

- 8) Lai, T. J. et al. : Effect of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls on cognitive development in children : a longitudinal study in Taiwan. *Br. J. Psychiat.*, **40** : s49-s52, 2001.
- 9) 網野武博 : Bayley 式乳幼児発達検査. 乳幼児発育評価マニュアル(小林 登・他編). 文光堂, 1993, pp.121-135.
- 10) Bayley, N. : Bayley Scales of Infant Development 2nd ed. The Psychological Corporation, San Antonio, 1993.
- 11) Black, M. M. and Matula, K. : Essentials of Bayley Scales of Infant Development-II assessment. John Wiley and Sons, New York, 2000.
- 12) 穂山富太郎・他 : 新生児行動と精神運動発達—0歳から5歳まで. 長崎大学医療技術短期大学部紀要, **4** : 19-27, 1990.
- 13) 生澤雅夫 : 新版 K 式発達検査法. ナカニシヤ出版, 1985.
- 14) 高 健, 郷間英世 : 中国版 K 式発達検査の標準化に関する研究(第1報)—1歳~3歳児の検査項目の適切性と難易度の検討. 民族衛生, **69** : 112-131, 2003.
- 15) Nakai, K. and Satoh, H. : Developmental neurotoxicity following prenatal exposures to methylmercury and PCBs in humans from epidemiological studies. *Tohoku J. Exp. Med.*, **196** : 89-98, 2002.
- 16) Nakai, K. et al. : The Tohoku study of child development : A cohort study of effects of perinatal exposures to methylmercury and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children. *Tohoku J. Exp. Med.*, **202** : 227-237, 2004.

## 特 集

水銀と健康問題  
—過去と現在—

佐藤 洋\*・岡 知子\*・亀尾 聡美\*・仲井 邦彦\*

## 摘 要

水銀は常温・常圧で液体である唯一の金属元素で、金属そのものまた各種の無機・有機水銀化合物として利用されてきた。毒性はそれぞれ異なるが、中でもメチル水銀はとりわけ強い中枢神経毒性を有し、水俣やイラク等世界各地で多数の中毒患者を発生させた。ことに妊娠中に母親がメチル水銀に曝露されると、母に影響の無い濃度であっても出生後の児の発育・発達に影響が及ぶこと知られている。

水銀はごく低濃度であるが自然界に存在し微生物の作用でメチル水銀が生成され、さらに食物連鎖により人が食べる大型の肉食魚や歯鯨等海棲哺乳類に蓄積する。したがって、魚介類等を多食する人集団で胎児期メチル水銀曝露の生後の影響が懸念されていくつかの研究が行われている。しかし、影響の有無について異なった結果が得られている。

若い人々が魚を食べなくなったとは言われつつも、やはり日本人は魚を食べている集団であることは間違いない。その意味で、日本でもメチル水銀の曝露量とその影響の調査が必要である。本特集では、現在問題視されている魚介類摂取によるメチル水銀の胎児期曝露とその生後の影響の可能性について理解いただくため、水銀問題を主に健康の観点から取り上げた。

キーワード：水銀，メチル水銀，生物濃縮，胎児期曝露，発達への影響，健康影響

## 過去—水銀とその化合物とそれらの健康影響

## 1. 水銀とその化合物

水銀 (Mercury, 元素記号 Hg, 原子番号 80, 原子量 200.61) は常温・常圧で液体である唯一の金属元素で、亜鉛やカドミウムと同じく12族に属する。沸点は356.7℃, 融点は-38.88℃であり、常温でも蒸発し水銀蒸気 (Hg<sup>0</sup>) となる。水銀は他の金属と容易にアマルガム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使われてきた。現在我が国では利用されていないが、電気分解による苛性ソーダの生産にも触媒として使われることもある。各種の水銀化合物は農薬や防カビ剤等様々な薬品として利用されてきた<sup>1)</sup>。

水銀化合物の化学形態としては、無機水銀化合物と水銀原子が有機分子中の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<sup>2~4)</sup>。しかし、1価の無機水銀化合物は、容易に単体の水銀と2価の無機水銀になると考えられており、短鎖アルキル水銀以外の有機水銀化合物も生体内や環境中で容易に分解し、代謝や動態は無機水銀と同様だと考えられている<sup>4)</sup>。

## 2. 水銀の健康影響

中毒学の立場から考えると、金属水銀の蒸気、2価の無機水銀、および短鎖アルキル水銀の毒性が人などの高等生物にとって重要な問題と考えられる。この3種の水銀 (化合物) は、それぞれ独特の毒性を示す<sup>4)</sup>。

本特集でも、金採掘・精錬に伴う曝露について述べているが金属水銀の場合、問題となるのは発生する蒸気の吸入である。高濃度の蒸気の吸入では、曝

2004年3月27日受理

\* 東北大学医学系研究科環境保健医学, 〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町2-1

露後数時間で化学的肺臓炎と呼ばれる肺間質の炎症をおこし、呼吸困難におちいる。その後腎不全（後述）もおこすことがある<sup>9)</sup>。それより低い濃度のくり返し曝露では、著明な振戦（身体の一部に不随意的に出現する律動的振動、典型的水銀中毒では手指の振戦が見られる）を伴う神経・心理学的症状を示す。特に短気になりすぐに怒る様子は、“mad as a hatter”と言う英語の表現があるくらい有名で、「不思議の国のアリス」にも mad hatter として登場する<sup>9)</sup>。それは、フェルトの帽子を製造する時に水銀化合物に浸漬した材料を成形して加熱するのであるが、その時水銀蒸気が発生するからである。さらに低濃度の曝露では、上記のような典型的な症状は出現しないが、機器を使って検出できるような細かい振戦や尿細管上皮のごく軽度の傷害を示すような低分子蛋白尿が出現するとの報告がある<sup>3,7)</sup>。

無機水銀化合物（塩）の場合は、その溶液を誤ってあるいは自殺を企図して飲んだ場合に中毒が起きる。濃度が高いと口腔内や食道等が腐食され、ショック状態になることもある。消化管での吸収率は高くないが、充分量が吸収されれば腎不全が起きる<sup>2)</sup>。この腎不全は尿細管の壊死によるもので回復することもある。前述の高濃度の水銀蒸気曝露後におきる腎不全も、体内で蒸気 (Hg<sup>0</sup>) からイオン化した水銀 (Hg<sup>++</sup>) によっておきると考えられている<sup>9)</sup>。

### 3. 水俣病とイラクのメチル水銀中毒禍

有機水銀化合物の中でもメチル水銀はとりわけ強い中枢神経毒性を有し、我が国の水俣やイラク等世界各地で多数の中毒患者を発生させたことで知られている。我が国の公害のひとつで多数の犠牲者を出した水俣病は、これまで発生した水銀の健康影響の中でもっとも悲惨な事件のひとつである。原因となったメチル水銀化合物は、触媒として水銀を使用していたアセトアルデヒド製造過程で生じた副生成

物が工場排水と混じって流出した。それが水俣湾を汚染し、生態系の食物連鎖を通じて魚介類の体内で生物濃縮・蓄積され、その魚を食する事によって住民が曝露されたのであった<sup>9)</sup>。

イラクでは水俣の場合と異なり、カビの発生を防ぐためにメチル水銀で処理された種播き用小麦を食べてしまったことによって、メチル水銀中毒が発生した。患者数は水俣病の犠牲者を上回る六千名以上と言われている<sup>9)</sup>。

メチル水銀は消化管から高率に吸収され、血液脳関門を通過して中枢神経系に侵入する。曝露が継続し中枢神経系組織内の濃度がある程度まで上昇すると神経細胞の脱落（「死」）をおこし、そのために種々の神経症状が発生すると考えられている（このような濃度を「臨界濃度」と言う）。成人における典型的なメチル水銀中毒は、知覚障害、運動失調、求心性視野狭窄を3主徴とする Hunter-Russell 症候群と称される<sup>10)</sup>。水俣病では、これらの主要症状の他にも様々な神経症状が認められ、曝露量の違いによる症状の差異もある。例えば、中毒の初期や軽度の例では、四肢末端・舌や口唇周囲の錯感覚をとまなう知覚障害が認められた<sup>11)</sup>。

妊娠中に母親がメチル水銀に曝露されると、出生後の児の発育・発達に影響が及ぶことが水俣病で明らかになった<sup>12)</sup>。メチル水銀は血液脳関門ばかりでなく、さらに胎盤関門も通過して発育・発達の途中の胎児の中枢神経系に作用するが、その影響は成人のそれと比べ遙かに重篤になる。母体には明らかな症状を呈するほどに到らない曝露量で、児には重篤な症状を引き起こした胎児性水俣病が発生した。その理由はいくつか考えられるが、胎児期の曝露は神経細胞の遊走（細胞が組織の中で移動することを言うが、ここでは発達中の胎児脳で神経細胞が表面に向かって移動し層状構造を構築することを意味している）に影響し、中枢神経系組織の構築そのものに影響を与えることも一つであろう<sup>13)</sup>。胎児性水俣病

表-1 水銀とその化合物

金属水銀 (metallic mercury) (単体の水銀, 水銀蒸気) (elemental mercury, mercury vapor)	Hg <sup>0</sup>
無機水銀化合物 (inorganic mercury compounds)	1価 mercurous mercury; Hg <sup>+</sup> 2価 mercuric mercury; Hg <sup>++</sup>
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 他

の臨床像は成人の場合とは異なり、中枢神経系全般が障害されたことを示す非特異的な脳性麻痺症状（失調性運動障害や様々な精神障害や小脳症状も含む）で、出生後の発育・発達に伴い明らかとなる<sup>12)</sup>。イラクにおいても胎児期曝露の患者がおり、この時の調査結果がその後のリスク評価に用いられている（本特集にて後述）。

## 現在—水銀への曝露

### 4. 一般集団の水銀への曝露

水俣病のような公害やイラクのメチル水銀中毒禍は、現在では過去の話となってしまったが、世界の各地では水銀に曝露されている人々が皆無になっただけではない。それは、水銀がごく低濃度ながら岩石圏ばかりでなく大気圏や水圏等自然界に存在し、主に微生物の作用でメチル水銀が生成するからである（図—1）。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鯨等海棲哺乳類に蓄積する。したがって、これらの魚介類等を多食する人はメチル水銀曝露量も大きいと考えられている。なお、化石燃料の燃焼も、大気圏への水銀の負荷を高めていると考えられており、その影響を考慮する必要もある。

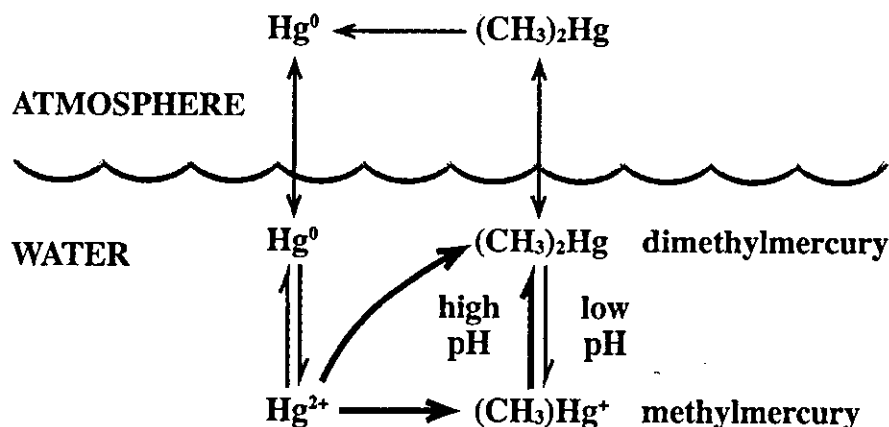
さて、前述のイラクのメチル水銀禍の調査結果によるリスク評価で、WHO<sup>14)</sup>は「妊娠中の母親の毛髪水銀値が10-20 ppmで胎児に及ぶ影響のリスクが5%である」とした。しかし、イラクの事例では発症レベル付近の毛髪水銀濃度をもつ母親とその児のペア数が少なかったため、閾値や最大無作用量の

推定を行う上で十分な精度を得られていないと考えられている。その一方で、様々な魚多食集団でメチル水銀曝露量の調査の結果、10-20 ppmをこえる人々の存在が示された。そこで、実際に胎児期曝露の影響が見られるか、調査が行われるようになった（本特集にて後述）。

ところで、なぜ母親の毛髪中水銀値が指標になっているのか？その理由は次のように考えられる。まず、メチル水銀はケラチンの豊富な毛髪中に取り込まれやすく、いったん毛髪に取り込まれるとその後の移動はないと考えられるからである。そうすると、毛髪の生え際に近いところは現在の曝露を示すことになるが、それだけでなく生え際から先端になるに従ってより過去の曝露を示すことにもなる。その結果、毛髪をセグメント状に切ってそれぞれの部分の水銀濃度を測定すると、曝露の歴史がわかることになる。もし、ひと月に1 cm毛髪が伸びるとすると、20 cmもあれば1年以上過去の曝露からほぼ現在の曝露までが推定できることになり、妊娠期間を十分にカバー可能である。したがって出産後に採取しても胎児期の曝露が推定出来るので、毛髪水銀濃度はこのような調査には適している。

実際には、血液中水銀濃度と毛髪中水銀濃度の比の変動、髪伸長速度の個人差や民族差、パーマネントをはじめとする毛髪の美容上の処理で水銀濃度が低下してしまう可能性など、様々な変動要因がある。そこで、妊娠中の母体血や出産時の臍胎血の方がより正確な曝露の指標になるとの議論もあるが、母体血や臍胎血の採取は困難である場合が多い。

人々が曝露されるのはメチル水銀だけではない<sup>15)</sup>。歯科用アマルガムは、我が国ではあまり使わ



Heavy arrows: biomethylation processes

図—1 環境中での水銀の動態

れてはいないようではあるが、しかし、アメリカ合衆国や北欧ではまだ齶歯治療で利用されている。その歯科用アマルガムの表面から水銀蒸気が発生することは容易に想像されるが、チューインガムを噛んだり歯ブラシで磨くと発生量が著増することが知られるようになった<sup>16)</sup>。

我が国ではあまり話題にならなかったが、数年前アメリカ合衆国ではワクチン用注射液のチメロサルが取り除かれることになった。チメロサルは、水銀を含む薬品で主に消毒・防腐を目的にほとんどのワクチン用注射液に含有されていた。チメロサルが分解することによって分子構造の一部であったエチル水銀が生ずる<sup>17)</sup>。このエチル水銀は、メチル水銀の毒性と類似していると考えられ、さらに自閉症と関連づける見方もあり、そのためにアメリカ合衆国ではチメロサルの使用を取り止めたのである。

#### 5. 胎児期メチル水銀曝露の生後の影響に関するコホート研究

胎児性水俣病やイラクの胎児期曝露の研究結果を受けて、1980年代から、魚介類を多食する人口集団で、胎児期水銀曝露の影響についていくつかの疫学的研究がなされてきた。その代表例が、フェロー諸島前向き研究 (Faroe Islands Prospective Study: FIPS) とセイシェル小児発達研究 (Seychelles Child Development Study: SCDS) の二つである (図-2)。この二つの研究については、本特集の別稿で詳しく紹介しているが、対象集団の規模、曝露量、および児の神経行動学的検査を主として観察し

ていると言う点で比較的類似していると考えられるにも関わらず、メチル水銀の影響の有無となると異なった結果が得られている。この理由としては異なる曝露源、対象集団の民族的背景の違い、言語の違い、曝露濃度の微細な違い等が考えられているが、最終的な解決を得ていない<sup>17,18)</sup>。

この外にも、カナダ、ニュージーランド、マデイラ諸島、アマゾン川流域での調査等いくつかの調査があるが、前向きコホートであると言う意味では、現在のところ上記の二つの研究の意義が大きいと考えられる。

#### 6. おわりに：魚食の制限を巡る混乱

我が国の厚生労働省は2003年6月に歯鯨類を含むいくつかの魚種の妊婦の摂食制限の注意喚起を行った。そのために摂食制限魚種のひとつの「キンメダイ」が売れなくなって漁師が困ったとの報道もあった。妊婦等に対する摂食制限は我が国の政府だけでなく、アメリカ合衆国、英国、ニュージーランド等各国の政府も出している (表-2)。

制限魚種が異なるのは各国の事情もあるであろうが、根拠とするメチル水銀の耐用摂取量もそれぞれである。アメリカ合衆国では政府機関によって異なっていたりする。国際機関のJoint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JEFCA)も、2003年6月に新たな耐用週間摂取量を提案した<sup>19)</sup>。このような混乱は、魚を食している人々やあるいは水産業に従事している者にとっては、好ましいものではない。しかし、これまでの研究結果が一致して

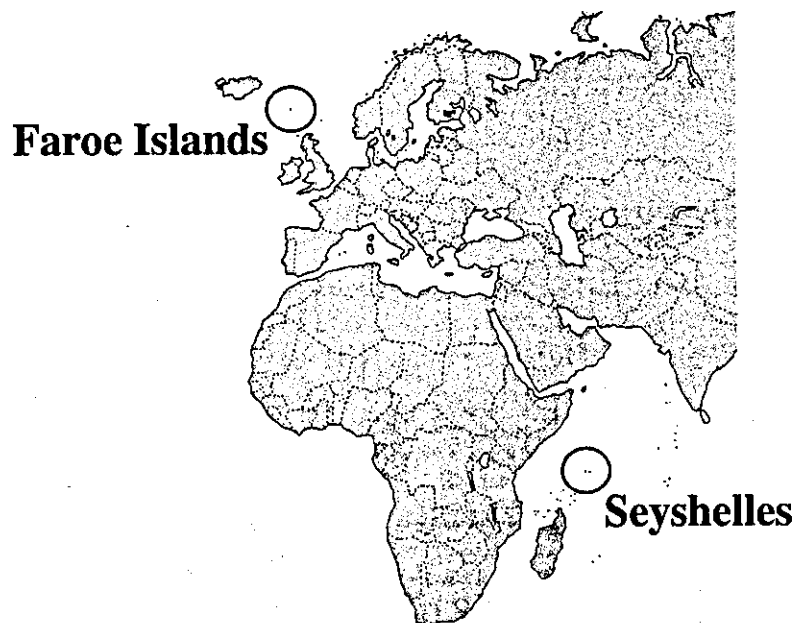


図-2 フェロー諸島とセイシェル共和国

表-2 各国での食事指導の比較

	米国	英国	カナダ	オーストラリア/ ニュージーランド	ノルウェー
機関	FDA	Food Standard Agency	Health Canada	ANZFA (Australia New Zealand Food Standards)	SNT (食品衛生監視局)
実施日	2001年1月	2002年5月 2003年2月	2002年5月	2001年1月	2003年5月
魚種	サメ, メカジキ, サワラ, アマダイ (日本のアマダイとは異なる魚種)	サメ, メカジキ, マカジキマグロの缶詰, マグロステーキ	メカジキ, サメ, マグロ	サメ, エイ, カジキ, パラマンデイ, ギンサワラ, オレンジラフィー, リング, ミナミマグロ, 地熱水域で捕獲される魚	鯨, 川カマス, パーチ (25 cm 以上), マス及びイワナ (1 kg 以上), サメ, カジキ, エイ, マグロ
対象者	妊婦や妊娠を考慮している女性 また, 授乳中の母親や乳幼児も同様	妊婦, 妊娠を考慮している女性, 乳児, 16才以下の子供	すべての人 更に, 幼児, 妊娠可能年齢の女性	妊婦, 妊娠を考慮している女性	妊婦, 授乳中の母親
指導内容	上記の魚の摂取を避けると共に, その他の魚種は週に12オンス (340g) とすべき	上記の者はサメ, メカジキ, マカジキの摂取を避けるべき	上記の魚の摂取は週に1食とすべき, また, 幼児, 妊娠可能年齢の女性は月に1食とすべき	週に4食以下とすべき (1食約150g)	妊婦, 授乳中の母親は鯨を食べるべきではない。 また, 妊婦は鯨以外の上記の魚についても食べるべきではない

いないことによって, 様々な関係者から十分に支持される耐用摂取量を提案することは極めて困難であると言えよう。

若い人々が魚を食べなくなったとは言われつつも, やはり日本人は魚を食べている集団であることは間違いない。その意味で, 日本でもメチル水銀の曝露量とその影響の調査が必要である。食品中にはメチル水銀だけでなく PCB 類や農薬類等ほかの環境汚染物質も存在するので, それらの影響も考慮する必要もある<sup>10)</sup>。さらにそれら汚染物質の濃度は低く, 様々な環境要因からの交絡作用を受けやすい。例えば魚の不飽和脂肪酸の一部は胎児期の脳の発達に必須であると考えられている。実際に母親の毛髪水銀値が高い児の方が良い成績を示す検査があったことを示す報告もある (本特集で後述)。したがって調査は魚の栄養学的な価値も含んだ我が国の食文化や栄養摂取パターンに配慮した独自のものでもあるべきである。そう言う意味では, 文化や人々の背景の異なる外国での調査結果をそのまま日本に適用するのは難しいと考えられる。また単に環境汚染物質等の負の影響を見ると言う調査でなく, 広い意味での環境と発達の調査そのものであるべきだとも考えられる。

本特集では, 水銀問題を主に健康の観点から取り上げたが, すべての面に触れられたわけではない。現在各国で問題視されている魚介類摂取によるメチル水銀の胎児期曝露とその生後の影響の可能性の問

題について, 多少でも御理解いただければ幸いである。

謝辞: 本研究には日本公衆衛生協会の平成13~15年度「水銀汚染問題への今後の対応に関する研究」の研究費の一部を使用した。

## 文 献

- 1) 13901の化学商品。(化学工業日報社, 東京, 2001) pp. 103-105.
- 2) 佐藤 洋, 鈴木継美, 産業医学全書シリーズ産業内科学-神経・筋系/消化器・代謝系 祖父江逸郎, 鈴木継美, 村井由之, 池田正之, 兼高達貳, 藤沢 列編。(医歯薬出版, 東京, 1989), vol. 2-3, pp. 64-72.
- 3) 佐藤 洋, 産業衛生学雑誌 39, A17-A18(1997).
- 4) 佐藤 洋, *Toxicology Today* - 中毒学から生体防御の科学へ-佐藤 洋編著。(金芳堂, 京都, 1994) pp. 71-78.
- 5) Asano, S., Eto, K., Kurisaki, E., Gunji, H., Hiraiwa, K., Sato, M., Sato, H., Hasuike, M., Hagiwara, N., Wakasa, H., *Pathology International* 50, 169-74 (2000).
- 6) Hamilton, A., Hardy, H. L., in *Industrial Toxicology*. (Publishing Science Group, Acton, Mass., 1974) pp. 131-139.
- 7) 佐藤 洋, 産業医学 35, S40-S41(1993).
- 8) Watanabe, C., Satoh, H., *Environmental Health Perspectives* 104, 367-79 (1996).

- 9) Bakir, F., Damluji, S. F., Amin-Zaki, L., Murtadha, M., Khalidi, A., al-Rawi, N. Y., Tikriti, S., Dahir, H. I., Clarkson, T. W., Smith, J. C., Doherty, R. A., *Science* 181, 230-41 (1973).
- 10) Hunter, D., in *The Diseases of Occupations*. (The English Universities Press Ltd., London, 1969) pp. 288-332.
- 11) 原田正純, 水俣病 有馬澄雄編. (青林舎, 東京, 1979) pp. 301-318.
- 12) 原田正純, 水俣病 有馬澄雄編. (青林舎, 東京, 1979) pp. 345-363.
- 13) Eto, K., Oyanagi, S., Itai, Y., Tokunaga, H., Takizawa, Y., Suda, I., *Molecular & Chemical Neuro-pathology* 16, 171-86 (1992).
- 14) WHO, *Methylmercury (Environmental Health Criteria 101)* (World Health Organization, Geneva, 1990).
- 15) Clarkson, T. W., *Environmental Health Perspectives* 110 Suppl 1, 11-23 (2002).
- 16) Clarkson, T. W., *Environmental Health Perspectives* 100, 31-8 (1993).
- 17) Mahaffey, K. R., *Jama* 280, 737-8 (1998).
- 18) Nakai, K., Satoh, H., *Tohoku Journal of Experimental Medicine* 196, 89-98 (2002).
- 19) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). (2003). Summary and Conclusions of Sixty first Meeting.  
<http://www.who.int/pcs/jecfa/Summaries.htm>

## Environmental exposure to mercury and its consequences on human health: the history and the present situation

Hiroshi SATOH\*, Tomoko OKA\*, Satomi KAMEO\* and Kunihiko NAKAI\*

(\* Environmental Health Sciences, Tohoku University School of Medicine, Sendai 980-8575, Japan)

### Abstract

Mercury is only a metal that is a liquid in room temperature and its compounds have been extensively used. Toxic effects are various depending on the chemical forms and methylmercury is most toxic to the central nervous system of humans. The fetal toxicity by maternal exposure during gestation was shown in disasters of Minamata Disease and methylmercury poisoning in Iraq. Since then it is considered that fetuses are more susceptible than adults.

Mercury exists in the natural environment at low concentrations and is partly methylated by microorganisms. Generated methylmercury is accumulated in predatory fish and sea mammals at the concentration that is of concern for the people who eat large amount. Developmental effects after fetal exposure are especially concerned.

Although fish consumption among young Japanese has been decreased, Japanese still eat relatively large amount of fish and sea food. Therefore, it is needed to investigate exposure level and possible effects of methylmercury exposure among Japanese population. In this special series of reports, current issues on health effects of exposure to mercury and its compounds are described for better understanding of the problems.

**Key Words:** Mercury, Methylmercury, Biological Concentration, Fetal Exposure, Developmental Effects, Health Effects

## 特 集

## メチル水銀と健康問題

## ～未来～

村田 勝敬\*・仲井 邦彦\*\*・佐藤 洋\*\*

## 摘 要

メチル水銀に関する健康問題は、日本の水俣病やイラクのメチル水銀禍に端を発し、その後世界各地で展開されたコホート研究に繋がり、メチル水銀のリスク評価からリスク管理に移す過程に至っている。リスク管理への移行に際しては、基礎的研究の不十分さを楯にして、科学的データの下に政策的配慮を加味して不確実係数が定まり、幾つかの基準値が米国ないし世界機関から出されている。しかしながら、メチル水銀の健康影響に関する研究結果が世界中の有識者の間で議論される中で、各国固有の食文化についてどれほどの配慮がなされたのか疑問に思われる。本稿は、メチル水銀の基準摂取量 (*RfD*) および暫定的耐容週間摂取量 (*PTWI*) の作成過程に垣間見られる問題点を吟味し、今後のわが国のリスク管理の方向性を提言する。

キーワード：メチル水銀，基準摂取量 (*RfD*)，暫定的耐容週間摂取量 (*PTWI*)

## 1. はじめに

米国環境保護庁 (EPA) は、メチル水銀に感受性の高い特定集団 (特に、妊娠中に曝露を受けた胎児) の健康を脅かす有害影響を防止する目的で、メチル水銀の基準摂取量 (毎日摂取しても人体に影響を及ぼさないとされる量 *reference dose, RfD*) を  $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と 1995 年に定めた<sup>1)</sup>。EPA はこの *RfD* の改訂作業を、米国科学アカデミー (NAS) 諮問委員会の勧告に従い、フェロー諸島前向き研究 (Faroe Islands Prospective Study)<sup>2)</sup> の成績に基づいて行った<sup>3)</sup>。しかし、フェロー諸島前向き研究の 7 歳児データから算出されたメチル水銀の臨界濃度 (有害影響が現れ始める濃度) はイラクのデータから算出された数値とほぼ一致していたことから、改訂後の *RfD* は 1995 年に算出した数値と同じである。

一方、オーストラリア・ニュージーランド合同食品基準協議会は 2001 年 1 月に「魚は妊娠や授乳に有用な栄養素の良好な供給源であるが、水銀なども含まれているので、科学的根拠は今後の課題であるものの魚摂取を週 600 g 未満にすることが望ましい」と報じた。同様の勧告はカナダ食品検査局 (2002 年

5 月)、英国食品基準局 (2002 年 5 月)、米国食品医薬品局 (2003 年 12 月) でも行われ、わが国の厚生労働省もこれらの動向に追随する形でキンメダイなど数種の魚と幾つかの歯鯨類の摂取制限を妊婦に呼び掛けた (2003 年 6 月)<sup>4)</sup>。このような時流のなか、2003 年 6 月に開催された第 61 回 FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会 (JECFA) は、暫定的耐容週間摂取量 (*provisional tolerable weekly intake, PTWI*) として 1972 年に定めた  $3.3 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/週を、 $1.6 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/週に変更した<sup>5)</sup>。この JECFA の会議では、EPA が臨界濃度として採用した頭髮 (以後、毛髪と表す) 水銀濃度  $11 \mu\text{g}/\text{g}$  でなく、セイシェル小児発達研究 (Seychelles Child Development Study)<sup>6)</sup> とフェロー諸島前向き研究<sup>2)</sup> から算出された値を採用し、しかも EPA と異なる不確実係数 (*uncertainty factor, UF*) を用いた。

本稿は、メチル水銀からヒトの健康を守るために設けられた基準摂取量 (EPA の *RfD* および JECFA の *PTWI*) の算出過程を概説し、今後のメチル水銀規制値を設定する際に考慮すべき事項について検討する。併せて、この過程の中で臨界濃度の推定に用いられる *NOAEL* (*no observed adverse effect*

2004 年 3 月 27 日受理

\* 秋田大学医学部社会環境医学講座環境保健学分野，〒010-8543 秋田県秋田市本道 1-1-1

\*\* 東北大学大学院医学系研究科環境保健医学，〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1



level, 無毒性量) および benchmark dose (BMD) の算出法の長所・短所, およびセシエル小児発達研究とフェロー諸島前向き研究で得られた結果が相違した理由等についても触れる。

## 2. 基準摂取量の算出手順

通常環境基準値あるいは基準摂取量を定める手順は、関連する文献を収集し、曝露集団、曝露指標および影響指標 (endpoint) 毎に整理することから始まる。次に、影響指標として何を用いるべきか決定するとともに、収集文献の中で最も適切な研究を選択する。この選択された研究データより臨界濃度を推定し、不確実係数 UF で除して基準値とする。

EPA はメチル水銀の発がん性について “possible human carcinogen” と分類しているが、小集団での疫学研究のため結果の解釈が困難である<sup>20</sup>。入手可能なデータの中でメチル水銀に最も感受性の高い影響指標として、胎児期に曝露を受けた子供の神経発達影響が NAS 諮問委員会では承認されている (最近、免疫・心血管系への影響も考慮すべきとされている)<sup>21</sup>。このような理由で、EPA は *RfD* 算出に当たって Marsh らのイラク研究<sup>9</sup>を採用し、また JECFA はセシエル小児発達研究とフェロー諸島前向き研究の両者を採用した<sup>6</sup>。同様に、最小リスクレベル (minimal risk level, MRL) を算出した米国有害物質・疾病登録局 (ATSDR) はセシエル小児発達研究を採用した<sup>10</sup>。後者の MRL は、セシエルの人々が摂取している魚の水銀濃度 (0.004 ~ 0.75 ppm) が米国人のそれに近いことを意識した結果である。

イラク研究では、妊娠中にメチル水銀で処理された小麦から作ったパンを摂取した女性から生まれた子供の神経発達異常 (18ヶ月児の歩行および24ヶ月児の言語の遅れ)、脳性麻痺、筋緊張異常、深部腱反射異常等が二人の神経学者によって検査された<sup>11</sup>。また、曝露後の母親の毛髪は X 線蛍光分光光度計で分析され、毛髪水銀濃度は 1 ~ 674  $\mu\text{g/g}$  であった。これらの母子 81 組のデータを用いてメチル水銀曝露による量-反応関係が検討された。

JECFA で採用されたセシエル小児発達研究とフェロー諸島前向き研究は、NAS 諮問委員会が検討した 3 つの疫学研究からニュージーランド研究<sup>12</sup>を除いた残りの 2 つである。これら 3 研究はいずれも出生時に登録された大規模コホートを対象とし小児神経発達に影響指標としていたが、ニュージーランド研究では対象集団 237 名の中のひとりが極端に高い毛髪水銀濃度 (86  $\mu\text{g/g}$ ) を示し、かつそのデータが全体の結果に大きな影響を及ぼしていると判断されたので除外された<sup>6</sup>。

## 3. 臨界濃度の推定

非発癌性影響のリスク評価として十分にコントロールされた動物実験から得られる NOAEL は、曝露群に統計的あるいは生物学的に有意な毒性影響の増加を生じさせない “最も高い実験的曝露量” と定義されている<sup>22</sup>。しかしながら、この NOAEL あるいは LOAEL (lowest observed adverse effect level, 最小毒性量) は曝露群と非曝露群との比較 (有意差検定) により決定されるため、サンプル数に左右されやすく、近年研究者の間で疑議が唱えられている<sup>12</sup>。

Crump は NOAEL または LOAEL に絡む問題に対して、有意な量-影響 (反応) 関係を前提とした BMD という考えを提唱した<sup>13</sup>。すなわち、曝露量に伴って影響指標が有意に増加 (あるいは減少) する関係があるとき、非曝露集団の影響指標の 95 パーセンタイル値 (あるいは 5 パーセンタイル値) を算出し、上限値以上 (あるいは下限値以下) を異常値 (この限界値を cutoff 値) と定義すると、非曝露集団には異常値を示す者が 5% いることになる。このとき、非曝露集団の影響指標における異常率  $P_0$  は 5% に設定されたことになる。曝露集団において、当該異常率  $P_0$  よりさらに  $\alpha\%$  の異常増加 (benchmark response, BMR) をもたらす曝露濃度を BMD と定義する ( $P_0$  および BMR は研究者により異なるが、通常  $P_0 = 0.05$ ,  $BMR = 0.05$  が用いられている)<sup>12, 14</sup>。これは図 1 の曝露濃度 0 の集団 (非曝露集団) の正規分布を、有意な量-影響関係を示す関数に沿って右方移動し、正規分布の cutoff 値以上の範囲が  $P_0 + BMR$  となるときの曝露濃度である。また、BMD の 95% 信頼下限値を BMDL と呼び、NAS の報告によると NOAEL と大体同じ値になると考えられている<sup>23</sup>。しかしながら、対象集団のサンプル数が少ないと BMDL は低くなりやすい<sup>12</sup>、曝露データに極端に高い値が点在すると量-影響関係がその値に引っ張られて誤った結論を導出しやすくなる<sup>6</sup>。

小児の神経発達影響に及ぼすイラク研究の臨界濃度は、Marsh ら<sup>9</sup>が報告した神経影響を全て考慮した発症率と妊娠期間中の母親の毛髪水銀濃度より、BMD 法で推定した<sup>11</sup>。この BMD の算出に当たって Weibull モデルが選択されたのは、このモデルが発育毒性データに最も適しているという最近の研究報告からである<sup>13</sup>。EPA が実際に使用した非連続 Weibull モデルは  $P(d) = P_0 + (1 - P_0)(1 - \exp[-A_1 \cdot d^{A_2}])$  であり、 $d$  は曝露量、 $P_0$  はバックグラウンド反応率 (= 0.12468)、 $A_1$  は勾配 (=  $9.47 \times 10^{-3}$ )、 $A_2$  は形状母数 (= 1.000) である。ここで算

出されたBMDLは毛髪水銀濃度で $11\mu\text{g/g}$ であり、この値は換算式より血中水銀濃度で $44\mu\text{g/liter}$ と考えられた。

一方、JECFAは前述したようにセイシエル小児発達研究とフェロー諸島前向き研究を選択した。両研究ともメチル水銀曝露による影響指標として小児神経発達に関する指標を使用した。セイシエルの研究は5.5歳児711名が研究対象であったが、出生時の母親毛髪水銀濃度との有意な量-影響関係は認められなかったし、有意な量-反応関係もなかった<sup>7)</sup>。そこで、ATSDRは曝露レンジの最も高い群の平均値( $15.3\mu\text{g/g}$ )をNOAELとみなした<sup>10)</sup>。また、7歳児917名を対象としたフェロー諸島の研究の場合、幾つかの神経発達影響指標と有意な量-影響関係があり<sup>14,15)</sup>、JECFAは毛髪水銀濃度 $12\mu\text{g/g}$ をBMDLとして採用した。そして、JECFAはこれらの研究から臨界濃度(出生時の母親毛髪水銀濃度)を $14\mu\text{g/g}$ (平均値)とした(換算式より血中水銀濃度は $56\mu\text{g/liter}$ )<sup>6)</sup>。

フェロー諸島前向き研究とセイシエル小児発達研究は対象者数や曝露指標(およびその範囲)が似通っていたにもかかわらず、結論は全く異なっていた。NASは両者の相違点(フェロー、セイシエル)を、①影響評価した時の年齢、②曝露パターン(高濃度魚を散発的に摂食、低濃度魚を頻繁に摂食)、③用いられた神経発達に関する影響指標(障害部位に特異的検査、非特異的検査)、④検査者(原則1人、数人)、⑤ポリ塩化ビフェニール(PCB)曝露

(あり、なし)、⑥人種(白人、アフリカ系)、⑦高曝露者比率(多い、少ない)、と整理している<sup>2)</sup>。

#### 4. 毛髪-血中濃度比率の算出

毛髪の成長速度はAl-Shahristaniらの研究より、 $1\text{ cm/月}$ であることが報告されている<sup>16)</sup>。一方、毛髪水銀濃度と同時期の血中水銀濃度の関係については多くの研究報告があり、毛髪-血中濃度比率として $250:1$ (毛髪水銀 $\mu\text{g/g}$ :血中水銀 $\mu\text{g/ml}$ )が採用された。これにより、妊娠中の母体の血中濃度(胎児の曝露レベル)は毛髪水銀濃度から換算することによって推定可能となる。

毛髪-血中濃度比率は文献により $140\sim 460$ まで幅があり、約3倍も異なる<sup>16)</sup>。これは主に採取部位(頭毛と腋毛、頭皮からの距離)の違いによると考えられている。髪を分割せずに測定すると、毛髪水銀濃度は長期曝露の平均値を示すが、血中水銀濃度は限られた時期の曝露平均値であり、両者に違いが生じる。魚介類を高頻度に食べる集団の平均毛髪水銀濃度は季節により3倍もの変動が見られる<sup>17,18)</sup>。

Berglundらの論文によると<sup>19)</sup>、Tsubakiは毛髪-血中濃度比率を370と報告したが、血中水銀濃度はサンプル採取時に既に低下しつつあり、毛髪水銀濃度はそれ以前の高い血中濃度を反映していたと考えられた(その後、比率260と修正した)。Cernichiariらはセイシエル在住の母親から調べ、毛髪-血中濃度比率を416と報告した<sup>20)</sup>。Phelpsらは米国北西部のオンタリオの339人から毛髪および血液を採取・

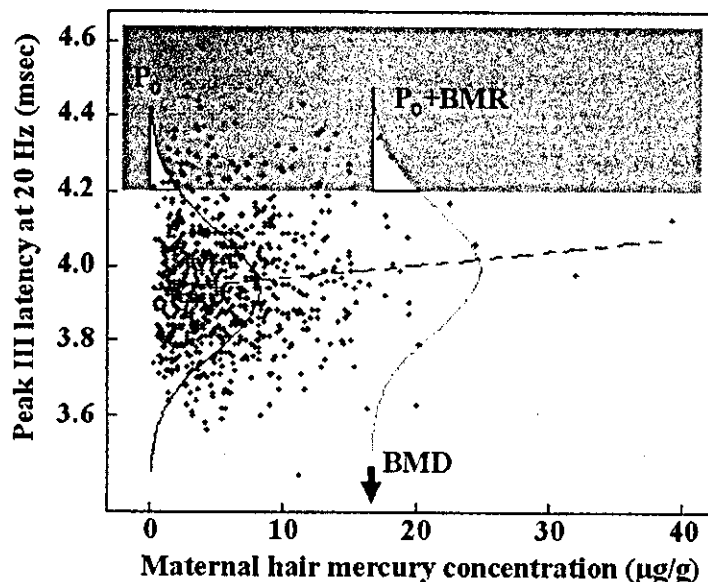


図1 毛髪水銀濃度と聴性脳幹誘発電位潜時との関係： Benchmark dose (BMD) 法によるBMDの推定(異常率 $P_0=0.05$ および異常増加率 $BMR=0.05$ の場合)

分析し、毛髪-血中濃度比率を296と報告した<sup>17)</sup>。算出にあたっての仮定は、(1) 血液および毛髪はメチル水銀摂取を完全に中止した後に採取、(2) 体内メチル水銀の半減期は52日、(3) 血中メチル水銀が毛髪に現れる時間差を4週間、(4) 毛髪水銀のメチル水銀含有量は94%、であった。これより、実際の比率はおそらく200よりは高いが、観察された296よりは低い値だろうと述べている。また、対象集団の生体試料の実際の採取は1/3が季節変動の上昇期に、2/3が下降期に行われたが、下降期に全員の採取を行ったこととして算出したので、実際は296よりも小さくなるはずである。これらを勘案して、中央値250が毛髪-血中濃度比率として採用されている。

### 5. メチル水銀の食餌摂取量

ある血中濃度 (C, 上述値  $44\mu\text{g/liter}$ ) に対応する一日当たりのメチル水銀の食事摂取量 (d, 単位  $\mu\text{g/日}$ ) を算出するため、(1) 吸収率 (A, 無単位で0.95)、(2) 排泄定数 (b,  $0.014/\text{日}$ )、(3) 体内総血液量 (V, 5 liter)、(4) 体内総水銀の循環血液中に存在する比率 (f, 無単位0.05) が検討された (上に示した数値はEPAが採用した値であり、JECFAやATSDRでは一部異なる)<sup>1)</sup>。これらの数値を決定するに至った経緯は以下の通りである。

#### (1) 吸収率

Abergらは、放射性同位元素でラベルした硝酸メチル水銀を水に溶かし、健常ボランティア3名に与えた<sup>21)</sup>。その後、メチル水銀の体内への吸収率を算出すると95%以上であった。同様に、Miettinenらの実験でも確認された<sup>22)</sup>。後者は、メチル水銀の蛋白化合物を得るために、放射性同位元素でラベルした硝酸メチル水銀を加えた魚の肝臓のすり身を作り、1週間魚に与えた。この魚を調理し、メチル水銀濃度を確認した後にボランティアに食べさせた。この時の平均吸収率は94%以上であった。これらの実験結果より、吸収率は0.95とした。

#### (2) 体内総水銀の循環血液中に存在する比率

ヒト体内に吸収されたメチル水銀の血中に存在する比率に関しては3つの研究報告がある。Kershawらは、メチル水銀に汚染された鮭を食べた成人男子5名の結果に基づき、吸収量の0.059 (平均値) が総血液の中に存在すると推定した<sup>23)</sup>。Miettinenらは、<sup>203</sup>Hg-メチル水銀を含む魚を食べた男性9名、女性6名で、曝露後数日で血液1 literにつき総負荷量の約10%が現れ、その後100日以上経過して約5%になったと報告した<sup>24)</sup>。Sherlockらは、メチル水銀量がわかっている魚を3ヶ月間食べた対象者か

ら、血液1 liter中に平均1.14%のメチル水銀が存在することを観察した<sup>25)</sup>。一日当たりのメチル水銀の平均摂取量は43~233 $\mu\text{g}$ であり、摂取量に関連して血中量は増加し、その値は1 literの血液に1.03~1.26%であった。これらの値を成人の血液量約5 literに換算するため5倍した。このように、血中に存在するメチル水銀比率は0.05の値が採用されたが、Berglundら<sup>19)</sup>やWHO<sup>26)</sup>も同じ値を使用している。

#### (3) 排泄定数

メチル水銀の半減期については、4つの研究が毛髪あるいは血中のメチル水銀濃度の測定から35~189日と推定した<sup>22, 23, 26, 27)</sup>。これらの報告のうち、2つは1971-1972年のイラク中毒禍で曝露した集団から算出されたものである。4研究の排泄定数の平均は0.014であり、また魚に含まれる43~233 $\mu\text{g/日}$ の水銀を3ヶ月間摂取した20名のボランティアから得られた平均も0.014であった<sup>22)</sup>。以上のような理由で、b値には0.014/日が用いられた。

#### (4) 体内総血液量

血液量は体重の7%であるということは各種実験的方法によって確認されている。妊娠中は血液量が20%から30%増えることがあり、体重当たりの血液量は約8.5~9%になる<sup>28)</sup>。イラク女性の体重に関するデータはなかったため、妊娠中の体重を58 kg、血液量を9%と仮定すると、5.22 literの血液量が算出される。計算ではV値として5 literが採用された。

#### (5) 体重

RfD算出のための臨界影響は小児の神経発達に関するものであるが、臨界濃度は水銀汚染された小麦を食べた母親の値を使用すべきであった。しかし、母親の体重データは入手できなかったため、成人女性の初期設定値として60 kg (58 kgを四捨五入) が用いられた。

定常状態が存在し、水銀の一次動態もそれに常に追従していると仮定すると、 $d \cdot A \cdot f = C \cdot b \cdot V$  が成立する。すなわち、右辺はメチル水銀が血中に存在する量 (C・V) のうち1日に排泄される量を表す。左辺は1日に食事より摂取されるメチル水銀が体内に取り込まれる量 (d・A) が血中に存在する量を示し、排泄量と維持 (摂取) 量は平衡状態であれば等しくなる。この式を変形すると、一日当たりのメチル水銀の食事摂取量が  $d = C \cdot b \cdot V / (A \cdot f)$  より計算できる。さらに、体重60 kg (bw, モデルの初期値として成人女性の平均体重を設定) の人が摂取したと仮定すると、 $d = C \cdot b \cdot V / (A \cdot f \cdot bw) = 44\mu\text{g/liter} \cdot 0.014/\text{日} \cdot 5\text{ liter} / (0.95 \cdot 0.05 \cdot 60\text{ kg})$

となる。以上より、EPA は  $1.1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  ( $=d$ ) が血中  $44\mu\text{g}/\text{liter}$  または毛髪中  $11\mu\text{g}/\text{g}$  のメチル水銀濃度を維持する一日当たりの食事摂取量とした<sup>9)</sup>。

なお、JECFA は  $C = 56\mu\text{g}/\text{liter}$ ,  $V = 5.85\text{ liter}$ ,  $\text{bw} = 65\text{ kg}$  を用いて  $d = 1.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  を算出しており<sup>9)</sup>, ATSDR の MRL では  $C = 61\mu\text{g}/\text{liter}$ ,  $V = 4.2\text{ liter}$ ,  $\text{bw} = 60\text{ kg}$  が使用され、 $d = 1.3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  となった<sup>10)</sup>。

## 6. 不確実係数 UF の設定

$RfD$  は、上述の  $d$  値の他に、UF および修飾係数 (modifying factor, MF) が加味され、 $RfD = (1\text{ 日} \cdot \text{体重 } 1\text{ kg 当たりの食事摂取量}) / (\text{UF} \cdot \text{MF})$  で算出される。EPA は不確実係数として 10, MF として 1 を使用している<sup>9)</sup>。前者は、① 2 世代間の生殖要因に関するデータの欠如、② ヒト集団に内在するパラツキ (特に、メチル水銀の幅広い生物学的半減期や毛髪-血中濃度比率に起因するパラツキ)、③ 長期曝露からの後遺症に関するデータの欠如を考慮しての結果である。以上より、EPA は  $RfD = (1.1\mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{日}) / (10 \cdot 1) = 0.1\mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{日}$  を算出した。

JECFA は生体内での毛髪-血中濃度比率 (1 : 250) が集団平均値で 140 ~ 370, また個人間で 137 ~ 585 と大きく変わりうることより  $\text{UF} = 2$  とし、また 1 日当たりの食事摂取量を求める際の不確実性を  $\text{UF} = 3.2$  とし、両者の不確実性を  $6.4 (= 2 \times 3.2)$  とした<sup>9)</sup>。これより、 $\text{PTWI} = (1.5\mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{日}) / 6.4 \times (7\text{ 日}) = 1.6\mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{週}$  を算出した。同様に、ATSDR は毛髪-血中濃度比率に関連した変動 (1.5) と個人間変動 (1.5) から  $\text{UF} = 3 (= 1.5 + 1.5)$  とし、またフェロー諸島前向き研究のような障害部位に特異的な検査をセシエル小児発達研究で使用していなかった点に配慮して  $\text{MF} = 1.5$  を定め、 $\text{MRL} = (1.3\mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{日}) / (3 \times 1.5) = 0.3\mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{日}$  を算出した<sup>10)</sup>。なお、UF は通常乗算により算出されるが、ATSDR は和算を用いている<sup>9)</sup>。

このように、UF は専門家 (NAS, EPA, ATSDR, FAO, WHO) による判断や公衆衛生の目標等に影響される政策的な係数と考えるべきである<sup>20)</sup>。また UF に含まれるヒト集団に内在するパラツキ ( $b$ ,  $V$ ,  $A$ ,  $f$ ) や毛髪-血中水銀濃度比率がたとえ精確に算出されたとしても、なお個人の反応 (感受性) の違いを考慮する必要があるだろう。

## 7. おわりに

我々が平成 14 年に秋田県内の母親 154 名 (25 ~

48, 平均 36 歳) で行った魚介類摂取頻度調査では、魚介類からのメチル水銀摂取量 (幾何平均) は  $0.21\mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{日}$  であり、 $0.1\mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{日}$  以下が 8.4%,  $0.1 \sim 0.2\mu\text{g}$  が 35.7%,  $0.2 \sim 0.3\mu\text{g}$  が 32.5%,  $0.3 \sim 0.4\mu\text{g}$  が 12.3%,  $0.4 \sim 0.5\mu\text{g}$  が 3.9%,  $0.5\mu\text{g}$  以上が 7.2% であった (魚総水銀中のメチル水銀割合を 0.75 として算出)<sup>30)</sup>。また、1 日当たりの魚介類由来水銀摂取量は毛髪水銀濃度 ( $0.49 \sim 5.82$ , 幾何平均  $1.73\mu\text{g}/\text{g}$ ) と有意な正の相関があった (Spearman 順位相関係数 = 0.335,  $p < 0.001$ )。この結果によると、EPA の  $RfD$  以上の人が秋田では 9 割を越えてしまう。魚に含まれるメチル水銀比率が 90% 以上とする報告もあることから<sup>31)</sup>, 実際にはもっと多くのメチル水銀を摂取している可能性がある。

以上のように、わが国は魚介類摂取量が比較的多い固有の食文化を有することから、今後わが国のメチル水銀に関する基準値ないし基準摂取量を設定する際には、日本独自の疫学研究データに基づいてリスク評価が行われる必要があるだろう。この場合、パーマ処理がされている頭髮の毛髪水銀濃度はパーマ処理のない頭髮に比べ 20 ~ 25% も低下する傾向があるので<sup>30,32)</sup>, フェロー諸島前向き研究のように臍帯血水銀濃度でリスク評価を行うのが最善かもしれない<sup>33)</sup>。一方、魚にはエイコサペンタエン酸やドコサヘキサエン酸のような脳の発育に効果のある高度不飽和脂肪酸も多く含まれているが<sup>34)</sup>, PCB などの有害化学物質も存在することから、小児神経発達の評価の際にこれらの影響を考慮する必要があるだろう<sup>34)</sup>。さらに、毛髪-血中水銀濃度比率などの食事摂取量算出に用いる係数の不確実性が減少すると精度の高いリスク管理を行うことができるので、このような基礎的研究が今後待たれる。

謝辞: 本研究には日本公衆衛生協会の平成 13 ~ 15 年度「水銀汚染問題への今後の対応に関する研究」の研究費の一部を使用した。

## 文 献

- 1) U.S. Environmental Protection Agency (1997) *Mercury Study for Congress. Volume V: Health Effects of Mercury and Mercury Compounds*. EPA-452/R-97-007. EPA.
- 2) National Council Research (2000) *Toxicological Effects of Methylmercury*. National Academy Press.
- 3) Grandjean, P., Weihe, P., White, R.F., Debes, F., Araki, S., Yokoyama, K., Murata, K., Sørensen, N., Dahl, R. and Jørgensen, P.J. (1997) Cognitive

- deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicology and Teratology*, 19, 417-428.
- 4) U.S. Environmental Protection Agency (2001) *Methylmercury (MeHg) (CASRN 22967-92-6)*.  
<http://www.epa.gov/iris/subst/0073.htm>
  - 5) 厚生労働省医薬局食品保健部 (2003) 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 (平成 15 年 6 月 3 日開催) の検討結果概要等について。  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/06/s0603-3.html>
  - 6) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (2003) *Summary and Conclusions of Sixty-first Meeting*.  
<ftp://ftp.fao.org/es/esn/jecfa/jecfa61sc.pdf>
  - 7) Davidson, P.W., Myers, G.J., Cox, C., Axtell, C., Shamlaye, C., Sloane-Reeves, J., Cernichiari, E., Needham, L., Choi, A., Wang, Y., Berlin, M. and Clarkson, T.W. (1998) Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles Child Development Study. *Journal of American Medical Association*, 280, 701-707.
  - 8) Kinjo, Y., Akiba, S., Yamaguchi, N., Mizuno, S., Watanabe, S., Wakamiya, J., Futatsuka, M. and Kato, H. (1996) Cancer mortality in Minamata disease patients exposed to methylmercury through fish diet. *Journal of Epidemiology*, 6, 134-138.
  - 9) Marsh, D.O., Clarkson, T.W., Cox, C., Myers, G.J., Amin-Zaki, L. and Al-Tikriti, S. (1987) Fetal methylmercury poisoning: relationship between concentration in single strands of maternal hair and child effects. *Archives of Neurology*, 44, 1017-1022.
  - 10) Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1999) *Toxicological Profile for Mercury*. US Department of Health and Human Services,  
<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.pdf>
  - 11) Crump, K.S., Kjellstrom, T., Shipp, A.M., Silvers, A. and Stewart, A. (1998) Influence of prenatal mercury exposure upon scholastic and psychological test performance: benchmark analysis of a New Zealand cohort. *Risk Analysis*, 18, 701-713.
  - 12) Crump, K. (2002) Critical issues in benchmark calculations from continuous data. *Critical Reviews in Toxicology*, 32, 133-153.
  - 13) Crump, K.S. (1995) Calculation of benchmark doses from continuous data. *Risk Analysis*, 15, 79-89.
  - 14) Budtz-Jørgensen, E., Keiding, N. and Grandjean, P. (2001) Benchmark dose calculations from epidemiological data. *Biometrics*, 57, 698-706.
  - 15) Budtz-Jørgensen, E., Grandjean, P., Keiding, N., White, R.F. and Weihe, P. (2000) Benchmark dose calculations of methylmercury-associated neurobehavioral deficits. *Toxicology Letters*, 112-113, 193-199.
  - 16) Al-Shahristani, H., Shihab, K. and Al-Haddad, I.K. (1976) Mercury in hair as an indicator of total body burden. *Bulletin of World Health Organization*, 53(suppl), 105-112.
  - 17) Phelps, R.W., Clarkson, T.W., Kershaw, T.G. and Wheatley, B. (1980) Interrelationships of blood and hair mercury concentrations in a North American population exposed to methylmercury. *Archives of Environmental Health*, 35, 161-168.
  - 18) Suzuki, T., Hongo, T., Matsuo, N., Imai, H., Nakazawa, M., Abe, T., Yamamura, Y., Yoshida, M. and Aoyama, H. (1992) An acute mercuric mercury poisoning: chemical speciation of hair mercury shows a peak of inorganic mercury value. *Human and Experimental Toxicology*, 11, 53-57.
  - 19) Berglund, F., Berlin, M. and Birke, G. (1971) Methyl mercury in fish: a toxicologic-epidemiologic evaluation of risks: report from an expert group. *Nordisk Hygienisk Tidskrift, Supplementum* 4, 19-364.
  - 20) Cernichiari, E., Brewer, R., Myers, G.J., Marsh, D.O., Lapham, L.W., Cox, C., Shamlaye, C.F., Berlin, M., Davidson, P.W. and Clarkson, T.W. (1995) Monitoring methylmercury during pregnancy: maternal hair predicts fetal brain exposure. *Neurotoxicology*, 16, 705-710.
  - 21) Aberg, B., Ekman, L., Falk, R., Greitz, U., Persson, G. and Snihs, J.O. (1969) Metabolism of methyl mercury ( $^{203}\text{Hg}$ ) compounds in man. *Archives of Environmental Health*, 19, 478-484.
  - 22) Miettinen, J.K., Rahola, T., Hattula, T., Rissanen, K. and Tillander, M. (1971) Elimination of  $^{203}\text{Hg}$ -methylmercury in man. *Annals of Clinical Research*, 3, 116-122.
  - 23) Kershaw, T.G., Clarkson, T.W. and Dhahir, P.H. (1980) The relationship between blood levels and dose of methylmercury in man. *Archives of Environmental Health*, 35, 28-36.
  - 24) Sherlock, J., Hislop, J., Newton, D., Topping, G. and Whittle, K. (1984) Elevation of mercury in human blood from controlled chronic ingestion of methylmercury in fish. *Human Toxicology*, 3, 117-131.
  - 25) World Health Organization (1990) *Methyl Mercury*. WHO.
  - 26) Al-Shahristani, H. and Shihab, K.M. (1974) Variation of biological half-life of methyl mercury in man. *Archives of Environmental Health*, 28, 342-

- 344.
- 27) Sherlock, J.C., Lindsay, D.G., Hislop, J.E., Evans, W.H. and Collier, T.R. (1982) Duplication diet study on mercury intake by fish consumers in the United Kingdom. *Archives of Environmental Health*, **37**, 271-278.
- 28) Best, C.H. (1961) *The Physiological Basis of Medical Practice*. Williams & Wilkins, p.19-29.
- 29) 村田勝敬, 嶽石美和子, 佐藤 洋 (2003) メチル水銀基準摂取量のゆくえ. *公衆衛生*, **67**, 531-533.
- 30) Iwasaki, Y., Sakamoto, M., Nakai, K., Oka, T., Dakeishi, M., Iwata, T., Satoh, H. and Murata, K. (2003) Estimation of daily mercury intake from seafood in Japanese women: Akita cross-sectional study. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **200**, 67-73.
- 31) Kehrig, H.A., Malm, O., Akagi, H., Guimaraes, J.R. and Torres, J.P. (1998) Methylmercury in fish and hair samples from the Balbina Feservoir, Brazilian Amazon. *Environmental Research*, **77**, 84-90.
- 32) Yasutake, A., Matsumoto, M., Yamaguchi, M. and Hachiya, N. (2003) Current hair mercury levels in Japanese: survey in five districts. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **199**, 161-169.
- 33) Grandjean, P., Jorgensen, P.J. and Weihe, P. (2002) Validity of mercury exposure biomarkers. In: Wilson, S.H. and Suk, W.A. (eds) *Biomarkers of Environmental Associated Disease*. CRC Press/Lewis Publishers, 235-247.
- 34) Clarkson, T.W. and Strain, J.J. (2003) Nutritional factors may modify the toxic action of methyl mercury in fish-eating populations. *Journal of Nutrition* **133**, 1539S-1543S.

## Environmental exposure to mercury and the risk management for the future

Katsuyuki MURATA \*, Kunihiro NAKAI \*\* and Hiroshi SATOH \*\*

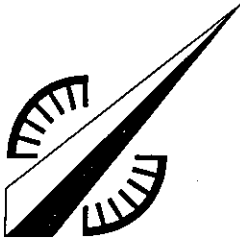
(\* Division of Environmental Health Sciences, Department of Social Medicine,  
Akita University School of Medicine,

\*\* Environmental Health Sciences, Tohoku University School of Medicine)

### Abstract

Health effects of methylmercury exposure observed in disasters of Minamata Disease and methylmercury poisoning in Iraq has been long concerned. Thereafter, cohort studies in fish eating populations have been conducted to assess the risk involved and now the stage of risk management has come. Because of the insufficient scientific data, large uncertainty factors perhaps politically determined are applied to derive standards or guideline levels of methylmercury intake issued from international organizations and US government agencies. The results of major cohort studies conflict each other and health effects of low dose methylmercury exposure has been still argued among the scientists. It is questionable that food culture of each country or region was taken into consideration when the standards or guideline levels were derived under large uncertainty factors. This report describes and discusses issues to be considered when reference dose (RfD) or provisional tolerable weekly intake (PTWI) were derived and propose the direction of risk management in Japan concerning methylmercury in fish.

**Key Words:** methylmercury, reference dose (RfD), provisional tolerable weekly intake (PTWI), risk management



診断の指針  
治療の指針

## 妊婦は魚を食べない方がよいか

*Is an advice that pregnant women should not eat fish necessary?*

村田 勝敬  
MURATA Katsuyuki

### はじめに

2003年6月3日に、厚生労働省医薬局食品保健部は「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」を公表した<sup>1)</sup>。このような魚介類に関する食事指導は、わが国だけでなく、各国機関より発せられている。メチル水銀影響に関する第一人者でフェロー諸島出生コホート研究の主任研究者 Grandjean 博士(南デンマーク大学教授・ハーバード公衆衛生大学院教授)は“メチル水銀は神経毒性物質であり、魚は多かれ少なかれメチル水銀を有する。したがって、魚を食べない方が良い”と昨年未まで語っていた。メチル水銀の毒性影響が最も発現しやすいのは脳神経の発生・形成期の胎児・乳児であることから、この警鐘は妊娠する可能性のある女性、妊娠中の女性、あるいは母乳を与えている女性を主たる対象集団としている。

### 1. メチル水銀の毒性評価

メチル水銀の高濃度曝露による健康影響は、水俣病あるいは胎児性水俣病として有名である。メチル水銀中毒では、四肢末端のしびれ、知覚異常などから、重症では視野狭窄、運動失調、構語障害、痙攣、難聴、そして死に至る<sup>2)</sup>。一方、低濃度のメチル水銀でも、母親が妊娠中に曝露すると、生まれてくる子供に軽度の神経影響が現れる。出生時に母親の毛髪と臍帯血を採取し、その後子供が7歳および14歳になったときに神経行動・神経生理学的検査を行ったフェロー出生コホート研究では<sup>3)</sup>、出生時の臍帯血水銀濃度が7歳児の言語、注意、記憶能力と、また14歳児の聴性脳幹誘発電位潜時や自律神経指標と強い関連性を示した。同時に検討した臨界濃度(標的臓器に影響が現れ始める濃度で、著者等は Benchmark dose 法で算出)は、出生時の母親毛髪水銀濃度で7~15 $\mu\text{g/g}$ であった。米国内環境保護庁は、子供の感受性の違いを考慮して、この臨界濃度の10分の1の値(毛髪水銀量で1 $\mu\text{g/g}$ )を

基準値とみなし、メチル水銀の1日当たりの摂取基準量を0.1 $\mu\text{g/kg}$ 体重以下と定めている<sup>4)</sup>。

同様の出生コホート研究は日本でも現在進行中である<sup>5)</sup>。母親の毛髪水銀濃度を出生時曝露濃度と仮定して7歳児の神経生理・神経行動学的影響を検討した別の横断研究の結果によると<sup>6)</sup>、日本人の母親毛髪水銀濃度は0.11~6.86(中央値1.63) $\mu\text{g/g}$ であり、有意な関連は認められなかった。これは、対象集団の母親毛髪水銀濃度がフェロー出生コホート研究で算出された臨界濃度以下であったためかもしれない。

### 2. メチル水銀の曝露経路

水銀は、地殻からのガス噴出のほか、人間活動の中で生じる採鉱、化石燃料の燃焼、医療・生活廃棄物の燃焼などにより、環境中に放出される。環境中にいったん放出されると、水銀は金属水銀、無機水銀、有機水銀の間で相互変換され、特に無機水銀は水中堆積物中の微生物や非生物過程により有機水銀に変わる。主要な有機形態であるメチル水銀は、水系の食物連鎖の中でプランクトン→小魚→大型魚へと濃縮される。この食物連鎖の頂点は馬食する歯鯨類(マッコウクジラ、ゴンドウクジラ、シャチ、イルカなど)やメカジキであり、これらは高濃度のメチル水銀を含有する。したがって、ヒトがこれらを多食すると高濃度のメチル水銀に曝露されることになる<sup>7)</sup>。そのうえ、臍帯赤血球中水銀濃度(平均14.7ng/g)は母親赤血球中水銀濃度(8.4ng/g)より有意に高いことから<sup>8)</sup>、胎児は感受性が高い上に水銀濃度も母親より高くなる。

### 3. 魚摂食の効能

魚介類は、PCBを含むダイオキシン類やメチル水銀などの有害物質を微量含むが、エイコサペンタエン酸(EPA)やドコサヘキサエン酸(DHA)のような生活習慣病の予防や脳の発育に効果のある高度不飽和脂肪酸も多く含むことが知られている。特に、DHAは胎



表1 魚介類に関する食事指導の内容

	アメリカ合衆国 (U.S.A.)	英国(U.K.)	カナダ(Canada)	オーストラリア・ ニュージーランド	ノルウェー (Norway)
機関	Food & Drug Administration	Food Standard Agency	Health Canada	Australia-New Zealand Food Standards	SNT (食品衛生監視局)
実施時期	2001年3月	2002年5月, 2003年2月	2002年5月	2001年1月	2003年5月
魚種	サメ, メカジキ, サワラ, アマダイ	サメ, メカジキ, マカジ キ, マグロの缶詰, マグ ロステーキ	メカジキ, サメ, マグロ	サメ, エイ, カジ キ, ギンサワラ, ミナミマグロ, 地 熱水域で漁獲され る魚	クジラ, パーチ, 川 カマス, マス, イワ ナ, サメ, カジキ, エイ, マグロ
対象者	妊婦や妊娠を考 えている女性. 授乳中の母親や乳 幼児も同様	妊婦や妊娠を考 えている女性. 授乳中の母親, 乳児, 16 歳以下の子供	すべての人, さ らに乳児, 妊娠可能 年齢の女性	妊婦や妊娠を考 えている女性.	妊婦, 授乳中の母親
指導内容	上記の魚の摂食を 避けるとともに, その他の魚種は週 に340gとすべき	妊婦や妊娠を考 えている女性, 授乳中の母親はサ メ, メカジキ, マカジキの 摂食を避けるとともに, 1週間にマグロ缶詰2個 以下またはマグロステ ーキ1枚以下とすべき. ま た乳児, 16歳以下の子 供はサメ, メカジキ, マ カジキの摂食を避けるべき	上記の魚の摂食は 週に1食とすべ き. また, 幼児, 妊娠可能年齢の女 性は月に1食とす べき	週に4食以下とす べき(1食約150g)	妊婦, 授乳中の母親 はクジラを食べるべ きではない. また妊 婦はクジラ以外の上 記の魚についても食 べるべきではない

児や母乳栄養児の知能および視神経発達に必須の成分であることが近年示唆されており、アンコウ、クロマグロ、マダイ、ブリ、サバなどに多い。フェロー出生コホート研究でも EPA や DHA が測定され、クジラの脂身摂食回数の多い母親ほど水銀曝露量も EPA も高いことが示された<sup>3)</sup>。このため、Grandjean 博士は7歳児の出生時水銀曝露指標と視覚誘発電位潜時との間に有意な関連が認められなかった理由として、これら不飽和脂肪酸の予防効果があったのではないかと推論した。

国立水俣病総合研究センターの坂本博士も<sup>6)</sup>、臍帯赤血球中水銀濃度が臍帯血漿 EPA および DHA レベルと有意な正の関係があることを報告した。同博士は「普段食べている魚が低メチル水銀濃度でかつ DHA を多量に含んでいるなら、児の健康に恩恵をもたらす。一方、メチル水銀濃度が DHA 効果を上回るほど高い場合には、魚摂食は児の発達を妨げる」と結論づけている。

#### 4. 妊婦の魚に関する食事指導

フェロー出生コホート研究の7歳児結果が世に公表された翌年の1998年8月に、フェロー諸島公衆衛生部は以下の勧告を出した。ゴンドウクジラの肉は水銀含

有量が高くかつフェロー諸島住民の主たる水銀曝露源であるので、①クジラ肉を月2回以上摂食しない、②3ヵ月以内に妊娠を予定している女性や現在妊娠中あるいは授乳中の女性はクジラ肉を食べない。また、クジラの脂身には高濃度の PCB が含まれるので、③成人でも脂身の摂食は月に最大2回までに抑える、④潜在的な PCB の有害影響に胎児が晒されないために、女性は出産を終えるまでクジラの脂身を食べない、⑤クジラの肝および腎は全く食べない。

オーストラリア・ニュージーランド合同食品基準協議会は2001年1月に「魚は妊娠や授乳に有用な栄養素の良好な供給源であるが、水銀なども含まれるので、科学的根拠は今後の課題であるものの、魚摂食を週600g未満にすることが望ましい」と勧告した。その後、各国が表1のような食事指導を公表し、さらに本年3月には米国、英国、アイルランド、オーストラリアおよび EU で妊婦等への注意事項の改正あるいは新たな勧告を行った。これらの国々で対象となっている魚介類はクジラ、サメ、メカジキ、サワラ、マグロなどである。前述の Grandjean 博士も「日本で魚と言えば全ての魚介類を指す」と忠告され、また魚摂食のメリットも重んじ、最近では「メチル水銀含有量の少ない魚を食べるようにしよう」とトーンを下げている。

おわりに

メチル水銀を含有する魚介類等の摂食に関する注意事項は、本年7月23日に厚生労働省が食品安全委員会にリスク評価を依頼したことから、今後見直される可能性が高い。いずれにせよ、妊娠中あるいは妊娠を予定している女性は先の注意事項を遵守する姿勢が望まれる。何故なら、これら注意事項は次世代影響(リスク)

を最小限に抑えるためメチル水銀濃度の高い特定魚介類を一時的に摂食制限することが趣旨であり、EPAやDHAなどの高度不飽和脂肪酸を多く含むかつメチル水銀含量の低い魚の摂食を制限するものではないからである。環境からの有害リスクを軽減する最善の方法は、「多種類の食品を、偏ることなく日々品を替え、少量ずつ、バランス良く摂取する」ことに尽きる。

文 献

- 1) 厚生労働省医薬局：<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/06/s0603-3.html>.
- 2) National Research Council：Toxicological Effects of Methylmercury. National Academy Press, 2000.
- 3) 村田勝敬, ほか：フェロー諸島における出生コホート研究. 環境科学会誌 17：169-180, 2004.
- 4) Nakai K, et al：The Tohoku Study of Child Development：a cohort study of effects of perinatal exposure to methylmercury and environmental persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children. Tohoku J Exp Med 202：227-237, 2004.
- 5) Murata K, et al：Effects of methylmercury on neurodevelopment in Japanese children in relation to Madeiran study. Int Arch Occup Environ Health (in press).
- 6) Sakamoto M, et al：Maternal and fetal mercury and n-3 polyunsaturated fatty acids as a risk and benefit of fish consumption to fetus. Environ Sci Technol 38：3860-3863, 2004.

厚生労働科学研究費補助金 化学物質リスク研究事業

ダイオキシン類等による胎児期曝露が幼児の発達に及ぼす影響の  
前向きコホート疫学  
(H15-化学-006)

平成16年度 総括・分担研究報告書 (平成17年3月)

発行責任者 主任研究者 佐藤 洋

発 行 仙台市青葉区星陵町2-1

東北大学大学院医学系研究科 医科学専攻

社会医学講座 環境保健医学分野

Tel 022-717-8105

Fax 022-717-8106