

府食第752号
平成17年8月3日

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭 殿

汚染物質専門調査会
座長 佐藤 洋

魚介類等に含まれるメチル水銀に係る食品健康影響評価について

平成16年7月23日付け厚生労働省発食安第0723001号をもって厚生労働省から食品安全委員会に対して意見を求められた魚介類等に含まれるメチル水銀に係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので、報告します。

(別添)

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 61FAO/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。

その具体的な内容は、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、降雨により土壤や水域に沈積する。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。

土壤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ット調査によると、2003年において $1.1 \mu\text{g}/\text{kg}\text{ 体重/週}^d$ ($8.1 \mu\text{g}/\text{人/日}$)、1994年から2003年の過去10年の平均は、 $1.2 \mu\text{g}/\text{kg}\text{ 体重/週}$ ($8.4 \mu\text{g}/\text{人/日}$)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、 $0.3\sim1.5 \mu\text{g}/\text{kg}\text{ 体重/週}$ (5地域のGEMS/Food Diet)、 $0.1\sim2.0 \mu\text{g}/\text{kg}\text{ 体重/週}$ (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⁽⁶⁾）。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があるので、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⁽⁶⁾)。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、この範囲より遙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⁽⁷⁾)。

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⁽⁷⁾, ATSDR⁽⁸⁾, 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、メチル水銀は血液一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見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。（Kjellström et al., 1986⁽⁹⁾）

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。（Kjellström et al., 1989⁽¹⁰⁾）

（2）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、冠状動脈血栓症、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⁽¹¹⁾）

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、内膜一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一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⁽¹²⁾）

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、急性冠状動脈血栓症のリスクが 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⁽¹³⁾）

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 -カロテン、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⁽¹⁴⁾）

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⁽¹⁵⁾）

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⁽¹⁶⁾)。

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⁽⁷⁾)。

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⁽¹⁷⁾)。

(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/週、そのうちメチル水銀（水銀の量として）として 0.2mg/人/週以下であるべきと設定した。記載はないが、体重 60kg とするとき、それらは、それぞれ 0.005、0.0033mg/kg 体重/週となる。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/週を超えた場合でも、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⁽¹⁸⁾）。

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/週、メチル水銀で 0.2mg/人/週）を維持した（第 22 回 JECFA⁽¹⁹⁾）。

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、 $200 \mu\text{g}/\text{人}/\text{週}$ ($3.3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週) 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。これらの習慣を変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⁽²⁰⁾）。

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⁽²⁾）。

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一血液濃度換算比（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 (毛髪一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異なるため、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と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り、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には、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 46~79 ppb を BMDL (95%信頼区間の下限値) 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 $0.857\text{--}1.472 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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⁽²²⁾)。

(3) 米国健康福祉省／有害物質・疾病登録局 (ATSDR)

ATSDR は、1999 年、セイシェルの胎児期曝露の 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 15.3 ppm 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⁽⁸⁾)。

(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。」と結論付けた (薬事・食品衛生審議会⁽¹⁷⁾)。

(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 を用いている。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⁽⁷⁾)

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⁽⁸⁾)

動物実験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 PTWI $1.6 \mu\text{g/kg}$ 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。

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

母乳 1 日摂取量を 150ml/kg 体重と仮定すると、

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

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、

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

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、

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

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

(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、胎児期曝露にくらべて、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。

イラクの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有る乳幼児は、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 $3.3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週の範囲内である場合、乳児の摂取量は 2003 年の PTWI $1.6 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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無い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、この研究では、子供の神経系の発達に水銀が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が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現れる。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。

発達途中有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otoxicity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に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に関連が認められ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の住民調査では、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、今後も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現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る。

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くこと、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-Jørgensen et al., 2000⁽²³⁾)。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 について、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 で最も低い値を示した。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⁽²⁴⁾, Budtz-Jørgensen et al., 2000⁽²³⁾)。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⁽⁷⁾)。

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。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、セイシェ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 ppm および 10 ppm であった。ここでは、BMD の 95% 信頼下限である BMDL の 10 ppm を耐容摂取量算出の出発点の 1 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) をもたらす曝露量として 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、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 12 ppm 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、12 ppm 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 1 人について、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 (Kjellström et al., 1986⁽⁹⁾, Kjellström et al., 1989⁽¹⁰⁾)。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充分な数と考えられる。さらにフェローとセイシェルとでは、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 10 ppm と 12 ppm 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 et al, 1971⁽²⁵⁾)。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⁽²⁶⁾)。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⁽²⁷⁾)。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が長期化（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魚を散発的に摂取、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（フェロー諸島はヨーロッパ系。セイシェル諸島はアフリカ系。）

と整理される（NRC^⑦）。

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 12 ppm の平均値である 11 ppm 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 12 ppm と算出した。）

母親の毛髪水銀濃度 11 ppm 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、 $d = 1.17 \mu\text{g}/\text{kg}\text{体重}/\text{日}$ を4で除した $0.29 \mu\text{g}/\text{kg}\text{体重}/\text{日}$ が、不確実性を考慮して安全側に立った摂取量となる。よって、メチル水銀の週間耐容摂取量（TWI）は $2.0 \mu\text{g}/\text{kg}\text{体重}/\text{週}$ （Hg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行った。

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血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ぬ。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で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 $1.1 \mu\text{g}/\text{kg}\text{体重}/\text{週}$ ）、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、 $8.4 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ （ $1.2 \mu\text{g}/\text{kg}\text{体重}/\text{週}$ ）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 $2.0 \mu\text{g}/\text{kg}\text{体重}/\text{週}$ 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⁽²⁸⁾）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 $15\text{--}49$ 歳の女性の毛髪水銀濃度の分布を見ると、 1ppm 以下の人人が集団の 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つた 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、妊婦あるいは妊娠している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 $1.5\sim 2$ 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 という報告もある（Ask et al., 2002⁽²⁹⁾）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 ($3.3 \mu\text{g/kg 体重/週}$) 以下であれば、母乳を介して乳児が摂取する水銀量は $0.56 \mu\text{g/kg 体重/週}$ 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 倍となつたことから、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が関連する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によれば、乳児では曝露量が低下し、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

メチル水銀 $2.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週 (Hg 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、あるいは神經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、充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つ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のリスク評価を行う必要がある。

毛髪水銀濃度がパーマネ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ネ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つたことから、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、より安全サイドに立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 1

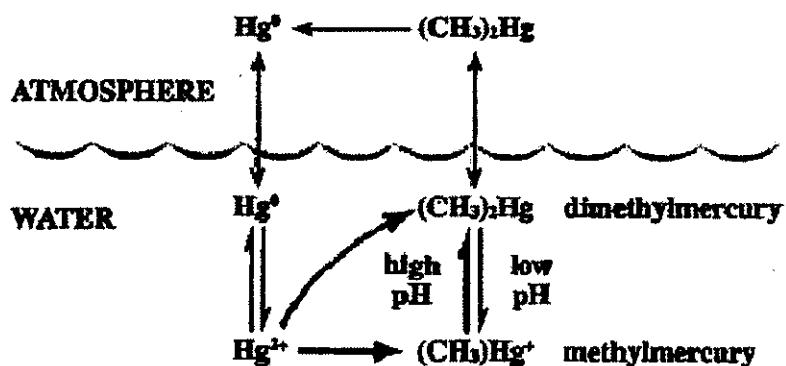
つである可能性もある。

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。今後のこの方面的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、国民の充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 等



Heavy arrows: biomethylation processes

図-1 環境中の水銀の動態

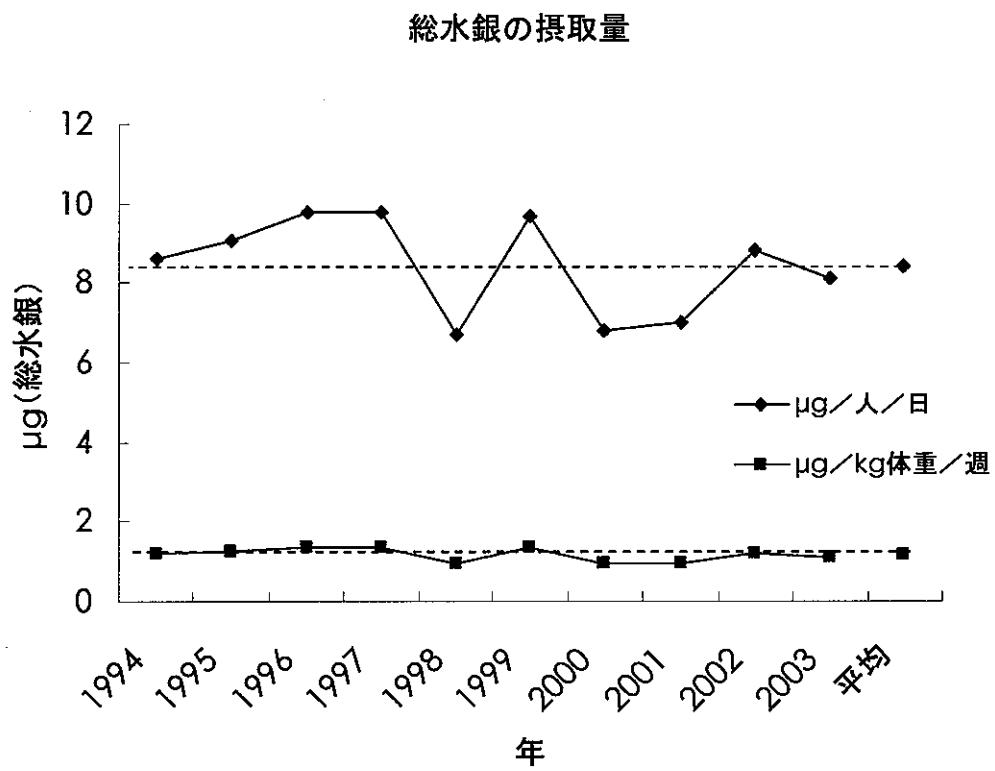


図2 総水銀の摂取量の推移（日本）

表2. メチル水銀の主要な疫学的研究の概要

	研究名	調査対象	年齢(月)	検査項目	結果	参考文献
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つた。 詳細は別添2参照。
					66ヶ月 217	
2	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	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つた。 詳細は別添2参照。
					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つた。
					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

序号	規格化年	評価方法	測定項目	測定方法	算出式	算出値	参考文献	参考文献		
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	第16回 JECFA(15) (p15-16) 喜多村ら 1976(CB) (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)	一日水銀摂取量 0.25mg/人/日		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)				
					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児童における実験的結果、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)		薬事・食品衛生審議会(14) (p55)
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。 (妊娠と授乳中の母親へのより大きなりスクの懸念を指摘)						3.3	第33回 JECFA(17) (p33)	
5	第53回 JECFA (1989)	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 フェローフ島肉親研究ホート調査)		母親の毛髪水銀濃度: 14mg/kg maternal hair (セイシェル小児発達研究 フェローフ島肉親研究ホート調査)	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×b×V)/(A×f×bw) C=56 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 12mg/kgの平均値を閾値とした。)	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 (フェローホート調査)		脐帶血水銀濃度: 48~79μg/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×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)	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 (セイシェルホート調査)		母乳の毛髪水銀濃度: 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	1.3	4.5	2.0	NPC(8) (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/フェローホート調査)						(未発達毒性以外の保護) (胎児の神経発達の影響の保護) 3.3 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/フェローホート調査)						(一般集団の保護) (胎児の保護) 3.3 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

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

C 血中水銀濃度(μg/L)
b 排出速度(day⁻¹)
V 血液量
A 体内吸収率(0.85)
f 吸収後の血中分布率(0.05)
bw 体重

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

	JECFAで用いた係数
C: 血中水銀濃度($\mu\text{g/liters}$)	C: 56($\mu\text{g/liters}$)
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: 毛髪濃度から血中濃度換算率	R: 250
	$d = 1.485 = 1.5(\mu\text{g/kg 体重}/\text{日})$

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（Pilot Whale）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、 $3.3\text{ }\mu\text{g/g}$ （このうち約半分がメチル水銀）、鱈で $0.07\text{ }\mu\text{g/g}$ （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 $36\text{ }\mu\text{g/day}$ 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)μg/Lであり、デンマーク本土女性の中央値1.6μg/Lの7.6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)。主に食される魚は鱈(平均の総水銀濃度0.07μg/g)である。ゴンドウクジラは総水銀濃度3.3μg/g(その約半分がメチル水銀:表1-2)(Grandjean et al., 1993⁽⁴⁾, Julshamn et al., 1987⁽⁵⁾)。また、聞き取り調査及びゴンドウクジラ、鱈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36μg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 (水銀/セレン)	(総 モル比 水銀/セレン)	(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 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⁾)

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⁾)

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⁾)

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 年に出産した母子 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	

発達調査	(脱落率 9.7%)	調査実施	(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 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	(11), (12)

(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 $24.2 \mu\text{g/L}$ (n=997) (2)
出産時母親毛髪水銀濃度	平均値 $4.5 \mu\text{g/g}$ (n=1020)
臍帯血セレン濃度	平均値 $1.4 \mu\text{mol/L}$ (n=1020) ($110.5 \mu\text{g/L}$)
臍帯血鉛濃度	平均値 82nmol/L (n=1015) ($17.9 \mu\text{g/L}$)
➤ 1歳児	
1歳児の毛髪水銀濃度	幾何平均 $1.1 \mu\text{g/g}$ (n=583) (13)
➤ 7歳児	
7歳児の毛髪水銀濃度	幾何平均 $2.99 \mu\text{g/g}$ (n=903) (7)
(出産時母親毛髪水銀濃度)	$4.27 \mu\text{g/g}$ (n=914)
(臍帯血水銀濃度)	$22.9 \mu\text{g/L}$ (n=894)
➤ 14歳児	
14歳児の毛髪水銀濃度	幾何平均 $0.96 \mu\text{g/g}$ (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 (重心動搖計) 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 Evaluation 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見る検査。モニタ一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		視覚運動の能力を見る検査。対象者はいくつかの幾何学的图形を呈示され、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图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),

- 聴性脳幹誘発電位(BAEP)；Brainstem auditory evoked potential

(15)

- 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 Evaluation 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(Structual 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 パーセンタイル以下の子供の割合 (%) 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⁾、NRC 2000⁽¹⁶⁾)。

また、共分散構造分析を使用し、交絡因子や PCBs 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）のみが統計的有意な関連性があつたが、それ以外のバイオマーカーとは関連性が求められなかつた（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つた（Murata et al., 1999⁽¹⁸⁾）。

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つた（Grandjean et al., 2001⁽⁹⁾、村田ほか 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⁾)。

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回から3回程度食べ、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%が英國国教会である。

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⁽²⁸⁾)。

➤ (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⁽²⁹⁾, Cox et al., 1989⁽³⁰⁾)、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、セイシェルの調査に先立ち、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は、平均毛髪水銀濃度が 5~45ppm の範囲で、中央値が 10ppm (20ppm 以上が 12%) であった。①これらのデータが、イラクの中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 (妊娠) 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）が満足な栄養状態にある成人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 ら (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 離れていること）、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chester 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 回であるとの報告がある。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。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ごとの水銀濃度が報告されている (Matthews 1983⁽¹⁸⁾、表 1)。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 (Robinson et al., 2004⁽³¹⁾、表 2)

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 (Matthews et al., 1983⁽¹⁸⁾)

魚種 英名(クレオール名)	学名	総水銀濃度 (mg/kg)	魚体重 (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 flavocaeeruleus</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(Robinson et al., 2004⁽³⁾)。

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 variegatus</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>Sphyraena 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	(17) マヘ島で出産した母及び子の登録
➤ 5~109週の 児神経発達 調査	789人 (脱落率 -%)		(17), (21)
➤ 66ヶ月児神 經発達調査	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)
➤ 6.5ヶ月児	712-737人	1989年9月~1990年8月に調査実施、	(17), (19)

³ それぞれ予備調査789人、本調査740に対する脱落率

神経発達調査	(脱落率 0.5-3.5%)	6.5 ケ月±2 週	
➤ 19 ケ月児神 経発達調査	738 人	19 ケ月±2 週	(6), (17)
➤ 29 ケ月児神 経発達調査	736 人	29 ケ月±2 週	
➤ 66 ケ月児神 経発達調査	711 人	1994 年 7 月～1995 年 10 月	
➤ 108 ケ月(9 歳)児神経 発達調査	643 人	66 ケ月±6 ケ月	(8), (17)
	(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) (21) range: 0.6 ~ 36.4 (20) interquartile range: 6.1 group: 0-3, >3-6, >6-9, >9-12, >12	
➤ 5~109 週	母親毛髪水銀濃度	同上	
の児神経 発達調査			
➤ 66 ケ月児	母親毛髪水銀濃度	中央値: 7.1 (ng/mg) (n=217) (20) range: 1.0 ~ 36.4 interquartile range: 6.0 group: ≤3, 4-6, 7-9, 9-12, >12	
神経発達 調査			

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) (19) range: 0.5 ~ 26.7 interquartile range: 6.0 group: 0-3, >3-6, >6-9, >9-12, >12

➤ 6.5 ヶ月	同上	同上	(19)
児神経発達調査			
➤ 19 ヶ月児	同上	同上	(6)
➤ 29 ヶ月児			(19)
神経発達調査			
➤ 66 ヶ月児 母親毛髪水銀濃度（妊娠中）	平均値(標準偏差): 6.8 (4.5) (ng/mg) (8) (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)		
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 母親毛髪水銀濃度（妊娠中） (9 歳)児	平均値(標準偏差): 6.9 (4.5) (ng/mg) (24) (n=643) group: ≤3, >3-6, >6-9, >9-12, >12		
神経発達調査			

(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)のうち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(Davidson 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(normal), 異常(abnormal), 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。	
コホート1 (本調査)	6.5ヶ月	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。	
		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きる。	(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)	視覚一空間能力の検査	(8)	
	乳児行動チェックリスト (Child behavior Checklist)	子供の社会一適応行動能力の検査	(8)	
9歳	(神経心理学検査) Wechsler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ことが目的。	
	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を時間で評価する検査。	
	Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency	(同上)	
	Boston naming Test	(言語) 絵の名前の語彙(あり当たりのものから複雑なものへ)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)	ロジスティック(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 懷妊年齢 医療歴(母・児) 妊娠中アルコール摂取・喫煙 育児者の知能 両親の教育歴 母乳保育歴	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

		家庭で使用される言語 家庭の収入		
19・27 ヶ月	BSID 等	生下時体重 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 家庭で使用される言語 家庭の収入 HOME(家庭環境評価)	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)
66 ヶ月	McCarthy Scale of Children's abilities-GSI 等	生下時体重 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 家庭で使用される言語 Hollingshead 社会経済状態 HOME score	重回帰分析 (multiple liner regression analysis)	(8)
9 歳	WISC III fullscale IQ 等	児の性 調査員 家族数 (family)	Liner-regression analysis	(24)

			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 (McCarthy 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、Auditory 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%) と少なくないことから、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 (benefitical) 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⁽²⁸⁾)。

● 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/stf/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 μ 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母親が第61回JECFA以前に設定された暫定的耐容週間摂取量（3.3 μ 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 μ 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、胎盤を介して胎児に運ばれ、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 (Sakamoto et al., 2002⁽¹²⁾、表 1)。

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 (A)	母親 (B)	乳児 (出生後 3 ヶ月) (C)			
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(30,32)より引用。

- ① 雌ラットを用いて、5 ppm 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 1/10～1/20 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、その他の人には問題がないのか？

(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はなく、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るべきか？

(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）

国名	妊娠の可能性のある方	授乳中の母親	その他の小児	その他	根拠		備考
					(乳児)	記載	
(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., Giacominelli 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) Berlin Maths. Handbook on the Toxicology of Metals, Chapter30 Mercury. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1979, 519-521.
- 7) NRC CotTEoM. Toxicological Effects of Methylmercury. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
- 8) ATSDR(US). TOXICOLOGICAL PROFILE FOR MERCURY. Available at: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.pdf>. Accessed Jan-7, 2004.
- 9) Kjellström T., Kennedy P., Wallis S., Mantell C. Physical and Mental Development of Children with Prenatal Exposure to Mercury from Fish. Stage 1:Preliminary Test at Age 4. *National Swedish Environmental Protection Board, Report 3080 Solna, Swedish* 1986.
- 10) Kjellström 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.
- 11) Salonen J.T., Seppänen K., Nyssönen 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Yoshizawa K., Rimm E.B., Morris J.S., Spate V.L., Hsieh C., Spiegelman, D., Stampfer M.J., 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.
- 16) Daniels Julie L., Longnecker Matthew P., Rowland Andrew S., et al. Fish Intake During Pregnancy and Early Cognitive Development of Offspring. *Epidemiology*, 2004, 15(4), 394–402.
 - 17) 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）
 - 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16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22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33回
 - 21) 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
 - 22) 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
 - 23) Budtz-Jørgensen E., Grandjean P., Keiding N., White R.F., Weihe P. Benchmark dose calculations of methylmercury-associated neurobehavioural deficits. *Toxicology Letters*, 112–113, 2000, 193–199.
 - 24) 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.
 - 25) Miettinen J.K., Rahola T., Hattula T., Rissanen K., Tillander M. Elimination of ²⁰³Hg-Methylmercury in Man. *Annals of Clinical Research*, 1971, 3, 116–122.
 - 26) Sherlock J., Hislop J., Newton D., Topping G., Whittle K. Elevation of Mercury in Human Blood from Controlled Chronic Ingestion of Methylmercury in Fish. *Human Toxicol.*, 1984, 3, 117–131.
 - 27) Al-Shahristani H., Shihab K.M. Variation of Biological Half-Life of Methylmercury in Man. *Archives of Environmental Health*, 1974, 28, June, 342–344.
 - 28) 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
 - 29) Ask K., Åkesson A., Berglund, M., Vahter M. Inorganic Mercury and Methylmercury in Placentas of Swedish Women. *Environmental Health Perspectives*, 2002, 110(5), May, 523–526.

○ 別添1

- 1) 村田勝敬・嶽石美和子・岩田豊人. フエロー諸島における出生コホート研究. 環境科学会誌, 2004, 17(3), 169–180
- 2) Grandjean P., Weihe P., Jørgensen P.J., Clarkson T., Cernichiari E., Viderø T. Impact of Maternal Seafood Diet on Fetal Exposure to Mercury, Selenium, and lead. *Archives of Environmental 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. *Environmental Research*. 1993, 61(1), 176–183.
- 5) Julshamn K., Andersen A., Ringdal O., Mørkøre J.. Trace Elements Intake in the Faroe Islands. I. Element Levels in Edible parts of Pilot Whales (*Globicephalus Meleanus*). *The Science of Total Environment*, 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 R.F., et al. Cognitive Deficit in 7-Year-Old Children with Prenatal Exposure to Methylmercury. *Neurotoxicology Teratol*, 1997, 19(6), 417–428.
- 8) Grandjean P., Weihe P., White R.F., Debes F. Cognitive Performance of Children Prenatally Exposed to “safe” Levels of Methylmercury. *Environmental Research*, 1998, 77(2), 165–172.
- 9) Grandjean P., Weihe P., Burse V.W., et al. Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants. *Neurotoxicology and Teratology*, 2001, 23(4), 305–317.
- 10) Sørensen N., Murata K., Budtz-Jørgensen E., Weihe P., Grandjean P.. Prenatal Methylmercury Exposure as a Cardiovascular Risk Factor at Seven Years of Age. *Epidemiology Resources*, 1999, 10(4), 370–375.
- 11) Grandjean P., Murata K., Budtz-Jørgensen E., Weihe P.. Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity:14-year follow-up of a faroese birth cohort. *The Journal of Pediatrics*, 2004, 144(2), 169–176.
- 12) Murata K., Weihe P., Budtz-Jørgensen E., Jørgensen P.J., Grandjean P. Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14-year-old children exposed to methylmercury. *The Journal of Pediatrics*, 2004, 144(2), 177–183.
- 13) Grandjean P., Jørgensen P.J., Weihe P. Human Milk as a Source of Methylmercury Exposure in Infants. *Environmental Health Perspectives*, 1994 Jan, 102(1), 74–7.
- 14) Myers G. J., Davidson P.W., 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 R.F., Debes F., Weihe P., Letz R. 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., Weihe P. Estimation of health effects

- of prenatal methylmercury exposure using structural equation models. *Environmental Health*, 2002, 1.
- 18) Murata K., Weihe P., Araki S., Budtz-Jørgensen E., Grandjean P. Evoked Potentials in Faroese Children Prenatally Exposed to Methylmercury. *Neurotoxicology Teratology*, 1999, 21(4), 471-472.
 - 19) 村田 勝敬・嶽石 美和子 胎児性メチル水銀曝露による小児神経発達影響 —Faro研究を中心に— 日衛誌(Jpn. J. Hyg.), 2002, 57(3), 564-570.

○ 別添2

- 1) Axtell C.D., Myers G.J., Davidson P.W., et al. Semiparametric Modeling of Age at Achieving Developmental Milestones After Prenatal Exposure to Methylmercury in the Seychelles Child Development Study. *Environmental Health Perspectives*, 1998, 106(9), 559-563.
- 2) Axtell C.D., Cox C., Myers G.j., 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. *Environmental Research*, 2000, Section A 84(2), 71-80.
- 3) Cernichiari E, Toribara T. Y., 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 P.W., Myers G.J. Mercury in fish. *Science*. 1998, 279(5350), 461.
- 5) Crump K. S., Van Landingham C., Shamlaye C., et al. Benchmark Concentrations for Methylmercury Obtained from the Seychelles Child Development Study. *Environmental Health Perspectives*, 2000, 108(3), 257-263.
- 6) Davidson P. W., Myers G. J., 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 P.W., Myers G.J., 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 P.W., Myers G.J., 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 P.W., Myer G.J., 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 P.W., Palumbo D., Myers G.J., et al. Neurodevelopmental Outcomes of Seychellois Children from the Pilot Cohort at 108 Months Following Prenatal Exposure to Methylmercury from a Maternal Fish Diet. *Environmental Research*, 2000, Section A 84(1), 1-11.
- 11) Davidson P.W., Kost J., Myers G.J., Cox C., Clarkson T.W., Shamlaye C.F. 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 G.E., et al. Using measurement error models to assess effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure in the Seychelles Child Development Study. *Environmental Research*, 2003, 93(2), 115-122.
- 13) Keiding N., Budtz-Jørgensen E., Grandjean P. Prenatal methylmercury exposure in the Seychelles. *The Lancet*, 2003, 362(9384), 664-665.
- 14) Landrigan P.J., Goldman L. Prenatal methylmercury exposure in the Seychelles. *The Lancet*, 2003, 362(9384), 664-665.
- 15) Lapham L.W., Cernichiari E., Cox C., et al. An Analysis of Autopsy Brain Tissue From Infants Prenatally Exposed to Methymercury. *NeuroToxicology*, 1995, 16(4), 689-704.
- 16) Lyketsos C.G. Should pregnant women avoid eating fish? Lessons from the Seychelles. *The Lancet*, 2003, 361(9370), 1667-1668.
- 17) Marsh D.O., Clarkson T.W., Myers G.J., et al. The Seychelles Study of Fetal Methylmercury Exposure and Child Development: Introduction. *NeuroToxicology*, 1995, 16(4):583-596.
- 18) Matthews A.D. Mercury Content of Commercially Important Fish of the Seychelles, and Hair Mercury Levels of a Selected Part of the Population. *Environmental Research*, 1983, 30(2), 305-312.
- 19) Myers G.J., Marsh D.O., Davidson P.W., 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 G.J., Davidson P.W., 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 G.J., Marsh D.O., 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 G.J., Davidson P.W., Shamlaye C.F., 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 G.J., Davidson P.W., Palumbo D., et al. Secondary Analysis from the Seychelles Child Development Study: The Child Behavior Checklist. *Environmental Research*, 2000, Section A 84(1), 12-19.
- 24) Myers G.J., Davidson P.W., Cox C., et al. Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *The Lance*, 2003, 361(9370), 1686-1692.
- 25) Palumbo D.R., Cox C., Davidson P.W., 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. *Environmental Research*, 2000, 84(2), 81-88.
- 26) Shamlaye C.F., Marsh D.O., Myers G.J., 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. *The Lancet*, 2003, 362(9384), 666–667.
- 28) 岡知子・仲井邦彦・亀尾聰美・佐藤洋 セイシェル共和国における水銀と健康の問題 *環境科学会誌*, 2004, 17(3), 163–168
- 29) Marsh D. O., Clarkson T. W., Cox C., Myers G. J., Amin-Zaki L., Al-Tikriti S. Fetal Methylmercury Poisoning. Relationship Between Concentration in Single Strands of Maternal Hair and Child Effects. *Archives of Neurology*, 1987, 44, 1017–1022.
- 30) Cox C., Clarkson T. W., Marsh D. O., Amin-Zaki L., Tikriti S., Myers G. G. Dose-Response Analysis of Infants Prenatally Exposed to Methyl Mercury: An Application of a Single Compartment Model to Single-Strand Hair Analysis. *Environmental Research*, 1989, 49, 318–332
- 31) Robinson Jan., Shroff J. 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)*, 2004 Special Issue, 7(1) November.
- 32) 医学のあゆみ vol.212 No.4 2005.1.22. 241–263

○別添3

- 1) 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）
- 2) Morrissette J., Takser L., St-Amour G., Smargiassi A., Lafond J., Mergler D. 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. *Environmental Research*, 2004, 95, 363–374.
- 3) Dellinger J.A. Exposure assessment and initial intervention regarding fish consumption of tribal members of the Upper Great Lakes Region in the United States. *Environmental Research*, 2004, 95, 325–340.
- 4) Julshamn K., Andersen A., Ringdal O., Mørkøre J.. Trace Elements Intake in the Faroe Islands. I. Element Levels in Edible parts of Pilot Whales (*Globicephalus Meleanus*). *The Science of Total Environment*, 1987, 65, 53–62.
- 5) Keiding N., Budtz-Jørgensen E., Grandjean P. Prenatal methylmercury exposure in the Seychelles. *The Lancet*, 2003, 362(9384), 664–665.
- 6) Lyketsos C. G. Should pregnant women avoid eating fish? Lessons from the Seychelles. *The Lancet*, 2003, 361(9370), 1667–1668.
- 7) Landrigan P. J., Goldman L. Prenatal methylmercury exposure in the Seychelles. *The Lancet*, 2003, 362(9384), 664–665.
- 8) 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.
- 9) Myers G. J., Davidson P. W., 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. Inorganic Mercury and Methylmercury in Placentas of Swedish Women. *Environmental Health Perspectives*, 2002, 110(5), May, 523-526.
- 12) Sakamoto M., Kubota M., Matsumoto S., Nakano A., Akagi H. Declining risk of methylmercury exposure to infants during lactation. *Environmental Research*, 2002, 90, 185-189.
- 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. And Environ. Chem.*, 2004, 86, 163-70.
- 14) Newland M. C., Reile, P. A. Blood and Brain Mercury Levels after Chronic Gestational Exposure to Methylmercury in Rats. *Toxicological Sciences*, 1999, 50, 106-116.

魚介類等に含まれるメチル水銀に係る食品健康影響評価について

1. 審議経緯

- 平成 16 年 7 月 23 日 厚生労働大臣より食品安全委員会委員長に食品健康影響評価要請（平成 16 年 7 月 23 日付厚生労働省発食安第 0723001 号）
- 平成 16 年 7 月 29 日 第 56 回食品安全委員会において厚生労働省より意見聴取
- 平成 16 年 9 月 14 日 第 5 回汚染物質専門調査会において審議
- 平成 16 年 10 月 19 日 第 6 回汚染物質専門調査会において審議
- 平成 16 年 12 月 14 日 第 7 回汚染物質専門調査会において審議
- 平成 17 年 1 月 14 日 第 8 回汚染物質専門調査会において審議
- 平成 17 年 3 月 3 日 第 9 回汚染物質専門調査会において審議
- 平成 17 年 6 月 8 日 第 10 回汚染物質専門調査会において審議
- 平成 17 年 6 月 23 日 第 100 回食品安全委員会において汚染物質専門調査会評価書（案）の報告
- 平成 17 年 6 月 23 日～
平成 17 年 7 月 22 日 専門調査会評価書（案）に対する国民からの意見・情報の募集
- 平成 17 年 8 月 4 日 汚染物質専門調査会より食品安全委員会委員長に食品健康影響評価結果について報告予定

2. 構成委員

<食品安全委員会>

委員長
委員長代理

寺田 雅昭
寺尾 允男
小泉 直子
見上 彪
坂本 元子
中村 靖彦
本間 清一

<汚染物質専門調査会>

座長
佐藤 洋
安藤 正典
井口 弘
大前 和幸
香山 不二雄
川村 孝
菅原 和夫
千葉 百子
津金 昌一郎
遠山 千春
富永 祐民
前川 昭彦

魚介類等に含まれるメチル水銀に係る食品健康影響評価に関する審議結果に関する御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成 17 年 6 月 23 日～平成 17 年 7 月 22 日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 17 通
4. 主な御意見の概要及びそれに対する汚染物質専門調査会の回答

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1.	<p>○なぜ、今「食品健康影響評価」が必要なのでしょうか。</p> <p>(1) 一昨年6月、厚生労働省(当時、厚生省)が「水銀を含有する魚介類等の摂取に関する注意事項」を公表しましたが、マスコミ報道等によりリスクのみが過剰に消費者に伝えられた結果、長期にわたり魚全体の販売に多大な影響ができるといいわゆる「風評被害」が発生しました。それからわずか1年余り経過した時点で見直しのための「食品健康影響評価」の検討が行われておりますが、何故、今、その必要性があるのでしょうか。</p>	平成 16 年 7 月 23 日、厚生労働省より食品安全委員会委員長あてに、魚介類等に含まれるメチル水銀に係る食品健康影響評価の依頼があったことから、食品健康影響評価の検討が行われました。厚生労働省が諮問を行った理由は、JECFA が平成 15 年 6 月中旬に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いう懸念からメチル水銀の再評価を実施したこと、また、欧米諸国においても、妊婦等を対象とした摂食の注意事項が公表されたことから、厚生労働省が平成 15 年 6 月 3 日に発表した「水銀を含有する魚介類等の摂取に関する注意事項」を見直すためと聞いています。
	<p>○なぜ、今「食品健康影響評価」が必要なのでしょうか。</p> <p>(2) 先回、摂食指導が出された同時期に JECFA から耐用摂取量の引き下げが行われたことを根拠に今回の見直しが行われると聞いておりますが、そうであるとすれば一昨年の摂食指導はその引き下げの後に行うべきではなかったかと疑問が残ります。</p>	一昨年の摂食指導については、厚生労働省で行ってきた実態調査結果の報告があったことから、厚生労働省が、地方自治体、水産庁がそれぞれ実施した調査結果を併せて、水銀の毒性に関する資料、欧米等の状況等とともに、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品・毒性合同部会に検討をお願いし、「水銀を含有する魚介類等の摂取に関する注意事項」としてまとめられたものと承知しています。
2.	<p>○なぜ、この時期になって「摂食指導」なのか理解できない</p> <p>魚介類中の水銀の暫定規制措置については、昭和 48 年に厚生労働省で暫定的規制値が定められ、これに基づいて安全であると認められた魚介類が流通</p>	<p>「摂食指導」は、「食品健康影響評価」の結果を厚生労働省に回答した後、厚生労働省が対応することとなっております。</p> <p>いただいた御意見については、リスク管理機関にお伝えします。</p>

している現状にあって、今になって、これら流通している魚介類に対して摂食指導することははなはだ疑問である。

仮に、摂食指導が行われた場合、消費者に「これまで安全と思って食べてきた魚介類が本当に安全であったかどうか」という疑問を持たせることになり、且つ、そうした不安感は風評として広く伝わり、消費者を混乱に陥れることになる。

○ 2005年6月8日に、食品安全委員会汚染物質専門調査会で、魚介類などの食品を通じて体内に入る「メチル水銀」について妊婦の耐容摂取量は $2.0 \mu\text{g/kg}$ 体重/週とする案が示され新聞などでも報道もありましたが、具体的な食事をどうすればよいかと戸惑いを感じている消費者もいらっしゃるのではないかと思います。

2003年6月に出された厚生労働省の「水銀を含有する魚介類等の摂取に関する注意事項」を受け、エフコープ商品検査センターでは、2003年8月よりエフコープで取り扱っている魚介類の総水銀検査を行ってきました。今回、ある程度蓄積できた検査のデータをもとに、日常の食生活において留意する点を情報として、当生協の組合員にお知らせしたいと考えています。

○検査・考察の結論としては、妊娠中の方や妊娠を希望する方は、胎児への影響が大きいため一定の留意が必要となります。ほとんどの魚種においては数値が低いため通常の食事では問題ないと思います。魚をはじめ食物はそれぞれ優れた栄養素を持ってますので、1つの種類に偏ることなく、バランス良い食事をとることが大切だといえます。

○メチル水銀のTWIは、栄養指導などにおける分かりやすい算定方法に倣い説明されることが必要であると思います。

3. ○「食品健康影響評価」に係るデータは十分なのでしょうか。

ご指摘のように、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

	<p>(1) 今回の「耐用摂取量」及び「ハイリスクグループ」の算定の根拠となった疫学データは、主としてフェロー諸島及びセイシェル諸島での相反する研究結果と聞いておりますが、こうした限られた研究結果のみを評価し活用することに疑問が残ります。</p> <p>(2) そもそも、食品のリスクは、人種、年齢、食習慣等の要件によって大きく異なると考えられます。従って、日本人に係る「食品健康影響評価」を行うためには、我が国における独自のデータ等に基づく科学的知見が採用されるべきと考えます。</p> <p>(3) こうしたことから、今回、日本人に係る「食品健康影響評価」を行うのに、その評価方法が上記の研究結果及びJECFAで用いられたモデルを採用して算出されたことに対して疑問が残ります。</p>	<p>評価を行うことが望ましいと考えております。</p> <p>しかしながら、そのようなデータは入手できないため、現時点では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が行われました。</p> <p>なお、両研究は、国際的評価機関であるJECFA、米国のEPA、ATSDRの評価の根拠として採用されている知見であり、また、民族的な違い、文化的背景や自然環境が大きく異なっているにもかかわらず、得られたBMDLとNOAELに相当する値が近いものがありました。</p> <p>今後、日本における疫学研究結果が発表されれば、再評価が検討されるものと考えます。</p> <p>代謝モデルについては、WHO、JECFAあるいはEPA等の評価でも採用され、国際的にも認められていることから、ワンコンパートメントモデルを採用しました。</p>
	<p>○胎児の中枢神経に影響が及ぶというが、具体的にどのような健康上の影響があるのか理解できない。少なくとも今までそのような「健康上の影響」については認識していないし、一般消費者より多くの魚を食べていると思われる漁業者の間でも、聞いたことがない。また、評価に用いられた疫学研究調査は食習慣、環境等全く違うものであり、そのデータで日本人の基準を作ることは甚だ疑問である。</p>	
	<p>○有意な相関を示した疫学研究がわずかに一つしかないときに、具体的な安全基準を定めることは妥当でしょうか？良い相関が見られるデータをどう評価されたのでしょうか？</p>	
	<p>○魚食が胎児・小児の神経系発育に及ぼす影響と交絡因子としてのメチル水銀曝露の効果についての我が国での疫学研究の必要性が指摘される。</p>	
4.	<p>○魚食の有用性について</p> <p>我が国は世界に類を見ない長寿国となっておりますが、その要因の一つに日本</p>	<p>今回の食品健康影響評価においては、化学物質であるメチル水銀摂取についての評価を行いました。</p> <p>魚食の有用性については、本評価案で</p>

	<p>型食生活があると考えられ、なかんずく魚食が大きく貢献していると考えられます。最近、欧米諸国でも魚食が増加したと聞いております。このように魚食の有用性についての評価は世界的な潮流もあり、食品のリスクより魚食の栄養学的優位性をもっと訴えるべきと考えます。</p>	<p>は、一部知見の紹介をしておりますが、リスク管理機関によるリスクコミュニケーション等を通じて行われるものと承知しております。</p> <p>なお、本意見については、関係リスク管理機関にも申し伝えます。</p>
	<p>○魚介類摂取の有用性と摂取制限はわかりやすく書いてください</p> <p>魚類は栄養学的に有用ですが、特定の種類の食品を偏って過剰に摂取することは魚類に限らず望ましくないので、「推奨されても、制限される必要はない」と考える」という表現は誤解を招かないよう修正すべきと考えます。できるだけ多種類の食品をバランスよく摂取することを推奨してください。</p> <p>摂取が推奨される魚種について「生物濃縮が起こりにくい小型の魚類(イワシ、アジ等)」とされていることは適切と考えます。メチル水銀に関して注意喚起される魚種は限られた一部の魚種であることを、消費者にも誤解のないように伝えることが必要と考えます。</p>	
	<p>○今回の耐容摂取量の内容については、説明の方法如何で魚が有害な食品であるかの誤解を受ける可能性があります。魚の摂食による栄養学的なメリットについても、マスコミや消費者に対して十分な説明を行っていただきたいと思います。</p>	
5.	<p>○正確で分かり易い表現と適切な公表を メチル水銀の低濃度曝露が中枢神経に影響するとのことです、具体的にどのような影響があるのか理解できません。魚介類を妊娠中に相当程度食べた母親の子供と殆ど食べない母親の子供と、どの程度健康上影響があるのか等具体的に分かり易く伝えて頂きたい。</p> <p>また、分かり易いQ & Aを公表して頂きたい。</p>	<p>今回評価した胎児への影響は、例えば、音を聞いた場合の反応が 1/1000 秒以下のレベルで遅れるといった微細なものです。</p> <p>当委員会のホームページにて、今回の評価案の内容をポイントにして説明しているので、参考までにそちらをご覧ください。</p> <p>また、分かり易いQ & Aについても、今後、検討したいと考えております。</p>
6.	<p>○「風評被害」防止について</p>	<p>リスクコミュニケーション等を通じて、消費者等に対して評価案を分かり易</p>

先回の公表時には、消費者に魚そのものが危険であるかのような誤った理解がされ、1年余にわたりキンメ等当該魚種のみならず魚全体が販売不振に陥る等大きな影響が発生しました。こうしたことのないようマスコミ対応等を含めた適切な対応をお願いします。

○たくさんの有害な化学物質や汚染物質が溢れている中で自然由来であるメチル水銀を特に取り上げて問題視するのは、却って国民の不安を煽り、混乱を招くだけであり、栄養学的な優位性や健康食として認められている魚の摂食を抑制する結果となり、更に魚を食べないことによる健康面への悪影響により、国民は大きな損失を被ることになると思われる。

○我々まぐろ漁業者が一番懸念する「風評被害」についても一度そのような事態が起きれば、魚価安、燃油高騰経営に苦しむ漁業者にとって命取りとなりかねない重大な問題となる。消費者に過大な不安を与え、買い控えなどの風評被害が起きることだけは回避して頂きたく、十分な対策を講じて頂きたい。

○魚介類は、世界的にも、健康食品として認知されており、魚介類摂取の有用性については、貴委員会の汚染物質専門調査会の報告書にも明記されています。

食品安全委員会は、今回、魚介類に含まれるメチル水銀についての食品健康影響評価に関する審議結果（案）を示されました。これに伴う魚介類摂取に対する国民の混乱と不安を避けるため、全国各地で、リスクコミュニケーションを丁寧に実施するとともに、消費者に対して、分かり易い説明をして欲しい。

これと併せて、魚介類に対する風評被害が発生しないように、マスコミ・報道機関をしっかりと指導してください。

○水俣病やイラクの事故は、人為的原因による高濃度汚染の事例であり、通常あり得る人への暴露量・暴露方法

く説明するとともに、誤解によっていわゆる「風評被害」が生じないよう努めています。

また、報道機関等に対しても正確な報道を行うよう求めていきたいと考えております。

なお、いただいた御意見に関しましては、関係リスク管理機関にも申し伝えます。

をこえています。こうした事例と今回問題とされている微量水銀による極めて低い健康影響の可能性とは別個の問題として峻別して扱い、いたずらに消費者の方々の不安を煽らないことが極めて重要です。

○平成15年6月に厚生労働省より公表された「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）」では、メカジキやキンメダイが1回60-80gとして週2回までとの注意事項が出され、実際に各地の市場では風評被害に伴う買い控え等が発生しました。今回の耐容摂食量について今後同様の指導をマスコミを通じて消費者に対して行う際には、風評被害の発生防止を念頭において総合的な見地から指導を行っていただきたい思います。

○今回算出された耐容摂取量の対象者として「妊娠している方もしくは妊娠している可能性のある方」とありますが、この表現については可能性を含めると女性全般を指すものと誤解を受けやすいので、今後本件に関するマスコミや消費者に対する説明内容や表現については十分注意をはらっていただきたいと思います。

○メチル水銀の人体における吸収や排泄のメカニズム、人体内での生物学的半減期が存在することなど、人体での蓄積様式についての情報についても適正に消費者に伝達していただき、一定濃度以下であれば継続的なメチル水銀摂取があった場合でも人体に影響がないことを周知していただきたいと思います。

○リスクコミュニケーションの実施と今後の課題について

　欧米型の肉食中心の食生活から、魚類を中心とした従来の日本の食生活に基づく献立が現在見直されてきています。

妊婦についての栄養摂取のあり方は大事なことですが、評価案に記載されているように魚の摂食による栄養学的な

有用性とのバランスが重要なことについて、わかりやすい説明が求められます。この点に関しては、関係各省の連携によるリスクコミュニケーションの実施を要望します。

さらに今後の課題として記載された事項については、充分な調査、研究をしていただけるようお願いします。

7. ○ハイリスクグループの PTWI について

貴委員会では、JECFA と同様に、フェロー研究とセイシェル研究を基に評価していますが、NOAEL と判断した数値および不確実係数の取り方の違いによって、JECFA とは異なる PTWI を設定しています。不確実係数として JECFA が毛髪水銀濃度－血中水銀濃度換算の変動幅を 2 とするのは同じですが、トキシコキネティクス（個体差）の不確実係数として 3.2 を採用しているのに対し、貴委員会は生物学的半減期（排泄係数）の変動幅として 2 を採用しています。その結果、JECFA の PTWI (1.6 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週) とは異なる値として 2.0 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週とされています。英国/COT やオーストラリア・ニュージーランド FSANZ も JECFA の PTWI を採用しています。

貴委員会が、トキシコキネティクスの不確実係数ではなく、排泄係数の変動幅を不確実係数として採用したことの合理的な説明が必要と考えます。例えば、民族的な遺伝的素質による感受性の違いなどの変動要素を考慮すると、不確実係数はある程度の余裕を持たせるべきと考えます。

○人の一日摂取許容量を算出する際、毛髪濃度から血中濃度への変換および半減期の個々人によるばらつき〔排泄係数〕を勘案して不確実係数を二つ使い、安全を期している。この係数を如何に決定するかで、最終的な数値は大きく違ってくるが、JECFA と食品安全委員会では排泄係数についての不確実係数が違っている。どちらの根拠も必ずしも明解ではない。

フェロー諸島研究とセイシェル研究は、対象者もそれぞれ 700 から 1,000 とヒトの研究としては十分な数と考えられ、さらに民族的な違い、文化的な背景や自然環境等が大きく異なっています。

しかし、それぞれの研究で得られた BMDL と NOAEL の値は、毛髪水銀濃度で 10ppm と 12ppm と非常に近く、民族や食文化による違いなどを考慮しても、これらのデータが内包する不確実係数は小さいと考えられます。従って、動物種差に対する不確実性や、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はなく、生体におけるバラツキを考慮すれば良いことになります。

当委員会はこのような考え方に基づき、毛髪水銀濃度－血中水銀濃度換算の変動幅と排泄係数の変動幅について、論文を根拠とした不確実係数を採用することとしました。

なお、第 61 回 JECFA のレポートにおきましても、不確実係数を小さくする余地があると記載されています。

○JECFAは2003年6月、胎児を保護する観点から、メチル水銀の暫定的耐容週間摂取量を従来の $3.3\mu\text{g}/\text{kg}$ から $1.6\mu\text{g}/\text{kg}$ に引き下げる評価を行いました。我が国の汚染物質専門調査会は、フェロー諸島及びセイシェル諸島の疫学研究のデータから、①ハイリスクグループを胎児とし、②耐容摂取量を $2.0\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週と、安全側にたった結論を拙速に出しているように思います。耐容摂取量の算定において、各パラメータの採択の根拠が明確でないからですが、特にNOEL/BMDLの値を 11ppm とした基礎データであるフェロー諸島の 10ppm 、セイシェル諸島の 12ppm を採用した根拠が不確実のように思います。

○汚染物質専門調査会は、フェロー諸島を 10ppm 、セイシェル諸島を 12ppm として、これらの平均 11ppm を採用し、安全係数を $2\times 2=4$ としています。このように、エンドポイントのBMDL/NOEL値の妥当性については、JECFA、EPA、専門調査会が採用している不確実係数が異なっているが、これによって基準値が大きく影響されます。安全係数の正しい値は3機関のうちどこでしょうか。専門調査会の提示した $2\times 2=4$ は、もっと厳しい数値ですが、最小値～最大値で、どのくらい基準値に影響しているのか、その意味付けだけは明確にして頂きたいと思います。

○不確実性に関して、毛髪-血液の換算係数と排泄係数として4とした理由について、他のファクターも考えた結果棄却した、とのご説明でしたが、その検討経過を答申に書き込んでいただくか、背景説明資料として付けていただきたくことを要望します。データがないということも理由の一つとして挙げていらっしゃいましたが、データがない場合は棄却理由にはならないと思います。

8. ○小児および成人のPTWIについて
評価案では、ハイリスクグループの設定についてのみ記述され、一般集団のPTWIについては現行の値を維持する旨書かれているに過ぎません。一般

今回の食品健康影響評価については、厚生労働省からの諮問であり、ハイリスクグループを評価の対象としているため、一般集団に対する評価は行われませんでした。

集団についても、貴委員会として改めて評価した上で、PTWI を再評価すべきです。「(1)有害性の確認」の項では触れていませんが、メチル水銀は IARCにおいてグループ 2B に分類されていますし、水銀と痴呆症との関係を示唆する報告(中川：安全工学、32,242,1993)もあります。貴委員会も注目しているように、心血管系への影響も明確にはなっていません。これらの点も踏まえて、一般集団の PTWI を再評価すべきです

○一般人のPTWIについて、貴委員会の作られた「ポイントについて」の資料には、従来の値を維持する旨が書かれていますが、意見交換会では設定しないように受け取れるようなご説明がありました。諮問書においても、ハイリスク群の特定を求めてはいますが、ハイリスク群についてだけPTWIを設定するようには求めていないと思いますので、従来の値を維持することを明確に答申に入れてください。

○PTWIの数値について

JECFA (FAO/WHO合同食品添加物専門家会議) の検討では、PTWIとして $1.6 \mu\text{g}/\text{kg}\text{体重/週}$ としています。又、日本人の魚類の食習慣として摂食量の多いマグロ類が、水銀濃度が高い魚類の対象から外れていることなどから、今回の評価結果案である $2.0 \mu\text{g}/\text{kg}\text{体重/週}$ の設定根拠について、マグロ類も含めた、日本人の魚類由来によるメチル水銀の摂取に関するリスク評価として、再考する必要があると考えます。

○日本人の毛髪中水銀濃度は大部分が 10ppm 以下であるものの、少数ながら 20ppm を超える人もいたという報告(Yasutakeら:Tohoku J. Exp. Med., 199, 161, 2003など)もあり、一般集団に対してもメチル水銀濃度の高い魚種の摂取に関する注意喚起が行なわれるよう、厚生労働省に要請して下さい。

9. ○脳の機能は出生後も発達段階にあり、小児が成人に比較して感受性が高いこ

心血管系への影響については、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ますが、否定的な報告もあり、今後のさらなる研究が待たれることから、今回の評価においては考慮しませんでした。今後研究が進めば、成果次第では評価の対象となるかもしれません。

今後、これらの健康影響がより明確になれば、一般集団に対し、再評価を検討するものと考えます。

また、マグロ類等の摂食指導に関しては、リスク管理機関である厚生労働省の担当となりますので、お寄せいただいた御意見に関しましてはお伝えします。

とは明らかです。現時点データが少なく、評価が困難であれば、感受性が高いものとして対応すべきと考えます。小児の体重当たりエネルギー摂取量は成人の2倍以上であるため、体重当たりのメチル水銀量も成人の2倍以上と予想されます。従って、小児もハイリスクグループに分類するか、少なくとも、小児に対するPTWIを別に設定すべきです。

○ハイリスクグループの設定について
今回の評価案では、胎児のみをハイリスクグループとして設定していますが、脳機能が発育段階にあり感受性も高い小児に対する注意喚起も必要と思われます。小児は身体の成長・発達のため大人以上に栄養摂取を必要とすることからも、小児に対するPTWIを設定する必要があると考えます。

○メチル水銀の対象とする集団について

ハイリスクグループを胎児とし、耐容摂取量の対象者を妊娠している方、また、可能性のある方としています。しかし、脳機能の発育段階にある幼児も対象とし、TWIを設定することが必要だと思われます。

○小児のリスクについては意見書及び意見交換会で申し上げた通りですが、意見交換会で佐藤先生から、体重当たり摂食量はPTWIの評価とは関係ない、とのご説明がありました。確かにPTWIの評価とは関係ないと思いますが、体重当たり摂食量が多いことは魚介類を通じてメチル水銀の過剰摂取をする可能性が高くなるということを意味すると思います。

脳神経系が発達途上にあることは事実だと思いますので、データがない現状では、安全側に立った評価をお願いいたします。

10. ○過去の対策を検証してください。

1973年に暫定的規制措置が設定された際、厚生省環境衛生局長通知

のこととし、胎児が該当するとしました。

小児については、排泄機能も成人と同様に働くこと、子供が直接的に曝露した場合、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、子供の神経系の発達にメチル水銀に関連する有害影響が証明されなかったことから、ハイリスクグループとはしませんでした。

また、小児期は体重当たりのエネルギー摂取量が高いと考えられますが、上記のことから、PTWIを設定する必要はない結論しました。

今回の評価書案は、厚生労働省の諮問を受けて、ハイリスクグループの対象範囲とハイリスクグループにおける耐容摂取量の設定を検討したものです。

(1973.7.23)には、妊婦及び乳幼児に対する指導とマグロ類等の多食者に対する指導が付帯事項として求められていますが、実際にはほとんど実行されていなかったと聞いています。これを検証して、今後の注意喚起が実効あるものとなるよう厚生労働省に要請してください。

いただいた御意見については、リスク管理機関へお伝えします。

○魚の消費実態に合った注意喚起をするよう勧告してください

評価案では触れられていませんが、昨年厚生労働省から出された勧告ではメチル水銀摂取限度を一回摂食量で割って摂食頻度を出す計算によって、特定の魚種に摂取の注意喚起をしていますが、以下の問題点があります。魚種別の消費量データを報告させて責委員会で評価するか、消費実態に合った注意喚起をするよう厚生労働省に要請してください。

- (1) 水銀の濃度が高い魚種のうち摂食量が多いマグロ類が対象から外れている。
- (2) 個別魚種について摂食頻度を制限しているため、複数の魚種を限度近く摂食すると、合計では摂取限度を超えるおそれがある。

○耐容1週間摂取量について

JECFA(FAO/WHO合同食品添加物専門家会議)で2003年に行われたメチル水銀に関するリスク評価でのTWI(耐容1週間摂取量)は $1.6 \mu\text{g} / \text{kg}$ 体重/週です。今回、食品安全委員会汚染物質専門調査会(案)はTWIを $2.0 \mu\text{g} / \text{kg}$ 体重/週としています。ともにフェロー及びセイシェルにおける疫学研究調査結果を根拠としながらも、JECFAの耐容摂取量の算出方法の毛髪中水銀濃度を経口摂取量に置き換える必要性なども検討された結果、数値に違いが出た点は理解します。しかし、最近の日本人の食生活で口にすることも多いマグロ類が、水銀濃度が高い魚介類の対象ではないなど、一般的な消費者の思考では理解しがたいところがあります。評価結果

	<p>(案)について、この点を含めて再考されることを望みます。</p>
	<p>○近年の40年余、日常の食生活でメチル水銀中毒の発生は見られず、新規の安全基準値がこれまでのリスク評価の許容範囲を超える証明がないだけに、本邦での新たな情報が提示されるまで、従来のままでよいのではないかと思考します。</p>
	<p>○現行の暫定的摂取量限度 $3.5 \mu \text{ g/kg}$ 体重/週と設定されて 30 年以上が経過した。今回、これを見直すについては、「水銀を含有する魚介類等摂食に関する注意事項」の公表を受けて、妊婦の摂取量が現行のままではリスクがあると判断されたからであろう。だとすれば、この 30 年以上の間（暫定量が設定される以前もあるが）に出生した乳幼児（成人した人もいる）の中に、微細な神経影響が発現していた症例が存在しているかもしれない。そのリスクをどのように評価するのか、また、見直し摂取量 $2.0 \mu \text{ g/kg}$ 体重/週に設定されると、そのリスクがどれほど軽減される評価するのかについて委員会で討議されるべきである。</p>
11.	<p>○調査研究を進めてください</p> <p>評価案は、主としてフェロー研究とセイシェル研究を基に評価を行なっていますが、わが国では水俣病及び第二水俣病が発生しています。症状の著しい患者の影には症状の軽い中毒者、無症状の潜在的中毒者がいると考えられるので、当該地域でのメチル水銀曝露による影響について、過去のデータを改めて解析すると共に、現時点でバックグラウンド地域との比較研究を含めた詳細な調査研究を行ない、健康影響を調査することを要望します。</p> <p>○ 今回の耐容摂取量はフェロー諸島およびセイシェル諸島での研究結果に基づいて算出されたものですが、食文化的・民族的な差異を考えると、日本人に対する耐容摂取量は本来日本人に</p>

対する研究結果から算出されて然るべきものだと思います。今後国としての本件に関する調査研究についてもご検討をお願いしたいと思います。

○見直しの資料・根拠はすべて外国の文献によっている。国内に評価に耐える研究・調査が存在しないのでやむを得ないかもしれない。それでも長年魚介類を重要なタンパク源・ミネラル源として食してきた観点から、違和感を感じる国民も少なくないと考える。そこで、最低限以下のような調査を行うことを提言したい。

一魚介類多食者から出生した子供の健康影響

対象：6才未満の幼児を持ち、魚介類を多食する20～30代の母親と子供（対照は魚介類小食者で同上）

調査方法：母親の毛髪水銀濃度測定と子供の神経学検査

評価：水銀濃度と検査異常者との量・影響関係

上記にもかかわらず調査委員会案をそのまま答申するのであれば、最低限下記の私案を検討して頂きたい。

① NOAEL/BMDLで採用された11ppmの不確実性

②毛髪水銀/血液水銀の濃度比の不確実性

③メチル水銀の排泄係数の変動幅

等の不定要素が多い。また現今までの出産婦の不安を招かないためにも幅を設けて、「耐容週間摂取量を2.0～3.5 $\mu\text{g}/\text{kg}\text{ 体重/週}$ とする」大気の環境基準でNO_x（二酸化窒素）が「1時間値の1日平均値が0.04～0.06ppmのゾーン内またはそれ以下」と設定されているとのように。

12.

○評価案の結論(2)耐容週間摂取量の対象集団が「妊娠の可能性のある方」ではなく、「妊娠している可能性のある方」という表現になっていることに疑問を感じます。

理由

(1) 資料2：魚介類に含まれるメチル水銀に係る食品健康影響評価（案）

「妊娠の可能性のある方」という表現は、平成15年6月3日の厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品及び毒性合同部会において、「妊娠の疑いのある人」とされていましたが、医学上の表現では女性にとって不快であろうということで、「妊娠の可能性のある方」に修正されました。その後、厚生

	<p>の 21 ページに「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」と記載されている。</p> <p>(2) 同資料の別添 3 に我が国の現行の対象者は妊娠している方又はその可能性のある方」と記載されている。</p> <p>(3) 妊娠している可能性のある方は妊娠の可能性のある方よりかなり少ないものと考えられます。</p> <p>(4) リスクコミュニケーション東京会場での小泉先生の発言では、妊娠確定前までの摂取量が全く影響ないのがどうかよくわかりませんでした。</p>	<p>省の諮問を受けて、当委員会も当初は対象集団を「妊娠している方もしくは妊娠の可能性のある方」としましたが、「妊娠の可能性のある方」では医学上妊娠が可能な広い範囲の女性を指すことになって対象を絞り切れていないとの議論がありました。その結果、妊娠する意志の有無に関わりなく、現時点で妊娠しているかどうかという意味で「妊娠している可能性のある方」とされました。</p> <p>なお、諸外国の規制の詳細は別添 3 の参考 2 に示しております。</p>
13.	<p>○今回の食品安全委員会の健康影響評価案において、メチル水銀の耐容週間摂取量を $2.0 \mu g/kg$ 体重/週（妊婦もしくは妊娠している可能性がある方）としたことについては下記の点から疑問があり、科学的根拠が不十分であるので、数字として示せる段階にはないと考えられる。</p> <p>(1) 結果が異なるフェロー諸島とセイシェルの 2 つの疫学研究を用いて BMDL と NOAEL を設定しているが、村田と獄石による報告（日衛誌、60,4-14,2005）にもあるように、これらの対照した研究成果を用いて結論を導き出すことは科学的に無理がある（科学的ではない）。</p>	3. の(1)を参照。
	<p>(2) もう少し細かく見れば、</p> <p>a. フェロー諸島では毛髪中 $10 \mu g/g$ 以下の群でも有意の低下が見られるが、セイシェルでは逆に成績が良いということになっているが、これはどういうことなのかご回答いただきたい。</p> <p>b. セイシェルの研究では、毛髪中 $12 \sim 27 \mu g/g$ 群と $3 \mu g/g$ 以下の群で差がないがその理由についてもご回答いただきたい。</p>	NRC では、フェロー諸島前向き研究においては、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が、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つたとし、両者の研究の相違点は、①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）、②用いられた神経発達に関する影響指標（前者では機能のドメインに特異な検査、後者は包括的な検査）、③ PCB の曝露（前者あり、後者なし）、④人種（前者はヨーロッパ系、後者はアフリカ系）と整理しています。

(3) 毛髪中のメチル水銀濃度から母親の安全摂取量（1日）の算出時の母親の血液量が5.85Lとしているが、JECFAでは7Lとしており、その違いの根拠を示してほしい。	血液量は一般に体重の9%とされており、評価案では日本人妊婦（妊娠後期）の体重を60kg、JECFAでは妊婦の体重を65kgとして算出しています。ちなみに、妊婦の血液量は、評価案で5.4L、JECFAで5.85Lとなります。
(4) 不確定係数を4としているが、JECFAでは6.4と異なり、正しい値はどちらか。また、その最小値及び最大値を示して欲しい。	7. を参照。
(5) 人間のpharmacokinetic variabilityを2としているが、JECFAは3.2を用いており、その違いの根拠を明確にして欲しい。	
(6) 日本の場合、 $2.0 \mu \text{g/kg}$ 体重/週以上の摂取量は最大で0.5%存在していると考えられるが、欧米に比べ、脳の機能が低下した小児が多いというデータはあるのか明らかにして欲しい。	厚生労働省のトータルダイエット調査では、実際の摂取量の変動幅に関するデータはないので、 $2.0 \mu \text{g/kg}$ 体重/週を越える摂取量の人がどのくらい存在するのかはわかりません。 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）では、女性の毛髪水銀濃度の幾何平均は1.37ppmです。さらに詳細に15～49才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%です。このことはほとんどすべての人々が耐用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ます。 今回評価したメチル水銀の健康影響は脳の微細な影響であり、そのような影響が欧米や日本の小児に見られているかどうかのデータはありません。
○現在の案にある基準安全摂取量を $2.0 \mu \text{g/kg}$ 体重/週とすれば、これを超える摂取者は0.5%存在していることとなるが、国ではこの場合の対応をどのように考えるのでしょうか。	
(7) フェロー諸島の場合、子供の発達と子供の体内メチル水銀について、追跡調査は行われていないのか。すなわち、8才児のIQなどのデータがあれば示して欲しい。	14才以降の追跡調査が行われているとは聞いていますが、8才児のデータは収集されていません。7才児の神経生理学および神経心理学の検査結果は、Grandjean et al., Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to mercury. Neurotoxicol Teratol. 1997に示されています。

	(8) 母親が毎日、一定量メチル水銀を摂取しているとすると、その体内蓄積量は計算式で出せる。この蓄積量は胎児の蓄積量と同じであるから、母親の1日摂取量と子供の脳の機能との関係はどうなっているのか検討して欲しい。	今回の食品健康影響評価案では、胎児期曝露の指標としての毛髪水銀濃度と神経行動発達検査との関連を検討しています。毛髪水銀濃度から母親の1日摂取量は代謝モデルで推定することができました。
	(9) 日本人のメチル水銀耐容摂取量を出す上で不足しているデータが多くある。 a.日本国内の非汚染地域の漁村と山村のメチル水銀曝露量と子供の脳の機能との関係についての比較データを示す必要がある。 b.非汚染地域で漁獲された魚介類のメチル水銀濃度の過去30年または50年間における変動のデータを示す必要がある。 c.サルを用いた低レベルメチル水銀曝露実験のデータを示す必要がある。 d.魚介類中の栄養成分や日本人の食生活に特徴的な食品がメチル水銀の毒性発現に及ぼす影響のデータを示す必要がある。 e.日本人の遺伝的特性とメチル水銀の毒性発現との関係のデータを示す必要がある。	3. の(1)を参照。
14.	○リスク評価、耐容摂取量算定にあたりフェロー、セイシェルにおける疫学調査結果にしか頼るものがるのは残念で、日本人を対象にした疫学調査結果を強く望むところである。したがって結論を急ぐべきではないと感じるが、新しい科学的知見が利用できるようになった場合には、今回の評価結果を見直す意味で、「暫定」ということを明記したほうがよいのではないか。	食品健康影響評価は、評価を行う時点での最新の科学的知見に基づくものであり、新しい知見が出れば評価が見直されることは十分に考えられます。その意味では、評価とは常に暫定的な意味を持つことになりますので、敢えて「暫定」とは表記しませんでした。
15.	○神経心理学テストについて この審議結果（案）では、メチル水銀の耐容（週間）摂取量を検討する際に、多数の神経心理学テストの結果を参考されておりますが、今回の厚生労働省から諮問されている食品健康影響評価といった観点から用いるべき基準とこれらのテストとの関係が明確にさ	フェロー諸島前向き研究を基に、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BMD分析が行われ、臍帯血水銀濃度と統計的に有意な関連性が認められた神経心理学テストは Finger Tapping Test、CPT reaction time、Bender Gestalt Test、Boston Naming Test、California Verbal Learning Testの5つでした。その

れていないように思います。

研究を進める上では、水銀の影響を様々な観点からとらえる必要があり、水銀への生体反応のみを捉えるための高感受性テストから、実際に生物の生存に影響を与えるレベルでの毒性試験など様々な段階のテストが行われていると思います。

今回の評価作業では、それらのテストの性格を的確に捉えて、適切なテスト結果を使って評価する必要があるうかと思います。と申しますのは、貴専門調査会で招聘された参考人のお話を傍聴させていただきましたが、この参考人もフェロー調査で用いられた多数の神経障害に関する指標は、精神発達影響を評価する上で、必ずしも全てが適切なテストではないと述べておられたからです。

これらの理由から、今回耐容摂取量の算出に用いられた神経心理学テスト（フェロー諸島の Boston Naming Test）について、その選択理由、妥当性について、一般の方にも理解できるような説明が必要であると思います。

うち CPT reaction time が最も低い BMDL の値を示しましたが、データの精度に問題があったことから、次に低い値を示した Boston Naming Test を採択するのが適切であると判断されました。

有意な関連を認めた研究を無視し得ないとして、フェロー諸島前向き研究における Boston Naming Test での母親毛髪水銀濃度の BMDL とセイシェル小児発達 NOAEL を考慮して、その平均値から耐容週間摂取量を求めました。

16.

○食材の含有成分の影響について

この審議結果（案）の23ページの「9.まとめと今後の課題」中で、今回のリスク評価で十分考慮されなかつた点として、「栄養素を含めた食品中の他の成分の交絡作用」をあげられておられます。ご存知のように、魚介類に多く含まれているセレンなどの元素は、メチル水銀の毒性を抑制する作用のあることが報告されており、実験動物における同時投与実験や疫学調査研究など比較的多くの研究が行なわれているかと思います。これらの研究結果は、耐用摂取量の設定にも大きく影響する可能性があります。食品安全委員会の答申を受けて厚生労働省側で今後行われる運用の際にもこの点が考慮されるべきであると思いますが、耐容摂取量の算出の際にも、これらのマトリックス効果を検証する必要があったのではないかでしょうか？もし、これは将来課題であるとの見解であるならば、それに関する今後の取り組みについ

栄養素を含めた食品中の他の成分の交絡作用にかかる知見は少なく、この点にかかる評価を行うことができませんでした。PCB 等の神経系への影響を与える食品中の汚染物質とその複合曝露に伴う影響に関して、検討に耐えうる知見が集積した時点で再評価を行う必要があると考えます。

	<p>て、もう少し詳しく説明していただく必要があろうかと思います。</p>	
	<p>○今後の課題</p> <p>消費者が従前より懸念してきた、有害化学物質の複合影響など「食品中のメチル水銀以外の成分との交絡作用」として今後の課題とされていることなど今後の研究に期待します。</p>	
17.	<p>○「食品健康影響評価（案）」の21ページに(3)日本人の水銀暴露量について記載があるが、日本人の平均摂取量と今回求められたTWIの比較が述べられるにとどまり、「実際の摂取量の変動幅のデータは無い」と書かれている。食品健康影響評価にもかかわらず、日常の食生活＝実際の摂取量からの考察がないのはいかがなものだろうか。</p> <p>会議中に厚生労働省の担当者が、今回の評価を依頼するにあたった経緯を説明されたとき水銀汚染に関するデータの蓄積があるような発言をされていたが、水産食品の水銀汚染に関する調査研究データがあるのではないだろうか。魚介類に含まれるメチル水銀の平均的な濃度から、メチル水銀の摂取に関する許容される魚介類の摂取量が求められるのではないかと想像されるが、いかがでしょうか。</p>	<p>今回の食品健康影響評価においては、化学物質であるメチル水銀摂取についての評価を行っています。</p> <p>(3)日本人の水銀暴露量は、15～49才の日本人女性の水銀摂取量と、今回求められたTWIの比較を述べることにより、15～49才の日本人女性が水銀のリスクに晒されているかどうかを考察するものであり、許容される魚介類の摂取量を求めるものではありません。</p> <p>いただいた御意見については、リスク管理機関にお伝えします。</p>
18.	<p>○環境省により現在、ある母子集団を対象に魚介類の摂食によるメチル水銀摂取の影響に関し疫学研究が進められています。</p> <p>今回厚生労働省は、この研究の成果を待つことなく食事指導の見直しに入り、食品安全委員会に健康影響評価を諮問しました。現行の食事指導は、一昨年（平成15年）にわが国としては初めて具体的な魚の名前を挙げて注意を呼びかけたものです。一部に風評被害を引き起こし、その影響が長引いたことは記憶に新しいものがありますが、消費者の方々の過剰な反応も漸く落ち着いたところです。目下の所、差し迫った状況には無いことにも鑑み、とりあえずはこの既存の指導を引き続き維</p>	<p>3. および7. を参照。</p>

	持し、日本独自の疫学データが揃うまでは新たな動きを起こさないのが今取りうる最善の道であり、ましてや、新たに具体的な数字を安全基準として出すことは、その根拠も理由も充分でなく、適切ではないと思われます。	
19.	○フェロー諸島の研究で、微量水銀による極めて低い健康影響の可能性、例えば、音を聞いた場合の反応が1/1000秒のレベルで遅れる可能性は、そもそも、こんな細かいことが正確に計れるものでしょうか。もしできたとしても、その結果は、偶然または、誤差の範囲内ではないのでしょうか。7年前の母親の魚介類の摂食状況のみに由来すると断定するとか出来るのでしょうか。	フェロー諸島前向き研究において、聴性脳幹誘発電位潜時と臍帯血水銀濃度との間に、統計的に有意な関連性が示されました。
20.	○フェロー、セイシェル調査の双方とも、妊婦の経口水銀摂取量を知るために不可欠な血液中の水銀濃度のデータがないことから、毛髪水銀濃度を使って、摂取量を推定せざるを得なかつたが、これは妥当か。	血液中では90%以上のメチル水銀が存在し、毛髪が生成されるときにメチル水銀が血液に対して一定の比をもって取り込まれます。このことから、ワンコンパートメントモデルが使われており、毛髪水銀濃度が曝露指標として有効であると国際評価機関においても認められています。
	○食事中メチル水銀濃度、血中メチル水銀濃度、および毛髪水銀濃度から得られる曝露量の推定は必ずしも一致しない場合が多く、従来使われてきたモデルは十分とは言えない。また、性や年齢等による影響も考えられるが、これらについての十分な検討が必要である。	
21.	○良い相関を示したセイシェルの調査〔曝露による影響はない〕に関し、健康影響が出ないぎりぎりの最高毛髪水銀濃度(NOAEL)をJECFAは15.3ppm、食品安全委員会は12ppmと各々違う数字を採用している。採用の根拠が不明であり、どの数値を使うかに議論の幅があると見られる。	セイシェ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ませんでした。66ヶ月児および9才児では、母親の毛髪水銀濃度が12ppm以上の高い曝露群においてもメチル水銀曝露の影響が認められませんでした。従って、より安全面に立った数値として12ppmをNOAELとして採用しました。
22.	○魚介類中のメチル水銀による健康影響を回避するためには、耐容摂取量を設定し、特にハイリスク集団において、耐容摂取量を超過する量の魚介類を摂	本評価案については、厚生労働省より、魚介類等に含まれるメチル水銀に係る食品健康影響評価の依頼があったことから検討が行われました。諮問の内容がメチ

取することを差し控えることが重要であるという点においては同意いたします。

ただ、健康影響を回避する上では、魚介類の摂取を慎む、という自主的な行動を促すだけではなく、水域生態系における食物連鎖の頂点に位置する魚介類への生物濃縮の観点から、水環境中の環境基準（総水銀：0.0005mg/L以下。<http://www.env.go.jp/kijun/wt1.html>）を見直すなど、環境行政と食品行政をセットにすることによって、魚介類へのメチル水銀の濃縮を回避することが重要であると考えます。もともと魚介類にメチル水銀が濃縮しさえしなければ、摂取を慎むことなく、また、魚食によるメリットを最大限享受することができると考えられます。

以上について、食品安全委員会の見解をお示しください。

ル水銀の耐容摂取量の設定およびハイリスクグループの対象範囲についてということでしたので、生態系におけるメチル水銀の生物濃縮の回避等については考慮しておらず、評価に関しては環境省も関与しておりません。

いただいた御意見については、リスク管理機関へお伝えします。

○本審議過程において、環境省がどのように関与しているかを明らかにしてください。環境省が本審議過程に関与していない場合は、今後、魚介類等に含まれる化学物質についての健康影響を回避する方策の検討においては、環境行政、特に水質の環境基準への反映等を考慮に入れるべく、環境省を関与させるべきです。

○今回の審議結果を受けて、水質中の水銀（またはメチル水銀）の濃度の望ましい水準はいかに算出されるのかを明らかにしてください。現時点で算出していない場合は、環境省と連携するなどして、算出する体制を整えるべきです。

23. ○1999年JECFAは、二つの疫学調査で相反する結果が得られているためリスク評価ができないとして、更なる研究結果が出るまで議論を先送りしました。最新の（2003年）JECFAでも、これら調査の相反する結果は変わらなかったのに、なぜ安全基準の設定まで進めたのか、食品安全委員会のレポートは、充分に説明してくれません。

1999年、JECFAは、セイシェル小児発達研究の9才時のコホートデータが揃っていないので議論を先送りしましたが、2003年にはデータも揃い、これをもとに検討し、安全基準を設定しました。

24.	<p>○米国 EPA の RfD や ATSDR の PTWI の数値の紹介だけにとどまらず、貴委員会がこれらの機関の評価内容をどのように考えるか明示すべきと考えます。</p>	<p>各国の機関が行った評価については、我が国の評価の参考にするため、数値を紹介しその根拠を明記させていただきました。それぞれの国の事情は異なるものであり、当委員会がそれぞれの評価内容について評価するものではないと考えます。</p>
25.	<p>○専門委員会報告「魚介類に含まれるメチル水銀について（案）」の下記の記述は訂正の必要があると思われる。</p> <p>> 20 ページ第 4 行目 [誤]耐容週間摂取量 (TWI) は $2.0 \mu g/kg$ 体重/週 (メチル水銀として) [正]メチル水銀の耐容週間摂取量 (TWI) は $2.0 \mu g/kg$ 体重/週 (水銀として)</p> <p>> 23 ページ第 2 行目 [誤]$2.0 \mu g/kg$ 体重/週 (メチル水銀として) [正]メチル水銀 $2.0 \mu g/kg$ 体重/週(水銀として)</p>	<p>「(メチル水銀として)」としたのは、「メチル水銀の耐容週間摂取量」であることを示すつもりでしたが、誤解を招くおそれのある表現との御指摘と思われます。メチル水銀の分析値が重量で表記される時にはメチル水銀化合物内の水銀(Hg)の重量として表されるので、 20ページ第4行目は、「メチル水銀の耐容週間摂取量 (TWI) は $2.0 \mu g/kg$ 体重/週 (Hgとして)」、 23ページ第2行目は、項目名にメチル水銀を加え、「(2) メチル水銀の耐容週間摂取量 $2.0 \mu g/kg$ 体重/週 (Hgとして)」、 と変更して誤解が生じないようにいたします。</p>

参考	<p>○佐藤先生は、「メチル水銀の健康影響評価」について検討されたことを強調されていた。しかし、この会は食品に関するリスクコミュニケーションを行っているわけなので、先生の主張は食品からの視点が欠けていると感じざるを得ない。資料2の「食品健康影響評価(案)」についても同様に感じる。同(案)の21ページに(3)日本人の水銀暴露量について記載があるが、日本人の平均摂取量と今回求められたTWIの比較が述べられるにとどまり、「実際の摂取量の変動幅のデータは無い」と書かれている。食品健康影響評価にもかかわらず、日常の食生活=実際の摂取量からの考察がないのはいかがなものだろうか。</p> <p>会議中に厚生労働省の担当者が、今回の評価を依頼するにあたった経緯を説明されたとき水銀汚染に関するデータの蓄積があるような発言をされていたが、水産食品の水銀汚染に関する調査研究データがあるのではないだろうか。魚介類に含まれるメチル水銀の平均的な濃度から、メチル水銀の摂取に関する許容される魚介類の摂取量が求められるのではないかと想像されるが、いかがでしょうか。</p>	<p>今回の評価書案は、厚生労働省の諮問を受けて、ハイリスクグループの対象範囲とハイリスクグループにおける耐容摂取量の設定を検討したものです。</p> <p>また、「摂食指導」は、「食品健康影響評価」の結果を厚生労働省に回答した後、厚生労働省が対応することとなっております。</p> <p>いただいた御意見については、リスク管理機関へお伝えします。</p>
	<p>○また、その後のパネルディスカッションでは、今回の評価の目的があいまいだったようを感じた。最後の質問にあったが、「なぜ、メチル水銀の評価をしなければならないのか」「なにが問題なのか」「この評価案がどのような影響を与えるのか」について、会議の初めに説明が欲しかった。「評価(案)」にもこの点の説明が明記されていないと感じた。コーディネーターが示されたスライドも内容は整理されていて理解の助けになったが、手元になく十分な検討ができなかつた。また、図の縦軸(メチル水銀量)のとり方が、対数軸なのか通常のものなのかはっきりせず、肝心の説明がわかりにくくなつたように感じた。</p>	<p>御意見ありがとうございました。今後のリスクコミュニケーションの参考とさせていただきます。</p>
	<p>○会議の終了間際に、司会の方が「こ</p>	<p>御指摘の発言は、会場参加の方からの</p>

の件は、一般の健康人にはあまりかかわりのない・・・」との発言があったように感じたが、「では、なぜこんなに人・時間・お金をかけて取り組まなければならぬのか！」と言いたくなる。思わずホンネが漏れてしまったようだが、これでは行政の担当者にも、この問題の重要性が理解されていないように感じられても仕方がないし、評価にかかわった専門部会の先生にも失礼ではないだろうか。

「食品安全委員会はリスク評価機関ではあるが、リスクコミュニケーションを行う場合には、得られた結論をそのまま述べるだけでは不十分であり、無用な誤解や不安を与えないためにも、リスクの程度を具体的に説明すべき」との御意見に対応して行ったものですが、今後、意見交換における事務局の関与については、誤解を受けることのないよう十分注意していく所存です。