までなっていないと思うのですが、フェローの出生コホートでは、先ほども言いましたように全ての紙と鉛筆を用いる検査は、Frodi(フロー) という心理学者が実施したんですが、どうしても7歳児相手だと疲れるということもあり、そのため彼のステーションが1時間で終わらず、全体時間を延長させる結果になってしまいました。この理由のため、検査者を変えたのです。

(P W)

そうしますと、彼がやったときの結果はこれです。そうでない検査者がやったのがこれです。その人数はここに書いてありますが、水銀との間の相関係数を算出してみますと、彼がやった子供では有意な相関があるが、Technicianが行った子供では有意でない。両者の結果を合わせると有意でなくなるということが起こりました。これは検査者を途中で変えると測定バイアスになるという教訓です。

(P W)

次に、メチル水銀とPCB以外の要因が結果に影響するのか、言い換えますとEPAとかDHAがクジラの摂食で本当に増えるのかどうかということです。

(P W)

このペーパーの中で、エイコサペンタエン酸はクジラの脂身ですけれども、これを全然食べない、月に1~2回食べている、2回以上食べているというので分けてみますと、EPAについては有意に摂食回数に伴って増えています。DHAについては有意ではありませんでしたけれども、この数値を見ていくと、たくさん食べている人ほど増えているという可能性がありそうです。この解析はコホート1の集団ではなく、コホート2の集団を使って出したものであり、直接的な証明ではありませんが、DHAをたくさん摂取し、そのために視覚誘発電位潜時の有意な関連性が認められなかったのかかもしれないと推定したわけです。

(P W)

次に、適切な交絡因子が使用されているかということですが、一律に交絡因子を決めて解析しますと、交絡因子と影響因子との間の関係を見逃した結果が出たりすることもあるのではないかと思います。すなわち、そのことによって結果を過小評価していないか検討したのです。これは後で述べますが、かなりセシエルを意識した言い方ではないかと思っています。

(P W)

これはCalifornia Verbal Learning Testですけれども、居住地という交絡因子を入れると有意でないという結果が出ました。ところが、その交絡因子を除外するというと、有意になる。このように、この居住地という交絡因子の意味は大きな町に住んでいるか、小さい漁村に住んでいるかということを示す指標ですが、本来大きな町であればコンピュ

ーターやピアノとかに親しんでいるだろうということで居住地変数を入れたのですが、実は大きな町ではクジラの摂取量が少ないということの意味するわけで、この変数を入れる入れないによって結果が変わってくるということです。実は、先ほどの報告書の中で、セイシェルとフェローは異なった様々な confounding variable、交絡因子を入れていると指摘されているのですが、これら交絡因子をたくさん入れることによって内部相関のため、逆にオーバーコントロールされ、過小評価されたのではないかとこの報告書のパネリストは書いているのです。

(P W)

次に 14 歳児検査です。なぜ 14 歳児検査が行われたかということですが、1 つは 7 歳児で観察された現象に再現性があるのかどうか。次に、同じ対象者は島で生活しているので、後天性の水銀曝露影響があるのではないかとということを検討するというために行われました。

(P W)

使われた指標をここに書いていますが、これは確認が取れておりません。というのは、まだ論文になっていないということです。

(P W)

こちらの方は、相変わらず似たような検査をやっております。ただし、平衡機能をやめて P 300 という事象関連電位を測定しました。

(P W)

小児神経学的には、今度は睾丸発育検査とか Tanner の分類、そういうものもやりましたし、また、コンピューターを使った Tremor とか、hand-ear coordinationなどを測定しました。この他、男子については精液尿を調べましたが、これは 2000 年だけで、2001 年には対象者が来なくなるという可能性を恐れて、この検査等をやめました。

(P W)

これが唯一出ている神経行動学的検査結果です。イタリアのブレシアで 2002 年に発表しております。

(P W)

Continuous Performance Test ですが、要は、画面にいろんなシルエットが出てきますが、これ(猫の絵)が出たらボタンを押しなさいという検査方法です。ただ、7 歳児と 14 歳児で少しやり方が異なっております。

(P W)

そうしますと 7 歳で有意、そして 14 歳でも同じように有意な関係が得られました。

(P W)

このスライドは 10 分間でない結果を示しておりますが、これで見ると、臍帯血とか母親の出生時の毛髪水銀との間に有意な相関があります。それに対して、7 歳の毛髪水銀濃度でも一部認められているという結果が出ています。

(P W)

次に、聴性脳幹誘発電位の成績ですが、 P_1 、V、I - 頂点潜時が出生時の水銀曝露と有意な関連を示しています。それに対して、 P_1 - V 頂点間潜時は 14 歳児毛髪水銀濃度と正の関連が認められてました。

すなわち、14 歳では、出生時水銀曝露との関係が認められませんでしたので、 P_1 - V 頂点間潜時は後天性の、7 歳ではなく 14 歳の、ごく最近の水銀曝露と関連することが認められたことになります。一方、I - 頂点間潜時ないし I 頂点潜時では出生時水銀曝露の影響が 7 歳のときにも認められ、14 歳のときにも認められたということです。

(P W)

この図は、出生時水銀曝露量の増加とともに B A E P の I 頂点潜時が延長していくという結果で、これは 7 歳児の結果と一貫性があります。それに対して、 P_1 - I 頂点間潜時は後天性の影響です。

(P W)

これは自律神経への影響ですが、これは心拍数、血圧とこれらの心臓の指標との間には有意な関連があるということを示しております。14 歳の自律神経機能を調べてみますと、いずれも出生時の臍帯血濃度と負の相関があるということで、曝露量が増えれば増えるほど自律神経活動レベルが低下するという影響が出生時水銀曝露とにあって、7 歳、14 歳の水銀濃度とには有意な関係は見つからなかったということです。

血圧については、こちら側の破線が 7 歳児のデータですが、14 歳児では傾きが急峻でなくなることが示されています。

(P W)

これは自律神経の指標ですが、曝露量の増加とともに自律神経活動レベルが低下するという関係が示されております。

(P W)

これは Neurotoxicity のコンセンサスとして、グランジャン教授が今年のスロベニアでの学会で自ら最後に示していたスライドです。

1 つは、ニュージーランドの結果とフェローの結果ではメチル水銀の関連した I Q の deficits があるということ。それから、水銀と Boston Naming test の回帰係数はフェローとセイシェルで差がないんだということを述べました。

B A E P の潜時はフェロー、エクアドル、グリーンランド、日本（日本というのは私ではなくて、過去の胎児性水俣病患者を測定した人たちの結果を指しております）、それにポルトガルのマデラでも出ている。そして、これらの結果は様々な違いがあるが、結論は同じだということを彼は言っております。

(P W)

今まで話した論文をまとめると、神経行動学的検査は 1 個しか発表されていないので他の検査についてはわかりませんが、非可逆的な影響があるかもしれない。

聴性脳幹誘発電位で見た解析では非可逆的影響があるかもしれない。ただし、- 頂点間潜時はそうではないだろうと。

自律神経検査はこうでないかと言っておるということです。

(P W)

以上でございます。

○佐藤座長 どうもありがとうございました。

フェローの研究の概要というか、大きな研究を短い時間でお話しいただいたわけですが、何でも、何か御質問あればここで伺いたいと思いますが、いかがでしょうか。

どうぞ、川村先生。

○川村専門委員 大変わかりやすく説明していただきまして、ありがとうございました。

今、お聞きした範囲では、神経行動学的指標のうちの何がしかに関しては7歳でも14歳でも有意な関連があったということですが、他でそうでない、消えたものや14歳だけ認められたものもあるというふうに理解しました。

これは第1コホート1000名あまりでスタートしているということで、nが大変多いということもあって、しかも連続量をアウトカムにしているということもありまして、割と有意に出やすい傾向を持ったものであるというふうに思います。

それで、測定されたのはかなり多岐にわたるということで測定項目は非常に多いと思いますので、やはり多仮説検定、multiple hypothesisによる偶然の産物の混入というものをどうしてもぬぐい切ることができないわけです。

7歳、14歳ということで経時的に見られた、あるいは共分散構造分析などで確認されるということでかなり手は打たれているものの、やはりそういう、あるものが消えたり出現したりということもあるし、さっき申しましたようにnの問題などもありまして、やはり一抹の不安といたしますか、偶然性の混入をどうしてもぬぐい去れないのです。

そこでお尋ねしたいことは、今の第1コホートではない、それ以後にやられた第2、第3コホートにおいて一貫性といったものが確認されつつあるかどうかということをお尋ねしたいと思います。

○村田参考人 第2、第3についてもメチル水銀、PCB等をはかっておりますけれども、今、お話しした範囲以外のものについて私は結果を見ていないものですから、それについてはわかりません。多分、出ていないと思います。

最初のコホート1の結果を補う形でのというのはどんどん書いていきますけれど、同じ研究はしないんだという言い方を彼はしています。ただ、その代わり、7歳と14歳で再現性があるかどうかということについて、現在やっているところですが、ほかのコホートを使って同じような研究というのはしないという言い方を彼はしていましたので、ちょっとどうなのかはわかりません。

○佐藤座長 今の御質問は、別のコホートで同じ結果が出ればより確からしいだろうということですね。

○川村専門委員　そうです。前回のこの会議でも少しだけお話ししましたがけれども、たくさん検定をやれば一定の確率で有意な結果が出るものですから、やはりその中で因果関係を推論していくのが疫学の基本なんですけれども、繰り返しやっても出るとか、あるいは病態生理学的に合理的な方向を向いているとか、強固性とか、あるいはほかに幾つかの因果関係を推論するために必要な条件というのがあるわけです。

第2、第3コホートですとかなり参加者数も多いように思いましたものですから、まだ時間がそれほど経っていないかもしれませんが、検証する価値はあるのではないかなというふうに思ったんです。

逆に言うと、この第1コホートもかなり人数が多いので、それをいろいろなサブグループに分けて見るということも考えられますし、ほかに水俣病とか、そのほかの過去の事例の異常の出方とやはり同じような病変の関係、あるいは特に神経の指標の中でも選択性といえますか、そういうのが一貫性が保てるかどうかについてはいかがでしょうか。○佐藤座長　どうぞ。

○村田参考人　1つは、1986～87年のコホート1の後に、1989年に1度、フェロー諸島で妊婦さんはクジラを摂食するのを少し控えようという勧告が出ました。そして、更に強力な勧告みたいなものが1999年だったと思うんですけれども、記憶にあります。

そういうのが間に入っているというのが必ずしも、そういう意味での曝露レンジがどんどんどんどん狭くなっているということで出にくくなる状況にはあるのではないかと思います。

○佐藤座長　この辺がコホート調査の難しいところなのかもしれませんが、ほかに何か御質問ございますか。

遠山先生。

○遠山専門委員　非常にわかりやすくお話しいただきまして、ありがとうございました。

質問は、フェローとセイシェルとの間のデータの結果の違いについての解釈の部分なんです。先ほど、たしかフェローの方はクジラの摂取量が多くて、ほかの魚の摂取量が比較的少ないためにセイシェルに比べて水銀の蓄積パターンが違う、摂取したときのパターンが違うというようなお話があったと思うんですが、先生のお話の中で、たしかタラか何かのほかの魚の摂取頻度は週あたり2回とか3回とか。

○村田参考人　そうです。72 gと書いてありました。

○遠山専門委員　それで、結果的に70 gとかでしたね。

○村田参考人　72 gで0.07 μg/gですから、それ相応の1日当たりに換算すれば水銀量を摂取しています。しかもタラですと90%以上がメチル水銀ですから。

○遠山専門委員　だとすると、セイシェルとの比較のところは水銀の摂取量に関しては比較的類似しているように思うのですが、曝露量については何か、比較したときにセイシェルとフェローで水銀の摂取量というのはどうでしょうか。もし、データお持ちでしたら教えていただきたいです。

○村田参考人 さっき、佐藤先生の方は平均で5前後でしたね。

○佐藤座長 毛髪平均レベルで集団は6～7ぐらいです。

ちなみに、魚食をどれくらいしているかという、きちんとしたデータは出ていないんですけれども、どの論文も大体、週に12回の魚を食べているというふうには記述してあります。

感じからいくと、多分、毎日魚を食べているだろうというのが本当だろうと思います。それがどれくらいの幅があるかというのは、ちょっとわかりません。

だから、魚の濃度そのものとしたら、あるいはソースの水銀濃度そのものとしたら、フェローよりもセイシェルの方が低いんだと思いますけれども、魚を食べる絶対量としたら、セイシェルはかなり大きい。

今の話でしたら、どうぞ。

○村田参考人 ちょっと正確には覚えておりませんが、フェローの方の毛髪水銀に換算すると。

○佐藤座長 4.幾つでしょう。

○村田参考人 4.幾つだったような気がするんです。そんなに大差はないですけれども、5を挟んでセイシェルの方が上で、フェローの方がちょっと下だったような記憶があります。

○佐藤座長 多分、フェローは毛髪に直すと4.5とかそんなものだと思います。

どうぞ。

○本間委員 島じゅうでクジラを食べるというお話のようなんですが、実際にはクジラの調理の仕方、これは皆さん、ほとんど同じような形式で食べているんでしょうか。

○村田参考人 私が聞いた範囲ですが、先ほど画面にも出しましたがけれども、例えば、病院なんかでも、昼食時に同じような形で食べております。あちらではディナーが昼食時であり、何か特別なことがない限り、昼の方が豪華だということらしいですが、クジラに関しては、多くの場合やはり塩漬けにして保存しているというのが原則のようなので、それを1回塩抜きして、ゆでて食べるというのが多くの家庭がやられている食べ方です。

○本間委員 そうですか、わかりました。

○佐藤座長 日本の一部でもあるみたいですが、クジラの内臓とかを食べるというのは、フェローの場合あるのですか。

○村田参考人 少なくとも、1999年の、89年にも一回出たか忘れてしまったんですがけれども、内臓は食べないと、食べるなど、そこは捨てなさいということになっていたと思います。ただ、それがいつ、随分前はどうかだったかについての情報は、私は持ってありません。

○佐藤座長 ほかに、どうぞ。

○小泉委員 教えてください。子どもで1人4時間ぶっ続けで検査されていますね。そうすると、最初にやった試験と、それから4時間後にやった試験について、差がないのかチェックされているのでしょうか。その結果について、子供の集中力の低下により差が出て

くる等やはりチェックしておく必要があると思います。

○村田参考人 それはやっております。というのは、全部を順位を付けていて、どうしても電気生理（視覚誘発電位）のときは、例えどうであれテレビの画面を見ているということで済むのですが、やはり神経行動学的検査に関しましては、4時間後ではもうあくびをしながらとか、それについては、特に Continuous Performance test のやり方について、やはりこの中で書いてあったような気がしました。あとでパネルのところに書いてあったと思いますので、そういうところも御参考にさせていただければと思います。ただ、いずれにしても、それはチェックしてあって、順番までその解析の中に入れたかどうかについては、記憶がありません。

何時間目ぐらいにやるとどうだとかというのは、基本的なデータとしては彼らは持っております。ただ、それがペーパーに、あるいはそれがペーパーの中で、どのように補正したかについて、私はそこまではタッチしておりません。

○佐藤座長 ほかにどうぞ。

遠山先生、どうぞ。

○遠山専門委員 2つ質問なんですけれども、1つは先生の資料85の中に書かれているんですが、例えば、BMDLで出てきた値で、子どもの方の水銀のレベルが6 μg というような、グランジャンさんが計算をした値だと思いますが、今の176ページの右の欄の下から11~12行目ですが、毛髪水銀濃度、例えば、6 $\mu\text{g/g}$ と書いてあるんですが、先ほどおっしゃっていた、佐藤先生や村田先生おっしゃった、5 μg というのとこれとの関係というのは、先ほどおっしゃったのは、BMDLの値ではなくて、毛髪中ですね。

○村田参考人 毛髪中水銀の平均というか。

○遠山専門委員 それは、母親ですね。

○村田参考人 そうです。出産時の母親の毛髪水銀濃度の平均値の話です。BMDとかは一切関係ありません。

○遠山専門委員 あと、先ほど血液の水銀の値を、対数変換するという話があったと思うんですが。

○村田参考人 必ず対数値を取って解析に使うと。

○遠山専門委員 それは、分布が単一正規分布をしているという。

○村田参考人 それもあるかと思います。それは、これ何かも対数ですね。これで見ると大体分布もこういう感じであるというのを、ちょっと白丸だけ見ていただかないと困るんですけれども。これはBAEPのであります。

それと、あと最初のころに全部彼が使っている、これを御覧になるとわかりますように、対数を取ると何となく正規分布っぽく見えると、横軸に臍帯血の水銀濃度、縦軸が毛髪水銀濃度です。

○遠山専門委員 ありがとうございます。

○佐藤座長 恐らく対数正規でいいんだと思うんですけれども、ただ、私も先ほど申

し上げなかったかもしれないんですけれども、セイシェルで 66 か月の解析を、そのままの値と対数変換した母親の毛髪中の水銀濃度ですね。両方で解析しているんですけれども、結果は変わらないというような記述があります。

外れ値の影響の大きさというのは、多分対数変換にすれば少なくなるんだろうとは思いますが。

今の話はよろしいですね。

○遠山専門委員 はい。

○佐藤座長 ほかにどうぞ御質問があれば、またセイセルの話を含めていただいても結構かと思えますけれども。

どうぞ、大前先生。

○大前専門委員 今、たくさん重回帰の結果で、回帰係数もたくさん出ていたわけですが、今お示しいただいた表の回帰係数が、全体のモデルとしては、一応全部整理しているモデルの中でも、重回帰モデル自体は整理しているモデルなわけですね。それで、全体としての整理をしているし、それから今の重回帰のところも有意である、あるいは有意ではないという表になっているわけですね。これは確認だけですけれども。

済みません。重回帰モデル自体が整理したという前提の下で。

○村田参考人 それは、確認はしています。

○佐藤座長 ほかにいかがでしょうか。こういう話を聞いていただいた上で、またこういう資料をそれぞれの原典、原著に見ていただくと、恐らく理解していただくのが容易であろうというふうには思いますが。

恐らくこの 2 つのセイセルとフェローの研究がこれから、ほかにもニュージーランドとかありますけれども、この 2 つの研究がこれからのリスク研究評価の中で主に考えていかなければいけない対象かと思えますが。

どうぞ。

○大前専門委員 デンマークの本土の方に移住した方々がいらっしゃいますね。ちょっと人数はよくわからなかったですが、この方々は残っている方と比べて、どういうふうに変化しているわけですか。

○村田参考人 やはり 7 歳児の結果というのを見ますと、フェローに住んでいる子どもたちの方が高くデンマーク本土に住んでいる子供たちの方が低いということがあります。ただ、14 歳児のときには、今度は 7 歳のときに本土でやって人が、まず戻っていたというような例も幾つかありました。半分とは言わないですが、20 名以上戻っていたんではないかという気がしたんですけれども、ただ、それについて、どの人がどうだったというのは、私の方が全然抑えてないし、わからないものですから、何とも言いようがありません。

○大前専門委員 影響の方は、どういうふうに変化しているんですか。

○村田参考人 影響も、その値を入れてやってないものですから、デンマークに今、住ん

でいるとか、住んでいないとかということなんで、全部ひっくるめてコホートとしてとらえて、全部それをやっているという解析の方法なんで、その結果についてはよく、私は知りません。

○佐藤座長 ほかにどうぞ、御質問ありますでしょうか。よろしいですか。

津金先生、どうぞ。

○津金専門委員 対数のことをちょっと、対数でやるとリスク有意になると。対数でやられていましたね。ということは、1 から 10 増えることによるリスクは、次の段階は 10 から 20 じゃなくて、10 から 100 で同じであるという評価をしているということですね。そうすると、その増え方は、高い曝露になるとリスクが寝てくるということになるんですか。

○村田参考人 いわゆる変数誘導のような。

○津金専門委員 そうですね。少量曝露でばっとリスクが上がってきて、暴露レベルが高くなってくるとリスクがプラトーになってきてしまうと、何か変な感じがする。いわゆる、毒性学の常識から言えば何か変な感じがしないではないんですけども、そこら辺はどうなのでしょう。

○村田参考人 それを私に聞かれても、何とも申し上げようがありません。ただ、あくまで、この解析がやられているのは、低濃度曝露に限られたところであると。だから、適用もあくまで、50 なら 50 ppm 以下のレベルの中でしか言えないことだというふうに理解いただければいいんじゃないか思います。

大前先生、何か御助言がございましたらお願いします。

○大前専門委員 津金先生の御意見に賛成です。やはり何となく変な感じですね。通常は曝露量が増えれば、むしろ対数的にぐっと大きくなるというイメージがありますので。

○佐藤座長 ただ、先ほどの血圧の結果を見ていて、低い方で血圧が上がって、あるレベルからほとんどフラットになってしまうという。これは、本当の憶測ですけども、もしかするとメチル水銀そのものではなくて、メチル水銀に付随する何かほかの違うものがあるって、それがあそこまであって、あとは同じなのかなという感じがしないでもないですけども、これは不思議な感じですね。

ただ、最近の鉛の論文で、去年ぐらいに出たものだと思いますけれども、鉛で I Q が下がるというのが、10 μ 以下で結構下がって、その後は 20 と 30 というのが寝ているという絵が出ていて、鉛もそうなのかなという感じがしたんですけども、だから、絵としてはこれと逆ですけども、低いところでの効果の方が大きいと、これは一体どういうことかなんだろうなというふうに思っているんですけども。

川村先生、どうぞ。

○川村専門委員 今の津金先生のお話で、私もそのとおりだと思うんですが、対数変換したのは、多分、重回帰分析に持ち込むために、どうしても正規化しておく必要があるからだと思うんです。

それで、重回帰分析で出てきた 10 倍ごとの係数というのは、それは数式上の話でしょう

から、本当にドーズとイフェクト、あるいはドーズとレスポンス、この場合ドーズ・イフェクトですか、それを見ようと思ったら、例えば、カテゴリー別に分けてイフェクトの量を見ていくということを初めにしておかないと、本当の意味での係数の持つ意味をトキシコロジックに理解することはできないのではないかと。数値は、確かに重回帰で出るんですけども、その低いところの 10 倍の違いと、高いところの 10 倍の違いが、イクイバレントという保証が全然なしに使っていると思うので、その辺をちょっと考えて、多変量に移る前に、単変量でいいから単純なドーズレスポンスを見ておくというのが必要ではないかと思いました。

○佐藤座長 どうぞ。

○津金専門委員 こうやってすごく詳細な検査をしなければいけない、それでようやく何とかわかるという指標なんですけれども、例えば、本当に生活に支障があるとか、学校についていけないとか、極端な人たちがいるかいらないとか、そういうものの指標を用いた成績もあるんでしょうか。

○村田参考人 そういう臨床レベルの問題になるような症例というのは見なかったと、小児科医は言っていたので、もうそれ以上、だから、そのぐらいの結局 50 ppm を超えているような人は 1 人もいませんし、最高でも 39. 幾つだったはずなので、だから、そんな生活に支障の出るようなレベルの曝露ではないところでの評価という位置づけをきちんとされた方がよろしいのかと思います。

○佐藤座長 セイシェルでも同様ですね。予備調査で、デンバーの成績が悪くて、いわゆる統計学的な外れ値とされたのは、2、3 人いたんですけれども、それは小児神経学的にも問題がある人たちだったというのが予備調査の論文に書いてありますので、今、村田先生言ったように、そういう問題がないところでの評価でどうなのかという話だろうと思います。ほかにはいかがですか。どうぞ。

○大前専門委員 今の津金先生の御質問に関連しますけれども、この島の方々とデンマーク本土の方々とは、今のさまざまな検査に差がある、あるいはないというデータはあるんですか。

要するに、この島では若干水銀濃度と関連があるかもしれないというような結果だと思うんですけども、全体としてデンマークの本土の方々に差があるのか。

○村田参考人 それはわかりません。ただ、私自身がどこではかったというのはわかりますので、デンマーク本土ではかった数値と、それからフェローではかった数値を、7 歳のときなんですけれども、それを比較したんですけれども、電気生理学的検査ですけれども、全然なかったという記憶がございます。

○佐藤座長 あとは御質問いかがでしょうか。

それでは、村田先生、どうもありがとうございました。どうしましょう、ちょうど 12 時ですけれども、やはり 1 回休みますか。

○遠山専門委員 ちょっと個人的に用事があるものですから、できれば食事後の方があり

がたいと思っただけで、ほかの先生方の御都合で構いません。

○佐藤座長 休憩して続行しますか。村田先生にお気の毒のような気もするんですけども。

○村田参考人 私は図を見ていただくだけです、ほとんどしゃべることはございませんので。

○佐藤座長 事務局どうしましょう。

○増田評価課長補佐 皆さんの意思に従いたいと思います。

○佐藤座長 そうしたら、2案あると思いますけれども、5分休憩した後にベンチマークドーズのお話を伺ってディスカッションすると大体。先生、ベンチマークドーズの話はどれぐらいですか。

○村田参考人 さっと流れればすぐ終わりますし、最後の方はもう結果だけですので、それはペーパーにあることですからということであれば、もうなるべく。

○佐藤座長 ここで昼食休憩をしてやると、お約束の1時半ぐらいになるかと思うんですけども。

ちょっと休んだ方がいいですね。遠山先生、申し訳ないですけども休憩を挟みたいと思います。それでは、12時半から始めましょうか。お昼はもう準備されているんですか。

○増田評価課長補佐 隣の部屋に準備しております。

○佐藤座長 それでは、25分とちょっと短いんですけども、12時半から再開ということで、傍聴の方にはちょっと昼休みの時間が短くて申し訳ないかもしれませんが、いろいろ時間の都合がありますので、それでは、12時半に再開したいと思います。

どうもありがとうございました。

○増田評価課長補佐 座長の説明の補足を行います。専門委員、委員の皆様におかれましては、隣の委員室の方に移ってください。昼食をとっていただくことになります。一般の傍聴の方は、委員会室には入れませんので、御了承ください。

以上です。

(休 憩)

○佐藤座長 それでは、午後の部を始めたいと思います。村田先生に引き続きお話しただくんですけども、今度はベンチマークドーズの話をしていただくことになろうかと思っています。

では、準備ができましたら早速お願いしたいと思います。

○村田参考人 ベンチマークドーズの解析方法等について、数学的な話だけに限っていいと思います。これはおさらいですけども、臨界濃度というのは、というかベンチマークドーズもですけども、結局こういう曝露の低濃度にいけばいくほど低くなってくるわけですが、どこでレスポンスが起こり始めるのかという、これを求めるためにこういう方

法があります。

(P W)

そして、従来ですとNOAELあるいはLOAELというものがあるわけです。そして、NOAELの特徴というのは、もう皆さん御存じなので、ここで言う必要ないと思いますが、曝露群に統計的あるいは生物学的に有意な悪影響を生じさせない最も高い濃度、そして、LOAELは、統計的あるいは生物学的に有意な悪影響を生じさせるもっとも低い実験的な曝露量であるということであります。

(P W)

この図でいきますと、どこを取るかによって異なるわけですが、例えば、こういう値を取って差がなければそれでよしと。そして、差があれば、それが小さい値であればLOAELになるというようなわけなんです。問題点は動物実験などで連続的に曝露状況を設定することが、予算等の面でなかなかできにくい。そして、また1ポイント当たりについて、やはり最低でもラット5匹以上とか10匹とかというのが要ということで、その対象数の制限もあるので、それらが問題点になる点であるというふうに考えています。

(P W)

そして、NOAELからベンチマークドーズへということですが、先ほど言いましたように、曝露群と非曝露群の統計的な比較、それは率の比較であったり、あるいは数値の比較であっても、有意差検定に基づいています。各1ポイント、それぞれの各濃度ごとに設定した対象のサンプル数に差があるかどうか。例えば、本当はサンプル数が1万もあれば、微少な値であっても有意な差というのが出てきて、どんどんNOAELも下がってくるはずなんですけれども、そういう問題もあって、いずれにしてもサンプル数に左右されやすいという異議が出ていますと、Crumpさんは言っているわけです。

Crumpさんが、1984年にこの論文を書き、量 - 反応関係を重視したベンチマークドーズという概念を作ったということになっています。

(P W)

彼が言っている幾つかの利点・欠点を列挙しますと、1つはNOAELというのは、一般的にある曝露量を受けた群と、非曝露群の反応を比較するということであるんですが、それに対してベンチマークドーズの方は、量反応モデルの中で推定していくのだということ。

サンプル数が少ない研究においては、ベンチマークドーズではより低い方に数値が得られる。それに対して、NOAELの方は逆に高い方の値になりやすい。それはそれぞれの使いたいと思われるときに、どちらを使うかというのは分かれるところなんです。概してベンチマークドーズでやったときには、小さい値が得られやすくなるし、NOAELだと大きな値が出やすいという点があるということです。

次とその次の文章は似ているんですけれども、NOAELでは実験で使用された用量、例えば、1、10、100 というような、そういうものによって、その値がまた1つのNOA

EL、あるいはLOAELという数値として結果として出てくるわけです。ベンチマークドーズの方ではそういう問題は生じにくい。また、NOAELの場合には、特定用量に分類された数値が用いられているので、そういう曝露量ごとにある集団を分けるということは、その時点で何となく調査員の考えというものが反映されるという意味での恣意的になるが、ベンチマークドーズではないだろうというふうに彼はこの中で言っているわけです。

もう一つは、ベンチマークドーズは、NOAELが存在しないようなデータからでも算出が可能であるというふうに、彼は言っております。

(PW)

先ほどもお示しましたので、そんなしつこく言ってもしょうがないんですが、この数値、レンジによって実際にNOAELを出すときに異なってくる。ですから、例えば、これは12、15、18、21というふうにしていけば、恐らくこのNOAELは、少なくとも15よりも大きい数値、16とかになっていたかもしれないということです。

(PW)

これは影響指標が連続量である場合です。2値変量、反応のある、なしという2値変量についての解析を、ベンチマークドーズ法でやる方法を1984年に彼がつくっていたんですけども、それを影響指標があるなしではなくて、連続量データで算出するという方法を書いた論文です。

ベンチマークドーズでは生物学的な変動と統計的な不確実性の両面を考慮しており、BMDLは特にそのベンチマークドーズ、これから定義を説明しますが、その95%信頼区間の下限値を指しているということで、BMDLを算出するということは、研究の検出力も一応考慮したことになるであろうと言っているわけです。

交絡因子が存在する場合、カットオフ値を非曝露群とそうでない、それらを全部含んだ形でやりますので、BMDは交絡因子に依存しないというふうに言っております。

(PW)

ベンチマークドーズの考え方は、極めて簡単なのですが、例えば、酒を飲まない集団（非飲酒者集団）の肝機能障害について考えていただきます。例えば、肝機能のGOTが40だとして、それが全然酒を飲まない集団の5%の値がたまたま40であったとするなら、それを異常値、それをカットオフ値とする。そして、肝機能は、酒を飲むにしたがって、その飲んでいく集団は全体的に正常値が移動する形の中で悪くなっていくというふうに考えれば、飲酒量の増加によって、少しこの正規分布が上の方に上がっていきますので、異常を示す人の割合は増える。そしてこの異常値、最初5%だとして、それがあつた量、例えば5%増えるところの値の飲酒量をBMDとするというような形で定義するということなんです。

順番として、まず非曝露集団の健康指標の分布というのが正規分布をするものだということに考える。そして、ここに P_0 という異常割合を考えて、それがあつた量 - 反応曲線、あるいは量 - 影響曲線に従って増加するとすれば、この正規分布は、その分布上に従って、

上がっていく。そうすると、カットオフ値で見たとき、カットオフ値以上の人たちは曝露量が増加した分だけ増えていく。そして、更に増える異常増加分を BMR というふうに決めれば、 $BMR + P_0$ になったときの値を BMD とすると考えるということで、ベンチマークドーズの説明は終わりです。

(PW)

まず、曝露量に伴って影響指標が有意に増加する、あるいは減少するんでもいいんですけども、関係があるということを確認する。そして、次に曝露集団の異常確率、あるいは異常者割合を P_0 とすると、これはあくまで連続量で物を見ていますので、多くの場合は 5 % ぐらいを想定したらいいんじゃないかと思うんです。この数値の決め方は個々の研究者によって変わると思います。

曝露集団において当該異常率よりも更に α の異常増加率、これを BMR と Crump さんは言っていますが、それをもたらず濃度、そのときの濃度がまさに BMD になるんだということ。

BMD を算出した後で、今度は BMD の 95 % 信頼下限値を算出する。それが、まさに $BMDL$ です。NRC の本の中では、この $BMDL$ は $NOAEL$ に近いという言い方をしております。

(PW)

今度は知能の場合ですが、鉛が、例えば、小児の知能を低下するというふうに仮定して、実際に鉛の曝露量と知能指数 IQ がはかられたと考えます。これは仮想的なものですから実際のものとは違いますが、この曝露を受けていない集団の中で、知能の下位 5 % のところに、例えばこれですと 77 ぐらいです、線を引きます。そして、集団で鉛曝露を受けると、 IQ の正規分布は徐々に下がっていくだろうということで、このように下がっていく。そうすると、まさに IQ 低下者の割合が $P_0 + BMR$ となった時の値がベンチマークドーズです。

(PW)

数式モデルで表すようになります。

ここのところに、ベキ関数にする場合、あるいは $K = 1$ にして、更に変数を加えて重回帰モデルなどをあてはめる方法があります。これは、後でお示しします Biometrics の論文に書いてある方法であります。

(PW)

ベンチマークドーズ算出における注意点は、とにかくこういう 2 相性のものには使えないと、単に増加(あるいは減少)していくものについてあてはめが可能である。それに、非曝露集団というのは、実際には、アルコールなんかの場合には飲まない集団をきちっと定義することはできますけれども、多くの場合は極めてそれは難しいわけですから、曝露量の低い集団とか高い集団を含めた上で、設定します。

後で説明しますが、対象集団の中で有意な量 - 影響がなくても、 $BMDL$ を算出

することは可能ですけれども、意味がないと私は思っております。

サンプル数が少ないと、BMDLの値はどんどん小さい値にシフトします。それがNOAELの場合はサンプル数が少なければ、どんどん高い値にシフトするということの違いになるかと思います。

(PW)

BMD及びBMDLの算出法は、研究者により異なる。これは、使っている数理モデルを何にするかによって異なってきます。この図はCasarett & Doull's Toxicologyに書いてあるのを、そのまま写したんですけれども、通常はあるドーズ、量 - 反応関係の線ができたとして、それに対する95%信頼下限値の線を引く。その下限値をBMDLというふうに言っています。

(PW)

米国のEPAは、今versionが1.31だったと思いますけれども、WebでBMDプログラムを提供していますので、皆さんがこれ入手することは可能です。の中には、ワイブル、多項式、べき関数、あらゆるものを含んでおりますので、大体フィットさせることは可能です。ただ、問題点は交絡因子の調整が、最近どうなのかわかりませんが、私が使った範囲ではできません。ということで、動物実験データなどでは、これをフルに使える。ただ、人間のように、アルコールの有無、性、年齢とか、そういう交絡要因を調整する必要があるときには、これを使うのは難しいと思っております。

(PW)

これは雑誌はちょっとわかりませんが、トリクロロエチレンのリスクアセスメントの例です。この場合のモデルというのは、最尤法により量 - 反応関係を推定しています。ここが丁度10%に相当する点で、ここに出てくる2つの95%信頼区間の点線を出し、それに対してこちら側が95%の上限値であり、一方これが下限値であり、まさに後者がBMDLに相当します。ただし、この論文の中では、それをもってBMD10、ないしはBD10という書き方をしております。というのは、ここでもやはり2値変数を使っているの、ある、なしです。そして、異常がなければ、すなわち非曝露集団であればそういうことは一切起こらないと考え、BMR異常増加率を10%として算出するということです。

(PW)

これは、鉛曝露でプロラクチンの反応がどのレベルで影響し始めるかというのを算出した論文です。このモデルはCoxのregression modelを使い、その95%信頼値を算出して、その下限値を算出しています。

(PW)

Budtz-Jørgensenは、Biometrics誌に書いたグランジャン教授グループの1人ですけれども、彼は重回帰モデルを使っていますが、曝露量に対してだけはdのK乗、べき関数を用いています。Kは1以上の数値をとるということでありますが、彼はこの論文に書いた方法を用いて、フェローの結果からベンチマークドーズ、BMDLを算出しているわけで

す。そして、算出する数式モデルはこれになると論文の中に書いています。

(P W)

このモデルを使った例というのがありまして、これは我々の結果ですけれども、先ほど言った肝機能 G O T、そしてアルコール摂取量、日々の 1 週間当りの摂取量を見ています。この場合、非飲酒者というのがあるわけで、その人たちの正規分布を取ってみますと、大体 37 が G O T の正常限界であります。それはこのデータから算出され、この値が 5 % のときです。それが、更に 2 倍、すなわちトータルで 10 % になるときの飲酒量、それを B M D とするという格好で算出したものであります。これは彼の論文をそのままプログラム化し、そして、このプログラムを彼のところに持って行ってチェックして作成したもので、算出すると B M D 及び B M D L が算出されるということになります。

(P W)

先ほどの異常確率を 5 %、異常増加率を 5 % というふうに決めてやりますと、1 日当りに換算しますと、B M D、これは飲酒量ですけれども、100 % エタノールに換算したアルコール 65 g です。それから、B M D L は 50 g となります。

(P W)

これは人種が違うので、一概に言えませんが、Dionysos study というイタリアで行われた飲酒と肝障害についての論文があるんですけれども、彼らはそういう意味で禁酒者と、飲酒者、それを 30 g/day まで、31 g/day からというふうに分けると、31 g/day 以上で有意なオッズ比が算出された。そこで、彼らは 31 g/day になる前の値、30 g/day というのを肝障害の起こり始める値であると、この論文の中で言っているんです。けれども、肝傷害者比率で見えていきますと、酒を全然飲まない人でも 0.1 % 異常の人がいるわけです。そして、31 ~ 60 g/day 飲んでいる人は 2.7 % に何らかの肝傷害が出ているわけです。61 ~ 90 g/day 飲んでいる人は 6.9 % 出てきます。この数値と、先ほどの 65 g/day と 50 g/day というのを見比べますと、人種差があり、本当に適合できるかどうかはわからないんですけれども、我々は 50 g/day が B M D L として出てきたわけですが、31-60 g/day の区間に入っているということで、この値はまさに L O A E L に相当するのではないと思われます。N R C は BMDL が N O A E L の代わりと考えているんですが、どちらかというと L O A E L に近いんじゃないかという印象を、これらのデータから我々は持っています。

(P W)

ベンチマークドーズを算出する際における問題点なんですけれども、使用されるモデルで B M D L 値は変わってきます。それから、2 値変数を基本とする場合は、主にワイブル関数が使われています。それに対して、連続モデルのときには重回帰モデル、あるいはベキ関数も使用される。これらがよく使われているんじゃないかと思います。

いずれにしても、特定の推奨モデルというのは存在しておりませんので、あとは何で決めるかと言ったら、そのモデルがどの程度説明できるか、フィットしているか、というモデルの適合性で判断するしかないと Crump さんは、雑誌の中で言っております。

BMDL 算出に当たり、どの値を、どのように決めるかということですが、先ほど来言っていますように、2 値反応のときは、主に P_0 、異常確率が 0 であることの方が多いので、BMR を 0.1 とするのが多く採用されている。BMD10 というのは、まさにこのことを言っていると思います。

一方、メチル水銀に関する NRC は、BMR として 0.05 を推奨している。それは、異常値を 5 % として、そして異常反応の頻度がその異常値 P_0 の 2 倍になるというような言い方をしているようです。別の考え方にすれば、BMR と P_0 を足して 10% になる値だという意味で、BMR に 0.05 が使われているのかもしれませんが。

(PW)

これは、先ほど佐藤先生が使われたのと同じスライドですけれども、出生時母親毛髪水銀濃度と、歩行障害の頻度の関係で出すと $10 \mu\text{g/g}$ だということを Cox らは報告したんですけれども、NRC はこの値というのは、歩行障害の頻度が非曝露者、曝露を受けてない人で 0 であるときは、この値も妥当かもしれないけれども、実際に 1.5 歳で歩行障害の曝露を受けてない人は 0 ではなくて、 P_0 が 4 % あるとすれば、ここで算出した $10 \mu\text{g/g}$ というのは間違いで、むしろ $190 \mu\text{g/g}$ にまでなる可能性があるかと本の中で言っておるわけです。

(PW)

これは Crump さんが、上のスライドで $10 \mu\text{g/g}$ というのは間違いだということを記した論文なんですけれども、この中では NOAEL、あるいは NOSTASOT 法を使って、あるいはベンチマークドーズを使って再解析して、先ほど $10 \mu\text{g/g}$ と言っているんだけれども、実は毛髪水銀 $80 \mu\text{g/g}$ 以下では、歩行障害は起こり得ないんだということを書いておるわけです。その中で使ったベンチマークドーズですが、これは $80 \mu\text{g/g}$ の数値を示すためのものではありません。

(PW)

これは Budtz-Jørgensen が Toxicology Letters に発表した、まさに NRC の原本になった論文ですけれども、先ほどの重回帰分析及びベキ関数モデルを使った解析で、算出しております。BMR をどのように取るかで異なるんですけれども、一応 5 % にすると、臍帯血水銀濃度の場合にはこのぐらい。そして、出産時の母親毛髪水銀でこのぐらいの値が出るというふうに、この論文の中で言っております。

(PW)

今度は電気生理で同じベンチマークドーズを算出した場合の例ですが、このように有意な、曝露に対して延長するという関係があるというデータを用いてやりますと、ここあるいはここに示しているような値になってくる。ベキモデルを使っても、リニアモデルを使っても、そんなに大きくは変わらないということです。

(PW)

これは Crump さんがニュージーランドのデータを用いて解析したときに出した値で、B

M Dがこれで、B M D Lはこうだったと言っているんです。

(P W)

これは、1つここにとんでもなく離れているデータがありますので、これを除くと、実際はここからここにB M D Lが移動します。

(P W)

次に、これが問題になっておりました、Crumpさんがセイシエルのデータを用いて出した結果であります。こういうふうにしてモデル上は幾らでも、先ほどから言っていますけれども、B M D Lというのは算出可能です。けれど、それが意味を持つかどうかを、どのように考えるかだと思うんです。

(P W)

我々がもし、ここにも書いてありますが、有意でない一次回帰モデルの回帰直線の両側に、95%信頼区間の曲線を引くことは、理論的には可能ですが、統計的に有意でないという確率をどこに設定するかの問題であるわけであって、そう考えるならどんな解釈も可能になるわけです。我々が確率を基本的に疫学は成り立っていると、もし考えるなら、その確率論で、これがいいかどうかは別問題ですが、 $P < 0.05$ を有意というふうに定義するなら、それを無視して有意でないデータからB M D Lを算出するというのは、何か疫学を否定しているような気が私にはしてならないというのが印象です。

(P W)

そして結論ですが、これはN R Cの表で、原本の数値とは違います。なぜこのように違ってきたのかについては理由がわかりません。というか、別計算がやられたんだと思います。

最後に、ベンチマークドーズで気を付けないと駄目なのは、常にいつもuncertaintyという言葉が必ず論文のどこかに出てくると言うことです。それは、やはり P_0 とB M Rを本当に5%で良いのかどうか、何かそういう意味での不確実性が存在しています。そして、B M Rをもし10%として、そして P_0 を5%のままでやりますと、L O A E Lよりも更に大きい値になるような気がいたしますし、B M Rを2%という小さい値にしますと、更に小さい値になるような気がするというのが、私の印象です。

以上です。

○佐藤座長 どうもありがとうございました。ベンチマークドーズの計算、あるいはその持つ意味についての解説をしていただきましたけれども、どうぞ質問があればまずお願いしたいと思います。

いかがでしょうか。

1つの方法論であるので、最後に村田先生がおっしゃったような問題点というのは、いろいろあると思います。それと、かなり恣意的な部分が多い方法だろうと。

○村田参考人 そうですか。私はそうは思いません。少なくとも量 - 反応で数値を、例えば、3から6とか、6から9、12とか、あれの方が私は、よくやられる方法ではあるんで

すけれども、疫学での常套手段ではあるんですが、その取り方というのは結構、出るところを使うようにという考えもあるかとは思う。そういう意味では、何となくそっちの方が恣意的ではないかと。ただし、こちらの方の値は、ある条件さえ決めたら、もう1個しか算出されない。そういう意味で、恣意的ではないと彼は一生懸命言っているという意味です。

○佐藤座長 私が申し上げた恣意的というのは、その条件の決め方で、最後におっしゃっていたBMRを0.1にするのか、0.02にするのか、それによって随分BMDLが違ふよというお話だったと思うので、その部分について恣意的だという意味です。

○村田参考人 それについて恣意的というのか、あるいは通常のレベルの統計の考え方にあてはめているという言い方をすれば、それはそれでという気も私はするんですが、そこまで私も統計学者じゃないのでわかりません。

○佐藤座長 何か御質問ありますか。

津金先生、どうぞ。

○津金専門委員 先ほど、いわゆるコンバインドイフェクトでは推計できないというふうに言われて、いわゆるユーシェイプの関係で、もし場合によってはリスクが出る右側のところだけのデータを用いて、ある程度、上のリスクというか、BMDとか決められることは決められますね。

○村田参考人 ですから、これはあくまで低濃度レベルにおいて使用可能だという言い方をしております。例えば、もう臨床的なレベルの値が、例えば、水銀で50を超えたら出るかもしれないというのであれば、もうその50以上の値を除いた範囲でやっている分には適用が可能ではないかというふうに思います。

○佐藤座長 ほかにどうですか。

○大前専門委員 10%の値をBMD10をよく使うという、あの10の根拠のところ、先ほど先生は0.05プラス0.05という言い方をされたと思うんですが、あれは P_0 を0にした場合ですね。そうすると、 P_0 を0にするということは、要するに、あれは増分を見ているというふうに考えればいいわけですね。増分が10%ということですね。そうすると、 P_0 は本当は0ではなくて、ベースラインのパーセンテージがあるんでしょうけれども、増分を見ているからということじゃないんですか。

○村田参考人 それは、私もあいまいなところで、幾ら調べてもはっきり書いてある論文が出てないものですから、もうてっきり P_0 は0にして。と言いますか、あと論文なんか見ていると、発症率が全部0なんです。そして、あるところで10匹中の1匹になったというところを持ってBMDL、ただこのモデルによると実際にはその値よりももうちょっとずれた値に、次の濃度で反応率によって左右しますけれども、何かそういう書き方になっているのを見て、どうもそうかなと勝手に類推しただけで、そこは必ずしも正確ではないところです。

○佐藤座長 ほかに何か、 P_0 を普通は0.05に置きますね。それが、どういう根拠なのか

というのが、1つは疑問なんです。多分、連続的な数値を取るようなデータだったら、そういうことはあり得るのかなというふうにも思うんですけども、それともう1個は、ドーズレスポンスで持っていったときに、それがいつも曝露0のときと同じ分布を示すかどうか、一応正規で見ているわけですけども、それが例えば曝露があったら歪まないのかという、その辺はどう考えたらいいでしょうか。

○村田参考人 それは、おっしゃられるとおりで、別に反論しようという気もないんですが、要は、今までいわゆる疫学の多くというのは、例えば、コックスにしても、どんな統計方法にしても、あるそれぞれが考えている特定のモデルというのがあって、それにあてはまるときにのみP値というのが算出できるんだという考え方を取っているということを考えれば、当然曝露0のときは、確かに正規分布で増えたときにいびつになるかもしれないとおっしゃられたように、一応そういうものを想定して算出する。だから、それが明らかに最初から曝露量によって正規分布しなくなるということが出ていると（何か別の論文にですね）、その場合はやはりベンチマークドーズは使わない方がよろしいというふうになるんじゃないでしょうか。

○佐藤座長 ほかにございませんか。どうぞ。

○大前専門委員 先生が出された例で、子どもの鉛IQの例がございましたね。その場合の計算というのは、今の佐藤先生のもあれですけども、もともとデータの数に限られているわけなので、実際にある濃度のところでの分布で計算されているのか、あるいは、ベースのところのポイントをまず考えて、それとSPですか、それを使ってあの形はみんな平行移動するものだとということで計算されているものなんですか。

○村田参考人 あれはあくまで私が仮想でつくったものです。実際は、あれはP300のデータですが、縦軸をIQに合うように変えたのであって、あくまで仮想のデータです。

○大前専門委員 そうすると、実際にこういうデータはあり得るわけですね。その場合は、やはり鉛のレベルの下に分布を想定して、それで5%、あるいは10%という計算をしているのか。あるいは、ベースとするところの分布をまず決めて、その分布の形が変わらないということですか。

○村田参考人 統計上は、先ほどどこで出したの忘れてしまったんですが、これはあくまで仮想的なものです。それで、実際には、疫学で我々が使おうというときに、ゼロというとはあり得ません。ですから、これら全集団の中の相関を考えて、そしてその相関が有意だと考えれば、それに基づいてこの点も、この直線と平行移動して0に持っていくことができるわけです。それらを使った上で、この直線かカーブかは別ですけども、いずれもそういう有意な関係があるとすれば、それを0まで移動させた形の中で、非曝露集団というものを想定する。

あるいは、例えば、ここならこの中で全部をこのレベルに持ってきた時点で正規分布であるということ仮定して算出するというところでやっております。

○佐藤座長 ほかに何かございませんか。

ナショナル・リサーチ・カウンシルの本は 2000 年でしたか、あのときも BMD あるいは BMDL を計算しているわけですし、EPA の新しいものも BMDL でリスク評価をしていて、JECFA はフェローが BMDL で、セイシェルを NOEL としたんですね。

これから、我々リスク評価するに当たっても、そのベンチマークドーズを使うかどうかはまた別にしても、これまで国際的な評価の中では、大分使われてきたものだろうというふうに思われます。

ほかに質問ございませんか。

それでは、村田先生、どうもありがとうございました。2 つもお話しして大分お疲れではないかと思えますけれども、お休みの時間も短かったし申し訳ございませんでした。

今日、いろいろお話を伺ったり、私の方からも話をさせていただいたんですけれども、何か全体をまとめて、御質問なり御意見があったら伺いたいと思えますけれども、いかがでしょうか。頭の中に、かなりいろいろ詰め込んでしまったので、これからそれを発酵させてから御意見ということになるのかもしれないけれども。

特にございませんか。それでは、一応今日こういうお話を伺ったわけですが、今後の作業の進め方としては、本日のこの講演、あるいは質疑等を踏まえて、セイシェルとフェローと、それぞれ違う結果を出している疫学調査を中心にして、比較、整理をするという作業を進めていきたいと考えております。

勿論、ニュージーランドのシェルストレームたちの研究もあるわけで、それをどう考えるかということはまた残した問題になるかと思えますけれども、一応この 2 つの疫学が国際機関や何かにおいても評価の対象になっておるということで、それを中心にしていききたいと思います。

もう一つは、厚生労働省からの諮問の中に、ハイリスクグループ、一応今日までは胎児をハイリスクグループと考えておったわけですが、それ以外にないのかどうか。前回のときにも、乳児の問題というのが出てきたかと思うのですが、それから外国の一般的な注意勧告や何かについては、乳児が入っていることが多いわけですが、そのハイリスクグループについての専門家からの意見をお聞きしたいというふうに考えておりますけれども、そういう進め方でよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○佐藤座長 ありがとうございました。どなたをお招きするかということは、事務局と私の方で相談しながら進めていきたいと思えますけれども、もし専門委員の先生方、あるいは小泉先生から何かこの方という御推薦があれば承りたいと思えますし、そういう御紹介があった方が大変ありがたいと考えております。この場でなくても結構ですから、もし何かお考えがあれば、お知らせいただきたいということであります。

今後の進め方、また事務局を中心にして作業を進めていきたいと考えております。

これで一応議題の 1 の方を終わりたいと思います。

議題の 2 に、一応「その他」というのが挙がっておりますけれども、何か事務局の方が

らございますでしょうか。

○増田評価課長補佐 次回の開催の時期ですが、本日の御審議によりまして、専門家の調整を行うということとされましたので、どのような方に御説明していただくか、こういった調整がございますので、今後事務局の方で日程調整の方をさせていただきたいと思えます。

○佐藤座長 わかりました。では、いずれ事務局から日程調整が行くかと思うのですけれども、その調整次第、また第7回目の会議をしたいと思えます。

ほかに何か御用意ございますか。

○増田評価課長補佐 特にございません。

○佐藤座長 それでは、第6回の「汚染物質専門調査会」を閉じたいと思えますけれども、何か全般的なことで、あるいは進め方等についてもし御意見があれば、ここで伺っておきたいんですけれども、よろしゅうございますか。

村田先生には、長時間にわたり御講演をいただき、本当にありがとうございました。改めて御礼を申し上げたいと思えます。

専門委員の先生方、それから小泉先生がお残りになっていきますけれども、今日は長時間にわたる議論で、途中の休みも非常に短くて、傍聴の方にもお昼の時間が短くて申し訳なかったのですが、予定の時間が近くなりましたので、特に御発言がなければ、これで第6回「汚染物質専門調査会」を閉会いたしたいと思えます。

どうもありがとうございました。