

メチル水銀と健康問題 ～未来～

村田勝敬¹ 仲井邦彦² 佐藤 洋²

¹ 秋田大学医学部社会環境医学講座環境保健学分野

² 東北大学大学院医学系研究科環境保健医学

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。

Key words: 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¹⁾。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²⁾、フェロー諸島前向き研究 (Faroe Islands Prospective Study)³⁾の成績に基づいて行った⁴⁾。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食制限を妊婦に呼び掛けた (2003 年 6 月)⁵⁾。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⁶⁾。この JECFA の会議では、EPA が臨界濃度として採用した頭髪 (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)⁷⁾とフェロー諸島前向き研究³⁾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 level、無毒性量) および benchmark dose (BMD) の算出法の長所・短所、およびセイシェ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(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^{2,8)}。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)²⁾。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⁹⁾を採用し、また JECFA はセイシェ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⁶⁾。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)はセイシェル小児発達研究を採用した¹⁰⁾。後者の MRL は、セイシェ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¹⁾。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 µg/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 で採用されたセイシェ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¹¹⁾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 µg/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⁶⁾。

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²⁾。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)により計算するため、サンプル数に左右されやすく、近年研究者の間で異議が唱えられている¹²⁾。

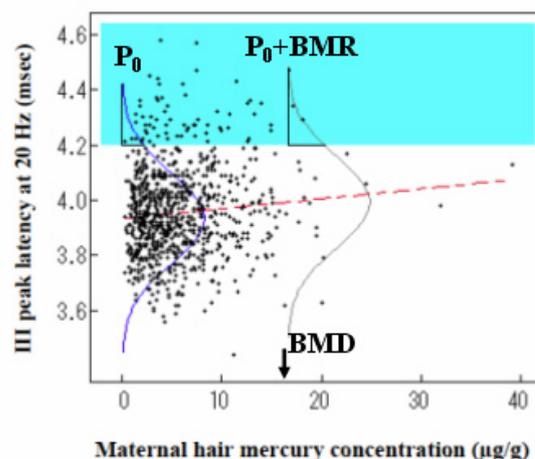


図1 毛髪水銀濃度と聴性脳幹誘発電位潜時との関係: Benchmark dose (BMD) 法による BMD の推定 (異常率 $P_0=0.05$ および異常増加率 $BMR=0.05$ の場合)

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¹³⁾。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90%信頼区間を算出し、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) をもたらず曝露濃度を 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)^{12,14)}。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²⁾。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¹²⁾、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⁹⁾。

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⁸⁾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¹⁾。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¹³⁾。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ェ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。セイシェルの研究は 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⁷⁾。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¹⁰⁾。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^{14,15)}、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 $\mu\text{g/liter}$)⁶⁾。

フェロー諸島前向き研究とセイシェ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、セイシェル) を、

①影響評価した時の年齢、②曝露パターン (高濃度鯨を散発的に摂食、低濃度魚を頻りに摂食)、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、アフリカ人)、⑦高曝露者比率 (多い、少ない)、と整理している²⁾。

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 cm/月であることが報告されている¹⁶⁾。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 140~460 まで幅があり、約 3 倍も異なる¹⁶⁾。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^{17,18)}。

Berglund らの論文によると¹⁹⁾、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 らはセイシェ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²⁰⁾。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・分析し、毛髪-血中濃度比率を 296 と報告した¹⁷⁾。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 より高いが、観察された 296 より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

髪一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 /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)¹⁾。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²¹⁾。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²²⁾。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。この時の平均吸収量は 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²³⁾。Miettinen らは、²⁰³Hg-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²²⁾。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²⁴⁾。一日当たりのメチル水銀の平均摂取量は 43 ~ 233 μg 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¹⁹⁾や WHO²⁵⁾ 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^{22,23,26,27)}。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²²⁾。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²⁸⁾。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随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 ($C \cdot V$) 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 ($d \cdot A$) 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 $\mu\text{g/kg/日}$ ($=d$) が血中 44 $\mu\text{g/liter}$ または毛髪中 11 $\mu\text{g/g}$ 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¹⁾。

なお、JECFA は $C=56 \mu\text{g/liter}$ 、 $V=5.85 \text{ liter}$ 、 $bw=65\text{kg}$ を用いて $d=1.5 \mu\text{g/kg/日}$ を算出しており⁶⁾、ATSDR の MRL では $C=61 \mu\text{g/liter}$ 、 $V=4.2 \text{ liter}$ 、 $bw=60\text{kg}$ が使用され、 $d=1.3 \mu\text{g/kg/日}$ となった¹⁰⁾。

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、 $RfD = (1 \text{ 日} \cdot \text{体重 } 1\text{kg 当たりの食事摂取量}) / (UF \cdot MF)$ 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¹⁾。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バラツキ (特に、メチル水銀の幅広い生物学的半減期や毛髪一血中濃度比率に起因するバラツキ)、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 は生体内での毛髪一血中濃度比率 (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 $UF = 2$ 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 $UF = 3.2$ とし、両者の不確実性を $6.4 (= 2 \times 3.2)$ とした⁶⁾。これより、 $PTWI = (1.5 \mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{日}) / 6.4 \times (7 \text{ 日}) = 1.6 \mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{週}$ を算出した。同様に、ATSDR は毛髪一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 $UF = 3 (= 1.5 + 1.5)$ 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 $MF = 1.5$ を定め、 $MRL = (1.3 \mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{日}) / (3 \times 1.5) = 0.3 \mu\text{g}/\text{kg 体重}/\text{日}$ を算出した¹⁰⁾。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²⁾。

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²⁹⁾。このため、 UF に含まれるヒト集団に内在するバラツキ (**b**、**V**、**A**、**f**) や毛髪一血中水銀濃度比率がたとえ正確に算出されたとしても、なお薬物に対する個人の反応 (感受性) の違いを考慮する必要があるため 2 前後の不確実性 ($UF = 2$) を担保しなくてはならないだろう。

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 とし算出)³⁰⁾。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³¹⁾、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、日本原産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^{30,32)}、フェロー諸島前向き研究のように臍帯水銀濃度でリスク評価を行うのが最善かもしれない³³⁾。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⁵⁾、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³⁴⁾。さらに、毛髪一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」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., Kjellström, 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 (²⁰³Hg) 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 ²⁰³Hg-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 Reservoir, 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