



Studies on the toxicity of low alkyl mercury compounds

野瀬、惟清

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

1968-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲0021

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1000021>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・本籍 野瀬惟清 (福岡県)
 学位の種類 医学博士
 学位記番号 医博い 第20号
 学位授与の要件 学位規則第5条第1項該当
 学位授与の日付 昭和43年3月31日
 学位論文題目 「Studies on the Toxicity of Low Alkyl Mercury Compounds」 (低級アルキル水銀化合物の毒性に関する研究)
 審査委員 主査 教授 喜田村正次 教授 辻昇三
 教授 戸田嘉秋

論文内容の要旨

わが国に、再度の発生をみた水俣病は、原因毒物メチル水銀が食物連鎖により、魚介類への濃縮を経て人体に蓄積し、発症を呈するに至ったものであるが、一連の低級アルキル水銀化合物の中で、水俣病発症性を有するものは、メチル、エチル、ならびにn-プロピル水銀の三者化合物に限るとされている。

これまでにも、低級アルキル水銀化合物の毒性に関し、動物に投与した有機水銀を間接的に定量した報告はみられるが、直接に諸種低級アルキル水銀を測定して、その慢性毒性、すなわち水俣病発症性の有無を検討した報告はない。

ガスクロマトグラフィーによる、これら有機水銀の高感度定量法が、新たに確立されたので、本研究は、これによる測定を行なうとともに、従来からのデチゾン法による無機化全水銀定量法を併用しつつ、水俣病発症性を有し、あるいは有しないとされる諸種低級アルキル水銀の毒性を、生体内における動態の面からの比較検討を行なったものである。

〔研究方法、ならびに研究成果〕

低級アルキル水銀剤としては、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル水銀の塩化物を使用した。

1) 急性毒性実験 (LD 50 の算出)

体重20g前後のICR系雄性ハツカネズミ一群6匹づつに、各水銀化合物にl-システインを加えたmercaptide水溶液を、50mg/kg, 25mg/kg, 12.5mg/kgの三段階に分け、腹腔内注射を行ない、判定基準を72時間後に置き、Litchfield Wilcoxonの図計算法に基づいて、LD 50 を算出した。

その結果 CH₃HgCl で 46.8mg/kg, C₂H₅HgCl で 28.2mg/kg, C₃H₇HgCl で 17.6mg/kg, C₄H₉HgCl で 15.1mg/kg という値を得、アルキル基の炭素数の増加とともに、急性毒力が増強することを認めた。

2) 亜急性ないし慢性毒性実験

上記の各低級アルキル水銀 mercaptide 水溶液を、体重200g前後の Wister 系雄性シロネズミに、毎日、水銀当量 1mgづつ経口投与し、経過観察、水俣病様症状の発症の有無を調べるとともに、死亡あるいは屠殺の後、各臓器について蓄積水銀量の測定を行なった。

水銀定量は、各臓器を二分し、一方をガスクロマトグラフィーによる有機水銀定量、他方をデチゾン法による無機化全水銀の定量を行ない、両者を対比させつつ、その蓄積性と水俣病様症状の発症性、および毒性との関係を追求した。

また被検動物にウサギを用いて同様の実験を行ない、発症例については脳の部位別に有機、無機化全水銀の蓄積量測定を行なった。シロネズミの水俣病症状の発症は、後肢屈曲交叉、四肢の麻痺状態、および歩行障害をもって判定したが、急性毒力の場合と異なり、低級アルキル水銀化合物の炭素数増加に伴ない、発症に至るまでの日数が増加することが認められた。すなわち、メチル水銀では約20日前後、エチル水銀では約60日、n-プロピル水銀では約80日で発症を呈し、n-ブチル水銀の場合、150日前後投与を続けたが、発症をみるに至らなかった。

諸臓器中の水銀蓄積状態は、全般的みて、発症性の強いものに水銀量が多いとの関係は認められず、特に脳においては、発症をみたメチル、エチル、n-プロピルの各水銀より、発症をみなかつたn-ブチル水銀の方に多く蓄積がみられた。これは投与量、投与日数の差、さらには、投与中止後の期間の差によるものとも認められるが、いずれにしても、脳への低級アルキル水銀の移行蓄積が、必ずしも水俣病発症を来すものではなく、発症性にはアルキル基の構造如何が大きく関係することが認められる。

メチルとn-プロピル水銀、エチルとn-ブチル水銀の混合投与、さらには、メチル水銀のみの単独経口投与を行なったウサギにおいて、メチルとn-プロピル水銀混合投与の場合は、10日間で水銀量として40mg/kg、投与後の翌日に発症、メチル水銀のみの場合は、11日間で水銀量として18mg/kg投与し、14日目頃より発症を認め、これらの実験結果からも、メチル水銀の水俣病発症性が最も強いことが示された。

3) 低級アルキル水銀化合物の生体内動態

i) n-プロピル水銀を4匹のWister系シロネズミに、同時に水銀として1日1mg、10日間(10mg)経口投与し、投与中止直後10日、20日、30日を経て屠殺し、各臓器中、有機、無機水銀量の測定を行なった。その結果、明らかに経時に蓄積水銀量の減少がみられ、有機水銀としてはn-プロピル水銀のみを検出し、エチルならびにメチル水銀は検出されなかつた。また他の臓器に比較して、腎臓では、有機水銀に比較して無機水銀の多いことが認められた。この結果から、n-プロピル水銀は生体内でさらに低級のアルキル水銀に変化するものではないが、アルキル水銀のままで、いつまでも生体内にとどまるものではなく、C-Hg結合が切れて、無機水銀塩として腎より排泄されるものであろうと推測された。

ii) 二種の低級アルキル水銀化合物を同時に投与したウサギについての臓器別有機、無機化全水銀量の測定を行なった結果からは、メチルとn-プロピル水銀、エチルとブチル水銀の相互間の、アルキル水銀としての蓄積量や、また無機化全水銀量としての蓄積分布量において、有為の差を認められ

ず、低級アルキル基の炭素数の如何によらず、生体内では同じ動向をとることが認められた。

iii) 上記の結果から、低級アルキル水銀として、水俣病の原因毒物であるメチル水銀をとりあげ、さらに詳細に経口吸収、生体内分解、体外排泄の状況を調べた。

まず吸収実験は、水銀量として $40\mu\text{g}$ のメチル水銀を、体重 30g 前後のICR系雄性ハツカネズミに経口投与、 $0.5, 1, 2, 4, 6, 24, 48, 96$ 時間後にそれぞれ屠殺し、食道、胃、腸等の消化管、その他の全身、ならびに採取した全排泄物の三者について、メチル水銀ならびに無機化全水銀量の測定を行った。

排泄実験としては、水銀当量 $50\mu\text{g}$ のメチル水銀を経口投与し、 $5, 10, 15, 20, 25$ 日後に屠殺し、同様の方法で定量を行ない、さらに投与に投与量の変化による生体内分解や排泄の状況をみるために、水銀量として $10\mu\text{g}, 250\mu\text{g}$ と投与量を変え、同様の測定を行なった。

経口投与した時の体内への吸収は、極めて良好で24時間後には、ほぼ完全に吸収され全身のメチル水銀量は最も多くなるが、その後は漸次C-Hg結合が切れて水銀塩となり排泄される。よって全身の無機化全水銀量は、24~96時間後にかけて最も多くなり、やがて下降をたどる。

この体内での分解、ならびに排泄状態は、日数経過に従い、体内残存メチル水銀量の減少、無機化全水銀量の減少によって示され、また排泄物中水銀量の増加となってあらわれるが、排泄物中水銀量は、メチル水銀に比して無機化全水銀が圧倒的に多くみられ、生体内でメチル水銀が分解し、無機水銀として排泄される状態を示している。

また投与量を $10\mu\text{g}$ と $250\mu\text{g}$ と変えることによる体内分解排泄の状況には、有為な差はみられなかった。

〔結論〕

以上の様な研究成果より、低級アルキル水銀中毒の水俣病様症状は、必ずしも体内臓器、特に脳中へのそれら低級アルキル水銀の移行蓄積によって、発症をまねくとはいえず、発症性は、その化学構造と密接なる関係があり、急性毒力実験(LD50)とは逆に、アルキル基の炭素数增加に伴ない減弱する。

生体内で大半は無機化しても、一部有機水銀のままの形で残り、全身に移行蓄積し、また脳部位別にも、その分布は一様であった。

低級アルキル水銀化合物の経口吸収、生体内分解、体内分布排泄などの生体内動態について、アルキル水銀ならびに無機化全水銀量の測定結果からは、経口的に単回投与した低級アルキル水銀は、投与量の如何にかかわらず、24時間以内でほぼ吸収され、脳を含めて全身に一様に分布し、96時間後には、大半が無機化され排泄されている。

連続投与を行なった場合には、この吸収、分解排泄量との割合からみて漸次体内に蓄積し、亜急性ないし慢性中毒症状を呈するものであることは明らかである。

論文審査の結果の要旨

低級アルキル水銀化合物の亜急性ないし慢性毒性に関する研究は最近数多く行なわれているが、生体内の水銀動態を追求したものは少なく、特に低級アルキル水銀の追求を行なったものはない。

本論文は、新たに確立されたガスクロマトグラフィーによるアルキル水銀化合物の超高感度分析法を全水銀定量法と併用し、諸種の低級アルキル水銀化合物毒性を生体内における水銀化合物の動態面から比較検討したものである。

アルキル水銀化合物としては、メチル水銀、エチル水銀、n-プロピル水銀およびn-ブチル水銀にそれぞれl-システインを加えたmercaptide水溶液を使用し、ICR系ハツカネズミ、Wistar系シロネズミおよびウサギに対し諸種の濃度の上記水溶液を短期あるいは長期間投与して急性毒力や亜急性、慢性毒性を調べ、これらを経時に屠殺して諸臓器別あるいは消化管、全身別のアルキル水銀量ならびに全水銀量を測定し、アルキル水銀の吸収、生体内分解、排泄、臓器部位別の蓄積等について検討を加えた結果、概ね次のとおり成績ならびに考察を得ている。

1. 低級アルキル水銀の急性毒力はアルキル基炭素数の増加と共に増強するが、水俣病症状を示す亜急性ないし慢性の毒性は逆に炭素数の増加と共に減弱し、n-ブチル水銀化合物では長期間の経口投与を行なっても当該毒性を全く示さない。

2. 4種の低級アルキル水銀の生体への経口吸収、臓器分布、生体内分解、排泄などの動態には差異が認められず、n-ブチル水銀投与の動物脳内にも一様にブチル水銀の形態のまま検出され、その検出量はメチル水銀あるいはエチル水銀投与の場合と比較して水銀当量での相異が認められない。従って水俣病症状の発症性はアルキル基の構造如何により左右されるものと認められる。

3. 経口投与のアルキル水銀化合物は24時間以内でほぼ完全に吸収されるが、生体内では徐々にC-Hg結合で切れて主に水銀塩として消化管を経て排出され、生体内でより低級のアルキル水銀に移行することは起らない。

4. アルキル水銀の亜急性ないし慢性の中毐症状である水俣病症状は、最低級三者のアルキル水銀化合物で持続的に吸収され、その吸収量が生体内における分解量を上回ってアルキル水銀の蓄積を来たした結果発現するものである。

以上が本論文審査の要旨であるが、本研究は低級アルキル水銀化合物の毒性について、はじめて生体内アルキル水銀の動態を明らかにし、この面からの検討を加えたものであり、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。よって本研究者は、医学博士の学位を得る資格があると認める。