

(案)
清涼飲料水評価書
水銀

2011年1月
食品安全委員会
化学物質・汚染物質専門調査会

目次

| | | |
|----|--|-----------|
| 1 | | |
| 2 | | |
| 3 | <審議の経緯> | 2 |
| 4 | | |
| 5 | <食品安全委員会委員名簿> | 2 |
| 6 | | |
| 7 | <食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿> | 3 |
| 8 | | |
| 9 | 要 約 | 4 |
| 10 | | |
| 11 | I. 評価対象物質の概要 | 5 |
| 12 | 1. 起源..... | 5 |
| 13 | 2. 用途..... | 5 |
| 14 | 3. 化学名、分子式、分子量、物理化学的性状..... | 5 |
| 15 | 4. 現行規制等..... | 5 |
| 16 | | |
| 17 | II. 安全性に係る知見の概要 | 6 |
| 18 | 1. 毒性に関する科学的知見..... | 6 |
| 19 | （1）体内動態..... | 6 |
| 20 | （2）実験動物等への影響..... | 6 |
| 21 | （3）ヒトへの影響..... | 20 |
| 22 | 2. 国際機関等の評価..... | 21 |
| 23 | 3. 曝露状況..... | 24 |
| 24 | | |
| 25 | III. 食品健康影響評価 | 25 |
| 26 | | |
| 27 | 略号 | 30 |
| 28 | | |
| 29 | <参照> | 31 |
| 30 | | |

1 <審議の経緯>

2003年7月 1日 厚生大臣より清涼飲料水中の水銀の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
2003年7月18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）
2009年8月17日 第5回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
2010年7月16日 第6回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2010年10月25日 第8回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
2011年1月31日 第10回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会

2

3

4

5 <食品安全委員会委員名簿>

| (2006年6月30日まで) | (2006年12月20日まで) | (2009年6月30日まで) |
|----------------|-----------------|----------------|
| 寺田雅昭（委員長） | 寺田雅昭（委員長） | 見上 彪（委員長） |
| 寺尾允男（委員長代理） | 見上 彪（委員長代理） | 小泉直子（委員長代理*） |
| 小泉直子 | 小泉直子 | 長尾 拓 |
| 坂本元子 | 長尾 拓 | 野村一正 |
| 中村靖彦 | 野村一正 | 畑江敬子 |
| 本間清一 | 畑江敬子 | 廣瀬雅雄** |
| 見上 彪 | 本間清一 | 本間清一 |

6

| (2009年7月1日から) | (2011年1月7日から) |
|----------------|-----------------|
| 小泉直子（委員長） | 小泉直子（委員長） |
| 見上 彪（委員長代理***） | 熊谷 進（委員長代理****） |
| 長尾 拓 | 長尾 拓 |
| 野村一正 | 野村一正 |
| 畑江敬子 | 畑江敬子 |
| 廣瀬雅雄 | 廣瀬雅雄 |
| 村田容常 | 村田容常 |

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

* : 2007年2月1日から
** : 2007年4月1日から
*** : 2009年7月9日から
**** : 2011年1月13日から

3 <食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>
(2009年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)
立松正衛 (座長代理)

4

| | | |
|--------|---------|------|
| 青木康展* | 白井智之 | 村田勝敬 |
| 安藤正典* | 津金昌一郎 | 安井明美 |
| 圓藤吟史* | 寺本敬子 | 山内 博 |
| 圓藤陽子* | 遠山千春 | 山中健三 |
| 太田敏博** | 中室克彦* | 吉永 淳 |
| 川村 孝 | 長谷川隆一** | 鰐渕英機 |
| 熊谷嘉人* | 花岡研一 | |
| 渋谷 淳** | 広瀬明彦* | |

※：幹事会

*：清涼飲料水部会

5

6

要 約

清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、水銀の食品健康影響評価を行った。

水銀は、一般に無機水銀（金属水銀及び無機水銀化合物）と有機水銀（アルキル水銀及びアシル水銀等）に分けられる。このうち、有機水銀（食品を經由して摂取するメチル水銀）については、食品安全委員会において、「魚介類等に含まれるメチル水銀について」に係る食品健康影響評価が審議され、ハイリスクグループを胎児として、妊婦もしくは妊娠している可能性のある女性の耐容週間摂取量（TWI）を $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週（Hg として）とする評価結果を平成 17 年に通知している。

一方、一般的に飲料水中に水銀が存在する場合は、ほぼ全て Hg^{2+} の形と考えられる。したがって、本評価の主な対象を無機水銀とした。

無機水銀の評価に用いた試験成績は、急性毒性試験（マウス、ラット）、亜急性毒性試験（マウス、ラット）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス、ラット）、生殖・発生毒性試験（ハムスター）、遺伝毒性試験等の成績である。

無機水銀の非発がん毒性としては、ラットやマウスへの反復経口投与により腎症が認められている。

発がん性については、ラットの前胃と甲状腺に弱い発がん性を示したとする限定的な証拠があるが、ヒトへの発がん性については十分な証拠は得られていない。

遺伝毒性については、現時点では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられることから、耐容一日摂取量（TDI）の算出が可能であると判断した。

発がん性に関する TDI については、ラットを用いた 2 年間慢性毒性発がん性試験における雄での前胃扁平上皮細胞乳頭腫及び甲状腺癌に基づき、無毒性量（NOAEL）は $1.9 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/日となり、不確実係数 1,000（種差、個体差各 10、発がん性の可能性 10）を適用して、 $1.9 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と算出した。

非発がん毒性に関する TDI については、ラットの 6 ヶ月間強制経口投与試験における腎重量の増加が見られた試験データから、最小毒性量（LOAEL）は $0.23 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/日となり、不確実係数●（種差、個体差各 10、より慢性に近い 6 ヶ月間の亜急性試験の LOAEL を用していることを考慮した●）を適用して、● $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と算出した。

以上のことから、無機水銀の TDI については、より安全側に立った観点から非発がん毒性に関する TDI を用し、● $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日（水銀として）と設定した。

1 I. 評価対象物質の概要

2 水銀は、一般に無機水銀（金属水銀及び無機水銀化合物）と有機水銀（アル
3 キル水銀及びアシル水銀等）に分けられる。このうち、食品を経由して摂取す
4 る主な有機水銀であるメチル水銀については、食品安全委員会において、「魚介
5 類等に含まれるメチル水銀について」（平成 17 年 8 月 4 日付け府食第 762 号を
6 もって評価結果を通知）として食品健康影響評価が取りまとめられ、ハイリス
7 クグループを胎児として、妊婦もしくは妊娠している可能性のある女性の TWI
8 を 2 µg/kg 体重/週（Hg として）としている。そのため、本評価書における評価
9 対象物質の概要及び毒性に関する科学的知見の対象を無機水銀とした。

10 11 1. 起源

12 自然水中ではまれに水銀鉱床等の地帯を流れる河川に由来するほか、工場排
13 水、下水などから混入することがある。

14 15 2. 用途

16 乾電池、蛍光灯、体温計、計量器、電気機器、アマルガム（歯科用、合金用）
17 合成化学用（触媒）等。（参照 1）

18 19 3. 化学名、分子式、分子量、物理化学的性状

20 水銀には様々な化学形態があるが、本評価書に記載したものの分子式、分子
21 量を以下に示す。

| | 金属水銀 | 塩化水銀(I) | 塩化水銀(II) | 酢酸水銀(II) |
|-----------------------|--------------------|---------------------------------|-----------------------|---|
| CAS No. | 7439-97-6 | 10112-91-1 | 7487-94-7 | 1600-27-7 |
| 分子式 | Hg | Cl ₂ Hg ₂ | HgCl ₂ | (C ₄ H ₆ O ₄ Hg/ Hg(CH ₃ COO) ₂) |
| 分子量 | 200.59 | 472.09 | 271.52 | 318.70 |
| 物理的性状 | 無臭、銀色の流動 性液状重金属 | 白色の結晶性粉 末 | 白色の結晶また は粉末 | 白色の結晶または白 色の結晶性粉末 |
| 融点 (°C) | -39 | 400~500 | 276 | 178 |
| 沸点 (°C) | 357 | (昇華点) | 302 | 融点以上で分解 |
| 比重 (水 =1) | 13.5 | 7.15 g/cm ³ | 6.5 g/cm ³ | 3.28 g/cm ³ |
| 水溶解度 (g/100 mL) | 溶けない | 溶けない | 7.4 (20°C) | 40 (20°C) |

23 24 25 4. 現行規制等

26 (1) 法令の規制値等

27 水質基準値 (mg/L) : 0.0005 (水銀の量に関して)

28 その他基準 : 給水装置の構造及び材質の基準 0.00005 mg/L
29 (水銀の量に関して)

30 31 (2) 諸外国等の水質基準値またはガイドライン値

32 WHO (mg/L) : 無機水銀 0.006 (第 3 版 一次及び二次追補包括版)

1 米国環境保護庁 (EPA) (mg/L ; Maximum Contaminant Level) : 無機
2 水銀 0.002
3 EU (mg/L) : 0.001
4
5

6 II. 安全性に係る知見の概要

7 WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA/統合リスク情報システム (IRIS) の
8 リスト、国際化学物質安全性計画 (IPCS)、WHO 環境保健基準及び国際化学
9 物質簡潔評価文書 (CICAD) 等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理し
10 た (参照 2~8)。
11

12 1. 毒性に関する科学的知見

13 (1) 体内動態

14 金属水銀は常温で液体であり、蒸気圧も高い。そのため、主要な体内進入経
15 路は吸入であり、約80%が肺により吸収される。金属水銀の経口摂取による消
16 化管からの吸収は0.01%と少ない。一方、無機水銀化合物の主要な体内進入経
17 路は経口であり、消化管で吸収される。無機水銀化合物の吸入による肺での吸
18 収は少ない。無機水銀の腸管からの吸収量は、溶解度、分解性、腸管のpH、年
19 齢、食餌、栄養状態等によって異なる。溶解度の低い一価水銀化合物は二価水
20 銀化合物より吸収されにくい。げっ歯類において、塩化水銀 (II) の経口投与
21 による吸収率は幼若個体の方が高い (参照3)。食物から摂取された無機水銀は、
22 約7~8%が吸収される。化合物の種類にもよるが、水からの吸収は15%または
23 それ以下であると考えられている (参照8)。

24 金属水銀は脂溶性であるため体内にくまなく分布し、容易に血液-脳及び胎
25 盤関門を通過する。一方、二価の無機水銀は脂溶性が低いため、血液-脳及び
26 胎盤関門を通過する量は、メチル水銀や金属水銀と比べてはるかに少ない。無
27 機水銀は肝臓と腎臓に容易に蓄積し、腎臓は主要な標的器官である。また、無
28 機水銀は乳汁に移行する (参照3)。

29 無機水銀の代謝はヒトでも実験動物でもすべての形態において同様である。
30 金属水銀及び無機水銀化合物は、吸収されると酸化・還元を繰り返す。金属水
31 銀は赤血球、肺及び肝臓等で酸化され、二価の陽イオンとなる (参照3)。

32 水銀の主要な排泄経路は尿と便であり、呼気、汗、及び唾液への排泄は非常
33 に少ない。ヒトにおける生物学的半減期は約1~2ヶ月とされている (参照2、
34 3)。
35

36 (2) 実験動物等への影響

37 ① 急性毒性試験

38 塩化水銀 (II) のラットの経口半数致死量 (LD₅₀) 値は年齢によって異な
39 り、35~105 mg/kg 体重/日と報告されている (参照9)。これは水銀に換算す
40 ると 25.9~77.7 mg/kg 体重/日である。ラット及びマウスに、致死量以下の塩
41 化水銀 (II) を単回経口投与した場合、血液生化学的变化、肝臓及び腎臓へ
42 の影響が見られている (参照10、11)。
43

44 ② 亜急性毒性試験

45 a. 2週間亜急性毒性試験 (ラット)

1 F344 ラット（雌雄、各投与群 5 匹）における塩化水銀（Ⅱ）（0、1.25、2.5、
2 5、10、20 mg/kg 体重/日；水銀として 0、0.92、1.9、3.7、7.4、14.8 mg/kg
3 体重/日）の 2 週間強制経口投与試験（14 日間で 12 日投与）が行われた。各
4 投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

5 2.5 mg/kg 体重/日以上で雄の腎相対重量の増加、5 mg/kg 体重/日以上
6 の投与群で雌の腎相対重量の増加、雄の尿中のアルカリフォスファターゼ（ALP）
7 とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の上昇、雌の尿中の乳
8 酸脱水素酵素（LDH）の上昇、雌雄の腎の尿細管壊死が認められた。10 mg/kg
9 体重/日以上で、雌雄の尿中の γ グルタミルトランスフェラーゼ（ γ GTP）、雄
10 の LDH の上昇が認められた（参照 12）。

11 表 1 マウス 2 週間亜急性毒性試験

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--|------------------------------|------------------------------------|
| 10 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 7.4 mg/kg 体重/日) | 尿中 γ GTP 及び LDH の上昇 | 尿中 γ GTP の上昇 |
| 5 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 3.7 mg/kg 体重/日) | 尿中 ALP 及び AST の上昇、 腎尿細管壊死 | 腎相対重量の増加、 尿中 LDH の上昇、 腎尿細管壊死 |
| 2.5 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 1.9 mg/kg 体重/日) | 腎相対重量の増加 | 毒性所見なし |
| 1.25mg/kg 体重/日 (水銀として 0.92 mg/kg 体重/日) | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

12
13
14 **b. 16 日間亜急性毒性試験（マウス）**

15 B6C3F₁ マウス（雌雄、各投与群 5 匹）における塩化水銀（Ⅱ）（0、5、10、
16 20、40、80 mg/kg 体重/日；水銀として 0、3.7、7.4、14.8、29.6、59.1 mg/kg
17 体重/日；脱イオン水に溶解）の 16 日間強制経口投与試験（16 日間で 12 日投
18 与）が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 2 に示す。

19 80 mg/kg 体重/日投与群では、ほとんど全ての動物が投与開始後 4 日以内に
20 死亡した（雄 5/5；雌 4/5）。40 mg/kg 体重/日投与群の雄で 1 匹のみが 4 日
21 目に死亡した。投与による体重増加の抑制はなかったが、臓器重量への影響が見
22 られている。雄の全投与群で腎の絶対及び相対重量の増加、雌の全投与群で腎
23 相対重量の増加、雌の 40 mg/kg 体重/日以上で腎絶対重量の増加が見
24 られた。さらに、雌では 40 mg/kg 体重/日以上で肝臓の絶対及び相対重量の減
25 少、20 mg/kg 体重/日以上で胸腺絶対重量の減少が見られた。

26 対照群と 40 mg/kg 体重/日投与群の腎臓、肝臓、脳組織について、水銀濃度
27 の測定が行われた。対照群では、いずれの組織においても 0.5 ppm 以下であ
28 った。40 mg/kg 体重/日投与群では、腎臓（雄 171 ppm、雌 116 ppm）、肝臓
29 （雄 35 ppm、雌 29 ppm）での水銀濃度が高く、脳組織（雌雄 1 ppm 以下）
30 では低かった。

31 病理組織検査において、腎臓の急性尿細管壊死が、雌雄の 80 mg/kg 体重/
32 日の投与群（雄 5/5、雌 5/5）及び雄の 40 mg/kg 体重/日投与群（2/5）で認め
33 られた（参照 13）。

表2 マウス 16日間亜急性毒性試験

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--|-----------------------|-------------------------|
| 80 mg/kg 体重/日 (水銀として 59.1 mg/kg 体重/日) | 死亡 (5/5 匹) | 死亡 (4/5 匹) 急性尿細管壊死 |
| 40 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 29.6 mg/kg 体重/日) | 死亡 (1/5 匹) 急性尿細管壊死 | 腎絶対重量の増加 肝絶対/相対重量の減少 |
| 20mg/kg 体重/日以上 (水銀として 14.8mg/kg 体重/日) | — | 胸腺絶対重量の減少 |
| 5 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 3.7 mg/kg 体重/日) | 腎絶対/相対重量の増加 | 腎相対重量増加 |

c. 6ヶ月間亜急性毒性試験 (マウス)

B6C3F₁マウス (雌雄、各投与群 10 匹) における塩化水銀 (II) (0、1.25、2.5、5、10、20 mg/kg 体重/日 ; 水銀として 0、0.92、1.9、3.7、7.4、14.8 mg/kg 体重/日 ; 脱イオン水に溶解) の 6ヶ月強制経口投与試験 (26-27 週間、週 5 日投与) が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 3 に示す。

塩化水銀 (II) の影響による死亡はなかったが、強制経口投与時の事故により 2 匹が死亡している。雄の 20 mg/kg 体重/日投与群において、最終体重の低下が見られた。雄の 5 mg/kg 体重/日以上投与群において、腎の絶対重量が増加し、10 mg/kg 体重/日以上投与群において、腎の相対重量が増加した。

脳、心臓、肝臓の絶対重量も有意に減少したが、NTP はこれらの変化は体重減少の二次的影響であるとしている。また、血液生化学検査が行われたが、生物学的に有意な変化は見られなかった。

水銀濃度の測定が肝臓、腎臓、脳組織について行われた。高用量になるにつれて水銀濃度が高くなる傾向があり、腎臓で最も高く、脳組織で最も低かった。

病理組織検査において、雄のみに腎臓への影響が認められている。雄の 5 mg/kg 体重/日以上投与群で尿細管上皮の細胞質空胞化の発生頻度と重篤度が上昇した。(参照 13)。

表3 マウス 6ヶ月間亜急性毒性試験

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|---|----------------------------------|------------|
| 20 mg/kg 体重/日 (水銀として 14.8 mg/kg 体重/日) | 最終体重低下 | 毒性所見 なし |
| 10 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 7.4 mg/kg 体重/日) | 腎相対重量の増加 | |
| 5 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 3.7 mg/kg 体重/日) | 腎絶対重量の増加、 腎尿細管上皮細胞質空胞化の 増悪 | |
| 2.5 mg/kg 体重/日 (水銀として 1.9 mg/kg 体重/日) | 毒性所見なし | |

d. 16日間亜急性毒性試験 (ラット)

F344 ラット (雌雄、各投与群 5 匹) における塩化水銀 (II) (0、1.25、2.5、5、10、20 mg/kg 体重/日 ; 水銀として 0、0.92、1.9、3.7、7.4、14.8 mg/kg 体重/日 ; 脱イオン水に溶解) の 16日間強制経口投与試験 (16 日間で 12 日投与) が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 4 に示す。

1 雄の 20 mg/kg 体重/日投与群で 2 例が死亡した。塩化水銀（Ⅱ）の投与に
 2 よって、雌雄で体重増加の抑制、臓器重量の増加（腎臓）が見られている。
 3 雌の 20 mg/kg 体重/日投与群で試験終了時の最終体重が低下した。雄の 2.5
 4 mg/kg 体重/日以上以上の投与群及び雌の 5 mg/kg 体重/日以上以上の投与群において、
 5 腎の絶対及び相対重量が増加した。

6 水銀濃度の測定が腎臓、肝臓、脳組織について行われ、腎臓中の水銀濃度が
 7 最も高いことが示されている。最高用量（20 mg/kg 体重/日）の投与群におけ
 8 る水銀濃度の平均値は、腎臓では雄 45.5、雌 43.4 ppm、肝臓では雄 5.7、雌
 9 4.4 ppm、脳組織では 0.5 ppm 以下であった（対照群では全組織で 1 ppm 以
 10 下）。

11 腎臓の病理組織検査が行われ、塩化水銀（Ⅱ）の投与による尿細管壊死を伴
 12 う腎症が認められている。急性尿細管壊死が雄の 10 mg/kg 体重/日以上以上の投
 13 与群及び雌の 20 mg/kg 体重/日投与群で有意に増加し、雄の方が雌より重篤
 14 であった（参照 13）。

15 表 4 ラット 16 日間亜急性毒性試験

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--|-------------|-------------------|
| 20 mg/kg 体重/日 (水銀として 14.8 mg/kg 体重/日) | 死亡 (2/5) | 急性尿細管壊死 最終体重低下 |
| 10 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 7.4 mg/kg 体重/日) | 急性尿細管壊死 | — |
| 5 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 3.7 mg/kg 体重/日) | — | 腎絶対/相対重量の増加 |
| 2.5 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 1.9 mg/kg 体重/日) | 腎絶対/相対重量の増加 | 毒性所見なし |
| 1.25 mg/kg 体重/日 (水銀として 0.92 mg/kg 体重/日) | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

16
17
18 e. 4 週間亜急性毒性試験（ラット）

19 4 週齢の Wistar ラット（雌雄、各投与群 5 匹、対照群 10 匹）における塩
 20 化水銀（Ⅱ）（75、150、300 ppm）の 4 週間混餌投与試験が行われた。CICAD
 21 の換算によれば、体重 1kg 当たりの 1 日投与量は、雄 5、10、20 mg/kg 体重
 22 /日、雌 5.5、11.1、22.2 mg/kg 体重/日（水銀として、雄 3.7、7.4、14.8、雌
 23 4.1、8.2、16.4mg/kg 体重/日）となる。各投与群で認められた毒性所見を表 5
 24 に示す。

25 全投与群で塩化水銀（Ⅱ）による影響が見られている。飲水量の低下が全投
 26 与群で見られた（P 値不明）。摂食量の低下及び成長遅延が雌雄の 300ppm 投
 27 与群で見られた（P 値不明）。

28 尿検査において、雄のみに有意な変化が見られている。尿比重の低下が雄の
 29 300ppm 投与群のみで見られ（P<0.02）、尿中ケトンの上昇が雄の全投与群で
 30 見られた（P<0.02）。用量反応関係は見られないが、尿中上皮細胞の増加が雄
 31 の 75ppm 投与群のみで認められた。

32 血液生化学検査において、血漿中 AST 及び ALP 活性の上昇が、雌雄の
 33 300ppm 投与群で見られた（P<0.05）。これに加えて、雌の 300ppm 投与群で
 34 は血漿中ナトリウム及び無機リン酸濃度が上昇した（P<0.05）。

臓器重量への影響が、腎臓、副腎、及び肝臓において認められた。腎絶対重量の減少が雄の 300ppm 投与群のみで見られたが (P<0.02)、腎相対重量の増加が雌雄の全投与群で見られた (P<0.05)。副腎絶対重量の減少が雌の 300ppm 投与群のみで見られ (P<0.03)、副腎相対重量の増加が雄の 300ppm 投与群のみで見られた (P<0.03)。肝絶対重量の減少が雄の 150ppm 以上の投与群と雌の 300ppm 投与群で見られた (P<0.03)。

300ppm において見られたこれらの影響のほとんどが、150ppm においても見られたが、その程度は 300ppm より軽微であった。

病理組織検査においては、全投与群でネフローゼと尿蛋白円柱が認められ、これらは 75 ppm で最も顕著であった (参照 14)。

表 5 ラット 4 週間亜急性毒性試験

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|---|---|---|
| 300 ppm (水銀として 雄 14.8 mg/kg 体重/日 雌 16.4 mg/kg 体重/日) | 尿比重の低下、 血漿中 AST 及び ALP の上昇、 腎絶対重量の減少、 副腎相対重量の増加 | 血漿中 AST、ALP、Na 及び無機リン酸の上昇、 副腎絶対重量の減少、 肝絶対重量の減少 |
| 150 ppm 以上 (水銀として 雄 7.4 mg/kg 体重/日 雌 8.2 mg/kg 体重/日) | 腎の相対重量増加、 肝絶対重量の減少 | 腎の相対重量増加 |
| 75 ppm 以上 (水銀として 雄 3.7 mg/kg 体重/日 雌 4.1 mg/kg 体重/日) | 尿中ケトン上昇、 尿中上皮細胞の増加(75 ppm のみ)、 腎相対重量の増加、 ネフローゼ、尿蛋白円柱 | 腎相対重量の増加、 ネフローゼ、尿蛋白円柱 |

f. 2 ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット)

Brown-Norway ラット (体重 200 g、性別不明、投与群 5 匹、対照群 1 匹) における塩化水銀 (II) (3 mg/kg 体重/日 ; 水銀として 2.2 mg/kg 体重/日、対照群 ; 水) の 2 ヶ月間 (週 2 日) 強制経口投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 6 に示す。

投与開始 2-3 週間後、投与群では体重減少と脱毛がみられた。30-40 日後、投与群では 5 匹中 2 匹が死亡した。尿及び血液検査において、蛋白尿症は見られず、クレアチニン及び尿窒素レベルも正常であった。病理組織検査では、投与群の回腸と結腸において、腸腺基底膜の異常な IgA 沈着、基底膜及び固有層での異常な IgG 沈着を伴う病変が認められた。また、投与群の腎臓においても、糸球体の IgG 沈着が認められている (参照 15)。

表 6 ラット 2 ヶ月間亜急性毒性

| 投与群 | 性別不明 |
|--|---|
| 3 mg/kg 体重/日 (水銀として 2.2 mg/kg 体重/日) | 死亡 (2/5 匹)、体重減少、脱毛、 回腸及び結腸における IgA 及び IgG 沈着、 腎糸球体における IgG 沈着 |

1 g. 6ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）

2 F344 ラット（雌雄、各投与群 10 匹）における塩化水銀（II）（0、0.312、
3 0.625、1.25、2.5、5 mg/kg 体重/日；水銀として 0、0.23、0.46、0.92、1.9、
4 3.7 mg/kg 体重/日；脱イオン水に溶解）の 6ヶ月間強制経口投与試験（26-27
5 週間、週 5 日投与）が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 7 に示
6 す。

7 全投与群において、すべての動物が試験終了時まで生存していた。投与によ
8 る体重低下と腎臓重量の増加が見られている。雌の全投与群（0.312 mg/kg 体
9 重/日以上）と、雄の最高用量の投与群（5 mg/kg 体重/日）では試験終了時の
10 最終体重が有意に低下していたが、雌の 0.625 mg/kg 体重/日以下では、用量
11 相関性が認められなかった。雄では全投与群（0.312 mg/kg 体重/日以上）で
12 腎の絶対及び相対重量が有意に増加していた。雌では最低用量（0.312 mg/kg
13 体重/日）の投与群で腎の相対重量が有意に増加し、次に低い用量である 0.625
14 mg/kg 体重/日以上以上の投与群では腎の絶対及び相対重量が有意に増加してい
15 た¹。

16 腎臓、肝臓、脳組織における水銀濃度が測定され、用量が高くなるにつれて
17 組織中の水銀濃度が高くなる傾向があった。腎臓中の水銀濃度が最も高く、脳
18 組織中が最も低いことが示されている。

19 試験終了後に剖検が行われた。本試験を実施した NTP は雄の投与群に顆粒
20 腎、副甲状腺及び甲状腺の腫大を伴う肉眼的変化が認められたとしている。こ
21 れらは慢性腎症に伴う変化だと考えられるが、用量及び発生頻度等の詳細は不
22 明である。病理組織検査において、雄の投与群では生物学的に有意な腎症の重
23 症化²が認められた。腎症を特徴付ける病理所見は、尿細管再生巣、基底膜肥
24 厚、及び硝子円柱を有する散発性拡張型尿細管であった。雄の対照群におい
25 て非常に軽度（minimal）な慢性腎症が見られたが、雄の 1.25 mg/kg 体重/
26 日以上の投与群において、軽度（mild）の腎症が増加した³。一方、雌では最
27 高用量（5 mg/kg 体重/日）の投与群のみに、非常に軽度（minimal）な腎症
28 が統計学的に有意に増加しているが、NTP は雌には生物学的に有意な変化は
29 認められなかったとしている（参照 13）。

30 CICAD では、0.625 mg/kg 体重/日以上以上の投与群において、雌雄で腎の絶対及
31 び相対重量の増加が見られることから、NOAEL を 0.312 mg/kg 体重/日（水銀
32 として 0.23 mg/kg 体重/日）としている（参照 3）。

1 腎相対重量は、雄で 10～19%、雌で 7.6～22%増加していた。

2 全ての動物に対して腎臓の病理組織検査を行い、腎症の重篤度を 4 段階（minimal、mild、moderate、marked）で評価している。影響を受けている尿細管が 25%より少ない場合は最も重篤度の低い minimal、75%より多い場合は最も重篤度の高い marked に分類している。

3 雄における軽度（mild）の腎症は、対照群及び 0.3125 mg/kg 体重/日投与群では 0/10 であったが、0.625、1.25、2.5、5 mg/kg 体重/日投与群ではそれぞれ 1/10、4/10、3/10、4/10 であった。NTP は Fisher's 検定を行っているが、0.625 及び 2.5 mg/kg 体重/日投与群では統計学的な有意差はない。

表7 ラット6ヶ月間亜急性毒性試験

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--|--|--------|
| 5 mg/kg 体重/日 (水銀として 3.7 mg/kg 体重/日) | 最終体重低下 | 腎症の増加 |
| 1.25 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 0.92 mg/kg 体重/日) | 腎症の重症化 (尿細管再生巣、基底膜肥厚、 散発性拡張型尿細管) | 最終体重低下 |
| 0.625 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 0.46 mg/kg 体重/日) | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

1
2

【修正案】表7 ラット6ヶ月間亜急性毒性試験

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--|---------------|-----------------------------|
| 5 mg/kg 体重/日 (水銀として 3.7 mg/kg 体重/日) | 最終体重低下 | 腎症の増加 |
| 1.25 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 0.92 mg/kg 体重/日) | 腎症の重症化 | 最終体重低下(用量相関性あり) |
| 0.625 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 0.46 mg/kg 体重/日) | — | 腎絶対重量の増加 |
| 0.312 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 0.23 mg/kg 体重/日) | 腎の絶対及び相対重量の増加 | 最終体重低下(用量相関性なし) 腎相対重量の増加 |

3
4

③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

a. 350日間慢性毒性試験(ラット)

Sprague-Dawley ラット(週齢、性別、個体数不明)における塩化水銀(Ⅱ)
(水銀として 7 mg/kg 体重/日)の350日間飲水投与試験が行われた。投与群
で認められた毒性所見を表8に示す。

尿細管細胞において、水腫様変性や剥離が認められた。近位尿細管のリソソ
ームの変性、糸球体基底膜の肥厚が認められた(参照16;参照3、8より引
用)。

13

表8 ラット350日間慢性毒性試験

| 投与群 | 性別不明 |
|--------------------|--|
| 水銀として 7 mg/kg 体重/日 | 尿細管の水腫様変性及び剥離、 近位尿細管のリソソームの変性、 糸球体基底膜の肥厚 |

14
15

b. 2年間慢性毒性/発がん性試験(マウス)

B6C3F₁ マウス(雌雄、各投与群60匹)における塩化水銀(Ⅱ)(0、5、
10 mg/kg 体重/日;水銀として0、3.7、7.4 mg/kg 体重/日)の2年間(週5
日)強制経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表9に
示す。

20

1 投与開始後 15 ヶ月の中間評価において、体重への影響は見られなかったが、
2 腎臓重量への影響が見られた。雄では、両投与群で腎の絶対重量が増加し、
3 高用量群 (10 mg/kg 体重/日) で腎の相対重量が有意に増加した。雌では両投
4 与群で腎の相対重量が有意に増加した。また、腎尿細管への影響が認められ
5 た。対照群の腎臓において、特に雄で、主に近位曲尿細管の細胞質に脂質を
6 含んでいたと考えられる空胞が見られたが、両投与群の雄では尿細管上皮に
7 おける細胞質空胞化の重篤度が上昇した。さらに、鼻腔嗅上皮への影響が認
8 められ、雌雄の高用量投与群の鼻腔において、嗅上皮の炎症及び化生の発生
9 頻度が上昇した。

10 雄の生存率に対する影響は見られなかったが、雌の高用量投与群では生存率
11 が有意に低下した。全試験期間を通して、投与群の平均体重の対照群との差
12 は 10%以内であり、体重への影響は見られなかった。

13 2 年間の試験終了後、腎臓、鼻腔、前胃における腫瘍性又は非腫瘍性病変の
14 発生頻度が調べられ、統計解析が行われた。腫瘍性病変の背景頻度は、水の強
15 制経口投与による雄の尿細管腫瘍が 0%(0/205)であった。塩化水銀 (II) によ
16 る影響として、非腫瘍性の増殖性病変である腎症の重症化、鼻腔嗅上皮化生の
17 発生頻度上昇が見られたが、腫瘍性病変の発生頻度に有意な変化は見られな
18 かった。このうちの腎症について、雄では対照群でも発生しており (80%)、雄の
19 両投与群における腎症の発生頻度に有意な上昇は見られなかったが (両投与群
20 90%)、腎症の重篤度を示すスコア⁴の平均値が有意に上昇した (対照群 1.08、
21 低用量群 1.74、高用量群 2.51 ; P<0.001)。一方、雌では、両投与群で腎症の
22 発生頻度 (対照群 43%、低用量群 86%、高用量群 84%) 及び重篤度を示すス
23 コアの平均値 (対照群 0.47、低用量群 1.02、高用量群 1.24 ; P<0.001) が有
24 意に上昇した。腎症の病理組織学的特徴は、基底膜の肥厚及び細胞質の乏しい
25 小型好塩基性細胞を伴う近位曲尿細管が見られることであり、影響を受けた尿
26 細管が硝子円柱を含むこともあった。また、尿細管及び毛細血管を取り巻く間
27 質において、リンパ球の局所的な集合が見られた。糸球体の基底膜肥厚やボー
28 マン囊拡張が見られることもあった。一方、15 ヶ月の中間評価で見られた尿
29 細管上皮細胞質の空胞化は確認できなかった。

30 腎臓における腫瘍性病変として、雄で尿細管腺腫 (対照群 0/50、高用量群
31 2/49) と尿細管腺癌 (対照群 0/50、高用量群 1/49) が発生したが有意差はな
32 く、NTP は不明確な所見 (uncertain findings) に分類している (参照 13)。

33 この試験を実施した NTP は、塩化水銀 (II) のマウスにおける発がん作用は
34 ないと結論付けている (参照 13)。

⁴腎症の重篤度は、切片で観察された局所性病変の数と範囲に基づいて 4 段階に分類し
(minimal: 3 病変以下、mild: 4~8 病変、moderate: 8~12 病変、marked: 12 病変以上)、
点数化を行っている (minimal=1, mild=2, moderate=3, marked=4)。

表9 マウス2年間慢性毒性/発がん性試験

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|---|--|---------------------------------|
| 10 mg/kg 体重/日 (水銀として 7.4 mg/kg 体重/日) | 腎相対重量の増加、 嗅上皮の炎症及び化生の 発生頻度上昇、 尿細管腺腫及び尿細管腺癌(有意 差なし) | 生存率低下、 嗅上皮の炎症及び化生の 発生頻度上昇 |
| 5 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 3.7 mg/kg 体重/日) | 腎絶対重量の増加、 尿細管上皮空胞化の増悪*、 腎症の重症化 | 腎相対重量の増加、 腎症の発生頻度上昇及び 重症化 |

*: 投与開始後15ヶ月の中間評価の際に認められたが、試験終了時には確認できなかった。

c. 2年間慢性毒性/発がん性試験(ラット)

F344ラット(雌雄、各投与群60匹)における塩化水銀(II)(0、2.5、5 mg/kg 体重/日; 水銀として0、1.9、3.7 mg/kg 体重/日; 脱イオン水に溶解)の2年間(週5日)強制経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表10に示す。

雄の全投与群の生存率は対照群よりも有意に低く、低用量(2.5 mg/kg 体重/日)でも死亡率が上昇している。雄の高用量(5 mg/kg 体重/日)投与群のうち、試験終了前に死亡した個体の84%(38/45)に中程度(moderate)~重度(marked)の病理組織学的変化を伴う腎症が認められ、このことが生存率の低下に寄与すると推測されている。一方、雌の全投与群の生存率は対照群との間に有意差がなく、高用量でも死亡率の上昇が見られていない。

塩化水銀(II)の投与による体重増加の抑制が見られている。低用量の投与群では、雄の91週後の体重が対照群と比べて11~16%少なかったが、雌の体重は全試験期間を通して対照群と同程度であった。高用量の投与群では、試験2年目の体重が、対照群と比べて雄では11~22%、雌では11~16%少なかった。ただし、統計学的な検討は行われていない。

投与開始後15ヶ月の中間評価において、両投与群で雌雄の腎相対重量と、雌の脳相対重量の有意な増加が認められた。病理組織検査において、両投与群の雄では慢性腎症の重症化が見られた。さらに、雌雄の高用量投与群において、前胃上皮の肥厚(アカントーシス; 棘細胞増生)が認められた。

2年間の試験終了後、腎臓、前胃、甲状腺、乳腺、鼻腔における腫瘍性又は非腫瘍性病変の発生頻度が調べられ、ロジスティック回帰分析が行われた。腫瘍性病変の背景頻度(historical incidence)は、尿細管腫瘍0.8%(2/263)、前胃扁平上皮細胞乳頭腫0.4%(1/264)であった。投与による、有意な腎症の重症化、尿細管過形成の発生頻度上昇、前胃扁平上皮細胞の乳頭状過形成及び乳頭腫の発生頻度上昇、鼻粘膜炎の発生頻度上昇が見られた。

腎症については、雄では対照群を含むほぼ全ての個体で見られたが、投与による重症化が認められている。腎症の重篤度を示すスコア⁵が算出され、その平均値は、雄では両投与群で有意に上昇したが、雌では有意な上昇は見られ

⁵ 腎症の重篤度は、腎症に特徴的な病理組織学的変化(糸球体及び尿細管基底膜の肥厚、糸球体硬化、尿細管拡張と円柱形成を伴う尿細管上皮の変性及び萎縮、間質繊維化、慢性的炎症)に基づき、minimal(影響を受けている尿細管が25%より少ない)からmarked(影響を受けている尿細管が75%より多い)の4段階に分類し、点数化を行っている(minimal=1、mild=2、moderate=3、marked=4)。

1 なかった。さらに、雄では、高用量投与群で病的な尿細管過形成の発生頻度
2 が有意に上昇した（高用量 24%、12/50；対照群 6%、3/50）。雌では、尿細
3 管過形成の発生頻度に有意な上昇は見られなかった。

4 また、腎臓における腫瘍性病変として、尿細管腺腫が投与群において見られ
5 たが（雄の高用量投与群 5/50、10%、P=0.160；雌の高用量投与群 2/50、4%、
6 P=0.211）、対照群（雄 4/50、8%；雌 0/50、0%）と比べて発生頻度に有意差
7 はなかった。なお、尿細管腺腫の背景頻度（historical incidence）は雄 0.8%
8 （2/263）、雌 0%（0/265）であった。

9 前胃における非腫瘍性の増殖性病変として、前胃を裏打ちする重層扁平上皮
10 の乳頭状過形成が見られ、両投与群の雄（低用量 32%、16/50、；高用量 70%、
11 35/50）と高用量投与群の雌（40%、20/50）において、対照群（雄 6%、3/49；
12 雌 10%、5/50）と比べて発生頻度が有意に上昇していた。さらに、前胃にお
13 ける腫瘍性病変として扁平上皮細胞乳頭腫が認められ、高用量投与群の雄
14 （24%、12/50）では、対照群（0%、0/50）と比べて有意な発生頻度の上昇が
15 認められた。しかし、この 2 年間試験において、扁平上皮細胞癌は発生して
16 いない。

17 甲状腺における腫瘍性病変として濾胞上皮細胞癌が見られ、雄の高用量投与
18 群において発生頻度がわずかに上昇したが（対照群：1/50、2%、P=0.017、
19 低用量群：2/50、4%、P=0.368、高用量群：6/50、12%、P=0.044）、濾胞細
20 胞腺腫又は過形成の発生頻度上昇を伴っておらず、癌と腺腫を併せた腫瘍性
21 病変の有意な発生頻度上昇は見られていない（対照群：2/50、4%、P=0.062、
22 低用量群：6/50、12%、P=0.061、高用量群：6/50、12%、P=0.091）。NTP
23 はこれらを不明確な所見（uncertain findings）としている。

24 また、鼻腔における非腫瘍性病変として、鼻粘膜の炎症が雄の高用量群及び
25 雌の両投与群で有意に増加した（参照 13）。

26 本試験を実施した NTP は、塩化水銀(II)のラットにおける発がん作用につ
27 いて、2 年間強制経口投与による前胃扁平上皮細胞乳頭腫の発生率上昇に基づ
28 き、雄の F344 ラットではいくらかの発がんの証拠がある（some evidence）
29 と結論付けている（参照 13）。また、CICAD では、本試験で見られた甲状腺
30 の濾胞細胞腺腫及びがん発生率のわずかな上昇も、塩化水銀(II)への暴露と関
31 係がある、としている（参照 3）。

32 WHO は、腎への影響に基づき、本試験の最小毒性量（LOAEL）を 1.9 mg/kg
33 体重/日としている（参照 8）。

34 表 10 ラット 2 年間慢性毒性/発がん性試験

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|---|--|---------------------------------------|
| 5 mg/kg 体重/日 (水銀として 3.7 mg/kg 体重/日) | 腎尿細管過形成の発生頻度上昇、 前胃上皮の肥厚、 前胃扁平上皮乳頭腫の発生頻度上昇、 甲状腺濾胞上皮細胞癌の発生頻度上昇、 鼻粘膜の炎症増加 | 前胃上皮の肥厚、 前胃重層扁平上皮乳頭状 過形成の発生頻度上昇 |
| 2.5 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 1.9 mg/kg 体重/日) | 生存率低下、腎の相対重量増加、 慢性腎症の重症化、 前胃重層扁平上皮乳頭状過形成の 発生頻度上昇 | 腎及び脳の相対重量増加、 鼻粘膜の炎症増加 |

35

1 ④ 生殖・発生毒性試験

2 無機水銀の生殖発生毒性試験については、非経口投与（腹腔内投与や皮下
3 投与）による精巣毒性等が報告されているが、経口投与による知見は非常に
4 少ない。

5
6 a. 発生毒性試験（ハムスター）

7 妊娠8日目のハムスター（雌）における酢酸水銀（Ⅱ）（0、22、32、47、
8 63 mg/kg 体重/日；水銀として0、13.8、20.1、29.6、39.7 mg/kg 体重/日）；
9 個体数不明）単回強制経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性
10 所見を表11に示す。

11 母動物に対する影響として、病理組織学的検査において、肝及び腎の損傷が
12 認められた。児動物に対する影響としては、投与による胚の吸収、縮小、及び
13 浮腫が見られた。胚吸収は、22 mg/kg 体重/日投与群で35%、32 mg/kg 体重
14 /日投与群で53%、47 mg/kg 体重/日群で68%、63 mg/kg 体重/日投与群で99%
15 であった（P値不明）（参照17；参照3より引用）。

16 表11 ハムスター発生毒性試験

| 投与群 | 母動物 | 児動物 |
|---|---------|-------------|
| 22 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 13.8 mg/kg 体重/日以上) | 肝及び腎の損傷 | 胚の吸収、縮小及び浮腫 |

17
18 b. 2世代生殖・発生毒性試験（ラット）

19 Sprague-Dawley ラット（雌雄、各投与群20匹、購入時30～35日齢）に
20 塩化水銀（Ⅱ）（雄0.0、0.50、1.00、2.00 mg/kg 体重/日（水銀として0.0、
21 0.37、0.74、1.48 mg/kg 体重/日）、雌0.0、0.75、1.50、3.00 mg/kg 体重/日
22 （水銀として0.0、0.55、1.11、2.22 mg/kg 体重/日）を強制経口投与する2
23 世代生殖・発生毒性試験が行われた。F₀では、高用量群の雌雄で毒性影響を
24 示す臨床症状が観察されたため、雄は44日目から2.00 mg/kg 体重/日を1.50
25 mg/kg 体重/日（水銀として1.11 mg/kg 体重/日）に、雌は28日目から3.00
26 mg/kg 体重/日を2.50 mg/kg 体重/日（水銀として1.85 mg/kg 体重/日）に、
27 それぞれ投与量が減らされた。F₀雄動物に対しては、雌との交配前（60日間
28 又は精子形成1周期分に相当する期間）及び交配期間（21日間）を通して投
29 与が行われ、F₀雌動物に対しては、雄との交配前（16日間又は卵形成1周期
30 分に相当する期間）、交配期間（21日間）、妊娠期間（21日間）、及び哺育期
31 間（21日間）を通して投与が行われた。すべてのF₀動物が交配に用いられ、
32 離乳後のF₁児動物には、親動物と同様な塩化水銀（Ⅱ）の強制経口投与が行
33 われた。各投与群で認められた毒性所見を表12に示す。

34 一般状態については、F₀世代のみに影響が認められ、口唇の発疹、脱毛、四
35 肢の関節の腫れが観察された（例数、用量不明）。低用量群の5匹（雄4匹、
36 雌1匹）、中用量群の5匹（雄1匹、雌4匹）、及び高用量群の13匹（雄3匹、
37 雌10匹）が死亡した（対照群0匹）。しかし、雌雄のF₁親動物では死亡を含
38 め、いずれの臨床症状も観察されなかった。なお、全試験期間を通して、摂餌
39 量に対する影響はなかった。

40 F₀世代の全投与群において、有意な妊娠動物数の減少及び受胎率の低下（対

1 照群 95%、低用量群 63.15%、中用量群 36.84%、高用量群 11.76%) が認め
 2 られた。着床に対する有意な影響も F₀ 世代の全投与群でみられた。しかし、
 3 F₁ 動物では受胎率の低下は認められず、着床への有意な影響は中用量群のみで
 4 あった。F₁ 児動物では、出生率は全投与群で有意に低下した (対照群 97.4%、
 5 低用量群 85.44%、中用量群 87.50%、高用量群 75.00%)。生産児 (F₁ 児動物)
 6 の 4 日生存率は高用量群のみで有意に低下したが (対照群 98.65%、高用量群
 7 40.00%)、7 日以上生存率には影響がみられなかった。一腹あたりの平均生
 8 産児数は有意に減少していた (対照群 11.70、低用量群 7.30、中用量群 6.00、
 9 高用量群 5.10)。F₁ 児動物の体重は、0 日では高用量群のみにおいて、4、7、
 10 14、21 日では全投与群において対照群より低値であった。

11 体重増加については、F₀ 雄動物では高用量群のみに投与開始 7 週後から体重
 12 増加の抑制がみられ、最終体重は高用量群で有意に低下していた。F₁ 雄動物で
 13 は、最終体重が低・中用量群で有意に低下していた。F₀ 雌動物では、中・高用
 14 量群の体重変化が 5~10 週にかけて対照群と差がみられ、高用量群で最終体重
 15 が有意に低下していた。F₁ 雌動物では低・中用量群で最終体重が有意に低下し
 16 ていた。

17 臓器重量については、F₀ 雄動物では、全投与群で腎臓の絶対及び相対重量の
 18 増加が、中用量以上の投与群で精巣上体の絶対重量の減少、精囊の絶対及び相
 19 対重量の減少が、高用量群で精巣及び前立腺の絶対重量の減少が認められた。
 20 F₁ 雄動物では、全投与群で腎臓の絶対及び相対重量の増加、肝臓の絶対及び相
 21 対重量の減少、精囊の絶対重量の減少が、低用量群で前立腺の絶対重量減少が、
 22 中用量群で脳及び精巣の絶対重量減少が認められた。F₀ 雌動物では、全投与群
 23 で腎臓の絶対及び相対重量の増加、肝臓の絶対重量の減少が、中用量以上の投
 24 与群で脳の前立腺の絶対重量の減少、肝臓の相対重量の減少が認められた。F₁ 雌動物で
 25 は、全投与群で卵巣の絶対及び相対重量の減少が、低用量群で肝臓、副腎、子
 26 宮の絶対及び相対重量の減少が、中用量群で腎臓の絶対及び相対重量の増加が
 27 認められた (参照 51)。

28
29 表 12 ラット 2 世代生殖発生毒性試験

| 投与群 | F ₀ 世代 | F ₁ 世代 | F ₂ 世代 |
|--|--|---------------------------------------|--------------------|
| 高用量群* 雄 1.50 mg/kg 体重/日 雌 2.50 mg/kg 体重/日 (水銀として 雄 1.11 mg/kg 体重/日 雌 1.85 mg/kg 体重/日) | 親動物：死亡 (13/40)、体重増加抑制 (雄のみ)、最終体重低下、妊娠動物数減少、受胎率低下、着床率低下、最終体重低下、腎臓の絶対・相対重量増加、精巣・精巣上体・前立腺の絶対重量減少、精囊の絶対・相対重量減少、前立腺・精巣上体の絶対重量減少、等 | | |
| 中用量群 雄 1.00 mg/kg 体重/日 雌 1.50 mg/kg 体重/日 (水銀として | 親動物：死亡 (5/40)、妊娠動物数減少、受胎率低下、腎臓の絶対・相対重量増加、 | 児動物：一腹あたりの生産児数減少、出生率低下、4 日生存率低下、最終体重低 | 児動物：出生率低下、4 日生存率低下 |

| | | | |
|---|---|---|------------|
| 雄 0.74 mg/kg 体重/日 雌 1.11 mg/kg 体重/日) | 精巣上体の絶対重量減少、精囊の絶対・相対重量減少、精巣上体の絶対重量減少、等 | 下、 親動物：最終体重低下、腎臓の絶対・相対重量増加、精巣・精囊の絶対重量減少、等 | |
| 低用量群 雄 0.50 mg/kg 体重/日 雌 0.75 mg/kg 体重/日 (水銀として 雄 0.37 mg/kg 体重/日 雌 0.55 mg/kg 体重/日) | 親動物：死亡(5/40)、妊娠動物数減少、受胎率低下、腎臓の絶対・相対重量増加、副腎の絶対・相対重量減少(雌のみ)、子宮・卵巣の絶対・相対重量減少、等 | 児動物：出生率低下、最終体重低下 親動物：最終体重低下、腎臓の絶対・相対重量増加、前立腺・精囊の絶対重量減少、等 | 児動物：毒性所見なし |

1 ※高用量群は雄 2.00 mg/kg 体重/日、雌 3.00 mg/kg 体重/日で投与を開始したが、影響が強か
2 ったため試験期間途中で投与量を減らしている。高用量群からは十分な産児が得られなかったた
3 め、F₁世代は低用量群及び中用量群のみ。

5 ⑤ 遺伝毒性試験

6 無機水銀の遺伝毒性試験結果を表13、14に示す。

8 a. *in vitro* 試験

9 遺伝毒性試験で利用できるデータは、ほとんどが塩化水銀(II)に関するもの
10 である(参照3)。無機水銀化合物の細菌を用いた変異原性試験の報告は少な
11 い。細菌を用いたDNA修復試験において、塩化水銀(II)は枯草菌 (*Bacillus*
12 *subtilis*) を用いたレックアッセイでは陽性を示した(参照18; 参照3、47より
13 引用)が、大腸菌 (*Escherichia coli*) のDNA 修復欠損株を用いたDNA修復試
14 験は陰性であった(参照19; 参照3、47より引用)。塩化水銀(I)もレックアッ
15 セイで陽性を示した(参照18; 参照3、47より引用)。細菌を用いた塩化水銀(II)
16 の復帰突然変異試験は陰性であった(参照20)。培養細胞を用いたDNA鎖切
17 断試験において、複数の陽性結果が得られている。塩化水銀(II)はラットとマ
18 ウスの胚性線維芽細胞のDNA に損傷を与える可能性があり、DNA鎖切断が
19 観察された(参照21)。チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株(CHO)細胞
20 を使ったいくつかの試験では、DNA 1本鎖切断を誘発した(参照22~27; 参照
21 3、47より引用)。

22 染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験においても、陽性の結果が得ら
23 れている。1991年にHowardらは、塩化水銀(II)で処置したCHO細胞で、染
24 色体異常と姉妹染色分体交換の増加を観察したが、明確な変異原性を示すもの
25 ではないと考察している(参照28)。

26 マウスのリンパ腫L5178Y細胞を用いた遺伝子突然変異試験では、代謝活
27 性化系存在下で弱い変異原性の誘発が報告されている(参照29)。

28 さらに、*in vitro*でシリアンハムスターの細胞形質転換(参照30、31; 参照
29 3、47より引用)を誘発した。ヒトリンパ球の姉妹染色分体交換と染色体異常
30 (参照32、33; 参照3、47より引用)を誘発した。

31 また、濃度35 mg/Lの酢酸水銀(II)は*in vitro*でマウスの卵母細胞に染色体
32 異常を誘発した(参照34; 参照3、47より引用)。

1

表 13 無機水銀の *in vitro* 遺伝毒性試験結果

| 試験の種類 (名称) | 対象 | 試験結果 | | 文献 | 化合物 |
|-------------------------|---|-----------|-----------|--|--------------|
| | | 代謝活性 有 | 代謝活性 無 | | |
| 原核生物 | | | | | |
| DNA 修復試験 (rec-assay) | <i>Bacillus subtilis</i> | No data | + | Kanematsu etal., 1980 (参照 18) | 塩化水銀 (II) |
| | | No data | + | Kanematsu etal., 1980 (参照 18) | 塩化水銀 (I) |
| | <i>Escherichia coli</i> | No data | - | Brandi et al., 1990 (参照 19) | 塩化水銀 (II) |
| 復帰突然変異試験 | <i>Salmonella typhimurium</i> TA100, TA98 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 | - | - | Codina et al. 1995 (参照 20) | 塩化水銀 (II) |
| 真核生物 | | | | | |
| DNA 鎖切断試験 | マウス胚線維芽細胞 | No data | + | Zasukhina et al., 1983 (参照 21) | 塩化水銀 (II) |
| | ラット胚線維芽細胞 | No data | + | | |
| | CHO 細胞 | No data | + | Cantoni et al., 1982, 1984a, b Cantoni and Costa, 1983, Christie et al., 1984, 1986 (参照 22~27) | 塩化水銀 (II) |
| 染色体異常試験 | マウス卵母細胞 | No data | + | Jagiello and Lin, 1973 (参 照 34) | 酢酸水銀 (II) |
| | CHO 細胞 | No data | + | Howard et al. 1991 (参 照 28) | 塩化水銀 (II) |
| | ヒトリンパ球 | No data | + | Verschaeve et al., 1980 (参照 31) | 塩化水銀 (II) |
| 姉妹染色分体交換試験 | CHO 細胞 | No data | + | Howard et al. 1991 (参 照 28) | 塩化水銀 (II) |
| | ヒトリンパ球 | No data | + | Morimoto et al., 1982 (参 照 32) | 塩化水銀 (II) |
| 遺伝子突然変異試験 | マウスリンパ腫 L5178Y 細胞 | ± | - | Oberly et al. 1982 (参照 29) | 塩化水銀 (II) |
| 形質転換試験 | シリアンハムスター 胚細胞 | No data | + | Casto et al., 1979 (参照 30) | 塩化水銀 (II) |

2
3

+: 陽性、 -: 陰性、 ±: 弱陽性

1 b. *in vivo* 試験

2 *in vivo*の染色体異常試験においては、マウスに3~12 mg/kgの塩化水銀(II)
3 (水銀として2.2~8.9 mg/kg)を単回経口投与した群の骨髄で染色体異常が有
4 意に増加した(参照35)。このインドの論文は塩化水銀毒性に対するクロロフィ
5 リンの抑制効果を調べたものであり、対照群として実施した塩化水銀単独投与
6 群のデータでは誘発された染色体異常の頻度が低く、また用量依存性も明確で
7 はなく、塩化水銀(II)の遺伝毒性の評価には不十分であると判断された。

8 一方、塩化水銀(II)を腹腔内投与したマウス精原細胞や皮下投与したシリア
9 ンハムスター卵母細胞に染色体異常の増加は見られなかった(参照36、37;
10 参照3より引用)。また、酢酸水銀(II)を*in vivo*で皮下又は静脈内投与したと
11 ころ、マウス卵母細胞に染色体異常を誘発しなかった(参照34;参照3より引
12 用)。

13 ソビエト連邦で1983年に実施された優性致死試験において、ラットに塩化
14 水銀(II)を0.025~2.5 µg/kg (水銀として0.018~1.8 µg/kg)を12ヶ月間経口
15 投与したところ、優性致死突然変異数がわずかに増加したが用量依存性は認め
16 られなかった(参照21)。マウスに単回腹腔内投与した優性致死試験(2 mg/kg
17 の1用量のみの試験)でも、弱い増加が認められているが、著者らは明確な変
18 異原性を示すものではないと考察している(参照38)。

21 表 14 無機水銀の *in vivo* 遺伝毒性試験結果

| 試験の種類 (名称) | 対象 | 試験結果 | 文献 | 化合物 |
|---------------|----------------------|-------------------------|-----------------------------------|-----------|
| 染色体異常 試験 | マウス(骨髄) | ± (単回経口投与) 用量依存性が不明確 | Ghosh et al., 1991 (参照 35) | 塩化水銀 (II) |
| | マウス (精原細 胞) | - (単回腹腔内投与) | Poma et al., 1981 (参照 36) | 塩化水銀 (II) |
| | マウス (卵母細 胞) | - (皮下、静脈内投 与) | Jagiello and Lin, 1973 (参照 34) | 酢酸水銀 (II) |
| | シリアンハムス ター (卵母細胞) | - (単回皮下投与) | Watanabe et al., 1982 (参照 37) | 塩化水銀 (II) |
| 優性致死試 験 | マウス | ± (単回腹腔内投与) 1用量での試験 | Suter, 1975 (参照 38) | 塩化水銀 (II) |
| | ラット | ± (12ヶ月経口投与) 用量依存性なし | Zasukhina et al., 1983 (参照 21) | 塩化水銀 (II) |

22 - : 陰性、± : 弱陽性

23
24
25 (3) ヒトへの影響

26 ① 急性影響

27 水銀は、十分な濃度で暴露した場合、いくつかの臓器に重度の損傷を引き起
28 こすと考えられるが、主な二つの毒性として、神経と腎の障害が挙げられる。
29 神経障害は水銀蒸気曝露、メチル水銀及びエチル水銀の毒性として特徴的
30 であり、肝臓や腎臓障害は無機水銀で特徴的である。有機水銀で生じる肝臓や
31 腎臓障害は軽微である。(参照 8)。

32 一般的に、無機水銀を急性経口投与した場合、どのような形態の水銀でも、
33 ショックや、心血管虚脱、急性腎不全、重度の消化管損傷などの重篤な症状

1 を引き起こす。まず出血性胃炎及び大腸炎を起こし、最終的に腎臓が傷害さ
2 れる。臨床症状としては、咽頭炎、嚥下障害、腹痛、吐き気、嘔吐、血性下
3 痢、ショックなどの急性中毒が見られ、後に、唾液腺の腫脹、歯のゆらぎ、
4 腎炎、無尿、肝炎を起こす（参照 39；参照 8 より引用）。

5 500 mg の塩化水銀（Ⅱ）を経口摂取したヒトでは、重度の毒性が見られ、
6 死亡するケースもある（参照 40；参照 8 より引用）。吸入による急性影響は、
7 0.05－0.35 mg/m³ で認められる（参照 41、42；参照 8 より引用）。1-3 mg/ m³
8 の数時間曝露では、肺を刺激・破壊し、更に中枢神経系障害を起こすと考え
9 られる（参照 43；参照 8 より引用）。

10 ② 慢性影響

11 水銀蒸気暴露の影響を最も受けやすいのは、中枢神経系と考えられる。水
12 銀蒸気への長期暴露の結果、不安定歩行、注意力散漫、音声振戦、眼のかす
13 み、精神運動スキル(例：指たたき検査、手眼協調運動検査)における動作の減
14 退、神経伝導の遅延、その他の神経毒性の徴候などが出現する場合もある。
15 知覚検査を用いて精神運動スキル、振戦及び末梢神経機能を調べた最近の研
16 究では、非常に低濃度の暴露でも有害影響が生じることが示唆される。過去
17 に被曝した75 人の作業員を、包括的神経心理学的検査バッテリーを用いて調
18 べた最近の研究では、運動機能、注意力及びおそらくは視覚系の欠損が職業
19 性暴露の終了後も数年間存続する可能性が判明したが、作業員の全般的な知
20 的レベルや論理的判断力への影響はみられなかった。（参照3）

21 ヒトの神経毒性に関する報告には、塩化水銀（Ⅰ）含有治療薬(歯茎用痛み
22 止めパウダー、軟膏類、緩下剤)の摂取に関するものがいくつかある。塩化水
23 銀（Ⅰ）含有の錠剤や粉末による治療を受けた数人の小児が、易刺激性、い
24 らだち、不眠、衰弱、羞明、筋攣縮、腱反射の亢進や低下、錯乱などを示し
25 た(参照44)。塩化水銀（Ⅰ）含有の漢方薬を3ヵ月間投与された4 歳の男児に、
26 流涎、嚥下障害、不規則な腕の運動、歩行障害などが生じた(参照45)。

27 別の症例研究では、塩化水銀（Ⅰ）120 mg 含有の緩下剤錠剤の長期にわた
28 る摂取により、女性2 人に痴呆と易刺激性が報告されている。女性1 人は毎
29 日2 錠ずつ25 年間、別の1 人は同じく6 年間摂取していた。どちらの患者も
30 無機水銀中毒で死亡した。（参照46）
31

32 2. 国際機関等の評価

33 (1) IARC

34 ① メチル水銀

35 グループ 2B:ヒトに対して発がん性の可能性がある物質（参照 47）。

36 ヒトに対する発がん性の証拠は不十分であるが、実験動物に対する十分
37 な発がん性の証拠がある。
38

39 ② 金属水銀、無機水銀

40 グループ 3:ヒトに対する発がん性について分類できない物質（参照 47）。

41 発がん性は動物実験では限定的な証拠があるがヒトへの発がん性は十分
42 な証拠はないと結論付けている。
43
44
45

1 (2) Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) : (参照 48)

2 1972年4月、第16回JECFAにおいて、総水銀とメチル水銀の暫定耐容週
3 間摂取量 (PTWI) が設定された。PTWIを総水銀として0.3 mg/人/週とし、
4 そのうちメチル水銀は0.2 mg/人/週以下 (水銀の量として) であるべきとさ
5 れた。報告書には記載はないが、体重60 kgとして換算すると、それらは、
6 それぞれ5、3.3 µg/kg体重/週となる。

7 また、2003年6月、第61回JECFAにおいて、メチル水銀の曝露の結果と
8 して、神経発達が最も感受性の高い健康影響であり、子宮での発達段階が神
9 経発達毒性における最も影響の大きい時期であると判断し、メチル水銀の
10 PTWIを1.6 µg/kg体重/週に引き下げた。

11 さらに、2010年2月、第72回JECFAにおいて、初めて無機水銀とし
12 ての基準値が示された。無機水銀のPTWIを4 µg/kg体重/週と設定し、総
13 水銀としてのPTWI 5 µg/kg体重/週は取下げられた (参照 49)。
14
15

16 (3) WHO 飲料水水質ガイドライン第3版 一次及び二次追補包括版 (参照 7)
17 及び第3版一次追補根拠文書 (参照 8)

18 IPCS (参照 3) は、1993年にNTPが実施したラットを用いた塩化水銀(II)
19 の26週間経口投与試験における腎臓への影響に基づき、NOAELを0.23
20 mg/kg体重/日 (水銀として) とし、不確実係数100 (種差及び個体差) を適
21 用して、TDIを2 µg/kg体重/日と算出した。同じく1993年にNTPが実施し
22 たラットを用いた2年間試験における腎臓への影響に基づくLOAEL 1.9
23 mg/kg体重/日に不確実係数1,000 (種差:10、個体差:10、LOAELからNOAEL
24 への修正:10) を適用した場合も、同じようなTDIが求められる。
25

26 [参考]

27 TDIの飲料水の寄与率を10%、体重60kgの成人の1日の飲水量を2Lとして、
28 無機水銀のガイドライン値は0.006 mg/Lと設定された。
29
30

31 (4) EPA/IRIS

32 EPA/IRISでは、化学物質のリスク評価を行い、TDIに相当する経口リファ
33 レンスドース (経口RfD) として、慢性・非発がん性影響に関する情報を提供
34 している。また、発がん影響に関しては、発がん性分類についての情報を提供
35 し、必要に応じて経口曝露によるリスクについての情報を提供している。
36

37 ① 経口RfD

38 a メチル水銀 (参照 4)

| 臨界影響 (Critical Effect) | 用量 | 不確実係数 (UF) | 修正係 数 (MF) | 参照用量 (RfD) |
|--|---|---|---------------|----------------------------------|
| 発達神経生理学的な機能障害 ヒト疫学研究 (Grandjean et al. 1997; Budtz-Jørgensen et al. 1999a) | BMD: 7歳児の異なる神経生理学的影響に基づく母親の血中水銀濃度 BMDL ₀₅ を46-79 ppbとし、これは母親の摂取量 0.857-1.472 µg/kg 体重/日に相当 | 10 〔薬物動態的な可変性と不確実性(臍帯血水銀濃度から、水銀摂取量の推定)3 ×薬力学的な可変性と不確実性 3〕 | 1 | 1×10 ⁻⁴ mg/kg 体重/日 |

1

2 **b 塩化水銀 (Ⅱ) (参照 5)**

| 臨界影響 (Critical Effect) | 用量 (Hg ²⁺ として) | 不確実係数 (UF) | 修正係数 (MF) | 参照用量 (RfD) |
|---|---|--------------------------------------|--------------|----------------------------------|
| 自己免疫への影響 | NOAEL: なし | 1,000 (種差、個体差、LOAEL の使用、亜慢性試験の使用) | 1 | 3×10 ⁻⁴ mg/kg 体重/日 |
| Brown Norway ラットの亜慢性混餌、強制経口、及び皮下投与試験 (Druet et al. 1978; Bernaudin et al. 1981; Andres 1984) | LOAEL: 0.226 mg/kg 体重/日 0.317 mg/kg 体重/日 0.633 mg/kg 体重/日 | | | |

3

4 **c 金属水銀**

5 評価なし

6

7 **② 発がん性**

8 **a メチル水銀 (参照 4)**

9 EPA は、メチル水銀の発がん性について、ヒトでのデータ不足、また、動物
10 での発がんの限られた証拠に基づき、グループ C (ヒトに対し発がんの可能性
11 がある物質) に分類している。

12

13 **b 塩化水銀 (Ⅱ) (参照 5)**

14 EPA は、塩化水銀の発がん性について、ヒトでのデータ不足、ラット及びマ
15 ウスでの発がんの限られた証拠に基づき、グループ C (ヒトに対し発がんの可
16 能性がある物質) に分類している。

17

18 **c 金属水銀 (参照 6)**

19 EPA は、無機水銀の発がん性について、ヒト及び動物のデータが不十分であ
20 るため、グループ D (ヒトに対する発がん性について分類できない) に分類し
21 ている。

22

23 **(5) 厚生労働省**

24 **我が国における水質基準の見直しの際の評価 (参照 1)**

25 平成 4 年の評価以降、評価値算定に関わる新たな知見は得られていないため、
26 平成 4 年の生活環境審議会水道部会水質専門委員会での評価に従い、疫学上の
27 結果をもとに 0.001 mg/L が算出されるものの、我が国における基準の継続性
28 を考慮して、0.0005 mg/L を維持することが適当であるとしている。

1

| 表 15 WHO 等による水銀の TDI 法によるリスク評価 | | | | |
|---|---|---|---|---------------------------------|
| 根拠 | NOAEL | LOAEL | 不確実係数 | TDI |
| | (mg/kg 体重/日) | | | ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) |
| WHO/DWGL 第 3 版一次及び 二次追補包括 (2008) | ラットの 26 週間経 口投与試験における 腎への影響 | 0.23 | 100 10 (種差) \times 10 (個体差) | 無機水銀として 2 (14) ※ |
| EPA/IRIS (2001) メチル水銀 | ヒト疫学研究におけ る発達神経生理学的 な機能障害 (7 歳児 の神経生理学的影 響) | 母親の摂取量 0.857-1.472 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 (母親の血中 水銀濃度の BMDL ₀₅ 46-79 ppb から換 算) | 10 薬物動態的な可 変性と不確実性 (臍帯血水銀濃 度から、水銀摂 取量の推定) 3 \times 薬力学的な可 変性と不確実性 3 | 0.1 (RfD) (0.7) ※ |
| (1995) 塩化水銀 (II) | ラットの亜慢性混 餌、強制経口、及び 皮下投与試験におけ る自己免疫への影響 | — | 0.226 0.317 0.633 1000 10 (種差) \times 10 (個体差) \times 10 (LOAEL 使用・ 亜慢性試験使 用) | 0.3 (RfD) (2.1) ※ |

2 ※は TWI に換算した値である。

3

4

5

3. 曝露状況

6

7

8

9

10

11

平成 20 年度の水道統計における水銀の検出状況 (表 16) から、各観測地点における最高値別でみると、原水においては、水道法水質基準値 (0.0005 mg/L) の 40%超過～50%以下の箇所が 1 箇所あったが、ほとんどが 10%以下 (5,151/5,155 地点) であった。また、浄水においては、同様に 90%超過～100%箇所が 1 箇所あったが、ほとんどが 10%以下 (5,204/5,206 地点) であった。

表 16 水道水での検出状況（参照 50）

| 浄水／ 原水 の別 | 水源種別 | 測定 地点 数 | 目標値に対する度数分布表 | | | | | | | | | | |
|-----------------|--------|---------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| | | | 10%以下 | 10%超 過 20% 以下 | 20%超 過 30% 以下 | 30%超 過 40% 以下 | 40%超 過 50% 以下 | 50%超 過 60% 以下 | 60%超 過 70% 以下 | 70%超 過 80% 以下 | 80%超 過 90% 以下 | 90%超 過 100% 以下 | 100% 超過 |
| | | | ～ 0.00005 (mg/L) | ～ 0.0001 (mg/L) | ～ 0.00015 (mg/L) | ～ 0.0002 (mg/L) | ～ 0.00025 (mg/L) | ～ 0.0003 (mg/L) | ～ 0.00035 (mg/L) | ～ 0.0004 (mg/L) | ～ 0.00045 (mg/L) | ～ 0.0005 (mg/L) | 0.00051 (mg/L) ～ |
| 原水 | 全体 | 5,155 | 5,151 | 3 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 表流水 | 1,014 | 1,013 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ダム、湖沼水 | 287 | 287 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 地下水 | 3,047 | 3,046 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | その他 | 807 | 805 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 浄水 | 全体 | 5,206 | 5,204 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 表流水 | 956 | 956 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ダム、湖沼水 | 271 | 271 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 地下水 | 2,756 | 2,755 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | その他 | 1,223 | 1,222 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

（平成 20 年度調査結果）

1

2

3 III. 食品健康影響評価

4 水銀は、一般に無機水銀（金属水銀及び無機水銀化合物）と有機水銀（ア
5 ルキル水銀及びアシル水銀等）に分けられ、有機水銀（食品を經由して摂取
6 するのは主にメチル水銀）については、食品安全委員会において、「魚介類等
7 に含まれるメチル水銀について」に係る食品健康影響評価が審議され、平成
8 17年8月4日付け府食第762号をもってハイリスクグループを胎児とし、メ
9 チル水銀のTWIを2 µg/kg 体重/週（Hgとして）とする評価結果を通知して
10 いる（参照48）。

11 一方、一般的に飲料水中に水銀が存在する場合は、ほぼ全てHg²⁺の形であ
12 ると考えられている（参照8）。したがって、本評価の主な対象を無機水銀と
13 した。

14 ヒトに対する影響としては、無機水銀の急性毒性として、経口摂取により
15 ショックや心血管虚脱、出血性胃炎及び大腸炎等の重度の消化管損傷がみら
16 れ、最終的には腎臓が障害されて急性腎不全となり、肝炎も報告されている。
17 慢性毒性としては、金属水銀の吸入や塩化水銀（I）の経口摂取による神経
18 障害が起こり、重篤な中毒を起こした場合には死亡例も報告されている。

19 実験動物に対する影響としては、ラット及びマウスに対する塩化水銀（II）
20 の反復経口投与試験において、腎臓への蓄積性が認められており、尿細管や
21 糸球体の障害によって腎症を発症することが特徴的である。経口投与による生
22 殖・発生毒性としては、ハムスターで母動物の肝臓と腎臓に損傷がみられる
23 高い用量において、胚吸収等の発生毒性が認められている。二世帯生殖・発
24 生試験では、第二世代と比較して、第一世代において受胎率の低下等、より
25 重篤な生殖への影響が認められている。

26 発がん性については、ラット2年間慢性毒性/発がん性試験において、雌で
27 は認められないものの、塩化水銀（II）による影響として、雄で前胃扁平上
28 皮細胞乳頭腫と甲状腺濾胞上皮細胞癌の発生が報告されている。また、マウ

1 ス2年間慢性毒性試験においては、対照群と比べて塩化水銀(Ⅱ)の投与群で、
2 尿細管腺腫及び尿細管腺癌の有意な増加は認められなかった。IARCは、動物
3 実験では発がん性を示す限定的な証拠があるが、ヒトへの発がん性について
4 は十分な証拠がないとして、金属水銀及び無機水銀をグループ3に分類してい
5 る。

6 遺伝毒性については、*in vitro* 試験系ではDNA損傷作用と染色体異常誘発
7 性を示すが、*in vivo* 試験系で染色体異常の誘発を示す明確なデータはなく、
8 現時点では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられる。

9 以上のことから、無機水銀のIARCによる評価ではグループ3となっている
10 が、雄のラットで前胃扁平上皮細胞乳頭腫及び甲状腺濾胞上皮細胞癌の発生
11 が認められたため、ヒトに対する発がん性の可能性は無視できないと考えた。
12 そのため、発がん性の可能性も含めたリスク評価を行うこととし、発がん性
13 と非発がん毒性の両方についてそれぞれTDIの算出を試みた。なお、無機水
14 銀は非遺伝毒性発がん物質だと考えられ、TDIを算出することが妥当である
15 と判断した。

16 発がん性に関するTDIについては、NTPによるラット2年間慢性毒性/発がん
17 性試験における雄の3.7 mg Hg/kg体重/日投与群で、前胃扁平上皮細胞乳頭
18 腫及び甲状腺癌の発生が認められたことから、NOAELを1.9 mg Hg/kg体重/
19 日と判断した。この値に不確実係数1,000(種差、個体差各10、発がんの可能
20 性10)を適用し、発がん性に関するTDIを1.9 µg Hg/kg体重/日と算出した。

21 22 【現行案】

23 非発がん毒性に関するTDIについては、ラット6ヶ月間強制経口投与試験に
24 おける雄の0.23 mg/kg体重/日投与群で腎の絶対及び相対重量の増加等が認
25 められたが、これは病理組織学的変化に有意差が認められなかったことから、
26 0.92 mg/kg体重/日投与群で認められた腎症の重症化に基づきNOAELを
27 0.46 mg/kg体重/日と判断した。この値に不確実係数300(種差、個体差各10、
28 より慢性に近い6ヶ月間の亜急性試験のNOAELを用いていることを考慮し
29 た3)を用いて、TDIは1.5 µg/kg体重/日となった。

30
31 以上の論点を踏まえ、より安全側に立った観点から、非発がん毒性に関す
32 るTDIを用し、無機水銀のTDIを1.5 µg Hg/kg体重/日と設定した。

| | | |
|----|---------------|---------------------------|
| 33 | TDI | 1.5 µg/kg体重/日 (水銀として) |
| 34 | (TDI設定根拠) | 亜急性毒性試験 |
| 35 | (動物種) | ラット |
| 36 | (期間) | 6ヶ月間 |
| 37 | (投与方法) | 強制経口投与 |
| 38 | (NOAEL設定根拠所見) | 腎症の重症化 |
| 39 | (NOAEL) | 0.46 mg/kg体重/日 |
| 40 | (不確実係数) | 300 (種差10、個体差10、亜急性毒性試験3) |
| 41 | | |
| 42 | | |
| 43 | | |
| 44 | | |
| 45 | | |

1 **【修正案】**

2 非発がん毒性に関する影響については、無機水銀は腎臓に高い親和性をもつ
3 て蓄積し、近位尿細管上皮細胞への直接的な障害や免疫学的機序による糸球体
4 の障害によって腎毒性を有することが知られている。NTPによるラット6ヶ
5 月間強制経口投与試験において、水銀として0.23 mg/kg 体重/日以上
6 の投与群で雄の腎絶対及び相対重量、雌の腎相対重量が増加している。高
7 用量では雄で雌より重篤な慢性腎症が認められている。また、NTPによるラ
8 ット2年間慢性毒性試験においては、高用量（水銀として3.7mg/kg 体重/日）
9 の雄の15ヶ月中間殺例で腎症の重篤度が上昇している。これらを考え合わせ
10 ると、6ヶ月間試験において雌雄の0.23 mg/kg 体重/日からみられる腎重量
11 の増加は、自然発生性の慢性腎症にマスクされがちな尿細管の組織変化へと
12 続く反応であり、塩化水銀（Ⅱ）による腎臓を標的とした一連の傷害性
13 変化とみなすことができる。よってLOAELを0.23 mg/kg 体重/日（水銀
14 として）と判断した。この値に不確実係数●（種差、個体差各10、より慢性
15 に近い6ヶ月間の亜急性毒性試験のLOAELを使用していることを考慮した●）
16 を用いて、非発がん毒性に関するTDIを● μg Hg/kg 体重/日と算出した。

17 以上の論点を踏まえ、より安全側に立った観点から、低い値となった非
18 発がん毒性に関するTDIを用い、無機水銀のTDIを● μg Hg/kg 体重/日
19 と設定した。

20

| | |
|---------------------------|--|
| 21 TDI ● μg/kg体重/日（水銀として） | |
| 22 （TDI設定根拠） | 亜急性毒性試験 |
| 23 （動物種） | ラット |
| 24 （期間） | 6ヶ月間 |
| 25 （投与方法） | 強制経口投与 |
| 26 （LOAEL設定根拠所見） | 腎臓重量の増加 |
| 27 （LOAEL） | 0.23 mg/kg体重/日 |
| 28 （不確実係数） | ●（種差10、個体差10、亜急性毒性試験及び 29 LOAEL使用●） |
| 30 | |
| 31 | |
| 32 | |
| 33 | |

34 <参考>

35 水質基準値の100%である濃度0.0005 mg/Lの水を体重50 kgの人が1日あ
36 たり2 L 摂水した場合、1日あたり体重1 kgの摂取量は、0.02 μg/kg 体重/日と
37 考えられる。この値は、TDI ● μg/kg 体重/日の約●分の1である。

表 17 各試験における NOAEL 等

| 番号 | 動物種・ 系統・性・ 動物数/群 | 試験種 | 化合物 | NOAEL/LOAEL の根拠とした エンドポイント | NOAEL mg/kg 体重/日 (水銀として) | LOAEL mg/kg 体重/日 (水銀として) | 備考 |
|--------|---|-------------------------|--------------|---|---|---|--------|
| Ⅲ a | ラット F344 雌雄各 5 | 2 週間 強制経 口投与 | 塩化水 銀 (Ⅱ) | 雄：腎相対重量の増加 (1.9-) 雌：腎相対重量の増加、 尿中 LDH の上昇、 腎尿細管壊死 (3.7-) | 雄：なし 雌：1.9 | 雄：1.9 雌：3.7 | |
| Ⅲ b | マウス B6C3F ₁ 雄雌各 5 | 16 日 間強制 経口投 与 | 塩化水 銀 (Ⅱ) | 雄：腎絶対/相対重量の増加 (3.7-) 雌：腎相対重量の増加 (3.7-) | 雄：なし 雌：なし | 雄：3.7 雌：3.7 | |
| Ⅲ c | マウス B6C3F ₁ 雄雌各 10 | 6 ヶ月 間強制 経口投 与 | 塩化水 銀 (Ⅱ) | 雄：腎の絶対重量増加、 腎尿細管上皮細胞質 空胞化の増悪 (3.7-) 雌：毒性所見なし | 雄：1.9 雌：14.8 | 雄：3.7 | |
| Ⅲ d | ラット F344 雌雄各 5 | 16 日 間強制 経口投 与 | 塩化水 銀 (Ⅱ) | 雄：腎絶対/相対重量の増加 (1.9-) 雌：腎絶対/相対重量の増加 (3.7-) | 雄：なし 雌：1.9 | 雄：1.9 雌：3.7 | |
| Ⅲ e | ラット Wistar 投与群： 雌雄各 5 対照群： 雌雄各 10 | 4 週間 混餌投 与 | 塩化水 銀 (Ⅱ) | 雄：尿中ケトン上昇、 尿中上皮細胞の増加、 腎相対重量の増加、 ネフローゼ、 尿蛋白円柱 (3.7-) 雌：腎相対重量の増加、 ネフローゼ、 尿蛋白円柱 (4.1-) | 雄：なし 雌：なし | 雄：3.7 雌：4.1 | |
| Ⅲ f | ラット Brown- Norway 性別不明 投与群 5 対照群 1 | 2 ヶ月 間強制 経口投 与 | 塩化水 銀 (Ⅱ) | 死亡 (2/5 匹)、 体重減少、脱毛、 回腸及び結腸における IgA 及び IgG 沈着、 腎糸球体における IgG 沈着 (2.2) | なし | 2.2 | |
| Ⅲ g | ラット F344 雌雄各 10 | 6 ヶ月 間強制 経口投 与 | 塩化水 銀 (Ⅱ) | 雄：腎症の重症化 〔尿細管再生巣、 基底膜肥厚、 散発性拡張型尿細管〕 (0.92-) 【修正版】 雌雄：腎の重量増加 (0.23-) (参考) CICAD が根拠としている腎絶 対/相対重量の増加は、雄 0.23-、 雌 0.46-で見られる。 | 雄：0.46 雌雄：なし 0.23 (C、W) 〔C：雌雄の腎 絶対/相対重量 の増加、W：腎 への影響〕 | 雄：0.92 雌雄：0.23 0.46 (C、W) 〔C：雌雄の腎 絶対/相対重量 の増加、W：腎 への影響〕 | ※ 1 |

| | | | | | | | |
|--------|--|---|---------------|--|--------------------|-------------------|--------|
| 慢 a | ラット Sprague- Dawley 性別・動物数 不明 | 350 日 間飲水 投与 | 塩化水 銀 (II) | 尿管の水腫様変性や剥離、 近位尿管のリソソームの変性、 糸球体基底膜の肥厚 (7) | なし | 7 | |
| 慢 b | マウス B6C3F ₁ 雌雄各 60 | 2 年間 強制経 口投与 | 塩化水 銀 (II) | 雄：腎絶対重量の増加、 腎症の重症化 (3.7-)、 雌：腎の相対重量増加、 腎症の発生頻度上昇 及び重症化 (3.7-) | 雌雄：なし | 雌雄：3.7 | |
| 慢 c | ラット F344 雌雄各 60 | 2 年間 強制経 口投与 | 塩化水 銀 (II) | 【発がん性について】 雄：前胃扁平上皮乳頭腫、 甲状腺濾胞上皮細胞癌の 発生頻度上昇 (3.7) 雌：発がんなし | 雄：1.9 雌：3.7 | 雄：3.7 雌：なし | ※ 2 |
| | | | | 【非発がん毒性について】 雄：生存率低下、 腎の相対重量増加、 慢性腎症の重症化、 前胃重層扁平上皮 乳頭状過形成の 発生頻度上昇 (1.9-) 雌：腎及び脳相対重量増加、 鼻粘膜の炎症増加 (1.9-) | 雌雄：なし | 雌雄：1.9 | |
| 発 | ハムスター | 単回強 制経口 投与 | 酢酸水 銀(II) | 母動物：肝及び腎の損傷 (13.8-) 児動物：胚の吸収、縮小、 及び浮腫 (13.8-) | なし | 13.8 | |
| 生 b | ラット Sprague- Dawley 雌雄各 20 (2世代試験) | F ₀ 交 配前か ら強制 経口投 与、F ₂ 出生ま で観察 | 塩化水 銀 (II) | 【生殖毒性】 F ₀ の受胎率低下、妊娠動物 数減少、着床率低下；F ₁ の 出生率低下、一腹あたりの 生産児数減少、体重低下、 (0.37-) 【腎毒性】 F ₀ の腎の絶対及び相対重量 増加 (0.37-) | なし | 0.37 | |

亜：亜急性毒性試験 慢：慢性毒性試験 発：発生毒性試験
W：WHO 水質ガイドライン C：CICAD 無印：食品安全委員会
※1：非発がん毒性に関するTDIの根拠とした試験
※2：発がん性に関するTDIの根拠とした試験

本評価書中で使用した略号については次にならった

| | |
|--------------------|----------------------------|
| ALP | アルカリフォスファターゼ |
| ALT | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| BMD | ベンチマークドース |
| BMDL ₀₅ | 5%の影響に対するベンチマーク用量の95%信頼下限値 |
| CICAD | 国際化学物質簡潔評価文書 |
| CHO | チャイニーズハムスター卵胞由来細胞株 |
| EPA | 米国 環境保護庁 |
| γGTP | γ グルタミルトランスフェラーゼ |
| IARC | 国際がん研究機関 |
| IPCS | 国際化学物質安全性計画 |
| IRIS | 統合リスク情報システム |
| LDH | 乳酸脱水素酵素 |
| LOAEL | 最小毒性量 |
| NOAEL | 無毒性量 |
| PTWI | 暫定耐容週間摂取量 |
| TDI | 耐容一日摂取量 |
| TWI | 耐容週間摂取量 |

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

1 <参照>

- 2
- 3 1 厚生労働省. 水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、
4 生活環境水道部会、水質管理専門委員会 2003
- 5 2 IPCS: *Inorganic mercury*. Geneva, World Health Organization, International
6 Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 118).1991
- 7 3 IPCS: *Elemental mercury and inorganic mercury compounds: human health aspects*.
8 Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety
9 (Concise International Chemical Assessment Document 50).2003
- 10 4 U.S. EPA (Environmental Protection Agency) Integrated Risk Information System
11 (IRIS). Washington, DC. 0073 Methylmercury (MeHg) . CASRN 22967-92-6
12 (07/27/2001, 05/01/1995). Available online at <http://www.epa.gov/iris/> 2001/1995.
- 13 5 U.S. EPA. (Environmental Protection Agency) Integrated Risk Information System
14 (IRIS). Washington, DC. 0692 Mercuric chloride(HgCl₂); CASRN 7487-94-7
15 (05/01/1995, 04/01/1994). Available online at <http://www.epa.gov/iris/> 1995/1994.
- 16 6 U.S. EPA (Environmental Protection Agency) Integrated Risk Information System
17 (IRIS). Washington, DC. 0370 Mercury,elemental; CASRN 7439-97-6 (05/01/1995).
18 Available online at <http://www.epa.gov/iris/> 1995
- 19 7 WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, third edition, incorporating first and
20 second addenda. 2008
- 21 8 WHO. Mercury in Drinking-water. Background document for development of WHO
22 Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/SDE/WSH/05.08/10. 2005
- 23 9 Kostial K, Kello D, Jugo S, Rabar I, Maljkovic T. Influence of age on metal
24 metabolism and toxicity. *Environmental Health Perspectives*, 1978; 25:81–86.
- 25 10 Lecavalier PR, Chu I, Villeneuve D, Valli VE. Combined effects of mercury and
26 hexachlorobenzene in the rat. *Journal of Environmental Science and Health — Part*
27 *B: Pesticides, Food Contaminants and Agricultural Wastes*, 1984; 29(5):951–961.
- 28 11 Nielsen JB, Andersen HR, Andersen O, Starklint H. Mercuric chloride-induced
29 kidney damage in mice: Time course and effect of dose. *Journal of Toxicology and*
30 *Environmental Health*, 1991; 34(4):469–483.
- 31 12 Dieter MP, Boorman GA, Jameson CW, Eustis SL, Uraih LC. Development of renal
32 toxicity in F344 rats gavaged with mercuric chloride for 2 weeks, or 2, 4, 6, 15, and
33 24 months. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 1992; 36(4):319–340.
- 34 13 NTP. ; Toxicology and carcinogenesis studies of mercuric chloride (CAS no.
35 7487-94-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Research Triangle
36 Park, NC, US Department of Health and Human Services, Public Health Service,
37 National Institutes of Health, National Toxicology Program (NTP TR 408; NIH
38 Publication No. 91-3139).1993
- 39 14 Jonker D, Woutersen RA, van Bladeren PJ, Til HP, Feron VJ. Subacute (4-wk) oral
40 toxicity of a combination of four nephrotoxins in rats: Comparison with the toxicity of
41 the individual compounds. *Food and Chemical Toxicology*,1993; 31(2):125–136
- 42 15 Andres P. IgA-IgG disease in the intestine of Brown-Norway rats ingesting mercuric
43 chloride. *Clin Immunol Immunopathol*. 1984 Mar;30(3):488-94.

- 1 16 Carmignani M, Boscolo P, Preziosi P. Renal ultrastructural alterations and
2 cardiovascular functional changes in rats exposed to mercuric chloride. *Archives of*
3 *Toxicology Supplement*, 1989; 13:353–356.
- 4 17 Gale TF. Embryopathic effects of different routes of administration of mercuric
5 acetate on the hamster. *Environmental Research*, 1974, 8:207–213.
- 6 18 Kanematsu N, Hara M, Kada T. Rec assay and mutagenicity studies on metal
7 compounds. *Mutation Research* 1980; 77:109–116.
8
- 9 19 Brandi G, Schiavano GF, Albano A, Cattabeni F, Cantoni O. Growth delay and
10 filamentation of *Escherichia coli* wild-type and rec A cells in response to hexavalent
11 chromium and other metal compounds. *Mutation Research* 1990; 245:201–204.
12
- 13 20 Codina JC, Pérez-Torrente C, Pérez-García A, Cazorla FM, de Vicente A.
14 Comparison of Microbial Tests for the Detection of Heavy Metal Genotoxicity. *Arch*
15 *Environ Contam Toxicol*, 1995; 29: 260-265
16
- 17 21 Zasukhina GD, Vasilyeva IM, Sdirkova NI, Krasovsky GN, Vasyukovich LYa,
18 Kenesariiev UI, Butenko PG . Mutagenic effect of thallium and mercury salts on
19 rodent cells with different repair activities. *Mutation Research* 1983; 124:163–173.
20
- 21 22 Cantoni O, Evans RM, Costa M. Similarity in the acute cytotoxic response of
22 mammalian cells to mercury (II) and X-rays: DNA damage and glutathione
23 depletion. *Biochemical and Biophysical Research Communications*; 1982 108:614–
24 619.
25
- 26 23 Cantoni O, Christie NT, Robison SH, Costa M . Characterization of DNA lesions
27 produced by HgCl₂ in cell culture systems. *Chemico-Biological Interactions*;1984a
28 49:209–224.
29
- 30 24 Cantoni O, Christie NT, Swann A, Drath DB, Costa M. Mechanism of HgCl₂
31 cytotoxicity in cultured mammalian cells. *Molecular Pharmacology*; 1984b 26:360–
32 368.
33
- 34 25 Cantoni O, Costa M. Correlations of DNA strand breaks and their repair with cell
35 survival following acute exposure to mercury(II) and X-rays. *Molecular*
36 *Pharmacology* 1983; 24:84–89.
37
- 38 26 Christie NT, Cantoni O, Evans RM, Meyn RE, Costa M. Use of mammalian DNA
39 repair-deficient mutants to assess the effects of toxic metal compounds on DNA.
40 *Biochemical Pharmacology* 1984; 33:1661–1670.
41
- 42 27 Christie NT, Cantoni O, Sugiyama M, Cattabeni F, Costa M. Differences in the
43 effects of Hg(II) on DNA repair induced in Chinese hamster ovary cells by ultraviolet
44 or X-rays. *Molecular Pharmacology* 1986; 29:173–178.
45
- 46 28 Howard W, Leonard B, Moody W, Kochhar TS. Induction of chromosome changes by
47 metal compounds in cultured CHO cells. *Toxicology Letters* 1991; 56(1–2):179–186.
48
- 49 29 Oberly TJ, Piper CE, McDonald DS. Mutagenicity of metal salts in the L5178Y
50 mouse lymphoma assay. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1982;
51 9:367–376.
52

- 1 30 Casto BC, Myers J, DiPaolo JA. Enhancement of viral transformation for evaluation
2 of the carcinogenic or mutagenic potential of inorganic metal salts. *Cancer Research*
3 1979; 39:193–198.
4
- 5 31 Verschaeve L, Kirsch-Volders M, Susanne C. Mercury-induced segregational errors
6 of chromosomes in human lymphocytes and in Indian muntjak cells. *Toxicology*
7 *Letters* 1984; 21: 247–253.
8
- 9 32 Morimoto K, Iijima S, Koizumi A. Selenite prevents the induction of sister-chromatid
10 exchanges by methyl mercury and mercuric chloride in human
11 whole-blood cultures. *Mutation Research* 1982; 102:183–192.
12
- 13 33 Verschaeve L, Kirsch-Volders M, Hens L, Susanne C. Comparative in vitro
14 cytogenetic studies in mercury-exposed human lymphocytes. *Mutation Research*
15 1985; 157:221–226.
16
- 17 34 Jagiello G, Lin JS. An assessment of the effects of mercury on the meiosis of mouse
18 ova. *Mutation Research* 1973; 17:93–99.
19
- 20 35 Ghosh AK, Sen S, Sharma A, Talukder G. Effect of chlorophyllin on mercuric
21 chloride-induced clastogenicity in mice. *Food and Chemical Toxicology* 1991;
22 29(11):777–779.
23
- 24 36 Poma K, Kirsch-Volders M, Susanne C. Mutagenicity study on mice given mercuric
25 chloride. *Journal of Applied Toxicology* 1981; 1:314–316.
26
- 27 37 Watanabe T, Shimada T, Endo A. Effect of mercury compounds on ovulation and
28 meiotic and mitotic chromosomes in female golden hamsters. *Teratology* 1982;
29 25:381–384.
30
- 31 38 Suter KE. Studies on the dominant-lethal and fertility effects of the heavy metal
32 compounds methylmercuric hydroxide, mercuric chloride and cadmium chloride in
33 male and female mice. *Mutation Research* 1975; 30:365–374.
34
- 35 39 Stockinger HE. The metals. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's industrial*
36 *hygiene and toxicology*, 3rd ed. Vol. 2A. New York, NY, John Wiley & Sons, 1981; pp.
37 1769–1792.
- 38 40 Bidstrup FL. *Toxicity of mercury and its compounds*. Amsterdam, Elsevier 1964
- 39 41 Nielsen-Kudsk F. Absorption of mercury vapour from the respiratory tract in man.
40 *Acta Pharmacologica*, 23:250. 1972
41
- 42 42 Teisinger J, Fiserova-Bergerova V. Pulmonary retention and excretion of mercury
43 vapours in man. *Industrial Medicine and Surgery*, 34:580. 1965
44
- 45 43 Skerfving S, Vostal J. Symptoms and signs of intoxication. In: Friberg L, Vostal J,
46 eds. *Mercury in the environment*. Cleveland, OH, CRC Press,1972; p. 93.
47
- 48 44 Warkany J, Hubbard DM. Acrodynia and mercury. *J Pediatr* 1953; 42(3):365-386.
49
- 50 45 Kang-Yum E, Oransky SH. Chinese patent medicine as a potential source of mercury

- 1 poisoning. Vet Hum Toxicol 1992; 34(3):235-238.
2
- 3 46 Davis LE, Wands JR, Weiss SA, Price DL, Girling EF. Central nervous system
4 intoxication from mercurous chloride Laxatives. Quantitative, histochemical, and
5 ultrastructural studies. Arch Neurol 1974; 30(6):428-431.
6
- 7 47 IARC (International Agency for Research on Cancer).IARC Monographs on the
8 Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Chromium, Nickel and Welding:
9 Volume 58, 1993.
- 10 48 食品安全委員会：食品健康影響評価の結果の通知について（平成17年8月4日付け府食
11 第762号）汚染物質評価書 魚介類等に含まれるメチル水銀に係る食品健康影響評価につ
12 い2005
13 <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-methylmercury170804.pdf>
14 <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-hyouka-methylmercury.pdf>
15
- 16 49 JECFA. Seventy-second meeting Rome, 16-25 February2010, SUMMARY AND
17 CONCLUSIONS
18
- 19 50 日本水道協会 水道統計 平成 20 年度 2010
20
- 21 51 Atkinson A, Thompson SJ, Khan AT, Graham TC, Ali S, Shannon C, Clarke O,
22 Upchurch L. Assessment of a two-generation reproductive and fertility study of
23 mercuric chloride in rats. Food Chem Toxicol. 2001;39(1):73-84
24
25 .
26