

助成番号	67
------	----

# 有機水銀中毒に関する実験的研究

(特に中枢神経におよぼす影響について)

加藤 軍四郎

## (1) はじめに

古くから水銀が中枢神経に親和性を持つことは知られているが、有機水銀の持つ親和性は、中枢神経

の小形顆粒状細胞に強いことが臨床例および種々の実験例などにより確認されて来たが、その機序に関する研究報告は少ない。著者はこの機序を解明する目的で家兎に有機水銀を投与し、皮質障害を起させ、小脳の小形顆粒状細胞を中心にその変性過程を追跡し、有機水銀の持つ親和性と小形顆粒状細胞の持つ特性との関係を追求した。

## (2) 材料と方法

実験に供試した家兎は、体重 0.4 ~ 1.3 Kg の未成熟 5 例および体重 2.9 ~ 3.7 Kg の成熟家兎 5 例の計 10 頭を用いた。有機水銀は有機水銀中最も毒性の強いと言われる塩化メチル水銀を用い、投与量は 1 mg/kg の割合で未・成熟家兎に隔日、左側肩部に注射法にて投与を行った。投与回数は 5 回 (3 例)、15 回 (5 例)、30 回 (2 例) 投与の 3 群に分け、投与時に体重の測定を行い、それぞれの回数例とも投与終了後、nembutal 過麻酔後開胸し、心臓より生理的食塩水、続いて 10% 中性ホルマリンを用いて灌流後脳を摘出し、10 ~ 20  $\mu$  の連続切片を作製し、Nauta - Gyax, Nissl, H.E, Spilmyer 染色を施し鏡検した。

## (3) 結 果

### 臨床所見

臨床所見中最も著明な変化は体重変化と後肢の異常歩行などのいわゆる三主徴であった。体重の変化は各回数投与群とも投与開始後数日で体重の増加が停止し、その後体重の減少がみられ、15 回、30 回投与例では実験開始前の体重と比較するとほぼ半量近くまで減少するものも数例みられた。有機水銀中毒時にみられる後肢の異常歩行などの三主徴の出現は、5 回投与例でははっきりした症状は認められなかったが、15 回、30 回投与例では投与回数が 10 回前後になると出現するものもみられ、その後投与回数が増すにつれて出現率が高くなり、全例に認められるようになるが、死亡率も高くなり、投与回数 30 回まで生存したのは成熟家兎 1 例にすぎなかった。

### 病理所見

Nauta 染色：5 回投与群 (3 例) での神経線維の変性は、後索の一部と三叉神経脊髄路および核に認められたが、変性量はあまり多くなく、変性像は念珠状の変性が主なものであった。15 回、30 回投与群での主な変性は、5 回投与例と同様に後索および三叉神経脊髄路・核に著明に認められ、15 回投与群の例に外側毛帯の外側部に变性線維がみられるものもあった。これらの変性部位をのぞくと各投与群とも視床、大脳核、大脳皮質の神経線維には変性を認めることはできなかった。

Nissl・H.E 染色；病変は主に中脳・小脳で認められ、5 回投与群では 2 例に小脳内の顆粒細胞に萎縮と軽度の脱落が認められた。15 回投与群になると、中脳に血管性の浸潤、神経細胞の萎縮が出現するものが多くみられ、小脳の内顆粒細胞の萎縮も強く、脱落も著明になり、脱落は purkinje 細胞の直下から始まる傾向がはっきりと認められた。30 回投与例では更にこれらの病変が強くなり、強く障害を受けた部位では顆粒細胞の全脱落も認められた。小脳顆粒細胞の脱落は小脳皮質の外層部より内層部に強くみられるが、小脳核、purkinje 細胞の変性、小脳全体の萎縮は認められなかった。

小脳以外の病変は各回数投与群とも視床・大脳核・大脳皮質に特別な変化は認められなかった。

有機水銀中毒における本態は Encephalopathia toxica であって、脳における形態的变化は初期の血管障害に基づく循環障害と、大脳・小脳にみられる特異の皮質障害であると武内は報告しているが、本実験で認められた変性は中脳以下に多くみられ、皮質障害では小脳の皮質神経細胞、特に顆粒細胞に著明であった。顆粒細胞の変性は未・成熟家兎 2 例に 5 回投与例にみられることから推察すると、変性は投与後比較的早い時期に細胞の萎縮が始まり、順時脱落へと移行し、変性が進むものと考えられる。

病変と有機水銀総量の関係は、総量が増すと小脳の顆粒細胞の変性が進む割合より生体内の代謝などの異常により、動物は死の機転をとるので、有機水銀総量と病変とは本実験ではあまり相関がないものと思われた。

同じ小脳内にありながら、小脳核・purkinje 細胞が顆粒細胞と比較して有機水銀になぜ強い抵抗を示すかについては、小脳の神経細胞の個々の発生をみると、小脳核・purkinje 細胞などは matrix からの発生が顆粒細胞より早く、従って細胞の成熟も顆粒細胞より早く完成し、Damage を与える物質に対して強い抵抗性を有するものと考えられる。これらを考えると、顆粒細胞が有機水銀に対する親和性と言うよりむしろ Damage を受けやすいと言った方が妥当に思われた。

一般に有機水銀による皮質障害以外の病変は間脳・脳幹・脊髄の順で認められているが、本実験では間脳などには病変は認められず、むしろ低い高さの部位に病変を著明に認めたことは非常に興味あることである。今後は、これらの病変は有機水銀が直接的に神経細胞に働き、Damage を与えるのか、それとも細胞を育成させる酵素などに働き、二次的なものとして神経細胞に Damage を与えるのか、電顕レベルで追求していく予定である。