

メチル水銀と健康について

坂 本 峰 至*

はじめに

わが国は、不幸にも過去に不知火海沿岸および阿賀野川流域で2回にわたるメチル水銀による大規模な水環境汚染によって、多数のメチル水銀中毒患者を出した、いわゆる「水俣病」を経験しました。現在までの水俣病認定患者は熊本県、鹿児島県、新潟県を合わせて約3,000人に及んでいます(図1)。このいわゆる「水俣病」は、アセトアルデヒド製造工程で、副生されたメチル水銀化合物が工場排水とともに排出されて周辺水域を汚染し、メチル水銀に高度に汚染された魚介類を摂取することによって起きたメチル水銀中毒症で、環境への配慮を欠いた産業活動がもたらした公害の原点となっています。また、

母親が妊娠中にメチル水銀の曝露を受けて、母親に症状が無いか有っても軽度であったにも拘らず、重篤な脳性小児麻痺様の障害を引き起こす胎児性水俣病も発生し、メチル水銀汚染の恐ろしさを世界に知らしめました。

環境管理の読者の皆様の多くは、環境の保全、アセスメント、モニタリングと環境そのものに関わっておられる方が多いと存じますが、本稿では人体影響を中心に、化学形態別水銀の生体内動態と毒性、人体曝露評価と正常値、成人と胎児での発症閾値、地球規模での水銀循環、日本とアジアの毛髪水銀濃度、魚介類由来によるメチル水銀曝露とその評価についてこれまでの著書や発表を中心に概説します。

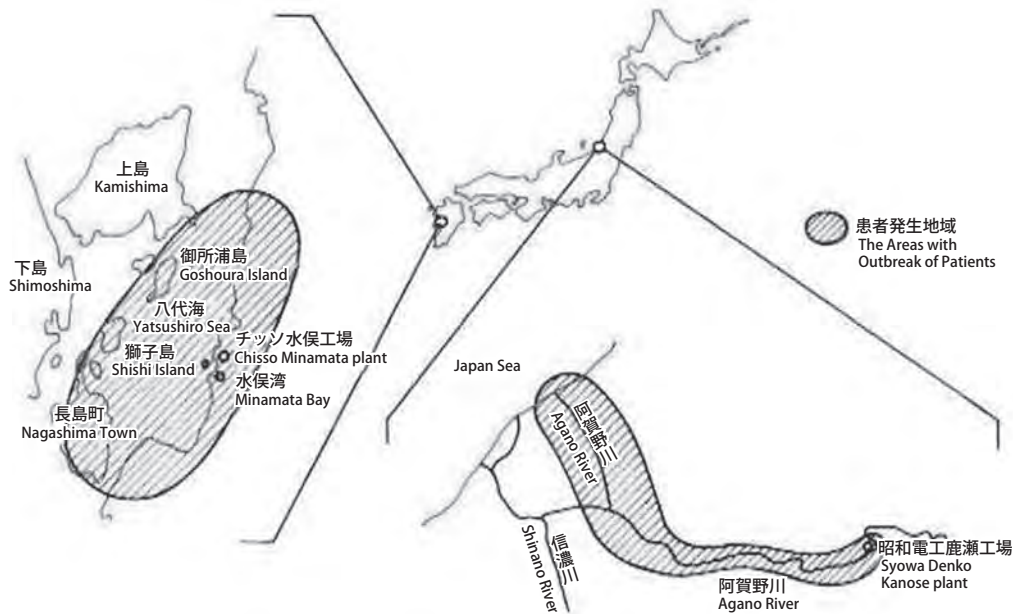


図1 水俣病の発生地域

*国立水俣病総合研究センター 国際・総合研究部長

1. 水銀及びその化合物の生体内動態, 急性毒性¹⁻⁴⁾

水銀及びその化合物は、金属水銀 (Hg^0)、無機水銀 (Hg^{2+})、有機水銀 ($\text{CH}_3 \cdot \text{Hg}^+$ など) に分類され、その化学形態により生体内動態や毒性が異なります。単体の金属水銀の消化吸収率は低く、体温計等に使用されている金属水銀を経口的に誤飲しても急性毒性が現れることはまずありません。問題になるのは、金属水銀を加熱した場合に生じる水銀蒸気で、高濃度の急激な吸入は急性間質性肺炎を引き起こす場合があります。また、肺から吸入された水銀蒸気は脳へ到達して中枢神経症状を引き起こすと共に、酸化されて Hg^{2+} になり腎臓に蓄積して腎毒性も引き起こします。 Hg^{2+} は消化管からの吸収率が数パーセントと低いのですが誤飲や自殺などの目的で多量に摂取すると消化管や腎臓に障害が起こり死に至ることもあります。

メチル水銀 ($\text{CH}_3 \cdot \text{Hg}^+$) は有機水銀の代表で、自然界中の有機水銀の殆どがメチル水銀です。メチル水銀は高い消化管吸収率や脳や胎児への移行が特徴ですが、それは、メチル水銀がシステインと結合してアミノ酸の輸送系に依存して容易に吸収・移動するためと考えられます。消化管から容易に吸収されたメチル水銀は、中枢神経系にも血液脳関門を通過して移行します。そのために高濃度のメチル水銀曝露下では脳神経細胞の変性や脱落が起こります。1965年に検査が行われた新潟の26人の水俣病患者の毛髪水銀濃度は幾何平均で $199(57-570) \mu\text{g/g}$ という途方もなく高いものでした。水俣病の主要臨床症候は、四肢末端の感覚障害、小脳性運動失調、求心性視野狭窄、中枢性眼球運動障害、中枢性聴力障害、中枢性平衡機能障害などです。イラクで1972年～73年にかけて発生したメチル水銀で消毒された小麦種子に起因する6,000人を超す患者と400人を超す死亡者を出した大規模な中毒事件でも主な症状は同様でした。

2. 人体曝露評価と正常値⁵⁻⁹⁾

メチル水銀のヒトへの生体影響を考える場合に

は、その主たる標的器官が脳であることから、脳中メチル水銀濃度を反映する理想的な生体指標が必要となってきます。メチル水銀の生物学的半減期は平均約70日(全身)で、一般的には、一定量のメチル水銀を摂り続けるとその摂取量に応じて体内の保持量は一定状態になります。また、血液-脳の水銀濃度比が一定値となることが動物実験で示されており、血液中水銀濃度は脳中水銀濃度を知るための良い指標とされています。毛髪中水銀濃度も毛髪形成時の血液中のメチル水銀濃度を反映し、メチル水銀曝露の指標としてよく使われています。一般に、毛髪中の水銀濃度は血中濃度に比べて250～300倍の高い濃度を示します。また、臍帯血中水銀濃度は胎児期において最も感受性が高いとされる妊娠後期における胎児のメチル水銀の曝露量を知る指標とされています。加えて、日本では古くから各家庭で出生時の臍帯を大切に保管する習慣があるので、個々の出生時点に遡っての児のメチル水銀曝露量評価が可能となります。尿中水銀の多くは無機水銀の形態で、腎臓に蓄積された無機水銀の量に応じて尿中水銀濃度が増加します。また、金属水銀蒸気や無機水銀の曝露では腎臓に蓄積された2価の水銀を反映する尿中総水銀値が曝露評価指標として重要です。

表1. 標的器官と化学形態ごとの曝露指標

化学形態	標的器官	曝露指標
金属水銀蒸気 (Hg^0)	脳, 腎臓	尿, 血清 (血漿)
無機水銀 (Hg^{2+})	腎臓	尿, 血清 (血漿)
メチル水銀 ($\text{CH}_3 \cdot \text{Hg}^+$)	脳 (胎児脳)	毛髪, 血液 (臍帯血)

わが国における一般正常人の生体指標中水銀濃度のうち、毛髪中濃度はそのほとんどが、 $1 \sim 5 \mu\text{g/g}$ 範囲内にあります。血中濃度は 50ng/g 以下と考えられます。しかし、これを超えたときでも、直ちに中毒症状を呈することを意味するものではありません。これらの濃度は、主に性・年齢階級ごとの魚介類摂取量・種類に依存して異なり、地域差も有ります。尿中濃度は 10ng/ml 以下と考えられています。臍帯中メチル水銀値は、 $0.1 \mu\text{g/g}$ (乾重量) 前後と考えられていますが、水俣病発生当時の地域住民の中には、臍帯中メチル水銀値が数 $\mu\text{g/g}$ (乾重量) にも達した

ことが報告されています。

水銀の分析に関しては、1950年代に入ってジチゾンを使った比色法が発達してきて、1955年に米国の公定法として公表されました。本法は国際標準となり水俣病研究ではもっぱらこの方法が用いられました。その後、イラクにおけるメチル水銀中毒事件を契機に水銀分析の革命的進歩が起こり、感度の高い原子吸光法による水銀の分析が1960年代後半から始まりました。しかし、残念ながら水俣病研究には間に合わず、1960年代の水俣病研究ではジチゾン比色法が主に用いられました。残念ながら、日本における研究は毛髪測定時期やデータの信頼性が乏しいという理由で、メチル水銀の量・反応関係の研究には用いられることがありませんでした。水銀化学形態ごとの試料の採取方法、保存条件については日本臨床増刊号を参照してください。また、最近の総水銀の分析法及びメチル水銀の分析法は環境省監修による「水銀分析マニュアル」を参照してください。

3. 成人におけるメチル水銀の発症閾値¹⁾

メチル水銀による量-反応関係の評価にイラクのデータが重要視され、各所見の体内負荷量の閾値は、知覚異常で約25mg、運動失調で約50mg、構音障害で約90mg、難聴で約180mg、死亡に関しては約200mg以上と報告されています。WHO、IPCSクライテリア101では最も感受性の高い成人に最初の神経症状が現れる値(発症閾値)を次表のようにまとめていますが、かなり幅の広いものとなっています。

表2 人体における発症閾値を示す種々の指標

(最も感受性の高い成人に最初の神経症状が現れる値)

一日平均摂取量	3 ~ 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$
体内蓄積量	15 ~ 30mg (体重50kg当たり)
血中総水銀濃度	20 ~ 50 $\mu\text{g}/100\text{ml}$
頭髪中総水銀濃度	50 ~ 125 $\mu\text{g}/\text{g}$

4. 地球規模での水銀及びその化合物の動態¹⁰⁾

水銀の環境中への排出は大部分が金属水銀(Hg^0)で、自然の火山活動等の地殻活動由来によるものが年間1,000tと大量で、何10億年もの間続いてきていると考えられています。加えて、ヒトの生産活動

由来によるものが年間2,600tと自然界由来の2倍以上に相当し、その6割以上が化石燃料の燃焼によるものであるとUNEPはまとめています。その年間推計排出量は特に中国が多く、米国がそれに続き、これらの地域の大気中水銀濃度は他の地域と比較して高く、結果的に、大気中水銀濃度は南半球より北半球が2倍高いと報告されています。すなわち、地球規模での水銀の排出は産業革命以降、更に増加してきたと考えられており、北極圏の氷中の水銀濃度が近年高まってきていることを背景に、UNEPのGlobal Mercury Assessment事業では、水銀排出調査を行い、国際的排出規制に向けた動きが始まっています。大気中に放出された原子状水銀は、酸化されて二価の無機水銀になり、海洋中でその一部がメチル化して食物連鎖にのります。そして、その水銀濃度は食物連鎖の上位にいるものほど高く、クジラ(歯クジラ)では10 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、サメ、メカジキやマグロで1 $\mu\text{g}/\text{g}$ を超えるものがみられます。かつての日本の様な地域の高濃度メチル水銀汚染は現在のところ見られませんが、自然界への水銀の排出は地球規模であるため、これらの魚介類中の水銀濃度は世界の海域を問わずに高いのです。アメリカ5大湖の汚染やスカンジナビアにおける湖の酸性化や、原子状水銀の排出増加が将来的にヒトのメチル水銀曝露につながるかと危惧する声もあり、特に最近欧米を中心に、地球規模での水銀の大気循環に関する研究が盛んに行われています。

5. 現在の日本やアジアにおける毛髪中水銀濃度^{11,12)}

魚介類の可食部の水銀はほとんどメチル水銀(90%以上)で、魚介類及びその加工品が人へのメチル水銀の主な曝露源です。図2に当研究センターが調査した特別な水銀汚染が無いアジアの一般住民の毛髪中水銀濃度を示しましたが、日本人の毛髪平均濃度は男で2.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、女で1.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ です。また、日本国内では魚介類の摂取量のみならず、比較的濃度の高いマグロの摂取量も毛髪水銀値の高さを左右するという結果が出ていま



図2 アジアの国々の毛髪水銀値 (µg/g)

す。舟山という中国近海にある中国最大の漁場での漁港島住民は日本人の約2倍の高さを示し、海から隔離されており殆ど魚介類を食べる機会の無いキルギスタンの人たちは日本人の約1/50以下という低い毛髪水銀しかなく、如何にメチル水銀曝露が魚介類摂取由来であるかを示しています。

6. 現在の魚メチル水銀曝露量と胎児影響評価¹³⁻¹⁷⁾

近年、クジラ肉の摂取量が多いフェロー諸島においては Grandjean らにより、約900名のコホートによるメチル水銀胎児期曝露の児の発達へ及ぼす影響調査が行われました。その結果、運動機能、注意、視覚空間、言語、言語記憶の低下が出生時のメチル水銀曝露量と有意な関連を示しました。同様に、魚介類の摂取量が高く児への影響が危惧されるセイシェル諸島でも Myers らによってほぼ同規模のコホート研究が行われましたが、出生前あるいは出生後のメチル水銀曝露指標と有意な関連を示す結果は得られませんでした。イラクやフェロー諸島の結果から母親の毛髪約10µg/g前後が閾値ではないかとされていますが、その影響も発症というような日常

生活に直ちに影響が出るというようなものではありません。現在、日本でも同様のコホート調査研究が進行しており、魚介類を多食する集団及び比較的高いメチル水銀曝露が危惧される地域における、妊婦への比較的低濃度のメチル水銀曝露による児の健康影響に注目が集まっています。胎児の脳は環境汚染物質に対する感受性が高い上に胎児には母体より高い濃度でメチル水銀が蓄積する傾向にもあります(図3)。

厚生労働省は、“リスクの高いのは胎児であり、注意が必要なのは妊婦である”と、妊婦に対して、メチル水銀をたくさん含む魚(マグロやカジキ等)の

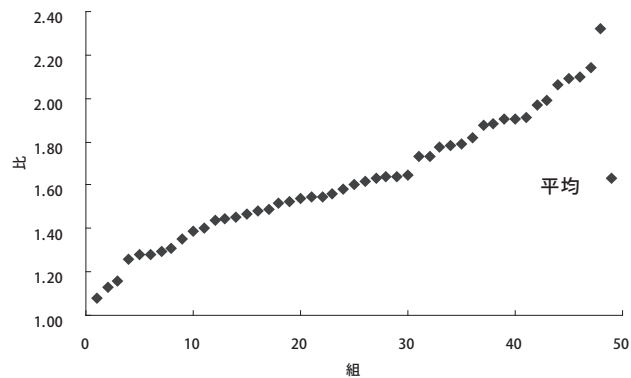


図3 胎児 / 母親赤血球中水銀濃度比

制限に関する注意を發表しました。

一方、昔から日本人が好きでよく食べてきた魚は、日本人にとって重要なたん白源であり、脳や体に大切な DHA などの n-3 多不飽和脂肪酸やセレンなどの成分を他の食品と比べて多く含んでいて、健康にとって有益な食品です。魚の多食が子供の脳の発達に有益な効果、成人の心疾患予防効果を認める研究報告もあります。図 4 に示した我々の最近の研究報告では、胎児の血液におけるメチル水銀と DHA 濃度は有意な正の相関を持って存在していることが示され、魚介類を多く食べるお母さんの赤ちゃんほど水銀の曝露が高いが脳の発達や機能に重要な DHA の濃度も高くなるという結果が得られています。

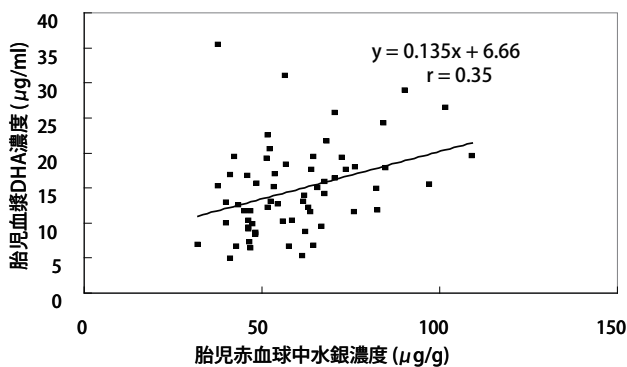


図 4 胎児血液における水銀と DHA の関係

すなわち、魚食は胎児にリスクとベネフィットの両方をもたらします。そこで、妊婦はメチル水銀の影響を恐れて魚介類の摂取を止めるのではなく、胎児をメチル水銀の害から守り、かつ脳に必要な DHA を補給するために、メチル水銀濃度の高い大型の魚からではなく、その濃度の低い小型の魚を食べることで DHA の摂取を保ちつつ、メチル水銀のリスクを下げる事が可能となります。

厚生労働省の規制の対象は妊婦で、注意しなければならない魚種もメチル水銀の濃度が高いマグロ類(マグロ、カジキなど)、サメ類、深海魚類、鯨類(歯鯨、イルカ)で、それ以外の魚類を控える必要は無く、むしろ積極的に魚介類は食べた方が健康に良いと考えられます。また、どのような食品でも偏食をすることは健康によくないので、魚類を含め、色々な食品をバランスよく摂ることを心掛けることが大切だ

という結論になると思います。

7. あとがき

水俣病に関しては熊本大学を中心に多くの調査研究が行われ、水俣病の病象、メチル水銀の代謝、脳の傷害機構等多くの事実が明らかになってきました。政府としても、これらの研究に対して援助を行うとともに、水俣病に関する総合的研究を行うために国立水俣病研究センターを設立しました。平成 8 年には、国立水俣病総合研究センターに改組され、先端の水銀研究とともに諸外国の水銀汚染問題に対し、我が国の経験の蓄積を踏まえた情報の提供や国際協力を進めています。http://www.nimd.go.jp/

文献

- 1) Methylmercury. Environmental Health Criteria 101., International Programme on Chemical Safety (IPCS). World Health Organization, Geneva, Switzerland (1990)
- 2) Inorganic mercury. Environmental Health Criteria 118., International Programme on Chemical Safety (IPCS). World Health Organization, Geneva, Switzerland (1991)
- 3) Toxicological Effects of Methylmercury., National Research Council, National Academy Press, Washington, USA (2000)
- 4) Minamata Disease, Study Group of Minamata Disease, Kumamoto University, Japan (1968)
- 5) 菅原典夫, 佐藤洋: 水銀, 広範囲血液・尿化学検査免疫学的検査 - その数値をどう読むか -, 日本臨床 62 巻, 増刊号 12, pp.339-343 (2004)
- 6) 坂本峰至, 赤木洋勝: メチル水銀, 広範囲血液・尿化学検査免疫学的検査 - その数値をどう読むか -, 日本臨床 62 巻, 増刊号 12, pp.529-532 (2004)
- 7) 環境省監修: 「水銀分析マニュアル」平成 16 年 3 月
- 8) Sakamoto, M. Kaneoka, T. Murata, K. Nakai, K. Satoh, H. Akagi, H: Correlations between mercury concentrations in umbilical cord

- tissue and other biomarkers of fetal exposure to methylmercury in the Japanese population., *Environ Res*, 103 (1), 106-11 (2007)
- 9) Akagi, H. Grandjean, P. Takizawa, Y. Weihe, P: Methylmercury dose estimation from umbilical cord concentrations in patients with Minamata disease., *Environ Res*, Vol.77, No. 2, pp. 98-103 (1998)
- 10) 坂本峰至, 赤木洋勝: 無機・有機水銀 (水環境ハンドブック), 日本水環境学会, 朝倉書店, 352-355 (2006)
- 11) Yasutake, A. Matsumoto, M. Yamaguchi, M. Hachiya, N: Current hair mercury levels in Japanese: survey in five districts., *Tohoku J. Exp. Med.*, Vol.199, pp.161-169 (2003)
- 12) Sakamoto, M. Yasutake, A. Satoh, H.: Methylmercury exposure in general populations of Japan, Asia and Oceania., *Dynamics of mercury pollution on regional and global scales: atmospheric processes and human exposures around the world.*, N. Pirrone & K.R. Mahaffey (Eds), Springer (2005), pp.125-146.
- 13) Sakamoto, M. Kubota, M. X.J. Liu, Murata, K. Nakai, K. Satoh, H: Maternal and fetal mercury and n-3 polyunsaturated fatty acids as a risk and benefit of fish consumption to fetus., *Environ. Sci & Technol.* Vol. 38, No. 14, pp. 3860-3863 (2004)
- 14) Grandjean, P. Weihe, P. White, R.F. Debes, F. Araki, S. Yokoyama, K. Murata, K. Sorensen, N. Dahl, R. Jorgensen, P.J: Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury., *Neurotoxicol Teratol*, Vol.19, No. 6, pp. 417-28 (1997)
- 15) Myers, G.J. Davidson, P.W. Cox, C. Shamlaye, C.F. Palumbo, D. Cernichiari, E. Sloane-Reeves, J. Wilding, G.E. Kost, J. Huang, L.S. Clarkson, T.W: Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study., *Lancet*, Vol. 361, No. 9370, pp. 1686-1692 (2003)
- 16) Nakai, K. Suzuki, K. Oka, T. Murata, K. Sakamoto, M. Okamura, K. Hosokawa, T. Sakai, T. Nakamura, T. Saitoh, Y. Kurokawa, N. Kameo, S. Satoh, H: A Cohort study of effects of perinatal exposures to methylmercury and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children., *Tohoku J. Exp. Med.*, Vol. 202, No. 3, pp. 227-237 (2004)
- 17) 厚生労働省「水銀を含有する魚介類等の摂食に関する注意事項」について (Q & A)
URL: <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/suigin/dl/051102-1-03.pdf>