セ レ ニ ウ ム 中 毒 に 関 す る 研 究

第 1 編 幼若動物（マウス）の發育および体力 に及ぼす影響についての実験的研究

Studies on Selenium Poisoning

—Experimental Studies on Growth and Physical Strength of Young Animals (Mice) influenced by Selenium Absorption—

横浜医科大学衛生学教室（主任 萩原兼文教授）

大 川 一 義

Kazuyoshi Ôkawa

Department of Hygiene, Yokohama Medical College

(Director: Prof. K. Hagiwara)

I. 緒 言

1817年スウェーデンの Berzelius によりセレン元素¹⁾が
発見され、1860年 Madison によつて現在セレン中毒と
して知られている軍馬が瘦せて死亡する疾患の最初の報
告がなされた。

その後、Robinson²⁾ は1933年南ダコタの南部に生育す
る小麦中にセレンウムを証明し、Byers³⁾ は1935年北米
諸州にセレンウムを含有する毒性植物を生育せしめるに
十分なセレンを含む土壤の存在を報告した。

Draize⁴⁾, Beath^{5,6)} はこれら土壤に生育した植物を飼
料としている動物にみられる病理学的変化と、Miller,
Schoering の亜セレン酸ソーダを加えた飼料で数週間飼
育した慢性中毒動物の病理学的変化とが一致することを
述べた。

かくて Franke ら⁷⁾ は南ダコタにおける “Alkali-
disease”, Wyoming での “Blind-staggers” はともに
セレンウムが原因であるという結論を導き、その土壤中
に共存する他の元素との毒性比較をおこなつた。

以上のごとき一連の研究はいずれも動物、特に家畜と
しての牛・馬・豚などの自然発生的な慢性中毒による被害
に対処しておこなわれたのであつたが、1937年 Beath
ら⁸⁾ は駆虫剤として使用される無機のセレン化合物が植
物に吸収され、多少とも同化されて、有機化合物に変化し
動物や人の栄養として利用されることを示した。Smith⁹⁾

は工業的障害を造成するセレン化合物は地方病的に発
生するセレン中毒症でのセレン化合物とは化学的に異な
つたものではあるが、中毒学的には少なくとも本質的に類
似していると述べている。さらに Smith^{10,11)} らは、1931
年セレン含有土壤地帯に住む人達の尿中に排泄されるセ
レンウム量を定量し、同じくこれらの人達の食餌すなわ
ちミルク・卵・肉の中にも、動物本来の飼料である野草
・穀類と同様にセレンウムが検出されることを明らかに
した。1941年 Smith¹²⁾ は慢性地方病性セレンウム中毒
と題して、その吸収・排泄・毒性などにつき詳細な研究
発表をおこなつた。同年 McConnel¹³⁾ は、放射性 Se⁷⁵
を用いて排泄の状況を観察し、Hodzimarkos ら¹⁴⁾ は
1952年齧歯発生とセレンウム摂取との関係について報告
した。その他多くの研究者により、疫学・生理学・生化学
・病理学の各分野において研究が重ねられたが、北米合
衆国におけるセレンウム中毒の研究はほとんど家畜に関
する影響についておこなわれてきた。

わが国においては、著者が研究を開始した当時までには
久保田¹⁵⁻¹⁷⁾、近藤^{18,19)}の基礎的研究と中村²⁰⁾の中毒症
例報告とをみるのみで、その後三浦^{21,22)}、鈴木ら²³⁾、喜
田村²⁴⁾らの報告がみられるが、未だにセレンウム中毒に
関する研究業績はきわめて乏しい。

近年におけるセレンウムの工業的用途は甚だ広範囲に
わたり、ガラス・塗料・インク・合成樹脂などの着色、
ステンレスおよび銅の合金、ゴム・電線・写真材料・化

学薬品への応用、さらにラジオ・テレビその他電気機器の需要急増に伴なつて整流器・光電管・光電池などの用途が広汎かつ大量となつて、これらのものへのセレンウムの需要が著しく膨大した。しかしながら工業中毒としての報告は甚だ少なく、Buchan²⁵⁾の原著によると、1925年 Hamilton が銅精錬所における興味ある中毒として報告しているほか、1936年 Dudley²⁶⁾の銅精錬工にみられた呼気中のニンニク臭についての報告、1937年 Motley²⁷⁾による Methyl Selenide による喉頭痛と気管枝刺激症状の報告、1937年 Duvoir ちによる皮膚過敏症の例、1939年 Halter によるガラス工の中毒例、1941年 Serf による Hydrogen Selenide による実験助手の中毒例、1942年 Pringle による皮膚炎の症例、1944年 Hoegger ちによる Selenium dioxide の中毒例、1946年 Cotter によるステンドグラス製造工の中毒例などがみられるが、わが国では前記の中村²⁰⁾の症例報告および久保田¹⁵⁾のセレン整流器工場のセレン精製部門にみられた皮膚および爪の疾患に関する記載をみるのみである。

第二次世界大戦に敗れたわが国では、戦後の経済的、特に食糧事情の窮迫を緩和し、民心の安定を計ることを目的として、小麦および雑穀を援助または借款などの形式によつて連合国側より輸入した。その後国内人口の増大と食糧生産量の不足とから、年々 200～300万ton に及ぶ小麦と数10万ton におよぶ雑穀の輸入がなされているが、小麦の約50%、雑穀のほとんど全部はいずれも北米合衆国をその供給地としている。

さらには学校給食の実施によつて学童の体格体位の発育が従来にはみられなかつたほど向上してきたことは多くの報告によつて明らかであるが、その給食実施の出発点であり、今日の基本をなしているものは北米にその供給先を仰ぐ脱脂粉乳であつて、毎年数万ton が輸入されている。鈴木²¹⁾の報告にみられるごとく、徳島県下においても玄米 (0.4ppm)・小麦 (1.1ppm) にセレンウムを含有し、その他の海産魚類・穀類・野菜などにも含まれることから、また前記のごとくセレンウム中毒は北米において主として家畜の疾患として知られ、乳汁・小麦にセレンウムが含まれていることから、これらのものを食用に供するわが国においてもまたなんらかの影響を蒙らないとはいひがたい。

また、都築²²⁾は昭和30年より某セレン整流器製造工場の実態調査をおこない、比較的年少工員の多いことから、その健康状態について観察して従来あまり問題にされていなかった点を明らかにしているが、同時に同工場での作業状況に鑑み、接触しあるいは摂取されると予測

される2, 3の方法によつてセレンウムおよびその化合物の毒性に関する実験的研究をおこなつてきた。

著者は特に年少工員の多かつたことに鑑み、幼若動物の発育および体力におよぼす影響について観察をおこなつた。

II. 種々の投与法による生存数および体重推移

II:1 亜セレン酸水溶液腹腔内注射の影響

まずもつとも中毒の強いとされている亜セレン酸による影響を観察した^{15, 20, 26, 29, 30)}。

II:1・1 平均致死量 (LD₅₀)

i) 実験材料および実験方法

供試動物はDD系マウスで生後3～3.5週の体重8～9gの幼若なもので、12匹ずつの6群に分け (各群平均体重8.7g)、第1表のごとくセレンウム量を190γ/ml から30γ/ml に至る6段階とした亜セレン酸水溶液をそれぞれのマウス腹腔内に各々0.5ml ずつ1回注射し、24時間後の生存数をしらべた。

第1表 亜セレン酸液注射による
平均致死量 (LD₅₀)

液 濃 度	注 射 量	マウス数	24時間後 生 存 数
190 γ/ml	95 γ	12	0
160 γ/ml	80 γ	12	2
130 γ/ml	65 γ	12	4
100 γ/ml	50 γ	12	8
60 γ/ml	30 γ	12	11
30 γ/ml	15 γ	12	12

観察時気温 25±1°(C)
マウス平均体重 8.7g (各群)

ii) 実験結果

注射量80γまでの高濃度のもものでは注射直後よりうずくまり、嗜眠状となり、数分のうちに死亡するものもあつたが、注射量30γ以下ではかえつて激しく運動し、餌をあさり、また多くのものは Rigdon・Walker ちが家鴨について観察したと同様に争つて多量の水を飲んだ。

かくて、幼若マウスに対する亜セレン酸液の腹腔内注射による平均致死量は第1図より、6.66γ/g という結果を得ることができた。

II:1・2 最大耐過量

i) 予備実験

DD系幼若マウスを5匹ずつ7群に分け、平均致死量から勘案して第2表に示すごとくセレンウム量50γから以下6段階とした亜セレン酸液をそれぞれ0.5ml ずつ

第1図 亜セレン酸液注射による平均致死量(LD₅₀)

腹腔内に毎日1回注射し、以後死亡するまで継続して観察した。亜セレン酸の水溶液は不安定なために3日ごとに新たに調製使用した。対照群には生理食塩水 0.5ml ずつを注射した。

第2表 亜セレン酸液連続注射による耐過量の決定 (1)

区分	液濃度	注射量	マウスの数	平均体重
A	100 γ/ml	50 γ	5	8.20 g
B	40 γ/ml	20 γ	5	9.05 g
C	20 γ/ml	10 γ	5	7.80 g
D	10 γ/ml	5 γ	5	9.00 g
E	5 γ/ml	2.5γ	5	9.07 g
F	2.5γ/ml	1.25γ	5	9.04 g
対 照	生理食塩水	0.5ml	5	8.84 g

その結果、注射量1.25γの群では32日目において不慮の事故のために死亡して中断したが、注射量 2.5γの群では 120回もの注射(総量 300γ)によく耐え、その生存数・体重増加状況において対照群とほぼ同程度の結果が得られた。

ii) 本実験

平均致死量の検定結果より24時間後に全例生存した注射量15γから、予備実験の結果よりもつとも長期間生存した注射量 2.5γまでの中間値を 5.0γと仮定し、この

3段階の量を用いて実験をおこなった。

同じくDD系マウス10匹ずつ4群とし、それぞれ1匹ずつの分割飼育箱に入れて10日間飼料に馴らしたのち(実験開始の直前にA・C群各1匹が死亡したので供試時の数が異なる)、前記量の亜セレン酸液をそれぞれ 0.5 ml ずつ毎日1回腹腔内に注射した。対照群には生理食塩水 0.5ml ずつを同様に毎日注射した。

第3表はこの実験のマウスの生存数の推移であるが、注射開始後1週間までは死亡するものが多く、その後3週まではあまり変わらず、さらに4~5週以後には再び死亡数が増してくる傾向がみられた。これは急性の中毒に耐えて一応は馴れの現象を呈するが、さらに注射を続けると慢性的経過をとって体内各器官に著しい障害を受けて死亡するに至ると考えられる。

第4表は、すべてのマウス各個について定期的に体重を測定し(飼料投与前)、その体重推移の状況を示したものである。この体重推移について一元配置法によって検討すると、36日目において危険率5%で有意の差を認めた。

ただしA群(注射量15γ/日)を除くと有意の差はないので、15γを5週間連続注射すると発育への影響が現われることが判明し、それ以下の量では体重増加に関してはほとんど影響がないということができる。また微量のセレンウム投与がみかけ上からは体重増加に対して有効に作用するかのごとくであるが検定の結果から否定された。なお1日投与量15γは、このときのマウス体重を10 g とすると 1.5mg/kg に換算されることになる。

II:2 亜セレン酸経口投与の影響

II:2.1 予備実験

亜セレン酸を経口的に投与するためには、飼料に一定の割合で混合してこれを全部食べさせねばならない。幼若マウスの飼料摂取量は1日3~5 g とされているから、まず幼若DD系マウスの12匹ずつを2群とし、1群には普通固型飼料(オリエンタル)を1日5 g に制限し、他群には無制限に投与してそれぞれの体重推移を比較観察した。6週間では第5表に示したごとく体重増加状況

第3表 亜セレン酸液連続注射による耐過量の決定(生存数の経過) (2)

	液濃度	注射量	前	第4日	8日	11日	15日	18日	22日	25日	29日	32日	36日	39日
A	30γ/ml	15 γ	9	9	5	5	5	5	5	5	5	4	4	4
B	10γ/ml	5 γ	10	7	7	7	5	5	5	5	5	4	3	3
C	5γ/ml	2.5γ	9	9	6	6	6	6	6	6	5	5	5	5
対照	生理食塩水	0.5ml	10	9	9	9	9	9	7	7	7	7	7	7

第4表 亜セレン酸液注射群の体重推移

実験前	A	13.0	9.5	11.0	11.0	13.0	12.0	9.0	10.0	7.0	—	9	10.61
	B	14.0	10.0	7.0	11.0	10.0	8.0	11.0	11.0	7.0	12.0	10	10.10
	C	10.0	8.0	8.0	8.0	9.0	8.0	12.0	14.0	15.0	—	9	10.22
	対	8.0	8.0	8.0	8.0	12.0	10.0	8.0	13.0	13.0	11.0	10	9.90
8日目	A	13.0		12.0	10.0	13.0	12.0				—	5	12.00
	B	13.0		8.0	8.5		9.0	15.0	14.0		15.0	7	11.85
	C	9.5		9.0		11.0		14.0	19.0	14.0	—	6	12.75
	対	7.0	8.0	7.0	8.0	11.0	13.0		16.0	16.0	11.0	9	10.71
15日目	A	14.0		13.0	10.0	14.0	13.0				—	5	12.61
	B	14.0		8.0				19.0	18.0		15.0	5	14.80
	C	10.0		10.0		11.0		16.0	19.0	14.0	—	6	13.33
	対	8.0	8.5	7.0	8.5	13.0	18.0		17.0	17.0	15.0	9	12.22
22日目	A	18.5		14.0	10.0	17.0	14.0				—	5	14.70
	B	16.5		11.0				22.0	20.0		20.0	5	17.90
	C	14.0		16.0		16.0		21.0	23.5	17.0	—	6	17.92
	対		12.0		12.5	17.5	20.0		19.0	18.0	17.0	7	16.57
29日目	A	21.0		14.0	9.0	16.0	16.0				—	5	15.20
	B	19.0		12.0				25.0	21.0		22.0	5	19.80
	C	15.0				17.5		19.5	23.0	17.0	—	5	19.40
	対		14.0		17.0	20.0	20.5		20.5	18.0	17.0	7	18.14
36日目	A	18.0		12.0		16.0	16.0				—	4	15.50
	B							22.0	20.5		25.0	3	22.50
	C	17.0				20.0		21.0	25.0	18.0	—	5	20.20
	対		16.0		17.0	18.0	20.0		21.0	18.0	16.0	7	18.71

36日目において有意の差あり(危険率5%) $\left(\begin{matrix} 88.88 & 3 & 29.63 & 4.42^* \\ 100.30 & 15 & 6.69 \end{matrix}\right)$

第5表 飼料投与量差の検討 (各群12匹平均体重の推移)

	前	8日	15日	22日	29日	36日	43日
5g/日 投与群	9.28	12.78	15.21	16.14	18.28	18.28	19.07
無制限 投与群	8.92	12.71	17.78	18.07	19.85	19.14	19.85

有意の差なし (一元配置法による検定)

に有意差を認めなかったため、1日投餌量を5gと規制することはなんらの支障もないことが明らかとなった。

II:2・2 本実験の方法

亜セレン酸液をオリエンタル固型飼料(マウス用)に混和し、再び乾燥せしめて小固型とし、セレンウムの量が飼料の5g中にそれぞれ50 γ ・100 γ ・300 γ ・600 γ ・1mg・10mg含まれるよう調製し、DD系マウス12匹ずつを7群として各群とも1匹ずつの分割飼育箱に入れ、上記の亜セレン酸含有飼料を1日5gずつ毎日投与

して経過を観察した。対照群は普通固型飼料を1日5gずつ与えた。なお水はいずれにも無制限に与えている。

II:2・3 本実験の結果

第6表はこの実験におけるマウス生存数の推移で、300 γ /日以上多量群では8日間で全例が死亡した。このときのすべてのマウスは死亡前日の飼料は多少食べ残していたが、他の群では全部食べていた。100 γ /日群では3週目より漸次死亡してゆき、55日目にはすべて死亡したが、50 γ /日群では55日で $\frac{1}{3}$ を減じたのみであった。

第6表 亜セレン酸液経口投与による致死状況および生存の経過

(飼料5g(1日量)中にSeの各量を含む)

	前	第1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日	15日	22日	29日	36日	43日	50日	55日
50γ/日	12	12	12	12	11	11	11	11	11	9	9	8	8	8	8	8
100γ/日	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	9	8	8	7	3	0
300γ/日	12	12	10	9	6	3	2	2	0							
600γ/日	12	12	10	5	4	1	0									
1mg/日	12	12	11	3	0											
10mg/日	12	12	5	0												
対 照	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

第7表 亜セレン酸液経口投与群の体重推移(飼料5g(1日量)中にSeの各量を含む)

実験前	50γ	9.0	9.0	9.0	9.0	9.5	10.0	8.0	8.5	8.5	10.0	10.0	8.5	12	9.04
	100γ	9.5	11.0	9.0	12.5	12.0	9.0	8.5	9.5	10.0	8.0	11.0	12.0	12	10.16
	対照	9.0	7.0	10.0	10.0	11.5	10.0	10.5	11.0	12.0	9.0	11.5	10.0	12	10.12
8日目	50γ	10.5	10.5	11.0	10.0	11.0	12.0	8.5		10.0	11.5	8.5	9.0	11	10.22
	100γ	11.0	13.5	11.5	14.0	12.5	10.0	11.5	11.5	12.0	10.5	11.0	12.0	12	11.79
	対照	14.0	11.5	14.0	14.0	13.5	14.0	12.5	11.0	12.0	9.0	12.0	13.0	12	12.54
15日目	50γ	10.5		14.0	11.5	14.0	15.0	10.5		14.5	13.5		11.0	9	12.66
	100γ	11.0	14.0	13.0	13.5	10.0	11.5	13.0	11.0	13.0	13.0	10.0	11.0	12	12.00
	対照	17.0	15.0	17.0	16.0	16.0	15.0	15.0	14.0	13.0	11.0	13.5	15.5	12	14.81
22日目	50γ	18.0		15.0	15.0	15.0	16.0	14.5		17.0	16.5		12.0	9	15.44
	100γ		11.5	14.0	12.5		7.0	14.5	11.0	10.5	13.5	8.0		9	11.38
	対照	18.0	14.0	18.0	18.0	17.0	16.0	15.5	15.0	13.0	13.0	16.5	16.0	12	15.84
29日目	50γ	20.0		16.0	17.0	19.0	19.0	17.0		18.0	18.0			8	18.00
	100γ		15.0	15.0	15.0		10.0	17.0	11.0	12.0	15.0			8	13.75
	対照	21.0	18.0	19.0	20.0	20.0	18.0	18.5	18.0	14.0	14.0	20.0	18.0	12	18.20
36日目	50γ	20.0		17.0	18.0	18.0	18.0	18.0		18.0	19.0			8	18.25
	100γ		18.0	13.0	14.0		13.0	16.5	11.0	11.0	15.0			8	13.93
	対照	20.0	18.0	19.5	19.0	19.5	18.0	20.0	18.5	15.0	14.5	20.5	20.0	12	18.54
43日目	50γ	21.0		17.0	19.0	17.0	17.0	18.0		17.5	18.0			8	18.06
	100γ		16.0	10.5	13.5		13.0	15.0	11.0		12.0			7	13.00
	対照	20.0	19.0	20.0	21.0	20.0	18.5	21.5	18.5	15.0	15.0	21.0	20.0	12	19.12

比較的長期間生存した50γ/日群と100γ/日群および対照群のそれぞれのマウスの体重推移は第7表に示すごとくである。

100γ/日群では3週目から体重増加の不良なことが目立ち、50γ/日群では対照群に比してほとんど遜色がない。一元配置法によつて検討すると第8表のごとくで、22日目より危険率1%で有意の差を認めた。さらに50γ/日群と100γ/日群とを比較検討すると22日目より危険率50%で、36日目より危険率1%で有意の差を認め、50γ/日群と対照群との間には全経過を通じて有意差をみ

第8表 亜セレン酸液経口投与群、各個の

群間体重差の検討

(一元配置法による有意差検定)

	実験前	8日目	15日目	22日目	29日目	36日目	43日目
分散比	3.60	3.53	4.16	6.09**	9.11**	11.25**	18.28**

各群間差の検討

	22日目	29日目	36日目	43日目
50γ/日群と100γ/日群	9.36*	13.43*	19.44**	27.15**
50γ/日群と対照群	有意差なし			

なかつた。したがって1日50 γ の亜セレン酸としてのセレンウム経口投与では6週間に及んでも体重増加への影響はほとんどないが、1日100 γ では3週で既に著しい影響を受けることが明らかとなった。

II:3 金属セレン経口投与の影響

セレン整流器製造工場では、作業場内に吸引換気の目的でフードおよびダクトを設備し、換気扇を運転して排気をおこなっているが、作業台付近にはセレンの熔融蒸気が拡散停滞しており、この熔融蒸気を吸入あるいは経口的に摂取する危険性が認められる。したがって次のごとく実験を試みた。

II:3・1 実験方法

DD 系幼若マウス12匹ずつを3群とし、前同様の分割飼育箱に入れてまず10日間普通固型飼料で馴らしたのち、純度99.99%の国産金属セレン粉末を固型飼料の5g中に100 γ ・300 γ ずつ含むように水とともによく混和し、再び乾燥して小固型となし、毎日5gずつを投与した。対照群は普通固型飼料5g/日で、水はいずれも無

制限に与えた。

II:3・2 生存日数

金属セレンは水に不溶であり、したがって腸管からの吸収の可能性、体内での摂取後反応の発現可能性は少ないであろうし、ひいてはいわゆる毒性も亜セレン酸に比してかなり弱いであろうと考えられたので、セレンウムとしての量を前実験よりも増したのであるが、実験を開始すると予測に反して24~48時間後から既に死亡数多く、1週間後に100 γ /日群は $\frac{1}{2}$ 、300 γ /日群は約 $\frac{2}{3}$ に減少し、2週間後にはともに生存数が $\frac{1}{3}$ となり、3週間後にはそれぞれ1,2匹となつてしまった。

前実験ではみられなかつた特異的症状は、実験開始後3~7日でほとんど全部に泥状軟便の排泄を認め、3~4日持続したのち再び正常糞便に回復したことである。飼育環境は前実験とまったく変りはないが対照群も3週間のうちに生存数が $\frac{2}{3}$ に減じたことに対する説明が困難である。

第9表 金属Se 末経口投与群の体重推移 (飼料5g(1日量)中に金属セレンの各量を含む)

実験前	100 γ	10.0	10.0	10.0	11.0	9.0	7.0	11.0	8.5	8.0	7.0	7.0	8.0	12	8.87
	300 γ	9.0	10.0	10.0	9.0	6.0	11.0	9.5	8.0	9.5	10.0	9.0	6.0	12	8.91
	対照	6.5	6.5	7.0	7.5	11.0	11.0	12.0	10.0	10.5	9.5	8.0	8.0	12	8.95
4日目	100 γ	12.0	12.0	12.5	14.0			11.0	14.0	13.0			10.0	8	12.31
	300 γ	13.0	13.5	11.0			12.0	11.0	11.0	13.0	13.0	12.0		9	12.16
	対照	7.0	9.0	10.5	11.5	14.0	15.0	16.5	12.5	12.5	13.0	12.0	12.0	12	12.12
7日目	100 γ	10.0		14.0	13.5				17.0	14.0			12.0	6	13.41
	300 γ	13.0	13.0				12.0	12.0	13.0	13.5	14.0	12.0		8	12.81
	対照	8.0	9.0	12.0	13.5	16.0	17.0	12.5	13.0			12.0	12.5	10	12.50
11日目	100 γ	12.0							16.5	14.0			13.0	4	13.87
	300 γ						14.0	10.0	14.0	12.0		12.0		5	12.40
	対照	15.0	14.0	15.0	15.0	18.0	19.0	20.0	16.5			17.0		9	18.38
14日目	100 γ	10.0							16.0	14.0			12.0	4	13.00
	300 γ						12.5		11.0	13.5		12.0		4	12.25
	対照	15.5	16.0	18.0	15.0	20.0	20.0	20.0	18.0			18.0		9	18.74
18日目	100 γ									13.5			13.5	2	13.50
	300 γ						12.5		13.0					2	12.75
	対照	17.0	19.0	19.0	18.5	21.0	21.0	23.0	20.0			20.0		9	19.83
21日目	100 γ									15.0				1	15.00
	300 γ						12.0		15.5					2	13.75
	対照	15.0	17.5	18.0	16.0	21.0	21.0	21.0				20.5		8	18.75
25日目	100 γ									16.0				1	16.00
	300 γ								13.0					1	13.00
	対照	15.0	20.0	19.0	15.0	22.0	21.0	23.0				20.5		8	19.43

第 10 表 金属 Se 経口投与群の平均体重推移と有意差の検討

区 分	前	4 日	7 日	11 日	14 日	18 日	21 日	25 日
100 γ 群	8.87	12.31	13.41	13.87	13.00	13.50	15.00	16.00
300 γ 群	8.91	12.16	12.81	12.40	12.25	12.75	13.75	13.00
対照群	8.95	12.12	12.50	18.38	18.74	19.83	18.75	19.43

11 日目より有意の差あり (危険率 1 %) $\left(\begin{smallmatrix} 54.83 & 2 & 27.42 & 7.57^{**} \\ 54.28 & 15 & 3.62 & \end{smallmatrix} \right)$

II:3・3 体重の推移

第 9 表・第 10 表はこのときのマウスの各個の体重および平均体重の推移である。セレンウム投与群が予期に反して早く死亡してしまったために 25 日目までの観察であるが、11 日目より危険率 1 % で有意の差を認めたが、100 γ /日群と 300 γ /日群との間には有意差は認められない。したがって毎日 100 γ 以上の金属セレン (およそ 10 mg/kg) の摂取は体重増加に甚大な悪影響を及ぼすことが明らかとなった。

II:4 金属セレン添加親水軟膏皮膚塗擦の影響

金属セレンは整流器製造工場の現場で粉末あるいは熔融蒸気の状態で作業者の顔面・手・指その他の皮膚に付着する可能性が多い。亜セレン酸は皮膚に対して激烈な刺激性を有し、皮膚炎・爪の変化などを起すことが知られているが^{15,20)}、金属セレンの接触によつて激しい皮膚症状を呈したという報告はなく、久保田¹⁷⁾は皮下に挿入したものは 200 余日ののちにもその局所に線維性被膜を形成して残存し、刺激性はないと述べている。永井ら²⁸⁾の調査でも爪にみられた白斑は他工場従業員にみられる

場合と有意の差がないという。ただし熔融セレンによる火傷は例数も多くかつその治癒傾向が甚だ不良であると

第 11 表 金属 Se 添加軟膏の皮膚塗擦による影響 (1)

1. 生存数の経過

	前	5 日	7 日	14 日	21 日	22 日	28 日	32 日	35 日
2.5 %	3	3	3	3	3	3	3	3	3
5.0 %	3	3	3	3	3	3	3	3	3
7.5 %	3	3	2	2	2	1	1	0	0
10.0 %	3	3	3	3	3	3	3	3	3
無含有	3	3	3	3	3	3	3	3	3

2. 平均体重の推移

	前	7 日	14 日	21 日	28 日	35 日
2.5 %	13.6	13.0	13.8	15.5	16.3	15.3
5.0 %	15.8	14.3	18.0	19.1	18.0	20.0
7.5 %	12.3	11.5	12.7	12.5	14.5	—
10.0 %	22.8	22.1	22.3	22.6	24.3	23.3
無含有	11.1	16.5	20.4	21.5	23.5	23.4

金属セレン軟膏塗擦実験経過中にみられた皮膚炎症状

いう。

II:4・1 予備実験

DD系成熟マウス 3匹ずつを5群とし、それぞれ分割飼育箱に入れて固型普通飼料と水とを無制限に投与し、金属セレン粉末を親水軟膏に 2.5%・5%・7.5%・10%となるように混和したものをそれぞれのマウス臀部に剃毛することなく、1日1回約 0.2gずつ塗擦して経過を観察した。対照群には親水軟膏のみを 0.2gずつ同様に塗擦した。第11表はその生存日数および平均体重の推移を示したものである。

実験開始後6日目より5%・7.5%・10%の群に、9日目より2.5%の群に、全例著明な脱毛を認め(写真参照)、さらに18日目より皮下出血・浮腫・痂皮形成などの強い皮膚炎症状を呈した。

さらに実験を続けると24日目頃から脱毛部に毛の再生が起り、約10日間ではほぼ正常状態に復した。体重の比較的少ないマウスほど脱毛などの症状が強いように思われた。親水軟膏のみを塗擦した対照群にはなんらの変化もみられず、体重増加も良好であった。

35日目に全例を屠殺してその実質臓器および筋骨に含まれるセレンウムを定量^{1),2),3)}したが、第12表に示すごとく各部に相当多量のセレンウムを検出した。

第12表 金属Se添加軟膏の皮膚塗擦による影響(2)

(死亡または屠殺後、体内セレン量の分析検出)

軟膏の Se 濃度		2.5%	5.0%	7.5%	10.0%
分析区分					
実 質 臓 器	痕跡	3.37	14.10	14.43	
筋 お よ び 骨		1.98	2.56	6.73	4.22

註: 1) 単位は γ/g

2) 実質臓器とは肝・腎・脾・肺・副腎およびこれらに付着する若干の他組織を含む

この実験によつてセレンが経皮的に吸収されたことを確認するにはやや不安であるが、金属セレンが皮膚に対して直接的刺激性を有して皮膚炎を発症せしめることは確認できたし、体重増加にも不良結果を招くことはほぼ明らかとなった。

II:4・2 本実験の方法

金属セレン軟膏を皮膚に塗擦してその影響をさらに検討するため、DD系成熟マウスの6匹ずつの2群に2.5%・5%の軟膏を、また雌雄各4匹ずつの2群には10%の軟膏を、それぞれ前回の予備実験と同様に塗擦して経過を観察した。

II:4・3 本実験の結果

塗擦を開始して10日目から予備実験におけると同様に脱毛・皮膚炎症状を発呈し、21日目より毛の再生を認め

た。

その各群の生存数の推移は第13表に示すごとくで、3週間後に5%群で1例死亡したほかには6週間にわたる全経過中に著しい異常は認めなかった。

しかしながら、31日目頃より10%軟膏塗擦群の雌のうち2例に右前肢から背部へかけての部分に腫瘤の発生をきたした。この腫瘤は日々に増大して外観的にはその径約3cmとなり、表皮は自壊して滲出液を漏し悪性腫瘤を思わせるごとき症候を呈した。この腫瘤を発生した2例はそれぞれ49日、51日目に相前後して死亡したが、その病理学的検索ならびにセレンウムとの関係については別編において詳述する。なお幼若マウスに対する影響は後述する。

この実験における各群各個の体重ならびに各群平均体重の推移は第13表に示されるごとくで、全般的に体重増加も不良であつて、10%軟膏を塗擦した雌群中の腫瘤による異常体重増加の1例を含めてもなお6週間の経過中に軟膏のセレンウム濃度差に基づく有意差は認められない。

かくて、金属セレン添加親水軟膏の皮膚塗擦はセレン濃度が2.5~10%の範囲ではその濃度差いかんに関係なくほぼ同様の皮膚刺激症状を呈し、急性の中毒経過をとつて短期間に死亡することはないが、やはり体重増加に悪影響を及ぼすことが明らかとなった。

II:5 金属セレン熔融蒸気吸入の影響

先にも述べたが、セレン整流器製造工場においては、坩堝中に熔融した金属セレンを、研磨し鍍金した金属基板に塗着している。この坩堝より絶えずニク様の刺激臭を有するセレン蒸気が発散して、作業中の従業員の顔面付近に浮遊停滞しており、作業台前面に吸引換気装置が開口して排気につとめてはいるけれども、完全に排気がおこなわれないことが多い。

都築ら²⁰⁾の調査によつて、この作業現場での従業員の顔面付近でセレン気中濃度を測定したところ、2.0~3.3mg/m³であることが確認されている。したがつて従業員がその呼吸によつて少量ながらもセレン蒸気を吸入していることが推察される。かかる作業現場の実態に鑑みて次のごとく実験を試みた。

II:5・1 実験の方法

DD系幼若マウスの12匹ずつ4群、成熟マウス12匹ずつ3群を金網製分割飼育籠に入れ、普通固型飼料5g/日、水は無制限に与えて飼育しつつ金属セレン熔融蒸気を毎日吸入せしめて経過を観察した。

実験装置の概要は第2図に示すが、小坩堝中に金属セ

第 13 表 Se 添加軟膏塗擦群体重推移 (1 日量 0.2 g 臀部皮膚に塗擦)

実験前	2.5 %	27.0	27.0	27.0	23.0	22.0	26.5	6	25.4
	5.0 %	27.0	24.0	24.0	25.5	28.0	24.5	6	25.4
	10% ♀	29.0	28.5	28.0	30.0			4	29.0
	10% ♂	31.0	29.5	31.0	29.0			4	30.1
7 日目	2.5 %	23.0	26.0	24.5	21.0	22.0	24.0	6	23.4
	5.0 %	28.5	23.5	22.0	24.0	28.0	23.0	6	24.8
	10% ♀	25.5	27.0	28.5	27.0			4	27.0
	10% ♂	28.5	26.5	28.0	26.0			4	27.2
14 日目	2.5 %	23.0	24.5	24.0	21.5	22.5	23.0	6	23.0
	5.0 %	27.0	22.5	20.0	20.0	27.5	21.0	6	22.0
	10% ♀	22.5	22.5	25.0	25.0			4	23.7
	10% ♂	25.0	24.5	24.5	22.0			4	24.0
21 日目	2.5 %	24.5		25.5	22.0	22.5	23.5	5	23.6
	5.0 %	28.0	21.0	22.5	18.0	28.0	20.5	6	23.0
	10% ♀	22.5	22.5	26.0	25.0			4	24.0
	10% ♂	29.0	28.0	28.0	23.5			4	27.1
28 日目	2.5 %	22.0		24.0	22.0	20.0	22.0	5	22.8
	5.0 %	24.0	23.0	19.0	18.5	27.0	20.0	6	21.9
	10% ♀	22.5	22.5	25.0	25.5			4	23.8
	10% ♂	26.0	25.0	25.0	22.0			4	24.5
35 日目	2.5 %	26.0		24.0	22.0	20.0	22.0	5	22.8
	5.0 %	29.5	25.0	22.5	21.5	28.5	23.5	6	25.0
	10% ♀	26.0	27.0	27.5	27.5			4	27.0
	10% ♂	29.0	28.0	29.0	25.0			4	27.8
42 日目	2.5 %	27.0		22.5	21.0	22.5	23.5	5	23.3
	5.0 %	29.5	25.0	22.0	18.5	27.0	23.0	6	24.1
	10% ♀	25.0	27.0	40.5	29.0			4	30.4
	10% ♂	29.0	29.5	31.0	26.5			4	29.0

レン末を適量 (容量の約半分量) 入れ, 小型電気炉で加熱してセレンを熔融し, 発散する蒸気を漏斗状送気管に集めて外気と適宜混合しつつ, 前記金網籠を入れた密閉

第 2 図 Se 蒸気発生・吸入実験装置略図

箱中に導入し, これを吸引ポンプに連絡して外気に混じたセレン熔融蒸気を吸引できるようにした。あらかじめ数次の実験をおこなって毎分 5 l の速度で吸引したときのセレン気中濃度が 0.02mg/l および 0.05mg/l を保ちるように外気混入開口部を調節した。

かくて, 毎日午前中に 0.02mg/l で 30 分間・20 分間・10 分間ずつの吸入を幼若・成熟両群についておこない, 0.05 mg/l の濃度で 20 分間の吸入を幼若群についておこなった。

II: 5・2 生存日数

金属セレン熔融蒸気を実験装置内に導入すると, マウスは籠の底にうずくまり, ほとんど動かず, 吸入を終つて実験装置より開放してもなお少時はそのままの状態

第14表 Se 蒸気吸入群, 気中濃度・吸入時間と生存数の経過

Se 気中濃度 と吸入時間	区 分	実験前	7日目	14日目	21日目	29日目	35日目	42日目	49日目	56日目	63日目
0.02 mg/l 30 分	幼若群	12	6	3	3	1	0	0	0	0	0
	成熟群	12	5	3	2	0	0	0	0	0	0
0.02 mg/l 20 分	幼若群	12	12	12	12	10	10	8	8	7	6
	成熟群	12	12	12	12	11	10	9	8	8	8
0.02 mg/l 10 分	幼若群	12	11	11	10	10	10	9	9	8	8
	成熟群	12	11	11	11	11	10	10	10	8	8
0.05 mg/l 20 分	幼若群	12	12	12	12	10	10	8	8	7	6

第15表 Se 蒸気吸入幼若群の体重推移比較

A: 0.02 mg/l B: 0.05 mg/l

実験前	A	11.5	10.5	10.5	10.5	11.5	11.5	11	10	12	11.5	10	10.5	12	10.91
	B	13.5	13.5	9	12.5	10.5	12.5	11.5	10	9.5	9	9.5	12.5	12	11.12
7日目	A	12	12	13	13	13.5	11.5		14.5	14.5	14	12	12	11	12.90
	B	16	17.5	14	16	18	17.5	16	16.5	14	13.5	14.5	16.5	12	15.41
14日目	A	18.5	19	19.5	19.5	19.5	17.5		19	21	19.5	19.5	18	11	19.13
	B	19	21	15.5	17.5	22	23.5	17	17.5	16.5	14.5	17	18	12	18.08
21日目	A	22.5	22.5	23	22	22	21		19.5	22	20	23	15.5	11	20.18
	B	13.5	19	17.5	18	19	18	15	19.5	17.5	15.5	18	13.5	12	17.00
28日目	A	24	20.5	25.5	24	27.5	22		20	25.5	23	25	19.5	11	23.77
	B		21	18.5	18	19.5	18	18	21	19.5	18	20.5		10	19.02
35日目	A	21.5		22	20.5	23	20.5		18.5	19	19	20.5	19	10	20.35
	B		21	18.5	18	20	14.5	18	21	17.5	18	21		10	18.75
42日目	A	25		25	23.5	27.5	22.5		20	22	21.5	29	20	10	23.60
	B		22	20	18		15	19	20.5		19.5	23		8	19.62
49日目	A	26		27.5	27.5	28.5	24.5		16	24.5	23.5	27	22	10	24.73
	B		21.5	17.5	19.5		15.5	18	19		19.5	21		8	18.93
56日目	A	26.5		26	27	30				27.5	26	26	25	8	26.75
	B		20.5	18	17.5			19	17		18.5	22		7	18.92
63日目	A	30		25		29				25	26		23	6	26.33
	B		23	17.5	17.5			18.5			19	22.5		6	19.66

て、飼料摂取もあまり積極的でない。実験経過途中で死亡するものは、多くは吸入の終った30分ないし1時間のうちに倒れ、しかも死亡の2～3日前から明らかに毛が立ち、飼料および水の摂取量の減少（食思減退）が著明であった。

第14表に示すごとく、セレン蒸気の気中濃度が 0.02 mg/l の場合には、幼若・成熟いずれの群も吸入時間の

長い（30分）ものほど早くかつ数多く死亡した。9週間に及ぶ20分間吸入群と10分間吸入群との比較においては20分吸入群がより多く死亡する傾向がみられた（幼若マウス）。しかし成熟マウスではその差がない。すなわち、セレン気中濃度が同一のときは生存数の差は吸入時間の長短に関係するものと思われるが、吸入時間が同じで（20分）気中濃度が 0.02mg/l と 0.05mg/l との場合

に生存数の差を認めなかった。

II: 5・3 体重の推移

生存数において差をみなかつた 幼若マウスにおける 0.02mg/l 20分吸入群と0.05mg/l 20分吸入群とについて各個の体重ならびに平均体重の推移を比較すると第15表に示すごとくであるが、一元配置法によつて検討すると21日目より危険率1%で有意の差を認めた。すなわち、生存数においては差がなくとも、体重増加の状況ではセレンの気中濃度が高い場合ほどより強く影響を受けて、体重増加が劣ることが判明したのである。

普通飼育無処置の対照群は従前に等しい状況であつたので記載を省略した。

II: 6 幼若マウスと成熟マウスとの比較

発育旺盛な幼若期のものと、既に発育期を過ぎた成熟動物とについて、体重推移に関して直接的比較をおこなうことは無理であるが、体重推移の傾向を実験群（Se投与の中毒群）と対照群（無処置普通飼育）とについて観察を試みた。

生後3～4週の幼若マウス雌雄各60匹ずつ（全平均体重10.3g）、生後6～7週の成熟マウス120匹（全平均体重16.6g）を同一条件のもとに無処置のまま飼育し、毎週1回、幼若群では雌雄各5匹ずつを、成熟群では10匹を無選択的に抽出して、各個の体重を測定して各群ごとの平均体重を計算したのち、これらを屠殺して後述する胚

骨長の計測をおこなつた。このときの幼若群では雌雄の平均体重を、成熟群では10匹の平均体重を示したのが第3図である。

これまでのすべての実験に供したマウスを、実験開始時の体重10.5g以下を幼若群とし、それ以上を成熟群として区分し、全例総合的な平均体重をそれぞれ算出して中毒群の名称を付して記入し比較に供した。

実験で示した対照群各週の体重値はその週に屠殺した1群のものの平均であつて、その前後週に直接的関係がないので、これまでのすべての実験において対照群として供試したマウスの体重値をさらに加算して、前後無関連による誤差を極力修正した。これによると成熟群の体重推移もなお上昇傾向を強く示して、幼若群のそれとほぼ平行する様相を呈している。

一方、前述のごとく各種の実験に供したすべてのマウス、幼若のもの286匹、成熟のもの109匹を負荷方法に拘りなく各週の平均体重を算出し、中毒群として破線で示した。

幼若群では中毒せしめると早期に死亡するものが多く（前述）長期間生存したものは少ないが一応体重増加傾向は認められた。しかしながら7週以降においては対照群との間に差が認められる。

成熟群では、中毒せしめるとき同一負荷方法によると（第14表）幼若群よりも若干抵抗性を示し、早期に死亡するものが少ないようであつたが、体重推移では負荷期間が長いものほどかえつて体重減少が認められ、対照群の体重増加傾向とはまったく逆の結果がみられた。

II: 7 雌雄間の比較

Rosenfeld および Beath³⁴⁾によれば、雌雄ラットの中で中毒したものの生殖力の比較において、中毒雌ラットは雄を中毒させた場合よりも妊娠・分娩・産仔数ともにわるい結果を示しているし、永井³⁵⁾のマウスについての実験においてもほぼ同様の結果を得ている。

対照無処置マウスの雌雄別の平均体重推移は第4図に示すごとく9週間の観察においてなんらの差を認めない。

著者は、急性の中毒の経過をとる亜セレン酸経口投与および金属セレン経口投与、慢性的中毒の経過をとる金属セレン添加軟膏塗擦の3種の負荷方法で、雌雄別に生存数・体重推移の比較を試みた。なおマウスの雌雄が鑑別できるのは生後4～6週の体重10～15gのものである。

II: 7・1 亜セレン酸経口投与の場合

生後5～6週のDD系マウス雌雄各6匹ずつを分割飼

第3図 体重推移の比較図

育箱に入れ、先に述べたと同様にして調製したセレンウム50 γ を5g中に含む固型飼料を毎日与えて生存数および体重推移を観察した。第16表に示すごとく、雌雄とも

第4図 対照群体重推移の雌雄別比較図

第16表 亜セレン酸液経口投与群体重推移
(飼料5g中にセレン50 γ を含む)

実験前	♂	17.0	19.0	16.0	15.0	11.0	12.0	6	15.0
	♀	16.5	14.0	14.0	14.0	16.0	14.5	6	14.8
4日目	♂	18.0	19.5	16.0	17.0	11.0	13.0	6	15.7
	♀	17.0	15.0	14.0	16.0	15.0	15.0	6	15.4
7日目	♂	18.0	19.5	17.0	16.5	12.0	14.5	6	16.2
	♀	16.0	15.0	14.0	16.0	15.5	14.0	6	15.1
11日目	♂	21.0		18.0	20.0	13.5	15.5	5	17.5
	♀	19.0	15.5		15.0	16.0	17.0	5	16.5
14日目	♂	20.0		19.0	18.0	11.0	14.0	5	16.4
	♀	19.0	15.0			17.0		3	17.3
18日目	♂	23.0		22.0	23.0	17.0	19.0	5	20.8
	♀	21.0	18.0			18.0		3	19.0
21日目	♂	21.0		23.0	23.5	18.0	16.0	5	20.4
	♀	19.0	16.0			17.0		3	17.3
25日目	♂	24.0		25.0	24.0	21.0	21.0	5	23.0
	♀	18.0	16.0			16.0		3	16.7

25日目にて有意の差あり (危険率1%)

(75.21 1 75.21 27.15**)
(16.67 6 2.77)

11日目に1匹ずつ死亡、2週間で雌は $\frac{1}{2}$ に減じたが雄ではその後に死亡しなかった。体重推移では25日目に危険率1%で有意差を認めた。すなわち、生存数・体重増加ともに雄が良好で、雌は雄よりも強く影響を受けることが明らかとなった。

II:7・2 金属セレン経口投与の場合

雄の幼若マウス (DD系) を12匹ずつ2群とし、1群には固型飼料の5g中に金属セレン50 γ を含むよう調製したものを毎日5g、他群には対照として普通固型飼料を毎日5gずつ投与し、また雌の成熟マウス12匹にも50 γ の金属セレン含有飼料5gを与えて経過を観察した。

第17表に示すごとく、雌群は36日目において他の実験に供するために観察を中断したが、対照群および幼若雄群に比して生存率が低い。

体重推移においても雌群は増加不良で、15日目において幼若雄群とほぼ同値を示し、29日目においてやや少ない値を示している。

第17表 金属Se末経口投与群、雌雄別比較

(飼料の5g(1日量)中にSe50 γ を含む)

生存数およびその経過

	実験前	8日	15日	22日	29日	36日	43日	50日	57日
♂ 群	12	12	12	11	11	10	10	9	9
対照群	12	12	12	12	12	12	11	11	11
♀ 群	12	11	10	10	10	8			

平均体重の推移 (単位は g)

	実験前	8日	15日	22日	29日	36日	43日	50日	57日
♂ 群	9.4	16.9	19.9	22.2	24.1	24.7	22.9	24.9	26.8
対照群	11.4	16.7	19.8	21.5	23.3	22.8	23.7	24.6	25.8
♀ 群	18.9	19.6	19.4	22.6	21.2	24.4			

雄群は8週間の観察で生存数が $\frac{3}{4}$ に減じたが、体重推移では対照群との間に差がみられない。(先の実験においては金属セレンを100 γ /日投与して影響のあることが判明している。)

かくて、雄群に対しては影響を示さなかつた金属セレン50 γ /日の投与量も雌群に対しては生存数・体重推移にかなり影響を及ぼすものと考えられる。

II:7・3 金属セレン添加軟膏塗擦の場合

この実験は第2編に述べる腫瘍発生を検討するためにおこなったものであるが、生後5週間のDD系マウスの雌雄各々24匹ずつを分割飼育箱に入れ、普通固型飼料5gと無制限の水とを与えつつ、10%に金属セレン粉末を

第18表 10% Se 添加軟膏塗擦群，雌雄別生存数と平均体重の推移

		実験前	7日目	14日目	21日目	28日目	35日目	42日目
♀	生存数	24	24	24	21	19	19	18
	平均体重	12.79	16.31	16.85	17.19	19.68	19.63	22.05
♂	生存数	24	23	22	20	17	16	16
	平均体重	13.03	16.78	17.70	18.42	21.02	19.63	20.61
		49日目	56日目	63日目	70日目	77日目	84日目	91日目
♀	生存数	17	15	13	11	9	9	8
	平均体重	21.68	21.36	22.84	19.04	21.00	21.94	20.87
♂	生存数	14	13	13	11	11	11	10
	平均体重	20.82	20.84	21.15	19.18	20.31	22.04	21.05

混合した親水軟膏を毎日約 0.2g ずつ臀部皮膚に塗擦して，3ヵ月間の経過を観察した。

第18表に示すごとく，生存数および体重推移については雌雄間になんら差を生じなかった。

II: 8 二世群に対する影響

Rosenfeld および Beath³⁴⁾，Franke ら³⁵⁾，永井³⁵⁾によれば，長期間の投与は勿論，充分な量のセレンウムを1回でも与えると，その生殖力は著明に影響を受け，まったく妊娠しないか，妊娠しても流早産するか，あるいは妊娠しても分娩仔数が著明に少ない。Smith¹²⁾はセレンウム含有飼料で飼育された雌雄のラッテにおいて，その胎児に先天性畸形や発育異常は認めなかったが，母親がセレン含有飼料で飼育されてきた状況のもとに生れた仔は，離乳時から同様のセレンウム含有飼料を与えられ，健康動物に比して毒作用の影響をより強く受けやすく，その病理解剖学的所見は母親と同じであるといっている。

著者は永井³⁵⁾の妊娠試験によって同日に生れた二世群について次のごとく実験をおこなった。いずれもDD系マウスである。

- 雌に 0.02mg/l の金属セレン 熔融蒸気気中濃度で 10分間ずつ35日間吸入せしめたのち，健康雄との交尾によって生れた雌の 5 匹
 - 同様にして生れた雄の 7 匹
 - 雄に 0.02mg/l で10分間ずつ53日間吸入せしめたのち，健康雌との交尾によって生れた雌の 5 匹
 - ともに健康な雌雄の交尾によって生れた雄の 6 匹
- 以上 4 群を同一条件で生後 6 週まで通常状態で飼育したのち，普通固型飼料の 5 g ずつと無制限の水とを与えつつ，金属セレン 熔融蒸気気中濃度を 0.02mg/l とし，20分間ずつ吸入せしめ，それぞれの生存数および

体重推移の経過を観察した。

第19表に示すごとく，健康な両親から生れたD群は実験開始後 1 週間のうちに全数死亡し，C群は 2 週間で 1 匹が残り，4 週間で全数死亡したが，中毒せる雌から生れた A・B 両群は56日間の連続吸入によって各々 2 匹ずつを減じたのみで，セレン蒸気への曝露によく耐えている。

体重推移ではD群があまりに早く死亡したために十分な比較をなしえないが，C群では体重減少の傾向を示して影響を強く受けたことがうかがわれ，A・B 両群は体重の増加傾向は不良であるがB群（雄）の方が若干増加度が大きいかと思われる。いずれにせよ，雌親は雄親よりもセレン蒸気吸入期間が短かつたにも拘らず（♂53日，♀35日），その雌親から生れた二世は雌雄ともに，離乳直後よりセレンウムを負荷したのではないが，前述の Smith の報告とはまったく逆の結果を示したことは甚だ興味あるものであった。被検例数が少ないために推計学的検討をおこなうに充分でなかったが，中毒マウスから生れた二世群はなんらかの形でセレンウムに対する馴れの素質（抵抗性）を獲得してきているのではないかと推察せざるに充分であつた。

II: 9 本章の考按ならびに小括

文献によると，セレンウムの毒性に関する実験・研究はおおむね次の 6 種の負荷方法に限られていると思われる。

- （1）自然的にセレンウムを含有する小麦・大麦・その他の食餌を投与した場合^{4,7,10-12,14,18,19,36-40)}
- （2）実験的に亜セレン酸塩を飼料または飲料水に混じて投与し，あるいは皮下・静脈内・直腸内・腹腔内に注射した場合^{7,26,30,33,41,44,45)}

第19表 二世群の体重推移比較 (Se 蒸気吸入, 気中濃度 0.02 mg/l)

実験前	A	16.5	16.0	17.5	17.0	14.5	—	—	16.30
	B	17.5	18.5	18.0	17.5	17.0	18.5	16.0	17.57
	C	16.5	18.0	16.0	16.0	18.5	—	—	17.00
	D	15.5	16.5	16.0	18.0	17.5	16.0	—	16.59
7日目	A	16.0	18.0	19.0	19.0	15.0	—	—	17.40
	B	18.0	18.0	20.5	18.5	18.0	17.5	15.0	17.92
	C		16.0	14.0		14.0	—	—	14.66
	D							—	
14日目	A	19.0	20.0	19.5	19.0	17.5	—	—	19.00
	B	21.0	20.0	21.5	21.0	20.0	20.0	19.5	20.42
	C		18.0				—	—	18.00
21日目	A	20.0	19.5	18.5	20.0	17.0	—	—	19.00
	B	22.5	23.0	19.5	19.5	21.0	18.5		20.50
	C		16.5				—	—	16.50
28日目	A	19.0	21.0	19.5	20.5	18.0	—	—	19.60
	B	21.0	22.5	24.0	21.0	21.0	22.5		22.00
	C						—	—	
35日目	A	16.0	19.0	16.0		17.5	—	—	17.17
	B	18.0	19.0	16.0	18.0	18.0	19.0		18.60
42日目	A	17.0	19.5	17.0		16.0	—	—	17.37
	B	20.0		20.5	20.5	16.0	21.0		19.60
49日目	A	17.0	20.0	18.5			—	—	18.50
	B	19.0		22.0	19.5	20.0	21.5		20.40
56日目	A	18.5	22.0	19.0			—	—	19.83
	B	22.0		22.0	23.0	20.5	21.0		21.70

A. 中毒♀と健康♂との間に生れた♀

B. 中毒♀と健康♂との間に生れた♂

C. 中毒♂と健康♀との間に生れた♀

D. ♂♀ともに健康な間に生れたる

(3) 実験的にセレン酸塩を投与あるいは注射した場合^{7,30,31,34,38,44,45)}

(4) 放射性 Se^{75} を含む亜セレン酸塩またはセレン酸塩を皮下注射した場合^{13,42)}

(5) コロイド状セレンを静脈内に注射した場合⁴³⁾

(6) 作業場における空气中セレン蒸気または粉末の吸入・皮膚接触による場合²⁵⁾

以上のうち、自然的に発生した毒性小麦を経口的に投与したものがもつとも多く、ついで亜セレン酸塩・セレン酸塩を使用したものである。しかし、これらの業績の中で、セレンウムが発育に及ぼす影響について観察したものはきわめて乏しく、Franke³⁹⁾ のほかにはみられない。

彼らはラッテにセレンウム含有小麦を与えたとき、体

重ははじめ数日間は減少し、その後は発育が続けられるが対照に比して若干低率であるといい、同時に死亡日数、生殖力、抵抗性の獲得などについても若干言及している。

Jones³⁰⁾ はセレン酸のラッテ (体重80 g) に対する致死量は 0.125%溶液で 0.6ml (0.75mg) であるといい、猫に対しては 0.25%溶液で 0.5ml を毎日注射することにより、最初の1週間で 335 g (16%) の体重減少をきたしたといい、なおこの体重減少が食餌摂取量が抑制されたことのみによるとしてはあまりに大きすぎることから蛋白代謝の異常に起因するものであることを実証している。

Franke ら³⁹⁾ は、ラッテの飼料に 15 ppm ないしはそれ以上のセレンウムを加えると有害であつて、この程度

だと1日摂取量が1.0～1.5mg/kgであつて、セレン酸ソーダとして与えるときは重大な病理学的徴候が認められるといつてゐる。そしてまた、

① 1日0.1～0.5mg/kgのセレンウム投与によつては動物の感受性は不定であり、食餌の組成因子によつて変化する。

② 0.5mg/kg以上では組織に対して有害で、危険をも伴う。

③ 0.1～0.2mg/kgでは栄養状態が良好ならば著明な影響はなく、栄養状態がやや劣つても肝の機能低下はみられない。

④ 猫に0.3～0.5mg/kg以上を毎日与えると間歇的食欲減退・発作性嘔吐・肝機能低下をきたす。

⑤ 高蛋白食は貧血・肝機能障害・発育阻止を予防するに役立つ。と述べてゐる。

Muehlbergerら⁴⁶⁾はラットの最少致死量は亜セレン酸5.7mg/kg、セレン酸4.3mg/kg、兎ではそれぞれ0.9および1.1mg/kgであるといつてゐる。

Sollmann⁴⁵⁾は亜セレン酸およびセレン酸4mg/kgを経口・皮下・直腸内に与えて犬を致死せしめている。

Frankeら²⁹⁾は48時間にラットの75%を腹腔内注射で殺す最少致死量はMuehlbergerとは異なつて亜セレン酸ソーダとして3.25～3.50mg/kg、セレン酸ソーダとして5.25～5.75mg/kgであるといつてゐる。

RosenfeldおよびBeathはラットの飲料水中にそれぞれ1.5・2.5・7.5ppmの割でセレン酸カリを混入して投与し、生殖力に及ぼす影響をみているが、1.5・2.5ppmではほとんど影響なく、二代目の生殖力にも影響がないが、2.5ppmを与えられたものは出産仔数が正常でもその約半数が生後間もなく死亡し、雌の体重が正常のものより10～20g減少したと述べてゐる。

7.5ppmでは生存数が減じ、体重損失も大きく、出産仔数も出生仔のその後の成長率も不良であつた。そしてこの場合雄の生殖力にはほとんど影響はみられず、体重では若干の増加はあつたが、1年間の観察で生存雌の体重が健康なものより80±20gの減少をきたしたと報告している。

以上のごとき文献にみられる諸成績を勘案しつつ著者の実験結果を要約すると次のごとくである。

① 亜セレン酸液腹腔内注射をおこなうとき、マウスでの平均致死量は6.66γ/g(6.66mg/kg)で、これはラットの75%を殺す最少致死量、Franke²⁹⁾の3.25～3.50mg/kg、Muehlberger⁴⁶⁾の5.7mg/kgに比して相当に大

きな値であつた。

② 亜セレン酸液2.5γ/日、120回の連続腹腔内注射(総量300γ)に耐え、生存数・体重増加ともに対照動物とほぼ同様の結果を得たことは興味深い事実である。

③ 亜セレン酸塩の5γ/日・15γ/日腹腔内注射と対照群とでは36日経過して体重推移について有意差があるが、5γ/日群と対照群との間には有意差がないことから、5γ/日で5週間の連続注射(総量175γ)では影響がないが、15γ/日の連続注射(総量540γ)では影響が現われる。

④ 亜セレン酸経口投与では、1日300γ以上を与えるとおよそ1週間で全滅し、1日100γ以下では著明な影響はみられないが55日に至つて全滅したが、50γ/日では1/4を減じたのみであつた。体重は100γ群の増加は不良で22日目から有意差があり(危険率1%)、50γ群では対照群との間の有意差がない。すなわち1日50γの連続投与では6週間経過してもほとんど影響はないが、1日100γ以上では明らかに影響がみられる。

亜セレン酸の経口的投与に関しては、Rosenfeld³⁴⁾、Sollmann⁴⁵⁾、Franke²⁹⁾、Smith¹²⁾のラットに対する、Sollmannの犬に対する、Muehlberger⁴⁶⁾の家兎に対するそれぞれの投与量に比較して、著者のマウスへの投与量は甚だ多量であつたにも拘らず、その影響は割合に僅少であつた。

⑤ 金属セレンの経口投与では生存数・体重推移に意外に大きな影響を及ぼし、対照群に比して100γ/日群・300γ/日群ともに体重増加が不良で、11日目において既に危険率1%で有意差を認めた。したがつて金属セレンは消化器粘膜からも吸収され、体内での諸機能に異常をきたすことが充分考えられる。

⑥ 金属セレン含有の親水軟膏を皮膚に塗擦すると、濃度2.5%以上で全例に強い皮膚刺激症状が発現し、6週間の経過でセレン濃度の違いに拘らず体重推移に強く影響して増加が不良となる。したがつて金属セレンの経皮的吸収の可能性が考えられる。

⑦ 金属セレン熔融蒸気を吸入せしめるときには、その気中濃度・吸入時間のいかによつて明らかに影響の差がみられ、0.02mg/lで20分間と0.05mg/lで20分間とで生存数には差がないが体重推移において危険率1%で有意差を認め、体重増加が気中濃度の高いほど、吸入時間の長いほど不良である。したがつて呼吸器粘膜から吸収されて体内での諸機能に影響を及ぼすに至るものと考えられる。

⑧ 上記の⑤・⑥・⑦にみる3種の負荷法はセレン整

流器製造工場において作業者が実際に接触する可能性のある状態である。そして、それによつて人体諸機能に及ぼす影響についての研究報告は未だみられない。著者の実験結果から金属セレン経口投与・金属セレン熔融蒸気吸入は急性的中毒の経過を呈して体重増加に著明な悪影響を及ぼし、金属セレン添加軟膏の皮膚塗擦では慢性的中毒の経過を呈してこれまた体重増加が不良となることが判明した。

⑨ 幼若群と成熟群との比較では同一量を与えた場合それが大量で急性的中毒の経過をとれば幼若群は早期に死亡し、少量投与で慢性的経過をとると成熟群では体重減少を招くが幼若群では少ないながらも一応増加の傾向を示した。

幼若群と成熟群とを比較した業績もまた少ないが、Franke³⁶⁾の原著によると、毒性小麦の投与によつて成熟ラットでは幼若ラットに比較して割合に体重損失が少なく、Steynは毒物の作用と年齢との関係において、幼若なものほど毒作用の影響を受けやすいと述べている。これに反し Mackay らおよび Smith らは飼料に Zystin を加えると成熟ラットより幼若ラットがセレンウムの毒性を受けないと述べ、これは幼若ラットが成熟のものに比して体重の割により多くの飼料をとり、その結果幼若ラットはより多くの Zystin を摂取する故だと結論している。

著者の実験では後者のごとき結果を得たが、セレンウムが食欲減退を招くと思われる所見は死亡直前に認められたにすぎない。

⑩ 雌雄間の比較では、亜セレン酸経口投与群の体重推移をみると25日目危険率1%で有意差を生じ、Rosenfeld³⁴⁾・永井³⁵⁾の生殖力への影響と同じく、明らかに雌は雄よりも影響を受けやすい。

⑪ 二世群に関しては、中毒親からの二世に親におこなったと同様の方法でセレンウム負荷をおこない、両親とも健康な場合の二世に同一方法で負荷をおこなつて比較すると、前者は明らかに抵抗を示したが、後者ではきわめて早期に死亡してしまつた。

Westfall⁴⁰⁾らは妊娠中のラットにおいてセレンウムの胎盤通過を証明しており、Rosenfeld³⁴⁾らは出生仔の生存は母親のセレンウム摂取量に左右され、幼若ラットでは発育率の減退と生殖力の減弱を認めたといっている。Franke³⁶⁾らは325匹のラットにセレンウム含有小麦を投与して生後28~42日の間に抵抗性の獲得が認められたと述べている。

Walker ら⁴¹⁾によると、セレンウム中毒の実験に供さ

れる動物はラット・家兎・猫・牛・豚・羊・犬・馬・魚・家鴨の順で、ラットはもつとも感受性が強く、猫は抵抗を示すが、マウスに関しての記載がみられない。

マウスを使用したのは久保田¹⁷⁾、M. Heinrich⁴²⁾であるが、たとえマウスがセレンウムに対して強い抵抗性を示すとしても、なおその投与量の多少、負荷日数の長短のいかんによつては甚大な影響を受けるのであるから、セレンウムが幼若マウスの発育に及ぼす影響を否定することはできない。

さらに、著者が実験に供したマウスに与えたオリエンタル固型飼料は24.5%という比較的高蛋白性のものである。久保田¹⁷⁾、Smith⁴³⁾、Lewis ら⁴⁷⁾、Gortner⁴⁸⁾によればセレンウム中毒は、ある限度内でセレンウム摂取量と食餌中蛋白質の量とに関係があり、蛋白質摂取量のgとセレンウム摂取量のmgによつて表わされる蛋白対セレンウム比率が1:100ではかなり有害作用があるが、1:33では比較的無難に経過するといっている。したがつて上述のごとき著者の一連の実験においてマウスの示した若干の抵抗性はこれによつても説明しようと考えられる。

III. 胛骨の成長に及ぼす影響について

前章において詳述した種々の実験と同様に処置したマウスの死亡または屠殺後にそれぞれの胛骨長を計測して骨の成長推移を観察した。

III: 1 供試材料および計測方法

生後3~4週のDD系マウス300匹、生後5~6週のもの300匹を各々5群(1群60匹)に分け、各群に対してセレンウムを次のごとき方法によつて9週間にわたり負荷して経過を観察した。

- 1) 金属セレン熔融蒸気吸入 0.02mg/l 10分間/日
- 2) 金属セレン添加軟膏塗擦 10%軟膏 0.2g/日
- 3) 金属セレン経口投与 セレン50γ/日
- 4) 亜セレン酸液腹腔内注射 セレン 2.5γ/日
- 5) 亜セレン酸経口投与 セレン50γ/日

対照群には前章の幼若・成熟の比較の項に用いたものを転用した。

各群の負荷量は可及的長期間生存させる必要上、塗擦群以外はすべて前章の実験結果からもつとも影響の軽微であつた量を選んだ。塗擦群はセレン濃度差による影響発現の差を認めなかつたことと、腫瘍発生の有無を再検討することのためにあえて10%軟膏を用いた。

実験の開始直前に各群10匹ずつを殺し、以後実験経過中に3週ごとに無選択的に抽出した各群10匹ずつを屠殺した。殺したマウスは開腹してホルマリン液中に1週間

固定したのち、左下肢を大腿中央部で切断して皮膚・筋肉・腱およびその他の組織をすべて取除いて胫骨をとり出し、0.1mmの副尺を有するノギスを用いて両骨端間の長さを正確に測定した。実験経過中、測定当日以外の日に死亡したものはすべて記録に含めないこととした。これは前章において述べたが、死亡直前の2～3日間ほとみに食思の減退が起つて死亡前駆症ともいふべき異常状態を認めることが多いことが前章の実験で判明していたので、つとめて食思不良の直接影響を避けたのである。

III: 2 計測の結果

III: 2・1 負荷方法別の計測値の差

幼若群・成熟群それぞれにつき負荷方法別に計測した各期の平均胫骨長は第20表・第5図・第6図に示すごとくである。

第20表 胫骨長の比較 I

(各群 10 匹の平均, 単位は mm)

1) 幼若群

区 分	実験前	3 週目	6 週目	9 週目	成長度
蒸 気 吸 入	14.0	14.0	15.8	17.3	3.3
軟 膏 塗 擦	13.8	15.8	15.9	17.0	3.2
Se 末 経 口	13.6	14.2	16.8	17.8	4.2
亜セレン酸注射	13.0	14.6	16.0	17.0	4.0
亜セレン酸経口	12.7	14.7	16.3	15.9	3.2
対 照	12.2	15.4	16.7	18.2	6.0

2) 成熟群

区 分	実験前	3 週目	6 週目	9 週目	成長度
蒸 気 吸 入	14.4	16.1	16.9	17.0	2.6
軟 膏 塗 擦	14.0	15.6	16.8	17.1	3.1
Se 末 経 口	14.1	15.9	18.1	17.6	3.5
亜セレン酸注射	14.8	15.0	16.8	16.9	2.1
亜セレン酸経口	13.9	15.4	16.7	16.9	3.0
対 照	14.0	15.7	18.2	18.3	4.3

幼若群では、対照が9週間で平均 6.0mm の成長を示したのに比して、亜セレン酸経口投与群、軟膏塗擦群とともに 3.2mm、蒸気吸入群 3.3mm、亜セレン酸液注射群 4.0mm、金属セレン経口投与群 4.2mm の成長を示したのにすぎない。全例について一元配置法によつて検討すると危険率 5% で有意の差を認めた。さらに各負荷方法別に対照群と比較すると、①亜セレン酸経口投与群・②軟膏塗擦群・③蒸気吸入群の 3 群は互いに有意差

第5図 胫骨長の比較 II (幼若群)

第6図 胫骨長の比較 III (成熟群)

なく骨成長がわるく、④亜セレン酸液注射・⑤金属セレン経口投与がこれらについて不良で、①・②・③と対照群との間に、④・⑤と対照群の間にそれぞれ危険率 5% で有意の差がある。

成熟群では、対照が9週間で平均 4.3mm の成長を示したのに比して、亜セレン酸液注射群が 2.1mm、蒸気吸

入群 2.6mm, 亜セレン酸経口投与群 3.0mm, 軟膏塗擦群 3.1mm, 金属セレン経口投与群 3.5mm の成長を示し, これを前同様に一元配置法によつて検討すると危険率 5% で有意の差を認めた。さらに各負荷方法別に对照群と比較検討すると, ①亜セレン酸液注射群がもつとも成長わるく, ②蒸気吸入群がこれについてわるく, ③亜セレン酸経口投与群・④軟膏塗擦群・⑤金属セレン経口投与群の順となつており, それぞれ危険率 5% で对照群との間に有意の差を認めたが, ①・②・③・④の相互間には有意の差を認めない。

幼若群でも成熟群でも金属セレン経口投与がもつとも影響が少なくて胫骨成長度が他の負荷法に比して割合に良好である。亜セレン酸注射の場合は幼若群では胫骨成長が比較的良好的部に属しているのに成熟群では最悪であつたことは興味ある事実であつた。

III:2・2 体重の胫骨長との関係

身体的發育は通常各種の計測値が平衡的に増加してゆくものと考えられるから各計測結果が相互に関連性を有すると思われる。したがつてなんらかの原因・因子によつてある部分的發育が抑圧されると全般的發育に歪みを生ずことになる。よつて正常な發育経過をとる場合には体重と胫骨長との間に相関性が認められ, もしもセレンウム投与によつて生理諸機能に異常を招き, なんらかの形で發育が阻害されれば体重と胫骨長との相関性に歪みが生ずると考えられた。

これまでのすべての実験においてセレンウムの負荷方法のいかに拘りなく, 2 週間以内に死亡した場合を急性の中毒, 7 ~ 9 週間生存した場合を慢性的中毒と仮定して区分し, それぞれのマウス 124 匹および 146 匹と对照群 115 匹の 3 群において体重と胫骨長との関係を検討した。

第 7 図にみられるごとく对照群においては带状分布を描いて相関係数は 0.89 である。すなわち体重増加に伴

第 7 図 体重と胫骨長との関係 I
(对照群, 115 例)

して胫骨成長が増大するのがみられる。

第 8 図は急性の中毒群であるが, なにぶんにも生存期間が短く, したがつて観察期間が短いから, この短期間における發育変化をみること自体が既に若干無理であることと, 急性の中毒経過をとつて死亡する際には体重はむしろ実験開始直前よりも減少することが多いとのために体重と胫骨長の相関は乱雑性を帯びることが多くなる。計算によると相関係数は 0.13 で, 予期どおり相関が失われている。

第 8 図 体重と胫骨長との関係 II
(幼若群急性の中毒例, 124 例)

第 9 図は慢性的中毒群であるが, 生存日数の長い割には体重増加はおおむね不良で, 胫骨の成長も前述のごとく不良である。体重・胫骨長ともにその増加度不良のために相関係数は 0.91 となつて劣悪の相関性を呈示した。第 7 図にみる对照群と比較して, 相関係数としての計算上の数値のうえではほぼ同等でも, 分布のパラツキが对照群の場合よりも幅広くなっている。

この慢性的中毒群において体重 22 g 以上のマウスは影響の比較的軽度であつた金属セレン経口投与群およびセレン軟膏塗擦群の 9 週間生存したものであつて, これらの胫骨長は对照群中の同等体重のマウスの胫骨長より大

第 9 図 体重と胫骨長との関係 III
(幼若群慢性的中毒例, 146 例)

であつて、対照群の体重 28 g のものに匹敵する値である。したがつて慢性的中毒経過をとつた場合には体重増加に著明な影響を受けることを裏書きするものと思われる。

III: 3 本章の考按ならびに小括

セレンウムを摂取した動物における骨の成長に関する報告・記載はきわめて乏しい。久保田¹⁷⁾ はラッテ・家兎・マウス・犬などでの中毒動物の骨および骨髄の変化を観察して、大腿骨で骨端柱状軟骨細胞の排列が乱れ、脂肪含有量が減少し、柱状の新生骨梁はほとんどみられず、化骨端では軟骨の石灰化層が一線をなして直ちに骨髓腔と接しており、骨髓腔では鬱血と浮腫がみられ、造骨および破骨細胞の活性化がないと述べている。

Dudley²⁶⁾ は亜セレン酸を投与した豚・仔牛・羊について骨・蹄のセレンウム含量を定量しているが、急性中毒例では皆無、慢性中毒例では 20ppm にも達したと述べている。

近藤^{18,19)} は亜急性セレンウム中毒家兎の骨髓に、肉眼的変化は認めないが、顕微鏡的に有核・無核の赤血球過形成を認めており、また Smith⁹⁾ はラッテの慢性中毒例でこれとまったく相反する結果を報告している。

Wheatcroft ら⁵⁰⁾ は 1 日量 1 mg/kg のセレンウムを腹腔内に注射したラッテの齶歯の増加傾向が認められるといい、Hodjimarkas¹⁴⁾ らはオレゴン州における学童の齶歯発生と尿中に排泄されるセレンウム量との相関関係について論じている。

如上の業績によつても、骨の成長に対してセレンウムがなにがしかの影響を与えるであろうことは当然予測されるところであり、その成長度を各種のセレンウム負荷方法別に計測して比較したのであるが、観察 9 週間において幼若・成熟いずれのマウスにも、セレンウムを投与した場合には対照に比して劣弱化することが判明した。そして、亜セレン酸を与えた場合、金属セレン熔融蒸気吸入の場合および金属セレン添加軟膏を皮膚に塗擦した場合にはその影響が強く、金属セレンの経口投与では比較的軽度であることも併せて判明した。

本章における実験でのセレンウム投与量は前章に記載した実験結果を基礎として決定し、生存日数・体重推移に及ぼす影響が対照無処置群に比して有意差を認めぬほどの少量ずつを用いたにも拘らず、また負荷方法別に拘りなくすべて有意の差（危険率 5%）をもつて対照群よりも胫骨長が劣悪となつたことは注目されねばならない事実であつて、セレンウム投与が、たとえ 1 日量がきわめて僅微で、外見上の影響は認められないほどであつて

も、骨の成長に対しては障害を及ぼすものであることが判明した。

IV. 体力に及ぼす影響について

一般的に、発育が良好で体格体位の優秀なもののほどその体力もまた優秀であり、発育の劣悪なものは体力もまた劣ることが多い。

セレンウムを投与したマウスにおいてその発育が障害されることはこれまでの実験経過において記述したごとくであるが、慢性的中毒経過をとつてなお生存したマウスは一般論的には当然その体力も劣悪化するであろうとは推測に難くない。しかしながら、セレンウム中毒に関する多くの研究業績・報告の中にも体力への影響、体力との関連において毒性を論じたものはまったくみられず、動物を用いての実験的中毒の研究においては客観的な体力判定法そのものに多大の困難性が伴つてい

る。ここにおいて著者は、もつとも簡易にしてかつ客観的に判定しうる全身機能総合的体力の判定方法を案出して、慢性的セレンウム中毒マウスにこれを試み、対照無処置マウスと比較してセレンウム投与の体力に及ぼす影響を論ずる。

IV: 1 供試材料および検定の方法

DD 系幼若マウスを用いてまず次の各種の方法によつてセレンウムを負荷したのち、それぞれの群でセレンウム負荷の最後まで生存したマウスについて体力検定をおこなつた。

- ① 金属セレン熔融蒸気吸入，気中濃度は 0.02mg/l，10 分間ずつ 53 日連続，14 匹
 - ② 金属セレン熔融蒸気吸入，気中濃度は 0.05mg/l，10 分間ずつ 53 日連続，10 匹
 - ③ 金属セレン添加軟膏（10%）皮膚塗擦，0.2 g ずつ 61 日連続，14 匹
 - ④ 亜セレン酸経口投与，セレン量 50 γ /日，61 日連続 11 匹
 - ⑤ 亜セレン酸液腹腔内注射，セレン量 2.5 γ /日，56 日連続，10 匹
 - ⑥ 金属セレン経口投与，50 γ /日，61 日連続，10 匹
- 各群の匹数は継続負荷の最後まで外見上はなんら異常なく生存したマウスの数である。

対照群は幼若から成熟までの種々の段階の体重のものを適宜無作為に抽出した 50 匹を使用した。

体力検定方法は、大型バケツに 20℃の水を 7 分目ほど入れ、この中にマウスを数匹ずつ投入すると、もがきながら遊泳する。1 匹のみを投入するときおり水面に浮

上したままで鼻尖を出して静止することがあるが、数匹を同時に入れると互いに牽制しあつて静止することなく、漸次体力が衰えて溺死するまで動きまわる。したがつて水中に投入直後より溺死するに至るまでの所要時間を秒時計によつて正確に計時する。遊泳は心・肺および筋肉の機能を最大限に働かせることを必要とするものであるから、溺死するまでの時間（遊泳時間と仮称する）を計測することによつて全身機能総合的体力を判定する指針とすることができる。

IV: 2 体力検定の結果

水中に投ぜられたマウスははじめ首の全部と背の約 $\frac{1}{2}$ を水面上に出して、主として後肢で前肢および尾も動かして右に左にと勢よく泳ぎ廻り、ときにはとび出さんとすることもあるが、次第に背は水面下に没し、頭部・顔面も沈んでくると鼻尖だけを水面上に出して泳ぐようになる。やがて水中にまづたく没したり、鼻尖をつき出して呼吸しつたお遊泳を続けるが、かくしてあるものは多量の水を吸引・嚥下して水底に沈み、あるものは水中に遊弋した状態のままで遂に溺死するに至る。

第10図に示すごとく、対照群においては1~2の例外を除いておおむね体重の大きいもの、すなわち発育量の

第10図 体重と遊泳時間との関係 I

対照群 (50例) (水温 20°C)

大なるものほど溺死に至るまでの遊泳時間が長い傾向がみられる。すなわち体重10g前後のものでも最短77分30秒、最長154分10秒であり、体重32gのもの（雌）は210分30秒であつた。セレンウムを負荷した供試マウス（後述）の体重は16~28gであるから、対照群でこの体重に相当するものでは、18gで37分05秒という1例を除くと他は80分ないし180分である。

第11図は金属セレン熔融蒸気を吸入せしめた群の遊泳時間を示すが、セレン濃度が0.02mg/lのものでは最短が77分50秒で体重は17.5g、最長が138分35秒で体重は22gであつた。またセレン濃度0.05mg/lのものでは体重は前者よりすべて大で23~35gのものばかりであつたが、最短32分50秒、最長77分0秒であつた。

先の対照群と比較するとき、体重の同等のものの遊泳時間をみると、セレン濃度0.02mg/lの群では大差なくほぼ同じであるが、0.05mg/lの群では著明に劣っており、高濃度セレン蒸気の雰囲気中に曝露されたマウスは著明に体力低下をきたすことが判明した。塵肺症あるいは珪肺症において肺の呼吸面積が縮小し、心肺機能の低下、肺活量減少が起ることは既に衆知の事実であるから、金属セレン蒸気の吸入によつてセレンの微粉粒が肺胞内に沈着したと仮定すれば、塵肺症・珪肺症と同様に呼吸機能が減弱してかくのごとき結果となつて現われたと解釈することができるし、そのみならずとも気道粘

第11図 体重と遊泳時間との関係 II

Se 蒸気吸入群 (53日間連続吸入, 24例)

(水温 20°C)

膜または肺胞壁に沈着し、これから吸収されたセレン微粒がながしかの形で生体諸機能に有害に働いて、全般的に体力減退を招いたのであろうとも解することができる。

第12図は金属セレン添加軟膏を皮膚に塗擦した群の遊泳時間を示すが、体重は20~28 gで最短83分19秒、最長182分25秒である。これを対照群における同等体重のものと相互比較をおこなうと劣るものもあるが概して差はない。したがってこの負荷方法での条件のもとではセレンウム投与がマウスの総合的体力にほとんど影響を及ぼしていないといえることができる。

第 12 図 体重と遊泳時間との関係 III
Se 添加軟膏塗擦群 (61 日間連続塗擦, 14 例)
(水温 20°C)

亜セレン酸液注射群は第13図に示すが、体重15.5~23 gであつて、遊泳時間は最短が15分20秒(15.5 gのもの)であり、最長が46分55秒(19.5 gのもの)であつた。これを対照群の同等体重のものと比較すると著明に劣つており、この群の最長時間が対照群の最短時間よりも短いほどである。したがって亜セレン酸液腹腔内注射の場合は体力的損耗が甚だしく、この点からしてもその毒性が非常に強いことがうかがわれる。

亜セレン酸経口投与群は第13図の中段に示すが、体重11.5~28 gで、遊泳時間は最短が16分45秒(28 gのもの)であり、最長が43分52秒(14.5 gのもの)であつ

た。対照群の同等体重のものと比較すると、亜セレン酸注射群と同様に甚だ劣つており、毒性の強いことがうかがわれる。また、この群での特異性はおおむね体重の大きなものほど遊泳時間が短い傾向があることで、体重・遊泳時間の相関が対照群を含めて他のすべての群とはまったく逆方向に向っているのは奇異な現象であり、この点の解明はさらに今後の検討にまたねばならない。

第 13 図 体重と遊泳時間との関係 IV
(水温 20°C)

金属セレン経口投与群は第13図の下段に示すが、体重19~29 gで、遊泳時間は最短23分30秒(25 gのもの)であり、最長は84分25秒(29 gのもの)であつた。これを対照群の同等体重のものと比較すると前同様にきわめて劣つており、29 gで84分の最高のものでさえも対照群での19 gで85分の最低のものに劣つているという状態である。そして、亜セレン酸の注射および経口投与の場合と直接比較は困難であるけれども、類推的にほぼ同様であると思われ、消化器粘膜を通じての金属セレンの吸収の可能性とその有害作用とを確認することができる。

IV: 3 本章の考案ならびに小括

セレンウム中毒の故に体重が減少し、あるいはその増加が抑制され、骨の成長もまた阻害されることは既に明らかにしたところであるが、これらに伴なつて体力もま

た劣弱化するであろうことは容易に推察されることであり、著者は全身機能の総合に基づく体力を簡易に判定・表示する一方法として、マウスを水中に遊泳せしめて溺死するに至るまでの所要時間（遊泳時間と仮称する）を計測することを案出した。

遊泳時間は一般的には体重の大なるマウスほど長い傾向が強く、体重との相関性が認められるが、なんらかの形でセレンウムを負荷した慢性的な中毒マウスでは、いずれも短縮し、あるいは体重との相関が乱れてくる。

金属セレン熔融蒸気吸入の気中濃度 0.02mg/l の群では対照群とほぼ変らぬ結果を示したけれども、 0.05mg/l の群では 0.02mg/l 群よりも体重がはるかに大であるにも拘らず遊泳時間は著明に短縮しており、先述（Ⅱ章 5 節で体重増加が著明に劣ったこと）したごとく、セレン蒸気の気中濃度が大きであるほど体力にも強く影響することが判明した。これは塵肺症・珪肺症などにおいて心肺機能が低下し、体力が衰える事実と鑑みても首肯しうることである。

金属セレン添加軟膏皮膚塗擦群では対照群にほぼ変らぬ結果を示したが、体重推移（Ⅱ章 4 節）、胫骨成長度（Ⅲ章 2 節）に関しても影響が比較的軽度であったことから、なお体力も保持されておつたと考えられる。

金属セレン経口投与群では胫骨成長の障害は比較的軽度であったにも拘らず、遊泳時間はきわめて短縮して体力障害が強く起つたことを示している。体重増加・骨の成長・遊泳時間という 3 つの客観的条件の間での関連性については今後さらに詳細な検討を加えるべきであろうが、金属セレン経口投与群では一般に下痢を主徴とする胃腸障害が起つており、投与したセレンウムが消化器から吸収されたのちに肝に影響を及ぼしたとすれば、体力の損耗もある程度説明しうるものと思われるので、金属セレンの消化器粘膜からの吸収の可能性は疑う余地のない事実であろうと考えられる。

亜セレン酸は従来セレンウム化合物のうちでもっとも毒性が強いとして知られており、したがって、これの腹腔内注射群および経口投与群において強い影響・障害を受けることは当然であつて、体重推移・胫骨成長ともに他の群よりもさらに不良であることから、全身的に甚大な障害を受けて体力もまた劣悪化することは自明であり、上記の検定結果がきわめて不良であることが首肯できる。

以上の結果から、マウスの体力に及ぼすセレンウムの負荷方法別による影響は、金属セレン軟膏塗擦はきわめて僅微で無きに等しく、金属セレン熔融蒸気吸入では気

中濃度の低いときは軽度であるが濃度が高いときには強く現われ、金属セレン経口投与および亜セレン酸の腹腔内注射と経口投与とは甚だ強い影響を及ぼすことが判明した。

セレンウム中毒動物の体力に関する検討・研究はこれまでに全然おこなわれておらず、著者は上述のごとき検定によつて興味ある結果を得ることができた。

V. 本編の要約ならびに結語

著者は近年の学校給食の現況と学童の発育向上の事実、国内主要食糧の需給状況、さらにはセレン整流器製造工場における作業環境と従業員の集団検診結果とに基づき、実験的にマウスに各種の方法によつてセレンウムを投与し、マウスの生存日数・体重推移・胫骨長推移および全身機能総合的体力に及ぼす影響について比較観察し、セレンウムの毒性について論述した。その結果を要約すれば次のごとくである。

① 亜セレン酸はもつとも毒性が強く、腹腔内注射ではセレン量 $15\gamma/\text{日}$ で 5 週間、経口投与ではセレン量 $100\gamma/\text{日}$ で 3 週間、それぞれ継続負荷をおこなうと体重増加は著しく阻害され、 $2.5\gamma/\text{日}$ の注射、 $50\gamma/\text{日}$ の経口投与で 9 週間では胫骨の成長および総合的体力に著しい障害・損耗を招来する。

② 金属セレン熔融蒸気を吸入せしめるときは、セレンの気中濃度が 0.05mg/l の場合には 0.02mg/l の場合よりも、吸入時間が 20 分/日の場合は 10 分/日の場合よりもそれぞれおおむね 3 週間で体重増加・胫骨長・体力のすべてにより強く影響を受け障害をきたす。

③ 金属セレン経口投与では全例に下痢などの消化器障害がみられ、セレン量 $100\gamma/\text{日}$ の投与で 11 日目には既に体重増加が劣り、 $50\gamma/\text{日}$ で 9 週間後には体重・体力ともに強く影響を受けて障害されたが、胫骨の成長度では比較的障害が軽く健常値との差が小さい。

④ 金属セレン添加親水軟膏の皮膚塗擦では全例に皮膚刺激症状を認め、体重増加も 6 週間の観察ですべて不良であり、セレン濃度の 2.5~10% の間の濃度差による反応・影響の差は認められない。体重増加に及ぼす影響は他の負荷方法に比して軽度であり、胫骨長推移および体力に及ぼす影響もまたきわめて僅微であつた。

⑤ 同一の負荷方法および量では幼若なものが成熟のものより早く死亡する傾向があるが、体重増加・胫骨成長は少ないながら認められた。

⑥ 雌雄別ではおおむね雌がより強く影響を受けるのが認められた。

⑦ 中毒親から生れた二世はセレンウムに対して若干の抵抗性を示すように思われた。

以上よりセレンウムは幼若動物(マウス)の發育および体力に対して有害に作用するものであることを確認した。

したがってセレンウムを取扱う職種では特に未成年女子の従業を可及的避けしめるようにするとともに、セレンウムが直接に皮膚および氣道その他の粘膜に接触せぬように従業上の指導をおこない、またセレンウムがある程度以上の氣中濃度を有する際には工場内施設の改善をおこなうことが必要であると考えられ、さらには、国内の食糧需給の現況に鑑みて各種の食糧に含まれるセレンウムを充分詳細に検討・研究し、これによつて誘起されるセレンウム障害を未然に防止する努力が払われねばならぬと考える。

本編の要旨は第13回横浜医学会・第30回日本産業医学会・第28回日本衛生学会において発表報告した。

擧筆するに当り、終始御懇篤なる御校閲ならびに御指導を賜わつた萩原教授・都築講師に、また推計学的検討について御教示を賜わつた本学公衆衛生学教室杉田助手に深甚の謝意を表します。

文 献

- 1) 千谷：無機化学(下)，931.
- 2) Robinson：J. Assoc. Official Agric. Chem., 16：423, 1933.
- 3) Byers：U. S. D. A. Tech. Bull., 482, 1935.
- 4) Draize, J. H. et al.：J. Amer. Vet. Med. Assoc., 39：753, 1935.
- 5) Beath, O. H. et al.：Bull. No. 200, Univ. of Wyoming, 1934.
- 6) Beath, O. H. et al.：J. Amer. Pharm. Assoc., 23：94, 1934.
- 7) Franke, K. W. et Moxon, A. I.：J. Pharm. Exper. Therap., 61：89, 1937.
- 8) Beath, O. H. et al.：J. Amer. Pharm. Assoc., 26：394, 1937.
- 9) Smith, M. I.：J. Pharm. Exper. Therap., 60：449, 1937.
- 10) Smith, M. I.：Publ. Hlth. Rep., 51：1496, 1936.
- 11) Smith, M. I.：Publ. Hlth. Rep., 52：1375, 1937.
- 12) Smith, M. I.：J. A. M. A., 116：562, 1941.
- 13) McConnell：J. Biol. Chem., 141：427, 1941.
- 14) Hodjimarkos et al.：J. Pediat., 40：451, 1952.
- 15) 久保田：最近の職業病, 83, 1953.
- 16) 久保田：日本臨床, 2(11) 1944.
- 17) 久保田：日本病理学誌, 37(1~6) 1948.
- 18) 近藤：Jap. J. Med. Sci. IV Pharm., 7：132, 1933.
- 19) 近藤：Jap. J. Med. Sci. IV Pharm., 9：29, 1935.
- 20) 中村：労働科学, 28：886, 1952.
- 21) 三浦：労働科学, 32：308, 1956.
- 22) 三浦：日本衛生学誌, 13：(1) 1958.
- 23) 鈴木・他：日本衛生学誌, 13：(1) 1958.
- 24) 喜田村：日本衛生学誌, 13：(1) 1958.
- 25) Buchan, R. F.：Occup. Med., 3：439, 1947.
- 26) Dudley, H. C.：Amer. J. Hyg., 23：169, 1936.
- 27) Motley, H. I. et al.：J. A. M. A., 109：1718, 1937.
- 28) 都築・他：未刊資料.
- 29) Franke, K. W. et al.：J. Pharm. Exper. Therap., 58：454, 1936.
- 30) Jones, C. O.：Biochem. J., 4：405, 1909.
- 31) Walker, M. L. et al.：Texas Rep. Biol. Med., 11：547, 1953.
- 32) Snell, F. D.：Colorimetric Methods of Analysis, p. 604, 1936.
- 33) Dudley, H. C.：Indust. & Eng. Chem., 7：4, 1935.
- 34) Rosenfeld et al.：Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 87：295, 1954.
- 35) 永井：未刊資料.
- 36) Franke, K. W.：J. Nutrit., 5：205, 1936.
- 37) Munsell et al.：U. S. Dept. Agric. Tech. Bull., 534, 25, 1936.
- 38) Smith, M. I.：Publ. Hlth. Rep., 53：1199, 1938.
- 39) Munsell et al.：Science, 83：32, 1936.
- 40) Landauer, W.：J. Exper. Zool., 83：431, 1940.
- 41) Wright, C. I.：Publ. Hlth. Rep., 53：1828, 1938.
- 42) MxHeinrich, J. R.：J. Pharm. Exper. Therap., 114：28, 1955.
- 43) Achard et al.：Arch. Med. Exper., 24：774, 1912.
- 44) Rosenfeld et al.：J. Biol. Chem., 172：333, 1936.
- 45) Sollmann：Manual of Pharmacology, 4th Edition, 929, 1932.
- 46) Muehlberger et al.：J. Pharm. Exper. Therap., 33：270, 1928.
- 47) Lewis et al.：J. Pharm. Exper. Therap., 68：292, 1940.
- 48) Gortner, R. A.：J. Nutrit., 19：165, 1940.
- 49) Westfall, B. B. et al.：J. Pharm. Exper. Therap., 64：55, 1938.
- 50) Wheatcroft, M. G.：J. Dent. Research, 30：529, 1951.

(受付：1958年10月1日，特別掲載)