＜企画総説＞ 魚食の安全性

魚介類摂取と化学物質ばく露のリスク

仲井邦彦

東北大学大学院医学系研究科発達環境医学分野

〒980-8575 仙台市青葉区星陵町2-1

TEL 022-717-8949, FAX 020-4623-5681, E-mail nakaik@med.tohoku.ac.jp

キーワード：メチル水銀、難分解性有機汚染物質、ポリ塩化ビフェニル、ダイオキシン類、耐容摂取量

Fish intake and risk of human exposure to environmental chemicals

Kunihiko NAKAI

Department of Development and Environmental Medicine, Environment and Genome Research Center, Tohoku University Graduate School of Medicine, Seiryō 2-1, Aoba-ku, Sendai 980-8575, Japan

Summary

Methylmercury (MeHg) and persistent organic pollutants (POPs), such as dioxins and polychlorinated biphenyl (PCB), are bioaccumulative chemicals that are considered to be toxic contaminants. Recent studies raise health concern for the toxic effects of combined exposure to these chemicals on child development. These environmental contaminants are found in fish and seafood. On the other hand, fish consumption is largely recognized as beneficial for brain development of children during the gestation period and early infancy. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids (omega-3 PUFA) are believed to be responsible for these beneficial effects. In this context, the balance of toxicological and nutritional aspects of fish consumption is highlighted. The aim of this article is to review the negative health effects of the exposures to MeHg, PCB, and dioxins. Current epidemiological evidence, including the three studies performed in Japan, suggests that perinatal exposure to the chemicals can adversely

influence child development. This article also reviews the advisories issued by the Japanese governmental agencies. Although several environmental chemicals are demonstrated to be toxic even at the levels observed in Japanese pregnant women, exposure standards are still under active debate. Furthermore, because of lack of epidemiological evidence on the beneficial effects of omega-3 PUFA on child development, the recommendation on fish consumption remains largely undetermined.

Key words: Methylmercury, Persistent organic pollutants, Polychlorinated biphenyl, Dioxins, Tolerable intake

1. はじめに

魚介類は日本の食文化の要素であり、 ω 3系不飽和脂肪酸を筆頭に様々な栄養素が含まれており、栄養源として貴重な食材である。その一方で、メチル水銀やポリ塩化ビフェニル (PCB) といった化学物質が魚介類に含まれており、魚介類摂取は栄養学的なベネフィットと、化学物質による健康リスクの両面性を有する (Fig.

1)。また、化学物質に対して感受性が高いのは胎児や新生児と考えられ、妊娠または妊娠を予定している女性に対する議論と、成人男性または出産を終えた女性を対象とする議論は区別する必要がある。本稿では、ハイリスク集団を胎児と新生児と考え、魚介類摂取と化学物質ばく露について述べてみたい。

なお、栄養素も化学物質の一つであるが、本稿では化学物質を環境由来の有害化学物質を指すこととする。

2. 魚が問題となる化学物質

Fig.1. Relationship among plasma PCB, hair mercury, and omega-3 PUFAs in red blood cell membrane of 133 young females. The subjects were healthy young females (18-29 years). Fish intake frequency correlated significantly with these three indices. (manuscript in preparation)

環境中で難分解であり、脂溶性を有する化学物質の場合、水中生物圏で食物連鎖を経て生物濃縮され、魚介類に蓄積する。メチル水銀は生物濃縮される代表的な化学物質であり、無機水銀として火山活動など自然界から、また一部は産業活動によって環境に放出され、生態系でメチル化されたものに由来する。メチル水銀はアミノ酸チオール基と容易に結合し、一種のアミノ酸として腸管や血液-脳関門、血液-胎盤関門で効率よく能動輸送される。このため臍帯血中のメチル水銀濃度は母体血よりも高い。ダイオキシン類やPCBといった難分解性有機汚染物質(POPs)も、環境中で難分解であり、脂溶性であることから生物濃縮を受ける。海産物では他にヒ素(海草類)やカドミウム(二枚貝など)も注目されるが、本稿では、メチル水銀、PCBおよびダイオキシン類に着目し、現在のばく露レベルで化学物質の負の影響が懸念されるのか、各物質の基準値を含めて整理したい。

3. 化学物質のリスク評価

ある化学物質のリスクは、その化学物質がもっている有害性(=ハザード)のみでは決まらず、実際の濃度が重要となる。例えば、臍帯血を高感度分析すれば、ダイオキシン類やメチル水銀といった化学物質はどの試料からも必ず検出される。しかし、そのばく露レベルで実際に有害性があるかは別であり、閾値を超えた場合のみ有害性が示される。

化学物質の摂取基準決定では、動物実験などで有害性評価が行われ、閾値(無毒性量(NOEL)やベンチマーク用量(BMD)の95%信頼区間下限BMDLなど)が決定され、不確実係数(種差10×個体差10=100とする場合が多い)を考慮して安全側に立ち、耐容週間摂取量(TWI、耐容一日摂取量ならTDI)が導かれる。人での疫学データが利用できる場合、種差の不確実係数は不要となる。ばく露評価を実施し、実際のばく露レベルがTWIを越えていなければ、健康影響はないと判断される。

4. メチル水銀の有害性と健康リスク

メチル水銀の出生コホート調査が、デンマーク領フェロー諸島およびインド洋セイシェル共和国で進められている¹⁾。フェロー諸島(n=1022)の母親毛髪総水銀値は中央値4.5(範囲0.2~39.1 ppm)であり、神経生理(聴性脳幹誘発電位)や神経心理および行動学的な検査(短時間記憶、語彙検査、Finger tapping、注意集中検査など)が実施され、7歳以降で記憶、注意、言語領域などで負の影響と、血圧上昇、誘発電位の潜時延長が報告されている。一方、セイシェル共和国(n=779)では、母親毛髪総水銀濃度の平均値6.8(0.5~26.7 ppm)であり、認知能力、言語表現、読書力と計算能力、視

空間能力などの評価が行われたが、メチル水銀の健康影響は認められず、逆にメチル水銀のばく露が高いほど児の発達が良くなる現象も観察され、フェロー諸島の調査結果と一致しなかった。

この矛盾について、セイシェルで追加された小児発達栄養調査(n=229)の結果が示唆的である²⁾。PUFAの栄養学的利点とメチル水銀の影響の比較を意図し、PUFAについては妊娠28週と出産後の2回採血し、血漿中脂肪酸分析を実施して、その平均値をPUFAの指標として解析を行っている。児の発達指標はBayley Scaleという発達検査である。重回帰分析を行っているが、生後9ヶ月では、血漿 ω 3系PUFAは児の運動発達指標に正に関連し、母親毛髪総水銀値(平均値5.7、範囲0.2~18.5 ppm)を共変量に追加するとPUFAの効果がさらに明瞭になることが示されている。一方、生後30ヶ月では ω 3系PUFAの栄養学的利点は観察されず、メチル水銀の負の影響が単独で示されている。 ω 6系PUFAと児の発達との間には関連性は観察されていない。この報告は魚介類摂取のベネフィットとリスクの両面性をよく示すとともに、低レベルのメチル水銀ばく露の影響をあらためて示す結果と考えられる。我々も出生コホート調査を行っており(n=599)、母親毛髪総水銀(平均値2.0、範囲0.3~9.4 ppm)は新生児行動評価の運動指標と負に関連するが、母親の魚摂取量は正に関連することを報告した³⁾。現在、7歳での追跡調査を進めている。

なお、成人のメチル水銀ばく露と健康影響については、鯨類を多食する食習慣を有する和歌山県太地町での調査事例(n=1137)がある⁴⁾。WHOは「毛髪水銀50~125 ppmで、感受性の高い5%に神経障害の初期症状が表れる」と警告している⁵⁾。43名(住民の3.8%)で50 ppmを超えたものの、神経症状は認められず、現在、小学生を対象とする横断調査が進められている。

5. メチル水銀の摂取基準

我が国の一般成人のメチル水銀の摂取基準について、1973年に暫定TWI (PTWI)として3.4 μ g/kg体重/週が当時の厚生省から出されている⁶⁾。厚生省が設置した「魚介類の水銀に関する専門家会議」により検討されたものであり、JECFA (FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会)の報告や、水俣病患者や動物実験の研究結果から一日あたり0.25 mgの摂取量が水俣病最低発症量と考え、成人の暫定的摂取量限度を0.17 mg/人/週とした(体重50 kgとして3.4 μ g/kg体重/週)。同専門家会議は、魚介類の水銀の暫定基準値も提案し、a) 総水銀として0.4ppm(うちメチル水銀は水銀として0.3ppm)、b) マグロ類および河川産の魚介類については適用しない、とした。

我々はこのPTWIに相当するメチル水銀を14週間に渡って健康な男女54名を対象にランダム化比較試験により負荷したことがあり⁷⁾、毛髪総水銀値は8.76 ppmに達し、15週間のwash-out期間で負荷

前の値に戻った。興味ある点は、心拍変動を記録し交感・副交感神経系のバランスを観察したが、ばく露に伴い交感神経系優位となり、wash-out後に回復する一過性の現象が観察され、PTWIレベルでも生体に何らかの影響があることが確認されたことである。交感神経系が優位に傾くこと自体が心疾患の一つのリスク要因との報告もあるが、可逆的な変化であり、健康リスクについて不明である。

メチル水銀の摂取基準については、その後、ハイリスクグループは胎児であるとの考えから、妊娠またはその可能性がある女性を対象に、食品安全委員会から2005年にTWIとしてメチル水銀2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週(Hgとして)が報告された⁸⁾。算定根拠は、有害性評価として、フェロー諸島研究の母親毛髪水銀値BMDLの10 ppmと、セイシェル共和国研究NOAELの12 ppmの平均値11 ppmを採用。ワンコンパートメントモデルによりメチル水銀摂取量を1.17 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と推定し、毛髪水銀と血中水銀の濃度比(250:1)、排泄係数の個体差の不確実係数をそれぞれ2として、 $2 \times 2 = 4$ で除して0.29 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日(=2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週)とした。次いで、厚生労働省からは妊婦を対象とし、メチル水銀摂取に関する注意事項が公表されている⁹⁾。海外でも第61回JECFA(PTWI 1.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週、米国EPA(リファレンスドーズ0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)、米国健康福祉省／有害物質・疾病登録局(ATSDR)(最小リスク水準(MRL)0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)など、概ね同じTWIが出されている。

宮城県の出生コホートで実際のメチル水銀摂取量を推定すると、妊娠女性の12.5%でTWIを超えることが推定された(Fig. 2)¹⁰⁾。不確実係数が見込まれており、「一般に胎児への影響が懸念されるような状況」ではないと考えられるが⁹⁾、我々は同じ集団で新生児行動評価などに負の影響があることを確認しており、低レベルのメチル水銀ばく露でも、

Fig.2. Estimation of daily MeHg intake. The subjects (n=609) were Japanese pregnant women participated in the Tohoku Study of Child Development. The estimation was based on the seafood consumption determined using FFQ and the MeHg concentrations in each type of seafood. The median $8\mu\text{g}/\text{kg}$ bw/week (95% confidence interval 0.2-2.6). 12.5% of the subjects exceeded the Japanese TWI.

出生児は何らかの影響を受けていることが示唆された。参考までに、東京都民の総水銀およびメチル水銀の摂取量は1.7および1.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週と報告されている¹¹⁾。

6. 難分解性有機汚染物質

の有害性とリスク評価

欧州および米国から多くの出生コホート調査の報告が出されており、体格指数、甲状腺、心理発達など多くの指標で負の影響が示されている¹²⁾。そのうち、出生体重について1990～2008年の12の出生コホート調査を対象としたメタ解析が出ており¹³⁾、臍帯血の血清PCB-153が1 ng/ml増えると、出生体重が150 g減少(95%信頼区間50～250 g)することが示され(血清PCB-153中央値は0.194 ng/ml)、その影響の大きさは「妊娠中に毎日10本喫煙する影響に相当する」と考察されている¹³⁾。

国内ではPOPsについて3つの出生コホート調査が進められている。我々が宮城県で進めている出生コホートでは、臍帯血PCB濃度は、出生体重¹⁴⁾および生後42ヶ月で実施したKaufman Assessment Battery for

Fig.3. a) Association between cord blood PCB and child intellectual development (Mental Processing Scales of K-ABC). Maternal age, parity, maternal smoking, alcohol drinking, delivery type, gestation age, birth weight, sex, maternal fish intake, duration of lactation, maternal IQ, parental educational history, income, and testers were included as confounders in multiple regression analysis ($n=323$). When PCB concentration increased by 10 times, child IQ decreased by 6.7 points. b) An illustration indicating the effects of decrease in average of IQ by 5%. IQ shows a normal distribution (mean 100, SD 15), and a person scoring 70 (= mental retardation) would be in the 2.3rd percentile. When the average of IQ was decreased by 5% due to exposure to chemicals, the proportion of the area below 70 could be increased to 4.8%. (unpublished data)

Children (K-ABC、知能検査の一つ)と負に関連した(未発表データ)。PCB濃度が10倍になるとIQは約6.7点減少した(Fig. 3a)。この他に、北海道の出生コホート調査では、母体血ダイオキシン類の測定が行われ、高ばく露群において、出生体重の減少(男児のみ)、発達指数のうち運動発達指標の減少、アレルギーとの関連性はなかったものの、中耳炎が増えたことが報告されている¹⁵⁾。厚生労働科学研究により母乳中ダイオキシン類との関連性も調べられており、母乳中ダイオキシン類の濃度と、一歳児の体重減少、お座りやつかまり立ちの獲得月齢の遅延が報告されている¹⁶⁾。ただし、母乳の栄養学的な利点を考慮し、母乳哺乳を推進することは適切と結論している。

7. PCBの摂取基準

我が国のPCBの摂取基準として、厚生省から1974年にPTWIとして5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週が出されている¹⁷⁾。食品中の暫定規制濃度も、遠洋沖合魚介類(以下、可食部)0.5 ppm、内海内湾可食部3 ppmなどとなっている。現在の東京都民のPCB摂取量は0.09 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週であり¹¹⁾、PTWIとの安全マージンは大きい。ただし、このPTWIは古く、見直しを行う必要性が示唆される。

ダイオキシン類の摂取基準は、TDIで4 pg-TEQ/kg体重/日である¹⁸⁾。算定根拠は、ラット雌児の生殖器形態異常を誘導する最少無毒性量(LOAEL、86 ng/kg)に基づき、半減期(7.5年)などを考慮し人の最少毒性量を43,6 ng-TEQ/kg体重/日と推定。不確実係数として、毒性影響を引き起こす体内負荷量にラットと人で種差がないと仮定し、種差の不確実係数は1。一方、NOAELではなくLOAELを用いたこと、人の個体差を考慮して不確実係数は10が採用された。WHO-IPCS(1~4 pg-TEQ/kg体重/日)、JECFA(2.3 pg-TEQ/kg体重/日)など、海外機関でも概ね同じレベルのTWIが設定されている。東京都民の摂取量は0.78 pg-TEQ/kg体重/日であり¹¹⁾、高頻度に高濃度汚染の魚介類を食べた場合はTWIを超える危険性があると懸念される¹⁹⁾。

8. 低レベルのばく露をどう考えるか

メチル水銀やPCBについて、現在の日本人のばく露のレベルはかなり低いものの、一部の化学物質では市民の一部でTWIを超える例があり、またTWIのばく露レベルでも何らかの影響が観察されることを概説した。仮に有害な化学物質のみに着目し、機械的に安全域を設定した場合、魚摂取量はかなり制限されることが推測される。その場合、栄養素欠乏という新たなリスクが生じる危険性も小さくなく(リスクのトレードオフ)、低レベル領域での魚介類摂取の是非を巡る議論は、ベネフィットを同時に考慮した検討が必須であろう。

ところで、低レベルのばく露では、健康影響の大きさも小さい。統計学的な有意差があることと、実質的に負の影響があることとは異なる。仮に正規分布する指標で、対照群に比較して、ばく露群で平均値が5%低下した場合、その影響の大きさは大きいと判断されるか、それとも許容できる影響と判断されるであろうか。例として、IQ(平均100、SD15)で5点低下した場合が想定される(Fig. 3b)。その問いに対する正答はなく、判断は読者の主観に委ねたい。

9. さいごに

化学物質ばく露の健康影響については、疫学的な知見が蓄積されつつあり、2011年1月から環境省による10万人規模の大規模出生コホート調査(エコチル調査)も開始された。その一方で、 ω 3系PUFAについては著者が知る限り国内に出生コホートの報告は見当たらない。ベネフィットとリスクの総合的な検討を行うためにも、日本人の母児を対象とする疫学的な知見の集積が望まれる。

謝辞

本研究をまとめるにあたり、調査に参加頂いたご家族の皆様に心よりお礼申し上げます。本研究の一部は、厚生労働科学研究費、文部科学研究費、環境研究総合推進費の支援を得て行われました。

参考文献

1. 村田勝敬, 吉田稔, 坂本峰至, 岩井美幸, 柳沼梢, 龍田希, 岩田豊人, 荻田香苗, 仲井邦彦. 日本衛生学雑誌 66:682-695, 2011.
2. Strain JJ, Davidson PW, Bonham MP, Duffy EM, Stokes-Riner A, Thurston SW, Wallace JM, Robson PJ, Shamlaye CF, Georger LA and others. Neurotoxicology 29:776-782, 2008.
3. Suzuki K, Nakai K, Sugawara T, Nakamura T, Ohba T, Shimada M, Hosokawa T, Okamura K, Sakai T, Kurokawa N and others. Environ Res 110:699-704, 2010.
4. 国立水俣病総合研究センター. 太地町における水銀と住民の健康影響に関する調査平成21年度報告書, 2012.
5. WHO. Methylmercury (Environmental Health Criteria 101), 1990.
6. 厚生省環境衛生局. 魚介類の水銀の暫定的規制値について. 環乳第99号, 1973.

7. Yaginuma-Sakurai K, Murata K, Shimada M, Nakai K, Kurokawa N, Kameo S, Satoh H. *Neurotoxicol Teratol* 32:240-245, 2010.
8. 食品安全委員会. 魚介類等に含まれるメチル水銀について(評価書), 2005.
9. 厚生労働省, 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会. 妊婦への魚介類の摂食と水銀に関する注意事項, 2005.
10. Yaginuma-Sakurai K, Shimada M, Ohba T, Nakai K, Suzuki K, Kurokawa N, Kameo S, Satoh H. *Public Health Nutr* 12:2352-2358, 2009.
11. 東京都環境保健対策専門委員会. 平成22年度食事由来の化学物質摂取量推計調査(概要). www.metro.tokyo.jp/INET/CHOUA/2012/02/DATA/60m22100.pdf, 2012.
12. 仲井邦彦, 佐藤洋. *医学のあゆみ* 228:769-775, 2009.
13. Govarts E, Nieuwenhuijsen M, Schoeters G, Ballester F, Bloemen K, de Boer M, Chevrier C, Eggesbø E, Guxens M, Krämer U and others. *Environ Health Perspect* 120:162-170, 2012.
14. Kurokawa N, Nakai K, Suzuki K, Nakamura T, Sakurai K, Shimada M, Ohba T, Satoh C, Kameo S, Okamura K and others. *Organohalogen Compounds* 70:2256-2259, 2008.
15. 岸玲子, 佐々木成子. *保健医療科学* 59:166-271, 2010.
16. 多田裕. 厚生労働科学研究費補助金「食品の安心・安全確保推進研究事業」平成21年度報告書, 2011.
17. 厚生省環境衛生局. 食品中に残留するPCBの規制について. 環食第442号, 1972.
18. 中央環境審議会環境保健部会. ダイオキシンの耐容一日摂取量(TDI)について, 1999.
19. 中西準子, 小倉勇. 詳細リスク評価書シリーズ コプラナーPCB. 東京:丸善, 2008.