

メチル水銀中毒

— 個体差を中心として —

土井 陸雄¹⁾

1) 横浜市立大学医学部衛生学

I. はじめに

メチル水銀をはじめとするアルキル水銀化合物(メチル基、エチル基など炭素数の少ないアルキル水銀化合物ほど生物作用が大)は、19世紀半ばに合成されてからしばらく用途が見出されずにいたが、その粉末や溶液で種子小麦や木材を処理するとカビの発生を防ぐことが分かり、第二次大戦前後からヨーロッパを中心に広く用いられるようになった。しかし、それを追いかけるようにして野鳥、とくに猛禽類への水銀蓄積が始まり、水銀農薬製造労働者、農民、木材処理業者、農薬倉庫管理人などにアルキル水銀中毒が発生し始めた。これらは人工的意図的に合成したアルキル水銀化合物を気付かずに摂取したことによる中毒である。水俣病は、有機化学合成工程で使われた無機水銀触媒が工程中でメチル水銀を副生し、このメチル水銀化合物が自然水系に無処理放流され、プランクトン、小型魚類、中型魚類、魚食性動物(鳥、哺乳類)へと順次、生物濃縮を受けて濃縮されたために起きたメチル水銀中毒症である。人為的水銀汚染が健康障害の原因になった第3のアルキル水銀中毒例として、カナダの製紙工業で紙の漂白に使う塩素を製造するために水銀電極法による食塩電解工場から無機水銀を含む廃棄物が河川に放流され、これが水系中でメチル化されて魚類に蓄積し、釣魚ガイドで生活していたインディアンの人々が水俣病様症状を呈した例がある。これはメチル水銀そのものが人為的に放出されたのではないが、放出された水銀が原因だという意味では人

為汚染による健康被害に分類される事例である。しかし、その後、工業先進国は水俣病などを教訓として水銀農薬の製造、販売、使用を規制するようになり、これら3種のアルキル水銀中毒は発生しなくなりつつある。

しかし、自然界には無機水銀をメチル化してメチル水銀を合成する細菌が存在し、水銀鉱脈地帯に水源がある河川に生息する淡水魚は通常でもかなり高いメチル水銀を蓄積している。常温で液体の形をとり気化する特性をもつ金属・水銀は火山周辺に分布するので、火山列島日本には水銀鉱脈が多く、北海道大雪山系の周辺にはイトムカ、竜昇殿など大きな水銀脈が連なっている。自然界にはこれらの自然水銀を源とする水銀の環境サイクルが存在するので、農薬中毒や水俣病のような人為的アルキル水銀中毒の発生は無くなっても、メチル水銀中毒の危険が去った訳ではない。最近、欧米を中心に、化石燃料の燃焼にともなう酸性雨によって自然水系の水銀溶解度が上昇し、そのために自然合成されるメチル水銀濃度が上昇し、生態系内で濃縮されて魚類を多食する人々におけるメチル水銀中毒発生が懸念されている^{1~3)}。

II. 世界と日本のアルキル水銀中毒症

世界と日本のアルキル水銀中毒症の代表例を示すと、表1の通り様々な国で多数の犠牲者が出ている。日本国外のアルキル水銀中毒で特徴的なことは、初期の中毒例はヨーロッパの先進国で発生しているが、個々の発生例数がさほど多くないこ

別刷請求宛先: 土井 陸雄

〒236-0004 横浜市金沢区福浦3-9 横浜市立大学医学部衛生学教室

Reprint Requests to Rikuo Doi, Department of Hygiene, Yokohama City University, School of Medicine, 3-9 Fuku-ura Kanazawa-ku, Yokohama, Kanagawa 236-0004 Japan

と、イラク、パキスタンなどの途上国に被害が広がるとともに1件あたりの被害例数が著しく増加していることである。これは飢餓で食糧がなくなった地域農民がアルキル水銀処理された種子小麦などを食糧にしたために、いきおい被害者数が多くなったという事情があり、住民の教育、飢餓や医療へのアクセスの難易などの社会的要因が被害の拡大に大きく関わっている。

日本国内では、水俣病以外の中毒例数はさほど多くないが、中毒の発生状況がきわめて多彩で「水銀中毒の見本市」と言われるほどである。社会への医学情報の伝達がうまくいかなかったことがこれらの大きな一因と思われる。例えば、水虫治療薬による中毒は約3年間にわたって発生しているが、より早期に適切な警告が発せられ、発売中止、製品回収などの措置が取られていれば、これだけ多くの被害者がでるのは避けられたかも知れない。これは水俣病についてもまったく同様である。水俣病は、その病像の激烈さから医学問題の側面がよく知られているが、社会的要因で被害が拡大した側面がもっと強調されなければならない¹⁾。

Ⅲ. メチル水銀中毒の予防と個体差

一般に有害物質が人に影響を及ぼす場合、(1)環境中での挙動、(2)人体への摂取・吸収・分布・代謝・排泄(生体内動態)、(3)標的臓器・組織における障害、(4)障害の修復と社会復帰、が問題になり、アルキル水銀中毒症の予防を考えるにもこれらのステップに沿って考える必要がある。しかし、(3)、(4)の段階では医学的、社会的介入によって障害の発生を抑制することはできないので、障害の発生そのものを予防するには、まず(1)、(2)への介入を考えねばならない。

(1) 環境中での挙動：人に摂取されるまでの有害物質の環境中での挙動には、①自然的あるいは地球科学的要因による挙動と、②人為的あるいは社会的要因による挙動がある。メチル水銀と水俣病の関係に即して言えば、工場から放出後の水系中での希釈、水流による遠隔地への運搬、微粒子やプランクトンへの吸着・取り込み、食物連鎖網を介する濃縮、魚類の移動による分布の変動などは前者①であり、工場からの汚染物質放出、汚染魚介類の漁獲、運搬、販売による分布の変動は後者②である。

表1 世界と日本のアルキル水銀中毒例

国/地域名	発生年	水銀化合物	原因	被害(死亡/中毒)	摂取経路
英国	1865	(CH ₃) ₂ Hg-	化学実験	実験助手(2/3)	皮膚・気道
カナダ	1940	(C ₂ H ₅) ₂ Hg-	農薬倉庫	女性事務員(2/2)	気道・皮膚
英国	1940	CH ₃ Hg-	農薬製造	農薬工場作業員(1/4)	皮膚・気道
スウェーデン	1945	CH ₃ Hg-	農薬製造	農薬工場作業員(0/1)	皮膚・気道
イラク	1960	C ₂ H ₅ Hg-	粉衣小麦	農民(?/>100)	経口
パキスタン	1961	C ₂ H ₅ Hg-	粉衣小麦	農民(9/>100)	経口
ガーナ	1967	C ₂ H ₅ Hg-	トウモロコシ	農民(20/>144)	経口
米国	1969	CH ₃ Hg-	汚染豚肉	小児3・胎児1	経口/胎盤
イラク	1972	CH ₃ Hg-	粉衣小麦	農民(459/6528)	経口/胎盤
不知火海沿岸	1956-	CH ₃ Hg-	汚染魚介類	漁民他(1274/2262)*	経口/胎盤
関東?	1960-61	C ₂ H ₅ Hg-/phenyl-Hg	農薬製造	29-59歳男性(0/4)	皮膚・気道
阿賀野川流域	1964-	CH ₃ Hg-	汚染魚類	農漁民他(313/690)*	経口/胎盤
愛媛県	1964	CH ₃ Hg-/C ₂ H ₅ Hg-	農薬作業	教員、54歳、男(0/1)	皮膚・気道
東京	1965	C ₂ H ₅ Hg-	マーゾニン粉末	大学生、21歳、男(0/1)	経口・誤飲
東京・横浜・大阪	1958-61	CH ₃ Hg-	水虫治療薬	男4女3(7/7)	皮膚
東京	1970	C ₂ H ₅ Hg-	血漿防腐剤	中学生、13歳、男(1/1)	点滴静注

*1998年1月初の死亡者数/認定患者数(環境庁、死因には、水俣病以外の疾患が主因となったものを含む)

①に対する介入策としては、すでに放出されてしまったものを回収する(汚泥、汚染魚介類)などの対策が、②への介入策としては、なによりも自然界への放出規制が最重要であり、次いで汚染魚介類の漁獲規制、移動・販売の規制などが考えられよう。しかし、漁獲とその販売は漁民の主な生活手段であり、単純にこれを規制しただけでは被害を予防出来ない。水俣病多発期に行政による漁獲規制が行われなかったのは、行政命令で漁獲を規制するには漁民の生活保障が必要だが、県・国はそのための予算措置をとれなかった、あるいはとろうとしなかったからである。その結果、魚介類の汚染が水俣病の原因という噂が伝わって魚介類の売れ行きが激減し、また漁獲・販売を自主規制した漁民たちはますます生活に困窮し、自分でとった魚介類を自分で食べるほかなくなり、一層中毒症状を悪化させてしまった。もし、この当時、現在のような生鮮食品の貯蔵技術・施設や輸送手段が備わっていたら、汚染魚介類の摂取を禁止して、非汚染海域でとれた魚介類を水俣に輸送・販売し、患者数を最小限にとどめることが出来たかも知れない。しかし、当時の魚介類の貯蔵・運搬技術はこれだけ大規模な汚染に対応できるものではなかったし、なによりも漁民たちは貧しく、目の前の不知火海でとればタダの魚介類をわざわざ金を出して購入する経済的余裕などなかった。

(2) 人体への摂取・吸収・分布・代謝・排泄(生体内動態): メチル水銀は硫黄Sへの親和性が強いというきわめて特徴的な化学的特性を持っている。そのために生体内の分布、動態に特徴があり、血液の中では大部分が赤血球に取り込まれており、システイン(SH基をもつアミノ酸)含量の多い毛髪にもかなりのメチル水銀が取り込まれる。また、動物によって血中濃度にかかなりの種差が生じ、体重当たり等量のメチル水銀を投与してもラットでは血中濃度がマウスその他の動物より高くなる。これらの原因がメチル水銀の化学的特性にあることは定説になっていたが、個体(動物/ヒト)側の条件についてはあまり検討されていなかった。

当時、数人のボランティアに微量のRI標識メ

チル水銀を投与した半減期測定実験で個体差があることが報告されていた⁷⁾。また、1972年イラクで発生したメチル水銀中毒事件で毛髪水銀値を指標とした半減期の測定が行われ、平均値は約70日だが、最短35日から最長189日まで5倍余の幅があることが報告された⁴⁾。半減期にこれだけの個体差があると、半減期の長いヒトと短いヒトでは体重当たり等量のメチル水銀を摂取しても、中毒量のメチル水銀を蓄積する期間に差ができる。中毒予防の観点からみると、当然、半減期の長いヒトに合わせた対策をたてなくてはならない。それにはまず個体差の原因を解明する必要がある、というのが著者の個体差研究の端緒だった。しかし、ヒトの個体差を直接実験対象にするのは困難なので、動物実験から始めることにした。幸い、多数の確立された純系マウスがすでに市販されており、遺伝的特性もよく調べられていたので、純系マウスの系統差を検討することにした。

まず3系統の純系マウスと交雑系マウスにメチル水銀を投与すると、投与後24時間の血中水銀濃度に約2倍の差がある2群に分かれた。そこで、さらに多くの系統マウスで投与後24時間の血中・脳内水銀濃度を測定すると、各系統のヘモグロビンβ鎖のアミノ酸組成によって明らかに2つのグループに分かれた(図1)。

このうち雌雄を使った系統では、血中・脳内濃度に性差があることも分かる。しかも、血中水銀濃度に2倍の差がある2系統のマウスを使って交配実験をすると、この性質は遺伝的に伝達されていることが確認された。さらに、すでに詳細な研究が積み重ねられていたヘモグロビンのアミノ酸組成と血中メチル水銀濃度を比較すると、血中メチル水銀濃度はヘモグロビン分子中のシステインの数と位置に関係していることが分かった(図2、表2)⁵⁾。これらの実験から、ヘモグロビンの分子構造が種差、系統差のレベルではきわめて重要な役割を果たしていることが明らかになった。しかし、ヒトヘモグロビン分子構造の変異はすでに400種以上が報告されているが、システイン数の変化をとまなう変異の発生頻度はそれほど多くないし、システインのSH基はS=S架橋によって分

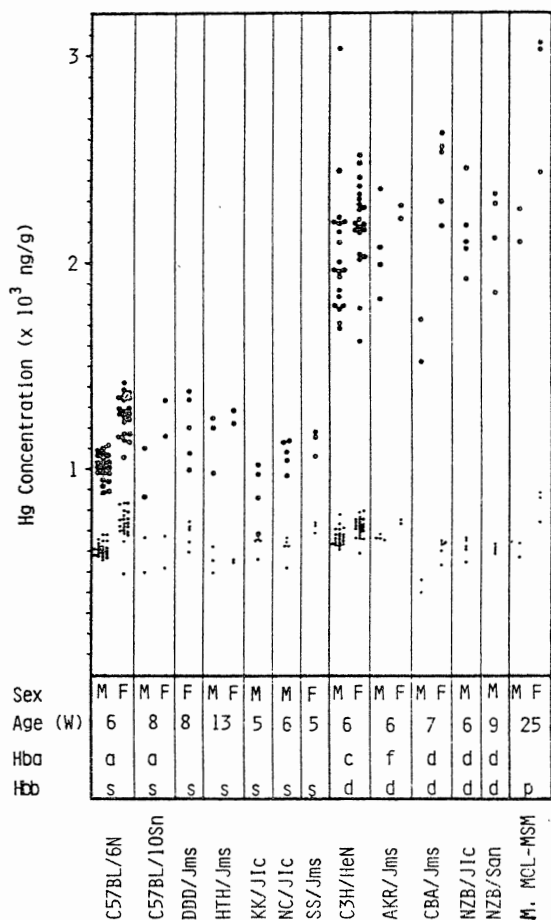


図1 メチル水銀投与(塩化メチル水銀、3mg/kg, ip)24 時間後の各系統マウスの血中(大きな点)および脳内(小さな点)水銀濃度へヘモグロビンβ鎖の型(Hbb)によって血中水銀値が異なる。

子の立体構造変化や機能異常を伴うこともある⁸⁾。従って、ヒトのメチル水銀分布あるいは代謝の個体差の原因をヘモグロビンだけに求めるのには無理がある。

IV. 個体差を生む3要素—遺伝、環境、時間

これまでの研究から分かってきたのは、メチル水銀に限らず個体差を生じる共通の要因として遺伝、環境、時間の3要素があることである。表3にこれらを整理した。

遺伝要因と環境要因については、メチル水銀中毒に限らずこれまでの多くの疾患研究ですでに指摘されている。英国の Garrod AE(1902)がアルカプトン尿症に関する報告で“chemical individuality”の概念を提唱したのは、個体差研究の初期の代表的な業績である⁶⁾。メチル水銀中毒症で特徴的なのはメチル水銀の化学的性質・挙動によって遺伝要因(例、SH 親和性とタンパク分子構造)、環境要因(栄養、魚介類摂取量、漁業など汚染魚介類への社会的アクセス)が規定されていることである。

また、メチル水銀蓄積は以下に示すコンパートメントモデルに従うと考えられているが¹⁾、

$$\int_0^t y_0 e^{-kt} \cdot dt = y_0(1 - e^{-kt})/k$$

y_0 = 摂取量(mg/日)
 k = 0.693/半減期(日)
 t = 時間(日)

表2 ヘモグロビン鎖上のシステイン残基の位置と数

動物種 /系統	ポリペプチド鎖上の位置 (N末端から)										システイン残基数		
	α鎖				β鎖						c	C	計
	13	104	111	130	13	23	93	112	125	126			
マウス-s	A	c	S	A	G	V	C	I	A	A	2	2	4
マウス-d	A	c	S	A	C	V	C	I	A	A	2	4	6
ラット	C	c	c	A	G	V	C	I	c	A	6	4	10
ヒト成人	A	c	A	A	A	V	C	c	P	V	4	2	6
ヤギ	A	S	c	A	G	V	C	V	L	L	2	2	4
イヌ	T	c	c	A	G	V	C	c	Q	V	6	2	8
ウサギ	A	c	N	A	A	V	C	I	Q	V	2	2	4
ニワトリ	I	c	A	C	G	C	C	I	E	C	2	8	10

注: c = α₁β₁ contact junction 内のシステイン残基 (メチル水銀と結合し難い)、
 C = α₁β₁ contact junction 外のシステイン残基 (メチル水銀と結合し易い)、
 A=アラニン、E=グルタミン酸、G=グリシン、I=イソロイシン、L=ロイシン、
 N=アスパラギン、P=プロリン、Q=グルタミン、S=セリン、T=スレオニン、V=バリン

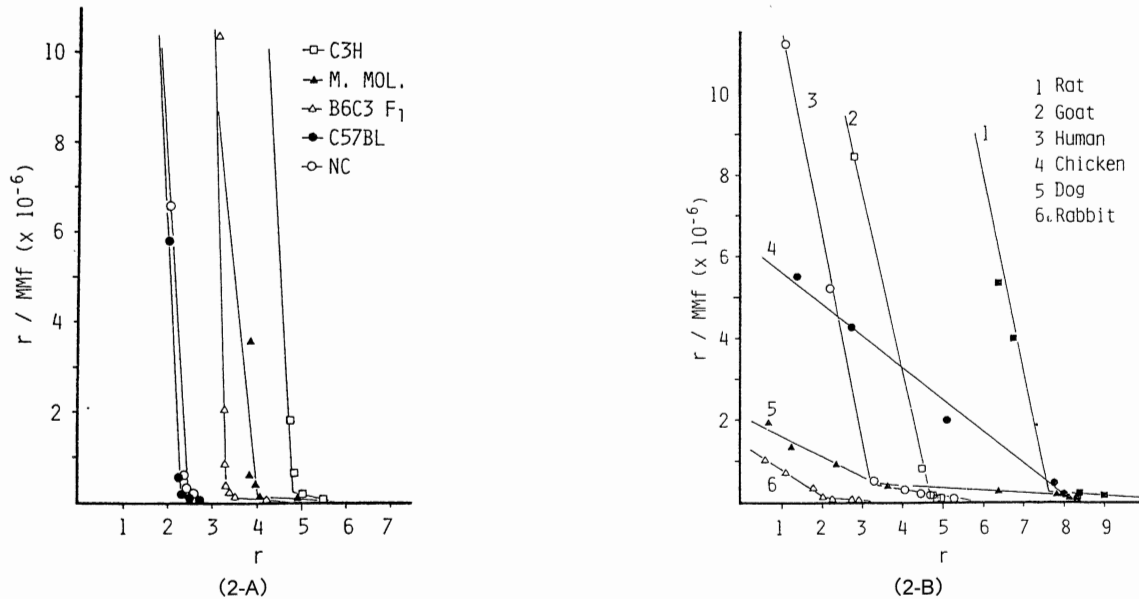


図2 マウスヘモグロビン(2-A)および各種動物ヘモグロビン(2-B)に対するメチル水銀結合のスカッチャードプロット

各動物ヘモグロビンのプロットは縦と横の線分の2相からなり、理論的には縦線とX軸の交点(r)はヘモグロビン(α 鎖2本+ β 鎖2本の4量体 tetramer)分子中の結合可能なシステイン数(C,表3)と一致する筈だが、ラット、ヤギ、イヌなどでかなりの差がある。これには $\alpha_1\beta_1$ -contact junctionの位置や立体構造が種によって異なるなどの理由が考えられるが、詳細は未解明である。

表3 メチル水銀代謝の種差・系統差・個体差をもたらす要因

1. 遺伝要因

- メチル水銀結合物質：ヘモグロビンなどSH基をもつ生体内物質(蛋白質、ペプチド、他)の分子構造
- 性(ヒト、動物)：性ホルモン
- 解剖学的構造：血管分布、血液-脳関門、胎盤-胎児関門
- 生理学的機能：SH物質産生(グルタチオン、ヘモグロビン、アルブミンなど)、赤血球数(貧血、多血症)、血流量、肝機能・胆汁分泌(とくにグルタチオン)

2. 環境要因

- 栄養・食習慣：食事摂取量とその質(とくに蛋白質、魚介類摂取量)
- 腸内細菌叢：メチル水銀の脱メチル/無機水銀のメチル化
- 薬剤・化学物質：SH基をもつ薬品・化学物質/アルコールなど代謝、肝機能に影響を与える物質
- 環境温度：血流・体温・代謝の変動による?
- その他：社会構造(地域、職業とくに漁業との関係)、酸性雨(水系の酸性度)など

3. 時間

時間・年齢による生理機能、環境因子の変動・持続→有害化学物質/生体影響の蓄積→健康障害

そのなかで「時間」が重要な1因子であるにもかかわらず「時間」の重要性への議論は十分ではなかった。この式では、半減期(あるいは k)が遺伝因子、 y_0 =摂取量(mg/日)が環境因子と解することができる。 t =時間(日)を環境因子の一つと解することも可能かも知れないが、遺伝因子、環境因子ともに時間・年齢経過にともなう様々な変動を

示すことから考えると、「時間」を遺伝、環境とは独立の因子として扱うべきではないかと著者は考えている。

V. 個体差の認識と中毒予防

メチル水銀における個体差をこのように認識した上で、中毒を予防するためにどのような方策が

考えられるであろうか。まず第一に考えなければならぬのは、平均値（半減期、魚摂取量など）を中心に設定されてきた従来型の対策をより感受性の高い個体あるいは曝露レベルの高い個体を中心に組み換えることであり、1) 感受性の高い個体への対策を優先する、2) 代謝（排泄）が遅い個体への対策を優先する、3) 曝露レベルが高い個体への対策を優先する、4) 社会的弱者（水俣病の漁民など）への対策を優先する、5) 必ず経済的対策（生活補償など）を伴う、などの基本骨格が不可欠である。

1) 感受性は未解明の部分が少なくないが、SH基への親和性が高いメチル水銀の特性からみて神経細胞のSH含量など複数の因子が関与していると思われる。2) 代謝（排泄）は半減期で代表されるが、肝臓のグルタチオン産生・代謝、腸内細菌叢、赤血球数（貧血、多血）など複数の中間段階が関係している。ヒトにおける個体差の内容は未解明の部分も多いが、全遺伝子構造の解析が世界中で進行しており、将来的には遺伝子解析結果から逆に個体の重金属代謝、細胞の重金属感受性などを評価する可能性が考えられている（reverse-genetics）。3) 曝露レベルは、漁業、食習慣、メチル水銀製造工場労働者など社会的因子による部分が大きく、予防のための社会的介入がもっとも有効な部分である。しかし、社会的介入に当たって注意しなければならないのは、その介入が漁獲規制など看板だけに止まらず、実効があるか否かである。それには、規制によって生活手段を奪われる漁民など4) 社会的弱者への5) 十分な生活補償が必要不可欠であることを繰り返し強調しておきたい。また、言うまでもないことだが、被害者の個体差に配慮した対策の以前に、汚染発生源の規制こそが最優先で行われなければならない。

VI. これからの環境保全—公開情報システムと市民参加による環境保全に向けて

米国環境保護庁に統合リスク情報システム（IRIS=Integrated Risk Information System）という有害化学物質の情報システムがあり、インターネット（<http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/in->

[dex.html](#)）で自由にアクセスできる。

例えば、最近話題の環境ホルモンの一つとされているビスフェノール A (BPA) をみると、毒性評価の基礎になった動物実験結果が実験方法とともに記載され、さらにその実験の限界（例、実験で用いた投与量の最小値が5000ppmで、ここで既に有害影響が観察された場合には、最小有害作用量NOAELは0ppmと5000ppmの間にある筈だが、正確には推定できない）や、不確定性係数（uncertainty factor, UF）を掛けて摂取基準量（reference dose, RfD）を算出したことなどが記載されている。個体差の観点から興味深いのは、BPAのUFを(1)動物実験結果をヒトに外挿するための不確定性、(2)感受性者の閾値の不確定性、(3)亜急性実験結果を生体（慢性）曝露の結果に外挿するための不確定性の3要素から構成されるとして、それぞれに10を割り当て、3者を掛けた1000をBPAのUFとしていることである。

このシステムの思想的に最も重要な点は、科学情報をその評価方法と限界まで含めて市民に公開していることである。これは従来の日本にはまったくなかったことで、日本ではこの種の情報が科学者と一部の行政担当者の間でしか共有されてこなかった。コンピューターとインターネットシステムの発達にともなって、これらの情報を市民にまで公開する双方向性メディアができたこと、思想的意義はきわめて大きい。また、市民階層も時代の変遷とともに成長し、科学情報を読みこなし批判できるまでに成熟してきた。日本の環境保全も一刻も早くこのような環境情報システムを確立し、市民が参加してすべての環境情報を討議できるよう基盤整備を行ってゆくべき時代を迎えている。

謝辞：本論文は第7回日本臨床環境医学会における特別講演に一部加筆修正した。講演の機会を与えて頂いた第7回日本臨床環境医学会会長・石川睦男教授および講演内容の掲載をお許し頂いた編集委員会に深謝いたします。

文献

- 1) 土井陸雄：有機水銀中毒の研究状況とその社会医学的検討. 有馬澄雄編：水俣病－20年の研究と今日の課題. 青林舎、1979, pp49-80
- 2) 土井陸雄：水俣病. 佐藤洋編：Toxicology Today 中毒学から生体防御の科学へ. 金芳堂、1994, pp93-108
- 3) 土井陸雄：有機水銀. 厚生省生活衛生局監修：食中毒必携. 日本食品衛生協会、1998, pp200-209
- 4) Al-Shahristani, H and K Shihab : Variation of biological half-life of methyl-mercury in man. Arch Environ Health 28: 342-344, 1974
- 5) Doi R: Individual difference of methyl-mercury metabolism in animals and its significance in methylmercury toxicity. T Suzuki et al (eds): In: Advances in Mercury Toxicology. Plenum Press, New York, 1991, pp 77-98
- 6) Garrod AE: The incidence of alkaptonuria. A study in chemical individuality. Lancet 2: 1616-, 1902
- 7) Miettinen JK: Absorption and elimination of dietary mercury (Hg²⁺) and methylmercury in man. MW Miller and TW Clarkson, (eds) : In: Mercury, Mercurials and Mercaptans. CC Thomas, Springfield, IL, 1973, pp233-243
- 8) Weatherall DJ, et al: The hemoglobinopathies. CR Scriver, et al (eds): In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Vol III. McGraw Hill, New York, 1995, pp3417-3484