

UK 食品、消費製品、環境中の化学物質の毒性に関する委員会
Committee on Toxicity of Chemicals
in Food, Consumer Products and the Environment

魚介類中の水銀の調査に関する委員会の最新発表

序文

1. 2002年、委員会（FSA）は、輸入魚介類及び英国で養殖された魚及びその加工品中の水銀濃度に関する食品基準庁の調査結果並びに英国の成人における血中水銀濃度の暫定的な結果を見直した。
2. 委員会は、暫定週間耐用摂取量（PTWI）“3.3µg/kg 体重/週”は、一般国民におけるメチル水銀の摂取量評価には使用できると結論した。このPTWIは、1972年、JECFAによって最初に設定され、その後2000年までに何度も確認された。しかし、2000年のJECFAのPTWIは神経発達上の影響から保護するには適切ではないと見なされた。そのため、妊婦、1年以内に妊娠する可能性のある女性及び授乳中の母親には、EPAの参照用量（Reference Dose）“0.1µg/kg 体重/日”（0.7µg/kg 体重/週）が適用された。COTは、2003年におけるJECFAのメチル水銀の評価に従い、これまでの結論を見直すべきであると述べた。
3. 2003年6月、JECFAは、メチル水銀のPTWIを“3.3µg/kg 体重/週”から“1.6µg/kg 体重/週”に引き下げるべきであると勧告した。この新たなPTWIに照らし、委員会は、成人における最近の魚の消費量に関するデータを参考にして、以前の評価結果を見直した。魚介類の水銀に関するこの発表は、COT発表2002-04年に取って代わるものである。
4. FSAは、COTの下部グループ及び栄養に関する科学諮問委員会（Scientific Advisory Committee on Nutrition: SACN）に対し、魚の消費に係わる危険及び利益（Risks and Benefits）に関する統合的な勧告を提供するよう要請した。COT声明に言及された勧告の目的は、危険性のより少ない個人に対しては過剰保護に至ることなく、メチル水銀の危険性に対して、最も感受性の強い集団を保護することである。

背景

5. 水銀の毒性はそれが無機物であるか、元素であるか、または有機物（メチル水銀など）であるかによって異なる。メチル水銀は、腎臓、また、特に発達途上においては、脳血液関門及び胎盤を越えるため、中枢神経系に影響を与える。神経毒性及び腎毒性は、人における急性メチル水銀中毒に伴って起こるが、特に発達中の胎児における神経毒

性は、低用量の慢性暴露に関与している。

6. 一般国民に対する水銀の暴露は、歯科用アマルガム（詰め物）からの水銀蒸気の吸飲または食事（メチル水銀及び無機水銀）を通して生じる。無機水銀は魚以外の食物源に少量含有するが、魚中のメチル水銀は、水銀の食事由来の暴露に大きく貢献している。水性環境中に混入する水銀の全ての形態は、人の活動の結果としてまた地質に起因し、微生物によってメチル水銀に変換され、結果的に魚やその他の水性種中で濃縮される。魚は、水から直接的にまたは食物連鎖のその他の成分を摂取することにより、メチル水銀を濃縮する恐れがある。メチル水銀は、魚における半減期は約2年であるため、大型の年齢の高い魚、特に捕食種は、小型の若い魚よりかなり大量にメチル水銀を蓄積することになる。

以前の COT 評価

7. COT は以前、農業水産食糧省（MAFF）が 1998 年に発表した海産魚介類中の金属及びその他の元素に関する調査結果を検討した。MAFF の調査では、英国で水揚げされたかまたは海外の港から輸入されたタラ、ハドック、ニシン、サバ、ロブスター、イガイ、カニ、エビ、及びタラのフィッシュフィンガー等、多種の魚介類を試験した。調査では更に、調査対象物質の食事由来の摂取量に関し、平均値及び 97.5 パーセンタイルを算定した。
8. 1998 年の調査は、調査対象魚介類中の水銀の濃度が低いこと、また英国における平均的濃度及び高濃度の魚種の消費者は、魚中の全ての水銀がこの形態であると仮定した場合であっても、JECFA によるメチル水銀の当時の PTWI “3.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週” を超えることがないことを実証した。最大レベルの消費者についての推定水銀摂取量は、その他の食事からの水銀摂取を含んで、“1.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週” であった。調査から導かれた主な結論は、「調査対象物質の摂取量は、設定されたその安全基準値より低く、海産魚介類の大量摂食者にとっても、既知の健康リスクをもたらすものではない」というものであった。

国際的安全指針

JECFA の以前の評価

9. 1972 年、JECFA は総水銀の PTWI “5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週” を設定し、その内メチル水銀から派生する用量は 3 分の 2 “3.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週” 以下でなければならないとした。メチル水銀の PTWI “3.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週” は、その後 1989 年と 2000 年に確認された。この PTWI は、日本の水俣及び新潟の中毒事例から得られた毒性データに基づいた。これらの事例において、成人における臨床的疾患の発症に関与する最小濃度は、毛髪中 50 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、全血液中 200 $\mu\text{g}/\text{L}$ であると報告された。この濃度において、例えば、末梢性神経障害等の臨床的影響を呈する個人は、一般の人々より鋭敏であると考えられた

が、これは毛髪または血中の水銀濃度は高いが何ら影響が見られない人が日本及び諸外国に多数いるためである。しかしながら、毒性に係わる摂取量の算定法及びその後の PTWI の設定は不明確である。

10. 1989 年、JECFA は、妊婦及び授乳中の母親はメチル水銀の毒性に対する危険性は一般の人より高い可能性があると言及した。よって、2000 年のメチル水銀の再検討においては、セーシェル諸島 及びフェロー諸島における大規模で長期的な前向き疫学調査 (Prospective Epidemiological Study) を考察し、出生前及び出生後の暴露により予測される影響に対して特別の注意を払った。これらの一連の調査は、発達途上の神経系に及ぼす僅かな影響に係わる食事由来の最小水銀暴露量を確認するために実施された。そこでは、小児期の各段階における学習力および空間的識別能力を試験し、小児の神経学的発達を追跡調査した。また、多くの小規模の試験も検討した。
11. JECFA はセーシェル諸島及びフェロー諸島における 2 つの主要な試験を比較した。
 - フェロー諸島におけるコホートでは、7 歳以下の小児を対象としたが、JECFA の評価の時点ではセーシェル諸島のコホートでは、5.5 歳以下を対象とした。
 - セーシェル諸島の調査では、平均水銀濃度が 0.05~0.25 mg/kg の魚種に由来する暴露を対象とした。フェロー諸島では島民の大半が、魚を少なくとも週に 3 回また最大 3 mg/kg の水銀を含有する調査用の鯨 (コビレゴンドウ) を時々 (ほぼ月に一回) 消費していた。調査用鯨はまた、高濃度のポリ塩化ビフェニル (PCB) を含有しているが、このデータの再試験の結果、フェロー諸島で見られた如何なる影響も、PCB による混同に起因するものではないものと考えられた。
 - この 2 つの調査では、メチル水銀の暴露評価において 2 種類の方法を使用した。セーシェルでの調査は、母親の毛髪 (約 9 cm) を使用し、試料採取は、妊娠期間中のメチル水銀の暴露を推定するために出産後間もなくと 6 ヶ月後の 2 回実施した。フェローでは出産時に採取された臍帯血及び毛髪 (色々の長さ) を使用した。
 - 調査では、異なる試料群を使用して、メチル水銀の神経学的発達への影響を評価した。フェローの調査では、脳の特定の領域 (視覚、聴覚等) を調べた。セーシェルの調査では、個々の試験で数多くの領域を調べ、より広範囲な特性に関して試験した。
12. JECFA では、妊娠期間中の平均的な (母親の毛髪試験による) 水銀の暴露量は類似しているが、2 つの試験結果は矛盾していることが判明した。フェローの調査では、回帰分析結果において、メチル水銀暴露と神経心理試験における不良成績との関連が見られたが、これは母親の毛髪濃度が 10 µg/g 以上に相当する水銀を暴露した子供における結果を除外した後さえなお見られた。一方セーシェル での調査は、回帰試験において何らの毒性傾向をも確認されなかったが、母親の毛髪濃度が高い事例では、発達判定のいくつかで試験数値において、統計的に有意の少量の改善がみられた。調

査の担当者は、このことは、魚の栄養学的な効果による可能性があるとして述べた。次に、母親の毛髪濃度別に、試験結果をいくつかの小グループに分け、別の分析を実施した。高濃度暴露の小児（12–27 $\mu\text{g/g}$ 母親の毛髪）における試験成績は低濃度の小児（ $<3\ \mu\text{g/g}$ 母親の毛髪）に比べて有意に差は見られなかった。

13. ニュージーランドで実施された6歳の子供を対象とした小規模な試験では、セーシェルにおける調査と類似の対象バッチ(群)を使用しかつメチル水銀の暴露量も類似であったが、行動に関する試験成績においては、関連する異常な影響が見られた。しかしながら、被験児童の人種グループや社会的階級等、ニュージーランドの試験結果に影響を及ぼしたであろう混乱を招きかねない要因があった。
14. 疫学的根拠を全て検討し、JECFA は毛髪濃度が $20\ \mu\text{g/g}$ 以下の母親の子供における神経発達影響を示す一貫した根拠を得られなかったと結論した。一貫した危険性が明確に指摘されなかったため、JECFA は、PTWI を改正せず、セーシェルにおける調査の最新の評価及びその他の関連データが得られた時点で、メチル水銀について再評価すべきであると勧告した。

米国環境保護庁

15. 1997年、米国 EPA は、参照用量を“ $0.1\ \mu\text{g/kg}$ 体重/日”と設定した。これは母親の妊娠期間中における最大毛髪濃度 $11\ \mu\text{g/g}$ に基づいたもので、この値は、1971年にイラクにおける中毒事例において子宮内で暴露した子供の発達影響（歩行や会話の遅れ、精神的症状、てんかん発作等）に関連した。
16. 2000年、米国研究委員会（NRC）は、EPA の参照用量の検討結果を公表した。入手可能な疫学調査データの解析に従い、NRC は、母親の毛髪におけるベンチマーク用量信頼下限値は $12\ \mu\text{g/g}$ （毛髪対臍帯血の比を 200:1 と仮定した場合、臍帯血濃度 $58\ \mu\text{g/L}$ に相当する）であると確認した。これは、フェロー諸島の調査において十分に信頼できる神経学的指標（エンドポイント）となると考えられる最低用量の5%信頼下限値であった（Boston Naming Test における異常値で5%増）。NRC は、メチル水銀の摂取量の算定値を得るために多くの仮説を立て、個体間の変動及びデータベースの不十分性を加味するため、複合的不確実性係数 10 を含め、最終的に、（EPA によって以前に使用されていた）参照用量“ $0.1\ \mu\text{g/kg}$ 体重/日”は十分に正当性があるものと、結論付けた。

2003年 JECFA の評価

17. 2003年6月、第61回会合において、JECFA はセーシェルにおける小児の発達試験のデータ、フェロー諸島及びニュージーランドにおける調査の再分析、多種類の小規模な横断的研究から得られた疫学データ、生殖毒性に関する疫学データ、免疫毒性、

心臓毒性および一般的医学状況を再検討した。

18. セーシエルの調査による9年間の神経発達に係わる評価は、神経発達試験を用いて実施されたが、これは初期の評価と対照的に、フェロー諸島における調査結果と直接比較をするものであった。セーシエルの調査から得られた最新データは、小児における結果と一致し、母親のメチル水銀の暴露と乳児における神経発達試験成績の間の逆比例的相関に関し何ら裏付けを提供するものではなかった。若年者におけるセーシエルのデータに関する追加分析では、「セーシエルにおける頻繁に魚を食する集団において、メチル水銀の出生前暴露に基づく有毒影響は認められなかった」とする結論を覆すものではなかった。
19. フェロー諸島の調査からは新しいデータは得られなかった。既存データの新しい解析では、この試験の正の関連の解釈において、高濃度の鯨肉の消費に基づくメチル水銀やPCBの高濃度ではあるが希な暴露が影響を及ぼすことを裏付けるものではなかった。メチル水銀の神経発達上の影響に及ぼす小規模で横断的な研究から得られた追加疫学データに関し検討された。横断的な試験計画のため、また成人の毛髪における水銀濃度が神経発達影響に関する重要な時期における先の暴露を正確には反映しないため、JECFAは、これらの試験結果を、用量相関評価の根拠を形成するために使用できるとは考えなかった。
20. JECFAは、免疫毒性、心臓毒性及び生殖毒性の追加根拠に係わらず、神経毒性がなお最も感度の高い指標であると見なされ、PTWIはこれを指標とする試験に基づくべきであると述べた。データベースの不十分性のため、NRCから勧告された複合係数10に追加安全係数を組み込むことに至ったのは則ち、有意な免疫毒性・心臓毒性影響が神経発達のベンチマーク用量より低い用量において生じる可能性があることに関する不確実性のためであった。
21. JECFAはその評価をセーシエル及びフェローの調査に基づいた。最新のセーシエルのデータでは用量相関分析はないが、最新データと一致しているため、若年者からのデータの分析を使用した。母親の毛髪中水銀濃度(15.3 µg/g)に相当する暴露が、セーシエル調査に関する無毒性量(NOEL)であると確認された。フェローのデータから、毛髪におけるベンチマーク用量信頼下限値(BMDL) 12 µg/gが得られた。これを、NOELに代わる基準と見なした。
22. NOEL及びBMDLの平均から、被験者集団に影響を与えない暴露を反映したのものとして、母親の毛髪中の複合濃度“14 µg/g 水銀”が得られた。この濃度は血液に対する毛髪中の平均比率250で除し、母親の血中水銀濃度“56 µg/L”に換算された。次に、妊娠に適切な薬物動態モデルを使用し、血中濃度から、定常状態のメチル水銀1日摂取量……セーシエル及びFフェローの被験者集団の小児には感知できるような毒性影響をもたらさない値……に換算し、“1.5 µg/kg 体重/日”を得た。このモデルでは、

母親の血液量は7L（体重の9%）としたが、EPAでは5L、NRCでは3.6Lが使用された。

23. JECFAは、データ固有の調整係数2を適用し、毛髪・血液率における個人間変動を考慮し、デフォルト不確実性係数3.2を適用し、血液水銀濃度—摂取量相関における個人間変動を考慮した。これによりPTWI“1.6 µg/kg 体重/日”が得られ、JECFAでは発達途上の胎児の保護に十分なものであると判断した。このPTWIは、最も感受性の強い小集団における調査に基づいたため、毒性力学における個人間変動係数は必要としなかった。
24. この検討において、JECFAは、過去のPTWI“3.3 µg/kg 体重/週”まで消費した場合、一般の国民がメチル水銀の毒性によって危険に曝されることを示唆する新たな情報を見いださなかった。

魚中の水銀濃度の調査

25. 2002年のFSAによる調査は、英国において広く入手可能となっている輸入魚種を含み広範囲の種類に関し試験し、以前のMAFFの調査を補完するものであった。これらには、サケやマスなど英国で養殖されるものの他、サメ、メカジキ、マカジキ、オレンジラフィ、red snapper（タイ）、monkfish（北米大西洋産のアンコウの1種）が含まれた。
26. 調査対象となった魚種の内、3つを除く全てが平均的な水銀濃度を示し、“0.01–0.6 mg/kg”の範囲であった。これは、欧州委員会規制221/2002で改正された規制466/2001に定めた濃度に沿うものであった（一般魚種は0.5 mg/kg；サメ、メカジキ、マカジキ、マグロ及びオレンジラフィ等の特定の大型捕食種は1.0 mg/kg）。
27. 水銀含有量が最も高い3種類は、サメ、メカジキ、及びマカジキであって、これらの平均濃度は、それぞれ1.52、1.36、1.09 mg/kgであり、委員会規制221/2002で規定する濃度より高かった。生のマグロは、0.141–1.50 mg/kgの水銀を含有し平均値は0.40 mg/kg（20匹中1匹が1 mg/kgを超え、その他の19匹の最大水銀濃度は0.62 mg/kgであった）であるが、マグロ缶詰の平均値は、0.19 mg/kgでかなり低いものであった。

英国における成人の血液水銀濃度

28. 2002年3月にMedical Research Council Human Nutrition Researchから出された報告書では、国民栄養調査（National Diet and Nutrition Survey：NDNS）の対象者1320人の成人（19–64歳）から得られた暫定的な血液中の総水銀データが詳述された。