

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られる。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いこと、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切であると考えられる。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、セイシエ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成果を利用してリスク評価を行うためには、セイシエ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へた。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 10ppm であった。ここでは、BMD の 95% 信頼下限である BMDL の 10ppm 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) をもたらず曝露量として BMD が算出された。

b) セイシエル小児発達研究 (コホート調査)

セイシエ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 12ppm 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、12ppm 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十分な数と考えられる。さらにフェローとセイシェルとは、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 10ppm と 12ppm 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、生体におけるパ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。）
- ・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 12ppm の平均値である 11ppm 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 12ppm と算出した。）

母親の毛髪水銀濃度 11ppm 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。

$$d = (C \times b \times V) / (A \times f \times bw) = 1.167 \mu\text{g/kg 体重/日}$$

$$b = \text{排出定数 (0.014)}$$

$$bw = \text{体重 (60kg)}$$

$$V = \text{60kgの女性の血液量、(0.09 \times 60 \text{ liters})}$$

$$A = \text{摂取したうち吸収される水銀の割合 (0.95)}$$

$$f = \text{吸収された水銀の総量のうち血液に入る割合 (0.05)}$$

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、 $d = 1.17 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日を4で除した $0.29 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/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 $2.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/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ない。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ツト調査によると、2003年において $8.1 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ （体重 50kg で $1.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/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、 $8.4 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ （ $1.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/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 $2.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/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15-49歳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 - 脳関門だけではなく、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1.5~2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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 倍となったことから、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、あるいは神経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、十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っ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、リスク評価を行う必要がある。

毛髪水銀濃度がパーマ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ったことから、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

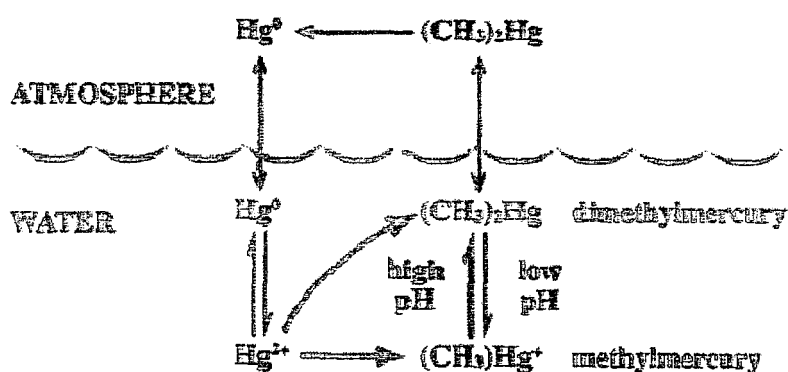
つである可能性もある。

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。今後のこの方面の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、国民の十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 環境中での水銀の動態

総水銀の摂取量

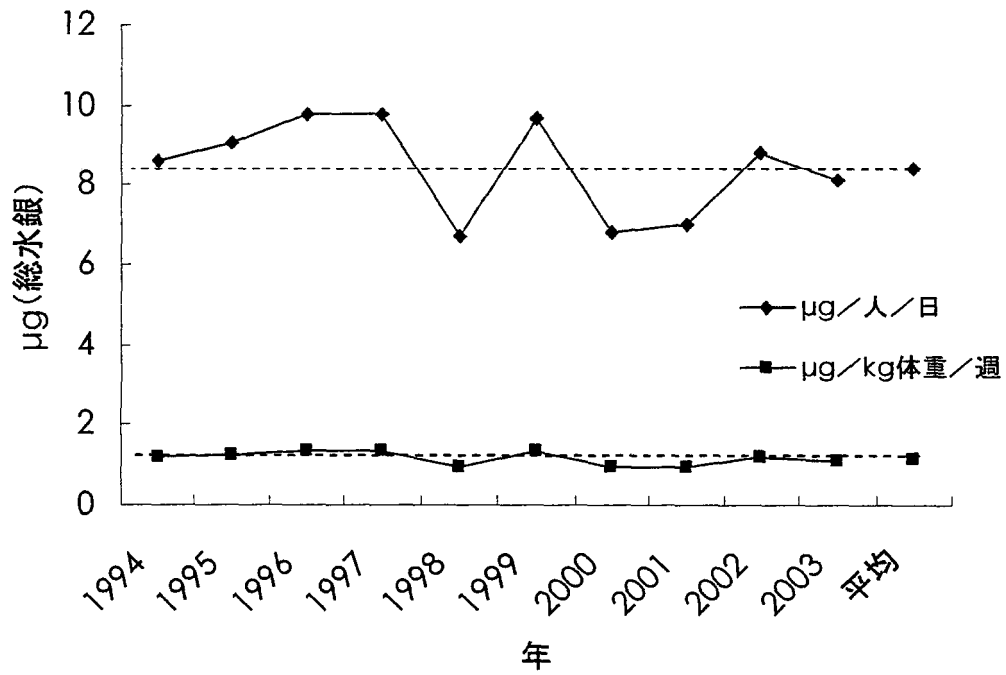


図2 総水銀の摂取量の推移（日本）

表2. メチル水銀の主要な疫学的研究の概要

研究名称	研究内容の概要					
	コホートの規模	バイオマーカー	水銀濃度	評価時の年齢	評価対象児童数	備考
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の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	
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6.3ppm	5~109週	789	予備調査では、有意な水銀の影響が認められなかった。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った。詳細は別添2参照。
				66ヶ月	217	
セイシェル小児発達研究 本調査	770	母親毛髪水銀濃度	中央値5.9ppm	6.5ヶ月	712-737	
				19ヶ月	738	
				29ヶ月	736	
				66ヶ月	711	
108ヶ月(9歳)	643					
ニュージーランド	10,930(スクリーニング対象)	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、0~7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った。
	うち935(高濃度魚摂取者)			6歳	237 うち57(高濃度水銀グループ)	
	うち73(毛髪水銀濃度6ppm以上)					

表3. メチル水銀に関する国内外のリスク評価手法

No.	評価実施機関 (評価実施年)	健康指標 (主な研究)	閾値		評価式 (閾値) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)	NOAEL (mg/kg/day)	RfD (mg/kg/day)	健康リスク (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)	備考		
			LOAEL	NOAEL/EVIDENCE							
1	第16回 JECFA (1972)	明確な肥成なし。 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液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) p11-16 第16回 WHO(24) p22-24	
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)	各髪水銀濃度 50mg/kg hair	母乳における2年間の投与試験 30 μg/kg/日	考案方 (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 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。 (2)母乳における疫学の結果、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	(0.1)mg/人/週	第16回 WHO(24) p22-24	
3	第22回 JECFA (1978)	従前の評価を維持。							3.3		第22回 WHO(24) p22-24
4	第33回 JECFA (1988)	従前の評価を維持。 (妊婦と授乳中の母親へのより大きなリスクの懸念を指摘)							3.3		第33回 WHO(24) p22-24
5	第53回 JECFA (1999)	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 WHO(24) p22-24
6	第51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-福島県疫学研究所調査)	母親の毛髪水銀濃度 14mg/kg maternal hair (セイシェル小児発達研究 のNOAELである母親 毛髪水銀濃度15.3mg/kg とフェロー-福島県前向き研 究のBMDLから得られた 母親毛髪水銀濃度 12mg/kgの平均値を閾値 とした。)		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=6.85L, 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		1.0	6.4	1.0		第51回 WHO(24) p22-24
7	EPA (2001)	胎児期曝露に伴う子供の神経発達への影響 (フェローコホート調査)	胎児血水銀濃度 46~78mg/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)		第10回 WHO(24) p22-24
8	ATSDR(1999)	胎児期曝露に伴う子供の神経発達への影響 (セイシェルコホート調査)	母親の毛髪水銀濃度 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=0.12 μg/L, b=0.014day ⁻¹ , V=4.2L, A=0.95, f=0.05, bw=60		1.3	4.5	2.0		第10回 WHO(24) p22-24
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/フェローコホート調査)							3.3	(非発症性以外の母乳) (胎児の神経発達の影響の推定)	第61回 WHO(24) p22-24
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/フェローコホート調査)							3.3	(一般集団の母乳) (胎児の母乳)	第61回 WHO(24) p22-24

(注) ワンコンパートメントモデルのパラメーター

- C 血中水銀濃度(μg/L)
- b 排出定数(day⁻¹)
- V 血液量
- A 体内吸収率(0.95)
- f 吸収後の血中分布率(0.95)
- bw 体重

* 1 資料15 森多村ら(1970)、水銀 P368-369、環境科学リビュー

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

<p>(1) 母親の毛髪水銀濃度(H)</p> <p>↓ 毛髪水銀濃度H(サンプリングデータ)</p>	
<p>(2) 母親の血中水銀濃度(C)</p> <p>↓ 平均(毛髪水銀濃度:血中水銀濃度) = 140~370 : 1 個人(毛髪水銀濃度:血中水銀濃度) = 137~585 : 1</p> <p>> $C = (1/R)H \dots \dots \dots (1)$</p> <p>○ JECFA</p> <p>◇ 毛髪水銀濃度:血中水銀濃度 = 250 : 1 $\Rightarrow (1/R) = 1/250$</p> <p>◇ Composite NOEL (BMDL) H=14 (mg/kg maternal hair) $\dots \dots \dots (2)$</p> <p>$C_{(NOEL/BMDL)} = 0.056$ (mg/L) ((1)、(2)より)</p>	
<p>> Under the assumption of steady state</p> <p style="text-align: center;">$C \times b \times V$</p> <p>○ $d = \frac{\dots \dots \dots}{W \times A \times F} \dots \dots \dots (3)$</p> <p style="text-align: center;">$(1/R) H \times b \times V$</p> <p>○ $d = \frac{\dots \dots \dots}{W \times A \times F} \dots \dots \dots (4)$</p>	
	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
	$d = 1.485 = 1.5 (\mu\text{g/kg 体重/日})$

