セ レ ニ ウ ム 中 毒 に 関 す る 研 究

——セレンウム攝取に基づく生体の反応——

Studies on Selenium Poisoning

——Some Physical Reactions Caused by Selenium Absorption——

横浜医科大学衛生学教室（主任 萩原兼文教授）

細 谷 孝

Takashi Hosoya

Department of Hygiene, Yokohama Medical College

(Director: Prof. K. Hagiwara)

I. 結 論

セレン元素は1817年スウェーデンの Berzelius によつて発見された¹⁾。近代工業におけるセレンウムの用途はきわめて広く、塗料・顔料・硝子・合成樹脂などの着色・金属合金・ゴムの硬化・光電機器などに利用され、また近年電波機器類の急激な発展に伴なつてセレン整流器・整流管の需要が増大してきた。また医学の分野においては最近の脂漏性皮膚炎の新治療法として頭皮局所にセレンの硫化物製剤を使用するに至つている²⁾。北米合衆国ではすでに古くから小麦およびその他の穀類に、また家畜の乳・肉にもかなりの量で含まれていることが知られている。今次の世界大戦に敗れたわが国においては国内消費食糧の需給平衡を保つために年々大量の穀類および乳製品を北米合衆国より輸入している³⁾。

セレンウムによる障害の最初の報告は1860年 Madison⁴⁾ の馬が瘦せて死亡する不思議な疾病に関する論文であつて、当時はセレンウム中毒であることは知られていなかったが、この報告が端緒となつて当時一般的にいわれていた家畜類のいわゆるアルカリ病についての再検討が真剣に考慮されるに至つたのである。北米合衆国の South Dakota, Wyoming, Nebraska の諸州を包含する大草原に生育する植物を飼料としている家畜類に体重減少・衰弱・毛髪脱落・蹄の脱落などの症状を呈出して、急性的経過をとる場合には随意筋の失調をきたして歩行がよろめく暈倒症 (Blind Staggers) と名づけられた疾病が非常に多くみられたが⁵⁾、Franke⁶⁾⁻⁸⁾ および Robinson⁹⁾⁻¹⁰⁾ はこの草原に生育する植物は大量のセレ

ニウムを含有しておつて、このセレンウムが毒性因子であることを発見した。Byers⁵⁾ は北米諸州の土壤中にかなり多量のセレンウムが含まれており、したがつてここに生育する植物にもセレンウムが含まれることを報告している。またこの地方に住む人達の中毒についても、Smith¹¹⁾⁻¹⁴⁾、Franke⁶⁾⁻⁸⁾、Westfall¹⁵⁾、Lemley¹⁶⁾ の報告があり、セレンウム中毒と思われる30例の報告症例の中には血清中セレンウム量が0.05~0.6 ppm に達することを見出し、症状としては憂鬱・眩暈・意識濁濁・倦怠感・胃腸障害・皮膚炎など多岐にわたっていることが記述されている。

工業的中毒例の報告としては、Buchan¹⁷⁾ は鼻・咽腔および気管支痙攣・呼気中のニンニク様臭の持続などを主徴とする症例を、Dudley¹⁸⁾ はセレン含有化合物が皮膚に接触したのちに、胃症状・神経過敏症・呼気中ニンニク様臭を呈した18人の銅精錬工の例を、またセレン含有赤色棒口紅使用後に起つた口唇の接触性皮膚炎の1例を、Pringle¹⁹⁾ は亜セレン酸がはねて付着した前膊皮膚に紫斑病様斑点が起つた症例をそれぞれ報告しており、1901年 London でのセレンウム含有ビールによる集団中毒例²⁰⁾ が報告されている。わが国では久保田²¹⁾ が某セレン整流器製造工場でセレンの化学的精鍊をおこなう部署に起つた非常に激しい中毒性皮膚炎を報告している。

北米合衆国においては、家畜のいわゆるアルカリ病のために重大な経済的問題をひき起して²²⁾、その原因探究に努めた結果は前述のごとくアルカリ病すなわち土壤中に含まれるセレンウムに起因する中毒であることが判明し、Draize²³⁾、Beath²⁴⁾ はセレンウム土壤に生育した

植物を飼料とした動物での病理学的所見と Miller ら²⁵⁾の亜セレン酸ソーダ投与動物での慢性セレン中毒時の病理学的所見とが一致することを確認している。アルカリ病に関する研究は Madison⁴⁾, Rabuteau²⁶⁾, Modica²⁷⁾らの報告があるがその内容にはみるべきものがない。かくてセレンウム中毒として確認されるに至つてからは, Franke⁶⁾⁻⁸⁾の報告以後に多くの研究者によつて種々な面からの検討が重ねられてきたが, 多くの場合に家畜の疾患として取扱われてきた。近年に至り Hodjimarkos²⁸⁾はセレンウム摂取と齲歯発生との関係について報告し, Drinker²⁹⁾, Clinton³⁰⁾はセレンウム熔融蒸気の吸入による人体への影響について初めて論及している。

わが国においては, かくのごとき家畜の疾患も知られておらず, またセレン工業そのものの歴史が浅いために工業的障害としてのセレンウム中毒の研究にもほとんどみるべきものがなく, 久保田²¹⁾, 中村²²⁾の症例報告, 石川ら⁶⁰⁾の業績をみる程度である。

従来の実験的研究においては, セレンウムの投与方法として①セレン酸ソーダ, ②亜セレン酸ソーダ, ③放射性 Se^{75} を含む無機セレン化合物, ④二硫化セレン, ⑤セレンのメチル化合物, ⑥セレン含有穀物などの形がとられてきたが, 穀物とくに小麦中に含まれるセレンウムは有機化合物として小麦の蛋白質中に存在することを Robinson⁹⁾¹⁰⁾が報告して以来一般に認められている。

セレンウムは一般的にはその形態いかんによつて動物に対する毒性が異なるとされているが, Franke ら³²⁾はラットの体重推移観察から亜セレン酸ソーダはセレン酸ソーダよりもより有毒であるとし, Rosenfeld³³⁾³⁴⁾はモルモットの摘出腸管を用いての実験で 75ppm のセレン酸は腸の正常機能を妨げないが, 8 ppm の亜セレン酸は腸の運動を完全に抑制することを観察し, セレン酸は腸に対して無害であるが亜セレン酸は腸の正常機能を抑制する毒性を有すること, また亜セレン酸は試験管内で溶血を起すがセレン酸は起さないことを指摘し, さらに牛の肝・血液・脾を用いたセレン酸と亜セレン酸の比較実験でセレン酸のかんりの量がこれらの組織によつて亜セレン酸に転換されることを観察して, セレン酸の対組織毒性はその組織のセレン酸を亜セレン酸に転換する能力いかんによるのであると結論している。また Shapiro³⁵⁾らはセレン酸がもつとも有毒で, ついて亜セレン酸・金属セレンの順であると述べ, セレン酸と亜セレン酸のいずれがより有毒であるかは今なお充分に明らかでない。Moxon³⁶⁾は投与方法もまた毒性を左右する重要因子であるとし, マウスでは経口投与は皮下注射よりも毒性が軽

いと述べている。

生体内に摂取されたセレンウムの体内分布に関しては多くの業績があり, McConnell³⁷⁾は放射性 Se^{75} を含むセレン酸ソーダをラッテに注射すると15分後に血液中セレンウムは最高濃度に達するが(投与量の 6.4%), 肝・腎およびその他の臓器は2時間以後に最高濃度に達することを観察し, Dudley³⁸⁾, Heinrich³⁹⁾も類似の実験成績を得て血液によつてセレンウムが身体の他部に運ばれることを認めている。セレンウムは脳および睾丸以外の大部分の組織に分布することが一般に認められているが(McConnell はこの両臓器に痕跡量のセレンウムを証明したがこれはセレンウム含有血液の存在によるのであると推測している), 各臓器のセレンウム分布の割合は Dudley³⁸⁾, Heinrich³⁹⁾, McConnell³⁷⁾の成績がおおむね一致しており, 肝が最大で次に胃腸管・腎が多く, 肺および心は少量である。Heinrich のマウスに放射性 Se^{75} 含有亜セレン酸ソーダを注射した実験では, 1時間後に投与セレンウム量の $\frac{1}{2}$ 近くのものが肝に見出されている。

Dudley³⁸⁾は実験的慢性セレンウム中毒の豚・アルカリ病の馬・仔牛の蹄に 8.0~20.0 ppm のセレンウムを含有するが, 急性的中毒の場合には含まれなかつたと述べている。

セレンウムは摂取された生体内で変化するといわれ, Rosenfeld³³⁾は前述の分析実験で, その一部がセレン酸ソーダは亜セレン酸と揮発性セレンに, 亜セレン酸ソーダは揮発性セレンとセレン元素に転換することを証明したの逆の反応の可能性も指摘した。

セレンウム投与動物の組織および排泄物からのセレンウム回収率は一般に 20~80 % といわれている(Harshfield⁴⁰⁾, McConnell³⁷⁾, Munsell⁴¹⁾, Peterson⁴²⁾)。この低回収率はセレン化合物の多くが揮発性化合物として排泄される故と説明されているが, Heinrich³⁹⁾はマウスに無機のセレンウムを投与して肝・腎・肺・心・脾・胃腸管・血液・尿中に揮発性セレンを検出した。

セレンウムが尿・尿および呼吸⁴³⁾・胆汁⁴⁴⁾・授乳動物の乳汁⁴⁵⁾⁴⁶⁾などに排泄されることは一般に認められているが, Heinrich は前述のマウスの実験で48時間以内に投与セレンウムの 83.5 % が排泄され, 尿に 65.5 %, 尿に 10.5 %, 呼吸に 7.5 % がそれぞれ排泄されることを証明した。尿中のセレンウムは揮発性化合物として排泄されることが Dudley³⁸⁾の尿分画蒸溜実験および Heinrich³⁹⁾, McConnell³⁷⁾によつて証明されている。また呼吸中のセレンウムは揮発性化合物として排泄されること

が Schultz⁴⁷⁾, Heinrich³⁹⁾ および Mc Connell⁴⁸⁾ によつて報告されている。Hofmeister⁴⁹⁾ はメチル化合物として肺から排泄されると報告したが, Mc Connell⁴⁸⁾ は亜セレン酸ソーダをラッテに投与したのちに呼吸中に Dimethyl Selenide を証明した。また Rosenfeld⁵⁰⁾ は亜セレン酸の方がセレン酸より体内での揮発性セレン形成率が大きであつて, したがつて亜セレン酸投与の場合の方がセレンウムの呼吸中排泄量が多いと述べている。また Mc Connell⁴⁸⁾ は放射性 Se^{75} 含有セレン酸ソーダ投与の犬において, 胆汁中セレンウムの42~87%が有機性結合状態で存在すること, 胆汁色素(ビリルビン)はセレンウムを含有することを証明し, 乳汁中のセレンウム⁴⁵⁾も蛋白質との有機性結合状態で存在するといわれている。

家畜にセレンウムを継続摂取せしめるとその体内組織にかなりの量のセレンウム貯蔵をきたし, ことにその大部分は組織蛋白と結合していることが Westfall⁵¹⁾ によつて報告され, 無機のセレンウムが動物の組織蛋白すなわち肝・筋肉・ヘモグロビン・血漿分屑において有機性蛋白複合体に転換するといわれている。Westfall ら⁵¹⁾ はさらに, セレンウム含有麦で数か月間飼育した家兎の血漿蛋白各分屑におよそ平等に存在すること, 肝蛋白分屑では $\frac{3}{4}$ が総合グロブリンに含まれることすなわち窒素分布に平衡してセレンウムが分布することを報告した。Mc Connell⁵²⁾ は放射性 Se^{75} 含有セレン酸ソーダを犬に24時間の間隔で3回注射すると, セレンウムは赤血球に78%, 血漿に22%存在し, 血清蛋白分屑では大体平等に分布し, 透析実験の結果血液の蛋白と結合して蛋白複合体として存在すること, さらに結晶ヘモグロビン・ヘミン・グロビン中にもセレンウムが存在することを報告した。また乳汁蛋白においてもセレンウムの分布はすべての分屑に, それぞれの分屑の大小に平衡して存在することを証明した。

化学的にセレンウムと密接な関係にある硫黄について, 試験管内⁵³⁾ および生体内⁵⁴⁾ 実験によつて無機の硫黄からチスチンへの転換が証明されている故に, 無機のセレンウムから有機性化合物への転換についても同様の機転が起るであろうと推測されており, セレンウムと組織蛋白との結合についても含硫アミノ酸との置換あるいはSH基との結合が起るのではないかと推察されている⁵⁵⁾。

以上によつて明らかなごとく, セレンウムが体内蛋白質と密接な関係にあり, それ故にセレンウム摂取によつて体内での蛋白代謝に変動をきたすであろうことは容易に推測しうるところである。また前述のごとく穀物に含

まれるセレンウムは有機性化合物としてその蛋白質と結合して存在し, 食物中セレンウムの毒性はある限度内ではセレンウムの摂取量のいかんよりは食餌中の蛋白量対摂取セレンウム量の比に関係し⁵⁶⁾⁻⁵⁸⁾, またセレンウムを経口的に投与したラッテの貧血発生には飼料中の蛋白質が重要な関係をもつといわれている。またセレンウム含有穀物で飼育した動物に体重減少・貧血・浮腫・腹水がみられるのは体内での蛋白代謝が障害されていることを暗示するものと思われる。しかるに現在に至るまでにセレンウム摂取時の生体の新陳代謝ことに蛋白代謝に関しての研究業績に乏しい。

Lewin⁵⁹⁾ は家兎をセレン化水素に曝露せしめると翌日に至つて死亡することを観察し, これは肺水腫が惹起される故と考えた。久保田²⁰⁾ は犬の静脈内に亜セレン酸を注射すると非常に強い肺水腫を起すことを観察した。一方, 亜セレン酸が爪に強い障害を起す(爪床炎)ことはセレンウムを取扱う工場労働者が予防の目的で5%次亜硫酸ソーダ液で手を洗うことを義務づけられていることからよく知られており, 石川⁶⁰⁾ らはかくのごとくセレンウムが爪および肺に特異的作用を現わすのは, 爪・肺がコレステリン含有ないし脂肪代謝に関して重要な部分であることと, 亜セレン酸のコレステリン分解能との間に関係があるのではないかと推測しているが, セレンウム摂取時の体内コレステリンの消長などに関しては知見がない。

Mc Connell は放射性 Se^{75} 含有セレン酸ソーダをラッテに投与した実験^{37) 48)} の結果から肝と肺のセレンウム含量が最高となる時期は揮発性セレン呼吸排泄の最盛時に一致することを観察しており, このことからセレンウムが肝において他の組織よりより多く解毒のために動員されているのであらうと思われる。無機セレン投与→肝(メチル化)→血液→肺排泄の経路が考えられ, 肝はセレンウムの解毒について重要な役割をなすものと思われる。以上のごとき種々な根拠よりセレンウム中毒と肝機能とは密接な関係を有するものと考えられる。

セレンウム中毒における血液所見についての最初の実験的観察は Rabuteau²⁶⁾ によつてなされた。彼は血流中に特有な結晶を見出したが, その後の研究によるとこの結晶は報告されていない。セレンウム中毒によつて貧血が起ることを最初に報告したのは Modica²⁷⁾ の慢性中毒家兎での実験であつて, Jones^{61) 62)} は赤血球に対するセレンウムの作用を初めて観察した人であるが, ラッテに亜セレン酸ソーダを投与するとその赤血球の中心に白い曇りを生じつゝには空泡を形成することを観察し, 試験

管内では溶血は起らないが生体内では溶血が起ると述べている。しかしながらその後の多くの研究者は逆に試験管内では溶血は起るが生体内では起らないと述べている。近藤^{63) 64)}の有機性セレン化合物を用いた実験、Miller⁶⁵⁾の報告した急性中毒馬、Walker⁶⁶⁾らの家鴨の実験でいずれも溶血は起らないことが証明されている。

セレンウムの急性中毒では赤血球は初期に増加するがその後次第に減少するといわれている^{67) 68)}。Rigdon⁶⁹⁾は亜セレン酸投与による急性中毒家鴨の初期に末梢血液中赤血球の著増を認め、これは血液濃縮のためと考えたがこの家鴨はその後口渴のため大量の水を飲み、続いて貧血が発生したと述べている。慢性中毒では貧血がもつとも明白な所見であることは一般に認められているが^{61) 70)}、セレンウム含有穀物で飼育したラッテでは赤血球数が45万に減少することも知られている^{71) 72)}。Rigdon⁶⁹⁾は家鴨に亜セレン酸ソーダを投与して、貧血と網状赤血球百分率の減少を観察してセレンウムが赤血球形成を抑制すると述べ、さらにセレンウム投与後に Phenylhydrazine hydrochloride を投与すると貧血はますます著明になるが網状赤血球百分率はかえって異常に上昇することを観察し、セレンウムの造血抑制作用は貧血に由来する骨髓の刺激を完全にうちまかすほど強力ではないと述べている。また骨髓像では赤血球系列に対する骨髓の形成不全 (Hypoplasia) を見出し、とくに Megaloblast においてもつとも著明であると述べ、またセレンウムと同時に Cysteine を家鴨に投与すると貧血の軽減を認めて、セレンウムの造血系統に対する作用は赤血球の成熟に関係するある種の S H 基酵素系統に拮抗するなものかによるのであろうと推測している。McConnell⁷³⁾は放射性 Se⁷⁵ 投与家鴨の骨髓中にセレンウムが存在することを証明し、これは骨髓中でセレンウムが赤血球形成障害をもたらす結果貧血が起るという見解を支持するものと考えられる。Rhian⁷²⁾も貧血は赤血球の形成が抑制される故と考えている。Smith⁵⁷⁾はセレンウムを経口的に与えたラッテの貧血発生に食餌中蛋白質が関係することを指摘して、低蛋白高含水炭素食では貧血が起るが、低蛋白高脂肪食では血液変化は軽度で、高蛋白低含水炭素食では血液性状・成長・生殖になら変化がみられないと述べ、Rosenfeld⁷³⁾も中程度高蛋白食餌で飼育した羊で類似の結果を得、蛋白質を豊富に含む食餌はセレンウム中毒防禦作用があると述べている。

血色素量の変化は赤血球と平衡し、慢性中毒では減少するといわれる^{61) 74) 57) 72) 74) -76)}。Franke⁷⁴⁾は急性中毒の初期に血色素量は異常上昇するが、これは絶対量の増

加ではなく脱水によるものであると述べている。白血球数は急性中毒では一般に増多するといわれ^{61) 62) 68)}、Jones^{61) 62)}はラッテなどの実験で初期軽度の淋巴球増多、ついで多形核白血球の増多が全白血球増多に伴なうことを、Ellis⁶⁷⁾はナマズの実験で82%の淋巴球増多を伴なうことを観察し、Franke⁶⁷⁾らは慢性中毒末期のラッテでは白血球が減少すると報告している。Duhamel⁷⁷⁾はセレンウム中毒初期の幼若家兎に白血球減少を認め、家兎においてはその年齢と投与量のいかんによって白血球数は変動すると述べている。Anderson⁷⁸⁾は急性中毒犬でヘマトクリット値の上昇をみたが、これは血液濃縮によるものであると述べている。Ellis⁶⁷⁾はセレンウム中毒魚の全血比重低下を観察している。骨髓の変化は急性中毒では形成過剰 (Hyperplasia)^{63) 64) 68)}であり、慢性中毒では形成不全 (Hypoplasia)¹⁴⁾であると一般にいわれている。Fimiani⁷⁹⁾は慢性中毒家兎の Prothrombin Time の促進を観察し、これは肝障害の結果であると述べている。都築⁸⁰⁾はセレン整流器製造工場においてその作業環境に関する若干の実測をおこなうとともに従業員の集団検診を試みたが、工場としての歴史が浅く、従業員の経験年数もまた短いためかとくにセレンウムに起因すると思われるごとき特異的な反応ないし現象は見出しえなかつた。しかしながら、前述せるごとくセレンウム工業は今後ますます発展膨脹するものと思われる、したがって工業毒物としての可能性も充分考慮せねばならぬと考えられるし、一方においては、国内における食糧需給の平衡を保つために年々莫大な量の穀類・乳製品などを北米合衆国より輸入しているわが国の現状から、大川⁸¹⁾が述べているごとく、これら輸入食糧に含有されているであろうと考えられる微量のセレンウム摂取の蓄積による障害をも考慮の中に入れておかねばならぬと考えられる。

よつて、上述のごとき文献的考察とあいまつて、比較的簡易に検査・測定しえて、かつ早期に変化・変動を知りうる諸反応を見出すとともにセレンウムに起因する障害の防止について論及せんと試みた。かくて、セレンウム摂取時における生体内諸機能の変化のうち、蛋白代謝・コレステリン代謝などについて若干の観察をおこなうとともに、血液の若干の性状についても観察をおこなうこととした。

II. 実 験

II : 1 実験方法

供試動物は成熟家兎 (体重 2.5kg) と成熟モルモット

で後者は後述の金属セレン添加軟膏塗擦実験にのみ使用した。**Walker** ら⁶⁹⁾によると犬と魚はセレンウムに対して非常に鋭敏であり、ついでラットであるといわれており、家兎はこの3者より感受性はやや劣るが研究用動物として扱いやすく、かつ定期的に比較的多量の血液を採取するに便宜であるとの理由で選択した。いずれの動物もあらかじめ2~3週飼育して体重およびその他の諸条件が安定するのを待つて実験を始めた。家兎は一般に使用されている飼育箱に1匹ずつ入れ、全期間中オリエンタル固形飼料と大根葉の一定量を毎日与えた。モルモットは同様飼育箱に5~6匹ずつ入れ同様の飼料を与えた。

1) セレンウム投与方法

次の3種の方法によつた。

① 亜セレン酸液の腹腔内注射

適宜の濃度の亜セレン酸液をつくり、その一定量(後述)を家兎の腹腔内に注射した。この溶液は不安定なために3日ごとに新しく調製した。

② 金属セレン熔融蒸気の吸入

金属セレンを磁製小型坩堝に入れ簡易電気炉で熔融し金属セレン蒸気を発散せしめ、漏斗状送気管に集めて新鮮外気と適宜に混合しつつ家兎を收容した密閉箱内に導入する。あらかじめ数回の実験の予備操作をおこなつた結果導入漏斗口での外気導入状況を調節することによりセレンウムの気中濃度を変えることができる。

③ 金属セレン添加軟膏の皮膚塗擦

金属セレン末を親水軟膏に混和して10% (重量比) のセレン軟膏をつくり家兎の臀部皮膚に毎日塗擦した。モルモットでは2.5%, 5.0%, 10.0%の3つの濃度の軟膏をつくり同様に塗擦した。

2) 観察項目および測定方法

家兎は1週間または10日の間隔で午前の投餌前空腹時に心室穿刺により採血した。モルモットは軟膏塗擦期間終了後に1回家兎と同じ方法で採血した。採取した血液は遠心沈澱により血清を分離し、直ちに下記の事項の測定をおこなつた。

① 血清総蛋白量

② 血清蛋白各分画百分率および A/G 比 } 齊藤, 吉川 氏塩析法⁸²⁾により光電比色計を用いて定量

③ 尿中総窒素量: 24時間の排尿総量を飼育箱の受皿に集め有形混在物を濾別したのち、比重および尿量を測つて一定量を取り Kijehldahl 法⁸³⁾により定量

④ 血清残余窒素: Rappaport 法により光電比色計を用いて定量⁸²⁾

⑤ 血清コレステリン: Bloor 氏エーテル・クロロホル

ム法により光電比色計を用いて定量⁸²⁾

⑥ 赤血球数

⑦ 白血球数および白血球百分率

⑧ 赤血球透過抵抗: Ribiére 氏法 (Giffin-Sanford 氏変法)

⑨ ヘマトクリット値: Wintrobe 氏の変法

⑩ 体重: 早朝空腹時に自動秤にて秤量

II: 2 蛋白代謝の変化

1) 亜セレン酸液腹腔内注射

まずセレン化合物中ではもつとも毒性が強いといわれている亜セレン酸液を腹腔内に注射して観察した。大川⁸¹⁾のマウスでの実験に基づいてその最大耐過量から体重1kg 当り注射量を決定した。すなわち濃度適宜の亜セレン酸液をつくりその中に含まれるセレンウム量が家兎の体重1kg につき0.5mg となるように3匹の健常成熟家兎(体重2.5kg)の腹腔内に注射した。したがつて投与セレンウムの1日量は1.25mg となり71日間連続投与をおこなつてその経過をみた。全期間中家兎は脱毛などの外見的变化は認められず、摂餌状態にも著変は認められなかった。血清アルブミン・グロブリン比・血清蛋白分画像には著明な変化はみられなかったが、血清残余窒素量と尿中総窒素量には著しい変化が認められた。すなわち血清残余窒素はセレンウム投与初期に軽度減少したがのちには増加傾向を示し実験の進行とともにさら

第1図 亜セレン酸液腹腔内注射群, 血清の所見
(Se 0.5mg/kg/日)

第2図 尿中総窒素排泄と体重の推移
(各24時間尿)

第1表 亜セレン酸液腹腔内注射群, 血清蛋白分画比

経過 日数	Albumin	Globulin	α -	β -	γ -
0	50.9	49.1	21.8	5.5	21.8
21	54.5	45.5	17.2	14.0	14.3
49	65.2	34.8	17.0	5.9	11.9
59	67.9	32.1	12.5	9.5	10.1
70	57.6	42.4	21.5	9.4	11.5
80	68.7	31.3	12.1	8.1	11.1
91	54.6	45.4	22.0	8.0	15.4

金属セレン熔融蒸気吸入群, 血清蛋白分画比
(Se 0.1mg/l Air, 20分/日)

経過 日数	Albumin	Globulin	α -	β -	γ -
0	61.6	38.4	20.5	6.0	11.9
21	73.1	26.9	12.9	4.4	9.6
49	69.0	31.0	12.2	6.4	12.4
59	68.9	31.1	14.8	6.7	9.6
70	68.0	32.0	12.5	10.2	9.3
80	74.9	25.1	11.7	6.1	7.3
91	53.8	46.2	29.8	7.6	8.8
101	61.7	38.3	24.1	5.8	8.4
109	63.3	36.7	26.7	6.7	3.3

に増加して 100mg/dl というかなり高い値を示した。尿中総窒素排泄はセレンウム投与後間もなくから急激な増加傾向を示し実験終期には非常に高い値を示し、これに伴って体重は漸次減少の傾向をたどった。したがってこれらのことからセレンウム投与によって体内での蛋白分解がかなりの程度に亢進したのであろうと推測され、蛋白代謝に対して影響を及ぼすものであることが判明した。

2) 金属セレン熔融蒸気吸入

セレン整流器の製造過程では丸型または角型の小金属薄片にあらかじめ熔融した金属セレンを塗着して(これを素子と呼ぶ)これの数枚を用途に応じて並列に組立てて1個の整流器とするのであるが、この素子工場においてはセレンウムの熔融蒸気が発散して、吸引装置を運転しておいてもなお若干量は漏洩して作業者の顔面付近に停留し浮動することがある。Drinker²⁹⁾, Clinton³⁰⁾ はセレンウム 熔融蒸気吸入に基づく毒作用について初めて論及しているが、都築³⁰⁾の某セレン整流器製造工場実態調査によるとこの作業場におけるセレンウムの気中濃度は 2.0~3.3mg/m³ であった。前述の実験装置によりその装置内でのセレン気中濃度を 0.1mg/l, 0.05mg/l, 0.02mg/l の3段階としてセレン熔融蒸気を 毎日20分ずつ吸入せしめた。

セレン気中濃度のもつとも高い 0.1mg/l 吸入群では実験全期間中家兎に外見的な著変はなく、摂餌状態にも著しい障害はみられなかった。また血清アルブミン・グロブリン比・血清蛋白分画比率(第1表参照)にも著変は認められない。しかし血清残余窒素と尿中総窒素排泄

第3図 金属セレン熔融蒸気吸入群, 血清の所見 (1)
(Se 0.1mg/l Air, 20分/日)

については亜セレン酸液腹腔内注射群と同様に著明な変化が認められた。すなわち血清残余窒素量は吸入初期に軽度減少するがその後は増加を続け後半期にはかなり高い値を示し、吸入を中止すると原値に復するのがみられた。尿中総窒素排泄（第2図参照）は実験の経過とともに著しい増加傾向がみられ、体重はこれに伴って漸次減少する傾向であった。したがって亜セレン酸液腹腔内注射の場合と同様に体内での蛋白代謝に異常が起ることが推察される。

0.05mg/l 吸入群：セレンウム投与が蛋白代謝にかなりの影響を及ぼすことが判然としたので、血清総蛋白量についても同時に測定した。セレンウム気中濃度を0.05mg/l とし1日20分間ずつ52日間連続吸入せしめると、血清残余窒素量は吸入によって実験終期まで比較的高い値を示し、血清総蛋白量・血清アルブミン・グロブリン比・血清蛋白分画像には著しい変化はみられなかった。

第4図 金属セレン熔融蒸気吸入群、血清の所見 (2)
(Se 0.05mg/l Air, 20分/日)

0.02mg/l 吸入群：セレンウム気中濃度を0.02mg/l とし1日20分間ずつ51日間連続吸入せしめると、血清残余窒素量は吸入初期に軽度減少するが、その後は増加の傾向がみられ、血清総蛋白量も吸入期間を通じてやや増加の傾向がみられた。血清アルブミン・グロブリン比および血清蛋白分画像（第2表参照）に関しては著明な変化

第2表 金属セレン熔融蒸気吸入群、血清蛋白分画比
Se 0.05 mg/l Air, 20 分/日の群

経過 日数	Albumin	Globulin	α -	β -	γ -
0	49.7	50.3	34.1	10.2	5.9
14	64.0	36.0	18.2	3.7	14.1
28	64.8	35.2	16.6	4.5	14.1
42	65.6	34.4	15.0	6.3	13.1
56	54.6	45.4	28.9	1.7	14.8
70	70.9	29.1	13.0	9.6	6.5
84	65.6	34.4	4.7	23.5	6.2

Se 0.02 mg/l Air, 20 分/日の群

経過 日数	Albumin	Globulin	α -	β -	γ -
0	70.3	29.7	16.1	10.9	2.7
11	75.7	24.3	11.9	7.5	4.9
21	71.6	28.4	15.5	6.4	6.5
28	72.3	27.7	9.2	12.4	6.1
36	65.7	34.3	17.6	6.1	10.7
42	70.0	30.0	17.5	7.5	5.0
50	73.2	26.8	12.2	9.7	4.9
56	69.0	31.0	11.9	14.3	4.8
63	70.0	30.0	15.0	12.5	2.5
70	67.2	32.8	19.0	10.4	3.4
98	43.6	56.4	35.9	16.7	3.8
105	59.7	40.3	23.6	1.4	15.3
112	62.3	37.7	15.6	3.9	18.2
119	62.9	37.1	11.4	11.4	14.3

はみられなかった。

以上の3群においてはいずれも血清残余窒素量の増加傾向が認められたのであるが、セレンウム熔融蒸気の気中濃度の高くなるにしたがつてその増加の度合が著しくなる傾向にあることが判明し、これはすなわちセレンウムの体内侵入量と体内蛋白代謝の異常発現の程度とがおおむね平衡の関係にあることを思わしめるようである。

3) 金属セレン添加軟膏皮膚塗擦

セレン整流器製造工場においては、粉末または熔融状態の金属セレンが作業者の顔面や手指などの皮膚に付着する可能性がきわめて多い。緒論において述べたごとく、セレンウム化合物の接触による皮膚の障害例は比較的多く、また Dudley¹⁸⁾ はセレンウム化合物接触後にみられた胃症状・神経過敏症の症例を報告している。大川¹⁹⁾ はマウスにおいてセレンウムの経皮的吸収の可能性を示唆している。

大川¹⁹⁾ は 2.5%, 5%, 7.5%, 10% (いずれも重量

第5図 金属セレン熔融蒸気吸入群, 血清の所見 (3)
(Se 0.02mg/l Air, 20分/日)

第6図 金属セレン熔融蒸気吸入群, 血清
残余セレン量の推移
(Se 気中濃度別の比較)

比)の濃度のセレン添加軟膏皮膚塗擦でマウスの生存率および体重推移においてセレン濃度差による差を認めていない。したがって筆者は10%濃度の軟膏を選び3匹の健常家兎の臀部皮膚に毎日約2gずつ塗擦して109日間経過を観察した。血清残余セレン量には軽度の変化が現われたがこの程度は生理的範囲内であろうと考えられる。血清総蛋白量・血清アルブミン・グロブリン比・血清蛋白分画像にはいずれも著明な変化はみられなかった。この実験の場合は投与したセレンウムの量としては他の負荷方法に比して大であるが、大川のいうごとく、負荷方法の形式上慢性的中毒と考えられ、この程度では著

明な変化が現われなかったのであろうかと考えられた。

第2次塗擦実験：上記の同じ家兎について、セレンウム投与を中断して暫時の休止期を経たのちに再び投与す

第7図 金属セレン添加軟膏皮膚塗擦群, 血清の所見 (1)
(Se 10%, 2.0g/日)

るとセレンウムに対する生体の反応が前の投与時とは異なってくるのではないだろうかと考え、約60日間投与を中止したのちに再開して46日間塗擦を続けた。家兎の摂餌状態は全期間を通じて著明な変化はみられなかったが通算して210日目頃より塗擦部位から始まって背部に及ぶ脱毛が現われ、この脱毛は日を追って顕著となり実験終期まで回復の徴候はみられなかった。また同時期から漸次痩せてきたがセレンウム反復投与の故と解されるとき過敏症様症状は認められなかった。血清残余セレン量

第8図 金属セレン添加軟膏皮膚塗擦群, 血清の所見 (2)
(Se 10%, 2.0g/日)

は投与再開後間もなくから増加傾向を示し、実験終期までかなり高い値を持続した。血清総蛋白量は再開後間もなくから漸減傾向をたどり負荷終期にはかなりの低値を示した。したがってこれらの所見からセレンウムの蓄積的影響が漸次現われてきたものと思われる。血清アルブミン・グロブリン比および血清蛋白分画率には著しい変化はみられなかった。

第3表 金属セレン添加軟膏塗擦群、血清蛋白分画比

経過 日数	Albumin	Globulin	α -	β -	γ -	
0	67.6	32.4	17.0	4.4	11.0	←投与
11	68.2	31.8	10.9	5.3	15.6	
24	69.3	30.7	19.0	4.4	7.3	
46	73.6	26.4	15.5	9.5	1.4	
56	72.2	27.8	10.9	13.3	3.6	
63	71.0	29.0	15.7	10.8	2.5	
71	61.7	38.3	18.4	8.8	11.1	
77	70.1	29.9	15.6	10.4	3.9	
85	72.1	27.9	15.2	10.6	2.1	
91	68.5	31.5	17.3	11.2	3.0	
98	72.2	27.8	17.3	9.2	1.3	→止め
105	72.7	27.3	17.4	8.2	1.7	
133	56.4	43.6	30.3	11.3	1.6	
140	70.1	29.9	17.5	3.0	9.4	
147	71.9	28.1	19.2	2.0	6.8	
154	71.6	28.4	16.4	3.2	8.8	
161	57.5	42.5	22.2	6.2	14.0	
175	65.6	34.4	17.2	3.8	13.4	
182	65.5	34.5	17.5	4.5	12.5	
189	63.0	37.0	23.0	1.9	11.8	
196	73.4	26.6	11.4	8.2	6.9	←投与
205	75.9	24.1	15.7	3.0	5.4	
210	78.1	21.9	11.0	4.6	6.3	
217	74.2	25.8	13.3	5.4	7.0	
224	73.4	26.6	10.9	4.8	10.9	
231	73.0	27.0	2.8	4.0	20.2	
238	74.3	25.7	9.7	9.5	6.4	
245	72.1	27.9	11.4	10.6	5.9	
252	71.6	28.4	14.9	9.4	4.1	
259	65.0	35.0	18.3	9.3	7.4	
266	61.1	38.9	20.4	7.7	10.8	

4) 本章の要約と考察

緒論において述べたごとくセレンウム投与による体内での蛋白代謝の変動に関する研究業績にはほとんどみることがないので、セレンウム投与時において蛋白代謝に関係のある二、三の血液所見について観察した。

亜セレン酸液腹腔内注射と金属セレン熔融蒸気吸入との両実験において、血清残余窒素量・尿中総窒素量にもつとも顕著な変化がみられた。血清残余窒素量は熱および薬剤によつて凝固しない含窒素物質の総称であつて、多少は利用の途上にある分解ならびに合成物質を含むけれども、主として体内においてもはや利用しえないかまたはやがて腎臓を介して排泄される蛋白代謝の終産物を含有している。また人類の場合は、Abderhaden⁸⁴⁾は25 mg/dl, Lichtwitz⁸⁵⁾は20~40 mg/dl, Hawk⁸⁶⁾は25~30mg/dl といつており、Bang⁸⁷⁾は家兎では人類より5~7 mg 高い値であると述べている。筆者の実験では、亜セレン酸液注射群・金属セレン熔融蒸気吸入群ともに文献にみる値に比してその増加時にはかなり高い値を示した。とくに蒸気吸入群の場合ではセレンウム気中濃度の高い場合ほど残余窒素量の増加が著しいことが観察され、金属セレン軟膏塗擦群では実験の後半期において漸次増量がみられた。なおこれらの場合にとくに腎障害を思わせる症候はまったく認めなかつたので腎障害に由来する血液中残余窒素増量を除外しても差支えないのではないかと考えた。

尿中総窒素量は注射群・吸入群のいずれにも著明な増量がみられた。Cathcart および Orr⁸⁸⁾ が犬にセレン酸ソーダを皮下注射すると尿中に尿素および窒素が増加することを観察しているが、筆者の実験結果もこの所見と一致するものである。セレンウム投与家兎はいずれの負荷方法においても食餌摂取はほとんど変らなかつたに拘らず漸次体重の減少が認められている。とくに長期間にわたり、セレンウム投与量が大きであつた軟膏塗擦群ではその後半期に著明な羸瘦と血清中蛋白量の減少がみられた。

また、セレンウムは細胞呼吸に関係あるある種の酵素系を妨害して毒作用を表わすと指摘され⁸⁹⁾⁻⁹²⁾、この作用の機転については Smith¹¹⁾ の論文に議論されている。Wright⁶⁾ はセレンウムによる脱水素化酵素の阻害を証明し、また Hopkins ら⁹³⁾ は還元グルタチオンを加えることによつて、不活性化された脱水素酵素を再活性化することができる、すなわち酸素消費の著明な減少が起る前にグルタチオンを加えることによつてセレンウムから組織を保護することができることを証明した。Smith¹¹⁾ はこのことから、セレンウム化合物は酸化機転に必要な S H 基を除去することによつて傷害作用を表わす可能性を指摘した。一方蛋白代謝の指標といわれる肝アルギナーゼは試験管内実験で無機セレン化合物によつては変化しないし、また二、三の例ではセレン汚染小麦の摂

取後に明らかに増加しておつた⁹⁴⁾。また Smith¹¹⁾ は含水炭素代謝が含水炭素中間代謝の脱水素妨害の結果として必然的に減損されるときには代償的に蛋白利用が充進すると述べている。

一方 Jones⁶¹⁾ は亜セレン酸ソーダ注射動物で肝臓グリコーゲン量の減少することを観察し、またこの動物の組織から試験管内実験で亜セレン酸ソーダを還元して得たセレンウムとあらゆる面で同一と思われる沈澱物(deposit)を証明し、皮下注射された亜セレン酸ソーダは組織内で葡萄糖によつて還元されると推測した。また Cathcart⁸⁸⁾ らは犬に亜セレン酸ソーダを皮下注射して尿中への窒素排泄が上昇することを観察し、このことから亜セレン酸は細胞内で還元されこの還元作用は明らかに含水炭素のみが可能であり、この亜セレン酸の細胞内への輸入は原形質からの同量の含水炭素の分離をもたらし、そしてこの含水炭素の損失は窒素部分の排泄を伴つた細胞成分の部分的崩壊を結果するのであると結論した。

したがつて、これらの文献的記述ならびに筆者の実験結果を併せて考察するに、セレンウム投与によつて体内での蛋白崩壊が充進するのであると推測される。

血清総蛋白量：血清アルブミン・グロブリン比・血清蛋白分画率にはいずれの負荷方法においても蛋白代謝障害のための軽度の変化はみられたが、セレンウム投与の故と解される特定の傾向ないし変化を知るほどではなかつた。家兎の血清蛋白分画に関して Seibert および Nelson⁹⁵⁾ は Alb. 76.0%, α -Gl. 1.1%, β -Gl. 10.8%, γ -Gl. 12.2% といひ、Deutsch および Goodloe⁹⁶⁾ は Alb. 63.3 $\pm$ 1.1%, β -Gl. 13.0 $\pm$ 0.7%, γ -Gl. 4.3 $\pm$ 0.3% (いずれも電気泳動法) と述べ、上田⁹⁷⁾ は塩析法によつて Alb. 49.9 $\sim$ 54.5, α -Gl. 25.2 $\sim$ 28.6, β -Gl. 9.2 $\sim$ 13.6, γ -Gl. 7.6 $\sim$ 11.4 と報告しているが、筆者の実験では両者のほぼ中間の値が得られた。各分画についてはアルブミンはおおむね肝臓において^{98) 99)}、グロブリンは網内系において生成され抗体に関係深いと信ぜられている¹⁰⁰⁾。また α -グロブリンは物理化学的にアルブミンと類似しておつてこれと平衡して増減するといわれ¹⁰¹⁾、 β -グロブリンは脂質と結合して存在し脂質の消長と関係があり¹⁰²⁾、 γ -グロブリンは抗体との関係が深い¹⁰²⁾ などといわれている。

緒論において紹介したごとく、セレンウムとコレステリンとの関係についての示唆的な文献がみられるのであるが、コレステリン・脂質代謝を併せ考慮に入れて、 β -グロブリンとの関連性を考えてみたのであるが、とくにセレンウム投与の故と解される β -グロブリンの変化は認

めがたい。しいていえばセレンウム投与時に高数値を示したこともあつたが、上述のすべての実験に共通的に現われてはいない。

II : 3 コレステリン代謝の変化

前章の蛋白代謝の観察をおこなつた同一家兎について血中コレステリン量の変化も同時に観察した。

1) 亜セレン酸液腹腔内注射

投与開始後間もなくから総コレステリン・コレステリンエステルともに著しい減少傾向を示したが、投与終了後には原値に復している。総コレステリンはセレンウム投与前 72 $\sim$ 90mg/dl、投与期間中の最低値 20mg/dl で投与の終つたのちには 62mg/dl と旧に復する値を示した。したがつてセレンウム投与により血中コレステリンは減少するものであることが判明した。

第9図 血清コレステリン量の推移 (1)

I 亜セレン酸液腹腔内注射群

(Se 0.5mg/kg/日)

II 金属セレン熔融蒸気吸入群

(Se 0.1mg/l Air, 20分/日)

2) 金属セレン熔融蒸気吸入

セレンウムの気中濃度が 0.1mg/l, 0.05mg/l, 0.02mg/l のいずれの場合でも総コレステリン・コレステリンエステルともに吸入の開始直後から減少傾向を示し、吸入実験の終了後は速やかに原値に復した。総コレステ

リンは濃度 0.1mg/l 吸入では前値80mg/dl, 実験中の最低値 25mg/dl, 実験終了後 90mg/dl を示し, 濃度 0.05 mg/l 吸入では前値 100mg/dl, 途中最低値54mg/dl, 終了後 100mg/dl を示し, 濃度 0.02 mg/l 吸入では前値93 mg/dl, 途中最低値31mg/dl, 終了後82mg/dl を示した。コレステリン値の減少傾向はセレン気中濃度のいずれの群においても吸入開始後1週間ないし10日目頃という比較的早期から認められ, セレン蒸気吸入を停止すれば急速に旧に復する傾向がひとしく認められている。したがってこの場合にもセレンウム投与によつて血中コレステ

第10図 血清コレステリン量の推移 (2)

III 金属セレン熔融蒸気吸入群

(Se 0.05mg/l Air, 20分/日)

IV 金属セレン熔融蒸気吸入群

(Se 0.02mg/l Air, 20分/日)

リンが減量することが明らかである。

3) 金属セレン添加軟膏皮膚塗擦

この場合にも他の負荷方法と同様に総コレステリン・コレステリンエステルの両者とも著明なる減量が認められた。総コレステリンは投与前 100mg/dl, 投与経過中最低値30 mg/dl, 投与終了後 100 mg/dl を示した。減少傾向が現われるまでの期間はこれまでの他の群よりやや長く20日前後であつた。

投与を中断したのちはやや高い値を持続したが, セレンウム投与再開後には再び減少傾向を示し終了後また投与前値に等しい値を示した。前後2回の投与の間には, コレステリン値そのものにはやや隔りがあるけれども, セレンウム投与によつてともに減少傾向を示す2つの谷が現われたのは興味深い事実である。したがつてこの場合にも前同様にセレンウム投与によつて血中コレステリンが減量することは明らかである。

第11図 血清コレステリン量の推移 (3)

V 金属セレン添加軟膏皮膚塗擦群

(Se 10%, 2.0 g/日)

第12図 血清コレステリン量の推移 (4)

VI 金属セレン添加軟膏皮膚塗擦群

(Se 10%, 2.0 g/日)

4) 本章の要約と考察

以上の実験成績よりセレンウム投与により血清中のコレステリン量が著しく減少することが判明した。セレンウム中毒の際の脂質代謝に関しては, 筆者の知る範囲では報告例がない。血液中のコレステリンは Byers¹⁰³⁾によると食餌中コレステリンの腸管からの吸収, 腸管へのコレステリンの排泄, 体内でのコレステリンの合成と破壊(転換)の4機転に影響されるといわれ, このうち合成と破壊とが血中コレステリンの調節に主要な役割

を演ずるといわれている。コレステリンの合成は体内の多くの組織でおこなわれるが、その破壊（転換）とともに主要臓器は肝臓であるといわれる。このコレステリンの合成・破壊の調節がくずれたときに血中コレステリン量の変動が起るといわれる¹⁰⁴⁾¹⁰⁵⁾。Byers らは低コレステリン血症を起す場合として重症肝細胞性疾患・甲状腺機能亢進症・重症な諸疾患（貧血・慢性栄養不良・特発性油脂漏）を挙げ、低コレステリン血症を起す機転としては、重症肝細胞性疾患では肝におけるコレステリン合成の障害、甲状腺機能亢進症では新陳代謝率の上昇のために合成・排泄・破壊がともに亢進するが後2者が優勢であること、貧血・慢性栄養不良ではコレステリン減少の原因が不明であることを述べている。さらにまた血液の理化学的性状の変化が血液のコレステリン量に影響するといわれている。すなわち血漿中コレステリンの90%以上が lipoprotein 分子の形で運ばれるが、コレステリンはこの lipoprotein 中の蛋白質との結合状態で存在するといわれ、この蛋白質（Globulin）とコレステリンとの量的変化が相互に関係があると憶測されている。また前述のごとくセレンウムは爪・肺に特異な作用を現わすが爪および肺がコレステリン含有ないし脂質代謝に重要な部位であることから、セレンウムとコレステリン分解との間に関係があるのではないかと推察される。したがってセレンウム投与によって血中コレステリンが減少したことはこの点の意義づけに重要な1因子であると考えられる。

II:4 血球所見の変化

セレンウム中毒の際に赤血球数・白血球数・白血球百分率などに変化が起ることは緒論において述べたごとく多数の報告がある。またヘマトクリット値については Anderson⁷⁸⁾ の報告が1例のみみられる。さらに体内に摂取されたセレンウムが赤血球内にも存在することが知られており、溶血の発現についてはまだ定説がないようである。溶血現象と関係の深い赤血球の低張食塩水に対する透過抵抗についてはまだ報告例がみられない。筆者の実験では前記の亜セレン酸液腹腔内注射（セレンウム含量 0.5mg per kg）、金属セレン熔融蒸気吸入（金属セレン 0.1mg/l 20分）、および金属セレン添加軟膏皮膚塗擦の各群について血液のこれらの所見の変化について追及した。

1) 亜セレン酸液腹腔内注射

赤血球数は注射によってごく軽度の増加傾向がみられた。白血球数もごく軽度ながら増加傾向を示した。しかしいずれも生理的変動の範囲内ではないかと思われる。

赤血球抵抗は最大抵抗・最小抵抗ともに著明な変化はみられなかった。

第13図 注射群の血液所見
(亜セレン酸液, Se 0.5mg/kg/日)

2) 金属セレン熔融蒸気吸入

赤血球数・白血球数ともに吸入開始後増加傾向がみられたがいずれもごく軽度のものであつた。赤血球抵抗は実験終期近くにおいて最小抵抗がごくわずかに減弱する傾向

第14図 熔融蒸気吸入群の血液所見
(Se 0.1mg/l Air, 20分/日)

向がみられた。最大抵抗も同様の傾向を示したが著しいものではなかった。なお 0.05mg/l 20分吸入群についてヘマトクリット値を観察したが著明なる変化はみられなかった。白血球百分率では相対的の淋巴球増多が認められ

第4表 金属セレン熔融蒸気吸入群, 白血球百分率

1) Se 気中濃度 0.05 mg/l Air, 20分/日

経過 日数	偽エ オン ジ	淋巴球	エオン ジ嗜好	塩基 嗜好	単球
0	33	62	1	2	2
14	31	63	1	3	2
28	16	74	0	0	6
42	27	67	0	3	3
56	25	71	1	1	2
70	27	73	0	0	0
84	25	70	0	0	5

2) Se 気中濃度 0.02 mg/l Air, 20分/日

経過 日数	偽エ オン ジ	淋巴球	エオン ジ嗜好	塩基 嗜好	単球
0	40	59	0	1	0
11	33	66	0	0	1
21	37	61	1	0	1
36	34	65	0	1	0
42	28	67	2	0	3
50	27	72	0	1	0
56	23	75	0	2	0
63	21	76	0	0	3
70	25	71	0	0	4
105	32	58	0	3	7

た。

3) 金属セレン添加軟膏皮膚塗擦

赤血球数・白血球数・赤血球抵抗ともに著しい変化はみられなかった。ヘマトクリット値は実験の全経過を通じてみると軽度ではあるが漸増傾向がみられた。白血球百分率はセレンウム投与初期には著変はないが、その後漸次相対的な淋巴球増多が認められた。

4) 本章の要約と考察

亜セレン酸液腹腔内注射・金属セレン熔融蒸気吸入および金属セレン添加軟膏皮膚塗擦の3群について血液の二、三の性状を観察した。

i) 赤血球数：一般に急性中毒では増加、慢性中毒では減少するといわれている。Smith ら¹⁴⁾は 15ppm・25ppm・30ppm・50ppm のセレンウムを含有する食餌で種々の期間にわたって飼育したラットにおいて、約25%に重症貧血、約25%に軽度および中等度貧血を認め、残

第15図 金属セレン添加軟膏塗擦群血液の所見
(Se 10%, 2.0g/日)

第16図 ヘマトクリット値の推移

りの50%は貧血を認めなかったが、後者の50%のラットでは網状赤血球の著増を認め、これは診断上重要であると述べている。また 75ppm では実験6カ月目の終りに血色素量の著増を認め、これらのことからラットの急性および亜急性セレンウム中毒では貧血は起らない。貧血がみられるのはセレンウム量が per kg 2.5~4.0 mg のとき大量投与のときかあるいは2カ月以後の生存期間においてであると述べた。また14匹の猫に per kg 0.02~0.25mg の亜セレン酸ソーダを64~168日間投与したところ、このうち2例にのみ貧血をみたが他は血液所見に異常をみなかった。Franke ら¹⁷⁾はラットを22.3ppm・33.5ppm・52.1ppm のセレンウムを含有する食餌で飼育した実験において、初期に血液 100ml 中に20g以上に達する血色素量の著増を認め、これは血色素量の絶対的増量でなくて血液の脱水によるものであらうと述べた。事実このラットの大部分において胸腔内また

第5表 金属セレン添加軟膏塗擦群、白血球百分率

経過 日数	偽エオ ジ	リン巴球	エオジ ン嗜好	塩基 嗜好	単球	
0	33	63	0	1	3	
11	29	64	1	3	3	
24	32	58	0	0	0	←
46	44	56	0	0	0	
56	37	56	0	0	7	
71	24	76	0	0	0	
85	34	61	1	1	3	
91	29	67	0	0	4	
98	28	67	0	2	3	
105	22	74	0	1	3	→
140	32	63	1	2	2	
161	21	74	0	0	5	
175	21	71	1	3	4	
182	26	67	1	2	4	
189	19	77	0	0	4	
196	14	78	1	1	6	
205	34	62	0	2	2	←
217	25	71	0	0	4	
238	26	66	0	2	6	→
245	30	62	1	4	3	
252	29	67	0	2	2	
259	32	63	0	3	2	
266	32	62	1	2	3	

は腹腔内またはこの両者にかなりの量の滲出液が認められ、脱水はこれによつて説明できると述べている。これらのラッテではその後しだいに血色素量が減少し死亡期には著明なる減少を示した。Rigdon ら⁶⁹⁾ も家鴨に亜セレン酸ソーダを投与した実験で初期に赤血球数の著増を認め、一方セレンウムの慢性中毒の際には貧血をきたすことが明らかにされている。筆者の実験においては亜セレン酸液腹腔内注射群・金属セレン熔融蒸気吸入群ともに急性中毒の所見と同様の傾向が軽度ながら認められたが、変化といえるほどのものではないであろうと思われる。本実験のセレンウム1日投与量は亜セレン酸液注射では per kg 0.5 mg, 金属セレン熔融蒸気吸入(濃度 0.1mg/l) ではおよそ per kg 0.32mg となり Smith らが述べた顕著な貧血をきたすに必要な per kg 2.5~4.0mg に比すると少量であることによるのではないかと考えられた。また金属セレン添加軟膏塗擦では1日のセレンウム量はおよそ per kg 80 mg という大量であつたが負荷方法から勘案して体内に吸入された量はごく少量ではなかつたかと考えられ、したがつてこの程度ではほとんど変化を惹起しなかつたのであろうかと考えら

れる。

ii) 白血球数: Ellis ら⁶⁷⁾ はナマズに per kg 0.35~3 mg の亜セレン酸ソーダを腹腔内注射して、白血球百分率のうえで82%に達するリン巴球増多を伴つた白血球数の著増を観察した。Jones^{51) 62)} はラッテに 0.125%の亜セレン酸ソーダ液を 0.3~0.6cc皮下注射してリン巴球の比較的増多をみた。一般に成熟動物ではセレンウム中毒の急性期には白血球増多、慢性中毒末期には白血球減少をきたすといわれる。筆者の実験では注射群・吸入群において軽度ながら白血球増多の傾向がみられ文献の所見と一致する結果を得た。

健康家兎の白血球百分率は多田羅¹⁰⁶⁾・近¹⁰⁷⁾・坂元¹⁰⁸⁾・篠原¹⁰⁹⁾らの諸報告によると偽エオジン白血球30.4~41.8, リン巴球55.4~65.8, エオジン嗜好白血球 0.2~0.56, 塩基嗜好白血球 1.3~3.4, 単球 1.2~3.6のそれぞれ動揺範囲が示されている。また Sabin ら¹¹⁰⁾によると偽エオジン 42.03, リン巴球 40.54, エオジン嗜好 1.24, 塩基嗜好 8.06, 単球 8.10である。筆者の実験のセレンウム投与前値はこれらの諸報告の範囲内であつたが、セレンウムを投与すと金属セレン熔融蒸気吸入・金属セレン添加軟膏皮膚塗擦のいずれにおいても相対的リン巴球増多が認められ、諸報告者の成績と同一傾向が認められた。

iii) 赤血球滲透抵抗: 健康家兎の赤血球抵抗については Paris および Salmon¹¹⁰⁾は最小抵抗 0.14%NaCl, 最大抵抗 0.31% NaCl, Ryvos¹¹⁵⁾はそれぞれ0.51%・0.40%, 加藤微量法¹¹⁶⁾では 0.576%・0.450%, Wagner および Ribière¹¹⁷⁾は 0.42%・0.29%といわれている。一方セレンウム中毒と赤血球抵抗の関係については筆者の知る範囲では報告をみない。筆者の実験では注射群および軟膏塗擦群では赤血球抵抗は変化しなかつたが、蒸気吸入群では実験終期近くにおいて赤血球抵抗とくに最小抵抗の軽度の減弱傾向がみられた。赤血球抵抗は萎黄病・悪性貧血では著しい低下をきたすことがよく知られており¹¹⁸⁾, また再生不良性貧血では増強するといわれている¹¹⁹⁾。セレンウム中毒の筆者の実験においては貧血は認められなかつたが、赤血球滲透抵抗に若干の変化をみたことから、セレンウムによる慢性中毒性貧血に際して赤血球抵抗にさらに著明な変化をきたすか否かは今後の研究にまたねばならぬと思われる。

iv) ヘマトクリット値: 健康家兎のヘマトクリット値については Kunde ら¹¹¹⁾は31%, Sharpe および Bisgard¹¹²⁾は38.8%といい、Wintrobe ら¹¹³⁾は雄39.4%・雌40.1%といっている。一方 Anderson および Moxon⁷⁸⁾は急性セレンウム中毒犬においてヘマトクリット値の上

昇をみ、これは血液濃縮のためであると述べている。筆者の実験でも軽度の上昇傾向を認めたがこれも血液濃縮のためであろうと考えられた。

III. 飢餓状態における反応

III : 1 まえがき

前編の実験で亜セレン酸液腹腔内注射および金属セレン熔融蒸気吸入によつて血液の蛋白・コレステリン像などに变化をきたすことが明らかとなつたが、文献によるとセレンウム中毒は食餌摂取の質および量に密接な関係があり⁵⁶⁾⁻⁵⁸⁾ とくに蛋白質の摂取不足によつてセレンウムの毒作用が強く現われるといわれている。したがつてこれらの状況をいま少しく仔細に検討するために飢餓時においてセレンウムを投与したときの血液の諸変化について観察することにした。

注射群と吸入群とに分けそれぞれ2匹ずつの体重2.5kgの成熟家兎を実験に供した。実験前2週間は前編の実験と同様に普通飼料を与えて馴らし正常状態でのこれらの測定値がほぼ安定するのをまつて処置を開始した。48時間まつたく飼料を与えない完全飢餓の状態に保つたのちに採血して飢餓時の測定をおこない、ついで1週間後に再び同様の測定をおこなつて飢餓時測定値となし、その後1週間放置してさらに48時間飢餓としたのちに亜セレン酸液(per kg 0.5 mg) 腹腔内注射 および 金属セレン熔融蒸気(0.1 mg/l 1時間) 吸入をおこなつてセレンウムを投与し、約2時間後に採血して同様の測定をおこなつた。さらに1週間後に同様の操作をおこなつて前回の測定値との算術平均値を求めて飢餓時セレンウム投与の諸測定値とした。すなわち正常状態・48時間飢餓後・48時間飢餓後セレンウム投与の3つの状態においてそれぞれ2回ずつ測定をおこないその平均値を算出してそれぞれの測定値としたのである。

III : 2 実験成績および考察

1) 蛋白代謝への影響

血清総蛋白量は飢餓により増量が認められた。これは完全飢餓により脱水状態となり血液濃縮をきたしたためであろうと解される¹²⁰⁾。このときにさらにセレンウムを負荷すると注射群ではさらに血清蛋白量の著増が認められ、これは明らかにセレンウム投与による影響と考えられた。吸入群では飢餓のみの場合との間に著しい差をみなかつた。

血清残余窒素量は飢餓によつて軽度の増加傾向があり文献¹²¹⁾⁻¹²³⁾と同様の結果を得たが、セレンウム投与により注射・吸入両群ともにさらに著しい増加が認められ、

体蛋白の崩壊が促進されたのであらうと推察された。

血清蛋白分画像では飢餓によつて比較的なアルブミン増多・グロブリン減少、したがつてA/G比の上昇がみられたが、セレンウム負荷方法の違いによつては必ずしも同様傾向の変化ではなかつた。またグロブリン各分層についても著しい変化は認めなかつた。

第6表 飢餓および Se 投与が血液所見
に及ぼす影響 (1)

亜セレン酸液腹腔内注射群

	通常値	48時間飢餓	48時間飢餓後 Se 投与
血清蛋白量 g/dl	5.34	5.65	6.64
血清残余窒素量mg/dl	26.1	26.9	41.0
血清 A/G 比	1.06	1.64	1.21
Albumin %	51.0	62.0	54.3
Globulin %	49.0	38.0	45.7
α-G. %	20.0	13.6	26.1
β-G. %	14.7	16.3	11.7
γ-G. %	14.3	8.1	7.9

金属セレン熔融蒸気吸入群

	通常値	48時間飢餓	48時間飢餓後 Se 投与
血清蛋白量 g/dl	5.17	5.75	5.75
血清残余窒素量mg/dl	27.7	22.9	39.2
血清 A/G 比	1.59	1.97	2.49
Albumin %	65.3	66.2	70.5
Globulin %	34.7	33.8	29.5
α-G. %	20.3	20.0	17.4
β-G. %	9.1	6.9	6.4
γ-G. %	5.3	6.9	5.7

2) コレステリン代謝への影響

飢餓時に高脂肪血症・高コレステリン血症が起ることはよく知られているが¹²⁰⁾¹²⁴⁾、筆者の実験では飢餓時に血清総コレステリン・コレステリンエステル値に著増が認められて文献と一致した結果が得られた。これは飢餓のために血中への脂質の移動が高まつたものと解される¹²⁰⁾。さらに、飢餓時にセレンウムを投与すると総コレステリン・コレステリンエステルはいずれも飢餓のみのときと同様程度の値を示した。先の章での実験ではセレンウム投与によつて血中コレステリン値はいずれも低下したのであつたがこれとはまつたく異なつた結果を示したのである。したがつてセレンウムを投与しても飢餓のために生じた高コレステリン血症の状況においてコレス

テリン値を低下せしめるに充分なだけのセレンウムの量的関係か、あるいは反応時間の関係があつたのであろうと解される。

3) 血球所見への影響

赤血球数は飢餓の場合には著増がみられた。これは血液濃縮のためと解され、文献にみられる状態と一致した¹²²⁾¹²⁵⁾。さらに飢餓のうえにセレンウムを負荷するとさらに著しい増加が起りとくに吸入群において著明であつた。これは明らかにセレンウム投与の影響であろうと考えられ **Franke**⁷⁾ や **Walker**⁶⁶⁾ の実験成績と同様の傾向を示している。

飢餓時における白血球数の変化は不規則であるといわれているが¹²²⁾、筆者の実験では飢餓時におおむね減少を示し、さらに飢餓後にセレンウムを投与すると両群とも軽度の増加傾向がみられた。したがつて前章において述べたセレンウム投与時の白血球数の軽度増加は明らかにセレンウムの影響と考えて差支えないと思われる。

赤血球の透過抵抗は飢餓時にもまた、セレンウム投与時にも変化はほとんどみられなかつた。

第7表 飢餓および Se 投与が血液所見に及ぼす影響 (2)

		通常値	48時間 飢餓後	48時間 飢餓後 Se 投与
注射群	総 コ レ ス テ リ ン mg/dl	56.3	85.5	92.0
	コレステリンエステル mg/dl	28.8	28.5	32.0
吸入群	総 コ レ ス テ リ ン mg/dl	72.3	102.0	95.0
	コレステリンエステル mg/dl	24.0	48.0	39.0

		通常値	48時間 飢餓後	48時間 飢餓後 Se 投与
注射群	赤 血 球 数 万	470	520	545
	白 血 球 数 個	4200	3600	5400
	赤 血 球 最大抵抗	0.41	0.41	0.41
	同 最小抵抗	0.50	0.51	0.50
吸入群	赤 血 球 数 万	530	559	648
	白 血 球 数 個	4300	3700	4300
	赤 血 球 最大抵抗	0.41	0.40	0.40
	同 最小抵抗	0.49	0.50	0.50

III : 3 本章の要約

① 飢餓によつて蛋白代謝およびコレステリン代謝に異常をきたすことはすでに知られたごとくである。

② 血清総蛋白量は飢餓時にやや増大するがさらにセレンウムを投与すると一層増強されるようである。

③ 血清残余窒素量はセレンウム投与によつて明らかに増加する。したがつてセレンウムの体内侵入によつて体蛋白の崩壊が促進されるものと思われる。

④ 血清アルブミン・グロブリン比および血清蛋白分画像には著変は認められなかつた。

⑤ 血液総コレステリン・コレステリンエステルはセレンウム投与によつて明らかに影響を受ける。

⑥ 赤血球数の増多はセレンウム投与によりさらに著明となる。血清総蛋白量の所見と考え合わせるとセレンウム投与は飢餓による脱水状態に基づく血液濃縮をさらに増強するもののようである。

⑦ 白血球数はセレンウム投与により軽度の増加を招来する。

⑧ 赤血球の透過抵抗にはセレンウム投与による著しい変化をみなかつた。

IV. モルモットの蛋白代謝・コレステリン代謝への影響

前編の実験で家兎に金属セレン添加軟膏を塗擦すると蛋白代謝および血清コレステリン値に変化が起ることが判明したが、他の動物においても同様の変化をきたすであろうことを予測し、これを確認するためにモルモットを選んで同様の実験に供した。ラットはセレンウム中毒の研究にもつともよく用いられており、セレンウムに対する感受性が強いといわれているが、筆者の渉猟した範囲ではセレンウム中毒のモルモットに関する報告はみられない。

IV : 1 実験方法

2.5%・5.0%・10.0%重量比(調製法は既述)の金属セレン添加軟膏を毎日 0.5g モルモットの臀部に塗擦してこれを 30 日間持続した。処置終了後に左心室穿刺によつて採血し家兎におけると同様の測定をおこなつた。

2.5%軟膏塗擦群 2 匹・5.0%群 2 匹・10.0%群 4 匹・他に対照無処置群 4 匹のモルモットを使用した。

IV : 2 実験成績と考察

① 血清残余窒素量は各濃度とも著しい変化はみられなかつた。これは家兎の軟膏塗擦実験の前半期にみられた所見とほぼ同様の所見と考えられる。

② 血清アルブミン・グロブリン比 : **Deutsch** および **Goodloe** の報告⁹⁶⁾ によるとモルモットの血清 A/G 比は 1.2 といわれ本実験の正常群はこれより高い値を得た。塗擦群では各濃度ともこれよりかなりの低値がみられ

第8表 金属セレン添加軟膏を皮膚に塗擦

せるモルモットの血液所見

	Se 2.5%	Se 5.0%	Se 10.0%	対 照 正常群
残 余 窒 素 量 mg/dl	55.1	67.8	61.5	63.6
総 コ レ ス テ リ ン 量 mg/dl	78.0	71.5	79.0	144.0
コ レ ス テ リ ン エ ス テ ル 量 mg/dl	43.0	35.5	22.5	35.5
血 清 A/G 比	0.58	0.43	0.37	1.89
Albumin %	36.7	29.8	28.3	64.9
Globulin %	63.3	70.2	71.7	35.1
α—G. %	46.3	45.4	50.6	15.7
β—G. %	12.4	21.2	15.5	8.3
γ—G. %	4.6	3.6	5.6	11.1

た。

③ 血清蛋白分画は Deutsch および Goodloe の報告⁹⁰⁾ではアルブミン 54.6 ± 0.9 , グロブリン 45.4 ± 1.4 , α -22.9 ± 0.6 , ϕ -8.1 ± 0.4 , β -8.8 ± 0.1 , γ -5.6 ± 0.3 で正常群の値との間に軽度の差異がみられた。これらの値と塗擦群とを比較すると、アルブミンの減少と α -グロブリンの代償的と思われる増加がみられた。

血清 A/G 比の低下とアルブミン減少は軟膏の濃度が高いほど著しい傾向にあったので、これはセレンウム投与に基づく影響であろうと考えられた。

アルブミンはすべて肝においてつくられ、そして A/G 比の低下と低蛋白症は肝障害の1指標といわれているが^{104) 126)}, 筆者の実験の場合もセレンウムによる肝障害に由来するのではないかと考えられる。

④ 血清コレステリン: 総コレステリンは各濃度群とも、またコレステリンエステルは10.0%軟膏塗擦群において減少がみられた。これは家兎の実験の場合と同様の所見であつて、セレンウム投与による影響と考えられる。

以上の成績からモルモットにおいてもセレンウム投与時に蛋白およびコレステリン代謝に異常が起ることが推察された。

V. 二、三保護薬剤を併用するときの効果

V:1 まえがき

これまでの一連の実験でセレンウム投与によつて体内での蛋白代謝亢進が起ることが明らかとなつた。一方緒論に述べたごとく食餌中蛋白量のいかなる穀物中セレンによる自然発生的中毒・食餌中に混入した無機セレンに

よる中毒に対してかなりの影響があるといわれている。すなわちある限度内では食餌中に含まれる蛋白とセレンウムとが蛋白摂取量の gram とセレンウム摂取量の microgram によつてあらわされる蛋白対セレン比率が1:100のときのセレン食ではかなり有毒であるが、この比率が1:33のセレン食では比較的無難に耐過されるということが Gortner¹²⁷⁾・Lewis⁵⁸⁾・Moxon⁷⁶⁾の実験によつて確認されている。金属セレン熔融蒸気吸入による中毒の場合にも高蛋白食が好影響をもたらすことは容易に想像されるが、実際にこれを証明した報告は筆者の渉猟した範囲では認められない。

他方緒論に述べたごとく、肝障害はセレンウム摂取時のもつとも顕著な病理学的症候として多くの研究者により指摘されている。Smith¹¹⁾ は猫に per kg 0.3~0.5 mg より若干多量のセレンウムを継続投与したときに安息香酸ソーダ静注後の馬尿酸合成能力の低下・ブロムサルファレイン試験によつて肝機能低下を証明した。これらのことからセレンウム中毒に際して肝機能保護剤の使用がある程度有効であろうことが予想される。しかるにこれに関する報告例もまたみられないので、筆者はセレンウム投与時に同時にアミノ酸製剤(メチオニン・ポリタミン)および肝機能保護剤(グルンサン)を併用して、セレンウムによる機能障害を防ぎうるか否かを検討することとした。

V:2 家兎の蛋白・コレステリン代謝への効果

1) 実験方法

金属セレン熔融蒸気を気中濃度 0.02mg/l で毎日20分吸入するとともに薬剤の投与をもおこなつた。すなわちメチオニン(住友化学メチオニンL 2%注射液)2mg・グルンサン(中外製薬)10mg・ポリタミン(武田薬品)2ccを家兎の耳静脈内に毎日注射した。この薬剤の量は成人標準1日使用量に基づいて体重1kg 当り注射量を決定したものである。各注射群2匹ずつの成熟家兎を使用した。

2) 実験成績

① 血清蛋白量

メチオニン投与群・グルンサン投与群では処置後8日目に一時血清蛋白量は減少したが15日目には大体実験前値に戻つた。ポリタミン投与群では漸減傾向がみられたが、これは必ずしも血清蛋白の絶対量の減少を表わしたものではないと考えられる。

② 血清残余窒素量

メチオニン投与群ではほとんど変化がみられなかつた。グルンサン投与群では8日目にやや増加したが15日

第9表 金属セレン蒸気吸入時に薬剤投与の影響(1)

		実験前	8日目	15日目
血蛋白 清量 g/dl	M 投与群	5.0	4.0	5.0
	G 投与群	5.1	4.4	5.2
	P 投与群	5.1	4.4	3.9
残窒 素 量 mg/dl	M 群	31.2	32.7	31.8
	G 群	33.9	58.9	37.4
	P 群	43.0	83.5	65.4
総テ コリ レン mg/dl	M 群	108	54	82
	G 群	126	42	64
	P 群	103	104	111
コリテ レン スエ ル mg/dl	M 群	48	19	36
	G 群	57	25	54
	P 群	32	47	38
血清 A/G 比	M 群	1.53	0.87	0.56
	G 群	0.55	0.63	0.42
	P 群	1.60	1.03	0.86
アミ ル ブ ン %	M 群	60.6	46.6	35.9
	G 群	35.3	40.6	29.4
	P 群	61.5	50.7	46.3
α - グ ル ン %	M 群	17.6	29.3	37.3
	G 群	35.3	23.5	25.0
	P 群	20.0	24.6	20.4
β - グ ル ン %	M 群	4.3	13.9	14.9
	G 群	11.8	10.9	17.7
	P 群	8.9	7.7	12.9
γ - グ ル ン %	M 群	16.5	10.2	11.9
	G 群	17.6	25.0	27.9
	P 群	9.6	17.0	20.4

(註) M: Methionin, G: Guronsan, P: Polyamin
目には実験前値近くまで戻った。

ポリタミン投与群では8日目にかなり増加したが15日目にはやや恢復した。以上の結果からメチオニンおよびグロンサンのこの程度の投与でセレンウム蒸気吸入による血清残窒素値の上昇に対してやや抑制的効果があつたように考えられる。これに反してポリタミン投与群において血清残窒素値の上昇がみられたのはセレンウム摂取に基づく体蛋白崩壊による真の上昇なのか、または投与ポリタミンが充分利用されずに、あるいはこの程度の量では先の蛋白対セレンウム比率の点から不充分であつたのか、あるいはもつと他の理由によるのか断定はできないが、おそらくポリタミン中に含まれるアミノ酸窒

素の終産物の蓄積がある程度影響しているのではないかと考えられる。

③ 血清コレステリン値

総コレステリン値はメチオニン群・グロンサン群ともに8日目に低下し15日目にやや恢復した。一方ポリタミン群では著しい変化は認められなかつた。コレステリンエステル値はメチオニン群では減少傾向がみられ、グロンサン群では8日目に低下したが15日目には恢復した。ポリタミン群では著しい反応はみられなかつた。

以上の成績からセレンウム投与による脂質代謝障害(血清コレステリン値の低下)に関してはポリタミンはよい効果を与え、グロンサンも軽度ながら影響が認められた。またメチオニンはあまり影響を及ぼさないように推察された。

④ 血清アルブミン・グロブリン比および血清蛋白分画像

血清アルブミン・グロブリン比は各群とも軽度の減少傾向がみられた。血清蛋白分画ではアルブミンの軽い減少傾向が各群とも認められた。グロブリン分画内では特定の変化はみられなかつた。

V:3 マウスの生存率・体重推移への効果

大川はマウスについての実験¹⁷⁾で金属セレン熔融蒸気を吸入せしめるとマウスの生存および体重推移に、またその体力に障害が起ることを明らかにしている。

筆者はマウスに金属セレン熔融蒸気を吸入せしめると同時に家兎の実験と同様にアミノ酸製剤および肝機能保護剤を併用してマウスの生存数・体重推移に対する影響を観察した。

1) 実験方法

成熟DD系マウスを1群8匹ずつ5群に分け金網製の分割飼育籠(放射状12区分)に1匹ずつ入れて飼育した。飼料はマウス用のオリエンタル固形飼料の5g/日と無制限の水とを与えた。あらかじめ約10日間飼育してマウスが飼育条件に順応したのちに実験を開始した。金属セレン熔融蒸気0.02mg/lを1日20分ずつ吸入し同時に薬剤を投与した。

第1群はメチオニン0.04mg, 第2群はグロンサン0.2mg, 第3群はポリタミン0.04ccをそれぞれ0.2ccの溶液に調製し毎日マウスの腹腔内に注射した。そして1週間間隔で各々の体重を測定し36日間経過を観察した。なお対照群は金属セレン熔融蒸気吸入(気中濃度0.02mg/l)のみおこない、無処置群はセレン吸入・薬剤投与のいずれもおこなわなかつた普通飼育のものである。

2) 実験成績

① 生存数の推移

無処置群は当然のことながら観察経過中に死亡したものではなく、実験終了時に全部生存した。セレンウム吸入のみの対照群では8匹中5匹が生存し生存率は62.5%であつた。これに対してメチオニン投与群では実験終了時にその半数が死亡し生存率50%で、グロンサン投与群では8匹中3匹が死亡し生存率62.5%であり、ポリタミン投与群では死亡はなく生存率100%であつた。

② 平均体重の推移

各群とも36日目まで生存したマウスのみを対象として平均体重を算出して表に示した。(比較的体重の少ないものが早期に死亡する傾向がある。)無処置群は明らかに他の群より体重増加率が良好であつた。他の4群のうちでは実験終了時の体重はポリタミン投与群・グロンサン投与群・対照群・メチオニン投与群の順であつた。このうちグロンサン投与群と対照群との差は僅少で、メチオニン投与群では明らかに他の実験群に比して体重増加率は不良であつた。

第10表 金属セレン蒸気吸入時に薬剤投与の影響(2)

(マウス)

1. 生存数の推移

経過日数	0	8	15	22	29	36
Methionin 投与群	8	8	6	4	4	4
Guronsan 投与群	8	8	7	5	5	5
Polytamin 投与群	8	8	8	8	8	8
対照群 (Se吸入)	8	8	6	6	5	5
無処置群	8	8	8	8	8	8

2. 平均体重の推移 (g)

	12.15	14.80	13.57	15.67	16.02	16.08
Methionin 投与群	12.15	14.80	13.57	15.67	16.02	16.08
Guronsan 投与群	12.48	13.58	15.96	16.94	17.16	18.10
Polytamin 投与群	12.12	15.04	15.14	16.18	16.94	18.40
対照群 (Se吸入)	12.12	12.90	15.40	16.05	17.00	18.08
無処置群	12.17	15.28	16.07	17.14	18.35	19.85

3) 小括と考察

① セレンウム熔融蒸気を吸入せしめない無処置群に比して他の実験群ではすべて体重増加が劣ることは大川の成績とよく一致し、セレンウム投与に基づく影響であることが首肯される。

② 対照群に対して薬剤投与群が体重増加率のうえで

必ずしも優れていないのは、腹腔内注射という刺針刺激だけでも通常的生活機能のうえにやや悪条件となつたための影響ではないかと考えられた。

③ ポリタミン投与群では比較的有效な結果を得た。すなわち生存率は100%でこれは無処置群を除いた他の群に比して明らかに差違を認め、また体重増加率のうえでも他の薬剤投与群より良好であつた。

④ メチオニン投与群は生存率および体重増加率のいずれももつとも不良であつた。これは体内に摂取された蛋白質とセレンウムとの量的比率(いわゆる蛋白対セレン比)に問題があるのではないかと考えられた。

V:4 本章の要約と考察

Smith ら⁵⁰⁾はラッテにセレン含有穀物および亜セレン酸ソーダを種々の割合に混じた食餌を投与してセレンウムの影響を観察したが、その結果、セレンウムの毒作用は食餌蛋白対セレンの量的比率に影響されるが、蛋白質の質的には関係がない。すなわち必須アミノ酸を含む高級蛋白質でもまた低級蛋白質でもセレンウム中毒の防禦作用は同様であると述べている。この防禦作用は有機セレンでも無機セレンでも同程度に認められている。筆者の実験でもこの Smith の業績に述べられたのとよく一致する所見を得た。しかしながら金属セレン熔融蒸気吸入の場合には、セレンウムの注射または経口投与の場合のごとく蛋白対セレン比を明確な数値で表示することがきわめて困難であるために上述の実験結果についての明確な断定をなしがたい。

蛋白対セレンウムの拮抗機転についてはなお推測の域を出ないようである。Goldschmidt ら¹²⁰⁾はクロロフォルム吸入によつて起る肝障害に対して高蛋白食がかなりの防禦作用をもつことを報告しており、また Miller ら¹²¹⁾はクロロフォルム麻痺による犬の肝障害は蛋白の体内貯蔵が空つぽになるほど増大することを報告している。また Messinger ら¹³⁰⁾も Arspenamine によつて起る犬の肝障害に投与飼料中の蛋白質が予防的効果をもたらすことを確認している。Smith ら⁵⁰⁾は蛋白質のセレンウム毒作用防禦機能は蛋白質の特異的な解毒作用によるのか回復に必要とする肝蛋白の再発生を促進するによるのかは明確でないと述べ、セレンウム中毒に基づくラッテの症状すなわち滲出・貧血・発育阻止・肝障害がいずれも高蛋白食によつて一様に改善されることを認め、これはすなわち蛋白質のセレンウムに対する除毒作用であろうと述べている。

筆者の実験で家兎における蛋白代謝・コレステリン代謝への好影響、マウスにおける生存率・体重推移への良

効果は Smith の述べたこととよく一致し、セレンウムに対する蛋白質の特異的防毒機転であろうと推察された。また肝機能保護剤であるグロンサンは家兎およびマウスの実験で部分的にはよい影響が観察されたように考えられた。セレンウム中毒の際の蛋白製剤および肝機能保護剤の影響については今後の研究により一層明らかに説明されるに至るであろう。

VI. 総括的要約と結語

セレンウム中毒はセレン整流器工場など諸種工業方面において、またわが国内主要食糧の需給状況の関係などから近年急激に注目されてきた。筆者は実験的に家兎（およびモルモット・マウス）に各種の方法によつてセレンウムを投与して、このとき比較的簡単に検査・測定しえて、かつ早期に変調を知りうる生体反応を見出すとともにセレンウムに起因する障害の防止について論及せんと試み、蛋白代謝・コレステリン代謝に関係する二、三の血液および尿所見ならびに血球の諸所見について若干の検索をおこない、さらにセレンウム投与とともにアミノ酸製剤・肝機能保護剤を投与してその防禦効果につき若干論述した。その結果を要約すれば次のごとくである。

① 蛋白代謝の変化：尿中窒素排泄は亜セレン酸液腹腔内注射（セレンウム量 0.5mg/kg 体重）・金属セレン熔融蒸気吸入（気中濃度 $0.1\text{mg/l} \cdot 0.05\text{mg/l} \cdot 0.02\text{mg/l}$ ）のいずれにおいてもセレンウム投与により著増が認められた。血清残余窒素量は注射・吸入のいずれでも増加傾向が認められ、とくに吸入群ではセレン気中濃度の高い場合ほど増加の程度が著明であつた。金属セレン添加軟膏皮膚塗擦では初期には変化に乏しいが長期間継続すると漸次増加傾向がみられ、これはセレンウムの慢性的中毒と考えられる。血清総蛋白量は注射群・吸入群ではとくにいほどの傾向は認められないが、長期間継続せる軟膏塗擦群では漸減を認めた。血清アルブミン・グロブリン比・血清蛋白分画率には著変を示さなかつた。尿中窒素排泄および血清残余窒素量の増加傾向が体重減少と同時に認められることから体内での蛋白崩壊が亢進するものと推察される。

② 注射群・吸入群・塗擦群のいずれにおいてもセレンウム投与によつて血清総コレステリン・コレステリンエステルは比較的早期から減少傾向を認め、投与中止により急速に実験前値に復するのがみられ、これはセレンウムの毒作用とコレステリンとの間の深い関連性に関する少なからざる示唆であると考えられる。

③ セレンウム投与によつて赤血球数・白血球数の軽度の増加を認め、白血球百分率では相対的淋巴球増多を認め、いずれも文献と一致した所見を得た。ヘマトクリット値は上昇傾向を示し、これは血液濃縮のためであろうと考えられる。赤血球滲透抵抗は注射群・塗擦群では著しい変化を認めなかつたが蒸気吸入群では軽度の減弱傾向が認められ、投与セレンウムの量いかんによつてはさらに変化を確認できるのではないと思われる。

④ 飢餓の状態でセレンウムを投与すると、蛋白代謝および血球所見での変化がさらに強められまたコレステリン代謝も若干影響を受けることが明らかとなつた。したがつて常食時におけるセレンウム投与による代謝異常・血球所見の変化は明らかにセレンウムによつて惹起されたものすなわちセレンウム中毒時の生体反応と考えることができる。

⑤ モルモットに金属セレン添加軟膏を塗擦すると家兎の場合と同様に蛋白代謝およびコレステリン代謝の異常を示した。

⑥ 家兎に金属セレン熔融蒸気（気中濃度 0.02mg/l ）を吸入せしめるとともに、アミノ酸製剤・肝機能保護剤を投与して観察した結果、蛋白代謝およびコレステリン代謝にある程度の改善が認められた。

⑦ マウスに金属セレン熔融蒸気（気中濃度 0.02mg/l ）を吸入せしめると同時にアミノ酸製剤・肝機能保護剤を投与して、その生存率および体重推移について、セレンウム吸入をおこない薬剤を投与しない対照群・吸入も薬剤投与もおこなわない無処置群と比較観察した結果、ポリタミン投与群は生存率・体重推移のいずれにおいても無処置群を除いた他のいずれより最良であり、グロンサン投与群がこれに次ぎ、メチオニン投与群は最下位であつた。

以上よりセレンウム摂取が体内の蛋白代謝・コレステリン代謝に著しい障害をもたらすことが認められ、これらはセレンウム摂取による障害時に比較的早期にかつ容易に見出しうる諸反応であると考えられる。また、この場合にアミノ酸製剤・肝機能保護剤の併用投与はかなりのセレンウム毒作用防禦効果があることが判明した。

大川⁸¹⁾も述べているごとくセレンウムを取扱う職種ではセレンウムへの直接の接触を避けしめることは勿論のこと熔融金属セレンの蒸気に曝露しこれを呼吸に際して吸入せしめることのないよう施設を整備することが絶対的に必要であり、各種の食糧中に含まれるであろうセレンウムを充分に分析検討してその除去に努め、摂食を避け

ることが必要である。

さらに蛋白質がセレンウムの毒作用の防禦に有効なることから、セレンウム摂取の危険あるときにはこれに充分見合うだけの量の蛋白質を摂ることが必要であり、とくにセレンウムを取扱う職業に従事する者には栄養上の留意が肝要であると考えらる。

本研究の要旨は第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。

拙筆するに当り、終始御懇篤なる御指導を賜わつた萩原教授・都築講師に深甚の謝意を表します。

また、御懇篤な御校閲を賜わつた京都大学の西尾雅七教授に衷心より深謝いたします。

文 献

- 1) 千谷：無機化学（下）p. 931.
- 2) Ayres, S.: Arch. Dermat. Syphilol. 65 : 615, 1954.
- 3) 日本国勢図会，昭和28・29・30・31・32・33各年版，国勢社.
- 4) Madison, M., L. Walker: Texas Rep. Biol. Med. 11 : 547, 1953.
- 5) Byers, H. E.: U. S. D. A. Tech. Bull. p. 482, 1935.
- 6) Franke, K. W.: J. Nutrit. 8 : 615, 1934.
- 7) Franke, K. W.: J. Nutrit. 10 : 213, 1935.
- 8) Franke, K. W.: J. Nutrit. 10 : 599, 1935.
- 9) Robinson, W. O.: J. Assoc. Offic. Agric. Chem. 16 : 423, 1934.
- 10) Robinson, W. O.: Indust. Eng. Chem. 6 : 274, 1934.
- 11) Smith, M. I.: J. A. M. A. 116 : 562, 1941.
- 12) Smith, M. I.: Publ. Hlth. Rep. 51 : 1496, 1936.
- 13) Smith, M. I.: Publ. Hlth. Rep. 52 : 1171, 1937.
- 14) Smith, M. I.: J. Pharm. Exper. Therap. 60 : 449, 1937.
- 15) Westfall, B. B.: J. Pharm. Exper. Therap. 64 : 55, 1938.
- 16) Lemley, R. E.: Lancet 61 : 435.
- 17) Buchan, R. F.: Occup. Med. Hyg. 3 : 439, 1947.
- 18) Dudley, H. C.: Am. J. Hyg. 23 : 169, 1936.
- 19) Pringle, P.: Brit. J. Dermat. 54 : 54, 1942.
- 20) 久保田：最近の職業病，山水社，昭28.
- 21) 久保田：日本臨床2 : (11), 昭18.
- 22) Stenn, F.: Arch. Pathol. 22 : 398, 1936.
- 23) Draize, J. H.: J. Am. Vet. Med. Assoc. 39 : 753, 1935.
- 24) Beath, O. H.: J. Am. Pharm. Assoc. 26 : 394, 1937.
- 25) Miller, W. T.: J. Agric. Res. 60 : 163, 1940.
- 26) Rabuteau : Gazette Hebdom 16 : 241, 1869.
- 27) Modica, O.: Arch. Pharm. Therap. 5 : 61, 1897.
- 28) Hodjimarkos : J. Pediat. 40 : 451, 1952.
- 29) Drinker, P.: Arch. Indust. Hyg. Occup. Med. 8 : 185, 1953.
- 30) Clinton, M.: J. Indust. Hyg. Toxicol. 29 : 225, 1947.
- 31) 中村光甫：労働科学28 : 886, 昭27.
- 32) Franke, K. W.: J. Nutrit. 5 : 205, 1936.
- 33) Rosenfeld, I.: J. Biol. Chem. 172 : 333, 1948.
- 34) Rosenfeld, I.: J. Pharm. Exper. Therap. 91 : 218, 1947.
- 35) Shapiro : J. Invest. Dermat. 23 : 423, 1954.
- 36) Moxon, A. L.: J. Pharm. Exper. Therap. 84 : 115, 1945.
- 37) McConnell, K. P.: J. Biol. Chem. 141 : 427, 1941.
- 38) Dudley, H. C.: Indust. Eng. Chem. 7 : 4, 1935.
- 39) Max Heinrich : J. Pharm. Exper. Therap. 114 : 28, 1955.
- 40) Harshfield, R. D.: Masters Thesis, Univ. S. Dakota, 1953.
- 41) Munsell, H. E.: U. S. Dept. Agric. Tech. Bull. p. 534, 1936.
- 42) Peterson, D. F.: Proc. Soc. Dak. Acad. Sci. 29 : 123, 1950.
- 43) Smith, M. I.: Publ. Hlth. Rep. 53 : 1199, 1938.
- 44) McConnell, K. P.: J. Biol. Chem. 195 : 183, 1951.
- 45) McConnell, K. P.: J. Biol. Chem. 173 : 653, 1947.
- 46) Wright, C. I.: Publ. Hlth. Rep. 53 : 1825, 1938.
- 47) Schultz, J.: J. Biol. Chem. 133 : 199, 1940.
- 48) McConnell, K. P.: J. Biol. Chem. 145 : 55, 1942.
- 49) Hofmeister, F.: Arch. Exper. Path. Pharm. 33 : 198, 1893.
- 50) McConnell, K. P.: J. Biol. Chem. 195 : 277, 1951.
- 51) Westfall, B. B.: Publ. Hlth. Rep. 55 : 1575, 1940.
- 52) McConnell, K. P.: J. Biol. Chem. 183 : 459, 1950.
- 53) Symthe, C. V.: J. Biol. Chem. 144 : 237, 1942.
- 54) Dziewiatkowski : J. Biol. Chem. 164 : 165, 1946.
- 55) Painter, E. P.: Chem. Reviews 28 : 179, 1941.
- 56) Smith, M. I.: J. Pharm. Exper. Therap. 70 : 270, 1940.
- 57) Smith, M. I.: Publ. Hlth. Rep. 54 : 1441, 1939.
- 58) Lewis, H. B.: J. Pharm. Exper. Therap. 68 :

- 292, 1939.
- 59) Lewin : Gifte u. Vergiftungen p. 120, 1929.
- 60) 石川太刀雄 : とびら I の 7 : 27, 1949.
- 61) Jones, C. O. : Biochem. J. 4 : 405, 1909.
- 62) Jones, C. O. : Biochem. J. 6 : 106, 1912.
- 63) Kondo, S. : Jap. J. Med. Sci. IV Pharm. 7 : 132, 1933.
- 64) Kondo, S. : Jap. J. Med. Sci. IV Pharm. 9 : 29, 1935.
- 65) Miller, W. T. : J. Agric. Res. 60 : 163, 1940.
- 66) Walker, M. L. : Texas. Rep. Biol. Med. 11 : 547, 1953.
- 67) Ellis, M. M. et al. : Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 36 : 519, 1937.
- 68) Achard, C. : Arch. Med. Exper. 24 : 774, 1912.
- 69) Rigdon, R. H. et al. : Arch. Pathol. 56 : 374, 1953.
- 70) Moxon, A. L. : Physiol. Rev. 23 : 305, 1934.
- 71) McConnell, K. P. : Arch. Pathol. 56 : 384, 1953.
- 72) Rhian, M. : J. Pharm. Exper. Therap. 78 : 249, 1943.
- 73) Rosenfeld, I. : Am. J. Vet. Res. 7 : 52, 1946.
- 74) Franke, K. W. : J. Nutrit. 8 : 597, 1934.
- 75) Franke, K. W. : J. Pharm. Exper. Therap. 61 : 89, 1937.
- 76) Moxon, A. L. : S. Dak. Agric. Exp. Bull. 311 : 63, 1937.
- 77) Duchamel, B. G. : Comp. Rend. Soc. Biol. 72 : 826, 1912.
- 78) Anderson, H. C. : J. Pharm. Exper. Therap. 76 : 343, 1942.
- 79) Fimiani, R. : Folia Medica 32 : 458, 1949.
- 80) 都築・他 : 日本衛生学雑誌 13 : (5), 614, 昭33.
- 81) 大川 : 日本衛生学雑誌 13 : (5), 577, 昭33.
- 82) 齊藤 : 光電比色計による臨床化学検査, 昭27.
- 83) 藤井 : 生化学実験法, 昭18.
- 84) Abderhaden : Lehrbuch der Physiologie II Teil 49, 1925.
- 85) Lichwitz : Die Praxis der Nierenkrankheiten 106, 1925.
- 86) Hawk : Practical Physiological Chemistry 8 Edition.
- 87) Bang : Biochem. Zeitschr. 72, 104, 1915.
- 88) Cathcart, E. P. and Orr, J. B. : J. Physiol. 48 : 113, 1914.
- 89) Collett, M. E. : J. Biol. Chem. 58 : 793, 1924.
- 90) Labes, R. et al. : Fermentforsch. 14 : 430, 1935.
- 91) Potter, V. R. et al. : J. Biol. Chem. 117 : 341, 1937.
- 92) Stotz, E. et al. : J. Biol. Chem. 118 : 479, 1937.
- 93) Hopkins, F. G. : Biochem. J. 32 : 611, 1938.
- 94) Wright, C. I. : J. Pharm. and Exper. Therap. 68 : 220, 1940.
- 95) Seibert, F. B. and Nelson, J. W. : J. Biol. Chem. 143 : 29, 1942.
- 96) Deutsch, H. F. and Goodloe, M. D. : J. Biol. Chem. 161 : 1, 1945.
- 97) 上田 : 医学と生物学 21 : (3), 141, 昭26.
- 98) Ludwig : J. Biol. Chem. 123 : 247, 1938.
- 99) 木村・他 : 京都府立医大雑誌 46 : 429, 昭25.
- 100) 須藤 : 労働科学 33 : (12), 978, 昭32.
- 101) 坂口 : 労働科学 31 : (6), 385, 昭30.
- 102) Dougherty, T. E. : J. Exper. Med. 81 : 73, 1945.
- 103) Byers, S. O. : Metabolism 1 : (6), 479, 1952.
- 104) Popper, H. et al. : J. A. M. A. 150 : (14), 1367, 1953.
- 105) 桜木 : 労働科学 33 : (1), 49, 昭32.
- 106) 多田羅 : 実験医学雑誌 5 : 99, 大正10.
- 107) 近 : 実験医学雑誌 12 : 1112, 昭3.
- 108) 坂元 : 熊本医学雑誌 61 : 697, 昭5.
- 109) 篠原 : 成医学会雑誌 60 : 477, 昭16.
- 110) Sabin, F. R. et al. : J. Exper. Med. 64 : 97, 1936.
- 111) Kunde, M. M. et al. : Amer. J. Physiol. 99 : 463, 1931.
- 112) Sharpe, J. C. and J. D. Bisgard : J. Lab. Clin. Med. 21 : 347, 1936.
- 113) Wintrobe, M. M. et al. : Amer. J. Physiol. 114 : 502, 1935.
- 114) Paris and Salmon } Haam, E. : Blut und
115) Ryvos } blutbildende Organ. I.
Das Kaninchen, Anatomie und Pathologie der
Spontaner Krankheiten der Kleinen Labora-
toriumstiere p. 155, Julius Springer, Berlin,
1931 より.
- 116) 加藤 : 血液学研究法, 南山堂, 東京, 昭23.
- 117) Wagner and Ribire (安東・田嶋) : 動物実験法,
p. 132, 朝倉, 昭31.
- 118) 天野 : 血液学の基礎, 昭23.
- 119) 伊藤・他 : 日本血液学雑誌 17 : 258, 昭29.
- 120) 五ノ井・他 : 福島医学雑誌 3 : 317, 昭28.
- 121) 堀田・他 : 総合医学 4 : (19), 563, 昭22.
- 122) 戸川 : 児科雑誌 48 : (5), 613, 昭17.
- 123) 梅村・他 : 名古屋医学会誌 61 : (2-3), 61, 昭22.
- 124) 吉川 : 治療 28 : (9), 360, 昭21.
- 125) 吉村・他 : 日本生理学雑誌 11 : (11-12), 24, 昭24.
- 126) 増田 : 労働科学 32 : (7), 571, 昭31.
- 127) Gortner : J. Nutr. 19 : 105, 1940.
- 128) Goldschmidt, Varis and Ravdin : J. Clin. Invest. 18 : 277, 1939.
- 129) Miller and Whipple : Am. Jour. Med. Sc. 199 : 204, 1940.
- 130) Messinger and Howkins : Am. Jour. Med. Sc. 199 : 216, 1940.

(受付 : 1959年3月24日, 特別掲載)