

## 環境生態系及び社会文化的要因と健康との係わりに関する研究



荒記 俊一 先生

東京大学医学部公衆衛生学教室教授

スライド1をご覧ください。これが、私たちの研究テーマです。共同研究者はデンマークのオデンセ大学の Philippe Grandjean 教授と北京医科大学の劉世傑名誉教授でいらっしゃいます。

スライド2が全体の研究計画、研究目的ですが、一つは北大西洋上の島であるフェロー諸島で、これはヨーロッパの島の問題。それから2番目は発展途上国である中国の北京市の郊外の小さな工場をフィールドと致しまして、両方合わせて、人の産業活動とライフスタイルが健康に与える影響に関する研究としてやらせていただきました。

まず最初のフェロー調査ですが、大西洋を回遊する小さな鯨で、パイロットホエール（日本語で巨頭鯨と言っているようです）をもっぱら食料としているフェロー諸島の住民...この住民は基本的にはヨーロッパ系のバイキングの末裔で、人種的にはノルウェーの人たちですが、国籍はデンマークで、現在デンマークの国民になっております...の体内の有機水銀濃度が、国際機関のIPCSの基準値より高いということが以前から注目されていまして、メチル水銀の暴露による生体、特に神経系への影響を調べるが必要になり、今から6、7年半前から特にヨーロッパの専門家を中心にWHO、EC等のサポートを受けまして、コホートスタディを開始しておりました。

ここの住民の大人では、いわゆる日本で言います水俣病の臨床症状は全くありませんでしたので、研究対象としては、特に水銀の影響を受けやすいと思われる胎児と小児としました。今回の私たちが参加した共同研究は、島の全員の子供をコホートスタディとして、毎年経過を調査をしている中で、出生時に胎盤血および母親の毛髪中の水銀濃度が測定された子供がちょうど6歳になった時期で、この年齢で初めて子供の神経学的検査が可能になりましたので、私たちの持っている方法論を使って、中枢・末梢・自律神経系の機能検査を平成5年の4月から6月にかけて行いました。

この私たちの研究の目的は3点ほどありました。

1つは、体内のメチル水銀暴露と早期神経行動障害の関係を明らかにして、現在設けられている予備的な安全基準値...IPCSの限界値の妥当性を検討することで、特に神経行動影響の面から検討することでした。

スライド1

研究テーマ：環境生態系および社会文化的要因と健康との係わりに関する  
国際共同調査研究——産業活動およびライフスタイルの健康  
影響と保健医療福祉システムの検討——

研究代表者：荒 記 俊 一 （東京大学医学部公衆衛生学教室、教授）

共同研究者：Philippe Grandjean （オデンセ大学環境医学教室、教授）  
劉 世 傑 （北京医科大学公共衛生学院、名誉院長）

スライド2

研究目的

デンマーク（北大西洋フェロー諸島）および中国（北京市）をフィールドとして、  
ヒトの産業活動とライフスタイルが健康に与える影響と有効な保健医療福祉シ  
ステムの構築に役立つ基礎情報を得ることを目的とする。

2番目は、私たちの方法論である大脳誘発電位等が、早期の健康障害の神経生理学的な評価法として、こういう小児の集団に応用できるかどうかを明らかにすることでした。

それから、3つめの目的は、神経生理学的な方法と心理行動学的な方法の、方法論の妥当性を評価することでした。

以上が研究目的で、研究の対象と方法はスライド3のとおり、1986年の3月1日から87年の12月31日までにフェロー諸島の3病院で産まれた子供1,386名のうち、胎盤血および毛髪採取と母親に質問調査ができた1,023名のコホートを主たる対象としました。これらの母親から得られた毛髪中水銀濃度のうち、6分の1がIPCS限界値の $10\mu\text{g/g}$ を超えておりました。今回は1986年3月から87年1月末までに産まれた子供のうち、追跡調査が可能でありました443名の子供の血液および毛髪を採取し、生活習慣・健康に関する諸調査、小児神経学的検査および中枢・末梢・自立神経系の機能検査等を、1993年の4月の14日から6月24日までにフェロー諸島の首都でありますトーシャンにある国立病院の中で行いました。

実際の測定項目は健康診査、例えば小児神経学的な検査、身長、体重、皮膚抵抗等、それから既往歴…一般健康状態、予防接種、発育栄養と、母子の知能検査、それから質問書および筆記心理学的な検査、例えばベンダーゲシュタルト検査、カリフォルニア言語学習検査、ボストンネーミング検査等です。それからコンピューター式の心理学的な検査、これはフィンガータッピング、手と目の協調運動、持続パフォーマンステスト等、更に心理、神経生理学的な検査法…これは視覚誘発電位、脳幹聴性誘発電位、平衡機能、心拍変動、振動覚閾値等を調べました。そして感覚検査、例えば視力とか視野とか、聴力とか。それから血液と毛髪を採取して、有機水銀、鉛、PCBを測定致しました。

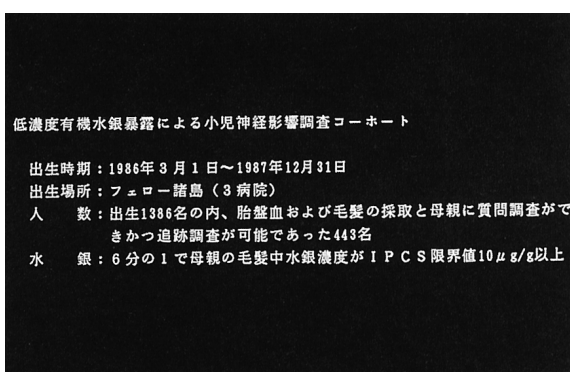
この研究グループは、フェロー語を話せる医師と保健婦、臨床検査技師、デンマークオデンセ大学の環境医学教室およびフェロー国立病院のスタッフ、私たちの教室のスタッフ(大学院生1人を含めて4人でした)。また、これらの測定の前後に、米国から、例えばドクター・レッズとか、オットーとか、ワイト…それぞれ3人とも神経行動学的な検査の専門家で、特にフェロー語を使った神経行動学的検査法を開発した方々です…が一緒に参加しました。これらの共同研究のうち、私たちの教室が担当した項目は、神経生理学的な検査法、視覚誘発電位、脳幹誘発電位、平衡機能、心拍変動でした。このためにポータブル型多目的脳波・筋電計およびその刺激装置、平衡機能計(これはコンピューターを使うもので、多少重い物です) 心電計および心拍解析用コンピューターを、日本からデンマーク経由でフェロー諸島に持ち込んで測定しました。

以上が対象と方法ですが、関連したスライドをいくつか出させていただきます。

スライド4は、昔からこのように、海岸にパイロットホエールが打ち上げられて、住民がこれをもっぱら主食としていたという状況です。

スライド5で、島の真ん中にある建物が病院です。調査等を行った拠点の病院なのですが、このように島全

スライド3



スライド4



体が岩でできたなだらかな丘陵地帯の、トーシャンという首都でございます。かなりの数の、例えば10位いの島から成り立っている群島の主島です。

この場所はちょうど地理的にはデンマーク、アイスランドそれからグリーンランドと繋がる線の、ちょうどデンマークとアイスランドの真ん中あたり。イギリスのちょうど真北に位置する場所です。

スライド6は持ち込んだ多目的筋電計です。

スライド7は、視覚誘発電位をこの島の子供で測定しているところです。

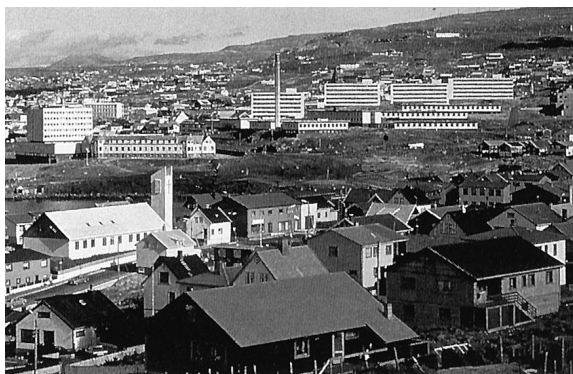
スライド8は実際の視覚誘発電位をこの子供から記録したアクション・ポテンシャルです。我々がVEPとして行っている、パターン・リバーサル・ヴィジュアル・エヴォークト・ポテンシャルズです。

スライド9は、聴性脳幹誘発電位を行っているところです。耳を音で刺激しまして、脳で誘発電位をとっているところです。上の方にお母さんが付添っております。

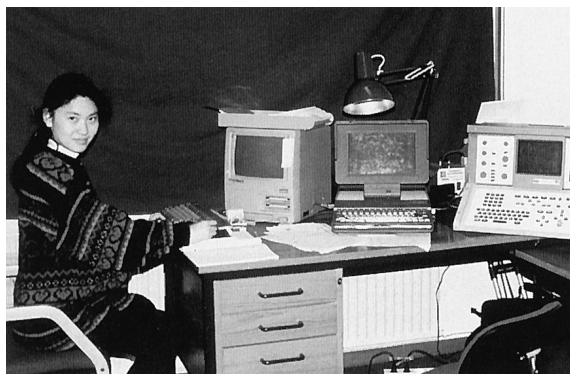
スライド10はこの子供の誘発電位をとった波形です。

スライド11は、平衡機能テスト。コンピューターを使ってやるテストで、この病院の検査技師の女性がフェロー語で指示して検査を行っているところです。

スライド5



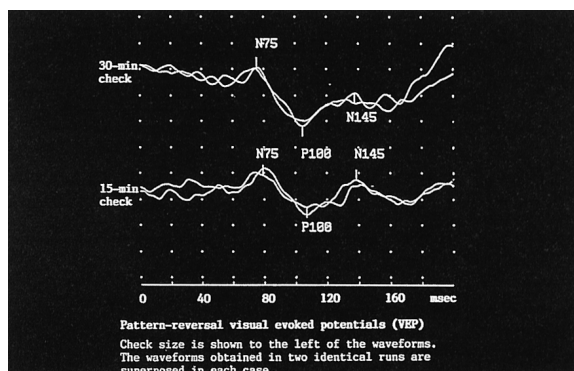
スライド6



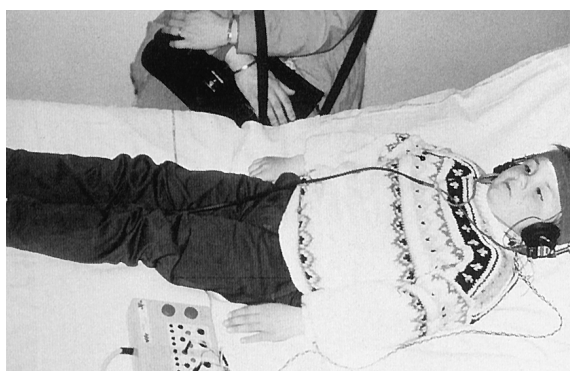
スライド7



スライド8



スライド9



スライド12は、記録された身体の動揺を、足の下からコンピューターを使って記録、計算して、左右前後の動揺を計算したものです。

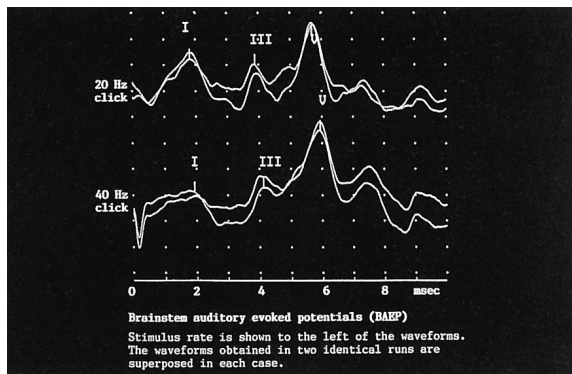
スライド13は、心電図のR R間隔変動、自律神経機能を調べているところ、実際に心電図を誘導しているところです。

それからこの心電図を記録して、スライド14のように、心電図のR波とR波の間の間隔の変動を測定しているところです。

次に結果ですが、総計443名の子供が検査のために国立病院に来所しました。しかしながら検査前・途中に子供本人あるいは母親が拒絶したために、約5%が今回の研究対象から脱落致しました。血液は約70%の子供で採取できまして、得られた測定値は現在データベースに入力中です。特に、ベンダーゲシュタルト検査の得点化、および血中・毛髪中の有機水銀、鉛およびPCBの測定に、まだ時間を要しているところです。測定はアメリカとデンマークで行われております。このため、現在および出生時の有機水銀濃度を含めた健康影響の解析はまだ完成しておりません。

さらにこの調査の1年後に、残りの500名の子供の測定を、平成6年4月から6月に、やはり私たちが出

スライド10



スライド11



スライド12

Continued

Computerized posturography

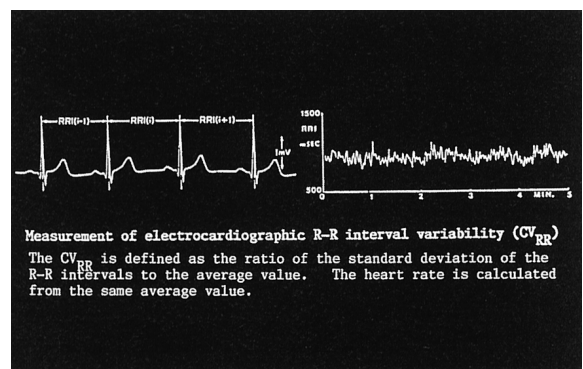
Eyes-open, without foam			
Dx (cm)	76.4±21.5	68.5±17.5	4.16***
Dy (cm)	71.9±21.3	63.0±15.3	4.99***
Vx (cm/sec)	1.15±0.33	1.03±0.26	4.34***
Vy (cm/sec)	1.12±0.33	0.98±0.24	4.97***
S (cm²)	7.73±4.16	6.48±3.28	3.45***
Eyes-closed, without foam			
Dx (cm)	126.8±47.7	106.8±43.0	4.52***
Dy (cm)	111.6±44.6	92.8±34.3	4.87***
Vx (cm/sec)	1.89±0.67	1.59±0.61	4.85***
Vy (cm/sec)	1.75±0.68	1.44±0.52	5.01***
S (cm²)	14.72±12.97	10.39±6.70	4.33***
Eyes-open, with foam			
Dx (cm)	101.3±26.3	89.0±21.5	5.27***
Dy (cm)	97.3±24.7	85.5±19.3	5.50***
Vx (cm/sec)	1.53±0.38	1.34±0.32	5.54***
Vy (cm/sec)	1.51±0.38	1.32±0.30	5.68***
S (cm²)	12.34±6.21	9.77±4.49	4.89***
Eyes-closed, with foam			
Dx (cm)	153.3±53.6	135.3±35.5	3.39***
Dy (cm)	144.5±46.5	124.8±41.4	4.58***
Vx (cm/sec)	2.26±0.74	1.98±0.70	4.00***
Vy (cm/sec)	2.22±0.69	1.91±0.61	4.87***
S (cm²)	21.25±14.65	16.16±10.83	4.06***

\* p<0.05; \*\* p<0.01; \*\*\* p<0.001 (Student's t-test).

スライド13



スライド14



かけて行って、今回と同じ方法で行いました。これも現在データ解析中でございます。

出生時の毛髪水銀濃度と今回の各種の検査結果との量 影響関係が、単相関分析によって予備的に解析されました。水銀が2、3の神経行動学的検査成績と有意な負の相関を持つことが示されました。その他の項目、例えば電気生理学的な方法を含む各種の方法とは有意な相関は認められておりません。神経生理学的なデータを男女別に検討致しますと、心拍変動を除く視覚誘発電位、それから聴性脳幹誘発電位、心拍数、平衡機能の体重移動の距離、速度および面積で有意な男女差が認められました。この結果は、男女差を含む交絡因子が、例えば年齢とか身長・体重・視力・聴力等の他、神経疾患、糖尿病、頭部・四肢の外傷等の既往歴および出生後の水銀暴露と共に、今回行われた神経行動および神経生理学的検査データに影響を及ぼしていることを示唆しております。これらの検査データから既往歴、交絡因子、出生後の暴露物質等の影響を除外した解析を、男女別に行う必要があるという結果が得られて、この観点からもう1度計算をやり直しているところです。

このスライド15は今のところで得られております結果の、2つのスライドのうち1つとして、まずビジュアル・エヴォクト・ポテンシャル。これを男女別に測定致しまして、1番右側にティーバリューで星印がついているところが有意な男女差があったということを意味しております。

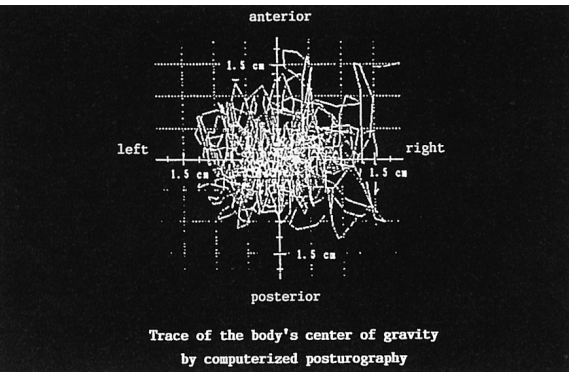
それから、真ん中あたりにブレンステム・オーディトリ・エポクト・ポテンシャル。同じように男女差がいくつかの項目で認められました。下から2行目にCVRRと書いてありますが、心臓のRR間隔変動で、自律神経機能への影響を見た結果で、男女差はありませんでした。

もう一つの結果はポスチュログラフィーでして、身体の微妙な動揺を測定するもので、スライド16が測定

スライド15

	Males	Females	t-value
<b>Visual evoked potential (msec)</b>			
<u>30-min check</u>			
N75	73.5±5.0	71.2±3.9	5.27***
P100	107.9±7.8	105.7±7.3	3.02**
N145	141.2±13.0	140.7±14.0	0.32
<u>15-min check</u>			
N75	78.0±6.1	74.9±4.9	5.74***
P100	112.4±9.0	109.2±8.3	3.71***
N145	146.9±12.5	145.1±12.8	1.52
<b>Brainstem auditory evoked potential (msec)</b>			
<u>20 Hz click</u>			
I	2.03±0.32	1.96±0.26	2.49*
I-III	2.21±0.32	2.20±0.33	0.25
III-V	1.89±0.26	1.81±0.22	3.35***
<u>40 Hz click</u>			
I	2.08±0.35	2.01±0.30	2.09*
I-III	2.27±0.36	2.31±0.35	-0.95
III-V	1.92±0.29	1.82±0.25	3.76***
CVRR (%)	8.32±4.25	8.71±4.16	-0.93
Heart rate (/min)	81.5±9.33	84.2±10.1	-2.89**

スライド16



スライド17



スライド18





スライド19



スライド20

表 鉛作業36人および対照15人の年齢、血中鉛および鉛作業年数  
(平均値±標準偏差、カッコ内は範囲)

	鉛作業者	対照
年齢(歳)	28.6±3.4(21-38)	26.7±3.9(22-38)
血中鉛( $\mu\text{g/dl}$ )	55.6±13.2(26-79)	6.0±1.2(4-8)
鉛作業年数	7.8±3.5(2-17)	—

波形ですが、ほとんどの項目で男女差がありました。

フェロー調査の結果は以上です。まだ十分なデータが出ておりませんで申し訳ありません。

それから次のテーマ...北京の調査です。中国の北京市の郊外では現在小さな工場が沢山できつつあり、ちょうど一昔前の産業革命期の頃の社会を思い起こさせます。農地がたくさんあって、その中に小さな製造工場がどんどん作られている状況です。その郊外の一つに通渠という所がございまして、そこにある、スライド17の小さなガラス工場...輸出用のガラス細工を作っている工場です。その従業員は日本とは違って、女子労働者が中心です。若い女子労働者の間で、頭痛および下腹部痛の発生率が高いということに以前気がつかれて、試験的に北京医科大学で尿中の鉛濃度を測ってみましたところ、 $80\mu\text{g/L}$ 以上の女子労働者が多数いるということが指摘されまして、今回私たちも入って共同研究に至った次第です。

これらの労働者を対象に、私たちは最初の調査と同じように、中枢及び自律神経系に及ぼす鉛の影響を総合的に見るという研究目的で行いました。

スライド18は工場の中です。これはちょうど、輸出用のガラス製品に赤い色をつけて、それを日本でいうはんだごてみたいな物で溶かして、加工しているところです。そこから鉛のヒュームが多数出るわけです。

ちょっと手先の部分を出してみます(スライド19)。その上から局所排気装置が降りてきており、一応ある程度の環境改善は行われていますけれども、依然鉛の値は高いという状況です。先に申し上げましたように、若い女子労働者が中心であることが、過去の歴史的状況に似ていると思います。

次に、これらの研究の対象と方法ですが、このガラス細工工場で鉛を扱う女子労働者約200名の中から20歳から38歳の36名を無作為に抽出し、これを今回の研究対象としました。そして近くの紡績工場のほぼ年齢が同じ方々を対照群(コントロール)といたしました。スライド20に平均年齢と標準偏差、さらに血中鉛、鉛の作業年数をまとめております。

これらの対象者は2年から13年の鉛の暴露年数です。1992年の予備調査では、尿中鉛濃度が30から700 $\mu\text{g/L}$ 、日本の労災基準値が150ですから、非常に高濃度の鉛の暴露を受けている労働者であることが分かりました。また、この工場でも局所排気装置が設置されましたけれども、その効果は不十分であり、工場内の気中鉛濃度は0.4から1.2 $\text{mg/m}^3$ 、日本の今の職場の基準では許容濃度が0.1 $\text{mg/m}^3$ 以下になっておりますから、依然気中鉛濃度が高い状況でした。

同時に職業性鉛暴露のない、近隣の紡績工場働く女子労働者15名を、そこに示しましたように、対照群

スライド21

Table The numbers of complaints of subjective symptoms and signs in 36 lead-exposed workers and 15 unexposed controls (percent in parentheses) <sup>1</sup>			
Item	Lead-exposed workers	Unexposed controls	Fisher's exact test (P)
Irritation	20 (56)	3 (20)	0.030
Headache	20 (56)	7 (47)	0.759
Lack of activity	18 (50)	3 (20)	0.064
Disturbance of memory	12 (33)	1 (7)	0.076
Dizziness	12 (33)	5 (33)	1.000
Arthralgia	11 (31)	2 (13)	0.297
Abdominal distention	8 (22)	0 (0)	0.087
Nightmare	8 (22)	2 (13)	0.703
Abdominal pain	7 (19)	2 (13)	0.709
Paralysis in the extremity	7 (19)	1 (7)	0.409
Hemiparesis	6 (17)	1 (7)	0.658
Insomnia	3 (8)	2 (13)	0.624
Number of complaints <sup>2</sup>	3.7 ± 2.6	1.9 ± 2.0	< 0.05

<sup>1</sup> The complaints among the exposed and unexposed workers were inquired into by a public health practitioner prior to electrophysiological testing.

<sup>2</sup> Mean ± S.D. (Student's t-test).

スライド22

Table Differences in CV parameters, VEP and BAEP latencies between lead-exposed workers and unexposed controls (mean ± SD)			
	Lead-exposed group (N=36)	Unexposed group (N=15)	ANCOVA <sup>1</sup> P-value
CV parameters:			
CV <sub>10</sub> (%)	4.08 ± 1.24	6.27 ± 2.02	16.69**
C-CV <sub>10</sub> (%)	2.60 ± 1.20	4.55 ± 1.86	14.50**
C-CV <sub>50</sub> (%)	2.92 ± 0.93	4.01 ± 1.71	5.12*
LF/HF ratio	1.04 ± 0.91	1.54 ± 1.04	4.91*
Heart rate (/min)	79 ± 11	79 ± 10	0.22
VEP latencies:			
M1 (ms)	68.2 ± 5.9	67.1 ± 7.6	1.72
P1 (ms)	92.9 ± 8.7	92.1 ± 6.8	0.85
M2 (ms)	118.6 ± 12.6	117.3 ± 11.7	2.28
BAEP latencies:			
I (ms)	1.64 ± 0.09	1.69 ± 0.15	0.65
I-III (ms)	2.08 ± 0.17	2.04 ± 0.15	0.67
I-V (ms)	3.87 ± 0.22	3.79 ± 0.17	1.00

<sup>1</sup> Analysis of covariance was used to control for the effect of age.

\* p<0.05; \*\* p<0.005.

スライド23

表 鉛作業者36人および対照15人の重心動揺検査および神経行動テスト結果 (平均値±標準偏差、カッコ内は範囲)			
	鉛作業者	対照	
重心動揺検査:			
閉眼 D x (cm)	54.3 ± 26.2 (10.3-130.4)*	42.8 ± 11.4 (28.4- 67.1)*	
D y (cm)	59.0 ± 26.7 ( 7.4-138.3)	51.2 ± 16.9 (24.7- 94.5)	
S (cm <sup>2</sup> )	3.6 ± 1.9 ( 0.6- 9.9)	2.5 ± 1.4 ( 0.9- 5.8)	
開眼 D x (cm)	41.9 ± 11.4 (20.0- 71.4)	36.6 ± 9.8 (23.6- 54.5)	
D y (cm)	47.6 ± 11.7 (28.3- 73.1)	45.0 ± 12.7 (30.4- 79.8)	
S (cm <sup>2</sup> )	3.1 ± 1.2 ( 0.9- 6.4)	2.8 ± 1.3 ( 1.3- 5.3)	
神経行動テスト:			
符号問題 (点)	44.9 ± 10.1 (26 - 70 )**	52.9 ± 8.7 (40 - 65 )**	
絵画完成 (点)	9.6 ± 2.6 ( 5 - 15 )	11.0 ± 3.5 ( 3 - 17 )	

\* p<0.05, \*\* p<0.01 (t検定)。

として同じ項目で測定しました。これらの測定は1993年の11月22日から24日の3日間にわたり、北京市郊外の通県衛生防疫所(日本でいう保健所に相当すると思います)で行ないました。検査項目は、身長、体重、血圧、自覚症状等の健康診査項目、既往歴、それから神経生理学的な検査の視覚誘発電位、聴性脳幹誘発電位、平衡機能、心拍変動、および神経行動学的なテストバッテリーです。それから血中鉛の測定です。主たる研究チームは、中国語を話せる医師、臨床検査技師、北京医科大学の公共衛生学院(日本でいう公衆衛生学教室)および北京市の労働衛生職業病防治研究所のスタッフと、そして私たちの教室のスタッフ3人があたりました。

神経生理学的な検査は、多目的脳波・筋電計、刺激装置、平衡機能計、心電計および2台のコンピューターを教室から北京市に持ち込んで測定を行ないました。血液データ、特に血中鉛の測定は、自治医科大学の衛生学教室の野見山教授の所で行なっていただきました。

野見山教授は同じフィールドを使って、鉛暴露で高血圧が起こるかどうかという研究を前から行なわれております。

研究結果を示します。鉛作業者および対照群の自覚症状をスライド21に示します。鉛作業者群では自覚症状の個数のみが有意に多く、鉛中毒の初期の症状はどれもこの2つのグループ間で有意差がありませんで、特に鉛作業者に多いというものはありませんでした。

スライド22は電気生理学的な測定値を示したものです。これは右側に星印をつけたものがこの作業者とコントロールの間に有意差があった項目です。心電図のRR間隔変動は低周波成分と高周波成分両方とも有意に

低下しておりました。

スライド23は重心動揺および神経行動テストの結果です。鉛作業者では閉眼時の重心動揺が対照群より有意に大きいということと、神経行動テストバッテリーのうち、符合問題の得点が有意に低いという結果でした。

これらの結果から、血中鉛が $79\text{ }\mu\text{g/dl}$ 以下の女子の作業者で、おそらく非顕性レベルと思われる自律神経障害、平衡機能障害、および神経行動障害が起こっていることが示唆されました。

以上でございます。

最後に、この2つの研究の一般的なコメントといたしまして、自然生態系の中で、人類は特に産業革命以後大きく生活パターンを変えてきましたが、現在の技術革新の時代になり、また生活のパターンがどんどん変わっているわけです。これが健康に大きな影響を与えている質的にこれまでと全く違った影響を与えている、今まさに第2の産業革命が起こっている時代と言っていると思うのです。

これから先進工業国では日本を含めて何がどう変わるかわからない。ただグローバルに見ますと、フェロー諸島のように、伝統的な生活パターンで昔ながらに漁業や農業で生活を立てている地域がまだ世界にたくさんありますし、中国の北京の例のように、ちょうど産業革命が始まったような生活状況（日本でいえば明治維新後に産業革命が起こった状況）の地域もあります。これらの地域で健康状態がどうなっているかということを、2つの研究事例として報告させていただきました。

世界を見ると、開発途上国では日本ではすでに克服し解決した問題が、今起こりつつあるわけです。

今回の測定結果はまだプリミティブな初期段階のものであります。特に最初の方は、まだデータが十分に出ていないのですけれども、今後このような方法論をもとに、国際的なレベルで、例えば東南アジア、あるいはヨーロッパ、あるいは南米、あるいはアフリカというレベルで、もう1度こういう環境問題にアプローチしたいと思います。今は、測定技術が発達して研究方法の感度が非常に良くなり、この意味では一昔前と比べ、新しい研究成績がどんどん得られる状況だからです。

それからもう一つは生活習慣の変化、あるいは社会構造の変化に伴う新しい健康問題をもう一度、グローバルなレベルで見直していく必要があると思っております。