

魚介類等に含まれるメチル水銀について (概要説明資料)

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、妊娠している方若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（資料5-2）。

その後、平成15年6月中旬、第61回FAO/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（資料1-5、1-6）。

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、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. 水銀の概要^a

(1) 水銀の物質特定情報について

名 称	水 銀
CAS No.	7439-97-6
元素記号	Hg
原子番号	80
原子量	200.61

(2) 水銀の物理化学的性状について

沸 点	356.7℃
融 点	-38.88℃
蒸 気 圧	0.1729Pa (20℃)、37.11Pa (100℃)
備 考	常温、常圧で液体である唯一の金属元素であり、亜鉛やカドミウムと同じく12族に属する。水銀の化学形態としては、無機水銀化合物と炭素と結合している有機水銀化合物の2種類がある。さらに、イオン価や有機分子部分の違いや、単体の水銀（金属水銀とその蒸気）を加えて、表1のように分類される。

(3) 水銀の用途について

常温で液体であることや、他の金属と容易にアマルガム^bを形成することから各種金属の精錬に利用され、銀とのアマルガムは歯科治療にも用いられてきた。また、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も利用されてきた。

(4) 環境中の動態（メチル水銀の生成の仕組み）

水銀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（資料2）。

^a 水銀と化合物、14504の化学商品。化学工業日報社、東京、104-106、2004

^b 水銀と他の金属との合金。

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。

(5) 魚介類等に含まれるメチル水銀について

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つていると考えられるが、一般的に、その濃度は、0.4 ppm (mg/kg) 以下である。しかしながら、生態系の高い位置をしめる魚類では、5 ppm を超えることもあり、高齢、大型の捕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(資料1-5, 1-6, 2)。

(6) 食品からの水銀の摂取量について

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 μg/kg 体重/週^c(8.1 μg/人/日)、1994年から2003年の過去10年の平均は、1.2 μg/kg 体重/週(8.4 μg/人/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)(資料5-2)。

他方、諸外国の曝露水準については、第61回 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) において、0.3~1.5 μg/kg 体重/週(5地域の GEMS/Food Diet)、0.1~2.0 μg/kg 体重/週(いくつかの国の摂食調査)と報告されている(資料1-5、資料1-6)。

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(資料2、資料66、67等)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で重篤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、血液を通じて、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、血液一脳関門を通過するだけでなく、胎盤をも通過し、胎児に移行するため、発達中の胎児の中枢神経への影響が最も感受性の高いと認識されていること

^c 体重50kgとして換算。

から、妊娠中の母親の曝露と胎児への影響を調査するための疫学研究が、重視されており、近年、主要な機関において耐容摂取量の根拠とされるようになってきている。

4. 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)

(資料8、21～35、41、50～53、61、63、64)

1986年3月1日～1987年12月末の間に出生した児と母親1022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歳及び14歳時に神経行動発達検査が行われた。胎児期の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)

(資料6、7、9～17、37、43～48、54～60、62、65)

予備調査として、1987年及び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週及び66ヶ月でDDSTR等を用いた調査が行われ、有意な水銀の影響がみ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)

(資料72、73)

1978年に出生し、妊娠中に週3回以上魚を食べているとした約1000人の母親の毛髪水銀を測定し、高濃度水銀群(73人、6ppm以上)と対照群にわけ、4歳時の38人の子供を対象にDenver Development Screening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。

その後、6～7歳時に57人の子供を対象にして、WISC-RとTOLDで調査を行ったところ、3つのコントロール群(①母親の毛髪中水銀濃度が3～6ppm、②3ppm以下で、そのうちの1つは魚を頻回に食べるもの、③3ppm以下で魚の喫食頻度の低い者)と比較された結果は、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いが、平均毛髪中水銀濃度13～15ppmで検査成績の低下と関連した。

5. 我が国及び国際機関等におけるリスク評価

(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、及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う（資料5、表3）。

(2) FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）

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一週間摂取量を設定した。暫定耐容一週間摂取量を総水銀0.3mg、そのうちメチル水銀（水銀の量として）として0.2mg以下であるべきと設定した。（記載はないが、体重60kgとして）それらは、それぞれ0.005、0.0033mg/kg体重となる。魚からのメチル水銀摂取量が高いと考えられる集団をカバーした疫学はないが、水俣及び新潟の2つの中毒例は魚を介してメチル水銀中毒が発生した事例である。委員会は、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摂取量0.2mgを超えた場合でも、健康危害を生じることなく、限られた期間であれば、問題ないと判断している（資料1-1、表3）。

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（暫定的一週間耐容摂取量は総水銀で0.3mg/人、メチル水銀で0.2mg/人）を維持した（資料1-2、表3）。

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、委員会は、従前に勧告された暫定耐容摂取量、200μg（3.3μg/kg体重）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ものの、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懸念があると指摘した。委員会は、この集団に対する特別の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、更なる詳細な調査が必要であると勧告した。

最終的には、委員会は、魚が栄養分の多いこと、また、バランスのとれた食事の不可欠の部分であるとしての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。更に、地域的又は民族的な集団の食習慣は、必要性に応じて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。これらの習慣をか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、可能性ある関連事項を見逃さないようにしないといけない。しかしながら、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できないとした上で、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入手できる疫学研究が限定されているため、FAOやWHOは更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乳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（資料1-3、表3）。

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）、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（資料1-4、表3）。

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、子宮での発生段階が、神経発達毒性における最もクリティカルな時期であると判断し、暫定耐容一週間摂取量を1.6 µg/kg体重/週とした。

その算定の手続きは、以下のとおり。セイシェルとフェローの2つの対象の集団において、子供に明らかに有害な影響を及ぼさないであろう曝露を反映する母体の頭髪におけるメチル水銀濃度の推定値として、2つの研究の平均値、14 mg/kgを使用した。その頭髪濃度を毛髪—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及び表4参照。）で摂取量1.5 µg/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（ $3.2 = 10^{0.5}$ ）×頭髪—血液換算時の変動幅（2）の6.4を用いて、暫定耐容一週間摂取量（P

TWI) は、 $(1.5 \mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{日} \times 7) / 6.4 = 1.6 \mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{週}$ 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人の児の母親の頭髮水銀濃度が他のデータと大きくことなるため、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への関連が報告されている。JECFAは、入手されたメチル水銀の潜在的な心臓毒性に関する情報が、現時点では確定的でないと判断し、更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って、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（資料1-5、1-6、表3）。

(2) 米国環境保護庁 (EPA)

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) を設定していたが、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血中濃度（臍帯血） $46 \sim 79 \text{ppb}$ をBMDL（95%信頼区間の下限值）とし、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（パラメータのデータセットは、表4参照）を用いて $0.857 \sim 1.472 \mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{日}$ 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、 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{日}$ のままである（資料74、表3）。

(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ヶ月の児の神経発達の研究に基づき、母体の頭髮平均水銀濃度 15.3ppm のグループ（最大濃度グループ）をNOAELとして、ワンコンパートメントモデル（パラメータのデータセットは、表4参照）を用いて、無作用摂取量として $1.3 \mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{日}$ 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、 $0.3 \mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{日}$ とされた（資料66、表3）。

(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、妊婦及び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べきである。」と結論している(資料5、p71、表3)。

(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アップデートした。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(資料5-2、p117)。

6. 胎児以外のハイリスクグループに関する知見

(1) 乳児に関する知見、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

参考人から、メチル水銀は母乳を介してほとんど子供に移行しないことや、乳児がセンシティブというはっきりとした科学的根拠はない等の意見から、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(資料67、p50、仮訳)

実験動物における知見として、新生児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、新生児は、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つと認識されているとともに、授乳期の新生児のメチル水銀の重要な曝露経路でもある。ヒトの母乳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 (資料66 p192、p443)

実験動物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 (資料5-2 p86)

(薬物動態に係る考察)

33. 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、半減期は約45日となる。
34. 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。
35. 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 of メチル水銀を乳児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 ml/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)。

母親の血液からの母乳への移行がメチル水銀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)。

$$\left[\frac{5.11 \times 0.09 \times 65 \times 0.014}{0.95 \times 0.05 \times 65} \right]$$

(感受性の高い集団)

40. 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。
41. 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。
42. (イラクの事例では) 母乳により曝露した乳児は、胎児曝露にくらべて、危険性が少ないと結論づけられているが、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。
43. イラク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。
46. 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。限られたデータによると、乳児の感受性が増大する可能性については無視できない。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/週以内である場合、乳児の摂取量は2003年のPTWI 1.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週以内となる。

(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なし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 (資料5-2 p69、p89)

44. 小児の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。セイシエルの調査では、むしろ高濃度曝露が望ましい様相をしめした。
45. セイシエルによる縦断研究は、メチル水銀の生後における曝露の影響を試験することが目標であった。セイシエルにおいては、生後にメチル水銀を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、この試験では子供の神経系の発達に水銀に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、生後における高濃度の曝露は、試験結果に望ましい相関を示した、高濃度の水銀を曝露することは、多量の魚類、すなわちn-3不飽和

脂肪酸脂肪酸、及びビタミン E の豊富な食事を摂食することを意味し、このことは効果的であって、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) を覆うかもしれない。

7. 食品健康影響評価（項目のみ）

- (1) 耐容摂取量の設定について
- (2) ハイリスクグループについて
 - ①母乳を介した乳児への影響について
 - ②小児への影響について
- (3) 魚介類の摂取の有用性について