

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おこる (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、融点 : - 38.88、蒸気圧 : 0.1729Pa(20)、37.11Pa(100)」

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 μg/kg体重/週^d（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）（薬事・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、0.3～1.5 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。（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 μg/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取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）

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。

セシエル小児発達研究（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。

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：子供は双生児がいたため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（妊娠中の母親の毛髪水銀濃度が3～6ppm、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、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。

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⁾)

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^e (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⁾)

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^e ; 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、- トコフェノール、- カロチン、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

^e 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。リポ蛋白質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。

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)

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⁾）。

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⁾）。

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、200µg/人/週（3.3µg/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⁾）。

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、評価時期（年齢）や調査したテストの種類が異なること、他の要因（フェロー諸島のPCB曝露）、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⁾)。

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、14mg/kg を使用した。その毛髪水銀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 2mg/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 (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) + 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⁽⁸⁾)。

(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

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。

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つと認識されているとともに、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 150ml/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)

$$\left[\frac{51.1 \times 0.09 \times 65 \times 0.014}{0.95 \times 0.05 \times 65} \right]$$

（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

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。

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 µg/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

^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()、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。

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名を超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当と考える。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。

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ていたので、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の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えた。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（妊娠中の母親の毛髪水銀濃度が3~6ppm、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、3ppm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。

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。

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、生体におけるバ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。

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。

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

$$b = \text{排出定数 (0.014)}$$

$$bw = \text{体重 (60kg)}$$

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

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

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

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。したがって、 $d = 1.17 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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血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ット調査によると、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。

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。

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。

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メ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メ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

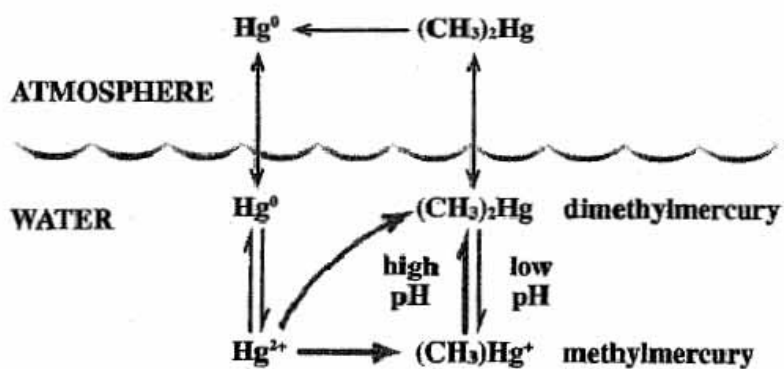
ことは、血中水銀濃度の推定値を低く見積もることになり、より安全サイドに立った評価を行っていることになるからである。加えて毛髪と母体血の水銀濃度の比の変動の要因の1つである可能性もある。

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 (Metalic 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

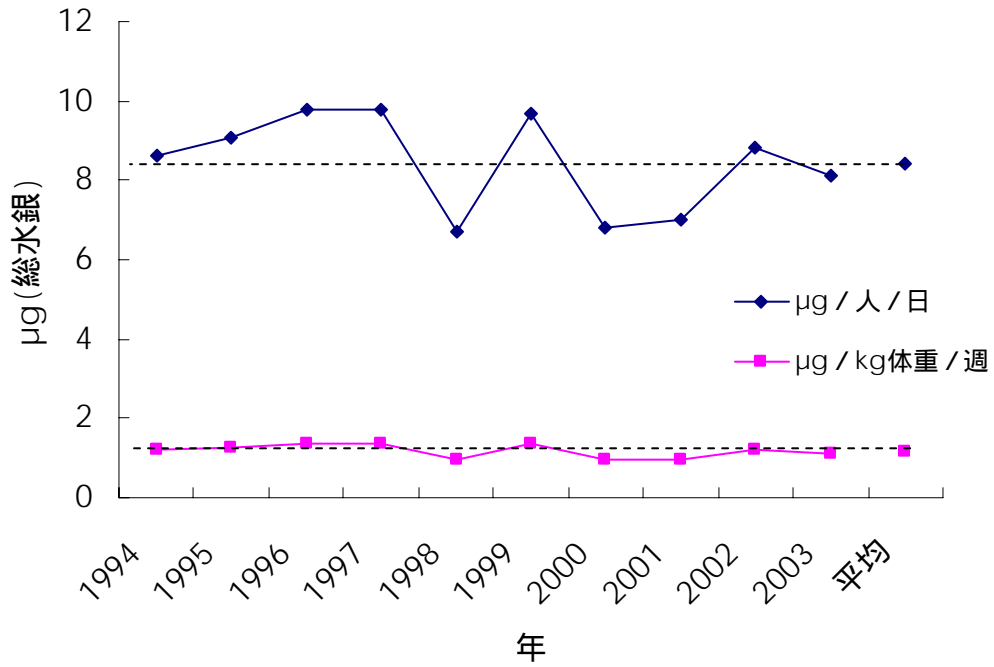


図2 総水銀の摂取量の推移（日本）

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
1	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	
2	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6.6ppm	5~109週	789	予備調査では、有意な水銀の影響がみられたが明確でなかった。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。
	セイシェル小児発達研究 本調査	779	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						
3	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、6~7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(高頻度魚摂食者)			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

	評価実施機関 (評価実施年)	曝露指標 (主な研究)	閾値		閾値から摂取量への換算方法又は考え方	摂取量(dose) ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	不確実係数 (UF)	TWI($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週)	備考
			LOAEL	NOAEL/BMDL					
1	第16回 JECFA (1972)	明確な記載なし。 (水俣病の発症等(*1))	血中水銀濃度 200 $\mu\text{g}/\text{L}$		Birkeの式 赤血球中濃度(mg/L)= $1.4 \times (\text{水銀の一日摂取量}\text{mg}/\text{人}/\text{日}) + 0.003$ (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漿の存在比がメチル水銀で10:1)	0.3 ($\text{mg}/\text{人}/\text{日}$)	10	0.3 $\text{mg}/\text{人}/\text{日} \times 7\text{日}/\text{週} \div 10$ (不確実係数) = $0.2\text{mg}/\text{人}/\text{週}$ TWI= $0.2\text{mg}/\text{人}/\text{週} \div 60\text{kg}/\text{人}$ = $3.3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週	第16回 JECFA(15) (p15-16) 喜多村ら 1976(28) (p368-369)
			毛髪水銀濃度; 50 mg/kg hair		Kojimaらの式 毛髪水銀濃度 = $150 \times (\text{メチル水銀の一日摂取量}\text{mg}/\text{人}/\text{日}) + 1.16$	0.3 ($\text{mg}/\text{人}/\text{日}$)			
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)	一日水銀摂取量 0.25 $\text{mg}/\text{人}/\text{日}$		考え方 第16回JECFAの評価で算出された0.2 $\text{mg}/\text{人}/\text{週}$ を日本人の平均体重 50 kg として計算すると0.17 $\text{mg}/\text{人}/\text{週}$ 水俣病についての研究結果一日摂取量0.25 $\text{mg}/\text{人}/\text{日}$ が最低発症量と 推定、その10分の1である0.025 $\text{mg}/\text{人}/\text{日}$ が無作用レベルと推定、これは、 0.175 $\text{mg}/\text{人}/\text{週}$ となる。 サルにおける2年間の投与試験 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$	0.25 ($\text{mg}/\text{人}/\text{日}$)	10	(0.17 $\text{mg}/\text{人}/\text{週}$)	薬事・食品衛 生審議会(14) (p5)
					サルにおける実験の結果、2年間の30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 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(50 kg)に換算すると30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を摂取許容量とみることができる。これは、0.21 $\text{mg}/\text{kg}/\text{週}$ 。	1.5 ($\text{mg}/\text{人}/\text{日}$)			50
3	第22回 JECFA (1978)	従前の評価を維持。						3.3	第22回 JECFA(16) (p26)
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 JECFA(17) (p33)
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 JECFA(18) (p93)
6	第61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 /フェロー諸島前向き研究ホート調査)		母親の毛髪水銀濃度; 14 mg/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15.3 mg/kg とフェロー諸島前向き研 究のBMDLから得られた 母親毛髪水銀濃度 12 mg/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) = $(C \times b \times V) / (A \times f \times bw)$ C=56 $\mu\text{g}/\text{L}$, b = 0.014 day^{-1} , V = 5.85L, 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	1.5	6.4	1.6	第61回(2) (p20-22)
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)		臍帯血水銀濃度; 46 - 79 mg/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) = $(C \times b \times V) / (A \times f \times bw)$ C=46 - 79 $\mu\text{g}/\text{L}$, b = 0.014 day^{-1} , V = 5.85L, A=0.95, f = 0.05, bw = 67	0.857 - 1.472	10	0.7(0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	EPA(19) (p7)
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; 15.3 mg/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) = $(C \times b \times V) / (A \times f \times bw)$ C=61.2 $\mu\text{g}/\text{L}$, b = 0.014 day^{-1} , V = 4.2L, A=0.95, f = 0.05, bw = 60	1.3	4.5	2.0	NRC(6) (APPENDIX A14)
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)						(非発達毒性以外の保護) 3.3 (胎児の神経発達の影響の保護) 1.6	薬事・食品衛 生審議会(1) (p71)
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)						(一般集団の保護) 3.3 (胎児の保護) 1.6	薬事・食品衛 生審議会(1) (p117)

(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 ($\mu\text{g}/\text{L}$)
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 (0.05)
bw 体重

*1 資料75 喜多村ら(1976)、水銀 P368-369、講談社サイエンティク

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> <ul style="list-style-type: none"> ● JECFA <ul style="list-style-type: none"> ◆ 毛髪水銀濃度:血中水銀濃度 = 250:1 ($1/R = 1/250$) ◆ Composite NOEL (BMDL) H = 14 (mg/kg maternal hair) $\dots \dots \dots (2)$ C_(NOEL/BMDL) = 0.056 (mg/L) ((1) (2)より)
<p>(3) 母親の水銀摂取量(1日)(D)</p> <p>➤ Under the assumption of steady state</p> <p style="text-align: center;">$C \times b \times V$</p> <ul style="list-style-type: none"> ● $d = \frac{\dots \dots \dots}{W \times A \times F} \dots \dots \dots (3)$ ● $d = \frac{(1/R)H \times b \times V}{W \times A \times F} \dots \dots \dots (4)$

	JECFA で用いた係数
C: 血中水銀濃度 (μg/liters)	C: 56 (μg/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 (μg/kg 体重/日)

魚介類等に含まれるメチル水銀について

(1) メチル水銀の主要な疫学研究

フェロー諸島前向き研究 (コホート調査)

(a) 結果概要

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歳及び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。

(b) 背景

➤ (歴史・文化・人種)

フェロー諸島は、北大西洋のノルウェーとアイスランドのほぼ真中、デンマークとアイスランドを結ぶ線上の北緯62度に位置する18群島からなるデンマーク自治領であり、フェロー諸島の人口は約47,000人で、首府トーシャンには約19,000人が住んでいる。文化(言語)に関して、フェロー諸島は、中世以後20世紀初めにかけて大陸から孤立していた。このため、長年にわたって、独自の文化を築いてきた。とりわけ言語は、アイスランドと同じように古い北欧語の特徴を残している(フェロー語)。フェロー諸島の捕鯨は、国際捕鯨委員会から捕鯨を認められている共同体レベルでの非商業的行為である。長年にわたるゴンドウクジラ(Pilot Whale)の平均年間捕獲量は850頭である。ゴンドウクジラの肉や脂身は、冷蔵庫で保存されたり、伝統的な塩漬けにして野外で乾したり、調理される。1990年前半のフェロー諸島で採れたゴンドウクジラに含まれる平均水銀濃度は、 $3.3\mu\text{g/g}$ (このうち約半分がメチル水銀)、鱈で $0.07\mu\text{g/g}$ (大半がメチル水銀)であった。この調査より、成人の鯨肉の平均摂取量は 12g/日 、魚肉は 72g/日 であり、平均水銀摂取量は約 $36\mu\text{g/日}$ と推定された。また、鯨の脂身はPCBの主要な摂取源となっていた。

➤ (調査地区の選択理由)

病院制度や社会保障制度等が北欧社会と同じである(研究集団の一般化が容易)、フェロー諸島とデンマークとの物理的距離があり、人の出入りが比較的少ない(コホート集団の追跡が容易)、鯨を食べない人とともに鯨摂食による高濃度メチル水銀曝露者が存在する(メチル水銀のレンジが広範)、島民が共通の言語(フェロー語)を使用している(言語依存性の検査が実施可能)等による(村田ら, 2004⁽¹⁾)。

➤ (調査実施に至る経緯)

1980年代半ばにフェロー諸島でメチル水銀に関する予備調査が行われた。小漁村に住む妊娠可能な女性(20~50歳)53名の血中水銀濃度の中央値は12.1(範囲2.6~50.1) $\mu\text{g/L}$ であり、デンマーク本土女性の中央値1.6 $\mu\text{g/L}$ の7.6倍であった(Grandjean et al., 1992⁽²⁾, 村田ら 2004⁽¹⁾)。このため、本格的なメチル水銀に関する調査が1986年3月1日から1987年12月末までOdense大学環境医学教室のGrandjean教授とフェロー諸島のWeihe病院部長を中心として行われた。

➤ (調査実施機関)

- ✓ オデンセ大学環境医学教室 (Department of Environmental Medicine, Institute of Community Health, Odense University, Odense Denmark; 後に、南デンマーク大学)
- ✓ フェロー病院機構職業・公衆衛生部 (Clinic of Occupational Health and Public Health, The Faroese Hospital System, Torshavan, Faroe Island)
- ✓ 国際共同研究: ボストン大学 (Boston University)、ハーバード公衆衛生大学院 (Harvard School of Public Health)、米国環境保護庁 (US Environmental Protection Agency)、エモリー大学 (Emory University)、コペンハーゲン大学 (University of Copenhagen)、東京大学、帝京大学、秋田大学、米国疾病管理予防センター (US Center For Disease Control and Prevention)
- ✓ スポンサー: デンマーク医学研究委員会 (Danish Medical Research Council)、デンマーク健康財団 (Danish Health Foundation)、Hojaard Foundation、Vestnorden Foundation、デンマーク環境保護庁 (Danish Agency for Environmental Protection)、米国環境健康科学研究所 (US National Institute of Environmental Health Science)、European Commission、国連大学 (1994)、日産科学振興財団 (2002-2003)

(c) 曝露源

フェロー諸島におけるメチル水銀の曝露源としては、ゴンドウクジラと魚が特定されている。しかしながら、それらの濃度に関する詳細なデータは報告されていない。また、歯のアマルガムと職業曝露はフェロー諸島ではそれほど重要ではない(NIEHS, 1998⁽³⁾)。フェロー諸島のメチル水銀に関する報告に記載された曝露源に関する情報は、以下のとおりである。

フェロー諸島においては、聞き取り調査により、成人1日当たり平均72gの魚、12gの鯨肉(筋肉)、7gの脂肪を食していた。フェロー諸島の住民の夕食には、魚とゴンドウクジラの割合は、それぞれ44%、9.5%であった (Vestergaard and Zachariassen, 1987:未入手)。主に食される魚は鱈(平均の総水銀濃度0.07 $\mu\text{g/g}$)である。ゴンドウクジラは総水銀濃度3.3 $\mu\text{g/g}$ (その約半分がメチル水銀:表1-2)(Grandjean et al., 1993⁽⁴⁾, Julshamn et al., 1987⁽⁵⁾)。また、聞き取り調査及びゴンドウクジラ、鱈における水銀濃度の研究により、平均総水銀摂取量(14歳以上)は、約36 μg と計算されている(Weihe et al., 1994⁽⁶⁾)

フェロー諸島においては、ゴンドウクジラの筋肉、脂肪、肝臓、腎臓が食される(Julshamn et al., 1987⁽⁵⁾)。

表 1-1 ゴンドウクジラ (Globicephalus Meleanus) の筋肉中の総水銀、メチル水銀、セレン濃度 (1978 年フェロー諸島で漁獲されたもの)

(Julshamn et al., 1987⁽⁵⁾ を基に一部再計算。)

サイズ区分	総水銀 (mg/kg)	メチル水銀 (mg/kg)	% (メチル水銀 / 総水銀)	セレン (mg/kg)	モル比 (総水銀 / セレン)	モル比 (メチル水銀 / セレン)
胎児	0.24	0.12	50	0.05	1.9	1.0
胎児	0.48	0.36	75	0.03	6.3	4.7
1	0.21	0.15	71	1.5	0.06	0.04
2	0.10	0.06	60	0.56	0.07	0.04
3	0.90	0.30	33	0.11	3.2	1.1
4	1.2	0.65	53	0.42	1.1	0.60
5	1.5	0.75	49	0.37	1.6	0.79
5	1.6	0.85	54	0.22	2.8	1.5
6	1.6	0.38	24	0.33	0.5	0.45
7	2.3	1.3	57	0.22	4.1	2.3
7	1.4	0.78	58	0.31	1.7	0.99
7	1.2	0.65	55	0.32	1.5	0.80
8	1.4	0.85	61	0.39	1.4	0.86
8	1.2	0.74	63	0.50	0.92	0.58
8	2.8	1.31	47	0.64	1.7	0.81
9	2.7	0.91	33	0.28	3.9	1.3
10	2.2	0.78	36	0.16	5.3	1.9
14	1.8	0.65	37	0.40	1.7	0.64
16	2.00	1.72	86	0.19	4.1	3.6
平均*1 (区分)	1.4	0.68	49	0.40	-	-
平均*2	1.5	0.76	56	0.40	2.4	1.3

*1 : サイズ区分毎に平均値を求めた後、全体平均を求めたもの。

*2 : 単純平均したもの。

表 1-2 成熟ゴンドウクジラ (Globicephalus Meleanus) の脂肪、筋肉、肝臓、腎臓における平均総水銀、メチル水銀、セレン濃度等 (1977 年フェロー諸島で漁獲されたもの)。
(Julshamn et al., 1987⁽⁵⁾)

組織	N (サンプル数)	総水銀 (mg/kg : 平均 ± 標準 偏差)	メチル水銀 (mg/kg)	セレン (mg/kg)
脂肪	9	0.70 ± 0.28	0.17 ± 0.10 (25%)	0.12 ± 0.08
筋肉	10	3.3 ± 1.7	1.6 ± 0.4 (48%)	0.25 ± 0.11
肝臓	8	280 ± 100	35 ± 10 (13%)	172 ± 10
腎臓	6	18 ± 6		1.3 ± 0.8

表 1-3 ゴンドウクジラを摂食する集団におけるフェロー諸島における妊婦の魚の食事における摂食頻度に関するデータ (Grandjean et al., 1992⁽²⁾)

夕食時の魚の (摂食) 回数/週	人数
なし	26
1 回 / 週	139
2 回 / 週	356
3 回 / 週	285
4 回 / 週	157
5 回 / 週以上	33
合 計	997

表 1-4 ゴンドウクジラを摂食する集団におけるフェロー諸島における妊婦のクジラ (ゴンドウクジラ) の食事における摂食頻度に関するデータ
(Grandjean et al., 1992⁽²⁾)

夕食時のゴンドウクジラの (摂食) 回数/週	人数
なし	204
1 回 / 週	277
2 回 / 週	243
3 回 / 週	86
4 回 / 週以上	180
合 計	989

表 1-5 ゴンドウクジラを食したことがない集団におけるフェロー諸島における妊婦の魚の食事における摂食頻度に関するデータ (Grandjean et al.,1992⁽²⁾)

夕食時の魚の(摂食)回数/週	人数
なし	17
1回/週	49
2回/週	73
3回/週	49
4回/週以上	16
合計	204

(d) コホート

➤ (概要)

フェロー出生コホートとしては、以下の4つのコホートが設定されている。なお、コホート2~4は、難分解性化学物質(POP_s)の解析が主要な研究課題であり、コホート1で実施された結果の再現性の確認を目的としたものではない。

コホート名	コホートの概要
コホート1	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 1986/1987年に出生した母子1,023組(フェロー諸島全出生の約75%) ➤ 水銀の影響調査
コホート2	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 1994年に出生した母子182組 ➤ PCB(POP_s), 水銀
コホート3	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 1998/1999年に出生した母子650組 ➤ PCB(POP_s), 水銀
コホート4	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 2000/2001年に出生した母子150組

➤ (追跡)

コホート1を対象に、以下のとおり、7歳時、14歳時にそれぞれ神経発達に関する調査を実施。

	調査人数 (脱落率)	調査時期	関連文献
コホート1設定	1,023人 (島全体の75.1%)	1986年3月1日~1987年12月	(2) 未までフェロー諸島で出生した母及び子の登録
➤ 7歳児神経	923人	1993年、1994年4月~6月に	

発達調査	(脱落率 9.7%)	調査実施	(7), (8), (9), (10)
		1994年6月デンマーク本土に 移住している子供たちを調査	
➤ 14歳児神経発達調査	883人 (脱落率 13.7%)	2000年、2001年4月～6月に 調査実施	(11), (12)
		2000年11月デンマーク本土に 移住している子供たちを調査	

(e) 使用された曝露バイオマーカー

コホート1を対象に、調査に用いられたバイオマーカーは以下のとおり。

調査人数		関連文献
コホート1設定	臍帯血水銀濃度	平均値 24.2 μg/L (n=997) (2)
	出産時母親毛髪水銀濃度	平均値 4.5 μg/g (n=1020)
	臍帯血セレン濃度	平均値 1.4 μmol/L (n=1020) (110.5 μg/L)
	臍帯血鉛濃度	平均値 82nmol/L (n=1015) (17.9 μg/L)
➤ 1歳児	1歳児の毛髪水銀濃度	幾何平均 1.1 μg/g (n=583) (13)
➤ 7歳児	7歳児の毛髪水銀濃度	幾何平均 2.99 μg/g (n=903) (7)
	(出産時母親毛髪水銀濃度)	4.27 μg/g (n=914)
	(臍帯血水銀濃度)	22.9 μg/L (n=894)
➤ 14歳児	14歳児の毛髪水銀濃度	幾何平均 0.96 μg/g (n=839) (10), (11), (12)

(f) エンドポイント(影響指標)

➤ (エンドポイント及び選択理由)

コホート1を対象に、神経発達検査に用いられたエンドポイントは以下のとおり。エンドポイントの選択に関して、「メチル水銀曝露に敏感であり、メチル水銀による障害部位を反映し、概して特異度が高く、かつ年齢や文化に適したものが選択された。加えて、コンピューター支援検査を可能な限り用いるとともに、十分に熟練した検査者が採用された(村田ら 2004⁽¹⁾)」。

	エンドポイント	概要説明	関連資料
➤ 7歳児	➤ 神経生理学的検査		
	●視覚誘発電位(VEP) ; Patter reversal visual evoked potential	障害等により伝導遅延を起こす。	(1),(7)
	●聴性脳幹誘発電位(BAEP); Brainstem auditory evoked potential	障害等により伝導遅延を起こす。	
	●平衡機能検査 ; Postural sway test	<p>身体の重心を固い床面に置いた板（重心動揺計）に投影し、その前後方向と左右方向の移動距離を計測する。身体重心の移動距離および面積、Romberg 比（開眼時と閉眼時の測定値の比）が得られるが、このほか偏位データをスペクトル解析すると、身体重心の揺れの周波数 0～1、1～2、2～4Hz の成分パワースペクトル密度を算出することが可能となる。</p>	
	●心拍変動 ; Electrocardiographic R-R intervals variability	<p>心電図 R - R 間隔時間の変動係数は、心電図の R 波から次の R 波までの 1 心拍の時間を連続的に計測し、算定される標準偏差値をその平均値で割った値である。安静時仰臥位の R R 間隔変動をスペクトル解析すると、副交感神経活動、交感神経活動、交感神経バランスなどを定量的に検討することができる。</p>	
	➤ 神経心理学的検査		
	●運動機能 ; Finger Tapping Test (Neurobehavioral Evalation System, NES)	微細運動機能に関する検査。限られた時間内にできるだけ早くボタンを押すように指示。	
	●手眼協調運動 ; Hand Eye coordination Test(NES)	微細運動機能に関する検査。ジョイスティックで上下に動く輝点があり、これは時間とともに画面の左から右に	

-
- 移動する。対象者は、この輝点をモニター画面上にあるサインカーブに限りなく近づくように操作することが求められる。
- 触覚 ; Tactual Performance Test
 - 注意 ; Continuous Performance Test (NES) 注意力に関する能力をみる検査。モニター画面に幾つかの動物の絵が連続的に提示され、対象者は猫の絵が現れた時に素早く手元のボタンを押す。
 - 認知機能 ; Digit Spans (Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC-R) 認知機能に関する検査。対象者は、幾つかの数字を聴覚的に呈示され、それを復唱するように求められる。
 - 視覚類推 ; Similarities (WISC-R) 視覚類推力を見る検査。検査者は1箇所だけ欠けている絵を呈示し、対象者にその欠けた部分を指摘させる。
 - 空間認知 ; Block Designs (WISC-R) 空間認知に関する検査。赤白の三角あるいは四角形模様のある積み木を幾つか用いて、検査者が呈示した形をつくらせる。
 - 視覚空間 ; Bender Gestalt Test 視覚運動の能力をみる検査。対象者はいくつかの幾何学的図形を呈示され、それを正確に描写する。全試行が終了した時点で呈示された図形を思い出して描かせる。
 - 言語記憶 ; California Verbal Learning Test (Children) 記憶と学習能力に関する検査。12個の単語からなるリストを読み上げられ、それを復唱（短期記憶）。この試行を5回繰り返す。その20分後にもう一度そのリストを復唱させる（長期記憶）。
 - 言語 ; Boston Naming Test 言語能力に関する検査。様々な絵が描かれたカードが呈示され、その名前を答える。
-

-
- 非言語識別 ; Nonverbal Analogue of Mood States

➤ 14 歳児

➤ 神経生理学的検査

- 視覚誘発電位(VEP) ; Patter reversal visual evoked potential (14), (15)
- 聴性脳幹誘発電位(BAEP); Brainstem auditory evoked potential
- 事象関連電位 ; Event-related potential(P300)
- 心拍変動 ; electrocardiographic R-R intervals variability

➤ 神経心理学的検査¹

- 運動機能 ; Finger Tapping Test (Neurobehavioral Evaluation System, NES)
- 手眼協調運動 ; Hand Eye coordination Test(NES)
- 注意 ; Continuous Performance Test(NES)
- 認知機能 ; Digit Spans (Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC-R)
- 視覚類推 ; Similarities(WISC-R)
- 空間認知 ; Block Designs(WISC-R)
- 視覚空間 ; Bender Gestalt Test

¹ 14 歳時の神経心理学検査項目に関しては、第 6 回汚染物質専門調査会の村田参考人の講演資料から作成。

-
- 言語記憶 ; California Verbal Learning Test (Children)
 - 言語 ; Boston Naming Test
 - 非言語識別 ; Nonverbal Analogue of Mood States
 - Santa Ana Test
-

(g) データの解析方法

交絡因子を配慮し、重回帰分析を実施。また、あわせて共分散構造分析(Structural equation model)を実施。

ベンチマークドース方式で臨界濃度(ベンチマークドース)を計算。

(h) 結果まとめ

➤ (7歳児調査)

神経心理学的検査の結果

重回帰分析(Multiple Regression)により、臍帯血水銀濃度が増加するに伴い、悪いスコアとして統計的に有意な関連性が認められたエンドポイントは、Finger Tapping(preferred hand, $p=0.05$)、Continuous Performance Test(First year only false negatives, $p=0.02$, mean reaction time, $p=0.001$)、Digit Spans($p=0.05$)、Boston Naming Test (No cure, $p=0.00003$; With cure, $p=0.00001$)、California Verbal Learning Test-Children (Short term reproduction, $p=0.02$; Long-term reproduction, $p=0.05$)である。

また、WISC-R Block Designs 及び Bender Gestalt Test errors においては、交絡変数(confounder)調整(Peters-Belson method)した結果、臍帯血水銀濃度と統計的に有意な関連性(それぞれ $p=0.02$, $p=0.03$)が示された。

コホートのうち母親毛髪水銀濃度が 10ppm 以下を対象とした場合でも、Peters-Boston Adjustment と同様の結果が得られた。

また、注意力(Reaction time, $p=0.003$)、言語(Boston naming test, $p=0.02$)、記憶(California verbal learning test, $p=0.004$)を代表するものとして選択されたテストに関して、交絡因子の影響を調整したテストの成績が 25 パーセント以下の子供の割合(%)が、臍帯血水銀濃度の増加に伴い、統計的に有意に増加した(Grandjean et al., 1997⁽⁷⁾、NRC 2000⁽¹⁶⁾)。

また、共分散構造分析を使用し、交絡因子やPCB_sの曝露影響を除外しても、メチル水銀曝露による運動機能や言語能力への影響が統計的に有意であるとしている(Budtz-Jørgensen et al., 2000⁽¹⁷⁾)。

神経生理学的検査の結果

また、臍帯血水銀濃度と聴性脳幹誘発電位潜時（40Hz）のみが統計的有意な関連性があったが、それ以外のバイオマーカーとは関連性が求められなかった（Grandjean et al., 1997⁽⁷⁾の表3）。なお、神経生理学的検査に関して、1994年の測定時に脳波計の調子が十分でないと考えられ、1993年に測定された7歳時の聴性脳幹誘発電位潜時で再解析を試みた結果、（20Hz, 40Hz）頂点潜時及び（40Hz）頂点潜時は臍帯血水銀濃度及び出生時母親血中水銀濃度と統計的有意な関連性を示したが、7歳時の児の毛髪水銀濃度とは、いずれも有意な関連性を示さなかった（Murata et al., 1999⁽¹⁸⁾）。

PCBの影響

7歳児調査における交絡因子の影響は、統計解析に考慮された。基本的な交絡因子として、性・年齢と母親の知能が、経験的な交絡因子として産科・内科的疾患の有無、両親の教育レベル、父親の職業があげられた。また、その他の交絡因子として、居住地やPCB（Polychlorinated biphenyls）曝露が考慮された。PCBの分析には臍帯組織中濃度が用いられ、7歳児調査に参加した子供のうち438名で測定された。なお、この中の50名については更に臍帯血PCB濃度も測定され、これは臍帯組織中PCB濃度と非常に高い相関（相関係数 $r = 0.90$ ）を示した。反応時間、Boston Naming Test, California Verbal Learning Test-long delayの3つの検査データが臍帯組織中PCB濃度と有意な関連を示した（片側5%の有意水準）。しかしながら、臍帯血水銀濃度とPCB濃度の両者を説明変数とし、曝露影響指標（エンドポイント）を目的変数とする重回帰分析を行うと、臍帯血水銀濃度は反応時間及びBoston Naming Test成績と有意に関連したが、PCBはいずれの曝露影響指標（エンドポイント）に対しても有意な関連性を認めなかった（Grandjean et al., 2001⁽⁹⁾、村田ほか 2002⁽¹⁹⁾）。

血圧への影響

低濃度のメチル水銀曝露が血圧上昇と関連するかもしれないとの報告がある（Sorensen et al., 1999⁽¹⁰⁾）。

➤（14歳児調査）

神経心理学的検査

多くの検査結果は報告されていない。持続型反応時間に関して、臍帯血水銀濃度と14歳児の反応時間は統計的有意な関連性があるとしている（Grandjean et al., 2002⁽¹⁵⁾）。

神経生理学検査

重回帰分析で、聴性脳幹誘発電位潜時へのメチル水銀曝露の影響を検討すると臍帯血水銀濃度と20Hz及び40Hzの、Vで統計的有意な関連性が、母親毛髪水銀濃度と20Hzの及び

- で統計的有意な関連性が、14 歳児毛髪水銀濃度と 40Hz の - V で統計的有意な関連性があるとされた (Murata et al., 2004⁽¹²⁾)。

魚介類等に含まれるメチル水銀について

(1) メチル水銀の主要な疫学研究

セイシェル小児発達研究 (コホート調査)

(a) 結果概要

(Axtell et al., 1998⁽¹⁾, 2000⁽²⁾, Cernichiari et al., 1995⁽³⁾, Clarkson et al., 1998⁽⁴⁾, Crump et al., 2000⁽⁵⁾, Davidson et al., 1995a⁽⁶⁾, 1995b⁽⁷⁾, 1998⁽⁸⁾, 1999⁽⁹⁾, 2000⁽¹⁰⁾, 2001⁽¹¹⁾, Huang et al., 2003⁽¹²⁾, Keiding et al., 2003⁽¹³⁾, Landrigan et al., 2003⁽¹⁴⁾, Lapham et al., 1995⁽¹⁵⁾, Lyketsos et al., 2003⁽¹⁶⁾, Marsh et al., 1995⁽¹⁷⁾, Matthews et al., 1983⁽¹⁸⁾, Myers et al., 1995a⁽¹⁹⁾, 1995b⁽²⁰⁾, 1995c⁽²¹⁾, 1997⁽²²⁾, 2000⁽²³⁾, 2003⁽²⁴⁾, Palumbo et al., 2000⁽²⁵⁾, Shamlaye et al., 1995⁽²⁶⁾, Weihe et al., 2003⁽²⁷⁾)

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ヶ月で改訂版デンバー式発達スクリーニングテスト (Revised Denver Developmental Screening Test ; DDST-R) 等を用いた調査が行われ、有意なメチル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、行動へのメチル水銀曝露の影響は見出されなかった。

(b) 背 景

➤ (歴史・文化・人種)

セイシェル共和国は、西インド洋沖、マダガスカル島の北西に位置する、大小115の島々からなる。島々の面積は合わせて443km²。人口は約8万人、人口の約8割が首都ビクトリアのある最大の島マヘに居住している。1756年にフランス、1814年にイギリスの支配を経て、1976年に民主主義国家として独立し、翌年にはフランス系の共産主義政党の政権、1991年に再び複数政党の連立政権を樹立した。

言語は、英語、フランス語、クレオール語 (フランス語由来) の3つが公用語で、クレオール語が自宅での主な言語となっている。食事は、魚、地元産の果物、野菜、輸入米からなっている。多くの家族では、チキン、豚を週1回から3回程度食べ、牛肉は高価なため、ほとんど食べない。宗教は、90%がローマンカソリック、8%が英国国教会である。

住民は、クレオール (ヨーロッパ人とアフリカ人の混血) が多数であるが、19世紀に入り、中国、インド系の商人たちも移住し、人種的背景は複雑である。

観光業と漁業が主要産業である (Shamlaye et al.1995⁽²⁶⁾, 岡ほか,2004⁽²⁸⁾)。

➤ (調査実施に至る経緯)

Marshらは、セイシェルでの調査に至る経緯(調査の必要性)を以下のように報告している (Marsh et al.,(1995)⁽¹⁷⁾)。

まず、イラクのメチル水銀中毒事例の得られたデータから、量-反応関係があることが立証されているが、そこから、胎児への最小影響水準 (The fetal lowest-effect level) は、妊娠期間における最大母親毛髪水銀濃度 10~15ppmの水準にあるのではないかと示唆され (Marsh et al.,1987⁽²⁹⁾, Cox et al.,1989⁽³⁰⁾)、この影響水準(案)は、カナダやニュージーランドの研究により支持されていたものの、これらの3つの疫学研究から導き出された結論は、検査項目が少ないこと、子供の発達に影響を及ぼす可能性があるすべての共変量が説明できていないこと、及びまたは、感度が高く、弁別力の高い検査ではないこと等から、決定的なものと断定することができなかった (Marsh et al., 1995⁽¹⁷⁾)。

さらに、WHO(1990⁽³⁰⁾)が、ピーク時の母親毛髪水銀濃度水準が10~20ppmになると、5%のリスクで子供に最小影響が生じるのではないかと結論付けたものの、魚を食する国々において妊娠出産可能な女性がこの閾値をしばしば (often) 超過していることから、公衆衛生上、関心事項になっていた (Marsh et al., 1995⁽¹⁷⁾)。

➤ (調査地区の選択理由)

Marshらは、セイシェル諸島を候補地とした理由を以下のように報告している (Marsh et al., 1995⁽¹⁷⁾)。

まず、セイシエルの調査に先立ち、Marshらは、メチル水銀による胎児への影響に関するより明確な研究を行うために、適当な調査対象地区の選定を行った。カナダ(インディアン、イヌイット)、ペルー、米領サモア、マルタ、モルジブにおける魚を食する地域から、主に妊娠出産可能な女性、1,616名を対象に、毛髪水銀濃度を測定した。その測定値は、最大毛髪水銀濃度 35~75ppm で適当な範囲にあったものの、以下の理由からその地域での研究は断念された。その理由は、胎児に影響を及ぼすようなアルコール摂取がみられたこと、高い乳児死亡率、地域社会の人口が少ないこと、貧弱な交通手段、脆弱なコミュニケーションシステム、地域の調査協力が得られないことである。

セイシェル諸島での調査の実施きっかけは、Matthews(1983⁽¹⁸⁾)によるセイシェル住民36人の毛髪水銀濃度測定データは、平均毛髪水銀濃度が5~45ppmの範囲で、中央値が10ppm(20ppm以上が12%)であった。これらのデータが、イラクの中毒事故から推定される最低影響水準(the lowest effect level)付近にあり、2ppm以下にある米国の平均水準と比較できるものであったこと、また、Marshらは、90人のセイシェル住民(妊婦)の毛髪水銀濃度をXRF(X線蛍光法)により測定し、Matthews(1983⁽¹⁸⁾)の報告に近い

ことを確認し、かつ、微量元素（カルシウム、銅、鉄、亜鉛、マグネシウム）が満足な栄養状態にある成人水準に達していたこと、以上の2点を踏まえた上で、Marshらは、調査を実施したと報告している。

また、Shamlayeら(1995⁽²⁶⁾)は、様々な種類の魚を習慣的にかなりの量を摂取していること（人口の80%以上が少なくとも1回魚を食事に取り入れていること、魚が主な蛋白質摂取源であり、海産哺乳類は食べないこと）、母親の毛髪水銀濃度が低濃度曝露の研究に適切なこと、交通アクセスがよいこと（国際線があること）、コミュニケーション手段が発達していること（電話、郵便、運送）、現地に汚染源となる産業がなく、地理的に産業的な汚染から隔離されていること（アフリカ大陸から1,000km離れていること）、セイシェル人が一般に健康であること（母親の喫煙率、飲酒率が低いこと）等から、調査地区として、セイシェルに利点（advantage）があるとしている。

➤ （調査実施機関）

- ✓ ロチェスター大学（The University of Rochester）
- ✓ セイシェル健康省（the Seychelles Ministry of Health）
 - ✓ 協力（就学年齢以降）：セイシェル教育省（The Seychelles Ministry of Education）
 - ✓ スポンサー：米国環境健康科学研究所（U.S. National Institute of Environmental Health Science）、セイシェル健康省（the Seychelles Ministry of Health）等

(c) 曝露源

約80%以上のセイシェル諸島の住民の女性が毎日魚を食しており、妊娠期間中の1週間あたりの魚の食事回数（中央値）は12回であるとの報告がある。報告によれば、本調査において、母親のインタビューにより、週12回の魚の食事回数（中央値）とする魚の高水準の消費が確認されている。5～9回/週が16%、10～14回/週が75%となり、5回/週より少ないのは、8%にすぎない。しかしながら、セイシェル諸島におけるメチル水銀の曝露源に関して、魚種の特定及び摂食量等の正確な報告はなく、魚からの一日あたりのメチル水銀の曝露量に関する情報はない（Shamlaye et al., 1995⁽²⁶⁾）。

なお、魚種の特定にかかる参考情報として、漁獲対象として商業上重用な魚種ごとの水銀濃度が報告されている（Matthews 1983⁽¹⁸⁾、表1）。近年、現地市場にて通常みられる魚種（16種）の総水銀濃度及びセレン濃度が報告され、これらの種の全体の平均総水銀濃度が0.07mg/kg¹、平均セレン濃度が0.29mg/kgと報告されている（Robinson et al., 2004⁽³¹⁾、表2）。

¹ 原著は、ppm単位。

表1 商業的に重要な魚種毎の総水銀濃度 (Matthews et al., 1983⁽¹⁸⁾)

魚種 英名(クレオール名)	学名	総水銀濃度 (mg/kg)	魚体重 (kg)
1.Yellowfin tuna	<i>Thunnus albacares</i>	0.012-0.6	1.6-50.0
2.Skipjack tuna	<i>Katuswonus pelamis</i>	0.026-0.448	2.2-5.7
3.Dogtooth tuna	<i>Gymnosarda unicolor</i>	0.38-4.4	7.0-40.0
4.Bonito	<i>Euthynnus affinis</i>	0.065-1.26	0.9-6.35
5.Bludger (Carangue balo)	<i>Carangx gymnostethus</i>	0.025-1.51	0.75-11.45
6.Kingfish	<i>Acanthocybium solandri</i>	0.55-1.46	4.8-22.6
7.Becune	<i>Sphyraena forsteri</i>	0.26-1.58	0.6-4.7
8.Sailfish	<i>Istiophorus platypterus</i>	0.01-0.86	90-210 (尾叉長 : cm)
9.Bourgeois	<i>Lutjanus sebae</i>	0.045-0.69	2.0-13.0
10.Vara Vara	<i>Lutjanus bohar</i>	0.135-0.812	0.7-9.1
11.Vielle platte	<i>Epinephelus flavocaeruleus</i>	0.13-0.9	4.4-12.7
12.Job	<i>Aprion viriscens</i>	0.01-1.035	0.7-8.2

表2 現地市場における16種の総水銀濃度及びセレン濃度(Robinson et al., 2004⁽³¹⁾)

魚種 英名(クレオール名)	学名	平均総水銀濃 度 (mg/kg) ± 95%CI	平均セレン濃 度 (mg/kg) ± 95%CI
1. Brown spot grouper	<i>Epinephelus chlorostigma</i>	0.061 ± 0.009	0.328 ± 0.103
2. Variegated emperor	<i>Lethrinus variegates</i>	0.073 ± 0.031	0.513 ± 0.015
3. Pink-earemperror	<i>Lethrinus lentjan</i>	0.115 ± 0.017	0.524 ± 0.280
4. Ember parrotfish	<i>Scarus rubroviolaceus</i>	<0.01	0.365 ± 0.077
5. Parrot fish	<i>Hipposcarus harid</i>	0.032 ± 0.013	0.263 ± 0.178
6. Goatfish	<i>Parupeneus porphyreus</i>	0.018 ± 0.008	0.009 ± 0.095
7. Grey Sweetlips	<i>Plectorhinchus schotaf</i>	0.142 ± 0.014	0.475 ± 0.204
8. Shoemaker spinefoot	<i>Siganus sutor</i>	0.020 ± 0.011	<0.006
9. Streamlined spinefoot	<i>Siganus argenteus</i>	<0.01	<0.006
10. Green jobfish	<i>Aprion virescens</i>	0.047 ± 0.012	<0.006
11. Red snapper	<i>Lutjanus bohar</i>	0.098 ± 0.013	<0.006
12. Carangid ²	<i>Carangoides fulvoguttatus</i>	0.052 ± 0.004	0.261 ± 0.087
13. Rainbow runner	<i>Elagatis bipinnulata</i>	<0.01	0.554 ± 0.096
14. Pickhandle barracuda	<i>Sphyraena jello</i>	0.360 ± 0.031	0.205 ± 0.032
15. Bonito	<i>Euthynnus affinis</i>	0.049 ± 0.017	0.791 ± 0.152
16. Indian mackerel	<i>Rastrelliger kanagurta</i>	<0.01	0.407 ± 0.074

² Jack fish (ヒラアジ)

(d) コホート

➤ (概要)

セイシェル出生コホートとしては、1989年から実施の本調査(Main Study)のためのコホート1が設定されている(Marsh et al., 1995⁽¹⁷⁾)。

なお、コホート0は、本調査に先立ち1987年から実施された予備調査(Pilot study)である(Marsh et al., 1995⁽¹⁷⁾, Myers et al., 1995⁽²¹⁾)。

コホート名	コホートの概要
コホート0 (予備調査)	1987/1988年に出産した母子804組(15組を基準に基づき除外)
コホート1 (本調査)	1989/1990年にMahe島で出生した母子779組(全出産の約50%; うち39名(母親毛髪試料が適当でない(15名)前もって決められた除外基準に該当(18名)双子(6名))を排除)

(追跡)

以下のとおり、コホート1(本調査)を対象に、6.5ヶ月、19ヶ月、29ヶ月、66ヶ月、9歳にそれぞれ神経発達に関する調査を実施している。

なお、本調査に先立ち、以下のとおり、コホート0(予備調査)を対象に、出生後5109週、及び66ヶ月にそれぞれ神経発達に関する調査を実施している(Myers et al., 1995⁽²¹⁾)。

	調査人数(脱落率 ³)	調査時期	関連文献
コホート0 (予備調査)設定	789人	1987年から1989年までセイシェル諸島 マヘ島で出産した母及び子の登録	(17)
➤ 5~109週の 児神経発達 調査	789人 (脱落率 -%)		(17), (21)
➤ 66ヶ月児神 経発達調査	217人 (脱落率 72.4%)	66ヶ月±3ヶ月	(20)
	調査人数(脱落率)	調査時期	関連文献
コホート1設定	740人 (脱落率 -%)	1989年3月から1990年2月の1年間に Mahe島で生まれた母及び子の登録(全 体の50%近く)	(17)
➤ 6.5ヶ月児	712 - 737人	1989年9月~1990年8月に調査実施、	(17), (19)

³ それぞれ予備調査789人、本調査740に対する脱落率

神経発達調査	(脱落率 0.5 - 3.5%)	6.5 ヶ月±2 週	
➤ 19 ヶ月児神経発達調査	738 人 (脱落率 0.2%)	19 ヶ月±2 週	(6), (17)
➤ 29 ヶ月児神経発達調査	736 人 (脱落率 0.5%)	29 ヶ月±2 週	
➤ 66 ヶ月児神経発達調査	711 人 (脱落率 3.9%)	1994 年 7 月～1995 年 10 月 66 ヶ月±6 ヶ月	(8), (17)
➤ 108 ヶ月(9 歳)児神経発達調査	643 人 (脱落率 13.1%)		(24)

(e) 使用された水銀曝露指標 (バイオマーカー)

コホート 0 を対象に、調査に用いられたバイオマーカーは以下のとおり。

バイオマーカー		関連文献	
コホート 0 設定	母親毛髪水銀濃度	中央値:6.6(ng/mg) (n=789) range:0.6～36.4 interquartile range:6.1 group:0-3, >3-6, >6-9, >9-12, >12	(21) (20)
➤ 5～109 週	母親毛髪水銀濃度 の児神経発達調査	同上	
➤ 66 ヶ月	母親毛髪水銀濃度 児神経発達調査	中央値:7.1(ng/mg) (n=217) range:1.0～36.4 interquartile range:6.0 group: 3,4-6,7-9,9-12, >12	(20)

コホート 1 を対象に、調査に用いられたバイオマーカーは以下のとおり。

バイオマーカー		関連文献	
コホート 1 設定	母親毛髪水銀濃度 (妊娠中)	中央値:5.9(ng/mg) (n=740) range:0.5～26.7 interquartile range:6.0 group:0-3, >3-6, >6-9, >9-12,	(19)

> 12			
➤ 6.5 ヶ月 児神経発 達調査	同上	同上	(19)
➤ 19 ヶ月児	同上	同上	(6)
➤ 29 ヶ月児 神経発達 調査			(19)
➤ 66 ヶ月児 神経発達 調査	母親毛髪水銀濃度 (妊娠中)	平均値(標準偏差):6.8(4.5)(ng/mg) (n=711) range:0.5~26.7 group: 3(平均2.0), >3-6(平均4.5), >6-9(平均7.4), >9-12(平均10.3), 12-26.7(平均15.3)	(8)
	小児毛髪水銀濃度	平均値(標準偏差):6.5(3.3)(ng/mg) (n=708) range:0.9~25.8 group: 3(平均2.2), >3-6(平均4.6), >6-9(平均7.4), >9-12(平均10.2), 12-25.8(平均14.9)	
	子供血中 PCB 濃度	検出されず。(n=49)	
➤ 108 ヶ月 (9 歳)児 神経発達 調査	母親毛髪水銀濃度 (妊娠中)	平均値(標準偏差):6.9(4.5)(ng/mg) (n=643) group: 3, >3-6, >6-9, >9-12, >12	(24)

(f) エンドポイント (影響指標)

➤ (エンドポイント及び選択理由)

コホート1 (本調査) を対象にした神経発達検査に用いられた検査 (エンドポイント) は以下のとおり。検査 (エンドポイント) の選択に関して、過去に実施された調査 (カナダ、イラク、ペルー) との継続性、検査項目が児の年齢に応じたものであること、

発達幅広く評価されること、文化的な影響を最小限にするものであることが考慮された (Marsh et al., 1995⁽¹⁷⁾, Mayers et al., 1994⁽²¹⁾)。

また、検査の選択に関して、メチル水銀の低濃度曝露に関する文献等から、有害影響が8つの機能発達の領域(ドメイン)(一般認知、視覚-知覚、会話-言語、視覚記憶、視覚注意、神経運動-神経学、社会-感情、学習-達成)のうち1つ若しくはそれ以上で生じる可能性が示唆された。それらのドメインを評価するために適当な検査が選択された(Daivison et al., 1995⁽⁷⁾)との報告がある。

コホート	検査時期	検査(エンドポイント)	概要説明	関連資料
コホート0 (予備調査)	生後 5 ~ 109 週	改訂版デンバー式発達スク リーニングテスト (DDST-R; Revised Denver Developmental Screening Test-revised)	6歳までの子供の4つの面 (個人-社会: personal -social、微細運動-適応: fine motor adaptive、言語 : language、粗大運動: gross motor) から発達を評価する スクリーニング検査。 通常(nomal), 異常(abnomal), 異常が疑われる (questionable)として採点。	(17), (21)
		一般医学的・神経学的検査		(17), (21)
	66ヶ月	マッカーシー知能発達検査 (McCarthy Scales of Children's abilities)	認知機能の全般的な測定、全 般的認知指数(GCI: General Cognitive Index)、言語記 憶、知覚、数量、運動機能に 関するサブスケールを検査 する。本検査は、2.5歳から 8.5歳に適用可能である。	(17), (20)
		Preschool Language Scale	言語の表現力、理解力を測定 する検査。1.5歳から7歳 の子供に適用。	
		Woodcock-Johnson Tests of Achievements	読み(文字単語)、計算能力 の検査。学習障害の検査に用 いる。	
コホート1 (本調査)	6.5ヶ月	DDST-R		(19)
		Fagan Infantest:	視覚認識記憶及び視覚注意 の検査。言語に基づかない検	(17), (19),

			査。将来の認知能力が予測できる。3歳程度で測定されるIQと相関を持つとされる。	(32)
19ヶ月	ベイリー式乳幼児発達検査-心理発達指標、運動発達指標 (Bayley Scale of Infant Development-MDI, PDI)		この検査は、認知機能を検査するものとして、様々な文化や胎児期の子供の鉛曝露の多くの研究において、広く使われており、2つのサブスケール(心理発達指標、運動発達指標)がある。	(6), (17)
	レーブン知覚マトリックス検査 (Raven standard Progressive matrices test)		主たる保育者の知能テスト	(6)
	家庭環境評価 (Home observation for measurement of the environment:home)		家庭環境の評価	(6)
29ヶ月	(Bayley Scale of Infant Development-IBR)		29ヶ月では、19ヶ月の検査のほか、ベイリー式乳幼児発達検査の行動記録を追加。	(6)
66ヶ月	McCarthy Scales of Children's abilities-GCI			(8)
	Preschool Language Scale			(8)
	Woodcock-Johnson Tests of Achievements			(8)
	ベンダー視覚運動検査 (Bender Gestalt Test)		視覚 空間能力の検査	(8)
	乳児行動チェックリスト (Child behavior Checklist)		子供の社会 適応行動能力の検査	(8)
9歳	(神経心理学検査) Wechsler 知能検査 (WISC ; Wechsler intelligence scale for children full-Scale IQ)		13の検査項目のうち5つを使用(情報、ブロックデザイン、語彙、デジットスパン、コーディング)。そのうち1つは、子供の知的能力を検査する包括的な臨床手段である。	(10), (24)

	Woodcock-Johnson Tests of Achievements, Letter-word recognition, and applied problems subset	(学習-達成)
	California verbal learning test	(言語記憶)
	Visual memory subtest of the Wide range assessment of memory and learning (WARMAL)	(記憶) 記憶により4つの幾何学的なデザインを描かせる検査で、記憶と学習の評価を行うことが目的。
	なぞり書き Trailmaking	
	Finger tapping	(運動機能) 人差し指で迅速にボタンを押す運動スピードを図る検査。
	ペグボード差し Grooved pegboard	(同上) 板にペグを差すということで操る器用さを時間で評価する検査。
	Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency	(同上)
	Boston naming Test	(言語) 絵の名前の語彙(ありきたりのものから複雑なものへ)を引き出させる検査で、実行力のある機能を引き出すためのもの。
	Beery-buktenica developmental test of visual motor integration and a test of haptic matching	(手 目協調運動) 複雑な幾何学的な絵を写すテスト。
	Connor s continuous performance test	(持続型反応時間)
	Conner s teacher rating Scale and behavior child behavior checklist	(行動)

(g) データの解析方法

コホート	検査時期	検査項目	共変量 ⁴ (Covariates)	統計解析	資料
コホート 0 (予備調査)	生後 5-9 週	DDST-R	児の性 生下時体重 APGARスコア ⁵ 検査時年齢 母親年齢 妊娠中アルコール摂取・喫煙 医療歴 社会経済因子(部屋 当たりの家族数)	ロジステック(重)解析 (multiple logistic regression analysis.)	(21)
	66ヶ月	McCarthy Scales of children s abilities 等	生下時体重 母親年齢 児の性 医療歴(母・児) 妊娠中アルコール摂取・喫煙 社会経済因子(部屋 当たりの家族数) APGAR スコア	重回帰分析 (multiple liner regression analysis)	(20)
コホート 1 (本調査)	6.5ヶ月	DDST-R、 Fagan Test	児の性 生下時体重 出生の順番 懐妊年齢 医療歴(母・児) 妊娠中アルコール摂取・喫煙 育児者の知能 両親の教育歴 母乳保育歴	重回帰分析(multiple regression analysis) (ただし、連続変数 (continuous outcome) は multiple liner regression analysis、カテゴリー変数 (binary outcome) であるも のは logistic regression analysis)	(19)

⁴ 共変量：研究対象としている結果への影響が予測される変数。共変量は、研究の直接の関心事あるいは交絡因子変数や作用の修飾因子になり得る(「疫学辞典」(第3版))

⁵ 産後の児の生育力の測定

			家庭で使用される言語		
			家庭の収入		
19・27 ヶ月	BSID 等		生下時体重	重回帰分析 (multiple regression analysis) (ただし、連続変数 (continuous outcome) は multiple liner regression analysis、カテゴリー変数 (binary outcome) であるものは logistic regression analysis)。	(6)
			出生の順番		
			懐妊年齢		
			児の性		
			母乳保育歴		
			医療歴(母・児)		
			育児者の知能		
			両親の教育歴		
			妊娠中アルコール摂取・喫煙		
			家庭で使用される言語		
			家庭の収入		
			HOME(家庭環境評価)		
66 ヶ月	McCarthy Scale of Children's abilities-GSI 等		生下時体重		
			出生の順番		
			児の性		
			母乳保育歴		
			聴力		
			医療歴(母・児)		
			懐妊年齢		
			妊娠中アルコール摂取・喫煙		
			育児者の知能		
			家庭で使用される言語		
			Hollingshead 社会経済状態		
			HOME score		
9 歳	WISC fullscale IQ 等		児の性	Liner-regression analysis	(24)
			調査員		
			家族数 (family)		

			resource scale)		
			親の人数 (family status code)		
			HELPS(Henderson early learning process scale)		
			児の年齢		
			医療歴 (児)		
			母親年齢		
			HOME score		
			k-bit (kaufman brief intelligence test to determine caregiver intelligence)		
			聴力		
			児水銀濃度		

(h) 結果まとめ

➤ (予備調査)

● 生後後 5 ~ 109 週検査

DDST-R のスコアで異常 (abnormal) と異常が疑われる群 (questionable) をあわせた場合、胎児のメチル水銀曝露と発達との関連がみられた。

ただし、異常が疑われる群をあわせない一般的な方法をとった場合には、関連がなくなり、これらの結果は注意して検討されるべきである (Myers et al., 1995⁽²¹⁾)。

● 出生後 66 ヶ月検査

重回帰分析の結果、メチル水銀曝露と 4 つのエンドポイント (McCathy の全般的認知指数 (GCI)、知覚に関するサブスケール、PLS 総計、聞き取り) との負の関連がみられた。少数のはずれ値、もしくは大きな影響をもつ点 (サンプル) を除いて標準化した場合には、Audio comprehension を除いて、水銀の影響は、統計的に有意でなくなった (Myers et al., 1995⁽²⁰⁾)。

➤ (本調査)

● 出生後 6.5 ヶ月検査

DDST-R では、異常群が 3 名 (0.4%)、異常が疑わしい群が 11 名 (1.5%) と少なくいことから、分析不能と判断された。

Fagan infantest では、重回帰分析の結果、共変量を調整後には、妊娠中の母親毛髪水銀濃度と児の有害な神経発達に関する検査結果 (FTII) との関連がみられないことが確認された。

● 出生後 19 - 29 ヶ月検査

BSID スコアでは、19、29 ヶ月のいずれにおいても、水銀の影響は検出されなかった。

29 ヶ月の Bayley infant behavior Record において、activity level (男性のみ) が水銀曝露の増加に伴って減少した。このエンドポイントのみメチル水銀の胎児期曝露と相関がみられた (Davidson et al., 1995⁽⁶⁾)。

● 出生後 66 ヶ月検査

66 ヶ月において、有害な結果と出生前、出生後のメチル水銀曝露とは、関連がなかった。出生後のメチル水銀曝露が最高値の群でよい (beneficial) 結果を示しているものもあった。重回帰分析の結果もこの関連性は保たれていた (岡ほか 2004⁽²⁸⁾)。

● 出生後 9 歳検査

2 つのエンドポイント (男児での非利き手でのペグボード差し (時間: 秒) と CTRS の多動指数) のみが、出生後のメチル水銀曝露と関連があった。子供の発達に影響与える共変量がエンドポイントに適切に関連していた (Myers et al., 2003⁽²⁴⁾)。

ハイリスクグループに関する科学的知見

1. ハイリスクグループの議論を要請された背景

(1) 厚生労働省は「魚介類等に含まれる妊婦等を対象とした摂食に関する注意事項(薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾「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日公表：<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/06/s0603-3.html>)」の見直しの検討を予定している。そのため、食品安全委員会は、平成16年7月23日に厚生労働省から「魚介類等に含まれるメチル水銀」の食品健康影響評価を要請された。具体的には、メチル水銀の耐容摂取量の設定を依頼されるとともに、ハイリスクグループについても議論を要望された(平成16年7月23日付け厚生労働省発食安第0723001号)。

(2) これは、我が国の現行の水銀摂食の注意事項では「妊娠している方又はその可能性のある方」を対象者としているのに対して、「米国、英国、カナダ、豪州等における摂食の注意事項の対象者の範囲は必ずしも一致していない」ことから、ハイリスクグループについても議論を要望されたものである(平成16年7月23日付け厚生労働省発食安第0723001号)。

2. 現行の我が国の注意事項での対象者の考え方

厚生労働省は、平成15年6月3日に開催された薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品・毒性合同部会にて、「魚介類に含まれる水銀に関する安全性確保について」検討が行われ、「水銀を含有する魚介類等の摂食に関する注意事項」を同日付けで公表した。

その際、厚生労働省は、胎児が水銀曝露に対し感受性が高いことから、「妊娠している方又はその可能性のある方」を対象者とした。厚生労働省は、その対象者の考え方を、「平成15年6月3日に公表した「水銀を含有する魚介類等の摂食に関する注意事項」について(Q&A) 薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾」<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/06/tp0613-1.html>」に示している(参考1)。

3. 諸外国等における摂食注意の対象者とその考え方

(1) 魚介類に含まれるメチル水銀に関して、米国、英国、カナダ等で摂食に関する消費者向けの勧告が発表されている(薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾)。その対象者については、妊婦・妊娠の可能性のある方を含めることについては共通であるが、それ以外の対象者を含めるか否かについては、各国により異なっている(参考2)。

(2) その各国の対象者の考え方(根拠)は、以下のとおりである。

妊婦：各国で、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、胎児期曝露がもっとも感受性が高いとの科学的知見に基づき妊婦を対象としている。

妊娠の可能性のある方：英国では、妊娠前の曝露の影響に関する研究は報告されていないが、人体内のメチル水銀の半減期は約70日であるため、約1年で定常状態の濃度に達し、妊娠中の女性の血中濃度はそれに先立つ1年間におけるメチル水銀の曝露量によってきまる。そのため、1年以内に妊娠する可能性のある女性は影響を受けやすい集団であるとみなしている(薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾ P68, Morrisette et al., 2004⁽²⁾)。米国においても、同様の考え方を示している。(薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾ P36 質問2)

乳児：英国では、「イラク中毒事例にて、母乳を介したメチル水銀の曝露(事故直後の母親の血液水銀濃度：100~5,000 μg/L(推定))を受けた小児に運動機能の発達の遅れがみられたことが示唆された。また、限られたデータによれば、乳児以外の子供(children)には問題とはならないが、乳児(infants)の感受性が増大する可能性については無視できない」と記載している。しかし、「当該事例よりも低いレベルのメチル水銀の慢性曝露を受けた場合に小児に神経生理学的・神経発達に毒性影響を及ぼすとの根拠はないこと、動物実験から母乳を介しての曝露は胎児期曝露に比較して中枢神経系への影響はそれほど深刻でないこと、ならびに母親が第61回JECFA以前に設定された暫定的耐容週間摂取量(3.3 μg/kg体重/週)以下であれば、母乳を介して乳児が受けるメチル水銀の曝露量は、第61回JECFAで設定した暫定的耐容週間摂取量(1.6 μg/kg体重/週)以下となる」とし、乳児を対象とする記載はない(薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾ P68-70, Dellinger 2004⁽³⁾, Julshamn et al., 2004⁽⁴⁾, Keiding et al., 2003⁽⁵⁾, Lyketsos 2003⁽⁶⁾)。豪州・ニュージーランド食品基準では、魚由来の水銀は、母乳中には殆ど移行しないので、乳児へのリスクは非常に低いとしながらも、授乳中の母親は、妊婦に対する助言に従うことが望まれるとしている(薬事・食品衛生審議

会⁽¹⁾ P103)。米国、アイルランド、EUにおいても、明確な根拠は示されていないが、乳児の保護の観点から、授乳中の母親を摂食注意の対象者としている(薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾ P99-102, P103-146, P147-150)。

小児 (乳児以外): 英国では、「小児のメチル水銀の影響に関する研究は非常に少ない。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。」と記載している。また、「メチル水銀は、子供 (children) の場合も成人 (adults) と同様の効率で排出されること、セーシェル小児発達研究では、子供の神経系の発達に水銀に関連した如何なる有害影響も証明できなかったこと」を示している。しかし、「中枢神経系がなお、発達途上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。」として、16歳未満の子供 (children) を対象としている(薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾ P88、Lyketsos 2003⁽⁶⁾, Landrigan et al., 2003⁽⁷⁾, Lapham et al., 1995⁽⁸⁾)。一方、各国では、乳児以外の小児を摂食指導の対象者としているが、具体的な根拠は示されていない。

その他 (成人): 米国は、「大部分のヒトにとっては、魚介類を食することによる水銀のリスクは健康上の懸念とはならない(薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾ P38)」としている。

英国は、「2000年のPTWI (3.3 µg/kg体重/週) が一般国民の保護には不十分である。」と指摘する新しい情報はなかったことに注目し、このPTWIを非発達毒性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としている(薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾ P88、Myers et al., 1995⁽⁹⁾)。

アイルランド、豪州・NZにおいても、同様に、妊婦・妊娠の可能性のある方、授乳中の母親、子供以外の消費者を対象としている。豪州・NZについては、一般集団の健康を守るための耐容週間摂取量 (3.3 µg/kg 体重/週) と胎児を保護するための耐容週間摂取量 (1.6 µg/kg 体重/週) を設定していることから、比較的高濃度の水銀を含有するサメやカジキ類を摂食した場合に、その範囲内におさめるような指導を行っている(薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾ P99-150)。

小児の生後の発達過程には個人差があるが、小児期は年齢的に次ぎのように分類される(「医学大事典」より)。

新生児 (出生後4週間まで) 乳児期 (満1歳まで) 幼児期 (1~6歳) 学童前期 (6~10歳) 学童期 (6~12歳) 青少年期 (女子は8ないし10~18歳、男子は10ないしは12~20歳) 思春期 ((平均) 女子13歳、男子15歳)

4. 胎児及び小児に関する毒性に関する所見

- (1) JECFA においては、メチル水銀は、胎盤を介して胎児に運ばれ、胎児の血液と脳における水銀濃度は一般に出産時の母親より高いとし、一方、血液から母乳へのメチル水銀の輸送は、血液 - 脳間、血液 - 胎盤間の輸送より少ない。授乳による子の曝露は、胎内の曝露より低いとしている。(JECFA⁽¹⁰⁾)
- (2) スウェーデン人女性 119 人における母親血中水銀濃度と臍帯血水銀濃度の比較では、母親血中水銀濃度の中央値が 0.73 µg/L、臍帯血水銀濃度の中央値が 1.4 µg/Lと報告されている (ASK et al., 2002⁽¹¹⁾)。
- (3) 出生時の母体血と臍帯血の比較及び曝露臍帯血と出生後 3 ヶ月後の乳児血との比較を曝露 7 例(22~35 歳、平均 29.6 歳)について観察を行っている。妊娠中の母親の血液中的水銀濃度に比べ、臍帯血の赤血球中の水銀濃度は 1.4 倍高いものの、その後、乳児期間には、乳児の赤血球中の水銀濃度は減少し、出生後 3 ヶ月の乳児では、臍帯血の赤血球中の水銀濃度の 0.54 倍となった。Sakamoto らは、母乳を介したメチル水銀の運搬が少ないこと、及び乳児の成長が早い(約 1.9 倍)ことから、乳児期における減少が説明できるとしている (Sakamoto et al., 2002⁽¹²⁾、表 1)。

表 1 血液(赤血球)及び母乳中の水銀濃度

血液中(赤血球)水銀濃度			母乳中 水銀濃度	A / B	C / A
臍帯血	母親	乳 児 (出生後 3 ヶ月)			
(A)	(B)	(C)	(D)		
10.6 (13.0) (幾何平均)	7.1 (8.2)	5.8 (6.9)	0.21 (0.2)	1.4 (1.5)	0.54 (0.53)

(単位 : ng/g:ppb)

注 ; 括弧内の数値は、坂本参考人の講演資料 (30、32) より引用。

雌ラットを用いて、5ppmの濃度のメチル水銀を含む飼料を与え、血液中の濃度が定常状態になった後、交配させ、妊娠、授乳期も親ラットには同様の投与を行い、母獣、胎児、乳児、児のメチル水銀の各組織の蓄積の変動について検討した。その結果、児(胎児期から出産時まで)の脳中水銀濃度は、母獣に比べて約 1.5~2 倍の高い濃度にあるが、

乳児期になると、妊娠後期の脳中水銀濃度と比較して、約 10 分の 1 に急速に減少すること、また、肝臓、血中でもそれと同様の結果が得られたと報告している。(Pan et al., 2004⁽¹³⁾)

また、交配前から、妊娠期間及び出産から 16 日までの授乳期間に雌ラットに塩化メチル水銀 (0、0.5、6mg/L) を含んだ水を与え、出生時と離乳時 (出生後 21 日) の脳と血液の水銀濃度を測定した。出生時の水銀濃度と離乳時の水銀濃度を比較すると、低用量群では 0.48ppm と 0.045ppm、高用量群では 9.8ppm と 0.53ppm となり、離乳時の脳の水銀濃度は、出生児と比較して 1/10 ~ 1/20 に減少した。脳重量については、出生時から離乳時にかけて 5.5 倍の増加にとどまっており、この時期の水銀曝露が最小で、脳から水銀の絶対量が減少していることが示された。(Newland & Reire, 1999⁽¹⁴⁾)

(参考1)

「平成15年6月3日に公表した「水銀を含有する魚介類等の摂食に関する注意事項」について(Q & A) 薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾、
<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/06/tp0613-1.html>」(抜粋)

(1) 問5 今回の注意事項は、妊娠している方等のみを対象としているが、その他の人は問題がないのか？

(答) 水銀、特にメチル水銀は非常に高いレベルでは水俣病などが報告されていますが、今回の注意事項をまとめた際に試算されたようなレベルで懸念される健康影響は、一般成人等に対するものでなく、感受性が高い胎児に対するものです。このため、今回の注意事項は、妊娠している方等のみを対象に作成されたものです。妊娠している方等以外の子どもや成人の方は、現段階では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はないことから、注意事項の対象とはされていません。

(2) 問6 授乳中の母親についても、魚介類等の摂取に注意すべきか？

(答) 6月3日に開催された薬事・食品衛生審議会乳肉水産食品・毒性合同部会(以下、「合同部会」という。)での議論の結果、現在のところ、母乳に移行する水銀の量は母親の血液中の水銀の量に比べて少ないこと等から、水銀による健康リスクが特に高いのは妊娠中であり、授乳中のリスクは低いと考えられています。このため、授乳中の母親は、今回の注意の対象とはされていません。

参考 2 : 諸外国の摂食指導の状況 (薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾ より)

						根拠	備考
国名	妊婦・ 妊娠の可能性のある方	授乳中の母親 (乳児)	その他の小児	その他	の 記載		
(1)	米国 FDA/EPA	1) Woman who may became pregnant, 2) pregnant woman.	Nursing mothers	(parents of) young child	-	-	P33-37 Young child は、更に量を 減らすこと。
(2)	英国 COT	1) pregnant woman 2) women who are intending to become pregnant	-	Children under 16	-		P55
(3)	カナダ Health CANADA (FOOD INSPECTION AGENCY	Woman of Child-bearing age.	-	Young children	-	-	P93-97
(4)	アイルランド Food Safety Authority of Ireland	Woman of Childbearing age, pregnant	Breast feeding woman	Young Children	Consumers other than the above groups	-	P99-102
(5)	豪州・NZ 食品基準庁 Food Standard Australia New Zealand	Woman planning(considering) pregnancy、 pregnant	Breast feeding woman	Young Children	Consumers other than the above groups	-	P103-146
(6)	EU European Food Safety Authority	Women of childbearing age (in particular, those intending to become pregnant), Pregnant	Breast feeding women	Young children		-	P147-150

参考資料

資料 「魚介類等に含まれるメチル水銀について」

- 1) 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
- 2) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)サマリーレポート第61回
- 3) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)サマリーレポート WHO-Technical Report Series-922 (抜粋)
- 4) WHO環境保健クライテリア (EHC) 101
- 5) Storelli M.M., Giacomini S.R., Marcotrigiano G.O. Total Mercury and Methylmercury in Tuna Fish and Sharks from the South Adriatic Sea. *Ital. J. Food Sci.*, 2001,13(1),101-106
- 6) Berlin Maths. Handbook on the Toxicology of Metals,Chapter30 Mercury. Elsevier/North-Holland Biomedical Press,1979,519-521.
- 7) NRC CoTEoM. Toxicological Effects of Methylmercury. *Washington,DC: National Academy Press;* 2000.
- 8) ATSDR(US). TOXICOLOGICAL PROFILE FOR MERCURY. Available at: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.pdf>. Accessed Jan-7, 2004.
- 9) Kjellström T., Kennedy P., Wallis S., Mantell C. Physical and Mental Development of Children with Prenatal Exposure to Mercury from Fish. Stage 1:Preliminary Test at Age 4. *National Swedish Environmental Protection Board, Report 3080 Solna, Swedish* 1986.
- 10) Kjellström T., Kennedy P., Wallis S., et al. Physical and Mental Development of Children with Prenatal Exposure to Mercury from Fish. Stage2:Interviews and Psychological Tests at Age 6. *National Swedish Environmental Protection Board, Report 3642 Solna, Swedish* 1989.
- 11) Salonen J.T., Seppänen K., Nyyssönen K., Korpela H., Kauhanen J., Kantola M., Tuomilehto J., Esterbauer H., Tatzber F., Salonen R. Intake of Mercury From Fish, Lipid Peroxidation, and the Risk of Myocardial Infarction and Coronary Cardiovascular, and Any Death in Eastern Finnish men. *Circulation*,1995,91,645-655.
- 12) Salonen J.T., Seppänen K., Lakka T.A., Salonen R., Kaplan G.A. Mercury accumulation and accelerated progression of carotid atherosclerosis : a population-based prospective 4-year follow-up study in men in eastern Finland. *Atherosclerosis*, 2000, 148, 265-273.
- 13) Virtanen Jyrki K., Voutilainen S., Rissanen T.H., Mursu J., Tuomainen T., et al. Mercury, Fish Oils, and Risk of Acute Coronary Events and Cardiovascular Disease, Coronary Heart Disease, and All-Cause Mortality in Men in Eastern Finland. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, January 2005, 228-233.
- 14) Guallar E., Sanz-Gallardo M.I., van't Veer P., Bode P., Aro A., Gomez-Aracena J., Kark J.D., Riemersma R.A., Martin-Moreno J.M., Kok F.J. Mercury, Fish Oils, and the Risk of Myocardial Infarction. *The New England Journal of Medicine*,2002, Nov 28,347(22),1747-1754.
- 15) Yoshizawa K., Rimm E.B., Morris J.S., Spate V.L., Hsieh C., Spiegelman, D., Stampfer M.J., Willett W.C.(Department of Nutrition, Harvard School of Public

- Health, Boston, USA.) Mercury and the Risk of Coronary Heart Disease in Men. *The New England Journal of Medicine*, 2002, Nov 28, 347(22), 1755-60.
- 16) Daniels Julie L., Longnecker Matthew P., Rowland Andrew S., et al. Fish Intake During Pregnancy and Early Cognitive Development of Offspring. *Epidemiology*, 2004, 15(4), 394-402.
- 17) 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品・毒性合同部会配付資料（平成 15 年 6 月 3 日開催）
- 18) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)サマリーレポート 第 16 回
- 19) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)サマリーレポート 第 22 回
- 20) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)サマリーレポート 第 33 回
- 21) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)サマリーレポート 第 53 回
- 22) EPA(U.S. Environmental Protection Agency).2000.Methylmercury(MeHg) CASRN22967-92-6.U.S. Environmental Protection Agency IRIS Subsatnce file.
Available at:<http://www.epa.gov/iris/subst/0073.htm> : Last updated:9 Jul 2004
- 23) Budtz-Jørgensen E., Grandjean P., Keiding N., White R.F., Weihe P. Benchmark dose calculations of methylmercury-associated neurobehavioural deficits. *Toxicology Letters*, 112-113, 2000, 193-199.
- 24) Grandjean P., Weihe P., White R.F., et al. Cognitive Deficit in 7-Year-Old Children with Prenatal Exposure to Methylmercury. *Neurotoxicology Teratol*, 1997, 19(6), 417-428.
- 25) Miettinen J.K., Rahola T., Hattula T., Rissanen K., Tillander M. Elimination of ²⁰³Hg-Methylmercury in Man. *Annals of Clinical Resarch*, 1971, 3, 116-122.
- 26) Sherlock J., Hislop J., Newton D., Topping G., Whittle K. Elevation of Mercury in Human Blood from Controlled Chronic Ingestion of Methylmercury in Fish. *Humann Toxicol.*, 1984, 3, 117-131.
- 27) Al-Shahristani H., Shihab K.M. Variation of Biological Half-Life of Methylmercury in Man. *Archives of Environmental Health*, 1974, 28, June, 342-344.
- 28) Yasutake A., Matsumoto M., Yamaguchi M., Hachiya, N. Current Hair Mercury Levels in Japanese for Estimation of Methylmercury Exposure. *Journal of Health Science*, 2004, 50(2), 120-125
- 29) Ask K., Åkesson A., Berglund, M., Vahter M. Inorganic Mercury and Methylmercury in Placentas of Swedish Women. *Environmental Health Perspectives*, 2002, 110(5), May, 523-526.

別添 1

- 1) 村田勝敬・嶽石美和子・岩田豊人.フェロー諸島における出生コホート研究. 環境科学会誌, 2004, 17(3), 169-180
- 2) Grandjean P., Weihe P., Jørgensen P.J., Clarkson T., Cernichiari E., Viderø T. Impact of Maternal Seafood Diet on Fetal Exposure to Mercury, Selenium, and lead. *Archives of Environmental Health*, 1992, 47(3), 185-195.
- 3) NIEHS(National Institute of Environmental Health Sciences).1998. Scientific Issues Relevant to Assessment of Health Effects from Exposure to Methylmercury. Workshop

organized by Committee on Environmental and Natural Resources (CENR), Office of Science and Technology Policy (OSTP), The White House. November 18-20, 1998, Raleigh, NC. (抜粋)

- 4) Grandjean P., Weihe P. Neurobehavioral Effects of Intrauterine Mercury Exposure: Potential Sources of Bias. *Environmental Research*.1993,61(1),176-183.
- 5) Julshamn K., Andersen A., Ringdal O., Mørkøre J.. Trace Elements Intake in the Faroe Islands. I. Element Levels in Edible parts of Pilot Whales (*Globicephalus Meleanus*).*The Science of Total Environment*,1987,65,53-62.
- 6) Weihe P., Grandjean P. Sources and magnitude of mercury exposure in the Faroe Islands ; overall design of the cohort study. In Proceedings of the International Symposium on “Assessment of Environmental Pollution and Health Effects from Methylmercury” , National Institute for Minamata Disease (Minamata),1994, 112-126.
- 7) Grandjean P., Weihe P., White R.F., et al. Cognitive Deficit in 7-Year-Old Children with Prenatal Exposure to Methylmercury. *Neurotoxicology Teratol*,1997,19(6), 417-428.
- 8) Grandjean P., Weihe P., White R.F., Debes F. Cognitive Performance of Children Prenatally Exposed to “safe” Levels of Methylmercury. *Environmental Research*, 1998,77(2),165-172.
- 9) Grandjean P., Weihe P., Burse V.W., et al. Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants. *Neurotoxicology and Teratology*,2001,23(4),305-317.
- 10) Sørensen N., Murata K., Budtz-Jørgensen E., Weihe P., Grandjean P.. Prenatal Methylmercury Exposure as a Cardiovascular Risk Factor at Seven Years of Age. *Epidemiology Resources*,1999,10(4),370-375.
- 11) Grandjean P., Murata K., Budtz-Jørgensen E., Weihe P.. Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity:14-year follow-up of a faroese birth cohort. *The Journal of Pediatrics*,2004,144(2),169-176.
- 12) Murata K., Weihe P., Budtz-Jørgensen E., Jørgensen P.J., Grandjean P. Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14-year-old children exposed to methylmercury. *The Journal of Pediatrics*,2004,144(2),177-183.
- 13) Grandjean P., Jørgensen P.J., Weihe P. Human Milk as a Source of Methylmercury Exposure in Infants. *Environmental Health Perspectives*,1994 Jan,102(1),74-7.
- 14) Myers G.J., Davidson P.W., Cox C., et al. Summary of the Seychelles child Development Study on the Relationship of Fetal Methylmercury Exposure to Neurodevelopment. *Neurotoxicology*.1995,16(4),711-716.
- 15) Grandjean P., White R.F., Debes F., Weihe P., Letz R. NES2 continuous performance test results obtained by methylmercury-exposed children at ages 7 and 14 years. In:Abstract Book on 8th International symposium;Neurobehavioral Methods and Effects in Occupational and Environmental Health. Brescia,Italy June 23-26 2002. Institute of Occupational Health and Industrial Hygiene, University of Brescia, 136.
- 16) NRC CotTEoM. *Toxicological Effects of Methylmercury*. Washington,DC: National Academy Press; 2000.
- 17) Budtz-Jørgensen E., Keiding N., Grandjean P., Weihe P. Estimation of health effects

of prenatal methylmercury exposure using structural equation models. *Environmental Health*, 2002, 1.

- 18) Murata K., Weihe P., Araki S., Budtz-Jørgensen E., Grandjean P. Evoked Potentials in Faroese Children Prenatally Exposed to Methylmercury. *Neurotoxicology Teratology*, 1999, 21(4), 471-472.
- 19) 村田 勝敬・嶽石 美和子 胎児性メチル水銀曝露による小児神経発達影響 - Faroe研究を中心に - 日衛誌(Jpn.J.Hyg.), 2002, 57(3), 564-570.

別添 2

- 1) Axtell C.D., Myers G.J., Davidson P.W., et al. Semiparametric Modeling of Age at Achieving Developmental Milestones After Prenatal Exposure to Methylmercury in the Seychelles Child Development Study. *Environmental Health Perspectives*, 1998, 106(9), 559-563.
- 2) Axtell C.D., Cox C., Myers G.J., et al. Association between Methylmercury Exposure from Fish Consumption and Child Development at Five and a Half Years of Age in the Seychelles Child Development Study: An Evaluation of Nonlinear Relationships. *Environmental Research*, 2000, Section A 84(2), 71-80.
- 3) Cernichiari E, Toribara T.Y., Liang L., et al. The Biological Monitoring of Mercury in the Seychelles Study. *NeuroToxicology*. 1995, 16(4):613-628.
- 4) Clarkson T., Cox C., Davidson P.W., Myers G.J. Mercury in fish. *Science*. 1998, 279(5350), 461.
- 5) Crump K.S., Van Landingham C., Shamlaye C., et al. Benchmark Concentrations for Methylmercury Obtained from the Seychelles Child Development Study. *Environmental Health Perspectives*, 2000, 108(3), 257-263.
- 6) Davidson P.W., Myers G.J., Cox C., et al. Longitudinal Neurodevelopmental Study of Seychellois Children Following *In Utero* Exposure to Methylmercury from Maternal Fish Ingestion: Outcomes at 19 and 29 Months. *NeuroToxicology*, 1995, 16(4), 677-688.
- 7) Davidson P.W., Myers G.J., Cox C., et al. Neurodevelopmental Test Selection, Administration, and Performance in the Main Seychelles Child Development Study. *NeuroToxicology*, 1995, 16(4), 665-676.
- 8) Davidson P.W., Myers G.J., Cox C., et al. Effects of Prenatal and Postnatal Methylmercury Exposure From Fish Consumption on Neurodevelopment: Outcomes at 66 Months of Age in the Seychelles Child Development Study. *Jama*, 1998, 280(8):701-707.
- 9) Davidson P.W., Myer G.J., Shamlaye C., et al. Association Between Prenatal Exposure to Methylmercury and Developmental Outcomes in Seychellois Children: Effect Modification by Social and Environmental Factors. *NeuroToxicology*, 1999, 20(5), 833-841.
- 10) Davidson P.W., Palumbo D., Myers G.J., et al. Neurodevelopmental Outcomes of Seychellois Children from the Pilot Cohort at 108 Months Following Prenatal Exposure to Methylmercury from a Maternal Fish Diet. *Environmental Research*, 2000, Section A 84(1), 1-11.
- 11) Davidson P.W., Kost J., Myers G.J., Cox C., Clarkson T.W., Shamlaye C.F. Methylmercury and Neurodevelopment: Reanalysis of the Seychelles Child Development Study Outcomes at 66 Months of Age. *JAMA*, 2001, 285(10), 1291-1293.

- 12) Huang L-S., Cox C., Wilding G.E., et al. Using measurement error models to assess effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure in the Seychelles Child Development Study. *Environmental Research*,2003,93(2),115-122.
- 13) Keiding N., Budtz-Jørgensen E., Grandjean P. Prenatal methylmercury exposure in the Seychelles. *The Lancet*,2003,362(9384),664-665.
- 14) Landrigan P.J., Goldman L. Prenatal methylmercury exposure in the Seychelles. *The Lancet*,2003,362(9384),664-665.
- 15) Lapham L.W., Cernichiari E., Cox C., et al. An Analysis of Autopsy Brain Tissue From Infants Prenatally Exposed to Methymercury. *NeuroToxicology*,1995,16(4),689-704.
- 16) Lyketsos C.G. Should pregnant women avoid eating fish? Lessons from the Seychelles. *The Lancet*,2003,361(9370),1667-1668.
- 17) Marsh D.O., Clarkson T.W., Myers G.J., et al. The Seychelles Study of Fetal Methylmercury Exposure and Child Development:Introduction. *NeuroToxicology*,1995,16(4):583-596.
- 18) Matthews A.D. Mercury Content of Commercially Important Fish of the Seychelles, and Hair Mercury Levels of a Selected Part of the Population. *Environmental Ressarch*,1983,30(2),305-312.
- 19) Myers G.J., Marsh D.O., Davidson P.W., et al. Main Neurodevelopmental Study of Seychellois Children Following *in utero* Exposure to Methylmercury from a Maternal Fish Diet: Outcome at Six Months. *NeuroToxicology*,1995,16(4),653-664.
- 20) Myers G.J., Davidson P.W., Cox C., et al. Neurodevelopmental Outcomes of Seychellois Children Sixty-Six Months after *in utero* Exposure to Methylmercury from a Maternal Fish Diet: Pilot Study. *NeuroToxicology*,1995,16(4),639-652.
- 21) Myers G.J., Marsh D.O., Cox C., et al. A Pilot Neurodevelopmental Study of Seychellois Children Following *in utero* Exposure to Methylmercury From a Maternal Fish diet. *NeuroToxicology*,1995,16(4),629-638.
- 22) Myers G.J., Davidson P.W., Shamlaye C.F., et al. Effects of Prenatal Methylmercury Exposure From a High Fish Diet on Developmental Milestones in the Seychelles Child Development Study. *NeuroToxicology*,1997,18(3),819-829.
- 23) Myers G.J., Davidson P.W., Palumbo D., et al. Secondary Analysis from the Seychelles Child Development Study: The Child Behavior Checklist. *Environmental Research*,2000,Section A 84(1),12-19.
- 24) Myers G.J., Davidson P.W., Cox C., et al. Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *The Lance*,2003,361(9370),1686-1692.
- 25) Palumbo D.R., Cox C., Davidson P.W., et al. Association between Prenatal Exposure to Methylmercury and Cognitive Functioning in Seychellois children: A Reanalysis of the McCarthy Scales of Children's Ability from the Main Cohort Study. *Environmental Research*,2000,84(2),81-88.
- 26) Shamlaye C.F., Marsh D.O., Myers G.J., et al. The Seychelles Child Development Study on Neurodevelopmental Outcomes In Children Following *in utero* Exposure to Methylmercury from a Maternal Fish Diet: Background and Demographics. *NeuroToxicology*,199516(4)597-612.

- 27) Weihe P. Prenatal methylmercury exposure in the Seychelles. *The Lancet*,2003, 362(9384),666-667.
- 28) 岡知子・仲井邦彦・亀尾聡美・佐藤洋 セイシェル共和国における水銀と健康の問題
環境科学会誌,2004,17(3),163-168
- 29) Marsh D.O., Clarkson T.W., Cox C., Myers G.J., Amin-Zaki L., Al-Tikriti S. Fetal Methylmercury Poisoning. Relationship Between Concentration in Single Strands of Maternal Hair and Child Effects. *Archives of Neurology*,1987,44,1017-1022.
- 30) Cox C., Clarkson T.W., Marsh D.O., Amin-Zaki L., Tikriti S.,Myers G.G. Dose-Response Analysis of Infants Prenatally Exposed to Methyl Mercury: An Application of a Single Compartment Model to Single-Strand Hair Analysis. *Environmental Research*,1989,49,318-332
- 31) Robinson Jan., Shroff J. Observations on the levels of total mercury (Hg)and selenium (Se) in species common to the artisanal fisheries of Seychelles. *Seychelles Medical and Dental Journal(SMDJ)*,2004 Special Issue, 7(1)November.
- 32) 医学のあゆみ vol.212 No.4 2005.1.22. 241-263

別添 3

- 1) 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品・毒性合同部会配付資料(平成15年6月3日開催)
- 2) Morrissette J.,Takser L.,St-Amour G.,Smargiassi A.,Lafond J.,Mergler D. Temporal variation of blood and hair mercury levels in pregnancy in relation to fish consumption history in a population living along the St. Lawrence River. *Environmental Research*,2004,95,363- 374.
- 3) Dellinger J.A. Exposure assessment and initial intervention regarding fish consumption of tribal members of the Upper Great Lakes Region in the United States. *Environmental Research*,2004,95,325- 340.
- 4) Julshamn K., Andersen A., Ringdal O., Mørkøre J.. Trace Elements Intake in the Faroe Islands. I. Element Levels in Edible parts of Pilot Whales (*Globicephalus Meleanus*).*The Science of Total Environment*,1987,65,53-62.
- 5) Keiding N., Budtz-Jørgensen E., Grandjean P. Prenatal methylmercury exposure in the Seychelles. *The Lancet*,2003,362(9384),664-665.
- 6) Lyketsos C.G. Should pregnant women avoid eating fish? Lessons from the Seychelles. *The Lancet*,2003,361(9370),1667-1668.
- 7) Landrigan P.J., Goldman L. Prenatal methylmercury exposure in the Seychelles. *The Lancet*,2003,362(9384),664-665.
- 8) Lapham LW, Cernichiari E, Cox C, et al. - An analysis of autopsy brain tissue from infants prenatally exposed to methylmercury. *Neurotoxicology*. 1995;16(4):689-704.
- 9) Myers G.J., Davidson P.W., Cox C., et al. Summary of the Seychelles child development study on the relationship of fetal methylmercury exposure to neurodevelopment. *Neurotoxicology*,1995,16(4),711-716.
- 10) WHO FOOD ADDITIVES SERIES:52 Safety evaluation of certain food additives and contaminants (抜粋)

- 11) Ask K., Åkesson A., Berglund, M., Vahter M. Inorganic Mercury and Methylmercury in Placentas of Swedish Women. *Environmental Health Perspectives*, 2002, 110(5), May, 523-526.
- 12) Sakamoto M., Kubota M., Matsumoto S., Nakano A., Akagi H. Declining risk of methylmercury exposure to infants during lactation. *Environmental Research*, 2002, 90, 185-189.
- 13) Pan H.S., Sakamoto M., Oliveira R.B., et al. Changes in methylmercury accumulation in the brain of rat offspring throughout gestation and during suckling. *Toxicol. And Environ. Chem.*, 2004, 86, 163-70.
- 14) Newland M.C., Reile, P.A. Blood and Brain Mercury Levels after Chronic Gestational Exposure to Methylmercury in Rats. *Toxicological Sciences*, 1999, 50, 106-116.