総水銀の微量定量法ならびにメチル水銀化合物の 生体内の動態に関する研究

第2編 メチル水銀化合物の生体内の動態に関する研究

Studies on Microdetermination of Total Mercury and the Dynamic Aspects of
Methyl Mercury Compound in Vivo
Part. II Behaviour of Low Concentrated Methyl Mercury Compound in Vivo

神戸大学医学部公衆衛生学教室 (指導 喜田村正次教授)

田 口 良 雄

Yoshio Taguchi

Department of Public Health, School of Medicine, Kobe University, Kobe

A considerable number of reports have been published on the experimental symptoms of poisoning by mercury. There have however been very few reports on its behaviour in living bodies when the administrated dose was low.

In this paper, some information was obtained at a low concentration of administration---information on absorption, excretion, and accumulation of methyl mercury in living bodies using mice of d.d strain, transformation into fetus using rats of Wisterstrain.

Results are as follows;

1) Absorption rates from the digestive tract of orally administrated mercury compounds were Methyl mercury chloridate (MMC) 73%, Phenyl mercury acetate 45% and Mercury acetate 6% after about 6 hrs.

2) Accumulation in the bodies of mice given solid foods containing MMC 1.0ppm (mercury equivalent) showed apparent increase. But experiments revealed that there was a certain limiting value in accumulation after about 75 days, the value being about 40 μ g.

3) 23.2% of the total administrated MMC dose taken into the mother body passed into the fetus group. MMC concentrations in brain and liver were higher in the fetus-body than in those of the mothers.

4) Contents of mercury in blood and hair apparently showed lower values in pregnant rats than in the non-pregnant.

5) In comparison with human mother and their new-borns, mercury content in blood corpuscles was higher and that of serum was lower in the new-born.

I. 研 究 目 的

水銀化合物の生体内分布、代謝に関する実験は、水俣湾に発生した奇病が、メチル水銀中毒であることの証明にいたった熊本大学水俣病研究班の研究が¹⁾、わが国における水銀の研究の始めであるといっても過言ではない。

その後、阿賀野川沿岸に発生した第2の水俣病におい

て、発生機序を追求した喜田村²⁾、原因物質の定量をガスクロマトグラフィー法で証明した住野³⁾によって、その疫学的考察も解決にいたっている。

また動物を用いて、水銀中毒の実験的発症⁴⁾、水銀の生体内における臓器分布^{5)~8)}、病理学的追求を行なった論文^{9),10)}も多数にある。特に教室の野瀬は¹¹⁾、新しく確立されたガスクロマトグラフィーによる低級アルキル水銀の形態をくずさず定量を施行し、これらの化合物

の生体内分解，排泄，蓄積などの状態を追求して，従来総水銀としてのみしか報告されなかった，生体内の水銀の動態の研究に画期的な一頁をもたらした。

しかしながら，メチル水銀化合物が，どの程度の濃度で経口的に摂取されたならば，生体内に蓄積されてゆくのか，また他の水銀化合物との吸収，排泄の生体における差異を知ることは，興味ある問題であったが，この種の実験は皆無であった。

さらに，近代文明の驚異的な発達，自然環境を汚染し，人体に危害を加え始めている。特に化学物質の母体吸収による胎児への移行は，サリドマイドによる奇形児の多発により社会の関心が集まった¹²⁾。胎児の奇形（特に脳傷害）が，子宮内中毒によって発生する可能性は大きい，これが実験的に証明されている例¹³⁾は少ない。

この意味で，低級アルキル水銀を含む魚を反復摂取した妊娠中の婦人が，脳性マヒに類似した胎性水俣病を有する児を出産し，この範疇の患者が，実に22名も発生している¹³⁾点が注目されなければならない。また詳細は，今後の課題であるが，有機水銀が，Gametopathyを起こす可能性^{14), 15)}も否定できないことである。

母体より胎児臓器への水銀の移行を報告し^{16)~18)}，また有機水銀中毒症の胎児の病理学的診察を報告した論文も多数にある^{19), 20)}。しかし，蓄積の下限付近の低濃度でメチル水銀として胎児への移行を量的に証明した実験はほとんどない。

本論文では，以下の2実験を施行し，若干の興味ある知見を得たことを報告する。

① 実験-1. 各種水銀化合物の生体への吸収，残存の差異，また低濃度メチル水銀を長期間投与して，生体内での蓄積性をみた。

② 実験-2. 低濃度のメチル水銀を同居中の発情期雌雄ラットに投与し，親ラットの妊娠による。生体内での水銀の動態，また胎児への移行量，胎児臓器の水銀分布状態を調べて，親ラットと胎児の水銀分布の相違をあわせて検討した。

II. 実験材料および方法

1. 実験動物

(1) 実験-1. (A)：各種水銀化合物の消化管よりの吸収率，ならびに生体内残留の経時的变化。

(2) 実験-1(B)：長期間投与の低濃度メチル水銀の蓄積性とその限界。

実験-1は，d・d系マウス成熟雌，平均体重22g，6～

7週令のものを使用した。

(3) 実験-2：メチル水銀化合物の母体投与による胎児への移行性，ならびに臓器分布。

Wister系，ラット雌（平均体重230g），雄（平均体重310g）いずれも8～12週令のものを使用した。

2. 実験方法

(1) 投与方法

① 実験-1(A)：酢酸第2水銀（以下MAと略記する），ヨウ化フェニル水銀（以下，PMIと略記），酢酸フェニル水銀（以下，PMAと略記）を，それぞれ，200 μ g/ml（水銀当量）含む溶液を，経口用ゾンデで，0.5ml，1回投与した。また塩化メチル水銀（以下MMCと略記する）100 μ g/ml（水銀当量）含む溶液0.5ml，同様の方法で，1回経口投与した。

これらの実験動物を経時的に屠殺して，消化管，毛皮を除去した残りの全身をホモジネートして，総水銀を定量した。

② 実験-1(B)：MMC，0.1，0.2，0.5，1.0ppm（いずれも水銀当量）を含む固形飼料を自由に摂取させた（1匹当たり，実際の摂取量は，1日平均6g）。

これを経時的に屠殺し，全身（消化管，毛皮を除く）消化管，毛皮の3部に分け，それぞれ有機水銀量，総水銀量を測定した。

③ 実験-2：Wister系成熟ラット雌雄を，雄1匹に対して雌2匹を同居させ，これを1対として，同一濃度投与群を2対作り，MMC溶液，10 μ g/ml，50 μ g/ml，100 μ g/ml，500 μ g/ml またHgCl₂溶液50 μ g/ml（いずれも水銀当量）対照群の6群に，それぞれラット経口用ゾンデで，1日1回，1mlを胃中に注入した。

投与時間は，常に午後4～5時，投与期間は，出産前日までとした。また同時に，妊娠させない雌を6群作り同様の操作を施行した（Fig. 4参照）。

各投与群のラットの臓器，出産仔の水銀の定量は，投与期間の同一のもののみに限定した。

(2) 測定方法

有機水銀の定量は，ガスクロマトグラフィー法により総水銀の定量は，前編に報告した定量法により施行した。

III. 実験成績

1. 実験-1(A)

Fig. 1は，吸収率を経時的に示したもので，消化管より生体内に吸収される水銀化合物は，いずれも6時間後においてMMCでは，投与量の73%，PMAでは45%

Fig. 1. Absorption of mercury compounds by oral administration methyl mercury chloride (MMC) $50\mu\text{g}$; phenyl mercury acetate (PMA), phenyl mercury iodide (PMI) and mercury acetate (MA) $100\mu\text{g}$ as Hg in mouse.

Fig. 2. Residuality of mercury compounds by oral administration of MMC $50\mu\text{g}$; PMA, PMI, and MA sol. $100\mu\text{g}$ (as Hg)

PMI では, 28%, MA 7%であった。

Fig. 2 は, 生体内における残留率を, 経日的に (残留率を縦軸) 片対数グラフで示したものである。

2. 実験-1(B)

(1) Fig. 3-1 に全身 (消化管, 毛皮を除く) への水銀の蓄積を示した。0.1ppm 投与群は, 最初, わずかな蓄積の傾向がみられるが, 長期間投与を継続していると蓄積と排泄が平衡状態になる。0.5ppm 投与群は, わずかに蓄積の傾向があるが, 次第に横ばいになる。1.0ppm 投与群では明らかに生体内に蓄積されてゆく。なお各群とも体重の減少などの異常な所見はなかった。

(2) Fig. 3-2 食道下部より肛門までの消化管を内容物

Fig. 3-1. Whole body (except for digestive tract and fur)

Fig. 3-2. Digestive tract.

Fig. 3-3. Fur.

Fig. 3-1.~3-3. Accumulation of mercury in mice fed on low concentration of methyl mercury chloride.

を含むまま、水銀の分析を行なったものを図示したものである。

(3) Fig. 3-3 は毛皮の分析結果を図示したもので、0.1ppm 投与群では、蓄積されないが、0.5, 1.0ppm 群では、明らかに蓄積の傾向がある。

3. 実験-2

Fig. 4 に 500 μ g/ml 投与群以外の実験経過を図示した。MMC 500 μ g/ml 投与群は、2例とも妊娠中に胎児死亡を起こし出産しなかった。

(1) MMC 100 μ g/ml 投与群

雌ラット 230g, 雄ラット 320g に MMC 実投与16回同居後21日目に産。雌親の出産後の体重は 190g で他の群の出産した雌に比較して、体重の減少は著明であった。また後肢交叉などの有機水銀中毒症状はないが、雌

親の不安状態強く、乳腺の発育は不良であった。

出産仔は、13匹で3匹死産、5匹は出産後、数時間経過後死亡、また出生後、2日目に3匹、3日目に2匹死亡した。仔の出生時の平均体重は 5.0g で外見上、奇形の発現はなかったが、他の群の胎児より約 1g 体重が少なかった。

雌親の出産後、3日目に雌親、雄親および妊娠しない雌を屠殺、仔は、出生直後および2日目の死亡直後に、有機、無機の水銀量を測定した。その結果を Table. 1 に示した。

Table 1. Mercury contents in each organs of MMC 100 μ g administrated group.

(adult rats: killed 3 days after delivery of female parent)

		female parent		male parent		female	
		ppm	To. μ g	ppm	To. μ g	ppm	To. μ g
Brain	MM	3.7	5.6	2.2	4.4	1.6	2.7
	TM	3.9	5.9	2.3	4.6	2.9	4.9
	MM/TM(%)	95		96		56	
Liver	MM	11.2	106.4	9.4	117.5	6.9	71.1
	TM	12.6	119.7	10.0	125.0	9.5	97.7
	MM/TM(%)	89		94		73	
Kidney	MM	22.0	44.0	14.8	38.5	23.7	42.7
	TM	42.8	85.6	22.7	59.0	42.0	75.6
	MM/TM(%)	51		65		56	
Blood	MM	22.4	336.0	17.7	396.5	29.4	458.6
	TM	23.5	352.5	19.8	441.3	30.8	480.5
	MM/TM(%)	95		89		96	
Hair	MM	2.3	4.6	11.5	36.8	20.6	41.2
	TM	4.6	9.2	24.9	79.7	42.9	85.8
	MM/TM(%)	50		46		48	

* To. μ g = μ g/g (ppm) $\times$ weight (g) of organ

new born rat	body weight (g)	MM (ppm)	TM (ppm)	MM/TM (%)
died after birth	5.1	5.9	6.7	88
died two days	4.8	6.1	9.0	68

(2) MMC 50 μ g/ml 投与群

雌親 220g, 雄親 310g に MMC 実投与24回、同居後29日目に産した。雌親の乳腺の発育は良好で、出産仔12匹、奇形の発現はなく、吸乳良好で平均体重は 6.1g であった。

出産直後、雌親、雄親、仔、妊娠しない雌を屠殺して

Fig. 4. Experimental procedures, in which rats were administered low concentration of mercurial compounds.

臓器中の水銀量の測定結果を, Table 2 に示した。

(3) MMC 10µg/ml 投与群

雌 260g, 雄 330g に MMC 実投与24回, 同居後29日目に2匹とも出産した。体重の減少なく, 乳腺の発育も良好であった。仔数は, 10匹と11匹で, 平均体重は, 6.2g であった。

雌親, 雄親, 妊娠させない雌は, 雌親の出産直後, 30日後, 仔は, 出生直後, 15日後, 30日後に, それぞれ臓器中の水銀量を測定した。その分析結果を Table 3-1, Table 3-2 に示した。

(4) HgCl₂ 50µg/ml 投与群

雌 270g (2匹とも), 雄 320g に, 実投与25回, 同居後30日目に2匹とも出産した。全身状態に異常なく, 出産仔は14匹, 12匹で, 平均体重は 6.2g, 吸収は良好であった。

雌親, 雄親, 妊娠させない雌は, 雌親の出産直後30日目に, 仔は出生直後, 15日後, 30日後に, それぞれ臓器中の水銀量を測定し, その分析結果を Table 4-1, Table 4-2 に示した。

(5) 対照群

2匹の雌ラット(体重240g)を出産後屠殺, 仔も出生後に屠殺し, それぞれ臓器中の水銀量を測定し, その分析結果を Table 5 に示した。出生仔数は, 9匹, 12匹で, 平均体重は, 6.0g であり, 他に異常な所見は, 認められなかった。

IV. 実験結果の考察

1. 実験-1 (AおよびB)

(1) 水銀化合物の腸管よりの吸収率は, MA を1とすると(6時間後で) PMI 4.2, PMA 6.7, MMC 10.6 で, MMCの吸収率はMAの約11倍高い。また投与後, 3日目の各水銀化合物のマウス生体内残留率は, 総投与量の MA が2.7%, PMA が7.1%, PMI が8.1%, MMC が65.0%, また最高

吸収量(6時間後に最高吸収量になるとして)を100%とすれば, 同じく3日後の残留率は, PMA 15.9%, PMI 29.0%, MA 41.8%, MMC 92.0%である。

MMC, PMA の12時間後のマウス生体内残留率は, それぞれ投与量の70%, 24%であるから, 最大吸収量は, 本実験では, 6時間後としたが, 少なくとも最大吸収量は, 6時間から12時間後の範囲にあると思われる。

フェニル水銀の腸管吸収は, 酢酸塩, ヨウ素化合物では著しく吸収率が異なる。また無機水銀に比較して, 吸収率は高く, 排泄も早い。このことは, フェニル水銀の腸管よりの吸収は, 有機の型であるが, 生体内では, すみやかに分解されて無機化されるためであろう。事実住野³⁾, 24時間後, フェニル水銀は98%以上生体内で無機化することを報告している。

有機水銀化合物の生体内の動態については, 本邦では野瀬¹¹⁾, 武田⁷⁾, 城戸⁸⁾が, 詳細に報告し, 特に野瀬は, メチル水銀化合物のマウス生体内への腸管よりの吸収は, 24時間以内に, 投与量の90%近く吸収されるとしている。ただ, 吸収率の高さは, 水銀化合物の急性の強さを示すものではなく, 腹腔内1回投与のマウスのLD₅₀

Table 2. Mercury contents in each organs of MMC 50 μ g administrated group.

(adult rats: killed one day after delivery of female parent)

(new born rat: killed one day after birth)

		female parent		male parent		female	
		ppm	To. μ g	ppm	To. μ g	ppm	To. μ g
Brain	MM	0.69	1.17	0.55	1.10	0.59	1.12
	TM	1.23	2.04	0.89	1.78	1.08	2.05
	MM/TM (%)	56		62		55	
Liver	MM	2.55	28.1	2.12	26.1	2.91	32.0
	TM	3.54	38.5	3.81	48.0	3.90	42.9
	MM/TM (%)	72		56		75	
Kidney	MM	8.64	18.1				
	TM	14.72	30.9	—		—	
	MM/TM (%)	59					
Blood	MM	9.75	171.6	14.7	411.6	14.3	290.3
	TM	17.12	301.0	23.2	649.6	20.7	420.2
	MM/TM (%)	57		63		69	
Hair	MM	27.4	74.0			48.3	140.1
	TM	40.6	109.6	—		64.3	186.5
	MM/TM (%)	67				75	

	weight (g)	MM		TM		MM/TM (%)
		(ppm)	To. μ g	(ppm)	To. μ g	
Brain	0.18	2.1	0.38	2.3	0.41	91
Liver	0.24	5.9	1.42	7.2	1.73	82
Kidney	0.055	3.2	0.18	3.6	0.20	89
Body	6.1	4.4	26.8	4.7	28.7	94

1) 0.1ppm 投与群は、0.0214mg/kg/day 投与に相当する。この投与群の生体メチル水銀濃度は、0.086～0.13ppm で、対照群の 0.018ppm より高いが、全く蓄積の傾向はない。0.2ppm 投与群も 0.13ppm～0.30ppm で 0.1ppm 投与群と同じ傾向を示した。

0.5ppm 投与群では、0.107mg/kg/day 投与に相当するものであるが、対照群に比較して明らかに高いが、投与中60日目頃より横ばいの傾向が強い。1.0ppm 投与群 (0.214mg/kg/day) では、明らかに生体内に蓄積されてゆく。

しかしながら、1.0ppm 投与群の明らかな蓄積傾向を認めるという意味も、無限に蓄積が増加してゆくということではない。投与中約60日目頃よりある限界に近づこうとしている。これは、微量の生体内侵入の有機水銀は、

は、HgCl₂ が、0.17mg/20g、PMA は 0.27mg/20g、MMC 0.33mg/20g であると、Muench & Reed ら²¹⁾ は報告している。

水銀化合物の毒性が問題となる場合、吸収率の外に、生体内における残留性が問題となるのであって、Fig. 2 に示されるごとく、メチル水銀は、生体に長くとどまり、その半減期は約6日である。

(2) メチル水銀化合物は、経気道からも生体内に取り込まれるが²²⁾、過去に発生した水銀汚染問題の観点からは、第1および第2の水俣病に示されたごとく、経口摂取の食品中に含有する場合である。

藤木は、メチル水銀がアサリの湿重量で 20～30mg/kg に達すると、アサリは死亡するとしている。また、Kurland らは、2mg/day 以下の摂取量 (10mg/kg 以下) で中毒症状が起こるとし、Tejning は、分析疫学的考察から衛生学的上限を 0.2mg/kg と定めている²³⁾。

実験-1(B)は、メチル水銀がどの程度の低濃度で、経口的に投与されたならば、生体内に蓄積されてゆくかを知る目的で行なった実験である。(Fig. 3)

Table 3-1. Mercury contents in each organs of MMC 10 μ g administrated group.

(female parent: killed one day after delivery)

		Brain	Liver	Kidney	Hair	Blood	Uterus	Placenta
ppm	MM	0.38	0.69	2.10	2.03	2.54	0.31	2.39
	TM	0.58	1.51	3.93	3.66	2.92	0.56	3.09
To. μ g	MM	0.69	8.07	4.91	4.47	39.12	1.49	1.67
	TM	1.06	17.67	9.31	8.05	44.97	2.69	2.16
MM/TM (%)		66	46	53	56	87	55	77

(new born rats)

	killed one day after birth				killed 15 days after birth			
	weight (g)	MM (ppm)	TM (ppm)	MM/TM (%)	weight (g)	MM (ppm)	TM (ppm)	MM/TM (%)
Brain	0.19	0.59	0.66	89	1.2	0.054	0.096	60
Liver	0.26	1.81	2.13	85	0.72	0.11	0.41	27
Kidney	0.071	0.76	0.89	85	0.35	0.37	0.86	43
Body	6.2	0.76	0.83	92	20.1	0.067	0.13	52
Fur	—				6.6	0.37	0.54	65

Table 3-2. Mercury contents in each organs of MMC 10 μ g administrated group.

(adult rats: killed 30 days after delivery of female parent)

		female parent		male parent		female	
		ppm	To. μ g	ppm	To. μ g	ppm	To. μ g
Brain	MM	0.046	0.087	0.060	0.21	0.040	0.072
Liver	MM	0.10	1.23	0.22	3.19	0.25	2.90
	TM	0.37	4.55	0.46	6.67	0.39	4.52
Kidney	MM	0.33	0.79	0.70	2.73	0.25	0.63
Hair	MM	1.14	3.48	6.41	29.44	14.60	42.34
	TM	2.60	7.93	7.52	34.50	17.80	51.62

(new born rats: killed 30 days after birth)

	weight (g)	MM (ppm)	TM (ppm)	MM/TM (%)
Brain	1.58	0.016	0.070	23
Liver	4.8	0.013	0.049	27
Kidney	1.4	0.042	0.25	17
Fur	—	2.4	4.4	55

蓄積する一方ではなく、必ず分解、解毒され排泄されている。したがって、連日長期間の暴露を受けた時でも、体内では、一定の蓄積限界があり、それ以上の蓄積は認められず平衡状態に達する。その限界量に達するまでの日数は、生物学的半減期に左右されるといわれる。「メチル水銀として、1mg 摂取した時の人体における生物学的半減期は70日で、排泄は指数函数的である。そして全身には100mg で一定となるであろう……」。これはスエーデンの水銀許容量設定に関するシンポジウムの一部²⁴⁾で、その基本的な考えは、生体内への吸収、蓄積、減衰は一次反応であるという仮定に基づかれている。

喜田村²⁵⁾、住野²⁶⁾は、これに数学的理論を導入し、生物学的半減期と毎日の摂取量が判れば、蓄積限界量とその日数が算出できるとしている。すなわち、ある時間 t 、毒物量 y の変化率は、

$$\frac{dy}{dt} = -ky \rightarrow y = y_0 e^{-kt}$$

毎日 y_0 ずつ摂取した時の t 日後の、生体内蓄積量は、

$$\sum_{t=0}^{\infty} y = y_0 \frac{e^{-k} (1 - e^{-kt})}{1 - e^{-k}} = y_0 \frac{\left(\frac{1}{2}\right)^{1/x} \left\{1 - \left(\frac{1}{2}\right)^{t/x}\right\}}{1 - \left(\frac{1}{2}\right)^{1/x}} \quad (x: \text{半減期})$$

生体内蓄積限界量は、

Table 4-1. Mercury contents in each organs of HgCl₂ 50 μ g administrated group.

(female parent: killed one day after delivery)

		Brain	Liver	Kidney	Uterus	Blood
		ppm	ppm	ppm	ppm	ppm
ppm	MM	0.009	0.12	0.35	0.088	0.056
	TM	0.023	0.62	2.49	0.32	1.38
To. μ g	MM	0.018	1.33	0.67	0.34	1.02
	TM	0.046	6.88	4.69	1.25	25.12
MM/TM (%)		39	19	14	27	4

(new born rats)

killed one day after birth

	Brain	Liver	Kidney	Body, Fur
weight (g)	0.20	0.23	0.063	6.3
MM (ppm)	0.07	0.14	0.37	0.042
TM (ppm)	0.13	0.26	0.48	0.050
MM/TM (%)	54	54	77	84

killed 15 days after birth

	Brain	Liver	Kidney	Body	Fur
weight (g)	1.2	0.74	0.33	18.3	6.1
MM (ppm)	0.050	0.040	0.22	0.023	0.049
TM (ppm)	0.072	0.16	0.39	0.029	0.43
MM/TM (%)	69	25	56	79	11

Table 4-2. Mercury contents in each organs of HgCl₂ 50 μ g administrated group.

(adult rats: killed 30 days after delivery of female parent)

		female parent		male parent		female	
		ppm	To. μ g	ppm	To. μ g	ppm	To. μ g
Brain	MM	0.017	0.032	0.005	0.011	0.006	0.023
Liver	MM	0.03	0.35	0.029	0.38	0.042	0.46
	TM	0.07	0.83	0.12	1.58	0.44	4.84
Kidney	MM	0.05	0.13	0.071	0.26	0.08	0.19
Hair	MM	0.38	1.10	0.054	2.64	0.66	1.98
	TM	0.53	1.54	0.65	3.19	1.05	3.15

(new born rats: killed 30 days after birth)

	weight (g)	MM (ppm)	TM (ppm)	MM/TM (%)
Brain	1.4	0.016	0.028	57
Liver	4.3	0.026	0.043	60
Kidney	1.1	0.052	0.075	69
Fur	—	0.30	0.62	48

Table 5. Mercury contents in each organs of control group.
(adult rat: killed one day after delivery)

		Brain	Liver	Kidney	Blood	Hair
ppm	MM	0.004	0.072	0.034	0.014	0.14
	TM	0.011	0.10	0.16	0.090	0.33
To. μg	MM	0.006	0.89	0.065	0.21	0.29
	TM	0.02	1.24	0.30	1.32	0.64
MM/TM (%)		36	72	21	16	42

(new born rat: killed one day after birth)

		Brain	Liver	Kidney	Body
weight (g)		0.22	0.24	0.085	6.0
TM	ppm	0.029	0.030	0.071	0.014
	To. μg	0.006	0.007	0.006	0.084

$$\sum_{y=y_0}^{\infty} y = y_0 \frac{\left(\frac{1}{2}\right)^{1/x}}{1 - \left(\frac{1}{2}\right)^{1/x}}$$

これらの式から下記のことが判る。

① 連続投与した場合の蓄積量および蓄積限界量の推定が可能である。

② 蓄積限界量の99.9%蓄積するには半減期の10倍、75%では2倍、50%に達するには、丁度、半減期の日数を用する。

この蓄積理論は、実験-1(B)の結果に比較的良好であてはまる。排泄過程が指数函数的に進むことは、Fig. 2に示される。このことは、吸収、蓄積、排泄が一次反応の結果であることを意味している。また Fig. 2 から、MMC 1回投与した場合、生物学的半減期は約6日であり、さらに Fig. 1 から MMC の消化管よりの吸収率は、73%である。

したがって、1.0ppm 投与群のマウスの蓄積は、1日平均6gの摂取で、35~40 μg の蓄積限界量に達する。また、0.5ppm 投与群では、17~20 μg 、0.1ppm 投与群では、3.5~4.0 μg であり、この蓄積限界に到達する日数は60日である。

このようにして、生物学的半減期を求め、計算から蓄積限界に達する日数を算出し、他方、Fig. 3-1に示す実測値から蓄積曲線ならびに蓄積量を比較して、両者はほとんど一致していた。ただ1.0ppm 投与群では、実測値で60日以後、急速にある限界に近づこうとしているが、

その限界量に達する日数は75日目頃で、半減期は7.5日であった。また、限界量は約40 μg で、理論値と同じであった。

2) 消化管に含有するメチル水銀は、投与飼料濃度にはほぼ等しいが、総水銀は高い。これは、メチル水銀が腸管より吸収され、一部が肝臓で分解され、胆のうより腸管内に無機水銀となって排泄されているためであろうと思われる。

3) 毛皮が水銀の排泄器官としての意義を持つことは—SH基を有するケラチンを主成分とすることから、特にアルキル水銀化合物においては体内摂取の有無の指標になりうると考えられている^{27), 28)}ことに基づいている。

0.1ppm 投与群では、毛皮に蓄積が起ころず、0.5ppm 投与群、1.0ppm 投与群では、明らかに毛皮に水銀が排泄されてゆく。このことから、経口的に摂取されたメチル水銀は、消化管系からの排泄が、主たるものであるが、摂取濃度が高くなるにしたがって、毛皮も排泄経路としての役割をはたすようになるものであると想定される。

2. 実験-2: メチル水銀化合物の母体内投与による胎児への移行性、ならびに臓器分布

実験-1の結果から、0.107mg/kg/day が生体内での蓄積の下限であり、0.214mg/kg/day では、明らかに生体内に蓄積されてゆくことから（無限に蓄積されてゆくという意味ではないが）本実験も以下の通りに施行した。すなわち、0.4mg/kg/day 投与群 (MMC 100 $\mu\text{g}/\text{day}$)、0.2mg/kg/day (MMC 50 $\mu\text{g}/\text{day}$)、0.04mg/kg/day (MMC 10 $\mu\text{g}/\text{day}$) の投与群を設定し、親動物の妊娠期間中に投与し、蓄積下限付近の濃度における胎児臓器への取り込み方、母動物との量的関係を考察した。

さらに、某市民病院産科において、水銀汚染の全くないと思われる産婦血液を分娩時に採血し、同時に新生児の臍帯血を採血し、総水銀値を測定して、母児間の血液の相関関係を調べた。

(1) 水銀化合物の胎盤通過性は、浮田ら²⁹⁾の全身オートラジオグラフィー法によると、無機水銀<フェニル水銀<アルキル水銀の順で大きくなるという。また水銀化合物のごとく低分子で、生体内の正常成分ではない物質の胎盤通過機序は、半透膜からの被動的通過つまり物理的拡散であるといわれている^{30), 31)}。

水銀化合物の胎児への移行量は、Table 6に示したが MMC 投与群では、移行量の割合は、各濃度間に差はなく、出生仔全数で、母動物への全投与量の23%（メチル水銀、水銀当量。以下 MM と略記）、25%（総水銀。以下 TM と略記）で1匹当たり換算すれば、2.0%

Table 6. Transference of various concentrations of mercury compounds to new born rats via placenta of female parent rats.

total dose of administration to mothers	amount of mercury to all number of new born rats				amount of mercury to one new born rat			
	MM		TM		MM		TM	
	(μg)	(%)	(μg)	(%)	(μg)	(%)	(μg)	(%)
100 μg ×16 MMC	390.0	24.3	443.0	27.6	30.0	1.9	34.1	2.1
50 μg ×24 MMC	322.1	26.8	344.0	28.7	26.8	2.2	28.7	2.4
10 μg ×24 MMC	44.5	18.5	48.5	20.2	4.6	1.9	4.9	2.0
50 μg ×25 HgCl_2	3.6	0.3	4.3	0.4	0.26	0.021	0.31	0.025

(MM), 2.2% (TM) である。 HgCl_2 50 μg 投与群では、胎児全数で、0.29% (MM), 0.36% (TM) で、1匹当たりへの移行率は、0.021% (MM), 0.027% (TM) で、この移行率では、対照群と大差がない。

メチル水銀と無機水銀 (HgCl_2) では、胎児への移行は、はるかにメチル水銀のほうが高い。これは、腸管から生体内に吸収される場合はメチル水銀のほうが高いから、したがって、母体内の血液中濃度が高い。それ故に胎盤におけるメチル水銀濃度は、高くなっているということも理由の1つである。

胎盤に、有機水銀、無機水銀が同じ濃度で到達したときが問題となる。鈴木ら³²⁾によると皮下注射の投与で、胎盤、羊膜には、酢酸メチル水銀より、塩化第2水銀のほうが、8倍近く高いが、胎児内の移行量は前者が10倍高いと報告されている。

(2) 臓器別の母動物、仔の水銀蓄積量

母児間相互の水銀量を測定した論文は、森山¹²⁾、若月¹⁸⁾の報告がある。森山は、有機水銀を投与して、母児臓器を総水銀量として分析し、若月は、ヒトの母児の頭髮の水銀量を測定している。

母動物の臓器の ppm 濃度を1として仔の同一臓器の水銀量の割合を比較すると、MMC 投与群の平均では、脳2.3倍 (MM), 1.6倍 (TM), 肝2.5倍 (MM), 1.7倍 (TM) で、肝、脳は仔のほうが高い。また MMC の投与量が高くなると、肝、腎の含水銀量の、母動物のそれと比較して、割合は高くならないが、脳は明らかに10 μg 投与群では1.6倍、50 μg 投与群では、3.0倍と高くなっている。 HgCl_2 投与群、対照群でも、脳の含水銀量は、仔のほうが、母動物より高い。

(3) 仔の臓器内水銀分布

MMC 投与群：肝は、ppm、総 μg 量 (臓器重量×ppm) とも脳、腎より高い。脳と腎とでは、ppm 濃度は腎が高く、総 μg 量では低い。

HgCl_2 投与群：水銀量の臓器別分析値では、MM と TM とでは異なり、脳<肝<腎 (MM), 脳<腎<肝 (TM) で、総水銀の臓器分布は、成熟ラットのそれと異なる。

また、仔の臓器の出生直後の MM/TM は、母動物と比較して非常に高いが、15日後、30日後と、経時的に低くなって母動物に類似してくる。つまり母体内では、胎児の分解能が低く、出生後順次亢進するものと思われる (Table 3-1, 3-2 参照)。

脳の水銀量が、母動物より仔のほうが高いことは、メチル水銀が仔では脳に移行しやすいため、これは、血脳関門の機能が弱いため薬物透過性が増大していることなどによる。胎児の分解能の低いのは、薬物代謝に必要な肝ミクロゾーム酵素系の欠損によるのであることが知られている。

(4) 妊娠して出産した母動物と非妊娠ラットの臓器中の水銀量は、本実験結果が示すごとく、メチル水銀の低濃度投与では、脳、肝、腎などの臓器間に著しい相違はない。

しかし、血液、毛皮の水銀量には明らかな相違が見られる。例えば、MMC 50 μg 投与群で、出産した雌と非妊娠雌で、それぞれ、脳 1.2 μg , 1.1 μg , 肝 28 μg , 32 μg (MM: 臓器中総 μg 量) であるが、血液は出産雌 172 μg , 非妊娠雌 291 μg で後者が 119 μg 高い (血液は重量%, 体重の7%として計算)。また毛は、出産雌 74 μg , 非妊娠雌 140 μg で非妊娠雌には 66 μg も多く蓄積されている (毛は、体重の1%として計算)。また MMC 10 μg 投与群の分析値のみであるが、胎盤と母血の水銀濃度はほぼ等しい。胎児への物質交換は、胎盤を介して母血と行なわれているため、母親の血中濃度に影響される。

出産した母動物が非出産動物より全血中の水銀量が低く、毛への排泄が少ないのは、胎児に移行するためである。

(5) Fig. 5 は、ヒトの母親と新生児の血液の総水銀量

Fig. 5. Correlation between mother and new born blood in analytical values of total mercury.

の相関図である。母親の血球中の含水銀量は 0.044 ± 0.014 ppm, 新生児 0.065 ± 0.019 ppm で母親より48%高い。血清中水銀量は, 母親 0.037 ± 0.020 ppm, 新生児 0.019 ± 0.016 ppm で母親より49%低い。母児間の血液中水銀量は, スウェーデンの Tejning, S. の測定値より高いが²³⁾, その傾向は類似している。すなわち血球はほぼ比例関係にあり (回帰方程式 $y = 1.318x + 0.008$), また児の血清は母親の濃度に関係なく, はば一定である。

V. 結 論

1. 各水銀化合物の6時間後の腸管よりの吸収率は, メチル水銀73%, フェニル水銀36%, 酢酸第2水銀6% (いずれも水銀当量)。また吸収された水銀化合物の残留率は, PMA<MA<MMC の順である。MMC のマウスの生物学的半減期は, 約6日から7日である。

2. MMC 1.0ppm を含む固形飼料を摂取したマウス (0.214 mg/kg/day) では明らかに生体内に蓄積されてゆく傾向がある。そしてその蓄積限界の日数は75日, 蓄積限界量は $40\mu\text{g}$ である。

3. ラット母体の腸管より吸収されたメチル水銀は, 総投与量の約23%移行する。また胎児への移行率は, 水

銀投与量による差はない。

4. 脳, 肝のメチル水銀濃度は, 仔の出生直後では, 母動物より仔のほうが高い (MMC 投与群)。胎児は, 出生までメチル水銀の分解能は低く, 生後15~30日目に分解能が完成し, 成熟ラットの血銀分布 (MM/TM) に類似してくる。

5. 出産したラットと非妊娠ラットの血液, 毛の水銀量を比較すると, 前者のほうが低い。これは母体血液から胎盤を介して, メチル水銀が容易に胎児に移行するためである。

稿を終るにあたり, 御指導, 御校閲をいただきました恩師, 喜田村正次教授, 塚本利之助教授, また実験を協力された早川助手, 藤本技官および教職員各位に深く感謝いたします。(なお, 本論文の要旨は, 一部, 第39回および第40回日本衛生学会総会において発表した。)

文 献

- 1) 熊本大学医学部, 水俣病研究班編: 水俣病, 熊本 (1966).
- 2) 喜田村正次: 水俣病の発生機序, 神経進歩, 13, 135-139 (1969).
- 3) Sumino, K.: Analysis of Organic Mercury compounds by Gaschromatography (I) (II), Kobe J. Med. Sci. 14, 115-130 (1968).
- 4) 立津政順, 高木元昭, 宮川太平, 住吉司郎, 弟子丸元紀: 先天性水俣病の実験的発生, 神経進歩, 13, 130-134 (1969).
- 5) 瀬辺恵鋺, 松本哲: 有機水銀化合物に関する研究 (第1~第3報), 熊本医学会誌, 35, 1219-1233 (1961).
- 6) Goldwater, L. J. and Jacobs, M. B.: Absorption and Excretion of Mercury in Man (IV), Arch. Enviro. Health, 7, 568-573 (1963).
- 7) 武田寧: 水銀化合物の生体内運命, 衛生化学, 14, 177-184 (1968).
- 8) 城戸靖雄, 浦久保五郎, 長谷川明: ^{203}Hg 標識水銀化合物の生体内残留および排泄, 衛生化学, 14, 76-81 (1968).
- 9) Takeuchi, T., Morikawa, N., Matsumoto, H. and

- Schiraischi, Y.: A pathological study of Minamata disease in Japan, *Acta Neuropathologica*, 12, 40-57 (1962).
- 10) 小宅洋: 阿賀野川流域にみられた有機水銀中毒症例の病理, *神経進歩*, 13, 108-112 (1969).
- 11) Nose, K.: Studies on the Toxicity of Low Alkyl Mercury Compounds, *日衛誌*, 24, 359-367 (1969).
- 12) 森山豊: 海豹肢病及びその統計的観察, *産婦世界*, 16, 153-162 (1964).
- 13) 立津政順, 原田正純: 子宮内中毒による精神薄弱, *神経進歩*, 12, 181-190 (1968).
- 14) Ramel, C.: Gemetic effect of Organic mercury compounds, *Hereditas*, 57, 445-447 (1967).
- 15) 小原沢弘: 妊娠マウスにおける磷酸エチル水銀の胎仔染色体障害作用と催奇形作用, *日産婦誌*, 20, 1479-1487 (1968).
- 16) 森山弘之: 先天性水俣病に関する実験的研究, *熊本医学会誌*, 41, 506-532 (1967).
- 17) 藤田英介: 有機水銀中毒に関する実験的研究, *熊本医学会誌*, 43, 47-62 (1969).
- 18) 若月俊一: 中毒性精神神経疾患シンポジウム, 不顕性中毒一有機水銀系農薬との関連における一, 第17回日本医学会総会, 精神神経学会分科会, 名古屋, (1967).
- 19) Morikawa, N.: Pathological studies in organic mercury poisoning, *Kumamoto Med. J.*, 14, 71-93 (1961).
- 20) 武内忠雄: 水俣病の病理, 水俣病, 第4章, 秀版印刷, 熊本 (1966).
- 21) Swenson, A.: Investigation on the Toxicity of some Organic Mercury Compounds which are used as Seed Disinfectants, *Acta. Med. Scandin.*, 143, 367-384 (1952).
- 22) Kudsk, F. N.: Absorption of Mercury Vapor from the Respiratory tract in Man, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 23, 250-262 (1965).
- 23) Löfroth, G.: 自然界に放出された水銀化合物とその害(II), *科学*, 39, 662-664, 〈宇井純訳〉(1969).
- 24) 鈴木継美: 水銀化合物の許容濃度, *労働の科学*, 24, 50-53 (1969).
- 25) 喜田村正次: 環境汚染の人体に及ぼす影響について, *島津公害計測講演会講演集*, 京都 (1970).
- 26) 住野公昭: 医学のあゆみ, 投稿予定.
- 27) 上田喜一, 青木弘: 食品中のメチル水銀とその毛髪中含有量との関係, (第8回, 日本医学会シンポジウム) *日本医師会雑誌*, 9, 1034-1035 (1969).
- 28) Flesch, P.: Excretory Function of Hair, *Physiol. and Biochem. of the Skin*, 26(10), 641 (1954).
- 29) 浮田忠之進, 武田寧, 佐藤善重, 高橋忠雄: 全身オートラジオグラフィーによる²⁰³Hg標識水銀化合物の成熟マウスおよび妊娠マウスにおける生体内分布, *Radioisotopes*, 16, 439-448 (1967).
- 30) 村上氏広, 鈴木雅洲, 馬場一雄編集: 出生前の医学, 141-150, *医学書院*, 東京 (1968).
- 31) 山口龍二: 胎盤機能から見た母児間物質代謝, *産婦治療*, 8, 91-97 (1964).
- 32) 松本信男, 深山智代, 鈴木継美, 勝沼晴雄: ハツカネズミにおける MC, PMA, MMA の胎盤移行について, [27]-25-1705, 第17回日本医学会総会衛生関係第6分科会連合学会, 名古屋 (1967).

(受付1971年1月16日)