

# ヒ素化合物のニワトリ体内動態に関する研究

## I. 経口投与された3酸化ヒ素の体内分布, 排泄及び卵への移行

田辺 昭・柚木正志・野口重明・鳥海 徹・近藤康博

(家畜衛生学研究室)

Received July 1, 1983

Studies on the Pharmacokinetics of Arsenic Compound in the Chicken.

I. Distribution, Excretion and Transference to the Eggs of Arsenic Administered Orally to Chickens.

Akira TANABE, Masashi YUNOKI, Shigeaki NOGUCHI,  
Tooru TORIUMI and Yasuhiro KONDO

(Laboratory of Animal Hygiene)

- 1) Arsenic trioxide was administered orally to White Leghorn laying hens at a rate of 30mg/kg to find out arsenic distribution and retention in the tissues and its transference to the eggs. Thirty mg/kg of  $As_2O_3$  was also administered orally to the White Leghorn cocks undergone the artificial anus operation. After the administration, all of the urine and the feces were collected, and their arsenic contents were determined.
  - 2) The concentration of arsenic was high in the liver, kidney and cardiac muscle, intermediate in the spleen and plasma, and low in erythrocytes, superficial pectoral muscle and the brain. On the other hand, the retention of arsenic was high in the liver, kidney, spleen and superficial pectoral muscle. Especially in the liver, on the 33rd day of the experiment, the arsenic concentration did not return to the control level.
  - 3) In the eggs arsenic was found mainly in yolk, whereas its transference to albumen was quite low.
  - 4) In the urine of the cocks undergone artificial anus operation, arsenic appeared by the sixth hour after administration, rapidly increased by the third day and reached the maximum concentration on the same day, and then decreased gradually. On the other hand, in the feces arsenic first appeared in six to eighteen hours after administration, rapidly increased by the 36th hour and reached the maximum in 36 to 48 hours, decreased slowly by the eleventh day and rapidly decreased thereafter.
- The total amounts of arsenic excreted in the urine and the feces during seventeen days were 15% and 20% of the administered amount, respectively.

### 緒 言

ヒ素はいわゆる有毒元素の中では比較的クラーク数が大きく、地球上の分布も広く、従来たびたび中毒事故を起したことは周知の事実である。一方ヒ素の化合物は医薬品、農薬として広く用いられて来ており、又最近では動物にとって必須元素の1つと考えられるようになった<sup>1)</sup>。以上のような事情から哺乳動物の体内におけるヒ素の動態については今までに多くの研究報告があるが、家禽におけるそれに関しては報告は多くないように思われる。今日家禽用飼料は世界各国から輸入されており、前述のヒ素の遍在と考え合わせてみると、ニワトリ

体内におけるヒ素の動態を知っておくことは有意義なことと思われる。そこで本研究ではヒ素化合物をニワトリに経口投与して、その体内分布、体内からの消失の経過および卵への移行についてしらべ、ヒ素化合物のニワトリ体内における動態解明の一環とすることを計った。ニワトリは又その体制上糞と尿を別々に採取できないので、雄鶏に人工肛門手術を施し、糞と尿を分離採取してニワトリにおけるヒ素の排泄経路の解明を試みた。

## 材 料 と 方 法

### (1) 単発投与試験

白色レグホン種産卵鶏（体重1.3～1.8 kg）30羽に3酸化ヒ素（ $As_2O_3$ ）30 mg/kg を経口投与し、1, 2, 4, 8, 16 および32日めに5羽ずつ心臓からの採血によって致死せしめ、血漿、血球、脳、心、肝、腎、脾及び浅胸筋を採取し、脳、心、脾、腎の全量と血球、血漿、肝、浅胸筋の10～20 g を測定材料とした。又別の白色レグホン種産卵鶏5羽に  $As_2O_3$  30 mg/kg を経口投与し、1, 2, 4, 8, 16及び32日め前後に産卵された卵を原則として5個ずつ採取し、卵白と卵黄に分離し、それぞれのヒ素量を測定した。

### (2) 人工肛門手術鶏による試験

白色レグホン種雄鶏2羽（体重約2.5 kg）に人工肛門手術を施し、約15日後試験鶏の状態がおおむね正常に復してからそれぞれ30 mg/kg の  $As_2O_3$  を経口投与し、以後排泄される尿と糞を17日めまで全量採取し、含まれるヒ素量を測定した。

### (3) 材料調製とヒ素の定量

材料の分解は湿式法によった<sup>2)</sup>。即ち200 ml ケルダール分解ビンに材料とガラス玉5個を入れ、濃硝酸30 ml を加えて弱加熱した。材料が液化したら加熱を止めて放冷し、濃硫酸10 ml を加えて再び加熱、内容が黒変したら加熱を止めて放冷、さらに硝酸10 ml を加えて硫酸の白煙が出始めるまで加熱して放冷、以後硝酸を添加しては加熱を繰り返す、内容が淡色澄明になるまで分解を行った。最後に蒸留水20 ml、2% シュー酸アンモン10 ml を加えて加熱、無水硫酸の白煙が出始めてから尚暫らく加熱を続けて後放冷した。分解フラスコの内容を50 ml メスフラスコに洗い出し、標線まで蒸留水を加えて検液とした。

ヒ素の定量は diethyldithiocarbamate 酸銀（Ag-DDTC）法<sup>2)</sup> で行った。即ち検液25 ml をガス発生ビンに取り、フェノールフタレン液1滴を加えて濃アンモニア水で中和し、濃塩酸10 ml、15% ヨードカリ液5 ml、塩化第一スズ塩酸溶液（1.6 g/20 ml）1 ml を次々に攪拌しながら加え、30分間放置した。次にヒ素発生装置を組み立て、受器にAg-DDTCピリジン溶液（0.5%）3 ml を入れ、ガス発生ビンに亜鉛粒4.5 g を投入し、装置を接続して約80分間ガス発生を続けた。その後分光光度計で、発色した吸収液の吸光度を520 nm で測定し、標準曲線からヒ素量を算出した。

実験にはすべて特級の薬品を用い、亜鉛粒はヒ素定量用を用いた。又水はイオン交換樹脂を通したものを蒸留して用いた。

## 結 果 と 考 察

### 1. 単発投与試験

Fig. 1 に示されたように、検査した臓器、組織8種の中でヒ素濃度が比較的高かったのは肝、腎及び心筋であった。それぞれの最高値は肝で2.05  $\mu\text{g/g}$ 、腎で2.02  $\mu\text{g/g}$ 、心筋で1.66  $\mu\text{g/g}$  となりいずれも2日めであった。血漿と脾では中程度の分布濃度となり、赤血球、浅胸筋、脳組織では移行率は低かった。最も低い脳組織では最高値が1日めの0.3  $\mu\text{g/g}$  であった。堤<sup>3)</sup>によれば家兔では肝、腎、脾、脳などで取り込みが比較的高く、筋、血液のレベルは低

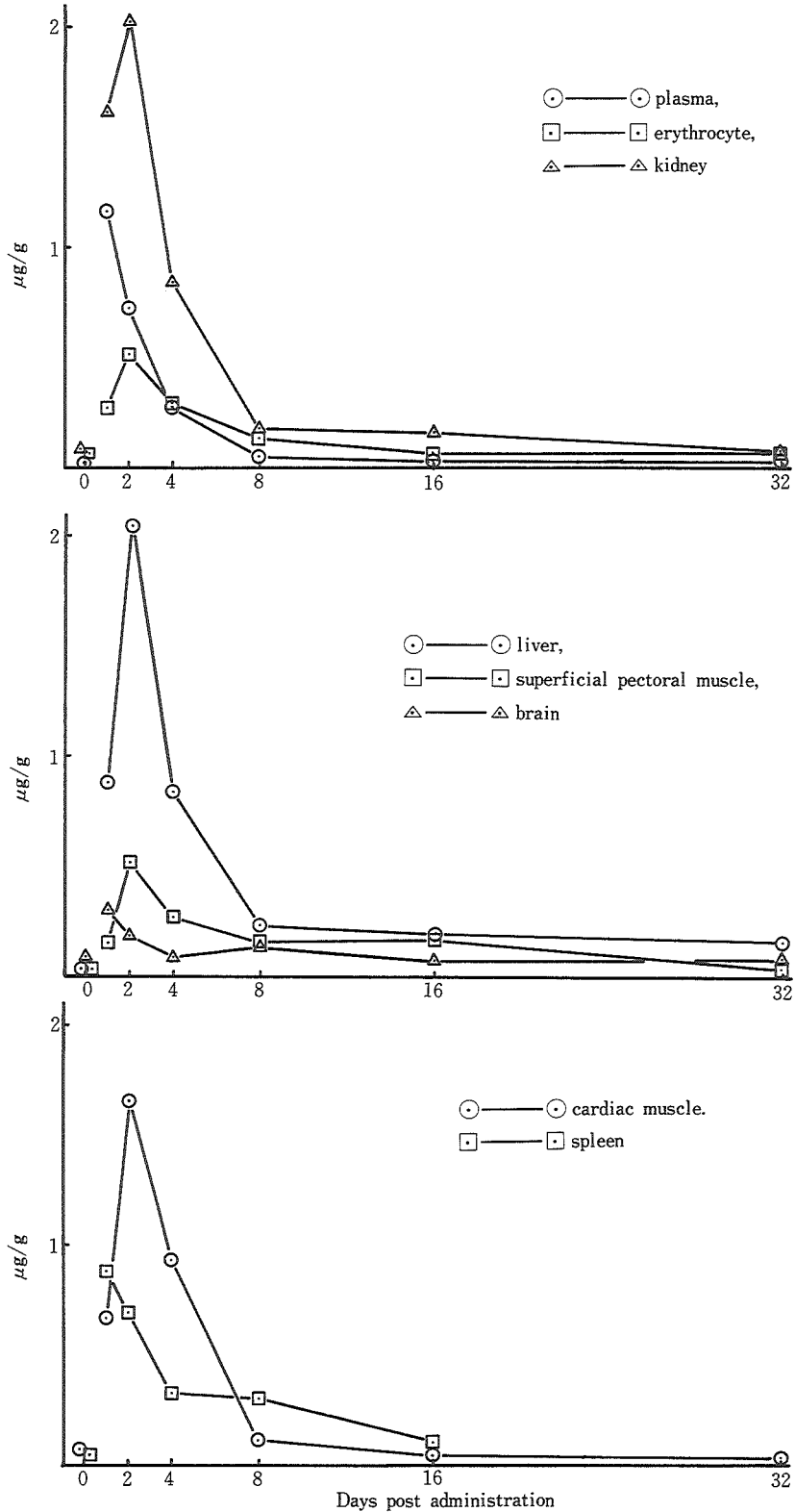


Fig. 1 The contents of arsenic in the tissues after oral administration of arsenic trioxide. 0 day represents the control level.

い。又ラットでは脾、腎、肝、心などで高く、筋、脳などでは極く微量であったという。又田村ら<sup>7)</sup>によれば、ラットにおいて飼料の種類がヒ素に対する blood-brain barrier の機能に影響を与えるという。本実験の結果とこれらの著者の結果を比較してみると、肝、腎における取り込みが比較的高率であることは、すべての動物種で共通しているが、脾の濃度はラッ

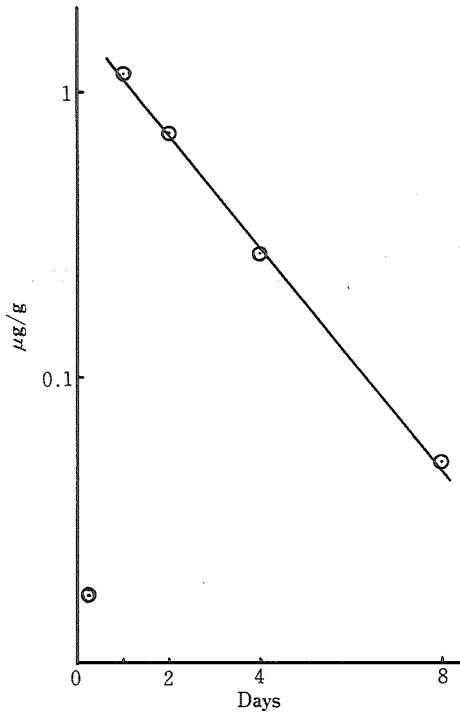


Fig. 2 The arsenic elimination curve in the plasma in halflogarithmic system.

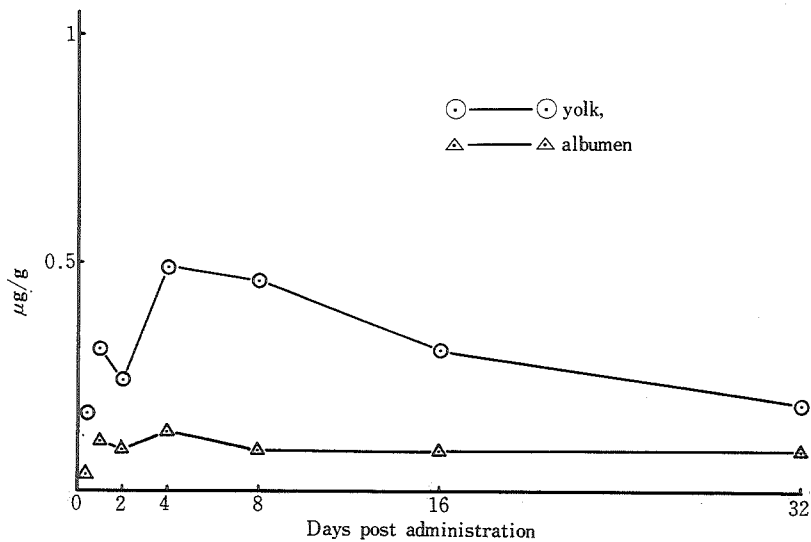
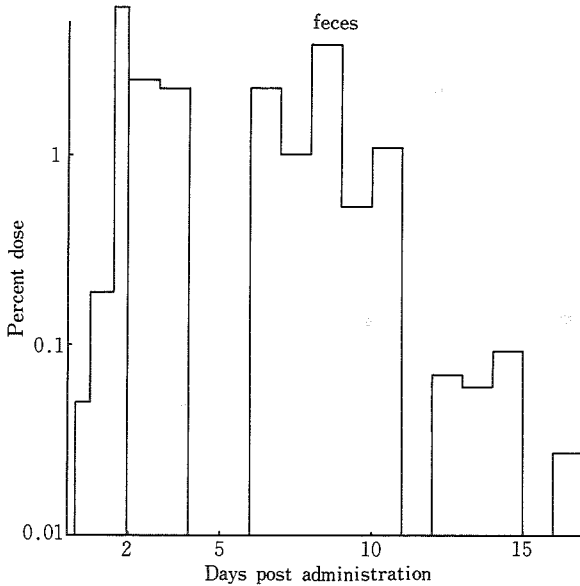


Fig. 3 The arsenic concentration in the eggs after oral administration of arsenic trioxide. 0 day represents the control level.

トにおける程高くはなく、脳では家兎とラットの間となった。以上のことからヒ素の取り込み率と体内分布は動物種によってかなりの差があると考えられる。もちろんこれには飼料の種類による影響も考えられる<sup>3)</sup>。次にこれらの組織の中で比較的ヒ素の滞留の長かったのは肝、脾、腎、浅胸筋であり、特に肝では32日後も尚対照に復しなかった。これを堤<sup>8)</sup>の家兎とラットにおける成績と比較してみると、本実験の結果は家兎の成績に近かった。即ち肝におけるリテンションが最も顕著であり、又一般にどの臓器においてもラットにおける程の高いリテンションは無かったと云える。



血漿における値を半対数グラフにプロットしてみると Fig. 2 に示されたように、消失曲線は大體直線となり、組織によって濃度差はあるものの、ヒ素はニワトリ体内でいわゆる一区画モデルに相当する分布をすることが認められた<sup>9)</sup>。生物学的半減期は約36時間となった。

次にヒ素の卵への移行をみると、Fig. 3のごとく  $As_2O_3$  の形で経口投与されたヒ素が主として移行するのは卵黄であった。卵黄では投与後4日めで最高値  $0.74 \mu\text{g/g}$  となり、以後漸減した。卵白には極めて低濃度しか移行しなかった。

## 2. 人工肛手術鶏での試験

人工肛門手術鶏から得た尿ではヒ素は投与後6時間めまでに出現し始め、3日めまで急激に増加し、3日めで最高値即ち投与量の4.2%となった。以後17日めまでほぼ一定の傾向で減少した (Fig. 4)。糞では投与後6—18時間でヒ素が出現し始め、36—48時間まで急速に増加し、この区間で最高値即ち投与量の6%となり、その後11日めまで緩やかに減少し、それ以後は急減した。投与後17日間

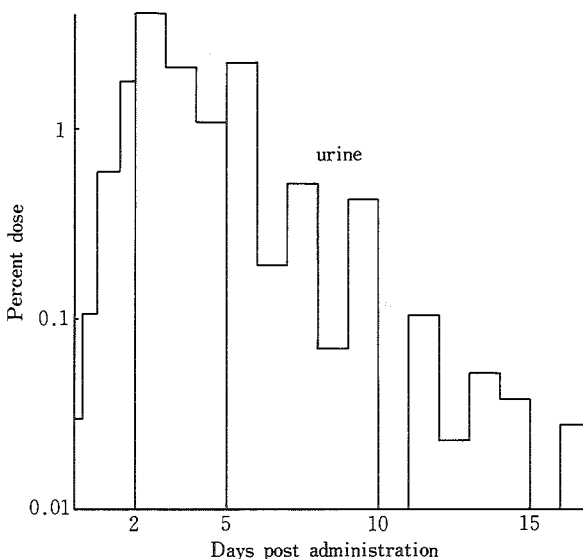


Fig. 4 The amounts of arsenic in the urine and feces of the cocks undergone artificial anus operation.

に尿と糞に出現したヒ素は投与量のそれぞれ約15%と20%であった。投与されたヒ素の吸収されなかった部分が未消化物などと共に消化管中を移動して糞中に出るならば、その大部分は72時間以内に排泄されると考えられる。しかるに4日目以後も高濃度の排泄があったことは、ニワトリにおいても哺乳類でいわれているように、一旦吸収されたヒ素の相当量が消化管壁から、あるいは胆汁を介して排泄されて来ることを示すと考えられる。堤<sup>6)</sup>によるラットの成績では尿、糞への出現は2日目までが極端に多く、3日目以後は急減しているが、これは本実験の結果と際立つた対照をなしている。又田村ら<sup>6)</sup>によれば、ヒ素の連続投与では、投与されたヒ素の大部分は糞中に排泄されたという。本実験の結果との差は投与法の違いによるのか、動物種の違いによるのか、今後検討する必要がある。

### 症状と剖検所見

ニワトリは比較的ヒ素に強い<sup>4)</sup>といわれているが、本実験でヒ素を投与した後2～3日の間自発運動の低下、産卵率の低下が認められた。又剖検所見として頻度の高いものから並べると、卵墜、卵巣出血、腎・肝の点状出血などがあった。又10日目以後換羽をするものが認められた。

### 摘 要

1. 3酸化ヒ素30 mg/kgを産卵鶏に経口投与して、1, 2, 4, 8, 16および32日めの各臓器、組織及び卵中のヒ素濃度をしらべた。又雄鶏に人工肛門手術を施し、3酸化ヒ素30 mg/kgを経口投与して、以後排泄される尿と糞のヒ素量をしらべた。

2. 検査した諸臓器のうちヒ素移行率の高かったのは肝、腎、心筋であった。血漿と脾では中程度の分布率であり、赤血球、浅胸筋および脳組織の移行率は低かった。又ヒ素のリテンションの長かったのは肝、腎、脾、浅胸筋であり、特に肝では32日目にも対照の水準に復しなかった。

3. 卵ではヒ素は主として卵黄に移行し、卵白には極めて低濃度にしか移行しなかった。

4. 人工肛門手術を受けたニワトリの尿中には投与後6時間めまでにヒ素が出現し始め、3日目まで急増して最高値となり、以後は一定の率で漸減した。一方糞中には投与後6～18時間でヒ素が出現し始め、36～48時間めまで急増して最高値となり、以後11日目まで緩やかに減少し、それ以後は急減した。17日目までに排泄されたヒ素の総量は尿中に投与量の15%、糞中に20%であった。

### 謝 辞

本研究で利用したニワトリの人工肛門手術法について懇切な指導をいただいた本学の内田仙二助教授に感謝します。

### 文 献

- 1) 不破敬一郎編：生体と重金属，55～56，講談社，東京（1981）
- 2) 熊谷昌士：公害分析指針（日本分析化学会関東支部編）7，食品編1—b（第一版），15～28，共立出版，東京（1972）
- 3) 野崎 茂：日薬理誌69，201～212（1973）
- 4) 大川徳太郎：家畜中毒学，108～109，文永堂，東京（1964）
- 5) 大久保義夫・吐山豊秋：家畜薬理学（2次増訂版），25～27，養賢堂，東京（1981）
- 6) 田村俊吉，野崎 茂，都筑新太郎：日薬理誌68，586～601，（1972）
- 7) 田村俊吉，野崎 茂：日薬理誌68，802～808（1972）
- 8) 堤 璋二：日児誌75，897～906（1971）