

Effects of Heavy Metals on Human Health and Toxicological Evaluation

重金属の健康影響と毒性評価

原田 孝則

Takanori Harada

一般財団法人残留農薬研究所

茨城県常総市内守谷町4321番地

The Institute of Environmental Toxicology

4321, Uchimoriya-machi, Joso-shi, Ibaraki 303-0043, Japan

Summary

In the 20 century, we had two sad stories related heavy metal poisoning in Japan. The first was Itai-itai disease caused by cadmium (Cd) poisoning from mining in Toyama Prefecture. The wastewater containing Cd was released from the mines into the Jinzu River and the residents downstream of the river were poisoned by ingesting contaminated water and rice. The victims were mostly postmenopausal older women and they showed characteristic symptoms including severe spinal and leg pain associated with bone weakness/fracture, possibly secondary to kidney failure. The second case was Minamata disease caused by methylmercury poisoning that occurred in Kumamoto Prefecture. This poisoning was due to the release of industrial wastewater containing methylmercury into Minamata Bay from a chemical factory. The methylmercury released into the bay bioaccumulated in shellfish and fish throughout the food chain. The residents around the bay daily ingested the contaminated fish and shellfish, resulting in methylmercury poisoning. The victims exhibited

various neurological signs and symptoms including ataxia, numbness in the hands and feet, general muscle weakness, loss of peripheral vision, and hearing and speaking disorders. When pregnant women were involved in Minamata disease, methylmercury was transferred to the fetus through the placenta and affected the central nervous system much more severely than adults. In the most severe cases, the victims showed insanity, paralysis, and coma and eventually died within weeks of the onset of symptoms. Both Itai-itai and Minamata diseases were demonstrated to be due to the environmental contamination with heavy metals, but it took a long time to identify the actual causes after the first onset of these diseases. Our experience with these two cases indicates that environmental control is extremely important for our lives on this planet. It should be emphasized that once the environment is contaminated with pollutants, it takes a long time for recovery from the damage.

1. はじめに

我々の生息する地球上の自然界には多種多様な金属が存在するが、その中で重金属とは比重が4以上の金属を指す。この重金属の中には動植物体にとって必須な微量元素（鉄、亜鉛、銅、マンガン、コバルト、モリブデンなど）として生体内で機能するものもあれば、生体にとって特に必要のないもの（水銀、カドミウム、鉛、ヒ素、ニッケル、スズなど）も多数存在する^{1,2)}。これらの重金属は食物や大気・水・土壌環境を介し生体内へ取

り込まれ、必須微量元素の金属であっても過剰に摂取した場合には有害作用を発現する。重金属が有害作用を発現した症例として、有機水銀による水俣病、カドミウムによるイタイイタイ病、鉛による幼児鉛脳症が良く知られている。表1に主な重金属の用途と過剰曝露された場合の毒性症状を示す。

一般に重金属類は毒性が強い傾向にあることから、我が国ではヒト健康保護および生態系保全の観点から、大気汚染・水質汚濁・土壌汚染防止法、労働安全衛生法、食品衛生法など様々な法律によって重金属の使用が規

表1. 主な重金属の用途と毒性症状

物質名	用途	毒性症状
カドミウム	合金、顔料、蓄電池	嘔吐、めまい、腎不全、骨軟化
六価クロム	メッキ、印刷	嘔吐、下痢、肝炎
シアン化合物	化学繊維、メッキ、タイヤ	呼吸麻痺、失神、痙攣
無機水銀	体温計、蛍光灯	震顫、腎障害
有機水銀	肥料、医薬品、農薬	知覚・運動・言語障害
セレン	電子部品、顔料	嘔吐、胃腸障害、貧血
鉛	バッテリー、メッキ	嘔吐、下痢、感覚障害
ヒ素	農薬、医薬品	嘔吐、下痢、黒皮症

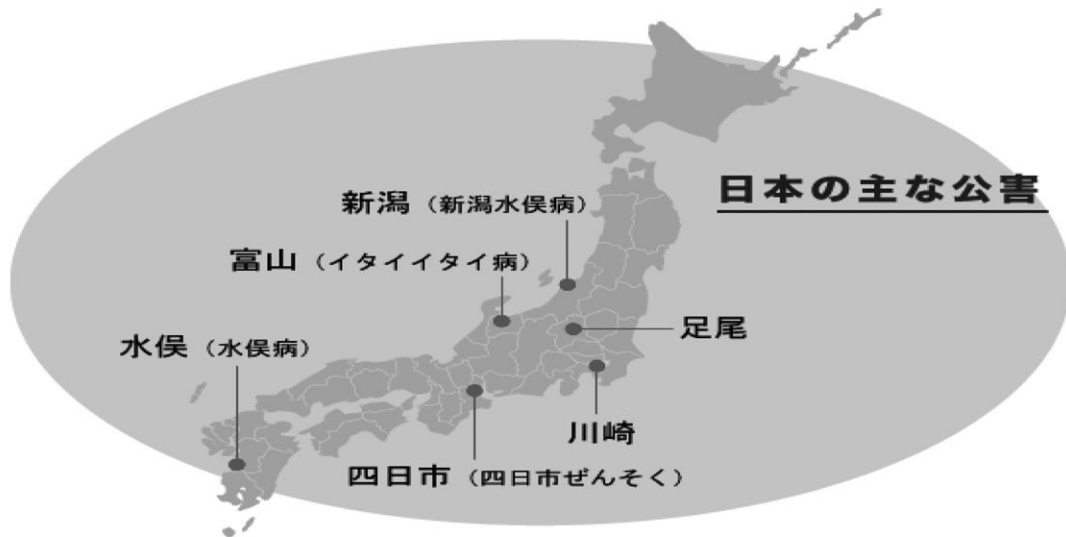


図1. 我が国における四大公害病 (www.try-it.jp)

制されている。また、実験動物を用いた安全性試験データや疫学的調査結果に基づき重金属のリスク評価を行い、安全基準を設定し、曝露リスクを最小化するためのリスク管理を行っている。ここでは、我が国において環境汚染が原因の四大公害病（図1）として知られるカドミウム中毒（イタイイタイ病）と有機水銀中毒（水俣病）を中心にその概要を紹介する。

2. 重金属のヒト健康影響

我が国における重金属によるヒト健康影響の代表的症例は、1910年代～1970年代前半にかけて発生したカドミウム中毒（イタイイタイ病）と次いで1950年代～1970年代にかけて発生した有機水銀中毒（水俣病）で、いずれも環境汚染に起因する公害病であった^{1,2)}。

2-1. イタイイタイ病 (Itai-itai disease)^{1,2)}

イタイイタイ病は、富山県の神通川下流域にあたる婦負郡婦中町の住民に多発した我が国初の公害病で、原因は鉱山の製錬に伴う未処理排水に含まれていたカドミウムであることが後に判明した。すなわち鉱山から排出されたカドミウム汚染水は神通川水系を通じて下流の水田土壌に流入・堆積し、農作物のカドミウム汚染に繋がった。被害者は主に出産経験のある中高年の農家の女性で長年にわたり水田の農作業に従事し、同地域でカドミウムに汚染されたお米、野菜、飲料水を日常的に摂取していた地域住民であった。これら女性患者の多くは全身に激しい疼痛を訴え、特徴的病理学的所見として多発性近位尿細管機能異常症および骨軟化症が認められた。この多発性近位尿細管機能異常症は進行すると、リン酸・重炭酸再吸収能が低下し、骨量の減少や筋力の低下を招き、やがて歩行時の下肢骨痛、呼吸時の肋骨痛、上肢・

背部・腰部の運動痛などを発症し、最終的には骨の強度が脆弱となり骨折を招き起立不能の状態となった。このような症状を示す疾患は、当時では世界的にみても他に見当たらなかったため、原因が特定されず、風土病や過労説あるいはビタミンD不足説などの諸説で議論が紛糾した。しかしながら、その後の調査研究によりカドミウムが原因であることが判明し、1968年5月に厚生省は「イタイイタイ病の本態はカドミウムの慢性中毒に起因する腎不全と骨軟化症であり、原因のカドミウムは鉱山の事業活動によって神通川に排出されたものである」と断定した。これによってイタイイタイ病は政府認定の公害病第1号となった。

2-2. 水俣病 (Minamata disease)^{1~3)}

水俣病は、熊本県の水俣湾沿岸地域の住民に発生した有機水銀中毒で、原因は化学工場から水俣湾に排出されたメチル水銀 (図2) が海水中で生態系食物連鎖により生物濃縮を受け魚介類に蓄積し、その汚染した魚介類を日常的に摂取した地域住民 (図3) が神経症状を主体とした中毒症状を発現した。しかしながら、同疾患については当初は地元では原因不明の「奇病」と呼ばれ感染症の可能性が疑われた経緯があり、原因が工場から排出されたメチル水銀であると特定されるまでには様々な議論がなされ、結論が出るまでにかかなりの年月を要し

た。水俣湾に隣接する同化学工場は、1946年頃から1968年5月頃にかけて、ほぼ20年間にわたりメチル水銀を含む工場排水を無処理のまま直接水俣湾に放出し続けた。その結果、1950年代の初期に同地域に棲息する猫の「踊り病」(図4)や「狂死」が相次ぎ、同様に地域住民においても神経系中毒症状を訴える患者が続出したため、1956年に公式に水俣病として命名され、1968年9月には公害病として政府により認定された。また、1965年頃には、新潟県阿賀野川流域の地域住民においてもまったく同様の工場排水に起因するメチル水銀中毒である第二



図2. 水俣湾のメチル水銀汚染

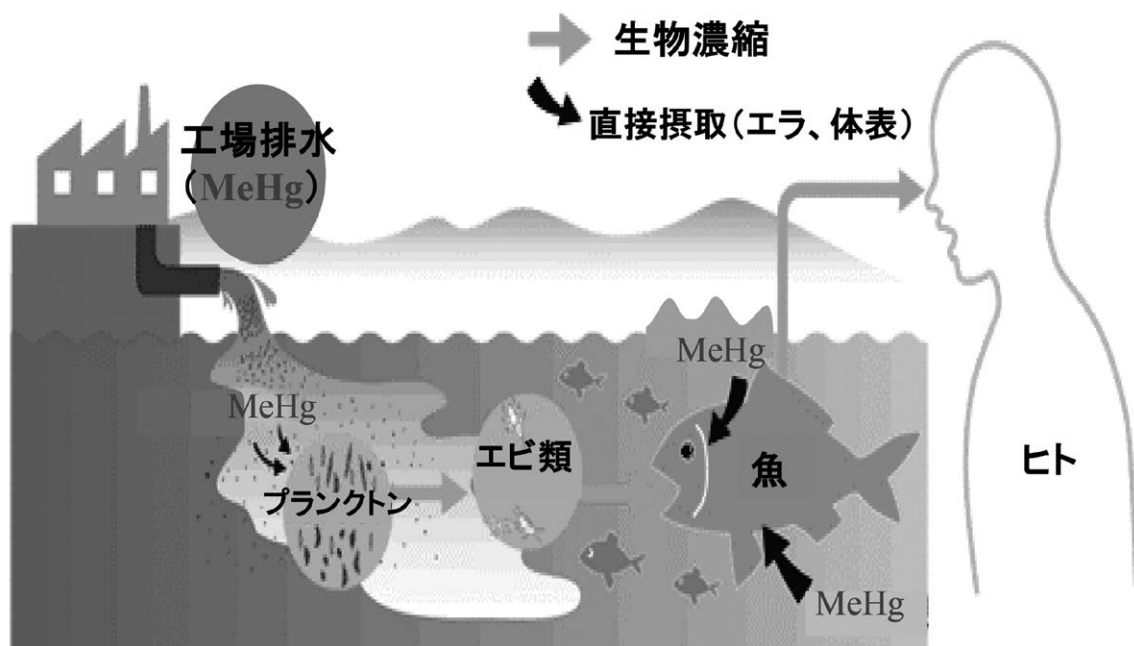


図3. 食物連鎖によるメチル水銀 (MeHg) の生物濃縮

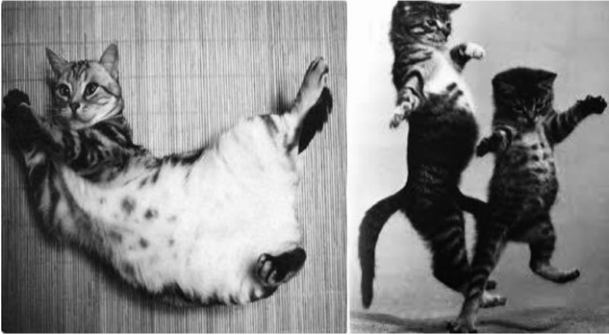


図4. ネコのメチル水銀中毒：四肢障害「踊り病」
(環境省水俣病情報センター資料から引用)

の水俣病「新潟水俣病」が発生した。水俣病はメチル水銀中毒による慢性神経系疾患で、最初は手足や口周囲の痺れで始まり、その後言語障害、運動障害、聴力障害、視野狭窄、四肢麻痺など中枢神経系の障害が発生し、重傷者は予後不良のため回復せず死に至った。特に妊婦がメチル水銀中毒に陥った場合には、メチル水銀が母親の胎盤を介して胎児の中枢神経系に移行し、生まれた子供にさらに重度の中枢神経障害が誘発されることが判明した。

3. 重金属の毒性評価

重金属を含む金属類は古代から生活用品や武器あるいは装飾などに利用されてきた。特に18世紀の産業革命以降は飛躍的に採掘・使用量が増加し、第二次世界大戦前後から鉱山や工場で働く労働者の職業病や環境汚染による住民被害が発生し、金属の安全性評価（リスク評価）の必要性が叫ばれるようになった。しかしながら、金属類の安全性評価データについては主にヒトの疫学的調査結果や中毒患者の臨床所見に依存しており、医薬品や農薬に比べ動物実験データは限られており、未だ不明な点が多い。ここでは代表的な重金属であるカドミウム、水銀および鉛の毒性についてその概要を述べる。

3-1. カドミウムの毒性^{1,2)}

カドミウム（Cd）は1817年に発見された重金属で当時では工業的使用はわずかであったが、現在ではその腐食性を利用した電気メッキや亜鉛メッキなど多方面に応用され、塗料やプラスチックの着色色素やニッケル・カドミウム電池の正極としても用いられている。ただし、問題はカドミウムが亜鉛や鉛の採掘時あるいは製

錬時の副産物として生じるため、それが環境中に流出し汚染源となる可能性があることである。カドミウムの主な曝露源は一般人では食物（米、野菜、貝類など）であるが、亜鉛や鉛の精錬所で働く労働者では吸入経路の職業曝露が問題となる。カドミウムに過剰に曝露された場合の急性毒性症状は、経口では悪心、嘔吐、腹痛などがみられ、吸入経路では急性肺炎や肺水腫がみられる。一方、低用量であっても長期間曝露された場合には、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、慢性尿細管障害あるいは循環障害や骨格系の異常が観察されることが報告されている。体内に吸収されたカドミウムは、肝臓で代謝を受け、金属結合タンパクであるメタロチオネインとの複合体として腎臓に運ばれ蓄積した場合には腎毒性を発現する。また、カドミウムの毒性はカルシウム代謝に影響を及ぼすため、特に重度の腎症を伴うイタイタイ病患者では骨のカルシウム離脱が顕著にみられ、同病特有の骨の痛みや骨軟化症に繋がったものと推察される。なお、カドミウム粉じんの吸入は疫学的に肺がんや前立腺がんのリスクを高めることが報告されており、国際がん研究機関（IARC）ではカドミウムをグループ1（ヒトに対する発がん性がある）に分類している。

3-2. 水銀の毒性^{1~3)}

水銀は、電池や電気機器、苛性ソーダの電解あるいは医薬品などに使用されるが、化合物の形によって金属水銀、無機水銀、有機水銀に大別され、毒性もその形によって大きく異なる。また、水銀は室温では液体状態にあるが、この液体から蒸散する水銀蒸気（mercury vapor）は有害性が高く、大量吸入では下痢、腎障害、肺炎などを引き起こす。経口的に摂取された場合、塩化第一水銀は低溶解性のため毒性は低いが、塩化第二水銀では消化管の潰瘍・出血を起こし、次いで近位尿細管上皮の壊死を主体とする腎障害が発現することが知られている。一方、有機水銀では前述の如く水俣病の原因物質として知られるメチル水銀が問題となる。メチル水銀は脂溶性でシステインとの複合体を形成して血液脳関門を容易に通過し、脳神経組織内に侵入し特定部位（大脳中心前回・中心後回、横側頭回、後頭葉、小脳および感覚神経）に傷害を起こす（図5）。その結果、傷害された各部位の機能が失われ、運動失調（小脳）、運動障害（大脳中心前回）、視野狭窄（後頭葉）、感覚障害（中心後回）、聴力障害（横側頭回）などの症状が発現する。特に妊娠中に被曝したメチル水銀が胎盤を介し胎児へ移行した場

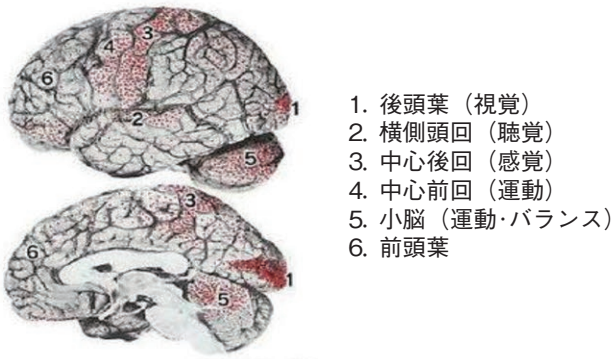


図5. 水俣病における脳侵襲部位
(環境省水俣病情報センター資料から引用)

合 (図6) には、脳内の侵襲部位はより広範囲にわたり (図7)、重篤な神経症状を発現する。ただし、メチル水銀の毒性は同じ哺乳類間でも種差が大きく、多くの実験動物ではヒトと同様な毒性症状は発現しないことが報告されている。事実、我々の研究所で実施したラット、マウスを用いた2ヵ年慢性毒性・発がん性試験⁴⁻⁹⁾においてもヒトの水俣病のような明らかな中枢神経毒性はあまりみられず、むしろ末梢神経毒性 (図8) と腎毒性 (図9) が顕著で、高用量群 (10 ppm以上) のマウスの雄では腎がんが誘発された (図10)。これはラット・マ

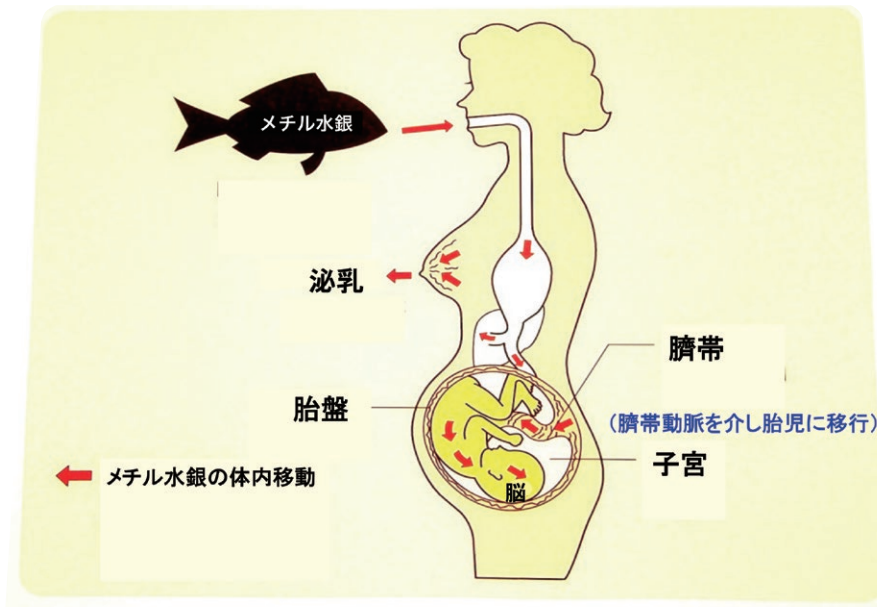


図6. 妊婦におけるメチル水銀の体内移動
(環境省水俣病情報センター資料から引用)

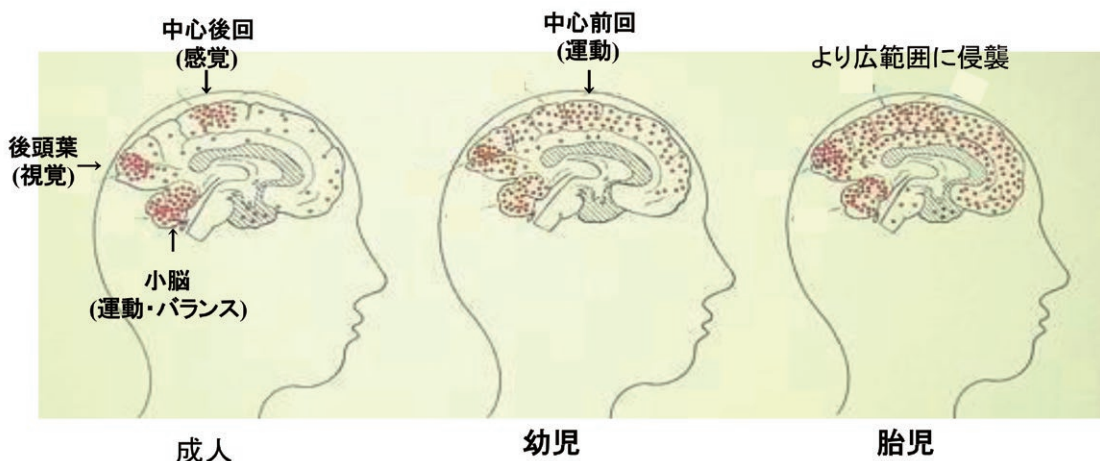


図7. 中枢神経系におけるメチル水銀による侵襲部位の年齢差
(環境省水俣病情報センター資料から引用)

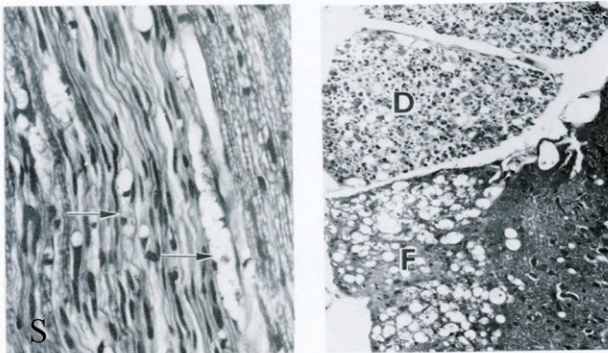


図8. メチル水銀高用量(10 ppm)投与ラット雄：重度神経線維変性 (S：坐骨神経、D：脊髄背根、F：脊髄背側索)

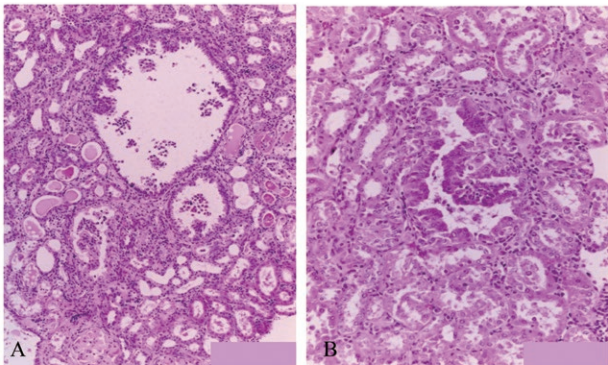


図9. メチル水銀高用量(10 ppm)投与マウス雄：慢性腎症(A)、尿細管上皮過形成(B)

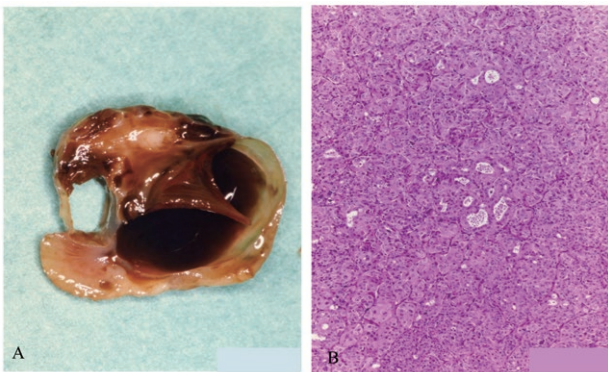


図10. メチル水銀高用量(10 ppm)投与マウス雄：腎がん「肉眼(A)、組織(B)」

ウスではヒトに比べメチル水銀の脳内分布濃度が有意に低いことに起因するものと推察される。ヒトと類似した中枢神経症状を発現する動物種としては、ネコとコモンマーモセットが知られている。なお、IARCの発がん性評価ではメチル水銀化合物はグループ2B(ヒトに対する発がん性が疑われる)に分類されている。

3-3. 鉛の毒性^{1,2)}

鉛には無機鉛と有機鉛があり、前者は蓄電池の電極、活字合金、放射線の遮蔽板などに用いられ、後者はガソリンのアンチノック剤として使用されてきたが、幼児・子供への影響を考慮して現在では有鉛から無鉛ガソリンに転換されている。鉛は通常食物中にも含まれるが、極めて微量であるため日常的に食物を介し摂取しても中毒症状を示すことはない。但し、鉛に汚染された食品あるいは鉛関連工場で働く労働者の職業曝露などにより通常以上の量が体内に摂取された場合には、中枢神経系、造血器系、腎臓などに障害を及ぼす。特に幼児では鉛の吸収率が成人よりも約5倍程度高く、加えて幼弱な神経細胞は感受性が高いことから、中枢神経系への影響が強く、脳水腫や大脳皮質の軟化などを特徴とする鉛脳症を引き起こし易いことが知られている。なお、IARCの発がん性分類では、鉛はグループ2B(ヒトに対する発がん性が疑われる)に、無機鉛化合物ではグループ2A(ヒトに対する発がん性がおそらくある)にそれぞれ分類されている。我が国では、これらの鉛の毒性を考慮して労働安全衛生法や大気汚染防止法などにより厳しく規制されているため、日常生活における鉛曝露リスクは徐々に低減されつつある。

4. おわりに

我が国における重金属による健康被害は、古くは19世紀後半の明治時代に栃木県の足尾銅山の採掘事業に伴う鉱毒ガスや鉱毒水の排出に起因する渡良瀬川周辺の環境汚染による公害事件に端を発し、次いで第二次世界大戦前後にかけて富山県の神通川下流域において鉱山の製錬廃水に起因するカドミウム中毒「イタイイタイ病」が、また、熊本県の水俣湾沿岸における化学工場からの廃水に起因するメチル水銀中毒「水俣病」がそれぞれ発生した。これらはいずれも鉱山あるいは化学工場の操業に伴う重金属(銅、カドミウム、水銀)の環境汚染で、地域住民に甚大な損害と健康被害を与える結果となった。我が国は戦後の敗戦復興過程において経済優先を掲げ著しい経済発展を遂げたが、その一方では環境汚染が進み、四大公害病(イタイイタイ病、熊本水俣病、新潟水俣病、四日市・川崎ぜんそく)が発生し多くの国民が苦しめられることとなった。この教訓から1980年以降我が国は経済優先から環境重視へと徐々に方向転換を図り、

現在においては各地で豊かな自然が戻りつつある。21世紀に入り世界の人口は現在75億で2050年までには100億に至る勢いである。地球温暖化に伴い各地で自然災害が増加する中で我々人類のなすべきことは、地球環境保全を最優先に掲げ、発展途上国を含め各国が協力し合って互いに生き延びる術を模索すべき時期に来ている。

引用文献

- 1) R.A. Goyer and T.W. Clarkson, Toxic effects of metals, "Casarett and Doull's Toxicology (6th Edition)", C.D. Klaassen ed., McGraw-Hill, New York, 2001, pp.811-868.
- 2) "Handbook on the Toxicology of Metals (3rd Edition)", G.F. Nordberg, B.A. Fowler, M. Nordberg and L.T. Friberg eds., ELSEVIER, Amsterdam, 2007.
- 3) "水俣病の教訓と日本の水銀対策", 環境省環境保健部環境安全課編, 2013.
- 4) K. Mitsumori, K. Maita, T. Saito, S. Tsuda and Y. Shirasu, Carcinogenicity of methylmercury chloride in ICR mice: preliminary note on renal carcinogenesis, *Cancer Lett.*, **12**(4), 305-310(1981).
- 5) K. Mitsumori, K. Takahashi, O. Matano, S. Goto and Y. Shirasu, Chronic toxicity of methylmercury chloride in rats: clinical study and chemical analysis, *Jpn. J. Vet. Sci.*, **45**(6), 747-757(1983).
- 6) K. Mitsumori, K. Maita and Y. Shirasu, Chronic toxicity of methylmercury chloride in rats: pathological study, *Jpn. J. Vet. Sci.*, **46**(4), 549-557(1984).
- 7) M. Hirano, K. Mitsumori, K. Maita and Y. Shirasu, Further carcinogenicity study on methylmercury chloride in ICR mice, *Jpn. J. Vet. Sci.*, **48**(1), 127-135(1986).
- 8) M. Hirano, H. Ueda, K. Mitsumori, K. Maita and Y. Shirasu, Hormonal influence on carcinogenicity of methylmercury in mice, *Jpn. J. Vet. Sci.*, **50**(4), 886-893(1988).
- 9) K. Mitsumori, M. Hirano, H. Ueda, K. Maita and Y. Shirasu, Chronic toxicity and carcinogenicity of methylmercury chloride in B6C3F1 mice, *Fundam. Appl. Toxicol.*, **14**(1), 179-190(1990).

PROFILE

原田 孝則

一般財団法人残留農薬研究所
理事長
農学博士



1972年財団法人残留農薬研究所入所、以来毒性部に所属し47年間にわたり実験動物を用いた農薬・医薬等の化学物質の毒性試験に携わってきた。その間、カナダオンタリオ州立獣医科大学(1976~1978年)で喫煙の毒性・発がん性について、1987~1989年に米国国立健康科学研究所(NIEHS)にて肝発がん過程における前がん病変について研究を進め、現在は一般財団法人残留農薬研究所の理事長として勤務。また、明治大学で兼任講師として「環境衛生学」と「環境安全学」の授業を2006~2017年の11年間に亘り担当し、2013~2016年の3年間に国際毒性病理学会連合(IFSTP)の会長を務めた。専門は「化学物質による肝発がん」で、国内外の学術雑誌(農薬学会、米国毒性病理学会、欧州毒性病理学会)の編集委員を務めるとともに、国際毒性病理用語・診断基準の統一化計画(INHAND)事業の推進委員会(GESC)委員も現在務めている。取得ライセンスは、獣医師、農学博士、認定トキシコロジスト(DJST)、認定獣医病理専門家(DJCVF)、認定毒性病理専門家(DJSTP)、国際毒性病理学専門家協会会員(FIATP)。