

魚介類等に含まれるメチル水銀について

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、妊娠している方若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（資料 5-2）（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 No. 5-2）。

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。（資料 1-5, 1-6）（第 61 回 FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）サマリーレポート No. 1-5, WHO—Technical Report Series-922 No. 1-6）

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. 水銀の概要^a

(1) 水銀の物質特定情報について

名 称	水 銀
CAS No.	7439-97-6
元素記号	Hg
原子番号	80
原子量	200.61

(2) 水銀の物理化学的性状について

沸 点	356.7°C
融 点	-38.88°C
蒸 気 圧	0.1729Pa(20°C)、37.11Pa(100°C)
備 考	常温、常圧で液体である唯一の金属元素であり、亜鉛やカドミウムと同じく 12 族に属する。水銀の化学形態としては、無機水銀化合物と炭素と結合している有機水銀化合物の 2 種類がある。さらに、イオン価や有機分子部分の違いや、単体の水銀（金属水銀とその蒸気）を加えて、表 1 のように分類される。

(3) 水銀の用途について

常温で液体であることや、他の金属と容易にアマルガム^bを形成することから各種金属の精錬に利用され、銀とのアマルガムは歯科治療にも用いられてきた。また、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も利用されてきた。

(4) 環境中の動態（メチル水銀の生成の仕組み）

水銀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。（資料 2）（WHO 環境保健クライテリア（EHC）101 No. 2）

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

^a 水銀と化合物、14504 の化学商品。化学工業日報社、東京、104-106、2004

^b 水銀と他の金属との合金。

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。

(5) 魚介類等に含まれるメチル水銀について

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考えられるが、一般的に、その濃度は、0.4ppm (mg/kg) 以下である。しかしながら、生態系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、大型の捕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。(資料1-5, 1-6, 2) (第61回 JECFA サマリーレポート No. 1-5, WHO-Technical Report Series-922 No. 1-6, WHO 環境保健クライテリア (EHC) 101 No. 2)

(6) 食品からの水銀の摂取量について

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 $1.1\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週^o ($8.1\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)、1994年から2003年の過去10年の平均は、 $1.2\mu\text{g}/\text{kg}$ 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)-(資料5-2) (No. 5-2)。

他方、諸外国の曝露水準については、第61回 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) において、 $0.3\sim 1.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週 (5地域の GEMS/Food Diet)、 $0.1\sim 2.0\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週 (いくつかの国の摂食調査)と報告されている。(資料1-5, 資料1-6) (第61回 JECFA サマリーレポート No. 1-5, WHO-Technical Report Series-922 No. 1-6)

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(資料2, 資料6-6, 6-7等 No. 2, 66, 67 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で重篤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、血液を通じて、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-脳関門を通過するだけでなく、胎盤をも通過し、胎児に移行するため、発達中の胎児の中枢神経への影響が最も感受性の高いが最も影響を受けやす

^o 体重 50kg として換算。

いと認識されていることから、妊娠中の母親の曝露と胎児への影響を調査するための疫学研究が、重視されており、いる。したがって、近年、主要な機関において耐容摂取量の根拠とされるようにについて検討されるようになっている。

4 (1) メチル水銀の主要な疫学研究 (表 2 参照)

-(1)-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 10221, 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。胎児期の水銀曝露といくつかの神経行動生理学、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)-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 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、行動への水銀曝露の影響は見出されなかった。

-(3)-③ニュー・ジージーランドの疫学研究 (コホート調査)

1978 年に出生し、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を測定し、高濃度水銀群 (73 人、6ppm 以上) 73 人 (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 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 No. 72)

その後、6～7 歳時に 57 人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 つのコントロール群 (①妊娠中の母親の毛髪中水銀濃度が 3～6ppm、②妊娠中の母親の毛髪水銀濃度が 3ppm 以下で、そのうち一つは週に 3 回を越えて魚を頻りに食べるもの、③3ppm 以下で魚の喫食頻度の低い者) と比較された結果は、平均毛髪中水銀濃度 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

きいが、平均毛髪中水銀濃度 \sim ppmで検査成績の低下と関連した。(Kjellstrom et al., 1989 No. 73)

(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、2682 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 (AMI) のリスク、冠状動脈心疾患 (CHD) 及び心血管系疾患 (CVD) による死亡率の関連について、1,833 人を対象に調査した。年齢、冠状動脈血栓症、魚の摂取を調整すると、毛髪水銀濃度が $2.0 \mu\text{g/g}$ 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 \sim 3.1; $P=0.005$)、CVD による死亡 2.9 倍 (95%信頼区間、1.2 \sim 6.6; $P=0.014$) となった。(Salonen et al., 1995 No.104)

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試験を行い、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、フィブリノゲン、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 No.105)

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。年齢、試験期間、HDL、LDL、両親の心筋梗塞、高血圧、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、 $2.03 \mu\text{g/g}$ 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、急性冠状動脈血栓症のリスクが 1.6 倍 (95%信頼区間、1.24 \sim 2.06; $P=0.001$)、CVD のリスクが 1.68 倍 (95%信頼区間、1.15 \sim 2.44; $P=0.141$)、CHD のリスクが 1.56 倍 (95%信頼区間、0.99 \sim 2.46; $P=0.398$) であった。(Virtanen et al., 2005 No.106)

別の研究では、ヨーロッパ諸国の 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、同エリアで同じ年齢構成の 724 人の男性とで症例対照研究を行った。年齢、施設、DHA、体脂肪指標 (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、足爪重量を調整すると、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 \sim 4.29; $P=0.006$) であった。(Gualar et al., 2002 No.114)

しかし、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 例の冠状動脈心疾患を記録した。CHD にかかる年齢、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 の相関的なリスクは最高値の群で 0.97 (95%信頼区間、0.63～1.50 ; p=0.78) であった。(Yoshizawa et al., 2002 No.107)

5.4. 我が国及び国際機関等におけるリスク評価

(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、及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う。(資料 5-表 3)。(薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会水産食品・毒性合同部会配付資料 No. 5, 表 3)。

(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。暫定耐容一週間摂取量を総水銀 0.3mg、そのうちメチル水銀 (水銀の量として) として 0.2mg 以下であるべきと設定した。(記載はないが、体重 60kg として) それらは、それぞれ 0.005、0.0033mg/kg 体重となる。魚からのメチル水銀摂取量が高いと考えられる集団をカバーした疫学はないが、水俣及び新潟の 2 つの中毒例は魚を介してメチル水銀中毒が発生した事例である。委員会は、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摂取量 0.2mg を超えた場合でも、健康危害を生じることなく、限られた期間であれば、問題ないと判断している(資料 1-1、表 3) (第 16 回 JECFA サマリーレポート No. 1-1, 表 3)。

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 (暫定的一週間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(資料 1-2、表 3) (第 22 回 JECFA サマリーレポート No. 1-2, 表 3)。

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、委員会は、従前に勧告された暫定耐容週間摂取量、 $200\mu\text{g}/\text{人}$ ($3.3\mu\text{g}/\text{kg}$ 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ものの、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懸念があると指摘した。委員会は、この集団に対する特別の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、更なる詳細な調査が必要であると勧告した。

最終的には、委員会は、魚が栄養分の多いこと、また、バランスのとれた食事の不可欠の部分であるとしての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。更に、地域的又は民族的な集団の食習慣は、必要性に応じて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、可能性ある関連事項を見逃さないようにしないといけない。しかしながら、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入手できる疫学研究が限定されているため、FAO や WHO は更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乳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（資料1-3、表3）（第33回 JECFA サマリーレポート No. 1-3、表3）。

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）、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（資料1-4、表3）（第53回 JECFA サマリーレポート No. 1-4、表3）。

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、子宮での発生発達段階が、神経発達毒性における最もタリテカルな影響の大きい時期であると判断し、暫定耐容一週間摂取量を $1.6 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週とした。

その算定の手続きは、以下のとおり。セイシェルとフェローの2つの対象の集団において、子供に明らかに有害な影響を及ぼさないであろう曝露を反映する母体の頭髪におけるメチル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。その頭髪濃度を毛髪—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及び表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（ $3.2=10^{0.5}$ ）×頭髪—血液換算時の変動幅（2）の6.4を用いて、暫定耐容一週間摂取量（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人の児の母親の頭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潜在的な心臓毒性に関する情報が現時点では確定的でない判断し、更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（資料1—5、1—6、表3）（第61回JECFAサマリーレポート No.1-5、WHO—Technical Report Series-922 No.1-6、表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）を設定していたが、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血中濃度（臍帯血） $46\sim 79\text{ppb}$ をBMDL（95%信頼区間の下限値）とし、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（パラメーターのデータセットは、表4参照）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（資料7-4、

表3) (EPA. 2000 NO. 74, 表3)。

(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 ヶ月の児の神経発達の研究に基づき、母体の頭髪水銀平均最高濃度の平均 15.3ppm のグループ(最大濃度グループ)を NOAEL とし、ワンコンパートメントモデル(パラメータのデータセットは、表4参照)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(資料66、表3) (ATSDR TOXICOLOGICAL PROFILE FOR MERCURY 2004 No. 66, 表3)。

(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、妊婦及び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べきである。」と結論している(資料5、p71、表3) (薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会水産食品・毒性合同部会配付資料 No. 5, 表3)。

(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アップデートした。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。(資料5-2、p117) (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 No. 5-2)

6.5. 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議論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について」、「現行の我が国の注意事項での対象者の考え方について」、「諸外国等における摂食注意の対象者とその考え方」、「胎児及び乳幼児を含めた小児に関する知見について」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

参考人から、メチル水銀は母乳を介してほとんど子供に移行しないことや、乳児がセンシティブ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意見から、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(資料6-7、p-5-0、仮訳) (NRC CotEoM. Toxicological Effects of Methylmercury, 2000 No. 67)

実験動物における知見として、新生児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、新生児は、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(資料6-6—p-1-9-2、p-4-4-3) (ATSDR TOXICOLOGICAL PROFILE FOR MERCURY, 2004 No. 66)

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(資料5-2—p-8-6) (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 No. 5-2)

(薬物動態に係る考察)

33. 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、半減期は約45日となる。
34. 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。
35. 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PTWI $1.6 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週の水銀を乳児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 = $0.23 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 ($1.6 \div 7$)

母乳1日摂取量を $150\text{ml}/\text{kg}$ 体重と仮定すると、

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

母親の血液からの母乳への移行がメチル水銀3%と仮定すると、

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

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 = $1.36 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 ($9.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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)

40. 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。
41. 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。
42. (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が、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。
43. 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。

- 4 6. 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。限られたデータによると、乳児の感受性が増大する可能性については無視できない。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 $3.3\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週以内である場合、乳児の摂取量は2003年のPTWI $1.6\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週以内となる。

(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 (資料5-2-p69、p89) (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 No.5-2)

- 4 4. 小児の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。セイシエルの調査では、むしろ高濃度曝露が望ましい様相をしめした。
- 4 5. セイシエルによる縦断研究は、メチル水銀の生後における曝露の影響を試験することが目標であった。セイシエルにおいては、生後にメチル水銀を曝露し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、この試験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、生後における高濃度の水銀曝露は、がより高い群で試験結果に望ましい正の相関を示した。 高濃度の水銀を曝露するが相対的に高いことは、多量の魚類、すなわち n-3 不飽和脂肪酸脂肪酸、及びビタミン E の豊富な食事を摂食することを意味し、このことは効果的であって、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) を覆うに拮抗するかもしれない。

6. 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おり、有害性は明らかである。ここでは、発達中の胎児の中樞神経が最も影響を受けやすいとされていること等、近年得られた知見をもとに生体への影響を確認する。

メチル水銀は血液 - 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樞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機関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、肝臓等に毒性を有することが言及され、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。

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、臍帯血水銀濃度の増加に伴い、注意力(Continuous Performance Test)、言語(Boston Naming Test)、言語記憶(California Verbal Learning Test)を代表するものとして選択されたテストの成績低下が認められた。また、臍帯血水銀濃度と聴性脳幹誘発電位との関連も認められた。

一方、セイシェルにおける6.5、19、29ヶ月児、5.5及び9歳児を対象とした神経発達検査の結果、いずれも小児の神経、認知、行動への水銀曝露の影響は見出されなかった。

その他の毒性として、心血管系への影響についての報告があった。コホート研究で急性心筋梗塞の発症リスクと、アテローム動脈硬化症のリスク上昇と水銀曝露に関連があったとの報告と、影響がなかったとの2つの矛盾した結果が報告されている。第61回JECFAはメチル水銀による心臓毒性が生じることを示す明確な根拠はないと判断したが、一方で更なる研究が必要と指摘した。

(2) 用量反応評価

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は広く使用されている。ここでも代謝モデルとしては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 のものを使用する。

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 No.8)。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下表に示す。

臍帯血水銀濃度において、CPT reaction time が BMD 及び 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 No.27, Budtz-Jorgensen et al., 2000 No.8)。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 (National Academy of Sciences / NRC, 2000, No.67)。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 であった。

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) セイシェル小児発達研究 (コホート調査)

セイシェル小児発達研究の結果、5.5 歳 (66 ヶ月) 児及び 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水銀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 Denver Development Screening test 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。

更に、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中水銀濃度が 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。

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 (資料 72、73)。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。このデータを除いて回帰分析が行われるとき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。

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。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なくもないが、血液量を算出するための分子にもあるので、実際の計算結果には影響しないのであえて 65kg のままとした。

b = 排出定数 (0.014)

bw = 体重 (65kg)

V = 65kg の女性の血液量、(0.09×65 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)

③ 不確実係数

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、動物種差や個体差、その他の要因（LOAEL から NOAEL への推定、影響の重大性、実験・調査の信頼性等）のそれぞれに対して、最大 10 に及ぶ不確実係数が適用される。

しかし、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 1000 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中水銀濃度では、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、これらのデータを用いたリスク評価においては、動物種

のファクター、個人差及び LOAEL から NOAEL への推定等に対する不確実係数を摘要する必要はない。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係数が考えられる。

・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、250:1 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、平均値としては実測値の 0.68 倍 (370:1) から 1.79 倍 (140:1)、個人の値としては 0.43 倍 (585:1) から 1.82 倍 (137:1) となる可能性がある。

・報告されている生物学的半減期は、ボランティアがトレーサー水銀を摂取した実験で、全身では 70 日程度、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 No. 116)。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 No. 108)。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 CoTTEoM. Toxicological Effects of Methylmercury, 2000 No.67)。

日本人集団を考慮した場合、特に曝露パターン (及び 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 での母親の毛髪中水銀濃度の 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た。(但しこの時には Boston Naming Test の母親の毛髪中水銀濃度の 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。

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

$$b = \text{排出定数 (0.014)}$$

$$bw = \text{体重 (65kg)}$$

$$V = \text{65kg の女性の血液量、(0.09 \times 65 \text{ liters})}$$

$$A = \text{摂取したうち吸収される水銀の割合 (0.95)}$$

$$f = \text{吸収された水銀の総量のうち血液に入る割合 (0.05)}$$

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、毛髪水銀濃度と血中水銀濃度の比の変動幅を 2 とし、排出係数の変動幅も 2 として、4 で除すと、 $0.29 \mu\text{g/kg}$ 体重/日となる。したがって、週間耐容摂取量 (TWI) は $2.0 \mu\text{g/kg}$ 体重/週となる。

(3) 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 とする報告もある (Ask et al., 2002 108) 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、新生児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。これらの実験動物での知見がヒトに当てはまると仮定した場合には、ヒト新生児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。

④ まとめ

これらの知見から、胎児は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、乳児及び小児については、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。

(4) 魚介類摂取の有用性について

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ヶ月齢におけるデンバー式発達スクリーニングテスト(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(No.82)。

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 Committee on the Toxicological Effects of Methylmercury, 2000 No.67)。

7. 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

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。

対象集団

ハイリスクグループを胎児としたことから、妊婦もしくは妊娠の可能性のある方を対象とする耐容週間摂取量である。なお、メチル水銀の生物学的半減期から考えて、妊娠を希望する女性はほぼ1年前からこの摂取量を超えないようにすることが望ましい。

8. まとめと今後の課題

多くの場合化学物質の安全性評価には、動物実験データに基づいてリスク評価が行われるが、今回は、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。したがって、動物実験の結果から外挿する場合に比べると、データの適用に伴う不確実性は小さいと考えられる。疫学研究の対象は、最も感受性が高い時期、すなわち胎児期に曝露を受けたと考えられる児童であり、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。

その結果、セイシエルの調査ではNOAELに相当する値が得られ、フェローの調査からはBMDLが得られた。BMDLは、NOAELに近い値と考えられている。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することとし

た。

フェローの調査では臍帯血中の水銀濃度が測定されており、胎児により近いために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中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中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。そのための十分なデータは、十分な数が得られておらず、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、毛髪水銀から血中濃度に換算することを選択した。

不確実係数の選択にあたっては、多くのリスク評価で含まれる「個体による感受性の差 (Toxicodynamic variability と言われることが多い) について、今回のリスク評価では、下記のように、最も感受性の高い時期の曝露を受けた集団の中から、健康を守るために安全サイドに立った。すなわち、対象集団がそれぞれ 700-1000 名に迫る対象者数があること、さらにフェローの調査では BMD の 95 パーセント信頼区間の低い方の値である BMDL を採用し、セイシエルの調査では、高い曝露群 (母親の毛髪中水銀濃度で 12ppm を越える群) の最低値である 12ppm を採用した。

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。そこで委員会は、毛髪と母体血の水銀濃度の比について、また、生物学的半減期の変動の幅を考慮することとした。このことは、翻って考えると、毛髪中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。これらについては、古くより多くのデータがあった。

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、今後の研究の結果を踏まえ、検討に耐える知見が集積した時点で、リスク評価を行う必要がある。

毛髪中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定量的に取り込むことが不可能であったからである。さらに、毛髪中水銀濃度が

低下することは、血液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。このこともこのリスク評価では十分に評価されたとは言い難い。それは、メチル水銀曝露の心血管系への影響についてのいくつかの研究結果に矛盾があることや、影響ありとした研究結果は限られた地方のひとつのコホート調査からの報告であるからである。さらに、水俣病の発生した地域の健康調査において、心血管系の疾患が増加したとの報告は無い。すなわち、水俣病を発症するような高濃度のメチル水銀曝露においても、また、水俣病を発症はしないが、その他の地域に比べるとより高い曝露のあった地域の住民においても、心血管系への影響は見られていない。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。

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 $8.1\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ （体重 50kg で $1.1\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週）、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。

全国各地で毛髪を採取し総水銀を分析した報告（Yasutake et al. 2003）では、女性の毛髪中水銀濃度の幾何平均は 1.43ppm である。耐容週間摂取量 $2.0\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週に相当する毛髪中水銀濃度は（排泄係数 0.014 、水銀濃度の血液：毛髪 $=1:250$ とすれば） 2.75ppm と計算されるので、平均値で見れば耐容週間摂取量を下回っていることになり、トータルダイエツト調査の結果とほぼ同様である。

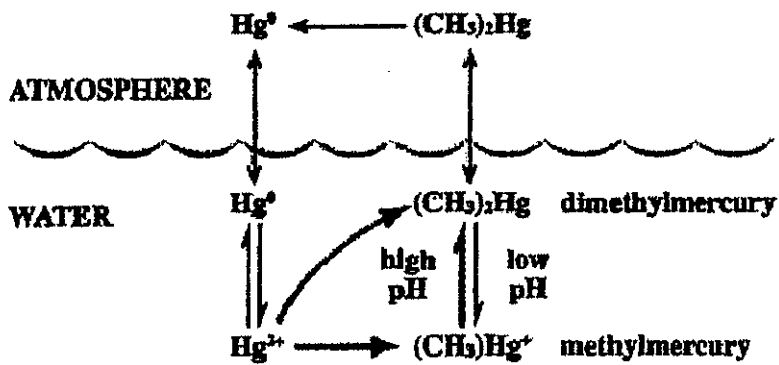
さらに詳細に15-49歳の女性の毛髪中水銀濃度の分布を見ると、 1ppm 以下の人が集団の34%を占め、 2ppm 以下は77.0%、 3ppm 以下は92.2%、 5ppm 以下は98.1%、 10ppm 以下では99.5%である。このことはほとんどすべての人々が耐容週間摂取量の算出の出発点となったBMDLとNOAELに相当する値の平均値 11ppm より低値であることを示している。その一方で耐容週間摂取量 $2.0\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週に相当する毛髪中水銀濃度 2.75ppm を越えている人もいることになる。このようなことがあったからと言って直ちに胎児に影響を及ぼすものとは考えられない。しかし、妊婦の一部には適切な食事の指導をして行く必要があるのではないかと示唆する。

その際、単に魚の摂食を抑制するのではなく、魚の摂食による栄養学的なメリットを減ずること無く、メチル水銀曝露を減少させるように考えるべきであろう。そのためには、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であろう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 (Metallic 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



Heavy arrows: biomethylation processes

図-1 環境中での水銀の動態

総水銀の摂取量

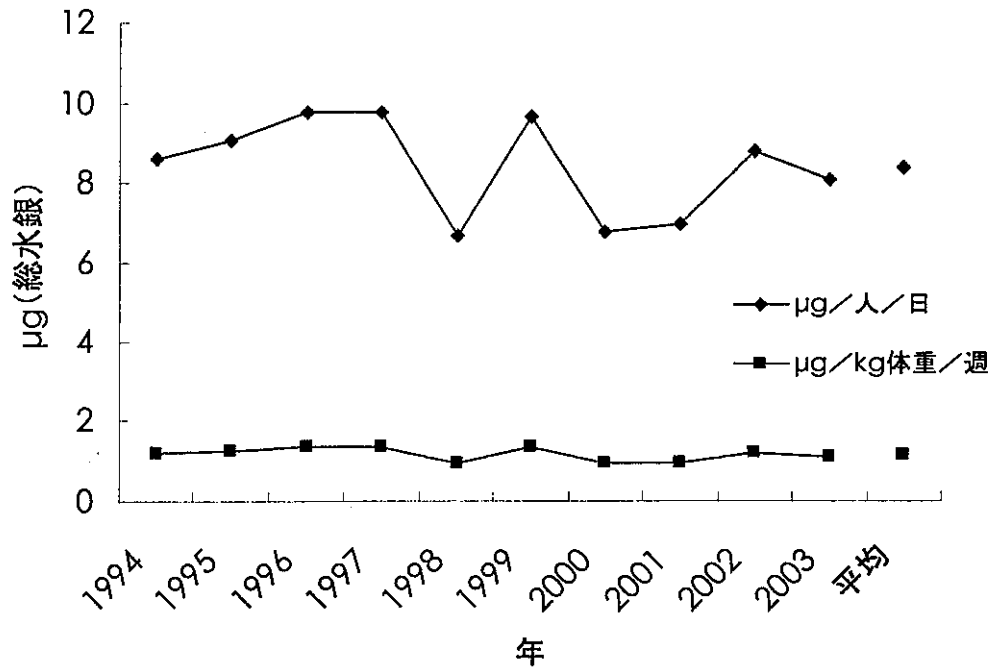


図2 総水銀の摂取量の推移（日本）

旧表2. メチル水銀の主要な疫学的研究(資料67等をもとに作成。)

研究名称	区部	研究内容の概要					
		母体中の規模	母体血液	胎児血液	胎児尿	胎児尿	主なテスト項目
1 フェロー諸島前向き研究		182	母体頭髪	幾何平均4.1ppm (2.5-7.4ppm)	0歳(2週)	182	Neurological exam
			臍帯血	幾何平均20.4μg/L (11.8-40.0μg/L)			
			臍帯血しょう	幾何平均2.5μg/L (1.7-3.7μg/L)			
		1,023	母体頭髪	幾何平均4.3ppm (2.6-7.7ppm)	1歳 (母親聞き取り調査)	583	Developmental milestones
				7歳	917	VEP, BAEP NES; fingertapping, handeye coordination, continuous performance test WISC-R; digit span, similarities, block design Bender Gestalt Test California Verbal learning Test Boston Naming Test Nonverbal Analogue Profile of Mood States	
2 セイシェル小児発達研究	pilot	804	母体頭髪	中央値6.6ppm (0.6-36.4ppm) 4分位数間領域6.1	5~109週	789	Neurological exam, DDST-R
					66ヶ月	217	MSCA, PLS, WJTA:LWI, WJTA:AP
	main	779	母体頭髪	中央値5.9ppm 4分位数間領域6.0ppm 分析値の範囲<30ppm	6.5ヶ月	712-737	Neurological exam, DDST-R, FT II, visual attention
					19ヶ月	738	Developmental milestones
					29ヶ月	736	BSID
					66ヶ月	711	BSID
66ヶ月	711	MSCA, PLS, B-G, WJTA:LWI, WJTA:AP, CBCL					
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(高濃度水銀含有)	母体頭髪	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)	DDST, vision, functional neurological exam
					6歳	237: うち57(高濃度水銀グループ)	WISC-R, TOLD, MSCA, CDS, BWRT, KMDAT, PPVT, EBRs
4 日本		横断的研究	横断的研究	横断的研究	横断的研究	横断的研究	横断的研究

略語(次のページ参照)

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							備考
	区部	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		
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	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	pilot	804	母親毛髪水銀濃度	中央値6.6ppm	5~109週	789	別添2参照	
					66ヶ月	217		
	main	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)		
					6歳	237: うち57(高濃度水銀グループ)		

旧表3. メチル水銀に関する国内外のリスク評価

No.	JECFA/JECFA (年)	調査内容	曝露パラメータ										経口摂取量 (kg/day)	経口摂取率 (%)	リスク評価 (WHO)	参考文献							
			HAIR	HAIR/MBMDI	HAIR	HAIR	HAIR	HAIR	HAIR	HAIR	HAIR	HAIR					HAIR						
1	第18回 JECFA (1972)	明確な記載なし。 (水俣病の発症等 (*1))	毛髪水銀濃度: 50mg/kg hair 血中水銀濃度 200 µg/L										60		10	3.3(0.2mg/人/週)	資料1-1 (P15-16) 資料75 (P368-369)						
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)	毛髪水銀濃度: 50mg/kg hair										50	0.5		(0.17mg/人/週)	資料5(P5)						
3	第22回 JECFA (1978)	従前の評価を維持。														3.3	資料1-2 (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	資料1-3 (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	資料1-4 (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/フェローコホート調査)											250	56	0.014	5.85	0.95	0.05	65	1.5	6.4	1.6	資料1-5 (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)											250	46-79	0.014	5	0.95	0.059	67	0.857-1.472	10	0.7(0.1 µg/kg体重/日)	資料74 (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)											250	61.2	0.014	4.2	0.95	0.05	60	1.3	4.5	2.0	資料66 (APPENDIX A14)
9	GOT(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)																				(非発毒性以外の保護) 3.3 (胎児の神経発達の影響の保護) 1.6	資料5-2 (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	資料5-2 (P117)

(注) C 血中水銀濃度 (µg/L) *1 資料75 喜多村ら(1978)、水銀 P368-369、調剤社サイエントフィック
 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

29

表3. メチル水銀に関する国内外のリスク評価手法

No.	評価機関 (国/年)	調査項目 （水俣病）	NOAEL/BMDL		評価手法 (評価値の算出式)	NOAEL (mg/人/日)	BMDL (mg/人/日)	TWI (mg/kg体重/週)	備考		
			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 μg/L		Birkeの式 赤血球中濃度(mg/L)=1.4×(水銀の一日摂取量mg/人/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 (mg/人/日)		10	0.3mg/人/日×7日/週÷10(不確実係数) =0.2mg/人/週 TWI=0.2mg/人/週÷60kg/人=3.3 μg/kg体重/週	資料1-1 (P15-16) 資料75 (P368-369)	
			毛髪水銀濃度; 50mg/kg hair		Kojimaらの式 毛髪水銀濃度=150×(メチル水銀の一日摂取量mg/人/日)+1.16	≒0.3 (mg/人/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 0.25mg/人/日		考え方 ①第16回JECFAの評価で算出された0.2mg/人/週を日本人の平均体重50kgとして計算すると0.17mg/人/週 ②水俣病についての研究結果一日摂取量0.25mg/人/日が最低発症量と推定、その10分の1である0.025mg/人/日が無作用レベルと推定、これは、0.175mg/人/週となる。 ③サルにおける実験の結果、2年間の30 μg/kg/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 μg/kg/日を摂取許容量とみることができる。これは、0.21mg/kg/週。	0.25 (mg/人/日)		10	(0.17mg/人/週)	資料5(P6)	
				サルにおける2年間の投与試験 30 μg/kg/日		1.5 (mg/人/日)		50			
3	第22回 JECFA (1978)	従前の評価を維持。							3.3	資料1-2 (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	資料1-3 (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	資料1-4 (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; 14mg/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15.3mg/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12mg/kgの平均値を閾値とした。)	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×b×V)/(A×f×bw) C=58 μg/L, b=0.014day ⁻¹ , V=5.85L, A=0.95, f=0.05, bw=65 毛髪/血中濃度換算係数250で毛髪水銀濃度を血中水銀濃度に換算	1.5		6.4	1.6	資料1-5 (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)	臍帯水銀濃度; ~79mg/kg cord	45	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×b×V)/(A×f×bw) C=46~79 μg/L, b=0.014day ⁻¹ , V=5.85L, A=0.95, f=0.05, bw=67	0.857~1.472		10	0.7(0.1 μg/kg体重/日)	資料74 (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; 15.3mg/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×b×V)/(A×f×bw) C=61.2 μg/L, b=0.014day ⁻¹ , V=4.2L, A=0.95, f=0.05, bw=60 毛髪/血中濃度換算係数250で毛髪水銀濃度を血中水銀濃度に換算	1.3		4.5	2.0	資料66 (APPENDIX A14)	
9	GOT(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)							3.3 (非発毒性以外の保護) 連の影響の保護	(胎児の神経発達) 1.6	資料5-2 (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) (胎児の保護)	3.3 1.6	資料5-2 (P117)

(注) ワンコンパートメントモデルのパラメーター *1 資料75 喜多村ら(1976)、水銀 P368-369、購読社サイエンティフィック

C 血中水銀濃度(μg/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)

30

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) 母親の髪の毛のメチル水銀濃度(H)	
↓ 髪の毛濃度H (サンプリングデータ)	
(2) 母親の血中メチル水銀濃度(C)	
↓ 平均 (髪の毛濃度 : 血中濃度) = 140 ~ 370 : 1 個人 (髪の毛濃度 : 血中濃度) = 137 ~ 585 : 1	
➤ C = (1/R)H (1)	
● JECFA	
◆ 髪の毛濃度 : 血中濃度 = 250 : 1 ⇒ (1/R) = 1/250	
◆ Composite NOEL (BMDL) H=14 (mg/kg maternal hair) (2)	
C_(NOEL/BMDL) = 0.056 (mg/L) ((1)、(2) より)	
➤ Under the assumption of steady state	
$C \times b \times V$	
● $d = \frac{\quad}{W \times A \times F} \quad \dots \dots \dots (3)$	
$(1/R) H \times b \times V$	
● $d = \frac{\quad}{W \times A \times F} \quad \dots \dots \dots (4)$	

	JECFA で用いた係数
C: 血中メチル水銀濃度 (μg/liters)	C: 56 (μg/liters)
b: 排出率 (day ⁻¹)	b: 0.014 (day ⁻¹)
V: 血液量 (liters)	V: 0.09 × 65 (liters)
W: 体重 (kg)	W: 65 (kg)
A: 摂食されたうちの体内に吸収される率	A: 0.95
F: 吸収されたうちの血液に分配される率	F: 0.05
R: 髪の毛から血液水銀濃度換算率	R: 250
	d = 1.485 = 1.5 (μg/kg 体重/日)