セレンウム中毒に関する研究

第2編 実験動物(マウス)の臓器および組織についての若干の検索

Studies on Selenium Poisoning

— Some Research for Organs and Tissues of Mice —

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

著者は先にセレンウムがマウスの發育ならびに体力に及ぼす影響について観察をおこない、その毒性を論じて有害に作用することを述べたが、セレンウムがこれらのマウスの臓器・組織に及ぼす影響について若干の検索を試みんとした。

既に亜セレン酸の毒作用機序については Jones¹⁾ の詳細な研究があり、投与された亜セレン酸は主として脾および肝においてブドウ糖によつてセレンに還元されるが、このとき体内のグリコーゲン、ついで脂肪が動員され、かくて細胞内の亜セレン酸の存在は細胞内ブドウ糖を消耗せしめ、また細胞の酵素に対してすべての代謝機能を中絶せしめて、ついにはその細胞を破壊するに至るという。

Smith²⁾ はセレン酸ソーダとして一定量のセレンウム食餌を毎日与えて1ヵ月以上経過すると摂取量の50~80%は尿中に排泄され、それよりはるかに少ない量が糞便中に排泄される。しかし、自然にセレンウムを含有する大麦・小麦などを毎日与えた動物では、その摂取と排泄には前と同様な関係を示すが、この場合小部分が吸収されずに直ちに糞便中に排泄され、尿への排泄は比較的少なく、大部分が組織内に残留する。そして肝・腎・脾・膵・筋・心などには大量が、皮膚・脳には少量が沈着し、自然産生セレンウム含有飼料による慢性的中毒の動物では毛にも相当量の沈着が認められるといっている³⁾。

Miller⁴⁾ は少量ずつのセレン酸ソーダで慢性的中毒を起さしめた馬では血液・肝・腎・毛・蹄に大量のセレンウム沈着を認めている。McConnell⁵⁾、Westfall⁶⁾ によ

れば、セレンウムは乳腺・胎盤・糞便・胆汁・肺・汗などにより体内から排除されるが、主として腎より尿中に排泄されるといっており、Max Heinrich⁷⁾ は放射性 Se^{75} を用いての実験で各種臓器内のセレンウム量を検索しているが、48時間後に83.5%が排泄され、そのうちの65.5%は尿中に、10.5%は糞便に、7.5%は呼気中に排泄されるといい、肝は他のどの組織よりも大量のセレンウムを含有し、また亜セレン酸ソーダを投与すると揮発性化合物に変化して肝・腎・肺・脾・心・消化器・血液・糞便および尿中に出現することを証明している。

Jones¹⁾ は、少量の亜セレン酸を注射したのち直ちに殺した動物では、セレンウムは脾にもつと多く認められ、門脈および肝にも認められるが肝の血管・肺・腎・腸にはまったく存在せず、セレンへの還元はまず脾でおこなわれ、還元されたセレンは大部分が血流によつて肝に運ばれ、肝も脾を脱した若干の亜セレン酸を還元する。しかしその亜セレン酸の量が多くなければセレンウムは肝を通過しないと述べている。

Dudley⁸⁾ は豚・仔牛・羊を用いて急性中毒例(6時間ないし3日で死亡せしめるセレン酸ソーダまたはセレン含有食餌を与えた例)では血流・胆汁・尿に多量のセレンウムを認め、臓器では肝・腎・脾に多く、心・肺・脳・筋には少なく、骨・蹄には存在しなかつたといひ、慢性的中毒例(通常1ヵ月以上生存したもの)での組織内セレンウム量は一般的には急性例に似ているが、脾・骨・蹄は例外で脾には痕跡程度しか認められず、逆に骨・蹄ではかなりの量が検出されたといっている。

上述のごとく、体内に摂取されたセレンウムは主として血流によつて運ばれ、肝・腎・脾において変化し排泄

される故に、これらの臓器にもつとも多く沈着し、病理学的にもこれら臓器がもつとも著しい障害を受けるであろうと考えられる。

Jones¹⁾ は肉眼的な死後変化は軽微で、肝は通常軟く、脆く、すべての臓器にニンニク様臭気があり、右心の拡張、凝血の充満を認め、内臓血管はすべて著しく拡張して充血を示し、顕微鏡的所見のもつとも明らかな特徴はほとんどすべての臓器にみられる金褐色無定形の沈着物であつて、これは血管周囲や細胞間に多く、若干は細胞内にも発見されるといつている。

上記のところでは経口的または注射によるセレンウム投与で各臓器内のセレンウム検出および病理学的検索がおこなわれているが、著者は、前編に述べた種々の負荷方法別に、主要臓器たる肝・腎・脾について検索をおこない、さらに呼吸から排泄がおこなわれること、皮膚・毛・蹄に多量に含まれることなどの文献の記述に鑑みて、皮膚への塗擦ならびに熔融蒸気吸入による影響を観察することをも併せて、肺および皮膚についても検索をおこない、それぞれのセレンウム含有状態と病理学的所見について比較検討をおこなうこととした。

なお実験の経過中において発生した腫瘍についても同様の検索をおこない、セレンウム投与との関連性について検討した。

II. 各種の方法により負荷をおこなつたマウスの臓器・組織のセレンウム含有量

大森の変法¹⁰⁾によつて、各種の負荷により死亡または屠殺したマウスの肝・腎・脾・肺および皮膚内のセレ

ウム含有量を定量した。その負荷方法別の分析結果は第1表に示すごとくである。

亜セレン酸液でセレン5 γ /日を14～39日間腹腔内に注射した群では、肝0.0915、肺0.1771 γ /gの微量を検出したのみで、腎・脾・皮膚からは検出されなかつた。

亜セレン酸を混合した固型飼料でセレンの50 γ /日を14～37日間投与した群では、肝0.0770、腎0.5860、脾11.2850、肺1.0500 γ /gであつた。

金属セレンを混合した固型飼料でセレンの300 γ /日を3～12日間、100 γ /日を15～35日間、50 γ /日を61日間それぞれ投与した群（金属セレン経口投与群）では、肝は0.0034・0.3174・0.0031 γ /g、腎は3.6125・4.2818・4.1597 γ /g、脾は2.0000・5.0700・3.3000 γ /g、肺は0.5712・7.6142・2.6562 γ /g、皮膚は0.3077・1.5705・0.7109 γ /gであつた。

金属セレン熔融蒸気の気中濃度0.02mg/lで10分間ずつ4～15日間、25～30日間、53～54日間それぞれ吸入せしめたいわゆる吸入群では、肝は0.3114・0.8066・0.9310 γ /g、腎は2.8928・0.7587・0.4481 γ /g、脾は19.7000・3.7500・3.1154 γ /g、肺は2.2142・1.5851・0.6065 γ /g、皮膚は0.7160・0.7075・1.1786 γ /gであつた。

前編において述べたごとく中毒した親より生れた二世に金属セレン熔融蒸気を0.02mg/lの濃度で20分間ずつ5～40日間吸入せしめた群では腎1.5424、脾4.8175、肺2.5150、皮膚1.3560 γ /gであつた。

10%に金属セレンを添加した軟膏を皮膚に約0.2 g/日塗擦し、32～46日間、64～74日間、91日間（塗擦終了後3週間放置）それぞれ連続投与した群では肝は0.1416・

第1表 マウス臓器組織のセレンウム含有量（単位 γ /g）

負 荷 区 分	1 日 量	負荷回数	マウス数	肝	腎	脾	肺	皮 膚	
亜セレン酸腹腔内注射	5γ	14～39	11	0.0915	0	0	0.1771	0	
亜セレン酸経口投与	50γ	14～37	18	0.0770	0.5860	11.2850	1.0500	—	
金 属 セ レ ン 経 口 投 与	{	300γ	3～12	15	0.0034	3.6125	2.0000	0.5712	0.3077
		100γ	15～35	12	0.3174	4.2818	5.0700	7.6142	1.5705
		50γ	61	11	0.0031	4.1597	3.3000	2.6562	0.7109
セ レ ン 熔 融 蒸 気 吸 入	{	0.02	4～15	11	0.3114	2.8928	19.7000	2.2142	0.7160
		mg/l	25～30	20	0.8066	0.7587	3.7500	1.5851	0.7075
		10分	53～54	22	0.9310	0.4481	3.1154	0.6065	1.1786
同 上 二 世 群	同20分	5～40	14	—	1.5424	4.8175	2.5150	1.3560	
10 % セ レ ン 軟 膏 塗 擦	{		32～46	10	0.1416	0.3037	2.2000	3.1750	1.7250
		0.2 g	64～74	9	1.0403	0.0143	10.0000	3.7250	2.2786
			91 停止後21日目	13	0.0716	0	0	0.1981	1.5250
対 照	0	—	10	0	0	0	0	0	

1.0403・0.0416 γ /g, 腎は0.3037・0.0143・0 γ /g, 脾は2.2000・10.0000・0 γ /g, 肺は3.1750・3.7250・0.1981 γ /g, 皮膚は1.7250・2.2786・1.5250 γ /g であつた。

なお普通飼料で飼育した対照群ではいずれの組織からもセレンウムは検出されなかつた。

以上の結果から、亜セレン酸液腹腔内注射群は前編に述べたごとく発育および体力にもつとも著明な影響を受けたにも拘らず、臓器・組織内のセレンウム量は甚だ少なく、特に腎・脾・皮膚などの組織から検出されなかつたことは意外であつた。ほとんど同日数を負荷した亜セレン酸経口投与群では肝において若干少なく、肺では約6倍量を検出し、腎はやや少ないが脾では甚だ大量であつた。これは結局負荷総量のいかんによるものごとく思われるが、特に注射群の脾から検出されなかつたことについての説明は困難である。

金属セレン経口投与群では、1日投与量および負荷回数が異なるが、総負荷量から割り出した1匹当たり平均負荷量は3,000 γ 前後であり、100 γ /日を15~35日間投与した群が他に比して肝・脾・皮膚、殊に肺において著しく多量のセレンウムを含有していたことは、投与量とそれの体内での吸収および排泄機序との間になんらかの平衡の関係を思ひしめるようである。

金属セレン熔融蒸気吸入群では、同一気中濃度で負荷日数のもつとも短い群において肝および皮膚のセレンウム含量が他の2群に比して少ないが、腎では逆におよそ4~6倍、脾では6倍強という最高値を示し、負荷日数のもつとも長い群において肝と皮膚は他より若干多いが、腎・脾・肺では著明に少量であつた。負荷総量の立場からいえば負荷日数の長いほど組織内含量が多くなるものと考えられるが、事實は必ずしもそのようではなく、むしろ逆のようであつて、したがつて負荷開始後短期間に死亡した場合(すなわち負荷日数のもつとも短い群)では、体内での排泄機能が充分に作働しないままに死に至つたのではないかと思われる。

二世群では吸入時間が20分間(2倍)であつたためか、一般的に多量のセレンウムを検出している。

金属セレン添加軟膏塗擦群では負荷日数によつて3群に分けたが、64~74日のものが32~46日のものに比して腎ではやや少ないが、他の組織ではいずれも多量で殊に脾では約5倍の値を示した。したがつて負荷期間の長さ、すなわち負荷総量に応じて組織内セレンウム含量が多いという結果が示され、この群ではセレンウムの吸収と排泄とが全例ほぼ同様におこなわれていたのであらうと思われる。しかるに、91日間塗擦負荷をおこなつたの

ち3週間放置したものでは皮膚には相当多量を検出されたが肝・肺では微量で、腎・脾にはまったく検出しなかつたのは注目すべきことであり、セレンウムによつて種々な障害を受けながらもなお排除機能がよく作働していたのであらうと思われる。

以上を要約すると

① 臓器・組織に沈着するセレンウム量は、それが体内に摂取されたのちの種々な因子の影響を受けるから、負荷総量のみによつて左右されるものではないと思われる。

② 肝は急性的中毒・慢性的中毒のいずれの経過を辿つても予期したほど多量のセレンウムを含有しない。

③ 脾はおおむねもつとも多量のセレンウムを含有し、中毒経過のいかんによつて異なるものではないと思われる。

④ 肝と脾のセレンウム含有量にはおおむね負の相関がみられる。

⑤ 肝と皮膚のセレンウム含有量にはおおむね正の相関が認められる。

⑥ 腎および肺は常に相当多量を含有している。

⑦ 皮膚は塗擦群においてももつとも多量に検出され塗擦停止後3週間を経過(放置)してもなお相当量を検出された。

⑧ 腎および脾は多量のセレンウムを含有しうる臓器であるが、負荷量が少ないかあるいは長期間負荷してもそののち長く放置すると検出されない。

⑨ 肺のセレンウム含有量は熔融蒸気吸入群に特に多いということはない。吸入摂取されたセレンウムは気道粘膜または肺胞壁から相当量吸収されて全身に分散分布するのであらうと思われる。

⑩ 二世群の対セレンウム抵抗性については前編にも述べたが、検索組織に相当量のセレンウムを認めており、その影響は大きかつたはずであるが、それによく耐えたことから対セレンウム抵抗性が証明され と思われる。

III. 各種臓器・組織の病理学的検索

前章においてセレンウムの体内分布測定をおこなつたマウスについて、各種負荷方法別にそれぞれの肝・腎・脾・肺・皮膚の病理学的検索をおこなつた。

III: 1 亜セレン酸液腹腔内注射群

1日量5 γ ずつを14回投与したものをA群、同量を39回投与したものをB群として比較検討した。

[肝臓]

肝細胞は一般に軽度ないし中等度の変性像を示し、A群では肝細胞は腫大し Sinusoid の狭少をきたす一方、門脈の著明な拡張がみられる。B群では逆に肝細胞は萎縮性に傾き、一部に壊死果を認めた例もある。

セレンウムはその沈着の場所および量が肝の部位によつて一定せず、ある部位ではもつぱら肝細胞核内に著しい密度で認められるが、またある部位では主として Kupffer 氏星細胞、あるいは肝細胞の原形質内に認められる。この原形質内に沈着したセレンウムは一般に肝小葉の周辺部において、または変性の強い部分、壊死に陥つた部分に密度が高い傾向を示すが、一般にセレンウム沈着の量の割合には肝細胞の変性度が著しくない。ある例では上述の部位よりも、拡張した門脈血管壁あるいは Glisson 氏鞘の結合組織内における沈着がより著明であった。

〔腎臓〕

細尿管上皮は部位により多少の差があるが一般に軽度ないし中等度の変性像を示す。セレンウム沈着は肝に同様に、細尿管上皮の細胞質内・核内・血管壁・間質など至るところに少量認められるが、ある場合には細尿管上皮、殊に主部に、またある場合には間質における沈着がより著明である。壊死果は認められず、またA群・B群の差異はセレンウム沈着がB群にやや多いと思われること以外には認めがたい。

〔脾臓〕

細網細胞はいずれも活潑なセレンウム貪食能を示す。B群では一般に軽度の脾腫あり、組織学的に脾髄増生を認め、やや著明な巨細胞出現を伴なっている。A群では脾洞が著明に拡張し、液体性浸出が著明で、赤色髄における細胞の排列がまばらである。また巨細胞も少なく壊死は認めない。

〔肺臓〕

やや著明なセレンウム沈着が主として肺胞中隔にみられ、そのほか肺胞内における貪食細胞内・血管壁・気管支上皮細胞内など至るところに少量ながら認められる。ある例では著明な鬱血・水腫などを伴うものがあり、膿瘍を形成したものはみられない。A群・B群の差異はほとんど認めがたい。

〔皮膚〕

表皮および皮膚付属器はほとんど変化がないかあるいは軽度の萎縮を示す。真皮の結合組織はいずれの例においても浮腫状に粗造化し、軽度ではあるが遊走細胞の浸潤を伴なっている。また一部では(B)わずかではあるが浮腫状となつた真皮に線維芽細胞の増殖をみるものも

ある。セレンウムの沈着は少量であるが、表皮の重層扁平上皮細胞・毛包・皮脂腺・毛髪、真皮の結合組織細胞および組織球性細胞・毛細血管壁など至るところに認められ、特に上皮性細胞内においては好んで核内に沈着する傾向を示す。

III: 2 亜セレン酸経口投与群

1 日量50γずつを14日間投与したものをA群とし、同量37日間投与したものをB群として比較検討した。

〔肝臓〕

肝細胞はいずれの例においてもやや著明な変性像を示すが、変性の程度は一様でなく、むしろ個々の細胞によつて差がある。すなわちある例ではいわゆる漿液性肝炎に近い像を示し、細胞質は微細胞沫状を呈しており、そのうえ小葉周辺部の主として Glisson 氏鞘に接する部位においては、肝細胞が数個の集族において液化壊死・崩壊に陥っているのが散在的にみられる。またある例では核の大きさも不同で、ヘマトキシリン・エオジン染色でみると細胞質は個々の細胞によつてその染色性を異にし、エオジンで薄く染まる微細顆粒状あるいは微細胞沫状を呈するものから、エオジンに濃く染まつて原形質の均一化を示すものまで、種々の程度の変性像を示している。

セレンウム沈着量は少ないが沈着状態は前項亜セレン酸注射液群と変るところはない。

〔腎臓〕

A群・B群ともにまったく同様の所見で、細尿管上皮、特に主部は高度の変性像を示し、類壊死に近い部分もかなりみられる。セレンウムの沈着状態は前述の注射群と変るところがない。

〔脾臓〕

B群においてはセレンウム沈着も多量で、脾実質の大部分は壊死に陥っている。A群ではセレンウム沈着がB群ほど著明でなく、壊死も認められない。

〔肺臓〕

A群・B群ともに鬱血を伴なつて、著明なセレンウム沈着が主として肺胞中隔に認められる。肺炎像ないし膿瘍形成は認められない。

〔皮膚〕

A群では少量のセレンウム沈着のほかには特別の所見は認めがたい。セレンウム沈着の状態も前述の注射群と同様である。B群では表皮・毛包および皮脂腺の軽度の萎縮、真皮結合組織の浮腫など、注射群と同様の变化を呈し、セレンウム沈着量はA群よりも多い。ある例では皮下の横紋筋内にもセレンウム沈着を認めたものがある。

III: 3 金属セレン経口投与群

金属セレンを固型飼料（オリエンタル）に混合し、1日量 300 γ ずつを12日間投与したものをA群、100 γ ずつ35日間投与したものをB群、50 γ ずつ61日間投与したものをC群として比較検討した。

〔肝臓〕

前項において述べたと同様に、肝細胞の種々の程度の変性像を示すが、全体的にはA群がもつとも軽く、セレンウム沈着量も他の2群に比して少ない。B群のある例では肝細胞が数個集簇して液化壊死果を形成するものがあり、C群では壊死果は認めないが Glisson 氏鞘における円形細胞浸潤がやや多く、Sinusoid 内において Kupffer 氏星細胞の巣状増殖（Knoetchenfoermige Wucherung）が散在性に認められた。セレンウム沈着はA群・B群においては核内のみならず、一部の領域では細胞質内にも著明に認められた。

〔腎臓〕

A群では部位により多少の程度の差はあつても全般的に細尿管上皮の変性像は軽度であり、セレンウム沈着は主として主部の細胞質内に多量に認められる。B群中の1例では変性像強く、全実質はほとんど類壊死に近く、一部には壊死も認められ、間質は浮腫が強く、軽度の細胞浸潤を認めた例もある。C群では一般に変性像が強く、細尿管の特に主部に強くあらわれている。セレンウム沈着は全般的には細尿管上皮およびその核内あるいは間質など至るところに認められるが、それぞれの例において多少の部位的差異がある。

〔脾臓〕

セレンウム沈着はいずれの例においても著明に認められ、細網細胞は活潑な食喰能を示している。A群・B群では一般に亜セレン酸注射のA群において述べたごとく脾洞は拡張し、浮腫状で、液体性浸出が著明である。中には大部分が壊死に陥つた例もある。C群では概して軽度の脾腫があり、軽度ないし中等度の脾髓増生を示す。

〔肺臓〕

A群ではやや著明な鬱血を伴つて肺胞壁に著明なセレンウム沈着を認め、かつ一部に巣状肺炎像を認めたものもある。B群では同様にセレンウム沈着が著明で、高度の鬱血・水腫があり、ある例では瀰慢性壊死を示したのがある。C群ではむしろセレンウム沈着が少なく、肺胞は軽度気腫状でかつ軽度の水腫を伴なっている。

〔皮膚〕

いずれの例においても表皮および皮膚付属器はやや萎縮性に傾いているが、C群ではほとんど問題ではない。

B群ではセレンウム沈着もやや多く、真皮の結合組織は増加して軽度の線維化傾向がみられる。セレンウム沈着の部位・状態はセレン投与方法に関係なく今までに述べたのと同様である。

III: 4 金属セレン熔融蒸気吸入群

セレンの気中濃度 0.02mg/l で10分間ずつ15日間吸入せしめたものをA群、同濃度で10分間ずつ30日間吸入せしめたものをB群、同様に54日間吸入せしめたものをC群とし、さらに長期間吸入せしめて中毒した親から生れた二世のマウスに0.02mg/l の濃度で20分間ずつ40日間吸入せしめたものをD群として、比較検討をおこなった。

〔肝臓〕

A群を除いて一般にセレンウム沈着はきわめて高度で、特に Kupffer 氏星細胞・門脈血管壁・Glisson 氏鞘などに著明に認められる。D群ではその他一部の領域で肝細胞体内に著明な沈着をみることがある。肝細胞の変性像もA群を除いては一般に著しく、いずれも既述のごとく種々の程度の変性像がみられ、多くは類壊死果・壊死果を伴なっているのを認める。さらにD群では Kupffer 氏星細胞の巣状増殖を散在性に認めた。

〔腎臓〕

A・B・C群においてはセレンウムによる障害が一般に高度である。細尿管の変性は皮質、特に主部において著しく、類壊死ないし壊死果も所々にみられる。セレンウム沈着も高度で、細尿管上皮は勿論、糸球体・間質・血管壁など至るところにみられる。またある例では膿瘍を形成しかつ化膿性腎盂炎を伴つたものもある。D群では実質の変性像・セレンウムの沈着量は前3群に比してさほど著しくない。

〔脾臓〕

A群では一般にやや腫大するも、脾洞は拡張し、液体性浸出が著明で細胞の排列はやや粗造である。セレンウム沈着は著明である。B群ではセレンウム沈着も著明であるが壊死もまた一般に著しい。C群ではセレンウム沈着は少なく、壊死もほとんどみられず、むしろ軽度の脾髓増生をみる。D群でも同様にセレンウム沈着がさほど高度ではなく、軽度の脾髓増生があり、一部に小壊死果を認めたものがある。

〔肺臓〕

A・B・C群ではいずれもセレンウム沈着が著しく、肺実質および肺胞内の至るところに認められ、多くは気管支肺炎、重篤な肺膿瘍の形成をみる。D群ではセレンウム沈着も少なく膿瘍形成もみないが、肺胞は気腫状で

気管支拡張を認める。気管支周囲の結合組織はきわめて軽度であるが増加し、気管支および血管周囲の淋巴腔には軽度ながら大単核性細胞の出現をみる。

〔皮膚〕

セレンウム沈着は個々の例によつて多少の差はあるが、組織学的変化は他の実験群と変らず一般に表皮および皮膚付属器の軽度の萎縮、真皮の浮腫状粗造化などがあるが、C群では真皮の結合組織がやや増殖の傾向を示す。

III：5 10%金属セレン添加軟膏皮膚塗擦群

10%（重量比）に金属セレンを添加混和した親水軟膏

の約 0.2 gを臀部皮膚に剃毛することなく直接塗擦し、46 日間連続したものを A 群、74 日間連続したものを B 群、91 日間続けたのち塗擦を停止して 3 週間そのまま放置したものを C 群として、比較検討をおこなつた。

〔肝臓〕

肝細胞は種々の程度の変性像を示すが一般に高度で、大多数の例において壊死ないし膿瘍形成を伴なっている。膿瘍は顕微鏡的に認められる程度の小さい Mikroabszess から、大きな腫瘤状のものまであり、前者が主として Glisson 氏鞘に接する小葉周辺部から始まると考えられる。腫瘤状の大きな膿瘍形成のある例では、それら

第 2 表 マウス臓器組織の病理学的所見

負 荷 区 分	負 荷 量	組 織	セ レ ン 沈 着	退 行 変 性	壊 死 膿 瘍	負 荷 区 分	負 荷 量	組 織	セ レ ン 沈 着	退 行 変 性	壊 死 膿 瘍
亜セレン酸 腹腔内注射	5γ、 39日	肝	+++	++		10% セレン 軟膏塗擦 0.2g	46日	肝	+++	++	++
		腎	++	+				腎	+++	++	
		脾	+++					脾	+++		+++
金属セレン経口投与	300γ 12日	肺	++				74日	肺	++		++
		皮膚	++					皮膚	+		++
		肝	+					肝	++	++	++
金属セレン経口投与	50γ 37日	腎	+++	++		セレン熔融蒸気吸入 0.02 mg/l 10分	91 日停止後 21日	腎	++	++	+
		脾	+++	++				脾	++	++	+
		肺	+++					肺	+		
金属セレン経口投与	100γ 35日	皮膚	++				15日	皮膚	+	+	
		肝	+++	++	+			肝	++		+++
		腎	+++	+++	+++			腎	+++		+++
セレン二世蒸気吸入	50γ 61日	肺	+++	++			30日	肺	+++	+++	+++
		皮膚	++	++				皮膚	+		+++
		肝	++	++				肝	+++	+++	+++
セレン二世蒸気吸入	0.02 mg/l 20分 40日	腎	+++	+++	±	54日		腎	+++	+++	++
		脾	++	++	+			脾	++		++
		肺	+					肺	++		
セレン二世蒸気吸入	0.02 mg/l 20分 40日	皮膚	+					皮膚	+		++
		肝	+++	+++	±			肝	+++	+++	+++
		腎	+++	+++	±			腎	+++	+++	+++

が互いに癒合して肝実質の大部分を占め、膿瘍の周囲には著明な Xanthomzellen の出現があり、さらにこれを取り巻いて多かれ少なかれ結合組織の増殖があり、これを被包している。この結合組織被膜の中にはやや著明な大単核性細胞の浸潤が瀰漫性に、あるいは集簇をなして認められる。セレンウム沈着は一般に高度で、既述のごとく肝の部位によりその量的差異があり、かつ沈着場所が異なるが、著明な壊死ないし膿瘍を形成した肝ではセレンウム沈着が特に高度で、肝細胞内に密にとり入れられているのを見る。

〔腎臓〕

いずれの例でも実質の障害が強く、細尿管、特に主部においては多少の差はあるが著明な変性像を示し、非常にしばしば類壊死ないし壊死巣を認める。このような場所ではセレンウム沈着も特に多量の傾向を示す。ある例では腎盂に化膿性炎症を起し、腎実質内、特に髄質内に膿瘍を形成したものもある。セレンウム沈着も一般に高度で、腎実質内至るところに認められる。

〔脾臓〕

セレンウム沈着は一般に高度であり、壊死を呈した例もかなりある。A・B・Cの3群間にさほど著明な差異は認めないが、一般にA群は壊死が強くセレンウム沈着も高度の傾向を呈している。C群では脾腫があり脾髄増生を認める。

〔肺臓〕

鬱血・水腫を伴うものが多く、セレンウム沈着はおむね主として肺胞中隔に、その他至るところにみられるが、脾と同様にA群・B群において沈着多量の傾向が認められる。なお著明な膿瘍形成をみたものが数例認められた。

〔皮膚〕

表皮の重層扁平上皮および皮膚付属器は軽度ないし中等度の萎縮を示し、所々に表皮剥離あり、他方に過剰角化を示すところもみられる。真皮は一般にやや浮腫状を呈すが、軽度ながら結合組織の増殖をみるものもある。セレンウムの沈着はいずれの例にも認められ、既述のごとく表皮・皮膚付属器・真皮層など至るところにみられる。A・B・C 3群ともに量的には大差がない。

III: 6 本章の小括

上述の病理学的所見の概要を第2表に、一部の代表的な顕微鏡標本所見を写真に示す。

① 肝には種々の程度の変性から壊死に至るまでの変化が各種負荷方法のいかに拘りなく全例に認められ、かつ負荷方法による差も明らかでない。ただし一般的に

1. 肝臓：多発性膿瘍形成、周囲における肝細胞の萎縮、細胞体内の著明なセレンウム沈着（軟膏塗擦例）

2. 肝臓：肝細胞核内におけるセレンウムの沈着、肝細胞の変性および巣状壊死崩壊（金属セレン経口投与例）

3. 肝臓：肝実質の大部分を占める膿瘍形成（軟膏塗擦例）

4. 腎臓：主として細尿管上皮に著明なセレンウム沈着を認め、間質・糸球体にも同様に少量認める（亜セレン酸経口投与例）

5. 腎臓：化膿性腎盂腎炎（熔融蒸気吸入例）

6. 肺臓：気管支肺炎兼肺膿瘍，肺胞壁における著明なセレンウム沈着（熔融蒸気吸入例）

7. 脾臓：細網細胞に貪食されたセレンウムの微粒をみることができる（軟膏塗擦例）

8. 皮膚：表皮の崩壊・剥離，真皮の浮腫，毛髪にもセレンウム沈着をみる（軟膏塗擦例）

9. 皮膚：表皮および皮膚付属器の萎縮，真皮の浮腫（亜セレン酸注射例）

10. 皮膚：真皮結合線維の増加とその硝子化（軟膏塗擦例）

11. 皮膚：表皮の扁平上皮細胞内・毛包、真皮の結合組織細胞・毛細管壁などにセレンウム沈着をみる（亜セレン酸経口投与例、普通染色後硫化水素処理）

12. 腫瘍：腺腫，右側端に結合組織性被膜がみられる

は熔融蒸気吸入群と軟膏塗擦群において変化が強い。

② 肝でのセレンウム沈着は亜セレン酸液腹腔内注射群・金属セレン経口投与群・金属セレン熔融蒸気吸入群・金属セレン添加軟膏皮膚塗擦群に多く，亜セレン酸経口投与群には比較的少ない。

③ 腎は肝と同様著しい変性像を主として細尿管上皮に示しており，壊死ないし膿瘍形成をきたしたものが相当数にみられた。

④ 腎でのセレンウム沈着はその至るところに認められ，軟膏塗擦群にはもつとも多く，亜セレン酸経口投与群・金属セレン経口投与群にもかなり多く認められる。

⑤ 脾では細網細胞の活潑な貪食作用が認められ，壊死をきたしたものもあり，慢性型では脾髄増生をみるようになる。

⑥ 脾でのセレンウム沈着はすべての負荷方法においてかなり高度である。

⑦ 肺には一般に鬱血・水腫などがあり，蒸気吸入群・軟膏塗擦群では多数例に気管支肺炎兼膿瘍形成を認める。

⑧ 肺でのセレンウム沈着は蒸気吸入群において著明であり，亜セレン酸の注射群および経口投与群にもかなり多くみられることがある。

⑨ 皮膚では表皮および皮膚付属器に軽度の萎縮があり，真皮の結合組織は多くは浮腫状で慢性型では線維化の傾向を示す。これらの変化はほとんど全例にみられるが特に軟膏塗擦群において著しいものがある。

⑩ 皮膚でのセレンウム沈着は亜セレン酸の注射群および経口投与群に比較的多く，軟膏塗擦群よりも高度である。

⑪ 肝・肺・腎などにみられた膿瘍形成などの重篤な変化が，セレンウム摂取に基づく直接的なものか，あるいは二次的感染によるものかは，今後の検討にまたねばならない。

IV. 実験経過中に発生した腫瘍について

IV:1 発生の経緯

先述のごとき各種の負荷方法によるセレンウム中毒の実験経過中に一部の例に腫瘍の発生をみた。

亜セレン酸としてセレンウムの25γ/日を40日間経口的に投与して生殖能力試験のために同棲せしめた雄の3匹中2匹に，同棲開始後3週間より左側前肢付着部の背部に小指頭大の腫瘍が発生した。初めはまったく偶発的なものであらうと考えたが，ついて10%金属セレン添加軟膏塗擦群の雌2匹に実験の31日目頃より塗擦部分(腎部)より上方にあたる左前肢付着部から頸部にかけての領域に胡桃大の同様腫瘍の発生をみた。実験に供した動物はすべてDD系マウスであり，亜セレン酸経口投与・金属セレン添加軟膏塗擦のそれぞれ2例(計4例)はほとんど同時に同様の所見を呈し，それらがすべて同腹のもの

であるか否かは不明で購入先に照会してみたが遺伝的要素は認められなかった。また同時に実験に供した対照群を含めて総計 300 匹に及ぶすべての他のマウスにかのどとき変化を呈したものはみられなかった。

さらには金属セレンを 1 日量 50 γ ずつ 61 日間、固型飼料に混和して経口的に投与した実験群中の雌 1 匹に同様の腫瘍発生を認め、合計で 5 例の腫瘍発生をみたのである。

よつて、セレンウムに腫瘍を発生せしめる要素があるのではないかとの疑を抱き、D D 系マウス 48 匹、モルモット 44 匹、家兎 4 羽に 10% 金属セレン添加軟膏を塗擦して経過を観察した。マウスには 1 日量を約 0.2 g とし、他の動物はマウスの量を基準としてそれぞれの体重当り単位量が平衡するような量とした。塗擦部位はすべて臀部とし、剃毛することなく直接に塗擦した。

モルモットおよび家兎では 228 日連続塗擦をおこない、マウスでは 91 日間連続しておこなったが、一時的な皮膚刺激症状や若干の体重減少を認めたのみで上記のごとき腫瘍発生をみなかった。

実験経過中に偶発せる Basaliom 例

IV : 2 その主要臓器・組織のセレンウム含有量ならびに病理学的検索

主要臓器・組織のセレンウム含有量は、病理学的検索

を主としたために腫瘍発生 of 全例について測定を実施することができなかつたが、軟膏塗擦のもので肝 1.3512 γ /g、腎 0.7800 γ /g、脾 0.2500 γ /g、肺 8.1500 γ /g、皮膚 2.2785 γ /g で肝・肺・皮膚にきわめて多量であり、金属セレン経口投与のものでは肝 4.1916 γ /g、腎 15.7500 γ /g、肺 1.1000 γ /g、皮膚 6.3800 γ /g で肝・腎・皮膚においてきわめて多量であつた。金属セレン経口投与マウスの脾および腫瘍組織は検体を病理学的検索に用いたためセレンウム含量の測定をおこなわなかつた。

臓器・組織の病理学的所見は既に前章において記述したごとくであつて、重複を避けるためにここに記述しない。

腫瘍はいずれも頸部背面の皮下組織に発生した、ほぼ球形の薄い結合組織性被膜で被包された、やや硬いもので、周囲組織からは確然と、しかも容易に分離できる。剖面は灰白色を呈して一部に壊死を伴うものもある。組織学的には一部 Zylindrom に似た形態を示す腺腫 (Adenom) で、多くは立方形、一部は円柱状の細胞が一層に並んで小さな管腔を形成している。これらは多数集合して小葉を形成したり、または索状に排列している。個々の腺組織の間および小葉間に少量の間質が認められる。

したがつてこれは組織学的には腺腫で、すなわち良性腫瘍であるが、その発生部位およびその組織学的構造から考えると、断定はできないが恐らくは皮膚付属器、すなわち汗腺ないし皮脂腺から発生した腺腫、換言すれば Basaliom ではないかと考えられる。

IV : 3 本章の考按および小括

セレンウム摂取によつて腫瘍の発生を招くという報告は未だ皆無である。

前述のごとく、セレンウム投与によつて各種の臓器・組織にかなり著しい病理組織学的変化をきたすことは明らかで、この点に関しては既に若干の報告もなされている。また、体内に侵入したセレンウムがこれら組織・臓器の細胞内によく沈着することから、その細胞にかなりの影響を及ぼすであろうことは推察に難くなく、その故に腫瘍発生を招く可能性もありうるのではないかと考えられる。既に McConnell¹¹⁾ はラッテの実験的移植腫瘍中に脾臓とほぼ同量の投与セレンウムが侵入し、体内セレンウム分布の点では肝・腎・脾について多量であることから、セレンウムが腫瘍組織との親和結合性が比較的高いことを証明している。

著者のおこなつた全実験の経過中に発生した 5 例の腫瘍は、実験に供したすべてのマウスおよび他の動物 (家

兎およびモルモット)の総数からすれば、例数も少なく発生頻度もきわめて低いし、また計画的にこれを発生せしめることができなかったけれども、セレンウムが腫瘍発生に直接の関係があるのではないかとの疑は、投与したセレンウムの相当多量各臓器・組織に分布沈着して種々の病理学的変化を起さしめることから推察されるし、今後の研究にまたねばならぬ問題であると考えられる。

V. 本編の要約ならびに結語

種々の負荷方法別にセレンウムを投与したマウスの肝・腎・脾・肺・皮膚について、セレンウム含有量を測定し、併せて病理学的検索をおこなった結果、次のごとく要約することができる。

① 肝はセレンウム含有量が比較的少量であつたが、病理学的変化は甚だ著明であり、すべての例に肝細胞の変性あるいは壊死像・膿瘍形成などが認められた。

② 腎は一般に多量のセレンウムを含有し、病理学的には細尿管上皮の変性・小膿瘍形成あるいは一部に腎盂炎症状がみられた。

③ 脾はおおむねもつとも多量のセレンウムを含有し、特に金属セレン熔融蒸気吸入群では最高で 19.70 γ/g を示したものがあつた。病理学的には一般に脾髄増生があり、細網細胞の活潑なセレンウム貪食がみられ、一部には脾炎の状態あるいは壊死像を示すものがみられた。

④ 肺は肝よりもむしろ多量のセレンウムを含有し(吸入群において必ずしも多くないことがあつたが)、病理学的には鬱血・水腫・小膿瘍形成がみられ、吸入群では重篤な気管支肺炎像を示したものがあつた。

⑤ 皮膚は金属セレン添加軟膏塗擦群においてもつとも多量のセレンウムを含有し、91日間連続塗擦後に3週間放置して他臓器では検出されなくなつてもなお相当量を含有していた。病理学的には表皮・皮膚付属器の萎縮および真皮の線維芽細胞増殖が認められ、これらの所見は軟膏塗擦群において他の群よりも強くあらわれている。これらのことからセレンウムの経皮的吸収の可能性が考えられる。

⑥ セレンウムの体内分布に関しては化学的分析値と

病理学的検出値とがおおむね平行するもののごとく思われる。

⑦ すべての実験の経過中に発生した5例の腫瘍は、そのセレンウム含有量の測定ができなかつたが、そのマウスの肝・腎・皮膚などに甚だ多量のセレンウムが含まれ、McConnell¹¹⁾の報告と照合してセレンウムが腫瘍発生に関係があつたとの疑を抱かしむるに足るものと思われる。

⑧ セレン取扱工に関する実態調査において著明な障害例を認めなかつたが、これまでに述べたごとく、マウスに対する実験的投与量がきわめて少量であつても、発育障害・体力減弱とともに、臓器・組織内に相当量のセレンウム分布がみられ、かつ病理学的にも強い変化がみられた。したがつて工業的にもその他の場合にも、セレンウム中毒に対する予防措置を充分に講ずる必要があることを再確認した。

終りに臨み、終始御懇篤なる御校閲・御指導を賜つた萩原教授ならびに都築講師に、またセレンウム定量に御尽力いただいた教室の大森技師に、病理学的検索に御懇篤なる御教示・御指導を賜つた本学病理学教室の吉村教授ならびに永岡講師に対し深甚の謝意を捧げます。

文 献

- 1) Jones, C. O. : Biochem. J., 4 : 405, 1909.
- 2) Smith, M. I. : Publ. Hlth. Rep., 52 : 1171, 1937.
- 3) Smith, M. I. : Publ. Hlth. Rep., 53 : 1199, 1938.
- 4) Smith, M. I. : J. A. M. A., 116 : 562, 1941.
- 5) Miller, W. T. et al. : J. Agric. Res., 60 : 163, 1940.
- 6) McConnell, K. P. et al. : J. Biol. Chem., 194 : 459, 1950.
- 7) Westfall, B. B. et al. : J. Pharm. Exper. Therap., 61 : 55, 1938.
- 8) Max Heinrich et al. : J. Pharm. Exper. Therap., 114 : 28, 1955.
- 9) Dudley, H. C. : Am. J. Hyg., 23 : 169, 1936.
- 10) 大森薫 : 未刊資料.
- 11) McConnell, K. P. : J. Biol. Chem., 141 : 427, 1941.

(受付 : 1958 年 10 月 1 日, 特別掲載)