IPCS

UNEP//ILO//WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.50　Elemental Mercury and Inorganic Mercury Compounds:

Human HealthAspects

(2003)

水銀元素および無機水銀化合物：ヒトの健康への影響

世界保健機関　国際化学物質安全性計画

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2005

目次

序言
1. 要 約 ---- 5
2. 物質の特定および物理的・化学的性質 ---- 7
2.1 水銀元素 ---- 7
2.2 無機水銀化合物 ---- 8
3. 分析方法 ---- 9
3.1 生体試料 ---- 9
3.2 環境試料 ---- 10
4. ヒトの暴露源 ---- 11
5. 環境中の移動・分布・変換 ---- 11
5.1 環境中の移動および分布 ---- 12
5.2 環境中の変換 ---- 13
5.2.1 大 気 ---- 13
5.2.2 水 ---- 13
5.2.3 土壌と底質 ---- 14
6. 環境中の濃度とヒトの暴露量 ---- 14
6.1 環境中の濃度 ---- 14
6.1.1 大 気 ---- 14
6.1.2 水 ---- 15
6.2 ヒトの暴露量 ---- 15
6.2.1 水銀と無機水銀化合物 ---- 15
6.2.2 歯科のアマルガム治療における水銀元素 ---- 17
6.2.3 その他の無機水銀の利用 ---- 19
7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較 ---- 20
7.1 吸 収 ---- 20
7.1.1 水銀元素 ---- 20
7.1.2 無機水銀化合物 ---- 21
7.2 分 布 ---- 22
7.2.1 水銀元素 ---- 22
7.2.2 無機水銀化合物 ---- 23
7.3 代 謝 ---- 23
7.4 消失と排泄 ---- 24
7.5 暴露のバイオマーカー ---- 25
8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響 ---- 26

8.1 水銀元素 ---- 26
8.1.1 単回および短期暴露 ---- 27
8.1.2 準長期暴露 ---- 28
8.1.3 長期暴露と発がん性 ---- 28
8.1.4 遺伝毒性および関連エンドポイント ---- 28
8.1.5 生殖・発生毒性 ---- 28
8.1.6 免疫系および神経系への影響 ---- 29
8.2 無機水銀化合物 ---- 29
8.2.1 単回暴露 ---- 29
8.2.2 短期および中期暴露 ---- 30
8.2.3 長期暴露と発がん性 ---- 32
8.2.4 遺伝毒性および関連エンドポイント ---- 33
8.2.4.1 *in vitro* 試験 ---- 33
8.2.4.2 *in vivo* 試験 ---- 34
8.2.5 生殖毒性 ---- 34
8.2. 6 免疫系および神経系への影響 ---- 35
9. ヒトへの影響 ---- 36
9.1 急性中毒における他覚的所見と自覚症状 ---- 36
9.2 神経毒性 ---- 37
9.2.1 職業性暴露 ---- 38
9.2.2 歯科アマルガムによる暴露 ---- 41
9.3 呼吸器への影響 ---- 42
9.4 心血管への影響 ---- 43
9.5 消化管への影響 ---- 44
9.6 肝臓への影響 ---- 45
9.7 腎臓への影響 ---- 45
9.8 刺激と感作 ---- 46
9.9 生殖への影響 ---- 47
9.10 遺伝毒性 ---- 48
9.11 が ん ---- 48
9.12 その他の影響 ---- 48
10. 影響評価 ---- 49
10.1 危険有害性の特定と用量反応の評価 ---- 49
10.1.1 水銀元素 ---- 49
10.1.2 無機水銀化合物 ---- 50
10.2 水銀元素および無機水銀化合物の耐容濃度・耐容摂取量の設定基準---- 51

10.3　リスクの総合判定例 ----- 51
10.4　健康リスクの評価における不確実性 ----- 51
10.4.1 水銀元素 ----- 51
10.4.2 無機水銀化合物 ----- 52
11. 国際機関によるこれまでの評価 ----- 53

参考文献 ----- 54

添付資料 1　原資料 ----- 84
添付資料 2　CICAD ピアレビュー ----- 86
添付資料 3　CICAD 最終検討委員会 ----- 87

国際化学物質安全性カード
水銀(ICSC0056) ----- 90
酢酸水銀(II) (ICSC0978) ----- 91
塩化水銀(II) (ICSC0979) ----- 92
硝酸水銀(II) (ICSC0980) ----- 93
酸化水銀(II) (ICSC0981) ----- 94
硫酸水銀(II) (ICSC0982) ----- 95
塩化水銀(I) (ICSC0984) ----- 96

国際化学物質簡潔評価文書(Concise International Chemical Assessment Document)

No.50　水銀元素および無機水銀化合物：ヒトの健康への影響
(Elemental Mercury and Inorganic Mercury Compounds:Human Health Aspects)

序言

http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html　を参照

1. 要約

本 CICAD が基づいている原資料は、米国保健社会福祉省の米国有害物質･疾病登録局(Agency for Toxic Substances and Disease Registry)(ATSDR, 1999)により出版された水銀の毒性プロファイル(更新版)*Toxicological profile for mercury (update)*である。1999 年 1 月の時点で確認されたデータがその原資料で検討されている。本 CICAD の作成で検討されているのは、1999 年 11 月の時点で確認されたデータである。原資料の作成あるいはピアレビューに関する情報を添付資料 1 に、本 CICAD のピアレビューについての情報を添付資料 2 に記す。本 CICAD は 2000 年 6 月 26～29 日にフィンランドのヘルシンキで開催された最終検討委員会で検討され、2002 年 9 月 27 日に最終検討委員会の委員の郵便投票により国際評価として承認された。最終検討委員会の会議参加者を添付資料 3 に示す。IPCS が作成した水銀元素および 6 種の無機水銀化合物の国際化学物質安全性カードも本 CICAD に転載する。

水銀は環境中で天然に存在する金属元素である。水銀および水銀化合物には液状とガス状で発生する水銀元素、塩化水銀(I)・塩化水銀(II)・酢酸水銀(II)・硫化水銀などの無機水銀化合物、および有機水銀化合物のおもに 3 つのカテゴリーがある。有機水銀化合物は本文書では取り上げていない。

水銀元素は自然のプロセスにより蒸気として大気中に放出される水銀の主要形態である。

一般集団および職場での水銀元素に対する暴露は、おもに水銀の蒸気/フュームの吸入による。現在の大気中水銀の平均濃度は、産業革命前の推定濃度のおよそ 3～6 倍である。

歯科用のアマルガムは水銀元素に対する潜在的に大きな暴露源となっており、アマルガム修復個所からの 1 日推定摂取量は 1～27μg/日で、歯をアマルガムで治療した人の大部分は、1 日あたり 5μg 未満の水銀に暴露される。塩化水銀(II)、酸化水銀(II)、酢酸水銀(I)、

および塩化水銀(I)は、それらの防腐性、殺菌性、抗真菌性、利尿性、あるいは瀉下性のために使用されている。一般集団で十分な裏づけもなく水銀元素を使用する例が、少数民族や民間の療法にみられる。家や自動車の周りに水銀元素を撒き散らすこともその 1 例である。そのような暴露の程度を確認するための信頼できるデータは入手できない。

有機および無機水銀化合物を個別に評価する分析法があるが、環境試料や生物標本中の水銀濃度に関し入手可能な情報のほとんどが、総水銀を対象にしたものである。

腸からの吸収は水銀の種々の形態間で大きく異なり、水銀元素はもっとも吸収されにくく(＜0.01%)、無機水銀化合物は約 10%しか吸収されない。水銀元素の場合、おもな暴露経路は吸入によるもので、吸入した水銀の 80%が残留する。無機水銀化合物は毒性学的に問題となる量が経皮吸収されることもある。

水銀元素は脂溶性であり、血液–脳関門などの生体膜を容易に通過する。水銀化合物のほかの形態への代謝は体の組織内で起こる。水銀元素は体内で過酸化水素–カタラーゼ経路によって、二価の無機水銀に酸化される。水銀元素または無機水銀化合物への暴露後のおもな排泄経路は尿を介するものである。尿や血液中の濃度の測定が、無機水銀に対する暴露の生物学的モニタリングにおいて広く用いられる。毛髪の水銀濃度は、水銀元素または無機水銀化合物への暴露を確実に反映してはいない。

ヒトの神経および行動障害が、水銀元素蒸気の吸入、無機水銀含有医薬品(歯茎用痛み止めパウダー、軟膏、下剤)の摂取または皮膚塗布、および汚染食品の摂取後にみられる。報告される広範囲の症状は、暴露する水銀化合物の如何を問わず質的に類似している。特異的な神経毒性症状には、振戦、情動不安定、不眠症、物忘れ、神経筋肉機能変化、頭痛、多発神経障害、および認知･運動機能試験における成績不良がある。暴露源から該当者を遠ざけると、大部分の神経学的機能障害の改善がみられるが、回復不能な変化もある。過剰濃度の金属水銀蒸気や無機水銀化合物に暴露された小児で、肢端疼痛症と光恐怖症が報告されている。多くの作用と同様に、水銀の神経毒性作用に対するヒトの感受性には大きなバラツキがある。

少量の無機水銀化合物に対する長期経口暴露のおもな影響は腎障害である。無機水銀は、ヒトおよび感受性を有する系の実験用げっ歯類における免疫学的作用とも関係があり、抗体媒介性腎炎症状が様々な暴露シナリオにより立証されている。しかしながら、職業環境調査のデータに矛盾があるために、無機水銀の免疫毒性の可能性について確定的な解釈はできない。

塩化水銀(II)は、雄ラットである程度の発がん性を示すことが明らかにされているが、雌ラットおよびマウスの場合のデータは疑わしいか、または陰性であった。水銀元素あるいは無機水銀化合物に対するヒトの暴露ががんを引き起こすことについて信頼できる証拠はない。

無機水銀化合物が *in vitro* で DNA と相互作用して DNA を損傷することの説得力のある証拠がある。無機水銀化合物が体細胞で染色体異常を誘発する可能性が *in vitro* 試験データにより示されており、*in vivo* 試験における陽性結果も幾つか報告されている。しかし、これらの試験の結果を総合すると、金属水銀が変異原であるとは考えられない。

無機水銀化合物の非経口投与は、十分な高用量ではげっ歯類で胎児毒性および催奇形性を示す。暴露パターンがヒトの暴露パターンに似ている試験での動物データ、および限られたヒトのデータによれば、水銀元素あるいは無機水銀化合物は、母体に毒性を与えない用量では発生毒性物質でないことが示唆される。

20μg/m^3 以上の濃度で数年間職業的に水銀元素に暴露されていた人たちに、中枢神経毒性の軽度の発症前徴候が認められる点でいくつかの調査が一致している。これを連続暴露に外挿し、総不確実係数の 30(個体間変動に 10、僅かな影響がある最小毒性量(LOAEL)から無毒性量(NOAEL)への外挿に 3)を適用すると、耐容濃度として 0.2μg/m^3 が得られる。26 週間の塩化水銀(II)への経口暴露試験において、腎毒性の重要影響に対する NOAEL として 0.23mg/kg 体重が確認された。これを連続投与に補正し、不確実係数 100(種間外挿に 10 および個体間変動に 10)を適用すると、耐容摂取量の 2μg/kg 体重/日が得られる。リスクアセスメントの出発点として 2 年間の試験における LOAEL の 1.9mg/kg 体重を使用すると、類似した耐容摂取量が得られる。

2. 物質の特定および物理的・化学的性質

物理的・化学的性質は水銀の形態により異なる。以下に述べるもの以外は本文書に添付した国際化学物質安全性カード(IPCS, 2000a－g)の、水銀(ICSC0056)、酢酸水銀(II)(ICSC0978)、塩化水銀(II)(ICSC0979)、塩化水銀(I)(ICSC0984)、硝酸水銀(II)(ICSC0980)、酸化水銀(II)(ICSC0981)、硫酸水銀(II)(ICSC0982)を参照。

2.1 水銀元素

水銀元素(Hg^0)(CAS No. 7439–97–6)は、colloidal mercury、liquid silver、quicksilver、

hydrargyrum などとしても知られており、相対分子量 200.59、融点－38.87℃、沸点 356.72℃、密度 13.534g/cm^3(25℃)である。

水銀の中でもっとも揮発性の高い形態である。25℃での蒸気圧は 0.3Pa で、室温で蒸気相に転換する。水には比較的溶けにくい(25℃で 56μg/L)。脂質および硝酸には溶け、ペンタンにも溶ける(2.7mg/L)が塩酸には溶けず、沸騰すると硫酸にも溶ける。

2.2 無機水銀化合物

無機水銀は二価および一価のカチオンの塩として存在する。存在する多くの無機水銀化合物のうち、毒性試験で広く使用され、一般に利用されているものを以下に短く記述する。

塩化水銀(II)(mercuric chloride $HgCl_2$; CAS No. 7487–94–7)は、mercury bichloride、mercury chloride、mercury dichloride、mercury perchloride、dichloromercury、corrosive sublimate(昇汞)、corrosive mercury chloride などとしても知られている。相対分子量 271.52、融点 277℃、沸点 302℃である。白色結晶、粒状または粉末状、あるいは斜方晶、結晶性固体として存在する。136.2℃での蒸気圧は 0.1kPa、水溶性は 28.6g/L だが沸騰している水では 476g/L と上昇する。アルコールに対しては 263g/L である。

塩化水銀(I)(mercurous chloride Hg_2Cl_2;CAS No. 10112–91–1)は calomel(甘汞)、mild mercury chloride、mercury monochloride、mercury protochloride、mercury subchloride、calogreen、cyclosan、mercury chloride などとしても知られており、相対分子量 472.09、沸点 384℃で、400～500℃では融解せずに昇華する。白色重粉末、斜方晶、あるいは結晶性粉末として存在する。溶解度は 25℃で 2 mg/L で、アルコールやエーテルには溶けない。

硫化水銀(II)(mercuric sulfide HgS; CAS No. 1344–48–5)は相対分子量 232.68 で、非晶質重粉末、黒色立方晶(硫化水銀(II)、黒色)または粉末、塊、あるいは六方晶(硫化水銀(II)、赤色)として存在する。386℃では赤色から黒色に変化する。黒色硫化水銀(II)は 446℃、赤色硫化水銀(II)は 583℃で昇華する。黒色硫化水銀(II)は水、アルコール、および希釈した無機酸には溶けない。赤色硫化水銀(II)は水に溶けないが、王水(硫黄の分離を伴う)および温かいヨウ化水素酸(硫化水素の発生を伴う)には溶解する。黒色硫化水銀(II)は etiops mineral、赤色硫化水銀は vermilion、Chinese red、Pigment Red 106、C.I.77766、quicksilver vermilion、Chinese vermilion、artificial cinnabar、red mercury sulfuret などとしても知られている。

酢酸水銀(II)(mercuric acetate $HgC_4H_6O_4$;CAS No. 1600–27–7)は、相対分子量 318.70

で白色の結晶または結晶性粉末として存在する。水溶性(10℃で 250g/L、100℃で 1000g/L)で、アルコールや酢酸にも溶ける。acetic acid、mercury (2+) salt、bis(acetyloxy)mercury、diacetoxymercury、mercury diacetate、mercuriacetate、mercury (II) acetate、mercury (2+) acetate、mercury acetate などとしても知られている。

3. 分析方法

空気、水、土壌、生体試料(血液、尿、組織、毛髪、母乳、呼気)における水銀の濃度は、さまざまな分析方法により正確に測定できる。ほとんどの方法は、湿式燃焼法とそれに続く還元法に基づいた総水銀(無機＋有機水銀化合物)法であるが、無機および有機水銀化合物を別々に定量化する方法もある。水銀元素への還元に先立ち試料の温浸を必要とする方法もある。水銀は比較的揮発性であるので、標本の調製時および分析時の損失を避けるべく慎重を期さねばならない。実験器具は、水銀およびその化合物の痕跡量の分析に使用する以前に徹底的に洗浄および酸洗浄し、環境中に自然に存在する水銀による汚染の可能性を排除すべく注意を払う必要がある。水銀は他の金属(例、銀、亜鉛、錫)と容易に合金を形成するため、これが分析中の水銀損失の一因となりうる。

3.1 生体試料

ヒトおよび他の哺乳類における水銀濃度は血液、尿、体組織、毛髪、母乳、および臍帯血中にて測定される。ほとんどの方法は、原子吸光分析(AAS)、原子蛍光分析(AFS)、および中性子放射化分析(NAA)を用いるが、質量分析(MS)、分光測光、陽極溶出法(ASV)なども用いられており、もっとも一般的な方法は冷蒸気(CV)AAS である(ATSDR, 1999)。CVAAS を用い、μg/L、あるいは μg/㎏以下の濃度の水銀が、試料の直接的還元または温浸後の還元により、高い信頼度で(回収率>76%)検出できる。電熱 AAS も感度が高く、極めて正確である(ATSDR, 1999)。ガスクロマトグラフィー(GC)やマイクロ波誘導プラズマ原子発光分析もまた μg/L、あるいは μg/㎏未満レベルの高感度と正確性を有する(Bulska et al., 1992)。試料を密閉容器に入れ電子レンジで温浸すると、AFS を用いても 90%を超える回収率と精度を得ることができる(Vermeir et al., 1991a,b)。同じく標本の温浸を必要とする同位体希釈スパーク光源 MS および ASV も、極めて精密で正確(回収率>90%)である。誘導結合プラズマ–原子発光分析(ICP–AES)および ICP–MS もまた、血液および尿中の総水銀を μg/L 以下まで正確に(回収率>90%)検出するのに用いられるが、精度は低い。血中水銀分析では、有機および無機の水銀を分離する方法がある(ATSDR, 1999)。尿中水銀濃度分析では、尿排出量や尿濃度のばらつきを調整するため、クレアチニン 1g あたりの尿中水銀を μg 単位で表す方法が実用的である。

3.2 環境試料

生体試料に関しては、空気、水、土壌、底質、医薬品、および魚などの食品の水銀濃度の測定に、数々の分析法を用いることができる。混合試料の場合、マトリックスを分解し、水銀を元素状態まで還元する必要がある。

大気中の蒸気状および浮遊粒子状の水銀のモニターには、CVAAS および CVAFS が高感度(低～中程度の ng/m^3 レベルの検出)、正確、精密な方法とされている(ATSDR, 1999)。AFS は、とくに m^3 あたりの低いレベルの ng に対する感度および高度の正確さと精度ゆえに、広く受け入れられつつある(Horvat, 1996)。AFS、AAS、および GC の組み合わせは、異なる有機および無機水銀の分類に効果的であるとされている(Bloom & Fitzgerald, 1988)。

水中の水銀は、数々の分析方法により検出および定量化される。CVAAS、ASV、ICP–MS、ICP–AES、マイクロ波誘導プラズマ AES、NAA、GC/AFS、紫外線検出器付高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、電子捕獲検出器付 HPLC、分光光度法など、これらすべてが飲料水、表層水、地下水、雪、海水、および排水中の水銀の定量化に用いられ、好成績を挙げている(ATSDR, 1999)。CVAAS は水銀に対して感度が高く(ng/L 以下)非常に確実であるため、米国環境保護庁(US EPA, 1994a,b)および公認分析科学者協会(AOAC, 1984)でよく使用される方法である。水試料は概して温浸を必要としないが、水銀は通常実際の分析に先立ち元素状態にまで還元され、濃縮される。他の媒体からの試料に関しては、水銀の存在による着色錯体の形成に基づいた比色分析法(Cherian & Gupta, 1990)が、中程度の ng/L の濃度で水銀を検出するための速くて簡単な方法として現場用スクリーニングに用いられることもあるが、温浸法を用いないと有機的に結合した水銀の完全な定量は不可能と考えられる。

CVAAS は、マトリックスの消化前処理および水銀元素への還元以外は試料の調製をほとんど必要としない高感度で確実な方法であり、底質、土壌、および汚泥中の水銀の定量化ではもっとも一般的な方法である(ATSDR, 1999)。マイクロ波消化に続くフローインジェクション分析式 CVAFS は、中程度の ng/kg の範囲で非常に精密かつ高感度であることが示されている(Morales-Rubio et al., 1995)。CVAAS および直流 ASV(Lexa & Stulik, 1989)は、土壌や底質中の有機水銀および総水銀濃度の測定にそれぞれ用いられ、好成績を挙げている。現場用スクリーニングには、低い mg/kg のレベルで土壌汚染物質をモニターするため、ポータブルの現場用蛍光 X 線が用いられている(Grupp et al., 1989)。

一貫した高感度と確実性を持つ CVAAS は、魚、貝などの食品および医薬品中の水銀の定量化にもっともよく用いられる方法である。その他の方法で好成績を挙げているものには、

魚やぶどう酒などの食品中水銀用のフレームレス AAS がある(ATSDR, 1999)。

4. ヒトの暴露源

水銀は地殻に天然に存在する元素(約 80μg/kg)である。地質時代を通して、火山活動、火事、河川･湖・小川の移動、海洋の湧昇、生体内作用などの自然の過程によって環境中に分布してきた。人類の出現以来、とくに 18 世紀後半から 19 世紀にかけての産業革命以降、人為的発生源が水銀とその化合物の環境中分布の要因となってきた。

岩石圏のほかの構成要素に関しては、地球規模の自然界の循環が水、空気、土壌、および底質中の元素の存在の常に主因である。この過程には、岩石圏および水圏から大気圏への水銀ガスの放出も含まれ、水銀は大気中を運ばれ地面、表層水、および土壌に沈積する。環境への水銀のおもな人為的発生源には、採鉱作業、産業過程、化石燃料の燃焼(とくに石炭)、セメント生産、自治体あるいは化学や医療の廃棄物の焼却などがある。人為的水銀発生拠点、環境媒体からの再蒸発、土壌および底質粒子への収着、食物網への生物蓄積などが、更なる分布とその結果としてのヒトへの暴露の要因である。金粒子を合金として捕捉するための水銀元素の使用もまた、水銀および水銀化合物の環境負荷の一因となっている(Brito & Guimaraes, 1999; Grandjean et al., 1999)。一般住民の水銀へのおもな暴露源は、歯のアマルガム充填である(Skare, 1995; Health Canada, 1997)。

5. 環境中の移動･分布･変換

水銀は空気、水、ならびに食物連鎖を経て生命体により運ばれる。土壌および水から放出された水銀蒸気は空気中に入り、輸送され、地表に再分布される。大陸棚沿いの湧昇が無機物を水面にもたらし、そこで水銀は、蒸気として大気中に入る、海底に沈殿する、植物性プランクトンに吸収される、動物性プランクトンなどの微生物や魚により摂取されるなどの可能性がある。地質時代を通して火山活動が水銀を地殻下から地表にもたらしており、そこで蒸気として大気中に入るか土壌や水中に再分布する。

水銀元素は環境中で塩素や硫黄などの元素と結合し、無機化合物を形成する可能性がある。非生物的環境で認められる水銀のもっとも一般的な形態は、金属(元素)水銀、硫化水銀(II)、塩化水銀(II)および塩化水銀(I)の塩である。

メチル水銀は生物蓄積をするので、水生微生物による無機水銀のメチル水銀への生体内

変換は非常に重要である。

5.1　環境中の移動および分布

大気中の水銀の 90%以上は水銀元素蒸気である。1991 年に Glass らは、水銀がちょうど 72 時間で 2500km もの距離を移動することがあると報告した。水銀が降雨などの気象条件により空気中や水中に再分布する以前の、大気中推定滞留時間は 6 日(Andren & Nriagu, 1979)から 6 年間(US EPA, 1984)の幅がある。湿性沈着が大気からの水銀消失の主因(約 66%に当る)と考えられている(Fitzgerald et al., 1991; Lindqvist, 1991a,b)が、夏季には乾性沈着が大気からの総沈着量の 70%を占める(Lindberg et al., 1991)。産業による水銀沈着拠点がない遠隔地域では、降雨による直接の沈着や酸性雨または酸性雪による岩盤からの漏出が、湖水中の水銀の発生源と考えられている(Hurley et al., 1991; Swain et al., 1992)。水銀蒸気は土壌や水の表面と結合することにより、大気から直接消失する場合もある(US EPA, 1984)。

地下水中の水銀は大部分が大気に由来するものである。水中に溶解しているガス状水銀のうち、水銀元素は 97%を超える(Vandal et al., 1991)。しかし、水銀元素は水中でそのままの状態を長期間維持することはなく、結合して何らかの化合物を形成するか、あるいはかなり急速に大気中に戻り環境中に再分布する。

土壌中や水中では、無機化合物として一価または二価の形態で存在する可能性がある。環境中で存在する水銀の価数(Hg^0、Hg^+、Hg^{2+})は、特定の媒体の pH や酸化還元電位およびリガンドの強さなど、多数の要因に左右される。土壌の pH が 4 を超えても水銀はフミン質およびセスキ酸化物と強力に結合する(Blume & Brummer, 1991)が、土壌への収着量は pH や塩素イオン濃度の上昇に伴い減少する(Schuster, 1991)。土壌からの気化は土壌の pH の低下と関係があり、気化時の pH は 3 未満を示す(Warren & Dudas, 1992)。

沈殿物にみられる Hg^{2+}の大部分は粒子状物質と結合している(Meili et al., 1991)が、ひとたび沈積すると環境中の移動および表層水や土壌への分配は、その水銀化合物に左右される。

一方、土壌や底質中の無機水銀は土壌粒子に吸着され、生体による消費がなければ結合したままの可能性が高い。水生微生物による元素または無機水銀の摂取により、この無機の形態がメチル水銀に生物変換を遂げ、食物網で水と食物の両方から水生・海洋動物に生物濃縮すると考えられる。水生種における生物蓄積は pH(Ponce & Bloom, 1991)および溶存酸素量(Wren, 1992)に依存する。

土への水銀の収着は特定の土壌または底質中の有機成分に左右され(Blume & Brummer, 1991)、水銀は泥炭表層部にしっかり結合すると報告されている(Lodenius & Autio, 1989)。水中では無機水銀およびメチル水銀の両方とも有機微粒子に硬く結合し、結合した形態のままで他の水域や土壌に分布すると考えられる。水銀は、水銀元素への化学的あるいは生物学的還元、または微生物によるジメチル水銀への変換により、収着された土壌や底質から移動する(Andersson, 1979; Callahan et al., 1979; US EPA, 1984)。水銀元素は大気圧で乾燥した土壌の上部 3～4cm を移動できると報告されている(Eichholz et al., 1988)。

さまざまな種類のきのこが高濃度の水銀を含有するという報告がある(Bressa et al., 1988; Kalac et al., 1991)。水銀の生物蓄積の程度は種によって異なるようであり(Kalac et al., 1991)、食用きのこのヒラタケ(*Pleurotus ostreatus*)は土壌中の濃度の最高 140 倍まで生物蓄積することが分かっている(Bressa et al., 1988)。土壌中の水銀はエンドウの芽には入らないとされているが、実際生育する土壌に匹敵する濃度まで根には蓄積する(Lindqvist, 1991a,b)。オーシュウツリミミズ属(*Lumbricus*)のミミズは、生息地および研究室の両状況下で、土壌中の水銀濃度と暴露期間に応じた量の水銀を生物蓄積することが判明した(Cocking et al., 1994)。

5.2 環境中の変換

5.2.1 大気

空気中における水銀のおもな形態である水銀元素蒸気の大気中での酸化や還元は、溶存オゾン、過酸化水素、次亜塩素酸塩、あるいは有機過酸化物の存在下で起こる。雨水中では、水銀はオゾンにより Hg^{2+}などの形態へと酸化される。水銀蒸気は大気中で 2 年間も滞留する一方、雲の中でオゾンが存在するとわずか数時間で急速な酸化反応が起こる。比較すると、大気中のエーロゾル相の粒子に結合する硫化水銀(II)のような無機の水銀には、非常に安定しているものもある。無機水銀化合物には、水酸化水銀(II)[mercuric hydroxide, $Hg(OH)_2$]のように日光によって一価の水銀へと急速に還元されるものもある(Munthe & McElroy, 1992)。

5.2.2 水

水環境における水銀のおもな変換過程は、硫黄還元性の嫌気性細菌を主とするさまざまな微生物による、有機水銀化合物への生物学的変換である(Gilmour & Henry, 1991; Regnell & Tunlid, 1991)。

メチル水銀の形成は、底質中のpHが低く水銀濃度が高いと促進される(Gilmour & Henry, 1991)。ある種の酵母菌(例、*Candida albicans*、*Saccharomyces cerevisiae*)もまた、低いpHで水銀をメチル化することができ、水銀イオンを水銀元素に還元することもできる。酸性雨や産業流出液によって酸性化した湖では水銀のメチル化がよく起こるが、このような状況もまた豊富な魚類を減少させ、食物連鎖における水銀の生物濃縮を引き起こす。嫌気性の状態(Regnell & Tunlid, 1991)および溶存有機炭素濃度の上昇(Gilmour & Henry, 1991)は、両方とも水銀のメチル化を実質上上昇させる傾向がある。

水中では有機水銀の光分解も起こることが報告されており(Callahan et al., 1979)、とくに水溶性のフミン質が存在すると、無機水銀から水銀元素への非生物的還元も起こるという報告もある(Allard & Arsenie, 1991)。

5.2.3　土壌と底質

水中でみられるさまざまな形態の水銀の変換過程は、土壌および底質中でも同様に起こる。有機水銀化合物の形成および分解は、水中と同じ微生物や非生物による処理に依存しているようであり(Andersson, 1979)、水銀のメチル化は塩素イオン濃度の上昇に伴い低下する(Olson et al., 1991)が、塩素イオンの存在は底質からの水銀の放出率を上昇させることも示唆されている(Wang et al., 1991)。土壌中では、水銀元素と塩素イオンおよび水酸化イオンによるさまざまな水銀化合物の形成は、pH、塩容量、および土壌組成に左右される。

6.　環境中の濃度とヒトの暴露量

6.1　環境中の濃度

6.1.1　大気

米国における大気中水銀濃度は10～20ng/m^{3}の範囲で、工業地域のほうが高いという報告がある(US EPA, 1980)。スウェーデンでは水銀元素の大気中濃度は低く、2～6ng/m^{3}である(Brosset & Lord, 1991)。水銀鉱、精錬所、水銀を含む殺菌剤で処置した農場などの近隣の大気中では、かなり高い濃度(10～15μg/m^3)が検出された。

おもに人為的発生が原因で、現在の大気中平均水銀濃度は産業革命前の大気中推定値の3～6倍にもなり(Mason et al., 1995)、北米大陸への水銀堆積量は、過去140年間で3.7倍(毎年約2%の増加)にも増加した(Swain et al., 1992)。

6.1.2　水

米国ウィスコンシンの遠隔地の地下水を表層部近くで測定したところ、総水銀濃度 2～4ng/L で(Krabbenhoft & Babiarz, 1992)、カリフォルニアの湖と川の場合は 0.5～104ng/L(Gill & Bruland, 1990）であった。1994 年に Storm がカリフォルニア州の地下水から採取した飲料水の試料 6856 件を分析したところ、225 件の陽性試料のうち 27 件が 2μg/L を上回っていた(225 件の陽性試料の平均水銀濃度は 6.5μg/L、範囲 0.21～300μg/L)。汚染されていない海洋水は 2ng/L 未満と推定され、溶存水銀濃度が最大 90ng/L と測定されたニューヨーク湾の工業地区近くの沿岸地域(Fowler, 1990)と際立って対照的であった。英国における飲料水のモニタリングによれば、1μg/L を超えたものは極めてまれであった。

6.2　ヒトの暴露量

さまざまな経路によるヒトの無機水銀 1 日平均摂取量を表 1 に要約する。

6.2.1　水銀元素と無機水銀化合物

無機水銀への非職業性暴露には多数の経路が考えられる。これらは(1)体組織に水銀(おもにメチル水銀だが、時に無機水銀)を蓄積した魚や、食物連鎖の頂点近くの獲物(例、大型の魚や哺乳類)を摂食する、(2)汚染した表土で遊ぶ、(3)壊れた電気スイッチ、体温計、気圧計、血圧計などの液体水銀をいじる、(4)液体水銀や壊れた水銀使用装置を家に持ち込むと、室内空気に水銀蒸気の蓄積も考えられる、などである。通常、大気や飲料水による暴露は少ない。

生物学的に重大な量の水銀元素へのヒトの暴露が起きるのは、作業環境が多い。水銀元素を用いるクロールアルカリ、電球、体温計、などの製造工業の作業員は、一般住民よりはるかに高濃度の暴露をうける。水銀への職業性暴露は、概して作業員による水銀元素蒸気の吸入により起こる。汚染した空気への接触で経皮吸収も起こると考えられるが、吸収量は吸入量の 3%未満と少ない。ペルー、ブラジル、フィリピン、および産業化の進んでいない国々などの金鉱採掘作業では、鉱夫とその家族の両方が等しく暴露される。水銀が金の合金に使用される場合、金を遊離させるため水銀は加熱されて融解し、大気中の水銀濃度を上昇させる。金生産物の安全確保のため、この過熱および分離のプロセスを家庭で行う地域もある。児童による遊びや娯楽目的での使用もまた、水銀元素への別の暴露経路になる。学校の科学実験室で入手できる水銀や、産業使用の残余分をしばしば児童が入手し不用意に扱う。これが靴や着衣に付着して元の場所から容易に持ち出され、家庭、車、あるいは公共の建物や交通拠点などに汚染が広まって公衆衛生上の問題を引き起こす。米国有

表 1　無機水銀の平均 1 日摂取(蓄積)量

	摂取(蓄積)量(μg)[a]		
媒体	水銀蒸気	無機水銀化合物	備考
大気	0.04～0.2(0.03～0.16)[b]	0[c]	IPCS、1991
食物：魚	0	0.6[d](0.06)	IPCS、1991
食物：魚以外	0	3.6(0.36)	IPCS、1991
飲用水	0	0.05(0.005)	IPCS、1991
歯科アマルガム	1.2～27(1～21.6)	0	ATSDR、1999
総量	1.2～27(1～22)	4.3(0.43)	

a　カッコ内の数字は薬物動態パラメーターから推定した蓄積量である。すなわち、吸入した蒸気の 80%および無機水銀の 10%が蓄積される。

b　大気濃度 2～10ng/m^3、1 日呼吸量 20m^3 と推定

c　比較のためには、水銀蒸気以外の種類の大気中水銀濃度はごくわずかと想定する。

d　食用魚の組織中総水銀量の 20%は無機水銀化合物であると推定される。魚の摂取量は個人間でかなりのばらつきがあることに留意する必要がある。魚が主要蛋白源の地域では、この無機水銀摂取量が一桁以上も上回ることがある。

害物質･疾病登録局の報告によると、近年このような例が Emergency Response Section of the Division of Toxicology に報告されるケースが増加しており(ATSDR, 1999; Nickle, 1999)、児童が金属水銀を使って遊んだ結果、残存する室内水銀の測定値が最高 2mg/m^3 を示し、それによる暴露で医療介入が必要になったと報告されている。

水銀元素は胎盤関門を容易に通過することができる(§7 参照)。したがって発育中の胎児は胎盤を通して妊婦の体内の水銀に暴露される可能性がある。また、乳児は母乳中の水銀にも暴露される。無機水銀、および程度は低いが水銀元素が母乳中に移動するのである(Pitkin et al., 1976; Grandjean et al., 1995a, b)。WHO(IPCS, 1990, 1991)はさまざまな国の現存するデータを検討し、母乳中の平均濃度を 8μg/L と報告したが、この数値は全ての暴露による総水銀量に基づいており、魚などの海洋動物からのメチル水銀の摂取による水銀量も含まれている。無機水銀のみに関する母乳中のバックグラウンドレベルは報告され

ていない。

食物源としての魚類、水生哺乳動物、水鳥などが主要な水銀源となっている集団もある。水生哺乳動物では、肉食動物の組織中水銀濃度は食物連鎖を上るに従い上昇する。1996 年に Weihe らは、フェロー諸島で捕獲されるゴンドウクジラ(*Globicephala melaena*)には、平均濃度 3.3mg/kg の水銀が含まれ、約半分は無機水銀であると報告している。1987 年に May らは魚の中の水銀の大半はメチル化したものだと報告しているが、その後は、魚中の総水銀量の約 20%が無機水銀であると推定されている(IPCS, 1990)。陸生哺乳動物の中で、魚や他の哺乳動物を摂食するものは、草食動物より水銀の体内蓄積量が多い。蓄積量がもっとも多い部位は肝と腎で、筋、脳の順に減少する。

6.2.2　歯科のアマルガム治療における水銀元素

歯科診療では、一世紀半以上にわたり銀や水銀アマルガムが歯の充填材として好んで使われてきた。このようなアマルガムの約 50%は水銀元素である。ヒトの研究や動物実験から、アマルガム充填材で治療を受けたヒトの体内水銀蓄積量の多くは、その充填材によるものと報告されている(IPCS, 1991; US DHHS, 1993; Weiner & Nylander, 1995; Health Canada, 1997)。さまざまな歯科処置に関する水銀放出レベルが Eley により 1997 年に報告されている。

アマルガム充填材から遊離する水銀は、水銀元素蒸気、金属イオン、あるいは微粒子など、いくつかの形態をとる(IPCS, 1991)。水銀蒸気には、呼出されるもの、肺に吸入されて血液に吸収されるもの、蒸気のまま唾液中に留まりアマルガム粒子と共に飲み込まれるもの、酸化されてイオンになり口から吐き出されるか飲み込まれるもの、などがある。飲み込まれたもので消化管から吸収されるのは、ほんの一部と考えられる。

Barregard らが 1995 年にアマルガム充填材と水銀摂取との関係を調査したところ、歯科用アマルガムからの水銀摂取量は少ないことが判明した。しかし、主としてガムをかむ習慣や、睡眠中に多く起こり、リズミカルにまたは発作的に歯をこすり合わせる歯ぎしりによって、かなりの個人差がみられる。

1997 年に Bjorkman らは、アマルガム充填材を取り除いた後の唾液中の水銀濃度を、10 人の被験者で調査した。アマルガム除去後の 2 週間で、唾液中の水銀濃度が急激に低下した(半減期 1.8 日)。環境毒性部門を訪れた 108 人の患者(全員アマルガム充填材使用)の唾液中水銀濃度の平均値は、ガムを噛む前が 11μg/L(範囲<1～19μg/L)、噛んだ後が 38μg/L(6~500μg/L)であった。患者 108 人のうち 6 人は、唾液中水銀濃度が 100μg/L を超

えていた。しかし、アマルガム除去に伴い消化管が取り込む水銀量は減少したようである。

ガムを噛んだり歯ぎしりするヒトのほうが高いレベルの水銀に暴露される可能性がある(Barregard et al., 1995; Enestrom & Hultman, 1995)。Richardson(1995)は、噛む、食べる、歯を磨くなどの行為による刺激で、水銀濃度が一過性に 5.3 倍に上昇すると報告した。Sallsten ら(1996)は、コントロールに比較し常にニコチンガムを噛んでいる 18 人(27 ヵ月間 1 日平均 10 個)の被験者では、血漿および尿中水銀濃度が 5 倍を超えている(それぞれ 27 および 6.5nmol/mmol クレアチニン、4.9 および 1.2nmol/mmol クレアチニン)と報告している。アマルガム充填材による歯の修復に伴い高濃度短期暴露も報告された(Taskinen et al., 1989)。

1995 年に Berdouses らはブラッシングと噛む動作を制御できる人工の口を用いて、歯科用アマルガムからの水銀の遊離を調べたところ、最初の非定常状態では水銀の遊離量がアマルガムの使用年数とタイプの両方の影響を受けたが、定常状態での遊離量はわずか 0.03μg/日であった。

歯科用アマルガム充填材が毎日の水銀摂取に与える影響が、多くの報告書で評価されている。米国では一般的に 1～5μg/日と推定されたが、1998 年に Sandborgh-Englund らは、平均数の充填材を用いる被験者で、アマルガムからの水銀遊離量は 5～9μg/日と推定した。1994 年に Skare と Engqvist は、中程度の数(30 ヵ所)をアマルガムで充填したスウェーデンの中年の被験者で、アマルガムからの水銀摂取量を平均 12μg/日と推定した。

1994 年に Halbach は 14 の研究のデータを調べ、アマルガムからの推定水銀摂取量は 10μg/日未満であるとの結論に達した。アマルガム充填材がない場合の WHO(IPCS, 1990)による推定バックグラウンド摂取量 2.6μg/日と合わせると、歯科用充填材および環境源からの総摂取量は、12.6μg/日未満である。

1995 年に Richardson らは、年齢の異なるカナダ人の総水銀暴露量を、幼児(3～4 歳)で 3.3μg/日、小児(5～11 歳)で 5.6μg/日、10 代(12～19 歳)で 6.7μg/日、成人(20～59 歳)で 9.4μg/日、高齢者(60 歳以上)で 6.8μg/日と推定した。この場合、成人で総水銀の 50%、他の年齢群では 32～42%がアマルガム由来であると推定される。アマルガムのみからの 2 つの別個の暴露モデルに基づく推定値は、小児で 1.1～1.7μg/日、10 代で 1.9～2.5μg/日、成人で 3.4～3.7μg/日、高齢者で 2.1～2.8μg/日であった(Richardson, 1995)。

アマルガムの使用は着実に減ってきており、歯科衛生および予防医療の向上により今後もその傾向が続くと予想される。米国におけるアマルガム充填材の使用件数は、1970 年代

には 1990 年(9600 万件)より 38%多かった(US DHHS, 1993)。歯科のアマルガム使用は英国でも減少している。イングランドおよびウェールズにおける国民保健サービスの患者の年間アマルガム充填件数は、1986 年には 3000 万だったが、1996 年には推定 1200～1300 万に減少した。

6.2.3　無機水銀のその他の利用法

あまり報告されていないが、一般住民の無機水銀への暴露源に、民族宗教、魔術、儀式、ハーブ療法などがある。水銀は長い間漢方薬で薬効を目的に使用されており、医学や宗教的理由からヒスパニックの慣習の中にも、またインドの民間療法にも使用されている(Kew et al., 1993)。1996 年に Espinoza らが伝統的漢方で使用される 12 種類の市販のハーブ丸薬を分析したところ、水銀量は 1 個あたり 7.8～621.3mg であった。成人には 1 日最低 2 個が推奨されており、水銀(おそらく硫化水銀)の摂取量は最高 1.2g/日になると思われる。

宗教儀式には水銀元素を用いるものもある。該当する宗教には、キューバを拠点としアフリカの神々とカソリックの聖人の両方を信仰するサンテリア(Santeria)、ハイチを拠点とする信仰と儀式であるヴードゥー(Voodoo)、おもに西インド諸島で行われる秘教的祖先崇拝であるパロ・マヨンベ(Palo Mayombe)、プエルトリコ土着の霊崇拝組織である Espiritismo などがある。これらの宗教を信仰する人々が全て水銀を使うわけではないが、宗教・民間・典礼儀式に水銀が使用されると、儀式の最中およびその後も汚染した室内空気の吸入により暴露が起こると考えられる。北米では水銀元素が“azogue”という名で“botanica”と呼ばれる店で売られている。botanica はラテンアメリカ系住民やハイチ人の共同体に多くみられ、azogue は薬草療法や霊的儀式用に売られている。水銀元素はカプセルやガラス容器に入れて売られることも多い。小袋に入れて密封し、ネックレスに付けたりポケットに入れることもあり、家や車に撒かれることもある。azogue を風呂水や香水に混入することを勧める店主もいるし、祈祷用のローソクに入れる人々もいる。家庭内やアパートで水銀元素を使用すると、現在の住人の健康を脅かすのみならず、汚染した床、カーペット、壁などから放出される水銀蒸気にそれとは知らずに暴露される将来の住人にも、健康に対するリスクを与えることになる。

塩化水銀(II)、酸化水銀(II)、ヨウ化水銀(II)、酢酸水銀(I)、塩化水銀(I)などは、その防腐・殺菌・殺真菌・利尿・しゃ下作用により、ヨーロッパ、北米、オーストラリア、その他で従来と同様に現在も用いられている。水銀イオンが皮膚のメラニン色素産生を遮断する能力を有するため、無機水銀化合物も美白用の石鹸やクリームに広く用いられている。このような利用の結果、数々の症例で毒性が報告されている(Millar, 1916; Warkany & Hubbard, 1953; Williams & Bridge, 1958; Barr et al., 1972; Tunnessen et al., 1987; Dyall-Smith &

Scurry, 1990; Kang-Yum & Oransky, 1992)。Al-Saleh と Al-Doush が 1997 年に 38 種類の美白クリームを検査した結果、45%が米国食品医薬品局の許容値 1mg/kg を超える水銀を含有しており、2 種類では水銀濃度が 900mg/kg を超えていた。

さまざまな形態の無機水銀が多様な局所治療用にかなり広範囲に利用されている。皮膚への適用には、感染性湿疹やとびひ(さまざまな水銀の塩)、梅毒(甘汞)、乾癬(酸化水銀(II)や白降汞)などの治療、および金属水銀軟膏の局所使用などがある(Bowman & Rand, 1980; Goodman Gilman et al., 1985; Bourgeois et al., 1986; O'Shea, 1990)。

無機水銀剤は過去に緩下剤としても使用された(Wands et al., 1974)が、無機水銀化合物の毒性が知られ、それ以上に有効で毒性の低い代替薬を利用できるため、ほとんどの先進国で使われなくなった。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

7.1 吸収

吸入が水銀元素の主要な体内進入経路である一方、無機水銀塩の主要経路は口腔暴露である。皮膚からの浸透は、通常無機水銀の暴露経路としては重要ではない。

7.1.1 水銀元素

吸入された水銀元素は急速に拡散し、約 80%が肺により吸収される。対照的に消化管からは水銀元素の 0.01%しか吸収されないのは、胃腸で二価の水銀に変換し、スルフヒドリル基に結合するためと考えられる。皮膚からの吸収は限られている。1989 年に Hursh らは、大気中の水銀元素蒸気への暴露後吸収される水銀の約 2.6%が経皮吸収で、残り 97.4%は吸入によると推定した。嗅神経による水銀蒸気の吸収も提言されている。しかし、1996 年に Maas らは、脳下部の水銀濃度と口中のアマルガム充填材の量とは関係がないと報告している。

1998 年に Sandborgh-Englund らは、空気中の 400μg/m^3 の水銀蒸気に 15 分間暴露された健康な自発的被験者(男性 2、女性 7)で、水銀の吸収、血中濃度、および排泄を評価した。この暴露は体重 1kg あたり 5.5nmol の水銀量に相当する。吸入した空気、血液、尿の試料を暴露後 30 日間採取した。30 日後の水銀元素保持量の中央値は吸入量の 69%であった。これは水銀元素の推定半減期約 60 日間に一致する。

7.1.2　無機水銀化合物

肺による無機水銀化合物の吸収量が少ないのは、上気道への粒子の沈着と粘膜繊毛運動によるクリアランスによるものであろう(Friberg & Nordberg, 1973)。

無機水銀の腸管からの吸収量は、その溶解度(Friberg & Nordberg, 1973)、ならびに化合物がいかに容易に内腔で分解し、吸収可能になるかにかかっている(Endo et al., 1990)。一価水銀化合物は二価水銀の場合より吸収されにくいのは、溶解度に関係あると考えられる(Friberg & Nordberg, 1973)。

全身残留データを用い、ラットにおける体重 1kg あたり 0.2～12.5mg、17.5mg、20mg の経口単回投与による塩化水銀(II)の吸収率を計算し、それぞれ 3～4%、8.5%、6.5%を得た(Piotrowski et al., 1992)。しかし、再び吸収を示す全身残留データを用い、経口および腹腔内投与後の残留データを比較し、排泄および腸による再吸収を考慮に入れると、マウスにおける体重 1kg あたり塩化水銀(II)としての水銀 0.2～20.0mg 経口単回投与による推定吸収率は、20～25%と計算された(Nielsen & Andersen, 1990)。

実験用げっ歯類における二価水銀化合物の経口吸収率は、腸管の pH(Endo et al., 1990)、年齢、食餌(Kostial et al., 1978)などに左右されることが示された。1 週齢の乳のみマウスは、経口投与された塩化水銀(II)の 38%を吸収したが、標準的食餌を与えた成長マウスは、用量の 1%しか吸収しなかった。体内貯蔵が不十分と思われる栄養的に不可欠な二価の陽イオン(例、Cu^{2+}、Zn^{2+})と競合するため、栄養状態もまた腸管の Hg^{2+}吸収に影響する。

一価または二価水銀の塩もまた動物により経皮的に吸収されるとの報告がある(Schamberg et al., 1918; Silberberg et al., 1969)が、定量的なデータは見当たらない。臨床症例研究で、無機水銀塩を含有する軟膏を皮膚に適用後報告された水銀中毒により、ヒトにおける皮膚吸収の間接的証拠が明らかにされている(Bourgeois et al., 1986; De Bont et al., 1986; Kang-Yum & Oransky, 1992)。塩化アンモニウム水銀(II) 5～10%含有の美白クリームを使用している若い女性の尿中平均水銀濃度は 109μg/L で、使用をやめた女性では 6μg/L、使用したことのない女性では 2μg/L であった(Barr et al., 1973)。

長期にわたり摂取された塩化水銀(I)のしゃ下剤(カロメル)は、腎、消化管、および中枢神経系などで毒性を現す(Wands et al., 1974)。不溶性の塩化水銀(I)は通常それほど容易に吸収されないが、腸管内腔で少量が水銀(II)イオンに変換され、吸収される可能性が高くなる。さらに、吸収される水銀(I)イオンはその後酸化されて水銀(II)イオンとなり、細胞内スルフヒドリル基との結合により細胞毒性を誘発する。

7.2　分布

7.2.1　水銀元素

水銀元素は親油性であるため体内にくまなく分布する。吸入すると血液に溶解し、少量は未変化の状態を保つ(Magos, 1967)。血中では赤血球で二価の形態へと酸化される(Halbach & Clarkson, 1978)。二価の陽イオンは拡散性または非拡散性として存在する。非拡散性の場合はタンパク質に結合し高分子量の錯体中の水銀(II)イオンとして、拡散性と平衡を保って存在する。血漿中では水銀(II)イオンは非拡散性が主流で、アルブミンおよびグロブリンと結合する(Clarkson et al., 1961; Berlin & Gibson, 1963; Cember et al., 1968)。

体内に溶存する水銀元素は親油性が高いため、容易に血液–脳および胎盤関門を通過する(Clarkson, 1989)。マウスでは、胎盤を通過して摂取される水銀は、妊娠が進むにつれ増加するようである(Dencker et al., 1983)。塩化水銀(II)投与後に比較し、水銀元素蒸気への暴露後の胎児の水銀濃度は、マウスで4倍、ラットで10～40倍であった(Clarkson et al., 1972)。結合活性の高い結合部位の存在により、水銀イオンの移動は胎盤関門で制限される(Dencker et al., 1983)。

水銀は全組織に分布し24時間以内に最大量に達するが、脳では23日以内である(Hursh et al., 1976)。水銀蒸気の吸入後、水銀がもっとも長く貯留されるのは脳である(Takahata et al., 1970)。水銀元素蒸気への最後の暴露の10年後に死亡した日本人作業員の脳には、まだ高濃度の水銀が残存していた(Takahata et al., 1970)。1999年にVillegasらは、塩化水銀(II)を飲水投与したラットで、視索上核および傍室核の神経細胞体への水銀の蓄積、および神経下垂体の神経分泌ニューロンと軸索終末における沈着を確認した。

痕跡量の水銀元素蒸気を20分間吸入した自発的被験者では、最初の分布完了後、全血1Lにつき吸収量の約2%が認められた(Cherian et al., 1978)。赤血球への分布は2時間後に完了するが、血漿への分布には24時間かかった。赤血球中の水銀濃度は血漿中の2倍であった。この比率は暴露後少なくとも6日間続いた。

水銀元素蒸気への暴露後に水銀が沈着するおもな器官は脳と腎であるが、沈着の程度は暴露期間と、さらに重要な因子である暴露濃度に左右される。4週齢から11週齢にかけて週5日、1日6時間、濃度10～100μg/m^{3}の水銀蒸気に暴露したラットでは、血液、毛髪、歯、腎、脳、肺、肝、脾、および舌に測定可能な量の水銀が認められ、腎皮質で最高であった(Eide & Wesenberg, 1993)。1964年にRothsteinとHayesもまた、水銀元素蒸気の吸入暴露後に水銀がおもに沈着する臓器は腎であると報告した。水銀への暴露は腎におけ

るメタルチオネイン産生を刺激し、腎は水銀イオン結合量を増加させる(Piotrowski et al., 1973; Cherian & Clarkson, 1976)。

対照的に別の研究では、水銀元素蒸気を 4 時間暴露したマウスは、ほかの器官に比較し脳に最高の水銀貯留量を示した(Berlin et al., 1966)。ラットに 1mg/m^3 の水銀元素蒸気を、1 日 24 時間で毎日 5 週間、あるいは 1 日 6 時間、週 3 日で 5 週間暴露したところ、脳の平均水銀濃度はそれぞれ 5.03 および 0.71μg/g であった(Warfvinge et al., 1992)。水銀はおもに新皮質、基底神経核、小脳プルキンエ細胞などで認められた。濃度 8mg/m^3 の水銀元素蒸気を 1 日 6 時間、10 日間暴露したマウスでは、脳の白質より灰白質のほうが水銀濃度は高かった(Cassano et al., 1966, 1969)。水銀はまた神経節細胞、外套細胞、線維芽細胞、マクロファージなど、脊髄後根神経節にみられる数種の細胞にも蓄積し(Schionning et al., 1991)、歯の充填剤や上顎骨中インプラントのアマルガムに 1 年間暴露された、霊長類の脊髄後根神経および外套細胞で検出されている(Danscher et al., 1990)。

7.2.2 無機水銀化合物

水銀元素に比較し、血液–脳および血液–胎盤関門を通過する二価の無機水銀の量は、脂溶性が低いためにはるかに少ない(Clarkson, 1989; Inouye & Kajiwara, 1990)。対照的に、無機水銀は肝と腎には容易に蓄積する(Yeoh et al., 1986, 1989; Nielsen & Andersen, 1990)。1983 年に Sin らは、体重 1 ㎏当たり 4～5mg の塩化水銀(II)を 2～8 週間反復経口暴露したマウスで、腎に最高濃度の水銀を認めた。

7.3 代謝

入手できる証拠によれば、全形態の無機水銀の代謝はヒトでも実験用哺乳動物でも同様である。元素および無機水銀は、吸収されると酸化還元サイクルに入る。水銀元素は赤血球と肺で酸化されて二価の無機陽イオンになる。動物試験の証拠から、肝がもう 1 つの酸化部位であることが示唆される。二価水銀化合物への暴露により吸収された二価の陽イオンは、金属または一価の形態に還元され、呼気の水銀元素蒸気として放出される(ATSDR, 1999)。

ひとたび肺に吸入されると、水銀元素は急速に血流に入る。溶解した蒸気は過酸化水素–カタラーゼ経路によりおもに赤血球ですばやく酸化され、二価の無機水銀になる(Halbach & Clarkson, 1978; Clarkson, 1989)。酸化率は、(1)組織中のカタラーゼ濃度、(2)内因性の過酸化水素産生、(3)酸化部位における利用可能な水銀蒸気の量、などに左右されると考えられている(Magos et al., 1978)。1973 年 Nielsen-Kudsk により、赤血球における過酸化水

素の産生を刺激すると、赤血球での水銀蒸気の取り込みが増加することが判明した。血液中の水銀量は、高用量より低用量への暴露後に相対的に高くなる。すなわち、低用量ほど酸化される率が高いことを示している(Magos et al., 1989)。赤血球における過酸化水素–カタラーゼ経路は、暴露用量が高くなると飽和状態になると考えられる(Magos et al., 1989)。水銀元素のこの酸化経路は、エタノールによって抑制される。エタノールはカタラーゼに対して競合する物質であり、したがって赤血球による水銀取り込みを遮断できるからである(Nielsen-Kudsk, 1973)。しかし、この酵素活性が欠落している 2 種類の異型として無ないし低カタラーゼ血がみられ、当然の結果として一部の人々においてとくに感受性が強くなる(Paul & Engstedt, 1958; Aebi, 1967)。

水銀元素の酸化は脳、肝(成人および胎児)(Magos et al., 1978)、肺(Hursh et al., 1980)以外に、おそらくある程度は他の全組織(Clarkson, 1989)においても起きる。脳では未酸化の水銀元素が酸化され、閉じ込められる可能性がある。すなわち二価の水銀が血液–脳関門を通過するのは困難だからである。オートラジオグラフィー試験では、程度は不明だが、水銀の酸化が胎盤と胎児でも起きることが示唆された(Dencker et al., 1983)。

7.4　消失と排泄

水銀の消失はおもに尿と便によるもので、呼気、汗、および唾液の関与ははるかに少ない。

ヒトでは尿と便が水銀元素と無機水銀化合物のおもな排泄経路で、吸収量の半減期は約 1～2 ヵ月である(Clarkson, 1989)。ヒトでの短期高濃度水銀暴露後には、尿による排泄が体内総蓄積量の 13%にあたり、長期暴露後では 58%に上昇する。肺から呼気への排出、唾液・胆汁・汗への排泄もまた多少は排泄過程の一端を担う(Joselow et al., 1968; Lovejoy et al., 1974)。水銀蒸気の吸入が 1 時間未満のヒトでは、水銀貯留量の約 7%が呼気へと排出された(Hursh et al., 1976; Cherian et al., 1978)。無機水銀もまた母乳中に排出される(Yoshida et al., 1992)。無機水銀の体内からの総消失率は、体内蓄積量の大部分を貯留する腎からの消失率と同じである。Goldwater(1972)の報告によれば、15 ヵ国からの 1107 人の試料では、職業、医療、その他による水銀暴露が不明な被験者の尿中水銀濃度は次のようなものであった： <0.5μg/L、78%； <5μg/L、86%； <10μg/L、89%； <15μg/L、94%； <20μg/L、95%。

血液および脳からの消失過程は二相に分かれ、最初は高濃度の水銀が急速に組織から消失することにより体内蓄積量が減少し、その後水銀クリアランスにより同じ組織から時間をかけて消失する(Takahata et al., 1970)。おもに脳における水銀の蓄積や貯留により、さ

らに長期の終末消失相も考えられる(Takahata et al., 1970)。自発的被験者 10 人への二価水銀の単回経口投与後、^{203}Hg 活性の 85%が 4～5 日中に主として便へと排泄されており(Rahola et al., 1973)、腸による二価陽イオンの低い吸収量を裏付けている。

水銀元素蒸気に 2～18 年間(平均 5 年)暴露された元クロールアルカリ作業員の研究で、1993 年に Sallsten らは、尿における水銀消失の特性は 1－コンパートメントモデルがよく表わしており、推定半減期は 55 日であると報告した。無機の二価水銀への高濃度暴露では、おそらく尿がおもな消失経路であり(Inouye & Kajiwara, 1990)、半減期は水銀元素のものと同様である(Clarkson, 1989)。

Suzuki らは 1992 年に、高濃度の塩化水銀(II)(13.8mg/kg 体重)への短期暴露後の尿からの消失半減期を 25.9 日と推定した。2－コンパートメントモデルを用い、20～45 時間 0.1mg/m^3 を超える水銀元素蒸気に暴露された作業員の、尿からの消失半減期を推定したところ、急速消失とクリアランス消失でそれぞれ 28 日と 41 日であった(Barregard et al., 1992)。

年齢は、無機水銀への暴露後のラットにおける水銀消失の 1 因子であり、若齢ラットは高齢ラットより大幅に高い貯留量を示した。水銀排出率におけるこの年齢依存性の相違は、水銀沈着部位の相違を反映している(例、毛髪、赤血球、皮膚)(Yoshida et al., 1992)。

7.5　暴露のバイオマーカー

尿試料は、元素および無機水銀への長期暴露による、体内水銀蓄積量の最良の決定因子と考えられている。血液試料はおもにこれらの形態の水銀への短期高濃度暴露の場合に有用であるが、長期暴露の体内総蓄積量の指標としてはそれ程信頼できない。ほとんどの分析方法では無機と有機の水銀が区別されないので、血中の総水銀濃度は水銀の体内総蓄積量をあらわす。無機の水銀は頭髪へはほとんど排出されないので、頭髪は無機水銀暴露のバイオマーカーとしては不適切である。

職業性暴露研究によれば、少し前に起こった水銀暴露は血液と尿に反映されることが分かる(IPCS, 1991; Naleway et al., 1991)。しかし、低濃度暴露 (<水銀 0.05 mg/m^3)と血液または尿の水銀濃度との相関性は低い(Lindstedt et al., 1979)。水銀の血中濃度は短期暴露の最中または直後に急激にピークに達するので、血中水銀濃度は暴露直後に測定する必要がある(Cherian et al., 1978)。水銀の血中半減期はたったの 3 日であり、暴露後可能な限り早期の血液採取の重要性を裏付けている。低濃度長期暴露の場合は、尿試料が体内蓄積量の最良の指標である。

尿の水銀測定は確実かつ簡単で、水銀濃度が上昇した個人をすばやく確認できる(Naleway et al., 1991)。有機水銀は尿中の水銀のほんの一部に過ぎないので、尿測定値は有機水銀より無機水銀への暴露に対して適切なマーカーである。水銀元素蒸気への長期低濃度職業性暴露の場合は、血中無機水銀濃度より尿中水銀濃度のほうが暴露と相関する(Yoshida, 1985)。尿の水銀濃度には著しい日内変動があるものと考えられる(Schaller, 1996)。

高品質試験の系統だった報告書に基づき、国際労働衛生委員会(International Commission on Occupational Health)および国際純正応用化学連合毒性部会(International Union of Pure and Applied Chemistry Commission on Toxicology)は、魚を食べない人の水銀の血中バックグラウンドレベルの平均値を 2μg/L と推定した(Nordberg et al., 1992)。この数値は一般住民の平均血中濃度を表し、特定の水銀暴露源と関係がないという意味で“バックグラウンド”レベルである。しかしこれらのバイオマーカーには、歯科のアマルガム(尿)や汚染魚の摂取(血液)などにより、個人内および個人間でかなりの相違がある(Verschoor et al., 1988; IPCS, 1991)。

大気中の水銀と血液中および尿中の水銀との相関関係を、いくつかの研究が報告しているが、結果はさまざまで、暴露濃度が異なっても尿と血液中の濃度の比率が一定しているか否かは不明である(Smith et al., 1970; Lindstedt et al., 1979; Roels et al., 1987)。個人の呼吸空間の水銀測定により暴露を評価した研究に分析を限定したところ、1 日 8 時間の継続的職業性暴露では、大気中 1mg/m^3 の水銀濃度の場合の平均尿中水銀濃度は 1.4mg(7μmol)/L(各研究間の相違は 0.7~2.3mg[3.5~11.5μmol]/L、7 研究)で、平均血中濃度は 0.48mg(2.4μmol)/L(0.17~0.81mg[0.85~4.0μmol]/L、6 研究)であった(Cross et al., 1995)。

尿と血液の水銀濃度と、暴露による他覚的所見と自覚症状との関係は、それほど明らかではない。水銀元素や他の無機水銀への暴露は、尿の水銀濃度を調べることで立証される。無症状の場合に通常想定される尿中水銀濃度は、10μg/L 未満と思われる(Goldwater, 1972; ATSDR, 1999)。暴露されない場合の尿中水銀バックグラウンドレベルをクレアチニンで補正すると、通常 5μg/g クレアチニンと推定される(Gerhardsson & Brune, 1989; IPCS 1991; Schaller, 1996)。

8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

8.1 水銀元素

8.1.1　単回および短期暴露

ラットを 2 時間、濃度 27mg/m^3 の水銀元素蒸気に暴露させた結果、かなりの死亡率がみられた(32 匹のラットのうち 20 匹が殺処理以前に死亡した)(Livardjani et al., 1991)。呼吸困難、肺水腫、肺胞上皮の壊死、ヒアリン膜形成、たまに肺線維形成など、さまざまな呼吸器への影響が報告された。

Ashe らは 1953 年に、ウサギを 28.8mg/m^3 の水銀元素蒸気に最大 30 時間、断続的に暴露させた。この濃度の水銀蒸気に 30 時間暴露されたウサギ 2 匹のうち 1 匹は死亡したが、同じ濃度に 20 時間以下暴露されたウサギに死亡したものはなかった。長時間断続暴露されたウサギに、心組織の多少の壊死を伴った著しい細胞の変性がみられたが、1～4 時間暴露では軽度から中等度の病理変化がみられただけであった。消化管への影響としては、4～30 時間の暴露後に軽度の病理変化から顕著な細胞の変性までが認められ、さらに結腸に多少の壊死がみられた。6～30 時間暴露後の肝への影響は、中等度の病理変化(特定されていない)から重度の肝壊死までの範囲であった。腎への影響は、著しい細胞変性から組織の崩壊と広範囲の壊死までがみられた。すなわち、1 時間暴露では中等度の病理変化がみられ、暴露期間が 30 時間まで延長するに従い、腎細胞の広範囲の壊死が明らかになった(Ashe et al., 1953)。

8.1.2　準長期暴露

濃度 1mg/m^3 の水銀元素蒸気に対し、週に継続的に 100 時間の割合で 6 週間暴露されたラットで、肺うっ血が観察された(Gage, 1961)。

濃度 6mg/m^3 の水銀元素蒸気を、1 日 7 時間、週に 5 日間で 1～11 週間ウサギに暴露した試験で、異なる器官への影響が報告された(Ashe et al., 1953)。呼吸器への影響は詳細は不明だが軽度から中等度の病理変化と報告されている。濃度 0.86～6mg/m^3 の水銀蒸気に 2～12 週間の暴露でも、ウサギの心臓の所見に特定されていないが軽度から中等度の変化がみられた。濃度 6mg/m^3 に 1～5 週間暴露の肝への影響は軽度から中等度の所見であるが、6mg/m^3 に 6～11 週間の暴露では、肝所見の中等度の変化から顕著な細胞変性までみられ、肝に多少の壊死が生じた。

濃度 0.86mg/m^3 に 12 週間の暴露では、腎所見に中等度の変化が出現したが、暴露の終了に伴い回復した。濃度 6mg/m^3 に最大 11 週間の暴露では、所見の軽い変化から顕著な細胞変性と広範な壊死までの影響がみられた(Ashe et al., 1953)。(腎への影響の最小毒性量[LOAEL]は 0.86mg/m^3 であった。) ラットに濃度 3mg/m^3 の水銀蒸気を 1 日 3 時間、週

5 日で 12～42 週間暴露したところ、腎細管細胞における高密度沈着物、および腎細管上皮のリソゾーム封入体が判明した(Kishi et al., 1978)。

8.1.3　長期暴露と発がん性

ラット、ウサギ、およびイヌに濃度 0.1mg/m^3 の金属水銀蒸気を 1 日 7 時間、週に 5 日、72～83 週間暴露した結果、どの動物の顕微鏡検査でも腎障害の証拠はみられなかった。(この試験で使用されたイヌは 2 匹のみである。) 報告が限定的でコントロールもない試験(Druckrey et al.,1957)で、2 回の金属水銀腹腔内注射の後の生涯にわたる追跡調査の結果、39 匹の BDIII および BDIV ラットのうち 5 匹に局所性肉腫が報告された。

8.1.4　遺伝毒性および関連エンドポイント

水銀元素の潜在的な遺伝毒性に関するデータはヒトに関するもののみであり、§9.10 でこれを取り扱う。

8.1.5　生殖・発生毒性

濃度 2.5mg/m^3 の水銀元素蒸気に、受精前と妊娠 7～20 日目まで 3 週間暴露された雌成長ラットで、コントロールに比較し生存胎仔数が減少した(Baranski & Szymczyk, 1973)。被曝した母ラットから生まれた仔ラットは 6 日齢までに全て死亡したが、発生異常の出現に関しては暴露群とコントロールの間で相違はなかった。

妊娠した Sprague-Dawley ラットを濃度 1.8mg/m^3 の水銀元素蒸気に 1 日 1.5 時間、妊娠 14～19 日目まで暴露したところ、出生仔の非学習行動および学習行動の両方に変化が現れ(Fredriksson et al., 1996)、活動亢進、空間学習の著しい障害、適応行動の欠落などがみられた。この試験ではこれより低い用量は検査されなかった。活動亢進と空間学習の著しい障害は、濃度 0.05mg/m^3 (LOAEL； これ以下の用量は検査されなかった)に 1 日に 1 または 4 時間、妊娠 11 日～17 日まで暴露した Sprague-Dawley ラットの出生仔にもみられた(Fredriksson et al., 1992)。

妊娠最後の 3 分の 2 またはそれ以上の期間、濃度 0.5(LOAEL)または 1.0mg/m^3 の水銀蒸気に 1 日 4 または 7 時間、週に 5 日暴露した母リスザルの出生仔に対し行った神経行動試験の長期の影響に、強化スケジュールを同時実施した場合のレバー押し時間の不安定性、定常行動の不安定性、ならびに異常行動がみられた(Newland et al., 1996)。この試験では、ほかの暴露濃度は調べられなかった。

8.1.6　免疫系および神経系への影響

遺伝的に感受性の強いマウスに水銀蒸気を 10 週間暴露した結果、自己免疫応答が免疫系の全身性刺激として現れ、高免疫グロブリン血、抗核小体-フィブリラリン自己抗体、および糸球体疾患が脈管への免疫複合体沈着を伴ってみられた(Warfvinge et al., 1995)。

濃度 28.8mg/m^3 の水銀元素蒸気を 2～30 時間暴露したウサギの脳に、顕著な細胞変性と広範囲の壊死がみられたが、濃度 6mg/m^3 の水銀蒸気を 1～11 週間暴露したウサギの脳への影響は、軽い非特定的な変化から顕著な細胞変性および多少の壊死であった。暴露期間が長くなると(8 および 11 週)変性変化の重症度は上昇した。濃度 0.86mg/m^3 を 12 週間暴露後、脳所見に軽度から中等度の変化が観察された(Ashe et al., 1953)。1971 年に Fukuda が濃度 4mg/m^3 の水銀元素蒸気を 13 週間暴露した 6 匹のウサギのうち、2 匹にわずかな振戦およびクローヌスがみられた。(妊娠中に水銀蒸気を暴露した、母サルと母ラットの出生仔で観察された神経行動の欠陥に関しては、§8.1.5 で既述した。)

脳の急速な成長期(生後 11～17 日)の新生仔ラットに 0.05mg/m^3 の水銀元素蒸気を、1 日 1 または 4 時間、1 週間暴露した結果、4 および 6 ヵ月の検査で行動に微妙な変化がみられた(Fredriksson et al., 1992)。影響の程度は各暴露の期間に直接関連していた。

8.2　無機水銀化合物

8.2.1　単回暴露

塩化水銀(II)に暴露したラットの経口 50%致死量(LD_{50})は、体重 1kg あたり水銀 25.9～77.7mg であった(Kostial et al., 1978)。致死量以下の塩化水銀(II)を単回投与されたラットやマウスで、血液、肝、腎への影響が報告された(Nielsen et al., 1991; Lecavalier et al., 1994)。

体重 1kg あたり塩化水銀(II)7.4 または 9.2mg を単回強制経口投与(混水)された雌の Sprague-Dawley ラット 10 匹では、剖検時にヘモグロビン、赤血球、およびヘマトクリット値の大幅な低下がみられた。低用量群のみに、血清中の蛋白質およびカルシウムの顕著な減少も報告された(Lecavalier et al., 1994)。

各用量に対し 10 匹を 1 群とした雌の Sprague-Dawley ラットに、体重 1kg あたり 7.4 または 9.2mg の塩化水銀(II)を水中に混入して単回強制経口投与したところ、乳酸デヒドロゲナーゼ活性が大幅に低下した(Lecavalier et al., 1994)。この試験で両群にみられた腎への影

響には、蛋白円柱、細胞円柱、および間質硬化からなる軽度から中等度の形態学的変化がある。体重 1kg に対し水銀 10mg の割合で塩化水銀(II)を単回強制経口投与された雌の Bom、すなわち NMRI マウスでは、尿細管の軽い傷害および細管上皮の急激な変性がみられたが(Nielsen et al., 1991)、一方水銀 20g では近位尿細管の壊死がみられた。同じ試験で 5mg 投与では腎への影響はなかった。

8.2.2 短期および準長期暴露

体重 1kg に対し水銀 14.8mg の割合で週 5 日、2 週間塩化水銀(II)を強制経口投与した雄のラットは、同物質の致死作用に対し雌ラットより感受性がわずかに高いようであり、雄ラット 5 匹中 2 匹が死亡した(雌ラットの死亡数 0)。マウスの感受性はわずかに低く、同じ期間で強制経口投与したところ、体重 1kg あたり 14.8mg では死亡数 0、29mg で雄 5 匹中 1 匹が死亡、59mg では雄 5 匹中 5 匹、雌 5 匹中 4 匹が死亡した(NTP, 1993)。

体重 1kg あたり 1 日に水銀 2.2mg の割合で 3 ヵ月間、塩化水銀(II)をラットに混餌投与したところ、激しい努力呼吸、鼻血、その他の不特定の呼吸困難などがみられた（Goldman & Blackburn, 1979）。

体重 1kg あたり 1 日に水銀 59mg の割合で週 5 日、2 週間塩化水銀(II)をマウスに経口投与した結果、腺胃の炎症および壊死がみられた(NTP, 1993)。

ラットに不特定用量の塩化水銀(II)を 30 日間経口投与したところ、肝脂質の過酸化上昇、グルタチオン過酸化酵素の減少がみられ(Rana & Boora, 1992)、1 日に体重 1kg あたり 10mg 相当量を 4 週間混餌投与された動物では、肝の絶対重量の低下がみられた(Jonker et al., 1993)。肝への影響の LOAEL は 10mg/kg 体重/日であった。

体重 1kg あたり 1 日に水銀 0.93、1.9、3.7、7.4、14.8mg の割合で 14 日間、塩化水銀(II)を雄ラットに強制経口投与したところ、1 日投与量 1.9mg/kg 体重以上で腎の絶対および相対重量が有意に増加した。1 日に体重 1kg あたり 3.7mg 以上を暴露したラットでは、尿細管の壊死数が増加し、用量の増加に伴い重症度も上昇した。体重 1kg あたり 1 日 3.7mg では、尿中のアルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、および乳酸デヒドロゲナーゼの濃度が上昇し、7.4mg では尿のγ–グルタミルトランスフェラーゼ活性の上昇も観察された(NTP, 1993)。

体重 1kg あたり 1 日 1.1mg(試験した最低暴露濃度)の塩化水銀(II)を 4 週間混餌投与した雌 Wistar ラットで、絶対および相対腎重量が増加した(Jonker et al., 1993)。この試験にお

ける雄の無毒性量(NOAEL)は体重 1kg あたり 1 日 1mg、肝重量の増加および腎皮質のわずかな組織病理学的変化に対する LOAEL は体重 1kg あたり 1 日 8mg であった。雌では腎への影響の LOAEL は体重 1kg あたり 1 日 1.1mg、信頼できる NOAEL は得られなかった。

体重 1kg あたり 1 日に 0、0.312、0.625、1.25、2.5、5mg の塩化水銀(II)(水銀では体重 1kg あたり 0、0.23、0.46、0.93、1.9、3.7mg 相当)をイオン交換水に入れ、1 群 10 匹からなる雌雄の Fischer-344 ラットに 26 週間強制経口投与した試験で、0.93mg 群の雄ラットに腎障害(ヒアリン円柱を伴う尿細管の拡張、尿細管の再生巣、尿細管基底膜の肥厚)重症度の大幅な上昇がみられた。低用量の 2 群では腎障害はごくわずかであった(NTP, 1993)。雌では、腎への軽度の影響が最高用量のみでみられた。0.46mg 以上の投与群の雄と雌で、絶対および相対腎重量が増加した。この試験では NOAEL は体重 1kg あたり 1 日 0.23mg であった。

塩化水銀(II)を週に 5 日、2 週間強制経口投与されたマウスでは、1 日に体重 1kg あたり水銀 3.7mg 投与で絶対および相対腎重量が増加し、59mg では急性腎壊死がみられた(NTP, 1993)。塩化水銀(II)を 7 週間飲水投与した雄のマウスは、体重 1kg あたり 1 日 2.9mg の水銀で尿細管上皮細胞のわずかな変性(核の腫大)を、1 日 14.3mg/kg 体重ではごくわずかな腎障害(好酸性扁平上皮細胞または泡状細胞質をもつ大型巨細胞のいずれかを伴う尿細管の拡張)を示した(Dieter et al., 1992)。

体重 1kg あたり 1 日 0、1.25、2.5、5、10、20mg の塩化水銀(II)(水銀では 0、0.93、1.9、3.7、7.4、14.8mg 相当)をイオン交換水に混入し、雄で 26 週間、雌で 27 週間強制経口投与した 1 群 10 匹からなる B6C3F1 マウスの場合、1 日 3.7mg/kg 体重以上投与した雄で腎細管上皮の細胞質空胞化の発生率と重症度が上昇した(NTP, 1993)。

体重 1kg あたり 1 日 20mg の水銀と等価の塩化水銀(II)を 4 週間混餌投与した雄ラットで、相対副腎重量が増加した。雌では、体重 1kg あたり 22.2mg で絶対副腎重量が減少した(Jonker et al., 1993)。他のいくつかの研究では、二価の水銀の塩に中期暴露の後、甲状腺への影響が認められた(Goldman & Blackburn, 1979; Agrawal & Chansouria, 1989; Sin et al., 1990; Sin & Teh, 1992)。副腎への影響に対する LOAEL は体重 1kg あたり 1 日 20mg であった。

塩化水銀(II)摂取後の体重または体重増加量の減少が、多くの動物試験で報告された(Chang & Hartmann, 1972a; Dieter et al., 1992; NTP, 1993)。1993 年に Jonker らは、雄の Wistar ラットに体重 1kg あたり 1 日水銀 10mg 相当、雌には水銀 22.2mg 相当の塩化水銀(II)を 4 週間混餌投与し、それぞれ 21%および 27%の体重減少を報告した。次に低い

用量である雄 5mg および雌 11.1mg では大幅な減少はみられなかった。Lecavalier らの 1994 年の試験ではこの影響は観察されなかった。

8.2.3 長期暴露と発がん性

Fischer-344 ラットに塩化水銀(II)を 2 年間強制経口投与した結果、体重 1kg あたり 1 日水銀 1.9mg 相当で雄ラットの死亡率が上昇したが、最大 3.7mg まで雌ラットに死亡率上昇はみられなかった。雄および雌の B6C3F1 マウスでは、体重 1kg あたり 1 日に水銀 7.4mg まで死亡率は上昇しなかった(NTP, 1993)。

Wistar ラットに、体重 1kg あたり 1 日に水銀 28mg 相当の塩化水銀(II)を 180 日間飲水投与した結果、血圧の上昇、心収縮性の低下がみられたが、心拍数への影響は無かった(Carmignani et al., 1992)。対照的に、Sprague-Dawley ラットに体重 1kg あたり 1 日 7mg の塩化水銀(II)を 350 日間飲水投与した試験で、強心作用、血圧上昇、および圧受容体反射感受性の低下などがみられた(Boscolo et al., 1989; Carmignani et al., 1989)。

2 年間の強制経口投与試験で、体重 1kg あたり 1 日に 1.9 および 3.7mg の水銀を暴露された雄ラットの 12～14%に、盲腸炎が見られた(NTP, 1993)。

塩化水銀(II)を 2 年間強制経口投与された雄の Fischer-344 ラットで、急性肝壊死の発生率上昇も観察された(試験群 11/50 対コントロール 4/50)(NTP, 1993)。

Carmignani らは 1989 年、体重 1kg あたり 1 日水銀 7mg 相当の塩化水銀(II)を混水投与した Sprague-Dawley ラットで、尿細管細胞の水腫変性および鱗屑を観察した。電子顕微鏡により、近位尿細管におけるリソソームの変性と糸球体基底膜の肥厚が認められた。

2 年間酢酸水銀(II)を混餌投与したラットの試験では、1 日に体重 1kg あたり 2mg という低濃度の水銀で、腎障害の重症度の上昇が報告された(Fitzhugh et al., 1950)。最初ラットは、近位曲尿細管の肥大と拡張に伴い上皮細胞の好酸球増加、球体化、顆粒変性などを示し、たまに好塩基性細胞質および細胞の剥離もみられた。病変の進行と共に、細管の拡張は増大し、尿細管内にヒアリン円柱が現れ、線維化と炎症が観察された。最終的には尿細管は嚢胞状を呈し、広範な線維化と糸球体の変化が観察された。

体重 1kg あたり 1 日 1.9mg の塩化水銀(II)(混水)を 2 年間強制経口投与された雄 Fischer-344 ラットでは、糸球体および尿細管基底膜の著しい肥厚と、細管上皮の変性と萎縮がみられた。高用量群の雄ラットでは、尿細管過形成の発生率も上昇した(NTP, 1993)。

この用量では、体重増加が雄ラットで 24%、雌ラットで 16%低下した。マウス(B6C3F1)も同じスケジュールで暴露したが、体重 1kg あたり 1 日 3.7mg の投与で、尿細管基底膜の局所性肥厚がみられた。長期経口暴露による腎への影響の LOAEL は、体重 1kg あたり 1 日 1.9mg である。

体重 1kg あたり 1 日 3.7mg の水銀を、塩化水銀(II)として 2 年間強制経口投与された雄 Fischer-344 ラットでは、前胃扁平上皮細胞乳頭腫(12/50 試験群対 0/50 コントロール)、および甲状腺の濾胞細胞腺腫およびがん (6/50 試験群対 1/50 コントロール)が増加した(NTP, 1993)。体重 1kg あたり 1 日 1.9(16/50)または 3.7(35/50)mg の水銀を塩化水銀(II)として暴露した雄ラットで、コントロール(3/49)に比較し前胃過形成の発生率(カッコ内)が統計的に有意に上昇した。最高濃度で雌にみられた前胃過形成および腫瘍の発生率上昇は、統計的に有意ではない。体重 1kg あたり 1 日 0、3.7、7.4mg の水銀に相当する塩化水銀(II)に暴露した B6C3F1 マウスのうち、高濃度群の雄 49 匹中 3 匹に尿細管腫瘍が認められたが、この腫瘍の発生率の上昇はそれほど大幅ではない。1993 年、NTP はこれら 2 年の強制経口投与試験の条件下での前胃扁平上皮細胞乳頭腫の発生率上昇に基づき、雄の F344 ラットでは塩化水銀(II)に発がん作用の証拠があると結論した。さらに、甲状腺の濾胞細胞腺腫およびがん発生率のわずかな上昇も、塩化水銀(II)への暴露と関係あるものと考えられる。

8.2.4　遺伝毒性および関連エンドポイント

8.2.4.1　*in vitro* 試験

無機水銀化合物への暴露後の細菌における、点突然変異のデータは見当たらない。

他の遺伝毒性に関する情報で利用できるのは、ほとんどが塩化水銀(II)に関するものである。塩化水銀(II)はラットの線維芽細胞(Rozalski & Wierzbicki 1983)やチャイニーズハムスター卵巣細胞(Cantoni et al., 1984a, b)のクロマチンに結合する。塩化水銀(II)はラットとマウスの胚子線維芽細胞の DNA に損傷を与える可能性があり(Zasukhina et al., 1983)、チャイニーズハムスター卵巣細胞を使ったいくつかの試験では、DNA における 1 本鎖切断を誘発した(Cantoni et al., 1982, 1984a,b; Cantoni & Costa, 1983,; Christie et al., 1984, 1986)。鎖の切断はラットとマウスの胚子線維芽細胞でも観察された(Zasukhina et al., 1983)。1991 年に Howard らは、塩化水銀(II)で処置したチャイニーズハムスターの卵巣細胞で、染色体異常と姉妹染色分体交換の増加を観察した。1982 年に Oberly らは、重度の細胞毒性濃度に近い用量の塩化水銀(II)(水銀 4.4 および 5.9μg/mL)が、補助的な代謝活性化のもとで、マウスのリンパ腫 L5178Y 細胞に弱い変異原性を誘発したと報告した。さらに、*in vitro* でホエジカ(Indian muntjak)の線維芽細胞とヒトリンパ球の紡錘糸への障害、シリアンハム

スターの細胞形質転換(Casto et al., 1979; Verschaeve et al., 1984)、およびヒトリンパ球の姉妹染色分体交換と染色体異常(Morimoto et al., 1982; Verschaeve et al., 1985)を誘発した。塩化水銀(II)は枯草菌(*Bacillus subtilis*)レックアッセイでは陽性を示した(Kanematsu et al., 1980)が、大腸菌(*Escherichia coli*)の DNA 修復欠損株の致死率は上昇させなかった(Brandi et al., 1990)。

塩化水銀(I)も枯草菌レックアッセイで陽性を示した(Kanematsu et al., 1980)。

濃度 35mg/L の酢酸水銀(II)は *in vitro* でマウスの卵母細胞に染色体異常を誘発した(Jagiello & Lin, 1973)が、*in vitro* でヒト包皮の線維芽細胞の接着非依存性増殖は誘発しなかった(Biedermann & Landolph, 1987)。

8.2.4.2 *in vivo* 試験

マウスに体重 1kg あたり最低水銀 4.4mg 相当の塩化水銀(II)を単回経口投与したところ、骨髄で染色体異常が用量依存性に増加した(Ghosh et al., 1991)。もっとも多い異常は染色分体切断であった。対照的に、同用量以上を非経口投与した場合は、マウス精原細胞やシリアンハムスター卵母細胞に染色体異常の増加はみられなかった(Poma et al., 1981; Watanabe et al., 1982)。

塩化水銀(II)(0.18～1.8 mg 水銀/kg 体重/日)を 12 ヵ月間経口投与したところ、優性致死突然変異数の若干だが用量依存性の増加がみられた(Zasukhina et al., 1983)。マウスに単回腹腔内投与した過去の優性致死試験でも、弱陽性の結果が報告されている(Suter, 1975)。

酢酸水銀(II)を *in vivo* で皮下または静脈内投与したところ、マウス卵母細胞に染色体異常を誘発しなかった(Jagiello & Lin, 1973)。

8.2.5 生殖毒性

無機水銀には胚毒性および催奇形性もみられることが、過去のいくつかの試験で報告されている。限定的な報告、高用量、および非経口投与であるため、これらの結果のヒトへの関連性は評価できない。

妊娠 8 日目のハムスターに、酢酸水銀(II)として体重 1kg あたり 2mg 以上の水銀を単回強制経口投与したところ、母動物の腎および肝組織に傷害がみられ、吸収胚および小型で浮腫性の胚仔発生率が上昇した(Gale, 1974)。吸収胚の発生率は体重 1kg あたり 22mg 投

与で 35%、32mg で 53%、47mg で 68%、63mg で 99%であった。

体重 1kg あたり水銀 9.5mg を酢酸水銀(II)としてマウスの母動物に皮下注射したところ、口蓋裂、水頭、心臓の欠陥などさまざまな奇形が発生した(Gale & Ferm, 1971)。Gale および Ferm(1971)はまた、妊娠 8 日目のハムスターに体重 1kg あたり 1.3、1.9、2.5mg の水銀を単回静脈内投与したところ、全ての用量で成長遅滞、胚仔の浮腫がみられた一方、1.9mg 以上の高用量群では奇形数の増加を認めた。1 日につき体重 1kg あたり 1.5mg の水銀を塩化水銀(II)として静脈内注射した場合も、着床前の異常なマウス胚仔数が大幅に増加した(Kajiwara & Inouye, 1986)。

雌マウスに塩化水銀(II)1.48mg 水銀/kg 体重を腹腔内投与したところ、マウス 1 匹あたりの同腹仔数と出産回数が減少し、マウスの系によっては着床後の胚死亡数が増加した(Suter, 1975)。体重 1kg あたり 1mg の水銀を塩化水銀(II)として単回腹腔内投与された雌のマウスで、平均着床部位の減少が観察された(Kajiwara & Inouye, 1992)。雌ハムスターに塩化水銀(II)として体重 1kg あたり 6.2～8.2mg の水銀を 1～4 日間皮下注射したところ、発情期の混乱がみられた(Lamperti & Printz, 1973)。卵胞の成熟と正常な子宮肥大の阻害、黄体形態変化の遅れ、黄体ホルモン量の変化なども認められた。

体重 1kg あたり水銀 1mg を塩化水素(II)として雄ラットに単回腹腔内投与した結果、雌の妊娠数が減少し(Lee & Dixon, 1975)、0.74mg では精細管が退縮した(Prem et al., 1992)。

8.2.6　免疫系および神経系への影響

1 日に体重 1kg あたり 14.8mg の水銀を塩化水銀(II)として週に 5 日で 2 週間 B6C3F1 マウスに投与した結果、胸腺重量の低下がみられた(NTP, 1993)。1 日に体重 1kg あたり 0.7mg の水銀を塩化水素(II)として 2 週間飲水投与したところ、水銀の自己免疫への影響にとくに感受性の強いマウスの系(SJL/N)で、T 細胞有糸分裂誘発物質による刺激後、リンパ増殖反応の上昇が認められた(Hultman & Johansson, 1991)。対照的に、水銀の自己免疫への影響を受けにくい系のマウス(DBA/2)に同じ用量を投与したが、リンパ球の増殖に上昇はみられなかった。

1 日に体重 1kg あたり 14.3mg の水銀投与量では、胸腺および脾臓重量の大幅な低下と、抗体反応低下もみられ、2.9 および 14.3mg では B 細胞を介したリンパ球増殖が上昇した(Hultman & Enestrom, 1992)。1 日に体重 1kg あたり水銀 2.2mg を塩化水素(II)として週に 2 回、2 ヵ月間ラットに強制経口投与したところ、腸と腎の基底膜に免疫グロブリンが沈着したが、これらの組織に機能変化はみられなかった(Andres, 1984)。

Chang と Hartmann の報告(1972b)によれば､1 日に体重 1kg あたり 0.74mg の水銀を塩化水銀(II)としてラットに最大 11 週間投与したところ、重度の運動失調および感覚喪失などの神経障害がみられたが、著者らは、その結果が、用いた 2 種の投与方法(経口投与、皮下投与)のいずれによるものかを報告していない。1 日に体重 1kg あたり水銀 2.2mg を塩化水銀(II)として 3 ヵ月間ラットに混餌投与したところ、不活発および異常歩行がみられた(Goldman & Blackburn, 1979)。ラットに体重 1kg あたり 0.74mg の水銀を塩化水銀(II)として単回強制経口投与した結果、12 時間後に血液–脳関門の障害が観察された(Chang & Hartmann, 1972b)。

9. ヒトへの影響

9.1 急性中毒における他覚的所見と自覚症状

さまざまな種類の暴露後に成人と子供の両方にみられる急性中毒に関し、これまで多くの報告書が発表され、今後も発表されると考えられる(ATSDR, 1999)。しかし、用量や暴露濃度に関する情報が得られる報告書の数は限られている。

家族の 1 人による自宅での製錬作業後に発生した、4 人家族の水銀中毒の症例がある(Kanluen & Gottlieb, 1991; Rowens et al., 1991)。4 人のうち 2 人には、息切れ呼吸困難、疲労感、吐き気、嘔吐、および下痢が暴露後 24 時間以内にみられた。暴露の 3 日後には、患者(男性 1、女性 1)は成人呼吸促迫症候群の徴候を示し、5 日目にはキレート療法が開始された。患者の 1 人は 7 日目に、さらに 1 人は 9 日目に脳水腫で死亡した。残る女性 1 人と男性 1 人の患者は心停止により、それぞれ 21 日目と 23 日目に死亡した。キレート療法開始以前の女性の血清および尿の水銀濃度は、それぞれ 3.2 および 34nmol/L、男性の場合はそれぞれ 4.0 および 105nmol/L であった。

自宅での精錬作業による水銀中毒は、他にも多くの例がある。自宅の地下室にある鋳造炉で歯科用アマルガムを溶解中に、4 人が水銀蒸気に暴露し、全員が呼吸不全で死亡した(Taueg et al., 1992)。暴露 11～18 日後の水銀蒸気を測定したところ、1 階の水銀濃度は 0.8 mg/m^3 であった。

密閉式円筒タンクの中で、作業中の男性 4 人が水銀蒸気に被曝した(Milne et al., 1970)。タンクを離れて間もなく 3 人に、咳、あえぎ呼吸、胸部扼腕感などが現れた。これらの症状は急性呼吸窮迫を伴い著しく増悪した。消化管症状としては、男性 2 人に腹痛、1 人に嘔

吐がみられた。これらの男性には発熱もみられたが、4 人全員が回復した。尿中水銀濃度は暴露 10～14 日後には 0.10～0.17mg/L と上昇していた。

1994 年に Yang らは、台湾の電球ソケット製造工場で 5 年間働いている 29 歳の男性の症例を報告している。患者の治療前の尿および血液中水銀濃度は、それぞれ 610μg/L、23.7μg/dL であった。患者は、視野のぼけ、構語障害、重度の歯肉炎、振戦(通常は姿勢振戦および企図振戦)、不安定歩行、鈍いメンタルレスポンスなどさまざまな症状を示した。患者が労働時間の大半を過ごした室内の、空気中水銀濃度の時間加重平均値(TWA)は 0.945mg/m^3 であった。台湾の同じ製造工場で 1.5 年間働いていた 27 歳の女性も、歯肉痛、めまい、注意力散漫、不機嫌、多少のしびれ感、唾液分泌亢進、多汗、疲労などさまざまな症状を示した。この患者がおもに働いていた室内の空気中水銀濃度の TWA は 0.709mg/m^3 で、患者の最初の尿および血液中水銀濃度はそれぞれ 408μg/L、10.5μg/dL であったが、キレート化の必要はなかった。患者の症状寛解には、暴露中止後約 2 ヵ月かかった(Yang et al., 1994)。

白降汞含有の軟膏による治療を受けた児童に関し、食欲不振が報告された(Warkany & Hubbard, 1953)。1986 年に De Bont らの報告によれば、生後 4 ヵ月の男児が黄色の酸化水銀(II)軟膏により湿疹の治療を受けたところ、12 日後に不全片麻痺、全身性筋硬直、筋振戦、先端疼痛の徴候が生じ、昏睡に陥った。白降汞含有の軟膏による治療を受けた幼児や、塩化水銀(II)含有液剤で洗浄したオムツを使用した幼児で、易刺激性、いらだち、不眠などが認められた(Warkany & Hubbard, 1953)。

2 件の症例研究が無機水銀化合物への特殊な皮膚接触による致死例を報告している。1 例は 27 歳の女性で、塩化水銀(II)の 8.75g の錠剤を膣に挿入し、4 日後に死亡した(Millar, 1916)。もう 1 例は、創傷治療のため塩化水銀(I)含有の漢方薬を約 2 ヵ月間毎日貼付していた男性で、腹痛、吐き気、嘔吐、黒色便などがみられた(Kang-Yum & Oransky, 1992)。患者は腎不全で死亡したと報告されている。別の報告では(Dyall-Smith & Scurry, 1990)、塩化アンモニウム水銀(II)17.5%含有の美白クリームを 18 年間使用した 42 歳の女性に、軽度の振戦、不安、意気消沈、パラノイド妄想などがみられた。

9.2 神経毒性

中枢神経系は水銀元素蒸気暴露の影響をもっとも受けやすい標的と考えられる。あらゆる期間の暴露で類似の影響が見られるが、暴露期間や濃度の上昇に伴い症状は増悪し、回復不能になることもある。さまざまな認知・人格・感覚・運動障害が報告されている。認知機能試験では、振戦(最初に手に影響が現れ、時に他の身体部位にも広がる)、情緒不安定(易

刺激性、過度の羞恥、自信喪失、神経質を特徴とする)、不眠、記憶障害、神経筋の変化(筋力低下、萎縮、筋攣縮、筋電図異常)、頭痛、多発性神経障害(感覚異常、手袋靴下状末梢神経障害、腱反射亢進、知覚および運動神経伝導速度の遅延)、動作の障害などの顕著な症状がみられる。水銀元素蒸気への長期暴露の結果、不安定歩行、注意力散漫、音声振戦、眼のかすみ、精神運動スキル(例、指たたき検査、手眼協調運動検査)における動作の減退、神経伝導の遅延、その他の神経毒性の徴候などが出現する場合もある。知覚検査を用いて精神運動スキル、振戦および末梢神経機能を調べた最近の研究では、非常に低濃度の暴露でも有害影響が生じることが示唆される。過去に被曝した 75 人の作業員を、包括的神経心理学的検査バッテリーを用いて調べた最近の研究では、運動機能、注意力、およびおそらくは視覚系の欠損が職業性暴露の終了後も数年間存続する可能性が判明したが、作業員の全般的な知的レベルや論理的判断力への影響はみられなかった。

ヒトの神経毒性に関する報告には、塩化水銀(I)含有治療薬(歯茎用痛み止めパウダー、軟膏類、緩下剤)の摂取に関するものがいくつかある。塩化水銀(I)含有の錠剤や粉末による治療を受けた数人の小児が、易刺激性、いらだち、不眠、衰弱、羞明、筋攣縮、腱反射の亢進や低下、錯乱などを示した(Warkany & Hubbard, 1953)。塩化水銀(I)含有の漢方薬を 3 ヵ月間投与された 4 歳の男児に、流涎、嚥下障害、不規則な腕の運動、歩行障害などが生じた(Kang-Yum & Oransky, 1992)。別の症例研究(Davis et al., 1974)では、塩化水銀(I)120mg 含有の緩下剤錠剤の長期にわたる摂取により、女性 2 人に痴呆と易刺激性が報告されている。女性 1 人は毎日 2 錠ずつ 25 年間、別の 1 人は同じく 6 年間摂取していた。どちらの患者も無機水銀中毒で死亡した。

9.2.1 職業性暴露

1983 年、Fawer らは水銀元素に暴露した男性作業員 26 人と、コントロールとして同じ施設で働いているが暴露していない男性 25 人に関し手の振戦を測定した。作業員は蛍光管、クロールアルカリ、アセトアルデヒドなどの生産を通して水銀に暴露しており、暴露の平均期間は 15.3(標準誤差[SE]2.6)年(範囲 1～41 年)であった。検査時における平均血中水銀濃度は 41.3(SE 3.5)nmol/L[1]、平均尿中水銀濃度は 11.3(SE 1.2)μmol/mol クレアチニン(20μg/g クレアチニン)であった。個人別大気モニターを使った測定では、平均水銀濃度(TWA)が 0.026(SE 0.004)mg/m^{3}で、被験者のうち 3 人の暴露濃度は 0.05mg/m^{3}を超えて

[1] Fawer らの論文(1983)では血中水銀濃度を 41.3μmol/L としてあるが、これは誤り(Berode et al., 1980; M. Guillemin, 未公開文書, 2002)。

いた。被験者の手の振戦は、安静時と 1250g のものを握っている場合の両方を、手の甲に取り付けた加速度計によって測定し、加速度のもっとも高いピーク周波数(i.e. 最高加速度はこの周波数に相当する)を求めた。振戦のもっとも高いピーク周波数はコントロールより暴露群のほうが高く(P<0.001)、暴露期間と年齢に緊密に関連していた。振戦のあらゆる面を指標として比較すると、安静時には暴露群とコントロールに相違はなかったが、安静時と負荷時にみられる変化は暴露群のほうが大きかった。これらの変化は、暴露期間および暴露の生物学的指標(血中および尿中水銀濃度)と相関していたが、年齢とは相関していなかった。§7.5 で既述した関係によれば、血中水銀濃度 41.3nmol/L は、大気中水銀濃度の 17μg/m^{3}に相当する。

同等またはわずかに高い濃度に職業性に暴露したグループにおいて、振戦や認知能力への著しい影響、あるいは他の中枢神経系への影響を報告した研究がいくつかある。個人の呼吸空間における平均大気中濃度が 0.076mg/m^3(範囲、0.026～0.27mg/m^3)を示す温度計工場の作業員に、振戦、ロンベルク試験の異常、変換運動障害、かかと–つま先歩行困難などが観察された(Ehrenberg et al., 1991)。

クロールアルカリ工場で水銀蒸気に少なくとも 10 年間(平均 16.9 年)暴露した作業員 36 人の横断試験では、水銀の血中濃度 7.5nmol/L、尿中濃度 280nmol/L(暴露群の中央値)を超える被験者に、A 式知能検査と記憶力の検査で障害が多くみられた(Piikivi et al., 1984)。§7.5 で求めた関係によれば、これは大気中濃度 31～40μg/m^{3}に相当する。

別の研究(Piikivi & Tolonen, 1989)では、クロールアルカリ作業員の男性 41 人と、コントロールとして年齢をマッチさせた木材加工工場の作業員 41 人の脳波(EEG)を比較した。平均 15.6 年(標準偏差 SD 8.9)の暴露期間における平均 22 (SD 5.7) 回の測定に基づき、暴露を血中水銀濃度 TWA の 59(SD 12.6)nmol/L と評価した。§7.5 で求めた関係によれば、これは大気中水銀濃度 25μg/m^{3}に相当する。被曝した作業員の EEG はコントロールのものより大幅に遅延･減退しており、この相違は後頭部でとくに顕著であった。

被験集団が 1989 年の Piikivi と Tolonen の研究と大幅に重複する Piikivi と Hänninen による研究(1989)では、クロールアルカリ工場の男性作業員 60 人と、コントロールとして年齢をマッチさせた木材工場作業員 60 人の、自覚的症状と精神活動を比較した。平均暴露期間は 14 年で、被験者全員が最低 5 年間暴露していた。暴露群の血中水銀濃度の TWA は 51.3(SD 15.6)nmol/L、範囲は 24.7～90nmol/L であった。暴露関連の知覚運動・記憶・学習能力障害は観察されなかったが、被曝した作業員は記憶障害、睡眠障害、怒り、疲労、および錯乱をコントロールより多く報告した。著者らは、記憶障害以外では、水銀暴露群の 3 交代作業が症状増悪の補助因子の可能性があると考えた。§7.5 で求めた関係によれば、

暴露群の平均血中水銀濃度は、大気中水銀濃度の 21μg/m^{3}に相当する。

非暴露コントロールと比較し、水銀蒸気に暴露した 43 人の作業員(暴露期間は 5.3[SD 3.9]年)においては、最低濃度の暴露群で腕–手安定性の統計的有意性の境界値が低下した(Roels et al., 1982)。研究時における当該群の血中水銀濃度は 10～20μg/L で、§ 7.5 で求めた関係によると大気中水銀濃度 21～42μg/m^{3}に相当する。

ベルギーにおける更なる研究(1985 年)で、Roels らは平均 4.8 年間水銀に暴露した 131 人の男性作業員と、異なる企業の女性 54 人の自覚的症状と精神測定検査結果を、性、年齢、体重、身長をマッチさせたコントロールのものと比較した。自覚的症状は暴露群のほうが多かったが、暴露の濃度や期間との関連はなかった。しかし、著者らは暴露に関連があると考えた。多数の精神測定検査結果のうち、手の振戦のみが水銀暴露と関連しており、男性だけにみられた。研究時の平均血中水銀濃度は男性で 14μg/L(95 パーセンタイル、37μg/L)、女性で 9μg/L(95 パーセンタイル、14μg/L)であった。§ 7.5 で求めた関係により、男性および女性の平均血中水銀濃度はそれぞれ大気中水銀濃度の 29 および 19μg/m^{3}に相当する。

平均尿中水銀濃度が 450μg/L のクロールアルカリ工場の作業員では、神経伝導速度の異常も観測され(Levine et al., 1982)、さらに、衰弱、感覚異常、筋けいれんなどもみられた。尿中水銀濃度が 325μg/g クレアチニンの作業員に、脳幹聴覚誘発電位の延長が認められ(Discalzi et al., 1993)、20～96μg/m^{3}の水銀に暴露した 28 人の被験者に、体性感覚誘発電位の延長がみられた(Langauer-Lewowicka & Kazibutowska, 1989)。

1992 年、Ngim らは低レベルの水銀元素に平均 5.5 年間暴露した歯科医では、数種の神経行動検査の結果が不良であったと報告した。研究時に測定した暴露濃度は 0.0007～0.042mg/m^3、平均は 0.014mg/m^{3}であった。歯科医の平均血中水銀濃度は 0.6～57μg/L、幾何平均は 9.8μg/L であった。指たたき(運動速度測定)、トレール・メーキング(trail making)(TMT 検査)、符号作業(digit symbol test)、数唱(digit span)、論理的記憶の遅延再生(視覚記銘検査)、ベンダー・ゲシュタルト検査(視覚運動協応および集中力の測定)などに関する歯科医の検査結果は、コントロールのものより大幅に劣っていた。暴露群はまた、コントロールより高い攻撃性を示した。さらに、暴露した歯科医の中でも、高濃度暴露群と低濃度暴露群ではかなりの相違が観察されたと報告されている。これら両群とコントロールとの比較はなされておらず、両群の平均暴露濃度の報告もない。§ 7.5 で求めた関係を用いると、幾何平均血中水銀濃度 9.8μg/L は、大気中水銀濃度 20μg/m^{3}に相当する。

1995 年、Echeverria らは低濃度水銀暴露が歯科医の行動に与える影響について評価した。尿中水銀濃度が 19μg/L を超えるものを暴露群とし、それ以下の場合を非暴露群とした。暴

露した歯科医 19 人(男性 17、女性 2)の行動検査の得点を、20 人の非暴露群(男性 14、女性 6)の得点と比較し、水銀元素暴露が健康に及ぼす影響の暴露閾値を考察した。本研究における暴露群の平均尿中水銀濃度は 36.4μg/L、非暴露群では検出レベル以下であった。尿中水銀濃度の著しい影響が、注意力散漫、情緒不安定、体性感覚易刺激性、気分スコア(緊張、疲労、錯乱)として現れた。§7.5 で求めた関係によると、平均尿中水銀濃度 36.4μg/L は大気中水銀濃度 26μg/m^{3}に相当する。

9.2.2 歯科アマルガムによる暴露

アマルガム充填材からの水銀が多少吸収されることを示した研究がいくつかある(§6.2.2 参照)が、アマルガム充填材からの水銀遊離と、脳基底部(Maas et al., 1996)や脳全体(Saxe et al., 1999)の水銀濃度との関連性は認められなかった。

Saxe らは 1995 年の横断研究で、75～102 歳のカソリックの尼僧 129 人の認知機能は、咬合歯のアマルガムの数や表面積と関係がないと報告した。

Bagedahl-Strindlund らは 1997 年に、歯の治療中の水銀遊離が原因と思われる疾病をもつスウェーデンの患者を評価し、アンケートや精神科医による限られた面接により、患者 67 人とコントロール 64 人の心理学や精神医学的・歯科学的・医学的状況を調査した。もっとも顕著な結果としては、精神障害(おもに身体表現性障害)の罹患率が、コントロール(6%)に比較し患者では 89%と高かった。患者にみられる性格特性は、身体的不安、筋の緊張、精神衰弱、低い社交性などである。コントロールより多くの患者群が失感情的特徴を示した。診断される身体的疾患の有病率は高かったが、健康状態の認識における大差を説明できるほど十分ではなかった。患者が示した多くの窮迫の症状や兆候は歯科学的データでも健康診断でも説明できなかった。アマルガム充填面の数は患者群とコントロールで大幅な違いはなく、患者の 19%にはアマルガム充填歯はなかった。

1997 年に Malt らは、自ら訴える多くの身体的・精神的症状は、歯の充填材が原因であると主張する成人患者 99 人の、身体的・精神的症状を評価したところ、充填面の数と症状には関連がみられなかった。さらにアマルガム群では、平均的な神経症的傾向が比較する 2 群より強かった。著者らは、歯のアマルガムが原因として健康問題を訴える患者群は、多くの症状としばしば精神障害を持つ多様な患者のグループであると結論づけた。同様に、Berglund と Molin は 1996 年、アマルガムが原因と考える症状をもつ患者の尿および血中水銀濃度を測定し、アマルガムから遊離する水銀量を推定した。健康であると自覚するコントロールと比較すると、両群の間で水銀の状態に差は認められなかった。

Grandjean ら(1997)は、自らの疾患の原因はアマルガム充填材だと考える患者に対し、キレートおよびプラセボ療法を行い、その効果を評価した。検査対象患者 50 人に関して検討した症状のうち、総体的窮迫症状、身体化症状、強迫状態、意気消沈、および情緒不安定が進行していた。無作為プラセボ比較二重盲検試験で、サクシマー(*メソ*–2,3–ジメルカプトコハク酸)30mg/kg 体重を 5 日間投与したところ、このキレート剤を投与された患者で尿への水銀と鉛の排泄量がかなり増加していた。投与直後と 5～6 週間後に、ほとんどの窮迫症状にかなりの改善がみられたが、キレート群とプラセボ群に相違はなかった。水銀が患者の自覚症状の原因だとする考えは、この所見では裏付けられなかった。

1999 年の Saxe らによるアルツハイマー病患者 68 人とコントロール 34 人のケースコントロール研究では、アマルガム充填材による水銀暴露や脳の水銀濃度とこの疾患との関係は認められなかった。

1998 年、Altmann らは東および西ドイツの 3 つの異なる地域に住む小児 384 人(平均年齢 6.2 歳)のコホート中、水銀に暴露した 6 歳児の視覚機能を比較した。交絡する影響で補正すると、コントラスト感度のいくつかの値が水銀濃度の上昇に伴い著しく低下した。著者らは、たとえ尿中水銀濃度が非常に低くても、視覚系の機能では微妙な変化を測定できると結論した。3 つの研究地域の被験者に関する尿中水銀濃度の幾何平均値は、24 時間あたり 0.161、0.203、0.075μg、研究全体の平均値は 0.157μg で、アマルガム充填材の平均数はそれぞれ 0.76、1.10、1.88(研究全体では 1.15)であった。

Siblerud と Kienholz は 1997 年に、歯の銀色充填材(アマルガム)からの水銀が多発性硬化症(MS)の病因であるか否かを研究した。アマルガムを除去した MS 被験者の除去群(n=50)と、除去していない MS 被験者の未除去群(n=47)の血液所見を比較したところ、未除去群では赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットの値が除去群より大幅に低かった。未除去群ではチロキシン(T_4)濃度もまた大幅に低く、T リンパ球および T-8(CD8)サプレッサー細胞の総数も大幅に低かった。さらに除去群に比較し未除去群では血中尿素窒素(BUN)および BUN／クレアチニン比が著しく高く、血清免疫グロブリン G 値は低かった。毛髪中の水銀は非 MS コントロールに比較し、MS 被験者群では著しく高く(MS 群 2.08mg/kg、非 MS 群 1.32mg/kg)、有機水銀への暴露を示唆している。

9.3 呼吸器への影響

呼吸器症状は水銀元素蒸気への短期高濃度暴露の顕著な影響である。もっとも多く報告される症状には、咳、呼吸困難、胸部の扼腕感および灼熱痛などがある。水銀元素蒸気に数週間暴露した被験者に、慢性の咳が報告されている(ATSDR, 1999)。推定濃度が最高

44.3mg/m^{3}の水銀蒸気に4～8時間偶発的に暴露した作業員で、胸痛、呼吸困難、咳、喀血、肺機能障害(肺活量減少)、びまん性肺浸潤、および間質性肺炎の証拠が認められた(McFarland & Reigel, 1978)。肺のX線分析では、びまん性浸潤または肺炎がおもにみられる。肺機能障害も考えられる。気道の閉塞・狭窄・過膨張、および肺活量の低下が報告されている。肺活量の低下は暴露終了後も11ヵ月間持続するという報告がある。さらに重症の場合、呼吸窮迫、肺水腫(肺胞性、間質性)、大葉性肺炎、線維形成、細気管支上皮の剥離などが観察されている(ATSDR, 1999)。

無機水銀化合物もまた呼吸器に影響を及ぼす可能性がある。1979年、Murphyらは、35歳の男性が不明な量の塩化水銀(II)を飲んだ結果、重症の肺水腫を起こし、人工呼吸が必要になったと報告している。別の症例では、塩化水銀(II)の粉末を飲み込んだ生後19ヵ月の男児で、細かいラ音が検出された(Samuels et al., 1982)。他の報告(Kang-Yum & Oransky, 1992)によれば、不明な量の塩化水銀(I)を含有する漢方薬の錠剤を5粒摂取した50歳の女性で、息切れ呼吸困難が認められた。

9.4　心血管への影響

水銀元素や無機水銀の加熱による高濃度水銀元素蒸気の短期吸入暴露の結果、血圧が上昇し、動悸が高まった。水銀の流出や職業性暴露による長期の暴露でも、血圧が上昇し、心拍数が増加した(ATSDR, 1999)。

塩化水銀(II)および塩化水銀(I)の摂取後に、ヒトの心血管毒性も観察されている。体重1kgあたり水銀約20mgを塩化水銀(II)として摂取し自殺を試みた22歳男性の心電図では、P波の消失、QRS部分の延長、T波の増高が認められた(Chugh et al., 1978)。1953年にWarkanyおよびHubbardは、寄生虫用に塩化水銀(I)錠剤で、乳歯発生時の不快症状に塩化水銀(I)含有粉剤でそれぞれ治療された児童に、頻脈および血圧上昇が観察された症例を複数報告している。塩化水銀(II)液剤で洗浄したおむつを使用した多数の幼児にも、頻脈と血圧上昇が観察された(Warkany & Hubbard, 1953)。

歯をアマルガム修復した自発的被験者50人と、年齢と性をマッチさせたアマルガム充填歯のないコントロール(平均年齢約22歳)を比較したところ、アマルガム群では拡張期および収縮期血圧が約5mmHg(0.7kPa)と統計的に有意な上昇を示した。生活様式や体格の相違など潜在的交絡因子については述べられていない。本研究では、ヘモグロビンとヘマトクリットの大幅な減少、および平均赤血球ヘモグロビン濃度の上昇も認められた(Siblerud, 1990)。

9.5　消化管への影響

高濃度水銀元素蒸気へのヒトの短期吸入暴露により、消化管へのさまざまな影響が報告されている。多くの症例研究で、高濃度水銀元素蒸気への短期暴露後、口内炎(口腔粘膜の炎症)が、まれに唾液過多および嚥下困難を伴い報告されている。作業員が水銀元素蒸気に長期間暴露していた職場環境でも口内炎は観察されている。高濃度の水銀への短期暴露でも、腹痛、吐き気、下痢などが起きる。温度計製造工場の作業員 9 人のうち 5 人に流涎、歯肉炎、口腔粘膜の潰瘍化、下痢などが観察された(ATSDR, 1999)。

塩化水銀(II)を摂取すると消化管の組織を非常に刺激する。量の不明な塩化水銀(II)の粉末を摂取した生後 19 ヵ月男児の症例では、唇と舌の疱疹や潰瘍に加え、嘔吐も報告されている(Samuels et al., 1982)。致死量(20～30mg/kg 体重)に近い塩化水銀(II)を摂取した成人では、嘔吐、下痢、激しい腹痛、口咽頭痛、消化管全体に及ぶ潰瘍化と出血などが報告されている(Afonso & deAlvarez, 1960; Chugh et al., 1978; Murphy et al., 1979)。

塩化水銀(I)の摂取では、塩化水銀(II)の場合にみられるような消化管への影響は通常は報告されていない。しかし、漢方薬により量の不明な塩化水銀(I)を摂取した 50 歳の女性では、吐き気および嘔吐がみられた(Kang-Yum & Oransky, 1992)。別の症例では、便秘、回虫、乳歯発生時の不快感などに対し、塩化水銀(I)による治療を受けた幼児数人で、歯肉が赤く腫脹し、唾液過多、食欲不振、下痢、腹痛などがみられた(Warkany & Hubbard, 1953)。

水銀過敏症の患者(パッチテスト陽性)では、アマルガム充填材に接した部位に口内炎が生じた(Veien, 1990)。アマルガム充填材を取り除くと接触口内炎は消失したが、そのままにしておいた患者 1 人では口内炎が持続した。

1996 年に Bratel らは、(1)修復歯のアマルガムを選択的に交換した後の、口腔の苔癬様反応(OLR)の治癒、(2)接触口内炎(CL)と口腔内扁平苔癬(OLP)との治癒の相違、(3)アマルガムの代替として異なる材料を選択した場合の治癒能力の相違などについて研究した。被験者は、アマルガム修復歯と接触した口腔粘膜部位に限定される OLR の患者(CL、n=142)、あるいは他の口腔粘膜部位にも及ぶ OLR の患者(OLP、n=19)である。検査後両群の OLR に接した修復歯のアマルガムを交換し、その効果を 6～12 ヵ月後の追跡検査で評価した。CL 群では、アマルガムの交換(n=474)後、患者の 95%に病変の大幅な改善、または完全な消失がみられた。大幅な改善の報告がなかった持続的 CL(5%)患者とは対照的に、この効果は症状の消失と符合していた。治癒には年齢、性、喫煙習慣、口腔内乾燥の訴え、薬物治療などとの相関性はみられなかった。しかし、治療効果については、金属–セラミック冠と交換した患者よりも金冠と交換した患者の方が優れていた(P <0.05)。OLP 群(n=19)では、

アマルガムに関連したびらん性および萎縮性病変の患者の 63%に、交換後改善がみられた。アマルガムに接触していない部位の OLP 病変には効果がなく、多くの OLP 患者(53%)が交換後も症状を訴えた。著者らはこれらのデータから、臨床診断が正確であれば、修復歯のアマルガムの交換後には大多数の症例で CL が消散すると結論し、金属–セラミック冠では CL の治癒は金冠ほど容易ではないと報告した。

9.6 肝臓への影響

不明な量の液体水銀の加熱により生成した水銀蒸気の吸入で、幼児が急性中毒に陥り、肝細胞への影響もみられた(Jaffe et al., 1983)。別の症例では、男性 1 人が水銀元素蒸気への短期、高濃度暴露により死亡し、剖検で肝腫大および中心小葉空胞化が認められた(Kanluen & Gottlieb, 1991; Rowens et al., 1991)。

致死量の塩化水銀(II)を摂取した 35 歳の男性が黄疸に罹り、肝の酵素値が上昇した(Murphy et al., 1979)。 剖検により肝の腫大と軟化が判明した。不明な量の粉末塩化水銀(II)を摂取した生後 19 ヵ月の男児にも、肝腫大が認められた(Samuels et al., 1982)。

9.7 腎臓への影響

高濃度の水銀蒸気に短期暴露した結果、軽い一過性のタンパク尿や尿への酸排泄のわずかな変化から明らかなタンパク尿、血尿、乏尿、さらに急性腎不全に至るまで、一連の影響が近位尿細管の変性あるいは壊死を伴ってみられた。急性腎不全は、塩化水銀(II)が摂取された数々の症例研究でも観察されている。量不明の塩化水銀(II)粉末を摂取した生後 19 ヵ月の幼児で、10 日間持続した急性腎不全が観察された(ATSDR, 1999)。

1992 年に Kang-Yum と Oransky は、用量は不明だが致死量の塩化水銀(I)を漢方薬で摂取した 60 歳の女性で、尿排出量が減少し浮腫が出現したと報告した。腎不全がこの女性の死の一因であった。腎不全は、塩化水銀(I)含有の緩下剤を長期間服用していた女性患者 2 人にも起こった(Davis et al., 1974)。

塩化水銀(I)含有の漢方薬を 2 ヵ月間、毎日使用していた男性で、腎による尿排出量の減少と腎不全が報告された(Kang-Yum & Oransky, 1992)。塩化アンモニウム水銀(II)含有の美白クリームを約18年間使用した女性に、腎機能の障害がみられた(Dyall-Smith & Scurry, 1990)。同様に、白降汞含有の軟膏を乾癬用に 10 年以上使用していた男性に、重症の浮腫を伴うネフローゼ症候群が出現した(Williams & Bridge, 1958)。塩化アンモニウム水銀(II)含有の美肌クリームを 1～36 ヵ月(平均 13 ヵ月)使用したアフリカ人の若い女性を調査した

ところ、女性の大半がネフローゼ症候群を示した(Barr et al., 1972)。クリームの使用を中止した被験者の 77%が軽快した。

水銀元素への職業性暴露の結果、β-ガラクトシダーゼ、*N*-アセチル-β-グルコサミニダーゼ(NAG)、トランスフェリン、β2-ミクログロブリン、さらにアルブミンなどのタンパク質の尿への排泄が増加したことを、いくつかの研究が報告している。1980 年に Buchet らは、尿中水銀濃度がクレアチニン 1g あたり 50µg を超えるクロールアルカリ作業員でそのような影響を報告した(β-ガラクトシダーゼは尿中水銀濃度>20µg/g クレアチニンでもみられた)。Roels らも 1982 年に、水銀元素に暴露し、尿中水銀濃度の中央値が 71µg/g クレアチニンを超える 2 群の作業員で、同様の結果を報告した。平均尿中水銀濃度が 56µg/g クレアチニンの、クロールアルカリ工場や亜鉛-水銀アマルガム工場の作業員 62 人には、腎機能障害の徴候はみられなかった(Lauwerys et al., 1983)。1985 年の Roels らの研究(§9.2.1 参照)によれば、平均尿中水銀濃度が 30µg/g クレアチニンの場合にわずかな変化がみられ、ほとんどが尿細管機能障害に関連したものであった。水銀元素に平均 11 年間暴露した作業員 50 人のコホート、および作業員 50 人のコントロールにおいて、いくつかの腎変化のマーカを測定した研究では、暴露群は平均 22µg 水銀/g クレアチニン(31.9µg/L)を排泄した。水銀暴露に関係した主たる腎変化は、尿細管細胞毒性(尿細管の抗原および酵素の尿への漏出の増加)および生化学的変化(数種のエイコサノイドおよびグリコサミノグリカンの尿への排泄量減少、尿の pH 低下)を示している。血清中の抗 DNA 抗体および総免疫グロブリン E の濃度にも、それぞれ尿中および血液中水銀濃度と正の相関が認められた。腎への影響は、おもに排泄量が 50µg/g クレアチニンを超える作業員に認められた(Cardenas et al., 1993)。

Eti らは 1995 年に、100 人の自発的被験者(18～44 歳)をアマルガム充填歯をもつ群(66 人)ともたない群(34 人)の 2 群に分け、尿中水銀濃度と NAG の排泄量を調べた。尿中 NAG には極わずかな差がみられ、明らかにアマルガム充填材から吸収された金属による腎への影響を示すものと考えられたが、腎損傷について一般への危険有害性があるとするには不十分であると著者らは結論した。Herrström らによる同様の研究(1995)では、NAG などいくつかのタンパク質がスウェーデンの自発的被験者 48 人の腎損傷のマーカとして用いられた。この著者らも、アマルガムによる腎の機能障害や傷害の重大な証拠を検出できなかった。

9.8 刺激と感作

水銀元素蒸気や無機水銀の吸入、経口、あるいは経皮暴露により、紅斑性および掻痒性発疹が生じている。水銀暴露に対するその他の皮膚反応には、大量の発汗および掌や足底の皮膚の紅潮や剥離があり、一般的に先端疼痛を伴ってみられる(ATSDR, 1999)。

高濃度の水銀元素蒸気への暴露により、眼の充血や灼熱感ならびに結膜炎が観察されている(Sexton et al., 1978; Foulds et al., 1987; Karpathios et al., 1991; Bluhm et al,. 1992; Schwartz et al., 1992)。

無機水銀への暴露の結果、接触皮膚炎が生じることがある。多くの症例で行われたパッチ試験によれば、さまざまな無機および有機水銀間に交差反応性がみられた(Pambor & Timmel, 1989; Veien 1990; Faria & Freitas, 1992)。

9.9 生殖への影響

いくつかの研究によれば、水銀元素への長期吸入暴露による生殖能への影響は、ヒトでは認められなかった。Alcser らは 1989 年に、米国エネルギー省の工場で最低 4 ヵ月暴露した男性作業員の後ろ向きコホート研究で、受精能への影響はみられないと報告した。作業員の尿中水銀濃度は 2144～8572μg/L であった。Lauwerys らは、1985 年にアンケートを用い、さまざまな産業で(亜鉛-水銀アマルガム、クロールアルカリ、電気設備などの生産工場)水銀蒸気に暴露した男性作業員の受精能を評価したところ、コントロールと比較し生まれた子供の数に統計的有意差はなかった。これら被曝した作業員の尿中水銀濃度は 5.1～272.1μg/g クレアチニンであった。Erfurth ら(1990)および McGregor と Mason(1991)は、水銀蒸気に職業性に暴露した男性作業員の血中･尿中水銀濃度と、プロラクチン、テストステロン、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモンの濃度との間に相関関係を認めなかった。

作業環境で水銀元素蒸気に暴露した女性 349 人を調べた過去の研究で、215 人の非暴露コントロールに比較し、妊娠合併症(中毒症、流産、遅延分娩、分娩時の大量出血)が多数報告された(Mishonova et al., 1980)。しかし、本研究についての報告および方法に関する情報は限られている。対照的に、12 職種の女性の妊娠転帰を調べた過去の前向き研究では、水銀蒸気に暴露した可能性のある歯科助手に自然流産の増加はみられなかった(Heidam, 1984)。同様に、米国カリフォルニア州で行われた郵便による調査では、1 週あたり準備したアマルガム充填剤の数と、自然流産や先天異常の比率に関連性はなかった(Brodsky et al., 1985)。歯科の医師、助手、または技工士の 8157 回の出産では、死産や先天奇形の比率はとくに高くなく、自然流産率も期待値と違わなかった(Ericsson & Källén, 1989)。しかし 1994 年の Rowland らの報告によると、1 週間に 30 以上のアマルガム充填材を準備した女性歯科助手の生殖能力は、非暴露コントロールに比べ 63%(95%信頼区間 42～96%)でしかなかったが、水銀暴露量の低い歯科助手はアマルガムにかかわった助手より高い生殖能力を示した(Rowland et al., 1994)。

水銀ランプ工場で働く女性(水銀暴露濃度は>50μg/m^{3}だったが、研究時には<10μg/m^{3}に低下した)では、月経周期障害がコントロールより多くみられた(De Rosis et al., 1985)。工場の既婚女性では、原発性不妊症および新生児の股関節脱臼が多くみられた。著者らは、この先天異常の発生率はイタリアの地域により異なると報告している。自然流産数も過剰ではなかった。

9.10 遺伝毒性

水銀元素の遺伝毒性に関する情報は少ない。水銀化合物に職業性に吸入暴露した作業員(Verschaeve et al., 1976, 1979; Popescu et al., 1979; Mabille et al., 1984; Anwar & Gabal, 1991; Barregard et al., 1991)、または偶然の摂取により暴露した作業員(Wulf et al., 1986)の細胞遺伝学的モニタリング研究の全般的所見では、水銀がヒト体細胞染色体の数や構造に有害影響を与えるという確かな証拠は提示されていない。有害影響を報告した研究(Verschaeve et al., 1976; Popescu et al., 1979; Wulf et al., 1986; Anwar & Gabal, 1991; Barregard et al., 1991)は、技術的な問題、交絡因子への配慮不足、水銀暴露濃度と遺伝子異常誘発との関連性不提示などの理由から、問題がある。

9.11 がん

水銀元素の吸入によりヒトにがんが生じると報告している疫学研究(Kazantzis, 1981; Cragle et al., 1984)には、信頼できる証拠がみられない。Cragle ら(1984)は、一般大衆に比較し暴露群では、肺、脳、および腎臓がんの発生率が高いことを報告しているが、この発生率はコントロールより高くはなかった。さらに Kazantzis(1981)は、水銀を含むさまざまな金属に暴露した作業員のがん発生率を調べたが、とくに高くはなかった。2 ヵ所のクロールアルカリ工場で水銀蒸気に 1 年以上暴露したノルウェー人男性 674 人の集団で、腎臓や神経系のがん発生率はとくに高くなかった(Ellingsen et al., 1993)。スウェーデンのクロールアルカリ作業員に高い肺がん(型は不明)発生率がみられたが、これらの作業員はアスベストにも暴露していた(Barregard et al., 1990)。スウェーデンの歯科医師および看護婦に高い脳腫瘍発生率がみられた(Ahlbom et al., 1986; McLaughlin et al., 1987)が、米国国軍退役軍人の歯科医では、がん全体による死亡率または脳腫瘍のリスクは高くなかった(Hrubec et al., 1992)。

9.12 その他の影響

家庭での水銀元素の漏出により水銀蒸気に 6 ヵ月間暴露した 12 歳の少女で、白血球数の増加が観察された(Fagala & Wigg, 1992)。別の症例研究の報告によると、家庭内での水銀

元素漏出の結果、水銀蒸気に暴露した家族 4 人のうち 2 人に頻発する鼻血と血小板減少がみられた(Schwartz et al., 1992)。

Murphy らは 1979 年に、致死量の塩化水銀(II)を摂取した 35 歳の男性に関し、大量の消化管出血に続発したと思われる貧血、および血小板減少を報告した。

水銀元素蒸気への短期・中期・長期暴露の後、振戦、筋線維束性収縮、ミオクローヌス、または筋肉痛の発生率上昇が報告されている(ATSDR, 1999)。

自殺を試みて塩化水銀(II)2g を摂取した 22 歳の男性に、骨格筋変性の証拠が認められた。別の報告では、便秘、回虫、または生歯時の不快感を塩化水銀(I)により治療された児童数人に、脚や腕に筋攣縮や痙攣がみられた(Warkany & Hubbard, 1953)。

自己免疫反応の変化を報告している研究も多少ある(Tubbs et al., 1982; Langworth et al., 1992; Cardenas et al., 1993)。水銀により、感染、自己免疫疾患、およびアレルギー発現に対し感受性が増大する可能性を示唆する研究もある(Moszczynski et al., 1995; Perlingeiro & Queiroz, 1995)。

10. 影響評価

10.1 危険有害性の特定と用量反応の評価

10.1.1 水銀元素

水銀元素は揮発性が高く肺経由で容易に吸収される。吸入が体内への主要進入経路で、経皮または経口暴露は健康への有害影響を引き起こしにくいとみられる。

高濃度に暴露すると、水銀元素は体内のほとんどの器官系に有害影響を誘発する。致死的症例では、呼吸不全、心停止、および脳水腫が死因である。

水銀元素暴露では、中枢神経系がもっとも感受性の高い標的である。全ての暴露期間後に類似の影響がみられるが、重症度は暴露の期間や濃度の上昇に伴い上昇する。顕著な症状には、振戦、情緒不安定、不眠、記憶喪失、神経筋の変化、頭痛、多発性神経障害、認知や運動機能検査にみられる障害などがある。

水銀元素への長期暴露により腎機能の変化が生じることがあるが、職場環境における通常の暴露濃度では臨床的に重大な腎損傷は報告されていない。

金属水銀も接触皮膚炎を誘発することがある。水銀元素蒸気を吸入暴露すると、先端疼痛症やピンク病として知られる症候群を、小児を主とする少数の人々に誘発することがある。

実験系における水銀元素の遺伝毒性に関し入手できるデータはなく、職業性に暴露した人々に関する限定的な情報には、突然変異の可能性は示されていない。

水銀蒸気への職業性暴露が自然流産に及ぼす影響に関しいくつかの研究が行われているが、いずれも否定的である。生殖毒性における他のエンドポイントについては、妥当なデータが見当たらない。

歯科従事者の 1 集団に関する研究では、水銀蒸気への暴露による脳腫瘍の増加が示唆されているが、この所見は、歯科従事者に関する他の研究や、より高濃度の暴露集団において十分な確証が得られていない。

濃度約 20μg/m^3 の水銀蒸気への長期職業性暴露で、いくつかの研究が一致して中枢神経系への微妙な影響を示している。それより多少高い濃度では、腎の変化が観察されている。その他の臓器への有害影響に関する暴露–反応関係は余りはっきりしていないが、暴露濃度が中枢神経系や腎に影響を与える濃度より高い場合には、影響が生じているのは明らかである。

10.1.2 無機水銀化合物

二価水銀化合物は消化管から吸収され、皮膚に適用しても中毒を引き起こす。この物質の揮発性は低いが、毒性学上重大な量が粉塵から吸入される可能性がある。一価水銀化合物の溶解度には限度があり、二価水銀化合物より毒性は少ない。

無機水銀への経口暴露による死因は、腎不全、心血管虚脱、および重症の消化器障害とされている。報告にある塩化水銀(II)の致死量は 10～>50mg 水銀/kg 体重の範囲である。これらの症例中もっとも一般的な所見は消化管の病変と腎不全である。無機水銀への暴露はヒトにネフローゼ症候群を誘発するようである。

動物の場合、塩化水銀(II)への長期暴露は肝障害も引き起こしている。

無機水銀のヒトにおける発がん作用のデータはない。実験動物での発がん性試験で入手できるのは塩化水銀(II)のみであり、マウスや雌ラットでは発がん作用は観察されていないが、経口暴露した雄ラットで、甲状腺の濾胞細胞腺腫およびがん、ならびに前胃乳頭腫の発生率のわずかな上昇がみられた。塩化水銀(II)は DNA に結合して *in vitro* で染色体異常を誘発するが、*in vivo* における所見は肯定と否定の両方があり、この食い違いの明確な解説はない。水銀化合物が点突然変異を誘起することは立証されていない。

大量の無機水銀化合物の非経口投与により、胚毒性および催奇形性が誘発されている。これらの影響は、生理的な用量または母動物に対し毒性のない用量では報告されていない。無機水銀化合物のヒトに対する生殖発生毒性に関しては、信頼できる報告が見当たらない。

ラットでの 26 週の研究では、腎への影響の無毒性量(NOAEL)は 0.23mg/kg 体重/日であった。2 年間の研究では、試験した最低暴露濃度 1.9mg/kg 体重で腎への影響が観察されたので、NOAEL は確認できなかった。

10.2　水銀元素および無機水銀化合物の耐容濃度・耐容摂取量の設定基準

平均濃度 20μg/m^3 の水銀元素に暴露した作業員で、中枢神経系への臨床的に観察できないわずかな影響を認めた研究がいくつかある。1 日 8 時間、週 40 労働時間から、1 日 24 時間、週 7 日間の継続的暴露(8/24 および 5/7)に外挿すると、4.8μg/m^3 に相当する。ヒト集団における水銀感受性の個体差に対する不確実係数 10 と、NOAEL ではなく最小暴露量(LOAEL)(不顕性の影響)使用に対する係数 3 を用いると、水銀元素蒸気への長期吸入暴露の耐容濃度は 0.2μg/m^3 となる。

腎への影響の NOAEL、0.23mg/kg 体重/日を基にし、週に 5 日の暴露パターンを毎日の暴露に補正し、不確実係数 100(動物からヒトへの外挿に対する 10、およびヒトの個体差に対する 10)を適用すると、耐容摂取量 2μg/kg/体重/日が得られる。2 年間の研究による LOAEL の 1.9mg/kg 体重/日を用い、上述した不確実係数に加えて LOAEL(重大な影響)から NOAEL への補正に対する不確実係数 10 を用いると、非常に類似した耐容摂取量が得られる。

10.3　リスクの総合判定例

水銀の発生拠点のない場合、大気中水銀蒸気濃度は 2～10ng/m^3 と推定されている。これは上述した耐容濃度の 1/20 以下である。大気中耐容濃度の水銀 0.2μg/m^3 に継続的に暴露す

ると、1 日あたり約 4μg を吸入すると思われる(呼吸気量 20m³/日)。米国およびカナダ人の大半の歯科アマルガムへの推定暴露量は<5μg/日である。

食事による無機水銀への暴露量は推定約 4.3μg/日、すなわち体重 64kg の成人で 1 日あたり 0.067μg/kg 体重である(IPCS, 1994)。これは推定耐容摂取量の 3%に相当する。

10.4 健康リスクの評価における不確実性

10.4.1 水銀元素

水銀元素によるリスクの評価は主として暴露した人の調査報告に基づくものである。したがって、異種間の外挿による不確実性はほとんど回避される。

水銀元素の中枢神経系への影響についてのデータベースは豊富である。しかし、生殖発生毒性、遺伝毒性、あるいは発がん性に関する知識は、ヒトでも実験動物でもそれよりはるかに少なく、入手できる限定的情報では、中枢神経系への影響がみられない程度の暴露濃度では、そのような影響は考えにくいとするものが多い。

影響が予想される最低暴露濃度について、いくつかの研究が極めて類似した推定値を出している。しかし、ほとんどの研究においてこれらの濃度は試験した最低暴露濃度でもあり、さらに低い濃度の影響についての情報はない。

ほとんどの研究は調査時の暴露評価に基づいているが、水銀は体内半減期が長く、継続的な暴露で蓄積するので、これで完全な情報が得られるとは考えられない。さらに、暴露は時と共に減弱することもあり、調査時の測定値は過小評価の可能性がある。しかし、長期にわたり暴露のデータを測定した数少ない研究では、調査時点に限った暴露評価ではあるが極めて類似した結果が報告されている。

ほとんどの研究で測定される暴露のパラメータは、血中または尿中水銀濃度である。したがって、大気中濃度は外挿する必要があるが、いくつかの研究がこの問題を取り扱っているにもかかわらず、この外挿の不確実性はきわめて高い。その上、異なる方法(nmol/L または μmol/mol クレアチニン)で表した尿中水銀濃度に、一定の関係は認められない。

10.4.2 無機水銀化合物

無機水銀化合物がヒトに及ぼす長期の影響についての量的な情報は、基本的にはない。

しかし、ヒトにおける急性毒性のパターンと、実験動物での短期および長期毒性試験におけるパターンとは非常に類似しているので、実験動物からの外挿は信頼できる。

無機水銀化合物は、高濃度非経口投与後に胚毒性を示し、奇形を発生させることもある。ヒトの生殖発生毒性に関し信頼できるデータは自然流産(陰性)に限定される。ヒトの場合と同様の暴露経路、および母動物に対し明らかな毒性を示さない用量を用いた実験動物の情報も、非常に限られている。

無機水銀化合物は DNA(および他の高分子)と反応し、*in vitro* および研究によっては *in vivo* でも染色体異常を誘発する。水銀の化学反応性に関連する可能性があるこれらの反応のメカニズムは不明であるため、この情報のヒトへの信頼できる外挿は不可能である。

無機水銀化合物の毒性に関する情報は、ほとんどが塩化水銀(II)の研究によるものである。多くの無機化合物、とくに塩化水銀(I)の水溶性および生物学的利用率は塩化水銀(II)のものよりはるかに低く、毒性も明らかに低い傾向があるので、耐容摂取量は実際より控えめに見積もられがちである。

11. 国際機関によるこれまでの評価

IARC は 1993 年に以下のように結論付けた。水銀および水銀化合物の発がん性に関し、ヒトにおける証拠は不十分である；塩化水銀(II)の発がん性については、実験動物に限定的な証拠がある；全般的評価では、水銀元素および無機水銀化合物のヒトに対する発がん性は分類できない(Group 3)。WHO の水銀に対する大気環境指針は 1μg/m^3(年平均)である(WHO, 2000)[2]。食品添加物に関する FAO/WHO 合同専門家委員会(the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)の暫定案では、週あたりの総水銀耐容摂取量は 5μg/kg 体重で、その内の 2/3 ともっとも多くがメチル水銀由来である(JECFA, 2000)。

[2] 本指針値は、腎毒性に対する LOAEL(Cardenas et al., 1993)の 15～30μg/m^3、および個人差に対する不確実係数 10、LOAEL から NOAEL への外挿に対する 2 に基づくものである。1 日 8 時間、週に 5 日の暴露パターンに対する乗数は適用しなかった。

参考文献

Aebi H (1967) Inborn errors of metabolism. *Annual Review of Biochemistry*, 36(1):271–306.

Afonso J, deAlvarez R (1960) Effects of mercury on human gestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 80:145–154.

Agrawal R, Chansouria JPN (1989) Chronic effects of mercuric chloride ingestion on rat adrenocortical function. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 43(3):481–484.

Ahlbom A, Norell S, Rodvall Y, Nylander M (1986) Dentists, dental nurses, and brain tumours. *British Medical Journal*, 292:662.

Alcser KH, Birx KA, Fine LJ (1989) Occupational mercury exposure and male reproductive health. *American Journal of Industrial Medicine*, 15(5):517–529.

Allard B, Arsenie I (1991) Abiotic reduction of mercury by humic substances in aquatic system — an important process for the mercury cycle. *Water, Air, and Soil Pollution*, 56:457–464.

Al-Saleh I, Al-Doush I (1997) Mercury content in skin-lightening creams and potential hazards to the health of Saudi women. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 51:123–130.

Altmann L, Sveinsson K, Kramer U, Weishoff-Houben M, Turfeld M, Winneke G, Wiegand H (1998) Visual functions in 6-year-old children in relation to lead and mercury levels. *Neurotoxicology and Teratology*, 20(1):9–17.

Andersson A (1979) Mercury in soils. In: Nriagu JO, ed. *The biogeochemistry of mercury in the environment.* New York, NY, Elsevier/North Holland Biomedical Press, pp. 79–112.

Andren AW, Nriagu JO (1979) The global cycle of mercury. In: Nriagu JO, ed. *The biogeochemistry of mercury in the environment*. New York, NY, Elsevier/North Holland Biomedical Press, pp. 1–22.

Andres P (1984) Brief communications: IgA–IgG disease in the intestine of Brown-Norway rats ingesting mercuric chloride. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 30:488–494.

Anwar WA, Gabal MS (1991) Cytogenetic study in workers occupationally exposed to mercury fulminate. *Mutagenesis*, 6(3):189–192.

AOAC (1984) *Official methods of analysis*, 14th ed. The Association of Official Analytical Chemists, Arlington, VA, sect. 32.095–33.099.

Ashe W, Largent E, Dutra FR, Hubbard DM, Blackstone M (1953) Behavior of mercury in the animal organism following inhalation. *Archives of Industrial Hygiene and Occupational Medicine*, 17:19–43.

ATSDR (1999) *Toxicological profile for mercury (update)*. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, March.

Bagedahl-Strindlund M, Ilie M, Furhoff AK, Tomson Y, Larsson KS, Sandborgh-Englund G, Torstenson B, Wretlind K (1997) A multidisciplinary clinical study of patients suffering from illness associated with mercury release from dental restorations: psychiatric aspects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 96(6):475–482.

Baranski B, Szymczyk I (1973) [Effects of mercury vapor upon reproductive functions of female white rats.] *Medycyna Pracy*, 24:248 (in Polish).

Barr RD, Rees PH, Cordy PE, Kungu A, Woodger BA, Cameron HM (1972) Nephrotic syndrome in adult Africans in Nairobi. *British Medical Journal*, 2:131–134.

Barr RD, Woodger MB, Rees PH (1973) Levels of mercury in urine correlated with the use of skin lightening creams. *American Journal of Clinical Pathology*, 59:36–40.

Barregard L, Sallsten G, Jarvholm B (1990) Mortality and cancer incidence in chloralkali workers exposed to inorganic mercury. *British Journal of Industrial Medicine*, 47(2):99–104.

Barregard L, Hogstedt B, Schutz A, Karlsson A, Sallsten G, Thiringer G (1991) Effects of occupational exposure to mercury vapor on lymphocyte micronuclei. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 17(4):263–268.

Barregard L, Sallsten G, Schutz A, Attewell R, Skerfving S, Jarvholm B (1992) Kinetics of mercury in blood and urine after brief occupational exposure. *Archives of Environmental Health*, 47(3):176–184.

Barregard L, Sallsten G, Jarvholm B (1995) People with high mercury uptake from their own dental amalgam fillings. *Occupational and Environmental Medicine*, 52:124–128.

Berdouses E, Vaidyanathan TK, Dastane A, Weisel C, Houpt M, Shey Z (1995) Mercury release from dental amalgams: An *in vitro* study under controlled chewing and brushing in an artificial mouth. *Journal of Dental Research*, 74(5):1185–1193.

Berglund A, Molin M (1996) Mercury vapor release from dental amalgam in patients with symptoms allegedly caused by amalgam fillings. *European Journal of Oral Science*, 104(1):56–63.

Berlin M, Gibson S (1963) Renal uptake, excretion and retention of mercury: Part I. A study in the rabbit during infusion of mercuric chloride. *Archives of Environmental Health*, 6:56–63.

Berlin M, Jerksell LG, von Ubisch H (1966) Uptake and retention of mercury in the mouse brain — a comparison of exposure to mercury vapor and intravenous injection of mercuric salt. *Archives of Environmental Health*, 12:33–42.

Berode M, Guillemin MP, Martin B, Balant L, Fawer R, Droz P, Madelaine P, Lob M (1980) Evaluation of occupational exposure to metallic mercury and of its early renal effects. In: Homstedt B, Lauwerys R, Mercier M, Roberfgroid M, eds. *Mechanisms of toxicity and hazard evaluation*. Amsterdam, Elsevier/North Holland Biomedical Press, pp. 371–374.

Biedermann KA, Landolph JR (1987) Induction of anchorage independence in human diploid foreskin fibroblasts by carcinogenic metal salts. *Cancer Research*, 47:3815–3823.

Bjorkman L, Sandborgh-Englund G, Ekstrand J (1997) Mercury in saliva and feces after removal of amalgam fillings. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 144:156–162.

Bloom NS, Fitzgerald WF (1988) Determination of volatile mercury species at the picogram level by low temperature gas chromatography with cold-vapor atomic fluorescence detection. *Analytica Chimica Acta*, 208:151–161.

Bluhm RE, Bobbitt RG, Welch LW, Wood AJ, Bonfiglio JF, Sarzen C, Heath AJ, Branch RA (1992) Elemental mercury vapour toxicity, treatment, and prognosis after acute, intensive exposure in chloralkali plant workers: Part I. History, neuropsychological findings and chelator effects. *Human and Experimental Toxicology*, 11(3):201–210.

Blume HP, Brummer G (1991) Prediction of heavy metal behavior in soil by means of simple field tests. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 22:164–174.

Boscolo P, Carmignani M, Giuliano G, Preziosi P (1989) Peripheral catecholaminergic mechanisms and baroreflex pathways are involved in vascular and cardiac effects of long-term exposure to inorganic mercury in rats. In: Strano A, Novo S, eds. *Advances in vascular pathology*. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, pp. 1061–1066.

Bourgeois M, Dooms-Goossens A, Knockaert D, Sprengers D, Van Boven M, Van Tittelboom T (1986) Mercury intoxication after topical application of a metallic mercury ointment. *Dermatologica*, 172:48–51.

Bowman WC, Rand MJ (1980) *Textbook of pharmacology*, 2nd ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications.

Brandi G, Schiavano GF, Albano A, Cattabeni F, Cantoni O (1990) Growth delay and filamentation of *Escherichia coli* wild-type and *rec A* cells in response to hexavalent chromium and other metal compounds. *Mutation Research*, 245:201–204.

Bratel J, Hakeberg M, Jontell M (1996) Effect of replacement of dental amalgam on oral lichenoid reactions. *Journal of Dentistry*, 24(1–2):41–45.

Bressa G, Cima L, Costa P (1988) Bioaccumulation of mercury in the mushroom *Pleurotus ostreatus*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 16(2):85–89.

Brito EMS, Guimaraes JRD (1999) Comparative tests on the efficiency of three methods of methylmercury extraction in environmental samples. *Applied Organometallic Chemistry*, 13(7):487–493.

Brodsky JB, Cohen EN, Whitcher C, Brown BWJ, Wu ML (1985) Occupational exposure to mercury in dentistry and pregnancy outcome. *Journal of the American Dental Association*, 111:779–780.

Brosset C, Lord E (1991) Mercury in precipitation and ambient air: A new scenario. *Water, Air, and Soil Pollution*, 56:493–506.

Buchet J, Roels H, Bernard A, Lauwerys R (1980) Assessment of renal function of workers exposed to inorganic lead, cadmium, or mercury vapor. *Journal of Occupational Medicine*, 22:741–750.

Bulska E, Emteborg H, Baxter DC, Frech W, Ellingsen D, Thomassen Y (1992) Speciation of mercury in human whole blood by capillary gas chromatography with a microwave-induced plasma emission detector system following complexometric extraction and butylation. *Analyst*, 117(3):657–663.

Callahan MA, Slimak MW, Gabel NW, May IP, Fowler CF, Freed JR, Jennings P, Durfee RL, Whitmore, FC, Maestri B, Mabey WR, Holt BR, Gould C (1979) *Water related environmental fate of 129 priority pollutants, introduction and technical background, metals and inorganics, pesticides and PCBs.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Water Waste and Management, pp. 14-1–14-15 (Document No. EPA 440/4-79-029a).

Cantoni O, Costa M (1983) Correlations of DNA strand breaks and their repair with cell survival following acute exposure to mercury(II) and X-rays. *Molecular Pharmacology*, 24:84–89.

Cantoni O, Evans RM, Costa M (1982) Similarity in the acute cytotoxic response of mammalian cells to mercury (II) and X-rays: DNA damage and glutathione depletion. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 108:614–619.

Cantoni O, Christie NT, Robison SH, Costa M (1984a) Characterization of DNA lesions produced by $HgCl_2$ in cell culture systems. *Chemico-Biological Interactions*, 49:209–224.

Cantoni O, Christie NT, Swann A, Drath DB, Costa M (1984b) Mechanism of $HgCl_2$ cytotoxicity in cultured mammalian cells. *Molecular Pharmacology*, 26:360–368.

Cardenas A, Roels H, Bernard AM, Barbon R, Buchet JP, Lauwerys RR, Rosello J, Hotter G, Mutti A, Franchini I (1993) Markers of early renal changes induced by industrial pollutants. I. Application to workers exposed to mercury vapour. *British Journal of Industrial Medicine*, 50(1):17–27.

Carmignani M, Boscolo P, Preziosi P (1989) Renal ultrastructural alterations and cardiovascular functional changes in rats exposed to mercuric chloride. *Archives of Toxicology*, Supplement 13:353–356.

Carmignani M, Boscolo P, Artese L, Del Rosso G, Porcelli G, Felaco M, Volpe AR, Guiliano G (1992) Renal mechanisms in the cardiovascular effects of chronic exposure to inorganic mercury in rats. *British Journal of Industrial Medicine*, 49(4):226–232.

Cassano GB, Armaducci L, Viola PL (1966) Distribution of mercury in the brain of chronically intoxicated mice (autoradiographic study). *Rivista di Patologia Nervosa e Mentale*, 87:214–225.

Cassano GB, Viola PL, Ghetti B, Amaducci L (1969) The distribution of inhaled mercury (Hg_2O_3) vapors in the brain of rats and mice. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 28:308–320.

Casto BC, Myers J, DiPaolo JA (1979) Enhancement of viral transformation for evaluation of the carcinogenic or mutagenic potential of inorganic metal salts. *Cancer Research*, 39:193–198.

Cember H, Gallagher P, Faulkner A (1968) Distribution of mercury among blood fractions and serum proteins. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 29:233–237.

Chang L, Hartmann HA (1972a) Blood–brain barrier dysfunction in experimental mercury intoxication. *Acta Neuropathologica (Berlin)*, 21:179–184.

Chang L, Hartmann HA (1972b) Ultrastructural studies of the nervous system after mercury intoxication. *Acta Neuropathologica (Berlin)*, 20:122–138.

Cherian L, Gupta VK (1990) A simple field test for the detection of mercury in polluted water, air and soil samples. *Fresenius Journal of Analytical Chemistry*, 336(5):400–402.

Cherian MG, Clarkson TW (1976) Biochemical changes in rat kidney on exposure to elemental mercury vapor: Effect on biosynthesis of metallothionein. *Chemico-Biological Interactions*, 12:109–120.

Cherian MG, Hursh JG, Clarkson TW, Allen J (1978) Radioactive mercury distribution in biological fluids and excretion in human subjects after inhalation of mercury vapor. *Archives of Environmental Health*, 33:190–214.

Christie NT, Cantoni O, Evans RM, Meyn RE, Costa M (1984) Use of mammalian DNA repair-deficient mutants to assess the effects of toxic metal compounds on DNA. *Biochemical Pharmacology*, 33:1661–1670.

Christie NT, Cantoni O, Sugiyama M, Cattabeni F, Costa M (1986) Differences in the effects of Hg(II) on DNA repair induced in Chinese hamster ovary cells by ultraviolet or X-rays. *Molecular Pharmacology*, 29:173–178.

Chugh KS, Singhal PC, Uberoi HS (1978) Rhabdomyolysis and renal failure in acute mercuric chloride poisoning. *Medical Journal of Australia*, 2:125–126.

Clarkson TW (1989) Mercury. *Journal of the American College of Toxicology*, 8(7):1291–1296.

Clarkson TW, Gatzy J, Dalton C (1961) *Studies on the equilibration of mercury vapor with blood*. Rochester, NY, University of Rochester Atomic Energy Project, Division of Radiation Chemistry and Toxicology.

Clarkson TW, Magos L, Greenwood MR (1972) The transport of elemental mercury into fetal tissues. *Biology of the Neonate*, 21:239–244.

Cocking D, King ML, Ritchie L, Hayes R (1994) Earthworm bioaccumulation of mercury from contaminated flood plain soils. In: Watras CJ, Huckabee JW, eds. *Mercury pollution: integration and synthesis*. Boca Raton, FL, Lewis Publishers, pp. 381–394.

Cragle D, Hollis D, Qualters J, Tankersley WG, Fry SA (1984) A mortality study of men exposed to elemental mercury. *Journal of Occupational Medicine*, 26:817–821.

Cross HJ, Smillie MV, Chipman JK, Fletcher AC, Levy LS, Spurgeon A, Fairhurst S, Howe A, Mason H, Northage C, Wright A (1995) *Mercury and its inorganic divalent compounds. Criteria document for an occupational exposure limit*. Sudbury, HSE Books.

Danscher G, Horsted-Bindslev P, Rungby J (1990) Traces of mercury in organs from primates with amalgam fillings. *Experimental and Molecular Pathology*, 52(3):291–299.

Davis LE, Wands JR, Weiss SA, Price DL, Girling EF (1974) Central nervous system intoxication from mercurous chloride laxatives — quantitative, histochemical and ultrastructure studies. *Archives of Neurology*, 30:428–431.

De Bont B, Lauwerys R, Govaerts H, Moulin D (1986) Yellow mercuric oxide ointment and mercury intoxication. *European Journal of Pediatrics*, 145:217–218.

Dencker L, Danielsson B, Khayat A, Lindgren A (1983) Deposition of metals in the embryo and fetus. In: Clarkson TW, Nordberg GG, Sager PR, eds. *Reproductive and developmental toxicity of metals*. New York, NY, Plenum Press, pp. 607–631.

De Rosis F, Anastasio SP, Selvaggi L, Beltrame A, Moriani G (1985) Female reproductive health in two lamp factories: effects of exposure to inorganic mercury vapour and stress factors. *British Journal of Industrial Medicine*, 42:488–494.

Dieter MP, Boorman GA, Jameson CW, Eustis SL, Uraih LC (1992) Development of renal toxicity in F344 rats gavaged with mercuric-chloride for 2 weeks, or 2, 4, 6, 15, and 24 months. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 36(4):319–340.

Discalzi G, Fabbro D, Meliga F, Mocellini A, Capellaro F (1993) Effects of occupational exposure to mercury and lead on brainstem auditory evoked potentials. *International Journal of Psychophysiology*, 14(1):21–25.

Druckrey H, Hamperl H, Schmahl D (1957) Carcinogenic action of metallic mercury after intraperitoneal administration in rats. *Zeitschrift für Krebsforchung*, 61:511–519.

Dyall-Smith DJ, Scurry JP (1990) Mercury pigmentation and high mercury levels from the use of a cosmetic cream. *Medical Journal of Australia*, 153(7):409–410, 414–415.

Echeverria D, Heyer NJ, Martin MD, Naleway CA, Woods JS, Bittner AC Jr (1995) Behavioral effects of low-level exposure to elemental Hg among dentists. *Neurotoxicology and Teratology*, 17(2):161–168.

Ehrenberg RL, Vogt RL, Smith AB, Brondum J, Brightwell WS, Hudson PJ, McManus KP, Hannon WP, Phipps FC (1991) Effects of elemental mercury exposure at a thermometer plant. *American Journal of Industrial Medicine*, 19(4):495–507.

Eichholz GG, Petelka MF, Kury RL (1988) Migration of elemental mercury through soil from simulated burial sites. *Water Research*, 22(1):15–20.

Eide R, Wesenberg GR (1993) Mercury contents of indicators and target organs in rats after long-term, low-level, mercury vapor exposure. *Environmental Research*, 2:212–222.

Eley BM (1997) The future of dental amalgam: A review of the literature. Part 2: Mercury exposure in dental practice. *British Dental Journal*, 182(8):293–297.

Ellingsen DG, Andersen A, Nordhagen HP, Efskind J, Kjuus H (1993) Incidence of cancer and mortality among workers exposed to mercury vapour in the Norwegian chloralkali industry. *British Journal of Industrial Medicine*, 50:875–880.

Endo T, Nakaya S, Kimura R (1990) Mechanisms of absorption of inorganic mercury from rat small intestine: III. Comparative absorption studies of inorganic mercuric compounds *in vitro*. *Pharmacology and Toxicology*, 66(5):347–353.

Enestrom S, Hultman P (1995) Does amalgam affect the immune system: a controversial issue. *International Archives of Allergy and Immunology*, 106:180–203.

Erfurth EM, Schutz A, Nilsson A, Barregard L, Skerfving S (1990) Normal pituitary hormone response to thyrotropin and gonadotropin releasing hormones in subjects exposed to elemental mercury vapour. *British Journal of Industrial Medicine*, 47:639–644.

Ericsson A, Källén B (1989) Pregnancy outcome in women working as dentists, dental assistants or dental technicians. *British Journal of Industrial Medicine*, 47:639–644.

Espinoza EO, Mann M-J, Bleasdell B (1996) Toxic metals in selected traditional Chinese medicinals. *Journal of Forensic Sciences*, 41(3):453–456.

Eti S, Weisman R, Hoffman R, Reidenberg MM (1995) Slight renal effect of mercury from amalgam fillings. *Pharmacology and Toxicology*, 76:47–49.

Fagala GE, Wigg CL (1992) Psychiatric manifestations of mercury poisoning. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 31(2):306–311.

Faria A, Freitas CD (1992) Systemic contact dermatitis due to mercury. *Contact Dermatitis*, 27(2):110–111.

Fawer RF, de Ribaupierre Y, Guillemin M, Berode M, Lob M (1983) Measurement of hand tremor induced by industrial exposure to metallic mercury. *British Journal of Industrial Medicine*, 40:204–208.

Fitzgerald WF, Mason RP, Vandal GM (1991) Atmospheric cycling and air–water exchange of mercury over midcontinental lacustrine regions. *Water, Air, and Soil Pollution*, 56:745–767.

Fitzhugh OG, Nelson AA, Laug EP, Kunze FM (1950) Chronic oral toxicities of mercuric-phenyl and mercuric salts. *Archives of Industrial Hygiene and Occupational Medicine*, 2:433–442.

Foulds D, Copeland K, Franks R (1987) Mercury poisoning and acrodynia. *American Journal of Diseases of Children*, 141:124–125.

Fowler SE (1990) Critical review of selected heavy metal and chlorinated hydrocarbon concentrations in the marine environment. *Marine Environmental Research*, 29:1–64.

Fredriksson A, Dahlgren L, Danielsson B, Eriksson P, Dencker L, Archer T (1992) Behavioral effects of neonatal metallic mercury exposure in rats. *Toxicology*, 74(2–3):151–160.

Fredriksson A, Dencker L, Archer T, Danielsson BR (1996) Prenatal coexposure to metallic mercury vapour and methylmercury produce interactive behavioural changes in adult rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 18(2):129–134.

Friberg L, Nordberg F (1973) Inorganic mercury — a toxicological and epidemiological appraisal. In: Miller MW, Clarkson TW, eds. *Mercury, mercurials and mercaptans*. Springfield, IL, Charles C. Thomas, pp. 5–22.

Fukuda K (1971) Metallic mercury induced tremor in rabbits and mercury content of the central nervous system. *British Journal of Industrial Medicine*, 28:308–311.

Gage JC (1961) The distribution and excretion of inhaled mercury vapour. *British Journal of Industrial Medicine*, 18:287–294.

Gale TF (1974) Embryopathic effects of different routes of administration of mercuric acetate on the hamster. *Environmental Research*, 8:207–213.

Gale TF, Ferm VH (1971) Embryopathic effects of mercuric salts. *Life Sciences*, 10:1341–1347.

Gerhardsson L, Brune DK (1989) Mercury in dentistry. In: Brune DK, Edling C, eds. *Occupational hazards in the health professions*. Boca Raton, FL, CRC Press, pp. 307–321.

Ghosh AK, Sen S, Sharma A, Talukder G (1991) Effect of chlorophyllin on mercuric chloride-induced clastogenicity in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 29(11):777–779.

Gill GA, Bruland KW (1990) Mercury speciation in surface freshwater systems in California and other areas. *Environmental Science and Technology*, 24(9):1392–1400.

Gilmour CC, Henry EA (1991) Mercury methylation in aquatic systems affected by acid deposition. *Environmental Pollution*, 71(2–4):131–169.

Glass GE, Sorenson JA, Schmidt KW, Rapp GR, Yap D, Fraser D (1991) Mercury deposition and sources for the upper Great-Lakes region. *Water, Air, and Soil Pollution*, 56:235–249.

Goldman M, Blackburn P (1979) The effect of mercuric chloride on thyroid function in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 48:49–55.

Goldwater LJ (1972) Normal mercury in man. In: *Mercury: A history of quicksilver*. Baltimore, MD, York Press, pp. 135–150.

Goodman Gilman A, Goodman LS, Rall TW, Murad F (1985) *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*, 7th ed. New York, NY, Macmillan, 1839 pp.

Grandjean P, Weihe P, Needham LL, Burse VW, Patterson DG Jr, Sampson EJ, Jorgensen PJ, Vahter M (1995a) Relation of a seafood diet to mercury, selenium, arsenic, and polychlorinated biphenyl and other organochlorine concentrations in human milk. *Environmental Research*, 71:29–38.

Grandjean P, Weihe P, White RF (1995b) Milestone development in infants exposed to methylmercury from human milk. *Neurotoxicology*, 16:27–33.

Grandjean P, Guldager B, Larsen IB, Jorgensen PJ, Holmstrup P (1997) Placebo response in environmental disease. Chelation therapy of patients with symptoms attributed to amalgam fillings. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 39(8):707–714.

Grandjean, P, White RF, Nielsen A, Cleary D, de Oliveira Santos EC (1999) Methylmercury neurotoxicity in Amazonian children downstream from gold mining. *Environmental Health Perspectives*, 107(7):587–591.

Grupp D, Everitt DA, Bath RJ, Spear R (1989) Use of a transportable XRF spectrometer for on-site analysis of Hg in soils. *American Environmental Laboratory*, 1(2):32–40.

Halbach S (1994) Amalgam tooth fillings and man's mercury burden. *Human and Experimental Toxicology*, 13:496–501.

Halbach S, Clarkson TW (1978) Enzymatic oxidation of mercury vapor by erythrocytes. *Biochimica et Biophysica Acta*, 523:522–531.

Health Canada (1997) *Health Canada position statement on dental amalgam, 15 September 1997*, at website http://www.hc-sc.gc.ca/main/drugs/zmfiles/english/issues/amalgam_position.html.

Heidam LZ (1984) Spontaneous abortions among dental assistants, factory workers, painters, and gardening workers. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 38:149–155.

Herrström P, Schütz A, Raihle G, Holthuis N, Högstedt B, Råstam L (1995) Dental amalgam, low-dose exposure to mercury, and urinary proteins in young Swedish men. *Archives of Environmental Health*, 50:103–107.

Horvat M (1996) Mercury analysis and speciation in environmental samples. In: Baeyens PM, Ebinghaus WR, Vasiliev O, eds. *Global and regional mercury cycles: Sources, fluxes and mass balances*. Dordrecht, NL, Kluwer Academic Publishers, pp. 1–31 (NATO ASI Series, Partnership Sub-series 2, Environment, Vol. 21).

Howard W, Leonard B, Moody W, Kochhar TS (1991) Induction of chromosome changes by metal compounds in cultured CHO cells. *Toxicology Letters*, 56(1–2):179–186.

Hrubec Z, Blair AE, Rogot E, Vaught J (1992) *Mortality risks by occupation among US veterans of known smoking status 1954–1980*. Washington, DC, National Cancer Institute.

Hultman P, Enestrom S (1992) Dose–response studies in murine mercury-induced autoimmunity and immune-complex disease. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 113(2):199–208.

Hultman P, Johansson U (1991) Strain differences in the effect of mercury on murine cell-mediated immune reactions. *Food and Chemical Toxicology*, 29(9):633–638.

Hurley JP, Watras CJ, Bloom NS (1991) Mercury cycling in a northern Wisconsin seepage lake — the role of particulate matter in vertical transport. *Water, Air, and Soil Pollution*, 56:543–551.

Hursh JB, Clarkson TW, Cherian MG, Allen J (1976) Clearance of mercury (Hg-197, Hg-203) vapor inhaled by human subjects. *Archives of Environmental Health*, 31:302–309.

Hursh JB, Greenwood MR, Clarkson TW, Allen J, Demuth S (1980) The effect of ethanol on the fate of mercury vapor inhaled by man. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 214:520–527.

Hursh JB, Clarkson TW, Miles EF, Goldsmith LA (1989) Percutaneous absorption of mercury vapor by man. *Archives of Environmental Health*, 44:120–127.

IARC (1993) Mercury and mercury compounds. In: *Some metals and metal compounds, and occupational exposures in the glass industry*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 239–345 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 58).

Inouye M, Kajiwara Y (1990) Placental transfer of methylmercury and mercuric mercury in mice. *Environmental Medicine*, 34:169–172.

IPCS (1990) *Methyl mercury*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 101).

IPCS (1991) *Inorganic mercury*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 118).

IPCS (1994) *Assessing human health risks of chemicals: Derivation of guidance values for health-based exposure limits.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety.

IPCS (2000a) *International Chemical Safety Card — Mercury*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0056), at website http://www.ilo.org/public/

english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc00/icsc0056.pdf.

IPCS (2000b) *International Chemical Safety Card — Mercury acetate*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0978), at website
http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc09/icsc0978.pdf

IPCS (2000c) *International Chemical Safety Card — Mercuric chloride*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0979), at website
http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc09/icsc0979.pdf

IPCS (2000d) *International Chemical Safety Card — Mercurous chloride*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0984),

at website
http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc09/icsc0984.pdf

IPCS (2000e) *International Chemical Safety Card — Mercuric nitrate*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0980), at website
http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc09/icsc0980.pdf

IPCS (2000f) *International Chemical Safety Card — Mercuric oxide*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0981), at website
http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc09/icsc0981.pdf

IPCS (2000g) *International Chemical Safety Card — Mercuric sulfate*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0982), at website
http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc09/icsc0982.pdf

Jaffe KM, Shurtleff DB, Robertson WO (1983) Survival after acute mercury vapor poisoning — role of intensive supportive care. *American Journal of Diseases of Children*, 137:749–751.

Jagiello G, Lin JS (1973) An assessment of the effects of mercury on the meiosis of mouse ova. *Mutation Research*, 17:93–99.

JECFA (2000) Methylmercury. In: *Safety evaluation of certain food additives and contaminants*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, pp. 313–391.

Jonker D, Woutersen RA, van Bladeren PJ, Til HP, Feron VJ (1993) Subacute (4-wk) oral toxicity of a combination of four nephrotoxins in rats: Comparison with the toxicity of the individual compounds. *Food and Chemical Toxicology*, 31(2):125–136.

Joselow MM, Ruiz R, Goldwater L (1968) Absorption and excretion of mercury in man: XIV. Salivary excretion of mercury and its relationship to blood and urine. *Archives of Environmental Health*, 17:35–38.

Kajiwara Y, Inouye M (1986) Effects of methylmercury and mercuric chloride on preimplantation mouse embryos *in vivo*. *Teratology*, 33:231–237.

Kajiwara Y, Inouye M (1992) Inhibition of implantation caused by methylmercury and mercuric chloride in mouse embryos *in vivo*. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 49:541–546.

Kalac P, Burda J, Staskova I (1991) Concentrations of lead, cadmium, mercury, and copper in mushrooms in the vicinity of a lead smelter. *The Science of the Total Environment*, 105:109–119.

Kanematsu N, Hara M, Kada T (1980) Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutation Research*, 77:109–116.

Kang-Yum E, Oransky SH (1992) Chinese patent medicine as a potential source of mercury poisoning. *Veterinary and Human Toxicology*, 34(3):235–238.

Kanluen S, Gottlieb CA (1991) A clinical pathologic study of four adult cases of acute mercury inhalation toxicity. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 115(1):56–60.

Karpathios T, Zervoudakis A, Thodoridis C, Vlachos P, Apostolopoulou E, Fretzayas A (1991) Mercury vapor poisoning associated with hyperthyroidism in a child. *Acta Paediatrica Scandinavica*, 80(5):551–552.

Kazantzis G (1981) Role of cobalt, iron, lead, manganese, mercury, platinum, selenium, and titanium in carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives*, 40:143–161.

Kew J, Morris C, Aihie A, Fysh R, Jones S, Brooks D (1993) Lesson of the week: Arsenic and mercury intoxication due to Indian ethnic remedies. *British Medical Journal*, 306:506–507.

Kishi R, Hashimoto K, Shimizu S, Kobayashi M (1978) Behavioral changes and mercury concentrations in tissues of rats exposed to mercury vapor. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 46:555–566.

Kostial K, Kello D, Jugo S, Rabar I, Maljkovic T (1978) Influence of age on metal metabolism and toxicity. *Environmental Health Perspectives*, 25:81–86.

Krabbenhoft DP, Babiarz CL (1992) The role of groundwater transport in aquatic mercury cycling. *Water Resources Research*, 28(12):3119–3128.

Lamperti AA, Printz RH (1973) Effects of mercuric chloride on the reproductive cycle of the female hamster. *Biology of Reproduction*, 8:378–387.

Langauer-Lewowicka H, Kazibutowska Z (1989) Multimodality evoked potentials in occupational exposure to metallic mercury vapour. *Polish Journal of Occupational Medicine*, 2(2):192–199.

Langworth S, Elinder CG, Sundquist KG, Vesterberg O (1992) Renal and immunological effects of occupational exposure to inorganic mercury. *British Journal of Industrial Medicine*, 49(6):394–401.

Lauwerys R, Bernard A, Roels H, Buchet JP, Gennart JP, Mahieu P, Foidart JM (1983) Anti-laminin antibodies in workers exposed to mercury vapour. *Toxicology Letters*, 17:113–116.

Lauwerys R, Roels H, Genet P, Toussaint G, Bouckaert A, De Cooman S (1985) Fertility of male workers exposed to mercury vapor or to manganese dust: A questionnaire study. *American Journal of Industrial Medicine*, 7:171–176.

Lecavalier PR, Chu I, Villeneuve D, Valli VE (1994) Combined effects of mercury and hexachlorobenzene in the rat. *Journal of Environmental Science and Health — Part B: Pesticides, Food Contaminants and Agricultural Wastes*, 29(5):951–961.

Lee IP, Dixon RL (1975) Effects of mercury on spermatogenesis studied by velocity sedimentation cell separation and serial mating. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 194:171–181.

Levine SP, Cavender GD, Langolf GD, Albers JW (1982) Elemental mercury exposure: Peripheral neurotoxicity. *British Journal of Industrial Medicine*, 39:136–139.

Lexa J, Stulik K (1989) Preparation of a gold electrode modified with trioctylphosphine oxide and its application to determination of mercury in the environment. *Talanta*, 36(8):843–848.

Lindberg SE, Turner RR, Meyers TP, Taylor GE, Schroeder WH (1991) Atmospheric concentrations and deposition of mercury to a deciduous forest at Walker Branch Watershed, Tennessee, USA. *Water, Air, and Soil Pollution*, 56:577–594.

Lindqvist O (1991a) Mercury in the Swedish environment: 9. Mercury in terrestrial ecosystems bioavailability and effects. *Water, Air, and Soil Pollution*, 55(1–2):101–108.

Lindqvist O (1991b) Mercury in the Swedish environment: 4. Emissions of mercury to the atmosphere. *Water, Air, and Soil Pollution*, 55(1–2):23–32.

Lindstedt G, Gottberg I, Holmgren B, Jonsson T, Karlsson G (1979) Individual mercury exposure of chloralkali workers and its relation to blood and urinary mercury levels. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 5:59–69.

Livardjani F, Ledig M, Kopp P, Dahlet M, Leroy M, Jaeger A (1991) Lung and blood superoxide dismutase activity in mercury vapor exposed rats: Effect of *N*-acetylcysteine treatment. *Toxicology*, 66(3):289–295.

Lodenius M, Autio S (1989) Effects of acidification on the mobilization of cadmium and mercury from soils. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 18(1–2):261–267.

Lovejoy HB, Bell ZG, Vizena TR (1974) Mercury exposure evaluations and their correlation with urine mercury excretion. *Journal of Occupational Medicine*, 15:590–591.

Maas C, Brück W, Haffner H-T, Schweinsberg F (1996) Investigations on cerebral mercury from dental amalgam fillings through a direct nose brain transport. *Zentralblatt für Hygiene und Umweltmedizin*, 198:275–291.

Mabille V, Roels H, Jacquet P, Leonard A, Lauwerys R (1984) Cytogenetic examination of leukocytes of workers exposed to mercury vapor. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 53:257–260.

Magos L (1967) Mercury–blood interaction and mercury uptake by the brain after vapor exposure. *Environmental Research*, 1:323–337.

Magos L, Halbach S, Clarkson TW (1978) Role of catalase in the oxidation of mercury vapor. *Biochemical Pharmacology*, 27:1373–1377.

Magos L, Clarkson TW, Hudson AR (1989) The effects of dose of elemental mercury and first-pass circulation time on exhalation and organ distribution of inorganic mercury in rats. *Biochimica Biophysica Acta*, 991(1):85–89.

Malt UF, Nerdrum P, Oppedal B, Gundersen R, Holte M, Lone J (1997) Physical and mental problems attributed to dental amalgam fillings: A descriptive study of 99 self-referred patients compared with 272 controls. *Psychosomatic Medicine*, 59(1):32–41.

Mason RP, Reinfelder JR, Morel FMM (1995) Bioaccumulation of mercury and methylmercury. In: Porcella DB, Wheatley B, eds. *Mercury as a global pollutant*. Proceedings of the 3rd International Conference, Whistler, BC, 10–14 July 1994. Boston, MA, Kluwer Academic Publishers, pp. 915–921.

May K, Stoeppler M, Reisinger K (1987) Studies on the ratio total mercury/methylmercury in the aquatic food chain. *Toxicology and Environmental Chemistry*, 13:153–159.

McFarland R, Reigel H (1978) Chronic mercury poisoning from a single brief exposure. *Journal of Occupational Medicine*, 20:532–534.

McGregor AJ, Mason HJ (1991) Occupational mercury vapour exposure and testicular, pituitary and thyroid endocrine function. *Human and Experimental Toxicology*, 10(3):199–203.

McLaughlin JK, Malker HSR, Blot JW, Malker BK, Stone BJ, Weiner JA, Ericsson JLE, Fraumeni JFJ (1987) Occupational risks for intracranial gliomas in Sweden. *Journal of the National Cancer Institute*, 78:253.

Meili M, Iverfeldt A, Hakanson L (1991) Mercury in the surface-water of Swedish forest lakes — concentrations, speciation and controlling factors. *Water, Air, and Soil Pollution*, 56:439–453.

Millar A (1916) Perchloride of mercury poisoning by absorption from the vagina. *British Medical Journal*, 2:453–454.

Milne J, Christophers A, De Silva P (1970) Acute mercurial pneumonitis. *British Journal of Industrial Medicine*, 27:334–338.

Mishonova VN, Stepanova PA, Zarudin VV (1980) Characteristics of the course of pregnancy and births in women with occupational contact with small concentrations of metallic mercury vapors in industrial facilities. *Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya*, 24(2):21–23.

Morales-Rubio A, Mena ML, McLeod CW (1995) Rapid determination of mercury in environmental materials using on-line microwave digestion and atomic fluorescence spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 308:364–370.

Morimoto K, Iijima S, Koizumi A (1982) Selenite prevents the induction of sister-chromatid exchanges by methyl mercury and mercuric chloride in human whole-blood cultures. *Mutation Research*,102:183–192.

Moszczynski P, Slowinski S, Rutkowski J, Bem S, Jakus-Stoga D (1995) Lymphocytes, T and NK cells, in men occupationally exposed to mercury vapours. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 8(1):49–56.

Munthe J, McElroy WJ (1992) Some aqueous reactions of potential importance in the atmospheric chemistry of mercury. *Atmospheric Environment, Part A, General Topics*, 26(4):553–557.

Murphy MJ, Culliford EJ, Parsons V (1979) A case of poisoning with mercuric chloride. *Resuscitation*, 7:35–44.

Naleway C, Chou HN, Muller T, Dabney J, Roxe D, Siddiqui F (1991) On-site screening for urinary Hg concentrations and correlation with glomerular and renal tubular function. *Journal of Public Health and Dentistry*, 51(1):12–17.

Newland MC, Warfvinge K, Berlin M (1996) Behavioral consequences of *in utero* exposure to mercury vapor: alterations in lever-press durations and learning in squirrel monkeys. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 139(2):374–386.

Ngim CH, Foo SC, Boey KW, Jeyaratnam J (1992) Chronic neurobehavioural effects of elemental mercury in dentists. *British Journal of Industrial Medicine*, 49(11):782–790.

Nickle RA (1999) Mercury: Top of the hit parade for eight years. *Drug and Chemical Toxicology*, 22(1):129–142.

Nielsen JB, Andersen O (1990) Disposition and retention of mercuric chloride in mice after oral and parenteral administration — 1990. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 30(3):167–180.

Nielsen JB, Andersen HR, Andersen O, Starklint H (1991) Mercuric chloride-induced kidney damage in mice: Time course and effect of dose. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 34(4):469–483.

Nielsen-Kudsk F (1973) Biological oxidation of elemental mercury. In: Miller MW, Clarkson TW, eds. *Mercury, mercurials and mercaptans*. Springfield, IL, Charles C. Thomas, p. 355.

Nordberg GF, Brune D, Gerhardsson L, Grandjean P, Vesterberg O, Wester PO (1992) The ICOH and IUPAC international programme for establishing reference values of metals. *The Science of the Total Environment*, 120(1–2):17–21.

NTP (1993) *Toxicology and carcinogenesis studies of mercuric chloride (CAS no. 7487-94-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies).* Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NTP TR 408; NIH Publication No. 91-3139).

Oberly TJ, Piper CE, McDonald DS (1982) Mutagenicity of metal salts in the L5178Y mouse lymphoma assay. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 9:367–376.

Olson BH, Cayless SM, Ford S, Lester JM (1991) Toxic element contamination and the occurrence of mercury-resistant bacteria in mercury contaminated soil, sediments, and sludges. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 20(2):226–233.

O'Shea JG (1990) "Two minutes with venus, two years with mercury" — mercury as an antisyphilitic chemotherapeutic agent. *Journal of the Royal Academy of Medicine*, 83:392–395.

Pambor M, Timmel A (1989) Mercury dermatitis. *Contact Dermatitis*, 20(2):157.

Paul KG, Engstedt LM (1958) Normal and abnormal blood catalase activity in adults. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 10:26–33.

Perlingeiro RC, Queiroz ML (1995) Measurement of the respiratory burst and chemotaxis in polymorphonuclear leukocytes from mercury-exposed workers. *Human and Experimental Toxicology*, 14(3):281–286.

Piikivi L, Hänninen H (1989) Subjective symptoms and psychological performance of chlorine-alkali workers. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 15:69–74.

Piikivi L, Tolonen U (1989) EEG findings in chlor-alkali workers subjected to low long term exposure to mercury vapour. *British Journal of Industrial Medicine*, 46(6):370–375.

Piikivi L, Hänninen H, Martelin T, Mantere P (1984) Psychological performance and long term exposure to mercury vapors. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 10:35–41.

Piotrowski J, Trojanowska B, Wisniewska-Knypl JM, Bowlanowska W (1973) Further investigations on binding and release of mercury in the rat. In: Miller MW, Clarkson TW, eds. *Mercury, mercurials and mercaptans*. Springfield, IL, Charles C. Thomas, p. 247.

Piotrowski JK, Szymanska JA, Skrzypinska-Gawrysiak M, Kotelo J, Sporny S (1992) Intestinal absorption of inorganic mercury in rat. *Pharmacology and Toxicology*, 70(1):53–55.

Pitkin RM, Bahns JA, Filer LJ, Reynolds WA (1976) Mercury in human maternal and cord blood, placenta, and milk. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 151:565–567.

Poma K, Kirsch-Volders M, Susanne C (1981) Mutagenicity study on mice given mercuric chloride. *Journal of Applied Toxicology*, 1:314–316.

Ponce RA, Bloom NS (1991) Effect of pH on the bioaccumulation of low level, dissolved methylmercury by rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Water, Air, and Soil Pollution*, 56:631–640.

Popescu HI, Negru L, Lancranjan I (1979) Chromosome aberrations induced by occupational exposure to mercury. *Archives of Environmental Health*, 34:461–463.

Prem AS, Vachhrajani KD, Bose M, Dutta KK (1992) Action of mercuric chloride during one cycle of seminiferous epithelium in the rat. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 48:865–868.

Rahola T, Hattula, T, Korolainen A, Miettinen JK (1973) Elimination of free and protein-bound ionic mercury $^{203}Hg^{2+}$ in man. *Annals of Clinical Research*, 5:214–219.

Rana SVS, Boora PR (1992) Antiperoxidative mechanisms offered by selenium against liver injury caused by cadmium and mercury in rat. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 48(1):120–124.

Regnell O, Tunlid A (1991) Laboratory study of chemical speciation of mercury in lake sediment and water under aerobic and anaerobic conditions. *Applied Environmental Microbiology*, 57(3):789–795.

Richardson GM (1995) *Assessment of mercury exposure and risks from dental amalgam.* Ottawa, Ontario, Health Canada, Environmental Health Directorate, Medical Devices Bureau.

Richardson GM, Mitchell M, Coad S, Raphael L (1995) Exposure to mercury in Canada: A multimedia analysis. *Water, Air, and Soil Pollution*, 80:21–30.

Roels H, Lauwerys R, Buchet JP, Bernard A, Barthels A, Oversteyns M, Gaussin J (1982) Comparison of renal function and psychomotor performance in workers exposed to elemental mercury. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 50:77–93.

Roels H, Gennart J-P, Lauwerys R, Buchet JP, Malchaire J, Bernard A (1985) Surveillance of workers exposed to mercury vapour: Validation of a previously proposed biological threshold limit value for mercury concentration in urine. *American Journal of Industrial Medicine*, 7:45–71.

Roels H, Abdeladim S, Ceulemans E, Lauwerys R (1987) Relationships between the concentrations of mercury in air and in blood or urine in workers exposed to mercury vapour. *Annals of Occupational Hygiene*, 31(2):135–145.

Rothstein A, Hayes AL (1964) The turnover of mercury in rats exposed repeatedly to inhalation of vapor. *Health Physics*, 10:1099–1113.

Rowens B, Guerrero-Betancourt D, Gottlieb CA, Boyes RJ, Eichenhorn MS (1991) Respiratory failure and death following acute inhalation of mercury vapor: A clinical and histologic perspective. *Chest*, 99(1):185–190.

Rowland AS, Baird DD, Weinberg CR, Shore DL, Shy CM, Wilcox AJ (1994) The effect of occupational exposure to mercury vapour on the fertility of female dental assistants. *Occupational and Environmental Medicine*, 51(1):28–34.

Rozalski M, Wierzbicki R (1983) Effect of mercuric chloride on cultured rat fibroblasts: Survival, protein biosynthesis and binding of mercury to chromatin. *Biochemical Pharmacology*, 32:2124–2126.

Sallsten G, Barregard L, Achutz A (1993) Decrease in mercury concentration in blood after long term exposure: A kinetic study of chloralkali workers. *British Journal of Industrial Medicine*, 50:814–821.

Sallsten G, Thoren J, Barregard L, Schutz A, Skarping G (1996) Long-term use of nicotine chewing gum and mercury exposure from dental amalgam fillings. *Journal of Dental Research*, 75(1):594–598.

Samuels ER, Heick HM, McLaine PN, Farant JP (1982) A case of accidental inorganic mercury poisoning. *Journal of Analytical Toxicology*, 6:120–122.

Sandborgh-Englund G, Elinder CG, Johanson G, Lind B, Skare I, Ekstrand J (1998) The absorption, blood levels, and excretion of mercury after a single dose of mercury vapor in humans. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 150:146–153.

Saxe SR, Snowdon DA, Wekstein MW, Henry RG, Grant FT, Donegan SJ, Wekstein DR (1995) Dental amalgam and cognitive function in older women: Findings from the Nun Study. *Journal of the American Dental Association*, 126:1495–1501.

Saxe SR, Wekstein MW, Kryscio RJ, Henry RG, Cornett CR, Snowdon DA, Grant FT, Schmitt FA, Donegan SJ, Wekstein DR, Ehrmann WD, Markesbery WR (1999) Alzheimer's disease, dental amalgam and mercury. *Journal of the American Dental Association*, 130:191–199.

Schaller KH (1996) Inorganic mercury. In: *Biological monitoring of chemical exposure at the workplace*. Geneva, Switzerland, World Health Organization, pp. 132–155.

Schamberg J, Kolmer J, Raiziss G (1918) Experimental studies of the mode of absorption of mercury when applied by injection. *Journal of the American Medical Association*, 70:142.

Schionning JD, Poulsen EH, Moller-Madsen B, Danscher G (1991) Ultrastructural localization of mercury in rat dorsal root ganglia after exposure to mercury vapor. *Progress in Histochemistry and Cytochemistry*, 23(1–4):249–255.

Schuster E (1991) The behavior of mercury in the soil with special emphasis on complexation and adsorption process — a review of the literature. *Water, Air, and Soil Pollution*, 56:667–680.

Schwartz JG, Snider TE, Montiel MM (1992) Toxicity of a family from vacuumed mercury. *American Journal of Emergency Medicine*, 10(3):258–261.

Sexton DJ, Powell KE, Liddle J, Smrek A, Smith JC, Clarkson TW (1978) A nonoccupational outbreak of inorganic mercury vapor poisoning. *Archives of Environmental Health*, 33:186–191.

Siblerud RL (1990) The relationship between mercury from dental amalgam and the cardiovascular system. *The Science of the Total Environment*, 99(1–2):23–36.

Siblerud RL, Kienholz E (1997) Evidence that mercury from silver dental fillings may be an etiological factor in reduced nerve conduction velocity in multiple sclerosis patients. *Journal of Orthomolecular Medicine*, 12(3):169–172.

Silberberg I, Prutkin L, Leider M (1969) Electron microscopic studies of transepidermal absorption of mercury. *Archives of Environmental Health*, 19:7–14.

Sin YM, Teh WF (1992) Effect of long-term uptake of mercuric sulphide on thyroid hormones and glutathione in mice. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 49(6):847–854.

Sin YM, Lim YF, Wong MK (1983) Uptake and distribution of mercury in mice from ingesting soluble and insoluble mercury compounds. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 31(5):605–612.

Sin YM, Teh WF, Wong MK, Reddy PK (1990) Effect of mercury on glutathione and thyroid hormones. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 44(4):616–622.

Skare I (1995) Mass balance and systematic uptake of mercury released from dental amalgam fillings. *Water, Air, and Soil Pollution*, 80:59–67.

Skare I, Engqvist A (1994) Human exposure to mercury and silver released from dental amalgam restorations. *Archives of Environmental Health*, 49(5):384–394.

Smith RG, Vorwald AJ, Patil LS, Mooney TF Jr (1970) Effects of exposure to mercury in the manufacture of chlorine. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 31:687–700.

Storm DL (1994) Chemical monitoring of California's public drinking water sources: Public exposures and health impacts. In: Wand RGM, ed. *Water contamination and health*. New York, NY, Marcel Dekker, pp. 67–124.

Suter KE (1975) Studies on the dominant-lethal and fertility effects of the heavy metal compounds methylmercuric hydroxide, mercuric chloride and cadmium chloride in male and female mice. *Mutation Research*, 30:365–374.

Suzuki T, Hongo T, Matsuo N, Imai H, Nakazawa M, Abe T, Yamamura Y, Yoshida M, Aoyama H (1992) An acute mercuric mercury poisoning: Chemical speciation of hair mercury shows a peak of inorganic mercury value. *Human and Experimental Toxicology*, 11(1):53–57.

Swain EB, Engstrom DR, Brigham ME, Henning TA, Brezonik PL (1992) Increasing rates of atmospheric mercury deposition in midcontinental North America. *Science*, 257(5071):784–787.

Takahata N, Hayashi H, Watanabe S, Anso T (1970) Accumulation of mercury in the brains of two autopsy cases with chronic inorganic mercury poisoning. *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica*, 24:59–69.

Taskinen H, Kinnunen E, Riihimaki V (1989) A possible case of mercury-related toxicity resulting from the grinding of old amalgam restorations. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 15:302–304.

Taueg C, Sanfilippo DJ, Rowens B, Szejda J, Hesse JL (1992) Acute and chronic poisoning from residential exposures to elemental mercury. *Journal of Toxicology — Clinical Toxicology*, 30(1):63–67.

Tubbs RR, Gephardt GN, McMahon JT, Pohl MC, Vidt DG, Barenberg SA, Valenzuela R (1982) Membranous glomerulonephritis associated with industrial mercury exposure — study of pathogenic mechanisms. *American Journal of Clinical Pathology*, 77:409–413.

Tunnessen WW Jr, McMahon KJ, Baser M (1987) Acrodynia: Exposure to mercury from fluorescent light bulbs. *Pediatrics*, 79:786–789.

US DHHS (1993) *Dental amalgam: A scientific review and recommended public health service strategy for research, education and regulation*. Washington, DC, US Department of Health and Human Services, Public Health Service.

US EPA (1980) *Ambient water quality criteria for mercury*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Water Regulations and Standards (Document No. EPA440/5-80-058).

US EPA (1984) *Mercury health effects updates: Health issue assessment. Final report*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment (Document No. EPA 600/8-84-019F).

US EPA (1994a) Method 7470A. Mercury in liquid waste (manual cold-vapor technique). In: *Test methods for evaluating solid waste.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Solid Waste.

US EPA (1994b) Method 7471A. Mercury in solid or semisolid waste (manual cold-vapor technique). In: *Test methods for evaluating solid waste*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Solid Waste.

Vandal GM, Mason RP, Fitzgerald WF (1991) Cycling of volatile mercury in temperate lakes. *Water, Air, and Soil Pollution*, 56:791–803.

Veien NK (1990) Stomatitis and systemic dermatitis from mercury in amalgam dental restorations. *Dermatologic Clinics*, 8(1):157–160.

Vermeir G, Vandecasteele C, Dams R (1991a) Atomic fluorescence spectrometry combined with reduction aeration for the determination of mercury in biological samples. *Analytica Chimica Acta*, 242(2):203–208.

Vermeir G, Vandecasteele C, Dams R (1991b) Atomic fluorescence spectrometry for the determination of mercury in biological samples. In: Aitio A, ed. *Trace elements in health and disease*. Proceedings of an International Symposium, Espoo, Finland, 5–8 June 1990. Boca Raton, FL, CRC Press, pp. 29–36.

Verschaeve L, Kirsch-Volders M, Susanne C, Groetenbriel C, Haustermans R, Lecomte A, Roossels D (1976) Genetic damage induced by occupationally low mercury exposure. *Environmental Research*, 12:306–316.

Verschaeve L, Tassignon J-P, Lefevre M, De Stoop P, Susanne C (1979) Cytogenic investigation on leukocytes of workers exposed to metallic mercury. *Environmental Mutagenesis*, 1:259–268.

Verschaeve L, Kirsch-Volders M, Susanne C (1984) Mercury-induced segregational errors of chromosomes in human lymphocytes and in Indian muntjak cells. *Toxicology Letters*, 21: 247–253.

Verschaeve L, Kirsch-Volders M, Hens L, Susanne C (1985) Comparative *in vitro* cytogenetic studies in mercury-exposed human lymphocytes. *Mutation Research*, 157:221–226.

Verschoor MA, Herber RF, Zielhuis RL (1988) Urinary mercury levels and early changes in kidney function in dentists and dental assistants. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 16(3):148–152.

Villegas J, Martinez R, Andres A, Crespo D (1999) Accumulation of mercury in neurosecretory neurons of mice after long-term exposure to oral mercuric chloride. *Neuroscience Letters*, 271:93–96.

Wands JR, Weiss SW, Yardley JH, Maddrey WC (1974) Chronic inorganic mercury poisoning due to laxative abuse — a clinical and ultrastructural study. *American Journal of Medicine*, 57:92–101.

Wang JS, Huang PM, Liaw WK, Hammer UT (1991) Kinetics of the desorption of mercury from selected fresh water sediments as influenced by chloride. *Water, Air, and Soil Pollution*, 56:533–542.

Warfvinge K, Hua J, Berlin M (1992) Mercury distribution in the rat brain after mercury vapor exposure. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 117(1):46–52.

Warfvinge K, Hansson H, Hultman P (1995) Systemic autoimmunity due to mercury vapor exposure in genetically susceptible mice: Dose–response studies. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 132:299–309.

Warkany J, Hubbard DM (1953) Acrodynia and mercury. *Journal of Pediatrics*, 42:365–386.

Warren CJ, Dudas MJ (1992) Acidification adjacent to an elemental sulfur stockpile: II. Trace element redistribution. *Canadian Journal of Soil Science*, 72(2):127–134.

Watanabe T, Shimada T, Endo A (1982) Effect of mercury compounds on ovulation and meiotic and mitotic chromosomes in female golden hamsters. *Teratology*, 25:381–384.

Weihe P, Grandjean P, Debes F, White R (1996) Health implications for Faroe Islanders of heavy metals and PCBs from pilot whales. *The Science of the Total Environment*, 186:141–148.

Weiner JA, Nylander M (1995) An estimation of the uptake of mercury from amalgam fillings based on urinary excretion of mercury in Swedish subjects. *The Science of the Total Environment*, 168:255–265.

WHO (2000) *Air quality guidelines for Europe.* Copenhagen, World Health Organization Regional Office for Europe.

Williams NE, Bridge HGT (1958) Nephrotic syndrome after the application of mercury ointment. *The Lancet*, 2:602.

Wren C (1992) *Relationship of mercury levels in sportfish with lake sediment and water quality variables*. Toronto, Ontario, Ontario Environmental Research Program (Government Reports Announcements and Index [GRA&I] Issue 08).

Wulf HC, Kromann N, Kousgaard N, Hansen JC, Niebuhr E, Alboge K (1986) Sister chromatid exchange (SCE) in Greenlandic Eskimos: Dose–response relationship between SCE and seal diet, smoking, and blood cadmium and mercury concentrations. *The Science of the Total Environment*, 48:81–94.

Yang YJ, Huang CC, Shih TS, Yang SS (1994) Chronic elemental mercury intoxication: clinical and field studies in lampsocket manufacturers. *Occupational and Environmental Medicine*, 51(4):267–270.

Yeoh TS, Lee AS, Lee HS (1986) Absorption of mercuric sulphide following oral administration in mice. *Toxicology*, 41(1):107–111.

Yeoh TS, Lee HS, Lee AS (1989) Gastrointestinal absorption of mercury following oral administration of cinnabar in a traditional Chinese medicine. *Asia Pacific Journal of Pharmacology*, 4(2):69–73.

Yoshida M (1985) Relation of mercury exposure to elemental mercury levels in the urine and blood. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 11:33–37.

Yoshida M, Satoh H, Kishimoto T (1992) Exposure to mercury via breast milk in suckling offspring of maternal guinea pigs exposed to mercury vapor after parturition. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 35(2):135–139.

Zasukhina GD, Vasilyeva IM, Sdirkova NI, Krasovsky GN, Vasyukovich LYa, Kenesariev UI, Butenko PG (1983) Mutagenic effect of thallium and mercury salts on rodent cells with different repair activities. *Mutation Research*, 124:163–173.

添付資料１　　原資料

ATSDR(1999)：Toxicological profile for mercury(update)

水銀の毒性学的特徴（最新版)は、(米)環境有害物質･特定疾病対策庁が Research Triangle Institute と連絡の上で作成したものである。最新版は 1999 年 2 月に一般の意見を求めるための原案として公表された。

コピー請求先：
Division of Toxicology
Agency for Toxic Substances and Disease Registry
Public Health Service
US Department of Health and Human Services
1600 Clifton Road NE, Mailstop E-29
Atlanta, Georgia 30333, USA

Dr. John Risher, PhD, Division of Toxicology, ATSDR、および Dr. Rob de Woskin, Research Triangle Institute が、科学分野担当ならびに著者として毒性学的特徴の作成に貢献した。本文献に関しては ATSDR 内部で、健康への影響、最小リスク、データ必要性の 3 回のレビューを行った。この最新版のため、外部のピアレビュー委員会が設立された。委員会は以下の委員で構成されている。
Harvey Clewell, ICF Kaiser International, Inc.
Dr Ingeborg Harding-Barlow, environmental and occupational toxicology private consultant
Dr Thomas Hinesly, Professor(Emeritus), University of Illinois
Dr Loren D. Koller,Professor, Oregon State University
Dr Kenneth Reuhl, Professor, Rutgers University
委員は水銀の物理的・化学的特徴、毒物動態、健康に関する主要なエンドポイント、作用機序、ヒト・動物の暴露、およびヒトへのリスク定量化に関し総合的な知識を有する。全レビュアーは、米国の *Comprehensive Response, Compensation, and Liability Act* 改訂版§104(i)(13)に特定されたピアレビューの条件に適合するとして選ばれた。

ATSDR の科学者がピアレビュアーの意見を検討し、本文献に取り入れる意見を決定した。ピアレビュアーの意見で本文献に採り入れなかったもののリストは、除外した論理的根拠の簡単な説明とともに、水銀化合物の管理記録(administrative record)に記載されている。

ピアレビュー委員会の意見は、本文献の最終内容の承認を意味するわけではない。

添付資料 2　CICAD ピアレビュー

水銀元素および無機水銀化合物に関する CICAD 原案は、IPCS 窓口機関や参加機関と連絡をとった後、検討のため IPCS が認定した機関と組織、ならびに専門家に送られた。以下の関係各機関からコメントが寄せられた。

A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Switzerland

M. Baril, Institut de Recherche en Santé et en Sécurité du Travail du Québec (IRSST), Canada

R. Benson, Drinking Water Program, US Environmental Protection Agency, USA

M. Cikrt, Centre of Industrial Hygiene and Occupational Diseases, Czech Republic

H. Conacher, Bureau of Chemical Safety, Health Canada, Canada

S. Dobson, Institute of Terrestrial Ecology, United Kingdom

L. Dock, National Institute of Environmental Medicine, Sweden

P. Edwards, Department of Health, United Kingdom

R. Friberg, National Institute of Environmental Medicine, Sweden

J.B. Nielsen, Odense University, Denmark

E. Ohanian, Office of Water, US Environmental Protection Agency, USA

I. Skare, National Institute for Working Life, Sweden

M. Vahter, National Institute of Environmental Medicine, Sweden

添付資料 3—CICAD 最終検討委員会

フィンランド、ヘルシンキ、2000 年 6 月 26～29 日

メンバー

Mr H. Ahlers, Education and Information Division, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Dr T. Berzins, National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

Dr R.M. Bruce, Office of Research and Development, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH, USA

Mr R. Cary, Health and Safety Executive, Liverpool, United Kingdom（報告者）

Dr R.S. Chhabra, General Toxicology Group, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

Dr H. Choudhury, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH, USA

Dr S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, Abbots Ripton, United Kingdom（座長）

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Ms K. Hughes, Priority Substances Section, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr G. Koennecker, Chemical Risk Assessment, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany

Ms M. Meek, Existing Substances Division, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr A. Nishikawa, Division of Pathology, Biological Safety Research Centre, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr V. Riihimäki, Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland

Dr J. Risher, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Division of Toxicology, US Department of Health and Human Services, Atlanta, GA, USA

Professor K. Savolainen, Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland（副座長）

Dr J. Sekizawa, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr S. Soliman, Department of Pesticide Chemistry, Faculty of Agriculture, Alexandria University, Alexandria, Egypt

Ms D. Willcocks, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Sydney, NSW, Australia

オブザーバー

Dr R.J. Lewis (representative of European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals), Epidemiology and Health Surveillance, ExxonMobil Biomedical Sciences, Inc., Annandale, NJ, USA

事務局

Dr A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland（事務局長）

Dr P.G. Jenkins, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr M. Younes, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

国際化学物質安全性カード

水銀 ICSC番号:0056

水銀
MERCURY
Quicksilver
Liquid silver
Hg
原子量:200.6

CAS登録番号:7439-97-6
RTECS番号:OV4550000
ICSC番号:0056
国連番号:2809
EC番号:080-001-00-0

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	不燃性である。火災時に刺激性あるいは有毒なフュームやガスを放出する。		周辺の火災時：適切な消火手段を用いる。
爆発	火災や爆発の危険性がある。		火災時：ドラム缶などを水を噴霧して冷却する。
身体への暴露		**作業環境管理を厳密に！ (妊娠中の)女性への暴露を避ける！ 青少年、小児への暴露を避ける！**	**いずれの場合も医師に相談！**
吸入	腹痛、咳、下痢、息切れ、嘔吐、発熱/体温上昇	局所排気または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。人工呼吸が必要なことがある。医療機関に連絡する。
皮膚	**吸収される可能性あり！** 発赤	保護手袋、保護衣	汚染された衣服を脱がせる。洗い流してから水と石鹸で皮膚を洗浄する。医療機関に連絡する。
眼		顔面シールド、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取		作業中は飲食、喫煙をしない。食事前に手を洗う。	医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・大量の場合、危険区域から立ち退く! ・専門家に相談する! ・換気。 ・漏れた液やこぼれた液を密閉式の非金属性容器に出来る限り集める。 **・下水に流してはならない。** **・この物質を環境中に放出してはならない。** ・自給式呼吸器付化学保護衣。	・消火により生じる流出物を収容するための用意。 ・食品や飼料から離しておく。 ・密封。	・特殊材料。 ・食品や飼料と一緒に輸送してはならない。 ・EU分類 記号：T, N R：23-33-50/53 S：1/2-7-45-60-61 ・国連危険物分類(UN Hazard Class)：8 ・国連包装等級(UN Packing Group)：III

重要データは次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

水銀 ICSC番号:0056

重要データ

物理的状態; 外観:
無臭、銀白色、流動性液状重金属

物理的危険性:

化学的危険性:
加熱すると、有毒なフュームを生じる。アンモニア、ハロゲンと激しく反応し、、火災や爆発の危険をもたらす。アルミニウム他多くの金属を侵し、アマルガムを生成する。

許容濃度:
TLV：0.025 mg/m³(TWA); (皮膚); A4; 生体内暴露指標(BEI)の記載あり; (ACGIH 2004)
MAK：0.1 mg/m³; Sh; 最高限界カテゴリ：II(8); 発がん性カテゴリー：3B (DGF 2003)

暴露の経路:
体内への吸収経路：蒸気の吸入、経皮、また蒸気としても経皮的に吸収される！

吸入の危険性:
20℃で気化すると、空気が汚染されてきわめて急速に有害濃度に達することがある。

短期暴露の影響:
皮膚を刺激する。蒸気を吸入すると、肺臓炎を起こすことがある。中枢神経系、腎臓に影響を与えることがある。これらの影響は遅れて現われることがある。医学的な経過観察が必要である。

長期または反復暴露の影響:
中枢神経系、腎臓に影響を与え、被刺激性、情緒不安定、振戦、精神障害、記憶障害、言語障害を生じることがある。影響が蓄積される危険性がある。動物試験では人で生殖・発生毒性を引き起こす可能性があることが示されている。

物理的性質

・沸点：357℃
・融点：−39℃
・比重(水=1)：13.5
・水への溶解性：溶けない
・蒸気圧：0.26 Pa(20℃)
・相対蒸気密度(空気＝1)：6.93
・20℃での蒸気/空気混合気体の相対密度(空気＝1)：1.009

環境に関するデータ

・水生生物に対して毒性が非常に強い。
・魚類で生物濃縮が起こることがある。

注

・暴露の程度によっては、定期健診が必要である。
・中毒濃度に達していても、臭気として感じないので注意すること。
・作業衣を家に持ち帰ってはならない。

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード): TEC (R)-[80GC9-II+III]

付加情報

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/　を参照してください。

国際化学物質安全性カード

酢酸水銀(II)　　ICSC番号:0978

酢酸水銀(II)
MERCURIC ACETATE
Acetic acid, mercury(2+) salt
Mercury di(acetate)
$C_4H_6O_4Hg$ / $Hg(CH_3COO)_2$
分子量:318.70

CAS登録番号:1600-27-7
RTECS番号:AI8575000
ICSC番号:0978
国連番号:1629
EC番号:080-004-00-7

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	不燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。		周辺の火災時:全ての消火薬剤の使用可。
爆発			
身体への暴露		**あらゆる接触を避ける！**	**いずれの場合も医師に相談！**
吸入	咽頭痛、咳、頭痛、息苦しさ、息切れ。	局所排気または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。半座位。医療機関に連絡する。
皮膚	**吸収される可能性あり！**皮膚熱傷、痛み。	保護手袋、保護衣。	汚染された衣服を脱がせる。多量の水かシャワーで皮膚を洗い流す。医療機関に連絡する。
眼	発赤、痛み、重度の熱傷。	顔面シールド、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	腹痛、灼熱感、下痢、嘔吐、金属味。	作業中は飲食、喫煙をしない。食事前に手を洗う。	口をすすぐ。吐かせる(**意識がある場合のみ**！)。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・こぼれた物質を容器内に掃き入れる。 ・残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。 ・**この物質を環境中に放出してはならない。** ・(特別個人用保護具:自給式呼吸器付完全保護衣)。	・食品や飼料から離しておく。 ・暗所に保管。	・破損しない包装;破損しやすい包装のものは密閉式の破損しない容器に入れる。 ・食品や飼料と一緒に輸送してはならない。 ・著しい海洋汚染物質。 ・EU分類 記号:T+, N R:26/27/28-33-50/53 S:1/2-13-28-36-45-60-61 Note:A ・国連危険物分類(UN Haz Class):6.1 ・国連包装等級(UN Pack Group):II

重要データは 次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

酢酸水銀(II)　　ICSC番号:0978

重要データ

物理的状態; 外観:
白色の結晶または白色の結晶性粉末

物理的危険性:

化学的危険性:
光の影響下で加熱すると分解する。多くの金属を侵す。

許容濃度:
TLV(Hgとして):0.01 mg/m³(TWA);0.03 mg/m³(STEL)(皮膚)(ACGIH 2001)

暴露の経路:
体内への吸収経路:エーロゾルの吸入、経皮、経口摂取。

吸入の危険性:
20℃ではほとんど気化しない;しかし、拡散すると浮遊粒子が急速に有害濃度に達することがある。

短期暴露の影響:
眼、皮膚、気道に対して腐食性を示す。経口摂取すると、腐食性を示す。腎臓に影響を与えることがある。

長期または反復暴露の影響:
反復または長期の接触により、皮膚が感作されることがある。中枢神経系、末梢神経系、腎臓に影響を与え、運動失調、感覚や記憶障害、振戦、筋力低下、腎臓障害を起こすことがある。

物理的性質
・融点(分解):178℃
・密度:3.28 g/cm³
・水への溶解度:40 g/100 ml(20℃)

環境に関するデータ
・水生生物に対して毒性が非常に強い。
・人にとって重要な食物連鎖において、特に水生生物で生物濃縮が起こる。
・環境中に残存するので、環境中に放出しないように強く勧告する。

注
・暴露の程度によっては、定期検診が必要である。
・**作業衣を家に持ち帰ってはならない。**

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)−61G64b

付加情報

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/　を参照してください。

国際化学物質安全性カード

塩化水銀(II)　　ICSC番号:0979

塩化水銀(II)
MERCURIC CHLORIDE
Mercury dichloride
Mercury (II) chloride
$HgCl_2$
分子量:271.5

CAS登録番号:7487-94-7
RTECS番号:OV9100000
ICSC番号:0979
国連番号:1624
EC番号:080-010-00-X

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	不燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。		周辺の火災時：全ての消火薬剤の使用可。
爆発			
身体への暴露		**あらゆる接触を避ける！**	**いずれの場合も医師に相談！**
吸入	咳、咽頭痛、灼熱感、息切れ。	局所排気または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。半座位。医療機関に連絡する。
皮膚	**吸収される可能性あり！**発赤、痛み、水疱、皮膚熱傷。	保護手袋、保護衣。	汚染された衣服を脱がせる。多量の水かシャワーで皮膚を洗い流す。医療機関に連絡する。
眼	痛み、発赤、かすみ眼、重度の熱傷。	顔面シールド、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	胃痙攣、腹痛、灼熱感、金属味、下痢、吐き気、咽頭痛、嘔吐、ショックまたは虚脱。	作業中は飲食、喫煙をしない。食事前に手を洗う。	口をすすぐ。水に活性炭を懸濁した液を飲ませる。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・**下水に流してはならない。** ・こぼれた物質を容器内に掃き入れる；湿らせてもよい場合は、粉塵を避けるために湿らせてから掃き入れる。 ・残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。 ・**この物質を環境中に放出してはならない。** ・(特別個人用保護具：自給式呼吸器付化学保護衣)	・食品や飼料、軽金属類から離しておく。	・食品や飼料と一緒に輸送してはならない。 ・著しい海洋汚染物質。 ・EU分類 記号：T+, N R：28-34-48/24/25-50/53 S：1/2-36/37/39-45-60-61 ・国連危険物分類(UN Haz Class)：6.1 ・国連包装等級(UN Pack Group)：II

重要データは次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

塩化水銀(II)　　ICSC番号:0979

重要データ

物理的状態; 外観:
白色の結晶または粉末

物理的危険性:

化学的危険性:
加熱すると分解し、有毒なフューム(水銀、塩素フューム)を生じる。軽金属と反応する。

許容濃度:
TLV(Hgとして):0.025 mg/m³(TWA) A4 (皮膚) (ACGIH 2001)

暴露の経路:
体内への吸収経路：エーロゾルの吸入、経皮、経口摂取

吸入の危険性:
20℃ではほとんど気化しない；しかし、拡散すると浮遊粒子が急速に有害濃度に達することがある。

短期暴露の影響:
気道を刺激し、眼、皮膚に対して腐食性を示す。経口摂取すると、腐食性を示す。胃腸管、腎臓に影響を与え、組織損傷、腎不全、虚脱を起こすことがあり、場合によっては死に至る。医学的な経過観察が必要である。

長期または反復暴露の影響:
反復または長期の接触により、皮膚が感作されることがある。中枢神経系、末梢神経系、腎臓に影響を与え、運動失調、感覚や記憶障害、疲労、筋力低下、腎臓障害を起こすことがある。

物理的性質

・沸点：302℃
・融点：276℃
・密度：6.5 g/cm³
・水への溶解度：7.4 g/100 ml(20℃)
・蒸気圧：0.1 Pa(20℃)
・log Pow (オクタノール/水分配係数)：0.1

環境に関するデータ

・水生生物に対して毒性が非常に強い。
・人にとって重要な食物連鎖において、特に水生生物で生物濃縮が起こる。
・水生環境中で長期にわたる影響を及ぼすことがある。

注

・暴露の程度によっては、定期検診が必要である。
・**作業衣を家に持ち帰ってはならない。**

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード)：TEC(R)－61G4b

付加情報

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/　を参照してください。

国際化学物質安全性カード

硝酸水銀(II) ICSC番号:0980

硝酸水銀(II)
MERCURIC NITRATE
Mercury (II) nitrate
Mercury dinitrate
HgN_2O_6 / $Hg(NO_3)_2$
分子量:324.7

CAS登録番号:10045-94-0
RTECS番号:OW8225000
ICSC番号:0980
国連番号:1625
EC番号:080-002-00-6

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	不燃性だが、他の物質の燃焼を助長する。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。		周辺の火災時：全ての消火薬剤の使用可。
爆発			
身体への暴露		**あらゆる接触を避ける！**	**いずれの場合も医師に相談！**
吸入	咳、咽頭痛、灼熱感、頭痛、息苦しさ、息切れ。	局所排気または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。半座位。医療機関に連絡する。
皮膚	**吸収される可能性あり！**発赤、痛み、皮膚熱傷、水疱。	保護手袋、保護衣。	多量の水で洗い流した後、汚染された衣服を脱がせ、再度洗い流す。医療機関に連絡する。
眼	発赤、痛み、かすみ眼、重度の熱傷。	顔面シールド、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	灼熱感、腹痛、下痢、吐き気、嘔吐、金属味。	作業中は飲食、喫煙をしない。食事前に手を洗う。	口をすすぐ。水に活性炭を懸濁した液を飲ませる。吐かせる(**意識がある場合のみ**！)。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・こぼれた物質を容器内に掃き入れる。 ・残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。 ・**おかくず他可燃性吸収物質に吸収させてはならない。** ・**この物質を環境中に放出してはならない。** ・(特別個人用保護具：自給式呼吸器付完全保護衣)。	・可燃性物質、還元性物質、食品や飼料から離しておく。 ・暗所に保管。	・破損しない包装；破損しやすい包装のものは密閉式の破損しない容器に入れる。 ・食品や飼料と一緒に輸送してはならない。 ・著しい海洋汚染物質。 ・EU分類 記号：T+, N R：26/27/28-33-50/53 S：1/2-13-28-45-60-61 Note：A ・国連危険物分類(UN Haz Class)：6.1 ・国連包装等級(UN Pack Group)：II

重要データは次ページ参照

ICSC番号:0980 Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

硝酸水銀(II) ICSC番号:0980

重要データ

物理的状態；外観:
無色の結晶または白色の吸湿性粉末

物理的危険性:

化学的危険性:
ホスフィン酸、エタノール、アセチレンと、衝撃に敏感な化合物を生成する。強力な酸化剤であり、可燃性物質や還元性物質と激しく反応する。光の影響下で分解する。

許容濃度:
TLV(Hgとして)：0.025 mg/m³(TWA) A4 (皮膚) (ACGIH 2001)

暴露の経路:
体内への吸収経路：吸入、経皮、経口摂取

吸入の危険性:
20℃ではほとんど気化しない；しかし、拡散すると浮遊粒子が急速に有害濃度に達することがある。

短期暴露の影響:
眼、皮膚、気道に対して腐食性を示す。経口摂取すると、腐食性を示す。腎臓に影響を与えることがある。

長期または反復暴露の影響:
反復または長期の接触により、皮膚が感作されることがある。中枢神経系、腎臓、末梢神経系に影響を与え、運動失調、感覚や記憶障害、疲労、筋力低下、腎臓障害を起こすことがある。

物理的性質
・融点：79℃
・密度：4.4 g/cm³
・水への溶解性：よく溶ける

環境に関するデータ
・水生生物に対して毒性が非常に強い。
・人にとって重要な食物連鎖において、特に水生生物で生物濃縮が起こる。
・環境中に残存するので、環境中に放出しないように強く勧告する。

注
・暴露の程度によっては、定期検診が必要である。
・**作業衣を家に持ち帰ってはならない。**

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード)：TEC(R)－61G64b

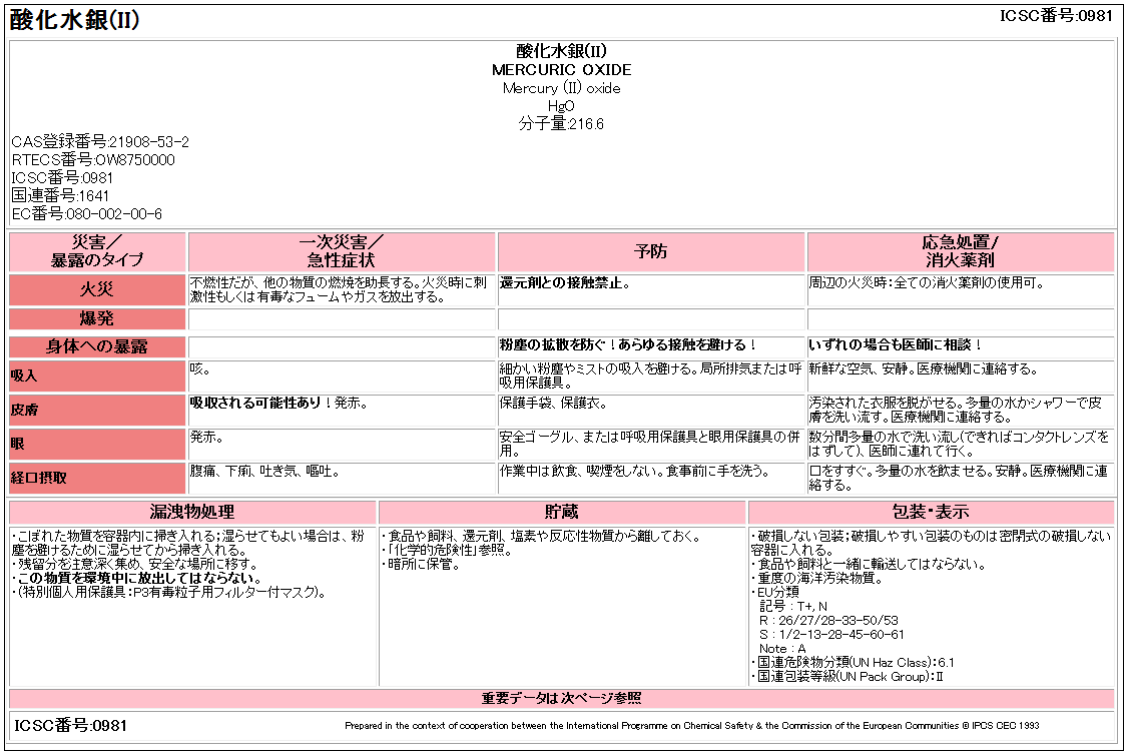
付加情報

ICSC番号:0980
更新日：2000.04

硝酸水銀(II)

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/　を参照してください。



酸化水銀(II) ICSC番号:0981

酸化水銀(II)
MERCURIC OXIDE
Mercury (II) oxide
HgO
分子量:216.6

CAS登録番号:21908-53-2
RTECS番号:OW8750000
ICSC番号:0981
国連番号:1641
EC番号:080-002-00-6

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	不燃性だが、他の物質の燃焼を助長する。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。	**還元剤との接触禁止。**	周辺の火災時:全ての消火薬剤の使用可。
爆発			
身体への暴露		**粉塵の拡散を防ぐ！あらゆる接触を避ける！**	**いずれの場合も医師に相談！**
吸入	咳。	細かい粉塵やミストの吸入を避ける。局所排気または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚	**吸収される可能性あり！**発赤。	保護手袋、保護衣。	汚染された衣服を脱がせる。多量の水かシャワーで皮膚を洗い流す。医療機関に連絡する。
眼	発赤。	安全ゴーグル、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	腹痛、下痢、吐き気、嘔吐。	作業中は飲食、喫煙をしない。食事前に手を洗う。	口をすすぐ。多量の水を飲ませる。安静。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・こぼれた物質を容器内に掃き入れる;湿らせてもよい場合は、粉塵を避けるために湿らせてから掃き入れる。 ・残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。 ・**この物質を環境中に放出してはならない。** ・(特別個人用保護具:P3有毒粒子用フィルター付マスク)。	・食品や飼料、還元剤、塩素や反応性物質から離しておく。 ・「[化学的危険性]参照。 ・暗所に保管。	・破損しない包装;破損しやすい包装のものは密閉式の破損しない容器に入れる。 ・食品や飼料と一緒に輸送してはならない。 ・重度の海洋汚染物質。 ・EU分類 記号:T+, N R:26/27/28-33-50/53 S:1/2-13-28-45-60-61 Note:A ・国連危険物分類(UN Haz Class):6.1 ・国連包装等級(UN Pack Group):II

重要データは次ページ参照

ICSC番号:0981 Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

酸化水銀(II) ICSC番号:0981

重要データ

物理的状態; 外観:
黄、橙黄あるいは赤色の、結晶性で重い粉末

物理的危険性:

化学的危険性:
光に暴露、あるいは500℃以上に加熱すると分解し、非常に有毒なフューム(水銀などや酸素を生じ、火災の危険性を増大させる。還元剤、塩素、過酸化水素、マグネシウム(加熱した場合)、塩化イオウ、三硫化水素と激しく反応する。金属やイオウ、リンなどの元素により、衝撃に敏感な化合物を生じる。

許容濃度:
TLV (Hgとして):0.025 mg/m³(TWA) A4 (皮膚) (ACGIH 2001)

暴露の経路:
体内への吸収経路:エーロゾルの吸入、経皮、経口摂取。

吸入の危険性:
20℃ではほとんど気化しない;しかし、拡散すると浮遊粒子が急速に有害濃度に達することがある。

短期暴露の影響:
眼、皮膚、気道を刺激する。

長期または反復暴露の影響:
腎臓に影響を与え、腎臓障害を生じることがある。

物理的性質
・融点(分解):500℃
・密度:11.1 g/cm³
・水への溶解性:溶けない。

環境に関するデータ
・人にとって重要な食物連鎖において、特に水生生物で生物濃縮が起こる。
・環境中に残存するので、環境中に放出しないように強く勧告する。

注
・暴露の程度によっては、定期健診が必要である。
・**作業衣を家に持ち帰ってはならない。**
・赤酸化水銀、黄酸化水銀は一般名である。

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)-61G64b

付加情報

ICSC番号:0981
更新日:2001.03

酸化水銀(II)

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/　を参照してください。

国際化学物質安全性カード

硫酸水銀(II)

ICSC番号:0982

硫酸水銀(II)
MERCURIC SULFATE
Mercury(II) sulfate
Mercuric bisulfate
$HgSO_4$
分子量:296.7

CAS登録番号:7783-35-9
RTECS番号:OX0500000
ICSC番号:0982
国連番号:1645
EC番号:080-002-00-6

災害/暴露のタイプ	一次災害/急性症状	予防	応急処置/消火薬剤
火災	不燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。		周辺の火災時:全ての消火薬剤の使用可。
爆発			
身体への暴露		**あらゆる接触を避ける!**	**いずれの場合も医師に相談!**
吸入	咽頭痛、咳、灼熱感、息切れ、息苦しさ、脱力感。	局所排気または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。半座位。医療機関に連絡する。
皮膚	**吸収される可能性あり!** 発赤、痛み、灼熱感、皮膚熱傷、水疱。	保護手袋、保護衣。	汚染された衣服を脱がせる。多量の水かシャワーで皮膚を洗い流す。医療機関に連絡する。
眼	発赤、痛み、かすみ眼、重度の熱傷。	顔面シールド、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	腹痛、吐き気、嘔吐、下痢、金属味、灼熱感、ショックまたは虚脱。	作業中は飲食、喫煙をしない。食事前に手を洗う。	口をすすぐ。水に活性炭を懸濁した液を飲ませる。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・こぼれた物質を容器内に掃き入れる;湿らせてもよい場合は、粉塵を避けるために湿らせてから掃き入れる。 ・残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。 ・**この物質を環境中に放出してはならない。** ・(特別個人用保護具:自給式呼吸器付化学保護衣)	・食品や飼料から離しておく。 ・乾燥。 ・暗所に保管。	・破損しない包装;破損しやすい包装のものは密閉式の破損しない容器に入れる。 ・食品や飼料と一緒に輸送してはならない。 ・著しい海洋汚染物質。 ・EU分類 記号:T+, N R:26/27/28-33-50/53 S:1/2-13-28-45-60-61 Note:A ・国連危険物分類(UN Haz Class):6.1 ・国連包装等級(UN Pack Group):II

重要データは次ページ参照

ICSC番号:0982
Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

硫酸水銀(II)

ICSC番号:0982

重要データ

物理的状態; 外観:
白色の結晶性粉末

物理的危険性:

化学的危険性:
光の影響下で450℃に加熱すると分解し、非常に有毒なフューム(水銀、イオウ酸化物)を生じる。水溶液は中程度の強さの酸である。ハロゲン化水素と反応する。

許容濃度:
TLV(Hgとして):0.025 mg/m³(TWA) A4 (皮膚) (ACGIH 2001)

暴露の経路:
体内への吸収経路:エーロゾルの吸入、経皮、経口摂取

吸入の危険性:
20℃ではほとんど気化しない;しかし、拡散すると浮遊粒子が急速に有害濃度に達することがある。

短期暴露の影響:
眼、皮膚、気道に対して腐食性を示す。経口摂取すると、腐食性を示す。胃腸管、腎臓に影響を与え、組織損傷や腎障害を起こすことがある。医学的な経過観察が必要である。

長期または反復暴露の影響:
腎臓、中枢神経系、末梢神経系に影響を与え、運動失調、感覚や記憶障害、振戦、筋力低下、腎臓障害を起こすことがある。

物理的性質
・融点(450℃)以下で分解する
・密度:6.5 g/cm³
・水への溶解性:反応する
・発火温度:450℃

環境に関するデータ
・水生生物に対して毒性が非常に強い。
・人にとって重要な食物連鎖において、特に水生生物で生物濃縮が起こる。
・水生環境中で長期にわたる影響を及ぼすことがある。

注
・暴露の程度によっては、定期検診が必要である。
・**作業衣を家に持ち帰ってはならない。**

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)-61G64b

付加情報

ICSC番号:0982
更新日:1999.10

硫酸水銀(II)

© IPCS, CEC, 1993

訳注:掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/ を参照してください。

国際化学物質安全性カード

塩化水銀(I) ICSC番号:0984

塩化水銀(I)
MERCUROUS CHLORIDE
Dimercury dichloride
Calomel
Cl_2Hg_2
分子量:472.09

CAS登録番号:10112-91-1
RTECS番号:OV8740000
ICSC番号:0984
国連番号:3077
EC番号:080-003-00-1

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	不燃性。		周辺の火災時:全ての消火薬剤の使用可。
爆発			
身体への暴露		**あらゆる接触を避ける！**	**いずれの場合も医師に相談！**
吸入	咳、咽頭痛。	局所排気または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚	**吸収される可能性あり**！発赤。	保護手袋、保護衣。	汚染された衣服を脱がせる。多量の水かシャワーで皮膚を洗い流す。医療機関に連絡する。
眼	発赤。	安全ゴーグル。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	腹痛、下痢、嘔吐、金属味。	作業中は飲食、喫煙をしない。食事前に手を洗う。	口をすすぐ。吐かせる(**意識がある場合のみ**！)。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・こぼれた物質を容器内に掃き入れる;湿らせてもよい場合は、粉塵を避けるために湿らせてから掃き入れる。 ・残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。 ・(特別個人用保護具:P3有毒粒子用フィルター付マスク)。 ・**下水に流してはならない。**	・食品や飼料から離しておく。 ・暗所に保管。	・破損しない包装;破損しやすい包装のものは密閉式の破損しない容器に入れる。 ・食品や飼料と一緒に輸送してはならない。 ・著しい海洋汚染物質。 ・EU分類 記号:Xn, N R:22-36/37/38-50/53 S:2-13-24/25-46-60-61 ・国連危険物分類(UN Haz Class):9 ・国連包装等級(UN Pack Group):III

重要データは 次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

塩化水銀(I) ICSC番号:0984

重要データ	**物理的状態; 外観:** **白色の結晶性粉末** **物理的危険性:** **化学的危険性:** 光の影響下で徐々に分解し、塩化水銀(II)や水銀を生じる。 **許容濃度:** TLV (Hgとして):0.025 ppm(TWA) A4 (皮膚) (ACGIH 2001)	**暴露の経路:** 体内への吸収経路:エーロゾルの吸入、経皮、経口摂取 **吸入の危険性:** 20℃ではほとんど気化しない;しかし、拡散すると浮遊粒子が急速に有害濃度に達することがある。 **短期暴露の影響:** 眼、皮膚、気道を刺激する。 **長期または反復暴露の影響:** 中枢神経系、腎臓、末梢神経系に影響を与え、運動失調、感覚や記憶障害、疲労、筋力低下、腎臓障害を起こすことがある。
物理的性質	・昇華点:400～500℃ ・密度:7.15 g/cm^3 ・水への溶解度:溶けない	
環境に関するデータ	・水生生物に対して毒性が非常に強い。 ・環境中に残存するので、環境中に放出しないように強く勧告する。 ・通常の使用法と異なる状況での環境中への放出を避ける。	

注

・暴露の程度によっては、定期検診が必要である。
・**作業衣を家に持ち帰ってはならない。**
・Cyclosan、M-C Turf fungicide はいずれも商品名である。

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)－90G02

付加情報

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/　を参照してください。