

水銀化合物の鶏体内滞留と卵への移行に及ぼす penicillamine と sodium selenate の効果

原 勝己・田辺 昭・川下辰広・角山 宏・鳥海 徹

(家畜衛生学研究室)

Received June 29, 1976

The Effect of Penicillamine and Sodium Selenate on the Retention and the Transference to Eggs of Mercury in Chickens.

Katsumi HARA, Akira TANABE, Tatsuhiro KAWASHITA,

Hiroshi TSUNOYAMA and Tooru TORIUMI

(Laboratory of Animal Hygiene)

Ethylmercuric chloride (EMC) was administered orally with penicillamine (intramuscular injection) or with sodium selenate to chickens to determine the effects of penicillamine and sodium selenate on the transference of mercury to eggs.

1. Penicillamine exerted no effect on the transfer of mercury to eggs and the concentration of mercury in whole blood. Penicillamine also had little effect on the mercury concentration in tissues at the end of the experiment (31st day).

2. Penicillamine alleviated a little the lowering of egg production.

3. Sodium selenate administration reduced the mercury content of the eggs to 1/2 to 1/5 and that of whole blood to 1/2 of that of the control (the group received only EMC). At the end of the experiment (32nd day), the mercury concentrations in the liver of two groups received sodium selenate were 15 and 28 times the concentration of the control respectively. In the kidney and brain the concentration was approximately twice that of the control, and as to the concentration in superficial pectoral muscle there was little difference between the treated group and the control group. In plasma, conversely, the concentration of mercury in treated groups was about a half of that of the control and in erythrocyte the concentration was 1/3 to 1/5. In feather of two treated groups the concentrations were 1/9 and 1/6 of that of the control respectively.

4. The administrations of sodium selenate decreased the egg production, and severe greenish diarrhea was observed during that period.

緒 言

生体内に入った重金属に対する解毒薬は数多く知られており、さまざまな動物で実験が行われ、実用化もされている。penicillamine はそのなかで水銀に対する解毒作用が優れており、副作用が少なく、効力の持続時間が永いとされているものである。また selenium は最近水銀と拮抗して、その毒作用を軽減するものとして注目を集めつつある。本研究においてはニワトリを実験動物として、投与された水銀の卵への移行と鶏体内における水銀の分布に対する上記2物質の影響をみた。

材 料 と 方 法

I. penicillamine 投与試験

供試鶏には白色レグホン種の産卵鶏を用いた。供試鶏14羽を7羽ずつの2群に分け、24時間絶食させた後、一方の群には ethylmercuric chloride (EMC) を体重1kg 当り12.5 mg 経口投与し、他の群には同量の EMC を経口投与後、体重1kg に対して20 mg の D L-penicillamine を当日、2日後および4日後に筋肉注射した。投与後供試鶏はすべて単飼ケージで常法どおり飼育した。

EMC 投与後1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 16, 31日目にそれぞれ採卵し、卵中水銀量を測定した。また4, 10, 16日目に採血し血中水銀量を測定した。実験終了時(31日目)に採血後放血屠殺し、目的とする臓器および羽毛を採取して測定材料とした。その際筋肉は浅胸筋を、羽毛は主翼羽を採取した。

II. sodium selenate 投与試験

前試験と同様供試鶏には白色レグホン種の産卵鶏を用いた。24時間絶食させた後、対照群6羽に対しては EMC を体重1kg に対して12.5 mg ずつ経口投与した。第一の試験群7羽に対しては EMC 12.5 mg/kg を経口投与し、平行して sodium selenate (SS) 10.6 mg/kg を4等分して、EMC 投与後0, 2, 4, 6日後に経口投与した。第二の試験群7羽に対しては EMC 12.5 mg/kg を経口投与し、並行して SS 21.2 mg/kg を第一の試験群と同様にして投与した。投与後供試鶏は単飼ケージで常法どおり飼育した。

EMC 投与後1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 11, 13, 14, 16, 24, 32日目にそれぞれ採卵し測定材料とした。また EMC 投与後8, 11, 16, 24日目に採血し測定材料とした。さらに実験終了時(32日目)に採血後放血屠殺し、目的とする臓器および羽毛を採取し測定材料とした。筋肉は浅胸筋を、羽毛は主翼羽を採取した。

材料の処理および水銀の定量は前報⁹⁾に準じて行った。

結 果

I. penicillamine 投与試験

1. 水銀の移行

水銀は投与後2~3日目の卵から検出されはじめ、両群とも卵白への移行がめだつた。

a) 卵白：第1図、EMC 単独投与群(対照群)では3日目に最高値となり、投与量の7.4%が検出された。一方 penicillamine 投与群では4日目が最高で同じく6.3%が検出された。以後両群とも漸減したが、試験終了時においてもなお投与前の水準には回復しなかった。試験期間を通じて penicillamine の効果は認められなかった。

b) 卵黄：第1図、対照群では9日目が最高値となり、投与量の0.53%が検出された。penicillamine 投与群では8日目が最高値で同じく0.56%であった。投与開始後3日目と4日目の水銀量は penicillamine 投与群の方が少なかったが、試験期間を通じての全般的傾向としては両群の間にほとんど差は認められなかった。卵白における同じく、水銀濃度は試験終了時なお投与前の水準に回復しなかった。

c) 全血：第2図、水銀投与後4日目に対照群の全血中で19.4 ppm, penicillamine 投与群で17.3 ppm 検出され、以後並行して低下し、16日目に対照群で3.8 ppm, penicillamine 群で3.3 ppm となった。両群の間に有意の差は認められなかった。

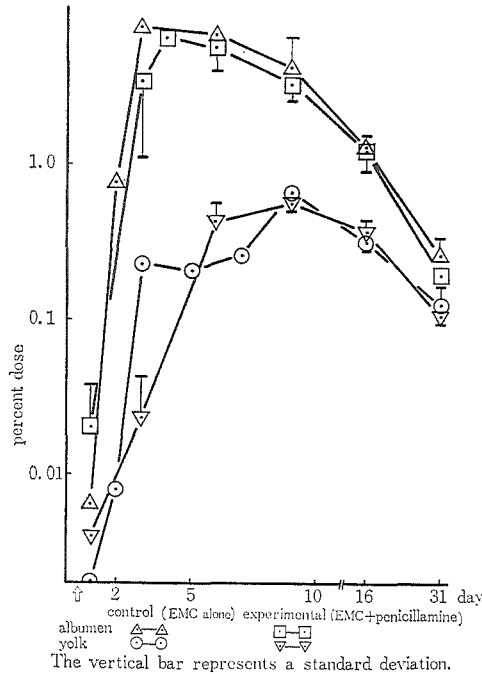


Fig. 1. The effect of penicillamine on the transfer of mercury to the eggs.

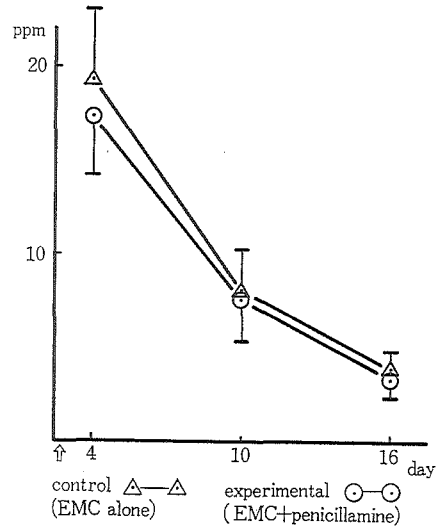


Fig. 2. The effect of penicillamine on the transfer of mercury to whole blood.

Table 1. The effect of penicillamine on the concentration (ppm) of mercury in the tissues at the end of the experiment.

	EMC 12.5mg/kg+ penicillamine 20mg/kg×3	control EMC12.5mg/kg
plasma	0.09±0.03	0.10±0.04
erythrocyte	1.40±0.77	1.99±0.81
liver	4.15±1.88	4.63±1.05
kidney	3.19±1.22	3.43±1.77
brain	0.44±0.16	0.46±0.25
muscle *	0.57±0.20	0.59±0.21
feather **	0.41±0.24	0.41±0.15

* pectoralis superficialis, ** primary

d) 実験終了時(31日目)の組織中分布:第1表,両群とも肝,腎および血球において高濃度であり,対照群を100とした場合 penicillamine 群の肝,腎,血球中の濃度は,それぞれ89.6,93.1,74.4となった.血漿,脳組織,浅胸筋および羽毛中の濃度は肝,腎の $\frac{1}{8}$ ~ $\frac{1}{10}$ 程度であり,対照群と penicillamine 投与群の間にほとんど差は認められなかった.

2. 産卵率

実験の初期に両群とも水銀剤投与によると思われる産卵率の低下が認められ,その程度は対照群の方が強かった.以後 penicillamine 投与群の産卵率は常に対照群のそれを上まわっていたが,その差は顕著なものではなかった.

II. sodium selenate 投与試験

1. 卵への移行

いずれの群においても卵黄中よりも卵白中の水銀量が著しく多かったが、SS 投与群では水銀の移行は強く抑制された。

a) 卵白：第3図，対照群（EMC 単独投与群）では投与後2日目の卵から水銀が検出されはじめ，4日目に最高値となり，投与量の5.0%が検出された。以後漸減したが32日目においてもなお投与前の水準に復しなかった。SS 10.6 mg/kg 投与群においても，投与後2日目から検出されはじめ，8日目に投与量の2.0%が検出されたのを最高に以後漸減した。SS 10.6 mg/kg 群の水銀量は試験期間を通じて対照群のそのの $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{4}$ であった。SS 21.2 mg/kg 投与群では投与後9日目に投与量の0.84%が検出されたのを最高に，以後漸減した。移行量は全般的に対照群の $\frac{1}{4}$ ~ $\frac{1}{6}$ ，あるいはそれ以下であった。SS を投与した両群も対照群と同様，32日目においても水銀濃度は投与開始前の水準に復しなかった。

b) 卵黄：第4図，卵白におけると同様 SS 投与群の水銀移行量は対照群より低く，また SS 量の多い方が移行はより低率であった。いずれの群においても最高値への到達が遅く，水銀投与後8~11日目であった。卵黄中の水銀濃度は初期においてはおおむね卵白中の濃度の $\frac{1}{6}$ 程度であったが，各群の間の移行率の比は卵白の場合と類似していた。但し24日以後は逆に卵黄中の濃度が卵白中の濃度を凌駕⁹⁾した。どの群においても卵白同様32日目になお水銀濃度は投与前に復しなかった。

2. 全血中の濃度

第5図，水銀量増減のパターンは3つの群においてほぼ同一であった。即ち投与直後が最も高く，以後漸減した。SS 10.6 mg/kg 投与群血中水銀濃度は対照群のそののほぼ $\frac{1}{2}$ であった。一方 SS 21.2 mg/kg 投与群の血中水銀濃度は，投与後8日目までは SS 10.6 mg/kg 群より低かったが，以後は大体同程度となった。

3. 実験終了時の組織中水銀濃度

第2表，3群の間で最も顕著な差が認められたのは肝で，SS 10.6mg/kg 投与

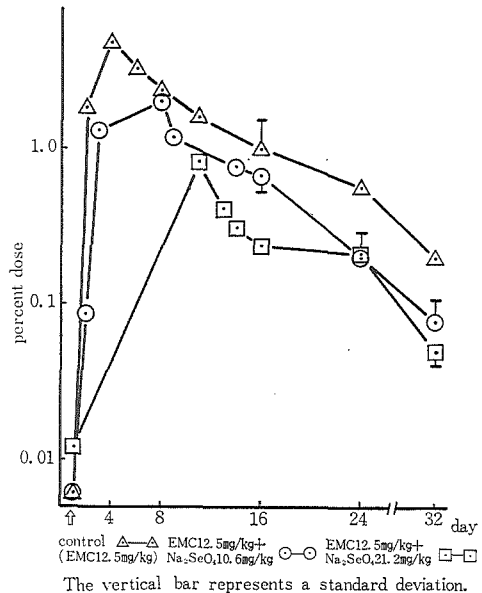


Fig. 3. The effect of selenium compound on the transfer of mercury to albumen.

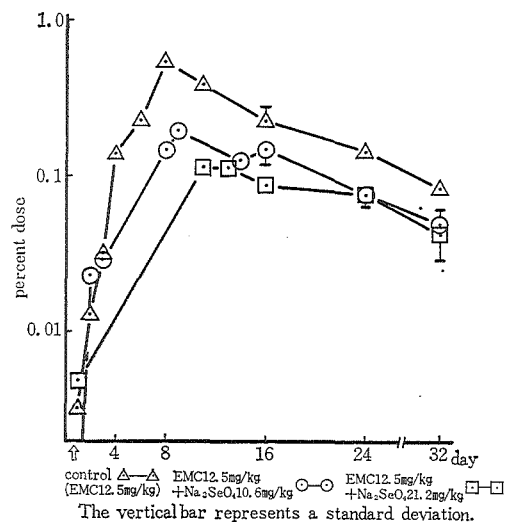


Fig. 4. The effect of selenium compound on the transfer of mercury to yolk.

群, 21.2 mg/kg 投与群でそれぞれ対照群の15倍, 28倍の高濃度となった。一方腎, 脳組織ではいずれも対照群のほぼ2倍, 浅胸筋については3群の間にほとんど差が認められなかった。血漿では逆に SS 投与群は対照群の約 $\frac{1}{2}$, 血球では $\frac{1}{3}$ ~ $\frac{1}{2}$ であった。対照群と比較して最も移行率の低かったのは羽毛で, SS 10.6mg/kg群, 21.2mg/kg群でそれぞれ対照群の $\frac{1}{9}$, $\frac{1}{6}$ であった。

4. 産卵率及び臨床所見

3群とも水銀投与直後自発運動の低下, 採食減退が認められた。対照群ではこれらは3~4日目から回復したが, SS 投与群では回復が遅れた。特に SS 21.2 mg/kg 投与群では10日目くらいまで続いた。SS 投与期間中はかなり激しい緑色下痢便が認められた。

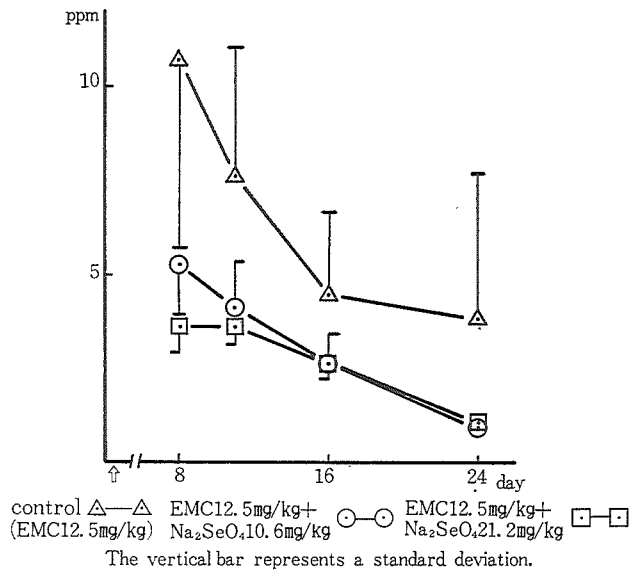


Fig. 5. The effect of selenium compound on the transfer of mercury to whole blood.

Table 2. The effect of sodium selenate on the concentration (ppm) of mercury in the tissues at the end of the experiment.

	EMC 12.5mg/kg+ sodium selenate 10.6mg/kg	EMC 12.5mg/kg+ sodium selenate 21.2mg/kg	control EMC 12.5mg/kg
plasma	0.06 ± 0.01	0.05 ± 0.03	0.10 ± 0.02
erythrocyte	0.91 ± 0.22	0.50 ± 0.01	2.37 ± 1.19
liver	58.66 ± 14.71	114.66 ± 34.91	4.39 ± 1.43
kidney	7.25 ± 1.84	7.37 ± 0.31	3.58 ± 1.74
brain	1.40 ± 0.15	1.41 ± 0.51	0.73 ± 0.17
muscle *	0.51 ± 0.15	0.55 ± 0.13	0.66 ± 0.16
feather **	2.65 ± 4.39	3.60 ± 3.06	22.79 ± 17.32

* pectoralis superficialis, ** primary

考 察

1. penicillamine の効果

小川ら⁹⁾はマウスに塩化メチル水銀 0.4 mg を投与後 D L-penicillamine 投与によって臓器内水銀の減少を認めている。本実験では, 水銀剤と penicillamine を投与したのち, 経時的にニワトリを屠殺して臓器内水銀濃度をみたわけではなく, 実験終了時, 即ち水銀剤投与後31日目の臓器中水銀濃度を測ったのみである。従って投薬後もっと早い時期に臓器中の水銀量を測れば差が認められたかも知れないと一応考えられる。しかしながら試験中経時的に測定された卵中水銀量に対して penicillamine の影響が認められなかったことから考えて, この可能性はあまり大きくないと思われる。MAGOS ら⁵⁾はラットへの酢酸水銀投与に対して peni-

cillamine が腎中水銀濃度を低下させる一方、全血及び肝の水銀濃度を増大させたと報告している。本実験においては penicillamine 投与によって水銀貯留が増大したという臓器はなかった。この相違の原因としては水銀化合物の種類、水銀剤と penicillamine の投与量の比なども勿論考えられるが、投与後臓器を採取するまでの時間もまた影響していると考えられる。というのは単発投与の際の水銀の濃度の経時的低下率は臓器の種類によって異なる^{9,10)}ことが知られているからである。

この実験では penicillamine の効果ははっきりしなかった。しかしこれのみで penicillamine はニワトリにおける水銀化合物の解毒、排泄促進に無効であるとは云いきれないと思われる。少なくとも penicillamine 投与群は対照群より産卵率においてわずかではあるが上まわっており、投与の量、間隔、方法をもっと適切にすれば、明らかな効果を示すかも知れない。

2. sodium selenate の影響

本実験においては SS 投与群の初期の卵が得られなかったが、産卵回復後の卵黄、卵白への水銀の移行率は、対照群と比較しても、著者らの以前の報告⁹⁾と比較しても明らかな低下が認められた。この成績は西村ら^{6,7)}のウズラにおける結果と一致した。しかし臓器の水銀残留率に関しては他の研究者の結果と一致しない点が多かった。ANSARI ら¹⁾のニワトリによる実験では、selenium と水銀の投与量の比率によって selenium が腎、筋、肺、骨における水銀の貯留を増加させる場合もあり減少させる場合もあるという結果になっている。一方西村ら⁶⁾によるとウズラにおいて selenium は血液、肝、胸筋、骨などの水銀を増加させ、特に肝の増加が著しかったという。一方脳では対照群と変わらず、腎の濃度はかえって低かったという。本実験では肝における貯留が極度に増大していたことは西村らの結果と似ていたが、その他の臓器内の貯留量の増減については西村らを含めた他の研究者の結果と一致するところは少かった。この原因はいろいろ考えられるが、その一つは用いた水銀化合物の違いにあると思われる。肝における有機水銀の無機化は顕著でない¹⁰⁾といわれているが、一般に水銀化合物は家禽の体内でそれ程急速に他の形に変化するものではない様である。水銀化合物が違えば臓器間で貯留率が違う^{9,10)}ことはよく知られている。結果の一致しないもう一つの理由は投与後の経過時間にあると考えられる。西村ら⁶⁾、ANSARI らの結果はそれぞれ24時間後、96時間後のものであり、本実験では32日後のものである。単発投与後の水銀濃度の経時的変化が組織によってまちまちであることは、すでに述べたとおりである。

selenium は水銀の毒性を低下させ⁸⁾、水銀は selenium の毒性を低下させる³⁾と報告されているが、また水銀は selenium 中毒に無効であるという報告⁴⁾もある。本実験では selenium 単独投与群を設定していなかったため、はっきりしたことはわからない。いずれにしても SS 投与後の状態からみて本実験の selenium 投与量はやや過多であったと思われる。また selenium 化合物として sodium selenate を用いたことも、その毒性から考えて必ずしも適当でなかったと思われる。

摘 要

1. 産卵鶏に EMC を投与し、同時に penicillamine あるいは sodium selenate (SS) を投与して、水銀の卵への移行に対する penicillamine と SS の影響をみた。
2. penicillamine 投与は水銀の卵への移行、全血中濃度に影響しなかった。実験終了時(31日目)の組織中水銀濃度にも penicillamine の影響はほとんど認められなかった。

3. penicillamine は EMC による産卵率の低下をやや改善した。
4. SS 投与によって卵への水銀移行量は $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{6}$ に減少した。また全血の水銀濃度は約 $\frac{1}{2}$ に低下した。実験終了時 (32日目) において SS 投与 2 群の肝の水銀量はそれぞれ対照群の 15倍, 28倍であった。一方腎, 脳組織では対照群の約 2 倍, 浅胸筋では殆んど差がなかった。血漿では逆に SS 投与群は対照群の約 $\frac{1}{2}$, 血球ではそれぞれ $\frac{1}{3}$, $\frac{1}{6}$, 羽毛では $\frac{1}{6}$, $\frac{1}{6}$ であった。
5. SS 投与は産卵を低下させ, また SS 投与期間中はかなり激しい緑色下痢便が認められた。

本研究をまとめるにあたり家畜衛生学教室助手近藤康博氏の多大の助力を賜った。ここにあつく御礼申しあげる。

文 献

- 1) ANSARI, M. S. and W. M. BRITTON : Poultry Sci. **53**, 1134—1137 (1974)
- 2) GANTHER, H. E., C. GOUDIE, M. L. SUNDE, M. J. KOPECKY, P. WAGNER, SANG-HWAN OH and W. G. HOEKSTRA : Science **175**, 1122—1124 (1972)
- 3) HILL, C. H. : Fed. Proc. **31**, 692 (1972)
- 4) LEVANDER, O. A. and L. C. ARGRETT : Toxicol. Appl. Pharmacol. **14**, 308—314 (1969)
- 5) MAGOS, L and T. STOYTCHEV : Br. J. Pharmacol. **35**, 121—126 (1969)
- 6) 西村昌数・田中秀和・浦川紀元 : 日本獣医学会講演要旨 **78**, 48 (1974)
- 7) 西村昌数・田中秀和・浦川紀元 : 日本獣医学会講演要旨 **79**, 172 (1975)
- 8) 小川栄一・鈴木史郎・都築博・川尻睦子 : 日薬理誌 **69**, 271 (1973)
- 9) 田辺昭・平松一男・原勝己・鳥海徹 : 岡山大農学報, **44**, 37—43 (1974)
- 10) 浮田忠之進 : 科学 **41**, 557—568 (1971)