

【参考文献】

- 1) 食品安全委員会における食品健康影響評価書(魚介類等に含まれるメチル水銀について <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/suigin/dl/050812-1-04-1b.pdf>(2009.2.5 情報取得)
- 2) Department for Environment Food and Rural Affairs, UK: Mercury emissions from crematoria, Second consultation(2004) <http://www.defra.gov.uk/ENVIRONMENT/ppc/old-consultations/crematoria-two/consultation.pdf>(2009.2.5 情報取得)
- 3) Lesley Sloss: 国内外における微量成分の排出状況, Trace Element Workshop 2000, pp.47-59 (2000)
- 4) イギリス火葬協会: 諸外国の火葬数、火葬率 2003・2004年(平成15・16年)、環境齋苑、第58号、p.10 (2005)
- 5) 吉田稔、岸本剛、山本行夫、田伏末男、赤間美文、佐藤洋: 環境汚染物質としての歯科用アマルガム、日本公衆衛生雑誌、Vol.41, No.7, pp.618-624 (1994)
- 6) 堂本真吾、江口正司、高岡昌輝、松本忠生、大下和徹、武田信生: 火葬炉における水銀の排出挙動調査、大気環境学会誌、Vol.41, No.6, pp.309-319 (2006)
- 7) 武田信生(主任研究者): 火葬場から排出される有害物質の実態調査とその抑制対策、平成19年度厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)総括・分担研究報告書(2008)
- 8) 読売新聞: 火葬の灰に六価クロム、最大で基準の1200倍…厚労省調査、平成21年1月19日夕刊1面(2009)
- 9) Alvin Chua, Koji Tanida, Masaki Takaoka, Naoki Noda: Development of Mercury CEMs for Emission Gases, *18th International Low-Rank Fuels Symposium*, pp.1-9, (2003)
- 10) Koji Tanida, Alvin Chua, Masaki Takaoka, Naoki Noda: The Development and Current Status of the Mercury CEM, *Air Quality IV*, pp.1-12 (2003)
- 11) 太田俊明: X線吸収分光法—XAFSとその応用—、アイシーピー、2002
- 12) 高岡昌輝: 飛灰堆積層による都市ごみ焼却排ガス中の水銀除去機構の解明、京都大学博士論文、p.19 (2001)
- 13) 高岡昌輝: 廃棄物燃焼過程における水銀の挙動と制御、廃棄物学会誌、Vol.16, No.4, pp.213-222 (2005)
- 14) 古林通孝、篠原力男、浜野修史、長井健一、澤地實、村上真也: 活性炭塔による有害物質の除去実験、第11回廃棄物学会研究発表会講演論文集、pp.681-683 (1999)
- 15) 古林通孝、浜野修史、長井健一: ダイオキシン類吸着活性炭の繰り返し再生、第11回廃棄物学会研究発表会講演論文集、pp.777-779 (2000)

- 16) The Cremation Society of Great Britain: Process Guidance Note 5/2 (04) - Secretary of State's Guidance for Crematoria 2004, p.14 (2004)<http://www.srgw.demon.co.uk/CremSoc/LegalEtc/Guidance/PG5-2-04.pdf>(2009.2.5 情報取得)
- 17) Masaki Takaoka, Nobuo Takeda, Takeshi Fujiwara, Masato Kurata, Tetsuo Kimura : Control of Mercury Emission from a Municipal Solid Waste Incinerator in Japan, *Journal of Air & Waste Management Association*, Vol.52, August 2002, pp.931-940 (2002)
- 18) William Hogland: Usefulness of Selenium for the Reduction of Mercury Emissions from Crematoria, *Journal of Environmental Quality*, Vol.23, pp.1364-1366 (1994)
- 19) Allan Mills: Mercury and Crematorium Chimneys, *Nature*, Vol.346, p.16 (1990)
- 20) 高岡昌輝、武田信生、岡島重伸 : 飛灰等の粉粒体による排ガス中の水銀除去に関する基礎的研究、*廃棄物学会誌*、Vol.6, No.6, pp.235-244 (1995)
- 21) 高岡昌輝、武田信生 : 流動床式都市ごみ焼却炉排ガス中の水銀除去に与える活性炭噴霧の影響、*化学工学論文集*、Vol.28, No.5, pp.593-597 (2002)
- 22) Sandra Straube, Thomas Hahn, Heinz Koeser: Adsorption and oxidation of mercury in tail-end SCR-DeNOx plants—Bench scale investigations and speciation experiments, *Applied Catalysis B: Environmental*, Vol.79, pp.286-295 (2008)
- 23) Reviews of Emissions from Crematoria in the UK, Volume A – Emissions, Measurements, *Pharos International* (2001)
- 24) 中西準子、小野恭子: 詳細リスク評価書シリーズ21、六価クロム、丸善、p.19, p.43 (2008)
- 25) 長倉三郎、井口洋夫、江沢洋、岩村秀、佐藤文隆、久保亮五 : 岩波理化学辞典、岩波書店、p.701 (1998)
- 26) Rorert K.Murray, Daryl K. Granner, Peter A. Mayes and Victor W. Rodwell (上代淑人監訳): イラストレイテッド ハーパー生化学、丸善、p.563 (2003)
- 27) A. Bianconi, J. Garcia, M. Betfatto, A. Marcelli, C. R. Natoli, M. F. Ruiz-Lopez: Multielectron Excitations in the K-edge X-ray-Absorption Near-Edge Spectra of V, Cr, and Mn 3d⁰ Compounds with Tetrahedral Coordination, *Physical Review B*, Vol.43, No.9, pp.6885-6892 (1991)
- 28) 櫻井あや : 焼成処理における都市ごみ焼却主灰中鉛およびクロムの挙動解明、京都大学大学院工学研究科都市環境工学専攻修士論文 (2006)
- 29) A. Santarsiero, G Trevisan, G Cappiello, G Formenton, E. Dell'Andrea: Urban crematoria emissions as they stand with current practice, *Microchemical Journal*, Vol. 79, pp.299-306 (2005)
- 30) 武田信生、高岡昌輝、大下和徹、江口正司 : 火葬場から排出される六価クロムの実態と由来の調査および排出抑制対策、*環境工学研究論文集*、Vol.46、pp. 377-388 (2009)

- 31) 中西準子、小野恭子：詳細リスク評価書シリーズ21、六価クロム、丸善、pp.27-30 (2008)
- 32) 総務省 統計局：日本の統計，第2章 人口・世帯，2-21 日本人の平均寿命，<http://www.stat.go.jp/data/nihon/02.htm>，2009，8，7情報取得。
- 33) 厚生労働省：厚生統計要覧（平成20年度）第2編 保健衛生，第1章 保健 第2-6表 身長・体重の平均値，性・年次×年齢別，
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/youran/data20k/2-06.xls>，2009，8，7情報取得。
- 34) 総務省 統計局：日本の長期統計系列，第2章 人口・世帯，2-25 男女別死亡数及び死亡率，<http://www.stat.go.jp/data/chouki/02.htm>，2009，8，7情報取得。
- 35) USEPA: AP 42, Fifth Edition, Volume I, Chapter 1: External Combustion Sources, 1.1 Bituminous and Subbituminous Coal Combustion, Table 1. 1-18, 1998.
- 36) USEPA: AP 42, Fifth Edition, Volume I, Chapter 1: External Combustion Sources, 1.2 Anthracite Coal Combustion, Table 1. 2-7, 1996.
- 37) USEPA: AP 42, Fifth Edition, Volume I, Chapter 2: Solid Waste Disposal, 2.1 Refuse Combustion, Table 2. 1-1, 1996.
- 38) USEPA: AP 42, Fifth Edition, Volume I, Chapter 2: Solid Waste Disposal, 2.2 Sewage Sludge Incineration, Table 2. 2-5, 1995.
- 39) USEPA: AP 42, Fifth Edition, Volume I, Chapter 2: Solid Waste Disposal, 11.5 Refractory Manufacturing, Table 11. 5-4, 1995.
- 40) USEPA: AP 42, Fifth Edition, Volume I, Chapter 2: Solid Waste Disposal, 2.2 Sewage Sludge Incineration, Table 11. 6-9, 1995.
- 41) 中西準子、小野恭子：詳細リスク評価書シリーズ21、六価クロム、丸善、pp.99-143, 2008.
- 42) 江口正司：火葬炉の燃焼制御と環境負荷低減に関する研究、京都大学博士論文、pp.117-125 (2007)
- 43) 西野忠、桜井正：含アルカリ土類複酸化物と酸化クロム(III)との反応(その1)、窯業協会誌、Vol.85, No.10, pp.496-500 (1977)
- 44) 高岡昌輝、中塚大輔、武田信生、藤原健史：ごみ焼却飛灰中元素の定量に関する蛍光X線分析法の適用性、廃棄物学会論文誌、Vol.11, No.6, pp.333-342 (2000)
- 45) 桜井弘編：元素111の新知识，講談社ブルーバックス，pp.134-138 (1997)
- 46) Willi Barger: Analysis of Petroleum Products with the ELANDRC ICP-MS, PerkinElmer Field Application Report, (2007)
- 47) 島崎昭：五訂版火葬概論、特定非営利活動法人日本環境斎苑協会、p.98 (2007)
- 48) Adrian Monaghan: Conceptual niche management of grassroots innovation for sustainability: The case of body disposal practices in the UK, *Technological Forecasting & Social Change*, in press, 2009.

- 49) 厚生労働省健康局生活衛生課:火葬場から排出される有害化学物質に関するアンケート調査結果(2010)

第4章 火葬場から排出される水銀排出起源に関する調査

A. 研究目的

様々な発生源から環境大気中に排出された水銀は、各媒体で様々な変質を受け、やがて有機水銀として生物濃縮される。WHOは2003年に週許容摂取量を見直し、日本においても食品安全添加物委員会が2005年に従来の基準 $3.4\mu\text{g}$ から $2.0\mu\text{g}$ への見直しを行っている。このような動きとともに環境媒体中に存在する水銀を削減しようとする動きが国連環境計画などによりはじまっている。

水銀は様々な発生源から排出されていることが知られているが、火葬炉からの水銀排出実態に関するデータは極めて少ない。世界的にはイギリスにおいて研究が進んでおり、火葬炉からの水銀排出量が規制されようとしているが²⁾、我が国では検討されていない。

このような状況の中で、研究代表者らは、2005年に1ヶ所の火葬炉において排ガス中水銀濃度の形態別連続分析による調査を行った³⁾。その結果、燃焼開始後10～20分後に Hg^0 のピークが観測され、これは歯科医療に使用されたアマルガムに由来すると推測された。この調査において、平均水銀排出原単位は 51.8 mg/人 で、日本における年間死者数を110万人とすると、火葬炉からの水銀排出量として 57.0 kg/年 が推測された。また、一方で、アマルガムの歯科統計・工業統計やアマルガム修復率、喪失歯等の統計から、火葬炉から排出される水銀排出量の推計値は、 $1,670\sim 2,380\text{ kg/年}$ と推測されたが、この値は、排ガス実測値に基づいた推計値： 57.0 kg/年 とは大きな隔たりがあった。

この点について、想定される要因として、以下の大きく2つの可能性が挙げられている。(1) 歯科アマルガム充填後、充填された水銀が摂取や揮発により、減少している。(2) アマルガム充填物中の水銀含有量原単位としてイギリスの報告値 0.6 g-Hg^4 が用いられており、日本の場合はこの値が小さい。

以上のような背景から、今後、火葬炉からの水銀の排出量をより正確に見積もっていくためには、アマルガム充填物に関する直接的な調査が必要である。まず、アマルガム充填物の経年変化を調べることで、(1)における口腔内におけるアマルガム中水銀の減少量を把握すること、および(2)における日本のアマルガム充填時の原単位を予測し、見直すことが重要となる。

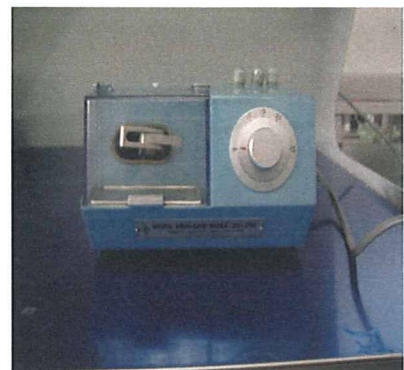
(1)については、WHOのEnvironmental Health Criteria (WHO 1990)は、ヒトの蒸気水銀の摂取原因の一つとして歯科用アマルガムを指摘している。日本人については、蒸気水銀の曝露は通常大気由来が100%であるが、アマルガム充填されている場合には、大気からの10～100倍の曝露に達するとされる報告がある⁵⁾。

体温計や圧力計など水銀を利用する製品や、水銀が保存料として使われている塗料などからの曝露、自然由来の無機水銀からの曝露などが考えられるものの、水銀を利用する職に従事していない限りは、歯科用アマルガムは無機水銀の主な曝露源となると考えられ、アマルガム充填物の経年変化を調査すると同時に、歯科アマルガム由来の水銀について、人体への健康リスク評価を行うことが必要である。

そこで本研究は、過去に充填された水銀アマルガム充填材中の水銀を分析し、水銀アマルガム充填材の経年変化を明らかにすることによって排出量推計値を見直すとともに、水銀による人体への健康リスクを評価することを目的とした。

具体的に、アマルガム中の水銀の調査に関しては、歯科患者から充填物を採取した上、その中の水銀を測定した。またヒアリングデータを収集・整理し、アマルガムの初期充填量や、口腔内でのアマルガム中水銀の減少に関する基礎データを得た。この結果を用いて、歯科治療歴からの水銀排出量を算出し、2005年の水銀排出量計算結果²⁾、本研究第3章での火葬排ガス中水銀データより算出した水銀排出量との比較をおこなって排出量推計値を見直した。

また、水銀のヒトへの健康リスク評価に関しては、無機水銀の体内動態評価モデルを作成し、モデルの検証を行った後に、無機水銀の体内動態を明らかにして、人体への健康リスク評価を実施した。



図B.1.1 アマルガムミキサー

B. 研究方法

1. アマルガム作成および、その水銀濃度測定

実際のアマルガム充填物を採取、分析する前に、あらかじめ、アマルガムを作成し、その中の水銀濃度を測定するとともに、アマルガム充填練習用の歯のモデルに実際にアマルガムを充填し、初期充填量を測定した。

本実験では歯科用アマルガムミキサーD型(松風社製、図B.1.1)を用いて、歯科用の充填剤として広く知られている銀スズアマルガムを作成した。作成方法は、練和用キネの入ったカプセルに、パウダー状の合金(松風スフェリカル-D/歯科用銀スズアマルガム用合金)と金属水銀(松風歯科用水銀)を入れ、振動数2800～3400回/分のミキサーで約15秒攪拌した。表B.1.1にこれら銀スズ



図B.1.2 銀スズアマルガム原料

表B.1.1 銀スズアマルガム原料の組成

	組成(%)	
松風歯科用水銀	Hg	99.9
松風スフェリカル-D	Ag	59.5
	Sn	27.5
	Cu	13.0

アマルガムの原料の組成、**図 B.1.2** にその写真を示す。**図 B.1.2** のようにスフェリカル-D と金属水銀は計量器(ディスペンサー)付きのびんに入っており、所定の割合で銀スズアマルガムを作成することができる。

生成直後のアマルガムはペースト状であり、5～10分で硬化する。本実験では、アマルガム生成後24時間以上経過させ、十分に硬化させた後のアマルガムを乳鉢で粉碎し、水銀含有量測定サンプルとした。作成したアマルガム中の水銀含有量は蛍光管中水銀測定装置、マーキュリーTM-3A(日本インスツルメンツ社製)を用いて、加熱気化冷原子吸光法により測定した。測定は作成した銀スズアマルガム3サンプルに対しそれぞれ3回測定を行った。

また、アマルガム充填練習用の歯のモデル(咬合面充填用)に、別途作成したアマルガムを充填し、歯1本あたりに充填されるアマルガム量を調べた。この調査は4回実施した。

2. アマルガム充填物の採取、ヒアリング、および治療時のデータ収集

大阪歯科大学において、歯科患者からのアマルガム充填物の採取と、ヒアリング、および治療時のデータ収集を実施した。

対象は、要抜去と診断された歯科用アマルガム充填歯を有する患者で、説明文章(付録資料4)により研究の主旨を説明し、同意書(付録資料5)により了解を得られた方のみについて実施した。

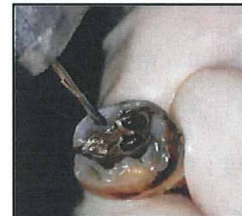
ヒアリング、および治療時のデータ収集を実施した項目について**表 B.2.1** に示した。表に示すように、調査項目は、年齢、性別、充填されていた歯種、充填部位、充填時期、および重量である。このうち、年齢、性別、および充填時期についてヒアリングを実施し、充填されていた歯種、および充填部位は治療時に目視にてデータを

表B.2.1 ヒアリング、および治療時のデータ収集の実施項目

	調査項目	調査方法
1	年齢	ヒアリング
2	性別	ヒアリング
3	充填されていた歯種	治療時目視
4	充填部位	治療時目視
5	充填時期	ヒアリング
6	重量	採取後電子天秤で測定



①歯科アマルガム充填された下顎智歯(約15年経過)



②歯科用タービンで歯科アマルガムを削出



③歯科用バーでアマルガムを摘出



④残った歯(上) 摘出された歯科アマルガム(下)



図 B.2.1 歯科アマルガム充填物の採取フロー

得た。重量については、抜去した歯から歯科用タービン、および歯科用バーを用いてアマルガム充填物を採取し、電子天秤にて重量測定した。図 B.2.1 にアマルガム充填物の採取フローを示した。

アマルガム充填物は、デジタルマイクロスコープ: VHX-900(KEYENCE社製)を用いてその表面を観察した後、乳鉢を用いて粉碎し、蛍光管中水銀測定装置: マーキュリー/TM-3A(日本インスツルメンツ社製)を用いて水銀濃度を測定した。

3. 歯科用アマルガムに由来する蒸気水銀の体内動態評価モデル構築とリスク評価

歯科用アマルガムに用いられている無機水銀の毒性については、有機水銀に比べると少ないもののいくつか報告がなされている。Piikivi と Hanninen⁹⁾によると、クロルアルカリ作業員(60人、曝露は5~28年、平均13.7年)と同年齢の対照(60人)について、神経的な検査を行った結果、統計上有意な記憶障害等を認めており、血中水銀濃度は平均10.4mg/L、尿中水銀濃度は平均17.9 mg/gCre (Creatinine)であったとされる。推定気中水銀濃度は0.025 mg/m³であった。また Fawer¹⁰⁾は、各種の水銀作業従事者26名の手の振戦を加速度計で測定し、対照群25名と比較したところ、最も加速度の大きい周波数が有意に高周波側にシフトしていた。曝露濃度は0.026 mg/m³(TWA)で平均15.3年、尿中水銀濃度は作業員で20 mg/gCre、対照群は6.0 mg/gCreであったとしている。

これらの報告などから無機水銀は、慢性曝露による健康影響、特に中枢神経系における健康影響があると考えられ、本研究では、体内動態モデルに PBPK モデル (Physiologically Based Pharmacokinetic Model: 生理学的薬物動態モデル)を採用した。PBPKモデルはコンパートメントモデルの一種であり、体内に入った化学物質が、どのように吸収され、各臓器に分布・蓄積・排泄されていくかを予測する計算モデルである。

PBPKモデルはヒトへの薬物投与計画のために発展したモデルであり、現在では、薬物などの化学物質のADME(吸収、分布、代謝、排泄)の予測や健康リスク評価に使われている。

(1) モデルの構造

Farrisらはラットに有機水銀を投与した実験データに基づいて、PBPKモデルを構築している⁸⁾。このPBPKモデルでは、体内に取り込まれた有機水銀の動態のみでなく、ラットの体内でメチル水銀が脱メチル化し、無機水銀となった後、尿や糞便中へと排泄されていく過程も考慮されている。本研究では、この脱メチル化により無機化した水銀について構築されたFarrisらのモデルを参考に、ヒトにおける無機水銀のPBPKモデルを構築した。WHOの報告によると、アマルガムから蒸発した蒸気水銀が唾液に溶解し胃腸から吸収される量

は非常に少ないとされているため⁹⁾、本研究では経気道摂取のみを考慮することとした。肺での血液への移行率はWHOの報告書から80%とした⁹⁾。またFarrisらのモデルで考慮されている腸肝循環については、無機水銀はメチル水銀ほど循環しないとの報告から⁹⁾、これもモデルからは除外した。本研究で構築したPBPKモデルの構造を図B.3.1に示す。このモデルでは人体を各臓器、組織について5つのコンパートメントから成立すると考えた。

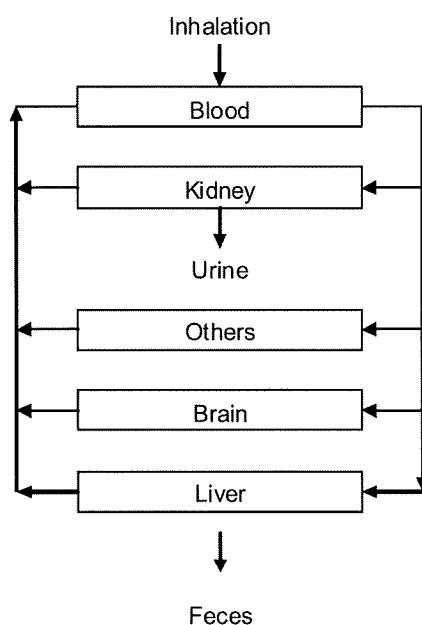


図 B.3.1 PBPK モデルの構造

(2) 支配方程式

それぞれのコンパートメントにおいて、水銀に関する質量保存則を適用することにより、以下の(B.3.1)式～(B.3.5)式に示す方程式群が得られる。

$$\text{Kidney} : V_{ki} \frac{dC_{ki}}{dt} = Q_{ki} \left(C_{bl} - \frac{C_{ki}}{P_{ki}} \right) - K_{ku} C_{ki} V_{ki} - K_{bu} C_{bl} \quad (\text{B.3.1})$$

$$\text{Liver} : V_{li} \frac{dC_{li}}{dt} = Q_{li} \left(C_{bl} - \frac{C_{li}}{P_{li}} \right) - K_{lf} C_{li} V_{li} \quad (\text{B.3.2})$$

$$\text{Others} : V_{ot} \frac{dC_{ot}}{dt} = Q_{ot} \left(C_{bl} - \frac{C_{ot}}{P_{ot}} \right) \quad (\text{B.3.3})$$

$$\text{Brain} : V_{br} \frac{dC_{br}}{dt} = Q_{br} \left(C_{bl} - \frac{C_{br}}{P_{br}} \right) \quad (\text{B.3.4})$$

$$\text{Blood: } Q \frac{dC_{bl}}{dt} = \sum_i^{\text{tissue}} Q_i \left(\frac{C_i}{P_i} - C_{bl} \right) \quad (\text{B.3.5})$$

ただし、 V_i : 組織*i*の容積 (L), Q_i : 組織*i*への移動係数 (L/min), Q : 総血流量(L/min)
 C_i : 組織*i*中の水銀濃度 (mg/L), P_i : 組織*i*における分配係数 (-)
 K_{ku} : 腎臓からの排出に関する係数, K_{bu} : 血中からの排出に関する係数
 K_{lf} : 肝臓からの排出に関する係数
 ki : 腎臓を示す添字, bl : 血液を示す添字
 li : 肝臓を示す添字, br : 脳を示す添字, ot : その他の組織を示す添字

(3) 計算方法

計算方法としては従来から前身差分法がよく使用されるが、前進差分では、ある時刻の解をそれ以前の時刻の解を用いて解くというものであり、陽的解法と呼ばれる。この解法では、差分が微分をより正確に表すためには時間の刻み幅を十分に小さくする必要があり、そのため、計算回数が増大するという問題がある。さらに、PBPKモデルでは、ヒトの生涯を計算対象とするために、莫大な計算回数を必要とする。

一方、後退差分法は陰的解法と呼ばれ、最大の時点における解は連立方程式を解くことによってすべてを同時に求めるものである。陰的解法では誤差が過大に累積するのを心配せずに刻み幅を大きくできるという点で陽的解法よりも優れている。篠本は後退差分法を用いることでこの問題の改善を確認しており¹⁰⁾、本研究においても篠本同様、後退差分法を用いて計算を行った。

(4) パラメータ設定

本研究で構築したモデルのパラメータを表B.3.1に示す。それぞれのヒトの組織の容量、体重、血流量については、国際放射線防護委員会 (ICRP) が標準的な男性の

値として2002年に発表した値¹¹⁾を使用した。血液・組織間の分配係数と血中からの排出

表 B.3.1 PBPK モデルのパラメータ値

Tissue Volume(fraction of body weight)		
Kidney	V_{ki}	0.4
Others	V_{ot}	87.4
Brain	V_{br}	2.0
Liver	V_{li}	2.6
Partition Coefficient		
Kidney	P_{ki}	600
Others	P_{ot}	0.45
Brain	P_{br}	0.8
Liver	P_{li}	11.5
Fraction of cardiac output (%)		
Kidney		19
Others		62.5
Brain		6.5
Liver		12
Transport rate(L/min)		
Kidney	Q_{ki}	0.0049
Others	Q_{ot}	0.016
Brain	Q_{br}	0.000011
Liver	Q_{li}	2.5
Excretion rate(min^{-1})		
Kidney to urine	K_{ku}	0.0000048
Blood to urine	K_{bu}	0.000022
Liver to feces	K_{lf}	0.0000027
Cardiac output (L/min)		
		6.5
Body weight (kg)		
		73

に関する係数については Farris らがラットの組織を用いて測定した値をもちいた⁸⁾。また Farris らは血液コンパートメントと脳以外の他の組織コンパートメント間での水銀の物質移動は、血流量ではなく血漿流量に依存するとして、血漿流量を全血中水銀濃度に対する血漿中水銀濃度の比で除したものを物質移動係数として、これを PBPK モデルに組み込み、血液-脳での移動係数には投与後 0-3 日間の AUC から求められた脳における水銀蓄積量を全血中濃度で除したものを使用している⁹⁾。

本研究では、Farris らがラットの PBPK モデルで用いた移動係数に、ヒトの各組織への血液量を乗ずることでヒトの物質移動係数を求めた。腎臓、肝臓の排泄係数については Carrier、Smith ら^{9), 12)} が推定した値をそれぞれ使用した。

(倫理面への配慮)

本研究のうち、アマルガム充填物の採取、ヒアリング、および治療時のデータ収集については、ヒトの組織を対象としたものであるため、大阪歯科大学医の倫理委員会の承認を得た上で実施した。本倫理委員会に提出した研究計画書、審査申請書、承認証を付録資料 1～3 に示した。具体的な調査は、要抜去と診断された歯科用アマルガム充填歯を有する患者で、説明文章(付録資料 4)により研究の主旨を説明し、同意書(付録資料 5)に了解を得られた方のみについて実施した。

C. 研究結果および考察

1. アマルガム作成および、その水銀濃度測定

表C.1.1に作成したアマルガム中の水銀濃度を蛍光管中水銀測定専用装置で測定した結果を示す。作成後間もない銀スズアマルガムの水銀濃度は平均45.9%となった。アマルガム充填物中の水銀の割合は、初期の段階では約50%であるとの報告例もあることから¹³⁾、この値としては妥当であると考えられる。また、表C.1.2に作成したアマルガムを試充填し、歯1本あたりのアマルガム充填量を調べた結果を示した。混和前のSPHERICAL-Dと水銀の重量および混和後のアマルガム重量を電子天秤で秤量した結果も共に示した。このデータから水銀濃度を計算により求め、歯1本あたりに充填されるアマルガム重量から、アマルガム充填歯1本あたりの水銀量を算出した。表C.1.2より、アマルガム充填量は平均0.24g/本となり、充填水銀量は平均109mg/本と算出された。

表C.1.1 作成アマルガム中水銀濃度
(各サンプルに対しN=3)

サンプル番号	平均水銀濃度 (w/w%)
1	43.9
2	46.8
3	47.0
平均	45.9

表C.1.2 作成アマルガムの試充填結果

サンプル番号	SPERICAL-D 重量(g)	Hg重量 (g)	アマルガム 重量(g)	水銀含有 割合(%)	アマルガム 充填量(g)	充填水銀量 (mg)
1	0.3740	0.3152	0.6899	45.7	0.2083	95.2
2	0.3731	0.3147	0.6862	45.9	0.2466	113.1
3	0.3788	0.3146	0.6916	45.5	0.2440	111.0
4	0.3784	0.3150	0.6922	45.5	0.2586	117.7
平均値	0.3761	0.3149	0.6900	45.6	0.2394	109.2

2. 実アマルガム充填物の調査と火葬からの水銀排出量の見直し

(1) アマルガム充填物の採取、ヒアリング、および治療時のデータ収集

現在、歯科において、アマルガム充填はあまり行われておらず、また過去に充填されたものに関しても、近年コンポジットレジン充填に転換しつつある。このため、要抜去であり、かつアマルガムの充填された歯は少なかった。このため2年の研究期間で集積されたのは、計24検体のデータにとどまった。表C.2.1に歯科アマルガム充填物の採取、ヒアリング、データ収集結果および水銀濃度測定結果を示した。表より、対象者の年齢は17～87歳であり、性別は男性16人、女性8人であった。歯種は奥歯が中心であり、咬合面のアマルガムを中心に採取された結果となった。充填時期は患者のヒアリングによるため、2名

が不明であったが、約半年～45年前に充填されたものであった。重量は10～340mg(算術平均127mg)であった。

水銀濃度(重量%)の測定結果はN.D～53.0%となった。3番、および18番のサンプルについては極端に小さな値であり、サンプリング時からほとんど水銀が含まれていなかった例外的なサンプルであると考えられる。このサンプルを除くと算術平均の水銀濃度は43.4%となる。銀スズアマルガム作成直後の水銀濃度は平均45.9%であったが、2.7%程度の濃度の減少があった。また、測定値とサンプル重量から求められる、アマルガム充填歯

表 C.2.1 歯科アマルガム充填物の採取、ヒアリング、および水銀測定結果
(n は水銀の測定回数を示す)

サンプル番号	年齢	性別	歯種	充填時期	重量(mg)	箇所	n	平均水銀量 (w/w%)	アマルガム中の 水銀量 (mg)
1	58	男	右下7	約 20 年前	56	咬合面	3	42.5	23.8
2	57	男	右下8	不明	231	咬合面	2	47.8	110.4
3	50	男	右下7	不明	156	咬合面	4	N.D.	-
4	39	女	左上8	約 10 年前	173	咬合面	2	46.7	80.8
5	46	女	右下8	約 20 年前	64	咬合面	3	44.9	28.7
6	61	男	左上8	約 30 年前	88	咬合面	2	46.7	41.1
7	61	男	右上8	約 30 年前	91	咬合面	3	44.8	40.8
8	37	男	左下5	約 20 年前	57	近心隣接面	2	53.0	30.2
9	37	男	左下6	約 20 年前	126	咬合面	2	45.2	57.0
10	49	女	左下8	約 7 年前	60	咬合面	2	37.3	22.4
11	49	女	左上8	約 7 年前	100	頬側面	2	47.1	47.1
12	66	男	左下6	約 15 年前	150	咬合面	2	43.6	65.4
13	66	男	右下7	約 15 年前	110	咬合面	2	52.9	58.2
14	64	男	左上6	約 45 年前	340	咬合口蓋面	2	39.7	135.0
15	64	男	左上5	約 45 年前	30	咬合面	2	38.0	11.4
16	32	男	右下8	約 15 年前	200	咬合面	2	40.4	80.8
17	87	男	左上7	約 40 年前	40	咬合面	1	35.5	14.2
18	48	女	左下8	約 10 年前	10	咬合面	1	1.5	0.2
19	17	男	左下6	約 5 年前	180	咬合面	2	39.9	71.8
20	34	女	左下8	約 10 年前	60	咬合面	2	47.1	28.3
21	27	女	左下8	約 1 年前	210	咬合面	2	41.3	86.6
22	44	女	右上8	約 25 年前	130	咬合面	2	39.8	51.7
23	66	男	右上8	約 15 年前	110	咬合面	2	39.4	43.3
24	35	男	左下7	約 15 年前	280	咬合面	2	40.4	113.0

(N.D.:Not Detected)

1本あたりに含まれる水銀量は0～135mg/本となり、3番、および18番のサンプルを除いた算術平均は56.5mg/本となった。

ここで、ヒアリングにおけるおおよその充填時期と、採取したアマルガムの重量との関係を図C.2.1に、そのうち水銀量との関係を図C.2.2に示した。なお、これらのグラフに用いたデータは、初期充填時として、表C.1.2に示した4回の測定値をプロットし、表C.2.1において、充填時期が不明な2番、3番、咬合面以外の充填である8番、11番、14番、極端に水銀濃度の低かった18番を除いたデータとした。

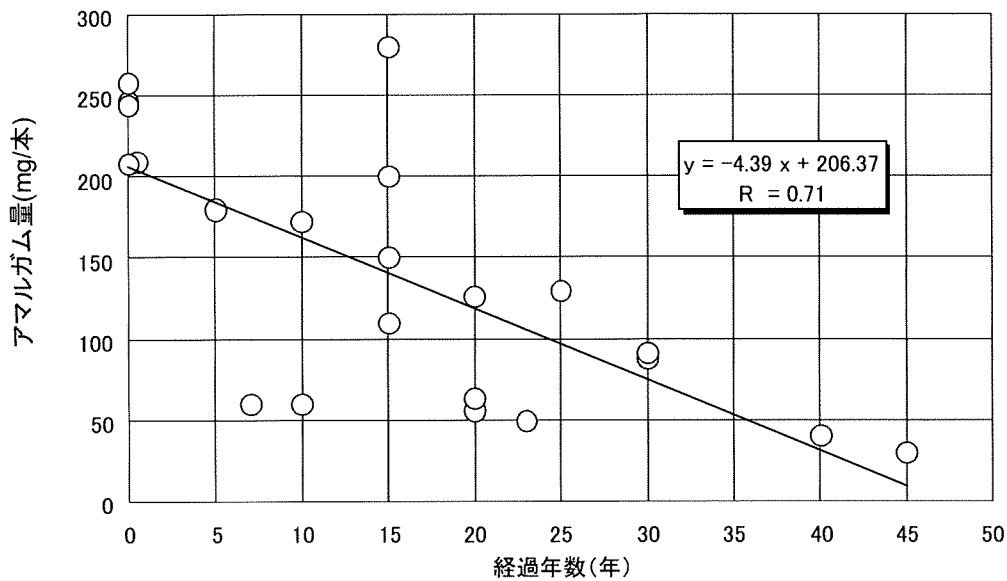


図 C.2.1 歯科アマルガム充填物の充填経過年数と、アマルガム重量との関係

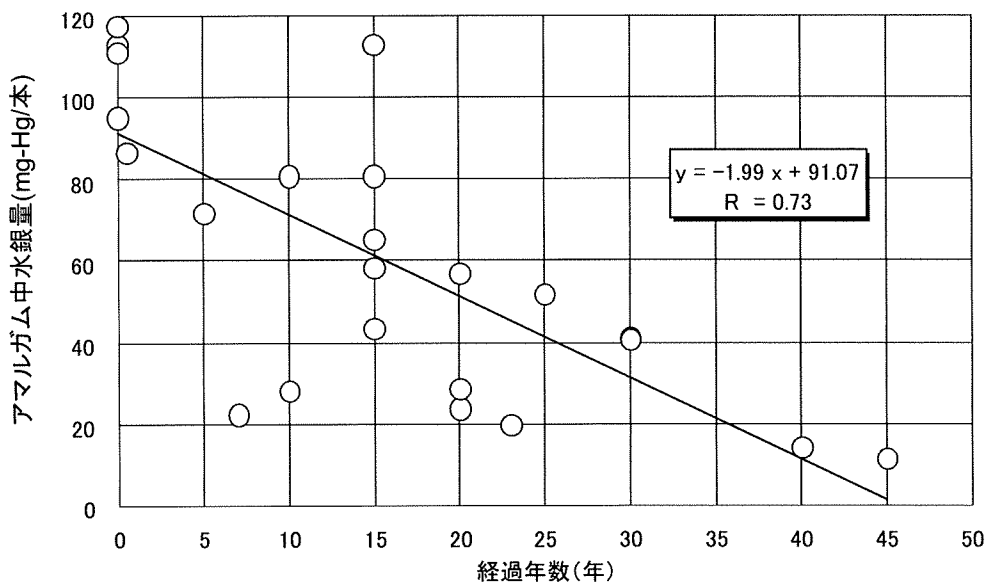


図 C.2.2 歯科アマルガム充填物の充填経過年数と、アマルガム中水銀重量との関係

これらの図において、充填時期により、アマルガム、およびその中の水銀量が減少する傾向がわずかに見られた。図から予測されるアマルガム充填物の初期重量は、回帰直線の切片にあたり、206mgと予測される。また、同様に充填水銀の初期重量は回帰直線の切片から91mgと予測される。これはMillsの用いた値0.6 g-Hg/本の約15%程度にあたり、日本においてはアマルガム処置歯1本あたりの水銀の量はイギリスよりも少ない。また回帰直線の傾きは、1年あたりに減少するアマルガムおよび水銀の重量を示しており、1日あたりに換算すると、アマルガムは12 µg/day、水銀は5.5 µgHg/dayと試算された。

Skareは、アマルガム中水銀の1日あたりの水銀の減少量は、2.0 µgHg/dayとしており¹⁴⁾、Clarksonらも、アマルガムからは水銀蒸気として、3～17µgHg/dayが体内に取り込まれているとしている¹⁵⁾。研究の結果では、これらの報告とほぼ同オーダーの値が得られた。すなわち火葬場から排出される水銀排出量の推計値について、排ガス実測値に基づいた推計値と、アマルガムの歯科統計・工業統計やアマルガム修復率、喪失歯等の統計からの推計値に大きな隔たりがある要因としては、初期のアマルガム充填量がイギリスよりも少くないことと、口腔内でアマルガムが減少していくことが原因として考えられた。

なお採取したアマルガムの実試料について、デジタルマイクロスコープ：VHX-900(KEYENCE社製)を用いてその表面を観察した結果の一部を付録資料6に示した。

(2) 歯科治療歴からの水銀排出量と排ガス測定結果による水銀排出量の比較

第3章においては、排ガス中の水銀測定結果から、火葬1体あたりの水銀排出量は、2005年の調査²⁾、および本研究調査における計126体の火葬から求めた結果、平均36.8mgHg/体と算出された。この値に、2008年の火葬件数の実績1,167,729体/年¹⁶⁾を乗じると、43kgHg/年となり、この値を火葬由来水銀の大気への排出量（インベントリー）と考えることができる。2005調査ではこの値は57.5kgHg/年であったが²⁾、1施設：33検体のみの評価であり、本調査ではこの施設に加え、さらに9施設のデータを加えた値を基にしている。

次に、火葬排ガス中の水銀は、主に歯科アマルガム中の水銀に由来すると考えられたため、2005年に実施した方法と同様²⁾に、歯科治療歴から水銀の排出量を予測した。

具体的には、以下の(C.2.1)式で、歯科治療歴から水銀の排出量を予測した。

$$\begin{aligned}
 & \text{水銀排出量(mg/year)} \\
 & = \sum \{ (\text{各年齢階級別総アマルガム処置歯本数}) \\
 & \quad \times (\text{歯の残存率}) \times (\text{各年齢階級別火葬人数}) \} \\
 & \quad \times \text{処置1本あたりの水銀量} \qquad \qquad \qquad \text{(C.2.1)}
 \end{aligned}$$

基本的には、2005年の報告と同様の計算方法、データを用いた、特に、各年齢階級別総処置歯本数を求めるためのアマルガム修復率を正規分布でデータ欠損部分を補完する方法を用いた。詳細については文献2)を参照されたい。また、変更した点は以下の2点のみである。

- ① 2005年の見積では、処置1本あたりの水銀量を、文献から0.6gHg/本⁴⁾としているが、本研究では水銀としての充填量は、文献値よりも少なく、0.091gHg/本と見積もられたため、この値を用いた。
- ② 2005年の見積では処置1本あたりの水銀量については、経時変化による減少量は考慮されていなかったが、本研究では、5.5 μ gHg/dayの割合で減少していくと予測されたため、各年齢階級別総アマルガム処置歯本数の項に減少補正する計算を含めた。

以上の前提を基に、歯科治療歴から2005年の水銀排出量を予測した結果、27kgHg/年と予測された。排ガスデータから推定した水銀排出量は、前述したように43kgHg/年であり、近い値が得られた。少し排ガスデータによる水銀排出量予測値の方が高いが、歯科治療歴からの予測では少し古いデータが用いられていること²⁾や、排ガスデータは2008-2009年のデータを用いていることなどが理由と考えられる。

2005年の調査では、歯科治療歴から推測した値は、1,670～2,380kg/年とされており²⁾、大きな差があったが、この原因は、本研究での結果より、水銀の初期充填量、および経年変化による、アマルガム中水銀の減少を考慮していないことによるものと考えられた。

3. 歯科用アマルガムに由来する蒸気水銀の体内動態評価モデル構築とリスク評価

(1) モデルの検証

構築したPBPKモデルを、実測データに照らして検証を行った。検証には、Sandborgh-Englundら⁷⁾が9人の被験者に対して15分間蒸気水銀を曝露させ、その後30日間にわたり血中、尿中の水銀濃度を調べたデータを用いた。実験の概要を表C.3.1に示す。

本研究で構築したPBPKモデルによる計算結果を図C.3.1、図C.3.2に示す。ここで吸入摂取量はSandborgh-Englundらの実測値におけるMedian値：115mgとした。図中の実線は計算結果、点は実測データを表している。

血中濃度(図C.3.1)の計算値については、曝露後10日以降、実測値よりも高い値を示す傾向があるが、時間推移による濃度変化を良好に再現している。尿中排泄量(図C.3.2)については、1日の水分摂取量などの個人差の影響が大きく現れ、実測値自体にばらつきがみられた。計算値との直接的な比較は難しいが、おおむね実測値内を推移している。以上

表 C.3.1 Sandborgh-Englund らによる蒸気水銀吸入試験の概要

Subject	Body weight(kg)	Age	Gender	Inhaled Hg(mg)
A	67	53	F	105
B	67	19	F	98.4
C	57	19	F	84.6
D	47	20	F	115
E	108	27	M	133
F	58	38	F	129
G	87	37	M	160
H	63	21	F	115
I	57	20	F	86.3
Median	63	21		115
25-75 percentile	57-67	20-37		98.4-129

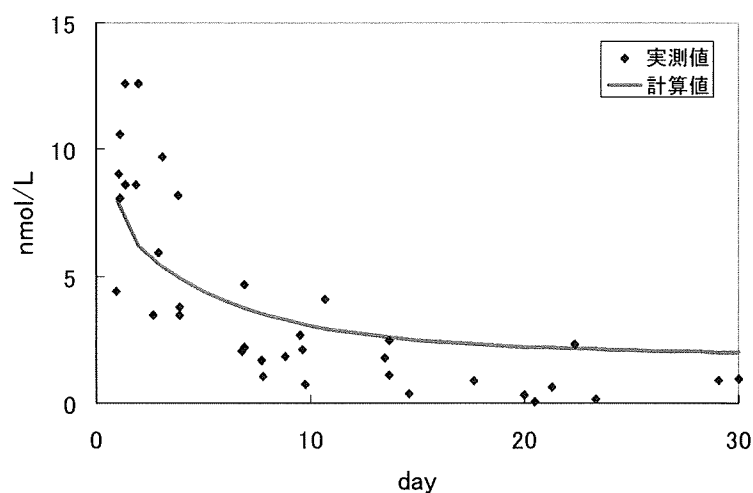


図 C.3.1 PBPK モデルの検証結果 (血中濃度の時間的変化)

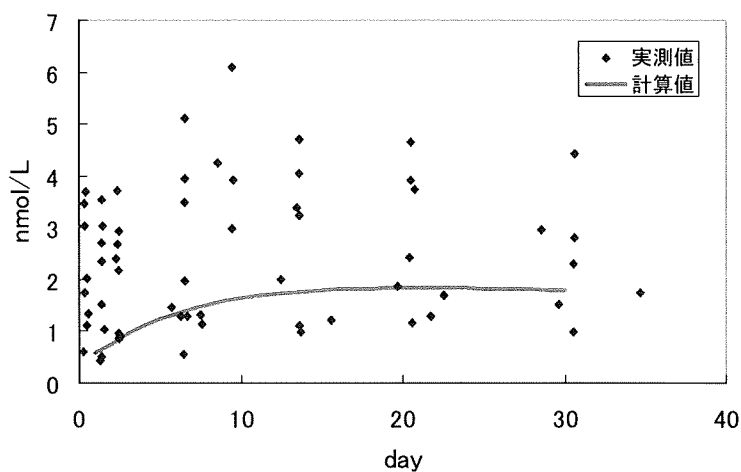


図 C.3.2 PBPK モデルの検証結果 (一日当たりの尿中排泄量の時間的変化)

の結果から、本研究で構築したPBPKモデルは無機水銀の体内動態を良好に再現していると判断し、以後、このモデルを用いて無機水銀の体内動態を評価することとした。

(2) 水銀蒸発量の変化

(a) 蒸発量変化

アマルガムからの水銀の蒸発量は、アマルガム充填歯の劣化によって経時的に変化するとされる。また、1日の中でも変化していることが報告されており、特に食事における咀嚼回数の増加が変化量の大きな要因になることが知られている¹⁸⁾。Vimyらは、咀嚼開始時間を0minとし、咀嚼中の30minとその後の30min、合計60minにわたって口腔内の空気を750mL/minの速度で20秒間(250mL)採取し、その水銀濃度($\mu\text{g}/\text{m}^3$)を測定している¹⁹⁾。この測定結果を図C.3.3に引用する。

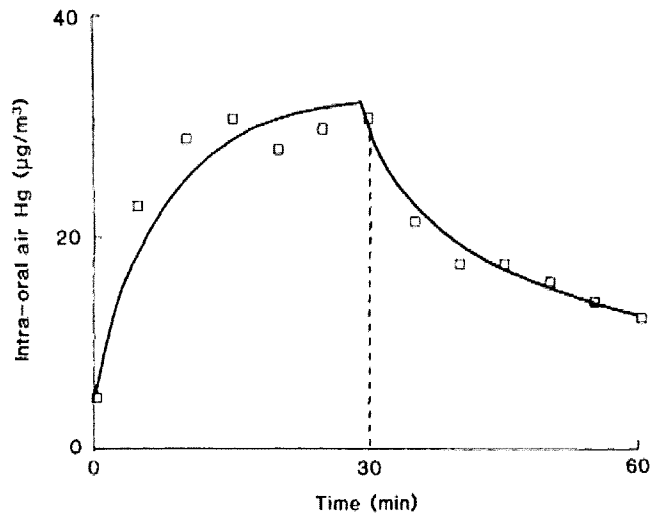


Fig. 1 - Mean concentrations of Hg in intra-oral air during 30 min of chewing stimulation, followed by 30 min with no stimulation, in 35 randomly selected subjects with dental amalgam restorations.

図 C.3.3 咀嚼による口腔内蒸発量変化

Clarksonら¹⁵⁾は、Vimyらの実測データを元に、アマルガム充填歯からの水銀蒸発速度($\mu\text{g}/\text{min}$)を求めて一日摂取量を報告している。本研究においても、蒸発量から蒸発速度に換算した値を使用した。

(b) 口腔内水銀摂取モデル

口腔内のアマルガムから発生した蒸気水銀を摂取するモデルを作成した。モデルの概略を図C.3.4に示す。水銀はアマルガム充填歯から蒸気となって口腔内に発生し、呼気と混合されて一部が肺に移行、一部が呼気とともに体外に排出される。ここで、口腔内で発生した水銀蒸気の吸入に関するのは経口呼吸のみであるので、本モデルでは経鼻呼吸は考慮していない。また、肺に移行した呼気中水銀は、80%が血中に移行する²⁰⁾。

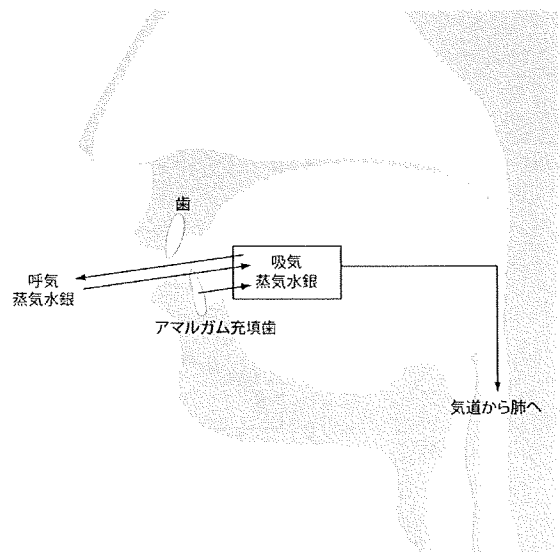


図 C.3.4 口腔内水銀摂取モデル

モデルの構造式は以下のとおりである。

$$V_m \frac{dC_m}{dt} = -2C_m \cdot F + C_L \cdot F + R \quad (\text{C.3.1})$$

$$V_L \frac{dC_L}{dt} = C_m \cdot F - C_L \cdot F - 0.8C_L \cdot V_L \quad (\text{C.3.2})$$

V_m : 口腔内体積 (L), V_L : 肺の体積 (L), C_m : 口腔内水銀濃度 (mg/L)

C_L : 肺中水銀濃度 (mg/L), F : 口呼吸量 (L/min), R : 蒸気水銀蒸発速度 (mg/min)

式(C.3.1)、(C.3.2)中で使用した経口呼吸量には、ヒトの経口呼吸量は6L/min¹⁹⁾に経口呼吸率 k を乗じたものを使用した。この経口呼吸率は1日の中で変化することが知られており^{21), 22)}、Berglundは1日を睡眠、会話、通常のパターンに経口呼吸率を分けて、蒸気水銀の1日摂取量を計算している²³⁾。本研究においても、Berglundに従って1日の中での経口呼吸率に変化を持たせ、1日24時間の生活シナリオを表C.3.2のように設定した。食事時間は7時、12時、19時に30分間とし、食事中とその後90分間の水銀蒸発量は(a)に述べた通りとする。

本研究では食事中の呼吸率は、会話中の呼吸率を代用した。

表 C.3.2 1日における呼吸率の変化

時間	状態	呼吸率 k
0:00-7:00	睡眠	0.17
7:00-9:00	食事	0.58
9:00-12:00	通常	0.004
12:00-14:00	食事	0.58
14:00-19:00	通常	0.004
19:00-21:00	食事	0.58
21:00-24:00	通常	0.004

(c) 体内動態の評価結果およびリスク評価

アマルガム充填歯1本を10年間口腔内で使用し続けた場合を想定して、シミュレーションを行った。血中濃度の濃度変化を図C.3.5に、臓器中濃度変化を図C.3.6に示す。血中濃度は $1.5\mu\text{g/L}$ で平衡となった。

腎臓は体内で無機水銀が多く蓄積する臓器であり、今回の計算結果では体内総水銀量が 0.31mg に対して、腎臓での蓄積量は 0.22mg となり、およそ体内の70%が腎臓に蓄積されることがわかった。

呼気、尿中、糞便中から排泄された総水銀は 27mg となった。本研究の実測値ではアマルガム1本あたりの水銀は 91mg 程度であり、10年間で30%程度が排出されることとなる。

無機水銀の毒性は、尿中排泄量が目安となっており、WHOでの報告によれば、 $100\mu\text{g/gCR}$ を超えると水銀中毒症状が発生するとされている。また、 $30\mu\text{g/gCR}$ を超えるような曝露を受けると人体に何らかの悪影響が発生するとされている。本研究で求めた尿中水銀濃度をクレアチニン補正值に換算すると $1.0\mu\text{g/gCR}$ となり、毒性指標値を大きく下回った。このことから腎障害を及ぼすレベルではないことが分かった。

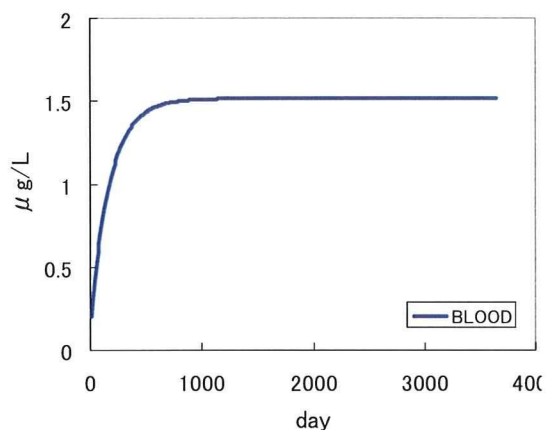


図 C.3.5 血中水銀濃度

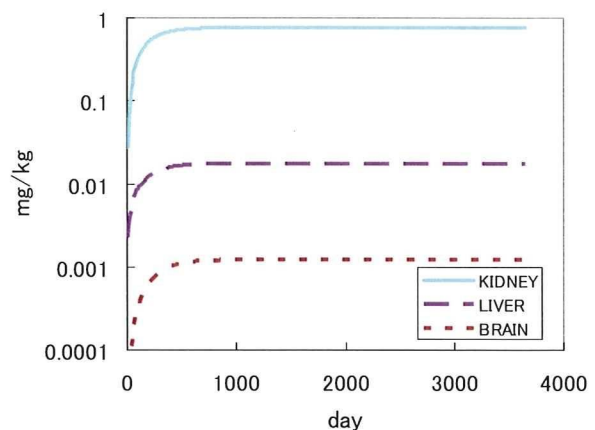


図 C.3.6 臓器中水銀濃度