

メチル水銀のリスク評価

村田勝敬

秋田大学医学部社会環境医学講座環境保健学分野

和文抄録

有害物質のリスク管理を行う前に必ずリスク評価を実施する。より正確なリスクの確定が行われた時は有効なリスク管理に直結するが、有害物質の曝露形態が経口摂取でかつ日常食品中に含まれるような場合にはリスク評価（特に、量 - 反応評価）だけでなくリスク管理も難しくなる。本稿は、メチル水銀を例としてリスク評価の手順（曝露評価、影響評価、臨界濃度の推定）とその問題点について予防医学の観点から概説した。特に、動物実験で得られた量 - 反応評価をヒトに外挿して行う曝露評価の困難性について述べた。

1 . 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わる妊婦等を対象とした摂食に関する注意事項」を発表した¹⁾。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。しかしながら、従来の食中毒のような特定の病原性（有害）因子からの臨床症状出現に対するリスク回避と比べ、リスク管理の背景は複雑である。すなわち、メチル水銀は神経毒性物質であるので、ヒトにおける非顕性（あるいは無症候性）の健康影響から算出されたデータに基づいて確率論的にメチル水銀曝露を予防することは重要であろう。しかしながら、曝露源の大半は日常生活の食事摂取に由来しているため、ヒトの健康に有用な成分を含有する食品（魚介類）を摂食制限する必要が生じる。このため、食事指導の表現も意味深長となるのである。上のメチル水銀の例を挙げれば、「多くの魚介類等が微量の水銀を含有しているが、一般に低レベルで人の健康に危害を及ぼすレベルではない。魚介類等は良質な蛋白質を多く含み、飽和脂肪酸が少なく、不飽和脂肪酸が多く含まれ、また微量栄養素の摂取源である等、重要な食材である。しかし、一部の魚介類等では食物連鎖により蓄積することにより、人の健康、特に胎児に影響を及ぼす恐れがある高いレベルの水銀を含有している。このため、妊娠している人またはその可能性のある人は（中略）メカジキ、キンメダイについては 1 回 60～80 g として週に 2 回以下にすることが望ましい」の如きである。なお、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、2004 年 7 月 23 日に厚生労働省が内閣府食品安全委員会にリスク評価を依頼したことから、2005 年には見直される可能性が高い。

リスク評価は、通常のプロセスにおいては 健康影響の観察（有害性の同定） 高濃度から低濃度への外挿（量 - 反応評価）および 曝露濃度と曝露人口の同定（曝露評価）を経て、有害物質のリスクの確定を行う。そのリスク評価を受けて、ヒトへの健康影響の深刻度と生起確率に

照らして社会的規制を行う²⁾。これがリスク管理であり、その形は代替案（代替物質）の提示であり、ある時は摂食制限の勧告となる。また、経済的な費用効果や費用便益を考慮し、何もしないこともありうる。このリスク評価からリスク管理に橋渡しする過程に「有害物質の臨界濃度の推定」が位置するように思われる。臨界濃度とは、ある物質が体内に蓄積し、細胞や臓器に有害な影響を現し始める濃度を示し、毒性学的には閾値濃度とも呼ばれる。したがって、精度の高い臨界濃度が得られるならば、リスク管理も上述のいずれの形であれ、比較的容易に選択しうるのである。しかしながら、実際にはリスク評価そのものが難しい。本稿では、ヒトにとって有益な作用を持たないメチル水銀を中心に、リスク評価の現状と問題点について予防医学の観点から概説する。

2．メチル水銀のリスク管理の例

1990年代前半にデンマーク自治領フェロー諸島で採れる海産物に含まれる平均水銀濃度はゴンドウクジラで 3.3 $\mu\text{g/g}$ （約半分がメチル水銀）、タラで 0.07 $\mu\text{g/g}$ （大半がメチル水銀）であった³⁾。この時期の住民（成人）の1日当たりの平均摂食量は鯨肉 12 g および魚肉 72 g であり、平均水銀摂食量は約 36 $\mu\text{g/日}$ と推定されていた。このため、フェロー諸島公衆衛生部はメチル水銀に関する食事指導を出し、大人は鯨肉を月当たり 150 ~ 200 g、鯨の脂身を月当たり 100 ~ 200 g 超えない摂食をするよう勧告した。その後、フェロー諸島で行われた胎児性メチル水銀曝露による小児発達影響に関するリスク評価結果が 1997 年に雑誌に掲載されたことを受けて、1998 年 8 月に再度勧告を出した。すなわち、鯨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ことから、鯨肉を月 2 回以上摂食しない、3 ヶ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鯨肉を食べない、また鯨の脂身には高濃度の PCB が含まれるので、成人でも脂身の摂食は月に最大 2 回までに抑える、潜在的な PCB の有害影響に胎児が晒されないため、女性は出産を終えるまで鯨の脂身を食べない、ゴンドウ鯨の肝および腎臓は全く食べないよう勧告した。

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ために、メチル水銀の基準摂食量（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 Marsh らのイラク研究に基づいて 0.1 $\mu\text{g/kg体重/日}$ と 1995 年に定めた⁴⁾。その後、2000 年 7 月 11 日付けの米国科学アカデミー諮問委員会の勧告に従い、フェロー出生コホート研究の成績から 2001 年に再計算した（*RfD*は同じ値）⁵⁾。

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⁶⁾。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）でも行われた。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、メチル水銀の暫定的耐容週間摂取量（provisional tolerable weekly

intake)として1972年に定めた3.3 µg/kg体重/週を、1.6 µg/kg体重/週に変更した⁷⁾。このJECFAの会議では、EPAが臨界濃度として採用した毛髪水銀濃度11 µg/gでなく、セイシェル小児発達研究とフェロー出生コホート研究から算出された値(毛髪水銀濃度換算値14 µg/g)を採用し、しかもEPAと異なる不確実係数(uncertainty factor、UF)を用いて算出した。その後2004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が出された。

3．臨界濃度の推定

通常的环境基準値あるいは基準摂取量を決める手順は、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(endpoints)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、不確実係数で除して基準値とする。疫学的研究が多数報告されている有害物質の場合には比較的精度の高い臨界濃度を推定することが可能であるが、ヒトを対象とした研究が少ない有害物質の場合には動物実験からの成績を外挿することになる。

鉛作業者に身体重心動揺検査を用いて平衡機能を評価した論文では、鉛曝露者の身体動揺が対照群と比べ大きいことが記されている⁸⁾。このような有意差が見られた鉛作業群の集団平均値は18～55.7 µg/dl(血中鉛濃度)であった。この場合、最小毒性量(lowest-observed-adverse-effect level、LOAEL)は18 µg/dlと推定される。すなわち、LOAELは曝露群に統計的あるいは生物学的に有意な有害影響の増加を生じる最も低い曝露濃度と定義されるからである。この平衡機能に関する研究では有意な鉛影響の見られない論文に遭遇しなかったが、鉛の末梢神経伝導速度においては必ずしも意見が一致している訳でない。古くより鉛中毒特有の症状として蒼白、便秘、麻痺、疝痛が認められているが、このうち伸筋麻痺が末梢神経障害の病像と考えられるようになったのは近年のことである⁹⁾。すなわち、末梢神経伝導速度の低下として報告されたのは1972年以降である。最近の総説によると、有意な伝導遅延が認められる鉛曝露集団の平均血中鉛濃度は30～60 µg/dlであり、LOAELは30～40 µg/dlと考えられている⁸⁾。しかしながら、平均血中鉛濃度47～63 µg/dlの曝露集団で有意差が見られなかったとする論文も幾つか存在する。

米国有害物質・疾病登録局(ATSDR)はセイシェル共和国の人々が摂取している魚の水銀濃度(0.004～0.75 µg/g)が米国人のそれに近いとの理由でセイシェル小児発達研究の結果を臨界濃度の推定に使用した¹⁰⁾。すなわち、5.5歳児711名を母親毛髪水銀濃度(出産時)で3 µg/g以下(平均2.0 µg/g)、3～6 µg/g(平均4.5 µg/g)、6～9 µg/g(平均7.4 µg/g)、9～12 µg/g(平均10.3 µg/g)、12～26.7 µg/g(平均15.3 µg/g)の5つのサブグループに分けて発達影響指標が比較されたが、いずれの群間にも有意差が認められなかった¹¹⁾。そこで、ATSDRは曝露レンジの最も高い群の平均値(15.3 µg/g)を無毒性量(no-observed-adverse-effect level、NOAEL)とした。このNOAELは曝露群に統計的あるいは生物学的に有意な有害影響の増加を生じさせない最も高い曝露量と定義される。この12～26.7 µg/gのサブグループが、もし12～15 µg/gおよび15～26.7 µg/gと分けられていたなら、ATSDRの定めるNOAELはもっと高い値を示していただろう。

一方、EPAはフェロー出生コホート研究で算出されたベンチマークドース（benchmark dose、BMD）法で算出されるベンチマークドースレベル（benchmark dose level、BMDL）をメチル水銀の臨界濃度と見なした。このBMDは以下の手順で算出される¹²⁾。まず曝露量に伴って影響指標が有意に増加（あるいは減少）する関係があることを確認し、非曝露集団の影響指標の異常確率（あるいは異常者割合）を P_0 とする（正規分布近似の場合、 P_0 は通常5%で、この境界がカットオフ値）。曝露集団において、異常確率 P_0 よりさらに $\alpha\%$ の異常増加をもたらす曝露量（濃度）をBMDと定義する。この後、BMDの95%信頼下限値（BMDL）を数理統計学的に算出する。要は、正常集団でも5%位は異常を示す人がいる訳で、その異常レベル（カットオフ値）を超える割合が有害因子の曝露によって更に $\alpha\%$ 増加する時（すなわち $P_0 + \alpha$ ）の曝露濃度がBMDであり、その95%信頼下限値であるBMDLが臨界濃度（あるいはNOAEL）の代用として用いられている。この方法を用いてフェロー出生コホート研究で算出されたBMDL（毛髪水銀濃度）は6～14 $\mu\text{g/g}$ であった¹³⁾。

従来、臨界濃度はNOAELやLOAELとして推定されてきた。しかしながら、これらは対象集団（曝露群と非曝露群）のサンプル数が少なければ検出力も小さく、統計的な有意差が認められ難くなり、結果として高い値となってしまう。また、ATSDRが採用したNOAELの算出例で述べたように、曝露レンジの決め方次第でNOAEL値が違ってくる可能性が大いにありうる。これらの欠点のため、近年BMD法が盛んに用いられるようになってきた¹⁴⁾。BMDLは対象数が少ないと値が小さく算出される傾向があり¹⁵⁾、より高い安全性が確保される数値となるのでリスク管理の観点からはBMDLの方が望まれる。

4．リスク評価

メチル水銀も鉛も神経毒性物質であることを疑う者はいない、すなわち有害性の同定について誰一人疑義を唱える者はいない。しかし、緊急度の高い有害因子（SARSや鳥インフルエンザなど）の事例においては火急的にリスク管理を必要とするが、緊急度の低い有害物質（例えば、メチル水銀や鉛の低濃度曝露）では曝露濃度と曝露人口の同定（曝露評価）とともに量・反応評価を厳密に行い、その上でリスクコミュニケーションとリスク管理を実施すべきであろう。

メチル水銀の胎児期低濃度曝露の小児影響に関しては、1980年代後半よりセイシェルおよびフェロー諸島で生まれた子供が追跡調査されている。これらは700～1000人規模の大きな集団（cohort）を出産時に登録し、出生時の母親毛髪水銀濃度や臍帯血水銀濃度を子供のメチル水銀曝露指標とし、子供達への検査が可能な年齢になってから、曝露影響を調べたのである¹³⁾。詳細な調査結果は他誌に譲るとして、これら2つの前向き研究の低濃度メチル水銀曝露による神経発達影響の結論は真っ向から対立した。すなわち、セイシェル小児発達研究（5.5歳児および9歳児）ではメチル水銀曝露との有意な量・反応関係が全く見られなかったが、フェロー出生コホート研究（7歳児と14歳児）では有意な量・反応関係が幾つかの影響指標で観察された。一方で、出生時の水銀曝露レベルは前者の場合0.5～26.7（平均6.8） $\mu\text{g/g}$ 、後者の場合0.2～39.1（中央値4.5） $\mu\text{g/g}$ であり、両者に大きな違いはなかった（評価された子供の年齢と影響指標は異なってい

た)。なお、誤解のないよう補足しておく、セイシェル小児発達研究を実施した米国ロチェスター大学グループは1970年代にイラクで発生したメチル水銀禍のヒトの健康影響を調査し、結論として出生時母親毛髪水銀濃度10~14 µg/gから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)が現れると報告している¹⁴⁾。

ヒトにおけるリスク評価は、曝露集団、曝露指標、影響指標(endpoints)をどのように決定したかという研究デザインの段階から吟味される¹³⁾。曝露指標を対象集団の生活環境中の濃度、日々の食品摂取頻度調査から推定した曝露量(摂食量)あるいは生体試料(血液、尿、毛髪、爪、臍帯組織など)濃度のいずれにするか問題となる(もちろん、生体試料濃度が望まれる)。また、影響指標においては、測定する検査項目をどのように選択するだけでなく、同一検査項目の測定が一人あるいは複数の検査者で行われたのか、あるいは熟練検査者であったかどうか、これらも議論的となりうる。さらに得られた結果を解釈する際、曝露指標あるいは影響指標のいずれかに影響を及ぼす第3因子(疫学用語では、交絡因子ないし共変量)についても吟味する必要がある。例えば、影響指標が小児の知能IQであるとすれば、単に小児集団に知能検査を行うだけではリスク評価は不十分である。すなわち、子供が出生した後の家庭環境や両親の知能も子供の知能に影響し得るだろう。このような第3因子を測定し、これら第3因子の影響を除外して量-反応評価が行われなければならない。もっとも、あまりに厳密に第3因子について考慮しすぎると、得られた結果を過小評価することにもなりかねない。なぜなら、有害因子による低濃度の曝露影響では、影響そのものが軽微である可能性が高いからである。

動物実験におけるリスク評価はヒトの場合と比べると非常に簡単である。上述したLOAELやNOAELは、元々ヒト集団ではなく、十分にコントロールされた動物実験から算出される¹⁴⁾。すなわち、動物実験では曝露以外の要因(動物の種・雌雄・年齢、飼育環境など)を共通にすることができ、曝露以外の第3因子について考慮する必要がないからである。また、ヒトでは有害因子の免疫系への影響の評価は非常に難しいが、実験動物であれば飼育環境を整備するだけで容易に行える。つまり、喫煙はヒトの免疫系に大いに影響するため、非喫煙者のみを研究対象とすることで調査可能と思えるが、実際には受動喫煙の影響を無視できないのである(対象集団の血中コチニン量を定量的に測定することにより受動喫煙量を評価する方法はある)。動物実験であっても有害因子の非顕性(あるいは無症候性)影響を検証することは可能であるが、ゲージの中の動物実験結果をヒトにどこまで外挿できるかは難しい問題であり、それゆえ動物実験から得られた量-反応評価結果をヒトのリスク管理に安易に流用するのは危険である。

5. おわりに

リスク評価において、どの指標が健康影響を最もよく反映するかが判明すれば「曝露評価」は比較的容易に実施することができるが、有害性の同定と曝露評価を行えばリスク評価を終了したかの如き錯覚に陥らないよう注意する必要がある。また曝露評価と言っても、曝露形態が食事由来である有害物質においては、一部の地域を調査して全国津々浦々同じであると考えことは危険である。地域毎に食生活は微妙に違っており、摂食する食品も異なる。例えば、クジラ、サメ、

マグロなどを減多に食べる習慣のない地域であっても、カツオ（水銀含有量 0.167 µg/g）のみを日々多食する習慣があれば毛髪水銀量は高値になりうるのである。一方、量 - 反応評価はさらに難しい問題を抱えている¹³⁾。何を影響指標とすべきかという判断基準は研究者により異なるが、その結果リスク評価全体に悪影響を及ぼすこともありうる。

ゼロリスクを指向するヨーロッパで、鉛ハンダが 2007 年より全廃されようとしている。鉛は主に工業界で使用され、そこで発生する蒸気が経気道的にヒトの生体曝露に直結する。したがって、鉛の神経毒性を予防する意味では非常に好ましい動向かもしれない。しかし、無鉛ハンダの使用はハンダの融点が高くなることを意味し、以前より電力エネルギー消費を高めるだろう。その上、代替物質の使用は未知の健康障害を引き起こす原因となるかもしれない。このように考えると、ゼロリスクばかりに囚われないで、これまでに蓄積した知識・情報・技術を有効的に活用する方策（リスク管理）を立てることの方が時代のニーズに合致しているようにすら思える。すなわち、有害物質の臨界濃度が見定められるならば、その濃度以下の曝露に抑えることにより実質的なリスクは回避できるからである。

文 献

- 1) 厚生労働省医薬局食品保健部. 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. 2003. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/06/s0603-3.html>
- 2) 中西準子, 蒲生昌志, 岸本充生, 宮本健一（編）. 環境リスクマネジメントハンドブック. 朝倉書店, 2003
- 3) 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: 169-180
- 4) U.S. Environmental Protection Agency. Mercury Study for Congress. Volume V: Health Effects of Mercury and Mercury Compounds. EPA-452/R-97-007. EPA, 1997.
- 5) U.S. Environmental Protection Agency. Methylmercury (MeHg) (CASRN 22967-92-6), 2001. <http://www.epa.gov/iris/subst/0073.htm>
- 6) 村田勝敬. 妊婦は魚を食べない方がよいか. 総合臨床 2004; 53: 2750-2752
- 7) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Summary and Conclusions of Sixty-first Meeting, 2003. <ftp://ftp.fao.org/es/esn/jecfa/jecfa61sc.pdf>
- 8) Araki S, Sato H, Yokoyama K, Murata K. Subclinical neurophysiological effects of lead: a review on peripheral, central, and autonomic nervous system effects in lead workers. American Journal of Industrial Medicine 2000; 37: 193-204
- 9) 荒記俊一, 村田勝敬. 鉛による末梢神経障害の診断. 産業医学 1984; 26: 3-8
- 10) Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Mercury. US Department of Health and Human Services, 1999. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.pdf>
- 11) Davidson PW, Myers GJ, Cox C, Axtell C, Shamlaye C, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Needham L,

Choi A, Wang Y, Berlin M, Clarkson TW. 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* 1998; 280: 701-707

- 12) Crump KS (1995) Calculation of benchmark doses from continuous data. *Risk Analysis* 15: 79-89
- 13) 村田勝敬, 嶽石美和子. 胎児性メチル水銀曝露の小児発達影響と臨界濃度 - セイシェルおよびフェロー諸島の研究を中心に - . *日本衛生学雑誌* 2005; 60: (印刷中)
- 14) National Council Research. *Toxicological Effects of Methylmercury*. National Academy Press, 2000.
- 15) Crump K. Critical issues in benchmark calculations from continuous data. *Critical Reviews in Toxicology* 2002; 32: 133-153