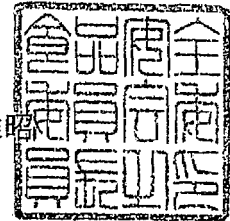


府食第762号
平成17年8月4日

厚生労働大臣
尾辻 秀久 殿

食品安全委員会

委員長 寺田 雅昭



厚生労働省発食安第0723001号に係る食品健康影響評価の
結果の通知について

平成16年7月23日付け厚生労働省発食安第0723001号をもって貴省から当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の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規程に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細をまとめたものは別添のとおりです。

記

魚介類等に含まれるメチル水銀に係る摂食に関して、考慮すべきハイリスクグループ及びメチル水銀の耐容週間摂取量は、以下のとおりである。

- | | |
|---------------|-----------------------------------|
| (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 2.0μ g/kg 体重/週 (Hg として) |

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。

(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、降雨により土壌や水域に沈積する。水銀蒸気は0.4~3年間大気中に滞留するが、可溶性化合物になればその滞留時間は数週間程度である。

土壌や水域における移行はこのように限定され、狭い範囲内で堆積が起こるものと思われる。無機水銀からメチル化合物への水銀の化学形態変換は、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起こる（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ツト調査によると、2003年において $1.1\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週^d ($8.1\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)、1994年から2003年の過去10年の平均は、 $1.2\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週 ($8.4\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)と報告されている（図2）。このうち、魚介類から84.2%、それ以外の食品から15.8%の水銀を摂取しているとされている（2003年）（葉事・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、 $0.3\sim 1.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週（5地域のGEMS/Food Diet）、 $0.1\sim 2.0\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週（いくつかの国の摂食調査）と報告されている。（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61回JECFA⁽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であるので、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 $\mu\text{g/g}$ の範囲だと報告されている。したがって、この範囲より遥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—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：子供は双子児がいたため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) その他の主要な毒性に関する研究

心臓毒性に関する研究

近年、東部フィンランドで心血管系のリスクファクターを明らかにするコホート研究(Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study (KIHD))が行われており、そこからいくつかの論文が発表されている。対象はベースライン調査時に42、48、54または60歳のフィンランド人男性3,235人で、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—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^o（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—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^o；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

^o 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(0.5μg/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、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 μ g/人/週（3.3 μ g/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⁽²¹⁾）。

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 46~79ppb 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 0.857~1.472 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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、セイシエルの胎児期曝露の 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 15.3ppm 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⁽⁶⁾)。

(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と仮定した場合には、ヒト新生児はメチル水銀に特に鋭敏であるものと考えられる。

ラット、モルモット、ヒトの母乳中にメチル水銀が含有されることが報告されている。このため、母乳は母体からの排泄経路の1つと認識されるとともに、授乳期の新生児（仔）のメチル水銀の重要な曝露経路でもある。ヒトの母乳中に含まれる総水銀の16%がメチル水銀であることが報告されており、この割合は、血中におけるメチル水銀として観察されるものよりも極めて低いものである。

b) ATSDR (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 $1.6 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週の水銀を乳児（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。

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

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

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

母親の血液から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、

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

2003 年の評価で JECFA が用いたモデルを適用し、

母親の体重を 65kg と仮定すると、

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

$$\frac{51.1 \times 0.09 \times 65 \times 0.014}{0.95 \times 0.05 \times 65}$$

(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 μ g/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。

発達途中にあ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。

免疫毒性は動物あるいは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。