

汚染物質専門調査会における審議状況について

1. 審議状況

厚生労働省から食品安全委員会に意見を求められた「魚介類等に含まれるメチル水銀について」の食品健康影響評価（平成 16 年 7 月 23 日付 厚生労働省発食安第 0723001 号）については、汚染物質専門調査会（座長：佐藤 洋）において、第 5 回（平成 16 年 9 月 14 日）から第 9 回（平成 17 年 3 月 3 日）にかけて審議が続けられ、第 10 回（平成 17 年 6 月 8 日）にて審議結果（案）がとりまとめられた。

また、審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. 「魚介類等に含まれるメチル水銀について」の食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

第 10 回汚染物質専門調査会における審議結果（案）を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成 17 年 6 月 23 日（木）開催の食品安全委員会（第 100 回会合）終了後、平成 17 年 7 月 22 日（金）までの 30 日間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、汚染物質専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

魚介類等に含まれるメチル水銀について (案)

1. はじめに

魚介類等に含まれるメチル水銀に関する安全性確保については、厚生労働省が、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品・毒性合同部会の意見を聴いて、一部の魚介類等について、妊娠している方もしくはその可能性のある方を対象とした摂食に関する注意事項（「水銀を含有する魚介類等の摂食に関する注意事項（平成 15 年 6 月 3 日）」）を公表した（薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾）。

その後、平成 15 年 6 月中旬、第 61 回 FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）において、セイシェル諸島、フェロー諸島等における魚介類等を通じたメチル水銀の胎児期曝露に伴う子供の神経発達に関する疫学研究等の結果を踏まえ、一般集団に対しては従来の評価を適用することを再確認した上で、胎児や乳児がより大きなリスクを受けるのではないかとの懸念からメチル水銀の再評価を実施している。（第 61 回 JECFA⁽²⁾，WHO⁽³⁾）

今般、厚生労働省が上記注意事項の見直しの検討に当たり、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 3 項の規定に基づき、平成 16 年 7 月 23 日付け厚生労働省発食安第 07230001 号にて、「魚介類等に含まれるメチル水銀について」の食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものである。

その具体的内容は、魚介類等に含まれるメチル水銀に係る妊婦等を対象とした摂食に関する注意事項の見直しの検討に当たり、メチル水銀の耐容摂取量の設定を求めるものであるとともに、あわせて、諸外国の注意事項の対象者の範囲がかならずしも一致していないことから、注意事項の対象者となりうるハイリスクグループについての議論も要請されている。

2. メチル水銀の概要

(1) メチル水銀の物理化学的性状

一般的に常温で固体、結晶である。塩化メチル水銀、臭化メチル水銀、ヨウ化メチル水銀等の各種化合物が存在し、沸点、融点等もそれぞれ異なっている。また、一般に有機溶剤に溶けやすい。

(2) 環境中の動態（メチル水銀の生成の仕組み）

水銀^{a,b,c}の地球内循環はよく知られており、放出された水銀蒸気は水溶性（例えば Hg^{++} ）となり、降雨により土壌や水域に沈積する。水銀蒸気は 0.4～3 年間大気中に滞留するが、可溶性化合物になればその滞留時間は数週間程度である。

土壌や水域における移行はこのように限定され、狭い範囲内で堆積が起こるものと思われる。無機水銀からメチル化合物への水銀の化学形態変換は、水圏における生物学的蓄積過程の第一段階である。メチル化反応は非酵素的あるいは微生物の作用によっておこる（WHO⁽⁴⁾）。

生成されたメチル水銀は、さらに水中の生物圏で食物連鎖と生物濃縮によって、人が食べる大型の肉食魚や歯クジラ等の海棲哺乳類に蓄積するものと考えられている。

(3) 魚介類等に含まれるメチル水銀

多くのヒトにとって、食品においては、魚介類が重要なメチル水銀の曝露源となっていると推定されるが、一般的に、その濃度は、0.4ppm (mg/kg) 以下である。しかしながら、食物連鎖の高い位置をしめる魚類では、5ppm を超えることもあり、高齢、大型の食肉食性の種類の魚や歯クジラ類は、比較的高濃度のメチル水銀を含んでいる。(第 61 回 JECFA⁽²⁾, WHO^{(3), (4)})

(4) 食品からのメチル水銀の摂取量

a 水銀の物質特定情報

「CAS No. : 7439-97-6、元素記号 : Hg、原子番号 : 80、原子量 : 200.61」

b 水銀の物理化学的性状

「沸 点 : 356.7°C、融点 : -38.88°C、蒸気圧 : 0.1729Pa(20°C)、37.11Pa(100°C)」

c 水銀の用途

「体温計・気圧計・血圧計などの計測機器や照明器具や乾電池などの電気製品に利用されている。」

メチル水銀の摂取に関するデータがないので、総水銀の摂取量についてのデータを以下にまとめた。

日本人の食品からの水銀（総水銀）の摂取量は、厚生労働省のトータルダイエツト調査によると、2003 年において $1.1\mu\text{g/kg}$ 体重/週^d ($8.1\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)、1994 年から 2003 年の過去 10 年の平均は、 $1.2\mu\text{g/kg}$ 体重/週 ($8.4\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) と報告されている（図 2）。このうち、魚介類から 84.2%、それ以外の食品から 15.8%の水銀を摂取しているとされている（2003 年）（薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾）。

他方、諸外国の曝露水準については、第 61 回 JECFA において、 $0.3\sim 1.5\mu\text{g/kg}$ 体重/週（5 地域の GEMS/Food Diet）、 $0.1\sim 2.0\mu\text{g/kg}$ 体重/週（いくつかの国の摂食調査）と報告されている。（第 61 回 JECFA⁽²⁾、WHO⁽³⁾）

なお、魚介類はメチル水銀の優勢な曝露源であり、魚介類の総水銀の 75~100%はメチル水銀であると推定されている。（第 61JECFA⁽²⁾）また、1999 年にアドリア海で漁獲されたソウダガツオ、アブラツノザメ、ヨシキリザメのメチル水銀濃度は、総水銀の 69~100%であった。（Storelli et al., 2001⁽⁵⁾）

（5）メチル水銀の曝露指標

食品中に含まれるメチル水銀は、消化管から高率（95-100%）に吸収される。蒸気となったメチル水銀は、肺から吸収される。この吸収率も80%程度である。皮膚からも吸収されるがその吸収率は明らかでない（Berlin 1979⁽²⁸⁾）。吸収された後のメチル水銀は、SH 基に対する親和性が高いため、タンパクやシステインやグルタチオンのようなアミノ酸に結合すると考えられている（toxicology Today）。システイン-メチル水銀複合体は中性アミノ酸輸送系によって血液-脳関門を越えて脳に輸送される。このことが、強い中枢神経系への毒性を示す理由のひとつと考えられている。

血液中では90%以上のメチル水銀は赤血球中に存在する。毛髪が生成される時にメチル水銀が血液に対して一定の比を持って取り込まれる。定常状態においては毛髪と血液の濃度比は250：1が代表的な値である。無機水銀の曝露がなく通常の食事を摂っている人の場合、血液においても毛髪においても無機水銀は10%以下であり、総水銀として測定される水銀の大部分はメチル水銀（もしくはメチル水銀に由来する）と考えても良い。

メチル水銀はグルタチオンに抱合され胆汁中に排泄されるので、糞便が排泄経路である。しかし、大部分は腸管内でシステイン複合体となり再吸収される。生体内で僅かであるが無機化が起き、そのメカニズムは腸内細菌が関与する場合と活性酸素が関与する場合が考えられている。腸管内での無機化は糞便中の排泄を促進する。また、吸収され、体内でも無機化された水銀は主に腎臓から排泄されるが、胆汁とともに腸管に排泄されても再吸収

^d 体重 50kg として換算。

されにくく、糞便とともに体外に排泄される

血液と脳やその他の臓器の水銀濃度はよく相関し、血液もしくは赤血球中のメチル水銀濃度は、曝露の良い指標であると考えられている。また、毛髪中メチル水銀濃度も血液中メチル水銀濃度と一定の濃度比であるので、曝露の良い指標となる。実際には、メチル水銀濃度の測定は容易でないが、上述のように血液、赤血球、毛髪の水銀の殆どが、特に無機水銀曝露や（毛髪の場合）外部からの汚染がない場合には、メチル水銀であるために、総水銀の測定の結果を持ってメチル水銀曝露の指標とすることもよく行われている

(Berlin 1979⁽²⁸⁾)。実際、魚摂取が非常に少ないあるいは無いために毛髪水銀濃度が無機水銀曝露を反映していると考えられる集団において、毛髪水銀濃度は0.2~0.8 µg/gの範囲だと報告されている。したがって、この範囲より遥かに高い水銀濃度を示す魚摂取母集団では、毛髪総水銀濃度をメチル水銀曝露の指標としても、曝露量を誤まることはないと思われる(NRC⁽⁶⁾)。

3. メチル水銀の毒性に関する知見

生体に対するメチル水銀の毒性については、WHO の環境保健クライテリア (EHC) をはじめとするすぐれた総説 (WHO⁽⁴⁾, NRC⁽⁶⁾, ATSDR⁽⁷⁾, etc.) において知見が整理されており、中枢神経系に対する影響が最も典型的なものであることが知られている。メチル水銀は、経口摂取された場合、速やかに腸から吸収され、血液を介して、全身の組織に速やかに分布し、摂取量が多い場合には、水俣病やイラク（かびの発生防止のためにメチル水銀で処理された種まき用小麦を摂食したことによりメチル水銀中毒が発生。）の事例で知られるような中毒が認められる。

特に、メチル水銀は血液—脳関門機能が完成されていない発達中の胎児の中枢神経が最も影響を受けやすい。上述のように、ヒトは主として魚介類を介してメチル水銀曝露することから、一般環境に居住している妊婦のメチル水銀曝露と胎児への影響を調査することの重要性が指摘されてきた。近年、主要な国際機関において耐容摂取量について検討されている。

(1) メチル水銀の主要な疫学研究（表2参照）

①フェロー諸島前向き研究（コホート調査）・・・・・・（別添1）

1986年3月1日~1987年12月末の間に出生した児と母親1,023組（この時期の出生総数の全体の75.1%）をコホートとして登録し、7歳および14歳時に神経行動発達検査が行われた。胎児期のメチル水銀曝露といくつかの神経生理学、神経心理学上のエンドポイントの間に統計的に有意な関連が見られた。

②セイシェル小児発達研究（コホート調査）・・・・・・・・（別添2）

予備調査として、1987 年および 1989 年に出生した 804 組の母子コホートを対象に、出生後 5～109 週および 66 ヶ月で Revised Denver Development Screening Test (DDSTR) 等を用いた調査が行われ、有意な水銀の影響がみられたが明確でなかった。

本調査は、1989 年～1990 年の 1 年間に出生した 779 組の母子コホートとして、6.5、19、29、66 ヶ月、9 歳時に神経発達検査が行われた。いずれも、小児の神経、認知、行動へのメチル水銀曝露の影響は見出されなかった。

③ニュージーランドの疫学研究（コホート調査）

妊娠中に週 3 回以上魚を食べているとした約 1,000 人の母親の毛髪水銀濃度を測定し、高濃度水銀群 73 人（母親の毛髪水銀濃度が 6ppm 以上：子供は双生児がいたため 74 人）と対照群にわけ、4 歳時の 38 人の子供を対象に Denver Development Screening Test (DDST) で調査を行ったところ、異常もしくはそれが疑わしい結果が、対照群で 17% に対して高濃度水銀群で 50% であり、その差は統計的に有意であった。(Kjellstrom et al., 1986⁽⁸⁾)

その後、6～7 歳時に 57 組の子供を対象にして、WISC-R と TOLD で調査を行ったところ、3 つの対象群（①妊娠中の母親の毛髪水銀濃度が 3～6ppm、②妊娠中の母親の毛髪水銀濃度が 3ppm 以下で、週に 3 回を越えて魚を頻繁に食べるもの、③妊娠中の母親の毛髪水銀濃度が 3ppm 以下で魚の喫食頻度の低い者）と比較された結果は、平均毛髪水銀濃度 13～15ppm で検査成績の低下と関連したが、メチル水銀曝露の寄与は小さく、子供の民族的な背景が大きかった。(Kjellstrom et al., 1989⁽⁹⁾)

（2）その他の主要な毒性に関する研究

心臓毒性に関する研究

近年東部フィンランドで心血管系のリスクファクターを明らかにするコホート研究（Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study (KIHD)）が行われており、そこからいくつかの論文が発表されている。対象はベースライン調査時に 42、48、54 または 60 歳のフィンランド人男性 3,235 人で、2,682 人（82.9%）が参加した。それらの結果を以下に記述する。

①毛髪水銀濃度と、急性心筋梗塞（Acute Myocardial Infarction；AMI）の罹患率、並びに冠状動脈心疾患（Coronary Heart Disease；CHD）および心血管系疾患（Cardiovascular Disease；

CVD) による死亡率との関連について、1,833 人を対象に調査した（追跡期間：2-7 年、平均約 5 年）。年齢、冠状動脈血拴症、魚の摂取を統計的に調整すると、毛髪水銀濃度が 2.0 mg/kg 以上の群の男性は、残りの群の男性と比較して、AMI のリスクは 2.0 倍（95%信頼区間、1.2～3.1）、CVD による死亡は 2.9 倍（95%信頼区間、1.2～6.6）となった。（Salonen et al., 1995⁽¹⁰⁾）

②アテローム性動脈硬化について、1,104 人を対象に 4 年間の追跡調査を行った。各々の男性で頸動脈の超音波検査を行い、内膜－中膜の厚さについて調べたところ、高血圧、薬物治療、喫煙、年齢、一日あたりの鉄分摂取、ビタミン C 摂取、血漿中フィブリノゲン量、高濃度リポ蛋白質^e（High-Density Lipoprotein；HDL）、最大酸素吸気量、フルクト酸、脂肪酸を調整すると、2.81mg/kg 以上の毛髪水銀濃度を示した群における内膜－中膜の厚さがその他の群と比較して 32%厚かった。（Salonen et al., 2000⁽¹¹⁾）

③虚血性心疾患のリスク要因について、1,871 人を対象に追跡調査を行った（平均追跡期間：13.9 年）。ベースライン調査時の年齢、HDL、低濃度リポ蛋白質（Low-Density Lipoprotein^e；LDL）、両親の心筋梗塞、高血圧、体脂肪指標（BMI）、最大酸素吸気量、尿によるニコチンの排泄、セレン、DHA+DPA、アルコール摂取、飽和脂肪酸、繊維質、ビタミン C、E を調整すると、2.03mg/kg 以上の毛髪水銀濃度を示した群は、その他の群と比較して、急性冠状動脈血拴症のリスクが 1.6 倍（95%信頼区間、1.24～2.06）、CVD のリスクが 1.68 倍（95%信頼区間、1.15～2.44）、CHD のリスクが 1.56 倍（95%信頼区間、0.99～2.46）であった。（Virtanen et al., 2005⁽¹²⁾）

別の研究では、ヨーロッパの 8 ヶ国又はイスラエルに住む心筋梗塞と診断された 70 才以下の 684 人の男性と、同地域で同様の年齢構成の 724 人の男性とで症例対照研究を行った。年齢、施設、DHA、BMI、喫煙、飲酒、HDL、糖尿病、高血圧、両親の心筋梗塞、 α -トコフェノール、 β -カロチン、セレンを調整すると、足爪水銀濃度で 5 群に分けた中の最高足爪水銀濃度の群における心筋梗塞のオッズ比は 2.16（95%信頼区間、1.09～4.29）であった。（Gualar et al., 2002⁽¹³⁾）

他方、関連が無いとする調査もある。40～75 歳の健康な男性 33,737 人の足爪の水銀レベルと CHD のリスクの関連を調査し、5 年の追跡期間を経て、470 例の CHD を記録した。CHD に罹患した年齢、喫煙、他のリスク要因を調整すると、水銀レベルは CHD のリスクと有意に関連しなかった。最高値の群と最低値の群を比較すると、CHD の相対的なリスクは最高値の群で 0.97（95%信頼区間、0.63～1.50）であった。（Yoshizawa et al., 2002⁽¹⁴⁾）

4. 魚介類摂取の有用性

1991～1992 年に生まれた 7,421 人のイギリスの小児のコホートにおいて、妊娠期間にお

^e 血漿中の脂質の大部分は蛋白質と結合してリポ蛋白の形で可溶化して存在する。リポ蛋白質は超遠心法により比重の違いによって、HDL, LDL 等に分けられる。

ける妊婦の魚の消費と小児における言語やコミュニケーション技術の発達に関する調査が行われた。

母親と小児の魚の消費についてはアンケートにて、小児の認知発達については 15 ヶ月齢における MacArthur Communicative Development Inventory、18 ヶ月齢における DDST にて調べ、1,054 人の小児の臍帯血水銀濃度についても調べられた。その結果、総水銀濃度は低く、神経発達とは関連がないことが明らかになった。

また、妊婦と小児の魚の消費量と発達スコアの間に関連が見られた。例えば、一週間に 4 回以上魚を消費する母親の子供では、MacArthur Comprehension の調整した平均値は 72 (95%信頼区間=71~74) で、魚を消費していない母親の子供では 68 (66~71) であった。このことは、妊娠期間における妊婦の魚の消費と小児における言語やコミュニケーション技術の発達に関連があり、適切な魚食はその発達に良い影響を与えるものと考えられている (Daniels et al., 2004⁽¹⁵⁾)。

また、米国科学技術アカデミーの米国研究評議会 (National Research Council:NRC) のメチル水銀の毒性的影響に関する委員会では、魚がビタミンD、オメガ-3(n-3系)多価不飽和脂肪酸、タンパク質、セレン並びに一部の食事には十分含まれていない他の栄養素を豊富に含むことなど、魚を多く摂取する食事の栄養学的優位性を認識し、魚を習慣的に消費することにより、心血管疾患、骨粗鬆症、がんをある程度予防できる可能性があるとしている (NRC⁽⁶⁾)。

これにより、魚は妊娠、小児、成人の健康に有用と考えられるので、生物濃縮が起こりにくい小型の魚類 (イワシ、アジ等) は摂取は推奨されても、制限される必要はないと考える。

5. 我が国および国際機関等におけるリスク評価 (表3)

(1) 厚生労働省

1973 年 7 月、厚生省 (現在の厚生労働省) が設置した「魚介類の水銀に関する専門家会議」が、第 16 回 JECFA の評価結果、1 日あたり 0.25mg の摂取量が最低発症量との水俣病患者等の研究結果および動物実験から、体重 50kg の成人の 1 週間の暫定的摂取量限度を 0.17mg/人/週 (0.5 μg/kg 体重/日相当) とする意見の提出を行った。(薬事・食品衛生審議会⁽¹⁶⁾)。

(2) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)

①1972年4月、第16回 JECFA において、総水銀とメチル水銀の暫定耐容週間摂取量を設定した。暫定耐容週間摂取量を総水銀 0.3mg/人、そのうちメチル水銀（水銀の量として）として 0.2mg/人以下であるべきと設定した。記載はないが、体重 60kg とすると、それらは、それぞれ 0.005、0.0033mg/kg 体重となる。JECFA は、魚を消費する集団における食品中のメチル水銀レベルが暫定的耐容週間摂取量 0.2mg/人を超えた場合でも、限られた期間であれば、健康に対する危険性はなく、問題ないと判断している（第 16 回 JECFA⁽¹⁷⁾）。

② 1978年4月、第22回 JECFA において、環境保健クライテリア等を含め、再評価がなされた。その結果、従前の評価（暫定耐容週間摂取量は総水銀で 0.3mg/人、メチル水銀で 0.2mg/人）を維持した（第 22 回 JECFA⁽¹⁸⁾）。

③ 1988年5月、第33回 JECFA において、新しいデータが入手されたので、再評価がなされた。その結果、JECFA は、従前に勧告された暫定耐容週間摂取量、200 μg/人（3.3 μg/kg 体重）が一般集団に対するものとしては妥当であると確認した。その中で、妊婦や授乳する母親がメチル水銀の有害作用に対するより大きなリスクがあるのではないかとの懸念が指摘された。さらに、この集団に対する特別なメチル水銀の摂取量を勧告するには入手された情報が不十分であるとし、さらなる詳細な調査が必要であると勧告した。

最終的には、JECFA は、魚が栄養分に富むこと、また、バランスのとれた食事に不可欠なものであるとして魚の消費を増大させようと多くの国で取り組みが進行中であることを指摘した。さらに、地域的又は民族的な集団の食習慣は、何世紀にもわたって形成され、文化として定着したものである。これらの習慣をかえる必要があるとする勧告を行うのであれば、十分な議論に基づいたものであり、可能性のある関連事項を見逃さないようにしなければならない。産業的な汚染に起因するメチル水銀の人への曝露を最小にする努力は継続しないといけないとした上で、次のような勧告を行っている。非汚染地域で漁獲された魚に含まれるメチル水銀を消費する集団に対する疫学研究が限定されているため、FAO や WHO はさらなる研究を行うよう奨励した。その研究の目的は、水産物中のメチル水銀が母体を通じて児に低用量曝露した場合の有害影響（例えば、中枢神経系への影響）を及ぼすか否かの判断を行うためのものである。または、メチル水銀の毒性を緩和する魚の微量の成分（例えば、セレン）の重要性についても、可能な限り、評価を行うべきであるとした（第 33 回 JECFA⁽¹⁹⁾）。

④ 1999年6月、第53回 JECFA において、従前の評価を維持した。

セイシェルとフェローにおける胎児期曝露に伴う児の神経発達影響の疫学研究の結果を検討するも、相反する結果が得られているためリスク評価できず、さらなる研究結

果が得られる 2002 年に再評価を行うこととした。

相反する結果に関して、①評価時期（年齢）や調査したテストの種類が異なること、②他の要因（フェロー諸島の PCB 曝露）、③食文化の違い（フェロー諸島では、魚よりも頻度は少ないがゴンドウクジラを摂食するのに対して、セイシェルでは、ほとんど毎日、魚を摂食する。）の 3 つの要因が関与している可能性を指摘している。また、特定の地域や民族の食文化において、魚は栄養面で重要な位置付けがなされており、魚のメチル水銀の濃度の制限や魚の摂食の制限が検討される場合には、その栄養面の有益性は、懸念される有害性にも増して、尊重されるべきであると指摘している（第 53 回 JECFA⁽²⁰⁾）。

- ⑤ 2003 年 6 月、第 61 回 JECFA において、メチル水銀の曝露の結果として、神経発達が最も感受性の高い健康影響であり、子宮での発達段階が、神経発達毒性における最も影響の大きい時期であると判断し、暫定耐容週間摂取量を $1.6 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週とした。

その算定方法は、以下のとおりである。セイシェルとフェローの 2 つの対象の集団において、子供に有害な影響を及ぼさないとみなせる曝露を反映する母体の毛髪水銀濃度の推定値として、2 つの研究の平均値、 $14\text{mg}/\text{kg}$ を使用した。その毛髪水銀濃度を毛髪—血液濃度換算比（250：1）で血液濃度に換算した上で、定常状態のメチル水銀濃度を想定し、ワンコンパートメントモデル（パラメーターのデータセットは、以下の摂取量と曝露指標の関係および表 4 参照。）で摂取量 $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日に相当するとした上で、不確実係数として、トキシコキネティクス（ $3.2=10^{0.5}$ ） $\times$ （毛髪—血液換算時の変動幅（2））の 6.4 を用いて、暫定耐容週間摂取量（PTWI）は、 $(1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 $\times 7)/6.4=1.6 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週と算定された。この際、ニュージーランドにおける研究では、1 人の児の母親の毛髪水銀濃度が他のデータと大きくことなるため、これを含める場合と含めない場合での取り扱いが困難なため、耐容摂取量の算定の根拠としては採用していない。

心臓毒性に関しては、あるコホート調査で、毛髪水銀濃度が $2\text{mg}/\text{kg}$ 以上である場合には、急性心筋梗塞に罹患するリスクが 2 倍になることや、4 年間の追跡調査ではアテローム動脈硬化疾患の増加への関連が報告されている。JECFA は、入手されたメチル水銀の心臓毒性に関する情報が現時点では確定的でないと判断し、さらなる調査の必要性を指摘した。

JECFA は、魚が栄養面でバランスのとれた食事の重要な構成部分であって、メチル水銀の濃度値の設定にあたって、公衆衛生上の決定をする場合はこのことが適切に考慮されるべきであると再確認した（第 61 回 JECFA⁽²⁾、WHO⁽³⁾）。

（2）米国環境保護庁（EPA）

EPA は、従来イラクの研究を根拠にメチル水銀のリファレンスドース（RfD）を設定し

ていた。2001 年、EPA は、フェロー諸島前向き調査の胎児期曝露の児の神経発達の研究に基づき、エンドポイントを発達神経生理学的欠陥として再評価を行い、7 歳児の神経生理学的影響から母親臍帯血水銀濃度 46~79ppb を BMDL (95%信頼区間の下限值) とし、それを母親血中水銀濃度としてそれに相当する母体の摂取量がワンコンパートメントモデルを用いて $0.857 \sim 1.472 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日に相当すると算定された。これに不確実係数 10 を用いてリファレンスドースが再計算された。結果として、従来のリファレンスドースは変更されず、 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日のままである (EPA⁽²¹⁾)。

(3) 米国健康福祉省／有害物質・疾病登録局 (ATSDR)

ATSDR は、1999 年、セイシエルの胎児期曝露の 66 ヶ月児の神経発達の研究に基づき、母体の毛髪水銀最高濃度群の平均 15.3ppm を NOAEL として、ワンコンパートメントモデルを用いて、無作用摂取量として $1.3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日が計算された。

この無作用摂取量に、不確実係数 4.5 (①人のトキシコキネティクス・トキシコダイナミクスの変動 (3) + ②フェローの研究で検出された僅かな影響 (1.5)) を用いて、メチル水銀 (経口) の最小リスク水準 (Minimal Risk Level: MRL) は、 $0.3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日とされた (ATSDR⁽⁷⁾)。

(4) 英国／COT (COMMITTEE ON TOXICITY OF CHEMICALS IN FOOD, CONSUMER PRODUCTS AND THE ENVIRONMENT)

COT は、JECFA が 2003 年にメチル水銀の再評価を行ったことに伴い、2004 年に魚介類等の水銀に関して再評価を行った。その結果、「2000 年の PTWI ($3.3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週) を発生毒性以外の影響から保護することを目的とするガイドライン値として差し支えない。2003 年の JECFA の PTWI ($1.6 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週) は胎児を神経発達への影響から保護するために十分であり、妊婦および 1 年以内に妊娠する可能性のある女性に対する食事時のメチル水銀の摂取量評価に使用するべきである。」と結論している (薬事・食品衛生審議会⁽¹⁶⁾)。

(5) オーストラリア・ニュージーランド食品基準庁 (FSANZ)

FSANZ は、2004 年 3 月、魚類中の水銀に関するガイドラインを更新した。胎児は、成人に比して、メチル水銀の影響を受けやすいため、FSANZ は 2 つの PTWI を用いる。一般集団には、 $3.3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週を用い、胎児には、約半分の $1.6 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週を用いる。(薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾)

6. ハイリスクグループに関する知見

ハイリスクグループについては、厚生労働省から特別に検討が要請されていることから、「ハイリスクグループの議論を要請された背景」、「現行の我が国の注意事項での対象者の考え方」、「諸外国等における摂食注意の対象者とその考え方」、「胎児および小児に関する毒性に関する所見」は、別に整理した（別添3）。

なお、胎児以外のハイリスクグループに関する諸外国の評価における記載は、以下のとおりである。

（1）乳児に関する知見、母乳へのメチル水銀移行に関する知見

①平成 15 年 6 月薬事・食品衛生審議会における議論

メチル水銀は母乳を介して子供に大部分が移行しないことや、乳児の感受性が高いというはっきりとした科学的根拠はない等の参考人からの意見により、授乳中の母親は食事指導の対象とされなかった。

②総説等における記述

a) 米国 NRC (NRC⁽⁶⁾)

実験動物における知見として、新生仔ラットとサルでは胆汁中にメチル水銀を排泄する機能が限られていることが知られている。このため、新生仔は、成熟動物に比べて、メチル水銀の排泄に時間を要する。加えて、授乳期における児の腸内の細菌叢（flora）も、脱メチル化機能が低いかもしれない。これらの実験動物での現象がヒトに当てはまると仮定した場合には、ヒト新生児はメチル水銀に特に鋭敏であるものと考えられる。

ラット、モルモット、ヒトの母乳中にメチル水銀が含有されることが報告されている。このため、母乳は母体からの排泄経路の 1 つと認識されているとともに、授乳期の新生児（仔）のメチル水銀の重要な曝露経路でもある。ヒトの母乳中に含まれる総水銀の 16%がメチル水銀であることが報告されており、この割合は、血中におけるメチル水銀として観察されるものよりも極めて低いものである。

b) ATSDR (ATSDR⁽⁷⁾)

実験動物において得られた知見が記載されている。基本的には、NRC と同様である。

c) 英国 COT (薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾)

(薬物動態に係る考察)

授乳中の女性の場合には、メチル水銀はかなりの量が母乳に移行するため、結果的に、生物学的半減期は約 45 日となる。

Doherty と Gates は、マウスの乳児における水銀の排泄率は、成熟動物の約

1%未満であると報告した。Sundberg らは、マウスの乳児の場合には、授乳 17 日目までは排泄は低いと報告している。これは恐らく、胆汁の分泌や細菌叢による脱メチル化（最終的に糞として排泄）が起こらないためである。ヒトの乳児におけるこれらの過程の関与については明らかでない。

母乳中の水銀濃度は、母親の血液中濃度の約 5%である。Amin-Zaki らは、イラクにおける中毒事例では、高濃度のメチル水銀を曝露した女性の場合には、母乳中の水銀の 60%がメチル水銀の形態であったと報告している。よって、母乳中のメチル水銀濃度は、血液中の総水銀濃度の約 3%であると、概算できる。JECFA の新しい PTWI1.6 μg/kg 体重/週のメチル水銀を乳児（体重 7kg と仮定）が摂取するためには、母親は次の濃度のメチル水銀を摂取することになる。

乳児のメチル水銀摂取量 = $0.23 \mu\text{g/kg 体重/日}$ ($1.6 \div 7$)

母乳 1 日摂取量を 150ml/kg 体重と仮定すると、

母乳中のメチル水銀濃度 $1.53 \mu\text{g/L}$ ($0.23 \div 150$)。

母親の血液から母乳へ移行するメチル水銀が母親の血液中の総水銀の 3%と仮定すると、

母親の血中水銀濃度 = $51.1 \mu\text{g/L}$ ($1.53 \div 0.03$)。

2003 年の評価で JECFA が用いたモデルを適用し、

母親の体重を 65kg と仮定すると、

母親のメチル水銀摂取量 = $1.36 \mu\text{g/kg 体重/日}$ ($9.5 \mu\text{g/kg 体重/週}$)。

$$\left[\frac{51.1 \times 0.09 \times 65 \times 0.014}{0.95 \times 0.05 \times 65} \right]$$

(感受性の高い集団)

動物実験によると、母乳を介しての曝露は、胎児期曝露にくらべ、中枢神経系への影響はそれほど深刻なものではないことが示唆される。

イラクにおける中毒事故後の 5 年間の縦断研究のデータによると、母乳を介してメチル水銀を曝露した子供は、運動機能の発達に遅れがみられた。

イラクの事例では、母乳により曝露した乳児は、胎児曝露にくらべて、危険性が少ないと結論づけられている。これは脳の発達の多くはすでに終了しており、母乳で保育された乳児に見られる影響は、胎児期曝露の乳児に見られる影響とは異なり、深刻なものではないためである。

イラク事例に見られた濃度より低い濃度における母乳を介したメチル水銀の慢性曝露については、子供の神経生理学的/心理学的発達に毒性影響を及ぼすという証拠はない。

中枢神経系がなお発達途中にある乳幼児はメチル水銀に対する危険性が他の

集団より大であるかどうかに関しては未知数であるが、データによると、乳児の感受性が増大する可能性は無視できない。しかし、母乳で保育された乳児と母親におけるメチル水銀の摂取量の相関関係から考えると、母親においては2000年のPTWI $3.3\mu\text{g/kg}$ 体重/週の範囲内である場合、乳児の摂取量は2003年のPTWI $1.6\mu\text{g/kg}$ 体重/週の範囲内となる。

(2) 小児に関する知見

①平成15年6月薬事・食品衛生審議会の議論

小児に関して知見はなしとの参考人の意見が出された。

②総説等における記述

a) 英国COT（薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾）

小児に対するメチル水銀の影響に関する調査は非常に少ない。メチル水銀は、小児の場合も成人と同様の効率で排泄される。

セイシェルにおける縦断研究は、メチル水銀の生後における曝露の影響を検討することが目標であった。セイシェルにおいては、生後にメチル水銀に曝露された子供は出生前にも曝露を受けており事情が複雑である、また、この研究では子供の神経系の発達に水銀に関連したいかなる有害影響も証明することができなかった。しかし、生後におけるメチル水銀曝露がより高い群で検査結果に良好であるとの関連を示した。メチル水銀曝露が相対的に高いことは、多量の魚類、すなわち n-3 系多価不飽和脂肪酸、およびビタミン E の豊富な食事を摂食することを意味し、メチル水銀の低濃度における慢性曝露によるわずかな神経機能の障害 (deficits) に拮抗するかもしれない。

7. 食品健康影響評価

魚介類に含まれるメチル水銀の食品健康影響評価を我が国において行う場合、日本人の魚を食べる食習慣・食文化を踏まえた日本人集団における独自の疫学調査に基づいて、リスク評価を行うことが望ましい。しかしながら、現在そのようなデータは入手出来ないことから、現時点で得られている知見として、セイシェル共和国あるいはフェロー諸島等の海外で実施された疫学調査に基づいて評価を行うこととした。

(1) 有害性の確認

水俣病やイラクにおける中毒事例については、数ある優れた総説において知見が整理されている。メチル水銀の標的臓器は中枢神経系であり、典型的な中毒症状としては、求心性視野狭窄、聴覚障害、構語障害、運動失調が見られる。最悪の場合、患者は昏睡に陥り最終的に死亡することもある。曝露が軽度の場合、知覚異常や倦怠感があらわれる。これらの症状が発生する体内負荷量^f (body burden) の閾値は、知覚異常では25mg、運動失調50mg、構語障害90mg、聴覚損失180mg、死亡200mg以上とされている。WHO⁽⁴⁾は、成人では血中水銀濃度で200 µg/L (毛髪水銀濃度では50ppmに相当する) で知覚異常等神経学的な影響のリスクが5%であるとしている。

発達途中にある胎児の脳はより感受性が高いと考えられており、妊娠中の母親にほとんど症状がないにもかかわらず胎児性水俣病患者が発生した。これらの有害性はマウスやラットその他サルを用いた動物実験でも確認されている。したがって神経系に対する有害性は明らかであり、発達途中の神経系は感受性が高いことに注目すべきである。

免疫毒性は動物あるいはin vitroの実験での報告はあるものの、ヒトにおける影響について十分な知見は無い。また、生殖毒性についても動物実験で観察されたものの、ヒトでの知見は無い。腎毒性についても、腎障害の症状が見られるのは明らかな神経毒性が発現するような曝露量のときだけである。心血管系への毒性については、フィンランドの一地方における研究やヨーロッパとイスラエルの多施設共同研究でも報告されている。しかしながら、より多数の対象者での米国での研究では、冠状動脈疾患と魚介類摂取を介したメチル水銀曝露と関連を認めないと報告されている。さらに水俣病患者が発生した地域住民の調査では心疾患による死亡の増加は見られていない。結果が一致しない研究が存在することに加えて、n-3系多価不飽和脂肪酸が冠状動脈疾患のリスクを減少させるとの知見があるため、魚介類の摂取によるメチル水銀曝露の心血管系への毒性は複雑な要素を孕むことが想定され、今回のリスク評価において対象とすることは困難である。しかし、今後注目すべき影響ではあると指摘しておく必要はあろう。

(2) 用量反応評価

メチル水銀の有害性は、神経系において最もあらわれやすいことは上述の通りである。また、血液 - 脳関門だけでなく胎盤も通過し、胎児に移行する。そのため発達中の胎児の中枢神経が最も影響を受けやすいと認識されている。

近年、EPA などの主要なリスク評価において耐容摂取量を算出する際、妊娠中の母親の曝露が出生後の児に及ぼす影響を調査した疫学研究が重視されており、また算出の根拠とされるようになっている。第61回 JECFAにおいても、メチル水銀が神経系、腎臓、肝臓等

^f 体内に存在する毒物や化学物質の総量。実際に測定される場合と血液中濃度から推定される場合、また、投与量 (D)、投与間隔 (τ)、吸収率 (F)、および排泄速度定数 (K_e) から計算される場合がある。

に毒性を有することが言及された上で、神経毒性が最も鋭敏なエンドポイントであると確認されている。

したがって今回の評価においても、胎児期曝露の生後の影響についての研究を対象とすることが適切であると考ええる。そのような研究はいくつかあるが、とりわけフェロー諸島における 7 歳児を対象とした神経心理学的テストの結果は、影響の重篤さは別としてメチル水銀曝露の影響があったことを示している。研究対象者数も約 1,000 名であり、妊娠中の母親を登録したコホート調査であることから信頼性も高いと考えられる。一方、セイシェルにおける研究ではメチル水銀曝露の影響は見出されなかったが、700 名を越える対象者数を用いたコホート研究であり、信頼性の高いものであると考えられた。

上記のいずれの研究も、曝露の指標として毛髪あるいは血液中の水銀濃度を用い、経口曝露による摂取量は測定されていない。したがって耐容摂取量を算出するにあたっては代謝モデルを用いざるを得ない。

食事を通してのメチル水銀曝露は、連続的かつ比較的定常的であること、体内におけるメチル水銀が特定の臓器に偏って分布するのではないこと、体内においてメチル水銀は代謝（無機化）されにくいという理由から、JECFA あるいは EPA 等でもワンコンパートメントモデルが広く使用されている。今回の評価においても、代謝モデルとしてワンコンパートメントモデルが適当と考える。その際のパラメータセットは、より新しく評価が行われた第 61 回 JECFA のものを参考にする。

① 疫学研究について

a) フェロー諸島前向き研究

フェロー諸島前向き研究の 7 歳児コホートの結果を基に、母親の毛髪水銀濃度あるいは臍帯血水銀濃度を曝露変数として Benchmark Dose (BMD) 分析が行われた (Budtz-Jorgensen et al., 2000⁽²²⁾)。神経心理学的テストのうち臍帯血水銀濃度と統計的に有意な関連性が認められた 5 つのエンドポイントを反応変数として算出された BMD および BMDL を米国立科学アカデミー調査委員会がまとめたものを次表に示す。

臍帯血水銀濃度において、CPT reaction time が BMD および BMDL で最も低値を示した。しかし、この検査は 2 年に渡って実施され、検査結果の 1 年目と 2 年目の結果が異なったので、精度管理がより厳密に行われた 1 年目のデータのみが解析された (Grandjean et al., 1997⁽²³⁾, Budtz-Jorgensen et al., 2000⁽²²⁾)。米国立科学アカデミー調査委員会はこれを考慮して、次に低い BMD および BMDL を示した Boston Naming Test を選択するのが適切であると判断した (NRC, 2000⁽⁶⁾)。

この調査では臍帯血水銀濃度が測定されており、胎児の量反応関係解析の際の曝露指標としてより優れたものと考えられている。しかし、セイシエルの調査では妊娠中の母親の

毛髪水銀濃度が曝露指標であった。後述のように、数少ない貴重な疫学研究の成果を利用してリスク評価を行うためには、セイシエルの調査も含めた方が良いと考えられるので、二つの研究で共通している妊娠中の母親の毛髪水銀濃度を曝露指標とすることが適切であると考えた。妊娠中の母親の毛髪水銀濃度では、最も低い BMD および BMDL を示したのは、Boston Naming Test であり、それぞれ 15 および 10ppm であった。ここでは BMD の 95%信頼下限である BMDL の 10ppm を耐容摂取量算出の出発点のひとつとするのが適切と判断した。

表：フェロー諸島前向き研究におけるエンドポイントの BMD の算出

エンドポイント	臍帯血水銀濃度 (ppb)		母親毛髪水銀濃度 (ppm)	
	BMD	BMDL	BMD	BMDL
運動機能；Finger Tapping Test	140	79	20	12
注意；CPT reaction time	72	46	17	10
視覚空間；Bender Gestalt Test	242	104	28	15
言語；Boston Naming Test	85	58	15	10
言語記憶；California Verbal Learning Test	246	103	27	14

CPT :continuous performance test

BMD :benchmark dose

BMDL:benchmark dose の 95%信頼下限値

非曝露対象の中でも 5%の異常な反応があると仮定し、さらに 5%のリスク（BMR=0.05）をもたらず曝露量として BMD が算出された。

b) セイシエル小児発達研究（コホート調査）

セイシエル小児発達研究の結果、6.5、19、29 ヶ月児においていずれも神経、認知、行動へのメチル水銀曝露の影響は見出されなかった。66 ヶ月児および 9 歳児では、母親の毛髪水銀濃度が 12ppm 以上の高い曝露の群においてもメチル水銀曝露の影響が認められなかった。

したがって 12ppm を NOAEL に相当する値とする。

c) ニュージーランド疫学研究

4 歳児の研究においては、74 人が DDST の対象とされ、実際に施行されたのが毛髪水銀濃度の高い（6 ppm 以上）母親から生まれた児 38 人で、対照群の 36 人と比較された。この調査は、データ数が少なく、行われた検査もスクリーニング的なテストであった。

さらに、6 歳時に毛髪水銀濃度の高い母親から生まれた児ひとりについて 3 人の対照（①

妊娠中の母親の毛髪水銀濃度が 3~6ppm、②妊娠中の母親の毛髪水銀濃度が 3ppm 以下で、週に 3 回を越えて魚を頻繁に食べる者、③3ppm 以下で魚の喫食頻度の低い者) を割り当てた 57 組を対象に Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised、Test of Language Development、McCarthy Scales of Children's Abilities 等の調査を行った。

メチル水銀曝露の影響は、社会階層や民族等の交絡因子の寄与より小さかった (Kjellstrom et al., 1986⁽⁸⁾ , Kjellstrom et al., 1989⁽⁹⁾)。また、コホートの中で最も高い毛髪水銀濃度 (86mg/kg) を示した母親から出生した小児のデータがあるが、これは次に高い毛髪水銀濃度 (20mg/kg) の 4 倍以上である。このデータを除いた回帰分析では統計的に有意であったが、このデータを含めると有意ではなかった。データが不安定であるため、ニュージーランド疫学研究の結果を用いることが適当であるとは言い難い。

② 代謝モデル

上記の研究では、摂取（経口曝露）量は測定されておらず、耐容摂取量の算出には代謝モデルを用いる。代謝モデルとしては JECFA あるいは EPA 等の評価でも使用されたワンコンパートメントモデルとする。その際のパラメータセットは、日本人の体格を考慮して体重は異なる値を用いるが、その他のパラメータは、より新しく評価が行われた第 61 回 JECFA のものを使用する。

以下の式により、定常状態において血中水銀濃度 C ($\mu\text{g/l}$) となる一日当たりのメチル水銀摂取量 d ($\mu\text{g/kg}$ 体重/日) を算出する。

母親の一日当たりのメチル水銀摂取量 d ($\mu\text{g/kg}$ 体重/日)

$$d = (C \times b \times V) / (A \times f \times bw)$$

ここで、各パラメータは JECFA (第 61 回) と同様、下記の通りとする。JECFA の体重 65kg は妊婦であっても日本人女性としては大きい値と考えられるので、妊娠後期の平均的な値をとって 60kg とした。

b = 排出定数 (0.014)

bw = 体重 (60kg)

V = 60kg の女性の血液量、(0.09×60 liters)

A = 摂取したうち吸収される水銀の割合 (0.95)

f = 吸収された水銀の総量のうち血液に入る割合 (0.05)

排出定数は、血液の生物学的半減期 ($T_{1/2}$) から算出され、 $b=0.693 \div T_{1/2}$ である。

③ 不確実性

実験や調査はいかに精緻に計画され正確に実行されたとしても、常に不確実性を内包す

ることから、この健康影響評価においても不確実性を考慮する必要がある。通常のリスク評価では、動物実験の結果を外挿することが多いが、その場合動物種差に 10、さらに LOAEL から NOAEL が推定される場合に 10、ヒト集団における個体差に 10 の不確実係数が適用される。その他、実験・調査の信頼性、影響の重大性等の要因に対してもそれぞれ、最大 10 に及ぶ不確実係数が適用される。

上述の疫学研究はいずれも最も感受性が高いと考えられている胎児期曝露の研究であり、最も鋭敏な中枢神経系への影響を様々な検査法で検討したものである。対象者もそれぞれ 700 から 1,000 に近い数であり、ヒトの研究としては十分な数と考えられる。さらにフェローとセイシェルとは、民族的な違い、文化的背景や自然環境等が大きく異なっている。しかし、この二つの地域の研究で得られた BMDL と NOAEL に相当する値は、比較可能な母親の毛髪水銀濃度では、それぞれ 10ppm と 12ppm である。BMDL は NOAEL に近いと考えられている。したがって、これらのデータが内包する不確実性は小さいと考えられる。またヒトのデータを用いたリスク評価においては、動物種差に対する不確実係数を適用する必要はない。また LOAEL から NOAEL への推定等に対する不確実係数を適用する必要もない。しかしながら、生体におけるバラツキを考慮すると以下のような不確実性が考えられる。

- ・毛髪水銀濃度から血中水銀濃度を推定するために、毛髪水銀濃度：血中水銀濃度の比、250 が、これまでの JECFA などによるリスク評価の際に用いられている。この比は、調査ごとの集団の平均値としては 140～370 の範囲内にあり、個人のデータでは 137～585 の範囲にある。したがって、250 を用いて毛髪水銀濃度から推定した血中水銀濃度の推定値は、平均値の変動の範囲から考えれば実際の血中水銀濃度の値の 0.68 倍 (250/370) から 1.79 倍 (250/140)、個人の値としては 0.43 倍 (250/585) から 1.82 倍 (250/137) となる可能性がある。

- ・報告されている生物学的半減期は、ボランティアが放射性メチル水銀を摂取した実験で、全身では 70 日程度であり、血液のコンパートメントでは 50 日とされ、その排泄係数は 0.014 となる (Miettinen, 1971⁽²⁴⁾)。実際に魚を摂取して求めた排泄係数もほぼ同様の値で、0.0099 から 0.0165 であった (Sherlock et al. 1984)。イラクの中毒事件で毛髪中の水銀濃度の変動から見た生物学的半減期では、二つのピークを持つ分布 (bimodal) を示し、低い値を取る群では平均 65 日 (排泄係数にすると 0.0107)、高い値を取る群では平均 119 日 (排泄係数にすると 0.0058) で最高値は 189 日という報告もある (Al-Shahristani and Shihab, 1974⁽²⁵⁾)。この最高値は外れ値であると考えられている。したがって生物学的半減期の長期化 (すなわち排出定数 b を小さく) する方向への変動は、毛髪中の水銀濃度の変動から見た生物学的半減期が全身の半減期を表すと考えると平均値では 1.70 倍 (119/70)、血液のコンパートメントを表すとすれば、2.38 倍 (119/50) となる可能性がある。

④ 耐容摂取量の設定

フェロー諸島前向き研究（コホート調査）においては、胎児期のメチル水銀曝露といくつかの神経行動学、神経心理学上のエンドポイントの間に統計学的に有意な関連が認められた。一方、セイシェル小児発達研究においては、胎児期のメチル水銀曝露と小児の神経、認知、行動への影響は見出されなかった。

両者の研究の相違点は、

- ・曝露パターン（フェロー諸島では、比較的水銀濃度の高い鯨を散発的に摂取、セイシェル諸島では水銀濃度の低い魚を頻繁に摂取。）
- ・用いられた神経発達に関する影響指標（フェロー諸島では、機能のドメインに特異的な検査。セイシェル諸島では包括的な検査。）
- ・ポリ塩化ビフェニール（PCB）の曝露（フェロー諸島あり。セイシェル諸島なし。）
- ・人種（フェロー諸島は白人。セイシェル諸島はアフリカ系。）

と整理される（NRC⁽⁶⁾）。

日本人集団を考慮した場合、特に曝露パターン（および PCB の曝露）の観点から、セイシェル諸島の集団の方が、日本人集団に近いものと考えられる。しかしながら、有意な関連を認めた研究結果を無視はし得ない。そこで、フェロー諸島前向き研究における神経行動学的エンドポイントの一つ Boston Naming Test での母親の毛髪水銀濃度の BMDL と、セイシェル小児発達研究の NOAEL を考慮し、両者の毛髪水銀濃度 10 ppm と 12ppm の平均値である 11ppm を用いて母親の一日当たりの水銀摂取量 d を算出する。この二つの研究結果から平均値を算出する方法は、JECFA（2003）の評価でも採用されている。（但しこの時には Boston Naming Test の母親の毛髪水銀濃度の BMDL を別な方法で 12ppm と算出した。）

母親の毛髪水銀濃度 11ppm から血中水銀濃度を $44 \mu\text{g/l}$ と算出する。さらに、母親の一日当たりのメチル水銀摂取量 $d \mu\text{g/kg}$ 体重/日を算出する。

$$d = (C \times b \times V) / (A \times f \times bw) = 1.167 \mu\text{g/kg 体重/日}$$

b = 排出定数 (0.014)

bw = 体重 (60kg)

V = 60kgの女性の血液量、(0.09×60 liters)

A = 摂取したうち吸収される水銀の割合 (0.95)

f = 吸収された水銀の総量のうち血液に入る割合 (0.05)

さらに、 $d = 1.17 \mu\text{g/kg}$ 体重/日に、母親の毛髪水銀濃度から血中水銀濃度に換算する時の変動の幅とともに、排出係数（つまり生物学的半減期）の変動の幅を考慮する必要がある。上述のように、毛髪水銀濃度：血中水銀濃度の変動幅を最大で2とすると、毛髪水銀濃度から推定した血中水銀濃度は1/2となり摂取量も半分になる。生物学的半減期の変動幅も最大で2とすると排泄係数は1/2になり、さらに摂取量を半減しなければならない。したが

って $d = 1.17 \mu\text{g/kg体重/日}$ を4で除した、 $0.29 \mu\text{g/kg体重/日}$ が不確実性を考慮して安全側にたった摂取量となる。よって、週間耐容摂取量（TWI）は $2.0 \mu\text{g/kg体重/週}$ （メチル水銀として）となる。

ここでは、ヒトを対象とした疫学研究のデータを用いたリスク評価を行うことができたので、動物実験の結果から外挿する場合に比べると、データの不確実性は小さいと考えられる。疫学研究の対象は、最も感受性が高い胎児期に曝露を受けた児童であり、影響のエンドポイントも、最も鋭敏な神経行動学的、神経心理学的、あるいは神経生理学的な多種類の検査により検討がなされた。調査対象地のセイシェルとフェローでは、民族的背景、食生活、言語を含む文化的環境や自然環境等大きく異なっているが、それぞれのNOAELに相当する値とBMDLは、大きくは異ならなかった。したがって委員会としては、大規模なコホート調査が数少ない中、二つの研究結果に基づきリスク評価をおこなった。

フェローの調査では、胎児により近く量反応関係解析の際の曝露指標として優れたものと考えられている臍帯水銀濃度も測定されていた。しかし、セイシェルの調査では妊娠中の母親の毛髪水銀濃度が曝露指標であった。数少ない貴重な疫学研究の成果を利用してリスク評価を行うためには、二つの研究で共通している妊娠中の母親の毛髪水銀濃度を曝露指標とした。

さらに、臍帯血が曝露指標としてより優れたものだとしても、耐容摂取量を算出するためには臍帯血と母親の血液中の水銀濃度を換算する必要がある。そのためのデータは、充分とは言えず、また、変動の幅の大きいものであり、代表的な値や変動の幅の見積もりが困難であると考えられた。ワンコンパートメントモデルでなく、胎児を別コンパートメントとしたより精緻なモデルを構築して算出することも論理的には考えられたが、そのようなモデルを構築するためのデータはこれまでほとんど見あたらない。したがって委員会は、毛髪水銀濃度から血中水銀濃度に換算することを選択した。

今回のリスク評価では、フェローの調査ではBMDの95%信頼区間の低い方の値であるBMDLを採用し、セイシェルの調査では、高い曝露群（母親の毛髪中水銀濃度が12ppmを越える群）の最低値である12ppmを採用するという安全サイドに立った判断をした。

不確実係数の採択にあたっては、採用したモデルの性質上、代謝の個体差（Toxicokinetic variability）は大きな影響を持つため、委員会は、毛髪と母体血の水銀濃度の比および生物学的半減期の変動の幅を不確実係数とした。このことは、翻って考えると、毛髪水銀濃度で表現した曝露指標に対する感受性の差や、同じ摂取量に対する定常状態における血中濃度の差、ひいては観察の仕方ではやはり感受性の差を説明する要因と考えられる。

（3）日本人の水銀曝露量

日本人の食品からの水銀（総水銀）の摂取量は、厚生労働省のトータルダイエット調査

によると、2003年において $8.1\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ （体重 50kg で $1.1\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週）、このうち84%が魚介類からの摂取とされている。1994年から2003年の過去10年の平均は、 $8.4\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ （ $1.2\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週）と報告されている（図2）。メチル水銀値は総水銀値よりも低いので、メチル水銀の摂取量はより小さい値となり、ここで求められた耐容週間摂取量 $2.0\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週より小さい。但し、これは平均値の比較であり、実際の摂取量の変動幅のデータは無い。

全国各地で毛髪を採取し総水銀を分析した報告（Yasutake et al., 2004⁽²⁶⁾）では、女性の毛髪水銀濃度の幾何平均は 1.37ppm である。さらに詳細に15-49歳の女性の毛髪水銀濃度の分布を見ると、 1ppm 以下の人が集団の26.3%を占め、 2ppm 以下は77.8%、 5ppm 以下は98.3%、 10ppm 以下では99.9%である。このことはほとんどすべての人々が耐容週間摂取量の算出の出発点となったBMDLとNOAELに相当する値の平均値 11ppm より低値であることを示している。

（4）ハイリスクグループについて

メチル水銀の重大な影響が発達中の中枢神経系に関わるものであり、胎児期の曝露が最も感受性が高いとの科学的知見に基づき、諸外国では、妊婦あるいは妊娠の可能性のある方を摂食指導の対象者としていることについて共通であるが、それ以外の対象者を含めるべきか否かについては各国により異なっている。我が国においては、ハイリスクグループを感受性が高く曝露も高い集団として評価するのが適切と考えた。

① 胎児について

メチル水銀は、血液 - 脳関門だけではなく、胎盤も通過して胎児に移行することから、発達中の胎児の中枢神経が最も影響を受けやすいと認識されている。

また、ラットにおける胎仔期から出生時までの脳中水銀濃度は、母親に比べて約1.5～2倍高い濃度になること、ヒトにおける妊娠中の母親の赤血球水銀濃度に比べ、臍帯血の赤血球の水銀濃度は平均で1.4倍高いこと、全血のメチル水銀濃度比も1.9と言う報告もある（Ask et al., 2002⁽²⁷⁾）ことから、胎児の水銀曝露は特に高いことが考えられる。

② 乳児について

実験動物における知見として、新生仔ラットとサルでは胆汁中にメチル水銀を排出する機能が限られていることが知られている。このため、新生仔は成熟動物に比べてメチル水銀の排泄に時間を要する。また、授乳期における乳児の腸内の細菌叢も脱メチル化機能が低いことが考えられる。ラット等の実験動物では出生時の成熟段階がヒトに比べて遅れていると考えられているが、それでもなおその知見がヒトに当てはまると仮定した場合には、ヒト新生仔はメチル水銀の曝露のリスクが高い可能性が考えられる。

母乳が乳児の主要な曝露源になると考えられるが、ヒトの母乳に含まれる総水銀の16%

がメチル水銀であるとの報告がある。一方、イラクにおける中毒事例では、高濃度のメチル水銀に曝露された女性の場合には、母乳中の水銀の 60%がメチル水銀の形態であるとされている。母親が摂取する水銀の量が第 61 回 JECFA 以前に設定された暫定的耐容摂取量 ($3.3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週) 以下であれば、母乳を介して乳児が摂取する水銀量は、 $0.56 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週となり、第 61 回 JECFA の妊婦を対象とした暫定的耐容摂取量を十分下回る。

また、ラットにおいては、出生後の脳内水銀濃度が妊娠後期の濃度の約 10 分の 1 に減少すること、授乳による乳仔の曝露は最小であったこと、ヒトにおける乳児の赤血球の水銀濃度は減少し、出生後 3 ヶ月の乳児では出産時の臍帯血赤血球中水銀濃度の 0.54 倍となったことから、授乳中の乳児のメチル水銀曝露は胎児期に比較して減少すると考えられる。

③ 小児について

メチル水銀の小児への影響に関する調査は非常に少ない。ほとんどの情報は、水俣、新潟、イラク等の中毒事件に基づくものであり、これらのすべては曝露量が非常に高く、またイラクにおいては急性曝露であった。乳児以外の小児を摂食指導の対象者としている国もあるが、具体的な根拠は示されていない。また、成人や子供については、現段階ではメチル水銀による健康への悪影響が一般に懸念されるようなデータもない。英国 COT では、子供の場合も成人と同様の効率でメチル水銀が排泄されること、子供が直接的に曝露した場合は脳への障害は成人の場合と類似していること、セイシェル疫学研究において、生後にメチル水銀を曝露した子供は出生前にも曝露していて事情が複雑であるが、この研究では、子供の神経系の発達にメチル水銀に関連の有害影響も証明することはできなかったとしている。

これらの知見から、胎児はメチル水銀の曝露に最も影響を受けやすいと考えられ、胎児をハイリスクグループとするのが適切であると判断された。

一方、乳児および小児については、現時点で得られている知見から、乳児では曝露量が低下することから、小児は成人と同様にメチル水銀が排泄され、脳への作用も成人の場合と類似している。したがって、ハイリスクグループは胎児と考えることが妥当と判断された。

8. 結論

(1) ハイリスクグループ

胎児

(2) 耐容週間摂取量

2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週（メチル水銀として）

根拠

フェロー諸島前向き研究とセイシェル小児発達研究の二つの疫学研究から、前者の BMDL と後者の NOAEL を考慮し、両者の毛髪水銀濃度 10ppm と 12ppm の平均値である 11ppm から、ワンコンパートメントモデルを用いて算出された、妊婦の一日当たりのメチル水銀摂取量を根拠とした。この際、不確実性（毛髪水銀と血中水銀の濃度比および排泄係数の個体差）を考慮して、不確実係数 4 を適用した。

対象集団

ハイリスクグループを胎児としたことから、妊娠している方もしくは妊娠している可能性のある方が対象となる。

9. まとめと今後の課題

今回のリスク評価では、ヒトのコホート研究のデータを用いた。研究対象は、最も感受性が高い胎児期に曝露を受けた児童であり、エンドポイントも、最も鋭敏な神経行動学的、神経心理学的、あるいは神経生理学的な多種類の検査により検討がなされた。

対象地域のセイシェルとフェローでは、民族的背景、食生活、言語を含む文化的環境や自然環境等大きく異なっているが、それぞれの NOAEL に相当する値と BMDL は、大きくは異ならなかった。したがって、データの不確実性は小さいと考えられ、委員会は、二つの研究結果に基づきリスク評価し、モデル構築に伴う不確実係数を考慮して耐容週間摂取量を算出した。

このリスク評価では、考慮されていないことがいくつかある。とりわけ栄養素も含めた食品中の他の成分の交絡作用については、十分に評価されたとは言い難い。それは、これまでそのような視点からの研究がほとんどなされていなかったことが主な理由である。PCB を代表とする様々な神経系への影響を持ち得る食品中の汚染物質とその複合曝露に伴う影響については、現在、行われている研究も含め、検討に耐えうる知見が集積した時点で、リスク評価を行う必要がある。

毛髪水銀濃度がパーマメントをかけることによって減少することも報告されているが、考慮しなかった。それは、二つのコホート研究において対象となった妊婦がパーマメントをかけていたか否かは明らかにされておらず、解析でも考慮されていなかったことから、不確実性に取り込むことが不可能であったからである。さらに、毛髪水銀濃度が低下する

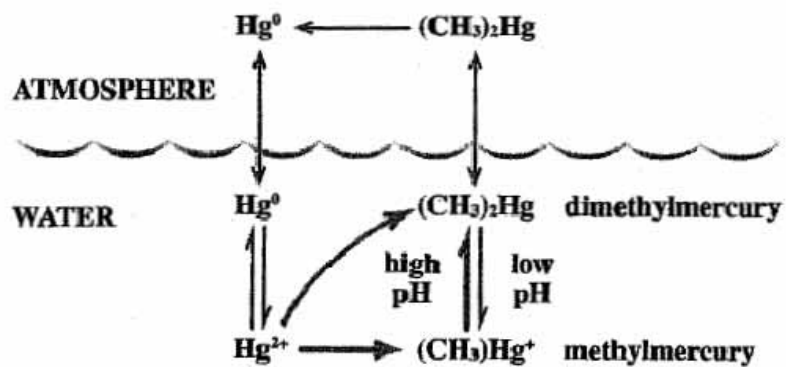
ことは、血中水銀濃度の推定値を低く見積もることになり、より安全サイドにたった評価を行っていることになるからである。加えて毛髪と母体血の水銀濃度の比の変動の要因のひとつである可能性もある。

近年、成人におけるメチル水銀曝露が冠動脈疾患や動脈硬化のリスクファクターであるとの研究結果が報告されているが、否定的な報告もあり、今後のさらなる研究が必要である。したがって、このリスク評価においては考慮しなかった。今後のこの方面の研究がより推進され、その成果によってはあらためて評価の対象とする必要もあるかもしれない。

メチル水銀曝露の殆どがそれを含む魚の摂食によることは明らかであるが、その一方で n-3 系多価不飽和脂肪酸をはじめとする魚の摂食による栄養学的なメリットがあることを忘れてはならない。つまり、メチル水銀濃度が高い魚を多量に食べることを避けることで、魚食のメリットとメチル水銀摂取量の低減を両立することができる。なお、魚種毎のメチル水銀含有量については、平成 16 年 8 月 17 日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品部会資料（薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾）等にて公表している。今後は、魚食の栄養学的なメリットに関する研究や、魚を含む食品によって摂取されるメチル水銀の影響発現の交絡因子の研究が必要である。さらに魚の含有する水銀量についての詳細で十分なサンプル数に基づくデータベースの構築も必要であろう。それだけではなく、国民の十分な理解を得られるようなリスクコミュニケーションが必要なことは言うまでもない。

表1 水銀とその化合物

金属水銀 (Metalic mercury) (単体の水銀、水銀蒸気) (Elemental mercury, Mercury vapor)	Hg^0
無機水銀化合物 (Inorganic mercury compounds)	1価 mercurous mercury ; Hg^+ 2価 mercuric mercury ; Hg^{++}
有機水銀化合物 (Organic mercury compounds)	アルキル水銀 Alkyl mercury フェニル水銀 Phenyl mercury 等



Heavy arrows: biomethylation processes

図-1 環境中での水銀の動態

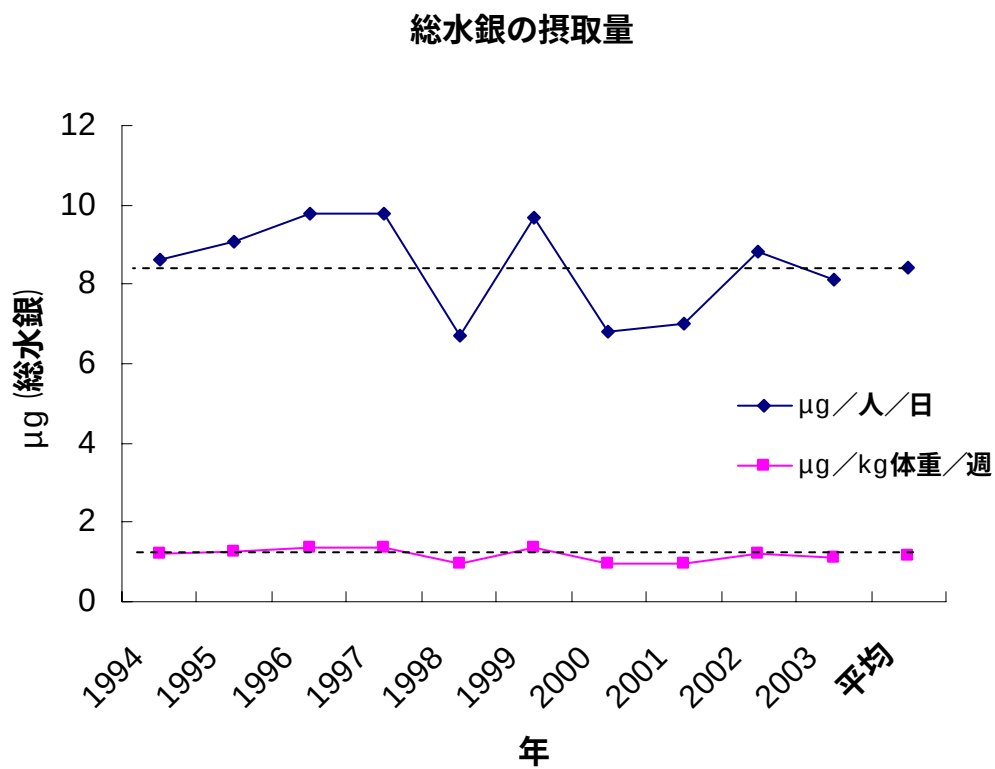


図2 総水銀の摂取量の推移（日本）

表2. メチル水銀の主要な疫学的研究の概要

	研究名称	研究内容の概要					
		コホートの規模	バイオマーカー	水銀濃度	評価時の年齢	評価対象児童数	備考
1	フェロー諸島前向き研究	1,023	母親毛髪水銀濃度	平均値4.5ppm	1歳	583	胎児期のメチル水銀曝露といくつかの神経生理学、神経心理学上のエンドポイントの間に統計的に有意な関連が見られた。詳細は別添1参照。
			臍帯血水銀濃度	平均値24.2ppm	7歳	923	
					14歳	883	
2	セイシェル小児発達研究 予備調査	804	母親毛髪水銀濃度	中央値6.6ppm	5～109週	789	予備調査では、有意な水銀の影響がみられたが明確でなかった。本調査では、6.5、19、29、66ヶ月、9歳時の神経発達検査において、小児の神経、認知、行動へのメチル水銀曝露の影響は見出されなかった。詳細は別添2参照。
					66ヶ月	217	
	セイシェル小児発達研究 本調査	779	母親毛髪水銀濃度	中央値5.9ppm	6.5ヶ月	712-737	
					19ヶ月	738	
					29ヶ月	736	
					66ヶ月	711	
					108ヶ月(9歳)	643	
3	ニュージーランド	10,930(スクリーニング対象) うち935(高頻度魚摂食者) うち73(毛髪水銀濃度6ppm以上)	母親毛髪水銀濃度	高濃度グループの平均値8.3ppm (高濃度グループとは6ppm以上) 分析値の範囲 6-86ppm (10ppmより大きいのは16サンプル)	4歳	74; うち38(高濃度水銀グループ) うち36(低濃度水銀グループ)	4歳時を対象に神経発達検査を行ったところ、異常もしくはそれが疑わしい結果が、対照群で17%に対して高濃度水銀群で50%であり、その差は統計的に有意であった。その後、6～7歳時に57組の子供を対象に神経発達検査を行ったところ、3つの対照群と比較された結果は、平均毛髪水銀濃度13～15ppmで検査成績の低下と関連したが、メチル水銀曝露の寄与は小さく、子供の民族的な背景が大きかった。
					6歳	237; うち57(高濃度水銀グループ)	

表3. メチル水銀に関する国内外のリスク評価手法

評価実施機関 (評価実施年)	曝露指標 (主な研究)	閾値		間値から摂取量への換算方法又は考え方	摂取量(dose) ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	不確実係数 (UF)	TWI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週)	備 考
		LOAEL	NOAEL/BMDL					
1	第16回 JECFA (1972)	明確な記載なし。 (水俣病の発症等(※1))	血中水銀濃度 $200\mu\text{g}/\text{L}$	Birkeの式 赤血球中濃度(mg/L) $=1.4\times(\text{水銀の一日摂取量}\text{mg}/\text{人}/\text{日})+0.003$ (赤血球中濃度は血中水銀濃度の2倍血液中の水銀含量は赤血球と血漿の存在比がメチル水銀で10:1)	0.3 ($\text{mg}/\text{人}/\text{日}$)	10	$0.3\text{mg}/\text{人}/\text{日}\times 7\text{日}/\text{週}\div 10$ (不確実係数) $=0.2\text{mg}/\text{人}/\text{週}$ $\text{TWI}=0.2\text{mg}/\text{人}/\text{週}\div 60\text{kg}/\text{人}$ $=3.3\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週	第16回 JECFA(15) (p15-16) 喜多村ら 1976(28) (p368-369)
		毛髪水銀濃度; $50\text{mg}/\text{kg}$ hair		Kojimaらの式 毛髪水銀濃度 $=150\times(\text{メチル水銀の一日摂取量}\text{mg}/\text{人}/\text{日})+1.16$	0.3 ($\text{mg}/\text{人}/\text{日}$)			
2	厚生労働省 (1973)	水俣病の発症。 (水俣病についての臨床疫学的研究調査)	一日水銀摂取量 $0.25\text{mg}/\text{人}/\text{日}$	考え方 ①第16回JECFAの評価で算出された $0.2\text{mg}/\text{人}/\text{週}$ を日本人の平均体重 50kg として計算すると $0.17\text{mg}/\text{人}/\text{週}$ ②水俣病についての研究結果一日摂取量 $0.25\text{mg}/\text{人}/\text{日}$ が最低発症量と 推定、その10分の1である $0.025\text{mg}/\text{人}/\text{日}$ が無作用レベルと推定、これは、 $0.175\text{mg}/\text{人}/\text{週}$ となる。 ③サルにおける実験の結果、2年間の $30\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の投与で発症が見られ ないことから、50倍の安全率をとり、成人(50kg)に換算すると $30\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を摂取許容量とみることができる。これは、 $0.21\text{mg}/\text{kg}/\text{週}$ 。	0.25 ($\text{mg}/\text{人}/\text{日}$)	10	$(0.17\text{mg}/\text{人}/\text{週})$	薬事・食品衛 生審議会(14) (p5)
			サルにおける2年間の投与試 験 $30\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$		1.5 ($\text{mg}/\text{人}/\text{日}$)	50		
3	第22回 JECFA (1978)	従前の評価を維持。					3.3	第22回 JECFA(16) (p26)
4	第33回 JECFA (1988)	従前の評価を維持 (妊婦と授乳中の母親へのより大きなリスク の懸念を指摘)					3.3	第33回 JECFA(17) (p33)
5	第53回 JECFA (1999)	従前の評価を維持 (セイシェルとフェローにおける研究結果を検討するも、相反する結果が得られているため リスク評価できず、さらなる研究結果が得ら れる2002年に再評価を行うこととした)。					3.3	第53回 JECFA(18) (p93)
6	第61回 JECFA (2003)	胎児期曝露に伴う子供の神経発達への影響 (セイシェル小児発達研究 ／フェロー諸島前向き研究ホート調査)	母親の毛髪水銀濃度; $14\text{mg}/\text{kg}$ maternal hair (セイシェル小児発達研 究のNOAELである母親 毛髪水銀濃度 $15.3\text{mg}/\text{kg}$ と フェロー諸島前向き 研究のBMDLから得られ た母親毛髪水銀濃度 $12\text{mg}/\text{kg}$ の平均値を閾 値とした。)	ワンコンパートメントモデル注 一日あたりのメチル水銀の摂取量 (mg/kg 体重/日) $= (C\times b\times V) / (A\times f\times bw)$ $C=56\mu\text{g}/\text{L}$, $b=0.014\text{day}^{-1}$, $V=5.85\text{L}$, $A=0.95$, $f=0.05$, $bw=65$ 毛髪/血中濃度換算係数250で毛髪水銀濃度	1.5	6.4	1.6	第61回(2) (p20-22)
7	EPA (2001)	胎児期曝露に伴う子供の神経発達への影響 (フェローコホート調査)	臍帯血水銀濃度; $46\sim 79\text{mg}/\text{kg}$ cord	ワンコンパートメントモデル 一日あたりのメチル水銀の摂取量 (mg/kg 体重/日) $= (C\times b\times V) / (A\times f\times bw)$ $C=46\sim 79\mu\text{g}/\text{L}$, $b=0.014\text{day}^{-1}$, $V=5.85\text{L}$, $A=0.95$, $f=0.05$, $bw=67$	$0.857\sim 1.472$	10	$0.7(0.1\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	EPA(19) (p7)
8	ATSDR(1999)	胎児期曝露に伴う子供の神経発達への影響 (セイシェルコホート調査)	母親の毛髪水銀濃度; $15.3\text{mg}/\text{kg}$ maternal hair	ワンコンパートメントモデル 一日あたりのメチル水銀の摂取量 (mg/kg 体重/日) $= (C\times b\times V) / (A\times f\times bw)$ $C=61.2\mu\text{g}/\text{L}$, $b=0.014\text{day}^{-1}$, $V=4.2\text{L}$, $A=0.95$, $f=0.05$, $bw=60$	1.3	4.5	2.0	NRC(6) (APPENDIX A14)
9	COT(2004)	61回JECFA評価支持 胎児期曝露に伴う子供の神経発達への影響 (セイシェル／フェローコホート調査)					(非発達毒性以外の保護) 3.3 (胎児の神経発達の影響の保護) 1.6	薬事・食品衛 生審議会(1) (p71)
10	FSANZ (2004)	61回JECFA評価支持 胎児期曝露に伴う子供の神経発達への影響 (セイシェル／フェローコホート調査)					(一般集団の保護) 3.3 (胎児の保護) 1.6	薬事・食品衛 生審議会(1) (p117)

(注) ワンコンパートメントモデルのパラメーター

C 血中水銀濃度 ($\mu\text{g}/\text{L}$)
b 排出定数 (day^{-1})
V 血液量
A 体内吸収率 (0.95)
f 吸収後の血中分布率 (0.05)
bw 体重

※1 資料75 喜多村ら(1976)、水銀 P368-369、講談社サイエンティフィック

表4 第61回 JECFA で用いられた曝露指標（バイオマーカー）と摂取量との関係

(1) 母親の毛髪水銀濃度(H) ↓ 毛髪濃度H (サンプリングデータ)	
(2) 母親の血中水銀濃度(C) ↓ 平均 (毛髪濃度：血中濃度) = 140~370 : 1 個人 (毛髪濃度：血中濃度) = 137~585 : 1 ➤ $C = (1/R)H \dots \dots \dots (1)$ ● JECFA ◆ 毛髪濃度：血中濃度 = 250 : 1 ⇒ $(1/R) = 1/250$ ◆ Composite NOEL (BMDL) H=14 (mg/kg maternal hair) $\dots \dots \dots (2)$ $C_{(NOEL/BMDL)} = 0.056$ (mg/L) ((1)、(2) より)	
(3) 母親の水銀摂取量(1日) (D) ➤ Under the assumption of steady state ● $d = \frac{C \times b \times V}{W \times A \times F} \dots \dots \dots (3)$ ● $d = \frac{(1/R) H \times b \times V}{W \times A \times F} \dots \dots \dots (4)$	
	JECFA で用いた係数
C: 血中メチル水銀濃度 (μg/liters) b: 排出率 (day⁻¹) V: 血液量 (liters) W: 体重 (kg) A: 摂食されたうちの体内に吸収される率 F: 吸収されたうちの血液に分配される率 R: 毛髪濃度から血中濃度換算率	C: 56 (μg/liters) b: 0.014 (day⁻¹) V: 0.09×65 (liters) W: 65 (kg) A: 0.95 F: 0.05 R: 250 d = 1.485 = 1.5(μg/kg 体重/日)

魚介類等に含まれるメチル水銀について

(1) メチル水銀の主要な疫学研究

① フェロー諸島前向き研究（コホート調査）

(a) 結果概要

1986年3月1日～1987年12月末の間に出生した児と母親1,023組（この時期の出生総数の全体の75.1%）をコホートとして登録し、7歳及び14歳時に神経行動発達検査が行われた。胎児期のメチル水銀曝露といくつかの神経行動学、神経心理学上のエンドポイントの間に統計的に有意な関連が見られた。

(b) 背景

➤ （歴史・文化・人種）

フェロー諸島は、北大西洋のノルウェーとアイスランドのほぼ真中、デンマークとアイスランドを結ぶ線上の北緯62度に位置する18群島からなるデンマーク自治領であり、フェロー諸島の人口は約47,000人で、首府トーシャンには約19,000人が住んでいる。文化（言語）に関して、フェロー諸島は、中世以後20世紀初めにかけて大陸から孤立していた。このため、長年にわたって、独自の文化を築いてきた。とりわけ言語は、アイスランドと同じように古い北欧語の特徴を残している（フェロー語）。フェロー諸島の捕鯨は、国際捕鯨委員会から捕鯨を認められている共同体レベルでの非商業的行為である。長年にわたるゴンドウクジラの平均年間捕獲量は850頭である。ゴンドウクジラの肉や脂身は、冷蔵庫で保存されたり、伝統的な塩漬けにして野外で乾したり、調理される。1990年前半のフェロー諸島で採れたゴンドウクジラに含まれる平均水銀濃度は、 $3.3\mu\text{g/g}$ （このうち約半分がメチル水銀）、鱈で $0.07\mu\text{g/g}$ （大半がメチル水銀）であった。この調査より、成人の鯨肉の平均摂取量は12g/日、魚肉は72g/日であり、平均水銀摂取量は約 $36\mu\text{g/日}$ と推定された。また、鯨の脂身はPCBの主要な摂取源となっていた。

➤ （調査地区の選択理由）

①病院制度や社会保障制度等が北欧社会と同じである（研究集団の一般化が容易）、②フェロー諸島とデンマークとの物理的距離があり、人の出入りが比較的少ない（コホート集団の追跡が容易）、③鯨を食べない人とともに鯨摂食による高濃度メチル水銀曝露者が存在する（メチル水銀のレンジが広範）、④島民が共通の言語（フェロー語）を使用している（言語依存性の検査が実施可能）等による（村田ら、2004⁽¹⁾）。

➤ **（調査実施に至る経緯）**

1980年代半ばにフェロー諸島でメチル水銀に関する予備調査が行われた。小漁村に住む妊娠可能な女性（20～50歳）53名の血中水銀濃度の中央値は12.1（範囲2.6～50.1） $\mu\text{g/L}$ であり、デンマーク本土女性の中央値1.6 $\mu\text{g/L}$ の8倍であった（Grandjean et al.,1992⁽²⁾, 村田ら 2004⁽¹⁾）。このため、本格的なメチル水銀に関する調査が1986年3月1日から1987年12月末までOdense大学環境医学教室のGrandjean教授とフェロー諸島のWeihe病院部長を中心として行われた。

➤ **（調査実施機関）**

- ✓ オデンセ大学環境医学教室（Department of Environmental Medicine, Institute of Community Health, Odense University, Odense Denmark; 後に、南デンマーク大学）
- ✓ フェロー病院機構職業・公衆衛生部（Clinic of Occupational Health and Public Health, The Faroese Hospital System, Torshavan, Faroe Island）
- ✓ 国際共同研究：ボストン大学（Boston University）、ハーバード公衆衛生大学院（Harvard School of Public Health）、米国環境保護庁（US Environmental Protection Agency）、エモリー大学（Emory University）、コペンハーゲン大学（University of Copenhagen）、東京大学、帝京大学、秋田大学、米国疾病管理予防センター（US Center For Disease Control and Prevention ）
- ✓ スポンサー：デンマーク医学研究委員会（Danish Medical Research Council）、デンマーク健康財団（Danish Health Foundation）、Hojaard Foundation、Vestnorden Foundation、デンマーク環境保護庁（Danish Agency for Environmental Protection）、米国環境健康科学研究所（US National Institute of Environmental Health Science）、European Commission、国連大学（1994）、日産科学振興財団（2002-2003）

(c) 曝露源

フェロー諸島におけるメチル水銀の曝露源としては、ゴンドウクジラ（Pilot Whale）と魚が特定されている。しかしながら、それらの濃度に関する詳細なデータは報告されていない。また、歯のアマルガムと職業曝露はフェロー諸島ではそれほど重要ではない（NIEHS, 1998⁽³⁾）。フェロー諸島のメチル水銀に関する報告に記載された曝露源に関する情報は、以下のとおりである。

フェロー諸島においては、聞き取り調査により、成人1日当たり平均72gの魚、12gの鯨肉（筋肉）、7gの脂肪を食していた。フェロー諸島の住民の夕食には、魚とゴンドウクジラの割合は、それぞれ44%、9.5%であった（Vestergaard and Zachariassen,1987:未入手）。主に食される魚はタラ（平均の総水銀濃度0.07 $\mu\text{g/g}$ ）である。ゴンドウクジラは総水銀濃度3.3 $\mu\text{g/g}$ （その約半分がメチル水銀：表1－2）（Grandjean, 1993⁽⁴⁾, Julshamn, 1987⁽⁵⁾）。また、聞き取り調査及びゴンドウクジラ、タラにおける水銀濃度の研究により、平均総

水銀摂取量（14 歳以上）は、約 36 μg と計算されている (Weihe et al,1994⁽⁶⁾)

フェロー諸島においては、ゴンドウクジラの筋肉、脂肪、肝臓、腎臓が食される (Julshamn et al., 1987⁽⁵⁾)。

表 1-1 ゴンドウクジラ (*Globicephalus Meleanus*) の筋肉中の総水銀、メチル水銀、セレン濃度 (1978 年フェロー諸島で漁獲されたもの)。

(Julshamn et al., 1987⁽⁵⁾ を基に一部再計算。)

サイズ区分	総 水 銀 (mg/kg)	メチル水銀 (mg/kg)	% (メチル水 銀／総水銀)	セ レ ン (mg/kg)	モル比 (総 水銀／セレン)	モル比 (メチ ル水銀／セレン)
胎児	0.24	0.12	50	0.05	1.9	1.0
胎児	0.48	0.36	75	0.03	6.3	4.7
1	0.21	0.15	71	1.5	0.06	0.04
2	0.10	0.06	60	0.56	0.07	0.04
3	0.90	0.30	33	0.11	3.2	1.1
4	1.2	0.65	53	0.42	1.1	0.60
5	1.5	0.75	49	0.37	1.6	0.79
5	1.6	0.85	54	0.22	2.8	1.5
6	1.6	0.38	24	0.33	0.5	0.45
7	2.3	1.3	57	0.22	4.1	2.3
7	1.4	0.78	58	0.31	1.7	0.99
7	1.2	0.65	55	0.32	1.5	0.80
8	1.4	0.85	61	0.39	1.4	0.86
8	1.2	0.74	63	0.50	0.92	0.58
8	2.8	1.31	47	0.64	1.7	0.81
9	2.7	0.91	33	0.28	3.9	1.3
10	2.2	0.78	36	0.16	5.3	1.9
14	1.8	0.65	37	0.40	1.7	0.64
16	2.00	1.72	86	0.19	4.1	3.6
平均*1 (区分)	1.4	0.68	49	0.40	-	-
平均*2	1.5	0.76	56	0.40	2.4	1.3

*1：サイズ区分毎に平均値を求めた後、全体平均を求めたもの。

*2：単純平均したもの。

表 1-2 成熟ゴンドウクジラ (*Globicephalus Meleanus*) の脂肪、筋肉、肝臓、腎臓における平均総水銀、メチル水銀、セレン濃度等 (1977 年フェロー諸島で漁獲されたもの)。

(Julshamn et al., 1987⁽⁵⁾)

組織	N (サンプル数)	総水銀 (mg/kg: 平均±標準 偏差)	メチル水銀 (mg/kg)	セレン (mg/kg)
脂肪	9	0.70±0.28	0.17±0.10(25%)	0.12±0.08
筋肉	10	3.3±1.7	1.6±0.4(48%)	0.25±0.11
肝臓	8	280±100	35±10(13%)	172±10
腎臓	6	18±6		1.3±0.8

表 1-3 クジラ (ゴンドウクジラ) を摂食する集団におけるフェロー諸島における妊婦の魚の食事における摂食頻度に関するデータ (Grandjean et al.,1992⁽²⁾ 表 2)

夕食時の魚の (摂食) 回数/週	人数
なし	26
1 回/週	139
2 回/週	356
3 回/週	285
4 回/週	157
5 回/週以上	33
合 計	997

表 1-4 ゴンドウクジラを摂食する集団におけるフェロー諸島における妊婦のクジラ (ゴンドウクジラ) の食事における摂食頻度に関するデータ

(Grandjean et al.,1992⁽²⁾ 表 3)

夕食時のゴンドウクジラの (摂食) 回数/週	人数
なし	204
1 回/週	277
2 回/週	243
3 回/週	86
4 回/週以上	180
合 計	989

表 1-5 ゴンドウクジラを食したことがない集団におけるフェロー諸島における妊婦の魚の食事における摂食頻度に関するデータ (Grandjean et al.,1992⁽²⁾ 表 4)

夕食時の魚の（摂食）回数/週	人数
なし	17
1回/週	49
2回/週	73
3回/週	49
4回/週以上	16
合 計	204

(d) コホート

➤ （概 要）

フェロー出生コホートとしては、以下の 4 つのコホートが設定されている。なお、コホート 2～4 は、難分解性化学物質（POP_s）の解析が主要な研究課題であり、コホート 1 で実施された結果の再現性の確認を目的としたものではない。

コホート名	コホートの概要
コホート 1	➤ 1986/1987 年に出産した母子 1,023 組（フェロー諸島全出産の約 75%） ➤ 水銀の影響調査
コホート 2	➤ 1994 年に出生した母子 182 組 ➤ PCB（POP_s），水銀
コホート 3	➤ 1998/1999 年に出産した母子 650 組 ➤ PCB（POP_s），水銀
コホート 4	➤ 2000/2001 年に出産した母子 150 組

➤ （追 跡）

コホート 1 を対象に、以下のとおり、7 歳時、14 歳時にそれぞれ神経発達に関する調査を実施。

	調査人数 (脱落率)	調査時期	関連文献
コホート 1 設定	1,023 人 (島全体の 75.1%)	1986 年 3 月 1 日～1987 年 12 月 (2) 末までフェロー諸島で出産した 母及び子の登録	
➤ 7 歳児神経	923 人	1993 年、1994 年 4 月～6 月に調	

発達調査	(脱落率 9.7%)	査実施	(7),(8),(9),(10)
		1994年6月デンマーク本土に移住している子供たちを調査	
➤ 14歳児神経発達調査	883人 (脱落率 13.7%)	2000年、2001年4月～6月に調査実施	(11),(12)
		2000年11月デンマーク本土に移住している子供たちを調査	

(e) 使用された曝露バイオマーカー

コホート1を対象に、調査に用いられたバイオマーカーは以下のとおり。

調査人数			関連文献
コホート1設定	臍帯血水銀濃度	平均値 24.2 μg/L (n=997)	(2)
	出産時母親毛髪水銀濃度	平均値 4.5 μg/g (n=1020)	
	臍帯血セレン濃度	平均値 1.4 μmol/L (n=1020)	
	臍帯血鉛濃度	(110.5 μg/L) 平均値 82nmol/L (n=1015) (17.9 μg/L)	
➤ 1歳児	1歳児の毛髪水銀濃度	幾何平均 1.1 μg/g (n=583)	(13)
➤ 7歳児	7歳児の毛髪水銀濃度 (出産時母親毛髪水銀濃度) (臍帯血水銀濃度)	幾何平均 2.99 μg/g (n=903) 4.27 μg/g (n=914) 22.9 μg/L (n=894)	(7)
➤ 14歳児	14歳児の毛髪水銀濃度	幾何平均 0.96 μg/g (n=839)	(10),(11),(12)

(f) エンドポイント（影響指標）

➤ （エンドポイント及び選択理由）

コホート1を対象に、神経発達検査に用いられたエンドポイントは以下のとおり。エンドポイントの選択に関して、「①メチル水銀曝露に敏感であり、②メチル水銀による障害部位を反映し、③概して特異度が高く、かつ④年齢や文化に適したものが選択された。加えて、コンピューター支援検査を可能な限り用いるとともに、十分に熟練した検査者が採用された(村田ら 2004⁽¹⁾)。

	エンドポイント	概要説明	関連資料
➤ 7歳児	➤ 神経生理学的検査		
	●視覚誘発電位(VEP) ; Patter reversal visual evoked potential)	障害等により伝導遅延を起こす。	(1),(7)
	●聴性脳幹誘発電位(BAEP); Brainstem auditory evoked potential)	障害等により伝導遅延を起こす。	
	●平衡機能検査 ; Postural sway test	身体の重心を固い床面に置いた板（重心動揺計）に投影し、その前後方向と左右方向の移動距離を計測する。身体重心の移動距離および面積、Romberg 比（開眼時と閉眼時の測定値の比）が得られるが、このほか偏位データをスペクトル解析すると、身体重心の揺れの周波数 0～1、1～2、2～4Hz の成分パワースペクトル密度を算出することが可能となる。	
	●心拍変動 ; Electrocardiographic R-R intervals variability	心電図 R-R 間隔時間の変動係数は、心電図の R 波から次の R 波までの 1 心拍の時間を連続的に計測し、算定される標準偏差値をその平均値で割った値である。安静時仰臥位の R-R 間隔変動をスペクトル解析すると、副交感神経活動、交感神経活動、交感神経バランスなどを定量的に検討することができる。	
	➤ 神経心理学的検査		
	●運動機能 ; Finger Tapping Test (Neurobehavioral Evalation System, NES)	微細運動機能に関する検査。限られた時間内にできるだけ早くボタンを押すように指示。	
	●手眼協調運動 ; Hand -Eye coordination Test(NES)	微細運動機能に関する検査。ジョイスティックで上下に動く輝点があり、これは時間とともに画面の左から右に	

移動する。対象者は、この輝点をモニター画面上にあるサインカーブに限りなく近づくように操作することが求められる。

●触覚；Tactual Performance Test

●注意；Continuous Performance Test(NES)

注意力に関する能力をみる検査。モニター画面に幾つかの動物の絵が連続的に提示され、対象者は猫の絵が現れた時に素早く手元のボタンを押す。

●認知機能；Digit Spans (Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC-R)

認知機能に関する検査。対象者は、幾つかの数字を聴覚的に呈示され、それを復唱するように求められる。

●視覚類推；Similarities(WISC-R)

視覚類推力を見る検査。検査者は1箇所だけ欠けている絵を呈示し、対象者にその欠けた部分を指摘させる。

●空間認知；Block Designs(WISC-R)

空間認知に関する検査。赤白の三角あるいは四角形模様のある積み木を幾つか用いて、検査者が呈示した形をつくらせる。

●視覚空間；Bender Gestalt Test

視覚運動の能力をみる検査。対象者はいくつかの幾何学的図形を呈示され、それを正確に描写する。全試行が終了した時点で呈示された図形を思い出して描かせる。

●言語記憶；California Verbal Learning Test (Children)

記憶と学習能力に関する検査。12個の単語からなるリストを読み上げられ、それを復唱（短期記憶）。この試行を5回繰り返す。その20分後にもう一度そのリストを復唱させる（長期記憶）。

●言語；Boston Naming Test

言語能力に関する検査。様々な絵が描かれたカードが呈示され、その名前を答える。

-
- 非言語識別 ; Nonverbal Analogue of Mood States

➤ 14 歳児

➤ 神経生理学的検査

- 視覚誘発電位(VEP) ; Patter reversal visual evoked potential (14), (15)
- 聴性脳幹誘発電位(BAEP); Brainstem auditory evoked potential
- 事象関連電位 ; Event-related potential(P300))
- 心拍変動 ; electrocardiographic R-R intervals variability

➤ 神経心理学的検査¹

- 運動機能 ; Finger Tapping Test (Neurobehavioral Evalation System, NES)
- 手眼協調運動 ; Hand -Eye coordination Test(NES)
- 注意 ; Continuous Performance Test(NES)
- 認知機能 ; Digit Spans (Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC-R)
- 視覚類推 ; Similarities(WISC-R)
- 空間認知 ; Block Designs(WISC-R)
- 視覚空間 ; Bender Gestalt Test

¹ 14 歳時の神経心理学検査項目に関しては、第 6 回汚染物質専門調査会の村田参考人の講演資料から作成。

-
- 言語記憶 ; California Verbal Learning Test (Children)
 - 言語 ; Boston Naming Test
 - 非言語識別 ; Nonverbal Analogue of Mood States
 - Santa Ana Test
-

(g) データの解析方法

交絡因子を配慮し、重回帰分析を実施。また、あわせて共分散構造分析 (Structural equation model) を実施。

ベンチマークドース方式で臨界濃度 (ベンチマークドース) を計算。

(h) 結果まとめ

➤ (7 歳児調査)

①神経心理学的検査の結果

重回帰分析 (Multiple Regression) により、臍帯血水銀濃度が増加するに伴い、悪いスコアとして統計的に有意な関連性が認められたエンドポイントは、Finger Tapping (preferred hand, $p=0.05$)、Continuous Performance Test (First year only false negatives, $p=0.02$, mean reaction time, $p=0.001$)、Digit Spans ($p=0.05$)、Boston Naming Test (No cure, $p=0.00003$; With cure, $p=0.00001$)、California Verbal Learning Test-Children (Short term reproduction, $p=0.02$; Long-term reproduction, $p=0.05$) である。

また、WISC-R Block Designs 及び Bender Gestalt Test errors においては、交絡変数 (confounder) 調整 (Peters-Belson method) した結果、臍帯血水銀濃度と統計的に有意な関連性 (それぞれ $p=0.02$, $p=0.03$) が示された。

コホートのうち母親毛髪水銀濃度が 10ppm 以下を対象とした場合でも、Peters-Boston Adjustment と同様の結果が得られた。

また、注意力 (Reaction time, $p=0.003$)、言語 (Boston naming test, $p=0.02$)、記憶 (California verbal leaning test, $p=0.004$) を代表するものとして選択されたテストに関して、交絡因子の影響を調整したテストの成績が 25 パーセント以下の子供の割合 (%) が、臍帯血水銀濃度の増加に伴い、統計的に有意に増加した (Grandjean et al., 1997⁽⁷⁾ の表 4、図 1、NRC, 2000⁽¹⁶⁾ の p206-208)。

また、共分散構造分析を使用し、交絡因子や PCB₅ の曝露影響を除外しても、メチル水銀曝露による運動機能や言語能力への影響が統計的に有意であるとしている (Budtz-Jørgensen et al., 2000⁽¹⁷⁾)。

②神経生理学的検査の結果

また、臍帯血水銀濃度と聴性脳幹誘発電位潜時（40Hz V）のみが統計的有意な関連性があったが、それ以外のバイオマーカーとは関連性が求められなかった（Grandjean et al., 1997⁽⁷⁾の表 3）。なお、神経生理学的検査に関して、1994 年の測定時に脳波計の調子が十分でないと考えられ、1993 年に測定された 7 歳時の聴性脳幹誘発電位潜時で再解析を試みた結果、III（20Hz, 40Hz）頂点潜時及び I—III（40Hz）頂点潜時は臍帯血水銀濃度及び出生時母親血中水銀濃度と統計的有意な関連性を示したが、7 歳時の児の毛髪水銀濃度とは、いずれも有意な関連性を示さなかった（Murata et al., 1999⁽¹⁸⁾の表 1）。

③PCB の影響

7 歳児調査における交絡因子の影響は、統計解析に考慮された。基本的な交絡因子として、性・年齢と母親の知能が、経験的な交絡因子として産科・内科的疾患の有無、両親の教育レベル、父親の職業があげられた。また、その他の交絡因子として、居住地や PCB（Polychlorinated biphenyls）曝露が考慮された。PCB の分析には臍帯組織中濃度が用いられ、7 歳児調査に参加した子供のうち 438 名で測定された。なお、この中の 50 名については更に臍帯血 PCB 濃度も測定され、これは臍帯組織中 PCB 濃度と非常に高い相関（相関係数 $r = 0.90$ ）を示した。反応時間、Boston Naming Test, California Verbal Learning Test-long delay の 3 つの検査データが臍帯組織中 PCB 濃度と有意な関連を示した（片側 5% の有意水準）。しかしながら、臍帯血水銀濃度と PCB 濃度の両者を説明変数とし、曝露影響指標（エンドポイント）を目的変数とする重回帰分析を行うと、臍帯血水銀濃度は反応時間及び Boston Naming Test 成績と有意に関連したが、PCB はいずれの曝露影響指標（エンドポイント）に対しても有意な関連性を認めなかった（Grandjean et al., 2001⁽⁹⁾の表 5、表 7、Murata et al., 2002⁽¹⁹⁾）。

④血圧への影響

低濃度のメチル水銀曝露が血圧上昇と関連性するかもしれないとの報告がある（Sorensen et al., 1999⁽¹⁰⁾）。

➤ （14 歳児調査）

①神経心理学的検査

多くの検査結果は報告されていない。持続型反応時間に関して、臍帯血水銀濃度と 14 歳児の反応時間は統計的有意な関連性があるとしている（Grandjean et al., 2002⁽¹⁵⁾）

②神経生理学検査

重回帰分析で、聴性脳幹誘発電位潜時へのメチル水銀曝露の影響を検討すると臍帯血水銀

濃度と 20Hz 及び 40Hz のIII、V で統計的有意な関連性が、母親毛髪水銀濃度と 20Hz のIII及び I－IIIで統計的有意な関連性が、14 歳児毛髪水銀濃度と 40Hz のIII－V で統計的有意な関連性があるとされた (Murata et al., 2004⁽¹²⁾ の表 2)。

魚介類等に含まれるメチル水銀について

(1) メチル水銀の主要な疫学研究

② セイシェル小児発達研究（コホート調査）

(a) 結果概要

(Axtell et al., 1998⁽¹⁾, 2000⁽²⁾, Cernichiari et al., 1995⁽³⁾, Clarkson et al., 1998⁽⁴⁾, Crump et al., 2000⁽⁵⁾, Davidson et al., 1995a⁽⁶⁾, 1995b⁽⁷⁾, 1998⁽⁸⁾, 1999⁽⁹⁾, 2000⁽¹⁰⁾, 2001⁽¹¹⁾, Huang et al., 2003⁽¹²⁾, Keiding et al., 2003⁽¹³⁾, Landrigan et al., 2003⁽¹⁴⁾, Lapham et al., 1995⁽¹⁵⁾, Lyketsos et al., 2003⁽¹⁶⁾, Marsh et al., 1995⁽¹⁷⁾, Matthews et al., 1983⁽¹⁸⁾, Myers et al., 1995a⁽¹⁹⁾, 1995b⁽²⁰⁾, 1995c⁽²¹⁾, 1997⁽²²⁾, 2000⁽²³⁾, 2003⁽²⁴⁾, Palumbo et al., 2000⁽²⁵⁾, Shamlaye et al., 1995⁽²⁶⁾, Weihe et al., 2003⁽²⁷⁾)

予備調査として、1987 年及び 1989 年に出生した 804 組の母子コホートを対象に、出生後 5～109 週及び 66 ヶ月で改訂版デンバー式発達スクリーニングテスト（Revised Denver Developmental Screening Test ; DDST-R）等を用いた調査が行われ、有意なメチル水銀の影響がみられたが明確でなかった。

本調査は、1989 年～1990 年の 1 年間に出生した 779 組の母子コホートとして、6.5、19、29、66 ヶ月、9 歳時に神経発達検査が行われた。いずれも、小児の神経、認知、行動へのメチル水銀曝露の影響は見出されなかった。

(b) 背景

➤（歴史・文化・人種）

セイシェル共和国は、西インド洋沖、マダガスカル島の北西に位置する、大小 115 の島々からなる。島々の面積は合わせて 443km²。人口は約 8 万人、人口の約 8 割が首都ビクトリアのある最大の島マヘに居住している。1756 年にフランス、1814 年にイギリスの支配を経て、1976 年に民主主義国家として独立し、翌年にはフランス系の共産主義政党の政権、1991 年に再び複数政党の連立政権を樹立した。

言語は、英語、フランス語、クレオール語（フランス語由来）の 3 つが公用語で、クレオール語が自宅での主な言語となっている。食事は、魚、地元産の果物、野菜、輸入米からなっている。多くの家族では、チキン、豚を週 1 回もしくは 3 回食べ、牛肉は高価なため、ほとんど食べない。宗教は、90%がローマンカソリック、8%が英国国教会である。

住民は、クレオール（ヨーロッパ人とアフリカ人の混血）が多数であるが、19 世紀に

入り、中国、インド系の商人たちも移住し、人種的背景は複雑である。

観光業と漁業が主要産業である (Shamlaye et al.1995⁽²⁶⁾, 岡ほか,2004⁽²⁷⁾)。

➤ (調査実施に至る経緯)

Marsh らは、セイシェルでの調査に至る経緯 (調査の必要性) を以下のように報告している (Marsh et al(1995)⁽¹⁷⁾)。

まず、イラクのメチル水銀中毒事例の得られたデータから、量-反応関係があることが立証されているが、そこから、胎児への最小影響水準 (The fetal lowest-effect level) は、妊娠期間における最大母親毛髪水銀濃度 10~15ppm の水準にあるのではないかと示唆され (Marsh et al.,1987⁽²⁸⁾, Cox et al.,1989⁽²⁹⁾)、この影響水準 (案) は、カナダやニュージーランドの研究により支持されていたものの、これらの 3 つの疫学研究から導き出された結論は、①検査項目が少ないこと、②子供の発達に影響を及ぼす可能性があるすべての共変量が説明できていないこと、③及びまたは、感度が高く、弁別力の高い検査ではないこと等から、決定的なものと断定することができなかった (Marsh et al., 1995⁽¹⁷⁾)。

さらに、WHO(1990)⁽³⁰⁾が、ピーク時の母親毛髪水銀濃度水準が 10~20ppm になると、5% のリスクで子供に最小影響が生じるのではないかと結論付けたものの、魚を食する国々において妊娠出産可能な女性がこの閾値をしばしば (often) 超過していることから、公衆衛生上、関心事項になっていた (Marsh et al., 1995⁽¹⁷⁾)。

➤ (調査地区の選択理由)

Marsh らは、セイシェル諸島を候補地とした理由を以下のように報告している (Marsh et al, 1995⁽¹⁷⁾)。

まず、セイシエルの調査に先立ち、Marsh らは、メチル水銀による胎児への影響に関するより明確な研究を行うために、適当な調査対象地区の選定を行った。カナダ (インディアン、イヌイット)、ペルー、米領サモア、マルタ、モルジブにおける魚を食する地域から、主に妊娠出産可能な女性、1,616 名を対象に、毛髪水銀濃度を測定した。その測定値は、最大毛髪水銀濃度 35~75ppm で適当な範囲にあったものの、以下の理由からその地域での研究は断念された。その理由は、①胎児に影響を及ぼすようなアルコール摂取がみられたこと、②高い乳児死亡率、③地域社会の人口が少ないこと、④貧弱な交通手段、脆弱なコミュニケーションシステム、⑤地域の調査協力が得られないことである。

セイシェル諸島での調査の実施きっかけは、Matthews(1983)⁽¹⁸⁾によるセイシェル住民 36 人の毛髪水銀濃度測定データ (平均毛髪水銀濃度は 5~45ppm の範囲で、メディアンは 10ppm、20ppm 以上が 12%であった。①これらのデータが、イラクの中毒事故から推定される最低影響水準 (the lowest effect level) 付近にあり、2ppm 以下にある米国の平均水準と比較できるものであったこと、②また、Marsh らは、90 人のセイシェル住民 (妊

婦)の毛髪水銀濃度を XRF (X 線蛍光法) により測定し、Matthews (1983)⁽¹⁸⁾ の報告に近いことを確認し、かつ、微量元素 (カルシウム、銅、鉄、亜鉛、マグネシウム) は、すべてについて、満足に栄養状態にある成人の水準に達していたこと、以上の 2 点を踏まえた上で、Marsh らは、調査を実施したと報告している。

また、Shamlaye et al., 1995⁽²⁶⁾ は、①様々な種類の魚を習慣的にかなりの量を摂取していること (人口の 80%以上が少なくとも 1 回魚を食事に取り入れていること、魚が主な蛋白質摂取源であり、海産哺乳類は食べないこと)、②母親の毛髪水銀濃度が低濃度曝露の研究に適当なこと、③交通アクセスがよいこと (国際線があること)、④コミュニケーション手段が発達していること (電話、郵便、運送)、⑤現地に汚染源となる産業がなく、⑥地理的に産業的な汚染から隔離されていること (アフリカ大陸から 1,000km はなれていること)、⑦セイシェル人が一般に健康であること (母親の喫煙率、飲酒率が低いこと) 等から、調査地区として、セイシェルに利点 (advantage) があるとしている。

➤ (調査実施機関)

- ✓ ロチェスター大学 (The University of Rochester)
- ✓ セイシェル健康省 (the Seychelles Ministry of Health)
- ✓ 協力 (就学年齢以降) : セイシェル教育省 (The Seychelles Ministry of Education)
- ✓ スポンサー : 米国環境健康科学研究所 (U.S. National Institute of Environmental Health Science)、セイシェル健康省 (the Seychelles Ministry of Health) 等

(c) 曝露源

約 80%以上のセイシェル諸島の住民の女性が毎日魚を食しており、妊娠期間中の 1 週間あたりの魚の食事回数 (中央値) は 12 回であると報告がある。報告によれば、本調査において、母親のインタビューにより、週 12 回の魚の食事回数 (中央値) とする魚の高水準の消費が確認されている。5~9 回/週が 16%、10~14 回/週が 75%となり、5 回/週より少ないのは、8%にすぎない (表 1)。しかしながら、セイシェル諸島におけるメチル水銀の曝露源に関して、魚種の特定及び摂食量等の正確な報告はなく、魚からの一日あたりのメチル水銀の曝露量に関する情報はない (Shamlaye et al., 1995⁽²⁶⁾)。

なお、魚種の特定にかかる参考情報として、漁獲対象として商業上重用な魚種毎の水銀濃度が報告されている (表 1、Matthews 1983⁽¹⁸⁾)。近年、現地市場にて通常みられる魚種 (16 種) の総水銀濃度及びセレン濃度が報告され、これらの種の全体の平均総水銀濃度が 0.07mg/kg¹、平均セレン濃度が 0.29mg/kg と報告されている (表 1、Jan Robinson., 2004⁽³¹⁾)

¹ 原著は、ppm 単位。

表1 商業的に重要な魚種毎の総水銀濃度 (Mattehws et al.,1983⁽¹⁸⁾)

魚種 英名(クレオール名)	学名	総水銀水準 (mg/kg)	体重水準 (kg)
1.Yellowfin tuna	<i>Thunnus albacares</i>	0.012-0.6	1.6-50.0
2.Skipjack tuna	<i>Katuswonus pelamis</i>	0.026-0.448	2.2-5.7
3.Dogtooth tuna	<i>Gymnosarda unicolor</i>	0.38-4.4	7.0-40.0
4.Bonito	<i>Euthynnus affinis</i>	0.065-1.26	0.9-6.35
5.Bludger(Carangue balo)	<i>Carangx gymnostethus</i>	0.025-1.51	0.75-11.45
6.Kingfish	<i>Acanthocybium solandri</i>	0.55-1.46	4.8-22.6
7.Becune	<i>Sphyraena forsteri</i>	0.26-1.58	0.6-4.7
8.Sailfish	<i>Istiophorus platypterus</i>	0.01-0.86	90-210 (尾叉長 : cm)
9.Bourgeois	<i>Lutjanus sebae</i>	0.045-0.69	2.0-13.0
10.Vara Vara	<i>Lutjanus bohar</i>	0.135-0.812	0.7-9.1
11.Vielle platte	<i>Epinephelus flavocaeruleus</i>	0.13-0.9	4.4-12.7
12.job	<i>Aprion viriscens</i>	0.01-1.035	0.7-8.2

表2 現地市場における 16 種の総水銀濃度及びセレン濃度 (Jan Robinson et al., 2004⁽³¹⁾)。

魚種 英名(クレオール名)	学名	平均総水銀濃 度 (mg/kg) ±95%CI	平均セレン濃 度 (mg/kg) ±95%CI
1.Brown spot grouper	<i>Epinephelus chlorostigma</i>	0.061±0.009	0.328±0.103
2.Variegated emperor	<i>Lethrinus variegates</i>	0.073±0.031	0.513±0.015
3.Pink-earemperror	<i>Lethrinus lentjan</i>	0.115±0.017	0.524±0.280
4.Ember parrotfish	<i>Scarus rubroviolaceus</i>	<0.01	0.365±0.077
5.Parrot fish	<i>Hipposcarus harid</i>	0.032±0.013	0.263±0.178
6.Goatfish	<i>Parupeneus porphyreus</i>	0.018±0.008	0.009±0.095
7.Grey Sweetlips	<i>Plectorhinchus schotaf</i>	0.142±0.014	0.475±0.204
8.Shoemaker spinefoot	<i>Siganus sutor</i>	0.020±0.011	<0.006
9.Streamlined spinefoot	<i>Siganus argenteus</i>	<0.01	<0.006
10.Green jobfish	<i>Aprion virescens</i>	0.047±0.012	<0.006
11.Red snapper	<i>Lutjanus bohar</i>	0.098±0.013	<0.006
12.Carangid ²	<i>Carangoides fulvoguttatus</i>	0.052±0.004	0.261±0.087
13.Rainbow runner	<i>Elagatis bipinnulata</i>	<0.01	0.554±0.096
14.Pickhandle barracuda	<i>Sphyræna jello</i>	0.360±0.031	0.205±0.032
15.Bonito	<i>Euthynnus affinis</i>	0.049±0.017	0.791±0.152
16.Indian mackerel	<i>Rastrelliger kanagurta</i>	<0.01	0.407±0.074

² Jack fish (ヒラアジ)

(d) コホート

➤ (概 要)

セイシェル出生コホートとしては、1989 年から実施の本調査 (Main Study) のためのコホート 1 が設定されている (Marsh et al., 1995⁽¹⁷⁾)。

なお、コホート 0 は、本調査に先立ち 1987 年から実施された予備調査 (Pilot study) である (Marsh et al., 1995⁽¹⁷⁾, Myers et al., 1995⁽²¹⁾)。

コホート名	コホートの概要
コホート 0 (予備調査)	1987／1988 年に出産した母子 804 組 (15 組を基準に基づき除外)
コホート 1 (本調査)	1989/1990 年に Mahe 島で出生した母子 779 組 (全出産の約 50%；うち 39 名 (母親毛髪試料が適当でない (15 名)、前もって決められた除外基準に該当 (18 名)、双子 (6 名)) を排除)

(追 跡)

以下のとおり、コホート 1 (本調査) を対象に、6.5 ヶ月、19 ヶ月、29 ヶ月、66 ヶ月、9 歳にそれぞれ神経発達に関する調査を実施している。

なお、本調査に先立ち、以下のとおり、コホート 0 (予備調査) を対象に、出生後 5 - 109 週、及び 66 ヶ月にそれぞれ神経発達に関する調査を実施している (Myers et al., 1995⁽²¹⁾)。

	調査人数 (脱落率 ³)	調査時期	関連文献
コホート 0 (予備調査) 設定	789 人	1987 年から 1989 年までセイシェル諸島 マヘ島で出産した母及び子の登録	(17)
➤ 5～109 週の 児神経発達 調査	789 人 (脱落率 -%)		(17), (21)
➤ 66 ヶ月児神 経発達調査	217 人 (脱落率 72.4%)	66 ヶ月 ± 3 ヶ月	(20)

	調査人数 (脱落率)	調査時期	関連文献
コホート 1 設定	740 人 (脱落率 -%)	1989 年 3 月から 1990 年 2 月の 1 年間に Mahe 島で生まれた母及び子の登録 (全 体の 50% 近く)	(17)

³ それぞれ予備調査 789 人、本調査 740 に対する脱落率

➤ 6.5 ヶ月児 神経発達調 査	712-737 人 (脱落率 0.5 - 3.5%)	1989 年 9 月～1990 年 8 月に調査実施, 6.5 ヶ月±2 週	(17),(19)
➤ 19 ヶ月児神 経発達調査	738 人 (脱落率 0.2%)	19 ヶ月±2 週	(6),(17)
➤ 29 ヶ月児神 経発達調査	736 人 (脱落率 0.5%)	29 ヶ月±2 週	
➤ 66 ヶ月児神 経発達調査	711 人 (脱落率 3.9%)	1994 年 7 月～1995 年 10 月 66 ヶ月±6 ヶ月	(8),(17)
108 ヶ月(9 歳)児神 経発達調査	643 人 (脱落率 13.1%)		(24)

(e) 使用された水銀曝露指標（バイオマーカー）

コホート 0 を対象に、調査に用いられたバイオマーカーは以下のとおり。

バイオマーカー			関連文献
コホート 0 設定	母親毛髪水銀濃度	中央値:6.6(ng/mg) (n=789) range:0.6～36.4 interquartile range:6.1 group:0-3,>3-6,>6-9,>9-12, >12	(21) (Fig.1) (20)
➤ 5～109 週 の児神経 発達調査	母親毛髪水銀濃度	同上	
➤ 66 ヶ月児 神経発達 調査	母親毛髪水銀濃度	中央値:7.1(ng/mg) (n=217) range:1.0～36.4 interquartile range:6.0 group:≤3,4-6,7-9,9-12,>12	(20)

コホート 1 を対象に、調査に用いられたバイオマーカーは以下のとおり。

バイオマーカー			関連文献
コホート 1 設定	母親毛髪水銀濃度（妊娠中）	中央値:5.9(ng/mg) (n=740) range:0.5～26.7 interquartile range:6.0 group:0-3,>3-6,>6-9,>9-12, >12	(19) (Fig.1)

➤ 6.5 ヶ月 児神経発 達調査	同上	同上	(19) (Fig.1)
➤ 19 ヶ月児	同上	同上	(6)
➤ 29 ヶ月児 神経発達 調査			(19) (Fig.1)
➤ 66 ヶ月児 神経発達 調査	母親毛髪水銀濃度 (妊娠中)	平均値 (標準偏差) : 6.8(4.5) (ng/mg) (n=711) range: 0.5~26.7 group: ≤3 (平均 2.0), >3-6 (平均 4.5), >6-9 (平均 7.4), >9-12 (平均 10.3), 12-26.7 (平均 15.3)	(8)
	小児毛髪水銀濃度	平均値 (標準偏差) : 6.5(3.3) (ng/mg) (n=708) range: 0.9~25.8 group: ≤3 (平均 2.2), >3-6 (平均 4.6), >6-9 (平均 7.4), >9-12 (平均 10.2), 12-25.8 (平均 14.9)	
	子供血中 PCB 濃度	検出されず。(n=49)	
➤ 108 ヶ月 (9 歳) 児 神経発達 調査	母親毛髪水銀濃度 (妊娠中)	平均値 (標準偏差) : 6.9(4.5) (ng/mg) (n=643) group: ≤3, >3-6, >6-9, >9-12, >12	(24)

(f) エンドポイント (影響指標)

➤ (エンドポイント及び選択理由)

コホート1 (本調査) を対象にした神経発達検査に用いられた検査 (エンドポイント) は以下のとおり。検査 (エンドポイント) の選択に関して、①過去に実施された調査 (カナダ、イラク、ペルー) との継続性、②検査項目が児の年齢に応じたものであること、③発達が幅広く評価されること、④文化的な影響を最小限にするものであることが考慮され

た (Marsh et al., 1995⁽¹⁷⁾, Mayers et al., 1994⁽²¹⁾)。

また、検査の選択に関して、メチル水銀の低濃度曝露に関する文献等から、有害影響が 8 つの機能発達の領域 (ドメイン) (①一般認知、②視覚-知覚、③会話-言語、④視覚記憶、⑤視覚注意、⑥神経運動-神経学、⑦社会-感情、⑧学習-達成) うちの 1 つ若しくはそれ以上で生じる可能性が示唆された。それらのドメインを評価するために適当な検査が選択された (Daivison et al., 1995⁽⁷⁾) との報告がある。

コホート	検査時期	検査 (エンドポイント)	概要説明	関連資料
コホート 0 (予備調査)	生後 5～109 週	改訂版デンバー式発達スクリーニングテスト (DDST-R; Revised Denver Developmental Screening Test-revised)	6 歳までの子供の 4 つの面 (個人-社会: personal-social, 微細運動-適応: fine motor adaptive, 言語: language, 粗大運動: gross motor) から発達を評価するスクリーニング検査。 通常 (nomal), 異常 (abnomal), 異常が疑われる (questionable) として採点。	(17), (21)
		一般医学的・神経学的検査		(17), (21)
	66 ヶ月	マッカーシー知能発達検査 (McCarthy Scales of Children's abilities)	認知機能の全般的な測定、全般的認知指数 (GCI: General Cognitive Index)、言語記憶、知覚、数量、運動機能に関するサブスケールを検査する。本検査は、2.5 歳から 8.5 歳に適用可能である。	(17), (20)
		Preschool Language Scale	言語の表現力、理解力を測定する検査。1.5 歳から 7 歳の子供に適用。	
		Woodcock-Johnson Tests of Achievements	読み (文字単語)、計算能力の検査。学習障害の検査に用いる。	
コホート 1 (本調査)	6.5 ヶ月	DDST-R		(19)
		Fagan Infantest:	視覚認識記憶及び視覚注意の検査。言語に基づかない検査。将来の認知能力が予測で	(17), (19), (32)

			きる。3 歳程度で測定される IQ と相関を持つとされる。	
19 ヶ月	ベイリー式乳幼児発達検査 -心理発達指標、運動発達指標 (Bayley Scale of Infant Development-MDI,PDI)	この検査は、認知機能を検査するものとして、様々な文化や胎児期の子供の鉛曝露の多くの研究において、広く使われており、2 つのサブスケール（心理発達指標、運動発達指標）がある。	(6),(17)	
	レーブン知覚マトリックス検査 (Raven standard Progressive matrices test)	主たる保育者の知能テスト	(6)	
	家庭環境評価 (Home Observation for measurement of the environment:home)	家庭環境の評価	(6)	
29 ヶ月	(Bayley Scale of Infant Development-IBR)	29 ヶ月では、19 ヶ月の検査のほか、ベイリー式乳幼児発達検査の行動記録を追加。	(6)	
66 ヶ月	McCarthy Scales of Children's abilities-GCI		(8)	
	Preschool Language Scale		(8)	
	Woodcock-Johnson Tests of Achievements		(8)	
	ベンダー視覚運動検査 (Bender Gestalt Test)	視覚—空間能力の検査	(8)	
	乳児行動チェックリスト (Child behavior Checklist)	子供の社会—適応行動能力の検査	(8)	
9 歳	(神経心理学検査) Wechslar 知能検査III (WISC III ; Wechsler intelligence scale for children III full-Scale IQ)	13 の検査項目のうち5つを使用 (情報、ブロックデザイン、語彙、デジットスパン、コーディング)。そのうち1つは、子供の知的能力を検査する包括的な臨床手段である。	(10),(24)	

	Woodcock-Johnson Tests of Achievements, Letter-word recognition, and applied problems subset	(学習-達成)	
	California verbal learning test	(言語記憶)	
	Visual memory subtest of the Wide range assessment of memory and learning (WARMAL)	(記憶) 記憶により 4 つの幾何学的なデザインを描かせる検査で、記憶と学習の評価を行う目的。	
	なぞり書き Trailmaking		
	Finger tapping	(運動機能) 人差し指で迅速にボタンを押す運動スピードを図る検査。	
	ペグボード差し Grooved pegboard	(同上) 板にペグを差すということで操る器用さの時間を評価する検査。	
	Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency	(同上)	
	Boston naming Test	(言語) ありきたりのものから複雑なもの語彙の絵の名前を引き出させる検査で、実行力のある機能を引き出すためのもの。	
	Beery-buktenica developmental test of visual motor integration and a test of haptic matching	(手—目協調運動) 複雑な幾何学的な絵を写すテスト。	
	Connor ' s continuous performance test	(持続型反応時間)	
	Conner ' s teacher rating Scale and behavior child behavior checklist	(行動)	

(g) データの解析方法

コホート	検査時期	検査項目	共変量 ⁴ (Covariates)	統計解析	資料
コホート 0 (予備調査)	生後 5-9 週	DDST-R	児の性 生下時体重 APGAR スコア⁵ 検査時年齢 母親年齢 妊娠中アルコール摂取・喫煙 医療歴 社会経済因子（部屋当たりの家族数）	ロジステック（重）解析 (multiple logistic regression analysis.)	(21)
	66 ヶ月	McCarthy Scales of children's abilities 等	生下時体重 母親年齢 児の性 医療歴(母・児) 妊娠中アルコール摂取・喫煙 社会経済因子（部屋当たりの家族数） APGAR スコア	重回帰分析 (multiple liner regression analysis)	(20)
コホート 1 (本調査)	6.5 ヶ月	DDST-R、 Fagan Test	児の性 生下時体重 出生の順番 懐妊年齢 医療歴(母・児) 妊娠中アルコール摂取・喫煙 育児者の知能	重回帰分析（multiple regression analysis） （ただし、連続変数（continuous outcome）は multiple liner regression analysis、カテゴリー変数（binary outcome）であるものは logistic regression analysis）。	(19)

⁴ 共変量：研究対象としている結果への影響が予測される変数。共変量は、研究の直接の関心事あるいは交絡因子変数や作用の修飾因子になり得る（「疫学辞典」（第3版））

⁵ 産後の児の生育力の測定

			両親の教育歴		
			母乳保育歴		
			家庭で使用する言語		
			家庭の収入		
19・27 ヶ月	BSID 等		生下時体重	重回帰分析 (multiple regression analysis) (ただし、連続変数 (continuous outcome) は multiple liner regression analysis、カテゴリー変数 (binary outcome) であるものは logistic regression analysis)。	(6)
			出生の順番		
			懐妊年齢		
			児の性		
			母乳保育歴		
			医療歴(母・児)		
			育児者の知能		
			両親の教育歴		
			妊娠中アルコール摂取・喫煙		
			家庭で使用する言語		
			家庭の収入		
			HOME(家庭環境評価)		
66 ヶ月	McCarthy Scale of Children's abilities-GSI 等		生下時体重	重回帰分析 (multiple liner regression analysis)	(8)
			出生の順番		
			児の性		
			母乳保育歴		
			聴力		
			医療歴(母・児)		
			懐妊年齢		
			妊娠中アルコール摂取・喫煙		
			育児者の知能		
			家庭で使用する言語		
			Hollingshead 社会経済状態		
			HOME score		
9 歳	WISC III		児の性	Liner-regression analysis	

		fullscale IQ 等	調査員		(24)
			家族数 (family resource scale)		
			親の人数 (family status code)		
			HELPS(Henderson early learning process scale)		
			児の年齢		
			医療歴 (児)		
			母親年齢		
			HOME score		
			k-bit (kaufman brief intelligence test to determine caregiver intelligence)		
			聴力		
			児水銀濃度		

(h) 結果まとめ

➤ (予備調査)

● 生後後 5～109 週検査

DDST-R のスコア-で異常(abnormal)と異常が疑われる群(questionable)をあわせた場合、胎児のメチル水銀曝露と発達との関連がみられた。

ただし、異常が疑われる群をあわせない一般的な方法をとった場合には、関連がなくなり、これらの結果は注意して検討されるべきである(Myers et al.,1995⁽²¹⁾)。

● 出生後 66 ヶ月検査

重回帰分析の結果、メチル水銀曝露と 4 つのエンドポイント (McCathy の全般的認知指数 (GCI)、知覚に関するサブスケール、PLS 総計、聞き取

り)との負の関連がみられた。少数のはずれ値、もしくは大きな影響をもつ点(サンプル)を除いて標準化した場合には、Audito comprehensionを除いて、水銀の影響は、統計的に有意でなくなった(Myers et al.,1995⁽²⁰⁾)。

➤ (本調査)

● 出生後 6.5 ヶ月検査

DDST-R では、異常群が 3 名 (0.4%)、異常が疑わしい群が 11 名 (1.5%) と少なくいことから、分析不能と判断された。

Fagan infantest では、重回帰分析の結果、共変量を調整後には、妊娠中の母親毛髪水銀濃度と児の有害な神経発達に関する検査結果(FTII)との関連がみられないことが確認された。

● 出生後 19-29 ヶ月検査

BSID スコア-では、19、29 ヶ月のいずれにおいても、水銀の影響は検出されなかった。

29 ヶ月の Bayley infant behavior Record において、activity level (男性のみ) が水銀曝露の増加に伴って減少した。このエンドポイントのみメチル水銀の胎児期曝露と相関がみられた (Davidson et al.,1995⁽⁶⁾)。

● 出生後 66 ヶ月検査

66 ヶ月において、有害な結果と出生前、出生後のメチル水銀曝露とは、関連がなかった。出生後のメチル水銀曝露が最高値の群でよい (benefitital) 結果を示しているものもあった。重回帰分析の結果もこの関連性は保たれていた (岡ほか 2004⁽²⁷⁾)。

● 出生後 9 歳検査

2 つのエンドポイント (男児での非利き手でのペグボード差し (時間: 秒) と CTRS の多動指数) のみが、出生後のメチル水銀曝露と関連があった。子供の発達に影響与える共変量がエンドポイントに適切に関連していた (Myers et al.,2003⁽²⁴⁾)。

ハイリスクグループに関する科学的知見

1. ハイリスクグループの議論を要請された背景

- (1) 厚生労働省は「魚介類等に含まれる妊婦等を対象とした摂食に関する注意事項(薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾「水銀を含有する魚介類等の摂食に関する注意事項」、平成 15 年 6 月 3 日公表：<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/06/s0603-3.html>)」の見直しの検討を予定している。そのため、食品安全委員会は、平成 16 年 7 月 23 日に厚生労働省から「魚介類等に含まれるメチル水銀」の食品健康影響評価を要請された。具体的には、メチル水銀の耐容摂取量の設定を依頼されるとともに、ハイリスクグループについても議論を要望された(平成 16 年 7 月 23 日付け厚生労働省発食安第 0723001 号)。
- (2) これは、我が国の現行の水銀摂食の注意事項では「妊娠している方又はその可能性のある方」を対象者としているのに対して、「米国、英国、カナダ、豪州等における摂食の注意事項の対象者の範囲は必ずしも一致していない」ことから、ハイリスクグループについても議論を要望されたものである(平成 16 年 7 月 23 日付け厚生労働省発食安第 0723001 号)。

2. 現行の我が国の注意事項での対象者の考え方

厚生労働省は、平成 15 年 6 月 3 日に開催された薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品・毒性合同部会にて、「魚介類に含まれる水銀に関する安全性確保について」検討が行われ、「水銀を含有する魚介類等の摂食に関する注意事項」を同日付けで公表した。

その際、厚生労働省は、胎児が水銀曝露に対し感受性が高いことから、「妊娠している方又はその可能性のある方」を対象者とした。厚生労働省は、その対象者の考え方を、「平成 15 年 6 月 3 日に公表した「水銀を含有する魚介類等の摂食に関する注意事項」について(Q & A)、薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾、<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/06/tp0613-1.html>」に示している(参考 1)。

3. 諸外国等における摂食注意の対象者とその考え方

- (1) 魚介類に含まれるメチル水銀に関して、米国、英国、カナダ等で摂食に関する消費者向けの勧告が発表されている（薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾）。その対象者については、妊婦・妊娠の可能性のある方を含めることについては共通であるが、それ以外の対象者を含めるか否かについては、各国により異なっている（参考 2）。
- (2) その各国の対象者の考え方（根拠）は、以下のとおりである。
- ① **妊 婦**：各国で、メチル水銀の重大な影響が発達中の中枢神経系に関わるものであり、胎児期曝露がもっとも感受性が高いとの科学的知見に基づき妊婦を対象としている。
 - ② **妊娠の可能性のある方**：英国では、妊娠前の曝露の影響に関する研究は報告されていないが、人体内のメチル水銀の半減期は約 70 日であるため、約 1 年で定常状態の濃度に達し、妊娠中の女性の血中濃度はそれに先立つ 1 年間におけるメチル水銀の曝露量によってきまる。そのため、1 年以内に妊娠する可能性のある女性は影響を受けやすい集団であるとみなしている（薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾ P68, Morrisette et al., 2004⁽²⁾）。米国においても、同様の考え方を示している。（薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾, P36 質問 2）。
 - ③ **乳 児**：英国では、「イラク中毒事例にて、母乳を介したメチル水銀の曝露（事故直後の母親の血液水銀濃度：100～5,000 $\mu\text{g/L}$ （推定））を受けた小児に運動機能の発達の遅れがみられたことが示唆された。また、限られたデータによれば、乳児以外の子供（children）には問題とはならないが、乳児（infants）の感受性が増大する可能性については無視できない」と記載している。しかし、「①当該事例よりも低いレベルのメチル水銀の慢性曝露を受けた場合に小児に神経生理学的・神経発達に毒性影響を及ぼすとの根拠はないこと、②動物実験から母乳を介しての曝露は胎児期曝露に比較して中枢神経系への影響はそれほど深刻でないこと、ならびに③母親が 61 回 JECFA 以前に設定された暫定的耐容週間摂取量（3.3 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週）以下であれば、母乳を介して乳児が受けるメチル水銀の曝露量は、第 61 回 JECFA で設定した暫定的耐容週間摂取量（1.6 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週）以下となる」とし、乳児を対象とする記載はない（薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾ P68-70, Dellinger 2004⁽³⁾, Julshamn et al., 2004⁽⁴⁾, Keiding et al., 2003⁽⁵⁾, Lyketsos 2003⁽⁶⁾）。
豪州・ニュージーランド食品基準では、魚由来の水銀は、母乳中には殆ど移行しないので、乳児へのリスクは非常に低いとしながらも、授乳中の母親は、妊婦に対する助言に従うことが望まれるとしている（薬事・食品衛生審議

会⁽¹⁾ P103)。米国、アイルランド、EU においても、明確な根拠は示されていないが、乳児の保護の観点から、授乳中の母親を摂食注意の対象者としている(薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾ P99-102, P103-146, P147-150)。

- ④ **小児※ (乳児以外)**：英国では、「小児のメチル水銀の影響に関する研究は非常に少ない。ほとんどの情報は、水俣、新潟、イラク等の中毒事件に基づくものであり、これらのすべては、曝露量が非常に高く、またイラクにおいては急性曝露であった。」と記載している。また、「メチル水銀は、子供(children)の場合も成人(adults)と同様の効率で排出されること、セーシェル小児発達研究では、子供の神経系の発達に水銀に関連した如何なる有害影響も証明できなかったこと」を示している。しかし、「中枢神経系がなお、発達途上にある乳幼児はメチル水銀に対する危険性が他の集団より大であるかどうかに関しては未知数である。」として、16 歳未満の子供(children)を対象としている(薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾ P88、Lyketsos 2003⁽⁶⁾, Landrigan et al., 2003⁽⁷⁾, Lapham et al., 1995⁽⁸⁾)。一方、各国では、乳児以外の小児を摂食指導の対象者としているが、具体的な根拠は示されていない。

- ⑤ **その他 (成人)**：米国は、「大部分のヒトにとっては、魚介類を食することによる水銀のリスクは健康上の懸念とはならない(薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾ P38)」としている。

英国は、「2000 年の PTWI (3.3 μg/kg 体重/週) が一般国民の保護には不十分である。」と指摘する新しい情報はなかったことに注目し、この PTWI を非発達毒性の影響から保護することを目的とするガイドライン値として差し支えないとしている(薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾ P88, Myers et al., 1995⁽⁹⁾)。

アイルランド、豪州・NZ においても、同様に、妊婦・妊娠の可能性のある方、授乳中の母親、子供以外の消費者を対象としている。豪州・NZ については、一般集団の健康を守るための耐容週間摂取量 (3.3 μg/kg 体重/週) と胎児を保護するための耐容週間摂取量 (1.6 μg/kg 体重/週) を設定していることから、比較的高濃度の水銀を含有するサメやカジキ類を摂食した場合に、その範囲内におさめるような指導を行っている(薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾ P99-150)。

※ 小児の生後の発達過程には個人差があるが、小児期は年齢的に次ぎのように分類される(「医学大事典」より)。

①新生児(出生後4週間まで)、②乳児期(満1歳まで)、③幼児期(1～6歳)、④学童前期(6～10歳)、⑤学童期(6～12歳)、⑥青少年期(女子は8ないし10～18歳、男子は10ないしは12～20歳)、⑦思春期((平均)女子13歳、男子15歳)

4. 胎児及び小児に関する毒性に関する所見

- (1) JECFA においては、メチル水銀は、胎盤を胎児に介して運ばれ、胎児の血液と脳における水銀濃度は一般に出産時の母親より高いとし、一方、血液から母乳へのメチル水銀の輸送は、血液－脳間、血液－胎盤間の輸送より少ない。授乳による子の曝露は、胎内の曝露より低いとしている。(JECFA⁽¹⁰⁾)
- (2) スウェーデン人女性 119 人における母親血中水銀濃度と臍帯血水銀濃度の比較では、母親血中水銀濃度の中央値が $0.73 \mu\text{g/L}$ 、臍帯血水銀濃度の中央値が $1.4 \mu\text{g/L}$ と報告されている (ASK et al., 2002⁽¹¹⁾)。
- (3) 出生時の母体血と臍帯血の比較及び曝露臍帯血と出生後 3 ヶ月後の乳児血との比較を曝露 7 例 (22～35 歳、平均 29.6 歳) について観察を行っている。妊娠中の母親の血液中の水銀濃度に比べ、臍帯血の赤血球中の水銀濃度は 1.4 倍高いものの、その後、乳児期間には、乳児の赤血球中の水銀濃度は減少し、出生後 3 ヶ月の乳児では、臍帯血の赤血球中の水銀濃度の 0.54 倍となった。Sakamoto らは、母乳を介したメチル水銀の運搬が少ないこと、及び乳児の成長が早い (約 1.9 倍) ことから、乳児期における減少が説明できるとしている。曝露 (表 1, Sakamoto et al., 2002⁽¹²⁾)。

表 1 血液 (赤血球) 及び母乳中の水銀濃度

血液中 (赤血球) 水銀濃度			母乳中 水銀濃度	A / B	C / A
臍帯血	母親	乳 児 (出生後 3 ヶ月)			
(A)	(B)	(C)	(D)		
10.6 (13.0) (幾何平均)	7.1 (8.2)	5.8 (6.9)	0.21 (0.2)	1.4 (1.5)	0.54 (0.53)

(単位: ng/g:ppb)

注; 括弧内の数値は、坂本参考人の講演資料 (13 例) より引用。

- ① 雌ラットを用いて、5ppm の濃度のメチル水銀を含む飼料を与え、血液中の濃度が定常状態になった後、交配させ、妊娠、授乳期も親ラットには同様の投与を行い、母獣、胎児、乳児、児のメチル水銀の各組織の蓄積の変動について検討した。その結果、児 (胎児期から出産時まで) の脳中水銀濃度は、母獣に比べて約 1.5～2 倍の高い濃度にあるが、

乳児期になると、妊娠後期の脳中水銀濃度と比較して、約 10 分の 1 に急速に減少すること、また、肝臓、血中でもそれと同様の結果が得られたと報告している。(Pan et al.,2004⁽¹³⁾)。

- ② また、交配前から、妊娠期間及び出産から 16 日までの授乳期間に雌ラットに塩化メチル水銀 (0,0.5,6mg/ l) を含んだ水を与え、出生時と離乳時 (出生後 21 日) の脳と血液の水銀濃度を測定した。出生時の水銀濃度と離乳時の水銀濃度を比較すると、低用量群では 0.48ppm と 0.045ppm、高用量群では 9.8ppm と 0.53ppm となり、離乳時の脳の水銀濃度は、出生児と比較して 10~20 分の一に減少した。脳重量については、出生時から離乳時にかけて 5.5 倍の増加にとどまっており、この時期の水銀曝露が最小で、脳から水銀の絶対量が減少していることが示された。(Newland & Reire,1999⁽¹⁴⁾)

(参考1)

「平成15年6月3日に公表した「水銀を含有する魚介類等の摂食に関する注意事項」について (Q&A)、薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾、

<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/06/tp0613-1.html> (抜粋)

(1) 問5 今回の注意事項は、妊娠している方等のみを対象としているが、その他の人は問題がないのか？

(答)「水銀、特にメチル水銀は非常に高いレベルでは水俣病などが報告されていますが、今回の注意事項をまとめた際に試算されたようなレベルで懸念される健康影響は、一般成人等に対するものでなく、感受性が高い胎児に対するものです。このため、今回の注意事項は、妊娠している方等のみを対象に作成されたものです。妊娠している方等以外の子どもや成人の方は、現段階では水銀による健康への悪影響が一般に懸念されるようなデータはないことから、注意事項の対象とはされていません。」

(2) 問6 授乳中の母親についても、魚介類等の摂取に注意すべきか？

(答)6月3日に開催された薬事・食品衛生審議会乳肉水産食品・毒性合同部会(以下、「合同部会」という。)での議論の結果、現在のところ、母乳に移行する水銀の量は母親の血液中の水銀の量に比べて少ないこと等から、水銀による健康リスクが特に高いのは妊娠中であり、授乳中のリスクは低いと考えられています。このため、授乳中の母親は、今回の注意の対象とはされていません。

参考 2：諸外国の摂食指導の状況 薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾ より

根拠 の 備 考						
国 名	妊 婦・ 妊娠の可能性のある方	授乳中の母親 (乳 児)	その他の小児	その他		
(1) 米国 FDA/EPA	○ 1) Woman who may became pregnant, 2) pregnant woman.	○ Nursing mothers	○ (parents of) young child	—	—	P33-37 Young child は、更に量を 減らすこと。
(2) 英国 COT	○ 1) pregnant woman 2) women who are intending to become pregnant	—	○ Children under 16	—	○	P55
(3) カナダ Health CANADA (FOOD INSPECTION AGENCY	○ Woman of Child-bearing age.	—	○ Young children	—	—	P93-97
(4) アイルランド [*] Food Safety Authority of Ireland	○ Woman of Childbearing age, pregnant	○ Breast feeding woman	○ Young Children	○ Consumers other than the above groups	—	P99-102
(5) 豪州・NZ 食品基準庁 Food Standard Australia New Zealand	○ Woman planning(considering) pregnancy、 pregnant	○ Breast feeding woman	○ Young Children	○ Consumers other than the above groups	—	P103-146
(6) EU European Food Safety Authority	○ Women of childbearing age (in particular, those intending to become pregnant), Pregnant	○ Breast feeding women	○ Young children	—	—	P147-150

参考資料

○ 資料 「魚介類等に含まれるメチル水銀について」

- 1) 平成16年8月17日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品部会資料
- 2) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)サマリーレポート第61回
- 3) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)サマリーレポート WHO-Technical Report Series-922 (抜粋)
- 4) WHO環境保健クライテリア (EHC) 101
- 5) Storelli M.M., Giacomini S.R., Marcotrigiano G.O. Total Mercury and Methylmercury in Tuna Fish and Sharks from The South Adriatic Sea. *Ital. J. Food Sci.*, 2001,13(1),101-106
- 6) NRC COTTEOM. Toxicological Effects of Methylmercury. Washington,DC: National Academy Press; 2000.
- 7) ATSDR(US). TOXICOLOGICAL PROFILE FOR MERCURY. Available at: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.pdf>. Accessed Jan-7, 2004.
- 8) Kjellström T., Kennedy P., Wallis S., and Mantell C. Physical and Mental Development of Children with Prenatal Exposure to Mercury from Fish. Stage1:Preliminary Test at Age 4. *National Swedish Environmental Protection Board, Report 3080 Solna, Swedish* 1986.
- 9) Kjellstrom T., Kennedy P., Wallis S., et al. Physical and Mental Development of Children with Prenatal Exposure to Mercury from Fish. Stage2:Interviews and Psychological Tests at Age 6. *National Swedish Environmental Protection Board, Report 3642 Solna, Swedish* 1989.
- 10) Salonen J.T., Seppänen K., Nyyssönen K., Korpela H., Kauhanen J., Kantola M., Tuomilehto J., Esterbauer H., Tatzber F., Salonen R. Intake of Mercury From Fish, Lipid Peroxidation, and the Risk of Myocardial Infarction and Coronary Cardiovascular, and Any Death in Eastern Finnish men. *Circulation*,1995,91,645-655.
- 11) Salonen J.T., Seppänen K., Lakka T.A., Salonen R., Kaplan G.A. Mercury accumulation and accelerated progression of carotid atherosclerosis : a population-based prospective 4-year follow-up study in men in eastern Finland. *Atherosclerosis*, 2000, 148, 265-273.
- 12) Virtanen Jyrki K., Voutilainen S., Rissanen T.H., Mursu J., Tuomainen T., et al. Mercury, Fish Oils, and Risk of Acute Coronary Events and Cardiovascular Disease, Coronary Heart Disease, and All-Cause Mortality in Men in Eastern Finland. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, January 2005, 228-233.
- 13) Guallar E., Sanz-Gallardo M.I., van 't Veer P., Bode P., Aro A., Gomez-Aracena J., Kark J.D., Riemersma R.A., Martin-Moreno J.M., Kok F.J. Mercury, Fish Oils, and the Risk of Myocardial Infarction. *The New England Journal of Medicine*,2002, Nov 28,347(22),1747-1754.
- 14) Yoshizawa K., Rimm E.B., Steven Morris J., Spate V.L., Hsieh C., Spiegelman, D., Stampfer M.J., and Willett W.C.(Department of Nutrition, Harvard School of Public Health, Boston, USA.) Mercury and the Risk of Coronary Heart Disease in Men. *The New England Journal of Medicine*,2002,Nov 28,347(22),1755-60.

- 15) Daniels Julie L., Longnecker Matthew P., Rowland Andrew S., et al. Fish Intake During Pregnancy and Early Cognitive Development of Offspring, *Epidemiology*, 15(4),394-402,2004.
- 16) 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品・毒性合同部会配付資料（平成 15 年 6 月 3 日開催）
- 17) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)サマリーレポート 第 16 回
- 18) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)サマリーレポート 第 22 回
- 19) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)サマリーレポート 第 33 回
- 20) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)サマリーレポート 第 53 回
- 21) EPA(U.S. Environmental Protection Agency).2000.Methylmercury(MeHg) CASRN22967-92-6.U.S. Environmental Protection Agency IRIS Subsatnce file.
Available at:<http://www.epa.gov/iris/subst/0073.htm> : Last updated:9 Jul 2004
- 22) Budtz-Jorgensen E., Grandjean P., Keiding N., White R.F., Weihe P. Benchmark dose calculations of methylmercury-associated neurobehavioural deficits. *Toxicology Letters*,2000,113,193-199.
- 23) Grandjean P., Weihe P., White R.F., et al. Cognitive Deficit in 7-Year-Old Children with Prenatal Exposure to Methylmercury. *Neurotoxicology Teratol*,1997,19(6), 417-428.
- 24) Miettinen J.K., Rahola T., Hattula T., Rissanen K., Tillander M. Elimination of ²⁰³Hg-Methylmercury in Man. *Annals of Clinical Resarch*,1971,3,116-122
- 25) Al-Sharistani, H; Shihab, KM. (1974) Variation of biological half-life of Methylmercury in man. *Archives of Environmental Health*, 28, June, 342-344
- 26) Yasutake, A., Matsumoto, M., Yamaguchi, M., Hachiya, N. Current Hair Mercury Levels in Japanese for Estimation of Methylmercury Exposure. *Journal of Health Science*, 2004, 50(2), 120-125
- 27) Ask, K., Åkesson, A., Berglund, M., Vahter. M., (2002) Inorganic Mercury and Methylmercury in Placentas of Swedish Women. *Environmental Health Perspectives*, Vol 110, No 5, May 2002, 523-526.
- 28) Berlin Maths. Handboook on the Toxicology of Metals,Chapter30 Mercury. Elsevier/North-Holland Biomedical Press,1979,503-530.

○ 別添1

- 1) 村田勝敬・嶽石美和子・岩田豊人.フェロー諸島における出生コホート研究.環境科学会誌.17(3):169-180(2004)
- 2) Grandjean P, Weihe P, Jorgensen PJ, Clarkson T, Cernichiari E, Videro T. - Impact of maternal seafood diet on fetal exposure to mercury, selenium, and lead. *Arch Environ Health*. 1992;47(3):185-195.
- 3) NIEHS(National Institute of Environmental Health Sciences).1998. Scientific Issues Relevant to Assessment of Health Effects from Exposure to Methylmercury. Workshop organized by Committee on Environmental and Natural Resources (CENR),Office of Science and Technology Policy(OSTP), The White House. November 18-20, 1998, Raleigh,NC.(抜粋)

- 4) Grandjean P, Weihe P. - Neurobehavioral effects of intrauterine mercury exposure: potential sources of bias. *Environ Res.* 1993;61(1):176-183.
- 5) Julshamn K, Andersen A, Ringdal O, Morkore J. - Trace elements intake in the Faroe Islands. I. Element levels in edible parts of pilot whales (*Globicephalus meleanus*). *Sci Total Environ.* 1987;65:53-62.
- 6) Weihe P, Grandjean P: Sources and magnitude of mercury exposure in the Faroe Islands: overall design of the cohort study. *In Proceedings of the International Symposium on "Assessment of Environmental Pollution and Health Effects from Methylmercury"*, National Institute for Minamata Disease (Minamata), 1994: 112-126
- 7) Grandjean P, Weihe P, White RF, et al. - Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol.* 1997;19(6):417-428.
- 8) Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F. - Cognitive performance of children prenatally exposed to "safe" levels of methylmercury. *Environ Res.* 1998;77(2):165-172.
- 9) Grandjean P, Weihe P, Burse VW, et al. - Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxins. *Neurotoxicol Teratol.* 2001;23(4):305-317.
- 10) Sorensen N, Murata K, Budtz-Jorgensen E, Weihe P, Grandjean P. - Prenatal methylmercury exposure as a cardiovascular risk factor at seven years of age. *Epidemiology.* 1999;10(4):370-375.
- 11) Grandjean P, Murata K, Budtz-Jorgensen E, Weihe P. - Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity: 14-year follow-up of a Faroese birth cohort. *J Pediatr.* 2004;144(2):169-176.
- 12) Murata K, Weihe P, Budtz-Jorgensen E, Jorgensen PJ, Grandjean P. - Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14-year-old children exposed to methylmercury. *J Pediatr.* 2004;144(2):177-183.
- 13) Grandjean P, Jorgensen PJ, Weihe P. Human Milk as a Source of Methylmercury Exposure in Infants. *Environ Health Perspect.* 1994 Jan;102(1):74-7.
- 14) Myers GJ, Davidson PW, Cox C, et al. - Summary of the Seychelles child development study on the relationship of fetal methylmercury exposure to neurodevelopment. *Neurotoxicology.* 1995;16(4):711-716.
- 15) Grandjean P, White RF, Debes F, Weihe P and Letz R. (2002) NES2 continuous performance test results obtained by methylmercury-exposed children at ages 7 and 14 years. In: Abstract Book on 8th International symposium; Neurobehavioral Methods and Effects in Occupational and Environmental Health. Brescia, Italy June 23-26 2002. Institute of Occupational Health and Industrial Hygiene, University of Brescia, 136.
- 16) NRC CoTTEoM. *Toxicological Effects of Methylmercury.* Washington, DC: National Academy Press; 2000.
- 17) Budtz-Jørgensen, E., Keiding, N., Grandjean, P. and Weihe, P. (2002) Estimation of health effects of prenatal methylmercury exposure using structural equation models. *Environmental Health*, 1, 2.
- 18) Murata K, Weihe P, Araki S, Budtz-Jorgensen E, Grandjean P. - Evoked potentials in Faroese children prenatally exposed to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol.*

1999;21(4):471-472.

- 19) Murata K, Dakeishi M. - [Impact of prenatal methylmercury exposure on child neurodevelopment in the Faroe Islands]. *Nippon Eiseigaku Zasshi*. 2002;57(3), 564-570.

○ 別添2

- 1) Axtell CD, Myers GJ, Davidson PW, et al. - Semiparametric modeling of age at achieving developmental milestones after prenatal exposure to methylmercury in the Seychelles child development study. *Environ Health Perspect*. 1998;106(9):559-563.
- 2) Axtell C, C C, GJ M, et al. - Association between methylmercury exposure from fish consumption and child development at five and a half years of age in the Seychelles Child Development Study: an evaluation of nonlinear relationships. *Environ Res*. 2000;84(2),71-80.
- 3) Cernichiari E, Toribara TY, Liang L, et al. - The biological monitoring of mercury in the Seychelles study. *Neurotoxicology*. 1995;16(4):613-628.
- 4) Clarkson T, Cox C, Davidson PW, Myers GJ. - Mercury in fish. *Science*. 1998; 279(5350):461.
- 5) Crump KS, Van Landingham C, Shamlaye C, et al. - Benchmark concentrations for methylmercury obtained from the Seychelles Child Development Study. *Environ Health Perspect*. 2000;108(3):257-263.
- 6) Davidson PW, Myers GJ, Cox C, et al. - Longitudinal neurodevelopmental study of Seychellois children following in utero exposure to methylmercury from maternal fish ingestion: outcomes at 19 and 29 months. *Neurotoxicology*. 1995;16(4):677-688.
- 7) Davidson PW, Myers GJ, Cox C, et al. - Neurodevelopmental test selection, administration, and performance in the main Seychelles child development study. *Neurotoxicology*. 1995;16(4):665-676.
- 8) Davidson PW, Myers GJ, Cox C, et al. - Effects of prenatal and postnatal Methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles Child Development Study. *Jama*. 1998;280(8):701-707.
- 9) Davidson PW, Myer GJ, Shamlaye C, et al. - Association between prenatal exposure to methylmercury and developmental outcomes in Seychellois children: effect modification by social and environmental factors. *Neurotoxicology*. 1999;20(5):833-841.
- 10) Davidson PW, Palumbo D, Myers GJ, et al. - Neurodevelopmental outcomes of Seychellois children from the pilot cohort at 108 months following prenatal exposure to methylmercury from a maternal fish diet. *Environ Res*. 2000;84(1):1-11.
- 11) Davidson PW, Kost J, Myers GJ, Cox C, Clarkson TW, Shamlaye CF. - Methylmercury and neurodevelopment: reanalysis of the Seychelles Child Development Study outcomes at 66 months of age. *JAMA*. 2001;285(10):1291-1293.
- 12) Huang L-S, Cox C, Wilding GE, et al. - Using measurement error models to assess effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure in the Seychelles Child Development Study. *Environ Res*. 2003;93(2):115-122.

- 13) Keiding N, Budtz-Jorgensen E, Grandjean P. - Prenatal methylmercury exposure in the Seychelles. *Lancet*. 2003;362(9384):664-665.
- 14) Landrigan PJ, Goldman L. - Prenatal methylmercury exposure in the Seychelles. *Lancet*. 2003;362(9384):666-667
- 15) Lapham LW, Cernichiari E, Cox C, et al. - An analysis of autopsy brain tissue from infants prenatally exposed to methylmercury. *Neurotoxicology*. 1995;16(4):689-704.
- 16) Lyketsos CG. - Should pregnant women avoid eating fish? Lessons from the Seychelles. *Lancet*. 2003;361(9370):1667-1668.
- 17) Marsh DO, Clarkson TW, Myers GJ, et al. - The Seychelles study of fetal methylmercury exposure and child development: introduction. *Neurotoxicology*. 1995;16(4):583-596.
- 18) Matthews AD. - Mercury content of commercially important fish of the Seychelles, and hair mercury levels of a selected part of the population. *Environ Res*. 1983;30(2):305-312.
- 19) Myers GJ, Marsh DO, Davidson PW, et al. - Main neurodevelopmental study of Seychellois children following in utero exposure to methylmercury from a maternal fish diet: outcome at six months. *Neurotoxicology*. 1995;16(4):653-664.
- 20) Myers GJ, Davidson PW, Cox C, et al. - Neurodevelopmental outcomes of Seychellois children sixty-six months after in utero exposure to methylmercury from a maternal fish diet: pilot study. *Neurotoxicology*. 1995;16(4):639-652.
- 21) Myers GJ, Marsh DO, Cox C, et al. - A pilot neurodevelopmental study of Seychellois children following in utero exposure to methylmercury from a maternal fish diet. *Neurotoxicology*. 1995;16(4):629-638.
- 22) Myers GJ, Davidson PW, Shamlaye CF, et al. - Effects of prenatal methylmercury exposure from a high fish diet on developmental milestones in the Seychelles Child Development Study. *Neurotoxicology*. 1997;18(3):819-829.
- 23) Myers GJ, Davidson PW, Palumbo D, et al. - Secondary analysis from the Seychelles Child Development Study: the child behavior checklist. *Environ Res*. 2000;84(1):12-19.
- 24) Myers GJ, Davidson PW, Cox C, et al. - Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *Lancet*. 2003;361(9370):1686-1692.
- 25) Palumbo DR, Cox C, Davidson PW, et al. - Association between prenatal exposure to methylmercury and cognitive functioning in Seychellois children: a reanalysis of the McCarthy Scales of Children's Ability from the main cohort study. *Environ Res*. 2000;84(2):81-88.
- 26) Shamlaye CF, Marsh DO, Myers GJ, et al. - The Seychelles child development study on neurodevelopmental outcomes in children following in utero exposure to methylmercury from a maternal fish diet: background and demographics. *Neurotoxicology*. 1995;16(4):597-612.
- 27) Weihe P. - Prenatal methylmercury exposure in the Seychelles. *Lancet*. 2003; 362(9384):666-667.
- 28) Marsh, D.O., T.W.Clarkson, .C.Cox, G.J.Myers, L.Amin-Zaki and S.Al-Tikriti: Fetal methylmercury poisoning. Relationship between concentration in single strands of

- maternal hair and children effects. Archives of neurology 44:1017-1022, 1987
- 29) Cox C, Clarkson TW, Marsh DO, Amin-Zaki L, Tikritis, Myers GJ. Dose-response analysis of infants prenatally exposed to methylmercury. An application of a single compartment model to single-strand hair analysis. Environ Res 1989; 31; 640-649
 - 30) WHO 環境保健クライテリア (EHC) 101
 - 31) Jan Robinson, Jude Shroff.(2004) Observations on the levels of total mercury (Hg) and selenium (Se) in species common to the artisanal fisheries of Seychelles. Seychelles Medical and Dental Journal(SMDJ), Special Issue, 7(1)November 2004.

○別添3

- 1) 平成16年8月17日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品部会資料
- 2) Joelle Morrisette, Larissa Takser, Genevieve St-Amour, Audrey Smargiassi, Jukie Lafond, and Donna Mergler – Temporal variation of blood and hair mercury levels in pregnancy in relation to fish consumption history in a population living along the St. Lawrence River. Environmenntal Research 95 (2004) 363- 374.
- 3) John A. Dellinger – Exposure assessment and initial intervention regarding fish consumption of tribal members of the Upper Great Lakes Region in the United States. Environmental Research 95 (2004) 325- 340.
- 4) Julshamn K, Andersen A, Ringdal O, Morkore J. - Trace elements intake in the Faroe Islands. I. Element levels in edible parts of pilot whales (*Globicephalus meleanus*). *Sci Total Environ.* 1987;65:53-62.
- 5) Keiding N, Budtz-Jorgensen E, Grandjean P. - Prenatal methylmercury exposure in the Seychelles. *Lancet.* 2003;362(9384):664-665.
- 6) Lyketsos CG. - Should pregnant women avoid eating fish? Lessons from the Seychelles. *Lancet.* 2003;361(9370):1667-1668.
- 7) Landrigan PJ, Goldman L. - Prenatal methylmercury exposure in the Seychelles. *Lancet.*2003;362(9384):666-667
- 8) Lapham LW, Cernichiari E, Cox C, et al. - An analysis of autopsy brain tissue from infants prenatally exposed to methymercury. *Neurotoxicology.* 1995;16(4):689-704.
- 9) Myers GJ, Davidson PW, Cox C, et al. - Summary of the Seychelles child development study on the relationship of fetal methylmercury exposure to neurodevelopment. *Neurotoxicology.* 1995;16(4):711-716.
- 10) WHO FOOD ADDITIVES SERIES:52 Safety evaluation of certain food additives and contaminants (抜粋)
- 11) Ask, K., Åkesson, A., Berglund, M., Vahter. M., (2002) Inorganic Mercury and Methylmercury in Placentas of Swedish Women. Environmental Health Perspectives, Vol 110, No 5, May 2002, 523-526.
- 12) Sakamoto M, et al: Declining risk of methylmercury expose to infants during lactation, Environ Res, 90, 185-189, 2002.
- 13) Pan H.S, Sakamoto M, Oliveira R.B. et al. Changes in methylmercury accumulation in the brain of rat offspring throughout gestation and during suckling. Toxicol Environ Chem 2004; 86: 163-70.

- 14) Newland, M.C., Reile, P.A. (1999) Blood and brain mercury levels after chronic gestational exposure to methylmercury in rats. *Toxicological Sciences*, 50, 106-116