

26 ホウ酸塩の代謝について (第1報)

ホウ素の尿中排泄と臓器内分布

26 Studies on the Metabolism of the Borate (Part 1)

Excretion of the Boron into the Urine and Distribution in some Organs

北海道立衛生研究所 (所長 中村 豊)
技師 三 沢 隆 行
技師 金 島 弘 恭

北海道大学医学部薬学科

教授 赤 木 満 洲 雄

緒 言

ホウ酸及びホウ酸塩等のホウ素化合物に関しては、内用・外用・注射等の誤用による重篤な中毒症ないし中毒死の例が、第1表に示す如く従来多くの文献¹⁾に報告されている。

第1表 文献にあらわれたホウ酸、ホウ砂の中毒例

報 告 者	報告年	適用方法	結 果
Brose, L.D.	1883	外用(急性脚潰瘍)	中毒死
Best, C.L.	1903	“(手術後)	”
Wiley, H.W.	1904	内用	慢性中毒
Dopier	1905	外用(やけど)	中毒死
Sanders, J.H.	1912	灌腸	中毒
Savariaud	1914	外用(やけど)	中毒(致命的)
Potter, C.	1920	内用(塩類下剤の誤)	中毒死
Bazin, A.T.	1924	灌腸	中毒
McNally, W.D. & Rust, C.A.	1928	内用(蒸留水の誤)	中毒死(急性)
Brown, W.L. et al.	1936	皮注(食塩水の誤)	中毒
McIntyre, A.R. et al.	1937	静注	”
Peyton, H.A. & Green, D.	1941	皮注(偶然)	中毒(重篤)
Ross, C.A. & Conway, J.F.	1943	灌注(体腔)	中毒死

人体は日常生活において第2表に示す如き種々のホウ素含有物(含量の多い少いの差はあるが)と関係があつて、多かれ少かれホウ素を経口的又は経皮的に体内に吸収する機会を持つている。Kent 及び McCance²⁾は1日平均約80mgのホウ酸が食物から人体に入ることを示しているが、この量は Wiley³⁾の言う1日耐量の僅か $\frac{1}{3}$ に過ぎず、斯く摂取量と耐量との差が比較的小さいことは保健衛生の面から一つの問題を残している。

第2表 日常生活におけるホウ素の体内吸収対象物

ホウ酸軟膏
ホウ酸パウダー
飲用温泉水
飲用温泉水使用のセンペイ
ホウ酸入りパン焼粉
使用禁止の食物防腐
一般食物
飲料 木
牛 乳
鶏 卵
生薬製剤
其の他

最近ホウ酸の毒性に関連して、鉱泉センペイ、ホウ酸入りベーキングパウダー、食物の防腐等に関し人体の保健衛生上から種々論議されておるにも拘らず、ホウ酸の慢性中毒の研究報告が余り見当たらない実情にかんがみ、これらホウ素の毒性に関連してその代謝について検討することは価値あることと考えた。

ホウ酸代謝の研究は第3表に示す如く従来多くの人々^{2~7)}により報告され、Hove, Elvehjem⁴⁾等はラットを用いての実験においてホウ酸は速かに尿中に排泄されると言い、Pfeiffer⁵⁾は犬による実験においてその著量が脳・肝・体脂肪に蓄積されると言い、その説はまちまちである。いづれにせよこれ等の報告は多量のホウ酸を用いての実験であつて、慢性中毒に関連するが如き少量のホウ酸塩を用いての報文は見当たらない。

著者等は、医薬品中の微量有害成分の調査研究の一環たる、ホウ素の慢性中毒に関連する問題として、少量のホウ酸塩摂取時における代謝について検討を企てた。この報文は少量のホウ酸塩を動物に経口投与した時の、尿中排泄および各臓器への分布に関するものである。

第3表 従来の文献にあらわれたホウ酸代謝の知見の概要

報 告 者	対 象	尿中排泄率 %	尿中排泄速度	摘 要
Wiley, H.W. (1903~1907)	ヒ ト	63~90	迅 速	蓄積の傾向
Rost, E (1905)	〃	82~100	〃	—
McNally, W.D. & Rust, C.A. (1928)	〃	—	—	脳 (0.210%) 肝 (0.182%) に最も多く蓄積
Kahlenberg, L. & Barwasser, N. (1928)	〃	—	迅 速	足を浸漬した場合, 55秒で吸収と尿中排泄開始
Presnell, A.K. & Brill, H.C. (1937)	〃	61~100	不 定	排泄率, 排泄速度は個体により不定
Hove, E. & Elvehjem, C.A. et al. (1939)	ラット	—	迅 速	体内残留量 2時間51.4%, 28時間11.6%
Kent, N.L. & McCance, R.A. (1941)	ヒ ト	93~94	〃	吸収代謝は迅速
Pfeiffer, C.C. & Hallman, L.F. et al. (1945)	イヌ 〃	60(48時間) —	— —	40%は48時間以上体内残留, 反覆投与は蓄積, 皮膚創傷面から中毒量吸収, 肝, 体脂肪に蓄積

実 験 の 部

1 実験方法

(1) 動物及び飼養条件: 家兔 (体重2.0~2.5kg) およびモルモット (体重0.35~0.70kg) を代謝籠に1匹づつ入れて25°Cの恒温室に置き, 試験開始の1週間前より各々に対し次の一定飼料を与えた。家兔に対しては朝飼料として, ふすまとえんぱくの捏り合はせだんご300g (ホウ素含量6.46μg/g), 夕飼料として青草300g (ホウ素含量0.44μg/g) を, モルモットに対しては, 同様にそれぞれ朝飼料100g, 夕飼料100gを与えた。

(2) ホウ酸塩の投与方法: 10%ホウ砂溶液を, 注射筒の先に附した金属性ゾンデを用いて, 10.00AMに一回経口投与した。

(3) 尿及び各臓器中のホウ素の定量法: ホウ砂投与後24時間毎に採尿し, 尿中のホウ素を定量した。また投与48時間後にクロロホルムで麻酔し, 頸動脈を切断して採血し直ちに臓器をとり出してホモジネートとなし, ホウ素の定量を行った。定量法は W. C. Smith⁸⁾ の法及び Standard Methods⁹⁾ を改変した著者等の, カルミン酸による微量ホウ素の定量法¹⁰⁾ によつた。

2 実験成績

(1) 対照群 (モルモット) の1日平均摂取ホウ素量と, 尿及び各臓器中のホウ素量

モルモットが飼料より1日平均摂取するホウ素量は, 朝飼料より646μg, 夕飼料より44μg, 計690μgである。上記飼料により飼養されたモルモットの24時間尿及び肝, 腎, 脳, 血中のホウ素量を第4表に示した。

(2) ホウ酸塩投与におけるその尿中排泄量

家兔に対してはホウ素(ホウ砂として)58.5~88.3mg/kg,

第4表 食餌からのホウ素量と尿及び臓器中のホウ素量

食餌からの摂取ホウ素量 (μg)			尿及び臓器中のホウ素量 (μg)				
青草	ふすま, えんぱく混合だんご	計	24時間尿	肝	腎	脳	血
44	646	690	530	20	12	11	8

モルモットに対してはホウ素1.53~44.4mg/kgを1回投与し, 24時間毎に尿中ホウ素の排泄増加量を測定した。24時間毎の尿中排泄率及び総排泄率を第5表に示した。

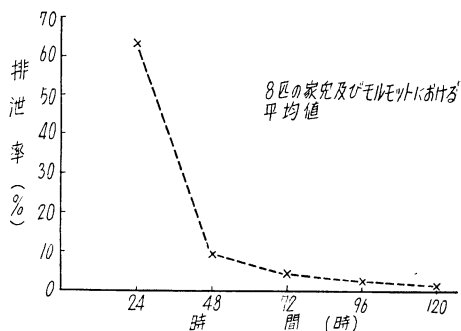
またその尿中排泄率の時間的消長は, 第1図にこれを示した。

これによりホウ素投与後, 最初の24時間に63.5%と過半量が尿中に排泄され, 次の24時間では9.0%と急激に減少し, 以後は毎日逐次減少して微量づつ排泄され, 120時間後においては, 投与ホウ砂にもとづくホウ素排泄は殆んどこ

第5表 投与ホウ素量と尿中排泄率

動 物	性 別	kg当り体重 (kg)	kg当り投与量 (mg)	1動物当り投与量 (mg)	尿 中 排 泄 率 (%)					
					24時 間	48時 間	72時 間	96時 間	120 時間	計
家 兔	♂	2.40	88.3	200.0	72.3	5.9	4.2	1.0	0.9	84.3
〃	♂	2.05	58.5	120.0	71.5	1.8	0.2	0.1	0	73.6
モルモット	♀	0.65	15.3	10.0	39.3	15.9	3.2	8.0	6.0	72.4
〃	♀	0.60	16.6	10.0	50.3	7.0	6.9	4.1	2.8	71.1
〃	♂	0.45	44.4	20.0	72.5	14.1	8.6	0.4	0.6	96.2
〃	♂	0.60	16.7	10.0	75.3	9.6	5.5	1.6	0.8	92.8
平均尿中排泄率					63.5	9.0	4.8	2.5	2.2	82.0
					72.5					

第1図 尿中排泄率の経時的(24時間毎)変化



れを認め得なかつた。投与後5日間の総排泄量は投与ホウ素に対し82.0%であつた。

(3) ホウ酸塩投与と臓器中への分布

モルモットにホウ素(ホウ砂として) 15.3~161.4mg/kgを投与し、48時間後の尿、肝、腎、脳および血中のホウ素の増加量を測定した。その成績は第6表にこれを示した。

これによれば、投与したホウ素の一部はこれらの臓器中に分布し、臓器の単位g中の量は脳が最も多く肝がこれにつき、腎及び血液は痕跡の程度である。けれども肝が脳に比し重量が大であるので、ホウ素の総量としては肝が脳より多く、投与量に対しそれぞれ0.24%、0.17%であつた。

第6表 投与ホウ素量と臓器内分布率

モルモット	性別	体重 (kg)	kg 当り 投与量 (mg)	尿 及 び 臓 器 中 の ホ ウ 素				
				48時間尿	肝 (%)	脳 (%)	腎 (%)	血 (%)
No. 1	♀	0.65	15.3	64.03	(4.07) 0.92	(11.34) 0.46	0	0.04
No. 2	♀	0.37	54.1	48.82	(2.85) 0.22	(2.22) 0.02	0.01	0.01
No. 3	♀	0.50	40.0	80.80	(1.62) 0.15	(5.14) 0.08	0	0
No. 4	♀	0.60	33.3	97.91	(0.18) 0.02	(15.14) 0.26	0	0
No. 5	♀	0.70	28.6	97.10	(0.18) 0.14	(8.04) 0.16	0.03	0.08
No. 6	♂	0.70	161.4	50.40	(1.51) 0.03	(13.74) 0.05	0	0
平均 分 布 率				73.17	(1.90) 0.24	(9.27) 0.17	0.006	0.02

カッコ内の数字は増加したホウ素濃度 ($\mu\text{g/g}$) を示す

また他のモルモットに対し上記と同様の割合でホウ素を投与し、臓器単位g中のホウ素量即ち濃度について投与前と投与後とを比較した。その結果は第2図のとおりであつた。

なかつた。

考 察

投与ホウ酸塩の一部が48時間後でも脳、肝に残留しておくこと、その濃度は脳が肝よりも大であることは、脳および肝にホウ素に対して親和性物質が存在してこれがホウ素と結合し、而もその傾向が脳は肝よりも著しいことより、特に脳のホウ素の蓄積性を示唆しているものである。

結 語

(1) 以上の実験成績より家兎、モルモットに比較的少量のホウ酸塩を経口投与した場合、個体差はあるが投与48時間内にその平均70%が尿中に排泄され、30%は48時間後でも体内に残留し、その後は毎日微量ずつ排泄され、投与にもつづくホウ素を尿中に認めなくなるには5日間を要することが認められた。

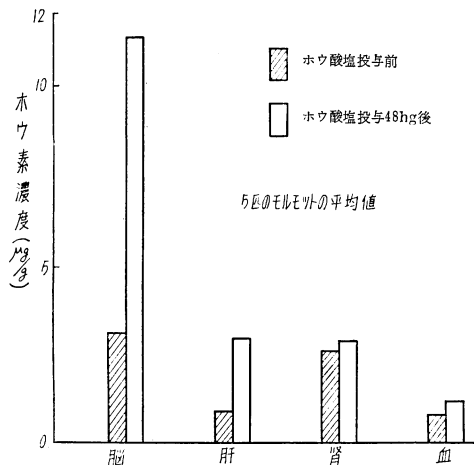
(2) ホウ酸塩投与後48時間のホウ素濃度は投与前に比し脳では約3.7倍、肝では約3.2倍であつた。

終りにのぞみ本研究の機会を与えられた当衛生研究所長中村豊博士に深謝する。

文 献

1) C. Potter : J. Am. Med. Assoc., 76, 378 (1921);

第2図 投与前と投与後における臓器内ホウ素濃度



これによればホウ素濃度は、脳では投与前の $3.1\mu\text{g/g}$ に対して投与48時間後が $11.3\mu\text{g/g}$ と約3.7倍となり、肝では投与前の $0.9\mu\text{g/g}$ に対して投与48時間後が $2.9\mu\text{g/g}$ と約3.2倍で、腎および血液では有意の差が認められ

- W. D. McNally, C. A. Rust : *Ibid.*, 90, I,382 (1,928);
H. A. Peyton, D. Green : *South. Med. J.*, 34, 1286
(1941); A.R. McIntyre et al. : *J. Pharmacol. & Exper.
Therap.*, 60, 112 (1937); L. D. Brose : *M. News,*
Philadelphia, 43, 199 (1883); *Dopfer : München med.
Wchnschr.*, 52, 764 (1905)
- 2) N. L. Kent, R. A. McCance : *Biochem. J.*, 35,
2,837 (1941)
 - 3) H. W. Wiley : *U. S. Dep. Agri. Bureau chem.
Bull.*, 84, part 1 (1904)
 - 4) E. Hove, C. A. Elvehjem et al. : *Am. J. Physiol.*,
127, 689 (1939)
 - 5) C. C. Pfeiffer : *J. Am. Med. Assoc.*, 128, I,266
(1945)
 - 6) H. W. Wiley : *J. B. C.*, 3, 11 (1907)
 - 7) A. K. Presnell, H. C. Brill : *The Ohio Journal
of Science*, 37, 147 (1937)
 - 8) W. C. Smith et al. : *Anal. Chem.*, 27, 295 (1955)
 - 9) *Standard Methods (APHA)*, 10, 45 (1955)
 - 10) 三沢, 金島 : *本誌*, 13