

第61回 JECFA 会議

ローマ、2003年6月10日-19日

Annex 4. メチル水銀

メチル水銀については、過去の第16回、第22回、第33回及び第53回会議において評価された (Annex 1, reference 144)。最後の会議 (第53回) において JECFA は、以前に設定された一般の母集団における暫定耐容週間摂取量 (PTWI) 「200 µg」 (3.3 µg/kg 体重) を再確認したものの、胎児及び乳児は毒性影響の危険性がより高い可能性があるとした。JECFA は、これは第53回 JECFA で評価されたものであるが、セイシェル諸島 (Seychelles Islands) 及びフェロー諸島 (Faroe Islands) で得られた試験データからは、毛髪濃度 20 mg/kg 以下に相当するメチル水銀を摂取した母親の子供の場合、神経発達に係わる影響を示す一貫した根拠は得られないと結論した。神経発達に対する毒性影響は、フェロー諸島の試験では報告されているが、セイシェル諸島の試験では報告されなかった。この試験では、異なる集団 (コホート) に対し異なる神経行動評価法が使用された。JECFA は、「メチル水銀に関しては、セイシェル諸島のコホートにおける8年間に亘る神経発達評価の解析およびその他の関連データを検討するため、次の会議で評価すべきである」と勧告した。JECFA は、「魚は人の食事に対し、特に特定の地域や民族の食事に対し、栄養学的に多大な貢献をしている」と述べ、「魚中のメチル水銀濃度または魚の消費に関して限界を設定する場合は、毒性影響可能性に対して魚の栄養学的効果を加味すべきである」と勧告した。第61回会議では、第53回会議以降に公表された試験に関し検討された。

動物における所見

過去の評価において、JECFA は、特に人以外の霊長類の発達中の神経系は、メチル水銀にとって感度の高い対象であることを示唆する膨大な試験データを見直した。

メチル水銀は、評価に使用された全ての試験動物種において、経口投与後容易に吸収された (最大 95%)。メチル水銀は、血液脳関門及び胎盤の両方を通過し、胎児脳中の濃度は母親のものより高くなる。

レベルは母親より高濃度に至る。メチル水銀の主要な排泄経路は、胆汁と糞であるが、同時に新生児の排泄量は成人に比して低いものである。メチル水銀毒性の一部についてセレンウムが保護効果を有する可能性を示す実験結果があるが、結果は必ずしも一致したものではない。齧歯類のメチル水銀暴露における一般的神経学的兆候は、運動失調、麻痺、運動機能の低下、後肢交差である。また、行動変化、不活発、学習・記憶障害も観察され

る。齧歯類においては、メチル水銀の神経毒性は、通常その他の器官にも影響を及ぼす程度の用量において顕在化する。人以外の霊長類にみられる神経毒性影響は、水俣病（…汚染された水産食品の消費を介して見られた人におけるメチル水銀中毒の一連の症候群…）の症状と一致している。症状の性格と程度は、暴露時における発達段階及び暴露用量・期間によって異なる。機序の観点からは、メチル水銀の試験管内(*in vitro*)暴露は、細胞内のカルシウム恒常性を攪乱し、反応酸素種及び酸化的 DNA 損傷を誘発し、神経上皮細胞における軸索形態形成および細胞周期進行を阻害する。

齧歯類では、妊娠中の雌にメチル水銀を投与した場合、流産の誘発、胎児における吸収・奇形の増加、出生仔生存率低下が見られる。また、齧歯類の免疫系に影響を与え、肥満細胞機能の低下、高用量における脾臓及び胸腺細胞生存率減少を誘発する。

人における所見

第53回会議において、JECFA はメチル水銀はいくつかの器官（神経系、腎臓、肝臓、生殖器官）において毒性影響を誘発する可能性があるとして述べ、第61回会議では、神経毒性は最も感度の高いエンドポイントであると見なされることを確認した。人における神経毒性の兆候（指標）には、ニューロンの損失、運動失調、視覚障害、難聴、麻痺、死亡が含まれる。中枢及び末梢神経系の両方にメチル水銀誘発障害が認められる。

胎児の低用量慢性暴露による神経毒性に関する情報は、主に魚の摂取量が比較的多い集団における疫学調査に基づいている。「8歳児におけるセイシエルの小児発達試験」の神経発達評価結果は、8歳以下の子供から得られた結果と一致しており、母親のメチル水銀暴露量と子供の神経発達との間に逆相関の根拠は見られない。一連の試験に含まれる神経生理学的試験法の多くは、フェロー諸島のコホートで用いたものと同じであり、出生前にメチル水銀を暴露した場合の7歳児における生物指標との関連が見られた。更に、5.5歳児を対象としたセイシエルの子供における評価から得られたデータの解析が公表されたが、それによると、統計学的代替手法の適用、潜在的交絡追加因子の調整、特定の試験成績のより詳細な評価などが含まれる。これらの解析結果によって、「頻繁に魚を摂食する集団において、出生前のメチル水銀暴露に基づく毒性影響は認められなかった」とする結論が変更されることはなかった。

フェロー諸島における主要な試験からの新たなデータは得られていない。7歳児における評価に関し追加解析が実施され、メチル水銀に対する感受性における年齢-試験系相関変動についての問題を検討した。また、別の解析では、同集団におけるメチル水銀に起因する神経心理学的欠損が、「妊娠中のメチル水銀の高用量暴露（鯨肉に関連する）」、「PC

Bの同時暴露による残留交絡)、「子供の視覚機能に対するメチル水銀に関わる影響」に起因する程度を評価した。これらの解析では、フェロー諸島の試験における正の関連を説明する上で、これらの要因の何れについても何らかの関連を証明するものではなかった。

フェロー諸島において設定した別のより小さい集団(182人の乳児)では、出生前のメチル水銀の暴露は、新生児の神経学的状態及び18ヶ月時点での生後の発育に反比例的に関連することが明らかとなった。この関連については、28種類のPCBの同族物質および18種類の有機塩素系農薬またはその代謝物の暴露に関する調整後も存在した。

神経発達に関わるいくつかの新たな疫学試験が報告されが、これらは試験計画において予測的というよりはむしろ横断的なものであり、セイシェル諸島及びフェロー諸島の何れよりも集団の規模が少なく、多くの場合より高用量のメチル水銀暴露によるものであった。成人の神経毒性に関する横断的試験では、試験時点での全対象者の毛髪の水銀濃度が15 mg/kg以下であるグループにおいて、有意の水銀に係る神経行動欠損が報告された。当試験が横断的計画によるため、また成人の毛髪水銀濃度が神経発達において重要な暴露期間における過去の濃度を正確に反映していないため、JECFAはこれらの結果は用量-反応評価の根拠を形成することが出来ないと見なした。

追加疫学試験では、生殖毒性、免疫毒性、心臓毒性および一般的な医学的状況等の問題を扱った。生殖毒性については、水俣市の該当地域において汚染の最高時期の男女の出生比率がメチル水銀に関わり低下したことが報告されたが、その後対照レベルにまで回復した。ケースコントロール試験では、不妊夫婦において正常な夫婦より高い血中水銀濃度が検出された。心臓毒性に関しては、あるコホート試験で、毛髪水銀濃度が2 mg/kg以上である場合は、急性心筋梗塞を煩う危険性が2倍になることと関連し、4年間の追跡調査ではアテローム硬化性疾患の増加が見られた。水銀暴露及び冠状動脈性心臓病に関する2つの大規模なケースコントロール試験の結果は、お互いに矛盾するものとなり、1つの試験では対照群に対し足の爪の水銀濃度が有意に高いことが報告され、またも一方の試験では対照群に対し水銀濃度に差が見られないと報告している。後者の試験では被験者の半数は歯科医であり、彼らはその他の被験者に比べ足の爪の水銀濃度が2倍高かったが、彼らの暴露の大半はメチル水銀ではなく金属水銀であることが示唆された。別の試験では、魚の大量摂取は、則ちこれがメチル水銀の主要な暴露経路であるが、脳梗塞の危険性の増加との関連が見られたが、水銀暴露の生物指標は測定されなかった。JECFAは、メチル水銀の潜在的な心臓毒性に関する入手された根拠は現時点では確定的なものではないと判断したが、更なる試験の必要性を指摘した。一般的健康状態に関しては、水俣湾に近似する関数に応じて、肝臓疾患、腎臓疾患、糖尿病の比率は有意に高くはなかったが、神経的症状および神経筋肉症状の頻度は高かった。

用量－反応評価

JECFA は、子宮内暴露に起因する神経毒性はメチル水銀毒性に関する最も感度の高い健康上の指標であると見なされるべきであると結論付けた。多くの用量－反応評価が実施され、これには胎児の神経毒性に関するフェロー諸島、セイシェル諸島、ニュージーランドにおける3つの主要な疫学試験のデータが使用された。これらの評価は、セイシェル諸島における7歳児、フェロー諸島における5.5歳児ニュージーランドの6歳児に関する評価に基づいた。セイシェル諸島での8歳児における評価データを使用する包括的な用量－反応評価は未だ報告されていないが、試験結果は5.5歳児で得られたものと類似していた。フェロー諸島及びセイシェル諸島における試験では、母親の毛髪／臍帯血中の水銀が、メチル水銀の子宮内暴露の主要な生物指標として使用された。多くの公表資料の考察に基づき、JECFA はメチル水銀の短期（血液）及び長期（毛髪）の摂取に関するこれらの生物指標の妥当性を確認した。

神経行動影響の無作用量（NOEL）に対応する母親の毛髪水銀濃度はセイシェル諸島の試験に関して確認された、また濃度－反応相関の数学的解析を使用してフェロー諸島及びニュージーランドにおけるベンチマーク用量最小信頼限界値（benchmark dose lower confidence limit: BMDL）の決定をした。JECFA は、ニュージーランドの試験において237人の子供の内1人についてはBMDLに多大な影響を与えたことに言及した。この子の母親の毛髪濃度は86 mg/kgであり、この値は同一試験中の2番目に高い値の4倍以上であった。この値を含めた場合は、BMDLは17～24 mg/kgとなり、除外した場合は7.4～10 mg/kgとなった。BMDLの設定が最も妥当となる不確実性を理由に（BMDL設定が最も妥当となるには不確実性が不適切であるため）、JECFA は評価をフェロー諸島およびセイシェル諸島の試験のみに基づくことを決定した。しかしながら、JECFA はニュージーランドにおける試験を含むことで評価の結論を実質的に変えるものではないと述べた。

子宮内暴露に起因する神経毒性に関する NOEL/BMDL に関連する母親の毛髪濃度の算定

試験	被験者数	NOEL/BMDL
フェロー島民	9 1 7	12 mg/kg 母親の毛髪 ¹
セイシェル島民	7 1 1	15.3 mg/kg 母親の毛髪 ²
複合		14 mg/kg 母親の毛髪

註) 1. Budtz-Jorgensen et al., 1999, 2000, 2001; U.S. National Research Council, 2000; Rice et al., 2003

2. U.S. ATSDR, 1999

JECFA は、2つの試験の母集団中の子供に感知しうる有害影響を呈さない暴露量を反映した母親の毛髪濃度算定値として、2つの試験の平均値、14 mg/kg (母親の毛髪水銀濃度)、を使用した。

母親の毛髪水銀濃度からメチル水銀の定常状態における摂取量を算定するために次の2つのことが考慮された：母親の毛髪濃度から血中濃度への変換および母親の血中濃度から摂取量への変換。

メチル水銀の血中濃度に対する毛髪濃度の比率については過去多くの試験において、異なる試験グループのサンプルや様々な分析法を用いて算定されている。異なる試験において報告された毛髪血液比の平均値はほぼ 140–370 の範囲内にあった。JECFA は、全体的な比率の平均を代表する値 250 を使用した。子供に感知しうる有害影響を呈さない母親の血中メチル水銀濃度は、母親の毛髪濃度 14 mg/kg を毛髪血液比 250 で除し、0.056 mg/L と算定した。

人における定常状態の血中水銀濃度は、以下の計算式 (WHO 計算式に改良を加えた変換モデル) 基づく一日平均摂取量に関係する。

$$d = \frac{C \times b \times V}{A \times f \times bw}$$

C: 血中水銀濃度 (µg/L)

b: 排泄率定数 (0.014 days⁻¹)

V: 血液量 (妊娠女性の体重の 9%)

A: 吸収された用量の割合 (0.95)

f: 血中に分布する吸収割合 (0.05)

bw: 体重 (妊娠女性の体重として 65kg)

d: 用量 (µg/kg 体重/日)

JECFA は、妊娠期間は感受性の強い時期であるため、この時期の変換に適する値を使用した。メチル水銀の排泄半減期は約 2 ヶ月であるにも係わらず、妊娠の第 2 期及び第 3 期に摂取した場合、妊娠終期の母体への負担は多大であるものと判断される。

この等式を使用し、JECFA は、メチル水銀の定常状態での一日摂取量 "1.5 µg/kg 体重/日" は、結果的に、これら 2つの試験母集団における子供に感知しうる有害影響をもたらさないと期待される母親の血中濃度であると判断した。

食事由来摂取量

1999年の第53回会議において、JECFAはメチル水銀に汚染された食品、特に魚類に関する安全性の再評価を行った。再評価では、多くの国の機関から得られた潜在的摂取量に関する情報の検討も行われた。大半の母集団にとって、魚は、食品中唯一重大なメチル水銀の供給源である。通常、濃度は0.4 mg/kg以下であるが、食物連鎖の最高位にある魚は、5 mg/kg以上のメチル水銀を含有する恐れがある。年齢の高い、大型の捕食魚種及びある種の海洋ほ乳類は最大レベルのメチル水銀を含有する。

本会議において、JECFAは、オーストラリア、フランス、日本、ニュージーランド、スロバキアからの摂取情報を含み、メチル水銀に関する国レベルの評価および暴露の生物指標の使用を更新した。更に、JECFAは、様々な魚種中の水銀及びメチル水銀濃度、魚を多食する国民(>100g/人/日)のメチル水銀の摂取量解析を含み、1997年から2003年に文献で公表された情報も評価した。JECFAは、魚類中の全体的なメチル水銀濃度は第53回会議で解析された濃度と類似していると述べ、よって第53回会議における暴露解析は今なお通用するものであると結論付けた。これらの算定値は、0.3–1.5 µg/kg 体重/週（5地域におけるGEMS/Foodによる食事に基づく）から0.1–2.0 µg/kg 体重/週（多数の国から報告された食事に基づく）の範囲にある。

評価

JECFAは、第53回会議の評価以降に得られた新たな情報を評価した。この情報には実験動物や人における試験結果、出生前のメチル水銀暴露がもたらす子供の神経発達への潜在的影響を調査した疫学試験が含まれた。神経発達は、最も感度の高い健康上の指標であり、子宮内暴露は最も敏感な暴露期であると見なされた。

用量-反応評価において言及された算定には、個々のパラメーターに関して平均的な値が使用され、上記等式の毛髪血液比及び排泄率定数の何れに関しても個体間変動は考慮されていない。人の潜在的変動については、調整または不確実性係数を適用することにより考慮された。JECFAは、当摂取量推定に適用すべき要因の選択に当たって、以下のことを検討した。

1. 神経発達は、感度の高い健康上の指標であり、子宮内暴露は、メチル水銀の神経発達毒性に関して重要な期間である。更に、2つの試験対象は多様な集団を代表している。よって、不確実性係数は、下部集団における感受性のバラツキを考慮する上では、適用の必要はない。

2. 毛髪血液比に関する入手データでは、試験間及び被験者間で変動が見られた。セイシェルおよびフェローの島民については、毛髪血液比に関する集団特有のデータは得られていない。公表試験における平均値は、ほぼ 140–370 の範囲内にある。JECFA では、個人の毛髪血液比の範囲に関するデータは殆ど得られていないが、限られた試験において個人に関して報告されている比率は、137–585 の範囲内にあった。これらの個人における比率には分析誤差が含まれるであろう。全体平均値 250 に対する試験の最大平均値の割合は 1.5 (370/250) であったが、個人の最大値との割合は 2.3 (585/250) であった。JECFA は、個人比率の分布に関する入手データは、化学物質特有の調整係数の誘導には適切ではないと結論付け、試験法の違いや限られた個人データによって示唆される（見込みの）個人間変動を考慮するために、全体平均 250 に対し係数 2 を適用することを決定した。
3. 定常状態における母親の血中水銀濃度を 1 日摂取量算定値に変換する上で、個人間の薬理動態変動が考慮されるべきである。本評価に使用された被試験集団に特有の限られた薬理動態データが得られたので、JECFA は、用量再設定（母親の血中濃度を定常状態の食事由来摂取量に変換）に係る個人間変動の全てを考慮するため、併合不確実性係数 3.2 (100.5) (WHO, 1999) の使用を推奨した。

子供に感知しうる有害影響を呈さないと期待される暴露量を提示するため、メチル水銀の定常状態の摂取量“1.5 µg メチル水銀/kg 体重/日”が、算定された。この算定値に全係数 6.4 (2×3.2) を適用し、PTWI “1.6 µg/kg 体重”を誘導した。この PTWI は、母集団中最も過敏な下部グループである発達途上の胎児を保護するために十分なものであると見なされる。

懸案中である母親の毛髪濃度からの定常状態での摂取量の誘導における様々の観点に係わる不確実性の低減に関しては、JECFA は、不確実係数は改善され恐らく低減することができるかと結論付けた。JECFA はまた、「魚は栄養的にバランスの取れた食事の重要な構成部分であって、魚のメチル水銀濃度の限度値の設定当たって公衆衛生上の決定をする場合は、このことが適切に考慮されるべきである」と再確認した。JECFA は、メチル水銀に関し PTWI よりむしろ PTMI の設定が妥当であるかどうかを検討したが、この結論に関しては、「食品中の化学物質のリスク評価原則・手法を更新するための FAO/WHO 合同プロジェクト」(Joint FAO/WHO Project to Update the Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals I Food)の結果が得られるまで延期された。