

I P C S (国際化学物質安全計画)

環境保健クライテリア101

メチル水銀

国連環境計画, 国際労働機関及び
世界保健機関の共同後援によって刊行された

世界保健機関, ジュネーブ 1990

この報告書は、国際的な専門家グループの見解を取りまとめたものであり、国連環境計画（UNEP）、国際労働機関（ILO）及び世界保健機関（WHO）の決定又は公式見解を必ずしも表すものではない。

メチル水銀

監訳 山口誠哉・藤木素士

翻訳 国立水俣病研究センター *

* 本書は、WHO本部が1990年に発行したEnvironmental Health Criteria No.101: Methylmercury, World Health Organization, 1990をWHO本部事務局長の許可を得て、国立水俣病研究センターの研究者が分担して、山口誠哉・藤木素士の監修の下、日本語に翻訳・刊行したものである。

1. 要約と結論

本クライテリアはモノメチル水銀化合物のヒトに対する健康影響を中心に環境保健クライテリア1：水銀（WHO, 1976b）刊行以降に入手できた資料について検討を加える。水銀の環境影響については、環境保健クライテリア86：水銀－環境的側面－（WHO, 1989a）に述べられている。

1-1 同定，物理化学的性状及び分析方法

各種メチル水銀化合物の水に対する溶解性はそれぞれ異なっており，陰イオンの性状によって大きく影響される。ほとんどの化合物は水に可溶であるが，無極性溶媒にははるかに難溶性である。一般に，メチル水銀化合物は室温で多少の蒸気圧を有する。水銀化合物は，アルキル水銀化合物を含めて，SH基に対し強い親和性を示す。

分析用の血液試料は，水銀が含まれている保存剤を用いた器具を避け，静脈穿刺によって採取する必要がある。現行の方法では非曝露集団の場合でも全血1-5 mlの試料で測定が可能である。頭髪は食物からのメチル水銀曝露量を評価する上で有用であり，サンプルの採取は1本でも束でもよい。頭髪1本で分析するには，頭髪の成長段階を決定し，高感度の分析手法を用いることが求められる。

環境試料や生体試料中の総水銀の定量法としては，無炎原子吸光分光分析法が特にすぐれている（定量限界0.5-4.0 ng/g）。中性子放射化分析法は高感度の標準法として有用な方法である。メチル水銀を直接的に定量するにはガスクロマトグラフィー法が用いられる（定量限界 1.0 ng/g 試料）。

1-2 人体及び環境に対する曝露源

環境中のメチル水銀は，全てではないものの，大部分が無機水銀のメチル化により生ずる。大気中水銀の主要発生源は地殻からのガス噴出によるもので，年間噴出する水銀量は2,700-6,000トンに達する。大気中水銀の沈降，岩石か

らの水銀溶出及び人間の活動による汚染源がすべて水圏における水銀負荷量に上乘せられるが、各々の汚染源の正確な寄与率については定かでない。

年ごとの変動はかなり大きいものの、年間約10,000トンの水銀が採掘されている。その他の主要な人工的汚染源としては、化石燃料の燃焼、硫化鉍の精錬、セメント製造、ごみ焼却などがある。大気中へ人工的に放出される全世界の総水銀量は約2,000-3,000 トン/年程度で、自然放出量に比べると少ない。人工的な水銀放出で非常に大きな影響が現れるのは、それが限られた地域に放出される場合である。

水銀は苛性ソーダ及び塩素の製造用として使われ続けており、またランプ、制御装置、整流器、バッテリー、スイッチ等の電気工業、さらには歯科医療においても広く用いられている。船底防汚用や白カビ防止用の塗料、種子の消毒、金の抽出等に使用され続けている水銀によっても、環境汚染が起こりうる。

1 - 3 環境中における移行、分布及び変換

水銀の地球内循環はよく知られており、放出された水銀蒸気は水溶性（例えば Hg^{++} ）となり、降雨により土壌や水域に沈積する。水銀蒸気は0.4~3年間大気中に滞留するが、可溶性化合物になればその滞留時間は数週間程度である。土壌や水域における移行はこのようにして限られ、狭い範囲内で堆積がおこるものと思われる。

無機水銀からメチル化合物への水銀の化学形変換は、水圏における生物学的蓄積過程の第一段階である。メチル化反応は非酵素的あるいは微生物の作用によっておこる。メチル水銀の形で一旦放出されると、速やかな拡散及び蛋白との強い結合性によって食物連鎖系へと組み込まれていく。食物連鎖による生物学的濃縮の結果、最も高いレベルの水銀が淡水産のマス、カワカマス、ウォールアイ（注：スズキ科の淡水魚）、バス、及び海洋産マグロ、メカジキ、サメなどの肉食性魚種の組織中に見出される。生物学的濃縮比、つまり魚肉中メチル水銀濃度の水中濃度に対する比率は、通常10,000から100,000の範囲にある。水中のセレンウムの濃度レベルは、水銀の水生生物への取り込み量に影響を及

ばすことが考えられる。スウェーデンとカナダの報告では、魚体中メチル水銀濃度が人工的な貯水池の建設によって増加する可能性を示唆している。

1 - 4 環境中のレベルと人体曝露

一般の住民は主に食物を通じてメチル水銀の曝露を受ける。しかしながら、汚染のレベルによっては、空気や水が総水銀の1日の取り込み量に有意に寄与することもありうる。ほとんどの食品中では、水銀は主に無機水銀の形で存在し、量的には定量限界 ($20 \mu\text{g}$ 水銀/kg生重量) 以下である。しかし魚や魚肉製品は食物の中で有力なメチル水銀源であり、サメ、メカジキ及び地中海産のマグロの可食部から $1,200 \mu\text{g}/\text{kg}$ を超えるレベルが見出されている。汚染された淡水域でとれたカワカマス、ウォールアイ及びバスでも同程度の濃度が検出されている。

すべての水銀源から人体が摂取する1日当たりのメチル水銀量は約 $2.4 \mu\text{g}$ であり、また1日吸収量はほぼ $2.3 \mu\text{g}$ と見積もられている。すべての水銀源からのすべての形態の水銀化合物の1日当たりの摂取量は $6.7 \mu\text{g}$ であり、歯科用アマルガムで処置している者は、さらに $3.8-21 \mu\text{g}$ の水銀蒸気の負荷が加わると見積もられている。少量の魚 (魚肉 $10-20 \text{g}/\text{日}$) しか食べない人に対しても、魚肉中水銀のレベルはメチル水銀の摂取量に顕著な影響を及ぼしうる。 $500 \mu\text{g}/\text{kg}$ の水銀を含む魚を 200g 食べていると、 $100 \mu\text{g}$ の水銀 (主としてメチル水銀) を摂取することになる。この量は暫定的週間許容摂取量 (WHO, 1989b) の半分に相当する。

1 - 5 動態と代謝

人の場合、食物中のメチル水銀は血流にその殆どが吸収され、ほぼ4日以内に全組織へ分布する。しかし、脳の最高値は5~6日後に到達する。人における血液-頭髮値の比率は1:250程度であるが、これにはかなりの個体差がある。同様に、臍帯血と母体の血液中水銀の比にも大きな個体差があるが、一般的には臍帯血の方が濃度は高い。赤血球と血漿間のメチル水銀分布には生物の種差

が存在する（人・サル・モルモットでは20:1, マウスでは 7:1, ラットでは 100:1 以上）。

メチル水銀は実験動物及び人の体内で無機化される。メチル水銀の曝露期間と曝露を中止した後の期間が、総水銀のうち Hg^{++} の形で組織に存在する割合を決定する。人においては、2ヶ月間多量のメチル水銀を経口摂取した後、総水銀のうち組織に無機形として存在するものの割合は、全血7%, 血漿22%, 母乳39%, 尿73%, 肝16-40%であると報告されている。

実験動物及び人の水銀排泄率は、その時点の体内負荷量に直接比例するので単一区画モデルで表現でき、生物学的半減期は魚を食べる者で39~70日（平均約50日）である。授乳中の母親の水銀排泄は、非授乳中の婦人より有意に短い生物学的半減期を持つ。

頭髪水銀の半減期は血液の半減期をほぼ反映するが、バラツキの幅が大きい（35~100日, 平均65日）。哺乳期のマウスはメチル水銀の排泄能力がないが、離乳期になると突如として成熟マウスの排泄速度を持つようになる。

連続曝露の場合、半減期70日の単一区画モデルでは全身の定常状態（摂取量と排泄量が等しい）に達するのにはほぼ1年間かかり、最大蓄積量は1日の平均摂取量の100倍になると予測される。この単一区画モデルの信頼性は、一回投与のトレーサー実験、魚の一回摂取実験、長期にわたる魚からの一定量のメチル水銀摂取実験において、理論的血中メチル水銀濃度と実測値がよく一致していること、また非常に多くのメチル水銀を摂取した者の頭髪に関する長さ単位の経時的水銀分析結果によって支持されている。

一般に用いられる生体試料における総水銀の平均的参考値は全血で $8 \mu\text{g}/\ell$, 頭髪で $2 \mu\text{g}/\text{g}$, 尿で $4 \mu\text{g}/\ell$, 胎盤で $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 湿重量である。血中のメチル水銀濃度（通常は総水銀も）を決定づける主要な要因は、長期間にわたる魚の摂取である。例えば $200 \mu\text{gHg}/\text{日}$ を魚から長期間摂取した集団では血中水銀レベルはほぼ $200 \mu\text{g}/\ell$ となり、相当する頭髪水銀値は約250倍となる（ $50 \mu\text{g}/\text{g}$ 頭髪）。

1 - 6 実験動物及び試験管内実験系における影響

今まで研究されてきたどの動物種においても、神経系はメチル水銀の標的器官であり、胎児は成体よりも危険度が高いように思われる。神経系に与える影響に関して、1976年以来報告されてきた動物についての研究は、(1-7章に要約されているような)現在手に入るヒトのデータを評価するために使われている作用機序のモデルをさらに支持している。

メチル水銀はマウスで胎児毒性を持ち(2.5-7.5mg/kgの1回投与)、ラットでは催奇形性を有し、(妊娠前及び期間中50-70 μ g/日の水銀投与で)サル新生児の行動にも影響を与える。マウスでは、(1mg/kgのメチル水銀投与で)精子形成にも影響を与える。

1 - 7 人に対する影響 - 作用機序

成人に対するメチル水銀の作用は、出生前やおそらくは出生直後の曝露にもなってみられる影響と量的にも質的にも異なっている。したがって、成人に対する影響は、発達中の組織に対する影響とは別に取り扱うこととする。

臨床的及び疫学的な研究から、胎児の方が成人よりメチル水銀の毒性作用に対し、より感受性が高いことが示唆されている。明白な障害へと至る機序はいまだ明らかにされていないが、蛋白合成の阻害は最も早い時期に検出可能な成人脳に対する生化学的影響の一つである。末梢神経におけるアセチルコリン・レセプターに対するメチル水銀の影響によって示されているように、メチル水銀は神経系の重要なレセプターとも直接に反応しうる。胎児期曝露の場合には、メチル水銀の影響はかなり異なっており、より一般的な基本的性質をもっているようだ。正常な神経細胞の発達に影響し、脳の構造上の変化、異所性細胞の出現、そして脳の萎縮を引き起こすのである。メチル水銀はまた、おそらくは微小管系を阻害することにより、中枢神経系形成の臨界期において細胞分裂にも影響を及ぼしているかもしれない。

1976年以降、人における量-影響、量-反応関係について数多くの報告がなされてきた。これらの報告は集団中毒または様々なレベルのメチル水銀を含む

魚の摂取によってメチル水銀に曝露された集団についての調査報告をさらに詳細に再検討したものである。ここでも、胎児と成人のデータは影響や量-反応関係が量的にも質的にも異なるので、区別して取り扱った。

成人の場合、反応と体内負荷（頭髮あるいは血液中水銀濃度）との関係についての報告は、基本的には環境保健クライテリア1：水銀（WHO, 1976b）で報告されたものと同じである。1日体重1kg当り3-7 μ gのメチル水銀の長期間にわたる摂取（頭髮中水銀濃度ではほぼ50-125 μ g/gに相当）では、いかなる悪影響も観察されていない。妊婦は妊娠していない女性に比べ、低いメチル水銀曝露レベルで影響を受ける可能性があり、このことは妊婦はリスクが高いことを示唆している。

胎児期のメチル水銀曝露が原因となって発育中の中枢神経系に重篤な障害がおこることがある。イラクの中毒事件では、重篤な影響が現れた（妊娠中の母親の頭髮水銀濃度の最高値の）最低レベルは404 μ g/gであり、重篤な影響が全くみられない最高レベルは399 μ g/gであった。カナダやニュージーランドの魚を多食する集団でも胎児期の影響について研究が行われたが、曝露レベルはイラクにおいて影響を引き起こしたレベルよりもはるかに低く、重症例はみられなかった。

イラクの中毒事件において、母親の頭髮水銀レベルが重篤な影響を受ける程度より低い場合であっても、その子供には精神運動の発達遅滞（発育過程の遅延、痙攣発作の既往歴、異常反射）がみられた。このデータの外挿から、母親の頭髮水銀レベルが10-20 μ g/gで、これらの影響の1つ（運動発達遅滞）が自然発生頻度を越えることが示唆された。カナダの調査では、（女兒ではみられないものの）男児については、異常な筋緊張あるいは反射と母親の頭髮水銀レベル（妊娠中の母親の頭髮の最高レベル23.9 μ g/g）との間に正の相関がみられると報告された。ニュージーランドの調査では、妊娠中の母親の平均頭髮水銀濃度が6-86 μ g/gの範囲（2番目に高い値は19.6 μ g/g）で4歳児における発達遅滞（Denver Testによって評価）がみられることが報告された。なおニュージーランドの水銀値を妊娠中の母親の頭髮水銀レベルの最高値

に変換するには1.5 倍すべきである。

1 - 8 結 論

一般人口集団ではメチル水銀による有意な健康リスクはみられない。魚を多食する人口集団では血液中のメチル水銀が一定レベル（約 $200 \mu\text{g}/\ell$ ，頭髪水銀値で $50 \mu\text{g}/\text{g}$ に相当）に達するかもしれないが，成人では神経学的障害が現れるリスクは低い（5%）。

胎児は特にリスクが高い。最近得られたデータによると，母親のピーク時頭髪水銀レベルが $70 \mu\text{g}/\text{g}$ 以上になると，胎児の神経学的障害が高いリスク（30%以上）で現れる。イラクのデータの慎重な解釈によって，母親のピーク時頭髪水銀レベルが $10\sim 20 \mu\text{g}/\text{g}$ で障害の現れるリスクが5%あるかもしれないことが示唆された。

母親のピーク時頭髪メチル水銀レベルが $20 \mu\text{g}/\text{g}$ 以下となるようなメチル水銀の曝露を子宮内で受けた児に対し，心理学的検査または行動試験によってのみ探知しうる影響をスクリーニングするための疫学的研究を行う必要がある。