

(案)

清涼飲料水評価書

水銀

2010年10月

食品安全委員会

化学物質・汚染物質専門調査会

1	目次	
2		
3	<審議の経緯> .....	2
4		
5	<食品安全委員会委員名簿> .....	2
6		
7	<食品安全委員会汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループ専門委員名簿> ..	3
8		
9	<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿> .....	3
10		
11	<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿> .....	4
12		
13	要約 .....	5
14		
15	I. 評価対象物質の概要 .....	6
16		
17	1. 起源 .....	6
18	2. 用途 .....	6
19		
20	3. 化学名、分子式、分子量、物理化学的性状 .....	6
21		
22	4. 現行規制等 .....	6
23		
24	II. 安全性に係る知見の概要 .....	7
25		
26	1. 毒性に関する科学的知見 .....	7
27		
28	2. 国際機関等の評価 .....	20
29		
30	3. 曝露状況 .....	23
31		
32	III. 食品健康影響評価 .....	24
33		
34	略号 .....	28
35		
36	<参照> .....	29
37		
38		

1 <審議の経緯>

2003年7月1日 厚生大臣より清涼飲料水中の水銀の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受  
2003年7月18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）  
2009年8月17日 第5回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会  
2010年7月16日 第6回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会  
2010年10月25日 第8回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

(2009年7月1日から)

小泉直子（委員長）  
見上 彪（委員長代理\*\*\*）  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
村田容常

\* : 2007年2月1日から

\*\* : 2007年4月1日から

\*\*\* : 2009年7月9日から

4

1 <食品安全委員会汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループ専門  
2 委員名簿>

(2007年3月31日まで)

汚染物質専門調査会

安藤 正典

佐藤 洋 (座長)

千葉 百子

広瀬 明彦

前川 昭彦

化学物質専門調査会

太田 敏博

立松 正衛 (座長代理)

廣瀬 雅雄

(2007年9月30日まで)

汚染物質専門調査会

安藤 正典

佐藤 洋 (座長)

千葉 百子

広瀬 明彦

前川 昭彦

化学物質専門調査会

太田 敏博

渋谷 淳

立松 正衛 (座長代理)

3

4

5 <食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>

(2007年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

立松正衛 (座長代理)

6

阿部宏喜

安藤正典\*

井口 弘

圓藤吟史\*

圓藤陽子\*

太田敏博\*

大前和幸

奥田晴宏

香山不二雄

川村 孝

河野公一

佐々木久美子

渋谷 淳\*

千葉百子\*\*

津金昌一郎

遠山千春\*

永沼 章

長谷川隆一\*\*

広瀬明彦\*

前川昭彦\*

安井明美

鰐淵英機

※：幹事会

\*：清涼飲料水部会

7

1 <食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>

(2009年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

立松正衛 (座長代理)

2

青木康展\*

白井智之

村田勝敬

安藤正典\*

津金昌一郎

安井明美

圓藤吟史※

寺本敬子

山内 博

圓藤陽子\*

遠山千春

山中健三

太田敏博※\*

中室克彦\*

吉永 淳

川村 孝

長谷川隆一※\*

鰐淵英機

熊谷嘉人\*

花岡研一

渋谷 淳※\*

広瀬明彦\*

※：幹事会

\*：清涼飲料水部会

3

## 要 約

清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、水銀の食品健康影響評価を行った。

水銀は、一般に無機水銀（金属水銀及び無機水銀化合物）と有機水銀（アルキル水銀及びアシル水銀等）に分けられる。このうち、有機水銀（食品を經由して摂取するメチル水銀）については、食品安全委員会において、「魚介類等に含まれるメチル水銀について」に係る食品健康影響評価が審議され、ハイリスクグループを胎児として、妊婦の耐容週間摂取量 (TWI) を  $2 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/週 (Hg として) とする評価結果を平成 17 年に通知している。よって、有機水銀については当該結果の概要を記載することとした。

一般的に飲用水中に水銀が存在する場合は、ほぼ全て  $\text{Hg}^{2+}$  の形と考えられる。従って、本評価の主な対象を無機水銀とした。

無機水銀の評価に用いた試験成績は、急性毒性試験（マウス、ラット）、亜急性毒性試験（マウス、ラット）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス、ラット）、生殖・発生毒性試験（ハムスター）、遺伝毒性試験等の成績である。

無機水銀の非発がん毒性としては、ラットやマウスへの反復経口投与により用量に依存した慢性腎症が認められている。発がん性については、ラットの前胃と甲状腺に弱い発がん性を示したとする限定的な証拠があるが、ヒトへの発がん性については十分な証拠は得られていない。国際がん研究機関 (IARC) では、グループ 3（ヒトに対する発がん性について分類できない）に分類されている。

遺伝毒性については、*in vitro* 試験系では DNA 損傷作用と染色体異常誘発性を示すが、*in vivo* 試験系で染色体異常の誘発を示す明確なデータはなく、現時点では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられることから、耐容一日摂取量 (TDI) の算出が可能であると判断した。

発がん性に関する TDI については、ラットを用いた 2 年間慢性毒性発がん性試験における雄での前胃扁平上皮細胞乳頭腫及び甲状腺癌に基づき、無毒性量 (NOAEL) は  $1.9 \text{ mg}/\text{kg}$  体重/日となり、不確実係数 1,000（種差、個体差各 10、発がん性の懸念 10）を適用して、 $1.9 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日となった。

非発がん毒性に関する TDI については、ラットの 6 ヶ月間強制経口投与試験における腎症の重症化が見られた試験データから、NOAEL は  $0.46 \text{ mg}/\text{kg}$  体重/日となり、不確実係数 300（種差、個体差各 10、亜急性試験の NOAEL を採用していることを考慮した 3）を適用して、 $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日となった。

以上のことから、無機水銀の TDI については、より安全側に立った観点から非発がん毒性に関する TDI を用い、 $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と設定した。

# I. 評価対象物質の概要

水銀は、一般に無機水銀（金属水銀及び無機水銀化合物）と有機水銀（アルキル水銀及びアシル水銀等）に分けられる。このうち、食品を経由して摂取する主な有機水銀であるメチル水銀については、食品安全委員会において、「魚介類等に含まれるメチル水銀について」（平成 17 年 8 月 4 日付け府食第 762 号をもって評価結果を通知）として食品健康影響評価が取りまとめられ、ハイリスクグループを胎児として、妊婦の TWI を 2 µg/kg 体重/週（Hg として）としている。このことから、有機水銀については当該結果の概要を記載することとし、本評価書における評価対象物質の概要及び毒性に関する科学的知見の対象を無機水銀とした。

## 1. 起源

自然水中ではまれに水銀鉱床等の地帯を流れる河川に由来するほか、工場排水、下水などから混入することがある。

## 2. 用途

乾電池、蛍光灯、体温計、計量器、電気機器、アマルガム（歯科用、合金用）合成化学用（触媒）等。（参照 1）

## 3. 化学名、分子式、分子量、物理化学的性状

水銀には様々な化学形態があるが、本評価書に記載したものの分子式、分子量を以下に示す。

	金属水銀	塩化水銀(I)	塩化水銀(II)	酢酸水銀
CAS No.	7439-97-6	10112-91-1	7487-94-7	1600-27-7
分子式	Hg	Cl <sub>2</sub> Hg <sub>2</sub>	Hg Cl <sub>2</sub>	(C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub> Hg/ Hg(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> )
分子量	200.59	472.09	271.52	318.70
物理的性状	無臭、銀色の流動性液状重金属	白色の結晶性粉末	白色の結晶または粉末	白色の結晶または白色の結晶性粉末
融点(°C)	-39	400~500	276	178
沸点(°C)	357	(昇華点)	302	融点以上で分解
比重(水=1)	13.5	7.15 g/cm <sup>3</sup>	6.5 g/cm <sup>3</sup>	3.28 g/cm <sup>3</sup>
水溶解度(g/100 mL)	溶けない	溶けない	7.4 (20°C)	40 (20°C)

## 4. 現行規制等

### (1) 法令の規制値等

水質基準値 (mg/L) : 0.0005 (水銀の量に関して)

その他基準 : 給水装置の構造及び材質の基準 0.00005 mg/L

(水銀の量に関して)

1 (2) 諸外国等の水質基準値またはガイドライン値

2 WHO (mg/L) : 無機水銀 0.006 (第3版 一次及び二次追補包括版)  
3 米国環境保護庁 (EPA) (mg/L ; Maximum Contaminant Level) : 無機  
4 水銀 0.002  
5 EU (mg/L) : 0.001  
6  
7

8 II. 安全性に係る知見の概要

9 WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA/統合リスク情報システム (IRIS) の  
10 リスト、国際化学物質安全性計画 (IPCS)、WHO 環境保健基準及び国際化学  
11 物質簡潔評価文書 (CICAD) 等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理し  
12 た (参照 2~8)。  
13

14 1. 毒性に関する科学的知見

15 (1) 体内動態

16 金属水銀は常温で液体であり、蒸気圧も高い。そのため、主要な体内進入経  
17 路は吸入であり、約80%が肺により吸収される。金属水銀の経口摂取による消  
18 化管からの吸収は0.01%と少ない。一方、無機水銀化合物の主要な体内進入経  
19 路は経口であり、消化管で吸収される。無機水銀化合物の吸入による肺での吸  
20 収は少ない。無機水銀の腸管からの吸収量は、溶解度、分解性、腸管のpH、年  
21 齢、食餌、栄養状態等によって異なる。溶解度の低い一価水銀化合物は二価水  
22 銀化合物より吸収されにくい。げっ歯類において、塩化水銀 (II) の経口投与  
23 による吸収率は幼若個体の方が高い (参照3)。食物から摂取された無機水銀は、  
24 約7~8%が吸収される。化合物の種類にもよるが、水からの吸収は15%または  
25 それ以下であると考えられている (参照8)。

26 金属水銀は脂溶性であるため体内にくまなく分布し、容易に血液-脳及び胎  
27 盤関門を通過する。一方、二価の無機水銀は脂溶性が低いため、血液-脳及び  
28 胎盤関門を通過する量は、金属水銀と比べてはるかに少ない。無機水銀は肝臓  
29 と腎臓に容易に蓄積し、腎臓は主要な標的臓器である。また、無機水銀は乳汁  
30 に移行する (参照3)。

31 無機水銀の代謝はヒトでも実験動物でもすべての形態において同様である。  
32 金属水銀及び無機水銀化合物は、吸収されると酸化・還元を繰り返す。金属水  
33 銀は赤血球、肺及び肝臓等で酸化され、二価の陽イオンとなる (参照3)。

34 水銀の主要な排泄経路は尿と便であり、呼気、汗、及び唾液への排泄は非常  
35 に少ない。ヒトにおける生物学的半減期は約1~2ヶ月とされている (参照 2、  
36 3)。  
37

38 (2) 実験動物等への影響

39 ① 急性毒性試験

40 塩化水銀 (II) のラットの経口半数致死量 (LD<sub>50</sub>) 値は年齢によって異な  
41 り、35~105 mg/kg 体重/日と報告されている (参照 9)。これは水銀に換算す  
42 ると 25.9~77.7 mg/kg 体重/日である。ラット及びマウスに、致死量以下の塩  
43 化水銀 (II) を単回経口投与した場合、血液生化学的变化、肝臓及び腎臓へ  
44 の影響が見られている (参照 10、11)。  
45

1 ② 亜急性毒性試験

2 a. 2週間亜急性毒性試験（ラット）

3 F344 ラット（雌雄、各投与群 5 匹）における塩化水銀（II）（0、1.25、2.5、  
4 5、10、20 mg/kg 体重/日；水銀として 0、0.92、1.9、3.7、7.4、14.8 mg/kg  
5 体重/日）の 2 週間強制経口投与試験（14 日間で 12 日投与）が行われた。各  
6 投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

7 2.5 mg/kg 体重/日以上で雄の腎相対重量の増加、5 mg/kg 体重/日以上  
8 の投与群で雌の腎相対重量の増加、雄の尿中のアルカリフォスファターゼ（ALP）  
9 とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の上昇、雌の尿中の乳  
10 酸脱水素酵素（LDH）の上昇、雌雄の腎の尿細管壊死が認められた。10 mg/kg  
11 体重/日以上で、雌雄の尿中の  $\gamma$  グルタミルトランスフェラーゼ（ $\gamma$ GTP）、雄  
12 の LDH の上昇が認められた（参照 12）。

13 表 1 マウス 2 週間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
10 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 7.4 mg/kg 体重/日)	尿中 $\gamma$ GTP 及び LDH の上昇	尿中 $\gamma$ GTP の上昇
5 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 3.7 mg/kg 体重/日)	尿中 ALP 及び AST の上昇、 腎尿細管壊死	腎相対重量の増加、 尿中 LDH の上昇、 腎尿細管壊死
2.5 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 1.9 mg/kg 体重/日)	腎相対重量の増加	毒性所見なし
1.25mg/kg 体重/日 (水銀として 0.92 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし	毒性所見なし

14  
15  
16 b. 16 日間亜急性毒性試験（マウス）

17 B6C3F<sub>1</sub> マウス（雌雄、各投与群 5 匹）における塩化水銀（II）（0、5、10、  
18 20、40、80 mg/kg 体重/日；水銀として 0、3.7、7.4、14.8、29.6、59.1 mg/kg  
19 体重/日；脱イオン水に溶解）の 16 日間強制経口投与試験（16 日間で 12 日投  
20 与）が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 2 に示す。

21 80 mg/kg 体重/日投与群では、ほとんど全ての動物が投与開始後 4 日以内に  
22 死亡した（雄 5/5；雌 4/5）。40 mg/kg 体重/日投与群の雄で 1 匹のみが 4 日  
23 目に死亡した。投与による体重増加の抑制はなかったが、臓器重量への影響が見  
24 られている。雄の全投与群で腎の絶対及び相対重量の増加、雌の全投与群で腎  
25 相対重量の増加、雌の 40 mg/kg 体重/日以上で腎絶対重量の増加が見  
26 られた。さらに、雌では 40 mg/kg 体重/日以上で肝臓の絶対及び相対重量の減  
27 少、20 mg/kg 体重/日以上で胸腺絶対重量の減少が見られた。

28 対照群と 40 mg/kg 体重/日投与群の腎臓、肝臓、脳組織について、水銀濃度  
29 の測定が行われた。対照群では、いずれの組織においても 0.5 ppm 以下であ  
30 った。40 mg/kg 体重/日投与群では、腎臓（雄 171 ppm、雌 116 ppm）、肝臓  
31 （雄 35 ppm、雌 29 ppm）での水銀濃度が高く、脳組織（雌雄 1 ppm 以下）  
32 では低かった。

33 病理組織検査において、腎臓の急性尿細管壊死が、雌雄の 80 mg/kg 体重/  
34 日の投与群（雄 5/5、雌 5/5）及び雄の 40 mg/kg 体重/日投与群（2/5）で認め  
35 られた（参照 13）。

表2 マウス 16 日間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
80 mg/kg 体重/日 (水銀として 59.1 mg/kg 体重/日)	死亡 (5/5 匹)	死亡 (4/5 匹) 急性尿細管壊死
40 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 29.6 mg/kg 体重/日)	死亡 (1/5 匹) 急性尿細管壊死	腎絶対重量の増加 肝絶対/相対重量の減少
20mg/kg 体重/日以上 (水銀として 14.8mg/kg 体重/日)	—	胸腺絶対重量の減少
5 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 3.7 mg/kg 体重/日)	腎絶対/相対重量の増加	腎相対重量増加

c. 6ヶ月間亜急性毒性試験 (マウス)

B6C3F<sub>1</sub> マウス (雌雄、各投与群 10 匹) における塩化水銀 (II) (0、1.25、2.5、5、10、20 mg/kg 体重/日 ; 水銀として 0、0.92、1.9、3.7、7.4、14.8 mg/kg 体重/日 ; 脱イオン水に溶解) の 6 ヶ月強制経口投与試験 (26-27 週間、週 5 日投与) が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 3 に示す。

塩化水銀 (II) の影響による死亡はなかったが、強制経口投与時の事故により 2 匹が死亡している。雄の 20 mg/kg 体重/日投与群において、最終体重の減少及び体重増加の抑制が見られた。雄の 5 mg/kg 体重/日以上以上の投与群において、腎の絶対重量が増加し、10 mg/kg 体重/日以上以上の投与群において、腎の相対重量が増加した。

脳、心臓、肝臓の絶対重量も有意に減少したが、著者らはこれらの変化は体重減少の二次的影響であるとしている。また、血液生化学検査が行われたが、生物学的に有意な変化は見られなかった。

水銀濃度の測定が肝臓、腎臓、脳組織について行われた。高用量になるにつれて水銀濃度が高くなる傾向があり、腎臓で最も高く、脳組織で最も低かった。

病理組織検査において、雄のみに腎臓への影響が認められている。雄の 5 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で尿細管上皮の細胞質空胞化の発生頻度と重篤度が上昇した。(参照 13)。

表3 マウス 6ヶ月間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
20 mg/kg 体重/日 (水銀として 14.8 mg/kg 体重/日)	最終体重の減少 体重増加の抑制	毒性所見 なし
10 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 7.4 mg/kg 体重/日)	腎相対重量の増加	
5 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 3.7 mg/kg 体重/日)	腎絶対重量の増加、 腎尿細管上皮細胞質空胞化の 増悪	
2.5 mg/kg 体重/日 (水銀として 1.9 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし	

d. 16日間亜急性毒性試験 (ラット)

F344 ラット (雌雄、各投与群 5 匹) における塩化水銀 (II) (0、1.25、2.5、5、10、20 mg/kg 体重/日 ; 水銀として 0、0.92、1.9、3.7、7.4、14.8 mg/kg 体重/日 ; 脱イオン水に溶解) の 16 日間強制経口投与試験 (16 日間で 12 日投

1 与) が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 4 に示す。

2 雄の 20 mg/kg 体重/日投与群で 2 例が死亡した。塩化水銀 (II) の投与に  
3 よって、雌雄で体重増加の抑制、臓器重量の増加 (腎臓) が見られている。  
4 雌の 20 mg/kg 体重/日投与群で試験終了時の最終体重が減少した。雌雄の 10  
5 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で体重増加量が減少した。雄の 2.5 mg/kg 体重/  
6 日以上以上の投与群及び雌の 5 mg/kg 体重/日以上以上の投与群において、腎の絶対及  
7 び相対重量が増加した。

8 水銀濃度の測定が腎臓、肝臓、脳組織について行われ、腎臓中の水銀濃度が  
9 最も高いことが示されている。最高用量 (20 mg/kg 体重/日) の投与群におけ  
10 る水銀濃度の平均値は、腎臓では雄 45.5、雌 43.4 ppm、肝臓では雄 5.7、雌  
11 4.4 ppm、脳組織では 0.5 ppm 以下であった (対照群では全組織で 1 ppm 以  
12 下)。

13 腎臓の病理組織検査が行われ、塩化水銀 (II) の投与による尿細管壊死を伴  
14 う腎症が認められている。急性尿細管壊死が雄の 10 mg/kg 体重/日以上以上の投  
15 与群及び雌の 20 mg/kg 体重/日投与群で有意に増加し、雄の方が雌より重篤  
16 であった (参照 13)。

17 表 4 ラット 16 日間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
20 mg/kg 体重/日 (水銀として 14.8 mg/kg 体重/日)	死亡 (2/5)	急性尿細管壊死 最終体重減少
10 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 7.4 mg/kg 体重/日)	体重増加量の減少 急性尿細管壊死	体重増加量の減少
5 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 3.7 mg/kg 体重/日)	—	腎絶対/相対重量の増加
2.5 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 1.9 mg/kg 体重/日)	腎絶対/相対重量の増加	毒性所見なし
1.25 mg/kg 体重/日 (水銀として 0.92 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし	

18  
19  
20 e. 4 週間亜急性毒性試験 (ラット)

21 4 週齢の Wistar ラット (雌雄、各投与群 5 匹、対照群 10 匹) における塩  
22 化水銀 (II) (75、150、300 ppm) の 4 週間混餌投与試験が行われた。CICAD  
23 の換算によれば、体重 1kg 当たりの 1 日投与量は、雄 5、10、20 mg/kg 体重  
24 /日、雌 5.5、11.1、22.2 mg/kg 体重/日 (水銀として、雄 3.7、7.4、14.8、雌  
25 4.1、8.2、16.4mg/kg 体重/日) となる。各投与群で認められた毒性所見を表 5  
26 に示す。

27 全投与群で塩化水銀 (II) による影響が見られている。飲水量の低下が全投  
28 与群で見られた (P 値不明)。摂食量の低下及び成長遅延が雌雄の 300ppm 投  
29 与群で見られた (P 値不明)。

30 尿検査において、雄のみに有意な変化が見られている。尿比重の低下が雄の  
31 300ppm 投与群のみで見られ (P<0.02)、尿中ケトンの上昇が雄の全投与群で  
32 見られた (P<0.02)。用量反応関係は見られないが、尿中上皮細胞の増加が雄  
33 の 75ppm 投与群のみで認められた。

34 血液生化学検査において、血漿中 AST 及び ALP 活性の上昇が、雌雄の

300ppm 投与群で見られた (P<0.05)。これに加えて、雌の 300ppm 投与群では血漿中ナトリウム及び無機リン酸濃度が上昇した (P<0.05)。

臓器重量への影響が、腎臓、副腎、及び肝臓において認められた。腎絶対重量の減少が雄の 300ppm 投与群のみで見られたが (P<0.02)、腎相対重量の増加が雌雄の全投与群で見られた (P<0.05)。副腎絶対重量の減少が雌の 300ppm 投与群のみで見られ (P<0.03)、副腎相対重量の増加が雄の 300ppm 投与群のみで見られた (P<0.03)。肝絶対重量の減少が雄の 150ppm 以上の投与群と雌の 300ppm 投与群で見られた (P<0.03)。

300ppm において見られたこれらの影響のほとんどが、150ppm においても見られたが、その程度は 300ppm より軽微であった。

病理組織検査においては、全投与群でネフローゼと尿蛋白円柱が認められ、これらは 75 ppm で最も顕著であった (参照 14)。

表 5 ラット 4 週間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
300 ppm (水銀として 雄 14.8 mg/kg 体重/日 雌 16.4 mg/kg 体重/日)	尿比重の低下、 血漿中 AST 及び ALP の上昇、 腎絶対重量の減少、 副腎相対重量の増加	血漿中 AST、ALP、Na 及び無機リン酸の上昇、 副腎絶対重量の減少、 肝絶対重量の減少
150 ppm 以上 (水銀として 雄 7.4 mg/kg 体重/日 雌 8.2 mg/kg 体重/日)	腎の相対重量増加、 肝絶対重量の減少	腎の相対重量増加
75 ppm 以上 (水銀として 雄 3.7 mg/kg 体重/日 雌 4.1 mg/kg 体重/日)	尿中ケトン上昇、 尿中上皮細胞の増加 (75 ppm のみ)、 腎相対重量の増加、 ネフローゼ、尿蛋白円柱	腎相対重量の増加、 ネフローゼ、尿蛋白円柱

#### f. 2 ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット)

Brown-Norway ラット (体重 200 g、性別不明、投与群 5 匹、対照群 1 匹) における塩化水銀 (II) (3 mg/kg 体重/日 ; 水銀として 2.2 mg/kg 体重/日、対照群 ; 水) の 2 ヶ月間 (週 2 日) 強制経口投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 6 に示す。

投与開始 2-3 週間後、投与群では体重減少と脱毛がみられた。30-40 日後、投与群では 5 匹中 2 匹が死亡した。尿及び血液検査において、蛋白尿症は見られず、クレアチニン及び尿窒素レベルも正常であった。病理組織検査では、投与群の回腸と結腸において、腸腺基底膜の異常な IgA 沈着、基底膜及び固有層での異常な IgG 沈着を伴う病変が認められた。また、投与群の腎臓においても、糸球体の IgG 沈着が認められている (参照 15)。

表 6 ラット 2 ヶ月間亜急性毒性

投与群	性別不明
3 mg/kg 体重/日 (水銀として 2.2 mg/kg 体重/日)	死亡 (2/5 匹)、体重減少、脱毛、 回腸及び結腸における IgA 及び IgG 沈着、 腎糸球体における IgG 沈着

1 g. 6ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）

2 F344 ラット（雌雄、各投与群 10 匹）における塩化水銀（II）（0、0.312、  
3 0.625、1.25、2.5、5 mg/kg 体重/日；水銀として 0、0.23、0.46、0.92、1.9、  
4 3.7 mg/kg 体重/日；脱イオン水に溶解）の 6ヶ月間強制経口投与試験（26-27  
5 週間、週 5 日投与）が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 7 に示  
6 す。

7 全投与群において、すべての動物が試験終了時まで生存していた。投与によ  
8 る体重増加の抑制と腎臓重量への影響が見られている。雌の 0.312 mg/kg 体  
9 重/日以上以上の投与群と雄の 5 mg/kg 体重/日では試験終了時の最終体重が対照群  
10 と比べて有意に低下していた。雌の 0.625 mg/kg 体重/日以上以上の投与群と雄の  
11 5 mg/kg 体重/日では体重増加量が対照群と比べて有意に低下していた。雄の  
12 0.312 mg/kg 体重/日以上以上の投与群及び雌の 0.625 mg/kg 体重/日以上以上の投与群  
13 において、腎の絶対及び相対重量が増加した。

14 投与開始後 2、4、6ヶ月に血液検査が行われた。4ヶ月において、全投与群  
15 の雄のクレアチニン及びカリウム濃度、アラニンアミノトランスフェラーゼ  
16 （ALT）及び AST 活性が対照群と比べて有意に低下した。

17 腎臓、肝臓、脳組織における水銀濃度が測定され、用量が高くなるにつれて  
18 組織中の水銀濃度が高くなる傾向があった。腎臓中の水銀濃度が最も高く、脳  
19 組織中が最も低いことが示されている。

20 剖検において、雄の投与群には顆粒腎、副甲状腺及び甲状腺の腫脹を伴う肉  
21 眼的変化が認められたが、雌の投与群には生物学的に有意な変化は認められな  
22 かった。全ての動物に対して腎臓の病理組織検査が行われ、腎症の重篤度を 4  
23 段階（minimal、mild、moderate、marked）で評価している。影響を受  
24 けている尿細管が 25%以下の場合には最も重篤度の低い minimal、75%以上の  
25 場合は最も重篤度の高い marked に分類されている。雄では、対照群において  
26 も非常に軽度（minimal）な慢性腎症が見られたが、投与による有意な腎症の  
27 重症化（尿細管再生巣、基底膜肥厚、硝子円柱を有する散発性拡張型尿細管）  
28 が認められた。雄の 1.25 mg/kg 体重/日以上以上の投与群において、やや軽度  
29 （mild）の腎症が対照群と比べて有意に増加した。高用量になるにつれてよ  
30 り重度の腎症が見られた。一方、雌では最も高用量（5 mg/kg 体重/日）の投  
31 与群のみに、非常に軽度（minimal）な腎症の有意な増加が認められた（参照  
32 13）。

33 CICAD では、0.625 mg/kg 体重/日投与群において、雌雄で腎の絶対及び相  
34 対重量の増加が見られることから、NOAEL を 0.312 mg/kg 体重/日（水銀と  
35 して 0.23 mg/kg 体重/日）としている（参照 3）。

表7 ラット6ヶ月間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
5 mg/kg 体重/日 (水銀として 3.7 mg/kg 体重/日)	最終体重及び体重増加量の低下	腎症の増加
1.25 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 0.92 mg/kg 体重/日)	腎症の重症化 (尿細管再生巣、基底膜肥厚、 散発性拡張型尿細管)	—
0.625 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 0.46 mg/kg 体重/日)	—	体重増加量の低下、 腎絶対/相対重量の増加 (病理組織学的変化なし)
0.312 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 0.23 mg/kg 体重/日)	腎絶対/相対重量の増加 (病理組織学的変化なし)、 血中クレアチニン、K、ALT 及び AST 低下 顆粒腎、副甲状腺及び甲状腺の膨張	最終体重の低下

③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

a. 350 日間慢性毒性試験 (ラット)

Sprague-Dawley ラット (週齢、性別、個体数不明) における塩化水銀 (II) (水銀として 7 mg/kg 体重/日) の 350 日間飲水投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 8 に示す。

尿細管細胞において、水腫様変性や剥離が認められた。近位尿細管のリソソームの変性、糸球体基底膜の肥厚が認められた (参照 16 ; 参照 3、8 より引用)。

表8 ラット 350 日間慢性毒性試験

投与群	性別不明
水銀として 7 mg/kg 体重/日	尿細管の水腫様変性や剥離、 近位尿細管のリソソームの変性、 糸球体基底膜の肥厚

b. 2 年間慢性毒性/発がん性試験 (マウス)

B6C3F<sub>1</sub> マウス (雌雄、各投与群 60 匹) における塩化水銀 (II) (0、5、10 mg/kg 体重/日 ; 水銀として 0、3.7、7.4 mg/kg 体重/日) の 2 年間 (週 5 日) 強制経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 9 に示す。

投与開始後 15 ヶ月の中間評価において、体重への影響は見られなかったが、腎臓重量への影響が見られた。雄では、両投与群で腎の絶対重量が増加し、高用量群 (10 mg/kg 体重/日) で腎の相対重量が有意に増加した。雌では両投与群で腎の相対重量が有意に増加した。また、腎尿細管への影響が認められた。対照群の腎臓において、特に雄で、主に近位曲尿細管の細胞質に脂質を含んでいたと考えられる空胞が見られたが、両投与群の雄では尿細管上皮における細胞質空胞化の重篤度が上昇した。さらに、鼻腔嗅上皮への影響が認められ、雌雄の高用量投与群の鼻腔において、嗅上皮の炎症及び化生の発生頻度が上昇した。

雄の生存率に対する影響は見られなかったが、雌の高用量投与群では生存率が有意に低下した。全試験期間を通して、投与群の平均体重の対照群との差は10%以内であり、体重への影響は見られなかった。

2年間の試験終了後、腎臓、鼻腔、前胃における腫瘍性又は非腫瘍性病変の発生頻度が調べられ、統計解析が行われた。腫瘍性病変の背景頻度は、水の強制経口投与による雄の尿細管腫瘍が0%(0/205)であった。塩化水銀(Ⅱ)による影響として、非腫瘍性の増殖性病変である腎症の重症化、鼻腔嗅上皮化生の発生頻度上昇が見られたが、腫瘍性病変の発生頻度に有意な変化は見られなかった。このうちの腎症について、雄では対照群でも発生しており(80%)、雄の両投与群における腎症の発生頻度に有意な上昇は見られなかったが(両投与群90%)、腎症の重篤度を示すスコア\*の平均値が有意に上昇した(対照群 1.08、低用量群 1.74、高用量群 2.51 ; P<0.001)。一方、雌では、両投与群で腎症の発生頻度(対照群 43%、低用量群 86%、高用量群 84%)及び重篤度を示すスコアの平均値(対照群 0.47、低用量群 1.02、高用量群 1.24 ; P<0.001)が有意に上昇した。腎症の病理組織学的特徴は、基底膜の肥厚及び細胞質の乏しい小型好塩基性細胞を伴う近位曲尿細管が見られることであり、影響を受けた尿細管が硝子円柱を含むこともあった。また、尿細管及び毛細血管を取り巻く間質において、リンパ球の局所的な集合が見られた。糸球体の基底膜肥厚やボーマン嚢拡張が見られることもあった。一方、15ヶ月の中間評価で見られた尿細管上皮細胞質の空胞化は確認できなかった。

腎臓における腫瘍性病変として、雄で尿細管腺腫(対照群 0/50、高用量群 2/49)と尿細管腺癌(対照群 0/50、高用量群 1/49)が発生したが有意差はなく、著者らは不明確な所見(uncertain findings)に分類している(参照13)。

この試験を行った NTP は、塩化水銀(Ⅱ)の Maus における発がん作用はないと結論付けている(参照13)。

表9 マウス2年間慢性毒性/発がん性試験

投与群	雄	雌
10 mg/kg 体重/日 (水銀として 7.4 mg/kg 体重/日)	腎相対重量の増加、 嗅上皮の炎症及び化生の 発生頻度上昇、 尿細管腺腫及び尿細管腺癌(有意 差なし)	生存率低下、 嗅上皮の炎症及び化生の 発生頻度上昇
5 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 3.7 mg/kg 体重/日)	腎絶対重量の増加、 尿細管上皮空胞化の増悪*、 腎症の重症化	腎相対重量の増加、 腎症の発生頻度上昇及び 重症化

\*: 投与開始後15ヶ月の中間評価の際に認められたが、試験終了時には確認できなかった。

### c. 2年間慢性毒性/発がん性試験(ラット)

F344ラット(雌雄、各投与群60匹)における塩化水銀(Ⅱ)(0、2.5、5 mg/kg 体重/日; 水銀として0、1.9、3.7 mg/kg 体重/日; 脱イオン水に溶解)の2年間(週5日)強制経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見

\*腎症の重篤度は、切片で観察された局所性病変の数と範囲に基づいて4段階に分類され(minimal: 3病変以下、mild: 4~8病変、moderate: 8~12病変、marked: 12病変以上)、点数化されている(minimal=1, mild=2, moderate=3, marked=4)。

1 を表 10 に示す。

2 雄の全投与群の生存率は対照群よりも有意に低く、低用量 (2.5 mg/kg 体重  
3 /日) でも死亡率が上昇している。雄の高用量 (5 mg/kg 体重/日) 投与群のう  
4 ち、試験終了前に死亡した個体の 84% (38/45) に中程度 (moderate) ~重  
5 度 (marked) の病理組織学的変化を伴う腎症が認められ、このことが生存率  
6 の低下に寄与すると推測されている。一方、雌の全投与群の生存率は対照群  
7 との間に有意差がなく、高用量でも死亡率の上昇が見られていない。

8 塩化水銀 (II) の投与による体重増加の抑制が見られている。低用量の投与  
9 群では、雄の 91 週後の体重が対照群と比べて 11~16%少なかったが、雌の  
10 体重は全試験期間を通して対照群と同程度であった。高用量の投与群では、  
11 試験 2 年目の体重が、対照群と比べて雄では 11~22%、雌では 11~16%少  
12 なかった。ただし、統計学的な検討は行われていない。

13 投与開始後 15 ヶ月の中間評価において、両投与群で雌雄の腎相対重量と、  
14 雌の脳相対重量の有意な増加が認められた。病理組織検査において、両投与  
15 群の雄では慢性腎症の重症化が見られた。さらに、雌雄の高用量投与群にお  
16 いて、前胃上皮の肥厚 (アカントーシス ; 棘細胞増生) が認められた。

17 2 年間の試験終了後、腎臓、前胃、甲状腺、乳腺、鼻腔における腫瘍性又は  
18 非腫瘍性病変の発生頻度が調べられ、ロジスティック回帰分析が行われた。  
19 腫瘍性病変の背景頻度 (historical incidence) は、尿細管腫瘍 0.8% (2/263)、  
20 前胃扁平上皮細胞乳頭腫 0.4% (1/264) であった。投与による、有意な腎症  
21 の重症化、尿細管過形成の発生頻度上昇、前胃扁平上皮細胞の乳頭状過形成  
22 及び乳頭腫の発生頻度上昇、鼻粘膜炎の発生頻度上昇が見られた。

23 腎症については、雄では対照群を含むほぼ全ての個体で見られたが、投与に  
24 による重症化が認められている。腎症の重篤度を示すスコア<sup>2</sup>が算出され、その  
25 平均値は、雄では両投与群で有意に上昇したが、雌では有意な上昇は見られ  
26 なかった。さらに、雄では、高用量投与群で病的な尿細管過形成の発生頻度  
27 が有意に上昇した (高用量 24%、12/50 ; 対照群 6%、3/50)。雌では、尿細  
28 管過形成の発生頻度に有意な上昇は見られなかった。

29 また、腎臓における腫瘍性病変として、尿細管腺腫が投与群において見られ  
30 たが (雄の高用量投与群 5/50、10%、P=0.160 ; 雌の高用量投与群 2/50、4%、  
31 P=0.211)、対照群 (雄 4/50、8% ; 雌 0/50、0%) と比べて発生頻度に有意差  
32 はなかった。なお、尿細管腺腫の背景頻度 (historical incidence) は雄 0.8%  
33 (2/263)、雌 0% (0/265) であった。

34 前胃における非腫瘍性の増殖性病変として、前胃を裏打ちする重層扁平上皮  
35 の乳頭状過形成が見られ、両投与群の雄 (低用量 32%、16/50 ; 高用量 70%、  
36 35/50) と高用量投与群の雌 (40%、20/50) において、対照群 (雄 6%、3/49 ;  
37 雌 10%、5/50) と比べて発生頻度が有意に上昇していた。さらに、前胃にお  
38 ける腫瘍性病変として扁平上皮細胞乳頭腫が認められ、高用量投与群の雄  
39 (24%、12/50) では、対照群 (0%、0/50) と比べて有意な発生頻度の上昇が

---

2 腎症の重篤度は、腎症に特徴的な病理組織学的変化 (糸球体及び尿細管基底膜の肥厚、糸球体硬化、尿細管拡張と円柱形成を伴う尿細管上皮の変性及び萎縮、間質繊維化、慢性的炎症) に基づき、minimal (影響を受けている尿細管が 25%以下) から marked (影響を受けている尿細管が 75%以上) の 4 段階に格付けして点数化している (minimal=1, mild=2, moderate=3, marked=4)。

1 認められた。しかし、この 2 年間試験において、扁平上皮細胞癌は発生して  
2 いない。

3 甲状腺における腫瘍性病変として濾胞上皮細胞癌が見られ、雄の高用量投与  
4 群において発生頻度がわずかに上昇したが（対照群：1/50、2%、P=0.017、  
5 低用量群：2/50、4%、P=0.368、高用量群：6/50、12%、P=0.044）、濾胞細  
6 胞腺腫又は過形成の発生頻度上昇を伴っておらず、癌と腺種を併せた腫瘍性  
7 病変の有意な発生頻度上昇は見られていない（対照群：2/50、4%、P=0.062、  
8 低用量群：6/50、12%、P=0.061、高用量群：6/50、12%、P=0.091）。著者ら  
9 はこれらを不明確な所見（uncertain findings）としている。

10 また、鼻腔における非腫瘍性病変として、鼻粘膜の炎症が雄の高用量群及び  
11 雌の両投与群で有意に増加した（参照 13）。

12 本試験を実施した NTP は、塩化水銀（II）のラットにおける発がん作用につ  
13 いて、2 年間強制経口投与による前胃扁平上皮細胞乳頭腫の発生率上昇に基づ  
14 き、雄の F344 ラットではいくらかの発がんの証拠がある（some evidence）  
15 と結論付けている（参照 13）。さらに、CICAD では、本試験で見られた甲状  
16 腺の濾胞細胞腺腫及びがん発生率のわずかな上昇も、塩化水銀（II）への暴露と  
17 関係がある、としている（参照 3）。

18 WHO は、腎への影響に基づき、本試験の最小毒性量（LOAEL）を 1.9 mg/kg  
19 体重/日としている（参照 8）。

20 表 10 ラット 2 年間慢性毒性/発がん性試験

投与群	雄	雌
5 mg/kg 体重/日 (水銀として 3.7 mg/kg 体重/日)	腎尿管過形成の発生頻度上昇、 前胃上皮の肥厚、 前胃扁平上皮乳頭種の 発生頻度上昇、 甲状腺濾胞上皮細胞癌の 発生頻度上昇、 鼻粘膜の炎症増加	前胃上皮の肥厚、 前胃重層扁平上皮乳頭状 過形成の発生頻度上昇
2.5 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 1.9 mg/kg 体重/日)	生存率低下、腎の相対重量増加、 慢性腎症の重症化、 前胃重層扁平上皮乳頭状過形成の 発生頻度上昇	腎及び脳の相対重量増加、 鼻粘膜の炎症増加

21  
22  
23 ④ 生殖・発生毒性試験

24 発生毒性試験（ハムスター）

25 妊娠 8 日目のハムスター（雌）における酢酸水銀（II）（0、22、32、47、  
26 63 mg/kg 体重/日；水銀として 0、13.8、20.1、29.6、39.7 mg/kg 体重/日）；  
27 個体数不明）単回強制経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性  
28 所見を表 11 に示す。

29 母動物に対する影響として、病理組織学的検査において、肝及び腎の損傷が  
30 認められた。児動物に対する影響としては、投与による胚の吸収、縮小、及び  
31 浮腫が見られた。胚吸収は、22 mg/kg 体重/日投与群で 35%、32 mg/kg 体重  
32 /日投与群で 53%、47 mg/kg 体重/日群で 68%、63 mg/kg 体重/日投与群で 99%  
33 であった（P 値不明）（参照 17；参照 3 より引用）。

1

表 11 ハムスター発生毒性試験

投与群	母動物	児動物
22 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 13.8 mg/kg 体重/日以上)	肝及び腎の損傷	胚の吸収、縮小及び浮腫

2

3

4

## ⑤ 遺伝毒性試験

5

無機水銀の遺伝毒性試験結果を表12、13に示す。

6

7

a. *In vitro* 試験

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

遺伝毒性試験で利用できるデータは、ほとんどが塩化水銀(Ⅱ)に関するものである(参照3)。無機水銀化合物の細菌を用いた変異原性試験の報告は少ない。細菌を用いたDNA修復試験において、塩化水銀(Ⅱ)は枯草菌 (*Bacillus subtilis*)を用いたレックアッセイでは陽性を示した(参照18; 参照3、47より引用)が、大腸菌 (*Escherichia coli*)のDNA 修復欠損株を用いたDNA修復試験は陰性であった(参照19; 参照3、47より引用)。塩化水銀(Ⅰ)もレックアッセイで陽性を示した(参照18; 参照3、47より引用)。細菌を用いた塩化水銀(Ⅱ)の復帰突然変異試験は陰性であった(参照20)。培養細胞を用いたDNA鎖切断試験において、複数の陽性結果が得られている。塩化水銀(Ⅱ)はラットとマウスの胚性線維芽細胞のDNA に損傷を与える可能性があり、DNA鎖切断が観察された(参照21)。チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株 (CHO) 細胞を使ったいくつかの試験では、DNA 1本鎖切断を誘発した(参照22~27; 参照3、47より引用)。

21

22

23

24

染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験においても、陽性の結果が得られている。1991年にHowardらは、塩化水銀(Ⅱ)で処置したCHO細胞で、染色体異常と姉妹染色分体交換の増加を観察したが、明確な変異原性を示すものではないと考察している(参照28)。

25

26

27

28

29

マウスのリンパ腫L5178Y細胞を用いた遺伝子突然変異試験では、代謝活性化系存在下で弱い変異原性の誘発が報告されている(参照29)。

さらに、*in vitro*でシリアンハムスターの細胞形質転換(参照30、31; 参照3、47より引用)を誘発した。ヒトリンパ球の姉妹染色分体交換と染色体異常(参照32、33; 参照3、47より引用)を誘発した。

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

また、濃度35 mg/Lの酢酸水銀(Ⅱ)は*in vitro*でマウスの卵母細胞に染色体異常を誘発した(参照34; 参照3、47より引用)。

1

表 12 無機水銀の *in vitro* 遺伝毒性試験結果

試験の種類 (名称)	対象	試験結果		文献	化合物
		代謝活性 有	代謝活性 無		
原核生物					
DNA 修復試験 (rec-assay)	<i>Bacillus subtilis</i>	No data	+	Kanematsu etal., 198 (参 照 18)	塩化水銀 (II)
		No data	+	Kanematsu etal., 198 (参 照 18)	塩化水銀 (I)
	<i>Escherichia coli</i>	No data	-	Brandi et al., 1990 (参照 19)	塩化水銀 (II)
復帰突然変異試 験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA100, TA98 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> /pKM101	-	-	Codina et al. 1995 (参照 20)	塩化水銀 (II)
真核生物					
DNA 鎖切断試験	マウス胚線維芽細胞	No data	+	Zasukhina et al., 1983 (参照 21)	塩化水銀 (II)
	ラット胚線維芽細胞	No data	+		
	CHO 細胞	No data	+	Cantoni et al., 1982, 1984a, b Cantoni and Costa, 1983; Christie et al., 1984, 1986 (参照 22~27)	塩化水銀 (II)
染色体異常試験	マウス卵母細胞	No data	+	Jagiello and Lin, 1973 (参 照 34)	酢酸水銀 (II)
	CHO 細胞	No data	+	Howard et al. 1991 (参 照 28)	塩化水銀 (II)
	ヒトリンパ球	No data	+	Verschaeve et al., 198 (参 照 31)	塩化水銀 (II)
姉妹染色分体交 換試験	CHO 細胞	No data	+	Howard et al. 1991 (参 照 28)	塩化水銀 (II)
	ヒトリンパ球	No data	+	Morimoto et al., 1982 (参 照 32)	塩化水銀 (II)
遺伝子突然変異 試験	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞	±	-	Oberly et al. 1982 (参照 29)	塩化水銀 (II)
形質転換試験	シリアンハムスター 胚細胞	No data	+	Casto et al., 1979 (参照 30)	塩化水銀 (II)

2

+: 陽性、-: 陰性、±: 弱陽性

1 b. *In vivo* 試験

2 *In vivo*の染色体異常試験においては、マウスに3~12 mg/kgの塩化水銀(II)  
3 (水銀として2.2~8.9 mg/kg)を単回経口投与した群の骨髄で染色体異常が有  
4 意に増加した(参照35)。このインドの論文は塩化水銀毒性に対するクロロフィ  
5 リンの抑制効果を調べたものであり、対照群として実施した塩化水銀単独投与  
6 群のデータでは誘発された染色体異常の頻度が低く、また用量依存性も明確で  
7 はなく、塩化水銀(II)の遺伝毒性の評価には不十分であると判断された。

8 一方、塩化水銀(II)を腹腔内投与したマウス精原細胞や皮下投与したシリア  
9 ンハムスター卵母細胞に染色体異常の増加は見られなかった(参照36、37；参  
10 照3より引用)。また、酢酸水銀(II)を*in vivo*で皮下又は静脈内投与したところ、  
11 マウス卵母細胞に染色体異常を誘発しなかった(参照34；参照3より引用)。

12 ソビエト連邦で1983年に実施された優性致死試験において、ラットに塩化  
13 水銀(II)を0.025~2.5 μg/kg (水銀として0.018~1.8 μg/kg)を12ヶ月間経口  
14 投与したところ、優性致死突然変異数がわずかに増加したが用量依存性は認め  
15 られなかった(参照21)。マウスに単回腹腔内投与した優性致死試験 (2 mg/kg  
16 の1用量のみの試験)でも、弱い増加が認められているが、著者らは明確な変  
17 異原性を示すものではないと考察している(参照38)。

18  
19 表 13 無機水銀の *in vivo* 遺伝毒性試験結果

試験の種類 (名称)	対象	試験結果	文献	化合物
染色体異常 試験	マウス(骨髄)	± (単回経口投与) 用量依存性が不明確	Ghosh et al., 1991 (参照 35)	塩化水銀 (II)
	マウス (精原細胞)	- (単回腹腔内投与)	Poma et al., 1981 (参照 36)	塩化水銀 (II)
	マウス (卵母細胞)	- (皮下、静脈内投与)	Jagiello and Lin, 1973 (参照 34)	酢酸水銀 (II)
	シリアンハムスター (卵母細胞)	- (単回皮下投与)	Watanabe et al., 1982 (参照 37)	塩化水銀 (II)
優性致死試験	マウス	± (単回腹腔内投与) 1用量での試験	Suter, 1975 (参照 38)	塩化水銀 (II)
	ラット	± (12ヶ月経口投与) 用量依存性なし	Zasukhina et al., 1983 (参照 21)	塩化水銀 (II)

20 +: 陽性、 -: 陰性、 ±: 弱陽性

21  
22  
23 (3) ヒトへの影響

24 ① 急性影響

25 水銀は、十分な濃度で接触した場合、いくつかの臓器に重度の損傷を引き起  
26 こすと考えられるが、主な2つの毒性として、神経と腎の障害が挙げられる。  
27 神経障害は水銀蒸気曝露、メチル水銀及びエチル水銀の毒性として特徴的  
28 であり、肝臓や腎臓障害は無機水銀で特徴的である。有機水銀で生じる肝臓や  
29 腎臓障害は軽微である。(参照 8)。

30 一般的に、無機水銀を急性経口投与した場合、どのような形態の水銀でも、  
31 ショックや、心血管虚脱、急性腎不全、重度の消化管損傷などの重篤な症状  
32 を引き起こす。まず出血性胃炎及び大腸炎を起こし、最終的に腎臓が傷害さ  
33 れる。臨床症状としては、咽頭炎、嚥下障害、腹痛、吐き気、嘔吐、血性下

1 痢、ショックなどの急性中毒が見られ、後に、唾液腺の腫脹、歯のゆらぎ、  
2 腎炎、無尿、肝炎を起こす（参照 39；参照 8 より引用）。

3 500 mg の塩化水銀（Ⅱ）を経口摂取したヒトでは、重度の毒性が見られ、  
4 死亡するケースもある（参照 40；参照 8 より引用）。吸入による急性影響は、  
5 0.05–0.35 mg/m<sup>3</sup>で認められる（参照 41、42；参照 8 より引用）。1-3 mg/ m<sup>3</sup>  
6 の数時間曝露では、肺を刺激・破壊し、更に中枢神経系障害を起こすと考え  
7 られる（参照 43；参照 8 より引用）。

8 アルキル水銀及びアシル水銀が皮膚に付着すると、急性毒性皮膚炎や湿疹の  
9 増悪を起こす（参照 8）。

## 10 11 ② 慢性影響

12 水銀蒸気暴露の影響をもっとも受けやすいのは、中枢神経系と考えられる。  
13 水銀蒸気への長期暴露の結果、不安定歩行、注意力散漫、音声振戦、眼のか  
14 すみ、精神運動スキル(例：指たたき検査、手眼協調運動検査)における動作の  
15 減退、神経伝導の遅延、その他の神経毒性の徴候などが出現する場合もある。  
16 知覚検査を用いて精神運動スキル、振戦及び末梢神経機能を調べた最近の研  
17 究では、非常に低濃度の暴露でも有害影響が生じることが示唆される。過去  
18 に被曝した75 人の作業員を、包括的神経心理学的検査バッテリーを用いて調  
19 べた最近の研究では、運動機能、注意力、及びおそらくは視覚系の欠損が職  
20 業性暴露の終了後も数年間存続する可能性が判明したが、作業員の全般的な  
21 知的レベルや論理的判断力への影響はみられなかった。（参照3）

22 ヒトの神経毒性に関する報告には、塩化水銀（Ⅰ）含有治療薬(歯茎用痛み  
23 止めパウダー、軟膏類、緩下剤)の摂取に関するものがいくつかある。塩化水  
24 銀（Ⅰ）含有の錠剤や粉末による治療を受けた数人の小児が、易刺激性、い  
25 らだち、不眠、衰弱、羞明、筋攣縮、腱反射の亢進や低下、錯乱などを示し  
26 た(参照44)。塩化水銀（Ⅰ）含有の漢方薬を3ヵ月間投与された4 歳の男児に、  
27 流涎、嚥下障害、不規則な腕の運動、歩行障害などが生じた(参照45)。

28 別の症例研究では、塩化水銀（Ⅰ）120 mg 含有の緩下剤錠剤の長期にわた  
29 る摂取により、女性2 人に痴呆と易刺激性が報告されている。女性1 人は毎  
30 日2 錠ずつ25 年間、別の1 人は同じく6 年間摂取していた。どちらの患者も  
31 無機水銀中毒で死亡した。（参照46）

## 32 33 2. 国際機関等の評価

### 34 (1) IARC

#### 35 ① メチル水銀

36 グループ 2B:ヒトに対して発がん性の可能性がある物質（参照 47）。

37 ヒトに対する発がん性の証拠は不十分であるが、実験動物に対する十分  
38 な発がん性の証拠がある。

#### 39 40 ② 金属水銀、無機水銀

41 グループ 3:ヒトに対する発がん性について分類できない物質（参照 47）。

42 発がん性は動物実験では限定的な証拠があるがヒトへの発がん性は十分  
43 な証拠はないと結論付けている。

### 44 45 (2) Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) : (参照 48)

1 1972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  
2 間摂取量（PTWI）を設定された。PTWIを総水銀0.3 mg/人/週、そのうち  
3 メチル水銀（水銀の量として）として0.2 mg/人/週以下であるべきと設定さ  
4 れた。報告書には記載はないが、体重60 kgとすると、それらは、それぞれ  
5 5、3.3 µg/kg体重/週となる。（第16回JECFA）。

6  
7 また、2003年6月、第61回JECFAにおいて、メチル水銀の曝露の結果と  
8 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、  
9 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、PTWIを1.6  
10 µg/kg体重/週とされた（第61回JECFA、WHO）。

11 更に、2010年2月、第72回JECFAにおいて、無機水銀のPTWIを4 µg/kg  
12 体重/週と算出し、第16回会合で算出された、総水銀としての5 µg/kg 体重  
13 /週は取下げられた。（第72回JECFA）（参照49）。

14  
15  
16 (3) WHO 飲料水水質ガイドライン第3版 一次及び二次追補包括版（参照7）  
17 及び第3版一次追補根拠文書（参照8）

18 IPCS（参照3）は、ラットを用いた26週間経口投与試験における腎臓への  
19 影響についてのNOAEL 0.23 mg/kg 体重/日（週5日投与を週7日に調整）に  
20 基づき、不確実係数100（種差及び個体差）を適用して、TDIは、2 µg/kg 体  
21 重/日と算出された。ラットを用いた2年間試験における腎臓への影響に基づ  
22 くLOAEL 1.9 mg/kg 体重/日に不確実係数1,000（種差：10、個体差：10、  
23 LOAELからNOAELへの修正：10）を適用した場合も、同じようなTDIが  
24 求められる。

25  
26 [参考]

27 TDIの飲料水の寄与率を10%、体重60 kgの成人の1日の飲水量を2 Lとして、  
28 無機水銀のガイドライン値は0.006 mg/Lと設定された。

29  
30  
31 (4) EPA/IRIS  
32 IRIS

33 EPA/IRISでは、化学物質の評価を、TDIに相当する経口リファレンスドー  
34 ス（経口RfD）として慢性非発がん性の情報を提供している。また、発がん影  
35 響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口曝露  
36 によるリスクについての情報を提供している。

37  
38 ① 経口RfD

39 a メチル水銀（参照4）

影響 (Critical Effect)	用量	不確実係数 (UF)	修正係 数 (MF)	参照用量 (RfD)
ヒト疫学研究 (Grandjean et al. 1997; Budtz-Jørgensen et al. 1999a) 発達神経生理学的障 害 (7歳児の神経生理学 的影響)	母親の摂取量 0.857-1.472 µg/kg 体 重/日 (母親の臍帯血濃 度の 5%の影響に対す るベンチマーク用量の 95 % 信頼 下 限 値 (BMDL <sub>05</sub> ) 46-79 ppb から換算)	10 [薬物動態的な可変性 と不確実性(臍帯血水 銀濃度から、水銀摂取 量の推定) <sup>3</sup> ×薬力学 的な可変性と不確実性 <sup>3</sup> ]	1	1×10 <sup>-4</sup> mg/kg 体 重/日

1

2 **b 塩化水銀 (参照 5)**

影響 (Critical Effect)	用量	不 確 実 係 数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
Brown Norway ラット の亜慢性混餌、強制経 口、及び皮下投与試験 (Druet et al. 1978; Bernaudin et al. 1981; Andres 1984) 自己免疫への影響	NOAEL: なし LOAEL: 0.226 mg/kg 体重/日 0.317 mg/kg 体重/日 0.633 mg/kg 体重/日	1,000 (種差、個体差、 LOAEL の使 用、亜慢性試験 の使用)	1	3×10 <sup>-4</sup> mg/kg 体 重/日

3

4 **c 無機水銀**

5 評価なし

6

7 **② 発がん性**

8 **a メチル水銀 (参照 4)**

9 EPA は、メチル水銀の発がん性について、ヒトでのデータ不足、また、動物  
10 での発がんの限られた証拠に基づき、グループ C (ヒトに対し発がんの可能性  
11 がある物質) に分類している。

12

13 **b 塩化水銀 (参照 5)**

14 EPA は、塩化水銀の発がん性について、ヒトでのデータ不足、ラット及びマ  
15 ウスでの発がんの限られた証拠に基づき、グループ C (ヒトに対し発がんの可  
16 能性がある物質) に分類している。

17

18 **c 無機水銀 (参照 6)**

19 EPA は、無機水銀の発がん性について、ヒト及び動物のデータが不十分で  
20 あるため、グループ D (ヒト発がん物質として分類できない) に分類している。

21

22 **(5) 厚生労働省**

23 **我が国における水質基準の見直しの際の評価 (参照 1)**

24 平成 4 年の評価以降、評価値算定に関わる新たな知見は得られていないため、  
25 平成 4 年の生活環境審議会水道部会水質専門委員会での評価に従い、疫学上の  
26 結果をもとに 0.001 mg/L が算出されるものの、我が国における基準の継続性  
27 を考慮して、0.0005 mg/L を維持することが適当であるとしている。

28

表 14 WHO 等による水銀の TDI 法によるリスク評価					
根拠		NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL	不確実係数	TDI (μg/kg 体重/日)
<b>WHO/DWGL</b>					
第 3 版 1 次追補 (2005)	ラットの 26 週間経口 投与試験における腎 への影響	0.23		100 10 (種差) × 10 (個体差)	無機水銀として 2 (14) ※
EPA/IRIS (2001) (メチル水 銀)	ヒト疫学研究におけ る発達神経生理学的 障害 (7 歳児の神経生 理学的影響)	母親の摂取量 0.857-1.472 μg/kg 体重/日 (母親の臍帯血濃度 の BMDL <sub>05</sub> 46-79 ppb から換算)	10	薬物動態的 な可変性と 不確実性 (臍 帯血水銀濃 度から、水銀 摂取量の推 定) 3 × 薬力 学的な可変 性と不確実 性 3	0.1 (RfD) (0.7) ※
(1995) (塩化水銀)	ラットの亜慢性混餌、 強制経口、及び皮下投 与試験における自己 免疫への影響	—	0.226 0.317 0.633	1000 10 (種差) × 10 (個体差) × 10 (LOAEL 使用・ 亜慢性試験使 用)	0.3 (RfD) (2.1) ※

※は TWI に換算した値である。

### 3. 曝露状況

平成 20 年度の水道統計における水銀の検出状況 (表 15) から、各観測地点における最高値別で見ると、原水においては、水道法水質基準値 (0.0005 mg/L) の 40%超過～50%以下の箇所が 1 箇所あったが、50%超過箇所はなく、ほとんどが 10%以下 (5,151/5,155 地点) であった。また、浄水においては、同様に 90%超過～100%箇所が 1 箇所あったが、100%超過箇所はなく、ほとんどが 10%以下 (5,204/5,206 地点) であった。

表 15 水道水での検出状況（参照 50）

浄水／ 原水 の別	水源種別	測定 地点 数	目標値に対する度数分布表										
			10%以下	10%超 過 20% 以下	20%超 過 30% 以下	30%超 過 40% 以下	40%超 過 50% 以下	50%超 過 60% 以下	60%超 過 70% 以下	70%超 過 80% 以下	80%超 過 90% 以下	90%超 過 100% 以下	100% 超過
			～ 0.00005 (mg/L)	～ 0.0001 (mg/L)	～ 0.00015 (mg/L)	～ 0.0002 (mg/L)	～ 0.00025 (mg/L)	～ 0.0003 (mg/L)	～ 0.00035 (mg/L)	～ 0.0004 (mg/L)	～ 0.00045 (mg/L)	～ 0.0005 (mg/L)	0.00051 (mg/L) ～
原水	全体	5,155	5,151	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	表流水	1,014	1,013	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム、湖沼水	287	287	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,047	3,046	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	その他	807	805	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浄水	全体	5,206	5,204	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	表流水	956	956	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム、湖沼水	271	271	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	2,756	2,755	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	その他	1,223	1,222	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

（平成 20 年度調査結果）

1  
2

### 3 III. 食品健康影響評価

4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11

水銀は、一般に無機水銀（金属水銀及び無機水銀化合物）と有機水銀（アルキル水銀及びアシル水銀等）に分けられ、有機水銀（食品を經由して摂取する主なメチル水銀）については、食品安全委員会において、「魚介類等に含まれるメチル水銀について」に係る食品健康影響評価が審議され、平成 17 年 8 月 4 日付け府食第 762 号をもってハイリスクグループを胎児とし、メチル水銀の TWI を 2 µg/kg 体重/週（Hg として）とする評価結果を通知していることから、有機水銀については当該結果の概要を記載することとした（参照 48）。

12  
13

食品安全委員会におけるメチル水銀の食品健康影響評価結果の概要は下記のとおりである。

14  
15  
16  
17  
18  
19  
20

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 10 ppm と 12 ppm の平均値である 11 ppm 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 1.17 µg/kg 体重/日を根拠とした。この際、不確実性（毛髪水銀と血中水銀の濃度比及び排泄係数の個体差）を考慮して、不確実係数 4 を適用し、メチル水銀の TWI を 2.0 µg/kg 体重/週とした（参照 48）。

21  
22

一方、一般的に飲用水中に水銀が存在する場合は、ほぼ全て Hg<sup>2+</sup> の形と考えられる（参照 1）。

23

従って、本評価の主な対象を無機水銀とした。

24  
25  
26  
27

無機水銀においては、ヒトでは急性経口投与によりショックや、心血管虚脱、急性腎不全、重度の消化管損傷など毒性発現が報告されている。動物実験においては、ラットやマウスへの反復経口投与により用量に依存した慢性腎症が認められている。

1 発がん性については、ラット2年間慢性毒性/発がん性試験において、雌で  
2 は認められないものの、塩化水銀（Ⅱ）による影響として、雄で前胃扁平上  
3 皮細胞乳頭腫と甲状腺濾胞上皮細胞癌の発生が報告されている。また、マウ  
4 ス2年間慢性毒性試験においては、対照群と比べて塩化水銀（Ⅱ）の投与群で、  
5 尿細管腺腫及び尿細管腺癌の有意な増加は認められなかった。IARCは、動物  
6 実験では限定的な証拠があるが、ヒトへの発がん性については十分な証拠が  
7 ないとして、金属水銀及び無機水銀をグループ3に分類している。

8 遺伝毒性については、*in vitro* 試験系ではDNA損傷作用と染色体異常誘発  
9 性を示すが、*in vivo*試験系で染色体異常の誘発を示す明確なデータはなく、  
10 現時点では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられる。

11 このことから、非発がん毒性及び遺伝毒性が関与しない発がん性について  
12 のTDIを算出することとした。

13 発がん性については、ラット2年間慢性毒性/発がん性試験における雄の3.7  
14 mg/kg体重/日投与群で前胃扁平上皮細胞乳頭腫及び甲状腺癌の発生が認めら  
15 れたことから、NOAELを1.9 mg/kg体重/日と判断した。この値に不確実係  
16 数1,000（種差、個体差各10、発がんの懸念10）を適用し、TDIは1.9 µg/kg  
17 体重/日となった。

18 非発がん毒性については、ラット6ヶ月間強制経口投与試験における雄の  
19 0.23 mg/kg体重/日投与群で腎の絶対及び相対重量の増加等が認められたが、  
20 これは病理組織学的変化を伴わなかったことから、0.92 mg/kg体重/日投与群  
21 で認められた腎症の重症化に基づきNOAEL を0.46 mg/kg体重/日と判断し  
22 た。この値に不確実係数300（種差、個体差各10、亜急性試験のNOAELを採  
23 用していることを考慮した3）を用いて、TDIは1.5 µg/kg体重/日となった。

24  
25 以上のことから、無機水銀のTDIは、より安全側に立った観点から、非発  
26 がん毒性に関するTDIを用い1.5 µg/kg体重/日と設定した。

28	TDI	1.5 µg/kg体重/日（無機水銀として）
29	（TDI設定根拠）	亜急性毒性試験
30	（動物種）	ラット
31	（期間）	6ヶ月間
32	（投与方法）	強制経口投与
33	（NOAEL設定根拠所見）	腎症の重症化
34	（NOAEL）	0.46 mg/kg体重/日
35	（不確実係数）	300（種差10、個体差10、亜急性毒性試験3）

36  
37  
38 <参考>

39 水質基準値の100%である濃度0.0005 mg/Lの水を体重50 kgの人が1日あ  
40 たり2 L摂水した場合、1日あたり体重1 kgの摂取量は、0.02 µg/kg体重/日と  
41 考えられる。この値は、TDI 1.5 µg/kg体重/日の75分の1である。

表 16 各試験における NOAEL 等

番号	動物種・ 系統・性・ 動物数/群	試験種	化合物	NOAEL/LOAEL の根拠とした エンドポイント	NOAEL mg/kg 体重/日 (水銀として)	LOAEL mg/kg 体重/日 (水銀として)	備考
Ⅱ a	ラット F344 雌雄各 5	2 週間 強制経 口投与	塩化水 銀 (Ⅱ)	雄：腎相対重量の増加 (1.9) 雌：腎相対重量の増加、 尿中 LDH の上昇、 腎尿細管壊死 (3.7)	雌：1.9	雄：1.9 雌：3.7	
Ⅱ b	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雄雌各 5	16 日 間強制 経口投 与	塩化水 銀 (Ⅱ)	雄：腎絶対/相対重量の増加 (3.7) 雌：腎相対重量の増加 (3.7)		雄：3.7 雌：3.7	
Ⅱ c	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雄雌各 10	6 ヶ月 間強制 経口投 与	塩化水 銀 (Ⅱ)	雄：腎の絶対重量増加、 腎尿細管上皮細胞質 空胞化の増悪 (3.7) 雌：毒性所見なし	雄：1.9 雌：14.8	雄：3.7	
Ⅱ d	ラット F344 雌雄各 5	16 日 間強制 経口投 与	塩化水 銀 (Ⅱ)	雄：腎絶対/相対重量の増加 (1.9) 雌：腎絶対/相対重量の増加 (3.7)	雌：1.9	雄：1.9 雌：3.7	
Ⅱ e	ラット Wistar 投与群： 雌雄各 5 対照群： 雌雄各 10	4 週間 混餌投 与	塩化水 銀 (Ⅱ)	雄：尿中ケトン上昇、 尿中上皮細胞の増加、 腎相対重量の増加、 ネフローゼ、 尿蛋白円柱 (3.7) 雌：腎相対重量の増加、 ネフローゼ、 尿蛋白円柱 (4.1)		雄：3.7 雌：4.1	
Ⅱ f	ラット Brown- Norway 性別不明 投与群 5 対照群 1	2 ヶ月 間強制 経口投 与	塩化水 銀 (Ⅱ)	死亡 (2/5 匹)、 体重減少、脱毛、 回腸及び結腸における IgA 及び IgG 沈着、 腎糸球体における IgG 沈着 (2.2)		2.2	
Ⅱ g	ラット F344 雌雄各 10	6 ヶ月 間強制 経口投 与	塩化水 銀 (Ⅱ)	雄：腎症の重症化 〔尿細管再生巣、 基底膜肥厚、 散発性拡張型尿細管〕 (0.92)  参考：CICAD が根拠としてい る腎絶対/相対重量の増加 (雄 0.23、雌 0.46)	雄：0.46 (腎症重症化)  0.23 (C) (雌雄の腎絶 対/相対重量の 増加)	雄：0.92 (腎症重症化)  0.46 (C) (雌雄の腎絶 対/相対重量の 増加)	
慢 a	ラット Sprague- Dawley 性別・動物数 不明	350 日 間飲水 投与	塩化水 銀 (Ⅱ)	尿細管の水腫様変性や剥 離、近位尿細管のリソソ ームの変性、糸球体基底膜の 肥厚 (7)		7	

慢 b	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄各 60	2 年間 強制経 口投与	塩化水 銀 (II)	雄：腎絶対重量の増加、 尿管上皮空胞化の 増悪*、 腎症の重症化 (雄 3.7-)、 雌：腎の相対重量増加、 腎症の発生頻度上昇 及び重症化 (3.7-)  (*) 投与開始後 15 ヶ月の 中間評価の際に認められ たが、試験終了時には確認 できなかった。		雌雄：3.7	
慢 c	ラット F344 雌雄各 60	2 年間 強制経 口投与	塩化水 銀 (II)	雄：生存率低下、 腎の相対重量増加、 慢性腎症の重症化、 前胃重層扁平上皮 乳頭状過形成の 発生頻度上昇 (1.9-) 雌：腎及び脳相対重量増加、 鼻粘膜の炎症増加 (1.9-)		1.9 (W)	
生	ハムスター	単回強 制経口 投与	酢酸水 銀(II)	母動物：肝及び腎の損傷 (13.8-) 児動物：胚の吸収、縮小 及び浮腫 (13.8-)		13.8	

亜：亜急性毒性試験      慢：慢性毒性試験      生：生殖・発生毒性試験  
W：WHO 水質ガイドライン      C：CICAD      無印：食品安全委員会

本評価書中で使用した略号については次にならった

ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMDL <sub>05</sub>	5%の影響に対するベンチマーク用量の95%信頼下限値
CICAD	国際化学物質簡潔評価文書
CHO	チャイニーズハムスター卵胞由来細胞株
EPA	米国 環境保護庁
γGTP	γグルタミルトランスフェラーゼ
IARC	国際がん研究機関
IPCS	国際化学物質安全性計画
IRIS	統合リスク情報システム
LDH	乳酸脱水素酵素
LOAEL	最小毒性量
NOAEL	無毒性量
PTWI	暫定耐容週間摂取量
TDI	耐容一日摂取量
TWI	耐容週間摂取量

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23

1 <参照>

2

3 1 厚生労働省. 水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、  
4 生活環境水道部会、水質管理専門委員会 2003

5 2 IPCS: *Inorganic mercury*. Geneva, World Health Organization, International  
6 Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 118).1991

7 3 IPCS: *Elemental mercury and inorganic mercury compounds: human health aspects*.  
8 Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety  
9 (Concise International Chemical Assessment Document 50).2003

10 4 U.S. EPA (Environmental Protection Agency) Integrated Risk Information System  
11 (IRIS). Washington, DC. 0073 Methylmercury (MeHg) . CASRN 22967-92-6  
12 (07/27/2001, 05/01/1995). Available online at <http://www.epa.gov/iris/> 2001/1995.

13 5 U.S. EPA. (Environmental Protection Agency) Integrated Risk Information System  
14 (IRIS). Washington, DC. 0692 Mercuric chloride(HgCl<sub>2</sub>); CASRN 7487-94-7  
15 (05/01/1995, 04/01/1994). Available online at <http://www.epa.gov/iris/> 1995/1994.

16 6 U.S. EPA (Environmental Protection Agency) Integrated Risk Information System  
17 (IRIS). Washington, DC. 0370 Mercury,elemental; CASRN 7439-97-6 (05/01/1995).  
18 Available online at <http://www.epa.gov/iris/> 1995

19 7 WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, third edition, incorporating first and  
20 second addenda. 2008

21 8 WHO. Mercury in Drinking-water. Background document for development of WHO  
22 Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/SDE/WSH/05.08/10. 2005

23 9 Kostial K, Kello D, Jugo S, Rabar I, Maljkovic T. Influence of age on metal  
24 metabolism and toxicity. *Environmental Health Perspectives*, 1978; 25:81–86.

25 10 Lecavalier PR, Chu I, Villeneuve D, Valli VE. Combined effects of mercury and  
26 hexachlorobenzene in the rat. *Journal of Environmental Science and Health — Part*  
27 *B: Pesticides, Food Contaminants and Agricultural Wastes*, 1984; 29(5):951–961.

28 11 Nielsen JB, Andersen HR, Andersen O, Starklint H. Mercuric chloride-induced  
29 kidney damage in mice: Time course and effect of dose. *Journal of Toxicology and*  
30 *Environmental Health*, 1991; 34(4):469–483.

31 12 Dieter MP, Boorman GA, Jameson CW, Eustis SL, Uraih LC. Development of renal  
32 toxicity in F344 rats gavaged with mercuric chloride for 2 weeks, or 2, 4, 6, 15, and  
33 24 months. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 1992; 36(4):319–340.

34 13 NTP. ; Toxicology and carcinogenesis studies of mercuric chloride (CAS no.  
35 7487-94-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Research Triangle  
36 Park, NC, US Department of Health and Human Services, Public Health Service,  
37 National Institutes of Health, National Toxicology Program (NTP TR 408; NIH  
38 Publication No. 91-3139).1993

39 14 Jonker D, Woutersen RA, van Bladeren PJ, Til HP, Feron VJ. Subacute (4-wk) oral  
40 toxicity of a combination of four nephrotoxins in rats: Comparison with the toxicity  
41 of the individual compounds. *Food and Chemical Toxicology*, 1993; 31(2):125–136

42 15 Andres P. IgA-IgG disease in the intestine of Brown-Norway rats ingesting mercuric  
43 chloride. *Clin Immunol Immunopathol*. 1984 Mar;30(3):488-94.

- 1 16 Carmignani M, Boscolo P, Preziosi P. Renal ultrastructural alterations and  
2 cardiovascular functional changes in rats exposed to mercuric chloride. *Archives of*  
3 *Toxicology Supplement*, 1989; 13:353–356.
- 4 17 Gale TF. Embryopathic effects of different routes of administration of mercuric  
5 acetate on the hamster. *Environmental Research*, 1974, 8:207–213.
- 6 18 Kanematsu N, Hara M, Kada T. Rec assay and mutagenicity studies on metal  
7 compounds. *Mutation Research* 1980; 77:109–116.  
8
- 9 19 Brandi G, Schiavano GF, Albano A, Cattabeni F, Cantoni O. Growth delay and  
10 filamentation of *Escherichia coli* wild-type and rec A cells in response to  
11 hexavalent chromium and other metal compounds. *Mutation Research* 1990;  
12 245:201–204.  
13
- 14 20 Codina JC, Pérez-Torrente C, Pérez-García A, Cazorla FM, de Vicente A.  
15 Comparison of Microbial Tests for the Detection of Heavy Metal Genotoxicity. *Arch*  
16 *Environ Contam Toxicol*, 1995; 29: 260-265  
17
- 18 21 Zasukhina GD, Vasilyeva IM, Sdirkova NI, Krasovsky GN, Vasyukovich LYa,  
19 Kenesariiev UI, Butenko PG . Mutagenic effect of thallium and mercury salts on  
20 rodent cells with different repair activities. *Mutation Research* 1983; 124:163–173.  
21
- 22 22 Cantoni O, Evans RM, Costa M. Similarity in the acute cytotoxic response of  
23 mammalian cells to mercury (II) and X-rays: DNA damage and glutathione  
24 depletion. *Biochemical and Biophysical Research Communications*; 1982  
25 108:614–619.  
26
- 27 23 Cantoni O, Christie NT, Robison SH, Costa M . Characterization of DNA lesions  
28 produced by HgCl<sub>2</sub> in cell culture systems. *Chemico-Biological Interactions*;1984a  
29 49:209–224.  
30
- 31 24 Cantoni O, Christie NT, Swann A, Drath DB, Costa M. Mechanism of HgCl<sub>2</sub>  
32 cytotoxicity in cultured mammalian cells. *Molecular Pharmacology*; 1984b  
33 26:360–368.  
34
- 35 25 Cantoni O, Costa M. Correlations of DNA strand breaks and their repair with cell  
36 survival following acute exposure to mercury(II) and X-rays. *Molecular*  
37 *Pharmacology* 1983; 24:84–89.  
38
- 39 26 Christie NT, Cantoni O, Evans RM, Meyn RE, Costa M. Use of mammalian DNA  
40 repair-deficient mutants to assess the effects of toxic metal compounds on DNA.  
41 *Biochemical Pharmacology* 1984; 33:1661–1670.  
42
- 43 27 Christie NT, Cantoni O, Sugiyama M, Cattabeni F, Costa M. Differences in the  
44 effects of Hg(II) on DNA repair induced in Chinese hamster ovary cells by  
45 ultraviolet or X-rays. *Molecular Pharmacology* 1986; 29:173–178.  
46
- 47 28 Howard W, Leonard B, Moody W, Kochhar TS. Induction of chromosome changes by  
48 metal compounds in cultured CHO cells. *Toxicology Letters* 1991; 56(1–2):179–186.  
49
- 50 29 Oberly TJ, Piper CE, McDonald DS. Mutagenicity of metal salts in the L5178Y  
51 mouse lymphoma assay. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1982;  
52 9:367–376.

- 1  
2 30 Casto BC, Myers J, DiPaolo JA. Enhancement of viral transformation for evaluation  
3 of the carcinogenic or mutagenic potential of inorganic metal salts. *Cancer*  
4 *Research* 1979; 39:193–198.  
5  
6 31 Verschaeve L, Kirsch-Volders M, Susanne C. Mercury-induced segregational errors  
7 of chromosomes in human lymphocytes and in Indian muntjak cells. *Toxicology*  
8 *Letters* 1984; 21: 247–253.  
9  
10 32 Morimoto K, Iijima S, Koizumi A. Selenite prevents the induction of  
11 sister-chromatid exchanges by methyl mercury and mercuric chloride in human  
12 whole-blood cultures. *Mutation Research* 1982; 102:183–192.  
13  
14 33 Verschaeve L, Kirsch-Volders M, Hens L, Susanne C. Comparative in vitro  
15 cytogenetic studies in mercury-exposed human lymphocytes. *Mutation Research*  
16 1985; 157:221–226.  
17  
18 34 Jagiello G, Lin JS. An assessment of the effects of mercury on the meiosis of mouse  
19 ova. *Mutation Research* 1973; 17:93–99.  
20  
21 35 Ghosh AK, Sen S, Sharma A, Talukder G. Effect of chlorophyllin on mercuric  
22 chloride-induced clastogenicity in mice. *Food and Chemical Toxicology* 1991;  
23 29(11):777–779.  
24  
25 36 Poma K, Kirsch-Volders M, Susanne C. Mutagenicity study on mice given mercuric  
26 chloride. *Journal of Applied Toxicology* 1981; 1:314–316.  
27  
28 37 Watanabe T, Shimada T, Endo A. Effect of mercury compounds on ovulation and  
29 meiotic and mitotic chromosomes in female golden hamsters. *Teratology* 1982;  
30 25:381–384.  
31  
32 38 Suter KE. Studies on the dominant-lethal and fertility effects of the heavy metal  
33 compounds methylmercuric hydroxide, mercuric chloride and cadmium chloride in  
34 male and female mice. *Mutation Research* 1975; 30:365–374.  
35  
36 39 Stockinger HE. The metals. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's industrial*  
37 *hygiene and toxicology*, 3rd ed. Vol. 2A. New York, NY, John Wiley & Sons, 1981; pp.  
38 1769–1792.  
39  
40 40 Bidstrup FL. *Toxicity of mercury and its compounds*. Amsterdam, Elsevier 1964  
41  
42 41 Nielsen-Kudsk F. Absorption of mercury vapour from the respiratory tract in man.  
43 *Acta Pharmacologica*, 23:250. 1972  
44  
45 42 Teisinger J, Fiserova-Bergerova V. Pulmonary retention and excretion of mercury  
46 vapours in man. *Industrial Medicine and Surgery*, 34:580. 1965  
47  
48 43 Skerfving S, Vostal J. Symptoms and signs of intoxication. In: Friberg L, Vostal J,  
49 eds. *Mercury in the environment*. Cleveland, OH, CRC Press,1972; p. 93.  
50  
44 Warkany J, Hubbard DM. Acrodynia and mercury. *J Pediatr* 1953; 42(3):365-386.

- 1 45 Kang-Yum E, Oransky SH. Chinese patent medicine as a potential source of  
2 mercury poisoning. Vet Hum Toxicol 1992; 34(3):235-238.  
3
- 4 46 Davis LE, Wands JR, Weiss SA, Price DL, Girling EF. Central nervous system  
5 intoxication from mercurous chloride Laxatives. Quantitative, histochemical, and  
6 ultrastructural studies. Arch Neurol 1974; 30(6):428-431.  
7
- 8 47 IARC (International Agency for Research on Cancer).IARC Monographs on the  
9 Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Chromium, Nickel and Welding:  
10 Volume 58, 1993.
- 11 48 食品安全委員会：食品健康影響評価の結果の通知について（平成17年8月4日付け府食  
12 第762号）汚染物質評価書 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  
13 い2005  
14 <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-methylmercury170804.pdf>  
15 <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-hyouka-methylmercury.pdf>  
16
- 17 49 JECFA. Seventy-second meeting Rome, 16-25 February2010, SUMMARY AND  
18 CONCLUSIONS  
19
- 20 50 厚生労働省：平成 20 年度 水道統計