金属水銀と健康障害

吉田 稔

聖マリアンナ医科大学・化学教室

Elemental and Inorganic Mercury Poisoning

Minoru YOSHIDA

*Department of Chemistry, St. Marianna University School of Medicine,
2-16-1 Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki 216-8511, Japan*

(Received April 2, 1998)

Mercury exists as elemental mercury (liquid mercury or mercury vapor), inorganic mercury salts (mercurous or mercuric), and organic mercury compounds (aryl- or alkyl-mercury). Due to the different chemical and physiological properties of all forms of mercury the effects of mercury on humans shows quite different clinical pictures. In this paper, mercury vapor and inorganic mercury poisoning are mainly reviewed. Liquid mercury, since it is poorly absorbed from the gastrointestinal tract, is nontoxic. Mercury vapor (Hg^0) is absorbed rapidly from the alveolar membrane by inhalation and is accumulated mainly in the brain and kidney. In acute exposure to high concentrations of mercury vapor, the symptoms of respiratory, such as chest pain, cough, hemoptysis, and interstitial pneumonitis occur shortly after inhalation. In chronic exposure to relatively low concentrations of mercury vapor, neurological changes are prominent. The signs and symptoms of mercury vapor poisoning is characterized by gingivitis, intention tremor and erethism, and in addition, weakness, fatigue, loss of weight, and disturbance of gastrointestinal functions appear unspecifically. Effects of inorganic mercury toxicity manifest in the gastrointestinal tract and kidney after ingestion. Early signs and symptoms appear as pharyngitis, dysphagia, abdominal pain, nausea and vomiting, and bloody diarrhea. Afterward renal failure due to necrosis of the proximal tubular epithelium occurs and develops into anuria and uremia. The occurrences of mercury vapor poisoning due to occupational or accidental exposures and inorganic mercury poisoning due to accidental or suicidal ingestion are reducing today in Japan.

Key words — elemental mercury ; mercury vapor ; inorganic mercury ; poisoning

1. はじめに

水銀中毒の歴史は古く、18世紀に職業病学者である Ramazzini は“働く人々の病気”という著書の中に水銀鉱山で働く鉱夫、鏡職人、鍍金職人の水銀中毒を記述している。フェルト帽の製造に硝酸水銀が使用されたころ、この製造に従事する者に水銀中毒が多発し、「不思議の国のアリス」に登場する気違い帽子屋は当時の水銀中毒をモデルにしたと言われている。

る.¹⁾ 我が国では奈良の大仏建立のとき金-水銀アマルガムを鋳銅仏に塗り付けたのち、加熱によって水銀を蒸発させて金メッキを行ったとき、多数の水銀中毒が発生したと伝えられている。過去に報告された職業病としての水銀中毒はほとんどが水銀蒸気の吸入で発生したもので、北海道のイトムカ水銀鉱山、体温計及び各種計器工場などでの事例が報告されている。公害病として知られている水俣病はアセトアルデヒド製造工程から排出されたメチル水銀が原因であり、古典的な職業病としての水銀中毒とは区別しなければならない。

水銀は医薬品としても利用され、金属水銀からなる水銀軟膏は駆梅剤として皮膚に塗布され、昇汞（塩化第二水銀）は消毒剤として用いられていた。^{2,3)} また、酢酸フェニル水銀などの有機水銀剤は、種子、球根そして土壌の消毒剤として大量に使用された時期がある。またアフリカや西インド諸島では、水銀化合物を含む石鹼や化粧品が肌の漂白剤として利用され、若い婦人に致命的な腎臓障害が発生した。²⁾ 現在では水銀系農薬の工業生産は中止され、医薬品としての水銀使用も行われておらず、水銀中毒に罹る機会は少なくなった。

職業性の水銀中毒も予防対策が普及し、完全に予防可能な疾患となっている。我が国における水銀使用量は年々減少傾向にあるが、乾電池、化学薬品、温度計・体温計、水銀整流器、水銀灯、アマルガム法による金の抽出や金メッキ、歯科充填剤として使用するアマルガムなどに今なお幅広く使用されており（Fig. 1）、これらを取り扱う作業者には水銀中毒の危険性は潜在的に存在する。今日に見られる水銀中毒は、金属水銀や水銀化合物を誤飲あるいは自殺目的で摂取した症例や、作業中の事故により高濃度水銀蒸気曝露をうけたなどの急性中毒事例である。近年、歯科用アマルガムから発生する水銀蒸気曝露による健康影響や、アマゾン川流域で砂金採取のため使用された水銀による環境汚染が大きな社会問題となっている。

Fig. 1. Use of Metallic Mercury in Japan

水銀中毒は水銀やその化合物の物理的・化学的特性によって毒性が異なるため、(1)液体金属水銀とその蒸気曝露 (Hg^0) による中毒、(2)無機水銀塩 (一価水銀イオン Hg^+ , 二価水銀イオン Hg^{2+}) による中毒、(3)メチル水銀及びエチル水銀など低級アルキル水銀中毒の3つの型に大別される。ここでは、主に金属水銀及び無機水銀化合物によって起こる健康障害について中毒症例を交えて述べる。

2. 金属水銀

2-1 吸収 液体金属水銀を経口的に摂取した場合、消化管粘膜からの吸収は極めて少ない (摂取量の0.01%以下).²⁾ これは金属水銀の表面が含硫化合物により被膜されるために腸管粘膜からの吸収が阻害されるためと考えられている。⁴⁾ 数グラム—2 kgの金属水銀を誤飲あるいは自殺目的で飲んだヒトの血液中水銀濃度はわずかにしか増加しない。⁵⁾ 軟膏に含まれる金属水銀は皮膚より吸収されるが、吸収率についてはあまり明らかではない。

金属水銀は蒸気圧が高いため、室温でも容易に蒸発し、水銀蒸気となる。水銀蒸気を吸入した場合、肺胞から約80%が吸収され血流中に取り込まれる。⁶⁾ 水銀蒸気の経皮吸収は肺胞からの吸収の約1%と低い。⁷⁾

2-2 代謝・蓄積 水銀蒸気 (Hg^0) は体内に取り込まれたのち、赤血球中のカタラーゼなどによって無機水銀イオン (Hg^{2+}) に素早く酸化され、⁸⁾ ヘモグロビンや血清アルブミンと結合して各臓器に運ばれる。しかし、水銀蒸気曝露後の短い時間、吸収された水銀蒸気の一部は酸化されることなく、そのままの形で循環血中に存在する。体内に吸収された後の水銀蒸気の酸化は、カタラーゼ阻害剤と知られるアルコール⁹⁾やアミノトリアゾールによって抑制される。¹⁰⁾ 未酸化の水銀蒸気は血液-脳関門を通過し、脳細胞内に取り込まれる。脳内で水銀蒸気は無機水銀イオン (Hg^{2+}) に酸化され、蛋白のSH基と結合し、脳組織内に蓄積する (Fig. 2)。吸収された水銀蒸気の生物学的半減期は全身で約60日と推定されているが、¹¹⁾ 脳内に蓄積した水銀の生物学的半減期は長く、年単位であろうと考えられている。水銀鉱山労働者で曝露中止後10年経過した後に死亡した剖検例の脳に高濃度の水銀が検出されている。脳内の水銀沈着は後頭葉皮質 ($33.6 \mu\text{g Hg/g}$) に高く、次いで黒質、頂頭葉皮質に多い。そのほか小脳皮質のPurkinje細胞、脊髓前角細胞に見い出されている。¹²⁾ この症例は死亡時まで慢性水銀中毒の症状が見られ、死因は脳軟化と珪肺結核によるものである。また、アマルガムから水銀回収に携わる作業者が曝露中止17年後に肺ガンで死亡した剖検例でも、水銀は小脳 ($2.19 \mu\text{g Hg/g}$) で最も高く、他に後頭葉や視床に高濃

Fig. 2. Metabolism and Transport of Elemental Mercury Vapor (Hg^0)

度の水銀蓄積が認められている。¹³⁾ 無機水銀イオン (Hg^{2+}) は血液-脳関門を通過しにくいいため、脳組織への水銀蓄積は少ない。同一条件で水銀蒸気 (Hg^0) と無機水銀イオン (Hg^{2+}) を曝露すると脳内の水銀蓄積量は水銀蒸気が無機水銀イオンより約 10 倍高値となる。¹⁴⁾ 無機水銀イオン (Hg^{2+}) は主に腎臓に蓄積するため、水銀蒸気曝露の標的臓器は脳と腎臓である。

妊婦が水銀蒸気に曝露された場合は、水銀蒸気は胎盤関門を通過して胎児へ移行すると言われている。^{2,15)} 動物実験では母親へ水銀蒸気曝露を行うと水銀は胎盤を通過し、胎児に蓄積することが明らかである。^{16,17)} とくに妊娠後期の胎児肝臓への水銀沈着は著しく、水銀濃度は母親より高値であるが、腎臓、脳、肺など他の臓器の水銀濃度は母親より低い。^{18,19)} 胎児の肝臓中の水銀はほとんどがメタロチオネインと結合しており、メタロチオネインが胎児での水銀毒性の軽減に関与しているかもしれない。²⁰⁾ ヒトでの水銀の胎児への移行に関しては、確かな証明はなされていない。

水銀蒸気による神経毒性は脳内で酸化した無機水銀イオン (Hg^{2+}) が蛋白の SH 基と結合し、そのことによって起こる蛋白質の構造変化、³⁾ Na^+ - K^+ -ATPase などの酵素阻害、²¹⁾ そして細胞膜におけるイオン輸送に対する影響^{21,22)} が作用機序の一つと考えられている。

2-3 排泄 経口的に摂取された液体金属水銀はほとんどがそのままの形で糞便に排泄される。自殺目的で大量の液体金属水銀を飲み込んだ場合でも、X 線検査で数日間は消化管に水銀の貯留が認められるが、その後は消失している。⁵⁾ しかし、水銀が虫垂などに貯留する例もある。体温計に含まれる水銀量は約 1 g と少ないが、21ヶ月の女児が誤って体温計の水銀を飲み込み、虫垂に貯留したため手術により取り除かれた例がある。²³⁾

水銀蒸気は体内で無機水銀イオンに酸化されるため、無機水銀塩の排泄と類似している。水銀の排泄経路は基本的には尿、糞便である。曝露濃度が高いと、尿が主な排泄経路となる。しかも高濃度の水銀蒸気に曝露された場合、血液中に存在する金属水銀は腎臓の糸球体で直接濾過され、尿に検出される。^{24,25)} 他に汗、毛髪、唾液、乳汁、呼気からも排泄されるが、その量は少ない。母乳中の水銀は授乳期において乳児の水銀曝露の原因となる。^{26,27)}

2-4 健康障害 子供や基礎体温を測定中の婦人が体温計を誤って噛んで金属水銀を飲み込んだ事故では、水銀中毒の症状は出現していない。²⁸⁾ しかし、大量の水銀を飲み込み、水銀の一部が虫垂に残り、そのために虫垂炎や虫垂穿孔を起こした例が報告されている。^{29,30)}

水銀蒸気による障害は高濃度蒸気を大量に吸入したときに起こる急性中毒と低濃度の蒸気を繰り返し長期間吸入することによって起こる慢性中毒とがある。急性中毒では呼吸器系が傷害されて気管支炎、細気管支炎、間質性肺炎がおきる。また消化器系症状として口腔内の不快感、金属味や苦みを感じる。Tennant ら³¹⁾ は、水銀ボイラー用パイプの破損時に大量の水銀蒸気に曝露された労働者が、寒気、悪心、全身倦怠、胸部圧迫感と呼吸器症状を呈した症例を報告している。水銀貯蔵タンクの清掃中に水銀蒸気 1—3 mg/m³ の濃度に 2—5 時間曝露された作業員が急性肺炎に罹っている。³²⁾ Mcfarland ら³³⁾ は事故で 1.1—44 mg/m³ の水銀蒸気 (推定) 濃度に 4—8 時間曝露をうけた作業員に胸痛、呼吸困難、咳、血痰があり、間質性肺炎がおきたと述べている。他に金-水銀アマルガム法で家内工業的に金精錬を行っている間に水銀蒸気曝露を受けて水銀性肺炎を起こした症例³⁴⁾ や水銀アマルガムより銀抽出を行ったために呼吸不全に罹った症例の報告³⁵⁾ があるが、このような事例では、一般に曝露を受

Fig. 3. A Patient of Chronic Mercury Poisoning

A: A patient who has ataxia can not stand up by himself. B: Handwriting on admission to our hospital.

タンをはめたり、コップを持ったり、字を書いたりなどの動作時に増強する。進行すると上肢、下肢にも見られ、物に掴まれないと歩行が困難となる (Fig. 3 A)。振戦の特徴的な所見は書字試験を行ったさいに見られる (Fig. 3 B)。水銀蒸気曝露を止めない限り、振戦は悪化し、この症状が後遺症として残る場合がある。飲酒は振戦を悪化させる。エレチスムは、些細なことで怒ったり、意味のないことに悲観したり、失望したり、ヒトと会うのを極端に嫌ったりなどの性格が病的に亢進したものである。実際、水銀精製販売業者で、重度の慢性水銀中毒事例では全体に落ち着きはなく、臆病であり、短気で、しかも不安な状態にあった。³⁸⁾ また鬱状態、健忘、不眠などの症状があるが、幻覚や躁状態のような精神症状はみられない。水銀口内炎は唾液過多と歯肉の疼痛、発赤腫脹、出血等の症状であり、歯肉炎のため歯牙は脱落することが多い (Fig. 4)。歯肉縁には水銀縁と呼ばれる暗青紫色の色素沈着が出現する。長期間高濃度曝露が続くと、目の水晶体前囊に水銀沈着が見られる。これは細隙灯顕微鏡検査で、水晶体前囊の瞳孔縁に赤褐色の色素沈着として一側または両側に観察され、眼科領域

Fig. 4. Drop-out of Teeth of a Patient of Chronic Mercury Poisoning

けたときの空气中水銀濃度の分からないものが多い。しかし、水銀性肺炎は $1-3 \text{ mg/m}^3$ の水銀蒸気濃度に 2-5 時間曝露されたときに起こると考えられている。³⁶⁾

慢性中毒は気がつかない間に徐々に進行し、最初に食欲不振、体重減少などの消化器症状が、遅れて振戦などの神経症状が出現する。慢性中毒では、“振戦,” “エレチスム (erethism)” と呼ばれる神経症状と “口内炎” が三主徴である。³⁷⁾ 振戦は慢性中毒の典型的

症状であり、一般に手指から始まり、脛、唇、舌に広がる。手の振戦は、ボタンをはめたり、コップを持ったり、字を書いたりなどの動作時に増強する。進行すると上肢、下肢にも見られ、物に掴まれないと歩行が困難となる (Fig. 3 A)。振戦の特徴的な所見は書字試験を行ったさいに見られる (Fig. 3 B)。水銀蒸気曝露を止めない限り、振戦は悪化し、この症状が後遺症として残る場合がある。飲酒は振戦を悪化させる。エレチスムは、些細なことで怒ったり、意味のないことに悲観したり、失望したり、ヒトと会うのを極端に嫌ったりなどの性格が病的に亢進したものである。実際、水銀精製販売業者で、重度の慢性水銀中毒事例では全体に落ち着きはなく、臆病であり、短気で、しかも不安な状態にあった。³⁸⁾ また鬱状態、健忘、不眠などの症状があるが、幻覚や躁状態のような精神症状はみられない。水銀口内炎は唾液過多と歯肉の疼痛、発赤腫脹、出血等の症状であり、歯肉炎のため歯牙は脱落することが多い (Fig. 4)。歯肉縁には水銀縁と呼ばれる暗青紫色の色素沈着が出現する。長期間高濃度曝露が続くと、目の水晶体前囊に水銀沈着が見られる。これは細隙灯顕微鏡検査で、水晶体前囊の瞳孔縁に赤褐色の色素沈着として一側または両側に観察され、眼科領域ではアトキンソン徴候と呼ばれている³⁹⁾ (Fig. 5)。慢性中毒に見られる易疲労感、食欲不振、体重減少、消化症状などは非特異的な症状である。諏訪ら⁴⁰⁾が行った水銀鉱山坑内夫の 77 名の疫学調査では、神経学的症状として振戦が最も多く見られ、ほかに腱反射減弱、adiadochokinese、構音障害も高率に出現している。また自覚症状として記憶力減退、焦燥感、不眠、性欲減退の有訴率が高い。なお、坑夫の尿中水銀濃度は $60-2560 \mu\text{g/l}$ であった。

腎臓は水銀が最も蓄積する臓器のた

Fig. 5. Mercurialentis (an Arrow Indicates Atkinson's Lens Reflex) of a Patient of Chronic Mercury Poisoning

め、水銀蒸気曝露による腎臓への影響が考えられる。古い論文では、慢性金属水銀中毒の場合、アルブミン尿やネフローゼ症候群を呈するという報告が多く、慢性水銀中毒の死因の一つとして慢不全の合併があげられている。Kazantzis ら⁴¹⁾は、水銀蒸気と無機水銀粉塵に曝露された作業者にアルブミン尿がみられるが、尿中水銀量の低下とともに消失したと報告している。我々の行った東京近郊の家内工業的水銀温度計作業者の疫学調査では、作業者的中から蛋白尿は認められていない。⁴²⁾しかし、尿中水銀量が $1000 \mu\text{g/l}$ を超える作業者的の中には振戦、言語障害、運動失調、エレチスムなどの症状をもつ作業者が数多く見られた。⁴³⁾重症の慢性水銀中毒患者の観察でも蛋白尿は認められず、蛋白尿は腎臓に対する水銀の影響を反映するものではなかった。慢性金属水銀中毒患者の腎生検で、近位尿細管の変性と一部再生が報告されている。⁴⁴⁾近位尿細管障害の指標である尿中 β_2 -ミクログロブリン排泄量は重症の慢性水銀中毒患者

者で神経症状の激しい時期にわずかな増加が見られるが、⁴⁵⁾水銀温度計製造作業者的(尿中水銀濃度 $44\text{--}1049 \mu\text{g/l}$)の調査では尿中 β_2 -ミクログロブリン排泄量の増加は認められない。⁴⁶⁾一方、水銀蒸気曝露によって尿中の各種酵素活性が増加することが報告されている。Buchet ら⁴⁷⁾は尿中水銀排泄量が $50 \mu\text{g/g}$ クレアチニンを超える作業者的では尿中 β -ガラクトシダーゼの増加、Himeno ら⁴⁸⁾は尿中 N -アセチル- β -グルコサミニダーゼが尿中水銀 $100 \mu\text{g/g}$ クレアチニン以上で上昇することを報告している。これらの所見は水銀蒸気曝露による腎に対する影響を示唆するものであるが、後述の無機水銀塩曝露に比べると腎障害は軽度である。水銀蒸気の繰り返し曝露によって、腎臓でメタロチオネインが誘導合成され、しかも水銀がチオネイン蛋白と結合していることが、動物実験で明らかとなっている。^{49,50)}メタロチオネイン欠損マウスに水銀を投与すると水銀毒性に対する感受性は高くなっており、⁵¹⁾メタロチオネインが水銀毒性の軽減に関与していることは明らかである。

水銀曝露量と臨床症状との関連性について、Neal ら⁵²⁾はフェルト製造工場で気中水銀濃度 $0.02\text{--}0.50 \text{ mg/m}^3$ に曝露される作業者に振戦、精神障害、頭痛、眠気、不眠など症状が見られたことから、これらの症状は 0.10 mg/m^3 以上で起こると示唆した。Bidstrup ら⁵³⁾は気中水銀が $0.003\text{--}1.67 \text{ mg/m}^3$ の工場に 162 人中 27 人に中毒症状(振戦と興奮)を認め、その中の 1 名の曝露量は $0.05\text{--}0.60 \text{ mg/m}^3$ であったと述べている。1970 年に Smith ら⁵⁴⁾が行った水銀法食塩電解工場(気中水銀濃度 $0.01\text{--}0.27 \text{ mg/m}^3$)で働く作業者的 567 名の疫学調査で、自覚症状として、食欲不振、体重減少、不眠などが見られ、他覚症状として振戦が多く見られている。この研究で、気中水銀濃度と血中・尿中水銀濃度そして有症率との間には統計的に有意な相関関係が認められており、水銀曝露と症状の間に量-影響関係が成立することが明

らかとなった。しかし気中水銀が 0.01 mg/m^3 以下で中毒症状が起こったという報告はない。³⁾ 気中水銀濃度が 0.1 mg/m^3 の下では、集団で見た場合、作業者の血液中水銀濃度は $60-70 \text{ ng/ml}$ で、尿中水銀濃度は $200-300 \text{ } \mu\text{g/l}$ となる。^{54,55)}

歯科アマルガムには水銀の他に銀、銅、錫、亜鉛などが含まれている。従来、歯科アマルガムを取り扱う歯科医業従事者の水銀蒸気曝露の危険性に関する報告はあった。また、歯科用アマルガム修復を受けた患者にも水銀過敏症、いわゆる水銀アレルギーが発現すると言われている。⁵⁶⁾ 症状はアマルガム修復後、あるいはアマルガム除去後、数日経ったのちに発現し、発熱、上肢の皮膚炎、眼や口唇の周囲の浮腫、他に、口内炎、倦怠感、じん麻疹などが見られる場合もある。近年、歯科アマルガム修復によって生じる水銀の健康障害に関する問題が北欧や北米で議論されている。⁵⁷⁾ すなわち、歯科アマルガムを咀嚼することによって発生する水銀蒸気の吸入や嚥下、そしてアマルガム充填による口腔組織からの吸収が、健康障害を引き起こす可能性があることが報告されている。^{58,59)} Nylander ら⁶⁰⁾ はアマルガム充填歯をもつヒトは持たないヒトに比べ、脳や腎臓の水銀濃度が高いことを報告した。WHO (1991)²⁾ も一般環境における水銀の摂取は、水・大気・食餌より、歯科アマルガムからの寄与が大きいと述べている。歯科アマルガムから水銀曝露による健康障害が危惧される一方、多年にわたる歯科アマルガムの使用にも関わらず水銀による健康障害は見られないという報告^{2,61)} もあり、この問題に対し今後の疫学調査を含めた研究が待たれる。

2-5 治療 急性中毒では水銀曝露をやめさせ、対症的治療を行う。慢性中毒では患者を水銀曝露から隔離したのち、体内水銀の排泄を行うため、金属キレート剤を使用する。金属キレート剤としては、D-ペニシラミンが有効である。BAL (dimercaptopropanol) は無機水銀塩類などの急性中毒に特効的作用を持つが、慢性中毒患者への使用は神経症状を悪化させる場合もあるので、注意が必要である。⁶²⁾ これは腎臓に蓄積していた水銀が BAL の投与によって、血液中に急に動員され、中枢神経系の組織に再分布されるためと説明されている。^{63,64)} D-ペニシラミンの投与量は症状により 400 mg/日 程度から開始し、副作用がなければ 1000 mg/日 に増量する。本剤はビタミン B₆ 欠乏を生じやすいので、ビタミン B₆ 剤の併用が望ましい。隔離後、血液中・尿中水銀濃度は 1—2 ヶ月で低下するが、神経症状の回復にはさらに 2—3 ヶ月を要する。

2-6 慢性水銀中毒 (金属水銀蒸気)³⁸⁾

54 歳、男性、水銀精製販売業。

主訴：振戦、歩行障害 (Fig. 3 A)、口内炎及び歯牙脱落 (Fig. 4)。

職業歴：金属水銀を希硝酸で洗浄し、他の金属成分を取り除き、精製金属水銀として販売を約 25 年間行っていた。

現病歴：昭和 43 年に手指に振戦が出現し、その後と振戦に加えて歩行障害が顕著となり、某大学病院でパーキンソン氏病と診断され、入院加療を受けた。昭和 49 年には言語障害を生じ、振戦、歩行障害が悪化し、日常の業務が困難となり、寝たきりの生活が続いた。同年、我々が都内水銀温度計製造業を主とした水銀曝露の実態調査を実施のおり、血液中水銀濃度が 601 ng/ml (正常値：総水銀として 50 ng/ml 以下⁶⁵⁾) そして尿中水銀濃度 $1910 \text{ } \mu\text{g/l}$ (正常値： $10 \text{ } \mu\text{g/l}$ 以下⁶⁵⁾) と高く、慢性金属水銀と診断され、本学に入院した。

入院時所見と経過：るい瘦、顔面やや蒼白、口腔内所見では口内炎、歯肉萎縮、歯肉縁の

Table 1. Total Mercury Concentrations in Blood and Urine of Non-occupationally Exposed Japanese⁶⁵⁾

	Blood (<i>n</i> =56)	Urine (<i>n</i> =130)	
	ng/ml	μg/l	μg/g creatinine
Mean±S.D.	18.2±9.9	2.33±1.50	1.51±0.68
Maximum	56.8	10.26	4.21
Minimum	3.9	0.27	0.39

青色の色素沈着，歯牙脱落，流涎が認められた．神経学的所見では頭部から肩甲部にかけての静止振戦と動作時には振幅の大きい企図振戦が認められ，起立歩行は失調性歩行を示した．反抗運動，書字障害を示し (Fig. 3 B)，錐体外路系及び小脳障害が著明であった．水晶体前囊にアトキンソン徴候が見られた (Fig. 5)．治療は D-ペニシラミン 1000 mg/日の投薬から始めたが，投薬 4 日目より企図振戦と静止振戦が増強したため一時休薬し，第 14 病日より D-ペニシラミン 600 mg/日で再開した．第 20 病日頃から再び振戦が増強し，座位不能及び不眠を訴えたため，休薬し，代わりチオラ 1000 mg/日を投薬したが尿中水銀排泄の増加は認められなかった．その後，D-ペニシラミン 400 mg/日の投薬を再開した．第 85 病日より振戦，歩行障害，言語障害の改善が著明に認められてきた．血液中水銀濃度は D-ペニシラミン投与の有無に関わらず指数関数的減少した (Fig. 6)．第 159 病日には軽度な書字障害とアトキンソン徴候は認められたが，一般症状は著明に改善したため退院となった．

3. 無機水銀塩

3-1 吸収 無機水銀塩には塩化第一水銀 (甘汞) や酸化第一水銀 (黒降汞) などの一価の水銀イオン (Hg^+) と塩化第二水銀 (昇汞)，酸化第二水銀 (黄降汞)，硝酸水銀などの二価の水銀イオン (Hg^{2+}) 化合物がある．一価の水銀塩は水に難溶性であるため，吸収性が極めて低い．水溶性の二価水銀塩 (Hg^{2+}) が経口摂取されると，粘膜に強い腐食作用を示す．消化管粘膜からの水銀の吸収率は摂取量の 2—15% 程度である.³⁾ 肺からの吸収は犬で約 40% と推定されている.⁶⁶⁾ 皮膚から吸収は濃度と塗布時間によって異なるが 2

Fig. 6. Inorganic Mercury Concentrations in Blood and Urinary Excretion of a Patient with Chronic Mercury Poisoning during the Hospitalization

—5%であると言われている。¹⁵⁾ また、無機水銀塩を含有する軟膏やクリームの長期使用は、体内水銀量の増加をもたらす。

3-2 代謝・蓄積 体内に取り込まれた Hg^{2+} は主に血漿蛋白と結合し、臓器に運搬される。水銀イオンは腎臓に最も多く蓄積し、次いで肝臓で、脳への蓄積は起こらない。とくに腎臓では近位尿細管に蓄積する。⁶⁷⁾ そのため Hg^{2+} による腎障害は早期には近位尿細管の遠位部に異常が現れ、重症では、尿細管は全長にわたり傷害をうけるが、腎糸球体の変化は比較的少ない。

3-3 排泄 無機水銀 (Hg^{2+}) の排泄経路は主に尿と糞便であり、他にも汗、乳汁、唾液、毛髪からも排泄されるがその量は少ない。³⁾ また僅かな Hg^{2+} は体内で一部 Hg^0 に還元され、呼気から排泄される。⁶⁸⁾ 尿と糞便への水銀排泄の割合は曝露量によって異なるが、大量の曝露をうけた場合、尿が主要な排泄経路となる。ヒトに $^{203}\text{HgNO}_3$ を経口投与した実験では、吸収された水銀の約80%が、生物学的半減期42日をもって消失している。⁶⁹⁾

3-4 健康障害 第一水銀塩の塗布は皮膚の紅斑や剥離を起こす。4ヶ月から4歳児の中には水銀に対し高い感受性をもつ小児がおり、塩化第一水銀 (甘汞) を含む歯磨き粉を使用し“ピンク病” (先端疼痛症) に罹った症例が報告されている。⁷⁰⁾ 症状として、食欲不振、体重減少、痒み、多汗、不眠や羞明などが現れ、さらに四肢の激しい疼痛、発疹、皮膚の剥離が生じる。ピンク病は必ずしも甘汞によってのみ起こるものではなく、蛍光灯の破損で生じた水銀やフェニル水銀処理したおしめの使用によっても起こっている。²⁾

二価水銀塩中毒は昇汞などの水溶性水銀化合物を自殺企図で服用あるいは誤飲した場合に起こる。昇汞の致死量は成人で1—4 gであるが、⁷¹⁾ 0.5 g以下でも死亡する。無機水銀塩を服用15分以内に吸収が始まる。初期には水銀の粘膜に対する強い腐食作用により、口腔・咽頭の痛み、嘔吐、胸痛、腹痛や血性下痢が生じる。激しい嘔吐や下痢は電解質異常を引き起こし、重症例では循環器不全により死亡することもある。この時期を過ぎると乏尿が始まり、無尿となるが乏尿、無尿などの急性腎不全の症状は2—3週間続く。水銀による乏尿、無尿の発生機序については、(1) 輸入細動脈の攣縮により糸球体濾過量が低下するという説、⁷²⁾ (2) 尿細管上皮細胞の障害のため近位尿細管で濾液の逆漏出が起こるという説、⁷³⁾ (3) 近位尿細管上皮細胞が腫脹し尿細管腔を閉鎖し、Bowman 嚢は拡張、そのため糸球体は圧迫され、また間質にも浮腫が生じ、最終的に腎血流量が減少して乏尿をきたすとする説などがある。⁷⁴⁾ 利

Table 2. Plasma Mercury Concentrations (ng/ml) of a Patient of Acute Mercuric Chloride Poisoning at the Start and End of Hemodialysis and Plasma Exchange Treatment

Treatment		Plasma mercury concentrations (ng/ml)	
		Start	End
Hemodialysis	1st	2030	2090
	2nd	2240	1830
	3rd	1520	1860
Plasma exchange	1st	4680	563
	2nd	1140	762

尿の開始とともに尿中への β_2 -ミクログロブリン排泄量や N -アセチル- β -グルコサミニダーゼ活性値の増加が見られる。^{75,76)} 利尿開始から約4ヶ月後には腎機能も回復し、一般に中毒症状の後遺症を残すことは少ない。急性塩化第二水銀中毒は慢性金属水銀蒸気中毒のような神経症状は一般に見られない。

ボタン型電池にも水銀が使用されており、この電池の誤飲による水銀の健康影響が問題となる。ボタン型電池には陽極として酸化水銀が使用されており、これを飲み込むと、胃の中で電池の蓋があき、中の水銀が漏れ出ることがある。⁷⁷⁾ 電池の中の酸化水銀はアマルガムを形成しているので流出や溶解も遅い。しかも使用すると放電が進み、金属水銀に還元される。使用済みの電池では、酸化水銀は金属水銀になっており、この水銀は腸管から吸収されないため中毒は起こりにくい。⁷⁸⁾ 消化管内で電池の蓋が開き、血液や尿中の水銀濃度の上昇が見られた症例⁷⁹⁾でも、中毒症状は出現していない。

3-5 治療 第二水銀塩の急性中毒の場合、消化管からの吸収を遅らせるために、卵白及び牛乳を飲ませる。その後、胃ゾンデを挿入して胃内容物を除去する。胃洗浄には卵白溶液や5%ロンガリット水を用いる。ロンガリット水は可溶性の Hg^{2+} を難溶性の Hg^+ に還元させる。この液がない場合は2-5%の炭酸水素ナトリウム溶液か生理食塩水を用いる。BAL投与を直ちに開始する。⁷⁹⁾ BAL投与の開始時間が遅れるほど予後が悪い。BALは1-2病日までは3 mg/kgを4時間ごとに、3病日は3 mg/kgを6時間ごとに、4病日から回復までは3 mg/kgを12時間ごとに筋注する。⁸⁰⁾ 乏尿や無尿には血液透析療法が必要であるが、この方法による水銀の除去は期待できない。^{81,82)} 水銀の除去のためにはBALの筋注と血液透析療法の併用や血漿交換療法が用いられている。特に血漿交換療法は水銀の除去には優れている^{76,81)} (Table 2)。

3-6 急性塩化第二水銀 (昇汞) 中毒⁷⁶⁾

26歳，女性，研究者。

主訴：無尿，咽頭浮腫，急性胃潰瘍。

Fig. 7. Results of Renal Function Tests of a Patient with Acute Mercuric Chloride Poisoning during the Hospitalization

HD, hemodialysis; CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis; β_2 -MG, β_2 -microglobulin; NAG, β -N-acetylglucosaminidase.

Fig. 8. Time Course of Blood and Plasma Mercury Concentrations and Urinary Excretion of a Patient with Acute Mercuric Chloride Poisoning during the Hospitalization

HD, hemodialysis; CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis.

現病歴：自殺目的で昇汞約 0.9 g を服毒した。服毒 3 時間後に近医受診して胃洗浄を受けた。その後、血液透析療法を受けるため本学救命救急センターに入院した。

入院時所見と経過：呼吸困難、口腔内浮腫、吐血、下血。内視鏡で食道や胃粘膜に出血が見られ、血液生化学検査では、血清尿素窒素 (BUN) 値 21 mg/dl、クレアチニン (Cr) 値 2.0 mg/dl と軽度腎傷害を示し、利尿は見られなかった。喉頭浮腫のための呼吸困難に対しては、気管内挿管による呼吸管理を行うとともに、BAL 400 mg/日の投与を開始した。

服毒後 24 時間後に無尿となり、服毒後 2 日目水銀除去の目的で血漿交換療法を行った。服毒後 3 日目には、血清 BUN 値 51 mg/dl、Cr 値 5.0 mg/dl と上昇し、血液透析療法を週 3 回、計 6 回施行した。この間、再度、血漿交換療法を行った。服毒 15 日目には利尿が始まり、そして治療も血液透析療法から持続的外来腹膜透析療法へ切り換えた。利尿の開始とともに血清 BUN 値、Cr 値は低下し、腎機能の回復が認められたため、持続的外来腹膜透析療法を中止した。その後腎機能は順調に回復し、尿中 β_2 -ミクログロブリン濃度や *N*-アセチル- β -グルコサミニダーゼ活性値も正常域に戻った (Fig. 7)。血液中水銀濃度は利尿開始とともに減少している (Fig. 8)。服毒後 122 日目に水銀中毒症状は認められず、退院となった。

4. おわりに

金属水銀の毒性は、形態の違いにより中毒像が異なる。金属水銀は腸管粘膜からの吸収は極めて低いため、飲み込んでもほとんど傷害は起こらないが、金属水銀の蒸気は肺からの吸収率が高く、高濃度の曝露により急性肺炎の症状を起こす。また低濃度の水銀蒸気に長期間曝露されると、“振戦”や“エレチスム”などの中枢神経症状が強く現れる。無機水銀による曝露では、脳細胞に水銀が取り込まれないため中枢神経症状は見られず、主として消化器症状や腎障害の症状である。我が国においては、水銀を取り扱う職場では環境管理、作業管理、健康管理などの予防対策が徹底しており、作業者が水銀中毒に罹ることは少なくなった。し

かしながら、色々な分野で水銀は使用されており、中毒の危険性はなお存在する。今回、私たちの経験した症例をもとに金属水銀による健康障害について述べたが、中毒の機構についてはまだ不明な点も多い。

謝 辞 本総説をまとめるにあたり写真の提供とご指導を賜りました聖マリアンナ医科大学名誉教授・山村行夫先生に深く感謝申し上げます。

References

- 1) Clarkson T.W., *J. Am. Coll. Toxicol.*, **8**, 1291 (1989).
- 2) World Health Organization, "Environmental Health Criteria 118, Inorganic Mercury," WHO, Geneva, 1991, pp.35—114.
- 3) Berlin M., "Handbook on the Toxicology of Metals," Elsevier Science Publisher B.V., Amsterdam, 1986, pp.387—445.
- 4) Agency for Toxic Substance and Disease Registry, *Am. Fam. Physician*, **46**, 1731 (1992).
- 5) Lin J-L., Lim P-S., *Clin. Toxicol.*, **31**, 487 (1993).
- 6) Berlin M., Nordberg G., Serenius F., *Arch. Environ. Health*, **18**, 42 (1969).
- 7) Hursh J.B., Clarkson T.W., Miles E., Goldsmith L.A., *Arch. Environ. Health*, **44**, 120 (1989).
- 8) Magos L., Halbach S., Clarkson T.W., *Biochem. Pharmacol.*, **27**, 1373 (1978).
- 9) Nielsen-Kudsk F., *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **23**, 263 (1965).
- 10) Magos L., Sugata Y., Clarkson T.W., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **28**, 367 (1974).
- 11) Cherian M.G., *Arch. Environ. Health*, **33**, 109 (1978).
- 12) Takahata N., Hayashi H., Watanabe S., Anso T., *Folia Psychiatr. Neurol. Jpn.*, **24**, 59 (1970).
- 13) Opitz H., Schweinnsberg F., Grossmann T., Wendent-Gallitelli M.F., Meyermann R., *Clin. Neuropathol.*, **15**, 139 (1996).
- 14) Mgaos L., *Brit. J. Industr. Med.*, **25**, 315 (1968).
- 15) World Health Organization, "Environmental Health Criteria 1, Mercury," WHO, Geneva, 1976, pp.68—82.
- 16) Clarkson T.W., Magos L., Greenwood M.R., *Biol. Neonate*, **21**, 239 (1972).
- 17) KhayatA., Dencker L., *Biol. Res. Pregnancy*, **3**, 38 (1982).
- 18) Yoshida M., Yamamura Y., Satoh H., *Arch. Toxicol.*, **58**, 225 (1986).
- 19) Yoshida M., Satoh H., Kojima S., Yamamura Y., *J. Trace Elem. Exp. Med.*, **3**, 219 (1990).
- 20) Yoshida M., Aoyama H., Satoh H., Yamamura Y., *Toxicol. Lett.*, **37**, 1 (1987).
- 21) Aschner M., Aschner J.L., *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **14**, 169 (1992).
- 22) Freitas A.J., Rocha J.B.T., Wolosker H., Souza D.O.G., *Brain Res.*, **738**, 257 (1997).
- 23) Ernst E., *Acta Chir. Scand.*, **151**, 651 (1985).
- 24) Stopford W., Bundy S.D., Goldwater L.J., Bittikofer J.A., *Am. Ind. Hyg. Asso. J.*, **39**, 378 (1978).
- 25) Yoshida M., Yamamura Y., *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **51**, 99 (1982).
- 26) Yoshida M., Satoh H., Kishimoto T., Yamamura Y., *J. Toxicol. Environ. Health*, **35**, 135 (1992).
- 27) Vimy M.J., Hooper D.E., King W.W., Lorschheider F.L., *Biol. Trace Elem. Res.*, **56**, 143 (1997).

- 28) Wright N., Yeomaan W.B., Carter G.F., *Lancet*, **1**, 206 (1980).
- 29) Birnbaum W., *Am. J. Surg.*, **74**, 494 (1974).
- 30) Crikelair G.F., *Ann. Sug.*, **137**, 272 (1953).
- 31) Tennant R., Johnston H.J., Wells J.B., *Conn. Med.*, **25**, 106 (1961).
- 32) Milne J., Christopher A., de Silva P., *Br. Ind. Med.*, **27**, 334 (1970).
- 33) Mcfarland R.B., Reigel H., *J. Occup. Med.*, **20**, 532 (1978).
- 34) Levin M., Jacobs J., Polos P.G., *Chest*, **94**, 554 (1988).
- 35) Rowens B., Guerrero-Betancourt D., Gottlieb C.A., Boyes R., Eichenhorn M.S., *Chest*, **99**, 185 (1991).
- 36) Garnier R., Fuster J.M., Conso, F., Duatzenberg B., Sors C., Fournier E., *Toxicol. Eur. Res.*, **3**, 77 (1981).
- 37) Buckell M., Hunter D., Milton R., Perry K.M., *Br. J. Ind. Med.*, **50**, 97 (1993).
- 38) Sugai J., Mikawa T., Monma M., Yamamura Y., *Jpn. Med. J.*, **2686**, 19 (1975).
- 39) Atkinson W., Sallman L., *Trans. Amer. Opthal. Soc.*, **44**, 65 (1946).
- 40) Suwa N., Takahata N., *Advances Neuro. Sci.*, **13**, 89 (1969).
- 41) Kazantzis G., Shiller K.F.R., Asscher, A.W., Drew R.G., *Quart. J. Med.*, **31**, 403 (1962).
- 42) Yamamura Y., Yamamura S., Yoshida M., *Jpn. Soc. Occup. Health*, **14**, 455 (1972).
- 43) Yamamura Y., Yoshida M., Yamamura S., "Advances in Mercury Toxicology," Plenum Press, New York, 1991, pp.427—437.
- 44) Tsubouchi T., Murase K., Aoi T., Kaminagane H., Hayashi K., Hukumura A., *Jpn. J. Traumatol. Occup. Med.*, **29**, 726 (1981).
- 45) Yoshida M., Yamamura Y., Takahashi T., Sakaki T., *St. Marianna Med. J.*, **12**, 31 (1984).
- 46) Yoshida M., Yamamura Y., *Jpn. Soc. Occup. Health*, **25**, 272 (1983).
- 47) Buchet J.P., Roels H., Bernard A., Lauwerys R., *J. Occup. Med.*, **22**, 741 (1980).
- 48) Himeno S., Watanabe C., Suzuki T., *Ind. Health*, **24**, 151 (1986).
- 49) Piotrowski J.K., Bolanowska W., Sapata S., *Acta Biochem. Pol.*, **20**, 207 (1973).
- 50) Yoshida M., Satoh H., Kojima S., Yamamura Y., *Tohoku J. Exp., Med.*, **164**, 13 (1991).
- 51) Satoh M., Nishimura N., Kanayama Y., Naganuma A., Suzuki T., Tohyama T., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **283**, 1529 (1997).
- 52) Neal P.A., Flinn R., Edwards T.I., Reinhart W.H., Hough J.W., Dallavalle J.M., Goldman F.H., Armstrong D.W., Gray A.S., Coleman A.L., Postman B.F., Public Health Bulletin, No. 263, U.S. Public Health Service, Federal Security Agency, 1941, p.1.
- 53) Bidstrup P.L., Bonnell J.A., Harvey D.G., Locket S., *Lancet*, **251**, 856 (1951).
- 54) Smith R.G., Vorwald A.J., Patil L.S., Mooney T.F., *Am. Ind. Hyg. Ass. J.*, **31**, 687 (1970).
- 55) Lindstedt G., Gottberg I., Holmgren B., Jonsson T., Karlsson G., *Scan. J. Work Environ. Health*, **5**, 59 (1979).
- 56) Goering P.L., Galloway W.D., Clarkson T.W., Lorscheider F.L., Berlin M., Rowland A.S., *Fud. App. Toxicol.*, **19**, 319 (1992).
- 57) Bauer J.G., *Operative Dentistry*, **10**, 104 (1985).
- 58) Hahn L.J., Kloiber R., Vimy M.J., Takahashi Y., Lorscheider F.L., *FASEB J.*, **3**, 2641 (1989).
- 59) Vimy M.J., Lorschheider F.L., *J. Dent. Res.*, **64**, 1069 (1985).
- 60) Nylander M., Friberg L., Lind B., *Swed. Det. J.*, **11**, 179 (1987).
- 61) Berglund A., *J. Dent. Res.*, **69**, 1646 (1990).
- 62) Yamamura Y., *Occup. Health J.*, **2**, 48 (1979).

-
- 63) Lee D.H.K., "Metallic Contamination and Human Health," Academic Press, New York and London, 1972, pp.17—42.
 - 64) Yamamura Y., Yoshida M., Ookura E., *J. Clin. Exp. Med. (Igakuno No Ayumi)*, **102**, 76 (1977).
 - 65) Yamamura Y., Yoshinaga Y., Arai F., Kishimoto T., *Jpn. Ind. Health*, **36**, 66 (1994).
 - 66) Morrow P.E., Gibb F.R., Johnson L., *Health Phys.*, **10**, 543 (1964).
 - 67) Bergstrand A., Friberg L., Odeblad E., *Am. Med. Asso. Arch. Ind. Health*, **17**, 253 (1958).
 - 68) Hursh J.B., Clarkson T.W., Cherian M.G., Vostal J.V., Miles E., *Arch. Environ. Health.*, **31**, 302 (1976).
 - 69) Rahola T., Hattula T., Korolaainen A., Miettinen J.K., *Ann. Clin. Res.*, **5**, 214 (1973).
 - 70) Warkany J., Hubbard D.M., *J. Pediatr.*, **42**, 365 (1953).
 - 71) Winek C.L., Fochtman F.W., Bricker J.D., Wecht C.H., *Clin. Toxicol.*, **18**, 261 (1981).
 - 72) Flanigan W.J., Oken D.E., *J. Clin. Invest.*, **44**, 449 (1965).
 - 73) Bank N., Mutz B.F., Aynedjin H.S., *J. Clin. Invest.*, **49**, 695 (1967).
 - 74) Gade R.D., Feinfeld D.A., Gade M.F., *Invest. Radiol.*, **18**, 183 (1983).
 - 75) Pence A.J., Haneson I., Sethi K., *Clin. Toxicol.*, **11**, 309 (1977).
 - 76) Yoshida M., Satoh H., Igarashi M., Akashi K., Yamamura Y., Yoshida K., *Tohoku J. Exp. Med.*, **182**, 347 (1997).
 - 77) Kulig K., Rumack C.M., Rumack B.H., Duffy J.P., *JAMA*, **249**, 2502 (1983).
 - 78) Litovitz T.L., *JAMA*, **249**, 2495 (1983).
 - 79) Longcope W.T., Luetscher J.A.Jr., *J. Clin. Invest.*, **25**, 557 (1946).
 - 80) Arena J.M., *Clin. Pediatr.*, **2**, 53 (1963).
 - 81) Sauder P.H., Livaardjani F., Jaeger J., Kopfershmitt J., Heimbürger R., Waller C.H., Maniz J.M., Leroy M., *Clin. Toxicol.*, **26**, 189 (1988).
 - 82) Ferguson C.L., Cantilena L.R., *Clin. Toxicol.*, **30**, 423 (1992).