613.632〔546.815〕-099：615.732.8：547.269

鉛中毒に及ぼす 2-Mercaptoethylamine の効果に関する実験的研究，Ca-EDTA の効果との比較について

第 1 編

マウス体重，マウス生存率並びにラット体重及び血液所見に及ぼす効果について

岡山大学医学部衛生学教室（主任：大平昌彦教授）

助手 黒田 健

〔昭和 35 年 7 月 5 日受稿〕

目次

第1章 緒論
第2章 実験材料及び方法
I．鉛と MEA 又は Ca-EDTA とを同時投与の場合
A．マウス体重
B．マウス生存率
C．ラット体重及び血液所見
II．一定期間鉛投与後 MEA 又は Ca-EDTA 投与の場合
D．マウス体重
E．ラット体重及び血液所見
第3章 実験成績
I．鉛と MEA 又は Ca-EDTA とを同時投与の場合
A．マウス体重
B．マウス生存率
C．ラット体重及び血液所見
II．一定期間鉛投与後 MEA 又は Ca-EDTA 投与の場合
D．マウス体重
E．ラット体重及び血液所見
第4章 考按及び総括
第5章 むすび

第1章 緒論

鉛中毒の歴史は古く，それに伴つて鉛中毒症状についての報告もまた尨大な数を算えることができる．しかしながら，鉛中毒の本態を知るべき生体内鉛の運命についての知見は，現在いまだに十分のものとは云い難く，この事情のため鉛中毒の予防乃至治療の面で何等かのかたちの障害が存在することを認めざるを得ない．鉛中毒の予防乃至治療については従来クエン酸ソーダ[1)2)3)4)]，ハイポ[5)]，肝製剤[3)6)]，ビタミン B_{12}[7)8)]，葉酸[7)]，BAL[9)10)]，Ca-EDTA[11)12)13)]等の各種薬剤が試みられており，中でも理論化学，応用化学の諸部門およびそれらの関連分野で広く有用性を認められているキレート化剤 Ca-EDTA が，ここでもその優れた生体からの脱鉛作用によつて鉛中毒の予防的治療に最も効果的なものとして現在採用されている．

一般に重金属-EDTA キレートは安定度定数が高いため，Ca-EDTA は次の如き交換反応を起し

$$Na_2[Ca\text{-}EDTA]+M^{+2} \rightleftharpoons Na_2[M\text{-}EDTA]+Ca^{+2}$$

生体内では，生成した Na_2〔M-EDTA〕は血清によく溶けて次で尿中に運び去られる．生体にとつて全くの異物である Ca-EDTA の鉛解毒機転は，従つてこの鉛キレート生成による生体からの侵入鉛を抽き出す能力のみに依存しているものと考えてよいであろう．勿論，生体内侵入鉛を体外へ抽き出すことは，鉛中毒の予防乃至治療の目的から考察すると最も根本的方法ではあるが，又同時に Ca-EDTA 治療の1つの欠点ともなつている事実に注目する必要がある．即ち，生体内の鉄，銅等が Ca-EDTA のキレート作用によつて鉛と同時に排泄され，生体内必須微量金属の貧困化を招来し同時に腎障害をひきおこす副作用を持つ点であつて[14)]，ここにも他の新しい鉛中毒治療剤を模索検討する余地をいまだに残

していると見るべきである．一方，2-Mercaptoethylamine（以下 MEA と略）は Ca-EDTA と同様に鉛キレートを生成し，硝子器内実験によれば，カルシウムや銅等との結合は極めて弱いため生体内必須微量金属を貧困化せしめる恐れがなく且つ鉛と選択的に結合すると云う報告[15]がある．

さて，MEA は別名 Cysteamine と称し生体内ではアセチル化酵素の補酵素 CoA の構成成分として存在している．この化合物は放射線障害を化学的に防禦する作用を呈する点で Bacq[16][17] に発見されて以来，Cysteine や Glutathione をはじめとする各種 SH 化合物群の中で最も著明な防禦効果を発揮する物質としてにわかに注目を浴びて来ている．その防禦作用機構は現在まで十分には解明されていないが，一面に於いて観察するならば，自己の有する SH-基によつて生体内 SH 基をマスクし，或いはそれと拮抗することによつて，生体の放射線感受性を修飾し防禦作用を結果するという報告も見ることができる．この SH 基による酵素化学的作用は当然一般的 SH 障害の場合の解毒の問題に応用しうる可能性を推察させるが，その試みは鉛[15][18]をはじめとする水銀[19]，マンガン[20]等の金属類の解毒，Nitrogen mustard[21][22]及び Streptomycine[23]等の毒性防禦の面に現われて来ている．

MEA の鉛中毒解毒効果について概観するならば，イタリヤの Beccari 一派は既に1954～5年に渡り鉛中毒の分野に於ける MEA の物理化学的，薬理学的そして臨床的研究と題して，MEA が無機鉛中毒のみならず有機鉛中毒に対しても優れた治療剤であると云う結論を導いた[15]．彼等は先づ，MEA が2価金属イオンと結合して安定で且つ水溶性の錯塩を形成する事実に基いて実験を計画し，MEA-金属錯塩類の安定度定数を測定した．その生成反応は次式の如くである．

$$\begin{array}{l} CH_2-SH \\ | \\ CH_2-NH_3^+ \end{array} + M^{+2} \rightarrow \left| \begin{array}{l} CH_2-S \\ | \\ CH_2-NH_2 \end{array} \right\rangle M \Big|^+ + 2H^+$$

その結果，MEA は EDTA とは対照的にカルシウム或いはマグネシウムとは非常に不安定に結合するので，重金属解毒のために MEA をキレート化剤として使用しても生体内必須微量金属貧困化の危険性は実際上全く存在しないことを強調し，次いでこの理論を生物学的に証明すべく動物実験に進んだ．硝酸鉛又は四エチル鉛中毒のラット及びウサギを使用して MEA 処理による尿中鉛量を測定，それは Ca-EDTA 処理の際の尿中鉛量より低値ではあるけれども，Ca-EDTA 処理動物が可なり際立つた鉛中毒症状を呈するにも拘らず MEA 処理動物は殊更取りあげるべき症状を示さぬことを指摘した．次に MEA 投与後12時間に於いては鉛の主な解毒器官である肝臓及び腎臓の鉛含有量が対照に比しその41.4～46%に減少することは明らかに鉛排泄量の増加を示めすものとし，24時間に至ると対照よりも 8.5～21.7%の増加の認められたことの解釈は骨等他の鉛蓄積部位からの鉛の移動が考えられるものとして，有効な手段としての MEA の反覆投与を推奨した．更に四エチル鉛中毒ウサギを用い，Ca-EDTA 処理は MEA 処理よりも強い鉛排泄作用を示めすが，しかしここでも中毒症状と死亡率とは無処置の場合と大差なく防禦作用が見られない事実等を綜合的に考察して，MEA の治療効果は，それ故，単にキレート効果即ち鉛排泄を高める作用のみによるのではなくて他の何等かの理由を持つべきことを結論的に説明した．

著者は Beccari 一派の報告[15][18]を基礎として，更に放射線障害の化学的防禦実験に於いて MEA を使用した経験に基き，鉛中毒の予防乃至治療に対する MEA 効果の再検討を試みた．彼等の報告に見られた「Ca-EDTA 処理動物が可成際立つた鉛中毒症状を呈するにも拘らず，MEA 処理動物は殊更取りあげるべき症状を示さない」等という極めて漠然たる表現に若干の不安を感ぜしめるものがあつたためと，又 MEA が Ca-EDTA に比し優れた効果を確かに示すものとすれば，鉛中毒の臨床面において慎重な価値判断が必然的に要求されるため，新な観点からの生物学的追試の必要を認めたからである．

実験は先づ，鉛の侵入に対する生体側の反応を観察するための綜合的指標として体重及び生存率を，又全身の各細胞及び組織の機能異常の鋭敏な診断的指標として血液所見をとりあげ，それぞれ検査項目として実施した．MEA の効果はすべて同様に処理した Ca-EDTA の効果と比較することによつて評価したが，先に紹介した Beccari 等の結論とはやや異る所の2，3の知見を得たので報告する．なお，MEA が組織内鉛分布及び尿中排泄鉛量におよぼす影響については後報で検討する．

第2章 実験材料及び方法

I．鉛と MEA 又は Ca-EDTA とを同時投与の場合

本実験は鉛中毒に及ぼす MEA の予防的効果を

検討するため行つた．即ち，鉛溶液を実験動物の背部に皮下注射し，3～5 時間後 MEA 又は Ca-EDTA を腹腔内に投与した．この鉛投与方法を長期間反覆して実施した場合，MEA 投与動物が対照或いは Ca-EDTA 投与動物に比して如何なる鉛中毒症状の経過を辿るかを観察することを目的とし，マウスに於ける体重変化及び生存率，更にラットに於ける血液変化を指標として実験を行つた次第である．

A．マウス体重

実験動物： 生後60～90日，体重 15.0～30.0 g（平均 22.3 g）の Cb×C_{57}BL の F_1 マウスを使用．飼料は砕麦，煮干，野菜（青菜）及び水を豊富に給し，マウス間に食餌量の不均衡が生じない様に注意した．マウスは♂10，♀10計20匹を1群として6群に分け，それぞれ鉛対照群（AC群），50 mg MEA 処理群（AM_1群），100 mg MEA 処理群（AM_2群），100 mg MEA 隔週処理群（AM_3群）．Ca-EDTA 処理群（AE_1 群）及び Ca-EDTA 隔週処理群（AE_2 群）とした．

投与薬品 投与鉛は酢酸鉛（和光純薬特級）1.8305 W/V% 溶液を5倍に希釈使用した．本溶液 0.1 ml は鉛 0.2 mg を含む．鉛溶液は炭酸鉛の沈着による鉛濃度の変化を避けるため，注射時新たに調製することが必要であつた．MEA は MEA Inj（日本新薬）を稀釈2%溶液として使用した．MEA Inj は 200 mg/2 ml の濃度のものであつて，MEA の40%が塩酸塩となる様に計算量の塩酸を添加することによつて pH 7.0 に調整し，更に窒素ガスを封入して安定化したものである．この場合 MEA の空気中酸化は不可避であるので，開封，稀釈，注射等の操作は出来るだけ手早く行う必要があつた．Ca-EDTA はエチレンジアミン四酢酸ジソーダモノカルシウム（第一化学薬品）を2%溶液として使用した．鉛，MEA 及び Ca-EDTA 溶液の溶媒は，最終濃度5%のグルコース溶液とし条件が等しくなる様にした．

投与方法及び投与量： 鉛を1日1回マウス背部に皮下注射し，3～5時間後 MEA 又は Ca-EDTA を腹腔内注射すると云う投与方法を採用し，週5回処理，5週間反覆継続した．投与薬品1日量は，全マウスに対し鉛が体重 kg 当り 10 mg，腹腔内投与薬品量は各群次の通りである．

AC群：5%グルコース溶液 0.12 ml/マウス
AM_1群：MEA 50 mg/kg
AM_2群：MEA 100 mg/kg
AM_3群：MEA 100 mg/kg（隔週）
AE_1群：Ca-EDTA 150 mg/kg
AE_2群：Ca-EDTA 150 mg/kg（隔週）

AM_3 群及び AE_2 群にあつては，MEA 又は Ca-EDTA の投与は 1，3，5 の各週のみとし，2，4 週にはC群と同様5%グルコース溶液を与えた．毎日の投与鉛量に対する MEA 又は Ca-EDTA の分子濃度比は，鉛1に対し AM_1群：13.5，AM_2 及び AM_3 群：27.0，AE_1 及び AE_2群：8.4 となる．

測定項目 体重測定は実験期間中1週間毎に行い，感量 0.5 g の上皿天秤を使用した．

B．マウス生存率

実験動物： 生後45～60日，体重 15.0～27.0 g（平均20.3 g）の Cb×C_{57}BL の F_1 マウスを使用．飼育条件及び1群匹数はA項に準じ，鉛対照群（BC群），MEA 処理群（BM群）及び Ca-EDTA 処理群（BE群）の3群に分けた．

投与薬品： 投与鉛は 1.8305 W/V% 酢酸鉛溶液を使用した．本溶液 0.1 ml は鉛 1.0 mg を含む．その他A項に準ず．

投与方法及び投与量： 鉛及び MEA 又は Ca-EDTA の投与方法はA項に準じた．投与鉛量は全マウス体重 kg 当り 70 mg とし，腹腔内投与薬品量は BC群：5%グルコース溶液 0.12 ml/マウス，BM 群：MEA 100 mg/kg，BE 群：Ca-EDTA 150 mg/kg とした．投与鉛量に対する MEA 又は Ca-EDTA の分子濃度比は鉛1に対し BM 群：3.8，BE群：1.2 となる．

測定項目 マウスが死亡するに至るまでこの鉛投与を継続し，毎日の生存マウス数を観察して生存率の経過を調べた．

C．ラット体重及び血液所見

実験動物： 体重 110～206 g（平均 145 g）の♂ラットを使用．飼料は砕麦，煮干及び野菜（青菜）を豊富に与えた．1群5匹とし3群に分け鉛対照群（CC群），MEA 処理群（CM群）及び Ca-EDTA 処理群（CE群）としたが，CE 群中ラット1匹に特に血液所見異常を認めたのでこれを除外し CE 群は1群4匹で実験を実施した．

投与薬品 B項に準ず．

投与方法及び投与量： 鉛及び MEA 又は Ca-EDTA の投与方法はA項に準じた．投与鉛量は全ラット体重 kg 当り 10 mg とし，腹腔内投与薬品量は CC群・5%グルコース溶液 0.80 ml/ラット，CM 群 MEA 100 mg/kg，CE 群 Ca-EDTA

150 mg/kg とした.

測定項目： 尾部切断採血し，次の項目について測定を行つた. a) 体重，b) 赤血球数，c) 血色素量，d) 塩基性斑点赤血球数，e) 白血球数，f) 白血球分類.

II. 一定期間鉛投与後 MEA 又は Ca-EDTA 投与の場合

Iに於いては鉛中毒に及ぼす MEA の予防的効果を目標としたが，ここでは MEA の治療効果についての検討を試みた. 即ち予め鉛を投与して既に鉛中毒を惹起したと判断される実験動物を対象に，MEA 投与によつて鉛中毒症状が如何に回復して行くかを，マウス体重及びラット血液所見を指標として観察した.

D. マウス体重

実験動物： 予め総計 250 mg/kg の鉛を5週間に亘つて背部皮下注射し，平均 1.66 g の体重減少をみせた Cb×C_{57}BL の F_1 マウスを使用. 生後 95～125日，体重 18.0～30.0 g（平均 22.8 g）のマウスを3群に分け鉛対照群（DC群），MEA 処理群（DM 群）及び Ca-EDTA 処理群（DE 群）とした. 1群マウス数及び飼育条件はA項に準じた.

投与薬品： MEA は1%MEA-5%グルコース溶液，Ca-EDTA は2% Ca-EDTA-5%グルコース溶液を使用した.

投与方法及び投与量： MEA 又は Ca-EDTA は毎日1回腹腔内投与し，週5回，4週間継続した. 投与量は DC 群：5%グルコース溶液 0.12ml/マウス，DM 群：MEA 50 mg/kg，DE 群：Ca-EDTA 100 mg/kg とした.

測定項目 A項に準じ体重測定を行つた.

E. ラット体重及び血液所見

実験動物： 予め2週間に亘り総計 260 mg/kg の鉛を投与したラットを使用. 鉛投与方法は大阪市立大学衛生学教室の小動物を急性鉛中毒にかからせる方法[24]に従い，最初の3日間は 30 mg/kg を背部皮下に，続く2日間 20 mg/kg を腹腔内に注射し，2週目にも本投与法を繰返し実施したものである. 飼育条件はC項に準じ，体重 114～145 g（平均 131 g）のラットを1群5匹宛として3群に分け鉛対照群：（EC群），MEA 処理群：（EM 群），Ca-EDTA 処理群：（EE 群）とした.

投与薬品 D項に準ず.

投与方法及び投与量： EC 群：5%グルコース溶液 0.80 ml/ラットとした他はD項に準じた.

測定項目： C項に準じた.

第3章 実験成績

実験測定値をどの様に解析して結論に導くかについては，特に動物実験の場合重要な問題となる. 予め動物の飼育管理，均一な群の区分によつて実験動物群を等質化する必要のあることは勿論であるが，続いて標識の数量化の段階に於いて各実験動物群からの測定値を平等な比較の場にもたらすために，本実験においては次の如き処理を行つた. 即ち各実験動物個体の実験開始前測定値を 100 として，実験の経過によつて変動する測定値をこれに対する指数としてあらわすことによつて，実験群間の測定値比較を行うことにし，それを以後増減率と称する. 実験成績を図示する場合，上図は測定値自身を，下図はこの増減率をあらわしたものである.

I. 鉛と MEA 又は Ca-EDTA とを同時投与の場合

A. マウス体重

得られた成績は表1，表2及び表3に表示し，同時に図1，図2及び図3に図示した. 表1はマウス体重の平均を，表2はそれを増減率として測定前値に対する指数であらわし，表3には各群間の有意差の検定に関する計算値を掲げた. 図1には投与薬品の相違による変化を，図2及び図3には薬品投与量及び投与方法の相違による変化を示した.

表及び図から判る如く，鉛投与開始後1週目に

表1 マウス体重平均（g）

	前	1週	2週	3週	4週	5週
AC 群	22.68	21.93	22.13	22.10	22.05	20.26
AM_1 群	19.13	21.03	19.90	18.50	19.70	20.20
AM_2 群	22.78	23.10	22.90	22.48	23.33	21.75
AM_3 群	23.30	23.53	23.55	23.08	24.10	21.78
AE_1 群	23.90	23.50	23.61	23.92	22.55	22.95
AE_2 群	23.38	22.98	22.87	22.26	21.14	22.28

表2 マウス体重増減率（%）

	前	1週	2週	3週	4週	5週
AC 群	100	96.69	97.57	97.46	96.69	88.92
AM_1 群	100	106.93	104.05	96.73	103.01	105.67
AM_2 群	100	101.41	100.46	98.68	102.41	95.50
AM_3 群	100	100.97	101.07	99.03	103.43	93.45
AE_1 群	100	98.33	99.01	100.33	94.59	96.25
AE_2 群	100	98.29	98.53	95.92	90.38	95.25

表3 各群マウス体重増減率の差の検定（t 値）

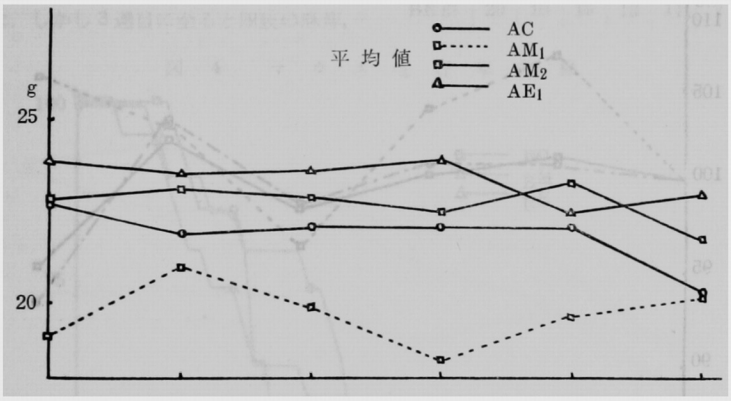
	1週	2週	3週	4週	5週
AC-AM_1	7.21*	3.20*	0.35	2.92*	6.72*
AC-AM_2	2.80*	1.82	0.63	3.03*	2.90*
AC-AE_1	0.93	0.86	1.26	0.99	2.82*
AM_1-AM_2	7.68*	2.08*	1.61	0.27	4.35*
AM_1-AE_1	3.54*	2.81*	1.04	3.47*	3.50*
AM_2-AM_3	0.54	0.56	0.22	0.57	0.98
AM_2-AE_1	3.18*	1.17	1.17	3.60*	0.30
AE_1-AE_2	0.04	0.40	2.047*	1.60	0.35

AC群及び Ca-EDTA 処理を施した AE_1 群及び AE_2 群はすべて体重減少を示したに拘らず，MEA 処理を施した AM_1 群，AM_2 群及び AM_3 群では若干の体重増加を見た．MEA 処理各群は次いで3週目に一時的に減少，4週目に回復，更に5週目に至ると AM_2 群及び AM_3 群は急激に減少したが 50 mg/kg の MEA で処理した AM_1 群にあつてはこの減少がみられなかつた．Ca-EDTA で処理した AE_1 群及び AE_2 群は1週目以後漸次増加の傾向をみせて3週目にはほぼ実験前体重に復したが，4週目に至つて再び減少した．一方，対照群たる AC群の体重は2週から4週目には小康を保つたが，全般的に低下の一途を辿つた．

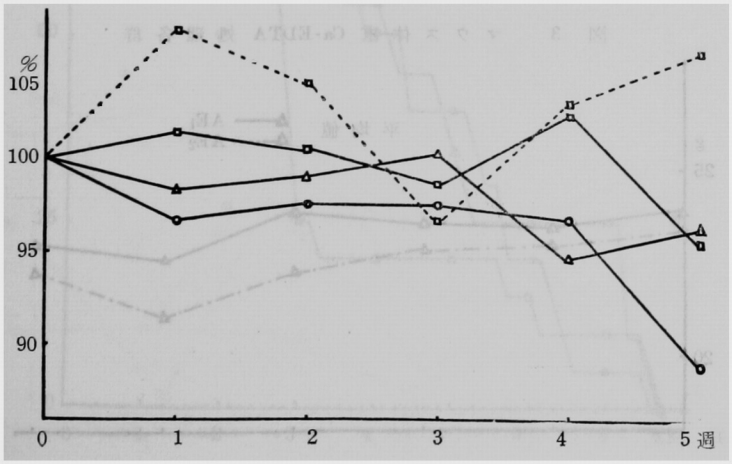
実験経過の概観は表3を参照することによつて各実験群間の差が統計的に明確になつてくる．二つの標本平均を比較するためF分布の検定により $\sigma_1=\sigma_2$ を確めた後 t 値を計算したのであるが，危険率5%の点に於ける t は n=30 の場合が 2.042，n=40の場合が2.021であつて，本実験の自由度 n は38である．特に有意差の認められれ場合それを *印で示した．

MEA 用量の相違による AM_1 群と AM_2 群との差は特に1週目と5週目とに著しかつたが，しかし体重増減の傾向には差がなく大体同様な経過を辿つた．連続処理と隔週処理という処理方法の異なる場合，

図 1 マウス体重



増減率



AM_2群と AM_3群との間では差が判然としなかつたが，Ca-EDTA 処理を行つた AE_1群と AE_2群との間には3週目に有意差が認められ，Ca-EDTA の投与を休止した次の週に即ち3週目に AE_2群は AE_1群に比して体重が低下した．

最後にマウス体重変化に及ぼす MEA の効果の如何について言及すれば，鉛投与量が 10 mg/kg 程度の場合，初期に明らかな投与効果が認められ，全般的にも Ca-EDTA よりはむしろ優れた効果が期待出来るものと思われた．

図 2 マウス体重 MEA 処理各群

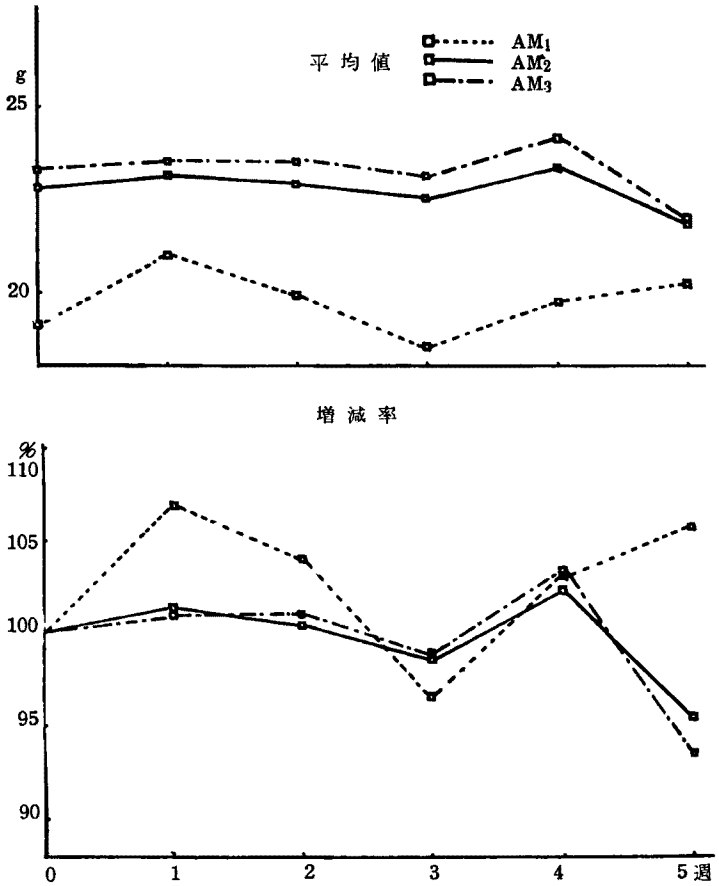
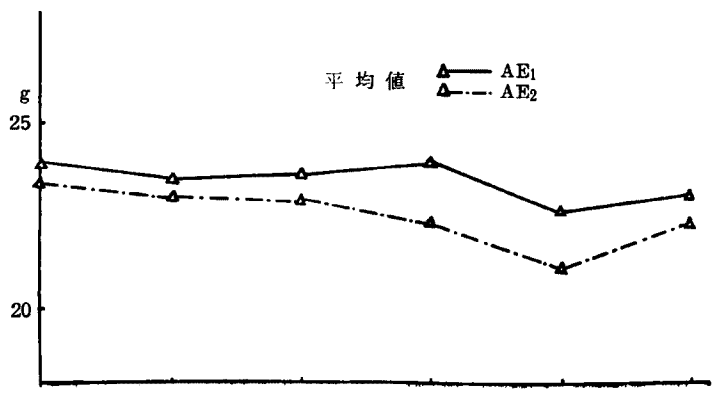
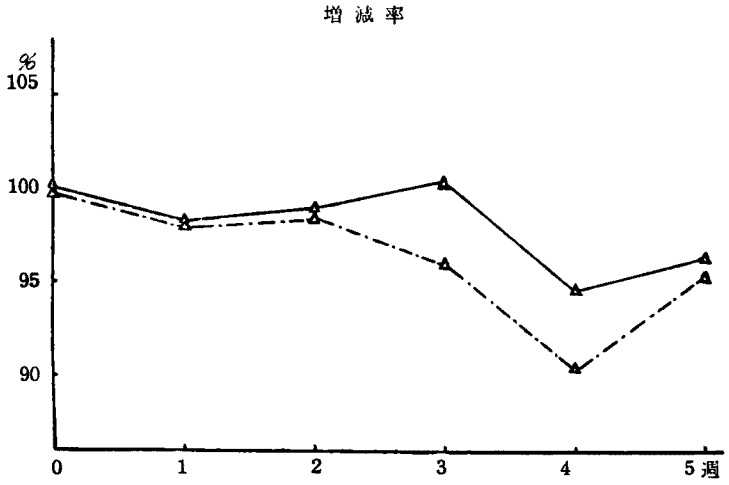


図 3 マウス体重 Ca-EDTA 処理各群





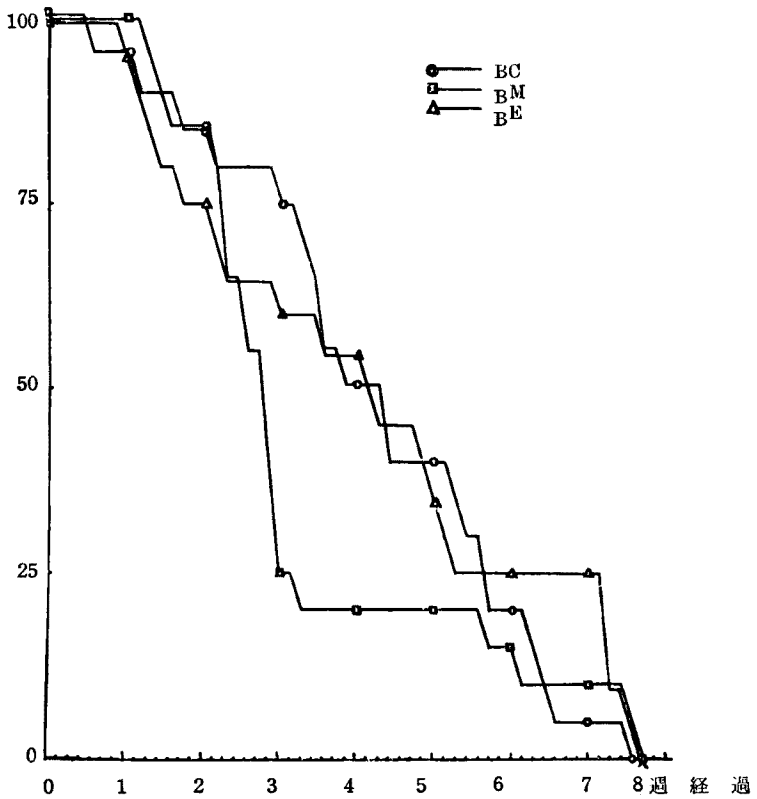
B．マウス生存率

表4及び図4に得られた成績を示した．BC群を基準にしてBM群とBE群との生存率を比較すると，BM群にあつては最初の1週頃までは他群に比して死亡開始期が遅れた点，MEAの効果を思わせるものがあつた．しかし3週目に至ると四肢の麻痺，

表4　各週末におけるマウス生存数

	前	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週
BC群	20	19	17	15	10	8	4	1	0
BM群	20	20	17	5	4	4	3	2	0
BE群	20	19	15	12	11	7	5	5	0

図4　マウス生存率曲線



身体の衰弱が目立ち死亡数が急激に増加した．一方，BE群にあつては2週目に生存率が比較的低下を来したが，以後はBC群と同様な経過を来し，更に7週目に至ると他群に比して15～20%良好な生存率を得た．従つて，MEAは70 mg/kg程度のかなり大量の鉛と同時に投与すると，初期にはマウスの死亡開始期をやや延長させるが，引き続き反覆投与を行うと，かえつて衰弱を早め死亡数を増加せしめる．これに反し，Ca-EDTAは最初の死亡数増加の谷を越えると以後は投与効果が思われる様であつた．MEAのマウス生存率に及ぼす逆効果は平均生存数を計算すれば明らかとなる．すなわち平均生存日数はBC群：29.4日，BM群：23.3日，BE群：29.2日であつた．

C．ラット体重及び血液所見

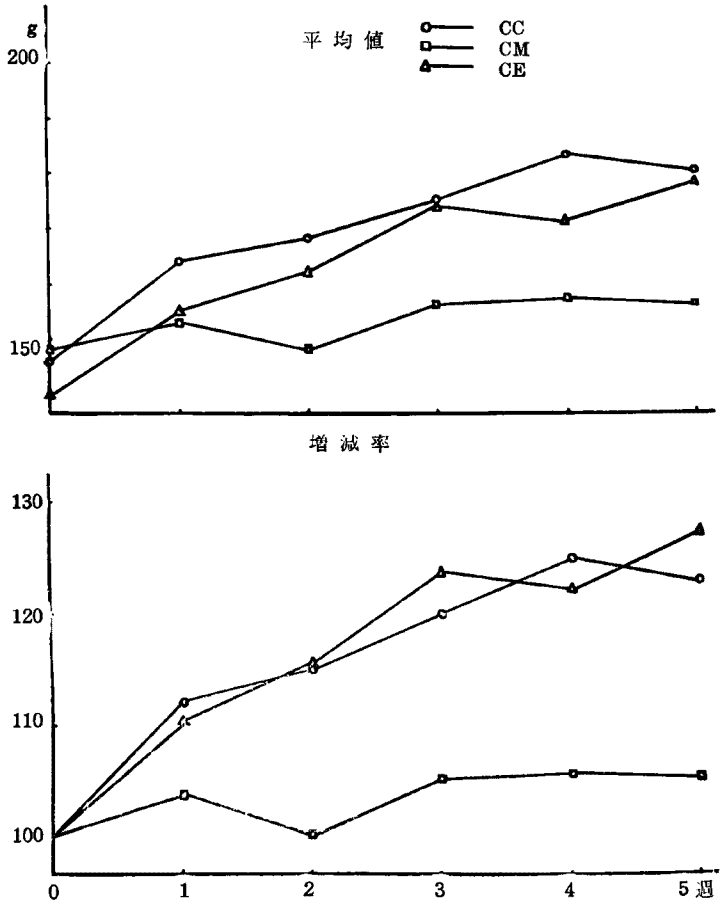
a）体重

体重kg当りの薬品投与量を採用した関係上，体

表5　ラット体重

		前	1週	2週	3週	4週	5週
CC群	体重(g)	146.0	163.8	168.2	175.4	182.6	180.2
	増減率(%)	100	112.2	115.2	120.1	125.1	123.4
CM群	体重(g)	148.2	153.4	148.4	155.8	156.6	156.4
	増減率(%)	100	103.6	100.1	105.1	105.7	105.5
CE群	体重(g)	140.3	154.8	161.8	173.5	171.3	178.8
	増減率(%)	100	110.3	115.3	123.7	122.1	127.5

図5　ラット体重



重の変化には常に注意し，あわせてマウス体重変化と比較するため測定を行つた．各群ラット体重平均値及び増減率は表5及び図5に示した．

ラット体重の推移はマウスの場合と比較して投与鉛は等量であつたにもかかわらず相当異なつた様相を呈した．即ち，ラット体重の比較的増加は10 mg/kg 程度の鉛投与では阻止されなかつた．CC群及び CE群にあつては体重増加度は，およそ類似した経過を辿り，CM群は他の2群に甚しく引き離されて体重増加は極めて抑制された．しかしCC群は4週目で体重上昇は停止し5週目は幾分下降した．その他，CM群は2週目，CE群は4週目に体重減少の谷が存在したが，これは同じ処理を施したマウスの場合にあらわれたものと同形のものであろうと考えることもできよう．

b) 赤血球数

CC群及び CE群は1週目においてそれぞれ5.4%及び10.8%の減少を示したが，CM群は1.5%の増加をみせた．しかし CM群は2週目特に3週目に最低値を示めし，全般的には他の2群よりも比較的減少の傾向がみられた．一方，CE群は2週目には増加回復し，以降3群中最良の経過を保つた．実験成績は表6及び図6に示した．

c) 血色素量

ザーリー%であらわした．血色素量も赤血球数等と同様，CM群にあつては1週目の比較的低下が他群に比して抑制された．経過も又赤血球数の場合とほぼ平行し，CM群は3群中最低の下降線を辿つた．CC群及び CE群は共に2週目に一時的に回復を示したが，その後漸次低下を続け，CE群のみが5週目にやや上昇えの気配をみせたに止まつた．実験成績は表7及び図7に示した．

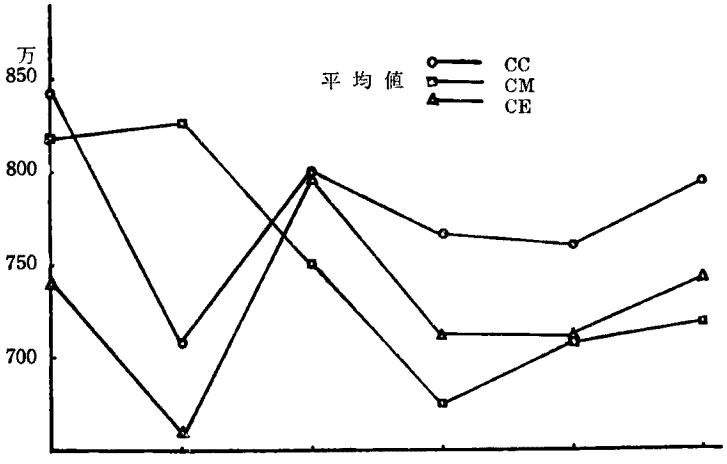
d) 塩基性斑点赤血球数

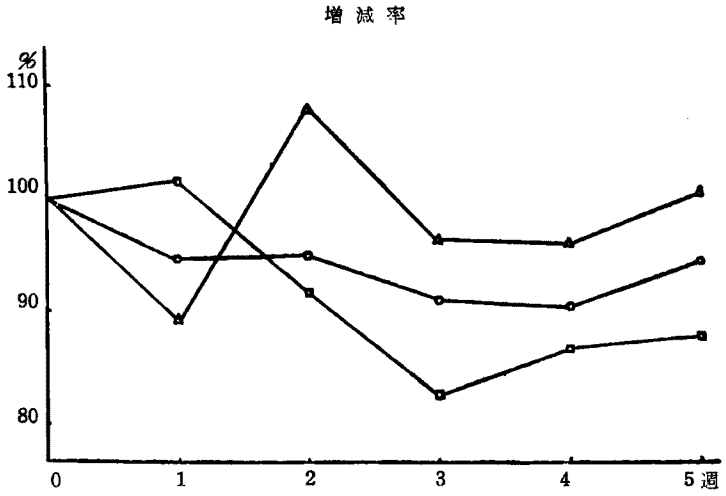
Manson-Schwarz 液にて染色した血液塗抹標本を鏡検，赤血球1.000ケ中の斑点赤血球数を数えた．表8及び図8に示した如く，塩基性斑点赤血球は各

表 6 ラット赤血球数

		前	1 週	2 週	3 週	4 週	5 週
CC 群	赤血球数(万)	841.7	707.8	798.6	765.2	758.6	793.4
	増減率(%)	100	94.6	94.9	90.9	90.1	94.3
CM 群	赤血球数(万)	818.6	826.3	750.1	674.9	708.3	717.5
	増減率(%)	100	101.5	91.6	82.5	86.5	87.7
CE 群	赤血球数(万)	740.3	660.0	797.6	711.0	708.8	742.4
	増減率(%)	100	89.2	107.8	96.1	95.7	100.3

図 6 ラット赤血球数





群共1週目に既に出現，鉛投与の経過を重ねると共に次第に増加したが，全般的に CM 群に多く CE 群に比較的少なく算えられた．

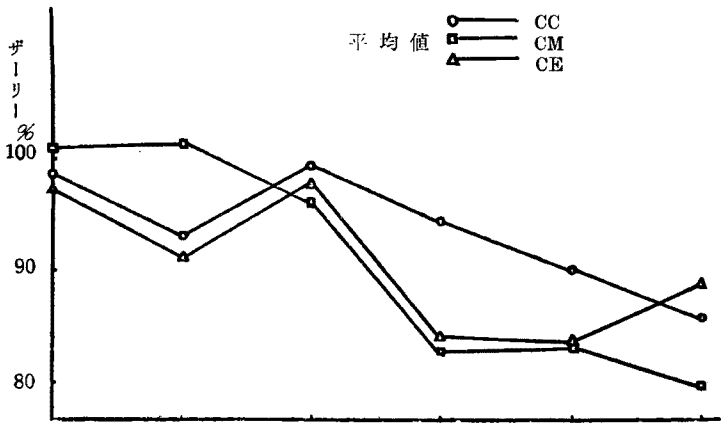
e) 白血球数

CM 群にあつては2週目の175%の増加率を頂点として激しく変動したが，CE 群の変動は比較的少く1週目以後漸減して増減率109～93%の間を推移した．CC 群はその中間の値を示した．その成績は表9及び図9に示した如くであつた．

表 7 ラット血色素量

		前	1 週	2 週	3 週	4 週	5 週
CC 群	血色素量(ザーリー%)	98.8	93.0	99.4	94.4	90.0	85.6
	増減率 (%)	100	89.0	100.3	95.6	91.1	86.6
CM 群	血色素量(ザーリー%)	101.0	101.3	96.0	82.6	83.0	79.8
	増減率 (%)	100	97.1	95.1	81.8	82.2	79.0
CE 率	血色素量(ザーリー%)	97.3	91.0	97.8	84.0	83.8	88.8
	増減率 (%)	100	83.5	100.5	86.4	86.1	91.3

図 7 ラット血色素量



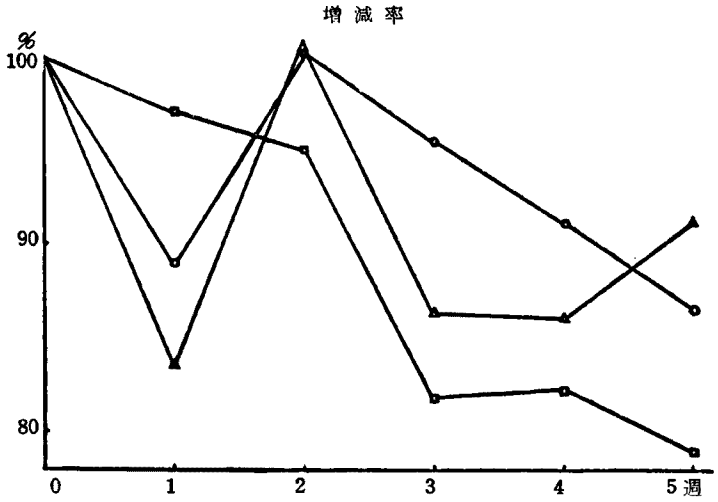


表8 塩基性斑点赤血球数 (‰)

	前	1週	2週	3週	4週	5週
CC 群	0	1.5	3.8	7.2	23.0	33.0
CM 群	0	1.3	5.0	10.8	24.6	40.4
CE 群	0	2.0	2.5	9.5	10.5	22.8

図8 塩基性斑点赤血球

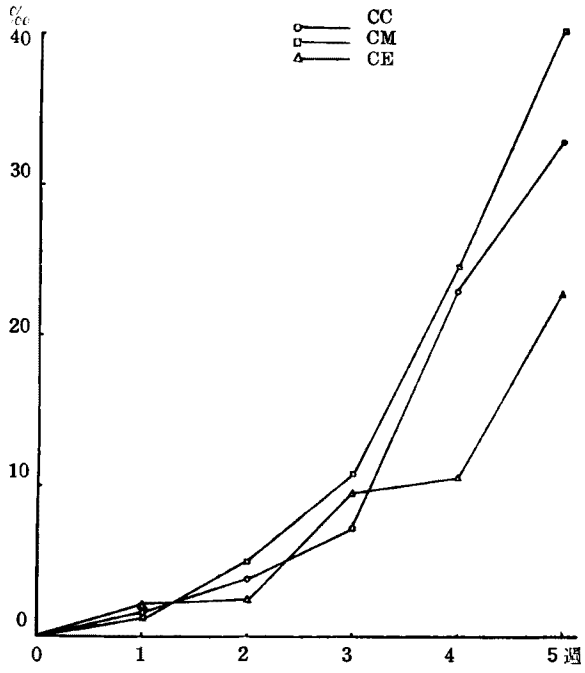
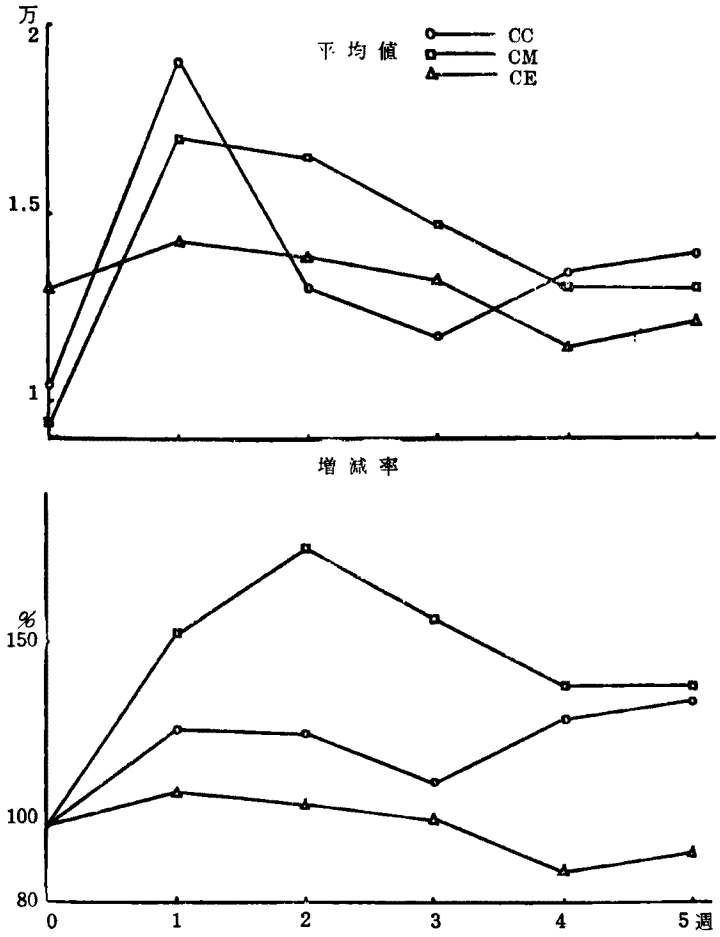


表 9 白血球数

		前	1週	2週	3週	4週	5週
CC 群	白血球数	10,394	19.007	12.998	11,649	13,415	13.933
	増減率(%)	100	126.2	125.1	112.1	129.1	134.1
CM 群	白血球数	9,413	17,050	16,478	14,668	12,965	13,028
	増減率(%)	100	152.4	175.1	155.8	137.7	138.4
CE 群	白血球数	13,000	14,194	13,835	13,213	11,403	12,141
	増減率(%)	100	109.2	106.4	101.6	87.7	93.4

図 9 白血球数



f) 白血球分類

Field 氏法にて染色した血液塗抹標本を鏡検，中性好性白血球（N），エオジン好性白血球（E），塩基好性白血球（B），単核球（M）及びリンパ球（L）のそれぞれの百分率を測定したが，各群共白血球総数の増減に比して著変は認められなかつた．成績は表10及び図10に示した．

血液所見　全般を通観すれば，MEA 投与は初期には効果を思わせるものがあつたけれども，一般に Ca-EDTA 処理の効果に劣ることは明らかであつた．しかし，復雑な動物処理を行つたためにわかには断定し難いものと思われる．

表10 白血球百分率

		前	1週	2週	3週	4週	5週
CC群	N	23.6	17.0	19.6	27.0	30.2	25.0
	E	3.2	1.5	2.8	2.8	2.2	1.8
	B	0.2	0	1.2	0.8	0.6	0
	M	3.0	0	1.6	1.4	1.4	0
	L	70.0	81.5	74.8	68.0	65.6	73.2
CM群	N	22.6	28.7	26.0	27.0	26.2	26.4
	E	4.0	2.3	1.2	2.4	2.4	2.8
	B	0.2	0	0.6	0.6	0.8	0.2
	M	2.2	0.3	1.0	1.6	1.4	0
	L	71.0	68.7	71.2	68.4	69.2	70.6
CE群	N	20.5	26.5	13.8	30.8	22.5	20.5
	E	1.8	5.5	1.5	2.5	2.5	2.8
	B	0.2	0.5	1.0	1.0	0.7	0.2
	M	2.8	0.5	2.2	1.7	1.5	0.5
	L	74.7	67.0	81.5	64.0	72.8	76.0

II．一定期間鉛投与後 MEA 又は Ca-EDTA 投与の場合

D．マウス体重

一定量の鉛を投与したマウスに MEA 又は Ca-EDTA を治療的に投与した場合，MEA 処理の DM

図 10 白血球百分率

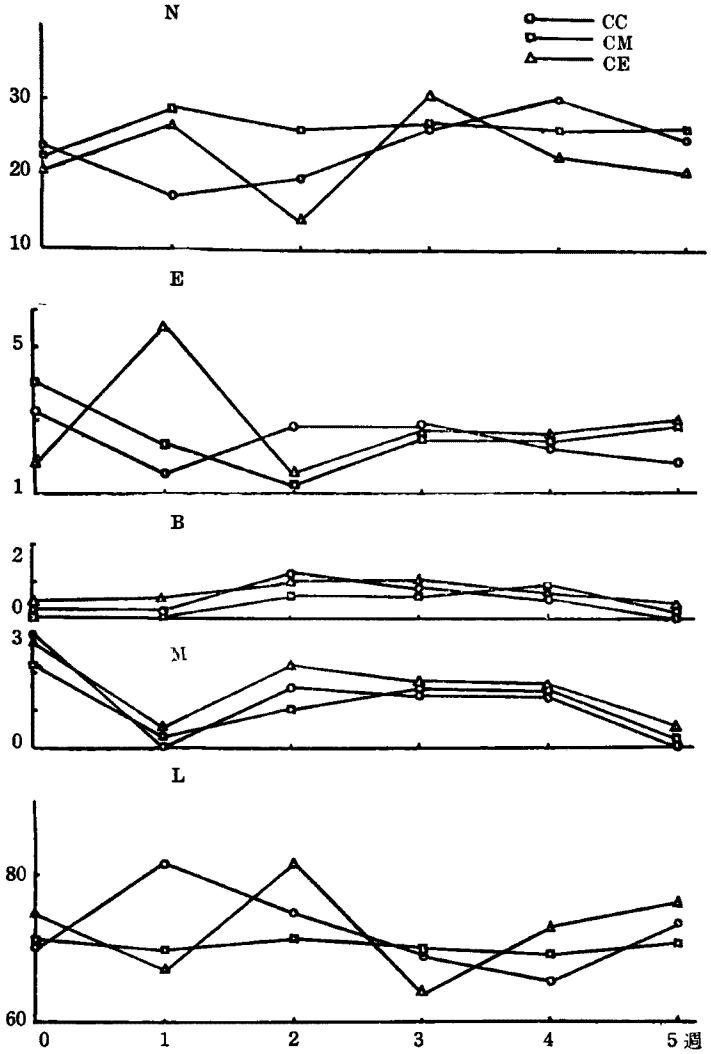
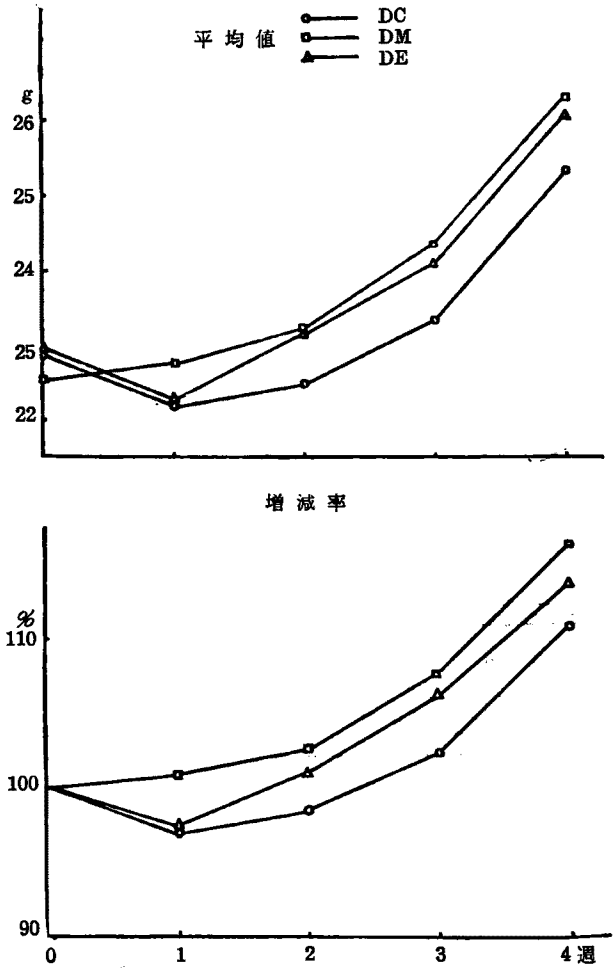


表 11 マウス体重

		前	1 週	2 週	3 週	4 週
DC 群	体重(g)	22.86	22.17	22.47	23.33	25.33
	増減率(%)	100	96.96	98.30	102.07	110.81
DM 群	体重(g)	22.53	22.74	23.21	24.32	26.29
	増減率(%)	100	100.93	102.60	107.54	116.25
DE 群	体重(g)	22.91	22.26	23.15	24.09	26.06
	増減率(%)	100	97.18	101.03	105.13	113.74
差の検定 (t 値)		DC-DM	1.85	1.93	2.52*	2.47*
		DC-DE	1.56	0.70	1.63	1.43
		DM-DE	0.12	1.29	1.05	1.13

図11 マ ウ ス 体 重



群は順調に体重の回復増加をみたが，表11及び図11に見られる如く Ca-EDTA 処理を施した DE 群及び対照の DC群は1週目に一時的に減少し，増加率は3週以後 DM 群に平行する様になつた．但し DC 群の増加率は緩かで，3週及び4週目に於いて DM 群との間に有意差が認められた．表中* 印は有意差を示す．マウス体重の場合，Aに於ける実験と同様にここでも MEA の効果を認むべき例が見出された．

E．ラット体重及び血液所見

a) 体重

表12及び図12に示したが，ここでは EM 群は1週目の減少が抑制され，以後 EC 群に優る体重増加率を示した点，Cに於ける同時投与の場合とはやや異なる成績を得た．しかしながら EE 群の増加率に劣つたのは同様であつた．

表中正常は鉛投与以前の無処置ラットについての，前は鉛投与後 MEA 又は Ca-EDTA 処理開始前のラットについての測定値を示した．E項の他の表についても同様である．

b) 赤血球数

表13及び図13に示した如く，EM 群は1週目の減少の谷がなく，以後の経過は EE 群には劣つたけれども EC 群に比し良好な成績を得た．

c) 血色素量

EE 群は2週目以降旧に復したが，EM 群は既に新たな鉛の侵入はないにもかかわらず3週目までは漸次低下した．EC 群はここでも甚しい減少率を見せた．その状況は表14及び図14に示した．

表 12 ラット体重

		正常	前	1 週	2 週	3 週	4 週
EC 群	体重(g)	113.2	128.6	123.4	136.2	149.0	155.4
	増減率(%)	88.0	100	96.0	105.9	115.9	120.8
EM 群	体重(g)	109.8	125.8	126.4	137.0	149.6	158.4
	増減率(%)	87.3	100	100.5	108.9	118.9	125.9
EE 群	体重(g)	111.0	137.6	138.0	157.6	164.2	187.4
	増減率(%)	80.7	100	100.3	114.5	119.3	134.8

図 12 ラット体重

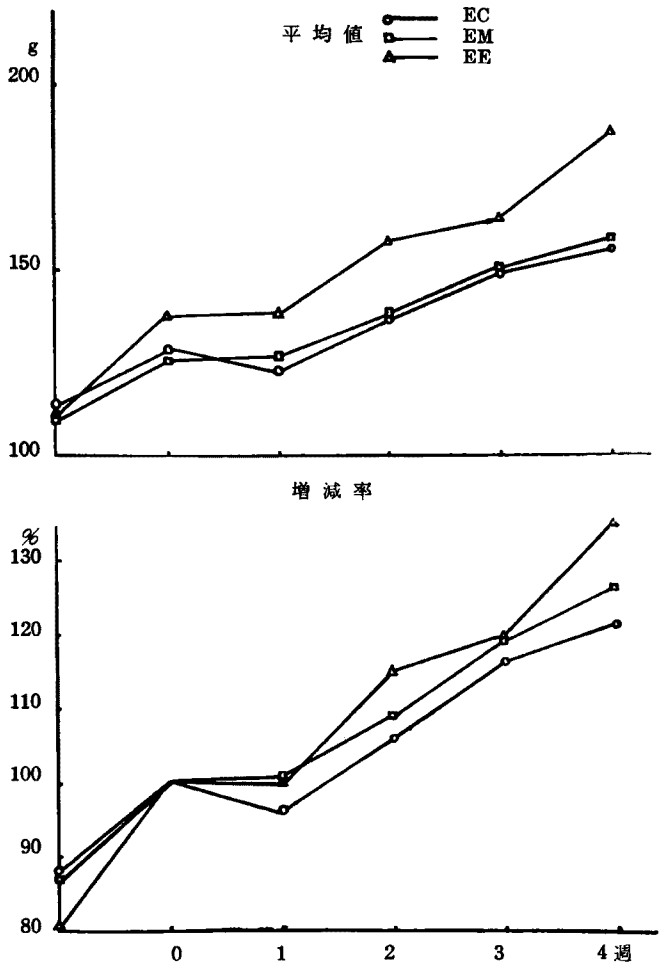


表 13 ラット赤血球数

		正常	前	1 週	2 週	3 週	4 週
EC 群	赤血球数(万)	756.9	767.7	682.0	757.5	730.6	754.3
	増減率(%)	98.6	100	88.8	98.7	95.2	98.3

EM 群	赤血球数(万)	704.5	738.3	761.0	809.5	751.4	786.1
	増減率(%)	95.4	100	103.1	109.6	104.5	106.5
EE 群	赤血球数(万)	707.7	762.5	735.0	882.4	844.5	866.9
	増減率(%)	92.8	100	96.4	115.7	110.8	113.7

図13 ラット赤血球

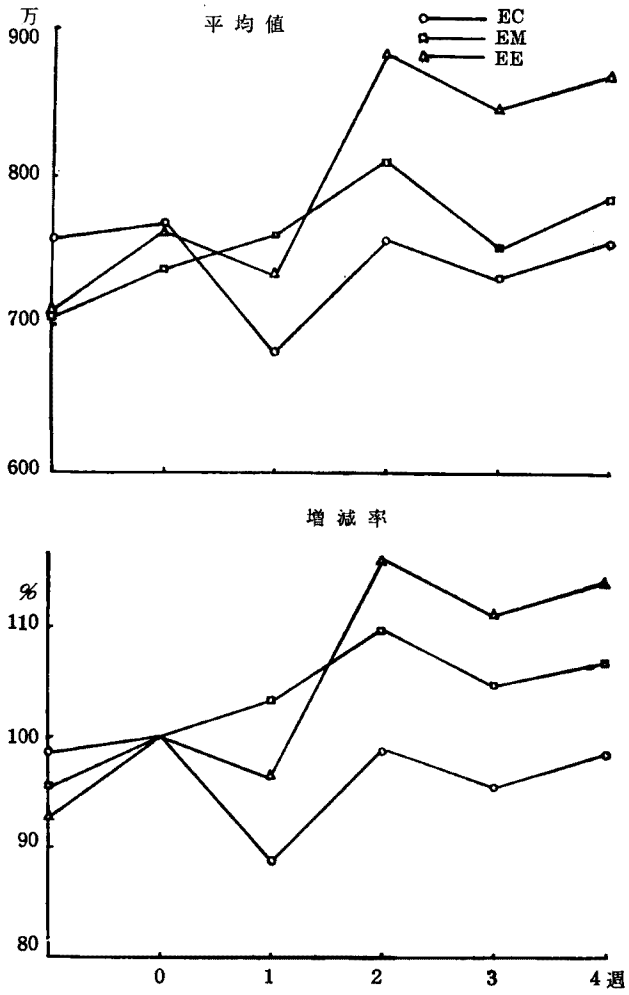
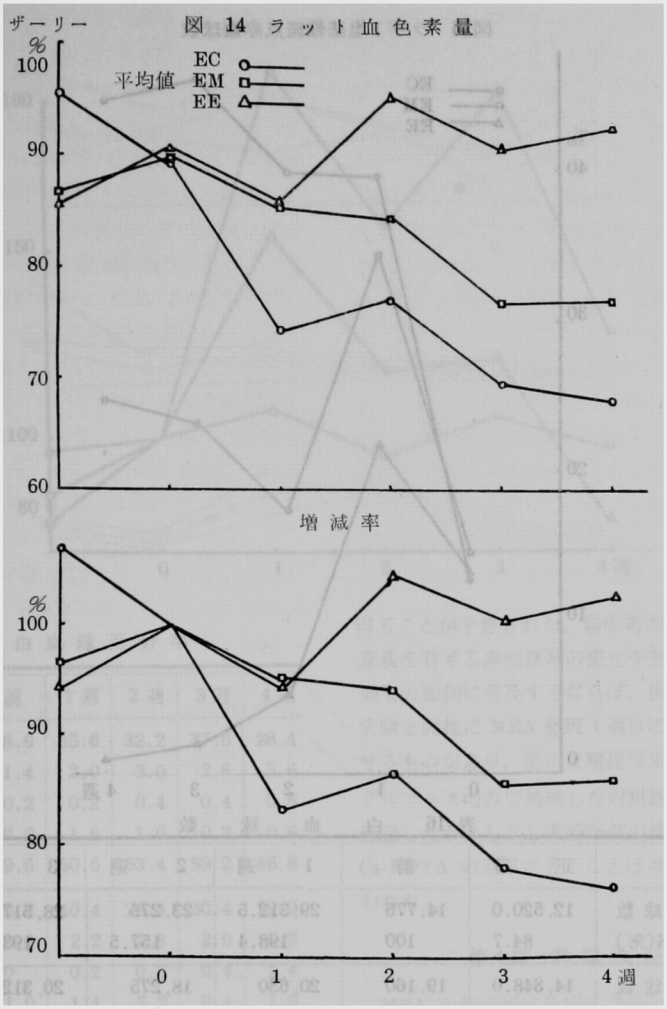


表 14 ラット血色素量

		正常	前	1週	2週	3週	4週
EC 群	血色素量(ザーリー%)	95.2	89.2	74.2	77.0	69.6	68.0
	増減率(%)	106.7	100	83.2	86.3	78.0	76.2
EM 群	血色素量(ザーリー%)	86.4	89.6	85.2	84.4	76.8	77.0
	増減率(%)	96.4	100	95.1	94.2	85.7	85.9
EE 群	血色素量(ザーリー%)	85.4	90.8	86.0	95.0	90.5	92.5
	増減率(%)	94.1	100	94.7	104.6	100.6	102.8



d） 塩基性斑点赤血球数

MEA 又は Ca-EDTA 投与開始前，既にラットは13～15‰程度の塩基性斑点赤血球の出現をみせていたが，EE 群は2週目以降著明な減少をみせ4週目には殆んど消滅するという Ca-EDTA の効果がはつきりあらわれた．EM 群は EC 群に比し出現数の経過は低かつたけれども，4週目に於いてなお25‰が算えられ EE 群の減少度には遠く及ばないものがあつた．一方 EC 群は4週目の測定までは減少の傾向がみられず44‰の高値を示した．測定値を表15及び図15に与えた．

表15 塩基性斑点赤血球数(‰)

	前	1週	2週	3週	4週
EC 群	12.8	39.6	39.8	45.8	44.4
EM 群	14.6	34.4	17.4	23.2	24.8
EE 群	13.4	21.8	5.2	2.0	1.0

e） 白血球数

EM 群の変動の巾は少なく EE 群，EC 群の順に激しく増加変動し，C 項に於ける測定値の順位と異つた成績を得た．その成績は表16及び図16に示した如くであつた．

f） 白血球分類

一般に，鉛投与によつて中性好性白血球の比較的増多，リンパ球の比較的減少が生起し，これは EC 群，EM 群及び EE 群の間に多少の波は見られたけれども2週目には旧に復した．成績を表17及び図17に示したが，各群白血球百分率の変化は処理法の相違によるよりもむしろ鉛投与後の時間の経過に大きく左右された様に思えた．

本実験では C 項に於けるも動物処理法が簡明であるため，MEA 効果についてかなり明白な結果を

図15 ラット塩基性斑点赤血球数

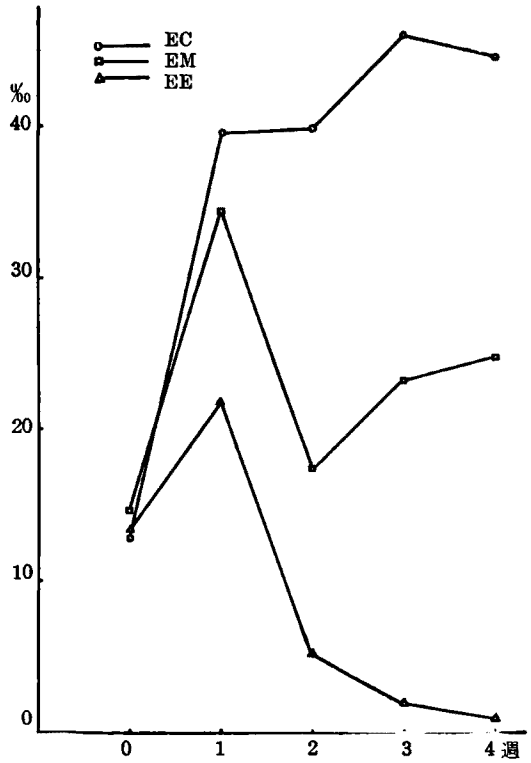
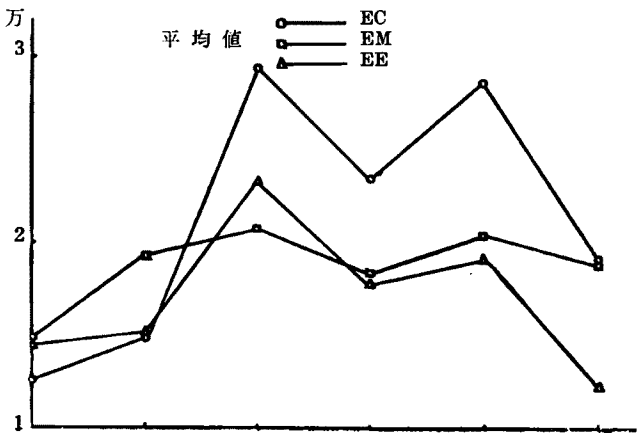


表 16 白 血 球 数

		正 常	前	1 週	2 週	3 週	4 週
EC 群	白血球数	12,520.0	14,775	29,312.5	23,275	28,517.5	19,012.5
	増減率(%)	84.7	100	198.4	157.5	193.0	128.7
EM 群	白血球数	14,848.0	19,160	20,630	18,275	20,312.5	18,710
	増減率(%)	77.5	100	107.7	95.4	106.0	97.7
EE 群	白血球数	14,447.0	15,002.5	23,217.5	17,745	19,078.1	12,231.3
	増減率(%)	96.3	100	154.8	118.3	121.8	78.1

図16 ラット白血球数



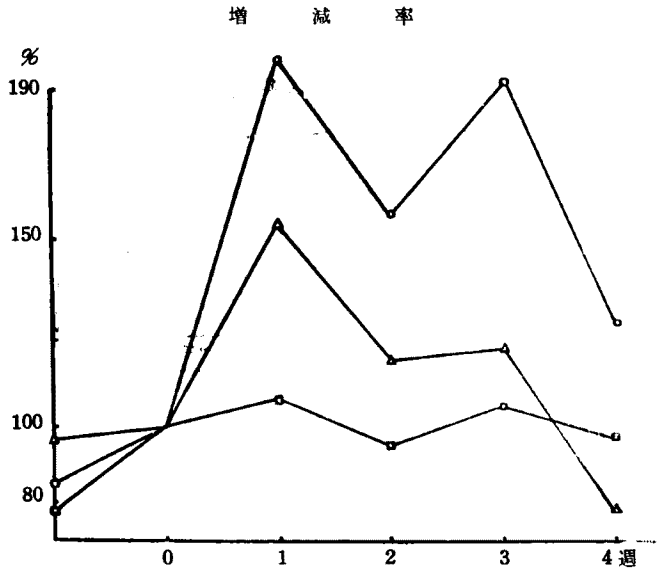


表17 白血球百分率

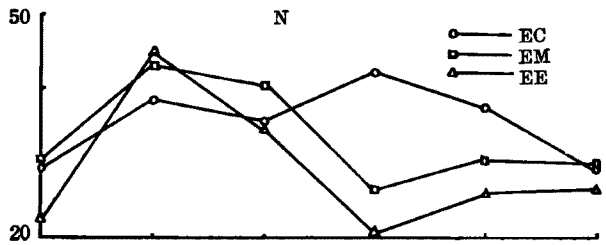
		正常	前	1週	2週	3週	4週
EC群	N	29.2	38.6	35.6	32.2	37.6	28.4
	E	3.6	1.4	2.0	3.0	2.6	3.6
	B	0	0.2	0.2	0.4	0.4	0.6
	M	0.6	0.2	1.6	1.0	0.2	0.6
	L	66.6	59.6	60.6	63.4	59.2	66.8
EM群	N	30.4	43.2	40.4	26.4	30.4	29.0
	E	1.6	0.6	2.2	2.8	2.0	1.2
	B	0	0	0.2	0.2	0.4	1.4
	M	0	1.0	1.4	2.2	0.4	1.0
	L	68.0	55.2	55.8	68.4	66.8	67.2
EE群	N	22.6	45.0	34.8	20.6	26.0	26.7
	E	2.8	1.2	2.0	1.4	1.8	2.0
	B	0	0.2	0.2	0.4	0.2	0.5
	M	0.2	0.6	2.0	1.6	0.2	1.0
	L	74.4	53.0	61.0	76.0	71.8	69.8

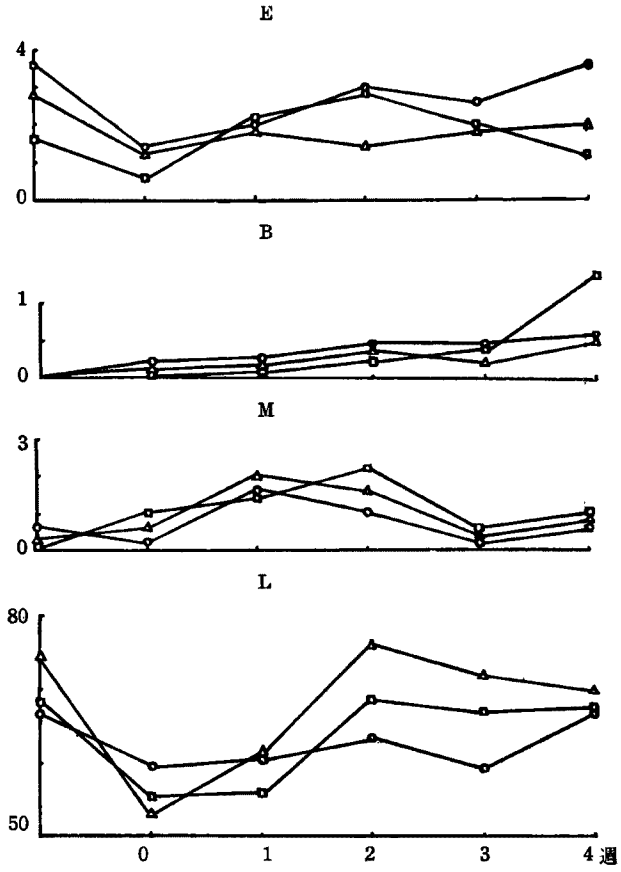
得ることが予想された．鉛中毒の診断に最も重要な意義を有する赤血球系の変化を対象にして MEA の効果の如何に言及するならば，他の殆んどすべての実験と同様に MEA 処理1週目にはやや効果を思わせるものがあり，更に反覆投与することにより単にグルコースのみで処理した対照群よりは軽い症状で経過したが，しかし実験条件の枠内であるにせよ Ca-EDTA の効果に劣ることは明らかである様に思われた．

第4章 考按及び総括

MEA の鉛中毒に及ぼす予防乃至治療効果について実験的検討を試みたのであるが，本化合物の臨床面に於ける応用の可能性は近年放射線障害防禦の問題，各種薬物或いは重金属の解毒の問題などで注目を惹き始めた程度に止まり，殊に本邦ではその薬学的或いは薬理学的更に衛生学上の利用価値については殆んど検討されていない処女地に等しい．著者は

図17 ラット白血球百分率





現在までの MEA に関する各種知見を綜合的に検討した場合，これを鉛中毒解毒の面に適用してみることにも十分の意義があるものと判断し，本実験を計画した．しかし，この実験では鉛中毒の本態に関連した MEA の作用機作を追求すると云うよりも，鉛投与実験動物の体重変化，生存率及び血液所見の変化に及ぼす MEA の影響の比較的検討を中心にして，鉛の侵入に対して処する生体側の反応を現象的に吟味考察するに止めた．

先づ実験条件の設定であるが，同じ投与方法で等量の鉛を投与した場合，各実験動物は個体差を含めて等質の中毒症状をあらわし，結局それが体重，生存率及び血液所見にも等質の変化を惹起することを仮定し，更に MEA 又は Ca-EDTA を投与することによつてそれぞれの予防乃至治療効果に相応じた症状の防禦修正が行なわれるであろうことを前提として本実験を成立させた．その他，労働衛生学的には鉛の生体内えの主な侵入経路は呼吸器系次いで消化器系であるという実際上の事実[25] とは別に，実験的手段としての皮下注射による投与方法を一率に採用した点，或いは鉛，MEA 及び Ca-EDTA の実験上の至適用量について従来の報告を参照し改めて検討を行なわなかつた点等，それら自体鉛中毒研究の興味ある対象となり得る命題にもかかわらず，著者の実験の枠外の問題と判断し，実験から除外した次第である．

得られた各実験成績について有機的考察を試みる前に，今後の論議を明確にするために MEA の効果について導いた結論を簡単に先述する．即ち，鉛中毒の分野に於ける MEA の効果は，動物種，鉛の与え方及びその量，或いは MEA 自身の用量等によつて制約を受けるけれども，一般に MEA 処理を行わない場合に比して或る程度の効果を期待し得ること，しかしその作用機作については推論の段階であつて効果の程度も Ca-EDTA の効果には明らかに劣るものであることを指摘することができる．

Ca-FDTA の作用機構は生体内に侵入した鉛イオンと結合して可溶性で安定なキレート化合物をつく

り，鉛中毒症状の根本原因である鉛イオンそのものを組織から溶出し更に排泄を促進するにあることは，金属キレート化合物の応用領域における EDTA の役割[26] からして直ちに明らかなところである．さて MEA の場合，緒論に於いて紹介した如く Beccari 等は MEA が組織呼吸に及ぼす重要性から推察して，そのキレート作用に加うるに具体的には指摘し得ないが有力な何らかの中毒症状治癒能力があることを唱えた．翻つて著者の導いた結論は，彼等が Ca-EDTA に代るべきすぐれた鉛中毒治療剤として MEA を推奨した如くは高い評価を与えるものではなかつた．その差異について明確な断定をにわかには下し難いが，実験方法に於いて全く異つた現象を対象として選んだ点，及び Beccari の短期間観察に対し本実験ではかなり長期にわたつて経過を観察した等の点に由来するのかも知れない．

殆んどすべての実験を通じて，鉛投与動物の MEA 処理開始初期1週目に於いて得られた成績は，それぞれの実験施行の意味から云つて Ca-EDTA 処理によつて得られた成績に比し優るものであつた．即ちマウス体重の場合，鉛及び MEA の投与法の如何にかかわらず，MEA 処理群である AM_1，AM_2，AM_3 及び DM の各群はそれぞれ6.93，1.41，0.97 そして0.93%の体重増加をみた．一方対照群である AC 及び DC の各群は3.31そして3.04%の，Ca-EDTA 処理群である AE_1，AE_2 及び DE 群はそれぞれ1.67，1.71 そして2.82%の体重減少をみせた．更にこれはマウス生存率の場合は死亡開始時期の比較的延長というかたちであらわれた．類似した現象はラット血液赤血球系測定値にも示され，赤血球数は MEA 処理群のみが比較的増加他は減少，血色素量は全群低下の中で MEA 処理群の減少率が最も抑制された等の極めて明確な傾向の成績が得られた．ラット体重に於ける1例及びラット塩基性斑点赤血球に於ける1例に例外が見出されるし，又論理的にもこの傾向をもつて直ちに MEA の効果と断定するのは早急に過ぎるかも知れない．対照群の最低の成績は動物体内に投入された鉛そのものの影響によつてもたらされた不可避の値であり，MEA 処理群及び Ca-EDTA 処理群の成績はその修正された値を示めすものであろうことは本実験の前提であつた．従つて，効果の判定は作用機作の解明と不可分に結びつけられているけれども，しかし実験の前提から現象面の成績値のみを取り扱つてもそれが効果の一面を示すことを認むべき立場に立つた次第である．例外の処理については，動物種の差及び各症状発現の時間的因子によるものと考えざるを得ない．以上の第一次の考察に基いて効果の判定の由つて来たる MEA 作用機作について推論すると次の如くである．Straub[27] が唱えた鉛流説に拠つて所謂 Bleimobilisierung の結果鉛中毒症状が惹起するという立場をとれば，Ca-EDTA 処理動物の測定値が一時的に悪化する現象はこの mobilisierung とキレート効果との一時的不均衡の結果として当然首肯しうるものである．一方 MEA の効果は mobilisierung 及びキレート化の作用の如何にも増して Beccari 等が言う所のキレート作用以外の特異的効果が著しくあらわれて来ているものと解釈できる．例えば，これらは酵素化学的な証明を要することは勿論であるが，CoA の構成々分としての MEA の意義及び鉛の SH 酵素阻害作用に対する SH 剤としての拮抗作用が高く評価さるべきであると考える．

しかるに，MEA のこの優越した効果は，実験の経過をへるに従つて2週目以降漸次消滅して行き，Ca-EDTA の効果と立場を逆転した成績を得るに至つた．鉛と MEA と同時投与の場合は MEA 投与の間に鉛の交互投与が行われるため生体反応は非常に複雑化し実験測定値の評価解釈も極めて難解となつた．従つてこれを一応保留し，予め一定量の鉛を投与しておいた動物に対して MEA を治療的に投与した場合，即ち遙かに簡明な傾向を示した D 及び E における実験成績の分析を主としてはじめたい．D 及び E における実験成績の間には動物種間の特異性，測定対象の相違及び鉛投与方法の変化によると思われる差があらわれた．マウス体重の場合は，MEA の1週目の効果は以後も持続され，Ca-EDTA の効果に一歩先んじてマウス体重は順調に回復増加した．E における場合は，体重，赤血球数，血色素量及び塩基性斑点赤血球数の測定値に於いて一様に反覆投与した場合の MEA 効果は同様処理による Ca-EDTA 効果に追い越れることが観察された．特に鉛中毒症状診断の指標となるべき赤血球系機能障害の抑制或いは回復の結果は，明らかな階段的傾向が出ているだけに重要な示唆を物語るものと云えよう．この事実は MEA と Ca-EDTA とのキレート作用強弱の差を如実に示すものであつて，鉛中毒治療の根本は生体に侵入した鉛の体外駆除であつて，駆鉛によつてひき起される症状の変化に対する考慮はその基礎の上でなされるべきであることを再認識せざるを得なかつた．更に鉛と MEA との同時投与の場

合，マウス生存率に於けるBの実験及びラット血液所見Cの実験について考察を進めたい．BC群及びBE群の平均生存日数がそれぞれ29.4及び29.2日であつたに反し BM群は23.3日の短命であつたこと，CM群にあつても同様に体重，赤血球数，血色素量及び塩基性斑点赤血球出現率に於いて対照群にも劣る成績であつた．これらの解釈に当つて著者はMEAの弱キレート化能に関連して鉛-MEA Complexの結合の弱さからくる不安定性と，反覆投与した場合の MEA の毒性について言及したい．即ち鉛-MEA Complex の安定度が極度に低いため，その体外排泄以前に一部が体内で酸化分解を受け，捕捉した鉛を再び活性化して放出する恐れがある．この様な例として BAL が挙げられ[28]，その対策としては反覆注射しなければならない．MEA の場合も，引き続く鉛の投与によつて体内鉛量が次第に増量するにつれ，無害鉛の活性化による影響が具体的にあらわれ，生体に対し対照群に上廻る逆の効果が示されたと見ることができる．そこで MEA の反覆投与が問題となるが，その際 MEA 自体の毒性に関して充分注意する必要がある．著者の経験では MEA 濃度 2 %，投与量 0.54～1.10 ml/ラット，腹腔内注射によつて注射局部に腫瘍の生成した例をラットに関して観察した．1 %濃度の MEA 注射によつては腫瘍の生成はみられなかつた．Ca-EDTA 処理の場合は，次々に新な鉛が侵入してくるために，そのキレート作用による効果が実験成績に一定にあらわれず，結局対照群と著差のない結果が得られたものと考えられる．

白血球系血液所見については敢て触れない．データーにあらわれた激しい個体差及び加温処置，採血部位等の実験条件による微妙な変動の事実[29]を考慮してここでの考察の対象から除外した．血液検査に於ける MEA 効果の判定が，鉛中毒の場合の低色素性貧血の防禦及び塩基性斑点赤血球の出現の防禦という面に重きを置いたからでもある．

最後に表18に各実験についての MEA 効果の判定の概略を簡単に括め，次いで MEA 作用機作について推論的考察を総括したい．

鉛中毒に対する MEA の有効性は，投与初期には認められるが反覆投与した場合 Ca-EDTA の効果に及ばなくなる．従つて MEA の効果はキレート作用によると云うよりもむしろキレート作用以外の例えば CoA の構成々分としての意義或いは SH-剤としての酵素化学的作用によるものであつて，鉛に対するキレート化能は極めて弱くそのため生成した鉛キレートの一部は排泄以前に酸化分解され再び活性鉛を放出して症状を悪化せしめる可能性が考えられる．鉛中毒の治療に対する MEA の応用は以上の諸点についての洞察の下に，そのSH-剤としての特徴を最大限に発揮させうる様な方法を検討すべきである．例えば脱鉛剤である Ca-EDTA との併用が考えられる．

表18 MEA と Ca-EDTA との効果の比較

	MEA	Ca-EDTA
A マウス体重	+	+
B マウス生存率	−	±
C ラット血液	−	+
D マウス体重	++	+
E ラット血液	+	++
	++	+++

第5章 む す び

鉛中毒の予防乃至治療に及ぼす MEA の効果について実験的に検討した．実験は鉛投与マウス体重及び生存率，更に鉛投与ラット体重及び血液所見の各変化に及ぼす MEA の影響を指標として行い，Ca-EDTA が及ぼす影響と比較することによつて効果の判定を行つた．

1) 認められた効果は，動物種及び投与鉛との関係に於いて変化をしめし，マウス体重変化については有効な成績を，マウス生存率及びラット体重及び血液所見の変化には Ca-EDTA に明らかに劣る成績を得た．

2) 全般的に MEA の影響は MEA 投与開始初期1週目までは Ca-EDTA に勝るものがあり，以後反覆投与した場合は Ca-EDTA の効果に追い越され及ばなかつた．

3) MEA の作用機作については，現在推論的段階以上に出ず今後の多角的検討による立証を必要とする問題ではあるが，本実験から得られる仮説について考察した．即ち，MEA の効果は，主としてキレート作用以外の何らかの生物学的作用によるものと考えられ，生体内に於ける鉛とのキレート作用は Ca-EDTA に比して極めて弱く，そのため鉛キレートの生体内酸化分解が起り却つて悪影響を及ぼす可能性がある点につき考察した．

稿を終るに臨み終始御指導をいただいた大平昌彦教授に謹んで感謝の意を表すると共に，御助言御援助を受けた教室員各位ならびに MEA の提供を受けた日本新薬学術課に謝意を表します．なお本研究の一部は文部省科学研究費の援助を受けた．

本論文の要旨は昭和35年6月第33回日本産業医学会総会において発表した．

文　献

1) Ketty, S. S. & Letonoff, T. V.: Amer. J. Med. Sci. **206**: 406, 1943.
2) Hardy, H. L., Bishop, R. C. & Maloof, C. C.: Arch. Indust. Hyg. **3**: 267, 1951.
3) 堀内一弥，福村成一，高田勇，田守悦男，井田直美，今村吉水：労働科学，**29**: 223, 1953.
4) 太田重行：Ibid **30**: 142, 1954.
5) 大和田純：日本衛生学雑誌，**7**: 25, 1952.
6) 土屋健三郎：労働科学，**28**: 357, 1952.
7) 堀内一弥，福村成一，高田勇，井田直美，栗田一雄，鴨井充：Ibid **27**: 215, 1951.
8) 原田　章，織田実男　日本衛生学雑誌，**8**: 33, 1953.
9) Telfer, J. G.: J. A. M. A. **135**: 835, 1947.
10) Moeschlin, S. & Schleuchtermann, L.: Schweiz. Med. Wschr. **82**: 1164, 1952.
11) Foreman, H., Hardy, H. L., Shipman, T. L. & Belknap, E. L.: Arch. Indust. Hyg. Occup. Med. **7**: 148, 1953.
12) 土屋健三郎，近藤東郎，森明：日本医事新報，No. **1679**: 16, 1956.
13) 織田実男：国民衛生，**25**: 22, 1956.
14) 鈴木継美，小泉明：医学のあゆみ，**29**: 622, 1959.
15) Beccari, E., Bianchi, C. & Felder, E.: Arzneimitt. Forcsh. **5**: 421, 1955.
16) Bacq, Z. M.: Acta. Radiologica **41**: 47, 1954.
17) Bacq, Z. M. & Herve, A.: Strahlentherapie **95**: 215, 1954.
18) Beccari, E. & David, I.: Boll. soc. ital. biol. sper. **31** 52, 1955.
19) Preziosi, P.: Ibid. **30**: 1289, 1954.
20) Lecomte, J.: Arch. intern. pharmacodynamie **95**: 488, 1956.
21) Peczenik, O.: Nature **172**: 454, 1953.
22) Goldenthal, E. I., Nadkarni, M. V. & Smith, P. K.: Rad. Res. **5**: 571, 1959.
23) Kluys Kens, P.: Nature **172**: 912, 1953.
24) 中野宗夫：阪市大医誌，**5**: 612, 1956.
25) 堀口俊一：Ibid **6**: 68, 1957.
26) 小林道夫，藤本昌利，水町邦彦　金属キレート化合物，初版：389頁，共立出版，東京．
27) Straub, W. Müch. med. Wschr. **1914**: 5.
28) 江橋節郎，大塚正徳・生化学講座8医学の生化学II，初版：238頁，共立出版，東京．
29) 田中利男：安東英次，田嶋嘉雄編医学研究動物実験法，初版：153頁，朝倉書店，東京．

Experimental Studies on the Effect of 2-Mercaptoethylamine on Lead Poioning -A Comparative Study on its Effect with that of Ca-EDTA

Part 1. The Influence of this Drug on the Body Weight and Survival of Mice and also on the Blood Picture in Rats

By

Takeshi KURODA

Department of Hygiene Okayama University Medical School
(Director: Prof. M. Ohira)

The present experiment was conducted in order to study the preventive and therapeutic

effects of 2-mercaptoethylamine (MEA) on lead poisoning. By inducing experimental lead poisoning in mice and rats with lead, the author investigated the effects of MEA on the body weight and survival of mice and on the body weight and the blood picture of rats similarly treated, and taking these effects of MEA as the criteria and comparing them with the effects of Ca-EDTA similarly administered, the author evaluated the effectiveness of MEA. The following are the results.

1. It has been fonnd that the effects vary according to the species of animals as well as to the amount of lead given, and for the change in the body weight of mice it proved to be superior but for the changes in the survival of mice and in the body weight and blood picture of rats it was clearly inferior to those of Ca-EDTA.

2. Generally speaking, the effect of MEA is superior to Ca-EDTA for the first week after the initiation of its administration but when repeatedly given thereafter the effect of Ca-EDTA supercedes that of MEA.

3. Concerning the mechanism of the action of MEA, at present it is still in a theoretical stage and it remains a problem that requires more extensive studies before confirming its mechanism. However, a deduction may be drawn from the findings of the present experiment. Namely, it is assumed that the effect of MEA is due to some biological action other than its action of producing metal complex and its combining power lead *in vivo* is extremely weaker than that of Ca-EDTA so that it tends to bring about oxidative disintegration of lead-MEA complex *in vivo* and thus there is rather a possibility of its unfavorable effect.