亜砒酸中毒に関する実験的研究

第2報 ハツカネズミ胃内注入に依る組織学的知見について

Experimental Studies on Arsenic Poisoning
Report 2. On the Histological Findings by
Giving Arsenious Acid into
the Stomach of Mice

新 田 一 昭 *

Kazuteru NITTA

1. 緒 論

著者は、第1報に於て、純系 ddY 系、ハツカネズミの胃内に1%亜砒酸生理的食塩水を注入した場合の血液所見の変動に就いて述べたが、本論文に於ては、更にこの際、同時に試みた病理組織学的、並に組織化学的所見に就いて、若干の知見を得たので、ここに述べる。

Fabre¹⁾は最近産業の発達に伴つて、漸次粉状物(二酸化マンガン、亜砒酸、放射性物質)や職業病の大部分を占めるガス状又は揮発性化合物による中毒が増えた事を述べている。

然し、これが予防乃至治療には、その作用機転を詳細に知らなければならぬ。産業亜砒酸中毒は誤用或は自殺、他殺の目的で用いられた亜砒酸による中毒と様相を異にする²⁾。Goldberg³⁾は砒素化合物の毒作用を次の3作用に分けて論じている。

- (1) 皮膚、粘膜その他の表層組織に対する刺戟作用。
- (2) 血液成分に対する破壊作用。
- (3) 臓器組織に対する変性作用。

第1の作用は接触した皮膚、粘膜の刺戟作用を言ひ、皮膚では発赤、発疹、湿疹、潰瘍等の症状を呈し、消化器に於ては粘膜刺戟作用として嘔吐、下痢、その他のカタル症状を起し泌尿器に於ては多量の砒素化合物が腎臓を通過すれば腎炎、尿管管炎の症状を呈する。

第2の作用は血液成分の変化乃至破壊を言ひ、血球の増多或は逆に破壊、減少を起さしめる事を言ひ、之については第1報に既述した所である。

第3の作用は臓器に対する作用であるが、古くから砒素化合物は各種臓器に影響を与えることが述べられ、先に述べた胃腸管粘膜に浮腫を起し、肝臓、腎臓、心臓に

脂肪変性を起し、特に腎臓では腎炎の所見が認められている。

2. 実験方法

使用動物は体重14~15gのddY系ハツカネズミの雄性を用い、飼育方法は第1報に述べた如く、オリエンタル固形飼料を1日2~3ヶ(3~5g)宛用い、恒温飼育とした。

実験はハツカネズミの体重増加の一定するを待つて、1%亜砒酸生理的食塩水を含む含有砒酸量がPro. kg 0.025g(第1群)、0.05g(第2群)となる様に胃内に1回注入し、毎朝空腹時に尾部尖端より採血して、血液所見を観察した(第1報)。

上記観察により、血液所見が回復したものに就いて、エーテルにより屠殺し、その病理学的所見を記載し、組織学的所見、及び組織化学的所見については、10倍中性ホルマリン水にて固定し、肺臓、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、小腸、大腸、脳、及び皮膚の各部位について、ヘマトキシリン・エオジン、並びに一部、ズダンⅢ染色を行い、2ミクロンの薄切切片については、Schümachers法²⁷⁾により砒素顆粒の検出を試みた。

3. 実験成績

A. 病理解剖学的所見：両群共一般に栄養状態は悪く、皮毛光沢を欠き、瘦削を認めるものが多かったが、両群共予後不良と思われるものは、下痢を起しており、この点に関しては、本実験が、注入法によるものである事も考慮に入れられる。その主要所見を表示すれば、第1表の如くである。

この結果総じて、第2群は、第1群に比して、消化器系に所見が稍強く、肝臓の変性、脾臓の萎縮、腎臓の小出血斑様所見等が、主なるものと云える。

両群共、皮毛光沢なく、皮下所見が好ましくない事よ

* 順天堂大学医学部衛生学教室

1957年12月12日受付

りみて、食餌の変化乃至不振が考えられる。消化器系の充出血所見は部位的に見て、内容物が一番停滞すると考えられる部位に多い点、注入の量、速さ、食餌等の関係に考慮の余地がある様に見られた。

第1表 肉眼的所見

群別	第 1 群	第 2 群
部位		
栄養、発育	普通乃至不良	不良
皮下所見	脂肪組織発育不良	脂肪組織発育不良、乾燥褐色
淋巴腺	所見なし	一部充出血
肝臓	軽度の腫脹	濁濁腫脹、辺縁部の脂肪化
脾臓	軽度の萎縮	萎縮
腎臓	軽度の腫脹、湿润	腫脹、髓質層上縁部一部出血斑、湿润
副腎	所見なし	所見なし
胃	概ね正常	稍々縮小、内容乏し
小腸	概ね正常	一部回腸部の出血性炎症
大腸	一部褐色の内容物	小腸に出血性炎症のあるものほぼ同じ所見
脳(大脳)	概ね正常	一部軟化

註：実験中異常に早く斃死せるものは剖検の結果、何れも誤嚥性肺炎である事を認む。

第2表 病理組織学的所見

群別	第 1 群	第 2 群
臓器		
肝臓	脂肪化乃至脂肪変性は弱い、肝細胞索萎縮	中心脂肪化、グリソン氏鞘附近の小円形細胞集簇
脾臓	脾材の萎縮	脾材萎縮、白質増殖、血管充盈
腎臓	糸球体萎縮、尿管細管主部の硝子様化	係蹄部より集合管に到る細胞集簇、糸球体の細胞増多傾向、一部出血、腎盂附近線維化著明
副腎		髓質層の増大、細胞核の多染色性
小腸		絨毛内出血、粘膜剥脱、カタル性炎症
大腸		出血性カタル性炎症像
脳		大脳皮質に軽度のグリオージス
肺		著しい鬱血所見

B. 病理組織学的所見：前記各臓器についての組織学的所見の主な点は、第2表の如くである。

上記各所見は概ね病理解剖学的所見と一致するが、その主な点は、第2群が何れの部位に於ても所見が強く特に腎臓の亜急性糸球体腎炎を主とし、肝臓の中心性脂肪化、脾臓の実質の萎縮、脳のグリアの集簇等に特長がある如く認められた。尚肺臓に於ける気管支間結締組織、

肺胞隔の肥厚充血が著明であつた。消化器系の炎症像も、肉眼所見と傾向を同じくするが、之は砒素による必発所見とは認め難い。

C. 組織化学的所見：Schümacher 法による各部位の砒素顆粒の検出は、第3表の如くである。

砒素顆粒の陽性率の多かつた臓器は、脾臓、肝臓等であり、他の臓器にも少しずつは認められたが、特に胃、消化器等に認め難い点からみて、細網内皮系の臓器との親和性乃至は排泄との関係を予想せられる。

第3表 臓器別砒素顆粒出現状態

群	臓器	肝	脾	腎	胃	小腸	大腸	皮膚
	動物 No.							
第1群	No. 57	—	+	—	—	—	—	—
	No. 61	+	+	—	+	—	—	—
	No. 62	—	+	—	—	—	+	—
	No. 63	+	—	+	—	—	+	—
	No. 74	—	+	—	+	—	—	—
	No. 69	—	+	+	+	—	+	—
第2群	No. 5	+	+	—	—	—	—	—
	No. 10	+	++	+	+	—	+	—
	No. 14	+	++	++	+	+	+	—
	No. 59	+	—	—	—	—	+	—
	No. 60	—	+	—	+	—	—	—
	No. 67	+	+	+	—	—	+	—
	No. 71	+	+	—	+	—	—	—
	No. 75	+	+	+	—	—	+	—

4. 考 察

少量の砒素は正常の生体内の各臓器にも存在する⁴⁻⁷⁾。それらの数量には多少の差異はあるが、甲状腺、爪、肝臓、脳、腎臓、心臓、等に多い事を Billeter⁸⁾、Hoppe-Seyler⁹⁾ が認めている。従つて、健康人の尿中にも常に少量の砒素は検出できる^{10) 11)}。又 Guthmann¹²⁻¹⁵⁾ 及び石川等¹⁶⁾ は健康な婦人の血中及び子宮中の砒素量が月経と密接な関係をもつて消長する事を認めている。この様な臓器中の砒素量が中毒時に増量する事についても多数の報告があり、Koelsch¹⁷⁾ は砒素中毒時には砒素は総べての臓器に沈着すると述べている。

DuPont¹⁸⁾ は Isotope の砒素を用いた結果、家兎の臓器では肝臓、腎臓に最も多く、脳髄には少く、且つ組織中では蛋白の分層に多いのを認めている。Morris 等¹⁹⁾ はマウスに毎日 19mg/kg の砒素カルシウム及び亜砒酸を与えて 40~60 日にわたり観察した結果、成長は普通で、体内の砒素の分布は肝臓、腎臓に最大であつ

たと述べている。

砒素化合物は生体内に吸収されると、肝臓、腎臓、心臓その他の脂肪変性を起さしめ、又神経系統を侵し、その結果、頭痛、震顫、睡眠障碍等の神経症状を呈するといわれている。即ち、Lehman²⁰⁾は人の中毒で、腎臓、脾臓、心臓の脂肪変性を、Thienes等²¹⁾は急性中毒では、消化管粘膜の炎症及び潰瘍、肝臓、心臓の脂肪変性及び、急性黄色肝萎縮、糸球体腎炎、脳浮腫及び出血性脳炎を起す事を述べている。Koelsch¹⁷⁾ ²²⁾は Drüsen Organ 及び心臓の脂肪変性を記載し、門前²³⁾は慢性中毒症に於て実質臓器の退行変性を認めている。渋谷²⁴⁾はラットの皮下に少量の砒酸を長期間注射し、各臓器に於ける変化を観察した結果、肝臓に於てはその容積は正常又は稍肥大し、注射回数進むにつれて肝細胞の配列の乱れてくる事を特異的な所見としてあげ、甚だしい時は肝細胞の配列は正常像を失い、肝細胞は著しく大小不同となり、小葉中間部並びに末梢部位の肝細胞の原形質に顕著な微細顆粒を現わし、且つ小葉末梢部位の原形質内には軽度の hemosiderosis が認められ、クツベル星細胞は軽度又は中等度に肥大増殖し、hemosiderin 顆粒を有し、その一部は類円形となり剝離遊出すると述べ、又腎臓に於ては糸球体には著変なく、軽度のネフローゼ像を呈するという。脾臓は稍顕著なる充血を呈し、「バルブ」は細胞の肥大増殖を認め、洞は常に拡大し、淋巴濾胞は正常又は稍増殖の像を示すと述べている。川島²⁵⁾は As₂O₃ 溶液を連日マウスの皮下に注射して組織学的変化を追究し、肝臓が最も強くその影響を受け、砒素顆粒は肝臓、腎臓に比較的多量検出すると述べている。桑島等²⁶⁾はモルモットの胃内に致死量以上の亜砒酸水溶液を注入して、その吸収、分布、排泄の状態を組織化学的に追究し、吸収された砒素の排泄は腎臓、腸、肺臓、唾液腺、其の他より行われる事を観察している。

著者は、ハツカネズミの胃内に 0.025g/kg (第1群)、0.05g/kg (第2群) の亜砒酸を注入し、その血液学的所見を追究し (第1報)、同時にその病理組織学的検索を行った結果、腎臓が最も強く変化を示し、次で肝臓、脾臓であり、肝臓では中心脂肪化、肝細胞索の萎縮等が認められ、腎臓では糸球体腎炎の様相が見られた。

臓器中の砒素顆粒を Schümacher 法で検索した結果その陽性率の高いものは脾臓、肝臓等であった。且、各所見は第1群より第2群の方が著明であった。

この実験結果より推測するに亜砒酸中毒により最も強く変化をうけるのは腎臓であり、次いで肝臓であると思われる。

5. 結 語

ddY 系ハツカネズミの胃内に 1% 亜砒酸生理的食塩水を、含有亜砒酸が 0.025g/kg, 0.05g/kg となる様に注入して、血液所見を観察した後エーテルで屠殺し、その組織学的変化を観察して、次の如き成績を得た。

(1) 亜砒酸注入によつて最も強く変化をうけたのは腎臓であり、次で肝臓であり、脾臓の萎縮が著明であつた。

(2) 臓器中の砒素顆粒は、脾臓、肝臓に比較的多く検出された。

(3) 砒素顆粒と病変との関係は特に認められ難い。

稿を終るに当り、終始御懇切なる御指導、御鞭撻並びに御校閲をたまわつた阿部温男教授に謹んで謝意を表わすと共に、本研究実施にあたり、御援助、御忠告をいたした、本学体育学部公衆衛生学教室山本武彦講師に深くお礼申し上げます。本論文の要旨は第30回日本産業医学会総会に於て発表した。

文 献

- 1) Fabre, R.: La Toxicologie (1948).
- 2) 館, 新沼, 今泉: 労働科学, **31**, (3), 126 (1950).
- 3) Goldberg, R.W.: Occupational Disease, p. 78, New York (1931).
- 4) Seifert: Deutsch. Med. Wochr., 1122, (1954).
- 5) Seifert u. Brossmer: Arch. Exper. Path. u. Pharmacol., 214; 121, (1952).
- 6) 斎藤新作: (未発表)
- 7) 千葉喜一郎, 斎藤新作: 日本獣医学雑誌, **14** (6), 479 (1952).
- 8) Billeter, O., Narfurt, E.: Helv. Chem. Acta., 6; 780, (1923).
- 9) Hoppe-Seyler, 文献 25 より引用.
- 10) Schwarz, L., Deckert, W.: Arch. f. Hyg., 106; 346, (1931).
- 11) Bang, I.: Biochem. Z., 165; 364, (1925).
- 12) Guthmann, H., Grass, H.: Arch. f. Gyn., 152; 127~140, (1932).
- 13) Guthmann, H.: Arch. f. Gyn., 166; 526~531, (1938).
- 14) Guthmann, H., Harmann, H.: Arch. f. Gyn., 169; 599, (1939).
- 15) Guthmann, H., Hensich, K.H.: Zthl. f. Gyn., 14; 650~656, (1941).
- 16) 石川正臣, 尾崎忠彦: 日本婦人科学会雑誌, 21,

- (5), (1926).
- 17) Koelsch, F.: Lehrbuch der Arbeitshygiene, I Bd., 289, (1954).
- 18) DuPoint, O., Ariel, A. and Warren, S.L.: J. Applied Phys., 12; 324, (1941).
- 19) Morris, H.T., Wallace, E.W.: J. Pharmacol., 64; 411, (1938).
- 20) Lehman, K.B.: Kurzes Lehrbuch der Arbeits- und Gewerbehygiene, Leipzig, 175~180, (1919).
- 21) Thienes, C.H. and Haley, T.J.: Clinical Toxicology, Philadelphia, 186, (1955).
- 22) Koelsch, F.: Lehrbuch der Gewerbehygiene, 222~226, (1937).
- 23) 門前徹夫: 広島医学, 5 (1), 45 (1957).
- 24) 渋谷巍: 日本医事新報, 371, 2319—2321 (1929).
- 25) 川島日田男: 北方産業衛生, 11, 71—86, (1956).
- 26) 桑島直樹, 菅野退蔵: 日本法医学雑誌, 6 (3, 4), 155 (1952).
- 27) 森 優: 組織化学の理論と方法, p. 921~22, 南山堂, 東京, (1951).

Summary

The present paper deals with a part of the series of the author's studies on experimental arsenious poisoning.

Experiments were made by giving 1% arsenious acid solution into the stomach of mice, inbred strain ddY. After mice were killed by ether, their specimens were stained by Hematoxylin and partly Sudan III. For histochemical studies, Schümacher's method was used.

The following results were obtained.

- (1) Histological changes by arsenious acid were most severely in the kidneys and nextly in the liver. Marked atrophy was seen in the spleen.
- (2) Arsenic granules were detected more frequently in the liver and the spleen than in other organs.
- (3) Presence of the arsenic granules were not seemed to have any relation to disturbance of the organ.

Department of Hygiene, Juntendo University, School of Medicine.

写真 1 0.05g/kg As_2O_3 肝臓グ翰附近の小円形細胞集
簇及び、肝細胞索の不規則な配列 (HE 染色)

写真 4 0.05g/kg As_2O_3 脳のグリア細胞の集簇と
充血 (HE 染色)

写真 2 0.025g/kg As_2O_3 腎尿細胞の硝子様変性
(HE 染色)

写真 5 0.05g/kg As_2O_3 肝臓の高度な砒素顆粒
(Schümachers 法+Eosin)

写真 3 0.05g/kg As_2O_3 腎臓の出血性の亜急性性糸
毬体腎炎 (HE 染色)

写真 6 0.05g/kg As_2O_3 腎臓の尿細管の砒素顆粒
(Schümachers 法+Hematoxylin)