

を摂取した事になり、三橋²³⁾のいう如く家兎1日の可消化蛋白量を1kg当り1.9~2.7gとすれば、実験末期には体重の増加に伴い低蛋白の度がより進んで居り、鉛の投与が更に肝臓に拍車をかけたものと思われる。²⁴⁾²⁵⁾「普群に於ける可消化蛋白量は3.85gで、家兎の必要量を遙かに越えていると考えられ、之に更にアミノ酸を投与する事は徒らに肝負荷を与えるのみで(殊に芳香族アミノ酸は肝負荷が大)却つて鉛障害を増強する結果になつたものと思われる。

低蛋白動物に対する総合アミノ酸の投与が蛋白源となり得て好影響のある事は先人の動物実験²¹⁾²²⁾に於ても臨床的²⁶⁾~²⁸⁾にも証明されて居り、著者の猫の実験に於ても同様の結果が見られた。

鉛による細胞の分化、分裂の障碍、²⁹⁾~³⁰⁾貧血、酵素作用の障碍³¹⁾³²⁾³³⁾等に対する蛋白質乃至アミノ酸の特異作用も考えられ、又その量的のみならず質的要因も之に関係あるものと思われるが、之等の点に関しては爾後の研究の結果に基き述べる事とする。

V 総括及結論

鉛の比較的大量短期投与及小量比較的長期投与の二

つの場合の蛋白質乃至アミノ酸との関係を追及し、又低蛋白状態の動物に鉛を投与した際、総合アミノ酸の投与が如何なる影響を及ぼすかに付いて実験した。結果の判定には臓器鉛量を主とし、この外々見、発育、臓器の肥大、尿中鉛量、病理組織学的所見等を目標とした。その結果、

1) 低蛋白状態の動物に鉛を投与すると、肝肥大及肝の組織学的変化特に異物処理像著しく、肝鉛量多く、尿中排泄鉛量少く一般状態も不良にして上記多くの点から鉛による障碍が大きい事が実証される。

2) 蛋白充足せる場合に総合アミノ酸を積極的に投与すると、肝、骨その他諸臓器へ沈着促進的に働き、排泄の低下は見ないが、必ずしも良い影響はない。

3) 低蛋白状態に総合アミノ酸を投与すれば、肝鉛量を少くし、尿中排泄鉛量を増す傾向にあり、又一般状態も良好で低蛋白状態に比し明らかに好影響がある。

本論文の要旨は昭和26年第6回日本産業医学学会に於て発表した。参考文献は後に一括して掲げる。

実験的鉛中毒に於ける蛋白質並びにアミノ酸の影響

第3報 実験的鉛中毒に於ける臓器鉛量に及ぼすメチオニン及カゼイン積極的投与の影響

昭和30年2月5日受付：特別掲載

信州大学医学部衛生学教室
本田 貞 義

The Influences of Protein and Amino Acids upon Experimental Lead Poisoning of Animals.

Report 3. The Influence of Methionine and Casein on the Lead Content in Organs of Poisoned Animals

Sadayoshi HONDA

Department of Hygiene and Public Health, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director: Prof. H. Komatsu)

Methionine and casein were given separately or in combination to the rabbits or rats to which lead was administered simultaneously. In rabbits, both methionine and casein suppressed the hypertrophy of kidney and the increase of lead content, and increased the excretion of lead in urine. In rats, methionine suppressed the increase of total weight and lead content of liver, and increased the lead content in the bones. Thus the effect of methionine on lead injury varied according to the species difference of animals, but in both species methionine suppressed the accumulation of lead in important organs and increased the excretion of lead into urine.

緒 言

蛋白質乃至アミノ酸の不足が鉛摂取の場合の障碍の発現を増強し、此際アミノ酸を与える事に依り好影響を与える事は前報に述べた通りであるが、一方毒物と蛋白質との関係に就ては多数先人の追及する所であり、ブロームベンゼン、^{②⑦}クロロホルム、^{②⑧}塩化ビリヂン^{②⑩}等の中毒時に於ても蛋白質乃至アミノ酸の欠乏が中毒の発症を促進し、之に蛋白質を与えると好影響が見られると云われ、此際蛋白質中の有効因子に就てはメチオニン、^{②⑬}～^{②⑭}チスチン、^{②⑰}～^{②⑱}グルタチオン^{②⑲}～^{②⑳}が特に注目されている。

依つて著者は鉛中毒に対する蛋白質中の有効アミノ酸を追及すべく、特にメチオニンを取上げ、鉛中毒に及ぼす影響を主として臓器鉛量の立場より検討を試みた。

I 家兎に就ての実験

1 実験方法

a. 動物：体重1.0～1.5kgの家兎10匹を2匹宛5群に分ち、鉛群、鉛+Methionine群（「鉛+メ」群）、鉛+Casein群（「鉛+カ」群）、鉛+Methionine+Casein群（「鉛+メ+カ」群）とし、他を鉛を授与しない対照群として比較観察した。

b. 鉛：始め純鉛量にして0.5mgを0.183%醋酸鉛溶液の形で静脈内に隔日に与え微量長期の場合を見たが、授与量が少く排泄と或程度平衡を保ち得たのか外見症状変化なかりし故、第64日よりは同量を毎日静脈内に与え、第80日より0.75mgを毎日静脈内に与えて観察した。

c. 実験期間：111日に及び鉛の総授与量は46.5mgに達した。

d. Methionine：市販のdl-methionineを再結晶し、毎日30mgを経口的に食餌と共に与えた。

e. Casein：化学用乳製Caseinを毎日0.9g（約30mgのMethionineを含む）宛食餌中に混じり摂取せしめた。

f. 食餌：第1表の如き基本食に夫々一定のMethionine、Caseinを混じり2週間飼育し、馴した後鉛授与を開始した。

第1表 基本食餌主成分(g)

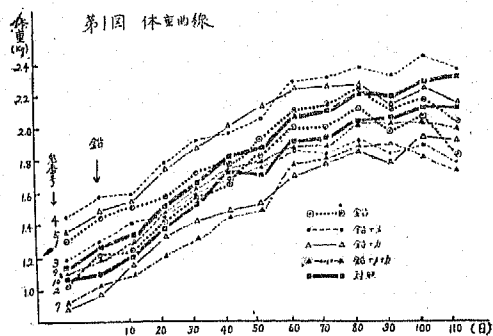
1匹1日授与量	蛋白質	脂肪	糖質	カルシウム	燐	カロリー
40.0	4.12	0.840	28.72	0.023	0.177	142.4
30.0	1.20	0.800	1.80	0.039	0.234	21.0
100.0	3.39	0.700	9.23			56.0
	8.71	1.840	39.75			219.4

2 実験結果

a) 一般状態：鉛授与群は鉛の授与量の増加と相俟

つて実験末期には著しい食慾減退を示したが、此項には対照群も若干食慾の衰えを示したのは、実験期間が長期に亘つた為もある。

b) 体重の増加：その概要は第一図及第2表の如くで、第84日頃迄の比較的少量の鉛授与期には鉛非授与群との間に著しい差は見られないが、それ以後鉛の増量授与に際しては鉛授与の各群共減少を示した。之は鉛の摂取量が生体の適応乃至代償の一定限度を越えて障碍が著明になつた為と考えられる。実験初期に於ける鉛授与の各群間には、体重増加に明らかな差が見られず、鉛増量後に於て鉛のみの群に減少が多少強い様である。



第2表 体重の変化

群	兎番号	体 重			鉛増量前後の増減	
		実験始	実験80日目	増減	実験終	増減
		kg	kg	g	kg	g
鉛	1	1.46	2.21	750	2.04	-170
	2	1.22	2.11	890	1.87	-240
鉛+メ	3	1.30	1.92	620	1.79	-130
	4	1.58	2.36	780	2.39	+30
鉛+カ	5	1.50	2.25	750	2.19	-60
	6	0.98	1.85	870	1.94	+100
鉛+メ+カ	7	1.04	1.89	850	1.77	-120
	8	1.20	2.00	800	2.03	+30
対 照	9	1.30	2.21	910	2.35	+140
	10	1.10	2.03	930	2.16	+130

c) 臓器重量：第3表に見る如く臓器重量の増加は鉛授与群に強く、次に鉛授与の各群を比較すると、肝、腎に於てアミノ酸を与えない群に多少増大の傾向をみる。

d) 臓器鉛量：第4表に示す通りで、肝に於ては鉛群にやゝ多く、腎に於てはアミノ酸授与の3群に比し鉛群は総鉛量が前3群の略1.5倍に達する。之は第2報Iの実験結果と良く一致して居る。又骨の鉛量は鉛群に比較的少い。即ちMethionineの皮下授与又は

Casein の経口投与に於ては、積極投与に於ても鉛に依る腎肥大を防ぎ、腎鉛量を少なくする事、骨の鉛沈着を妨げる事を知り、Methionine は少くとも好影響の一因子であると判断される。

e) 尿中鉛量: 第5表に示す如く個体差が相当著しいが、一般にMethionine 又はCasein を与えた群は早期より尿中排泄量多く、鉛増量の末期に於ても之に従つて排泄増加するが、鉛のみの群は少い。尚 No.1 の家兎が実験末期の尿中排泄鉛量が特に少く、他の家兎の $1/1.5$ 量以下である事、即ち鉛の増量投与に対応して尿中排泄鉛量を増し得なかつた事は、この家兎の腎肥大、腎鉛量が最大であつた事と併せ考えると、腎障害の最大なりし事が想像され、腎の鉛排泄能力が早く限界に達したものと察せられる。

II ラツテに就ての実験

上述の家兎実験より、鉛中毒に対しMethionine の積極的投与は腎肥大を防ぎ、腎鉛量を少なくし、尿中排泄鉛量を多くし、骨沈着を多くして好影響を与える事を知り得たが、家兎は由来草食動物であり一部蛋白の体内合成も可能なる故、肝えの影響が判然としなかつたのではないかと考え、今回は混食動物であるラツテを用いた。又Methionine 投与量を増すと共に、Methionine 単独投与の際予測される一面の害作用^⑥を防ぐ意味に於て、Glutamic acid を併用する群を設けた。

1 実験方法

a) 動物: 体重 115~160g の雄性ラツテ14匹を鉛群、鉛+Methionine 群 (「鉛+メ」群)、鉛+Methionine+Glutamic acid 酸群 (「鉛+メ+グ」群)、に分つた。

b) 鉛: 鉛を成る可く正常の経路を通して摂取した場合を想定し、純鉛として 2mg を 0.732% 醋酸鉛溶液の形で毎日ゾンデで経口投与した。

第3表 臓器重量

群	兎番号	実験終了時				脾/体重	腎/体重	脾/体重
		体重	肝	腎(両)	脾			
		kg	g	g	g	%	%	%
鉛	1	2.21	92.8	13.0	1.3	4.2	0.59	0.058
	2	1.87	67.0	11.5	1.0	3.4	0.63	0.053
鉛+メ	3	1.79	65.6	10.0	1.2	3.7	0.55	0.066
	4	2.39	69.6	9.8	2.0	2.9	0.41	0.083
鉛+カ	5	2.19	52.4	7.6	0.9	2.4	0.35	0.041
	6	1.94	53.5	10.6	1.4	3.0	0.55	0.072
鉛+メ+カ	7	1.77	53.4	8.8	1.3	3.0	0.50	0.073
	8	2.03	58.6	7.9	1.1	2.9	0.39	0.054
対照	9	2.35	51.3	11.2	1.0	2.2	0.48	0.042
	10	2.16	45.4	8.0	1.0	2.1	0.37	0.046

第4表 臓器鉛量 (μg)

群	兎番号	肝		腎(両)		脾		大腿骨(両)	
		総鉛	μ当鉛	総鉛	μ当鉛	総鉛	μ当鉛	総鉛	μ当鉛
鉛	1	652.1	7.0	169.0	13.0	7.0	5.4	1735	71.4
	2	737.0	11.0	159.8	13.9	19.5	19.5	1567	85.6
鉛+メ	3	501.2	7.1	97.4	9.7	23.3	19.4	2133	109.2
	4	404.6	5.8	97.7	10.0	9.3	4.7	2665	93.0
鉛+カ	5	370.8	7.1	102.9	13.5	5.5	6.1	2578	108.7
	6	374.5	6.4	119.7	11.3	5.8	9.1	2389	114.8
鉛+メ+カ	7	317.7	5.5	57.4	6.5	13.7	10.5	2739	116.1
	8	396.2	6.8	73.5	9.3	6.6	6.0	2619	110.3

第5表 尿中鉛量 (μg/day)

群	兎番号	総鉛量						
		2mg	4.5mg	7.0mg	9.5mg	13.5mg	22.5mg	38.5mg
		2~8	16~18	26~28	36~38	53~55	75~77	97~99
鉛	1		17.3	9.3	21.9	20.9	24.0	23.9
	2			14.2	19.7	18.5	34.7	34.5
鉛+メ	3		20.6	19.9	31.9	24.5	52.6	68.4
	4		22.5	16.3	29.3	22.2	57.6	59.6
鉛+カ	5		25.5	12.7	24.0	30.4	40.5	85.4
	6	9.2	21.9	20.4	29.0	32.6	56.1	95.2
鉛+メ+カ	7		23.6	12.7	24.7	25.9	36.6	38.3
	8		22.4	20.6	29.3	33.7	52.1	70.1
対照	9	5.0	6.2					
	10	5.2	6.0					

c) Methionine: 前実験と同様のものを 4.6% dl-メチオニン溶液の形で毎日 92mg 宛皮下に注射した。

d) Glutamic acid: グルタミン酸ソーダより精製

し、毎日 400mg を食餌と共に投与した。

e) 実験期間: 3 週間にして投与総鉛量は 40mg で前実験の場合より多くした。

f) 食餌: 小麦 6.0g (約 120mg のグルタミン酸を含む), Casein 1.0g, 肝油 0.5g, 麩 2.5g, マツカラムザルツ 0.1g, クローバー少量を 1 匹 1 日 投与量とした。其主要成分は蛋白質 1.99g (19.7%), 脂肪 0.73g (7.1%), 糖質 5.69g (56.0%) で、尚各鼠に於ける鉛の吸収を同一条件に置くために毎日空腹時一定時に鉛を投与し、鉛投与の前後 2 時間は食餌を与えなかつた。

2 実験結果

試獣としてラッテ 14 匹を使用した。剖見時肝にコクチヂウム症を有するもの 5 例を発見したので之を除いた。

a) 動物の発育及臓器重量: 結果は第 6 表の如くで、各群間は体重増加の差は認められない。肝重量は鉛群にやゝ大なるも著明でない。

b) 臓器鉛量: 第 7 表の如くで肝に於て鉛群は他の 2 群に比し多いとは推計学的には断言できない。

($\alpha=0.01$ で有意) 然し大腿骨に於ては鉛群は他の 2 群より少く、g 当鉛量に就て有意差 ($\alpha=0.05$) が認められ、少くとも Methionine は骨沈着鉛量を増加せしめる作用があると云ひ得る。

尚剖見時コクチヂウムを認めたもの 3 臓器鉛量は第 8 表の如くで、各臓器鉛量は健常動物に鉛を与えた場合に比し著しく多く、鉛障害も激甚なりし事が想像される。かつて我々は肝に既往症を有し、又家族歴にも肝疾患

ありし患者に、四エチル鉛中毒が激しく発呈 (同一職場の他の者は軽度) した症例を経験したが、^⑩ 本実験成績より之を考えれば良く理解される所で中毒症の臓器素因としての肝の意義を認識せしめるものである。

III 考 察

1949 年 Chioldi^⑪ 等は Methionine を投与しても体重の増加を来さないが肝肥大を防止すると述べて居るが、本実験 II も同様な結果を示した。

一方斯る Methionine 投与の影響が家兎では肝よりもむしろ主として腎に見られたが、家兎が草食動物であつて体内で蛋白を合成し、比較的低蛋白にも耐え得る事並びに毒物に対する臓器感受性の種類差をも、こゝ

第 6 表 試 獣 の 発 育 及 臓 器 重 量

群	鼠番号	体 重 g			実験終重量 (g)			肝 / 体重 %	腎 / 体重 %	脾 / 体重 %
		実験始	実験終	増加	肝	腎(両)	脾			
鉛	2	155	155	0	8.0	1.3	0.7	5.2	0.84	0.45
	1	127	132	+ 5	6.9	1.1	0.6	5.2	0.83	0.45
	3	142	141	- 1	7.8	1.2	1.2	5.5	0.85	0.85
鉛 + メ	6	116	121	+ 5	6.0	0.9	0.7	4.9	0.74	0.57
	7	123	121	- 2	6.2	1.0	1.0	5.1	0.83	0.82
	8	134	143	+ 9	6.2	1.2	0.8	4.3	0.83	0.56
鉛 + メ + グ	9	162	163	+ 1	7.8	1.3	0.5	4.7	0.79	0.30
	11	122	120	- 2	5.8	1.2	0.8	4.8	1.00	0.66
	13	140	155	+15	7.2	1.6	0.9	4.6	1.00	0.58

第 7 表 臓 器 鉛 量 (μg) (括弧内は g 当鉛量)

群	鼠番号	肝	腎(両)	脾	筋	大腿骨(両)
鉛	2	27.3 (3.4)	40.0 (30.8)	2.2 (1.2)	1.9 (0.4)	48.1 (26.7)
	1	20.7 (3.0)	29.0 (28.4)	1.0 (1.7)	1.2 (0.4)	45.2 (25.1)
	3	21.4 (2.7)	28.3 (23.6)	2.4 (2.0)	3.5 (0.8)	38.2 (27.4)
鉛 + メ	6	14.4 (2.4)	23.5 (26.1)	2.3 (3.3)	4.2 (1.0)	61.0 (55.5)
	7	17.7 (2.9)	23.6 (23.6)	2.0 (2.0)	3.8 (0.9)	56.1 (46.7)
	8	17.8 (2.9)	16.5 (14.8)	1.8 (2.2)	4.5 (0.6)	57.3 (47.8)
鉛 + メ + グ	9	18.1 (2.3)	69.3 (63.3)	1.1 (2.2)	7.6 (1.2)	52.3 (34.9)
	11	11.1 (1.9)	22.0 (18.3)	3.2 (4.0)	4.2 (0.8)	58.0 (58.0)
	13	18.0 (2.5)	25.0 (15.6)	1.5 (1.7)	5.0 (0.7)	66.3 (47.3)

第 8 表 コクチヂウム症ありしもの臓器鉛量 (μg) (括弧内は g 当鉛量)

群	鼠番号	肝	腎(両)	脾	筋	大 腿 骨 (両)	備 考
鉛	4	141.7(42.8)	64.5(64.5)	2.0(1.3)	4.2(2.0)	95.5(106.0)	No.12は単腎, その他は肝コクチヂウム病
	5	47.1(6.9)	84.3(76.7)	5.2(4.3)	5.0(1.3)	114.3(101.0)	
鉛 + メ + グ	10	30.0(4.3)	265.1(189.1)	6.8(3.8)	7.1(1.0)	58.2(44.7)	
	12	26.4(3.8)	60.1(46.2)	3.9(3.9)	7.6(1.4)	98.3(70.1)	
	14	86.0(6.9)	49.0(925.8)	2.7(2.7)	8.2(1.2)	75.0(57.7)	

に考慮しなければなるまい。有菌等^⑥は弗素中毒時に於けるフオスファターゼ反応の障碍は家兎では腎に、ラットでは肝に最も著明であると云う。

Methionineの単独投与は一面害作用を發揮すると云われるので、^⑦之に他のアミノ酸を併用すべくカゼイン、グルタミン酸を用いたが好影響ある傾向は見られなかつた。

尙本実験に使用したMethionineはdl-Methionineであるがl-Methionineを用ふれば更に好影響が見られよう。

IV 結 論

鉛中毒動物に対するMethionineの投与は、

- 1) 家兎に於ては、腎重量の増大及腎鉛量を少くし、尿中排泄量を増加する傾向にある。
- 2) ラットに於ては、肝肥大及肝鉛量を少くする傾向にあり、骨への鉛沈着を増加する。

3) この様に鉛障碍に対するMethionineの影響は、動物の種族差があるが、有害な鉛を骨に止め、(これが骨髄造血機能への影響については後に血液所見と併せ論ずる)肝、腎等の重要臓器への滯留を少くし、即ち摂取鉛の体内分布を害作用の少い方向にもつて行き、同時に尿への排泄を増すと云つた好影響を与える事が認められる。かくて少くともMethionineは積極投与に於ても有効であり、蛋白補給の有効性の一重要因子である事を認めた。

4) 尙コクテヂウムの例から見て肝障害の既存する時には鉛の生体に対する障害は著明に発現する事を認め、鉛職場に於ける肝の保護、鉛以外の肝障害条件の対策の重要性を教えられる。

本論の要旨は昭27年第7回日本産業医学会に於て発表した。参考文献は後に一括して掲げる。

実験的鉛中毒に於ける蛋白質並びにアミノ酸の影響

第4報 実験的鉛投与時に於ける肝、腎、脾の組織呼吸に及ぼす蛋白質及アミノ酸の影響

昭和30年2月5日受付：特別掲載

信州大学医学部衛生学教室 (主任 小松教授)

本 田 貞 義

The Influences of Protein and Amino Acids upon Experimental Lead Poisoning of Animals.

Report 4. The Influence on the Tissue Respiration of Liver, Kidney and Spleen of Poisoned Animals

Sadayoshi HONDA

Department of Hygiene and Public Health, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director: Prof. F. Komatsu)

The tissue respiration of rats, which were divided into some groups and fed with the same number of kinds of diets variously conditioned by the protein content, was examined, and following results were obtained. [D] In case when much amount of lead was administered in short period: a) Methylene blue reducing activity was much reduced in the liver of rats fed with protein deficient diet as compared with that of rats which were fed with the same diet but to which no lead was administered. Among the groups to which lead was not given, the liver of rats which were fed with diets containing enough protein to exceed the necessary minimum dose showed nearly the same activity for methylene blue reduction, while the liver of rats which were insufficient in protein showed gradual step down of activity with the gradual decrease of protein content in the diet. b) It was shown that the reduction of