

^{203}Hg 標識水銀化合物の生体内残留および排泄

城戸 靖雅, 浦久保五郎, 長谷川 明

国立衛生試験所¹⁾**Excretion and Body Retention of ^{203}Hg -labelled Mercuric Compounds**

YASUMASA KIDO, GORO URAKUBO, and AKIRA HASEGAWA

National Institute of Hygienic Sciences¹⁾

(Received January 13, 1968)

Solutions of ^{203}Hg -labelled phenyl mercuric acetate (PMA), phenyl mercuric chloride (PMC), ethyl mercuric chloride (EMC) and mercuric chloride (MC) were given to 4 groups of 3—6 rats by a single peroral injection, and the radioactivity in whole body of animals, feces and urine was measured every successive days with a Packard Armac Scintillation Counter, in order to investigate the body retention and excretion of radioactive mercury.

The retained radioactivity in body decreased exponentially daily during the definite period after administration, namely, from about 10th day in the cases of PMA and PMC, from the next day to administration of EMC and from 3rd day after administration of MC (Fig. 1—4), and the linear retention lines of Hg-compounds were depicted graphically on semi-logarithmic scale, and accordingly the biological half-lives of these radioactive mercury compounds were calculated from the lines.

The periods showing exponential decreasing of radioactivity and the biological half-lives of mercury in those periods after administration of 4 kind of mercury compounds were shown as the following;

Compounds administered	Periods showing exponential decreasing (days after administ.)	Calculated biological half-lives in the period (days)
PMA	11 — 61	22.0
PMC	10 — 61	27.9
EMC	1 — 40 and 65 — 107	15.3 and 48.8
MC	3 — 24	7.3

The value of these calculated biological half-lives could be the result depending on the metabolic state of the 4 kind of compounds,absorption into blood, accumulation in the internal organs, clearance from the organs and metabolism in the interval....., and difference of the values among the compounds showed the difference of metabolic turn over rate among the compounds.

The whole body count of animals after administration of MC fell to about 1 % of initial count in 17 days, while in the cases of organic mercury compounds, over 2 % of initial activity was still observed after 85, 63 and 107 days after a single administration of PMA, PMC and EMC, respectively.

有機水銀化合物の生体におよぼす作用を知るためには、それらの化合物が内服されたときの沈着部位や濃度を知ることがまず必要であり、また代謝様式も知らなければならない。しかし一方問題となるのは、特に水銀のように蓄積毒物として古くから知られているものでは、

沈着臓器や代謝の如何をとわず、体内に導入されてから排泄されてしまうまでの時間の長さであり、その化合物の形による沈着、排泄、体内残留の時間的長さの差異がその化合物の安全性に大きな関係を持つことはいうまでもない。

1) Location: 1-18-1, Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo (東京都世田谷区上用賀1-18-1)

従来種々の水銀化合物について、体内残留と排泄の早さについて比較的長期観察した結果の報告例は若干のものがみられる。すなわち、Miller 等²⁾ はニワトリにエチル塩化水銀 (EMC) の水溶液を経口投与したところ、血液中には10日間、肝と腎では28日後にも検出されたとしている。J. C. Gage³⁾ はラットにフェニル酢酸水銀 (PMA) を皮下注射して3週間観察したところ、有機水銀の排泄は投与日に始まったが日の経過と共に急速に排泄量は減少し、無機水銀の排泄は2日目に始まって4日目に最高値を示し、第2週の終りまでに投与量の約2/3が排泄物中に検出されたといい、また甲斐⁴⁾ は各種有機水銀化合物をネコ、ウサギ、ラット、イヌに連続経口投与し最終投与後35日間観察し、投与中止後肝、脳、腎中に蓄積した水銀は漸次減少してゆくが、腎では減少の早さが肝、脳にくらべておそく、血中でも大量投与の場合投与後30日経過してもあまり減少していないことを認めている。Swensson 等⁵⁾ は PMA, メチル水銀ハイドロオキシド、硝酸水銀 (MN) をラットに静注後64日までの肝、腎、血液、脳における分布をみたところ、注射後32—64日においても各臓器から水銀の放出があったと報告し、Suzuki 等⁶⁾ は標識した5種のアルキル水銀アセート化合物をマウスに皮下注射し、注射7日後に肝、腎、脳、血液の放射能を測定して、肝、腎では減少しているが、脳中では増加しているとしている。また西連寺等⁷⁾ はラットに標識した MN を静注し、注射後60日まで体内残留および排泄を観察し、各臓器からの放射能の減少は注射後最初の1週間は急激であるが、その後はゆるやかになり、糞尿への水銀の排泄は2ヵ月後に投与量の約70%になることをみた。また連日の排泄量から体内の水銀残存量を算出し、水銀の生物学的半減期を求めている。

以上の報告では西連寺等の報告以外はいずれも観察期間が短かく、水銀化合物の体内残留および排泄の全体を明らかにすることはできないと思われる。

著者等は、さきに²⁰³Hg で標識した PMA, フェニル塩化水銀 (PMC), EMC および塩化水銀 (MC) をラットに経口投与して、それらの生体内分布を経時物に観察して報告⁸⁾ した。その際これら水銀化合物の体内残留の長さや排泄の早さなどには特にふれていなかったが、同じ動物について別の放射能測定法により体内残留などを

観察し若干の知見を得た。すなわち、これら標識化合物をラットに1回経口投与してできるだけ自然の状態で飼育し、アニマルカウンターを用いて連日 whole body および糞尿の²⁰³Hg を測定し体内残留および体外に排泄されて行く様子を長期間観察し、各化合物の生物学的半減期を求めたので報告する。

I 投与試料溶液の合成および調製

1. ²⁰³Hg 標識化合物

²⁰³Hg-PMA および ²⁰³Hg-MC は The Radiochemical Centre 製のものを、²⁰³Hg-PMC および ²⁰³Hg-EMC は上記 ²⁰³Hg-PMA および ²⁰³Hg-MC を原料として合成したものを使用した。

2. 投与試料溶液

2%デキストリン水溶液に²⁰³Hg 標識化合物およびそれぞれの担体を溶かし、それぞれ約500,000 cpm/ml になるように調製した。また各溶液の担体の濃度は水銀としてつぎの通りである。

PMA	0.152 mg/ml
PMC	0.9 mg/ml
EMC	0.055 mg/ml
MC	1.77 mg/ml

II 実験方法

1. 投与方法および測定用試料

体重200—300 gの雌雄ラット3—6匹を1群とし、1匹ごとに糞尿分離型ケージに入れて固型飼料(オリエンタル酵母工業KK製, M-F)を自由に食飼させ、水は給水ビンを通して自由に飲ませ、上記試料溶液1 mlを胃ゾンデを用いて1回経口投与したのち、そのまま飼育し、動物を連日一定時刻に合成樹脂製容器(φ8 cm, 長さ20 cm)に入れて測定試料とした。糞尿は分離型ケージによって自動的に分離されたものを24時間ごとに採取し、それぞれペトリ皿(φ7 cm)に入れ、赤外線ランプで乾燥し測定用試料とした。

2. 測定器および測定方法

アニマルカウンター(Packard社製, Armac Scintillation Detector, Model 440)をスペクトロメーター(Packard社製, Tri-Carb Spectrometer Model 314)に連結し、High voltage: tap 8.500, Discriminator: A 100, B 1000, Gain: 10の条件で測定器検出部中央の定位置

2) V. L. Miller, P. A. Klavano, A. C. Jerstad, E. Csonka, *Toxicol. & Appl. Pharmacol.*, **3**, 459 (1961).

3) J. C. Gage, *Brit. J. Indust. Med.*, **21**, 197 (1964).

4) 甲斐文朗, 熊本医学会誌, **37**, 678 (1963).

5) A. Swensson, K. Lundgren, O. Lindström, A. M. A. *Archiv. Indust. Health*, **20**, 432 (1959).

6) J. Suzuki, T. Miyama, H. Katsunuma, *Japan J. Exp. Med.*, **34**, 211 (1964).

7) 西連寺永康, 板井千年, 浦田行道, 鈴木智哲, 山野博可, 佐々木恵美子, *Radioisotope*, **9**, 33 (1960).

8) 浦久保五郎, 城戸靖雅, 長谷川 明, 衛生化学, **13**, 290 (1967).

に動物を入れた合成樹脂容器または糞尿を入れたベトリ皿をおき、 ^{203}Hg の γ 線を測定した。

試料を定位置におくことにより幾何学的条件はほとんど一定とみられたが、試料の大きさや形状の相異による計数効率の差異は無視し、減衰に対してはそれぞれ投与日時に補正した。

III 実験結果

1. 体内残留

連日の測定結果を Fig. 1—4 に示す。Fig. 1—4 は投与後の経過日数に対し、それぞれの whole body 計数値の投与直後の whole body 計数値に対する百分率を 3—6 匹の動物についてすべて片対数グラフにプロットしたものである。図にみられるように、PMA, PMC および MC 投与では whole body 計数値は投与後数日間に急

激に低下し、それ以後は片対数グラフ上で直線状に減少してゆくことがみられたが、EMC 投与の場合はほとんど投与直後から直線状の減少がみられた。また体内残留の長さについてみれば、MC 投与の場合では 17 日後において約 1% に減弱したのに対し、他の有機水銀化合物では体内残留の期間ははるかに長く、PMA では 85 日後、PMC では 63 日後、EMC では 107 日後になお 2% 以上体内に残留していることが認められた。

投与後の経過日数と体内残留放射能の強さとの関係を

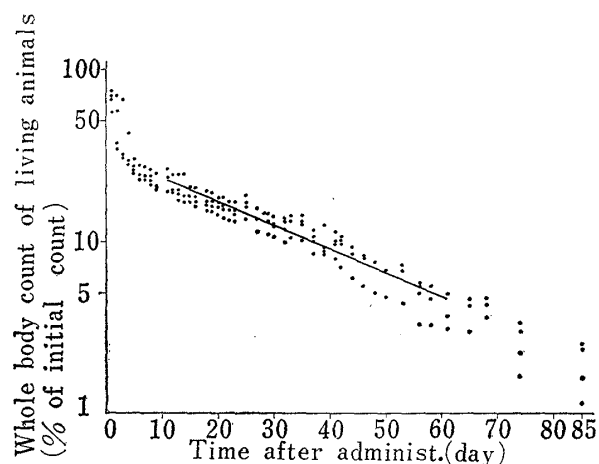


Fig. 1. Retention of ^{203}Hg in 4 Rats after Peroral Administration of Labelled Phenyl Mercuric Acetate—plotting on semi-logarithmic scale

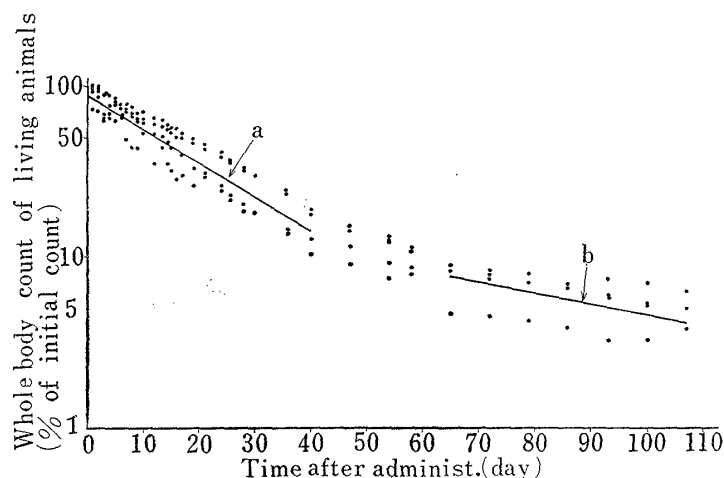


Fig. 3. Retention of ^{203}Hg in 4 Rats after Peroral Administration of Labelled Ethyl Mercuric Chloride—plotting on semi-logarithmic scale

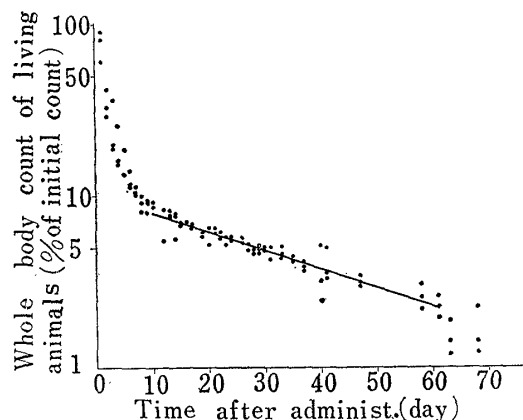


Fig. 2. Retention of ^{203}Hg in 3 Rats after Peroral Administration of Labelled Phenyl Mercuric Chloride—plotting on semi-logarithmic scale

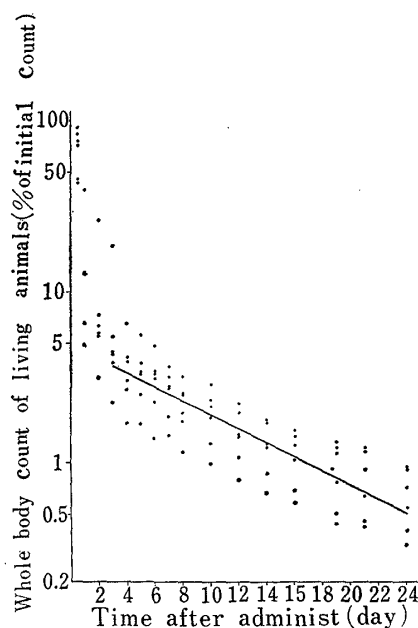


Fig. 4. Retention of ^{203}Hg in 6 Rats after Peroral Administration of Labelled Mercuric Chloride—plotting on semi-logarithmic scale

Fig. 1—4 に示す値を用いて直線性を検討した。分散分析を行なった結果を各化合物別に以下に示す。

PMA 投与後経過日数11日から61日までの測定値すなわち動物数4で31回、計124個のプロットの値につき分散分析の結果、F値1.05が得られ、F表からよみとった値 $F_{99}^{25}=1.60$ より小さいので5%有意水準で直線性が認められた。回帰方程式はつぎのとおりであり、またFig. 1 に示す直線はこの式により描いたものである。

$$y = -0.014x + 1.3478$$

PMC 投与後経過日数10日から61日までの動物数3、27回、計81個の測定値の分散分析の結果、F値0.93が得られ、F表からよみとった値 $F_{34}^{25}=1.72$ より小さいので5%有意水準で直線性が認められた。回帰方程式はつぎのとおりであり、Fig. 2 にその直線を示す。

$$y = -0.011x + 0.8981$$

EMC Fig. 3 のプロットから投与の翌日から直線状に計数率が減少していることが認められたので、投与後経過日数1日から107日までの測定値の分散分析を行なった結果、F値2.79となり、これはF表からよみとられる5%有意水準の値 $F_{99}^{31}=1.58$ よりも大きいので直線性は成立しなかった。そこでFig. 3 のプロットが2本の直線から成るとみなし、経過日数1日から40日までの動物数4、24回、計96個の測定値と65日から107日までの動

物数4、測定6回、計24個の測定値についてそれぞれ分散分析を行なったところ、F値はそれぞれ0.13、0.09となり、この値は表からの値 $F_{18}^{22}=1.71$ と $F_{18}^{14}=2.93$ よりもそれぞれ小さいので別々に5%有意水準で直線性が認められた。その回帰方程式はつぎのとおりである。

$$1 \text{ 日} - 40 \text{ 日の値に対し } y = -0.020x + 1.9447$$

$$65 \text{ 日} - 107 \text{ 日の値に対し } y = -0.006x + 0.8886$$

Fig. 3 にはそれぞれこれらの方程式に従う直線a、bを示した。EMC 投与の場合は水銀の体内残留量は1日—40日までは直線aに従い、65日—107日までは直線bにしたがって減少することが認められた。

MC 投与後3日から24日までの動物数6、測定13回、計78個の測定値の分散分析の結果、F値0.50が得られ、F表からよみとった値 $F_{65}^{11}=1.95$ よりも小さいので5%有意水準で直線性が認められ、回帰方程式はつぎのとおりであり、Fig. 4 にその直線を示す。

$$y = -0.041x + 0.5718$$

2. 排泄

実験結果をFig. 5 に示す。排泄の状況は糞と尿を別々に経日的に測定した値を積算し、投与直後の whole body の計数値に対する百分率で示してある。Fig. 5 にみられるように4種の化合物とも糞の方に多く排泄されているが、糞と尿の排泄量の比較ではPMAとPMCは大体同じくらいの割合であり、EMCでは尿への排泄が若干多くなり、MCでは尿中への排泄はきわめて少ないという結果を得た。

連日の排泄状況ではPMAとPMCは同様の様子を示し、糞尿とも投与後数日は排泄量が多いが、10日目頃からあとは少量ずつしか排泄されていない。EMCでは比較的によく排泄される日数がのびており、また逆にMCの場合は7日目頃までに大部分排泄されてしまい、それ以後はほとんど排泄しない結果を得た。

IV 考 察

1. 投与後体内残留および排泄について

PMAとPMC投与後経日的体内残留はFig. 1、2にみられるように投与後約10日間は急激に減少し、それ以後は比較的ゆるやかに指数函数的減少を示している。このことはFig. 5の排泄の状況をみてもよく一致している。投与後約10日間は、吸収されず消化管から直接排泄される水銀化合物の放射能がwhole bodyの計数値に大きく影響してくるので、このような現象がみられるのであり、約10日以後は血中に吸収された ^{203}Hg が各臓器から排泄されてくるので指数函数的に体内残留量が

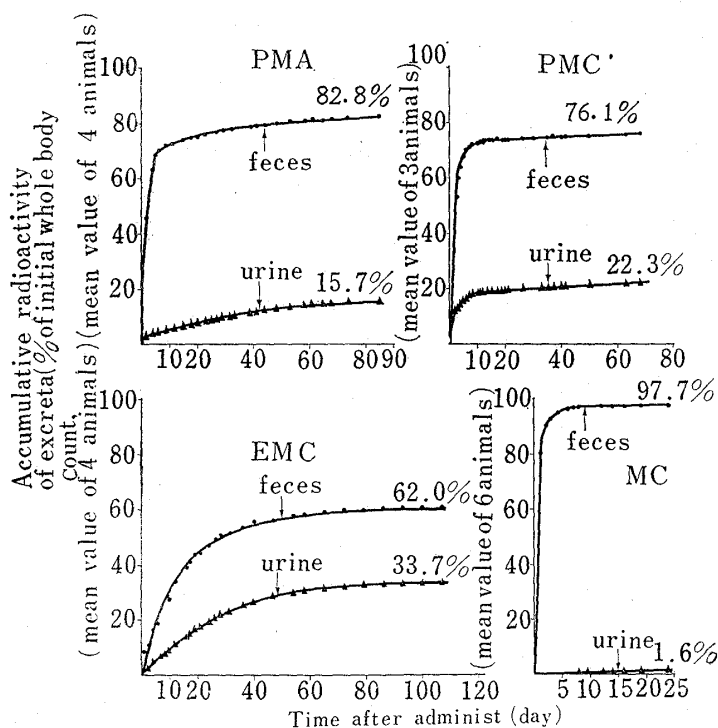


Fig. 5. Daily excretion of ^{203}Hg after peroral administration of 4 kind of labelled mercuric compounds to rats

減少してゆくものとみられる。PMA と PMC の排泄を示す直線を Fig. 1, 2 に示したが、この直線の回帰方程式からそれぞれの半減期を算出すると 22.0 日, 27.9 日を得た。この値は臓器および組織に吸収された ^{203}Hg -化合物の whole body についての生物学的半減期を示すものとみられる。筆者等の報告⁹⁾によれば投与後 10 日以後にもなると体内の ^{203}Hg は大部分が腎臓に沈着しているので、この値はまた大略腎臓からの生物学的半減期ともみなされる。また PMA, PMC は血中に吸収されたあと化学形が変わるので、 ^{203}Hg の放射能測定値による生物学的半減期は、これらの化合物そのものの特定臓器からの生物学的半減期を示すものではない。

EMC 投与の場合は、Fig. 3 にみられるように投与の翌日から体内残留量は指数函数的に減少してゆくことがみられたので、分散分析の結果、実験結果の項に述べたように投与後 1—40 日と 65—107 日との期間はそれぞれ異なった勾配をもつ直線にしたがって減少してゆくことがわかった。投与後直ちに直線に従うのは EMC の血中吸収が非常に早く大きいことによるとみられる。また Fig. 3 の 2 つの直線の回帰方程式から、それぞれの生物学的半減期を求め、15.3 日と 48.8 日という値を得た。この生物学的半減期が 2 つあるということは、EMC の体内代謝の様子が、半減期の異なったそれぞれの期間では互に異なっていることを示している。

MC 投与の場合は、投与後 3 日までは大量が吸収されずに糞中に排泄されてゆくことが Fig. 5 にみられる。Fig. 4 に示すように 3 日目以後はやはり指数函数的に減少し、3 日から 24 日までについて生物学的半減期は 7.3 日という値が得られた。

以上のように各化合物投与後 ^{203}Hg の放射能測定によって求められた生物学的半減期の長さが異なることは非常に興味深い。PMA, PMC を投与するとこれらは主に肝臓で、一部は腎臓で代謝されて大部分が無機水銀として腎臓に沈着し、また EMC は上記の化合物に比べて、これらの臓器で代謝される速度はきわめておそいが、やはり無機水銀化することが知られている。MC の生物学的半減期が 7.3 日であるのに対し、有機水銀化合物のそれがより長く、これは水銀化合物の最終沈着部位である腎臓から尿中への排泄形が主に無機水銀であると考えらるならば、PMA, PMC および EMC の whole body についての生物学的半減期は、これらの化合物の有機化合物から無機化合物への転換、臓器への沈着、臓器からの離脱の複合した代謝速度を示すものとも考えられる。

2. 体内残留に関する衛生学的考察

前に述べたように各化合物投与後水銀の体内残留の生物学的半減期が求められたので、この値を水銀化合物が人体に経口導入されたときの水銀の体内残留量の推定に用いることができる。

例えば PMA 100 mg が経口導入されたとし、30 日後、70 日後における水銀の体内残留量を求めるとする。生物学的半減期は 22 日であった。

PMA 100 mg は Hg 60 mg に対応し、導入後 10 日で Fig. 1 より体内残留量は 23 mg となる。11 日以降は指数函数的に減少するので、10 日を 0 として経過日数 t 日後の残留量 a は、10 日目の残留量を a_0 とすると

$$a = a_0 e^{-\lambda t} \text{ (mg) であり;}$$

$$\lambda = 0.693/22 = 0.0315 \text{ である。}$$

従って

$$30 \text{ 日後の体内残留量} = 23 \times e^{-0.0315 \times 20} = 12.2 \text{ mg}$$

$$70 \text{ 日後の体内残留量} = 23 \times e^{-0.0315 \times 60} = 3.5 \text{ mg}$$

という値が得られる。また筆者等の分布に関する報告⁹⁾を参考にすれば、この量の大部分が腎臓にあり、肝、脾および血液中にも若干存在することがわかる。

なお水銀を微量含んだ米を毎日摂取するような場合は、大体一定量の定時的連続投与とみられる。したがって上述の減少を考えると摂取を始めた場合ある期間内は体内に蓄積してゆくことが考えられ、それ以上の長期になると導入量と排泄量の間に平衡関係が成立し、長期にわたり米を摂取している人の体内には大略一定量の水銀が保有されているのではないかと推察される。星野等⁹⁾は毛髪中の水銀含量を定量し、海外から帰国した日本人の毛髪中の水銀含量が、帰国したときは低いが米の摂取を続けると 1—2 年後には国内在住者の平均値に近づくことを見出している。この所見も平衡関係の存在を暗示しているのではないと思われる。

3. 放射性水銀の生物学的半減期について

筆者等の本実験の目的としたものではないが、放射性核種の許容量という観点から若干考察を加えてみる。西連寺等はラットに $^{203}\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ を静注して排泄物の放射能をしらべ、投与量から差引きして体内残存量を経日的に求め、生物学的半減期として、投与後経過日数に応じた順序に 1 または 2 日、約 6 日、および約 40—50 日の 3 つの値を得ている筆者等の実験では MC 投与後 3—24 日の期間について 7.3 日という値であった。これは恐らく、静注と経口投与の差はあるが、西連寺等の得た約 6 日という値に対応するものであらうと思われる。また西連寺等の 1 または 2 日という値は筆者等の実験における投与後から 3 日までの期間についての値に対応するもの

9) 星野乙松, 丹沢珪子, 長谷川嘉成, 浮田忠之進, 衛生化学, 12, 90 (1966).

とみられるが、経口投与で吸収されずに消化管から排泄される水銀に対しては、直線性もみとめにくいし、特に意味ないので筆者等は半減期を云々することは行なわなかった。

国際防護委員会 (ICRP) の勧告¹⁰⁾ では、Hg の生物学的半減期として、全身で10日、腎臓で14.5日、肝臓で13.5日、脾臓で10日という値が示され、この値を用いて放射性水銀 ^{203}Hg , ^{197}Hg , $^{197\text{m}}\text{Hg}$ の有効半減期を計算し、許容量の算出に役立てている。この値を求めた実験データをくわしく知ることが出来なかったが、筆者等の得た7.3日とは大きな相異がみられる。

なお ICRP の勧告による許容量の数字は放射性核種のみを対象としており、その化学形状には論及していない。生物学的半減期についても同様でただ Hg として掲げている。筆者等の得た半減期の値では各化合物により異なっており、また EMC の場合のように投与後の時期により2通りの半減期を示すものもあるので、放射性核種の許容量に化合物の形状という考えを取り入れるならば、現在の勧告の値は大きく変るし、また許容量の算出も複雑な形をとらざるを得なくなるであろう。

V む す び

^{203}Hg で標識した PMA, PMC, EMC, MC の水溶液をそれぞれ3—6匹のラット群に経口投与し、連日 whole body および 糞尿の放射能を測定して ^{203}Hg の体内残留

量および排泄量を長期にわたり観察した。その結果各化合物の投与後体内残留量はそれぞれ定まった期間指数函数的に減少してゆくことがみられ、それぞれの期間につき生物学的半減期を算出することができた。次にその結果を示す。

投与した水銀化合物	指数函数的減少を示した期間 (投与後の日数)	その期間における生物学的半減期 (日)
PMA	11—61	22.0
PMC	10—61	27.9
EMC	1—40 および 65—107	15.3 および 48.8
MC	3—24	7.3

この各化合物の生物学的半減期の値は、化合物の吸収、臓器への沈着、臓器からの離脱の早さとその間における化学形の変化との複合にもとずいてあらわれてきた結果であり、化合物間の値の相異は代謝の早さの差違を明らかに示すものである。

各化合物投与後水銀の体内残留の長さについてみれば、MC 投与では投与後17日で投与直後の whole body count の約1%に減少したのに対し、有機水銀化合物の投与では水銀の体内残留の期間ははるかに長く、PMA では85日後、PMC では63日後、EMC では107日後になお2%以上体内に残留していることが認められた。

10) "Recommendation of the International Commission on Radiological Protection," 9, Sept. 1958.