

メチル水銀投与後の水晶体水銀値に関する研究 (図4)

皆良田研介 (佐賀医科大学眼科学教室)

松村明・岡村良一 (熊本大学医学部眼科学教室)

Mercury Content in the Lens of Rats Receiving in Methylmercury

Kensuke Kairada, Akira Matsumura*, Ryoichi Okamura*

Department of Ophthalmology, Saga Medical School

*Department of Ophthalmology, Kumamoto University Medical School

要 約

生後4週のラットのオスのみを用い、塩化メチル水銀を20mg/kg 1回投与と1mg/kg/dayの20日間連続投与を行ない水晶体に取り込まれる総水銀値を測定した。水晶体内の水銀値は全血、血清、房水中の水銀値が投与終了後から日時とともに低下していくのに対し、1回投与群では投与終了後しばらくは水銀値の上昇がみられ、7日目に最高値を示した。一方、連続投与群ではほぼ一定した水銀値を示した。水晶体は房水から栄養を受けており、取り込みに関しては房水中のSH基を有する物質に結合した状態で流入していくことが考えられる。しかも低濃度の水銀量であっても盛んに取り込まれることが確認された。また、水銀の取り込みは大量の1回投与よりも微量の連続投与の方が良好であった。(日眼 92:1044-1047, 1988)

キーワード: mercurialentis, 水晶体, 塩化メチル水銀, ラット

Abstract

Mercury levels in the lens, aqueous humor, blood and serum after administration of methylmercuric chloride were studied in Wistar rats. Methylmercuric chloride was administered to these animals by means of two methods; intravenous single injection of 20mg/kg and oral administration of 1mg/kg/day for 20 consecutive days. The animals were sacrificed on the 1st, 3rd, 7th, 14th and 21st days following completion of administration. Mercury levels in the blood, serum and aqueous humor on the 1st day following administration were significantly high. On the other hand, the highest mercury level in the lens was shown on the 7th day after single administration. The mercury levels after oral administration for 20 days were almost equal on each day and higher than that after the single injection. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92: 1044-1047, 1988)

Key words: Mercurialentis, Lens, Methylmercuric chloride, rats

I 緒 言

有機水銀中毒症である水俣病の発生当時、汚染されて浮上した魚に白内障がみられたという報告がある¹⁾。一方、無機水銀中毒症の患者ではmercurialentisと呼ばれる水晶体への色素沈着がみられることは知ら

れているが²⁾⁻⁵⁾、ヒトの有機水銀中毒症において、白内障や水晶体への色素沈着をみたという報告はみられない。ただ、滝沢らが有機水銀により汚染された水俣地区住民の白内障手術によって得られた水晶体中の総水銀量が非汚染地区住民の水晶体中の総水銀量に比し有意に高値を示したことを報告しているにすぎない⁶⁾。

別刷請求先: 840-01 佐賀市鍋島町大字鍋島三本杉 佐賀医科大学眼科学教室 皆良田研介 (昭和63年2月6日受付)

Reprint requests to: Kensuke Kairada M.D. Dept. of Ophthalmol., Saga Medical School

Nabeshima, Saga, 840-01, Japan.

(Accepted for publication February 6, 1988)

さらに有機水銀を使用した動物実験に関して調べていると、ウサギを対象とした実験で水晶体中の総水銀量が房水の約100倍の含有量であったとの報告をみ⁷⁾、また、急性中毒群より亜急性中毒群の方に水晶体水銀量が多かったとする報告をみるにすぎない⁸⁾。そこで今回は、ラットを実験動物とし、塩化メチル水銀の大量1回投与と微量20日間連続投与を行ない、投与終了後1日、3日、7日、14日、21日目に水晶体内に取り込まれた総水銀量を測定したのでここに報告する。

II 実験材料および方法

実験動物として生後4週のSPF・Wistar系ラットのオスのみ43匹を用いた。これら動物を室温23±2℃、湿度50～60%、午前6時からの12時間の太陽光照明下の室内で飼育し、塩化メチル水銀(Wako pure chemical Ind. Ltd., Osaka, Japan)の大量1回投与と微量20日間の連続投与を行なった。1回投与群では生理食塩水1ml当り2mgの塩化メチル水銀を溶解させた水銀液を尾静脈より体重kg当り20mgを注入した。連続投与群では生理食塩水1ml当り0.4mgの塩化メチル水銀を溶解させた水銀液を体重1kg当り1mg、20日間(計20mg/kg)経口投与した。このようにして投与した動物から投与終了後1日、3日、7日、14日、21日目に下大静脈より血液を採取した。一部の血液はさらに3,000/分回転、10分間の遠沈を行ない血清に分離した。房水は角膜穿刺を行ない、10μl用マイクロピペット(Drummond Scientific Co., Broomal, PA, USA)を用い採取した。水晶体は角膜切開にて全摘した。さらに、水晶体は1mlの精製水の中に入れhomogenizerにて粉碎した。

水銀値の測定にはSugiyamagen mercury analyzer MV 250-Rを用い、Oxygen combustion-gold amalgamation法にて、全血、血清、房水、水晶体の総水銀量を測定した。本機種を用いての測定は無機および有機水銀を含めた総水銀量であり、それぞれを区別しての測定は出来ない。

III 結果

全血および血清中の総水銀値をそれぞれ図1、2に示す。血液中の総水銀値は投与終了翌日に最高値を示し、その後経時的に急速に総水銀値の低下を示すことが確認された。その変動を1回投与群と連続投与群とで比較すると、投与終了翌日の血中濃度は1回投与群の方が連続投与群よりも高値であったが、投与3日目

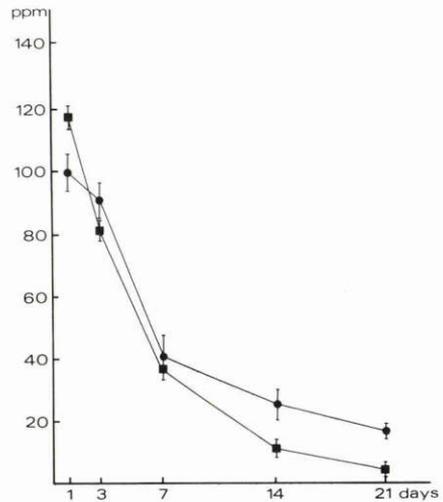


図1 塩化メチル水銀投与後の血液中の水銀値の変動を示している。■印が20mg/kg 1回投与後の水銀値の変動を、●印が1mg/kg/day 20回連続投与後の水銀値の変動を示す。両群共に経過とともに水銀値が低下していくのが確認される。

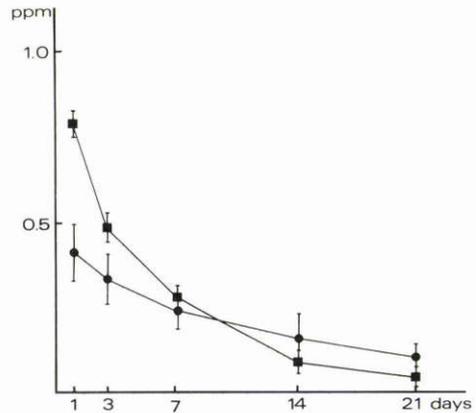


図2 血清中の水銀値の変動を示している。■印が1回投与、●印が連続投与後の変動を示す。両群共に血液と同様に低下していくのが確認される。

からは連続投与群の方がむしろ高い血中濃度を示した。また、低下率も1回投与群よりも緩徐であった。血清中の総水銀値も投与終了翌日に最高値を示したのは血液と同じであった。また、連続投与群の方が低下が緩徐であったことも全血と同様であった。血液中の総水銀値は血清中の総水銀値の約100倍以上の含有量であった。房水中の総水銀値の変動を図3に示す。1回投与群および連続投与群ともに投与終了翌日に最高値を示した。1回投与群では経過とともに急速に水銀

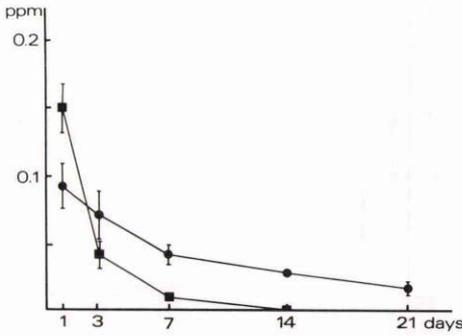


図3 房水中の水銀値の変動を示している。■印が1回投与、●印が連続投与後の変動を示す。1回投与群では投与終了後14日目に水銀の検出が不可能であったが、連続投与群では21日目であっても水銀の検出が可能である。

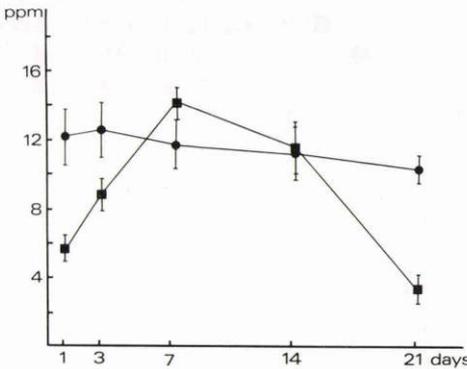


図4 水晶体中の水銀値の変動を示している。■印が1回投与、●印が連続投与後の変動を示す。1回投与群では投与終了後7日目に高値を示し、以後緩徐に低下を認めた。しかし、連続投与群ではほぼ一定した水銀量を蓄積し続けていることがわかる。

値の低下を認め、投与終了14日目での水銀測定は不可能となった。しかし、連続投与群では投与終了翌日に1回投与群の水銀値より低値であったにもかかわらず、その低下は緩徐であり、21日目でも水銀測定は可能であった。

水晶体中の総水銀値の変動を図4に示す。水晶体中の水銀値は前述の全血、血清、房水中の水銀値とは異なり、投与終了後も水銀値の上昇を認めた。1回投与群では投与終了後7日目に最高値(14.11±0.34 ppm)を示し、以後低下し21日目では3.51±0.53 ppmとなった。しかし、連続投与群においては投与終了3日目に最高値(12.58±1.85 ppm)を示しているものの、投与終了翌日(12.03±1.81 ppm)から21日目

(10.92±0.77 ppm)までの変動をみるとほぼ不変であった。1回投与群と連続投与群とで比較すると連続投与群で水晶体内での水銀の蓄積は良好であった。

IV 考 按

今回、我々はラットを用いての塩化メチル水銀の投与実験で水晶体にも水銀が取り込まれることを確認した。しかも、微量ではあるが連続投与の方が高濃度の1回投与よりも水晶体中に水銀が良く蓄積されることも同時に確認した(図4)。また取り込まれた水晶体中の水銀は他の組織が経時的に急速に低下するのに対し、違った動態を示すことも認められた。今回検討した全血、血清、房水の他にも肝臓、腎臓でも同様の低下を示すことが報告されている⁹⁾。しかし、脳においては水晶体と同じく、投与終了後数日で高値を示し、その後低下していくことが認められている¹⁰⁾。

無機水銀中毒症では1943年 Atkinson が水晶体前の下に明るい茶灰色から暗赤色の反射を認めることを報告し、mercurialentisと呼んだ²⁾。その後は水銀に接する仕事をする労働者等にmercurialentisを認めたとする報告が散発した⁴⁾。各報告で色調の違いはあるが、いずれも水晶体前の下に色素沈着を認めている。さらに、Abramsらは防腐剤としてphenylmercuric nitrateを含む縮瞳剤の点眼を4年間続けた緑内障患者に、mercurialentisを認めたと報告している³⁾。無機水銀についてはこのように水晶体に関する幾つかの報告をみるが、有機水銀についての報告は少ない。滝沢らが有機水銀に汚染された水俣地区住民の白内障手術によって得られた水晶体と非汚染地区の熊本地区住民の水晶体中に含まれる総水銀を測定している⁶⁾。その結果、水俣地区総水銀量0.074±0.055 ppmは熊本地区の0.039±0.039 ppmと比べ高値を示し、両者間に1%の危険率で有意差が認められたと報じている。また、動物実験ではDuvalらがウサギを用いた21日間の連続投与で水晶体の総水銀値が房水中の値より約100倍ほど高かったことを報じ⁷⁾、稲垣らはラットを用いての急性中毒群と亜急性中毒群との水晶体内水銀量を比較し、亜急性中毒群の方が多くの水銀量を有していることを認めている⁸⁾。しかし、ヒトの有機水銀中毒症では水晶体に色素沈着を認めたとする報告や白内障を認めたとする報告は我々の知る限りではみられない。しかし、先に紹介した有機水銀に関する3つの報告、また、今回の我々の実験からも水晶体に有機水銀が取り込まれることは事実である。しかも、水晶体は房水中

に低濃度でも水銀がある限り盛んに取り込み、長期にわたり蓄積されることがわかった。

水銀はSH基に強い親和性を持っている¹¹⁾。房水中にあってはシステインが存在しており¹²⁾、これが水銀の移行に関連していることが推察される。事実、水銀投与の際、同時にシステインを混入すると水銀の取り込みが良くなることも認められており、脳内移行ではシステインが関与していることが報告されている¹³⁾。水晶体内への移行に関しても、水銀が房水中のシステインに結びついて水晶体のうをアミノ酸輸送を介して流入しているとみられる。

今回は、1回投与と連続投与後での短期間内の水銀移行を調べることを目的とした。我々はコントロールとして生後4カ月の未処置のラット水晶体の水銀値を測定し、 0.12 ± 0.059 ppmであったことを認めている。また、1回投与群で投与後半年を経た水晶体中の水銀値を測定した結果では、投与後21日目の総水銀値とほとんど変わりなかったことを認めており¹⁴⁾、これから取り込まれた水銀が長期にわたり蓄積されることが明らかである。

以上のごとくに今回は1回投与と連続投与での取り込みについて検討した。その結果、大量の1回投与よりも、むしろ微量ではあるが長期におよぶ連続投与の方が水銀値が高値を示すことがわかった。また、多くの検討の余地を残しているが、今後は投与後長期経過ではどうなるか、あるいは高齢な動物ではどうなるかなどを検討する目的で飼育中である。無血管組織の中で発育する水晶体は体の他の組織とは孤立した位置にある。今回の結果は過去の汚染を知る手がかりとなる可能性を大きく含んでいることは十分に察せられるところである。

文 献

- 1) 武内忠男：水俣病の病理学的追究の歩み。有馬澄雄編、水俣病。東京、青林舎、27—48、1979。
- 2) Atkinson WS: A colored reflex from the anterior capsule of the lens which occurs in

mercurialism. Am J Ophthalmol 26: 685—688, 1943.

- 3) Abrams JD, Majzoub U: Mercury contents of the human lens. Brit J Ophthalmol 54: 59—61, 1970.
- 4) Rosen E: Mercurialentis. Am J Ophthalmol 33: 1287—1288, 1950.
- 5) Grant WM: Mercury (inorganic) Poisoning, Toxicology of the Eye. Springfield, CC Thomas, 582—586, 1986.
- 6) 滝沢行雄, 岡村良一: 水晶体と水銀。医学のあゆみ 112: 23—24, 1980.
- 7) DuVal G, Grubb BR, Bentley PJ: Mercury accumulation in the eye following administration of methylmercury. Exp Eye Res 44: 161—164, 1987.
- 8) 稲垣貞洋, 奥田 潤, 岩田修造他: 有機水銀中毒症における水晶体の各種SH酵素活性の変動。あたらしい眼科 1: 122—124, 1984.
- 9) Yasutake A, Hirayama K: Strain difference in mercury excretion in methylmercury-treated mice. Arch Toxicol 59: 99—102, 1986.
- 10) Hirayama K, Yasutake A: Sex and age differences in mercury distribution and excretion in methylmercury-administered mice. J Toxi Environ Health 18: 49—60, 1986.
- 11) 井上正康, 信国好俊, 安東由喜雄他: グルタチオン代謝輸送の臓器相関と生体防御機構。代謝 23: 3—13, 1986.
- 12) Gaasterland DF, Pederson JE, MacLellan HM, et al: Rhesus monkey aqueous humor composition and a primate ocular perfusate. Invest Ophthalmol 18: 1139—1150, 1979.
- 13) Hirayama K: Effects of combined administration of thiol compounds and methylmercury chloride on mercury distribution in rats. Biochem Pharmacol 34: 2030—2032, 1985.
- 14) Kairada K, Hirayama K, Yasutake A, et al: Mercury accumulation in lens following single administration of methylmercury. Jpn J Ophthalmol 投稿中。