

Ⅱ. 分担研究報告書

(2) 食品の有害元素の摂取量推定に関する研究

研究分担者 鈴木 美成

令和元年度～令和3年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
(食品の安全確保推進研究事業)

食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発のための研究

分担研究報告書

(2) 食品の有害元素の摂取量推定に関する研究

研究分担者 鈴木美成 国立医薬品食品衛生研究所食品部

研究要旨

本研究では、2019～2021年にマーケットバスケット(MB)方式により調製したトータルダイエツト(TD)試料の分析を通じ、ヒ素[総ヒ素および無機ヒ素(iAs)を含むヒ素化学種]、カドミウム、水銀[総水銀及びメチル水銀(Me-Hg)]、鉛を含む41元素および5化学種の全国・全年齢層における平均曝露量(推定1日曝露量)を推定した。健康リスクの高いAs, iAs, Cd, Hg, Pbの曝露量評価においては、ベイズ法を併用した二次元モンテカルロシミュレーション(2D-MCS)による確率論的曝露量評価についても検討を試みた。また、年代別の曝露量推定も行った。さらに、新規に検討する化学物質として金属ナノ粒子である銀ナノ粒子(Ag-NP)の曝露量推定も行った。

各元素類の推定1日曝露量は3年間の平均値として、B: 1.60 mg/person/day, Al: 2.16 mg/person/day, V: 30.5 µg/person/day, Cr: 53.3 µg/person/day, Mn: 4.22 mg/person/day, Co: 10.3 µg/person/day, Ni: 172 µg/person/day, As: 291 µg/person/day, iAs: 18.7 µg/person/day, Se: 114 µg/person/day, Mo: 215 µg/person/day, Cd: 17.2 µg/person/day, Sn: 296 µg/person/day, Sb: 1.28 µg/person/day, Ba: 436 µg/person/day, Hg: 6.64 µg/person/day, Me-Hg: 5.21 µg/person/day, Pb: 9.59 µg/person/day, U: 1.41 µg/person/dayであった。耐用摂取量等のHealth Based Guideline Value (HBGV)が設定されている元素類については、必要に応じて一日当たりの値に換算した後、推定1日曝露量とHBGVの比(ハザード比、HQ)を求めた。その結果、HQはiAsの1.13を筆頭に、Ni, Moが0.70-0.87、Se, Cd, Ba, Me-Hgが0.31-0.52となった。Pbの曝露マージンは2.9-8.8であり、不確かさである1よりも大きいことから、健康リスクは小さいと考えられた。

不検出値の存在等による分布パラメーター自体の推定の不確かさを加味した確率論的曝露評価を行うため、ベイズ推定を併用した二次元モンテカルロシミュレーション(2D-MCS)を行った。2D-MCSは一次元MCSと比較すると、5%タイル値にはそれほど大きな差が認められないのに対して、95%タイル値が大きな推定結果となる傾向があった。この結果は、2D-MCSを用いることで、より安全側に立った曝露量分布の推定結果を得られる可能性を示すものと考えられた。

年代別の曝露量 iAs に関しては、19歳以下のグループがEPAのRfDを超過していたことから、iAs濃度の高い食品の喫食(玄米やヒジキ)頻度を下げるような提言が必要だと考えられた。

これまでの調査と比較し経年変動を解析したところ、Cd, Hg, Pbは減少傾向にあり、これまでの政策との関連が示唆された。一方で、Asについては近年上昇傾向に転じていたが、iAsについて

はほぼ一定の値を示していた。iAsはハザード比が1.13と高いことから、継続調査の必要性が改めて示された。

ナノ粒子として、Ag-NP の曝露量評価を行ったところ、1.8 $\mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$ と推定された。この値は、Hadrup と Lam (2014) が導出した TDI の 1.3%であり、健康リスクは小さいと推定された。

A. 研究目的

有害物質の曝露量推定は、ヒトの健康リスク管理のための基礎データである。健康リスクの管理を目的とする規格値策定等の行政施策の検討、及び行政施策の効果検証するための重要な科学的根拠となる。

これまでの研究班においては、健康リスクの大きさや懸念の蓋然性を指標に、曝露量評価の対象となる有害物質が選定されてきた。一方で、最近の研究動向としては、ノンターゲット分析(元素分析の研究分野においてメタロミクスといったオミクス研究)に代表される網羅的分析が発展してきている。機器分析の発展に伴いより低濃度の物質を測定することが容易になってきたこと、様々な物質が産業利用されるようになったことが、網羅的分析の必要性が高まってきた背景にある。誘導結合プラズマ質量分析(ICP-MS)法は、高いイオン化効率・広いダイナミックレンジ・多元素分析の適用性といった理由から、様々な試料中で30元素以上の網羅的分析の結果が報告されている。そこで本研究では、有害物質としてヒ素[総ヒ素(As)並びに無機ヒ素(iAs)を含むヒ素化合物]、カドミウム(Cd)、水銀[総水銀(Hg)およびメチル水銀(Me-Hg)]、鉛(Pb)だけでなく、ICP-MSの特性を活かした網羅的分析を行った。2019~2021年にマーケットバスケット(MB)方式により調製したトータルダイエット(TD)試料の分析を通じ、ヒ素[総ヒ素および無機ヒ素(iAs)を含むヒ素化学種]、カドミウム、水銀[総水銀及びメチル水銀(Me-Hg)]、鉛を含む33元素および5化学種の全国・全年齢層における平均曝露量(推定1日曝露量)を推定した。

B. 研究方法

1. 試料

日本人の日常的な食事(日常食)からの各元素類曝露量を推定するため、日常食のモデルとなるTD試料をMB方式により調製した。

2014年から2016年に行われた国民健康・栄養調査のデータを解析し、該当地域における1日当たりの消費量の平均値を算出した。

TD試料の調製は、全国10地域の地方衛生研究所等で2021年5月から10月までの間に調製された。小売店から食品を購入し、該当地域における1日当たりの消費量に従って秤量し、茹でる、焼く等の一般的な調理を行ってから、混合・均質化することで試料を調製した。分析に必要な均質性を確保する目的から、調製時に試料に加水される場合があるが、その量は、元素濃度を算出する過程において考慮した。14食品群の内訳は、次のとおりである。

- 1 群: 米、米加工品
 - 2 群: 米以外の穀類、種実類、いも類
 - 3 群: 砂糖類、菓子類
 - 4 群: 油脂類
 - 5 群: 豆類、豆加工品
 - 6 群: 果実、果汁
 - 7 群: 緑黄色野菜
 - 8 群: 他の野菜類、キノコ類、海草類
 - 9 群: 酒類、嗜好飲料
 - 10 群: 魚介類
 - 11 群: 肉類、卵類
 - 12 群: 乳、乳製品
 - 13 群: 調味料
 - 14 群: 飲料水
- 14 群の喫食量は 250 g/day とした。

2. 分析機器

元素分析には ICP-MS (iCAPQ, サーモフィッシャーサイエンティフィック社製)を用いた。ICP-MS 分析の前処理に使用するマイクロ波分解装置は、ETHOS-One 及び ETHOS-TC (ともにマイルストーンゼネラル社製)を用いた。ヒ素および水銀の化学形態別分析には、HPLC (Prominence, 島津製作所社製)と ICP-MS (iCAPRQ, サーモフィッシャーサイエンティフィック社製)を接続したハイフネーションシステムを採用した。T-Hg の分析には総水銀計 (MA-3000, 日本インスツルメンツ社) を用いた。Me-Hg の分析には、HPLC-ICP-MS の他に GC-MS/MS (TSQ Quantum XLS, サーモフィッシャーサイエンティフィック社製) も用いた。

3. 分析方法

多元素分析は、試料 0.50 g を石英製分解容器に量りとり、硝酸 5 mL 及び過酸化水素水 2 mL を加え、マイクロ波分解装置により分解した。分解後の溶液に、混合内部標準溶液 0.5 mL を添加後、水で 50 mL に定容した。定容後の溶液を測定溶液として ICP-MS により測定した。

ヒ素の化学種分析は、0.3 mol/L 硝酸で抽出後、HPLC-ICP-MS 法で分析を行った。

総水銀 (Hg) は総水銀計を用いて分析を行った。また、メチル水銀は、トルエン抽出後 GC-MS/MS あるいは 10% TMAH 溶液で抽出後 HPLC-ICP-MS による分析を行った。

銀ナノ粒子 (Ag-NP) は、酵素溶液による処理を行った後、得られた上澄みを限外濾過することによってナノ粒子画分を得た。この画分を適宜希釈して、sp-ICP-MS 分析を行った。

4. ベイズ推定と二次元モンテカルロシミュレーションによる確率論的曝露量評価

不検出例を含むデータの場合には、不検出例に確率密度関数 $f(Y_i|\theta)$ に代わって下限値 (L) - 上限値 (U) 間の累積確率関数 $F(L_j, U_j|\theta)$ を用いることで、以下のように尤度を算出できる。

$$L(Y|\theta) = \prod_{i=1}^{N_{\text{obs}}} f(Y_i|\theta) \times \prod_{j=1}^{N_{\text{cen}}} F(L_j, U_j|\theta)$$

ここで、 N_{obs} は定量できたサンプルサイズを、 N_{cen} は定量下限値未満のサンプルサイズを示す。

喫食量に関するベイズ推定においては、サンプルサイズが十分なため、無情報事前分布として $(-\infty, \infty)$ の一様分布を用いた。食品中元素濃度のベイズ推定においては、形状パラメーターの事前分布には、以下の確率密度関数であらわされるコーシー分布を用いた。

$$f(Y|y_0, \gamma) = \frac{1}{\pi} \frac{\gamma}{(Y - y_0)^2 + \gamma^2}$$

対数正規分布を仮定した場合には $(y_0, \gamma) = (3, 1)$ を使い、ガンマ分布及びワイブル分布には $(y_0, \gamma) = (1, 1)$ をコーシー分布のパラメーターに用いた。

パラメーターから変換した理論平均値の事前分布には、不検出例に定量下限値の半値を代入して求めた平均値 $\hat{\mu}^{\text{RL}/2}$ を用いて、 $N(\hat{\mu}^{\text{RL}/2}, \hat{\mu}^{\text{RL}/2})$ の正規分布を採用した。

2D-MCS は次のように行った。ベイズ推定により 2000 個の事後予測サンプル得た後、得られた事後予測サンプル毎に 50 個の乱数を生成することで、計 10 万個の乱数を得た。

5. 年代別の曝露量評価

国民健康栄養調査のデータを解析し、年代別 (A: 1~5, B: 6~11, C: 12~19, D: 20~59, E: ≥60 歳) の体重当たり喫食量の平均値を算出した。各食品群について、食品小分類の構成に顕著な差が認めなければ、現在の TD 試料は全年代に共通の食品小分類組成に基づき調製されたとみなせる。そこで、各食品群について、年代間に食品小分類の組成に差異があるかどうか、 χ^2 検定を用いて検討した。多重検定による第一種の過誤の増大を調整するために、 $0.05/13=0.0038$ を有意水準とした。

6. 有害元素曝露量の経年変動

有害元素の曝露量について、経年変動を調査するため、2018年以前の調査結果を厚生労働科学研究費補助事業の研究報告書より引用した。2013年以前の調査ではNDとなったデータに0と1/2LOQ (あるいは1/2LOD) を代入した平均値が報告されていた。一方で、2013-2018年の報告ではNDとなったデータには0を代入した値のみが報告されている。そのため、経年変動の解析においては、ND=0を代入した値を用いた。ここでは、トレンドに関して変化点も踏まえて解析するために、prophet (ver. 1.0) パッケージを用いた解析を行った。なお、曝露量は正の実数であると考えられるため、対数変換した値を解析に用いた。

7. 金属ナノ粒子の曝露量評価

2020年に調製した東京と大阪のTD試料を用いてAg-NPの曝露量評価を行った。その際には、粒子質量濃度および粒子数濃度の評価を行うとともに、粒径についても評価した。

C. 研究結果及び考察

1. 各元素類の全年齢層平均曝露量の推定

各元素類の推定1日曝露量は3年間の平均値として以下の通りとなった。ここでは、NDにLOQの半値を代入した値を示す。

B: 1.60 mg/person/day, Al: 2.16 mg/person/day, Ti: 246 µg/person/day, V: 30.5 µg/person/day, Cr: 53.3 µg/person/day, Mn: 4.22 mg/person/day, Fe: 9.93 mg/person/day, Co: 10.3 µg/person/day, Ni: 172 µg/person/day, Cu: 1.28 mg/person/day, Zn: 11.5 mg/person/day, Ge: 1.40 µg/person/day, As: 291 µg/person/day, iAs: 18.7 µg/person/day, MMA: 1.17 µg/person/day, DMA: 7.33 µg/person/day, AsB: 83.7 µg/person/day, Se: 114 µg/person/day, Rb: 2.28 mg/person/day, Sr: 1.97 mg/person/day, Mo: 215

µg/person/day, Cd: 17.2 µg/person/day, Sn: 296 µg/person/day, Sb: 1.28 µg/person/day, Cs: 8.27 µg/person/day, Ba: 436 µg/person/day, REEs: 7.04 µg/person/day, W: 3.95 µg/person/day, Hg: 6.64 µg/person/day, Me-Hg: 5.21 µg/person/day, Pb: 9.59 µg/person/day, U: 1.41 µg/person/day。

耐用摂取量等の Health Based Guideline Value (HBGV) が設定されている元素類については、必要に応じて一日当たりの値に換算した後、推定1日曝露量とHBGVの比 (ハザード比、HQ) を求めた。以下にその結果を示す。B: 0.15~0.30, Al: 0.13~0.27, Ni: 0.87, iAs: 1.13, Se: 0.42~0.52, Mo: 0.78, Cd: 0.31~0.37, Sb: 0.058, Ba: 0.40, Hg: 0.21, MeHg: 0.31~0.41, U: 0.007~0.03。

一方で、HBGVとしてBMDLが導出されているiAsとPbに関しては曝露マージン(MOE)を算出した。その結果、iAsのMOEは8.8, PbのMOEは2.9~8.8の範囲であった。iAsのBMDLの不確かさ(UFs)として、個人差(10)と曝露量推定の不確かさ(4)から40とすると、iAsのMOEはUFsである40よりも小さいため、健康リスクが懸念された。一方で、Pbに関しては、UFの設定に関する記載はないが、UF=1としても健康リスクへの影響は小さいとされるため、UF=1をもちいた。PbのMOEはUFsである1よりも大きいことから、健康リスクは小さいと考えられた。

2. 確率論的曝露量評価

2D-MCSを用いて推定した曝露量の5, 25, 50, 75, 95パーセンタイル値は、それぞれAs (1.05, 2.60, 4.66, 7.77, 15.0 µg/kg/day)、iAs (0.129, 0.238, 0.346, 0.495, 0.810 µg/kg/day)、Cd (0.158, 0.242, 0.320, 0.422, 0.641 µg/kg/day)、Hg (0.009, 0.032, 0.087, 0.175, 0.377 µg/kg/day)、Pb (0.051, 0.087, 0.128, 0.197, 0.447 µg/kg/day)であった。

2D-MCSを用いることによる利点があるかどうかを検討するため、1D-MCSとの比較を行った。

その際には、不検出値に 1/2LOQ を代入して、幾何平均値と幾何標準偏差を求め、対数正規分布を仮定する方法 [1D-MSC (SMB)]と、ベイズ推定の事後平均値を用いる方法 [1D-MCS (BE)] の両方について検討した。比較を行ったいずれの元素においても、2D-MCS を用いると 90%区間を広く推定する結果となった。また、1D-MCS と比較すると、5%タイル値にはそれほど大きな差が認められないのに対して、95%タイル値が大きな推定結果となる傾向があった。この結果は、2D-MCS を用いることで、より安全側に立った曝露量分布の推定結果を得られる可能性を示すものと考えられた。

3. 年代別の曝露量評価

χ^2 検定の結果、9 群 ($p = 2.2 \times 10^{-16}$) と 12 群 ($p = 3.8 \times 10^{-6}$) で食品小分類の組成に年代間で有意な差が認められた。他の食品群では食品分類の構成に有意な差異はないと判断できた。

これらの結果を基に、2019-2021 年に行った調査の結果を用いて年代別の iAs, Cd, MeHg, Pb の曝露量を推定した。iAs, Cd, および Pb については、9 群と 12 群由来の曝露量を除いた推定も行った。食品小分類の構成に年代間の差異が認められた 9 群と 12 群に関しては、データを除くことによる影響は小さかった。

iAs に関しては、19 歳以下のグループでは平均曝露量が EPA の RfD である $0.3 \mu\text{g}/\text{kg}\text{-bw}/\text{day}$ を超過していた。また、20 歳以上のグループでも平均曝露量は RfD と同程度であった。年齢が低いグループが EPA の RfD を超過していたことから、iAs 濃度の高い食品（玄米やヒジキ）の喫食頻度を下げるような提言が必要だと考えられた。

Cd は 5 歳以下のグループにおいて一部の地域で食品安全委員会の TWI ($7.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$) および JECFA の PTMI ($25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{month}$) を超過する事例が認められた。しかしながら、平均曝露量はいずれの年代においても HBGV を下回っていた。

MeHg は iAs や Cd と比較すると、年代間の差異が小さかった。また、20-59 歳にくらべて 60 歳以上における MeHg の曝露量が大きかった。60 歳以上の 10 群の体重当たり喫食量は、20-59 歳の約 1.5 倍ほどであることや、魚介類の喫食量が近年減少傾向にあることが、このような傾向に反映したものと考えられた。

Pb は一部の地域で EFSA の BMDL ($0.50\text{-}1.50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) を超過していたが、中央値および幾何平均値はいずれの年代でも下回っていた。

4. 有害元素曝露量の経年変動

As の推定 1 日曝露量は、調査開始以降減少傾向にあったが、2007 年以降増加傾向に転じていた。一方で毒性の高い iAs については、2014 年からのデータしか無く中長期での変動傾向を判断するのは難しいが、2014 年度以降における変動をふまえてその傾向を判断すると、ほぼ一定の濃度で推移しているといえた。

Cd は 1977 年の調査開始以来曝露量は減少してきており、2013 年以降は曝露量のバラツキが小さくなってきた。1977 年の曝露量と比較すると半分以下まで減少していた。

Hg の推定 1 日曝露量は 1977-1978 年を除くと $5\text{-}12 \mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$ の間を推移していたが、時系列解析の結果、少しずつ減少している傾向にあることが示された。2021 年における Hg の推定 1 日曝露量は 1977 年の半分以下であった。

Pb の推定 1 日曝露量は 1977 年の調査以降継続して減少傾向にあった。Pb の推定 1 日曝露量における 1977-1982 年における急激な減少には 1975 年の有鉛ガソリンの使用禁止が寄与しており、1996 年以降の緩やかな減少は焼却施設に設置されている排ガス除去装置の改善による廃棄物処理施設からの環境への排出量が減少したことが要因であると考えられた。これらの要因により、2021 年の推定 1 日曝露量は 1977 年の 10%以下まで減少していた。

5. 金属ナノ粒子の曝露量評価

2020 年に調製された東京および大阪の TD 試

料 14 食品群について Ag-NP 分析を行ったところ、全ての食品群から Ag-NP が検出された。

食事を介した Total Ag および Ag-NP の曝露は、1.91 ~ 4.87 および 1.78 ~ 1.79 $\mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$ と推定された。また、粒子数としては $1.4 \times 10^{10} \sim 1.5 \times 10^{10}$ $\#/\text{person}/\text{day}$ と推察された。Hadrup と Lam (2014, DOI: 10.1016/j.yrtph.2013.11.002) は、Ag-NP の TDI を $2.5 \mu\text{g}/\text{kg-bw}/\text{day}$ と導出した。この値と比較すると、Ag-NP の HQ は 1.3% と推定された。現在得られたデータから判断すると、健康リスクは小さいと推定された。

D. 結論

全国 10 地域より MB 方式により TD 試料を調製し、食品を介した有害元素の曝露量評価を行った。HBGV と比較したところ、HQ が最も高かったのは iAs (1.13) であった。次いで、Ni (0.87)、Mo (0.78)、MeHg (0.31-0.41)、Cd (0.31-0.37) と高い値を示した。一方で、Pb の MOE (2.9-8.8) は不確実係数積 (1) よりも大きく健康リスクは小さいと考えられた。

これまでの調査と比較し経年変動を解析したところ、Cd, Hg, Pb は減少傾向にあり、これまでの政策との関連が示唆された。一方で、As については近年上昇傾向に転じていたが、iAs についてはほぼ一定の値を示していた。iAs は対 HBGV 比も高いことから、継続調査の必要性が改めて示された。

ベイズ法を併用した 2D-MCS による確率論的曝露量評価について検討を試みた。1D-MCS と比較すると、2D-MCS は 95% タイル値が大きな推定結果となる傾向があった。この結果は、2D-MCS を用いることで、より安全側に立った曝露量分布の推定結果を得られる可能性を示すものと考えられた。MB 方式の TD 試料においても 2D-MCS を用いた確率論的曝露量の推定は有用であると考えられた。

年代別の曝露量を推定したところ、評価を行ったいずれの金属においても 1-5 歳の曝露量が

最も高い結果となった。とくに、iAs は EPA の RfD を超過していたことから、iAs の曝露量を低減させるための取組が必要であると考えられた。

ナノ粒子として、Ag-NP の曝露量評価を行ったところ、 $1.8 \mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$ と推定された。この値は、Hadrup と Lam (2014) が導出した TDI の 1.3% であり、健康リスクは小さいと推定された。

E. 研究業績

1. 論文発表

- 1) Suzuki, Y, Tanaka, N, Akiyama, H: Attempt of Bayesian Estimation from Left-censored Data Using the Markov Chain Monte Carlo Method: Exploring Cr(VI) Concentrations in Mineral Water Products. Food Safety 2020; 8:67-89.
- 2) Suzuki, Y, Kondo, M, Harimoto, M, Kitayama, I, Akiyama, H: Dietary exposure to arsenic species in Japan in 2019 using a total diet study based on composite sample with market basket approach at the national level. J Food Compost Anal 2022; 104384.

2. 学会発表

- 1) 鈴木美成, 穂山浩, 未検出例を含むデータをどのように扱うのが適切か? -ミネラルウォーター中 Cr(VI) を例として-, 全国衛生科学技術協議会年会 (2019.12)
- 2) 鈴木美成, 近藤 翠, 谷 泉美, 穂山浩, トータルダイエツトスタディーを用いた有害元素・重金属の摂取量評価-2019 年の調査結果-, 第 57 回 全国衛生科学技術協議会年会 (2020.11)
- 3) 鈴木美成, 近藤 翠, 北山育子, 穂山浩, トータルダイエツトスタディーによる食品を介したヒ素化学種の曝露量評価, 第 29 回環境化学討論会 (2021.6)
- 4) 鈴木美成, 近藤 翠, 北山育子, 穂山浩, 堤智昭, 二次元モンテカルロシミュレーション

ンによる食事性鉛曝露量分布の推定: トータルダイエツト試料への適用の試み, 日本食品衛生学会第 117 回学術講演会 (2021.10)