

昭和29年11月5日第三種郵便物認可
昭和44年6月25日（毎月25日発行）
第574号

Vol. 60. No. 6
June 1969

FUKUOKA ACTA MEDICA

福岡医学雑誌

第60巻 第6号 (574)

昭和44年6月25日

特 集 号

油症（塩化ビフェニール中毒）

研 究 報 告 集

Reports of the Study for "Yusho"
(Chlorobiphenyls Poisoning)

福岡医誌

Fukuoka Acta med.

福岡医学雑誌

第60巻 第6号 昭和44年6月25日発行

油症研究報告集

目次

1. 序 言 勝木 司馬之助…(1)
2. 油症(塩化ビフェニール中毒症)の皮膚科学的症候論 五島 応安・樋口謙太郎…(7)
3. 油症患者の眼症状および油症患者結膜の電子顕微鏡組織学的所見
..... 生井 浩・杉 健児・宇賀 茂三…(30)
4. いわゆる油症(塩化ビフェニール中毒)の臨床的研究, とくに内科的所見について
..... 奥村 恂・勝木司馬之助…(38)
5. 塩化ビフェニールによる高グリセライド血症
..... 鶴沢 春生・伊東 靖夫・納富 昭光・勝木司馬之助…(47)
6. 油症患者肝臓の形態学的所見 平山 千里・入佐 俊武・山元 寅男…(53)
7. 油症患者における神経学的所見 黒岩義五郎・村井 由之・三田 哲司…(60)
8. 油症(塩化ビフェニール中毒)患者の耳鼻咽喉科学的所見
..... 森満 保・原田 好雄・池田 雄祐・安田 宏一・中島 雅子・長嶋 秀親・
牧島 和見・武井 修 (62)
9. 油症患者の口腔所見について 青野 正男・岡田 宏…(66)
10. 油症妊婦とその児に関する調査報告 滝 一郎・久永 幸生・天ヶ瀬慶彦…(69)
11. 油症患者の臨床生化学的検査, とくに血清脂質分析に重点をおいて
..... 永井 諄爾・古川ミチヨ・八戸 義明・池田 宜久…(73)
12. いわゆる油症患者の皮膚生検所見について 菊池 昌弘・橋本美智雄…(82)
13. いわゆる油症(塩化ビフェニール中毒)死産児の1剖検例
..... 菊池 昌弘・橋本美智雄・宝角 衛・古賀康八郎・大吉 繁男・永川 正敏…(87)
14. 油症患者が使用したライスオイル中の有毒物質の化学的検索
..... 塚元 久雄・牧角 三郎・広瀬 広・小嶋 亨・福元 久子・福元孝三郎・
倉恒 匡徳・西住 昌裕・柴田 紀子・永井 諄爾・八戸 義明・沢田 啓・
古川ミチヨ・吉村 英敏・辰巳 淳・小栗 一太・占野 広司・上野 景平・
小林 宏・矢野 太陸・伊藤 敦子・岡田登志江・稲神 馨・古賀 友英・
富田裕一郎・古賀 民穂・山田 芳雄・宮口 尹男・菅野 道広・堀 康二・
竹下健次郎・真子 憲治・中村 幸男・重森 伸康 (94)
15. 油症の疫学的研究
..... 倉恒 匡徳・森川 幸雄・広畑 富雄・西住 昌裕・河内 清司・吉村 健清・
松坂 淳一・山口 敦子・猿田南海雄・石西 伸・国武栄三郎・下野 修・
滝川 勝人・沖 和貴・園田 真人・植田 貞三・緒方 盛雄 (111)
16. 油症患者使用ライスオイルならびにカネクロール400の鶏における毒性試験
..... 五島 応安・坂口 謙徳・小川 清文…(131)
17. 油症の実験病理学的研究 西住 昌裕・河内 清司・倉恒 匡徳…(137)

目 次

18. 塩化ビフェニール亜急性中毒実験, ことにラット血清脂質に及ぼす影響
..... 田中 潔・藤田 節治・小松富美子・田村 典子...(142)
19. ヘアレスマウスにおける油症患者使用油投与実験
..... 稲神 馨・古賀 友英・菊池 昌弘・橋本美智雄・高橋 等・和田 恭子...(146)

Reports of the Study Group for “Yusho” (Chlorobiphenyls Poisoning)

CONTENTS

1. Foreword S. Katsuki...(5)
2. The symptomatology of Yusho in dermatology M. Goto and K. Higuchi...(7)
3. Ocular signs of Yusho H. Ikui et al...(30)
4. Clinical observation on Yusho..... M. Okumura and S. Katsuki...(38)
5. Hyperglyceridemia resulting from intake of rice oil contaminated with chlorinated biphenyls H. Uzawa et al...(47)
6. Fine structural changes of the liver in a patient with chlorobiphenyls intoxication C. Hirayama et al...(53)
7. Neurological and nerve conduction velocity studies on 23 patients with chlorobiphenyls poisoning Y. Kuroiwa et al...(60)
8. Otorhinolaryngological findings of Yusho T. Morimitsu et al...(62)
9. Oral findings in Yusho M. Aono and H. Okada...(66)
10. Report on Yusho pregnant women and their fetuses I. Taki et al...(69)
11. Clinico-chemical investigation of chlorobiphenyls poisoning, especially on the serum lipid analysis of the patients J. Nagai et al...(73)
12. Histopathological studies of skin lesions of patients with chlorobiphenyls poisoning M. Kikuchi and M. Hashimoto...(82)
13. An autopsy case of stillborn of chlorobiphenyls poisoning M. Kikuchi et al...(87)
14. The chemical studies on detection of toxic compounds in the rice bran oils used by the patients of Yusho H. Tsukamoto et al...(94)
15. An epidemiologic study on Yusho M. Kuratsune et al...(111)
16. Hydropericardium assay of rice oil which caused Yusho and of Kanechlor 400 in chickens M. Goto et al...(131)
17. An experimental study on Yusho..... M. Nishizumi et al...(137)
18. Experimental subacute poisoning of chlorobiphenyls, particularly the influence on the serum lipids in rats..... K. Tanaka et al...(142)
19. Experimental study of hairless mice following administration of rice oil used by a Yusho patient K. Inagami et al...(146)

序 言

油症研究班長，九州大学医学部教授
勝 木 司 馬 之 助

この報告は，福岡県を中心に発生した「いわゆる油症」に関する「油症研究班」の研究成果の記録である。

昭和43年6月7日，九州大学医学部皮膚科を訪れた水〇，3才女兒が最初の患者で，瘡癤様皮疹を訴えて来た。8月初旬になつてその両親，並びに姉も同様の症状を訴えるに至つて来院した。8月にはさらに他の3家族が来院したが，その内，川〇，女子42才は8月1日まず内科を訪れている，本例の訴えは顔面の湿疹様発疹と顔面ならびに足の浮腫及び痛みで，外来では関節リウマチの疑い及び皮膚科により薬疹の疑いの診断がつけられた。しかし整形外科の専門的検査によつて関節リウマチは否定された。約2週間の観察で，従来食用しておつた固型のヨーグルト及びライスオイルの摂取を中止したところ，爪の黒ずんだ着色がとれてきたという。

九大皮膚科において本症がライスオイルの摂取と関係するのではないかとの疑いを持ち，その分析等に鋭意努力したが，はつきりした手掛りをつかむことはできなかった。

この間昭和43年10月4日に，患者から大牟田保健所に届け出があり，患者が使用したライスオイルの分析が依頼された。この油は九大にも届けられたので，かねて塩素座瘡を疑つていた九大皮膚科では，有機塩素その他の農薬等の混入の有無の分析を行なつたが，その時点では陽性の成績を得なかつた。

しかし，この頃に至つて本症が多発していることが推察されたので，皮膚科樋口教授の提唱によつて，九大医学部を中心に本病の検討を行なうことにし，研究班を組織することとなつた。

昭和43年10月14日，九大医学部各科，九大薬学部，及び福岡県衛生部合同のもとに，第1回の研究会を九大附属病院で開き，本班を「油症研究班」と呼ぶこととし，九大勝木病院長を班長，皮膚科樋口教授，福岡県下野衛生部長を副班長とすることを決めた。

第1回班会議では患者を大学病院に入院させて，皮膚科的，内科的，眼科的，神経学的観察を行なうとともに，その他の関連各科との協力のもとに診断治療を行ない，油症外来を設けて本症の外来診察をも開始することにした。

また本症の診断基準（表1）及び治療指針（表2）を作成し，それにもとづいて県下の患者の実情の把握と対策に資することにした。さらに前記のごとく本疾患とライスオイルとの関係究明が最も重要と考えられたので，その化学的分析を急ぐとともに，患者は福岡県並びに隣県の広範な地域にわたつており，疫学的にその実態を調査追究することとした。

よつて，昭和43年10月19日，班の構成を拡充強化し，臨床部会，疫学部会，分析専門部会を設け，九大医学部，九大薬学部のみならず，九大農学部，九大工学部，九大生産技術研究所等から，それぞれの専門家の参加を求めることとした。幸に関係各方面の協力を得て別記のような班が構成され，ここに強力な協同研究がスタートしたのである（表3）。

その際後日のため，疑わしいライスオイルの蒐集，保管，登録等についてはそれぞれ担当者を定め，特に登録及び保管は法医学教室がその責任をもつこととした。

その後の主な経過としては，まず臨床部会によつて本症の診断基準が作られ，これを10月19日に発表，更に同23日には県衛生部の要請によつて，各地の実地医師並びに保健所医師への油症講習会を開催，更に県下4地区に研究班の臨床部会の専門家を派遣し，実際の検診を行なつて患者の実態

表 1. 「油 症」 診 断 基 準

本基準は、西日本地区を中心に米ぬか油使用に起因すると思われる特異な病像を呈して発症した特定疾病（いわゆる「油症」）に対してのみ適用される。したがって、食用油使用が発症要因の一部となりうるすべての皮膚疾患に適用されるものではない。発症参考状況 1) 米ぬか油を使用していること。 2) 家族発生が多くの場合認められる。これが認められない場合は、その理由について若干の検討を要する。 3) 発病は、本年4月以降の場合が多い。 4) 米ぬか油を使用してから発病までには、若干の期間を要するものと思われる。 診 断 基 準 症状 上眼瞼の浮腫、眼脂の増加、食思不振、爪の変色、脱毛、両肢の浮腫、嘔気、嘔吐、四肢の脱力感・しびれ感、関節痛、皮膚症状を訴えるものが多い。 特に、眼脂の増加、爪の変色、痤瘡様皮疹は、本症を疑わせる要因となりうる。 また、症状に附随した視力の低下、体重減少等もしばしば認められる。 以下特殊検査に基づかない一般的な本症の所見を述べる。 1. 眼 所 見 眼脂（マイボーム氏腺分泌）の増加、眼球および眼瞼結膜の充血・混濁・異常着色・角膜輪部の異常着色、一過性視力低下が認められる。 なお、他の眼疾患との鑑別上分泌物のギムザ染色検査が望ましい。 2. 皮 膚 所 見 角化異常を主とし、次のような種々の所見が認められる。 1) 爪の変色、時に扁平化をみるが、明らかな変	形は認められない。 2) 毛孔に一致した黒点（著明化）。 3) 手掌の発汗過多。 4) 角性丘疹。特に、皮膚汗脂分泌の多い部を侵す（例、腋窩部など）。 5) 痤瘡様皮疹。面皰より集簇性痤瘡とみられる重症型まで、さまざまである。 6) 脂腺部に一致した嚢胞（外陰部に多くみられる）。 7) 小児の場合も上記症状をしめすが、若干症状を異にすることもある。すなわち、全身特に四肢屈側に帽針頭大の落屑性紅斑の多発を認める場合があり、多少の痒みを訴える。 8) 掻痒は多くの例にはない。また、あつても軽度であり、掻痕は認めない。 9) 皮膚は、多少汚黄色を呈するが、著明な色素沈着はない場合が多い。 10) 乾性脂漏。 11) 口腔粘膜および歯肉に着色をみる ことがある。 12) 耳垢の増加を認める。 3. 全 身 所 見 1) 貧血、肝脾腫は認めないことが多い。しかし発熱、肝機能障害を認めることがある。 2) 手足のしびれ、脱力感を訴えるが、著明な麻痺は認めない。深部反射は減弱あるいは消失することがある。 四肢末端の痛覚過敏を時に認める。 上記所見は、典型例においては、その大多数が認められるが、手掌の発汗過多、爪の変色、眼脂の分泌増加、頬骨部の面皰形成、および自覚症のいくらかを総合して、疑症をもうけることは必要であろう。
---	--

表 2. 油症患者の暫定的治療指針

1. SH 基剤などを投与する。
2. ビタミン B₂などを投与する。
3. 硫黄あるいはその他の角質溶解剤を含む軟膏またはローションの外用。
4. 二次感染の予防および悪臭防止のために Hexachlorophen などにより皮膚を清潔に保つ。
5. 二次感染があれば化学療法を併せ行なう。

を把握することにつとめた。

この際確診された患者の実態にもとづいて、疫学部会はその摂取油の系統を疫学的に詳細に検討した結果、それがカネミ製ライスオイルと密接な関係があり、且つ昭和43年2月上旬の一定の時期に出荷された油と極めて密接な関係があることが明らかにされた。

一方、分析部会においては、臨床部会、疫学部会において確認されていた本症患者の使用し

た食用油について、班員がそれぞれ自身の専門分野の目標を分担して分析を行なつた結果、砒素、鉛、カドミウム、ニッケル、鉛等の重金属類、PCPなどの農薬は陰性であつたが、有機塩素の存在

が確認され、それは有機塩素混合物のカネクロールであることが証明された。このことは11月4日の分析専門部会の討議後公表した。

以上の事実に基づき、あらかじめ集め保存していた患者の分泌物、爪、毛髪、更に生検による皮下脂肪等について、分析を行なった結果、患者の組織、あるいは排泄物からも食用油中のカネクロ

表 3. 油症研究班の組織および構成

班 長		九州大学医学部附属病院長	勝 木 司 馬 之 助
副 班 長		九州大学医学部(皮膚科)教授	樋 口 謙 太 郎
副 班 長		福岡県衛生部長	下 野 修
1. 組 織			
油 症 研 究 班	臨 床 部 会	(部会長 九大医 樋口教授)	臨 床 小 委 員 会 (委員長 九大医 樋口教授)
	疫 学 部 会	(部会長 九大医 倉恒教授)	臨 床 検 査 小 委 員 会 (委員長 九大医 橋本教授)
	分 析 専 門 部 会	(部会長 九大薬 塚元教授)	検 診 小 委 員 会 (委員長 福岡県下野衛生部長)
2. 専 門 部 会 の 構 成			
(1) 臨 床 部 会			
		部 会 長	九州大学医学部教授 樋 口 謙 太 郎
区 分	役 職 等	氏 名	現 職
臨 床 小 委 員 会	委 員 長	樋 口 謙 太 郎	九大医 皮 膚 科 教 授
	委 員	柳 瀬 敏 幸	" 第 一 内 科 教 授
	"	梶 屋 富 一	" 第 三 内 科 教 授
	"	黒 岩 義 五 郎	" 神 經 内 科 教 授
	"	滝 井 一 郎	" 産 婦 人 科 教 授
	"	生 井 浩 一	" 眼 科 教 授
	"	河 田 政 一	" 耳 鼻 咽 喉 科 教 授
臨 床 検 査 小 委 員 会	委 員 長	青 野 正 男	九大歯 歯 科 保 存 学 教 授
	委 員	橋 本 美 智 雄	九大医 病 理 学 教 授
	委 員	田 中 潔	" 薬 理 学 教 授
	"	永 井 諄 爾	" 中 央 検 査 部 長
検 診 小 委 員 会	委 員 長	鵜 沢 春 生	" 第 二 内 科 講 師
	委 員	下 野 修	福 岡 県 衛 生 部 長
臨 床 部 会 幹 事	幹 事	九大ならびに衛生行政関係者	
	"	平 山 千 里	九大医 第 三 内 科 助 教 授
	"	奥 村 恂 生	" 第 二 内 科 講 師
	"	久 永 幸 生	" 産 科 婦 人 科 講 師
	"	五 島 安 児	" 皮 膚 科 講 師
	"	杉 森 健 児	" 眼 科 講 師
	"	森 満 田 保 司	" 耳 鼻 咽 喉 科 講 師
	"	三 田 哲 司	" 神 經 内 科 助 手
	"	岡 田 宏	九大歯 歯 科 保 存 学 講 師

(2) 疫 学 部 会

部会長 九州大学医学部教授 倉 恒 匡 徳

氏 名	現 職
猿 田 南海雄	九 大 医 衛 生 学 教 授
山 口 誠 哉	久留米大学公衆衛生学教授
下 野 修	福 岡 県 衛 生 部 長
植 田 貞 三	福 岡 市 衛 生 部 長
沖 一 貫	北 九 州 市 衛 生 局 長
緒 方 盛 雄	大 牟 田 市 衛 生 部 長

ールと同様のパターンが見られた。かくて、ライソオイルを汚染している物質と、中毒患者の生体内に存在する物質とが全く同じであることが証明され、本症がカネクロールの中毒によって起つたことが確認されたのである。このことは11月9日分析専門部会長から発表した。

この間 10 月 19 日に研究班が拡大再構成されて本症の原因究明に至るまで、約 3 週間であつた。臨床部会では本症患者で、妊娠者に皮膚着色を示す早死産児があり、本症との関係を重視し調査をすすめている。また胎児の皮膚からカネクロール様成分を証明した。

なお油症班とは別に、ライソオイルの脱臭工程における加熱媒体としてカネクロールが使用されている事実から、九大工学部機械工学の篠原教授の調査班一行によつて、カネミ倉庫の機械の点検が行なわれ、脱臭工程におけるパイプからのカネクロール洩れの事実が見出され、油へのカネクロール汚染がこの脱臭過程にあるのではないかと考えられるに至つた。

以上油症研究班のデーターは昭和43年11月20日現在で一応とりまとめ、中間報告として当局並びに一般に公表した。しかしその後の観察、実験なども進展して来たので昭和44年2月末日現在の成績をここに報告するものである。

なお本研究班においては本症を「いわゆる油症」「Yusho」と呼び、カネクロールの成分が塩化ジフェニール（塩化ジフェニールともいう）であるから、英文では Chlorobiphenyls Poisoning と呼称することを決めた。

以上、今日まで得られた成績の要点は次のごとくである。

- 1) 原因不明の塩素瘡瘡様発疹を主徴とする患者が昭和 43 年 6 月頃から福岡県を中心に発症したので、その原因究明のため九大医学部を中心に油症研究班が組織された。
- 2) 油症班疫学部会の研究により、本症はカネミ製のライソオイルを食用として摂取している者に発症し、しからざるものからの発症は見られないことがわかつた。また発症者は昭和 43 年 2 月上旬出荷のものを摂取した者に集中していたことが明らかにされた。
- 3) 本症患者が使用していたカネミ製ライソオイルから多量の有機塩素混合剤であるカネクロールが証明され、対照の油からは証明されなかつた。農薬、重金属類は見出されなかつた。
- 4) 本症患者の分泌物、皮下脂肪等からカネクロールが証明された。対照例では陰性であつた。
- 5) 以上の事実から本症はカネミ製のライソオイルがカネクロールによつて汚染されたためにおこつた有機塩素中毒症と考えられた。
- 6) 本症の臨床症状、その診断、病態生理、病理、治療法ならびに動物実験などについて、今日まで得られた成績をここに集めた。

本研究に当つては、厚生省の援助により科学技術庁の調整研究費が与えられたことを附記して謝意を表する。また本報告書作成については福岡県知事より援助を受けた。

(3) 分 析 専 門 部 会

部会長 九州大学薬学部長 塚 元 久 雄

氏 名	現 職
吉 村 英 敏	九 大 薬 生 理 化 学 教 授
倉 恒 匡 徳	九 大 医 公 衆 衛 生 学 教 授
牧 角 三 郎	〃 法 医 学 教 授
稲 神 馨	九 大 農 食 品 製 造 工 学 教 授
山 田 芳 雄	〃 食 品 栄 養 肥 料 学 助 教 授
竹 下 健 次 郎	九 大 生 産 研 石 炭 構 造 化 学 教 授
上 野 景 平	九 大 工 合 成 化 学 教 授
山 口 誠 哉	久 留 米 大 学 公 衆 衛 生 学 教 授
真 子 憲 治	福 岡 県 衛 生 研 究 所 長
山 本 茂 徳	北 九 州 市 衛 生 研 究 所 長
永 井 諄 爾	九 大 医 中 央 検 査 部 長
菅 野 道 広	九 大 農 業 化 学 助 教 授
古 賀 修	九 大 農 畜 産 学 助 教 授

Foreword

Shibanosuke Katsuki, M. D.

Director, Study Group for Chlorobiphenyls Poisoning at Kyushu University.

*Professor of Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu
University, Fukuoka, Japan.*

This special issue of Fukuoka Acta Medica is devoted to the study on "chlorobiphenyls poisoning" occurred recently in Northern Kyushu and consisting of papers by the members of the Study Group observed from October of 1968 to February of 1969.

This disease is proved to be the first outbreak of chlorobiphenyls poisoning in general population.

One day in early June of 1968, 3 year-old girl suffered from acne-like skin eruption visited our hospital. Meanwhile, her parents and elder sister developed the same type of skin eruptions. The number of the same disease increased steadily and were found to be widely distributed through Northern Kyushu particularly in Fukuoka prefecture. The staffs of Dermatology in our hospital noticed chloracne-like eruption and suspected some poisoning of rice oil, since the occurrence was found to be clearly limited to the family unit in which the same brand of rice oil was used. However, close examination failed to discover the cause of intoxication at that time.

On October 19, 1968, the Study Group for YUSHO (Rice Oil Disease) was organized, consisting of clinical, survey and chemical analysis members from Faculty of Medicine, Pharmaceutical Science and Technology in Kyushu University. Suspected oil samples were collected, registered and kept under supervision of the Department of Legal Medicine and served for chemical analysis and animal experiment. Diagnosis criteria and treatment guide for so-called YUSHO were published and distributed. Medical examination and field survey were performed by the staffs of the Group in close cooperation with the personnel of the public health centers.

The findings obtained by the end of February of 1969 can be summarized as follows :

1. Occurrence of this disease was restricted to the family unit in which the rice oil of KANEMI brand produced early February of 1968 was used.
2. KANECHLOR, chlorinated diphenyls or chlorobiphenyls, used in manufacturing process was detected in the KANEMI rice oil used by these patients.
3. Components of KANECHLOR were also detected in secretions and subcutaneous fat tissues biopsied from the patients.
4. Thus, it was found that the disease was due to chlorobiphenyls poisoning induced by digestion of the rice oil which was contaminated by KANECHLOR during the manufacturing process.

Reports concerning with clinical pictures, diagnosis, pathophysiology, pathology, treatments for this poisoning and studies on animal experiments are also included in this issue.

油症（塩化ビフェニール中毒症）の皮膚科学的症候論

九州大学医学部皮膚科学教室（主任 樋口謙太郎教授）

五 島 應 安・樋 口 謙太郎

The Symptomatology of Yusho (Chlorobiphenyls Poisoning) in Dermatology

Masayasu GOTO and Kentaro HIGUCHI

*Department of Dermatology (Director : Prof. Kentaro Higuchi),
Faculty of Medicine, Kyushu University*

Thirteen patients of four families have visited as outpatients the Department of Dermatology of Kyushu University Hospital from June to October in 1968, mainly complaining of acneform eruption. This created a suspicion of Chloracne through clinical findings, yet there remained problems from the standpoint of familial outbreaks and different life-environment.

Therefore, we thought its cause might be rice oil extracted from of rice-bran, considering common foodstuffs. As an analytical result, Kanechlor 400 of which main content was tetra-chlorobiphenyl was pointed out, and the case has been called Yusho (Chlorobiphenyls poisoning).

The purpose of this report is to elucidate the symptomatology of this disease through clinical and laboratory examination of 138 patients who have visited Kyushu University Hospital as outpatients. About 200 ppm of Kanechlor 400 was contained in oil taken by the patients. The amount taken by patient's family (4 persons on average) was 1.8/ within a month. In Jod-tit method, Peroxide value of this oil was from 27.2 meq/kg, in contrast with 3.1 to 5.7 meq/kg of general foodstuffs. And this oil contained 37% of C-18: 2.

1) The state of outbreaks of patients

The number of patients: 138 (male 72, female 66)

Age: under ten—34 cases, in thirties—29 cases, in twenties—27 cases,
in teens—20 cases, over 40 years of age—rare.

The relation between age and sex: under ten—boy 22 cases, girl 12 cases,
adults—no difference between man and woman.

2) The time of outbreaks

The time of taking oil was estimated to be from the end of February to the beginning of March 1968. The time of outbreaks was March in 8 cases, April in 13 cases, May in 20 cases, June in 32 cases, July in 18 cases, August in 28 cases, September in 10 cases, October in 2 cases and December in 5 cases. The greater part of 28 cases in August were children under ten, which made us think that the outbreak was between May and August centering in June.

3) The state of incipient stage

There were 52 cases of the increased discharge from eye, the swelling of eyelids, and the weakness of eyesight, 45 cases of acneform eruption and the enlargement of follicular opening, 13 cases of pigmentary deposit of nails, gingiva and lips, 9 cases of the swelling of the limbs and 4 cases of nausea and vomiting.

The symptoms appeared earliest in eyes, later after 2 or 3 months in skin. The general poisonings such as fatigue, nausea and vomiting could be seen early.

4) Clinical signs

There were many patients who complained of the swelling of upper eyelids, anorexia, languishment, the feeling of numbness, the edematous swelling of limbs, nausea, vomiting, lumbago, the pain of joint, heel pains, the pigmentation of lips, abnormal menstruation, and impotence. There could be seen various kinds of skin disease, which was represented by Chloracne, associated with follicular keratosis.

a) Ophthalmic findings: Unevenness in the line of eyelids, swell of Meibom gland, pigmentation of cornea-ring and conjunctiva, hyper-secretion of cheese-like discharge from the eye.

b) Dermatological findings: Acneform eruption, marked enlargement and elevation of follicular opening, pigmentation and flattening of nails, pigmentation of skin, lips, gingiva and mucous membrane of oral cavity, formation of hyperkeratotic plaque in sole and palm, hyperhidrosis, hypertrichosis, swell of Montgomery gland in the breast, cyst formation of sebaceous gland in the genital region; in the case of children, dry skin, milia in the site of joint.

The change of the skin seemed to be based on the hyperkeratinization associated with abnormal lipid metabolism. Individual lesions of acne-form eruption were from the size of pin head to that of pea. They were pale, straw-colored cysts and showed the formation of huge cyst filled with keratinous material and very small sebaceous material. The evidence of hair follicle was owing to an enlargement of follicular opening and a filling of keratinous material. There was seen a considerable secondary infection of staphylococcus epidermidis. These formed large abscesses and the lesion such as infectious atheroma. There were some cases which had hemispheric tumor in joints.

5) Grading according to severity

Grade I: increased cheese-like discharge from Meibom gland, pigmentation of nails. Grade II: grade I plus comedon. Grade III: grade II plus acneform eruption, cyst formation of sebaceous gland in genital and evidence of follicular opening in the site of neck and upper chest. Grade IV: enlarged and elevated follicular opening on all over the body and extending distribution of acneform eruption.

The grade of children was usually slight; that of grown-ups between adolescence and 40 was serious.

6) Laboratory examination showed the increased serum alkaline phosphatase, the rise of SGOT and SGPT value in severe cases. The increase of serum triglyceride was observed in general. Serum cholesterol was low in the case of serious illness. According to an analysis of serum protein, there were the rise of albumin and α_2 -globulin and the fall of γ -globulin. These findings seem to be characteristic in Yusho, comparing with those of occupational acne which show normal alkaline phosphatase, GOT and GPT value in serum and increased serum cholesterol, total lipid and normal analytical percentage of serum protein.

7) In chemical analysis of the material from the patients, Kanechlor 400 was detected in sebum and subcutaneous fat in level of 13.1 to 75.5 ppm.

I 緒 言

1968年6月以降、10月10日までに九州大学医学部皮膚科外来を痤瘡様皮疹を主訴とする4家族の患者13名が訪れた。これらは臨床所見から塩素痤瘡を疑わせたが、家族発生であること、生活環境がことなることなどに問題があつた。共通の食品から、カネミライ

スオイルが原因とみなされ、分析の結果、油の脱臭工程で使用されるカネクロール（塩化ビフェニール）の混入が指摘されて、ここに臨床症状とあわせて油症（塩化ビフェニール中毒症）の命名がなされた。

患者の発生は福岡県を中心に、西日本一帯にひろがり、相当数に達している。患者発生数は福岡県内において325名（1968年1月20日）、九州大学附属病院外

来を訪れたもの 138 名である。

有機塩素中毒症については古くより報告がなされている。すなわち 1899 年 Herxheimer が炭素電極を用いて電気分解的に塩素ガスの製造を行なう過程の従業員にみられた面皰および脂腺膿疱を塩素痤瘡の名のもとに報告したのをはじめとする。しかし、彼は当初その原因を塩素に求めた。原因物質を有機塩素として示したのは 1918 年の Wauer の報告であろう。彼は第一次大戦中、ガスマスクなどの製造工場で発生した塩化ナフタリンによる痤瘡様皮疹を、原因物質にちなんでペルナ病 (Pernakrankheit) として記載した。その後 chlorodiphenyl, chlorodiphenyl oxide などによる類似の症状が述べられて来ている。

これらは主としてコンデンサー、電線、トランスなどの絶縁体として使用され、あるいは塗料、ニス、ラッカーなどにも含まれ、これらとの接触による偶発的な事故発生もみられたが、その製造工程に従事する従業員に多発したことから産業医学の面で論ぜられて来た。

さらに今日では、有機塩素系農薬の製造工程においても時に類似疾患の発生が報告されている。しかし、

これらは毒物の侵入経路として、経皮、経気道が想定され、塩素痤瘡の名が示すごとく、全身性疾患としてのあつかいをなされたものはきわめて少ない。

今回経験した各症例は、食用油に混入した塩化ビフェニールのかかなり長期におよぶ経口摂取に起因するもので、その点若干趣きをことにする。ここに 138 名の患者における臨床所見ならびに若干の検査成績について、検討を加えて本症病像の解明をなさんとするものである。

Ⅱ 患者の使用した油について

カネミライスオイルは、カネミ倉庫製油工場で、米糠よりヘキサンで抽出、除蛋白、脱酸、脱蠟、脱色、脱臭、冷却、濾過の工程を経て精製される。

患者の使用したものの多くは、2月5、6、7日製造のもので(倉恒)、1900~2000 ppm のカネクロール 400 (tetra-chlorobiphenyl を主とする) が検出された。本物質は無色~微黄色の透明粘性の液状を呈する物質である。

油の使用量はおおよそ患者家族(平均4名)で1カ月、1,8ℓという。

表 1. 患者の摂取したライスオイルの過酸化物質

* は油の着色を示す

			POV		TBA	
			(I ₂ tit 法) meq/kg	(Fe ⁺ -SCN 法) OD500/10mg(5ml)	(as malonic aldehyde ×10 ⁷ mol/g)	OD 530/g (4ml)
患者 使用 油	国	○	27.2	0.649	60	0.164
	宇	○	33.6	0.703	80	0.241
	水	○ (B)	29.1	0.730	64	0.177
	川	○	39.4	0.741	107	0.299
一使 般用 庭油	1		15.1	0.431	47	0.131
	2		13.4	0.465	47	0.129
	3		5.8	0.137	29	0.081
市 販 の 新 し い 食 用 油	豊	年	3.1	0.044	5	0.014
	味	の	3.8	0.129	7	0.018
	"	"	3.0	0.092	11	0.030
	"	"	3.2	0.081	35*	0.096*
	"	"	2.1	0.070	32	0.087
	"	"	1.5	0.048	9	0.025
	"	"	12.1	0.458	44	0.121
	日	清	3.2	0.137	51*	0.142*
	"	"	5.9	0.218	65	0.175
	"	"	2.2	0.073	19	0.053
	カネミ瓶入 (新)		3.9	0.134	13	0.053
	カネミ缶入 (新)		3.2	0.110	27	0.074

患者の4家族が使用した油の過酸化価値 (POV, peroxide value でしめす) を, ヨウ素法およびロダン鉄法により検討した.

もちろん油は貯蔵期間により過酸化価値を異にするが, 各家庭において著しく貯蔵状況を異にするとは考えにくいので, 対照として一般家庭で使用中のライスオイルを選び, また市販の新しい食用油の若干についても比較検討した. 成績は表1に示されるが, ヨウ素法では患者の使用した油の POV はそれぞれ 27.2; 29.0; 33.6; 39.4 meq/kg であった. 一般家庭で使用中のものは, 5.8; 15.1; 13.4 meq/kg である. 一方市販の新しいものでは味の素製のサラダ油のみが 12.1 meq/kg と高い値を示したが, 他はすべて 3.1~5.9 meq/kg の値であった.

すなわち, 患者使用油は市販の新しい食用油にたいしては10倍以上の過酸化価値を含有しているわけで, また一般家庭の使用中的油に比しても著しく過酸化価値が多いといえよう.

ロダン鉄法の値は, 患者使用油は 0.649~0.741, 一般家庭よりの油では 0.107~0.465, 新しい市販の油では 0.044~0.456 であった.

同時に測定した TBA 値も表1に示すが, POV と同様, 患者使用油で高い値を示した. なお, 患者使用油の各脂酸百分比は表2のとおりで脂酸構成上リノール酸の含量は市販のテンブラ油などよりは明らかに高い.

Ⅲ 患者発生状況

1. 患者数

油症患者で九州大学附属病院外来を訪れた数は 138 名である. 年齢, 性別の詳細は図1に示す. すなわち男 72 例, 女 66 例で男女間に差異は認めない.

年齢別にみると, 0~10 才では 34 例と最も多く,

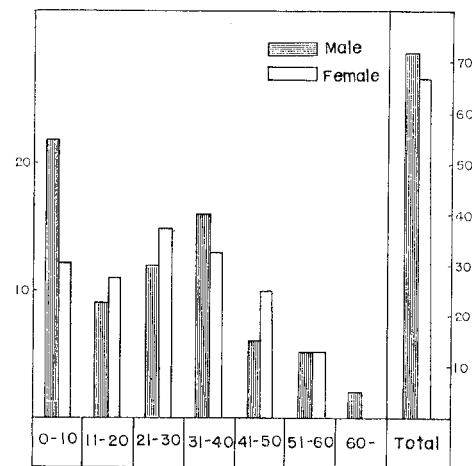


Fig. 1. Distribution of the outpatients in age and sex

abscissa : age, ordinate : number of cases

ついで 30 才代の 29 例, 20 才代の 27 例, 10 才代 20 例の順になる. 40 才以上では発症は著しく減ずる.

年齢と性別との関係についてみると, 0~10 才で男 22, 女 12 と男子の発症が女子に比して著しく多い. 一方成人では男 50, 女 54 とやや女性に多いが, 21~40 才では男 28, 女 28 と差異は認められない.

2. 初発時期

患者の摂取した油の多くは 2 月 5, 6, 7 日製造のものであった. 油の使用開始時期は 2 月末~3 月初旬以降とみなされる. 問診により, 初発時期ならびに初発症状について, 初発の比較的明らかな 136 例について検討した.

成績は表3に示される. すなわち初発時期は 3 月 8 例, 4 月 13 例, 5 月 20 例, 6 月 32 例, 7 月 18 例, 8 月 28 例, 9 月 10 例, 10 月 2 例, および 12 月 5 例である. ただし 8 月における 28 例中 10 例は 10 才未

表 2. 患者使用油の脂肪酸分析

	患 者 使 用 油		対 照	
	M.	K.	コーンサラダ油	天 プ ラ 油 (味の素)
低 沸 点 物				
ミ リ ス チ ン 酸 C ₁₄	0.3%	0.4%	3.5%	1.6%
パ ル ミ チ ン 酸 C ₁₆	17.2	17.2	13.8	4.8
パ ル ミ ト オ レ イ ン 酸 C _{16:1}	0.5	0.8		0.2
ス テ ア リ ン 酸 C ₁₈	1.5	1.6	2.3	1.6
オ レ イ ン 酸 C _{18:1}	42.0	38.0	37.7	18.9
リ ノ ー ル 酸 C _{18:2}	37.0	35.0	42.7	21.4
リ ノ レ ン 酸 C _{18:3}	1.5	1.4		7.6

表 3. 初 発 時 期 (年齢, 性)

年 令 性 別	3 月	4 月	5 月	6 月	7 月	8 月	9 月	10 月	11 月	12 月	小 計	計
1 才 未 満	♂ ♀						1			4	4 1	5
1 ~ 10	♂ ♀	2	2 2	1 1	3 4	1 2	9 1	3 2	2		22 12	34
11 ~ 20	♂ ♀			1 2	3 1	2 5	2 1	1			8 10	18
21 ~ 30	♂ ♀	1	2	2	1 2	3 1	4 4			1	10 12	22
31 ~ 40	♂ ♀	1	1 1	4 5	5 4	2	3 1	1			14 14	28
41 ~ 50	♂ ♀	1 1	1 1	1	1 5	1 1	1 1	1			5 10	15
51 ~ 60	♂ ♀	1	2 1	2	1 1	1	1	1			6 5	11
61 ~ 70	♂ ♀	1			1						1 1	2
計		8	13	20	32	18	28	10	2	0	5	135

満の小児であり、油摂取量の少ないことを考慮する必要がある。また 12 月発症の 5 例中 4 例および 9 月発症の 1 例は新生児であつて妊娠中の母体の油摂取に基づくものと考えられる。一般的な傾向として、6 月における 32 例を中心として 5 月より 8 月にわたつて多くのものが発病しているといえよう。

初発症状についてみると、眼脂の増加、上眼瞼の腫脹、視力の減弱、眼痛等の眼症状が最も多く 52 例にみられている。ついで瘰癧様皮疹、毛孔の著明化、外陰部脂線に一致した囊腫の形成等の皮疹症状を初発症状としたものが 45 例、爪、歯肉、口唇、顔面等の色

素沈着 13 例、四肢の浮腫 9 例、全身倦怠 4 例、吐気・嘔吐等の消化器症状 4 例となる。

またこれら症状は初発時期を若干異にする。眼症状はかなり早期、すなわちすでに 3 月より認められている。一方皮膚症状の発症はやや遅れて 5 月以降において認められる。

眼瞼の腫脹はかなり早期よりみられるが、四肢の浮腫傾向はほとんど皮膚症状と一致した時期に発現している。その他全身倦怠、食思不振、悪心、しびれ感等の全身症状は比較的早期から発現した。爪、歯肉、口唇、口腔粘膜等の色素沈着は時期的傾向は見い出せ

表 4. 初発症状およびその発症時期

症 状	3 月	4 月	5 月	6 月	7 月	8 月	9 月	10 月	11 月	12 月	計
眼症状(眼脂増加, 上眼瞼腫脹)	5	8	11	13	4	10		1			52
皮膚瘰癧様皮疹・毛孔の著明化			5	12	12	10	6				45
四肢の浮腫				3	1	4	1				9
全身倦怠		1	2	1							4
消化器症状	1		1			1	1				4
神経症状	2	2	1	1	1	1	1				9
色素沈着		2		2		2	1	1		5	13

められた。次に顔面とくに上眼瞼の浮腫性腫脹が 38 例 (27.4%) にみられ、全身倦怠感を訴えたもの 22 例 (15.8%)、手足のじんじんする感じ、あるいはしびれ感を訴えたものが 18 例 (13%)、食欲不振を訴えるもの 17 例 (12%) となる。ついで比較的頻度が少ないが性欲減退、月経異常がみられ、さらに下肢の浮腫、関節部の疼痛、足踵の疼痛、背部から肩にかけての放散痛、腰痛、難聴、悪心、嘔吐、下痢などの消化器症状がみられた。また癢痒感を訴えたものが 5 例ある。軽度の発熱はかなりの患者でみられたが、これを稔訴したものはない。

年令別、性別でこれらの訴えの頻度に有意の差はない。強いてあげれば、しびれ感、下肢の腫脹などは成年女子に多くみられるということである。

眼所見の詳細は眼科教室の報告にゆずるが、眼瞼縁の凹凸不平、Meibom 腺の腫大、眼瞼結膜の充血、

1. 皮膚所見以外の患者の訴え

138名の患者で皮膚症状以外の訴えについて集計した成績は表5に示される。

眼脂の増加が最も多く、84例(60.5%)において認

表 5. 皮膚症状以外の患者の訴え

年 令		0～10		11～20		21～30		31～40		41～50		51～60		61～70		計
性 別		♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	
患 者 数		22	12	9	11	12	15	16	13	6	10	5	5	2		
眼 脂 の 増	加 弱 腫 聴 痛 振 常 渴 心 吐 痛 痢 怠 少 痛 痛 痛 痛 脹 感 脹 害 熱 常 退	11	3	6	7	8	11	13	10	4	3	4	3	1		84
視 力 面 減 浮			2	1			2	1				1				7
顔 難 頭 食 味 口 惡 嘔 上 下 全 体 背 腰 足 関 関 し 下 步 発 月 性		5	1	5	3	2	3	3	6	1	2	3	4			38
難 頭 食 味 口 惡 嘔 上 下 全 体 背 腰 足 関 関 し 下 步 発 月 性			2			1		1	1							5
頭 食 味 口 惡 嘔 上 下 全 体 背 腰 足 関 関 し 下 步 発 月 性				1								1				2
食 味 口 惡 嘔 上 下 全 体 背 腰 足 関 関 し 下 步 発 月 性			3	2	1		1	5	3			1	1			17
味 口 惡 嘔 上 下 全 体 背 腰 足 関 関 し 下 步 発 月 性					1							1				2
口 惡 嘔 上 下 全 体 背 腰 足 関 関 し 下 步 発 月 性													1			1
惡 嘔 上 下 全 体 背 腰 足 関 関 し 下 步 発 月 性				1			1	1	1		1	1				5
上 下 全 体 背 腰 足 関 関 し 下 步 発 月 性					1		2		1							4
全 体 背 腰 足 関 関 し 下 步 発 月 性							1	1	2							3
背 腰 足 関 関 し 下 步 発 月 性		2	3	2	2	1	1	4	4	2	1					22
腰 足 関 関 し 下 步 発 月 性							1	2								3
足 関 関 し 下 步 発 月 性				2	1		1									5
関 関 し 下 步 発 月 性			2						1			1	2			2
関 し 下 步 発 月 性		1			2			3				1				4
し 下 步 発 月 性					1			2	4	6	2					4
下 步 発 月 性								2		1						4
步 発 月 性					1			2		2						18
発 月 性									2				2			6
月 性			1					1					1			1
性								2								2
								5		4						11
										3						10

表 6. マイボーム腺の腫大（年齢，性）

年 令	0 ～ 10		11 ～ 20		21 ～ 30		31 ～ 40		41 ～ 50		51 ～		計
性 別	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	
患 者 数	22	12	9	11	12	15	16	13	6	10	7	5	138
マイボーム腺の腫大	12	7	8	7	10	13	11	11	5	5	5	2	96
眼脂(チーズ様)	17	8	9	7	9	13	12	8	5	6	4	2	100
眼脂(バター様)	1			2			3		1		1		8

褐色色素沈着，角膜輪とくに下方に褐色色素沈着を認める．Meibom 腺よりはチーズ様の眼脂が圧出せられることが多い（表 6）．

2. 皮膚所見

痤瘡様皮疹，毛孔の著明化，皮膚の色素沈着，爪の色素沈着および扁平化を主とし，そのほか掌蹠の限局性角化増生，発汗過多，生毛の黒化などが認められる．また成人では外陰部および乳房の脂腺部に一致した囊腫の形成もみられた．

小児において皮膚は乾燥し，腋窩，肘窩，膝脛，鼠けい部などに限局性の毛孔性角化による小丘疹が存在し，時にこれらが局面を形成し，多少の瘙癢を訴えて，乾燥性小児湿疹に類似した病像を呈することがある．

1 症例についてかなり初期より長期間の観察が可能であった．皮膚所見の発生経過をみるうえで便利であるから，経過の概略をのべる．臨床検査成績，組織所見は他項にゆずる．

症例 33 才，女

既往歴：特記事項なし．

家族歴：家族全員（夫，子供 2 名）に同様症状をみる．

カネミライスオイル（缶入）を 2 月末，近所の数家族と共同で購入したが，それら家族のすべてにおいて患者の発生がみられた．

経過：3 月末，上眼瞼の浮腫，眼脂の増加を来し視力が減退したため，某眼科医を受診している．当時，擦過傷などで，傷が治りにくいように思つたという．4 月末より爪の色素沈着，5 月初旬より両腋窩および鼠けい部に褐色の色素沈着，毛孔の著明化に気づいている．6 月次女の皮膚所見が顕著なため当科を訪れた．

すでに軽度の上眼瞼の浮腫，頬骨部に少数の面皰および帽針頭大の蒼白色の囊腫を認めた（カラー写真，図 2—A）．爪には黒褐色色素沈着をみたが，以後 9 カ月間の経過を通して強調すべき変形はみられない．そのまま放置，正式に患者が受診したのは 8 月 9

日である．なお，患者は妊娠 8 カ月にて 7 月 7 日死産，死産児は皮膚が黒褐色を呈し，婦人科医は奇異の感を持つたという．顔面は全体的に浮腫性腫脹を示し，瞼，球結膜ともに混濁，マイボーム腺よりチーズ様眼脂が圧出された．また，頬，上口唇，頤部などにかかなり多数の痤瘡様皮疹をみとめ，頤部ではそれらは集合して炎症所見をともない紅色局面を形成，また，頸部から胸，背部の毛孔の著明化がみとめられた．なお，鼻尖は褐青色を呈し，皮脂腺の腫大および排泄が高度であつた（図 2—B）．

本時点で組織学的検索による毛孔開口部より脂腺部にかけての角性物質の充満した囊腫の所見と脂腺構造の欠如は塩素痤瘡を疑わせ，軀幹における変化から経口的な有機塩素物質の摂取が考慮され，ライスオイル中毒症の疑いが持たれた．以後，Vit. E, B₂ 酪酸エステル，Vit. A，リノール酸製剤，SH-基剤が投与されたが好転せず，10 月 10 日，本症は新聞により報道され，社会問題となつた．

その後，上記治療に加えて Estrogen, Xyritol 等の投与も行なつたが症状はさらに増悪，11 月 18 日の所見は図 2. C, D, E に示される．すなわち顔面は浮腫性，汚黄色を呈し，痤瘡様皮疹は著しく数を増して耳介，外耳道，とくに耳後部に顕著に認められるに至つた．頬部ではこれら皮疹の内容は圧出されたが，後に毛孔周囲性色素沈着とともに陥凹した瘢痕を残す．全体にわたつて毛孔の著明化が認められ，背部では，多数の囊腫と膿疱が混在する．また，乳房のモントゴメリー腺は囊腫様に腫大，外陰部にも同様脂腺部に一致して多数囊腫の出現を見るに至つた．

これら囊腫は二次感染を繰り返す，感染巣は感染性粉瘤に類似した所見を呈し，多く表皮ブ菌を分離したが，後には全身の化膿巣のすべてより変形菌を分離するに至つた．

経過中の肝，腎機能にはとくに異常は認めないが，血清は乳濁し，血清中トリグリセライドの増加（285 mg/dl, 11 月 18 日）が認められた．

以下皮膚所見の各項について若干の検討を加える。

1) 痤瘡様皮疹

138 例中 113 例 (81.7%) に本症状の認められた。本症における皮疹の特徴は帽針頭大から豌豆大の蒼白色ないし麦藁色の囊腫で通常二次感染がなければ炎症性反応を示さない。もちろん、二次感染がおこれば囊腫は炎症所見を伴い、部分的には尋常座瘡の種々の段階に類似した像が見られる。しかしこの場合も尋常座瘡の化膿像とは多少ことなつて感染性粉瘤に類似または膿瘍の形成に傾く場合が少なくない。

皮疹は長期にわたつて一定の大きさにとどまり、消退の傾向は認められない。皮疹の発生部位は尋常座瘡と同様に頬部、頬骨部を主とするが、その他耳介、耳後部、外耳道、肩甲部、腹部、鼠けい部、外陰部にも認められた。陰茎、陰囊における脂腺部に一致した囊腫形成の所見も本質的には差異はない (図 11)。

とくに耳介、耳後部、外耳道の皮疹は顔面につぐ好発部位で本症診断上の有力な所見の一つである。

また小児においては皮疹はきわめて特徴的で中央に黒点を有する均一な形態の面皰が頬部に局限して発生する傾向がみられた (表 7)。

病理組織学的所見

毛孔開口部より脂腺部にかけて層状に排列する角性物質が充満して大きな囊胞を形成し腺組織はほとんど消失している (図 3-A)。

また図 3-B に示すように一部に壁の破壊による異物性肉芽腫の形成があり、異物巨細胞、好中球、リンパ球の浸潤がみられることもある。毛孔開口部につづく表皮には基底層にメラニンの増加を見、また過角化も認められるが、表皮の肥厚はない (図 4)。

2) 毛孔の著明化

本症におけるきわめて特徴ある所見の一つといえる。134 名中 94 名 (70.1%) において認められた。部位的には腋窩部、鼠けい部、肘窩、膝臑などの関節窩部にもつとも多く、ついで軀幹、主として正中線部に、さらに大腿伸側、臀部、前頸部、前胸部、上腕伸側、肩甲部、頂部に認められた。

皮疹は毛包周囲に常色ないし黒味をおびた微細な点状小丘疹として存在する (図 2-D)。

年令的には思春期から 40 才迄は痤瘡様皮疹の発生より少ないが、他年令ではほとんど一致するか逆に毛孔の著明化が多く見られる。大腿伸側、上腕外側にある場合には毛孔性苔癬の像に類似する (表 8)。

表 7. 痤瘡様皮疹 (年令, 性, 部位)

年 令		0 ～ 10		11 ～ 20		21 ～ 30		31 ～ 40		41 ～ 50		51 ～		計
性 別		♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	
患 者 数		22	12	9	11	12	15	16	13	6	10	7	5	138
痤 瘡 様 皮 疹		18	7	9	10	12	15	12	10	6	6	5	3	113
顔 面	額 骨 部 頬 骨 部 頰 部 頤 部	1	2	6	5	7	7	3	3		1	1		36
		4	4	4	2	12	7	9	4	4	3	5	1	59
		12	4	5	7	11	10	5	5	2	3	1	2	67
		1	3	4	1	6	7	5	3					30
耳 介 周 辺 部 お よ び 外 耳 道	耳 後 部 外 耳 道		1	2	1	8	2	6	3	3	1	3		30
			1	2		4	1	5	3	1	1	4	1	23
			2			5	2	2	2	1	1			15
鼻 頸 項	尖 部 部		1			3	4	1	3		1			13
		1	1			2	3	5	3	1	1			17
		1		1		2	1	2				2		9
軀 幹	胸 背 部 腹 部				3	2	1	2	3	1				12
			2		1	2	3	1	2		1			12
					1		2	1	2		3			9
外 陰 部 モ ン ト ゴ メ リ 腺 の 腫 大				1	2	6	3	5	4		1	2		24
							1		1		1			3

表 8. 毛孔の著明化（年齢，性，部位）

年 令	0 ～ 10		11 ～ 20		21 ～ 30		31 ～ 40		41 ～ 50		51 ～ 60		61 ～ 70		計
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	
患 者 数	22	12	9	11	12	15	16	13	6	10	5	5	2		138
毛 孔 の 著 明 化	11	10	8	10	7	12	7	8	6	6	3	4	2		94
部 位	関 節 窩	2	3	5	3	3	5	6	2	1	3	2	4	1	37
	項 部			1		1									2
	前 頸 部				2		3	2		1	2	2		1	13
	肩 部			1				1					1		3
	前 胸 部	1	1		2		2	1	1	1	1			1	12
	軀 幹	1	2	2	1	4	3	2	5	1	5	2	1	1	30
位	上 腕 伸 側	4	2						1		1				8
	大 腿 臀 部	2	2	1	2		2	2	1	1	2				15
乾 燥	9	4	1	3							2		1		20

組織学的所見

毛孔の上部および中部の角層が肥厚し，毛孔の閉塞が認められる．毛包濾斗壁はチューリップの花型を呈し，その内部に稀疏に重畳した角板と螺旋状の生毛を有する．周辺表皮では表皮突起は扁平化し，真皮には軽度の炎症性細胞浸潤がみられる．毛包の下部および皮脂腺の萎縮が認められる（図5）．

3）皮膚の乾燥

小児期において顕著である．皮膚は乾燥し，時に毛孔一致性の小丘疹（毛孔の著明化）や落屑をみとめて，乾燥性小児湿疹の形態に類似する（図6）．病理組織学上，表皮の過角化が認められ，時には毛孔開口部の角性物質による閉塞の傾向がみられる．これは新産児においても存在する．また50才以上の高齢者にもこの傾向が若干ある．それは貨幣状湿疹患者にみられる皮膚の乾燥傾向に類似する．

毛孔の著明化ないし皮膚の乾燥は症状の程度をあらわすもので，同一機序を想定することが妥当と考えられる．従つてそのいずれかを有する患者の発生頻度を見れば114例となり，痤瘡様皮疹の発生率にはば一致する．

小児期の痤瘡様皮疹として面皰形成をあげたが，これは本来の意味では成人型のそれとは異なるもので，むしろ毛孔の著明化と痤瘡様皮疹の中間型として扱われるべきものであろう．

かくみるとき毛孔性角化が第一次的な現象で，脂腺の發育した状態においてのみ，前者の影響によつて痤瘡様皮疹を発現するものと考ええる．すなわち皮膚の主な所見は角化異常に基づく一連の変化として解釈され

うる．

4）色素沈着

爪において顕著であるが，角膜輪部，歯肉，顔面（鼻背を含む），結膜，口唇，四肢，軀幹において認められる．爪の色素沈着はきわめて高率で，138例中，趾爪99例（71.7%），指爪90例（65.3%）においてみられた．

爪は全体に黒褐色を呈し，重症型では爪半月は多くの例で認められない．症状の改善に伴つて出現して来る．また色素は褐色の縦に走る線条としてみられる．色素沈着とともに爪の変形，とくに拇指爪の扁平化が認められる場合がある（図7）．

角膜輪部の色素沈着は下方に認められるものが多い．また歯肉では歯肉縁にそつて帯状をなして褐色色素沈着がみられるし，また乳頭部に一致した長円形の色素沈着が点在する場合もある（図7）．

皮膚における色素沈着は多く毛孔周囲性にみられるが，瀰漫性に汚黄褐色を呈する場合もある（表9，図4）．

3．その他の皮膚科学的所見

例数は一括して表10に示す．

1）発汗異常

本症の重要な所見の一つといえよう．一般には発汗過多として掌蹠および関節窩部で著明にみられる．腋窩部では汗滴をみとめるが，掌蹠の発汗過多は多く湿潤として感ぜられる程度で，汗滴としては認められない．

また足蹠ではとくに重症例で発汗過多とともに過角化が著明となり，褐青色の色素沈着をみるものがある．

表 9. 色 素 沈 着 (年令, 性, 部位)

年 令	0 ~ 10		11 ~ 20		21 ~ 30		31 ~ 40		41 ~ 50		51 ~		計
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	
患 者 数	22	12	9	11	12	15	16	13	6	10	7	5	138
顔 面	2	2	1	1	1	4	7	6	1	2	4		31
鼻 尖 の	1	1		1				2		1			6
結 膜	3	1	1	1	3	4	5	4	1	3	2		28
角 膜 輪	6	3	3	4	8	7	5	4	1	3	2	2	48
口 唇		1		1	4	2	4	2		1	1	1	17
歯 肉	4	4	5	5	7	5	7	5		1	1	1	45
軀 幹	1	1				3		3					8
関 節 窩							1			1			2
四 肢		1			1	1		2					5
指 爪	17	7	6	9	10	11	7	9	2	3	5	3	89
趾 爪	18	8	6	10	9	11	8	11	4	4	5	3	97

表 10. その他の皮膚科学的所見 (年令, 性, 部位)

年 令	0 ~ 10		11 ~ 20		21 ~ 30		31 ~ 40		41 ~ 50		51 ~		計
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	
患 者 数	22	12	9	11	12	15	16	13	6	10	7	5	138
外陰部の脂腺囊腫			1		5	3	6	1			1	1	18
乳房の脂腺囊腫						1		1		1			3
爪 の 変 形	5	3	1	2	3	4	6	4		2	1	1	32
発 汗 (掌 蹠)	1	2	5	4	7	8	5	4	2	3	2	3	46
関 節 部 の 腫 大					1		1	2		2	3	3	12
眼 瞼 浮 腫	3	2	3	2	4		4	4		2			24
掌蹠の角化局面	1	2				1							4
生 毛 の 黒 化	1	3											4
化 膿		3	3	1	3	3	3	2		2			20

る。この変化は足蹠の前部および踵にみられて、土ふまずには認められない(図8)。関節窩部には汗疹として汗孔に一致した丘疹がみられ、一部では集簇して痒を訴える。

発汗の高度な2, 3の症例で、使用するヘアピンや鉄が1週間前後でさびたり、また顔全体に白い粉をふりまいたような状態がみられた。

2) 爪の変化

色素沈着の項にて記述。

3) 掌蹠の過角化

発汗過多の項にて記述。

4) 毛髪の変化

10才未満の女子に3例、男子1例において、下腿伸

側における生毛の黒化を認めた。また被髪頭部で乾性脂漏の増加を来すもの、また毛髪が光沢を失い、脱毛の増加を訴えるものもあつた。

5) 関節部の腫瘍

肘、膝、足関節で認められる。鳩卵大から鷲卵大にもおよぶ半球状の腫瘤で、波動を認め、黄色透明な液を貯留する。粘液囊との関係が疑われる(図10)。これは12例において認められた。年齢的には、20才代男の1例があるが、その他はすべて30才以上、とくに中年以上にやや多い傾向がみられる。

6) 二次感染

患者総数138例についての検討は行なっていないが、1969年2月現在、通院加療中の61名についての

調査では、20名(32%)に痤瘡様皮疹の二次感染が認められた。これらは感染性粉瘤、あるいは拇指頭大の膿瘍の形成を主とし、疼痛を訴えるものが多い。

分離菌は皮膚の常在菌叢を形成する表皮菌を主とするが、変形菌が分離されたものもある。これら通常では非病原性の細菌による化膿巣の成立から考えて、感染防禦機構の欠損が推量される。また生検材料を提供した患者の多くが創傷治癒の遅延を示した。

34才女子でミノサイクリンの長期におよぶ投与中、新しい化膿巣の形成が持続し、1カ月後背部、腹部、腋窩の膿瘍のすべてより変形菌を分離し、その長女においても同様臀部より2度にわたり変形菌を分離した例を経験した。このことは常在菌叢の変化を意味すると考えられ、これら感染防禦機構の欠陥が推定される患者での抗生物質治療への問題点を示すものといえる。

V 患者の重症度について

本症を重症度によつて段階的に分類することは、記載ならびに治療の選択、効果判定上好都合と思われる。

もちろん本症が全身疾患として取り扱われる以上、種々の検査成績をも考慮しなければなるまい。しかし現状では明らかに評価に値する検査所見が見出されていない。したがつて、皮膚症状から重症度を、ごく軽症(第1度)、軽症(第2度)、中等症(第3度)、重症(第4度)と4段階に分類した(表11)。

第1度:マイボーム腺は腫大し、チーズ様眼脂の圧出をみるが、面皰の形成、痤瘡様皮疹は認められない。爪の色素沈着は認める場合が多い。この2症状が決定的所見である。他に発汗過多、口腔粘膜、歯肉の色素沈着、皮膚の乾燥等もみられるが、これらのみに

ては診断は確定しえない。参考的所見として取りあげた。ごく軽症といえる。

第2度:第1度の決定的所見の他に面皰の形成がみられる。関節部、四肢伸側の毛孔性角化もみられるが、後者は参考的所見にとどまる。軽症型といえる。

第3度:第1、2度の決定的所見の他に痤瘡様皮疹(脂腺部の角性嚢腫ことに外陰部脂腺に一致した嚢腫形成)を認めるものをいう。また頸部、項部、前胸部の毛孔の著明化も本症に特質的なものといえよう。眼瞼の腫脹、関節部の腫瘍形成を認められるが、これらは未だ塩化ビフェニールとの因果関係が決定的でないため、参考的所見とした。中等症である。

第4度:第1、2、3度の決定的所見の他に加えて全身の毛孔の著明化の認められるものである。痤瘡様皮疹も顔面毛体から軀幹にかけて広汎に分布する傾向がある。これを決定的所見とする。その他顔面、下腿の腫脹、高度の二次感染等も参考になりうる所見であろう。

発汗異常は本症診断の参考にはなりうるが重症度の評価からは除外した。重症度によつて138例を分類した成績は表12に示す。

10才未満についてみると、第2度20例(59%)、第1度10例(29.5%)と軽症、極く軽症が88%を占める。第3、4度の4例には新産児の2例が含まれるため、これを考慮すれば小児の大多数は頬、頬骨部の均一な型の面皰形成を主とするといえよう。

10才代では、極く軽症は全く認められない。第2度11例(55%)で、第3度5例(25%)、第4度4例(20%)である。

20才代について見ると、第1度5例(18.5%)、第2度4例(14.8%)、第3度11例(40.7%)、第4度7例(25.9%)である。これを性別に見ると若干興味が

表 11. 油症の重症度分類基準

重 症 度	決 定 的 所 見	参 考 的 所 見
第 1 度 (極 軽 症)	マイボーム腺よりのチーズ様眼脂の排泄 色素沈着(爪)	発汗過多 口腔粘膜、歯肉の色素沈着、皮膚の乾燥
第 2 度 (軽 症)	面 皰	関節部、四肢伸側の毛孔性角化
第 3 度 (中 等 症)	痤 瘡 様 皮 疹 外陰部脂腺に一致した嚢腫 頸部、項部、前胸部の毛孔の著明化	眼 瞼 の 腫 脹 関 節 部 の 腫 脹
第 4 度 (重 症)	全身の毛孔の著明化 広汎に分布する痤瘡様皮疹	顔面、下腿の腫脹 高度の二次感染

表 12. 重症度と年齢, 性別の関係

年 令	第 1 度		第 2 度		第 3 度		第 4 度		計		總 計
	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	
0 ~ 10才	8	2	13	7	1	0	0	3	22	12	34
11 ~ 20	0	0	5	6	2	3	2	2	9	11	20
21 ~ 30	3	2	0	4	5	6	4	3	12	15	27
31 ~ 40	1	3	9	3	1	3	5	4	16	13	29
41 ~ 50	0	5	5	3	1	1	0	1	6	10	16
51 才 以 上	1	0	2	3	3	2	1	0	7	5	12
合 計	13	12	34	26	13	15	12	13	72	66	
	25		60		28		25		138		

ある。すなわち男では第2度が全く見られず、第3度以上が9例(75%)である。女では第3度以上は9例(60%)である。本年令層に男女ともに重症型の比率が高い。とくに男において第1度における摂取量との関連を考慮すれば、より症状が重症に傾く傾向があるように思われる。

30才代では第2度12例(41%), 第4度9例(31%), 第1度, 第3度が各4例(14%)である。

40才代では第2度8例(50%), 第1度5例(31.2%), 第3度2例(12.5%), 第4度1例である。

50才以上では12例中第2度5例(41.7%), 第3度5例(41.9%), 第1度, 第4度各1例であつた。

以上から症状は小児期には比較的軽症で、思春期から30才代までのものに症状高度のものが多く、40才以上では再び軽度となる傾向がうかがわれる。とくに20才代の男性で最も高度な印象を受ける。

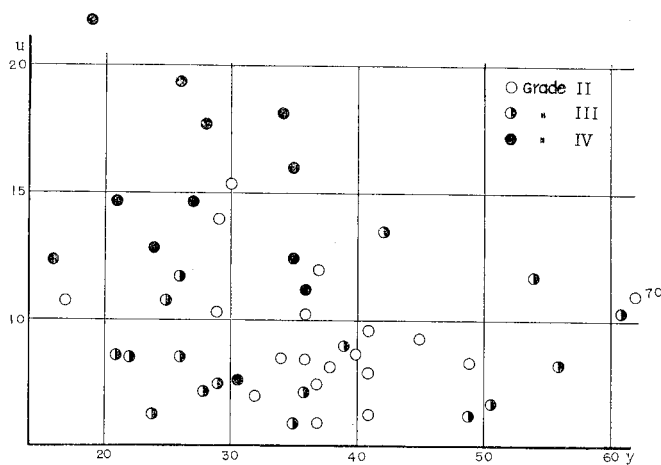


Fig. 12. Serum alkaline phosphatase
abscissa : age, ordinate : unit

Ⅵ 臨床検査成績

第3度以上の症例では大多数に軽度の貧血と、白血球増多がみられる。また血清の乳濁が多く、多くの患者で認められた。生化学的検査では血清 triglyceride の上昇が著明であり、脂質代謝障害などを考えさせる。

重症度ごとに検査成績を検討したが、アルカリフォスファターゼ値において多少の差異も見られた。図12は成人における各程度ごとのアルカリフォスファターゼ値の分布を示す。第4度では平均($\bar{x}$)13.9, 標準偏差(δ)4.12, 第3度では $\bar{x}=9.5$, $\delta=2.3$, 第2度では $\bar{x}=9.5$, $\delta=2.5$ である。すなわち第2, 第3度間では差異はみられないが、第4度では多少高い値を示す。

血清トランスアミナーゼも本症において、多少増加の傾向を示す。SGOT 値は第4度では $\bar{x}=28.0$, $\delta=10.2$, 第3度では $\bar{x}=24.7$, $\delta=8.8$, 第2度では $\bar{x}=20.0$, $\delta=7.3$ と重症度の高い程平均値は高い。SGPT 値も平均値は第2度16.0, 第3度24.1, 第4度30.1となる。

血清電解質では異常は認められない。

血清コレステロールでは300以上におよぶ著明な増加はないが、250以上のものが数例見られた。しかし平均値では第4度では153.3, 第3度165.1, 第2度183.5と重症度とは逆に軽症のものに高い傾向があつた。

総蛋白量は全平均8.05である。全体的に α_2 -グロブリンの増加と γ -グロブリンの多少の低下がみられ、各重症度による差異はないが、総平均14.1%であつ

た。

その他の検査所見はすべて正常値を示した。検査成績の詳細は中央検査部より報告される。

VII ペンタクロールフェノール (PCP) による塩素瘡瘻患者の臨床検査成績との比較

1964 年大牟田市の某化学工場で PCP により発生した塩素瘡瘻患者 10 名が当科に入院検査を受けている。これら患者はすべて男性、34 才より 50 才までである。そこで今回発生した患者のうち主として中等症、重症患者より 10 名の年令的に近い男性患者を選び、両者の生化学的検査成績を比較検討した (表 13, 14)。

両者間に差異のみられるのは、血清トランスアミナーゼ、アルカリフォスファターゼ、血清脂質、蛋白分画においてである。

SGOT は、PCP によるものでは最高 16 単位 (u)、最低 5、平均 11.5 である。一方油症患者では最高 38 u、最低 14 u、平均 25.2 u である。SGPT は PCP によるものでは最高 20 u、最低 5 u、平均 9.1 u である。油症患者では最高 62 u、最低 12 u、平均 27 u であつた。血清アルカリフォスファターゼは PCP によるものでは最高 7.0 u、最低 3.5 u、平均 4.68 u、油症患者では最高 17.8 u、最低 7.2 u、平均 11.3 u である。

総脂質では PCP によるものは最高 1,400 mg/dl、最低 670 mg/dl、平均 996 mg/dl であつた。油症患者では最高 1,000 mg/dl、最低 500 mg/dl、平均 691 mg/dl であつた。磷脂質では PCP によるものでは平均 7.8 mg/dl、油症患者、平均 7.1 mg/dl と大差はない。血清コレステロールは PCP によるものは、最高 218 mg/dl、最低 118 mg/dl、平均 170 mg/dl であつた。油症患者では最高 224 mg/dl、最低 97 mg/dl、平均 156 mg/dl である。

総蛋白は PCP によるものの平均 7.6 g/dl、油症患者でも 7.3 g/dl と全く一致している。しかし分画ではかなり異なり、油症患者が AI および α_2 -グロブリンで高く、 γ -グロブリンでは低い値を示している。すなわち PCP によるものの γ -グロブリンは最高 24.4%、最低 13.2%、平均 19.1% であるのに、油症患者では最高 18.9%、最低 10.8%、平均 14.5% の値を示している。 α_2 -グロブリンは PCP によるもので 7.0%、油症患者で 9.5% であつた。

以上により生化学的臨床検査成績について考察すれば、重症度における分類より述べた傾向とかなり類似した推論が下される。

すなわち油症患者では SGOT、SGPT 値は若干上

昇する。また血清アルカリフォスファターゼも上昇する。一方脂質では総脂質、血清コレステロールはかえつて或る時期には重症なものほど低値を示す。

また血清蛋白分画では油症患者では α_2 -グロブリンが減少の傾向にあるといえよう。

血清電解質、TTT、クンケル試験、BSP 値、塩化コバルト反応、血清および血球中コリンエステラーゼは正常域にとどまる。

VIII 生体材料よりのカネクロール 400 の検出

汗、皮脂、皮下脂肪、胆汁および関節部腫瘍よりの穿刺液について、螢光 X 線法により塩素量を測定した。

もちろん前処置により無機の塩素は除去した。爪を除く各臓器の正常対照の示す塩素量は最高 0.39 ppm、カネクロール換算量 0.81 ppm であつた。なおカネクロール 400 として換算量を出したが、これは生体材料よりの有機塩素がガスクロマトグラフ上で、カネクロール 400 と判断されたためである (表 15)。

1. 汗

健康人 2 名および患者 1 名を熱気によつて発汗させて汗を採取した。汗中の塩素量は、対照健康人では 0.25, 0.28 ppm と差異は認めない。患者汗では 0.63 ppm とやや増加がみられた。カネクロール 400 に換算すれば 1.31 ppm で、対照の 2.2 倍となる。このようにして採取した汗は白濁し、総脂肪酸量 0.05 mg/dl の脂質を含んだ。これを皮脂由来と考えれば、後述するように病的皮脂中には 30~50 ppm のカネクロール 400 が含有されることから換算して、1.0 ppm 前後のカネクロール 400 は汗中の皮脂に由来すると規定され、実際にはカネクロール 400 は汗中には排泄されないといえよう。

2. 病的皮脂

瘡瘻様皮疹からは Meibom 腺と同様チーズ様物質が圧出される。これは正常皮脂とは若干趣きをことにする。1 例について検討した脂肪酸の百分率は C_{14} 2.7, C_{16} 21.5, C_{18} 16.3, $C_{18:1}$ 30.4, $C_{18:2}$ 18.3, $C_{18:3}$ 0.4 であつた (表 16)。

患者 2 例の圧出物について塩素量を測定したが 22.0 ; 15.4 ppm、カネクロール 400 換算量は 45.8 ; 32.1 ppm である。

3. 爪

患者 1 例について測定した。塩素量は 33.6 ppm、カネクロール 400 換算量 70 ppm である。しかし正常対照においても塩素量 28 ppm、カネクロール 400 換

表 13. ペンタクロールフェノールによる塩素瘡患者検査成績

患 者	年 令 性	総蛋白	黄疸指数	塩化コバルト	TTT	クンケル	BSP	コレステロール	アルブミン	酸フォス	GOT	GPT
		g/dl	単位		単位	単位	%	mg/dl	単位	単位	単位	単位
1. ○ 元 ○	45 男	8.4	3	R4(5)	2.3	8.4	7.2	190	5.0	0.76	10.0	9.0
2. ○ 野 ○ 元	41 男	8.0	4	R1	1.5	5.7	2.6	138	5.8	0.60	13	12
3. ○ 谷 春 ○	45 男	8.3	6	R4(5)	2.2	6.3	4.5	182	7.0	0.59	5	5
4. ○ 本 ○ 雄	38 男	7.0	6	R0(1)	1.0	4.0	1.3	118	3.5	0.58	13	8
5. ○ 田 ○○郎	50 男	7.3	5	R3(4)	1.5	7.2	2.0	176	3.5	1.06	12	5
6. ○ 島 ○	34 男	7.1		R3	1.3	7.3	2.0	120	4.4	1.00	12	8
7. ○ 藤 ○ 喜	45 男	8.1	5	R5	1.5	7.0	4.2	218	6.1	1.42	8	8
8. ○ 山 ○ 春	40 男	6.7	5	R3(4)	1.5	5.6	3.9	210	3.6	1.28	16	11
9. 西 ○ ○ 己	39 男	7.0	4	R0(1)	1.0	4.2	0.6	154	3.8	0.50	12	5
10. ○ 永 ○ 弘	38 男	8.1	6	R3(4)	1.2	5.9	1.5	194	4.1	0.52	14	20
平 均 値		7.59	4.9	2.6	1.5	6.13	2.98	170	4.68	0.764	11.5	9.1
標 準 偏 差		0.64	1.06	1.7	0.44	1.25	1.98	35.6	1.24	0.26	3.1	4.74

表 14. 油症患者の生化学的検査成績

患 者	年 令 性	総蛋白	黄疸指数	塩化コバルト	TTT	クンケル	BSP	コレステロール	アルブミン	酸フォス	GOT	GPT
		g/dl	単位		単位	単位	%	mg/dl	単位	単位	単位	単位
1. ○ 重 ○	27 男	8.0	3	R2(3)	1.0	4.5	4.1	163	14.3	0.67	27	36
2. ○ 克 ○	28 男	7.8		R1		3.0		173	17.8		31	62
3. ○ 藤 ○ 彦	32 男	7.0	2		1.0			97	7.6		14	12
4. ○ 正 ○	34 男							143				1
5. 水 ○ ○ 臣	38 男	7.4	3	R3	1.0		1.4	185	10.6		23	17
6. ○ 野 ○ 藏	56 男	7.2						135				
7. ○ 岡 ○ 久	28 男							174	7.2		17	
8. 正 ○ 春 ○	29 男							150	7.6		19	
9. 古 ○ 秀 ○	39 男	7.2	4	R3	1.7	5.3	6.0	115	11.0		38	42
10. ○ 武 ○	42 男							224	13.4		33	
11. 宇○○ 春 ○	39 男	6.4	3	R3	1.8		2.8	152	13.6		22	17
12. 正 ○ ○○郎	56 男									0.58		
平 均 値		7.28	3	2.4	1.3	4.27	3.58	156	11.3	0.63	24.9	27
標 準 偏 差		0.52	0.22	0.89	0.41	1.2	2.2	34.4	3.9	0.06	7.1	19.3

算量 59 ppm であり、爪についてはその有無を判断出来ない。しかし正常対照が本実験に従事した人であるためカネクロール 400 による汚染も考えられる。

4. 胆汁

患者 3 例について行なったが、最高値が塩素量 0.48 ppm, カネクロール 400 換算量 0.71 ppm で胆汁中には見出されなかった。

5. 関節部腫瘍よりの穿刺液

56 才男子、左膝蓋部の腫瘍より穿刺によつてえた黄色透明の液について測定した。塩素量 1.20 ppm, カネクロール 400 換算量 2.50 ppm であった。正常限界

を 1.0 ppm とすれば僅かなカネクロールの存在は疑われる。

6. 皮下脂肪

患者の 1 例について、顔面および腹部の皮下脂肪について測定した。顔面では塩素量 36.2 ppm, カネクロール換算量 75.5 ppm, 腹部では塩素量 6.3 ppm, カネクロール換算量 13.1 ppm であった。

動物実験の結果からは、カネクロール 400 は生体内で皮下脂肪組織に最も多く分布し、次いで肝、腎、脾、脳にも移行するという。

上記の成績も顔面皮下脂肪は各種の被験材料中最も

総脂質	磷脂質	Al	α_1	α_2	β	r	17KS	Rest-N	Na	K	Ca	Cl	クレアチニン
mg/dl	mg/dl	単位	%	%	%	%	mg/day	mg/day	mEq/l	mEq/l	mEq/l	mEq/l	mEq/l
1400		50.8	4.2	8.7	11.9	24.4	5.3	28.4	140	5.2	5.0	107	1.1
1400	6.5	51.6	4.5	7.7	12.0	24.2	3.6	24.1	141	4.8	5.1	103	1.0
1200	10.4	58.0	3.4	6.1	11.5	21.0	10.3	33.2	144	4.2	5.2	104	
960	4.9	65.8	4.4	6.1	10.5	13.2	8.7	30.2	141	4.6	4.9	106	
900	8.1	58.8	5.2	5.6	12.2	18.2	9.4	30.9	147	5.2	4.9	102	
480	5.9	61.1	5.2	6.3	9.0	18.4	8.3	28.5	143	5.3	5.1	101	
1240	9.4	46.2	5.6	8.2	17.2	22.9		23.0	142	4.2	5.2	100	
710	8.8	59.9	5.0	7.1	12.4	15.6	12.2	25.7	142	4.7	4.9	106	
		60.4	3.9	8.0	11.4	16.3	5.8	28.3	145	5.7	4.9	105	
670	8.2	58.4	5.4	5.9	13.3	17.0	7.9	29.8	143	4.5	5.0	102	
996	7.78	57.1	4.68	7.0	12.1	19.1	7.9	28.2	142.8	4.9	5.0	103.6	1.05
277.2	1.8	2.7	2.3	1.1	2.3	3.84	2.7	3.1	21	0.4	0.1	3.1	

総脂質	磷脂質	Al	α_1	α_2	β	r	17KS	Rest-N	Na	K	Ca	Cl	クレアチニン
mg/dl	mg/dl	単位	%	%	%	%	mg/day	mg/day	mEq/l	mEq/l	mEq/l	mEq/l	mEq/l
775	10.2	61.5	6.4	7.7	10.3	14.1							
690	6.5	64.9	6.1	9.4	8.8	10.8							
500	6.3	61.9	5.1	9.1	9.7	14.2							
560	7.0	56.7	6.7	10.4	11.2	15.0	6.65	10.8	137	4.5	4.9	99	
880	7.4	51.9	9.9	14.0	10.0	14.8		9.8	144	3.5	4.5	110	
610	5.3	61.5	4.7	5.5	9.4	18.9		15.5	140	4.0	4.6	107	
535	7.7	65.5	5.1	10.2	8.3	14.4							
560	6.2												
620	7.1	68.5	4.9	7.9	6.9	11.8	9.55		137	3.8	4.5	102	
1000	11.0	62.1							144	3.6		105	
870	6.3	64.6	5.4	10.8	7.7	14.0	7.85	15.0	143	3.9	4.5	109	
		57.6	6.3	10.4	8.3	17.4		10.5	145	3.4		103	
691	9.0	61.2	6.1	9.5	9.06	14.5	8.02	12.3	141.4	3.8	4.6	105	
178	2.44	4.5	2.4	2.3	1.31	2.2	1.2	2.4	3.1	0.3	0.1	3.6	

高い値をしめしたが、この成績からは、皮下脂肪においても部位的にカネクロール 400 の含量がことなる印象をうけた。

Ⅸ 治 療

過去の塩素座瘡は皮膚病変の治療を主とし、面皰の圧出、脂腺嚢腫および膿瘍からの内容物の排泄が試みられたに過ぎない。一般に皮膚の洗浄剤が用いられた職業性疾患としては、衛生知識の普及や職場管理、離脱の問題が論ぜられた。ただ Sutton は座瘡における治療の概念から estrogen を比較的大量投与し難治

性の塩素座瘡での有効例を報告している。

今回の治療では毒物が経口的に摂取されているため全身的な考慮が払われねばならない。

われわれは現在まで全身的には次のような薬剤を投与している。

1) SH-基剤 (還元型グルタチオン、システインなど)、2) 五炭糖 (Xyritol)、3) ビタミン B₂ 酪酸エステル、ビタミン E、A、4) エストローゲン、5) 蛋白同化ホルモン、6) リノール酸製剤、7) 砒素剤。

また局所的には角質溶解剤含有の外用剤を使用し、

表 15. 生体材料よりのカネクロール検出
(蛍光X線法による塩素測定結果)
島津 ARL X 線カントメーター
VXQ 形による

生 体 材 料			測 定 塩素量 (ppm)	カ ネ ク ロ ー ル 換 算 量 (ppm)
汗	正 常 対 照 1		0.25	0.53
	" 対 照 2		0.28	0.59
	油 症 患 者		0.63	1.31
爪	正 常		28	59
	油 症 患 者		33.6	70
皮 脂	油 症 患 者 1		22.0	45.8
	" 2		15.4	32.1
皮 下 脂 肪	油 症 患 者 顔 部		36.3	75.5
	" 腹 部		6.3	13.1
胆 汁	油症患者 1	投与前	0.48	0.71
	"	10分後	0.062	0.13
	"	30分後	0.043	0.09
	油症患者 2	投与前	0.048	0.10
	"	10分後	0.034	0.07
	"	30分後	0	0
	油症患者 3	投与前	0	0
	"	10分後	0.048	0.10
	"	20分後	0	0
	"	30分後	0	0
関節部 腫 瘤	穿 刺 液	油症患者	1.20	2.50

二次感染の防止のために hexachlorophene などの使用をすすめた。二次感染にはもちろん化学療法が実施された。また眼症状には、サルファ剤、抗生物質、ビタミン含有点眼液が用いられた。しかし治療開始後 4 カ月に達するが明らかな効果は認められない。

表 16. 病的皮脂の脂肪酸分析

脂 肪 酸	病的 皮 脂	汗 中 皮 脂		
		患 者 (顔)	患 者 (軀幹)	対 照 (軀幹)
ミリスチン酸 C ₁₄	2.7%	11.7%	9.1%	16.2%
パルミチン酸 C ₁₆	21.5	41.2	41.0	38.5
パルミトオレイン酸 C _{16:1}	10.4	23.5	22.7	22.5
ステアリン酸 C ₁₈	16.3	11.8	9.1	9.9
オレイン酸 C _{18:1}	30.4	11.8	18.1	12.9
リノール酸 C _{18:2}	18.3			
リノレン酸 C _{18:3}	0.4			

X 考 察

1968 年 6 月以降福岡県を中心に西日本一帯に多発した油症は、患者が食用油として使用したカネミライスオイルに起因することが著者の 1 人五島によつていち早く推定された。皮膚所見は過去に記載された塩素痤瘡に一致したが、重症例にみられた全身性の毛孔の著明化が特異な像として、毒物の侵入経路を皮膚以外に求めさせた理由であつた。油製造工程で熱媒体として使用されたカネクロール 400 の混入が稲神により明らかにされ、食品管理の問題として大きな警告となつた。環境衛生の面で論ぜられる点が多いかと考える。

カネクロール 400 は、1～6 個の塩素原子を有する各種塩化ビフェニールの混合物であるが、主成分は tetra-chlorobiphenyl で、塩化ビフェニール以外の夾雑物はほとんど認められない。従つて本症は塩化ビフェニール中毒症と言わざるをえない。

有機塩素中毒症については、1899 年における Herxheimer の報告以来数多くの記載がなされて来た。多くは職業性痤瘡の名のもとに論ぜられているが、一般にかかる皮膚病変を惹起しうるものには chloronaphthalene, perchloronaphthalene, chlorobiphenyl, chlorobiphenyl oxide, trichloroxydiphenyl, 各種塩化フェニール, ortho-2-chlorophenyl phenol などがあげられる。

塩化ビフェニールに関して、1936 年 Jones および Alden は塩化ビフェニール製造工場で働く男子作業員 24 名中 23 名の患者を報告している。しかし、彼はむしろ原因物質としての塩化ビフェニールには否定的で、不純物として存在しうる styrene あるいはエチルベンゼンの塩化物の毒性を推論している。

また、一般に成書 (例 Schwartz) にみられる塩化ビフェニールによる痤瘡は、ほとんどすべてが塩化ナフタリンと同時にのみその作用が考慮され、塩化ビ

フェニール単独による報告はきわめて少ないと言わざるをえない。一方、職業性痤瘡における毒物の侵入門戸は、多く皮膚、または気道であつて、経口的には僅かに Herzberg (1947) がクロールパラフィンによる炒め馬鈴薯中毒の一家族例を報告しているに過ぎない。今回のごとく、多数の患者が経口的に摂取したことは、過去に全く類例をみないことである。かくみる時、本症は原因物質が塩化ビフェニールに限られること、および本物質が経口的に摂取されたことできわめて特異なものといえよう。

本症は全身の影響を考慮した有機塩素中毒症として論ぜられねばならないが、それについては塩化ナフタリンにおいて詳細な報告がある。1944年 Cotter は海底電線製造に従事した作業員における pentachloronaphthalene による重篤な症状を呈した 7 例の病歴および検査成績についてのべているが、黄疸を呈した 4 例中 2 例が死亡、剖検で炎症所見を伴わない肝実質細胞の消失、肝内胆管の増生を認めている。

検査成績で軽度の貧血と白血球増多の他に血清中のコレステロール、ビリルビン、蛋白に若干異常があつたが、明らかな所見は死亡例の末期にみられたセファリン沈澱反応の陽性のみにとどまるという。ただし死亡例で血清中コレステロールが初期にそれぞれ 303, 500 mg/dl, 末期には 80, 293 mg/dl と病状の進展に伴つて低下の傾向がみられた点は、油症患者で重症者にかへつて血清中コレステロール値が低い傾向がみられたことと対比して興味がある。

患者のすべてが、作業従事 3 カ月以内に皮膚病変以外に食思不振、ねむけ、目まい、けいれん、嘔気、背部痛、前胸部痛、腹痛、眼瞼の浮腫、排尿回数増加などの何らかの症状を訴えている。

また、Schwartz らは塩化ナフタリンによる全身症状として、消化器症状のほかに、眼の灼熱感、性欲減退、血尿などをあげ、さらに塩化ビフェニールとの同時的作用の上で黄色肝萎縮による死亡例を記載している。

もちろん、各種の有機塩素化合物の間で生体に及ぼす毒性は異なるわけである。塩化ナフタリン自体についてみても、Shelley および Kligman は 1～8 個の塩素原子を有する各種の塩化ナフタリンで人体での実験的に痤瘡を発症させようと試み、penta および hexachloronaphthalene のみに痤瘡形成作用がみられたという。したがつて塩化ビフェニールと塩化ナフタリンで毒性の質的、または量的な差異は当然予測され、塩化ナフタリンにおける中毒例を本症と平行して考察することには若干の困難もあろう。

しかし、鶏におけるカネクロール 400 の投与で chick edema syndrome を発症させうること (五島)、およびヘヤレスマウスの実験で明らかな肝細胞の変性、壊死がみられたことから (稲神)、本物質の肝毒性を含めた毒性は十分に推測されうる。

本症患者の臨床症状は Cotter の記載に類似し、初期には眼脂の増加、上眼瞼の浮腫、視力減退などの眼症状、全身倦怠感、食思不振、嘔気、嘔吐、下痢、腹痛などの消化器症状と、四肢のシビレ感、疼痛、背部、腰部、前胸部の疼痛などの神経症状を訴え、各症例で軽度の貧血と、白血球増加を認め、また、一部に血清中のアルカリフォスファターゼ値、トランスアミナーゼ値の上昇など、多少の肝障害を示唆する検査成績がえられたことは、油の長期継続使用により病気の進展に伴つて、重篤な肝障害が発症しうることを予測させる所見といえよう。皮膚所見の高度な一患者における肝の生検材料の光学顕微鏡的ならびに電顕の検査で、肝障害はみられず、毒物中毒による肝の適応現象としての所見のみという報告 (平山ら、1969 年 2 月 18 日材料採取) を思うとき、原因物質の早期発見による功績は多とされねばなるまい。

皮膚所見は過去の塩素痤瘡の記載にほとんど一致する。すなわち毛孔性角化を基礎にした皮膚の乾燥、毛孔の著明化、面皰形成、痤瘡様皮疹と、一連の角化異常にもとづく皮膚病変を主として認めるわけであるが、病変の程度および部位において、もちろん油の摂取量にもよるが、年令的に異なる傾向がみられた。すなわち思春期から 30 才前半までの皮脂の分泌の盛んな年令層に症状は高度であり、小児および高令者では比較的軽症が多い。また痤瘡様皮疹は主として皮脂の分泌の多い部分に認められる。

病的皮脂中にカネクロール 400 が排泄されるわけで、皮膚のこれらの角化異常は過去の有機塩素の接触による場合と同様に、皮脂として排泄された塩化ビフェニールの皮膚への直接的な作用によるものとみなしてよいと思う。また、小児例が多く頬部に限局した面皰の形成という共通した所見を呈し、一方高令者がわずかに頬骨部および乳房下、腹部に少数の帽針頭大までの麦黄色の小嚢胞をみるにすぎないことは、各年令層における脂腺の活動分布を示すかと思われる。

重症者において嚢胞内の角性物質が除去され、皮疹が醜形を残して癒痕治癒した場合、その部の皮脂腺の活動は停止したと考えられる。かかる場合皮疹の軀幹への拡大傾向がみられる。これは代償性の脂腺活動にもとづくかとも考えた。

小児における面皰の頬部限局性は、Berlin がパラフィン油による 26 例の小児の痤瘡発生例について述べていると同様、かなりの病変を有する両親その他の患者との接触（とくに枕などによるもの）を考慮する必要もあろう。

カネクロール 400 の胎児への移行が明らかにされたが、患者の出産児において、チーズ様眼脂の排泄、角膜輪部の色素沈着、爪の色素沈着など油症に合致する所見を 6 例でみた。1 例は皮膚の色素沈着とともに著明な毛孔性角化を認めた。これらの所見はかなり短期間に改善を示したが、このことはカネクロール 400 の胎児移行の量的な問題もあるが、母体から胎児へのホルモン移行に基づくとされる乳児性痤瘡と対比して考えることも可能と思われる。

組織学的に毛孔の著明化は毛孔開口部の過角化として、痤瘡様皮疹は角性物質で充たされる毛包の嚢胞としてしめされる。嚢胞壁の破壊は、巨細胞を伴った肉芽腫の形成を来す。一方、本症病理の特徴の 1 つは脂腺組織の減少、または消失である。

Shelley および Kligman は塩化ナフタリン 50% 含有軟膏の塗布による人体実験で、顔面、背部、腋窩、被髪頭部、陰囊、耳介および下肢の各所で痤瘡様皮疹を発生させているが、彼らは毛孔性角化を 1 次的変化とみなし、同時に毛包上皮の角質合成膜への化生を考慮し、脂腺の変化は 2 次的なもので、塩化ナフタリンの直接作用とみなしていない。本症においては、むしろ塩化ビフェニールは脂腺を経て毛（包）孔に到達すると考えられ、脂腺組織への直接作用を考慮すれば、脂腺の破壊は一層高度であるべきと考えられるのに、少数ではあるが組織標本でなお脂腺の残存を認めることは、彼らの意見と矛盾しない。

爪の色素沈着は、マイボーム腺よりのチーズ様眼脂の排泄、口腔粘膜の色素沈着などとともに、皮膚所見の極めて軽い患者においてさえみられる。従って皮膚の角化性変化と同一には論ぜられない。それは、むしろ Bleomycin 投与時の爪の変化に類似し、爪半月の消失、軽度の変形からも爪の发育異常との関連で論ぜらるべきであろう。

眼症状については生井らにより検討がなされる。

その他観察された発汗過多、月経異常、性欲減退、関節部の腫大、および後にみられた各種の自覚症の多くは塩化ビフェニールによる二次的障害として解釈される。

患者の多くが血清の乳濁をしめし、血清中トリグリセライドの増加を指摘され（鶴沢、田中、永井）、脂

質代謝異常が考慮されているが、上記症状のいくらかは、この面からも説明されよう。

なお、掌蹠において発汗過多に伴って角性局面の出現を数例において認めた。掌蹠の皮脂は汗腺由来であるが、その発生機序についてはさらに検討が望まれる。

以上をみるに本症は、その原因物質の解明が、いち早くなされたため、重篤な肝障害などを惹起するに到らなかったという背景をもつ、全身的な有機塩素中毒症の 1 つで、痤瘡様皮疹の発生が有機塩素の経口的摂取によつた点で皮膚科学的に興味深いものであるが、その発生機序は、皮脂腺から排泄された塩化ビフェニールによる毛包開口部上皮への直接作用によると考えられる。

初期にみられた全身的症状は塩化ビフェニールによる中毒作用であり、皮膚の角化性病変をのぞく、その他の所見ならびに後に出現した全身的症状は塩化ビフェニールの生体におよぼした変化にもとづく二次的現象であろう。

本症は今日治療の面で困難がある。しかし実際的には、前述のごとく、重篤な肝障害をみる以前に原因の究明がなされた点は強調されるべきであろう。

Shelley および Kligman の生体実験によれば痤瘡様皮疹は塩化ナフタリンの塗布を中止した後においても、なお発生をみたといい、数カ月間にわたって活動性の病変が持続し、病変の存続は 1 年にもおよぶが、後半の 6 カ月間で徐々に消退し、醜形を呈する瘢痕を残して治癒したという。本症は毒物の経口摂取にもとづくもので、油使用中止後 3 カ月において、なお皮脂へのカネクロール 400 の排泄をみとめる。したがって本症の経過が極めて長期におよぶことは予想される。Sutton が重症患者にエストロゲン物質をかなり大量に投与し、痤瘡様皮疹に効果をみたと述べているが、これが薬剤効果の唯一の報告である。

われわれは、今日まで SH-基剤、ビタミン E、B₂ 酪酸エステル、エストロゲン物質、蛋白同化ホルモン、キシリトールなどの投与を試みているが、皮疹にたいしてはもちろんのこと、患者の訴えにたいしても充分満足な効果は認めていない。しかし、初発症状としてみられた食思不振、嘔気、嘔吐などの消化器症状は消失している。

カネクロール 400 の体外排泄が皮脂腺を通じて行なわれることは明らかであるが、その他の代謝、解毒排泄については未だ不明である。

吉村らはカネクロール投与家兎の皮下脂肪で、ガス

クロマトグラフィー上にみられる各種のピークが、経過とともに相対比を異にするという、部分的な塩化ビフェニールの排泄を示唆する結果をえている。この点は今後の治療上に希望をいだかせる。

カネクロール 400 は各種の塩化ビフェニールをふくむが、鶏の実験からは高沸点部に毒性が強いという。塩化ビフェニールの解毒、排泄の面には、これらの多数の異性体の個々についての検討も必要であろう。

また、一方、指摘されている脂質代謝異常などの生体のカネクロール 400 による二次的障害の検討も患者の治療面で寄与するところ大と考える。本症の治療は今後に残される問題が多い。

最後に、有機塩素中毒症では、初期に臨床生化学的検査で明らかな異常所見が認められないことから、患者の訴えに応じた病歴の聴取と、入念な診察が重要であることを強調する。

Ⅳ 結 語

1968 年 6 月以降九州大学 医学部 附属病院外来を訪れた 138 名のカネミライスオイルによる中毒症患者の臨床所見について、主として皮膚科学的立場より論じた。

本症は、同油中に混入した塩化ビフェニールの経口摂取による過去に類をみない有機塩素中毒症であるが、原因物質の究明が早期に行なわれたため、重篤な肝障害は認められなかった。

全身的には脂質代謝異常や、感染防禦機構の障害の面で考慮される。

皮膚の所見は、塩素痤瘡のそれに一致し、主として毛孔の著明化から面皰形成、さらに痤瘡様皮疹と角化異常にもとづく一連の病像が認められる。

その他、マイボーム腺の腫大、チーズ様眼脂の排泄、角膜輪部の色素沈着、爪の色素沈着などは本症に特徴ある所見といえよう。

臨床診断上では、掌蹠の発汗過多、皮膚および粘膜の色素沈着、関節部の腫大なども参考になりうる。

全身的な訴えとしては、全身倦怠感、各種消化器症状、身体各所の疼痛、知覚異常などの神経症状、また月経異常、性欲減退などがみられた。

生検材料の分析によつて塩化ビフェニールは主として生体内で皮下脂肪組織に分布すること、また皮脂中に排泄され、したがって痤瘡様皮疹は有機塩素の接触による発症と同様の機序によることが推論された。

(九州大学医学部附属病院中央検査部古川 ミチヨ 氏の協力をうけた。記して感謝の意を表する。)

文 献

1) Bell, W. B. : The production of hyperkeratosis (X disease) by a single administration of chlorinated naphthalenes, *J. A. V. M. A.* 124 : 289-290, 1954.

2) Berlin, C. : Acne comedo in children due to paraffin oil applied on the head. *A. M. A. Arch. Dermat. Syph.* 69 : 683-687, 1954.

3) Braun, W. : Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der Chloracne. *Ach. f. Dermat. u. Syph.* 200 : 354-355, 1955.

4) Cotter, L. H. : Pentachlorinated naphthalenes in industry. *J. A. M. A.* 125 (4) : 273-274, 1944.

5) 五島応安, 坂口謙徳, 小川清文 : 油症患者使用ライスオイルならびにカネクロール 400 の雞における毒性試験. 福岡医誌 60 : 533, 1969.

6) Gregory, R. P., Wise, J. C. and Sikes, D. : Experimental production of bovine hyperkeratosis with a feed concentrate exposed to vapors of a highly chlorinated naphthalene. *J. A. V. M. A.* 125 : 244-246, 1954.

7) Hambrick, G. W. and Blank, H. : A microanatomical study of the response of the pilosebaceous apparatus of the rabbit's ear canal. *J. Invest. Dermat.* 26 : 185-199, 1956.

8) Hellier, F. F. : Acneiform eruptions in infancy. *Brit. J. Dermat.* 66 : 25-31, 1954.

9) Herxheimer, K. : Ueber Chloracne. *München. med. Wschr.* 46 : 278, 1899.

10) Herzberg, H. J. : Chloracne nach Genuss von chloriertem Paraffin. *Dermat. Wschr.* 7 : 425-433, 1947.

11) 平山千里, 入佐俊武, 山元寅男 : 油症患者肝臓の形態学的所見. 福岡医誌 60 : 455, 1969.

12) Hubler, W. R. : Unsaturated fatty acids in acne. *A. M. A. Arch. Dermat. Syph.* 79 : 644-646, 1959.

13) 稲神馨ほか : ヘアレスマウスにおける油症患者使用油投与実験. 福岡医誌 60 : 548, 1969.

14) Jones, J. W. and Alden, H. S. : An acneiform dermatogosis. *A. M. A. Arch. Dermat. Syph.* 33 : 1022-1034, 1936.

15) 倉恒匡徳ほか : 油症の疫学的研究. 福岡医誌 60 : 513, 1969.

16) Manning, J. P. and Dipasquale, G. : The effect of vitamin A and hydrocortisone on the normal alkaline phosphatase response to skin wounding in rats. *J. Invest. Dermat.* 49 (3) : 225-229, 1967.

17) Schwartz, L., Tulipan, L., and Birmingham, D. J. : Occupational diseases of the skin, Ed. 3, Philadelphia, Lea & Febiger, p. 336-345 ; 568-573, 1957.

18) Shelly, W. B. and Kligman, A. M. : The experimental production of acne by penta- and hexachloronaphthalenes. *A. M. A. Arch. Dermat Syph.* 75 : 689-695, 1957.

19) Sulzberger, M. B. and Lazar, M. P. : Hypervitaminosis A. *J. A. N. A.* 146 (9) : 788-793, 1951.

20) Sutton, R. L. : Diseases of the skin, St. Louis, C. V. Mosby Company, p. 4147, 1956.

21) Teller, H. : Toxikodermie nach Genuss von wahrscheinlich chloriertem Mineralfett. *Arch. Dermat. u. Syph.* 186 : 442, 1948.

22) Van Scott, E. J. and MacCardle, R. C. : Keratinization of the duct of the sebaceous gland and growth cycle of the hair follicle in the histogenesis of acne in human skin. *J. Invest. Dermat.* 27 : 405-413, 1956.

23) Wauer : Gewerbliche Erkrankungen durch gechlorte Kohlenwasserstoffe (Pernakrankheit). *Zbl. Gewerbehyg.* 6 : 100, 1968.

24) 吉村英敏, 塚元久雄ほか : 油症患者が使用したライスオイル中の有毒物質の化学的検索. 福岡医誌 60 : 496, 1969.

25) Zeligman, I. and Hubener, L. F. : Experimental production of acne by progesterone. *A. M. A. Arch. Dermat. Syph.* 76 : 652-658, 1957.

追 記

九大病院油症外来にて, 1969年3月15日より2ヵ月間に治療した成績を追記する.

1. 治療方針

2) 基礎治療 還元剤のビタミンE (ユベラ,

他), 脂質改善のための B₂ エステル (ハイボン, 他), リノール酸エチル (リボテート, 他) を各3錠, 計9錠内服, 年令により減量.

2) 同化ホルモン剤 蛋白同化ホルモン (ミオトロン 3 mg) 内服, 中性脂肪の代謝改善を期待する. 男性と更年期以後の女性に使用.

3) 女性ホルモン剤 痤瘡治療に用いられる. デボシン 2錠 (40 r) 他を内服. 主に思春期以後の若年婦人に基礎体温を測定しつつ用いる.

4) 解毒 SH 製剤 グルタチオン (タチオン, 他) 1000 mg を毎日静注, 通院しうる人を対象とする.

2. 治療効果

全例 120 例. うち基礎治療のみ 48 例, 基礎治療 + 同化ホルモン剤 32 例, 基礎治療 + 女性ホルモン 31 例, 基礎治療 + SH 剤 9 例.

中間的に効果を判定すると, 小児例では, 基礎治療のみを用いたが, それだけでかなり有効であり, 成人については, 同化ホルモン使用群は triglyceride の減量がほとんどすべてに認められたが, 臨床所見には大した影響を与えなかった. しかし副作用はあまりみられなかった. 女性ホルモン使用群では, triglyceride の低下をみず, かつ嘔吐, 食思不振などの副作用が意外に多くみられたので, 今後中止することにした. SH 基剤の効果は約半数にみられた. いずれにも本文中の重症度を軽度に向つて移動させるほどの臨床的效果をあげえず, 僅かに眼脂の減少, 色素沈着の後退がみられたに過ぎない. なお長期治療の必要を痛感した.

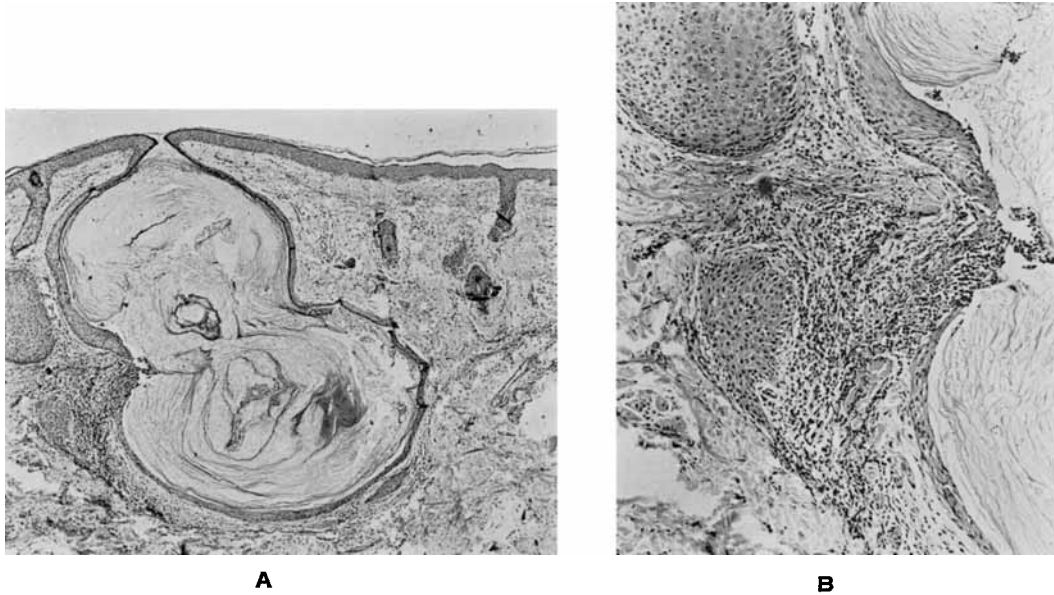


Fig. 3. A : so-called keratinous cyst which open to the surface, showing actual rupture of the wall on the left. (mag. $\times 30$)
B : its high power (mag. $\times 90$) shows destruction of the wall and ingress of myriads of inflammatory cells, including foreign body giant cells.

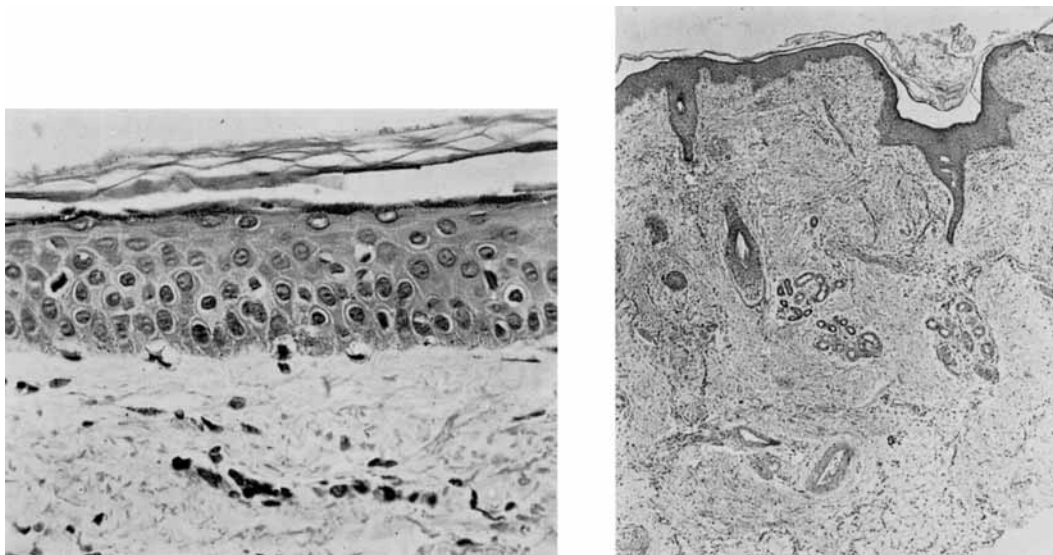


Fig. 4. The epidermis surrounding the follicular opening shows a hyperkeratosis and increased amount of melanin in basal layer. (mag. $\times 340$)

Fig. 5. Follicular accentuation. The enlargement of the follicular opening and keratinous material filling the orifice are prominent. The surrounding epidermis also shows a hyperkeratosis and there are some inflammatory exudates around the hypertrophied follicle. (mag. $\times 40$)



(A)



(B)



(C)



(D)



(E)



(F)

Fig. 2. Y. M., aged 33, female. A: comedones, on June 7, 1968 (Grade II). B: acneform eruption, swell of eyelids and pigmentation of the face, on August 1, 1968 (Grade III). C: extensive acneform eruptions, residual scarring and hyperpigmentation (Grade IV). D: generalized follicular accentuation (Grade IV). E: inflammatory acne of the back, on November 18, 1968 (Grade IV). F: hypertrophy of Montgomery's glands, on December 2, 1968.



Fig. 6. Eruptions of axilla
K. M., aged 7, female



Fig. 7. Pigmentation of gingiva
N. K., aged 36, female



Fig. 8. Keratotic plaques and pigmentation on the palms.
K. M., aged 3, female



Fig. 9. Pigmentation of nails
S. K., aged 5, female



Fig. 10. Swelling on the left patellar area
T. K., aged 49, female



Fig. 11. Sebaceous cysts of the penis
K. K., aged 18, male

油症患者の眼症状および油症患者結膜の 電子顕微鏡組織学的所見

九州大学医学部眼科学教室

生 井 浩・杉 健 児・宇 賀 茂 三

Ocular Signs of Chronic Chlorobiphenyls Poisoning ("Yusho")

Hiroshi IKUI, Kenji SUGI and Shigekazu UGA

*Department of Ophthalmology, Faculty of
Medicine, Kyushu University*

Ocular signs of 218 patients (male 112 and female 116) with chronic chlorobiphenyls poisoning were described. Main ocular signs of the disease are hypersecretion of the meibomian gland and abnormal pigmentation of the conjunctiva. In the typical cases cystic swelling of the meibomian gland filled with yellow infarct-like contents is observed. The lid margin where the gland acini open, becomes irregular. By pressing on the skin surface of the lid, the secretion of cream-cheese consistency can be expelled easily from the openings of the meibomian gland.

Another characteristic sign is the abnormal pigmentation of the conjunctiva, presumably due to melanin deposited pathologically in the tissue. This pigmentation is noticed especially in the palpebral conjunctiva of the lower lid, the nasal half of the palpebral conjunctiva of the upper lid, the lower fornix and the limbal conjunctiva. In a few cases pigment streaks of the surface of the cornea extending from the limbus to its center is observable. Transient visual disturbance is caused by the oily precorneal film due to hypersecretion of the meibomian gland. No particular lesion is observed in the intraocular tissues.

The pieces of the pigmented bulbar and fornix conjunctivas were excised from two patients and were examined under the electron microscope. A large number of melanin granules were observed in the cytoplasm of the epithelial cells, especially in that of basal cells of the conjunctiva. Besides the melanin granules, innumerable tiny electron-dense particles with diameter of 300-400 Å were distributed diffusely in the cytoplasm of the basal cells. The nature of the particles remains unknown.

昭和43年の夏以来、西日本一帯に発生した皮膚の変化、眼脂の増加などを主症状とする「いわゆる油症」患者の病因がライスコイルの脱臭工程中に混入した塩化ビフェニールにあることが明らかにされた¹⁾²⁾。しかしながら塩化ビフェニールを経口的に摂取した慢性中毒症は過去において眼科領域に全く例をみないものである。われわれは九州大学油症研究班の班員として、油症患者の眼科学的検査を行なったのでその眼所見について報告する。

1. 油症患者の主訴としての眼症状

塩化ビフェニールによる眼障害がいかなるものか全く不明であつたが、油症外来において視力検査、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、視野、眼圧、眼脂の染色鏡検などを行なつて症状の把握につとめた結果、その症状の全貌が明らかになった。それで出張検診では手持細隙灯顕微鏡(コーワ SL)を用いて検査し、必要に応じて眼底検査を行なった。

これらの患者のうち、集計の対象になり得た218名の油症患者の観察結果をまとめて次に記載する。これらの患者の年齢別および性別分布は表1に示した。

表 1. 年齢別・性別患者数

年 令	0 ～ 10	11 ～ 20	21 ～ 30	31 ～ 40	41 ～ 50	51 ～ 60	61 ～	計
男	28	24	21	18	9	8	4	112
女	20	20	23	26	18	7	2	116
計	48	44	44	44	27	15	6	228

眼症状は本症の初発症状で、典型例では起床時に瞼縁が膠着して開瞼出来ないほどの著しい眼脂の増加と眼瞼の腫脹（浮腫）、結膜の充血、異和感、熱感、視力低下などを自覚するものが多く、軽症例でも眼脂の増加と結膜の充血、軽度の上眼瞼の腫脹（特に発症の初期）を訴えるものが多い。この眼症状に続いて毛孔の著明化や痤瘡様皮疹などの皮膚の変化および爪の変化が起こってくる³⁾。この他手足のしびれ、関節痛、嘔気、嘔吐、手掌の発汗過多、食欲不振、体重減少などがみられるが、これらについてはそれぞれ本誌の別項に詳述される。

2. 眼症状の特色

他覚的眼所見として著明なものは瞼板腺の分泌亢進と結膜の色素沈着であるが、それぞれの特徴を記載すると次のようになる。

(1) 瞼板腺の分泌亢進

これが著しい特徴であるが、同時に眼瞼、特に上眼瞼の浮腫を認めるものが多く、瞼板腺の分泌亢進のため角膜は油膜に覆われた状態を呈している。典型例では瞼板腺の開口部に一致して瞼縁に白色のチーズ様の分泌物が付着している。瞼板腺は嚢腫様に腫大し、黄白色の梗塞状分泌物が存在している。腺の開口部は隆起し、そのために瞼縁は凹凸不整となっている（図1）。このような症例では上眼瞼を軽く反転するだけで、例外なくチューブの内容を押し出すように白色の比較的硬いチーズ様分泌物が圧出される。軽症例では眼瞼の浮腫、瞼縁の不整、瞼板腺開口部の分泌物付着などはみられないにもかかわらず、指先で瞼縁を軽く圧迫すると、前記のようにチーズ様の分泌物が圧出される（図2および図3）。

正常眼では瞼板腺の圧迫により、透明ないしわずかに黄色の微量の油性分泌物が圧出されるにすぎない。このような瞼板腺分泌亢進の性別および年齢による差は認められない。

(2) 結膜の異常色素沈着

多くの例では瞼結膜には充血と混濁が認められるが、濾胞の形成や乳頭の増殖などはみられない。瞼板腺の分泌亢進の結果、二次的に結膜の炎症を生じた瞼

板腺性結膜炎であろう。このような眼脂を塗抹標本として顕微鏡検査を行なった結果では細菌は検出されなかった。

本症の第2の特徴的な変化はメラニンによると思われる結膜の褐色の着色（色素沈着）である。この色素沈着は瞼結膜、球結膜のいずれにもみられるが、一般に下瞼結膜、下円蓋部結膜に強く、上瞼結膜ではその内眼角側に認められることが多い。

典型例では瞼結膜には充血、混濁があり、同時に瞼結膜全体に褐色の色素沈着がみられ、下円蓋部、球結膜、涙丘、輪部球結膜などにも同様の色素沈着がみられる。このような症例では常に著しい瞼板腺の分泌亢進を伴っている（図2）。

軽症例では上瞼結膜には色素沈着はほとんど認められず、下瞼結膜の内眼角側、小涙点の近くに微細な褐色の色素沈着をみることが多い。

輪部球結膜には生理的にも褐色色素の沈着がみられるが、本症では明らかに色素の異常な沈着が認められることが多い。時に角膜の表層を輪部より中央に向って線状に伸びる色素を認めることがある。軽症の油症の母親から生まれた新生児にも、皮膚の着色とともに輪部球結膜に強い色素の沈着と瞼板腺の分泌亢進とが認められている⁴⁾。結膜の異常色素沈着も性別および年齢による差は認められない。

瞼結膜の色素沈着、輪部球結膜の異常着色、瞼板腺の分泌亢進は表2に示したように、ほぼ同じ頻度で認められている。すなわち瞼板腺の分泌亢進が存在する症例では常に結膜の色素沈着がみられ、さらに毛孔の著明化や痤瘡様皮疹などの皮膚症状も同時に認められる。このように瞼板腺の分泌亢進と結膜の色素沈着は、皮膚所見とともに本症の診断には欠くことの出来ない重要な所見である。

(3) その他の眼症状

その他本症の主訴となつている視力障害の多くは、眼脂の増加による一過性霧視および屈折異常によるものであつた。矯正困難な視力障害を有した症例は、油症に関係のない眼疾患によるものであつた。

数例に角膜の点状糜爛を認めたほかには中間透光

表 2. 油症患者の眼所見

	男	女	計
眼 險 の 浮 腫	25	11	36
眼 結 膜 色 素 沈 着	59	51	110
輪部球結膜色素沈着	50	53	103
円蓋部色素沈着	38	29	67
眼 板 腺 分 泌 亢 進	61	59	120

体、虹彩、眼圧、眼底、視野などには油症に起因すると思われる異常所見は全く認められなかった。

3. 治療経過

油症患者の多くは昭和 43 年 10 月、油症が社会問題となった時点で油の摂取を中止している。しかしながら原因物質の摂取を中止して数カ月を経過しているにもかかわらず、皮膚症状は容易に改善されず、或は逆に増悪したものもみられる。

眼症状に関しても、初診時に眼板腺の分泌亢進も色素沈着もみられなかったものが、2 カ月後の再検時には明らかな油症の症状を呈した症例がしばしば認められた。

この事実は塩化ビフェニールが容易に体外に排泄されずに体内に蓄積されていることを意味している。脂肪に溶け易いために尿からの排泄が困難で、多くの体内の脂肪に溶けて皮脂腺から排泄されるものと想像される。

本症の一般的療法は皮膚科の記載に譲る³⁾。

眼科的治療として、二次感染防止のための抗生剤やサルファ剤の水性点眼液（油性点眼液はいけない）、消炎剤としてステロイドの点眼を行ない、また眼瞼の軽いマッサージにより眼板腺に貯留した脂性分泌物を排出させることによつて、眼板腺の分泌亢進はかなり改善されるに至つた。しかしながら結膜の色素沈着にはほとんど変化がみられない、眼症状が皮膚症状に較べて比較的によく改善されているのは、眼板腺には皮脂腺にみられるような角栓形成がみられず、貯留した内容をよく排出出来たためであろう。

4. 油症患者の結膜の電子顕微鏡組織学的所見

いわゆる油症患者の眼の主症状は、眼板腺の分泌亢進と結膜の異常着色であるが、結膜の異常着色が恐らくメラニンの異常沈着によるものであらうと想像されるものの、決定的でないで、その本態を究明するため、典型症の 2 例（49 才の女と 28 才女）の着色部球結膜および結膜円蓋を切除し、電子顕微鏡（以下電顕）下に検索した。

切除した結膜片は、2%グルタルアルデヒド・燐

酸緩衝液、或いは 1%オスミウム酸・Millonig 燐酸緩衝液で 2 時間固定した。そのうちグルタルアルデヒド固定のものは更に 1%オスミウム酸で 2 時間にわたり後固定した。これらの試料をエタノール系列で脱水ののち、エポンに包埋した。包埋試料は Porter-Blum MT-2 型超ミクロトームで切片に作製し、酢酸ウランと酢酸鉛の二重電子染色を行ない、電顕（日立 HU-11 DS 型）下に観察した。

また対象として上記患者と同年令層の常人の球結膜および結膜円蓋を手術時に切除し、同様に超薄切片作製の上、電顕下に観察した。

さらに一方上記患者の包埋試料から厚目の切片を作製し、トルイジンブルー染色を行ない、また稀釈苛性ソーダ処理後、PAS 染色を行なつて光学顕微鏡下に観察した。

正常人球結膜ではその基底細胞の細胞質内に僅少のメラニン色素顆粒がみとめられるが、中層ないし表層の細胞内にはほとんどそれを認めない。しかし油症患者の球結膜では、基底細胞が夥しい量のメラニン顆粒をその細胞質内に含む⁵⁾（図 4）。また基底細胞のみならず、表層細胞も少なからぬ量のメラニン顆粒を含んでいる（図 5）。

このメラニン顆粒は基底細胞層内にあるメラノサイト内において形成され、周囲の基底細胞に摂取されるわけであるが、これら基底細胞内のメラニン顆粒には成熟型のものよりも、一重膜に包まれた、いわゆるメラノゾーム形態のものが多く、その中には大小のメラニン塊のほか、細胞質中にびまん性に存在する後述微細粒子と同様のものが認められる。メラニンの微粒子と考えられる。

特異な所見としてこれら基底細胞の細胞質内に一重膜に包まれたメラニン顆粒のほか、大きさ約 350～400Å(ribosome 粒子は約 200 Å)程度の電子密度の高い微粒子が無数に存在することである（図 6、図 7）。これらの微粒子は細胞質内にびまん性に存在し、また数個ないし 10 数個、或いはそれ以上のものが凝集して存在する。この微粒子は上記メラノゾーム中に発見されるメラニン微粒子に酷似している。グリコーゲン顆粒（直径 200～300 Å）が類似の所見を呈することがあるので、厚目の切片を作り、PAS 染色を行なつてみたが、陰性であつた。

この微粒子はメラニン微粒子とも考えられるのであるが、通常メラニン形成過程——Golgi 小空胞（或は小胞体とも言われる）内に始まつて、中間段階の空胞内を経て、プレメラノゾームからメラノゾームを経

て成熟段階に到る——と著しく違っており、何とも決定し難い。

結膜円蓋においても、その基底細胞のみならず、表層細胞にも多数のメラニン顆粒が認められた（図 8，図 9）。

要するに油症患者の結膜の異常着色はメラニンの過剰生成に基くものであるが、結膜細胞の細胞質中にびまん性に分布する大きさ $400 \text{ \AA}$ 程度の微粒子の本態について更に究明せねばならない。

文 献

- 1) 塚元久雄ほか：油症患者が使用したライソオイル中の有毒物質の化学的検索。福岡医誌 60：496, 1969.
- 2) 倉恒匡徳ほか：油症の疫学的研究。福岡医誌 60：513, 1969.
- 3) 五島応安，樋口謙太郎：油症（塩化ビフェニール中毒症）の皮膚科学的症候論。福岡医誌 60：409, 1969.
- 4) 滝 一郎ほか：油症妊婦とその児に関する調査報告。福岡医誌 60：471, 1969.
- 5) 菊池昌弘，橋本美智雄：いわゆる油症患者の皮膚生検所見について。福岡医誌 60：484, 1969.

カラー写真説明

図1. 油症. 21才男の右眼

瞼板腺腫大のため下眼瞼縁が凹凸不整となっている. 瞼縁を軽く圧迫すると瞼板腺開口部よりチーズ様の分泌物が圧出される.

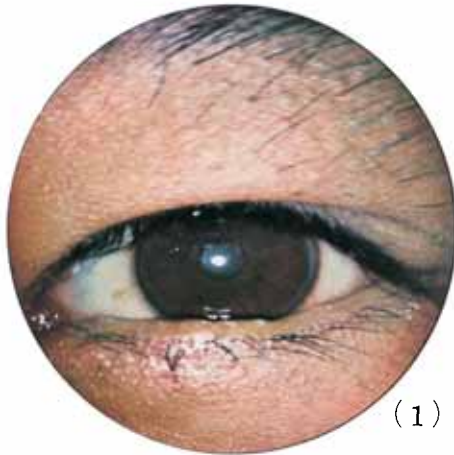


図2. 油症. 21才男の左眼

上瞼々縁の瞼板腺の開口部に一致してチーズ様分泌物が附着している. 下瞼の瞼板腺も嚢腫状に腫大し, 黄白色を呈している. 瞼結膜は充血且つ混濁し, 薄い褐色の色素沈着があり, 球結膜にも同様の色素沈着がみられる.

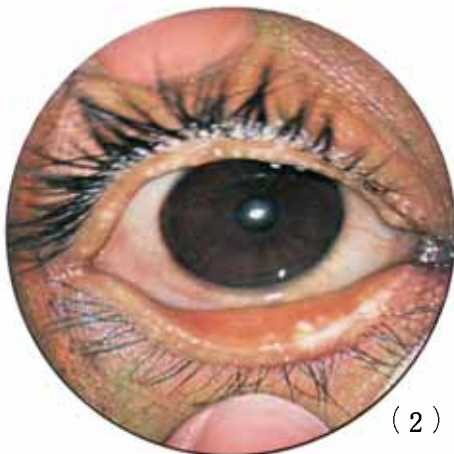


図3. 油症. 35才女の右眼

下眼瞼の内眼角側に軽度の色素沈着があり, 円蓋部結膜にも色素沈着が著しい. 上瞼眼縁の瞼板腺開口部の隆起がみられる.



電顕像説明

図4. 油症患者の球結膜上皮の深層部.

Bm: 基底膜 $\times 4,500$.

挿図: 球結膜の光顕像.

図5. 油症患者の球結膜上皮表層部.

$\times 3,500$.

図6及び図7. 油症患者の球結膜上皮中層部.

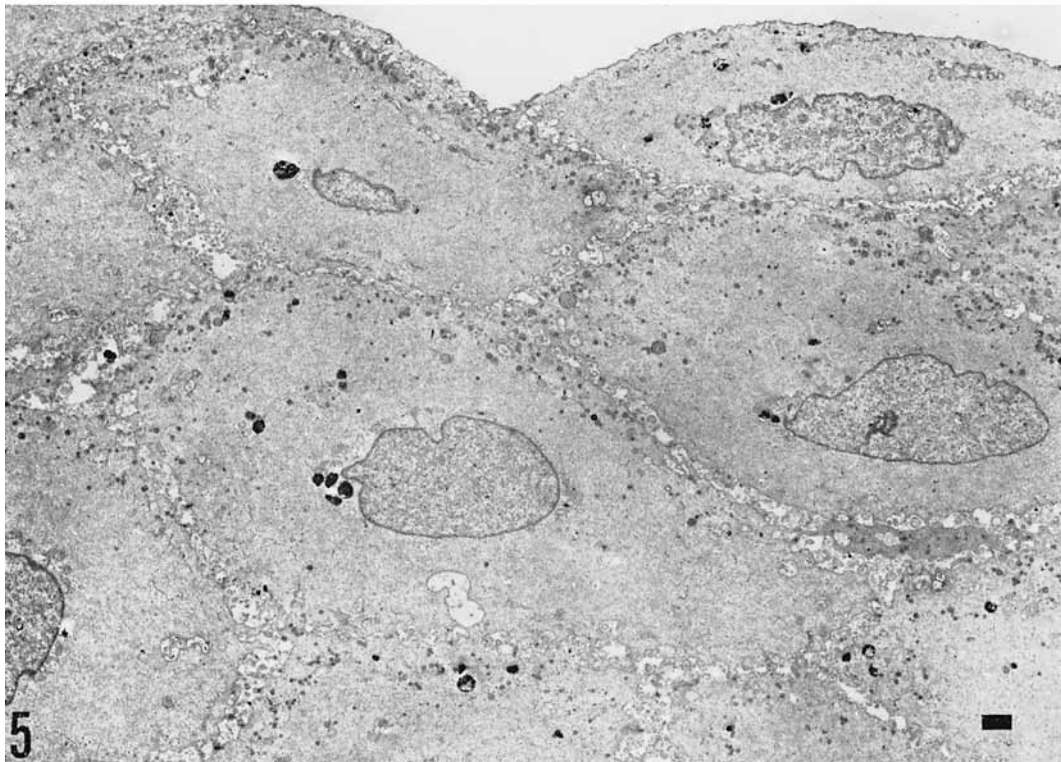
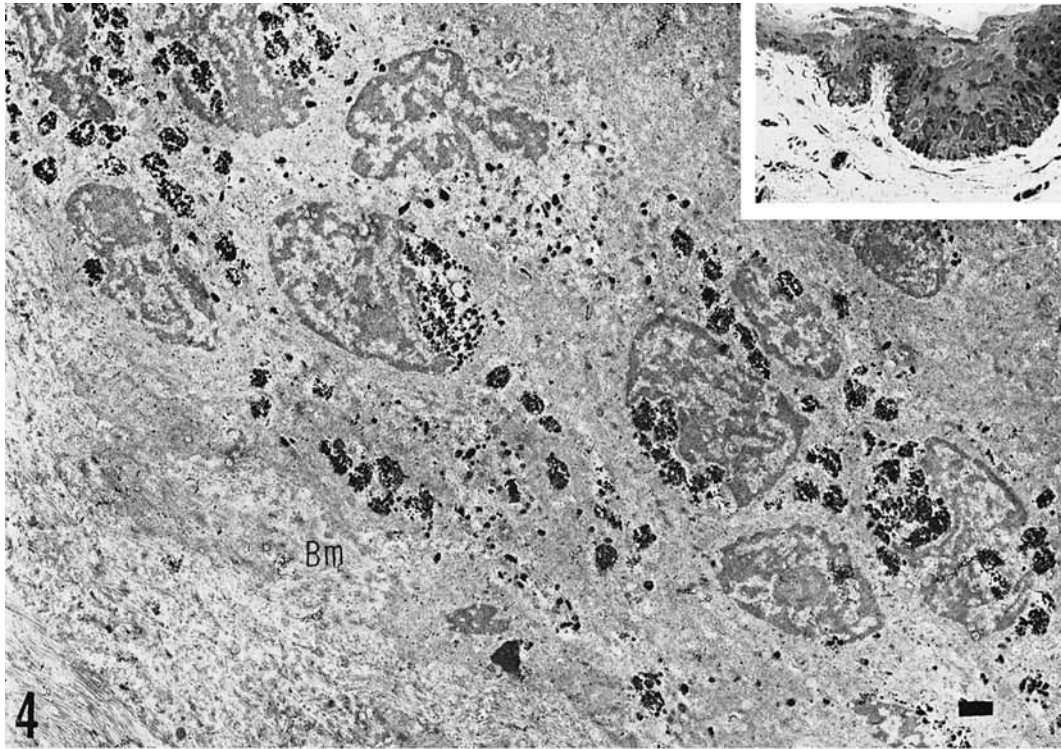
図6: $\times 18,000$. 図7: $\times 21,000$.

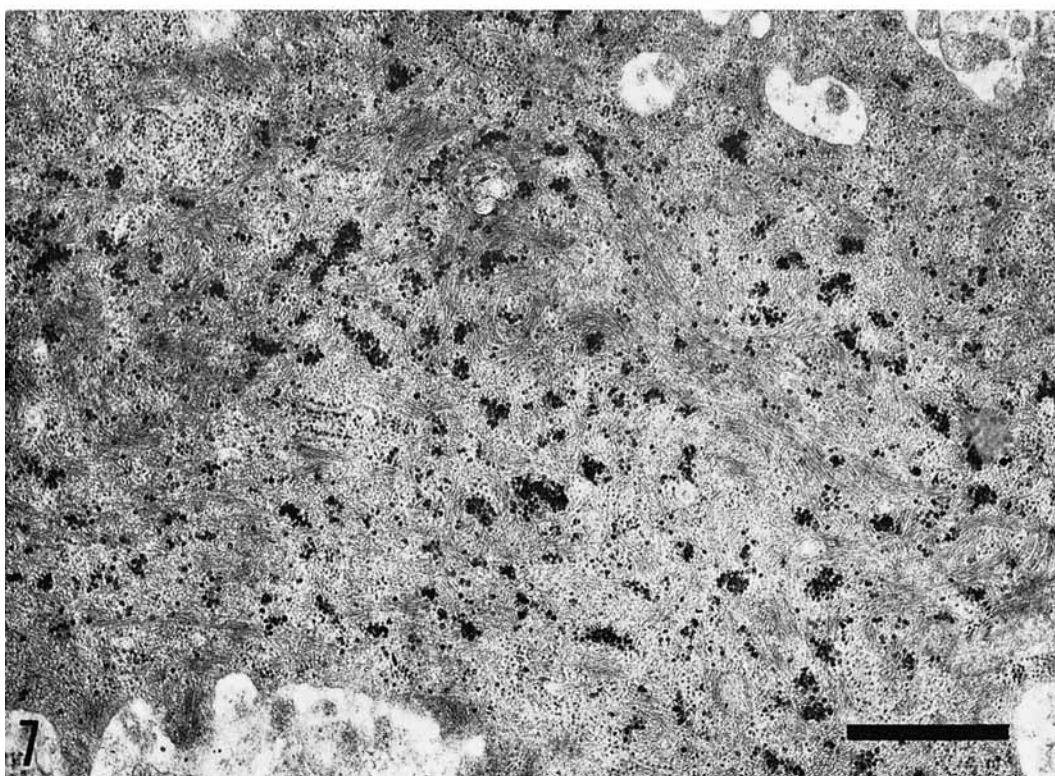
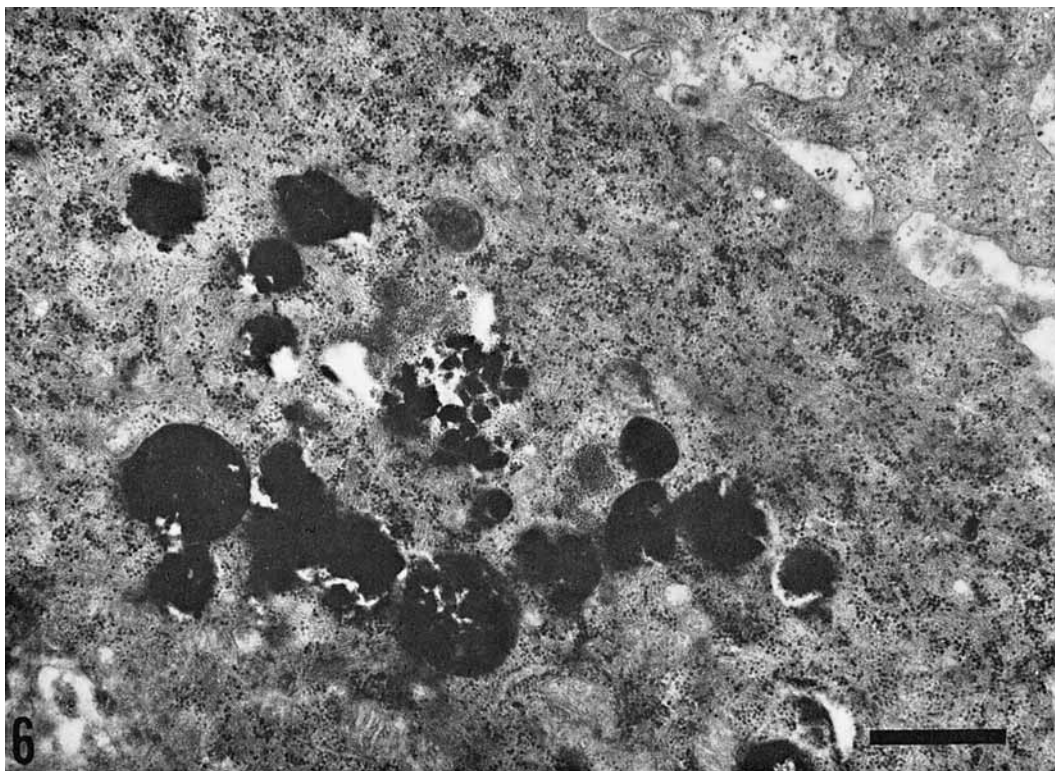
図8. 油症患者の結膜円蓋の表層部.

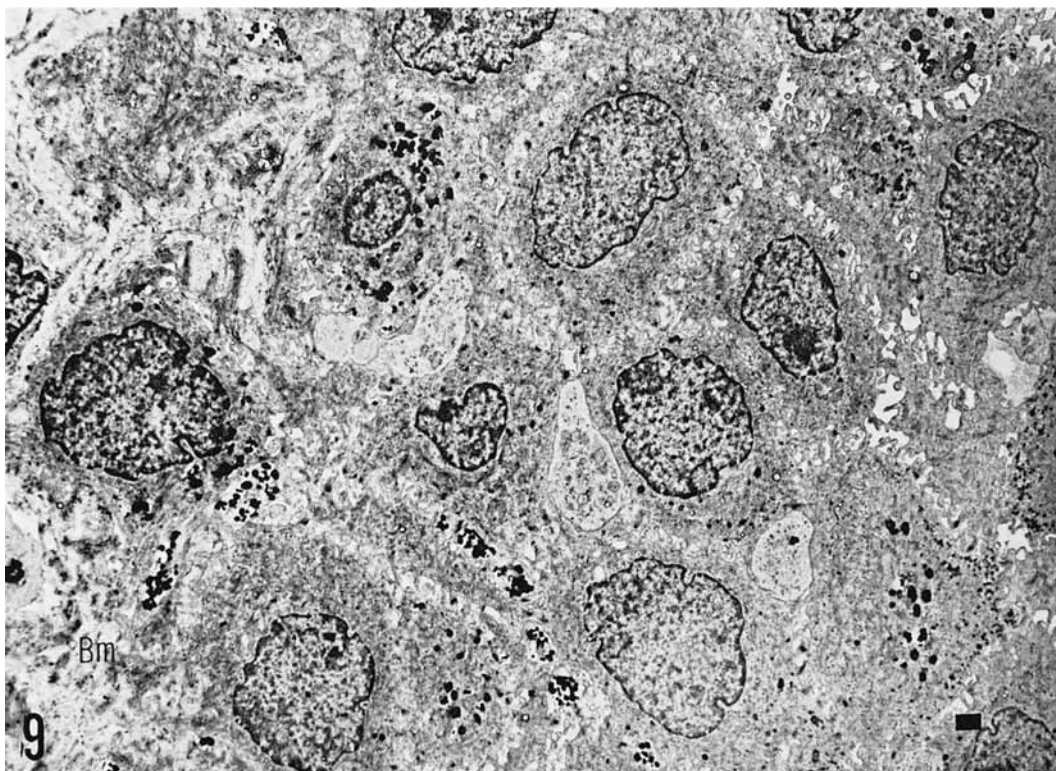
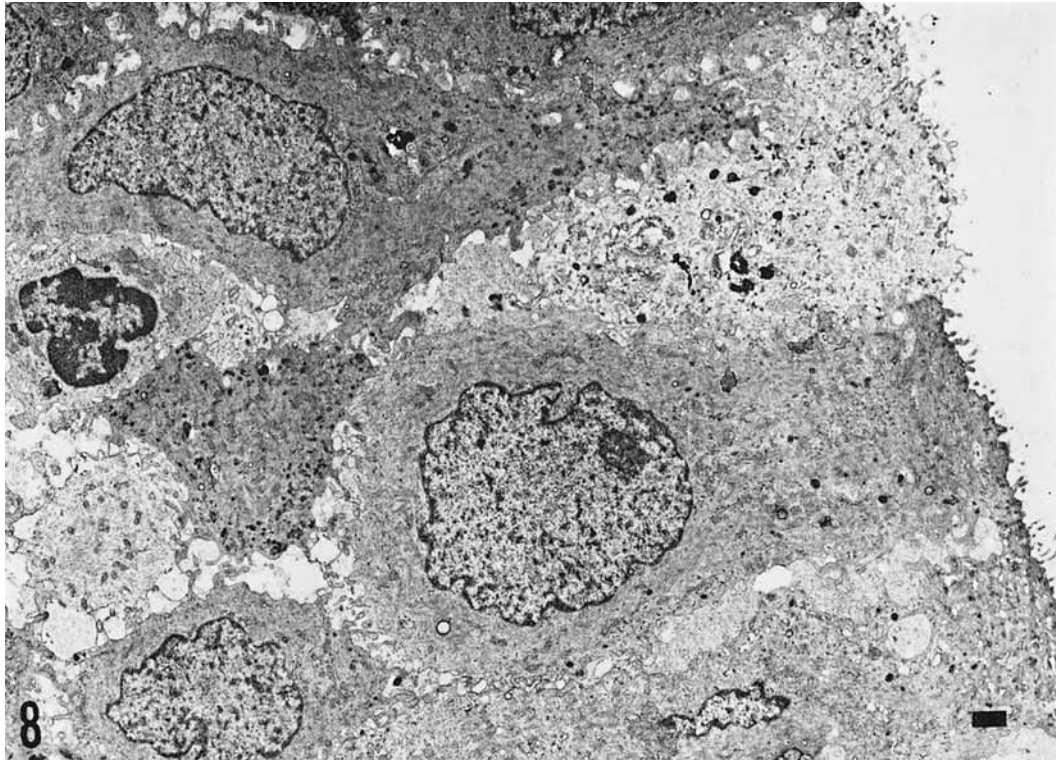
Bm: 基底膜. $\times 4,500$.

図9. 油症患者の結膜円蓋の深層部.

$\times 3,500$.







いわゆる油症（塩化ビフェニール中毒）の 臨床的研究、とくに内科的所見について

九州大学医学部第二内科教室（主任 勝木司馬之助教授）

奥 村 恂・勝 木 司馬之助

Clinical Observation on Yusho (Chlorobiphenyls Poisoning)

Makoto OKUMURA and Shibanosuke KATSUKI

Second Department of Internal Medicine

(Director : Prof. S. Katsuki)

Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan.

In summer of 1968, four patients in one family with acne-like skin eruption have visited our hospital, and the number of the same disease increased steadily. The occurrence was found to be clearly limited to family unit, in which the same brand of rice oil was used. Clinical pictures resembled to "chloracne" resulting from the exposure to chlorinated hydrocarbons. The cause of intoxication was puzzling to all physicians until investigation by the member of the Study Group for Yusho (Rice Oil Disease) organized in Kyushu University disclosed the contamination of the rice oil by chlorobiphenyls during its manufactural refining process. This report deals with the clinical and laboratory findings of patients with chlorobiphenyls poisoning.

Materials and Methods: Twenty-four patients in 6 families admitted to the Kyushu University Hospital since October 18 to November 25, 1968 were studied. Patients were classified into 4 grades; (I) faint, (II) slight, (III) moderate, and (IV) severe, by clinical grading, and divided into 2 age groups; 18 adults and 6 juveniles. In adult patients, findings of 9 cases in the Grade IV were compared with those of 9 cases in the Grade III and II.

Results and Discussion: These patients were examined at the hospital about 4 to 7 months after the appearance of the initial symptoms. They presented persistent clinical pictures including anorexia, general fatigue, weight loss, edema of eyelids, cheeselike discharge from Meibom's glands, darkbrownish pigmented nails, comedo or acnelike skin eruptions, and distinction of hair follicles. No patient had jaundice, or palpable spleen. Only 3 patients had palpable liver about 2 cm below the costal margin. The most remarkable finding in laboratory tests was the increased serum lipid levels, in particular triglyceride fractions, observed in two thirds of the total patients, though no relation to clinical grade was found.

In adult patients, weight loss, mild pyrexia, slight anemia and leucocytosis were encountered in majority of cases from the Grade IV, and also in a few cases from the milder grades. More elevated serum alkaline phosphatase and copper levels, and higher values of α_2 globulins in protein fractions than those of other grades were observed in the cases of the Grade IV. In juvenile patients, clinical symptoms were relatively mild, but more prominent rise of serum triglyceride than that of adult cases was observed.

From the above observations it was suggested that the systemic effect resulting from ingestion of chlorobiphenyls was not restricted to hepatic disorders but mainly to disar-

rangement in lipid, protein and metal metabolism. Secondary infection of the skin eruptions may superimpose these changes and developes into the complicated clinical pictures. Precise mechanisms underlying these processes still remain obscure.

塩化ビフェニールや塩化ナフタリンなどいわゆる chlorinated hydrocarbons は 50 年も前からコンデンサーや電線などの電器工場で用いられ、接触による特有の皮疹は“Chloracne”として古くから知られてきた。これら物質の全身的な中毒についても関心が払われ、若い工員の中に特有の皮疹にひきつづき急性肝萎縮症を呈して死亡した数例ずつの報告が、すでに 30 年前からなされている¹⁾²⁾³⁾。動物実験の成績からも、障害臓器の最も著しいものは肝臓である¹⁾²⁾といわれてきた。

1968 年 4 月頃から北部九州に家族的に発生した、いわゆるライスオイル中毒症（以下油症）も、実は塩化ビフェニールによって汚染された米ぬか油の経口的摂取による亜急性的な中毒であることが明らかとなり、その地域の広般なこと、日常生活に密接なこと、あるいは中毒症状が頑固なことなどの多くの問題があつて、社会的にも大きな関心をもたれた。本報告は、九州大学油症研究班臨床部会で検索された油症のうち、比較的重症として入院検査を受けた症例の、臨床所見や検査所見などについて内科学的な見地からまとめたものである。

対象ならびに方法

痤瘡様皮疹を主訴として 1968 年 6 月 7 日以来九州大学医学部皮膚科外来を受診した患者のうち、九大油症研究班が作った診断基準によつて確症と診断されたものが 136 例あつた⁴⁾。そのうち比較的症状の揃つた

27 例（6 家族）が、同年 10 月 17 日より 6 週間にわたつて、各家族 7 日間ずつ入院し、九大油症研究班臨床部会によつて検索された。

入院患者の年齢は 3 才より 60 才にわたっているが、3 才以下の乳幼児 3 例は対象から除外し、7 才以上の男子 9 例、女子 15 例の計 24 例を対象として選んだ。24 例を 15 才以上の成年者群 18 例と、15 才未満の若年者群 6 例とにわけて観察し、さらに油症の重症度分類基準⁴⁾（表 1）によつて、成年者 18 例を第Ⅳ度（重症）群 9 例と、第Ⅲないし第Ⅱ度（中等症ないし軽症）群 9 例とにわけて比較検討した。

成 績

1. 成年者

1) 臨床所見（表 2）

皮膚科的所見を基礎とした油症重症度分類によつて成年者症例を分けると、第Ⅳ度（重症）9 例、第Ⅲ度（中等症）6 例、第Ⅱ度（軽症）3 例の計 18 例であつた。症例数の関係で、重症の 9 例と中等症以下の 9 例とにわけて検討した。

入院観察時点の重症度を問わず、これら油症患者の初発症状は、眼瞼浮腫を伴う眼脂の増加、視力障害、全身倦怠感、食欲不振などにひきつづいて認められる顔面、なかでも口の周囲、頬骨部にはじまる面皰（comedo）さらに痤瘡様皮疹（acnelike eruption）、あるいは上下肢の爪の黒褐色色素沈着や扁平化などが多い。その他の主な自覚症状では下肢の倦怠感とジン

Table 1. Clinical grading of chlorobiphenyls poisoning

Grade	Definitive findings	Other findings
Grade I	Cheeselike discharge from Meibom's glands. Dark brownish pigmented nails.	Hyperhydrosis of the palms. Gingival pigmentation.
Grade II	Comedoform skin eruption.	Follicular keratosis in joint areas and extensor surface of extremities.
Grade III	Acnelike skin eruption. Distinction of hair follicles of neck or chest.	Edema of eyelids. Bursalike cyst formation of joint areas.
Grade IV	Widely distributed acnelike eruption. Distinct hair follicles on almost entire skin.	Swelling of face or lower extremities. Severe secondary infection of skin eruptions.

(Goto & Higuchi 1969)

Table 2. Clinical findings of eighteen adult patients with chlorobiphenyls poisoning

Case	Sex	Age	Name of family	Clinical grade	Initial complaints	Elapsed after onset (mo.)	Pyrexia (°C)	Weight loss (kg)	Remarks
1	M	39	UJI	IV	General fatigue with edema of eyelids	6	37.5		Palpable liver
2	F	35	UJI	IV	Anorexia	6	37.6		Dysmenorrhea
3	M	15	UJI	IV	General fatigue	5			
4	M	37	MIN	IV	General fatigue	6	37.3	10	
5	F	33	MIN	IV	Edema of eyelids	7	38.0	2	Abortion (affected fetus, 7th M) on July 7, 1968.
6	F	24	KAM	IV	Edema of eyelids	7	37.3	3	
7	F	28	KAM	IV	Comedoformation	6	37.4	12	
8	M	18	KAW	IV	Comedoformation	5	37.4	8	
9	F	15	KAW	IV	Comedoformation	4			
10	F	49	KAM	III	Swelling of face	6			Dysmenorrhea
11	F	41	KAW	III	Swelling of face	4			Dysmenorrhea
12	F	60	MOR	III	Conjunctival discharge	4			
13	M	34	MOR	III	General fatigue	4			
14	M	27	MOR	III	Pigmented nails	5		4	
15	F	24	MOR	III	Conjunctival discharge	4			
16	F	31	MOR	II	General fatigue	4			Delivery (affected newborn, 9th M) on Oct. 13, 1968.
17	M	39	KOG	II	Comedoformation	2		11	Palpable liver
18	F	38	KOG	II	Swelling of face	4			

ジン感（症例 2, 12）、酒が呑めなくなった（症例 1, 4, 17）などが見られた。

月経異常は女性 12 例中 3 例に見られた。症例 5 は 2 カ月前に胎令 7 カ月の女児を死産し、本胎児は油症に似た皮膚所見を呈したという。症例 16 は入院の 1 カ月前に胎令 9 カ月で出産し、本新生児の皮膚は色素沈着が著明で、胎盤から塩化ビフェニール成分が検出された⁵⁾。

悪心、食欲不振などのために明らかな体重減少の見られたものが 7 例あり、入院後の検温によつて 37°～38° 程度の発熱を認めたものが重症群の 9 例中 7 例にあり注目された。

視診上、暗灰褐色調の色素沈着が顔面を主とする皮膚に認められるものが多く、口唇や口腔粘膜、歯齦にも認められる。この傾向は皮膚症状とほぼ平行する。重症例の痤瘡様皮疹には二次感染を示すものがあり、一部化膿が認められた。手掌の発汗増加がほとんどの例に認められた。

上眼瞼の浮腫、結膜の充血、眼脂の増加が例外なく認められ、瞼板腺（Meibom's glands）開口部に一致してバター様分泌物が付着し、瞼腺を圧迫すると容易にチューブを押し出すように細い軟いチーズ様分泌物が圧出される。瞼結膜は充血し、暗褐色色素沈着がみられる。球結膜は濁つて黄褐色を呈する例が多いが、黄疸ではない。

頸部、腋下、そけい部などにリンパ腺の異常腫大を触知するものは認められなかった。打聴診で心に軽い雑音を聴く例が 4 例（症例 1, 2, 5, 12）に見られたが、心音図ではすべて機能的なものであり、心電図も全例正常範囲であつた。血圧はすべて正常であつた。胸部レントゲン写真で、病的な像は認められなかった。

腹部所見で視診上静脈怒張、クモ状血管腫などは見られず、右乳線上に肝を触知するものは 2 例（症例 1, 17）で、いずれも 1 横指、硬度は僅かに増加する。脾、腎を触知する例は見られなかった。

四肢に明らかな浮腫を示すものは 1 例（症例 11）

で、本例は足関節に粘液囊様の囊腫を認めた。他に 1 例（症例 12）膝関節外側部に同じ性状の囊腫を認めた。

神経学的検査で特に異常所見を認めたものはないが、中年女性の 2 例（症例 10, 12）に下肢末端の知覚異常が認められた。末梢神経運動伝導速度および感覚伝導速度が検査された 11 例のうち 4 例（症例 8, 9, 14, 15）に感覚伝導速度の低下が見られている⁶⁾。

2) 検査所見

入院患者の尿所見ではたんぱく、糖いずれも陰性で、ウロビリノゲンは症例 3 の（＋）を除きすべて正常であつた。持続的に便の潜血を認めた例はなかった。

末梢血液像（表 3）ではヘモグロビンの明らかな低下、すなわち男子において 70%未満、女子において 65%未満、を示すものは 4 例でありすべて重症群（症例 3, 4, 7, 9）であつた。平均値は重症群 71.4%, 中等症以下の群 79.9%で前者が低いとその差は有意ではない。赤血球数 350 万以下のものは重症の 1 例のみであるが、平均値では重症群 382±30.2 万、中等症以下の群 422±24.2 万でその差は有意であつた。10,000 以上の白血球数を示すものが重症群に 7 例、その他の群の 2 例に見られたが、かなりばらつきが多く、両者に差は見られていない。白血球分類で桿状核細胞の 10%を越えるものが 2 例（症例 6, 9）に見られ、軽症例（症例 14, 16）に比較的リンパ球増多が見られた。血小板数、凝固時間、プロトロンビン時間などはすべて正常範囲にあり、出血時間で 8 分を越えるものが症例 2 だけに見られた。赤血球沈降速度で 1 時間値男子で 20 mm、女子で 30 mm を越えるものがそれぞれ 2 例ずつ見られたが、疾患の重症度との関係は見出されなかった。

血中酵素活性値（表 4）は LDH, GOT, GPT とも 1 例を除いて正常値を示し、症例 12 のみが GOT 87 単位、GPT 77 単位であつた。平均値は重症群、その他の群ともに正常で両者に差は見られない。アルカリフォスファターゼ（以下 AlPase）は軽度上昇

Table 3. Laboratory tests and clinical grades in adult patients with chlorobiphenyls poisoning
(1) Blood picture

Clinical grade	No. of cases	Hemoglobin (%)	RBC ($\times 10^5/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	BSR (mm, 1hr)
IV	9	71.4±8.34	382±30.2*	10270±2770	27±27.4
III + II	9	79.9±9.13	422±24.2*	8490±5060	10±10.6

* $p<0.05$

Table 4. Laboratory tests and clinical grades in adult patients with chlorobiphenyls poisoning

(2) Liver function tests

Clinical grade		Icterus index	BSP (%)	AlPase (K. K.)	GOT	GPT
IV	N	8	8	9	9	7
	Mean	3.3	5.9	14.9	23.0	22.6
	S. D.	±0.66	±5.19	±9.26	±7.7	±11.9
III + II	N	9	8	8	8	8
	Mean	3.3	4.9	8.7	27.1	27.5
	S. D.	±0.49	±4.97	±2.29	±22.9	±20.8

Table 5. Laboratory tests and clinical grades in adult patients with chlorobiphenyls poisoning

(3) Serum proteins and lipids

Clinical grade	No. of cases	Serum protein and fractionations (%)						Serum lipids (mg/100ml)		
		Total (g/100ml)	Al	α_1 -G	α_2 -G	β -G	γ -G	Total	Triglyceride	Cholesterol
IV	9	6.87	56.4*	6.4	12.7**	8.5	15.4	725.0	180.6	166.9
		±0.73	±5.47	±0.94	±2.74	±1.67	±2.62	±169.5	±88.2	±46.9
III+II	9	6.91	61.7*	5.8	9.1**	9.0	14.4	763.7	197.2	167.7
		±0.23	±4.42	±1.06	±1.23	±1.07	±1.90	±110.9	±109.2	±21.7

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ **Table 6.** Laboratory tests and clinical grades in adult patients with chlorobiphenyls poisoning

(4) Serum electrolytes and metals

Clinical grade		Serum electrolytes (mEq/l)					Serum metals (μ g/100ml)		
		Na	K	Ca	Cl	BUN(mg/100ml)	Fe	Cu	Zn
IV	N	8	8	8	8	8	6	9	8
	Mean	141.6	4.2	4.6	106.2*	12.0	66.0	183.9*	98.1
	S. D.	±1.87	±0.50	±0.09	±3.03	±2.08	±30.9	±61.0	±15.6
III + II	N	8	8	8	8	6	9	9	9
	Mean	141.6	4.3	4.6	103.0*	10.0	82.5	132.9*	111.3
	S. D.	±2.2	±0.33	±0.02	±2.54	±1.06	22.4	±21.2	±18.6

* $p < 0.05$ **Table 7.** Results of six juvenile patients with chlorobiphenyls poisoning: Clinical and

Case	Sex	Age	Family	Clinical grade	Blood picture				Liver function		
					Hb (%)	RBC $\times 10^5$	WBC	BSR (mm/hr)	BSP (%)	AlPase (K.K.)	GPT
19	F	7	MIN	IV	70	390	13500	3			
20	F	12	UJI	III	77	430	11300	15	5.4	24.6	37
21	F	7	UJI	III	95	470	20000		3.0	23.8	38
22	M	11	KOG	II	83	420	9200		2.8		18
23	F	9	KOG	II	76	388	8200	2	2.2		
24	M	8	KOG	II	80	393	8700	2	3.3	20.2	17

するものが重症群の過半数に見られた。ことに 15 才の少年である 症例 2 においては 39.6 単位を示し、そのアイソザイム⁷⁾ は肝源性のものに一部骨源性の本酵素も見出された。他の症例ではおおむね肝源性のものであった。

BSP 負荷試験で 10%以上の停滞率(45分)を示すものが 3 例に見られ、症例 2 と 8 は同時に AIPase 上昇、血清アルブミン値の低下などがあり肝機能障害を示した。肝を触知した 2 例のうち 症例 1 には AIPase のみ僅かに高く、症例 16 はほぼ正常の検査成績であった。したがって肝触知の病的意義はとくに大きいものではないようである。

血清たんぱく(表 5) は 6 g/100 ml 以下を示すものは見られない。ただしその分画をみると重症群におけるアルブミンの低下、および α_2 グロブリンの増量が明らかなで、その差は有意であった。これに反し γ -グロブリンの著しい増量を示す例はなく、むしろ 12%未満のものが 2 例に見られた点は予想外であった。

ブドウ糖 50 g 負荷による糖代謝(GTT)の検査は 11 例に実施されたが、空腹時血糖値はすべて 100mg/100 ml 以下であり、症例 12 が border-line GTT を呈したのみで、他はすべて正常パターンを示し、本症における耐糖能はほぼ正常と考えられる。

血清脂質(表 5) は特徴的である。コレステロールの 250 mg/100 ml を越えるものは 1 例のみであるが、総脂質は 800 mg/100 ml を越えるものが成年者で 6 例に見られる。脂質はほとんどが正常域にあり、したがって中性脂肪(triglyceride)の増量が著しい。このことは鶴沢ら⁸⁾ および永井ら⁹⁾ によつて指摘されているとおりである。しかしながら、油症の重症度との関連を見ると、重症群と中等症以下の群との間に差が見られなかった(表 5)。

血清電解質(表 6) のうち Na, K, Ca はいずれも正常域にあり、疾病の重症度による差は見られない。Cl についても全症例正常値を示すが、その平均値 ± laboratory findings

標準偏差をみると、重症群においては 106.2 ± 3.03 mEq/l, 中等症以下の群では 103.0 ± 2.54 mEq/l で、その差は有意となり、注目された。

重金属のうち血清鉄は 70 μ g/100 ml 未満の低値を示すものが 18 例中 9 例に見られ、うち 5 例の血清銅値が 150 μ g/100 ml を越えていた。血清鉄と重症度との関係を見ると、平均値は重症群の方が低いが、ばらつきが大きくてその差は有意とはならない。一方血清銅値の平均値は重症群が高く、その差は有意であった。血清亜鉛についてはいずれもほぼ正常域にあるが、平均値は重症群に低かった。

内分泌学的検査のうち血清中の I¹³¹ resin sponge uptake (Triosorb) を行ない得た 6 例はいずれも正常域であり、11 例について 5 日間連続測定した尿中 17-ケトステロイドの排泄もほぼ正常域にあった。

2. 若年者

表 7 に一括するようにこの年令にあたる症例は 3 家族 6 例であり、症状も 4 度から 2 度におよんでいる。眼症状や皮膚所見の割には自覚症状の訴えは軽い。症例 23 のみ肝を 1 横指触れ、辺縁鋭で硬度も正常である。他の例と特に異なる検査所見は得られなかった。血液像で貧血を呈するものはないが、半数例が 10,000 以上の白血球増多を示した。肝機能検査はほぼ正常である。血清たんぱく分画で α_2 -グロブリンが 12%以上を示すものが半数に認められた。若年者においては血清脂質の増加がさらに著明である。すなわち、総脂質が全例とも高く、ことに triglyceride の増量は特筆されねばならない。

考 按

塩化ナフタリンや塩化ビフェニールによる特徴的な座瘡様皮疹については、すでに 50 年前このような物質が製造されはじめた頃から注目されていたという¹⁾。一方これら物質による全身的影響についても早くから関心が持たれ、ラットを中心とするいくつかの

Serum protein and fractionations (%)						Serum lipids (mg/100ml)		
Total(g/100ml)	Al	α_1 -G	α_2 -G	β -G	γ -G	Total	TG	Cholesterol
8.2	59.8	6.7	15.4	8.7	9.4	1530	617	262
7.0	56.1	6.0	12.1	8.6	17.2	870	366	172
7.1	55.7	7.2	14.4	9.3	13.4	785	374	152
7.4	59.2	5.3	10.6	8.3	16.6	1040	376	190
6.8	63.8	5.3	8.8	8.0	14.1	1110	408	237
7.3	62.4	4.8	11.6	8.7	12.6	990	324	178

実験報告がある²³⁾。ほぼ一致している成績は、投与量が少なれば他覚的な中毒症状がないにもかかわらず、剖検では肝障害が見られ、しかも投与中止後もこれら肝臓の変化は2カ月位持続するという。投与量を増すと、食欲減退・体重減少・黄疸などが見られ、剖検では他の臓器にそれほどの変化がなくても肝臓には確実な変化、たとえば肝細胞壊死を伴う中心性脂肪変化などが認められるという。

その後わが国でも本内¹⁰⁾は塩化ビフェニールを塗布または注射し、白血球減少と尿中ウロビリノゲンの出現を観察し、松田¹¹⁾は塩化ビフェニールを皮下注射して、家兎における血清脂質の増量と、ラットにおける肝内総脂質とくに中性脂肪の増加を見た。田中ら¹²⁾は経口的塩化ビフェニール中毒ラットにおける体重の減少、肝重量の増加および血清脂質なかでも triglyceride の著しい増量に注目している。

一方、臨床報告については1934年以来、工場従業員における中毒例の報告がみられる。Drinkerら(1937)²⁾は塩化ナフタリンおよび塩化ビフェニールを使用する3人の工員における急性黄色肝萎縮症について簡単に述べ、Greenburgら(1938)³⁾は、黄疸を主症状とし亜急性肝萎縮症を呈した3例の若い工員について詳細に報告し、うち2例には丘疹膿疱が、1例には暗褐色の色素沈着と面皰の集合など塩化物中毒に特有な皮膚症状が全身症状に先行したことを述べている。

わが国では、原¹³⁾によると、1953年より10年にわたり、塩化ビフェニールを用いるコンデンサー工場における健康管理を実施し、全血比重、白血球数、尿たんぱく、ウロビリノゲンで変化がないが、顔、項部に面皰様皮疹を5~30%、毛孔黒点を5~50%に認めたという。

これらの臨床例は塩化ビフェニールや塩化ナフタリンの吸入ないし接触による工場内の中毒例と考えられるが、今回われわれが経験したものは汚染された米ぬか油の食用による家族単位的大量発生という点で、東西の文献にも類例のない特異な中毒であるといえよう。今回の中毒は、疫学的には北九州市の某精油工場から1968年2月5、6の両日に出荷された同一ロット番号の米ぬか油であり、この中に精製工程中加熱媒体としての塩化ビフェニール化合物(カネクロール)が混入汚染したことが、九大油症研究班分析部会⁵⁾で明らかにされたものである。

毒物の摂取経路の差はあつても、痤瘡様皮疹の性状はいわゆる“chloracne”に相当する特徴的な皮疹で

あり、今回の症例と文献に見られるものとはほぼ同一である。それでは従来の報告に見られる重篤な肝障害については如何であろうか。われわれの観察した症例でいえることは、特徴的な皮疹のほかに軽い貧血、白血球増多、軽熱、赤血球沈降速度の促進、血液化学で明らかな脂質代謝異常、軽いALPase上昇、血清たんぱく分画異常、金属の異常などが印象的であつた。しかしながら、いわゆる肝機能検査では成年者18例中3例のみが軽度の異常を示すのみであり、これらの症例と亜急性肝萎縮のようなはげしい肝障害とが直接に結びつくとは考え難い。

症例4の肝組織学的検索¹⁴⁾によると、光学顕微鏡的にはとくに異常を認めず、電子顕微鏡的に中毒による適応性変化が見られたにとどまるという。1930年代にはウイルス性肝炎の概念が確立していなかつたので、文献上の劇症例が散発性ウイルス性劇症肝炎でなかつたとはいききれない。しかし動物実験では塩化ビフェニールなどで確実に肝細胞障害がおこる事実¹²⁾や、症例に見られるような脂質やたんぱく代謝の異常が、肝臓機能と全く無関係におこるとは考え難いので、細胞レベルでの肝機能障害が存在するに相違ない。ことに上記のBSP値が10%以上を示した3例のうち、症例2と8は臨床的にも重症であり、油症における代謝障害の一つの場が肝臓であることは確実であろう。

本症の重症群にみられた血清鉄の低下と銅値の上昇は何を反映するものであろうか。従来このようなパターンを示す疾患の代表例には、炎症性あるいは悪性腫瘍などによる消耗性疾患が知られている¹⁵⁾¹⁶⁾。同時に見られた血清アルブミンの低下と α_2 -グロブリンの上昇などからも、これらの金属や血清たんぱく分画の変化は、一次的な肝機能障害というよりむしろ塩化ビフェニールによる生体の中毒反応によるものか、あるいは皮疹の重篤な二次感染による消耗性変化が加わつたものと考えてよいのではなかろうか。

本症はほぼ間違いなく塩化ビフェニール中毒であり、これらの有害物質は分子中Clの数の多いほど中毒作用も大きいと考えられるので²⁾、Clの動態ないし排泄についても大きな関心が寄せられる。残念ながら、患者の血中あるいは尿中からの塩化ビフェニール成分の検出は成功していない⁵⁾。尿中のCl量についてみると、症例1~7および10の計8例について2日間連続で測定した成績は4.8~11.0 g/dayで⁹⁾、ほぼ正常範囲に分布していた。尿中Cl排泄量は当然のことではあるが食餌内容によつて大きく左右されるので、この成績から本症におけるCl排泄を論じること

はできない。しかし血清 Cl 値が本症例の重症群で有意に高かった事実が、もし塩化ビフェニール成分に由来するものであるとすれば、まことに重要な所見といえることができる。

塩化ビフェニールは水に不溶で脂溶性であり、中毒患者の皮脂腺分泌物、患者および死産児の皮下脂肪、あるいは胎盤などからも塩化ビフェニール成分が検出された事実から⁵⁾、本物質は腸管から吸収され、おそらく肝を経て体内の脂肪組織へ沈着したものと考えられる。その間に肝を中心として細胞以下のレベルで障害がおこり、皮疹の二次感染も頻繁かつ高度におこつて、重症例に見られるような複雑な代謝異常を示すものであろう。

いずれにしても、塩化ビフェニール中毒による本症の本態の解明は、治療法の確立のためにも焦眉の急であるが、なにぶんにも未解決の点が多く、なお多くの検討を要する。

総 括

1968年4月頃から北部九州を中心として家族的に多くの発生をみたいわゆるライスオイル中毒事件は、その原因物質の究明がかなり難航したが、九州大学油症研究班分析部会によつて、同年11月8日塩化ビフェニールで汚染された米ぬか油使用による塩化ビフェニール中毒症であることが明らかにされた。本中毒症患者のうち、同班臨床部会によつて検索された入院患者24例(6家族)についての臨床および検査所見を、内科学的な観点から検討したものが本報告である。得られた成績を要約すると次のようである。

1. 対象とした24例の内わけは、男子9例、女子15例であり、15才を境として成年者と若年者とに分けると、それぞれ18例、6例であつた。成年者18例を皮膚所見を基として重症度によつて分けると、重症群9例と中等症以下の群9例となつた。

2. 成年者症例においては特有の眼症状、痤瘡様皮疹のほか、倦怠感、体重減少、月経異常、発熱などを見るものがあり、ことに重症例ではその頻度が高かつた。近い過去に、皮膚症状のある胎児を死産したものの1例と、色素沈着の強い新生児を分娩したものの1例とがあつた。

3. 重症群とその他の群とにわけて諸種検査所見を比較すると、前者には貧血傾向、白血球増多、赤血球沈降速度昂進、血清アルカリフォスファターゼとBSP停滞率との軽度上昇、血清たんぱく分画の異常(アルブミン減少と α_2 -グロブリンの増加)、血清重金

属異常(Feの低下とCuの上昇)、血清Cl値の上昇を示すものが明らかに多かつた。

4. 重症度との関連は見られなかつたが、本中毒症における血清脂質、なかでも中性脂肪(triglyceride)の増量は特徴的である。ことにその傾向は若年者例に著明であつた。

5. これら複雑な所見は、従来の文献に見られる工場内の塩化ナフタリンや塩化ビフェニール中毒の全身症状がほとんど強い肝障害を主徴とするのに比べて、はなはだしい相違である。今回経験した症例の特徴ある病像のほとんどが、塩化ビフェニールの亜急性的な経口的中毒そのものによるものであろうが、これを二次的な感染症などが修飾している可能性も残されている。

6. 塩化ビフェニールは脂溶性であり、一旦沈着すると体外への排除が困難なため、治療法については今後の検討が必要である。

文 献

- 1) Greenburg, L., Mayers, M. R. and Smith, A. R.: The systemic effects resulting from exposure to certain chlorinated hydrocarbons. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 21: 29, 1939.
- 2) Drinker, C. K., Warren, M. F. and Bennett, G. A.: The problem of possible systemic effects from certain chlorinated hydrocarbons. *Ibid.* 19: 283, 1937.
- 3) Drinker, C. K.: Further observation on the possible systemic toxicity of certain of the chlorinated hydrocarbons with suggestions for permissible concentrations in the air of work-rooms. *Ibid.* 21: 155, 1939.
- 4) 五島広安、樋口謙太郎: 油症(塩化ビフェニール中毒症)の皮膚科学的症候論. 福岡医誌, 60: 409, 1969.
- 5) 塚元久雄ほか: 油症患者が使用したライスオイル中の有毒物質の化学的検索. 福岡医誌, 60: 496, 1969.
- 6) 黒岩義五郎、村井由之、三田哲司: 油症患者における神経学的所見. 福岡医誌, 60: 462, 1969.
- 7) 奥村 恂: 酵素学的診断. 臨床と研究, 44: 1798, 1967.
- 8) 鶴沢春生、伊東靖夫、納富昭光、勝木司馬之助: 塩化ビフェニールによる高グリセライド血症. 福岡医誌, 60: 449, 1969.
- 9) 永井諄爾ほか: 油症患者の臨床生化学検査. 福岡医誌, 60: 475, 1969.
- 10) 本内正雄: 塩化ジフェニールの毒性について(第1報). 労働科学, 31: 214, 1955.
- 11) 松田武一: 塩化ジフェニールの脂質代謝に及ぼす実験的研究. 労働科学, 34: 219, 1958.

- 12) 田中 潔, 藤田節治, 小松富美子, 田村典子 : 塩化ビフェニール亜急性中毒実験, ことにラット血清脂質に及ぼす影響. 福岡医誌, 60 : 544, 1969.
- 13) 原一郎 : 私信.
- 14) 平山千里, 入江俊武, 山本寅男 : 油症患者肝臓の形態学的所見. 福岡医誌, 60 : 455, 1969.
- 15) Scheinberg, I. H. and Sternlieb, I. : Copper metabolism. *Parmaeol. Rev.* 12 : 355, 1960.
- 17) 田中教英 : 血清鉄及び銅の臨床的研究. 福岡医誌, 50 : 261, 1959.

塩化ビフェニールによる高グリセライド血症

九州大学医学部第二内科教室 (主任: 勝木司馬之助教授)

鵜澤 春生・伊東 靖夫

納富 昭光・勝木 司馬之助

Hyperglyceridemia Resulting from Intake of Rice Oil Contaminated with Chlorinated Biphenyls

Haruo UZAWA, Yasuo ITO, Akimitsu NOTOMI
and Shibanosuke KATSUKI

*Second Department of Internal Medicine (Director:
Prof. Dr. S. Katsuki), Faculty of Medicine,
Kyushu University, Fukuoka, Japan.*

The concentrations of serum lipid classes were determined in the 24 cases of so-called "rice oil disease" induced by oral intake of rice oil contaminated with chlorinated biphenyls known as Kaneclor in Japan. The patients were all hospitalized cases, members of 7 families, 14 females and 10 males and age 7 to 60 years. The rice oil was used as cooking oil for several months in 1968 and the present study was performed after the cessation of intake of the contaminated rice oil.

Abnormally elevated serum triglyceride ranging from 200 to 600 mg% were observed in 12 out of 24 cases, while the serum total cholesterol remained unchanged and phospholipids tended to be somewhat lowered. The results of urinalysis, liver and renal function test and hematological examination revealed nothing remarkable.

Agarose Gel electrophoresis of serum of the several affected cases revealed faint α , dense pre- β , no tailing behind β and no chylomicron at origin indicating that the elevated triglyceride was of endogenous origin.

Preliminary animal experiments were carried out in female rabbits by daily oral administration of 1 % Kaneclor in olive oil in the dosis of 2ml per kg. body weight for 10 days. Lipemia was consistently induced within several days, reached its peak (1680-400 mg%) within several days after the cessation of the Kaneclor administration and returned to the previous level several weeks after the end of the administration. Elevation of serum triglyceride was highest (1680mg%) in a rabbit having had marked reduction of food intake during and after the experiment. Possible mechanism of hyperglyceridemia induced by oral ingestion of chlorinated biphenyls was discussed.

芳香族炭化水素の塩素誘導体のひとつである塩化ビフェニール (以下塩ビと略す) は熱媒体あるいは絶縁体および電線の含浸剤に用いられる工業薬品である³⁾。塩ビの毒性に関する実験的研究には Drinker²⁾ (1937, 1939), Treon¹³⁾ (1956) 等のものがあるが、いずれも実験動物 (主にラット) に塩ビの vapor を吸入させたものである。病理組織所見等を含むその成績によると塩ビにはほとんど毒性は認められなかつ

た。

日本では原一郎等の 1953~1963 年の 10 年間にわたる塩ビを使用する某コンデンサー製造工場での健康管理成績がある⁷⁾。これによると尿および血液像等に著変はなかつたが、今回の油症にみられたような皮疹を生じたものが 5~50% にみられた。家兎における注射実験 (20% 塩ビオレフ油, プロキロ 0.5 cc 週 2 回) で本内¹⁰⁾ は 2 カ月の観察期間でみられた変化は白血

球減少と尿ウロビリノーゲンの出現のみであつたと報告し、松田¹¹⁾は血清脂質の増量を認めた。血清脂質は3~4回の注射で最高値を示し、次の注射から下降に移るが、下降した時に注射をやめると再度上昇しはじめ、斃死前まで高い値を持続したという。塩ビと脂質代謝に関してはこれがただひとつの文献である。

今回発生した“油症”は、このような塩ビを経口的に摂取したきわめて稀な場合であつて、従来工業薬品中毒の常識をこえたものである。従来塩ビを経口投与した動物実験がないことは当然と思われる。

患者が使用したライスオイルに含有されていた塩ビは、商品名 Kaneclor で知られ、これは塩素数1~5個の様々な異性体30数種類の混合物で無色透明、無味無臭、常温では強い粘性をもつ液体である(稲

神⁸⁾)。熱媒体として繰り返し使用されたものは赤変混濁し、フェノールおよび塩ビの重合体を含有しているようである(稲神⁸⁾)。

後述するように未使用の Kaneclor を用いた家兎での経口投与実験では著明な脂血症が起こつたので、塩ビが脂血症をおこさせることは確実と考えてよいが、Kaneclor の長期再使用による副産物の影響の可能性も一応は考慮に入れておかななくてはなるまい。私共は油症外来を受診した患者の血清に混濁しているものが多いことに気づき、その血清脂質を分析したところ、これがトライグリセライドの上昇による hyperglyceridemia によるものであることが判明したので、例数をかさね、ある症例では時間をおつて追跡し、また動物実験も行なつたので、あわせて報告する。

Table 1. Concentrations of serum lipids in the so-called “rice oil disease” patients who had taken rice oil contaminated with chlorinated biphenyls

Date of Examination	Family	Age	Sex	TC	PL	TG
Oct. 19, 1968	UJN	39	M	189	168	356
	"	36	F	171	118	151
	"	15	M	160	152	127
	"	12	F	186	172	400
	"	8	F	198	172	366
Oct. 25, 1968	MN	37	M	226	128	284
	"	33	F	260	152	233
	"	7	F	264	171	617
Oct. 30, 1968	KN	49	F	125	103	148
	"	24	F	120	142	117
	YN	28	F	131	94	188
Nov. 7, 1968	KG	15	F	145	112	100
	"	18	M	140	114	69
	"	41	M	173	119	116
Nov. 15, 1968	M	27	M	228	163	85
	"	31	F	184	142	105
	"	24	F	177	144	318
	"	34	M	205	140	116
	"	60	F	227	159	426
Nov. 20, 1968	KGA	9	F	237	160	408
	"	11	M	202	151	376
	"	38	F	233	144	196
	"	39	M	192	139	258
	"	8	M	211	160	424

Abbreviations. TC: Total Cholesterol (Normal range 157-229)

PL: Phospholipids (Normal range 156-219)

TG: Triglyceride (Normal range 60-107)

1. 油症患者の血清脂質

油症と確診されて九大皮膚科に入院し種々の臨床検査をうけた7家族24例の血清脂質各分画の定量成績を表1に示した。定量法は藤見⁶⁾の文献に記載してあるので省略する。男女別に年齢を横軸においてプロットしたものが図1である。表1にみられるように総コレステロールには変化がみられず、燐脂質は低値を示すものが多かった。しかしトライグリセライド（以下TGと略す）は24例中20例において健常範囲をこえる高値を示した。

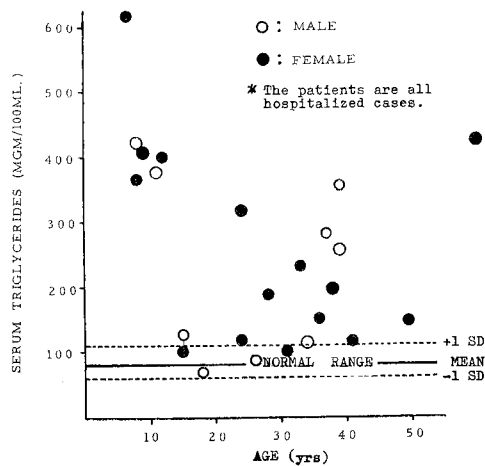


Fig. 1. Serum triglycerides in the so-called "rice oil disease" patients.

Lees ら⁹⁾は健康者に高含水炭素食を投与し、生理的にどの程度までTGを上昇させることができるかを実験したところ、最高400mg%位は健康者でもおこりうるとしている。私共がこの数年臨床および集団検診等で経験した約3000例の成績では、特殊な代謝性疾患がない場合にはおよそ300mg%位ではないかと考えている。

いまこの300mg%を生理的におこりうるTGの最高値とした場合、油症例では24例中9例にこれがみられた。その内訳は15才以下8例中6例、16才～50才の15例中2例、51才以上1例中1例であつて、若年者に異常に高い値を示すものが多い。しかし、TGを経時的に追跡した1家族では図2に示すように、症例によって変動のはげしいものもあるので、ある時点での成績をもとにして上のような判断を下すことは危険である。

いずれにしてもTGが長期間にわたつて高値を維持しつづけることがあるのは確実なようで、図2中の

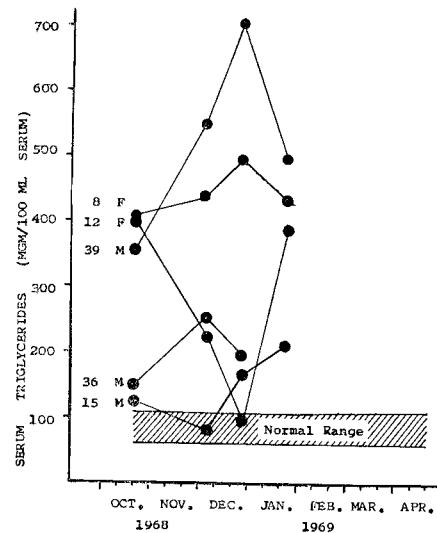


Fig. 2. Serial determination of serum triglycerides in the members of the UJINO family.

8才女の例は、昭和43年7月24日の血清がすでに乳様に混濁していたといわれている（八幡製鉄病院小児科、長谷川秋彦博士），すなわちこの症例ではこの時期にすでにTGの上昇があつたと考えられる。汚染されたライスオイルを使用しはじめたのが昭和43年2月上旬であるから、数カ月の摂取によつてすでに脂血症を発症したと考えられ、その状態が半年以上つづいていることになる。

2. 油症患者の血清リポ蛋白

血清のリポ蛋白は近年Fredrickson⁴⁾によつて電気泳動による移動度から α , pre- β , β およびChylomicronの4種に分けることが可能となつて以来、各分画の代謝上の意義も次第に明らかにされつつある。

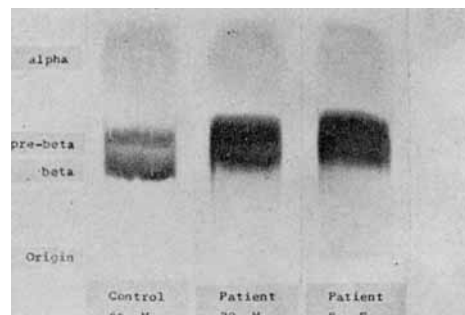


Fig. 3. Representative electrophoretic pattern on Agarose Gel, stained with Sudan Black B.

油症例のリポ蛋白を Noble¹²⁾ の方法によつて Agarose Gel で電気泳動を行なつたところ、図3に示すように、比較的淡い α 、濃い pre- β 、pre- β に比較してうすい β がみられ β から原点までおよび原点それ自体には染色された部分がみられなかつた。このことは油症例の高い血清 TG が主として pre- β に由来すること、すなわち内因性 TG であることを示すものである。

3. 油症患者の血清脂質各分画の脂肪酸構成

表2に血清 TG が 400 mg % 以上であつた3例

Table 2. Fatty acid composition of serum lipids from the patients with marked hyperglyceridemia (>400mg%)

Cholesterol Esters			
C	MMOR 60 F	TKOG 8 M	MUJI 8 F
12	—%	—%	—%
14	1.3	1.1	0.8
16	15.1	11.9	12.0
16=1	6.2	4.6	6.2
18	3.0	1.6	1.0
18=1	20.6	22.0	22.8
18=2	30.7	38.5	42.4
18=3	1.4	1.6	1.3
20=3	0.9	1.5	1.5
20=4	5.9	6.9	5.8
22=5	1.3	1.1	0.4
22=6	2.8	1.4	1.4
others	10.8	7.8	4.4
L/O	1.49	1.75	1.86

Free Fatty Acids			
C	MMOR 60 F	TKOG 8 M	MUJI 8 F
12	0.5%	0.8%	0.4%
14	1.3	2.3	1.5
16	23.0	21.1	20.5
16=1	5.2	4.8	3.3
18	8.2	7.5	7.3
18=1	26.3	29.1	38.4
18=2	13.5	12.9	13.4
18=3	1.4	1.2	0.8
20=3	1.1	0.8	1.0
20=4	3.1	2.0	2.4
22=5	1.4	2.3	1.0
22=6	3.8	4.9	2.4
others	11.2	10.3	7.6
L/O	0.51	0.44	0.35

(MMOR, TKOG および MUJI) の血清脂質各分画の脂肪酸構成を示した。とくに異常なピークの出現はなかつた。また特定の脂肪酸の異常な変動もみられなかつた。ただ、遊離脂肪酸分画で oleic acid (18=1) の増量と palmitic acid (16=0) の低下が目された。これは脂肪組織からの遊離脂肪酸放出の促進を示唆する所見であるが、その確認は今後の検討にまたねばならない。

4. 家兎における経口投与実験

白色雌性家兎(体重 2.7~4 kg) に 1 % Kaneclor

Triglycerides			
C	MMOR 60 F	TKOG 8 M	MUJI 8 F
12	—%	0.3%	0.2%
14	0.9	2.1	2.4
16	23.8	18.1	23.3
16=1	4.4	5.6	5.6
18	6.5	2.5	2.4
18=1	21.8	37.6	29.8
18=2	16.5	15.1	23.4
18=3	0.8	1.3	1.2
20=3	2.1	0.6	0.6
20=4	5.5	1.6	1.1
22=5	1.8	1.3	0.6
22=6	8.4	3.0	3.4
others	7.5	10.9	6.0
L/O	0.76	0.40	0.79

Phospholipids			
C	MMOR 60 F	TKOG 8 M	MUJI 8 F
14	0.6%	0.6%	0.4%
16	27.7	24.5	24.3
16=1	1.5	1.6	1.5
18	14.6	14.5	13.9
18=1	7.2	11.0	10.7
18=2	9.5	13.4	15.8
18=3	1.4	0.7	0.7
20=3	2.3	4.5	4.9
20=4	6.8	9.9	8.5
24	3.1	2.2	1.5
24=1	5.7	3.3	3.2
22=6	4.7	5.9	7.9
others	14.9	7.9	6.7
L/O	1.32	1.22	1.48

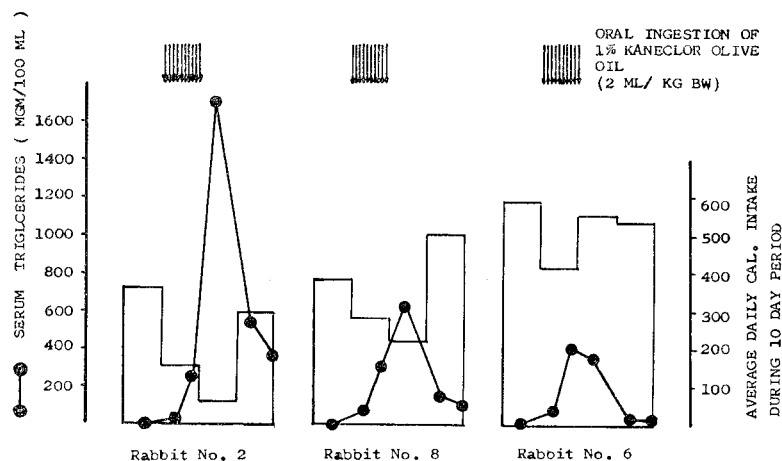


Fig. 4. Effect of oral ingestion of 1% Kaneclor on serum triglycerides and daily calorie intake in female rabbits.

olive oil を体重 kg あたり 2 ml 毎日経口投与し (10 日間), 投与前 2 回, 投与中 2 回, 投与後 3 回にわたって採血, 血清 TG および総コレステロールを定量した。また, 投与前 10 日, 投与中, 投与終了後 10 日, 投与終了後 10~20 日の各 10 日間の摂取カロリーから 1 日平均摂取カロリーを計算した。飼料はオリエンタル家兎用固型飼料 RC-5 であった。

図 4 にみられるように, Kaneclor 投与によつて摂食量が強く抑制された家兎 (No. 2) では, その血清 TG の上昇が最も著明で, 摂食量の低下が著明でない例 (Rabbit No. 6) では TG の上昇は比較的軽度であつた。なお同様の傾向は TG に比べて著明ではないが, 総コレステロールにもみられた。また Olive 油のみの投与を行なつた対照例では TG, 総コレステロールともに上昇はみられなかつた。

5. 考 按

以上の諸成績から塩ビがヒトに経口投与されると高脂血症が起ると考えて差支えないようである。この高脂血症が TG のみの上昇によるものであり, 更にこの TG が内因性の TG であることも明らかになつたといえよう。一般に内因性 TG の上昇がみられるのは, 糖尿病などを主とした代謝病, 家族性高脂血症 (Fredrickson の III, IV および V 型) などであるが, 実験的には Protamine や Toluidin Blue のような anti-heparin agent を静注した場合にもおけるとされている¹⁾。

内因性 TG の起原は肝で, 血中に pre- β リポ蛋白の形で放出され, 脂肪組織がこれを取りこむ主な site であるとされている。また血清 pre- β TG の代謝回

転は比較的すみやかで, Farquhar⁵⁾ によれば約 2 gm/hr とされている。油症例では皮下脂肪に塩ビの沈着がみとめられており, またラットにおける実験では, 塩ビは主に脂肪組織に沈着することが判つている (稲神⁶⁾)。

以上のような点から油症にみられた hyperglyceridemia は, 脂肪組織などの内因性 TG をとりこむ組織に何らかの異常がおこり, その結果, 内因性 TG が血中に残つて, TG 値の上昇を来したものと解釈せざるを得ない。しかしそれがどのような機構によるものか, その説明は今後の課題である。

八幡製鉄病院内科医長竹之内明博士, 小児科副医長長谷川秋彦博士の御教示御協力を感謝する。なお, 脂質の定量には第二内科文部技官堀澄子, 研究補助員池浦泰子の協力を得た。ここに謝意を表する。

参 考 文 献

- 1) Bragdon, J. H. and R. H. Havel: In vivo effects of antiheparin agents on serum lipids and lipoproteins, *Am. J. Physiol.* 177: 128, 1954.
- 2) Drinker, C. K., Warren, M. F. and A. Granville: The problem of possible systemic effects from certain chlorinated hydrocarbons, *J. Indust. Hyg. Toxicol.* 19: 283-299, 1937.
- 3) Elkins, H. B.: The chemistry of industrial toxicology. p. 149-155, John Wiley & Sons, New York, 1959.
- 4) Fredrickson, D. S., Levy, R. I. and R. S. Lees: Fat transport in lipoproteins—an integrated approach to mechanisms and disorders. *New Eng. J. Med.* 276: 24-44, 94-103, 1967.

- 5) Farquhar, J. W., Gross, R. C., Wagner, R. M. and G. M. Reaven : Validation of an incompletely coupled two-compartment nonrecycling catenary model for turnover of liver and plasma triglyceride in man. *J. Lipid Res.* 6 : 119-134, 1965.
- 6) 藤見 惺 : 脳血管性障害患者の血清脂質に関する臨床的研究. 医学研究 37 : 172-185, 1967.
- 7) 原 一郎 : personal communication
- 8) 稲神 馨 : personal communication
- 9) Lees, R. S. and D. S. Fredrickson : Carbohydrate induction of hyperlipemia in normal man. *Clin. Res.* 13 : 327, 1965.
- 10) 本内正雄 : 塩化デフェニールの毒性について(第1報). 労働科学 31 : 214, 1955.
- 11) 松田武一 : 塩化デフェニールの脂質代謝に及ぼす実験的研究. 労働科学 34 : 219, 1958.
- 12) Noble, R. P. : Electrophoretic separation of plasma lipoprotein in Agarose Gel. *J. Lipid Res.* 9 : 693-700, 1968.
- 13) Treon, J. F., Cleveland, F. P., Cappel, J. W. and R. W. Aichley : The toxicity of the vapors of Aroclor 1242 and Aroclor 1254. *Am. Ind. Hyg. Quart.* 17 : 204-213, 1956.

油症患者肝臓の形態学的所見

九州大学医学部第三内科教室（主任：榊屋富一教授）

平山千里・入佐俊武

九州大学医学部第一解剖学教室（主任：山元寅男教授）

山元寅男

Fine Structural Changes of the Liver in a Patient with Chlorobiphenyls Intoxication

Chisato HIRAYAMA, Toshitake IRISA and
Torao YAMAMOTO

*Third Department of Internal Medicine (Director : Prof.
Tomiichi Masuya), First Department of Anatomy
(Director : Prof. Torao Yamamoto), Faculty
of Medicine, Kyushu University,
Fukuoka, Japan.*

An electron microscope study on the liver biopsy specimens from a patient with chlorobiphenyls intoxication revealed a reduction of the rough surfaced endoplasmic reticulum and hypertrophy of the smooth surfaced endoplasmic reticulum. Lysosomes and microbodies (or peroxisomes) are increased in number. Microbodies, located close to the smooth surfaced endoplasmic reticulum, are increased in size and contain no crystalline structure. These findings were interpreted as an adaptive or regenerative rather than a degenerative phenomenon.

種々の薬物中毒症においては、肝臓に多少とも変化がみとめられるが、この変化は、いわゆる肝臓の適応現象と障害の二つの観点から分析することが可能である。一般に塩化ビフェニール中毒症においては、肝臓が一つの標的臓器となることが予想されるので、本症患者の肝臓には、多少とも形態学的変化が招来されているものと推定できる。

著者らは、油症患者の肝生検標本について、その組織像ならびに電顕像を検索したので、その成績をここに報告する。

研究方法

症例は 37 才男子、会社員、カネミ製米ヌカ油を常用していたが、昭和 32 年 4 月 13 日全身倦怠感あり、4 月 17 日会社診療所において肝機能検査を受けたが、BSP 2.5%, GOT 36 単位、GPT 22 単位、血清コレステロール 300 mg/dl であった。また 4 月下旬貧血を指摘されている。5 月中旬より眼脂の増加に気づき、眼科医の診察を受けた。6 月中旬より、顎、耳翼

部に皮脂の増加を来とし、次いで、顎骨部、頬部、腋窩部、陰部などの小結節に気づいている。同年 10 月 23 日九大油症外来を受診したが、皮膚症状、爪症状以外には著明な変化を指摘されていない。腹部では、肝、脾、腎をふれない。当日の肝機能検査は、表 1 の如くで、全く変化をみとめなかった。その後 SH-基剤などの投与をうけているが、症状は軽快していない。昭和 44 年 3 月 15 日の肝機能成績は表 1 に示したが、前回同様全く異常をみとめなかった。

昭和 44 年 2 月 18 日、Vim Silverman 針を用い、肝生検を行なった。生検材料の一部はホルマリン固定後ヘマトキシリンエオジン染色を行なった。他の一部は、固定液を滴下したパラフィン板上で細切し、s-Collidine 緩衝液で pH 7.4 に調整した 2% オスミック酸溶液中で 2 時間固定したあと、エタノール系列で脱水、プロピレンオキไซด์を経てエポキシ樹脂に包埋した。包埋標本は、ガラスナイフを装置した Porter-Blum 超ミクロトームを用い、約 1 μ の切片と超薄切片を作成した。前者は 0.5% トルイデンプル

表 1. 症例†の肝機能検査所見

検 査 項 目	43. 10. 24	44. 3. 15
BSP (%)	1.4	2.4
黄 疸 指 数	3	—
GOT (単 位)	20	21
GPT (単 位)	—	13
ALP (K. A. 単位)	10.6	12.4
TTT (単 位)	1.0	1.0
ZST (単 位)	—	3.6
コレステロール (mg/dl)	173	203
血 清 タンパク (g/dl)	6.5	8.2
アルブミン (%)	61.8	57.9
α_1 グロブリン (%)	5.9	6.4
α_2 グロブリン (%)	10.2	11.4
β グロブリン (%)	8.5	9.3
γ グロブリン (%)	13.6	15.0

† A. M. 39才男

一染色, 塩基性フクシン, メチレンブルー二重染色, ならびに PAS 染色を行なった.

超薄切片は, Millonig 法に従い, 鉛染色を行ない, カーボン蒸着後, 日立 HS 7 型電子顕微鏡で観察した.

成 績

1. ヘマトキシリンエオジン染色所見

図 1 に示す如く肝細胞の壊死, 変性は殆んどみとめられない. Kupffer 星細胞の肥大をみとめるが, 増生はない. 門脈およびその周辺域には, 炎症性の細胞浸潤および線維化などの変化はなく, また胆汁栓などもみとめられなかった.

2. 組織化学的所見

肝細胞では毛細胆管周囲にリポフスチン様顆粒が増加している. グリコーゲンの分布には異常をみとめないが, 糸粒体とはやや異なる染色性を示す好フクシン顆粒がかなりの細胞にみとめられた.

類洞内皮細胞と肝実質細胞との間に, トルイジンブルーおよびメチレンブルーに染る部分が存在するが, 電顕的には膠原線維の集まったものであった.

3. 電子顕微鏡的所見

本症の電子顕微鏡写真を図 2～図 7 に示した. 本症例の小胞体は, 一般に粗面小胞体が減少し, 滑面小胞体が増加している. 粗面小胞体の大部分は拡張し, 内腔に雲状物質を収容している (図 2, 5). 滑面小胞体は小胞状および板状のものがみとめられ, 前者はグリコーゲン野に, 後者は微小体と関連してみいだされ

る. 時には層板状の滑面小胞体が同心円状の異常配列をつくり, 多くの場合グリコーゲンがその間の細胞基質に出現している (図 5). 糸粒体は構造上著変はみとめられないが, 一般にその数は増加している (図 6).

ゴルジ装置は, 毛細胆管附近に存在するが, その内腔は拡大し, 内部は雲状の不定形物質をふくんでいる (図 4).

一方毛細胆管周囲には, 光顕的に色素顆粒が増加している. この顆粒は, 1 枚の膜につつまれた細胞質顆粒で, 内部は電子密度の高い不均一構造を示し, 脂質と思われる明調部も有する (図 2, 3, 4). 一般にはリポフスチン様顆粒と呼ばれているが, ライソゾームの一種と考えられる. その他正常肝にみとめられるライソゾームも毛細胆管の近傍に存在する.

その他注目すべき所見として, 大小不定のいわゆる微小体 (microbody または peroxisome) の増加がある. 微小体は正常の肝細胞の細胞質にみとめられる場合, 一枚の膜につつまれた円形の小体で, 内部にはほぼ均一な微細顆粒状物質が充満しており, 結晶状の板状構造か, 電子密度の高い芯を有することが多い. しかも, 糸粒体よりも小さいのが普通である. しかし本症の微小体には, 内部に結晶構造をもたず, 大小不定で, 糸粒体よりもはるかに大きいものが存在するという特徴がある (図 7). これをとりまくよう配列している (図 6, 7). この微小体は, 光顕的に好フクシン顆粒とみとめられたものとよく一致する.

考 按

塩化ビフェニール中毒症における肝機能成績については別項に記載されているように, 特徴的な所見はあげられていない. ただ一部の症例においては, 血清アルカリ性フォスファターゼ活性の上昇をみる程度にすぎない. 本症例における肝機能は, 既述したように全く正常であり, 事実光顕でのレベルでは, 肝障害は検出できなかった. ただ星細胞の腫大がみとめられるが, これは感染症をふくむ組織障害にみとめられる一般的所見であり, おそらく塩化ビフェニール中毒症に対する直接または間接の網内系細胞の反応と解釈できよう.

ところで, 本症例の電顕像では, 著明な変化がみとめられた. すなわち重要な所見として, 粗面小胞体の減少と, 滑面小胞体の増加およびリポフスチン様顆粒ならびに微小体の増加である.

一般に肝細胞における滑面小胞体の増加は, 種々の

薬剤投与の際にみとめられる重要な所見である。例えば、3'-Methyl DAB¹⁾, α -naphthyl isothianate²⁾, phenobarbital³⁾ などの投与で観察されている。衆知のように、滑面小胞体には、諸種の薬剤代謝性酵素がみとめられる⁴⁾⁵⁾。たとえばフェノバルビタール投与時の滑面小胞体の増加は、薬剤代謝に対応する適応現象と解釈されている。一般にかかる薬剤代謝性酵素を誘導する薬剤の投与により、肝実質細胞の数ならびに容積の増加がみとめられ、従つて肝腫大がおこることが知られている³⁾。塩化ビフェニールによる実験的障害時においても、肝腫大がみとめられるところから、塩化ビフェニール中毒症における滑面小胞体の増加は、むしろ薬剤に対する適応現象と解釈すべきであろう。

次に、リポフスチン様顆粒や微小体の増加は、一般に諸種肝障害時にみとめられ、とくに微小体はその形態の変化を伴うことが知られている⁶⁾⁷⁾。このような変化は、肝実質の“変性”よりも“再生”現象とみなされている。従つて、このような微小体の増加も、前記滑面小胞体の増加とならんで、肝実質の適応ないし再生現象と解釈すべきであろう。

一般に微小体は、糸粒体よりも小さく、カタラーゼ、ペルオキシダーゼ、ウリカーゼなど酸化酵素をふくむが、結晶様構造は、ウリカーゼを示すものと解釈されている⁸⁾。一般に再生肝にみとめられる微小体は、かかる結晶構造を欠くことが報告されており、本症における微小体の形態学的特徴とよく一致する。従つて本症における微小体の増加は、おそらくウリカーゼをふくまない特種な微小体の増加によるものと判断することができよう。

結 論

肝機能検査成績で全く異常のみとめられない油症患者の肝生検材料を光顕的ならびに電顕的に検索し、次のような結果をえた。

1. 光学顕微鏡的に肝実質細胞には異常所見はみと

められないが、星細胞の腫大がみとめられた。

2. 電顕的に肝実質細胞には、一般に粗面小胞体の減少と滑面小胞体の増加がみとめられた。

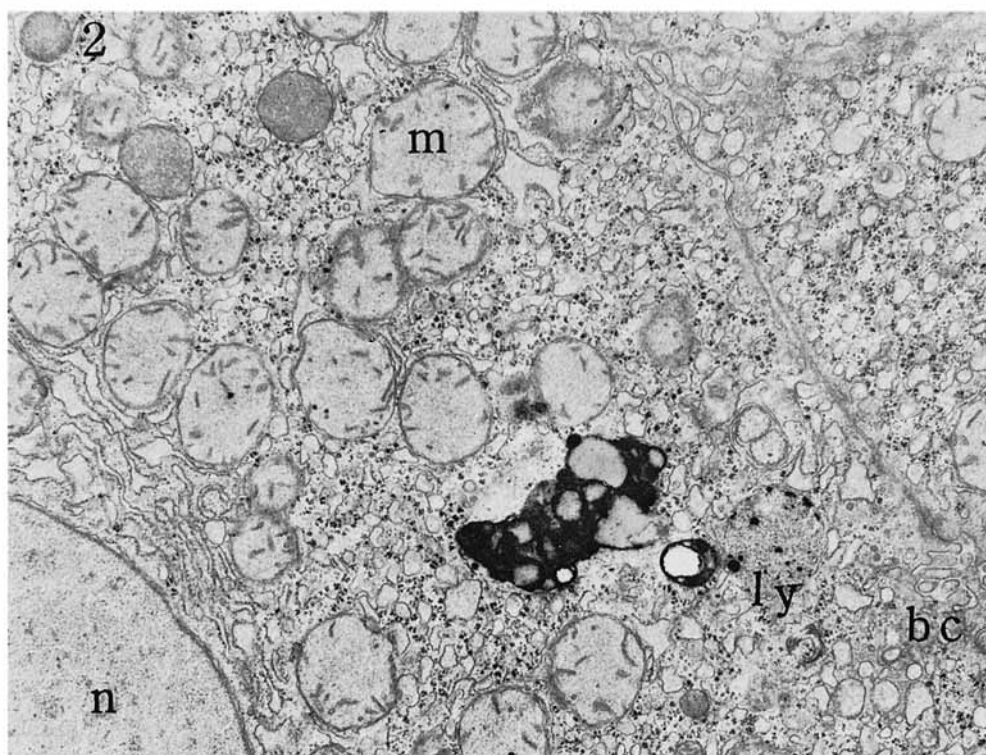
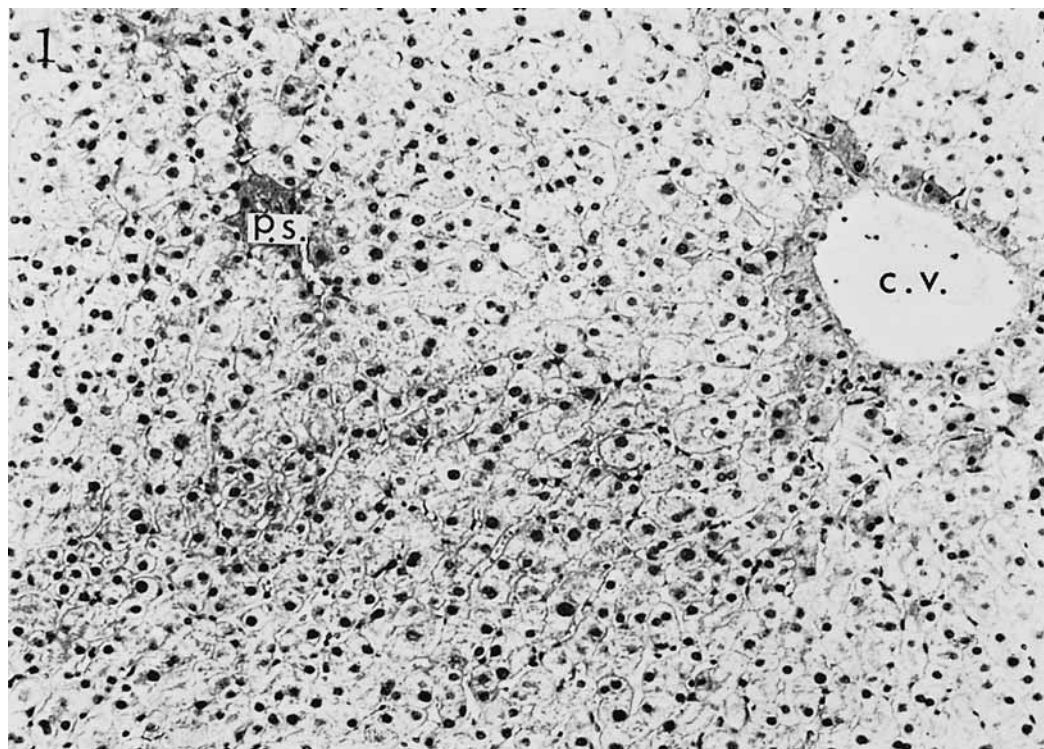
3. リポフスチン様顆粒が毛細胆管付近に増加している。

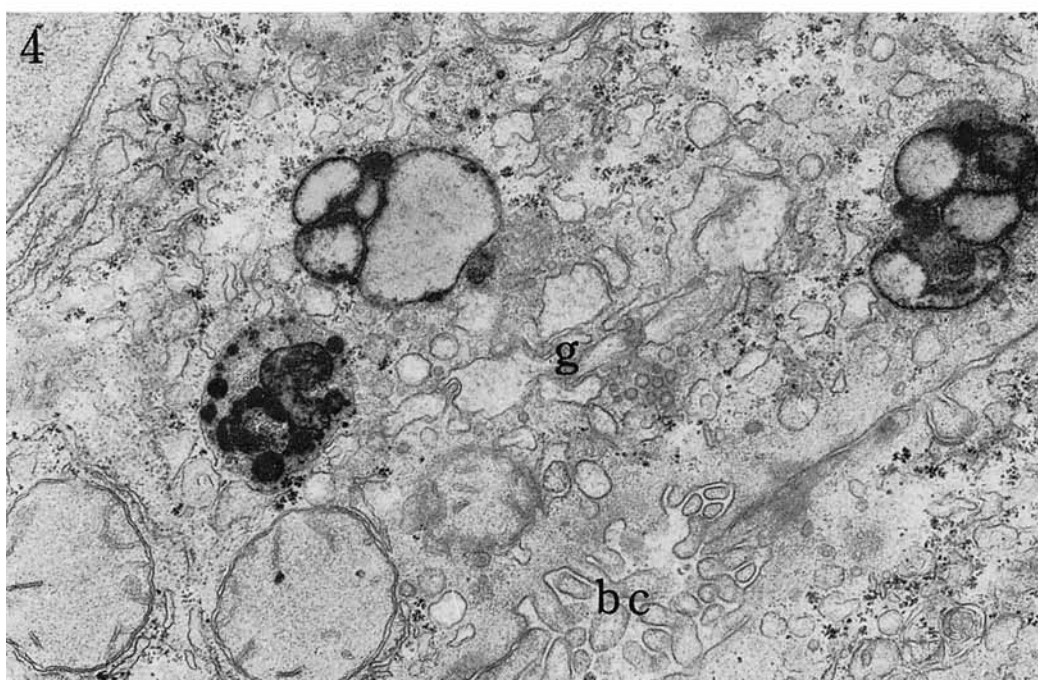
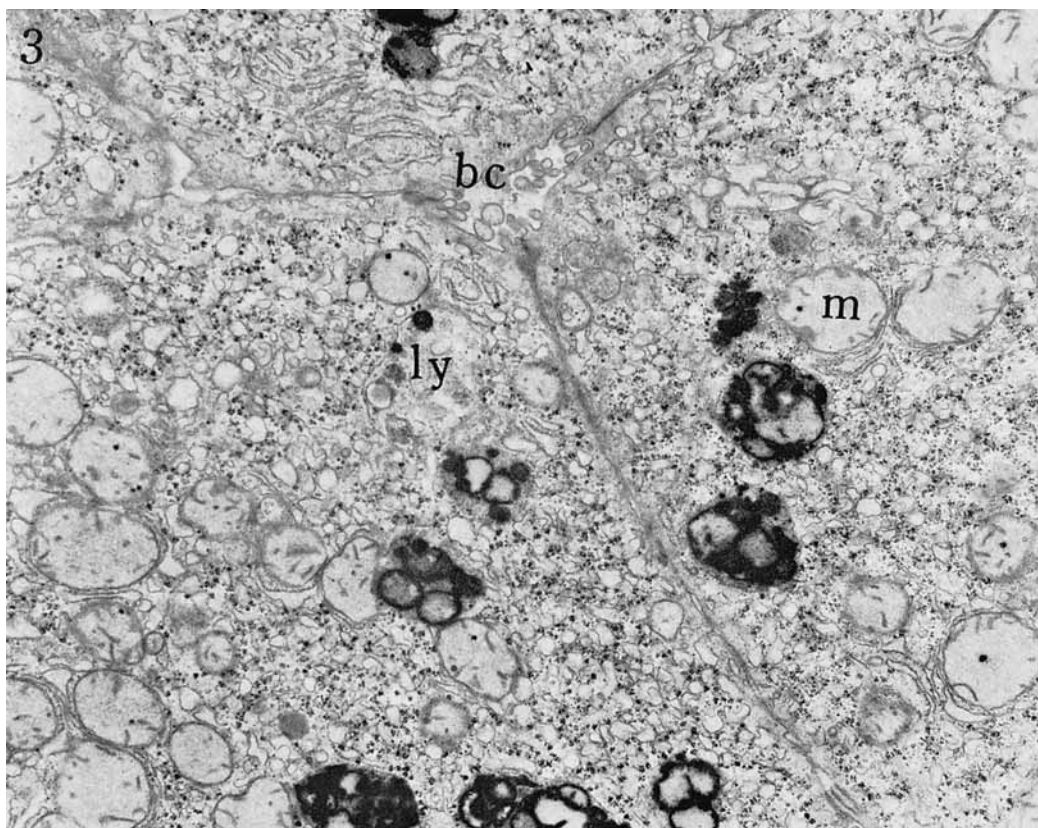
4. 細胞形質内には内部に結晶様構造をもたない微小体の著明な増加がみとめられた。この小体は、大小不定で糸粒体よりも大きなものが出現していた。

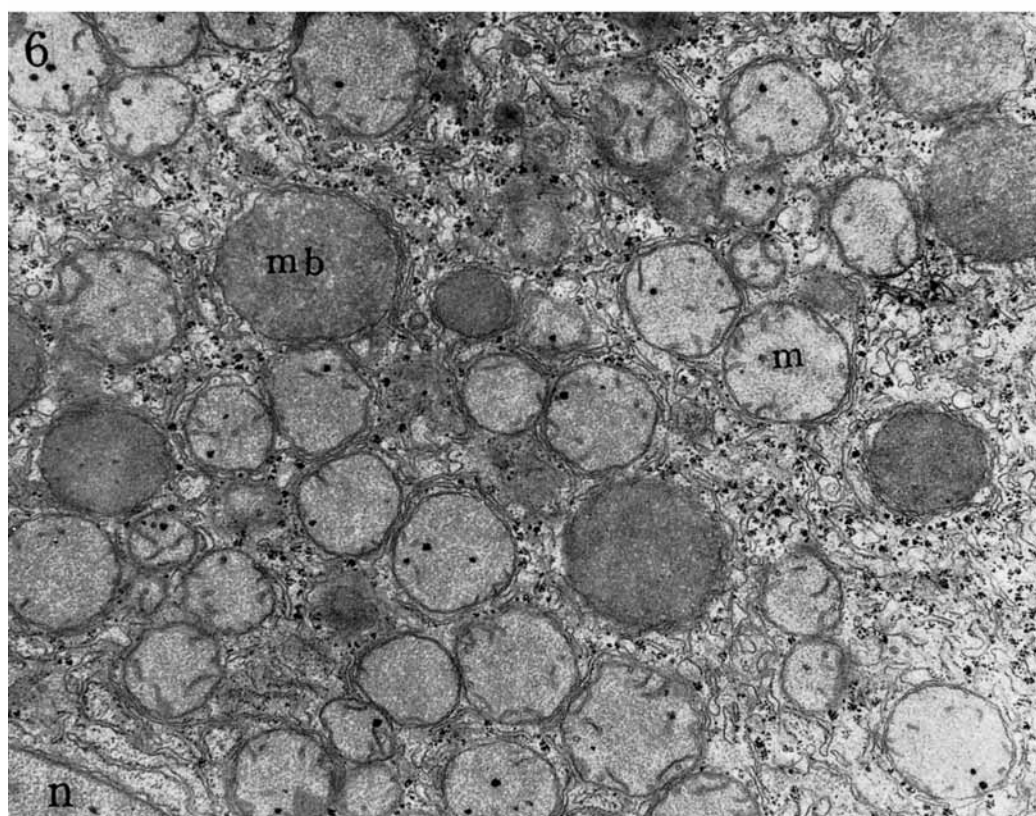
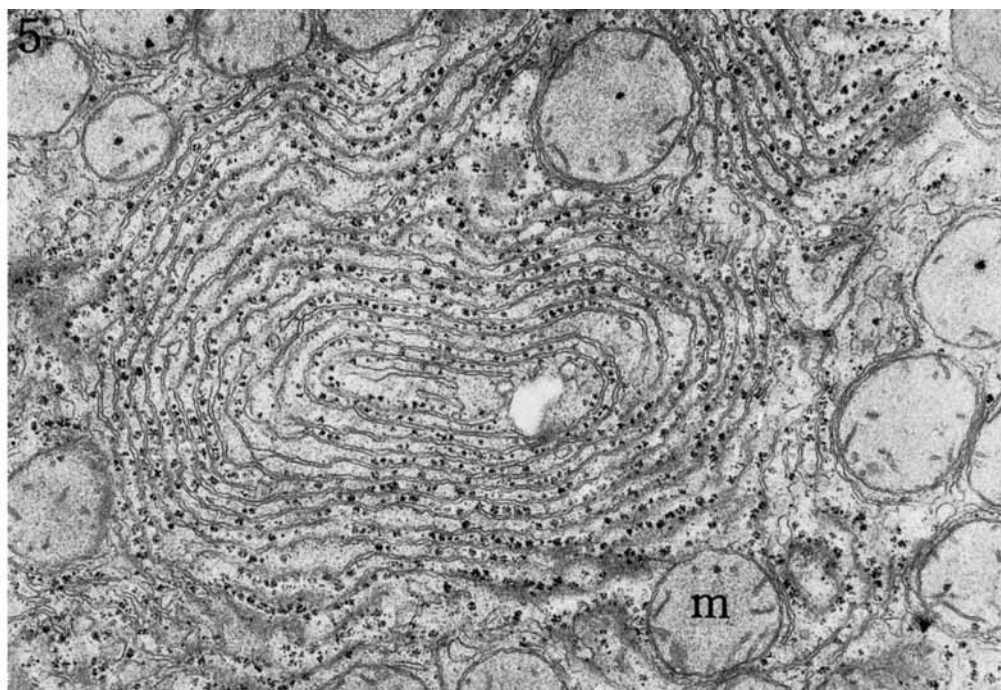
以上の所見を、塩化ビフェニール中毒による肝の適応現象として考按を加えた。

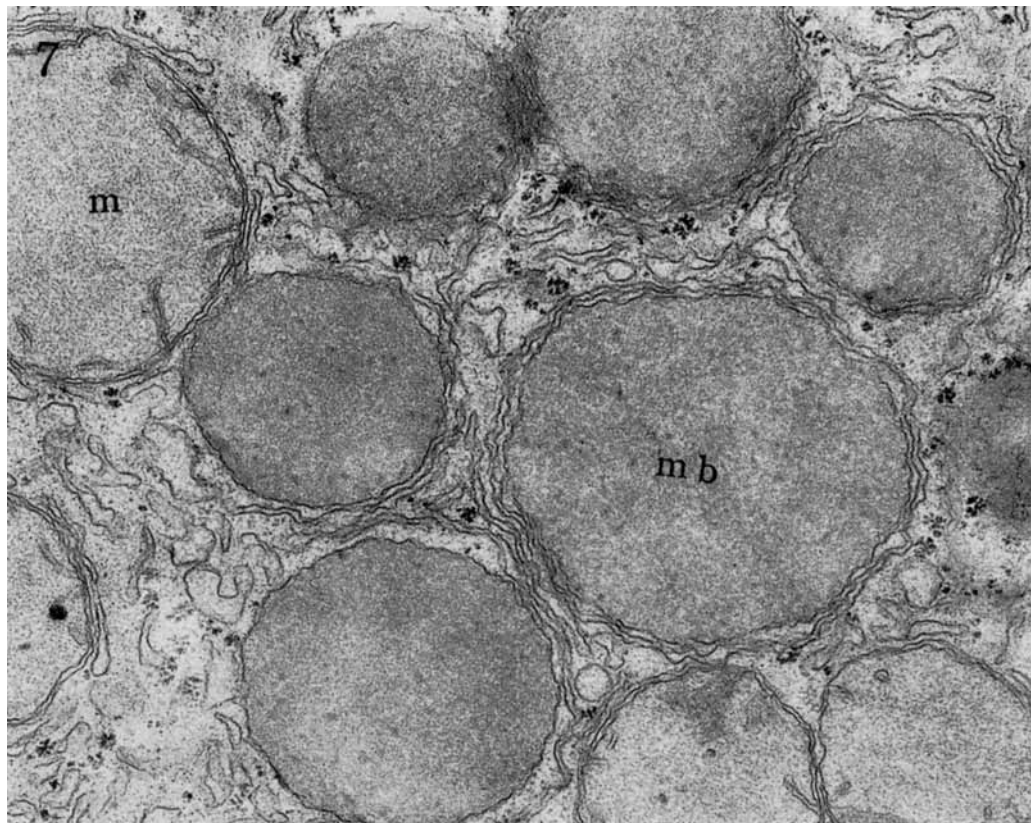
文 献

- 1) Porter, K. & Bruni, C. : An electron microscope study of the early effects of 3'MeDAB on rat liver cells. *Cancer Res.* 19 : 997, 1959.
- 2) Steiner, J. W. & Baglio, C. M. : Electron microscopy of the cytoplasm of parenchymal liver cells in alphanaphthyl-isothiocyanate-induced cirrhosis. *Lab. Invest.* 12 : 765, 1963.
- 3) Herdson, P. B., Garvin, P. J. & Jennings, R. B. : Fine structural changes in rat liver induced by phenobarbital. *Lab. Invest.* 13 : 1032, 1964.
- 4) Fouts, J. R. : The metabolism of drugs by subfractions of hepatic microsomes. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 6 : 373, 1961.
- 5) Remmer, H. & Merker, H. J. : Drug-induced changes in the liver endoplasmic reticulum: Association with drug-metabolizing enzymes. *Science* 142 : 1657, 1963.
- 6) Popper, H. & Schaffner, F. : Fine structural changes of the liver. *Ann. Int. Med.* 59 : 674, 1963.
- 7) Steiner, J. W., Jézequel, A., Phillips, M. J., Miyai, K. & Arakawa, K. : Some aspects of the ultrastructural pathology of the liver. *Progress in Liver Diseases*, Popper, H. & Schaffner, F. eds., Vol. II, p. 303, Grune & Stratton, New York and London, 1965.
- 8) De Duve, C. & Baudhuin, P. : Peroxisomes (Microbodies and related Particles). *Physiol. Rev.* 46 : 323, 1966.









写 真 説 明

- 図 1. 肝組織像 (H. E. 染色, $\times 230$)
c.v.: 中心静脈, p.s.: グリソン鞘
- 図 2. 電顕像 ($\times 11,000$)
bc: 毛細胆管, ly: ライソゾーム, m: 糸粒体, n: 核
- 図 3. 電顕像 ($\times 10,000$)
記号は図 2 に同じ
- 図 4. 電顕像 ($\times 21,000$)
bc: 毛細胆管, g: ゴルヂー装置
- 図 5. 電顕像 ($\times 16,000$)
m: 糸粒体
- 図 6. 電顕像 ($\times 14,000$)
m: 糸粒体, mb: 微小体, n: 核
- 図 7. 電顕像 ($\times 30,000$)
記号は図 6 に同じ

油症患者における神経学的所見

九州大学医学部 神経内科

黒岩 義五郎・村井 由之・三田 哲司

Neurological and Nerve Conduction Velocity Studies on 23 Patients with Chlorobiphenyls Poisoning

Yoshigoro KUROIWA, Yoshiyuki MURAI
and Tetsuji SANTA

*Department of Neurology, Neurological Institute,
Faculty of Medicine, Kyushu University*

In 23 cases with chronic intoxication of chlorobiphenyls poisoning neurological examination and measurement of nerve conduction velocity were carried out.

Out of 23 cases, ten showed symptoms or signs of sensory neuropathy such as numbness, pain and hypoesthesia, and one revealed only areflexia.

Motor functions were intact in all cases.

Slowing of sensory nerve conduction velocities of radial and or sural nerve were observed in nine cases, in contrast with motor nerve conduction velocities of ulnar and tibial nerves, which decreased in two cases.

It is concluded that the sensory fiber is predominantly involved in chlorobiphenyls-polyneuropathy.

1. 神経学的検査(神経内科外来から)

油症外来における神経内科の受診者は、552名である。そのうち何等かの神経学的な訴えを認めたものは、80名である。

自覚的な訴えで一番多かったのは、四肢にジンジン感を訴えたもので17名、次いで視力減退などの視力障害が6名である。頭痛および頭重感4名、関節痛3名、脱力感2名、以下、耳鳴、四肢の感覚低下、手のふるえ、四肢の筋力低下を認めた。油症患者のうちで一番多かったのは、四肢のジンジン感と視力低下であり、約1/4~1/3に認められた。その他頭痛関節痛などを訴えたものもある。

外来患者のうち、頸椎症を疑われたものが12名で末梢神経症を疑われたものは9名である。このうち1名に油症が含まれている。その他坐骨神経痛3名、脳血管障害2名、三叉神経痛、ヘルペス、痙性麻痺、小児麻痺後遺症、高血圧、筋肉痛、意識消失発作、レイノー症候群などを認めた。

油症患者のうち神経学的検査により、著変を認めた

ものはない。1/4~1/3がジンジン感を訴えたが、感覚低下などは2名に認めただけで、これらも油との直接的関係をあきらかにすることは困難であった。

2. 末梢神経症状、とくに神経伝導速度による知見

本中毒症患者のうち、23名(入院21例、外来2例)について、尺骨神経、脛骨神経の運動神経伝導速度(以下MCVと略す)、橈骨神経および腓腹神経の感覚神経伝導速度(以下SCVと略す)を測定し、臨床所見と対比検討した。

23例の神経症状は、上肢または下肢末端にシビレ感あるいは疼痛を訴えるものが9例(39%)、他覚的に四肢末端に表面感覚鈍麻を認めたものが5例(22%)である。深部反射が消失または著明に低下したものは4例(17%)である。自覚的または他覚的にニューロパチーとしての何らかの症状を有する症例は、23例中11例(48%)である。

尺骨神経のMCVは21例に測定し、1例にのみ軽度の低下を認め、脛骨神経のMCVも、21例中1例に低下した。橈骨神経のSCVは、23例中5例(22

表 1. 油症患者 23 例の MCV, SCV, および神経症状

No.	年 令 性	SCV (m/sec)		MCV (m/sec)		皮疹の 程 度	表 面 感 覚	深 部 反 射	自 覚 症 状
		橈 骨 神 経	腓 腹 神 経	尺 骨 神 経	脛 骨 神 経				
1	7 女	57.0	55.7	60.0	42.2	+3	0	-1	な し
2	8 男	49.1	50.2	55.7	46.7	+1	0	0	な し
3	9 女	59.5	57.8	検査せず	検査せず	+1	0	0	な し
4	11 男	35.5↓	33.7↓	53.0	44.0	+1	-1	0	な し
5	15 女	45.0↓	48.0↓	53.7	42.0	+2	0	0	な し
6	18 男	41.0↓	39.6↓	50.0	35.8↓	+3	0	-4	な し
7	21 男	50.0	54.3	67.5	46.9	+2	0	0	な し
8	24 女	54.8	48.7	63.2	45.5	+3	-1	0	下肢末端にシビレ感
9	24 女	46.5	53.2	61.9	50.5	+3	0	0	な し
10	27 男	39.4↓	46.8↓	57.8	43.6	+3	0	-2	な し
11	28 女	55.8	51.7	61.4	45.1	+3	-1	0	上肢末端にシビレ感
12	31 女	49.8	53.2	57.1	47.4	0	0	-4	上肢末端にシビレ感
13	34 男	42.7↓	47.5↓	62.3	47.0	+2	0	0	な し
14	34 女	54.4	51.1	56.4	43.8	+3	0	0	な し
15	37 男	56.4	57.2	49.8	40.0	+3	0	0	な し
16	38 女	52.4	55.2	検査せず	検査せず	+1	0	0	な し
17	39 男	47.3	44.9	60.0	41.0	+2	-1	-4	下肢末端シビレ, 疼痛
18	40 男	50.9	53.9	46.2↓	41.5	+1	0	-2	四肢末端疼痛
19	40 女	51.4	48.7	45.8	61.9	+1	0	-1	下肢末端シビレ
20	41 男	51.5	55.1	59.5	48.6	+3	0	0	な し
21	49 女	60.4	45.5↓	58.5	42.0	+2	-1	0	四肢末端パレステジー
22	56 男	48.3	42.4↓	55.8	43.1	+1	0	-3	下肢末端疼痛
23	60 女	53.2	36.5↓	58.7	48.4	+1	0	0	下肢末端シビレ, 疼痛

(註) 0: 正常, -1: 軽度低下, -2: 中等度低下, -3: 高度低下, -4: 完全消失, +1: 軽度皮疹,
+2: 中等度皮疹, +3: 高度皮疹
↓: 神経伝導速度低下例

%) が低下し、腓腹神経の SCV は、23 例中 9 例 (39%) において低下している。尺骨神経、脛骨神経、腓腹神経、橈骨神経の少なくとも、いずれか 1 つにおいて伝導速度の低下を認めた症例は、23 例中 5 例 (43%) である (表 1)。

臨床症状と伝導速度の関係: 臨床的に何らかのニューロパチーとしての症状を有する群では、64% に伝導速度が低下し、ニューロパチーのない群では、25% に低下し、明らかに前者において低下例が多い。皮疹の程度と伝導速度低下は有意の相関を示さなかった。

3. 考 按

臨床的に 23 例中 10 例が自覚的あるいは他覚的に、何らかの感覚性ニューロパチーを示唆する所見を示し、1 例に深部反射の消失がみられたが、運動麻痺は 1 例もない。神経伝導速度は、橈骨あるいは腓腹神経の求心性伝導速度が 9 例に低下したが、尺骨および脛骨神経の MCV は、それぞれ 1 例ずつ低下したにすぎない。以上の臨床所見と伝導速度測定結果より、本中毒症において、末梢神経が侵され得ること、主として感覚神経が侵されることが示唆された。

油症（塩化ビフェニール中毒）患者の 耳鼻咽喉科学的所見

九州大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：河田政一教授）

森 満 保・原 田 好 雄・池 田 雄 祐
安 田 宏 一・中 島 雅 子・長 嶋 秀 親
牧 島 和 見・武 井 修

Otorhinolaryngological Findings of Yusho (Chlorobiphenyls Poisoning)

Tamotsu MORIMITSU, Yoshio HARADA,
Yusuke IKEDA, Koichi YASUDA,
Masako NAKASHIMA, Hidechika NAGASHIMA,
Kazumi MAKISHIMA and Osamu TAKEI

*Department of Otorhinolaryngology (Director : Prof.
S. Kawata), Faculty of Medicine, Kyushu
University, Fukuoka, Japan.*

One hundred and thirty-eight patients have been diagnosed as authentic Yusho (Chlorobiphenyls poisoning) and 31 patients were otorhinolaryngologically examined.

Complaints in the ear, nose and throat areas were itchy feeling of the ear lobe and external auditory canal, obstruction of the canal, deafness, tinnitus and dizziness in some cases. Audiometry was performed in all cases. Vestibular function tests were carried out in patients who had dizziness and nausea.

In the nose, pharynx and larynx, there was no special finding for Yusho. In the ear lobe and external ear canal, acneform eruption, marked enlargement of follicular opening, brown pigmentation and small abscess formation were observed. In the external auditory canal, swelling of the ceruminous gland and sebaceous gland was also seen with remarkable cerumenal plug. Audiometric examination showed no disorder in hearing attributable to this poisoning. Vestibular function tests did not yield abnormality.

In conclusion, no special findings were observed in the nose, throat and inner ear functions but there were dermatological changes in the ear lobe and external auditory canal.

緒 言

ここに報告する油症（塩化ビフェニール中毒症）は 1968 年 6 月より 10 月にかけて、家族性の顔面瘡癤を主徴として、九州大学医学部附属病院皮膚科を受診した 4 家族が、その発見の端緒となったものである。

その後の疫学的病因学的広範な研究の結果、これが米ぬかより精製されるライスオイルの摂食によるものであり、しかもある工場で、ある時期に、その製造工

程中に混入された塩化ビフェニールの中毒によるものであることが判明した。すなわち該工場で 2 月初旬において製造販売されたライスオイルを、2 月下旬より 3 月にかけて食用に供した家族に集団的に発症し、6 月をピークに合計 138 名（男 72 名、女 66 名）が本症として確認されている。

本症の症状については関係各科より報告されている通りであるが、主なものは発病効期における眼症状（眼脂、視力障害、眼瞼浮腫）と顔面を中心とした瘡

瘡，皮脂腺腫大，黒褐色色素沈着などである。この外に全身倦怠，悪心，嘔吐も訴えられた。九大附属病院では臨床各科を総合して診療班が結成され，われわれは，この油症患者の耳鼻咽喉科学的検査を担当したので，その結果を報告する。

症 例

検査対象となつたものは，本症と確認された重症

例，8家族，31名である。その構成は表1の通りであるが，この全例に対して，耳鼻咽喉科一般検査，聴力検査，その一部で眩暈感など訴えのあつたものについて前庭機能検査を行なつた。

1) 耳鼻咽喉科的な自覚症状：表1の通りであるが，油症発症以前よりあつた自覚症状は除き，発症に前後して始まつたもの，または以前からの症状が自覚的に悪化したもののみを記入した。

表 1. 耳鼻咽喉科的自覚症状

No.	氏 名	年齢	性	耳 鼻 科 的 自 覚 症 状	No.	氏 名	年齢	性	耳 鼻 科 的 自 覚 症 状
1	宇○野○行	39	♂	右耳鳴・難聴・外耳搔痒	17	川○ 克○	18	♂	外 耳 搔 痒
2	宇○野○子	35	♀	難 聴・眩暈感	18	森○ ミ○	60	♀	な し
3	宇○野○一	15	♂	な し	19	森○ 正○	34	♂	な し
4	宇○野○元	12	♀	外 耳 搔 痒	20	森○ 隆○	31	♀	な し
5	宇○野○紀	8	♀	両 難 聴	21	森○ 重○	27	♂	な し
6	水○ 安○	37	♂	下顎部皮疹の圧痛	22	森○ 美○	24	♀	な し
7	水○ 由○	33	♀	眩 暈 感	23	森○ 正○	3	♂	な し
8	水○ 圭○	7	♀	な し	24	古○ 芳○	39	♂	右 難 聴
9	水○ 京○	3	♀	な し	25	古○ 千○	38	♀	な し
10	紙○ 柳○	56	♂	両難聴・外耳搔痒	26	古○ 伸○	11	♂	な し
11	紙○ ト○	49	♀	右耳漏・両難聴・耳鳴・耳搔痒	27	古○ 親○	9	♀	な し
12	紙○ 柳○	24	♀	外 耳 搔 痒	28	古○ 岳○	8	♂	な し
13	安○ 道○	28	♀	な し	29	村○ 博○	40	♂	両耳鳴・難 聴
14	安○ 孝○	3	♂	な し	30	村○ 千○	40	♀	左 耳 鳴
15	川○ 和○	41	♂	外 耳 搔 痒	31	村○ 達○	15	♂	な し
16	川○ 光○	15	♀	外 耳 搔 痒					

表 2. 耳鼻咽喉科的検査成績

No.	耳 鼻 科 所 見 お よ び 陽 性 検 査 成 績	No.	耳 鼻 科 所 見 お よ び 陽 性 検 査 成 績
1	外耳油症(卅)・頭位眼振・右耳乳突起手術例	17	外耳油症(卅)・鼻中隔彎曲症
2	外耳油症(卅)・慢性鼻炎	18	外耳油症(十)・老人性難聴
3	外耳油症(卅)・慢性副鼻腔炎	19	外耳油症(卅)
4	外耳油症(卅)・慢性鼻炎	20	外耳油症(十)
5	外耳油症(卅)・慢性中耳カタル・アデノイド	21	外耳油症(十)
6	外耳油症(卅)・慢性扁桃腺炎・鼻前庭	22	外耳油症(十)
7	外耳油症(卅)・右伝音性難聴・慢性扁桃腺炎	23	外耳油症(十)・左耳垢栓塞・慢性鼻炎
8	外耳油症(卅)・耳垢栓塞	24	外耳油症(十)・右慢性中耳炎
9	外耳油症(卅)・慢性鼻炎	25	外耳油症(十)・鼻中隔彎曲症
10	外耳油症(卅)・感音性難聴	26	外耳油症(卅)・耳垢栓塞
11	外耳油症(卅)	27	外耳油症(十)・慢性扁桃腺炎
12	外耳油症(卅)	28	外耳油症(十)・扁桃腺肥大
13	外耳油症(卅)	29	外耳油症(十)・両感音性難聴
14	外耳油症(十)・慢性鼻炎	30	外耳油症(十)・右慢性中耳カタル
15	外耳油症(十)	31	外耳油症(十)
16	外耳油症(十)		

(註) (卅) 重症・(十) 中症・(十) 軽症

自覚症状としては、耳介や外耳道の癢痒、耳垢の増加、耳の閉塞感が主であり、次いで難聴、耳鳴、眩暈感が多く訴えられている。耳に関するものの外に、鼻症状、咽頭、喉頭に関する自覚症状の訴えは少なかった。

2) 一般検査成績：耳鼻咽喉科一般検査の結果は表2に示す通りであった。鼻腔、咽頭、喉頭に認められた所見は、油症と直接に関係のあるものと認めることは出来ないので省略する。

外耳に認められた所見は全例に共通の所見であり、油症と直接に関係の認められる症状であるので詳述すると、耳介は一般に色素の沈着が高度であり、特に耳甲介艇より耳甲介腔にかけ強度で、皮膚脂腺、毛嚢に一致して、黒い点状の着色を認める。耳介皮膚はやや肥厚しており、厚つばつたい外観を呈する。耳甲介腔より外耳道入口部にかけては皮脂腺の腫瘤状の腫大、膨隆を認め、一部は瘰癧状に化膿し、その頂上に黄褐色の膿栓形成を認める。またその一部には膿栓の排出を認め、小さな潰瘍を形成している。外耳道入口部より外耳道内はこのために狭少となり、多量の耳垢を認めた。然しこれらの所見は入口部、特に外耳道底に著明であつて、骨部外耳道ではこれらの皮膚病変は殆んど認められず、鼓膜は既往における中耳炎にもとづく、穿孔、癒痕形成を認めるのみであつて、油症として特有の所見は認められなかった。

3) 聴力検査成績：全例にオーディオグラムを作成し、29才以下、39才以下、40才以上の3群にわけて、観察した(図省略)。全症例31例中明らかに聴力障害のある症例について、その原因を追求してみたが、油症(塩化ビフェニール中毒)が明らかにその原因として考えられるものは1例もなく、すべてに他の原因が見出されており、本症の関与が疑われる症例は見出されなかった。

4) 前庭機能検査：前庭機能検査を行なった症例は、全部で9例であるが、この9例に共通の所見をうることは出来なかった。病的な所見として得られたものは、No. 1症例の頭位眼振検査所見のみであつたが、これも特に著明な所見でなく subclinical なものであり、既往における慢性中耳炎によるものであつた。

考 察

ライスオイル中に誤つて混入された塩化ビフェニールの長期経口摂取によつて生じた、主として皮膚病変を示す中毒患者を耳鼻咽喉科学的に検査した結果は、

前述の通りであつた。塩化ビフェニールの毒性については他の領域より報告があるので詳述しないが、一口に言えば脂質代謝の異常を惹起してくると言われている。われわれは一般耳鼻科検査では外耳における所見以外には、共通の所見を鼻腔、咽、喉頭に認めることはできなかつた。すなわち、塩化ビフェニールはこれらの部位の粘膜には特に作用しないものと思われる。患者は発病初期において眼症状を訴え、視力障害を訴えるものが多いのであるが、耳鼻科的には一部患者で聴力の障害が訴えられた。しかしながらこれらの症状はいずれも外耳、中耳性のものであり、内耳や聴神経障害を思わせる所見は全く認められなかつた。このことは前庭機能にも言えることであつて、塩化ビフェニールは脳神経系にはあまり作用しないものと言うことができる。

耳鼻咽喉科領域で認められた本症に共通の所見は、前述の通り外耳にみられた顔面皮膚病変の一分症としてのものであつた。

外耳、特に外耳道の病変を論ずる前に簡単に外耳道皮膚について述べると、外耳道は軟骨部と骨部に分けられるが、軟骨部には皮脂腺および耳垢腺があることが知られている。最近形浦(1968)は耳垢の化学的組成を研究して、脂質、遊離アミノ酸、ペプチド-Xおよび蛋白質の4分画に分けられることを報告、脂質としてはコレステロール8~10%、未知のリピドX-1が5.2~5.5%、トリグリセリド1.4~1.8%遊離脂肪酸1.2~2.2%であり、いわゆる“脂肪”の含量は少なかったと述べている。

遊離脂肪酸、コレステロールエステル、ジグリセリドおよびモノグリセリドについて、脂肪酸組成を比較検討して、主体をなすものはパルミチン酸31~33%、パルミトオレイン酸16~18%、オレイン酸8~9%であり、その他にも不明単鎖の脂肪酸が多く認められている。耳垢中の食塩や尿素量は非常に少なく、汗との類似性は全くなかつた。アミノ酸は18個が同定されたが、これは血漿中の遊離アミノ酸に近い傾向を示したという。

外耳道皮膚の耳垢腺の分泌細胞は多くの褐色色素顆粒と脂肪滴を含み、アポクリン分泌をなし、これと皮脂腺分泌物、上皮剝離物の混じったものが耳垢であるが、一部の油症患者の耳垢は黒褐色でタール様粘稠であり、容易に拭き取ることが出来なかつた。患者の中には、外耳道をほとんど閉鎖する位の大きな耳垢栓を有するものがあり、上記報告から、油症特有の分析結果が得られるのではないかと考え、生化学的な検索を

依頼してあるが、いまだ成績を得ていない。

外耳道皮膚にはさらに癰の形成を見ることが多く非常に疼痛を訴えるものであるが、油症における病変はこうした有痛性の癰とは異なっており、多くは疼痛を訴えず、癢痒のみを訴え、腫大した外耳道皮膚分泌腺の感染は一般に軽微なものようであつた。

結 語

油症（塩化ビフェニール中毒）患者の耳鼻咽喉科学

的検査の結果、全身皮膚にみられる油症皮診の一分症として、耳介、外耳道内にそれを認めるのみであり、鼻咽喉頭粘膜および聴神経、内耳には何らの共通した病変を認めることは出来なかつた。

文 献

1) 形浦昭克：耳垢の化学的組成から見た皮脂腺及び耳垢腺の生理学的意義。日耳鼻会報 70：237～238, 昭和42年。

油 症 患 者 の 口 腔 所 見 に つ い て

九州大学歯学部歯科保存学第1教室（主任：青野正男教授）

青 野 正 男・岡 田 宏

Oral Findings in Yusho

Masao AONO and Hiroshi OKADA

*Department of Endodontics and Periodontics,
Faculty of Dentistry, Kyushu University*

The oral cavities of the patients admitted to outpatient clinic of "Yusho" were examined. There were 70 persons, male 33, female 37, respectively, who were recognized as "Yusho" by all-round examinations of several departments. 214 persons, healthy or not affected by "Yusho" were selected at random as control.

The results were as follows:

It was found that most of the complaints were pigmentation of oral mucosae, and some were desquamation and thirstiness. Any other abnormality in particular could not be observed. In other words, the characteristic findings in the oral cavities by which "Yusho" were definitely recognized were not observed. But pigmentation of the oral mucosae in "Yusho" was much high incidence (62.9%).

- 1) High incidence of pigmentation in 0—10 year-old children (62.5%) was worth notice.
- 2) There were no significant differences of incidence of pigmentation between both sexes.
- 3) As for the localization of pigmentation, the highest incidence was gingivae, followed by lips. The pigmentation in buccal and palatal mucosae was observed at low incidence. The pigmentation at gingivae was observed in female at higher incidence than in male, and that in lips was at much high incidence in female, especially in 21—40 year-old group.
- 4) The color of the pigmented areas was mainly blackish brown and sometimes purplish brown or dark brown. The pigmentation was various, for example diffuse belt-, stick-, branch-shaped and localized pin-head-, miliary-sized etc. There was no characteristic pattern of pigmentation in particular to "Yusho". But in gingivae pigmented areas were not at marginal gingivae such as that in "Bismuth poisoning", but at attached gingivae. And pigmentation in gingivae was much observed in the incisal regions than in the molar, and was at nearly same incidence between the maxillary and mandibular gingivae.

われわれは九州大学医学部附属病院の油症外来を訪れた患者の口腔所見を診査し、つぎのような結果をえたので報告する。

1. 検査対象

昭和43年10月21日以降に九州大学医学部附属病院の油症外来において、皮膚科を中心とする各科の総合診査の結果、“いわゆる油症”と確認された患者70名（男性33名、女性37名）と、確認されなかつたが

疑わしいと判定された患者18名（男性4名、女性14名）であつた。後者の患者にはその後再診されて油症と確定された者があるが、ここではこれを疑症患者として取り扱い参考までに述べることにする。

なお、対照として油症外来総合診査の結果、正常あるいは油症ではないと判定された者のなかから無作為に214名（男性65名、女性149名）を選び対照群とした。

表 1. 年代別における口腔粘膜色素沈着症

年 代	0～10才	11～20才	21～30才	31～40才	41～50才	51～60才	61～才	計
油 症	10/16 (62.5)	5/10 (50.0)	12/17 (70.6)	10/15 (66.7)	4/6 (66.7)	2/5 (40.0)	1/1 (100.0)	44/70 (62.9)
疑 症	0/1 (0)	2/4 (50.0)	1/5 (20.0)	1/3 (33.3)	1/3 (33.3)	1/2 (50.0)	—	6/18 (33.3)
対 照	2/28 (7.1)	2/28 (7.1)	3/43 (7.0)	4/46 (8.7)	4/30 (13.3)	3/23 (13.0)	2/16 (12.5)	20/214 (9.3)

分子：色素沈着を示す人数，分母：患者数，括弧内は百分率（以下各表同様）

さらに口腔診査は油症と確定される前に行なっており，その意味から検者の主観が可及的に取り除かれたものと考えられる。

2. 口腔所見

主として口腔粘膜症状については色素沈着や角化異常などを精査し，そのほか味覚異常ならびに末梢神経障害，唾液性状の異常についても検討した。

患者の訴えは表 1，2，3，4 に示されたように，ほとんどの場合，歯肉，口唇および頬粘膜の色調の黒変化（色素沈着）であった。

そのほか口唇および頬粘膜の剝離が 9 例，12.8 %（男性 1 例，女性 8 例）にみられ，口渇が 7 例 10.0 %（男性 3 例，女性 4 例）で，これら以外には特記すべき異常は認められなかった。

すなわち口腔所見から油症を確定しうるような特異な症状はみられなかった。

3. 色素沈着

比較的，顕著な口腔所見として色素沈着が高頻度に認められたので以下，年齢別，性別，部位別に列記する。

1) 年齢との関係

表 1 に示すように，油症確定患者では各年代に平均して 50 % 以上の色素沈着を認める。これに対して対照群では 10 % 前後であり，しかもほぼ加齢的に増加傾向が認められる。なお確定患者では 0～10 才代に

62.5 % の高率で色素沈着を認めたことに注目したい。

2) 性 別

表 2 に示すように対照群では男性 10.8 %，女性 9.4 % でほとんど差異はないように，油症確定患者群でも性別間に有意の差は認められなかった。

表 2. 性別による口腔粘膜色素沈着症

	男 性	女 性
油 症	22/33 (66.7)	22/37 (59.5)
疑 症	4/4 (100.0)	2/14 (14.3)
対 照	7/65 (10.8)	14/149 (9.4)

3) 部位別

油症確定患者の口腔粘膜における色素沈着を部位別に観察すると表 3 のようで，男性も女性も歯肉に色素沈着をみることがもつとも多く，ついで口唇の順であった。

頬粘膜および口蓋粘膜に色素沈着を認めることは稀であり，一方，舌粘膜にはほとんど色素沈着を認めなかった。

前述のように性別で比較するとほとんど差異はないように見えるが，表 4 に示すように歯肉における色素沈着は 0～10 才代では男性に比し女性に多く，また口唇における色素沈着も 21～40 才代ではとくに女性に多いようであった。対照群では以上のような差異は認

表 3. 部位別による口腔粘膜色素沈着症

部 位	油 症		対 照	
	男 性	女 性	男 性	女 性
歯 肉	16/33 (48.5)	17/37 (49.2)	5/65 (7.7)	9/149 (6.0)
口 唇	8/33 (24.3)	10/37 (27.7)	1/65 (1.5)	2/149 (1.3)
頬 粘 膜	3/33 (9.1)	2/37 (5.4)	2/65 (3.1)	3/149 (2.0)
口 蓋 粘 膜	2/33 (6.1)	1/37 (2.8)	0	1/149 (0.8)
舌 粘 膜	1/33 (3.0)	0	0	0

表 4. 年代別・性別・部位別による色素沈着症

性 別	男			女		
	0 ~ 10	21 ~ 30	31 ~ 40	0 ~ 10	21 ~ 30	31 ~ 40
歯 肉	3/7 (42.9)	4/8 (50.0)	6/10 (60.0)	6/9 (66.7)	5/9 (55.6)	2/5 (40.0)
口 唇	0/7 (0)	3/8 (37.5)	2/10 (20.0)	1/9 (11.1)	5/9 (55.6)	3/5 (60.0)

められなかった。

このような差異がはたして油症に特異なものかどうかは、今後多くの確症患者を診査して検討されなければならないであろう。

4) 色素沈着の形態

口腔粘膜における色素沈着は本症の重症度と何ら関係なく認められるものであつて、さらにつぎに述べるように油症に特異的な色素沈着の形態をとるものではなかった。

色素沈着の色調は褐色調を主体とし帯紫褐色から薄い黒褐色を呈し、形態は瀰漫性帯状のほか卵円形、棒状、樹枝状と種々であつた。とくに歯肉における色素沈着形態は蒼鉛中毒などで認める辺縁歯肉への波状着色とは異なり、付着歯肉に認める場合が多かつた。

なお、若年者では付着歯肉に帯状の色素沈着を認めることが多く、成人では歯間部の付着歯肉に卵円形ないし底部の広い三角形の色素沈着が認められることが多かつた。しかし、成人における色素沈着の形態は

複雑多岐であり、対照群とのそれと何ら異なる形態を示すものは観察されなかった。

歯肉の色素沈着の部位は前歯部に多く臼歯部にみることは少なかった。なお、上下顎歯肉間の差は認めなかった。

つぎに口唇では口唇内面の粘膜に色素沈着をみることはなくほとんどが唇紅に認められた。色素沈着の形態は粟粒大の点状から瀰漫性にほぼ口唇全体に広がる程のものまでさまざまであつた。

最後に頬粘膜における色素沈着はその色彩度が歯肉のそれに比して弱い、明度はより強く、その形態は線状ないし樹枝状瀰漫性であり、その部位はほとんどが臼歯部咬合平面に一致する部位であつた。

擧筆するに当り九大油症研究班に歯学部を代表して参加する機会を与えていただいた歯学部長、同附属病院院長藤野博教授に厚くお礼申しあげます。また油症外来の検診にご協力いただいた方々にも心からお礼申しあげます。

油症妊婦とその児に関する調査報告

九州大学医学部産婦人科学教室 (主任: 滝一郎教授)

滝 一 郎・久 永 幸 生・天ヶ瀬 慶 彦

Report on Yusho (Chlorobiphenyls Poisoning) Pregnant Women and Their Fetuses.

Ichiro TAKI, Sachio HISANAGA and
Yoshihiko AMAGASE

*Department of Obstetrics and Gynecology (Director :
Prof. I. Taki), Faculty of Medicine, Kyushu
University, Fukuoka, Japan.*

Nine cases of Yusho pregnant women and their fetuses were investigated retrospectively, and the results were summarized as follows:

1. The characteristic grayish darkbrown staining of the skin was found in all of the fetuses. Two of them were obtained in stillbirth.
2. The parchment-like desquamation was observed on the overall skin of all alive fetuses.
3. Uneven protuberance and darkbrown staining were observed on gingiva, and the nails also exhibited similar staining.
4. Five fetuses were small-for-dates.
5. The coloration of the babies faded within several months after birth.
6. Since the fetuses had characteristic features as stated above, they were named Yusho neonatorum.
7. There were no characteristic laboratory findings of the fetuses, in regard to blood picture, serum proteins, serum electrolytes, 17 OHCS, 17 KS, etc..
8. General symptoms of chlorobiphenyls poisoning were seen more or less in all Yusho pregnant women. Among them, edema on legs and arms were commonly found.
9. A pregnant woman who had taken the edible oil containing chlorobiphenyls in the second trimester of pregnancy, developed general Yusho symptoms, and delivered a characterestically stained Yusho neonatorum.

われわれは米ぬか油を使用した妊婦について、その母児におよぼす影響を retrospective に調査し、若干の知見をえたので報告する。

1. 調査方法

米ぬか油を使用した妊婦のうち、特有の灰色がかつた黒褐色の異常着色児を分娩した妊婦およびその児について調査した。

調査は九大油症研究班、福岡県衛生部の報告を総合してえられた9症例を対象とし、一部は直接出張調査を行ない、全例について分娩に立ち合った医師および妊婦に対してアンケート形式で調査した。

2. 症 例

異常着色児は後述4にのべるように、特異な症状を呈しているので、以下これらの児を“新生児油症”の名称で呼ぶことにする。

現在までわれわれが調査した新生児油症の症例は以下の9例である。

- (1) 藏○政○の胎児 (死産)
- (2) 水○ユ○子の胎児 (死産)
- (3) 諸○秀○ (諸○美○の児)
- (4) 山○ 勉 (山○博○の児)
- (5) 柴○朱○ (柴○和○の児)

- (6) 波○江○ (波○江○恵の兄)
 (7) 渡○亜○ (渡○セ○子の兄)
 (8) 仲○雄○ (仲○マ○エの兄)
 (9) 森 ○二 (森○カ○の兄)

3. 新生児油症出産妊婦の妊娠分娩経過について

(1) 自覚症状

アンケートにより“新生児油症”出産妊婦の妊娠中の自覚症状を調査したが、その結果は表1のとおりである。9例のうち8例の解答がえられたが、主要な自覚症状は、手足の腫脹、爪の着色、手足のしびれ感、眼脂の増加、眼の充血、眼瞼腫脹、瘡瘍様皮疹、毛穴の黒変、かゆみなどであり、一般油症患者に共通な症状がみられた。その他妊娠悪阻が重いと訴えたもの2例、軽くても長かつたと答えたもの1例があつた。な

お表1における症状発現率の母数の相違は、その項の解答のなかつたものを除外しているためである。

(2) 新生児油症分娩状況および児所見

新生児油症出産妊婦の分娩様式、在胎週数、生下時体重、胎盤重量ならびに児所見を一括して示すと表2のごとくなる。

分娩様式は死産2例、帝王切開1例(適応不明)、他は正常分娩である。児体重と胎盤重量比は特に著変は認められず、また分娩時間、出血量、羊水量にも変化はなかつた。

(3) 新生児油症出産妊婦の米ぬか油使用状況と妊娠経過

新生児油症出産妊婦の米ぬか油使用期間と妊娠経過との関係、または妊婦に油症症状の発現した時期、家

表1. “新生児油症” 出産妊婦の自覚症状

症 状	発 現 率	症 状	発 現 率
手 足 が は れ る	7/8	難 聴	3/7
爪 が 黒 く な る	7/8	嘔 吐	3/7
眼 や に	6/8	皮 膚 の 変 色	3/7
眼 の 充 血	6/8	頭 の 痛	3/8
眼 瞼 腫 脹	6/8	視 力 の 減 退	2/7
手 足 の し び れ	6/8	下 痢	2/8
毛 穴 が 黒 く な る	5/6	手 掌 の 硬 化	1/4
に き び 様 ふ き で も の	5/8	手 足 の 紅 斑	1/6
か ゆ み	5/8	発 熱	1/6
発 汗	4/7	手 足 の ふ る え	1/8
耳 あ か	3/6	黄 疸	0/6
歯 ぐ き が 黒 く な る	3/7	脱 力 感	0/6

アンケート形式、総数9例、解答8例

表2. 新生児油症分娩状況および児所見

氏 名	在胎週数	分 月 日	生 下 時 体 重 (g)	性	分 娩 様 式	胎 盤 重 量 (g)	生 下 時 児 所 見
1. 蔵○ 政○	41	10.24	2600	♀	死 産	550	色素沈着、皮膚からカネクロール検出、(胎盤に石灰沈着)
2. 水○ ュ○	33	7. 7	660	?	〃	230	色素沈着 (胎盤紫褐色)
3. 諸○ 美○	43	10.23	2930	♂	正 常	400	色素沈着、乾燥、落屑、歯肉炎、鬼歯
4. 山○ 博○	42	10.25	2500	♂	帝 切	500	色 素 沈 着
5. 柴○ 和○	41	7.24	2800	♀	正 常	500	色素沈着 (とくに外陰) 眼脂の増加
6. 波○江○恵	41	9. 3	2520	♂	〃	590	色素沈着 (とくに外陰) 乾燥、落屑、肝・脾腫大
7. 渡○セ○子	40	9.14	2700	♀	〃	550	色 素 沈 着
8. 仲○マ○エ	39	10.12	2570	♂	〃	450	色素沈着、落屑、眼脂、爪の着色、 頭血腫
9. 森○ カ○	9カ月	10.13	1800	♂	〃	?	色素沈着 (とくに外陰) 落屑、歯肉炎、鬼歯

表 3. 新生児油症出産妊婦の米ぬか油使用状況と妊娠経過

症 例	米ぬか油 使用量	米ぬか油使用期間	妊 婦 症 状 期 発 現 時 期	家族 発生	妊娠 悪阻	性器 出血	中毒症	薬 物 用 服
1. 蔵○ 政○	ビン入り 月1本(1.8l)	41年12月～43年10月 (非妊～分娩まで)	43年5月10日	+	重い	—	蛋白尿 浮腫	利尿剤
2. 水○○○子	缶 入 り 月 1 本	43年2月～43年6月 (左胎11週～31週)	43 年 3 月	+	重い	+	浮腫	あり
3. 諸○ 美○	缶 入 り	43年2月～43年7月 (在胎6週～31週)	43 年 7 月	+	軽い	?	浮腫	あり
4. 山○ 博○	ビン入り 3 本	43年2月～43年8月 (在胎5週～35週)	発 現 せ ず	—	重い	—	浮腫	あり
5. 柴○ 和○	ビン入り 3 本	39年5月～43年7月 (非妊～分娩まで)	43 年 7 月	+	軽い	+	高血圧 浮腫	なし
6. 波○○○恵	缶 入 り 1 本	43年5月～43年7月 (在胎23週～36週)	43 年 6 月	?	軽い	—	高血圧 浮腫	利尿剤 栄養剤
7. 渡○○○子	缶 入 り	43年2月～43年4月 (在胎7週～18週)	43 年 7 月	+	軽い	—	浮腫	なし
8. 森 ○子	缶 入 り	43年3月～43年10月 (在胎2カ月～分娩まで)	43 年 7 月	+	なし	—	高血圧	なし

族発生の有無，妊娠中の異常，性器出血の有無，妊娠中毒症の有無，妊娠中の薬剤使用の有無などを一括したものが表3である．また表4，表5は比較的詳細な児の検査所見が判明している2症例について，その検査所見および妊娠月数と米ぬか油使用期間，妊婦の油症症状発現時期の関係を示したものである．

8例中7例に浮腫が認められているが，浮腫のみを呈した4例は妊娠浮腫（中毒症）と油症症状との鑑別は困難である．米ぬか油使用開始は非妊時ないし妊娠初期からのものが大多数であるが，表4に示した症例

表 4. 症例 波○○○恵児 ・

生 下 時 体 重	2520 g (在胎 41 週).
母親米ぬか油使用期間	在胎 23～36 週
母 親 症 状 発 現 時 期	在胎 27 週から
生下時児所見	
アプガー 9 点，心電図正常，皮膚乾燥落屑，色素沈着，肝腫大	
生後 4 日目検査所見	
Hb 値	20.6 g/dl, Ht 値 74 %
赤血球数	591×10 ⁴ ,
白血球数	25200,
総蛋白	6.2 g/dl, A/G 比 2.24,
血清電解質	Na 143 mEq/l, Cl 110 mEq/l,
	K 3.95 mEq/l, Ca 4.91 mEq/l
尿中 17 OHCS	1.39 mg (24 時間値)
尿中 17 KS	2.62 mg (24 時間値)

表 5. 症例 諸○美○児

生 下 時 体 重	2930 g (在胎 43 週), ♀
母親米ぬか油使用期間	在胎 6 週～31 週
母 親 症 状 発 現 時 期	在胎 27 週から
生下時児所見	
呼吸不整，発熱，皮膚乾燥落屑，色素沈着，	
眼瞼浮腫状腫大，歯肉炎，鬼歯	
生後 4 日目検査所見	
Hb 値	17.0 g/dl
赤血球数	562×10 ⁴
白血球数	13400 (好中球 53, リンパ球 40, 単球 7)
Ht 値	54 %
血糖 値	50.1 mg/dl
血清総ビリルビン値	0.52 mg/dl (直接型 0.2 mg/dl)

のように，妊娠 23 週と妊娠中期から米ぬか油の使用が開始された妊婦にも新生児油症の発生が認められたことは，薬剤の催奇作用が妊娠初期の使用によつて起こることなどと対比して考えると，本症発生の特徴を示すものとして興味ある点である．

4. “新生児油症”の名称と症状

前述のように 9 例のうち 2 例は死産，他の 7 例は生児を娩出しているが，いずれも在胎週数に比較して生下時体重が小さく，いわゆる small-for-dates baby の傾向が強く，図 1 に示すように船川による在胎週数

別体重標準曲線上 $-3/2\sigma$ 以下のものが6例, 残り3例も $-3/2\sigma$ 近くの値を示していた. 新生児には, その他表2, 表4および表5に示したような色素沈着をはじめとする種々の症状が認められ, 一括してみると次のようになる.

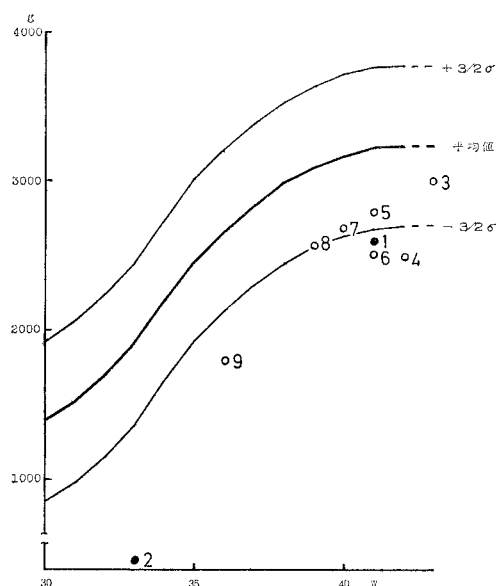


図1. 在胎週数別生下時体重基準曲線
縦軸は生下時体重 (g), 横軸は在胎週数,
図中数字は症例番号, 白丸は生存児, 黒丸
は死産児, σ は標準偏差.

- ①全身皮膚の異常色素沈着 (灰色がかつた暗褐色) が全例に認められる. 組織学的所見では, 表皮の角化とメラニン色素の沈着が認められる.
- ②皮膚の著明な乾燥と葉状落屑.
- ③眼脂の増加 (写真は眼脂の増加, 皮膚の葉状落屑を示している) (図2).
- ④歯肉部の凹凸隆起と着色.
- ⑤爪の着色.
- ⑥眼窩部の浮腫状膨隆と着色.
- ⑦ small-for-dates baby の傾向がみられる.
- ⑧皮膚の異常着色は生後数カ月で褪色する.
- ⑨その他参考事項として, 母親は妊娠中米ぬか油を



図2. 新生児油症
眼脂の増加, 皮膚落屑を示す.

使用しており, 妊娠中期に使用したものにも本症発生が認められた. 鬼齒2例, 新生児期の発熱2例, 死産2例が認められた.

以上のような主要症状を示す米ぬか油使用妊婦から出産した児に対して, われわれは“新生児油症”と呼称する.

なお児のその後の発育状況については十分な検討を行なっていないが, 生後3カ月に遠城寺式乳児発育表により検討した1例は異常を認めなかった. また表4, 5に示したように, 貧血は認められず, 血糖値, 血清電解質, 尿中 17 KS, 尿中 17 OHCS などの判明しているものはすべて正常であつた.

5. 総括

妊婦の米ぬか油使用に起因したと思われる特異な症状を呈した死産児および新生児9例について検討した結果, 全例に異常色素沈着 (灰色がかつた暗褐色) をはじめとする前述のような特徴のある症状が認められたので, 成人におけるいわゆる油症に対して新生児油症の名称を用いた. また, 油症妊婦の妊娠分娩経過, 米ぬか油使用状況などについて述べた.

資料の提供にとくに御協力頂いた浜の町病院, 田川市立病院, 聖マリア病院, 久留米大学に感謝致します.

油 症 患 者 の 臨 床 生 化 学 検 査

とくに血清脂質分析に重点をおいて

九州大学医学部附属病院中央検査部

永井 諄爾・古川ミチヨ・八戸 義明・池田 宣久

Clinico-chemical Investigation of Chlorobiphenyls Poisoning—Especially on the Serum Lipid Analysis of the Patients.

Junji NAGAI, Michiyo FURUKAWA, Yoshiaki YAE
and Yoshihisa IKEDA

*Central Clinical Laboratory of Kyushu University
Hospital, Fukuoka.*

It was elucidated by the Research Team of Kyushu University for "Yusho" that its etiology is the chlorobiphenyls poisoning and our charge on this problem was to analyze the chemical constituents of serum and urine of the patients. Many analytical data were obtained by the methods, used routinely in clinical laboratories and some findings, which indicated the slight injuries of the liver functions, were obtained; slight elevation of the serum transaminase and alkaline phosphatase activities, decrease of serum iron, urinary excretion of large amounts of amino acids, and so on.

Among these findings, it was assumed to be a significant sign that serum of the patients showed often lactescence, which seemed to be due to lipemia. Thus, our attention was turned to analyze the serum lipids of the patients. When cholesterol, phospholipids and triglycerides of the serum was determined, the former two were in the normal range, but the latter was increased significantly. The ratio of β/α lipoproteins was also found to be elevated. From these findings, it was elucidated that lactescence of the patients' serum was due to hypertriglyceridemia.

It has been known that free fatty acids of serum are decreased, when carbohydrate are administered to the normal subjects. When we carried out this test for the patients, some of them showed the same interrelationship between blood glucose and serum free fatty acids as that of the normal subjects, but the abnormal figures were found in the other cases. The latter showed the elevated blood glucose level even three hours after glucose administration. In all patients the level of serum free fatty acids was found to be increased at fasting and the decreased level of them after glucose administration was higher than that of the normal.

Next, the gas-chromatographic analysis of each free fatty acid in serum was carried out and it was pointed that palmitic acid was decreased by glucose administration more significantly than the normal did. This experiment was assumed to indicate the abnormal accumulation of palmitic acid in the serum of the patients.

When urinary neutral 17-ketosteroids of the patients were analyzed by gas-chromatography, the elevation of the ratio of etiocholanolone/androsterone, which indicated the occurrence of an adrenocortical hyperfunction, was found, though the urinary excretion of total 17-ketosteroids was in the normal range. This finding seemed to be interesting in the relation of fat metabolism and adrenal functions.

いわゆる油症の原因が塩化ビフェニール中毒であることは、九大油症研究班によつて決定された。われわれは本班臨床部会の一員として、中央検査部へ提供された油症患者の主として血清、およびそれに附随した尿について検査を行なつてきた。本報告においては現在までに行なつた一般的な生化学検査の整理された結果と、とくに血清脂質分析の成績とについて記載する。

一般的な生化学検査においては油症特有と推定される所見が少なかったのにたいし、油症患者血清は肉眼的に高い頻度の乳濁が観察せられ、これはおそらく脂血によるものであり、塩化ビフェニール中毒は脂質代謝異常をおこすと推定されたからである。

I. 一般的生化学検査

1. 血清蛋白質

表1に示されるように、油症においては血清総蛋白質量と血清膠質反応とに異常が認められなかった。しかし血清蛋白質を常法の電気泳動で分画したとき、 α_1 および α_2 -グロブリンの増加が認められた。

2. 血清非蛋白性窒素化合物

尿素窒素、尿酸、 α -アミノ窒素(α -アミノ酸)お

よびクレアチニンについて測定した結果、表2に示されるように、油症ではいずれも異常が認められなかった。

3. 尿アミノ酸

油症原因物質が塩化ビフェニールであることから、メルカプツール酸あるいはその類似物質が患者尿に排泄されるのではないかと疑われた。日立製アミノ酸自動分析器 KLA-3A 型によつて患者尿のアミノ酸を分析すると、表3に示されるように、タウリン、 β -アミノ・イソ酪酸、グリシンおよびヒスチジンの排泄量は異常に多く、他のアミノ酸もまた一般にその排泄量が多かった。また疑われたような異常物質の排泄は証明されなかった。

4. 血清電解質

表4に示されるように、患者血清のナトリウム、カルシウムおよび塩素については異常が認められなかった。ただカリウムはやや低下の傾向にあつた。油症が有機塩素化合物中毒であるので、尿の塩素排泄量を測定したが、表5に示されるように異常は認められなかった。

5. 血清鉄

油症患者では表6に示されるように、血清鉄の減少

表 1. 油症患者の血清蛋白質

検 査 種 目	成 人		小 児		正 常 範 囲	方 法
	n	$\bar{x} \pm S. D.$	n	$\bar{x} \pm S. D.$		
総 蛋 白 質	35	$7.3 \pm 0.6 \text{ g/dl}$	8	$7.3 \pm 0.5 \text{ g/dl}$	6.5~8.2 g/dl	屈 折 計 法
ア ル ブ ミ ン	33	$59.4 \pm 4.2 \%$	8	$58.1 \pm 6.6 \%$	55~65%	セ ロ ル ー ズ ア セ テ ー ト 電 気 泳 動 法
α_1 - グ ロ ブ リ ン	33	6.2 ± 1.1	8	6.0 ± 1.0	3~5	
α_2 - グ ロ ブ リ ン	33	10.3 ± 2.1	8	13.1 ± 3.0	8~10	
β - グ ロ ブ リ ン	33	9.0 ± 1.2	8	8.2 ± 0.7	8~12	
γ - グ ロ ブ リ ン	33	14.8 ± 2.1	8	14.7 ± 4.0	15~21	
チ モ ー ル 試 験	4	1.1 ± 0.2 単位	0		<4 単位	MacLagan ¹²⁾
硫 酸 亜 鉛 試 験	17	5.2 ± 1.5	3	4.7 ± 0.8 単位	4~12	Kunkel ¹²⁾

表 2. 油症患者の血清非蛋白性窒素化合物

検 査 種 目	成 人		小 児		正 常 範 囲	方 法
	n	$\bar{x} \pm S. D.$	n	$\bar{x} \pm S. D.$		
尿 素 窒 素	22	12.3 ± 3.6	12	12.3 ± 2.4	8 ~17	Auto Analyzer Henry ⁶⁾ Rubinstein-Pryce ¹⁴⁾ 百瀬・向井 ¹³⁾
尿 酸	11	5.0 ± 1.6	8	5.0 ± 1.0	2 ~ 6	
α - ア ミ ノ 窒 素	2	4.9 ± 0.4	1	4.7	3.5~ 5.0	
ク レ ア チ ニ ン	5	1.0 ± 0.2	0		0.8~ 1.5	

数字は mg/dl を表わす。

表 3. 油症患者の尿アミノ酸分析

アミノ酸	油症患者		正常者5名の最低最高値
	24才女	16才男	
	$\mu\text{M}/24\text{時間}$	$\mu\text{M}/24\text{時間}$	$\mu\text{M}/24\text{時間}$
タウリン	5641	8103	35~884
オキシプロリン	0	0	0~27
アスパラギン酸	36	15	1~5
スレオニン*	548	863	8~83
セリン	366	836	10~53
グルタミン酸	52	84	18~186
チトルリン	痕跡	痕跡	9~109
プロリン	47	76	88~137
グリシン	1865	2997	82~308
アラニン	538	341	173~467
1/2 シスチン	70	135	6~21
バリン	63	61	105~239
メチオニン	21	49	15~24
イソロイシン	84	106	22~69
ロイシン	47	71	59~139
チロジン	104	247	32~61
フェニルアラニン	77	135	31~77
β -AIBA	247	1042	0
トリプトファン	160	42	3~27
オルニチン	0	0	0
リジン	243	118	33~189
ヒスチジン	743	1170	11~57
アルギニン	18	痕跡	5~67
α -ANBA	13	30	8~28
メチルヒスチジン**	344	213	2~30
β -アラニン	痕跡	痕跡	0

 β -AIBA= β -アミノイソ酪酸 α -ANBA= α -アミノ-n-酪酸

* スレオニンはグルタミンとアスパラギンを含む。

** メチルヒスチジンは1-メチルと3-メチルヒスチジンの混合である。

が見られた。重症者では正常量の50%に達しないものさえあった。

表 4. 油症患者の血清電解質

検査種目	成人		小児		正常範囲	方法
	n	$\bar{x} \pm \text{S.D.}$	n	$\bar{x} \pm \text{S.D.}$		
ナトリウム	54	142 $\pm$ 2	17	140 $\pm$ 2	135~152	Auto Analyzer
カリウム	53	4.0 $\pm$ 0.4	17	4.2 $\pm$ 0.5	4.5~5.5	Auto Analyzer
塩素	53	104 $\pm$ 3	16	103 $\pm$ 2	96~110	Auto Analyzer
カルシウム	29	4.6 $\pm$ 0.2	13	4.7 $\pm$ 0.1	4.5~5.5	炎光分析法

数字は mEq/l を表わす。

6. 血清酵素

血清トランスアミナーゼ活性は、本症ではやや上昇し、GOT<GPTの傾向が観察された。ただし小児患者においてはGOT活性の上昇が、成人のそれより大きかった。血清乳酸脱水素酵素には異常がなく、アルカリ性リン酸酵素は一般に軽度の上昇を示した。これらの検査成績をまとめると、表7に示されるとおりである。

7. 尿17-ケトステロイド

前述のように油症患者では脂血を呈するものが多かった。脂質代謝はステロイドホルモンの影響を受けることが大きいので、その影響の一端に触れる意図に基づき、尿17-ケトステロイドの測定を行なった。その方法は大体 Zimmermann の原法¹⁵⁾に従ったが、最終発色において常法の5N水酸化カリウム水溶液の代りに、ハイアミン10×すなわちp-(Diisobutylcre-soxyethyl)-dimethylbenzylammonium chloride の1Mメタノール溶液を使った³⁾。

結果は表8に示されるように、患者男女ともにその1日排泄量は正常範囲にあつた。しかしながら各個のステロイドの相互関係に興味もたれたので、その分別測定を行なった。各個のステロイドの絶対量はもちろん重要ではあつたが、この際とくにアンドロステロン(As)とエチオコラノロン(Et)の比に重点をおい

表 5. 油症患者の尿塩素排泄量

患者	第1回測定	第2回測定
女 35 才	8.3	
女 49 才	5.4	9.3
女 24 才	6.4	7.6
女 28 才	10.0	
男 39 才	6.8	
男 15 才		7.5
男 37 才	5.1	8.0
正常範囲	5~10 g/24時間	

表 6. 油症患者の血清鉄

	成人		小児		正常範囲	方法
	<i>n</i>	$\bar{x} \pm S.D.$	<i>n</i>	$\bar{x} \pm S.D.$		
血清鉄	50	90±34	17	83±26	100~170	Kingsley-Getchell ¹⁰⁾

単位は $\mu\text{g/dl}$

表 7. 油症患者の血清酵素活性

酵 素*	成人		小児		正常範囲	方法
	<i>n</i>	$\bar{x} \pm S.D.$	<i>n</i>	$\bar{x} \pm S.D.$		
GOT	70	24±19	12	36±23	5~40	Auto Analyzer
GPT	48	23±16	10	21±11	5~30	Auto Analyzer
乳酸脱水素酵素	24	278±65	5	284±24	100~450	Cabaud-Wroblewski ⁵⁾
アルカリ性リン酸酵素	65	10.3±3.5	11	17.4±4.9	成人 4~12 小児 9~23	Auto Analyzer (Kind-King 法 ⁹⁾ 変法)

* 酵素単位はつぎのとおりである。

GOT, GPT : Karmen 単位

乳酸脱水素酵素 : Karmen 単位

アルカリ性リン酸酵素 : King-Armstrong 単位

表 8. 油症患者の尿 17- ケトステロイド

A : 総 17- ケトステロイド

	<i>n</i>	$\bar{x} \pm S.D.$	正常範囲
患者 成人 女	23	5.7±1.8mg/24時間	4~12 mg/24時間
患者 成人 男	13	7.3±2.8	7~18

B : 17- ケトステロイドの分割定量

	性別・年齢	総 Zimmermann 色 素*	アンドロ ン (As)	エチオコ ラス (Et)	デヒドロ エピ アンドロ ステ ロン (DHA)	Et/As
正 常	女 28 才		0.12mg/dl	0.07mg/dl	0.02mg/dl	0.6
	女 28 才		0.12	0.12	0.05	1.0
	男 28 才		0.21	0.17	0.09	0.8
	男 20 才		0.15	0.06	0.06	0.4
油 症	女 35 才	mg/24時間 7.6	0.09	0.15	0.13	1.7
	女 33 才	6.0	0.06	0.12	0.09	2.0
	男 39 才	9.9	0.05	0.13	0.09	2.6
	男 37 才	7.3	0.11	0.10	0.09	0.9

* いわゆる 17- ケトステロイドの総量に相当するが、他の混入色素の影響を受けて、As+Et+DHA よりかなり多くなることは避けがたい。

た。

17 ケトステロイドの分別測定はつぎのような方法であつた。尿を過塩素酸添加酢酸エチル重層法で加水分解し、ジクロメタンで遊離されたステロイドを抽出

し、その中性画分をベンゼン酢酸エチル (1:1) を溶媒とするシリカゲル H (Merck) の薄層クロマトグラフィによつて精製し、コレステロールを内部標準物質としてガスクロマトグラフィによつて、アンドロス

表 9. 油症患者の血清脂質*

脂 質	n	$\bar{x} \pm S. D.$	正 常 範 囲	方 法
コ レ ス テ ロ ー ル	27	181 $\pm$ 43	140~210	Zurkowski ¹⁰⁾
脂 質 リ ン	27	8.1 $\pm$ 1.8	5~10	Baumann ¹¹⁾
ト リ グ リ セ ラ イ ド	32	189 $\pm$ 64	50~130	Blankenhorn ¹²⁾

* 成人患者だけについて定量を行なった。数字は mg/dl を表わす。

テロン、エチオコラノロンおよびデヒドエピアンドロステロンを定量した(永井諄爾, 古川ミチヨ: 未発表)。

結果は表 8 に示されるとおりで、油症患者では男女ともに Et/As 比の高値が認められた。このことは副腎皮質機能亢進の一つの指標とされるであろう。

II. 血清脂質分析

最初に述べたように、現在までに行なつた諸検査のうち油症に最も特長的と思われたのは脂血状態であつた。そこでわれわれは血清脂質の分析検討を行なうことにした。

1. 血清コレステロール、リン脂質およびトリグリセライド

臨床診断によつて明確に油症と決定された患者血清について、標記の血清脂質 3 成分を定量したとき、表 9 に示されるような結果がえられた。すなわち血清コレステロールとリン脂質の量は正常範囲にあつたが、トリグリセライドは増加していた。こうして油症患者の脂血状態は Hypertriglyceridemia であることが推定された。

2. 血清リポ蛋白質

上記の推定をさらに確認するために、Durrum らの方法⁹⁾によつて患者血清の濾紙電気泳動を行ない、Oil red O によつてリポ蛋白質を染色し、比色法によつて β/α リポ蛋白質比を測定した。正常ではこの比が 1.2~2.5 であるのにたいし、油症患者では表 10 に示されるように明らかに β/α リポ蛋白質が高く、しかもそれは血清総脂質量に比例した。このことはまた油症患者の血清トリグリセライド量増加を裏づける一つの根拠ともなるであろう。

表 10. 油症患者の血清リポ蛋白質

被 検 者	β/α リポ蛋白質比	血清総脂質*
正常 男 26 才	1.9	620mg/dl
油 女 24 才	2.0	700mg/dl
症 男 35 才	3.5	1000
女 60 才	4.4	875

* de la Huerga ら⁸⁾の方法によつたが、この方法による測定値は概数を示すにとどまる。

3. 糖質負荷と血清遊離脂酸

油症は一つの皮膚疾患であると同時に、全身的な代謝障害を伴うことが推測されたので、まず糖質負荷によつて油症における糖質代謝を検討することにした。

糖質負荷試験は常法に従い、空腹時採血ののち 50 g のブドウ糖を経口的に与え、30, 60, 90, 120, 150, 180 分後にそれぞれ採血し、各採血について血糖をブドウ糖酸化法²⁾で定量し、油症の血糖曲線を描いた。

一方血清遊離脂酸は血糖と密接に関連するので、糖質負荷試験と同時に平行して、空腹時およびブドウ糖負荷後 60, 120, 180 分に採血し、それぞれの血清について遊離脂酸を定量した。遊離脂酸の定量法はつぎのとおりであつた。すなわち血清をクロロホルムで抽出し、抽出された脂酸をシアゾメタンでメチル化し、アラキジン酸を内部標準にしてガスクロマトグラフィーで分析測定した(永井諄爾, 八戸義明, 古川ミチヨ: 未発表)。

正常者の血糖変動、ならびにそれに伴う血清遊離脂酸変動は、表 11 に見られるとおりであつた。すなわちブドウ糖負荷による血糖上昇に逆行して、血清遊離

表 11. 正常者の糖質負荷による血糖と血清遊離脂酸の変動

被検者	測 定 物 質	空 腹 時	負 荷 後 (分)					
			30	60	90	120	150	180
男 48 才	血 糖	82	134	146	128	125	104	88
	血 清 遊 離 脂 酸	9.8	—	8.0	—	7.2	—	8.4

数字は mg/dl を表わす。

表 12. 油症患者の糖質負荷による血糖と血清遊離脂酸の変動

類型	患者	測定物質	空腹時	負 荷 後 (分)					
				30	60	90	120	150	180
A	女 24才	血 糖	80	133	156	152	139	93	76
		血 清 遊 離 脂 酸	22.2	—	23.2	—	24.2	—	25.0
	男 34才	血 糖	88	108	118	102	102	105	72
		血 清 遊 離 脂 酸	13.9	—	13.3	—	7.2	—	10.0
B	女 38才	血 糖	88	83	107	84	93	117	115
		血 清 遊 離 脂 酸	32.8	—	23.5	—	23.9	—	21.9
	男 39才	血 糖	89	107	102	108	125	113	111
		血 清 遊 離 脂 酸	30.0	—	13.5	—	14.4	—	18.9

数字は mg/dl を表わす.

脂酸は低下し、血糖の空腹時水準への低下接近とともに、血清遊離脂酸はその空腹時水準へ上昇接近した.

油症患者については、ある場合には正常と相似の血糖変動も見られたが、それ以外に多様に異常な変動がえられた。しかしいずれの場合も、油症患者では糖質負荷による過血糖状態を示すものはなかった。

油症の糖質負荷血糖変動は上述のように多様性ではあったが、しかし大別すると類型AとBとに大別された。A型は表12に示されるように正常に相似の血糖変動ではあるが、血清遊離脂酸は糖質負荷にもかかわらず減少しないものがあつた。

B型の血糖変動は糖質負荷後180分経過しても空腹時血糖水準にかえることなく、かえつてそれよりも上昇を示した。しかしB型では血清遊離脂酸の糖質負荷後変動は、正常のそれとほとんど相似であつた。

注目されたことは、油症の糖質負荷血糖変動が正常型であろうと異常型であろうと、空腹時における血清遊離脂酸は正常の1.5ないし4倍に達するほど高く、糖質負荷によるその下降の絶対量もまた、正常よりはるかに高かつたことである。

4. 糖質負荷による血清各遊離脂酸の変動

ここで問題となる血清各遊離脂酸とは、ミリスチン

酸 (C_{14:0})、パルミチン酸 (C_{16:0})、パルミトオレイン酸 (C_{16:1})、ステアリン酸 (C_{18:0})、オレイン酸 (C_{18:1})、リノール酸 (C_{18:2}) のことであり、正常血清遊離脂酸の主な構成脂酸である。

上述のように油症患者の血清遊離脂酸量は異常に多く、糖質負荷によつてその総脂酸量がさまざまに変動することが証明されたので、上記の血清遊離脂酸の各構成脂酸が糖質負荷によつて、それぞれどのように変動するかを検討した。各脂酸の分別定量は前述と同様なガスクロマトグラフィによつた。

表13は正常者の場合を示す。正常者で糖質負荷によつて血清遊離脂酸が減少するのは主としてオレイン酸、ついでパルミチン酸の減少によることが観察された。

これにたいして油症の類型Aにおける血清遊離脂酸の変動は、表14に示されるようにその1つは正常と相似し、糖質負荷によつてオレイン酸の減少がいちじるしく、またミリスチン酸とリノール酸の減少も認められた。これに反して類型Aの他方は、糖質負荷によつて血清遊離がむしろ増加した場合であり、このときはパルミチン酸とパルミトオレイン酸の増加が見られた。

表 13. 正常者の糖質負荷後の血清各遊離脂酸の変動 (男48才)

採 血 時 間	C _{14:0}	C _{16:0}	C _{16:1}	C ?	C _{18:0}	C _{18:1}	C _{18:2}
空 腹 時	0.4	3.3	0.8	0.7	1.9	2.6	0.1
負 荷 後 60 分	0.3	2.6	0.6	1.0	1.8	0.6	1.0
120 分	0.4	2.5	0.4	0.7	1.3	1.4	0.7
180 分	0.6	3.2	0.7	1.1	1.6	0.7	0.7

数字は各脂酸の mg/dl を表わす.

表 14. 油症患者の糖質負荷後の血清各遊離脂酸の変動

類型	患者	採 血 時 間	C _{14:0}	C _{16:0}	C _{16:1}	C _{18:0}	C _{18:1}	C _{18:2}
A	女 24才	空腹時	2.7	6.6	1.4	3.8	5.7	2.1
		負 荷 後 60 分	2.5	8.1	2.4	3.0	5.5	1.7
		120 分	2.2	8.7	2.7	2.7	6.2	1.9
		180 分	2.8	7.9	2.1	3.5	6.4	2.4
	男 34才	空腹時	2.5	3.3	1.2	2.0	3.7	1.3
		負 荷 後 60 分	1.3	5.1	1.0	2.3	2.9	0.7
		120 分	0.8	3.2	0.2	1.5	1.2	0.3
		180 分	1.5	4.3	0.4	2.1	2.0	0.5
B	女 38才	空腹時	3.5	14.0	1.8	5.0	6.1	2.5
		負 荷 後 60 分	3.4	13.7	1.5	5.4	4.4	0.1
		120 分	3.3	9.5	2.0	3.9	4.0	1.3
		180 分	2.2	9.5	0.7	3.3	3.6	2.6
	男 39才	空腹時	3.2	11.5	2.2	4.0	6.9	2.4
		負 荷 後 60 分	2.4	6.8	1.8	2.7	3.4	1.4
		120 分	3.6	6.7	1.2	2.8	3.9	1.2
		180 分	1.6	5.8	1.2	2.7	2.8	4.9

数字は各脂酸の mg/dl を表わす。

類型Bでは2例ともパルミチン酸とオレイン酸の減少が目立ち、ステアリン酸も減少の傾向にあった。

5. 油症患者「にきび」の総脂酸

油症の主症状は顔面における「にきび」様症状であり、上述のように油症患者には脂質代謝異常が認められたので、油症「にきび」と普通「にきび」との脂質分析を比較した。いずれの場合も皮膚科学的に「にきび」の「しん」を押し出して集めたが、1人の患者から分析に必要な量を集めることが困難であったので、普通「にきび」は数十人のものを集め、油症では同一家族の患者のものを集めた。患者については時期をちがえて2回の採集を行なった。こうして採集された「にきび」の「しん」はクロロホルム・メタノール（2：1）混合液に入れ、冷処に蓄えられた。採集量はいずれも 200 mg 前後であった。

脂質抽出は「にきび」の「しん」をガラス製ホモジナイザー を使ってクロロホルム・メタノール（2：

1）混合液でホモジナイズし、濾過したのち濾液と先の貯蔵液を合わせて脂質抽出液とした。40°以下窒素気流中で溶媒と溜去し、残渣を5%メタノール性水酸化カリウムで鹼化し、脂酸を抽出したのち常法によってメチル化し、ガスクロマトグラフィで脂酸分析を行なった。上記の方法で材料を集めたのにもかかわらず、材料はなお少量であり、上述のように総脂酸の分析比較しか行なえなかつた。

分析結果は表 15 に示されるとおりである。同一家族の油症患者のものを集めたものでも、採取の時期によってその脂酸構成に多少の差はあったが、普通「にきび」と比較するとき、明らかな差異が認められた。

すなわち油症「にきび」の脂酸にはステアリン酸とオレイン酸が多く、とくに普通「にきび」ではガスクロマトグラフィ的には検出できなかったリノレン酸が、かなり高率で証明された。一方相対的にパルミチ

表 15. 油症患者「にきび」の総脂酸分析

材 料	C _{14:0}	C _{16:0}	C _{16:1}	C _{18:0}	C _{18:1}	C _{18:2}
普 通 「に き び」	11.6	41.2	17.0	13.7	16.5	—
油 症 「に き び」						
第 1 回 採 取	3.0	22.1	10.7	16.6	31.5	16.1
第 2 回 採 取	8.3	23.4	6.1	31.2	23.5	7.5

数字は各脂酸の%を表わす。

ン酸とパルミトオレイン酸は少なかつた。総括すれば油症「にきび」では C_{16} 脂酸が少ない代りに、 C_{18} 脂酸とくに後者の不飽和脂酸の多いことが特長的であつた。

また絶対量は不明であつたが、ガスクロマトグラフで測定して油症と普通の「にきび」のコレステロール量を比較すると、前者は後者の約 10 倍であつた。なお油症「にきび」の脂質中に、共軛二重結合をもつと推測されるステロール様物質の存在が紫外外部吸収から示唆されたが、試料不足のためその本体についての検索は不可能であつた。

Ⅲ. ま と め

油症患者の検査材料につき、現在まで検索した結果のうち、異常と認められた諸項をあげ、いくらかの考察を加えるとつぎのとおりである。

- (1) 血清蛋白質については α_2 -グロブリンの軽度の増加が認められた。しかしその意義については現在不明である。
- (2) 血清電解質ではカリウムのごく軽度減少を除いては、他に異常は認められなかつた。このカリウムの動態の意義もまた不明である。
- (3) 血清鉄は減少していた。おそらく中毒性肝障害に見られる一般現象の一つかも知れない。
- (4) 油症の血清 α -アミノ窒素量が正常範囲にあつたのにもかかわらず、尿アミノ酸排泄は油症では大量であり、とくにタウリンとグリシンとの排泄が異常に多かつた。このことは異物質侵入にたいする肝のいわゆる解毒機能の一つの發揮かも知れない。
- (5) 血清酵素ではトランスアミナーゼ、とくに小児では GOT 活性の軽度の上昇が認められた。アルカリ性リン酸酵素活性も、正常範囲の上限付近にあつた。このことは塩化ビフェニールによつて、ある種の肝障害のおこつたことを示唆し、この塩素化合物にたいし小児の方が感受性が高いことも推察される。ただしいずれの場合も血清ビリルビンは正常範囲にあつた。
- (6) 尿 17-ケトステロイドの 1 日排泄量は、男女ともに正常範囲にあつた。しかし油症ではアンドロステロンにたいするエチオコラロンの比率が高く、塩化ビフェニールによつて直接かあるいは間接に副腎皮質ホルモン分泌の高められることが推測される。
- (7) 血清コレステロールとリン脂質とは正常範囲に

あつたが、トリグリセライドの増加が明らかに認められた。また血清リポ蛋白質についても β/α 比の上昇が証明された。油症における血清トリグリセライド増加の原因は現在不明である。

- (8) 糖質負荷による血糖曲線には、正常型と異常型とがあつた。後者では糖質負荷後 3 時間で、空腹時の血糖量よりも増加していた。しかしいずれの場合においても、糖質負荷によつていわゆる過血糖状態を示すものはなかつた。
- (9) 糖質負荷後の血清遊離脂酸の動態は、一般に正常型であつた。しかし空腹時はもちろん、糖質負荷後の血清遊離脂酸の絶対量は、正常にくらべてはるかに多かつた。しかしある場合には糖質負荷後でも、血清遊離脂酸がその空腹時の高水準を持續するものがあつた。
- (10) 糖質負荷によつて血清遊離脂酸が変動するとき、その個々の脂酸を分析すると、油症においては糖質負荷によつて一般的にパルミチン酸の減少が著明であつた。このことから推定すれば、油症における血清脂質増加の 1 原因は、パルミチン酸の蓄積であろうと推定される。
- (11) 油症に特有な皮膚症状の「にきび」についてその総脂酸を分析すると、普通「にきび」に比較して C_{18} 脂酸、とくにその不飽和のものが高率をしめた。また油症「にきび」にはコレステロール量が多かつた。これらの特異性が塩化ビフェニールによる人体脂質代謝異常と、どのように関連するかは今後の研究に期待すべきであろう。

ご指導をいただいた九大油症研究班長勝木司馬の助教授と臨床部会長樋口謙太郎教授、貴重な臨床材料を提供された九大皮膚科学教室五島忠安講師、検査方針について助言をいただいた九大第二内科奥村恂講師、検査実施に多大の努力をおしまなかつた九大中央検査部検査技師の皆さん、資料整理に助力された樋口かをるさんに厚くお礼を申しあげたい。

文 献

- 1) Baumann, E. J. : *J. Biol. Chem.* 59 : 667, 1924.
- 2) Bergmeyer, H. U. and Bernt, H. : *Methods of Enzymatic Analysis* edited by Bergmeyer, H. U., p. 123, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1963.
- 3) Bjerre, S. and Kita, R. : *Clin. Chem.* 13 : 717, 1967.
- 4) Blankenhorn, D. H., Rouser, G. and Weimer, T. J. : *J. Lipid Res.* 2 : 281, 1961.

- 5) Cabaud, P. G. and Wroblewski, F. : *Amer. J. Clin. Path.* 30 : 234, 1958.
- 6) Durrum, E. L., Paul, M. H. and Smith, E. R. B. : *Science* 116 : 428, 1952.
- 7) Henry, R. J., Sobel, C. and Kim, J. : *Amer. J. Clin. Path.* 28 : 152, 645, 1957.
- 8) de la Hueraga, J., Yesinick, C. and Popper, H. : *Amer. J. Clin. Path.* 23, 1163, 1953.
- 9) Kind, P. R. N. and King, E. J. : *J. Clin. Path.* 7 : 322, 1954.
- 10) Kingsley, G. R. and Getchell, G. : *J. Biol. Chem.* 225 : 545, 1957.
- 11) Kunkel, H. G. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 66 : 217, 1947.
- 12) MacLagan, N. F. : *Nature* 154 : 670, 1944.
- 13) 百瀬勉, 向井良子 : 臨床検査 5 : 51, 1961.
- 14) Rubinstein, H. M. and Pryce, J. D. : *J. Clin. Path.* 12 : 80, 1959.
- 15) Zimmermann, W. : *Z. physiol. Chem.* 233 : 257, 1935.
- 16) Zurkowski, P. : *Clin. Chem.* 10 : 451, 1964.

追加 (血清酵素検査の項)

コリンエステラーゼ活性

油症患者の血清 および 赤血球コリンエステラーゼ (ChE) 活性を, S. Hestrin の法 (*J. biol. Chem.* 180 : 249, 1949) を多少修飾して測定した. 4例の平均と標準偏差は次の結果となつた.

血清 ChE 11.6 ± 0.8 (正常範囲 10~15, 単位は血清 0.05 ml によつて 1 時間にアセチルコリン分解のため生じる酢酸の μM 数)

赤血球 ChE 33.4 ± 1.3 (正常範囲 30~35, 単位は全血 1 ml 中の赤血球によつて 30 分間に分解されるアセチルコリンの mg 数)

以上のように, いずれも正常範囲にあつて異常は認められなかつた.

いわゆる油症患者の皮膚生検所見について

九州大学医学部病理学教室第二講座

菊池 昌弘・橋本 美智雄

Histopathological Studies of Skin Lesions of Patients with Chlorobiphenyls Poisoning

Masahiro KIKUCHI and Michio HASHIMOTO

*Second Department of Pathology, Faculty of Medicine,
Kyushu University, Fukuoka, Japan*

An outbreak of acne-like dermal changes was seen among the people who used rice oil produced in Kanemi Co. from May through October 1968. The cause of these dermal changes was proved to be chlorobiphenyls poisoning after precise chemical analysis by many investigators.

Histological examination of 24 biopsy specimens from 18 patients was carried out. Acne-like dermal lesions were characterized by marked hyperkeratosis and cystic dilatation of hair follicles, and marked increase in melanin in the basal cells of epidermis. In some cases, slight perivascular inflammatory infiltrates and foreign body granulomas composed of lipid laden cells were found.

These lesions were similar to that of organic chloride poisoning. It is concluded that dermal changes due to organic chloride are caused by not only direct cutaneous contact but oral administration of these toxic substances.

ま え が き

芳香族炭化水素の塩素化合物によつて、いわゆる塩素座瘡を惹起することは一般によく知られているところである (Braun)。昭和 43 年夏頃から福岡県を中心として大量の発生をみた米ぬか油中毒の原因がその製造過程の途中で混入した芳香族炭化水素化合物である Kanechlor (Chlorobiphenyls) によるものであることは九大油症研究班によつて明らかにされた。私共はこれら油症患者の皮膚生検材料を検査し得たのでその成績について報告する。

検査材料ならびに検査方法

検査材料は九大皮膚科を受診しいわゆる油症と診断された 18 名の患者から得られた皮膚生検材料で中検病理に提出されたものである。これら材料は 10% Formalin 固定後 Paraffin 包埋し、Hematoxylin-Eosin 重染色を施され、その他 PAS 染色、銀染色、Melanin 染色、鉄染色についても検索された。また

一部の組織は新鮮材料について脂肪染色をはじめ DO-PA 反応、蛍光反応についても検索された。

検索は表皮の角度の程度、有棘細胞層、柱状細胞層の変化、胚芽層での色素沈着の程度、毛包の過角化、内腔の拡張、真皮における細胞浸潤の有無ならびに程度、巨細胞出現や肉芽形成の有無、皮脂腺、汗腺の変化について行なつた。検査部位は頬部を主としているが、頸部、腋窩、下顎部、肘窩、前腕、こめかみ、背部である。

検 査 成 績

検査は 18 例 24 カ所についてなされた。年齢は 3 才から 54 才におよび各年齢に分布している。男性 8 例女性 10 例である。皮膚症状の発現から生検までの期間は 20 日から 5 カ月で、4 カ月以上経過した例が多い。採取部位は頬部 10 例、頸部 4 例、腋窩、下顎部各 2 例ならびに肘窩、前腕、こめかみ、背部各 1 例である。

表皮では角質層は一般にうすくわずかに認められる

もの10カ所、ほとんど認められないもの14カ所である。顆粒層はほとんど認められない。有棘細胞層は大多数の標本で3～5層をなしているが、症例2の頸部ならびに症例17の背部では7～9層をなしている。柱状細胞層における色素沈着は症例9をのぞいて全例共に著しく、粗大顆粒状ないし杆状に胞体内に認められる。有棘細胞層まで色素沈着が認めるものもある。またすべての例で柱状細胞層における細胞の空胞化が認められた。

毛包は多くの例で開口部の開大がみられる。上皮性毛包では外根鞘上皮細胞の過角化が全例に認められ、角化のとくに高度なものではこの部分が嚢胞状に拡張し、層状構造のみえる角化物で充満されている。このために、上皮細胞は圧平され扁平化し、菲薄化している。毛根の下方では過角化の傾向はほとんどみられない。嚢胞状拡張のとくに高度なもの3例（頬部2例、下顎部1例）、高度なものは7例（頬部5例、下顎部、肘窩各1例）に、軽度なものは6例（頬部、頸部各2例、下顎部、腋窩各1例）にみられている。年齢別では高度なものは成人例に多く認められている。毛包における色素沈着はごく軽度に5例に認められたがいずれも毛包開口部に近い部位である。

皮脂腺は毛包の嚢胞状拡張の著しい例では萎縮が高度でその存在が明らかでない例もあるが、明瞭に認められる6例では2例に腫大膨化、2例に萎縮をみとめた。

汗腺は17例20切片に認められているが3例に腫大を1例では萎縮がみられたが他は著変をみなかった。

真皮では全例共に乳頭層の發育はわるく、網突起は短い。表皮下にはメラニン色素細胞は3例にごく少数に認められたにすぎない。小血管周囲では結合組織はやや粗となり浮腫状であり、リンパ球を主とする遊走細胞浸潤が15例に認められ5例ではかなり高度であつた。そのうちかなり著明な好中球、好酸球浸潤が各1例にみられた。1例では浸潤は皮下脂肪組織におよんでいた。さらに主に毛包周辺部において異物巨細胞や泡沫細胞を混じた肉芽形成が7例に認められた。その他真皮表層部に膠原線維の変化像が6例にみられたがいずれも成人例であつた。

これらの成績の概要は表1に示す如くである。

以上の所見を小括すると、いわゆる油症患者の皮膚所見は表皮の軽度萎縮、柱状細胞層を主とする胚芽層における著明な色素沈着、毛包の過角化による嚢胞状拡張である。皮脂腺、汗腺には一定した変化はなく、しばしば真皮層血管周囲のリンパ球浸潤、異物巨細胞

を伴う小肉芽巣形成のみられるのを特徴とするといえる。

総括ならびに考按

いわゆる塩素痤瘡については Herxheimer の報告以来その病因が問題とされ、第一次大戦時に Chlor-naphtalin が蓄電器工場で多く使用されて、Perna 病として同様な皮膚病変が生じることが注目をあびるようになって来た。わが国でもこれについての野村による詳細な報告がある。John and Alden, Schwartz 等は塩化ビフェニールによつても塩素痤瘡と同様の皮膚所見を示した例を報告し、Baader et. al. は Pentachlorophenol 中毒性について同様な報告を行なつてゐる。

このように各種芳香族炭化水素の塩素化合物が、いずれもいわゆる塩素痤瘡を起こし得るので、Bauer はかかる痤瘡様変化をまとめて芳香族炭化水素化合物による痤瘡様皮膚変化としている。

いわゆる塩素痤瘡の皮膚病変は、皮膚露出部をはじめ陰囊などにみられる多くの痤瘡様面皰様皮疹であり、これとともに足底部、手掌をのぞく体表皮膚の着色がある。組織学的には皮脂嚢胞、角化嚢胞がみられることや白血球浸潤などをあげている。さらに胚芽層における色素沈着も特徴の一つとされている。本検査例においてはいずれもこれらの所見に一致する像が認められたが、その他表皮の軽度萎縮、網突起の短縮がみられている。Braun の述べている皮脂腺の角化は導管上皮の一部をのぞき明らかでなかつた。また野村、Braun 等も記しているように毛包周辺部真皮内に異物巨細胞を伴う小肉芽形成をみた例は8例であつたが、かかる症例では毛包上皮の一部や皮脂腺に破壊がみられるので、肉芽形成は二次的なものと考えられた。

従来塩素痤瘡の発生病理については、刺激物質の接触による直接作用によるとの考えが重視されていた（Braun, 野村）。しかし一方 Herzberg は経口的に投与されたクロロフェノールを含む人工ワックスによる塩素痤瘡の発生を報告している。今回のいわゆる油症患者ではいずれも原因物質である Chlorobiphenyls が経口摂取されていることは、塩素痤瘡が直接に皮膚が刺激物にさらされるだけでなく、全く内的作用によつても発生することを明らかにするものである。このことは武内らも述べているところである。今回の場合原因物質である Chlorobiphenyls が米ぬか油と共に摂取されているので、Chlorobiphenyls が

表 1. 検査全例の組織学的所見

症 例 番 号	年 令	性 性	経 過 (月)	部 位	表			皮		真			毛		包			皮 脂 腺	汗 腺
					角 化	棘 細 胞 (層)	色 沈	柱 状 細 胞 浸 潤	巨 細 胞	肉 形	芽 成	細 浸	角 化	囊 胞 状 張	上 皮 細 胞 (層)	色 沈	素 蓄		
1	27375	3	♀	窩	+	4~5	+	+	+	+	+	+	+	+	4~5	+	+	大	腫
2	28067	6	♀	頰 頸 {	+	4~5	+	+	+	+	+	+	+	+	3~4	+	+	常	正
3	28150	7	♀	肘 窩 窩 窩 窩 腕 {	+	4~5	+	+	+	+	+	+	+	+	4~5	+	+	大	腫
4	28147	12	♀	腕 窩 窩 窩 腕 腕 {	+	4~5	+	+	+	+	+	+	+	+	4~5	+	+	常	正
5	28834	15	♀	腕 腕 腕 腕 腕 腕 {	+	4~5	+	+	+	+	+	+	+	+	4~5	+	+	常	正
6	28149	15	♂	腕 腕 腕 腕 腕 腕 {	+	4~5	+	+	+	+	+	+	+	+	4~5	+	+	常	正
7	28956	20	♂	頸 頸 頸 頸 頸 頸 {	+	4~5	+	+	+	+	+	+	+	+	4~5	+	+	常	正
8	29129	20	♂	頸 頸 頸 頸 頸 頸 {	+	4~5	+	+	+	+	+	+	+	+	4~5	+	+	常	正
9	29685	23	♂	頸 頸 頸 頸 頸 頸 {	+	4~5	+	+	+	+	+	+	+	+	4~5	+	+	常	正
10	28957	28	♂	頸 頸 頸 頸 頸 頸 {	+	4~5	+	+	+	+	+	+	+	+	4~5	+	+	常	正
11	29075	28	♂	頸 頸 頸 頸 頸 頸 {	+	4~5	+	+	+	+	+	+	+	+	4~5	+	+	常	正
12	29109	31	♂	頸 頸 頸 頸 頸 頸 {	+	4~5	+	+	+	+	+	+	+	+	4~5	+	+	常	正
13	28070	33	♀	頸 頸 頸 頸 頸 頸 {	+	4~5	+	+	+	+	+	+	+	+	4~5	+	+	常	正
14	28148	35	♀	頸 頸 頸 頸 頸 頸 {	+	4~5	+	+	+	+	+	+	+	+	4~5	+	+	常	正
15	29077	39	♂	頸 頸 頸 頸 頸 頸 {	+	4~5	+	+	+	+	+	+	+	+	4~5	+	+	常	正
16	28833	41	♀	頸 頸 頸 頸 頸 頸 {	+	4~5	+	+	+	+	+	+	+	+	4~5	+	+	常	正
17	28958	49	♀	背 背 背 背 背 背 {	+	4~5	+	+	+	+	+	+	+	+	4~5	+	+	常	正
18	29076	54	♂	背 背 背 背 背 背 {	+	4~5	+	+	+	+	+	+	+	+	4~5	+	+	常	正

(註) 1): 弾力線維変性, 2): 好中球浸潤, 3): 好酸球浸潤

内服によつて皮膚病変をおこすには、油にとかして内服したということも関係するのではないかと考えられる。

む す び

いわゆる油症患者より得られた皮膚生検標本を検索し以下の成績を得た。

皮膚病変は毛包の過角化、嚢胞状拡張、皮脂腺導管上皮の角化ならびに表皮胚芽層における著明なメラニン色素沈着を特徴とする。その他真皮小血管周囲における軽度の細胞浸潤、毛包周辺部真皮内における含脂肪細胞を伴う異物肉芽形成をみる例もある。これらの所見はいわゆる塩素痤瘡での皮膚所見とほぼ一致し、塩素痤瘡様病変が原因物質との直接接触だけでなく内服によつても発生することが明らかとなつた。

検査材料の一部は本学第一病理田中健蔵教授、堀江昭夫助教授、癌研病理今井環教授、久保利夫講師より検索の機会をあたえていただいたものである。ここにつつしんで感謝いたします。

文 献

- 1) Baader, E. W. and H. J. Bauer : Industrial

intoxication due to pentachlorophenol. *Indust. Med. Surg.* 20 ; 286-290, 1951.

- 2) Braun, W. : Chlorakne. Akneartige Hautveränderungen durch chlorierte aromatische Kohlenwasserstoffe. Berufsdermatosen, Monographien zur Zeitschrift "Berufsdermatosen", Editio Cantor, Aulendorf, Württemberg, Germany, 1955.

- 3) Herzberg, H. J. : Chlorakne nach Genuss von chloriertem Paraffin. *Derm. Wschr.* 7 ; 425-433, 1947.

- 4) Jones, J. W. and H. S. Alden : An acne form dermatoglossis. *Arch. Dermat. Syph.* 33 ; 1022-1033, 1936.

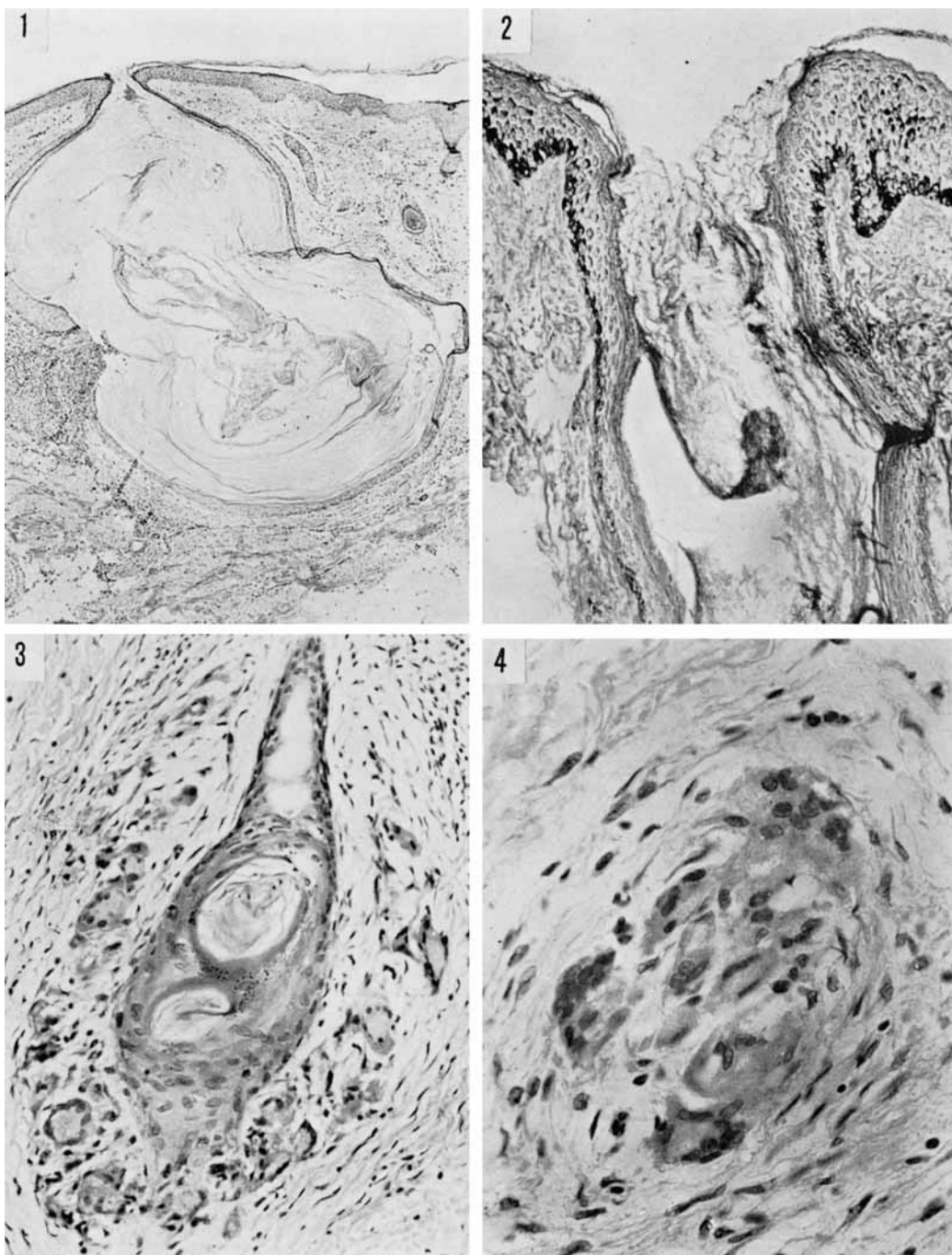
- 5) 野村茂 : クロルナフタリン中毒の本態とその防遏に関する研究 (1-8 報). 労働科学 25 ; 205-209, 235-238, 260-265, 266-270, 310-315, 1949 ; 25 ; 518-524, 1950 ; 28 ; 799-808, 1952 ; 29 ; 57-69, 1953.

- 6) Schwartz, L. : Dermatitis from synthetic resins and waxes. *Am. J. Publ. Health* 26 ; 586-592, 1936.

- 7) 武内忠男, 富尾延江, 衛藤光明, 松本英世, 藤崎明子, 児玉光昭, 須古修二 : カネクロール (塩化ジフェニール化合物) 混入米ぬか油中毒に関する実験病理学的研究. 熊本医誌 43, 63-86, 1969.

写 真 説 明

1. 症例 16. 頬部皮膚. 毛包の著明な嚢胞様拡張, 毛包内過角化を認める. $\times 24$. HE 染色
2. 症例 18. 頬部皮膚. 表皮柱状細胞層における著明な色素沈着をみる. $\times 103$. メラニン染色.
3. 症例 12. 頸部皮膚. 毛包周辺部真皮内巨細胞出現. $\times 240$. HE 染色.
4. 症例 10. 頬部皮膚. 真皮内での巨細胞を伴う小肉芽巣の形成. $\times 300$. HE 染色.



いわゆる油症(塩化ビフェニール中毒) 死産児の1剖検例

九州大学医学部病理学教室第二講座

菊池 昌弘・橋本 美智雄

国立小倉病院研究検査科

宝 角 衛

国立小倉病院産婦人科

古賀 康八郎・大吉 繁男・永川 正敏

An Autopsy Case of Stillborn of Chlorobiphenyls Poisoning

Masahiro KIKUCHI and Michio HASHIMOTO

*Second Department of Pathology, Faculty of Medicine,
Kyushu University, Fukuoka, Japan*

Mamoru HOZUMI

*Department of Clinical Laboratory, Kokura National
Hospital, Fukuoka, Japan*

Kohachiro KOGA, Shigeo OYOSHI and
Masatoshi NAGAKAWA

*Department of Gynecology, Kokura National
Hospital, Fukuoka, Japan*

A mother of a stillborn, 25 year old Japanese, used continuously rice oil during her pregnancy from January to October 1968 and was diagnosed as chlorobiphenyls poisoning nearly the end stage of pregnancy because of acne-like lesions of the face and thigh. On autopsy findings of the stillborn the skin showed dark brown color similar to that of negro. Histologically hyperkeratosis and atrophy of epidermis, and cystic dilatation of hair follicle were observed, especially in the head. Marked hyperemia of all organs, atelectasis of lungs and slight hemorrhagic diathesis were also noted. Chromatographic investigation of the skin and subcutaneous fatty tissue revealed the presence of chlorobiphenyls among them.

Cause of death was coiling of umbilical cord. It is concluded that cutaneous lesions due to chlorobiphenyls may also occur in fetus through placenta.

ま え が き

昭和43年初夏より、北九州、福岡地方を中心としてカネミ製の米ぬか油使用者に、皮膚の着色と痤瘡ないし面皰様皮疹の発症がみられるようになった。さらに10月に入つてこれら油症患者より出生した新生児の皮膚が、異常に黒味を帯びているという報告がみられこれら新生児皮膚の病変と母親のカネミ油使用との関係が問題視されて来た。私たちはいわゆる油症の母

親が分娩した死産児を剖検し得たのでその詳細を報告する。

症 例

母親の臨床的事項

蔵〇〇子 25才。

家族歴、既往歴には特記すべきことはない。

24才の時に結婚し、一度妊娠3カ月で自然流産をしている。

今回の妊娠経過。最後月経は昭和43年1月15日より21日であった。2月初めから8月初めにかけてつわりの症状がありそれで4月から8月にかけてPZC, Polaramineの投与をうけている。8月初めから蛋白尿を指摘されクロロキン製剤投与をうけているが、血圧上昇や皮下水腫は全経過を通じて認められていない。

分娩経過では10月23日午前中までは胎動もあり午前11時30分から陣痛が開始した。このころから胎動が感じなくなり、午後5時5分国立小倉病院に入院した。この時すでに胎児心音は聴取出来なかつた。10月24日午前7時、頸部にかなり強い臍帯巻絡をみる死産児(体重2600g)を娩出した。胎盤は550gで肉眼的に特異所見はみられなかつた。

カネミライス油の使用状況

患者は元来油ものを好みとくに妊娠してから使用量をましている。昭和42年3月に結婚後は5人家族で月に1.8ℓ平均カネミライス油を使用している。

いわゆる油症の発症状況

昭和43年6月中旬から、結膜炎の症状(眼脂)を認めるようになり、8月下旬に顔面に発疹を生じて来た。10月初旬になると顔面だけでなく、臀部、大腿内側にもこれがひろがり、爪に灰黒色の着色を認め、宮崎皮膚科でいわゆる油症と診断された。

入院時検査成績(昭和43年10月23日～11月1日) 血液所見: 赤血球数 326万, 白血球数 22200, 粒球数 273800, Hb 10.8g/dl, ヘマトクリット 36%, 白血球数分類 St 12%, Seg 69%, Mon 5%, Lym 14%, 中毒性顆粒(+). 尿所見: 10月25日, 蛋白(+), 糖(+). 血清蛋白分画: 総蛋白 6.7g/dl, Al 53.8%, α_1 6.2%, α_2 12.3%, β 16.9%, γ 10.8%. 肝機能所見: Cholesterol 310mg/dl, Alkaline Phosphatase 3.5, GOT 14, GPT 11, LDH 300. 腎機能所見: PSP 15' 29.5%, 30' 43.0%, 60' 55.0%, 120' 64.1%. BUN 20mg/dl, Creatinine 0.8mg/dl, Na 137mEq/l, K 5.0mEq/l, Ca 5.0mEq/l, Cl 388mg/dl. 副腎機能所見, 17KS値(mg/day) 11.8, 4.8, 6.0. 17OHCS値(mg/day) 3.8, 2.0, 3.0. 心電図, 正常.

死産児剖検所見(剖検番号・国立小倉583号。執力者, 宝角 衝博士。剖検日時, 昭和43年10月24日。死後約1日)。

身体外表: 骨格は中等度, 栄養ほぼ正常な1女児屍で死剛は緩解している。死斑は不明瞭である。眼瞼結膜は高度充血性, 眼球結膜も軽度充血性である。角膜

は高度に混濁し瞳孔は不明瞭である。頭部毛髪は発育はほぼ正常, 頭蓋骨の結合はゆるく, 大泉門, 小泉門は明瞭である。顔面には浮腫はないが, 眼瞼に軽度の浮腫を認める。胸部には著変なく, 腹壁は軽度に膨隆し, 腰部から臀部へかけて少量の胎脂を附着している。臍帯は約4cm, 軽度に乾燥している。外陰部では大陰唇が著明に肥大し, 陰核の突出がみられる。皮下リンパ節の腫大はない。

皮膚は手掌および足底部を除き, 全般的に黒褐色を呈している。上肢外側および下肢屈側はやや赤味をおびている。四肢では一般に皸裂が多く, 部分的に表皮剝離がみられる。その他外観上には奇形はみられない。

皮下脂肪組織の発育は不良で, 骨格筋は赤褐色を呈し発育は不良である。腹腔内には約10mlの血性液を入れる。漿膜はやや充血性である他は特に著変なく, 腹部諸臓器の位置・形態の異常はない。肝は両乳線上ともに2cm肋骨弓下にあり, 脾は肋骨弓をこえない。横隔膜の高さは左第5肋骨, 右第4肋骨。

胸腔内には左右とも少量の血性液を容れる。胸膜は癒着せず, 胸腺も著変はない。心嚢内には2cmの血性液を容れる。

肺は左右とも分葉異常なく, 表面に数個の点状出血をみる。割合は膨隆せず全般的に血量に富み, 肺浮遊試験は陰性である。

心(20g) 当該屍手拳大で心尖は両心室から成る。心外膜は滑沢で, 外膜下に多数の点状出血斑をみる。冠動脈著変なし。各弁口は狭窄なく弁膜も著変はない。心房・心室とも著変なく卵円孔は約3mm直径の開存をみる。心筋は淡赤色, 弾性軟で, 左心室壁の厚さは0.5cm, 右心室は0.3cmである。

頸部臓器には著変なく, 大動脈も正常であり Botalló 管の開存がみられる。頸部リンパ節は腫大しない。傍気管, 気管分岐部リンパ節は粟粒大で剖面は赤紫色を呈する。後腹膜リンパ節も同様である。

肝(150g) 表面は平滑光沢に富み軟かい。赤褐色調を呈する。左葉膨隆面に米粒大の被膜下出血をみる。剖面は軽度に膨隆し, 小葉紋理は明瞭で血量に富む。限局性病巣はない。胆嚢には著変をみない。

脾(2g) 暗赤紫色で机上皸裂に乏しく軟かい。剖面は軽度に膨隆し, 濾胞は明瞭である。血量に富む。

胃・十二指腸には特に著変はない。

脾(5cm) 軟かく小葉構造は明瞭である。脾周囲脂肪組織ならびに腸間膜脂肪組織内には小出血斑がみられる。

腎（左 7 g，右 9 g）左右共に被膜の剝離は容易である。表面は平滑で暗赤色を呈し，胎児性分葉が明瞭である。皮髄境界は明瞭で，全体として血量に富む。腎盂粘膜は赤染しているが著変はない。

副腎（左 2 g，右 3 g）皮髄境界明瞭で髄質は暗赤色調を呈する。

骨盤臓器はとくに著変なく，直腸内に黄褐色の胎便を少量みとめる。粘膜は充血性である。

頭蓋では硬膜下の充血が著しい。髄液は透明である。

脳（470 g）大脳半球は軟膜の充血が著しく，脳回が扁平化し，脳溝は浅く浮腫状である。小脳，延髄，橋部ともに軟膜は充血性である。剖面ではとくに著変はない。下垂体は粟粒大で限局性病巣はない。

骨髄は腰椎骨，大腿骨，胸骨ともに赤色調を呈し，限局性病巣はない。

組織学的所見

皮膚（頭部，胸部，上腕，足底部）いずれの部位でも表皮の過角化が認められる。角化層以外の表皮は萎縮性で，とくに有棘細胞層で著しい。足底部以外では基底細胞層では黒褐色顆粒状の Melanin 色素の沈着がみられる。毛包では上皮の角化がみられ，毛包開口部はやや開大し，毛包内は層状の角化物で満たされ囊胞状に拡張しているものが多い。このような変化は頭部でもつとも著しい。皮脂腺は膨化はほとんど認められない。汗腺には著変はない。真皮内小血管は充血性である。

肝 全般的に類静脈洞の拡張が著しく，多数の赤血球を満たす。肝細胞はこのため萎縮性である。髄外造血は赤芽球を主とし類静脈洞内にごく軽度で認める。Sudan Ⅲで脂肪はほとんど認められない。

肺 両肺共に充血が著明で，全体としては無気肺を呈す。少数の赤血球，泡沫細胞を一部肺胞内に認める。

腎 両腎ともうつ血が著しい。尿細管上皮は死後変化のため核の染色性がわるく，胞体は好酸性である。

脾 うつ血が強い。リンパ濾胞は中等大で胚中心はみられない。

副腎 左右とも充血がつよく皮質では改造層が残存している。

消化管 いずれも充血性である。十二指腸の一部で筋層から漿膜下におよび出血がある。

脾 死後変化が高度である。所々に出血巣がみられる。

胸腺 とくに著変はない。

中枢神経系（頭頂葉，視床，脳橋，小脳，延髄）いずれの部位も充血像が著しい他には著変はない。

下垂体 前葉で好酸性ならびに好塩基性細胞が目立つ。

胎盤 とくに著変はない。

剖 検 診 断

主病診断：1）死産児（胎令 10 カ月）。2）手掌，足底部を除く全身皮膚における著明なメラニン色素の沈着ならびに毛包内過角化症。

副病変：1）全身諸臓器の著明なうつ血。2）全身諸臓器の軽度出血傾向。（a）心，肺，脳，脾，胸腺，腎，副腎，肝，胸膜，十二指腸，心外膜における点状出血。（b）腸間膜，縦隔結合組織内の小出血。3）両眼瞼の軽度浮腫。

死因 臍帯纏絡による窒息死。

総括ならびに考案

本例の母親は昭和 43 年 1 月妊娠以降，分娩まで継続的にカネミ製米ぬか油を使用し，妊娠末期になって，油症患者に特徴的な顔面を主とする痤瘡様発疹をみとめ，いわゆる油症と診断されている。

油症の原因がカネミ製米ぬか油の製造中に混入した塩化ビフェニールによるものであることは九大油症研究班によつてすでに明らかにされている。本例の皮膚ならびに皮下脂肪組織からガスクロマトグラフィにより塩化ビフェニールの存在が法医学教室によつて確認された。これは当然母親から移行したと考えられるので，母親が妊娠期間中に塩化ビフェニールを摂取したものと考えられた。

いわゆる油症患者の皮膚組織所見は，菊池ら，武内らものべているように，①毛包の過角化，②表皮基底細胞層の過剰なメラニン色素沈着，③皮脂腺導管上皮角化，④真皮内小肉芽形成などの所見を呈し，いわゆる塩素痤瘡の皮膚病変に一致するものである。本例の皮膚の所見もこれらいわゆる塩素痤瘡のそれにほぼ一致しているが，①基底細胞層におけるメラニン色素過剰沈着が手掌，足底をのぞく皮膚にほぼ均一にみられること，②毛包過角化が頭部につよくみられること，③表皮の過角化がみられることなどの点が特徴的であり，生後に罹患したものとことなつた胎児型ともいふべき特異的な病像を呈している。

この皮膚病変の発生病理については，従来から塩素痤瘡の発生病理において重きをなしていた有機塩素の皮膚への直接進入は，本例が胎令期に罹患している

ので考え難く、胎盤を通じて塩化ビフェニールが胎児に取り込まれたことは問題のないところであろう。そこで本例は有機塩素中毒が経胎盤によっても発生しうることを確めた重要な症例である。もちろん油症患者はいずれも米ぬか油と共に塩化ビフェニールが体内に取り込まれているのであるから、経胎盤による有機塩素中毒発生には有機塩素を油とともにあたえるということが重要な点であるとも考えられるので、この点についてはさらに動物実験による追求が必要である。

油症患者では表皮には過角化はみられないのにくらべ、本例ではその所見がうかがわれたことは、過角化がビタミンA欠乏に関係しているともいわれており(Braun)、また塩素痤瘡でしばしば伴ってみられることから、今後さらに検討すべき所であろう。しかし従来の塩素痤瘡の報告例が、油症例の場合とちがって直接これら有機塩素にふれて発生しており、本例では羊水中に塩化ビフェニールの漏出があつたとも考えられるので、有機塩素をはじめとする刺激物質による外部からの直接刺激によることも否定は出来ない。

有機塩素による内臓病変については、肝障害についての報告が多く、Flinn, Drinker, Greenburgらはクロルナフタレン作業者の急性黄色肝萎縮症による死亡例を、Dwyerはクロルナフタリン中毒死例で肝壊死がみられたと報告している。

本例では肝についいうつ血がみられたが、壊死、変性像はみられなかつた。髄外造血の強さが胎令期に比較して非常に軽かつたが、これが油症と如何なる関係にあるか明らかでなかつた。

その他腎、肺などに変化を認めたとの報告もあるが(Braun)、本例では諸臓器に高度のうつ血と軽度の出血傾向がみられた。

む す び

いわゆる油症患者の分娩した死産児の剖検所見について述べた。

患者は全身皮膚が暗黒褐色を呈していた。組織学的

に足底ならびに手掌をのぞく表皮基底層における過剰のメラニン色素沈着と毛包過角化がみられた。本児の皮膚ならびに皮下脂肪から、油症の原因とされている塩化ビフェニールを証明したことによつて、本患死産児の皮膚変化は油症と同一原因によることが明らかになり、塩化ビフェニール中毒が経胎盤でも発生し得ることを明らかにした。その他内臓には高度のうつ血と軽い出血傾向がみられた。死産の原因は臍帯纏絡であつた。

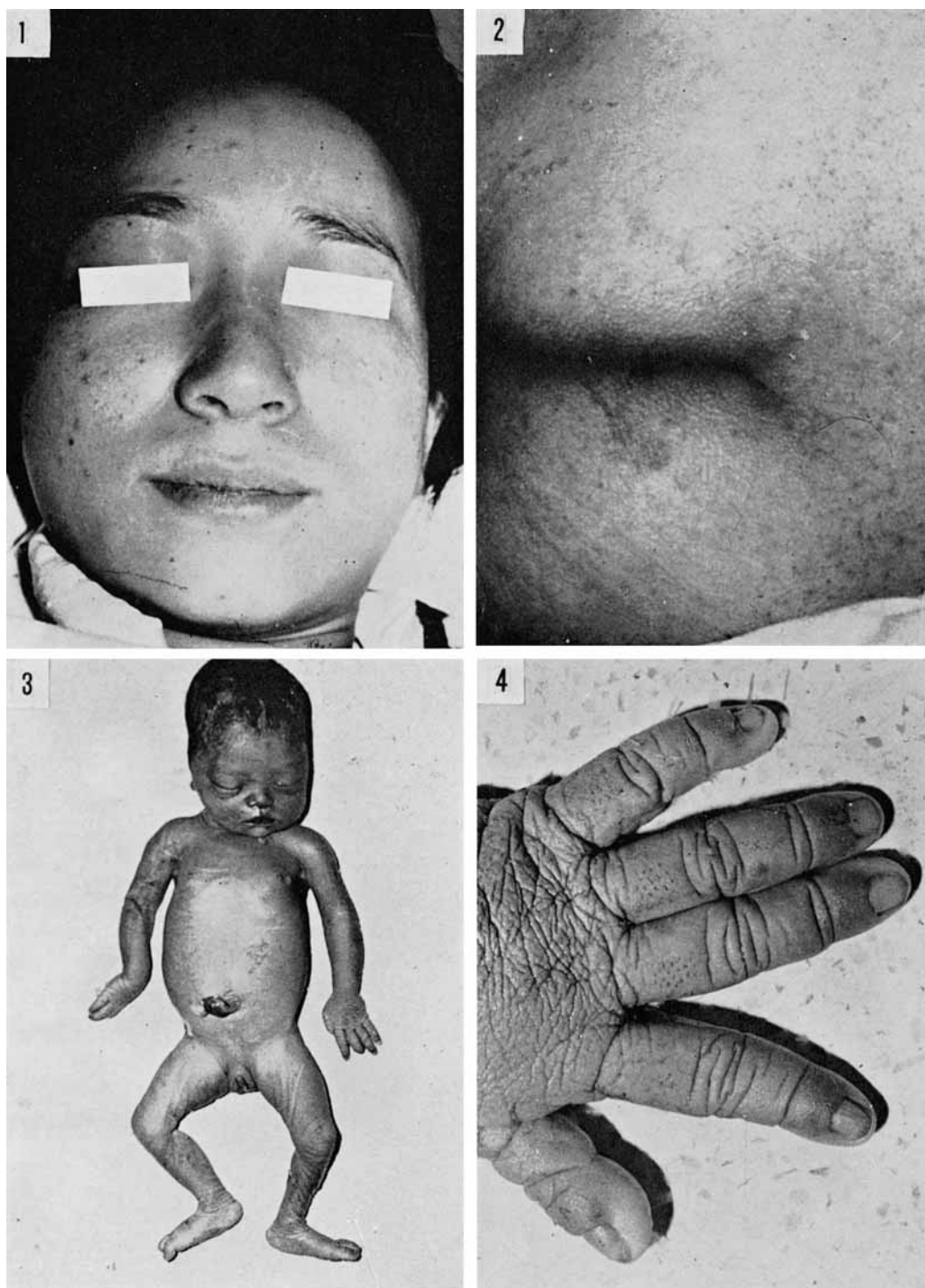
皮膚ならびに皮下脂肪組織からの塩化ビフェニール検出を行なつて下さつた九大医学部法医学教室に感謝いたします。

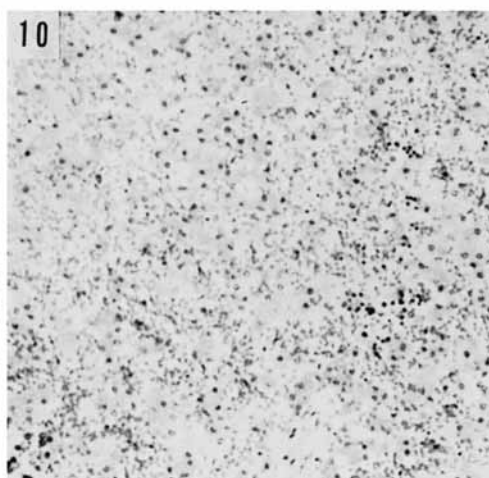
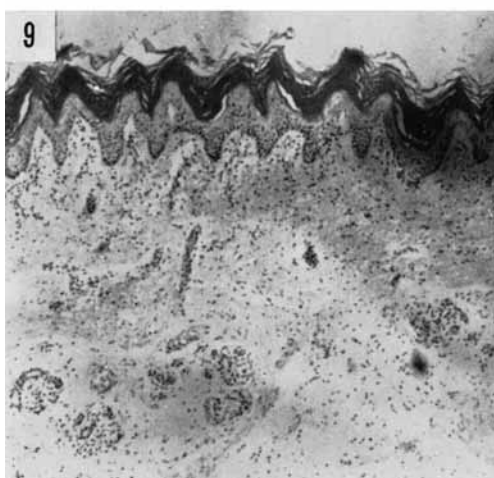
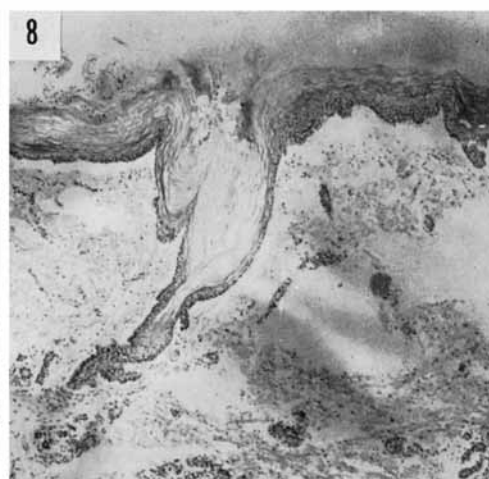
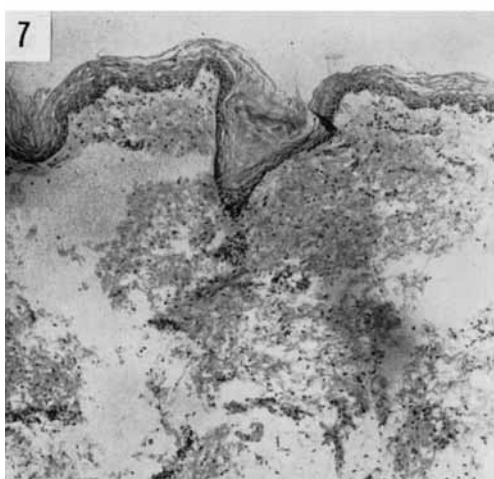
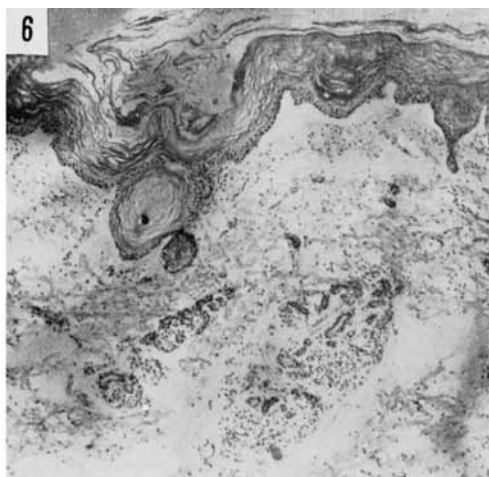
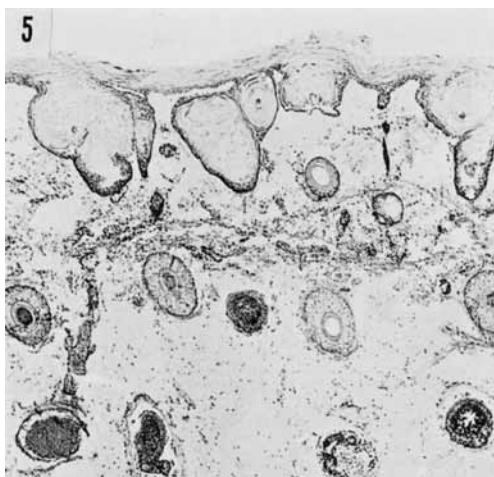
文 献

- 1) Braun, W.: Chlorakne, Akneartige Hautveränderungen durch chlorierte aromatische Kohlenwasserstoffe. *Berufsdermatosen, Monographien zur Zeitschrift "Berufsdermatosen"*, Editio Cantor, Aulendorf, Württemberg, Germany, 1955.
- 2) Drinkler, C. K., Warren, M. F. and Bennet, G. A.: The problem of possible systemic effects from certain chlorinated hydrocarbons. *J. Indust. Hyg. Toxicol.* 19; 283-311, 1937.
- 3) Dwyer, J. M.: Polychloronaphthalins and liver necrosis. *Med. J. Australia* 2; 703-705, 1946.
- 4) Flinn: *Ann. Hgy. J.* 27; 19-27, 1937, 7) 野村より引用。
- 5) Greenburg, L., Mayers, M. R. and Smith, A. R.: The systemic effects resulting from exposure to certain chlorinated hydrocarbons. *J. Indust. Hyg. Toxicol.* 21; 29-38, 1937.
- 6) 菊池昌弘, 橋本美智雄: いわゆる油症患者の皮膚生検所見について. 福岡医誌 60; 484, 1969.
- 7) 野村茂: クロルナフタリン中毒の本態とその防遏に関する研究, 第7報. 労働科学 29, 57-69, 1963.
- 8) 武内忠男, 富尾延正, 衛藤光明, 松本英世, 藤崎明子, 児玉光昭, 須古修二: カネクロール(塩化ビフェニール化合物)混入米ぬか油中毒に関する実験病理学的研究. 熊本医誌 43; 63-86, 1969.

写 真 説 明

1. 母親の顔面にみられる座瘡様皮疹。
2. 母親の大腿にみられる座瘡様皮疹。
3. 皮膚の色素沈着が著明である。
4. 左手指背部、手背部にみられる色素沈着。
5. 頭部皮膚。表皮の著明な過角化、毛包の過角化を認める。×23. HE 染色。
6. 上腕皮膚。表皮の過角化と毛包における著明な過角化を認める。×45. HE 染色。
7. 胸部皮膚。表皮の過角化と毛包の過角化がみられる。×45. HE 染色。
8. 胸部皮膚。表皮の過角化と毛包の過角化がみられる。×45. HE 染色。
9. 足底部皮膚。表皮の角化はみるが色素沈着はない。×45. HE 染色。
10. 肝。高度のうつ血と軽度の髓外造血を認める。×130. HE 染色。





油症患者が使用したライスオイル中の 有毒物質の化学的検索

——油症研究班分析部会報告書——

分析部会長 九州大学薬学部生理化学教室

薬学部長 塚 元 久 雄

班員ならびに協力者

九州大学医学部法医学教室

牧角 三郎・広瀬 広・小嶋 享・
福元 久子・福元孝三郎

九州大学医学部公衆衛生学教室

倉恒 匡徳・西住 昌裕・柴田 紀子

九州大学医学部附属病院中央検査部

永井 諄爾・八戸 義明・沢田 啓・
古川ミチヨ

九州大学薬学部衛生裁判化学教室

吉村 英敏・辰巳 淳・小栗 一太・
占野 廣司

九州大学工学部合成化学教室

上野 景平・小林 宏・矢野 太陸・
伊藤 敦子・岡田登志江

九州大学農学部食品製造工学教室

稲神 馨・古賀 友英・富田裕一郎・
古賀 民穂

九州大学農学部植物栄養肥料学教室

山 田 芳 雄・宮 口 尹 男

九州大学農学部栄養化学教室

菅 野 道 広・堀 康 二

九州大学生産科学研究所

竹 下 健 次 郎

福岡県衛生研究所

真 子 憲 治・中 村 幸 男

北九州市衛生研究所

重 森 伸 康

**The Chemical Studies on Detection of Toxic
Compounds in the Rice Bran Oils Used by
the Patients of Yusho**

Chief of the Group of Chemical Studies on Yusho:

H. TSUKAMOTO

*Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University**Members and Their Associates:*S. MAKISUMI, H. HIROSE, T. KOJIMA, H. FUKUMOTO,
K. FUKUMOTO, M. KURATSUNE, M. NISHIZUMI,
M. SHIBATA, J. NAGAI, Y. YAE, K. SAWADA,
M. FURUKAWA*Faculty of Medicine, Kyushu University*

H. YOSHIMURA, K. TATSUMI, K. OGURI, H. SHIMENO

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

K. UENO, H. KOBAYASHI, T. YANO, A. ITO, T. OKADA

*Faculty of Engineering, Kyushu University*K. INAGAMI, T. KOGA, Y. TOMITA, T. KOGA,
Y. YAMADA, M. MIYAGUCHI, M. SUGANO,
K. HORI*Faculty of Agriculture, Kyushu University*

K. TAKESHITA

Research Institute of Industrial Sciences, Kyushu University

K. MANAKO, Y. NAKAMURA

The Fukuoka Prefectural Institute of Public Health

N. SHIGEMORI

The Kitakyushu City Institute of Public Health

The particular brand of the rice bran oils (Kanemi rice oil) which was believed as a possible cause of Yusho (Chlorobiphenyls Poisoning) was examined by a variety of chemical means whether or not it contained any toxic compounds. First of all, considering the symptoms of the patients, it was assumed that Yusho might be arsenic or pentachlorophenol (PCP) intoxication, however, either possibility was ruled out soon because contents of As and PCP in the oils which were used by the patients were nothing or negligible. Finally, it was proved by gas chromatographic analysis that the above oils were contaminated with a large amount of a mixture of chlorobiphenyls which was used in one of the purification processes of the rice bran oils as a heat transfer agent. The content of organic Cl in the above oils was determined to be 1,000 to 1,500 ppm by chemical and activation analyses. It was also found that most of the components of chlorobiphenyls (especially, those corresponding to the peaks of higher retention times in the gas chromatograms) was retained in the adipose tissue of the patients for quite a long time and transported into their fetus through the placenta. Above findings were also supported by animal experiments.

緒 論

昭和43年夏頃より西日本一帯に、市販の米ぬか油に起因すると思われる中毒症状（いわゆる油症）を呈

する患者が続出し、九大医学部附属病院では10月14日その対策会議を開くとともに、後日九大の医、薬、工、農各学部の関係諸部門ならびに県衛生部、衛生研究所などを統合して油症研究班を結成、研究班はさら

に臨床、疫学および分析の3部会に分けられ、それぞれ問題の解決にあたることになった。

著者らはその分析部会の班員ならびに協力者として、いわゆる油症の原因物質を追求するため、本症患者が発症以来使用して来たカネミ倉庫KK製油部製造の米ぬか油の使用残油（以下患者油とす）を入手し、その油の一般的性状について検討すると共に、毒性物質混入の有無を広範に検索した。

その結果、研究の初期に疑われたヒ素あるいは種々の金属類、または有機塩素系農薬 PCP (Pentachlorophenol) などの混入はすべて否定され、最終的に米ぬか油の精製工程において使用されていた加熱媒体塩化ビフェニール（商品名カネクロール）の大量混入の事実が、主としてガスクロマトグラフィーによる検索から明らかにされた。さらに患者自身の皮下脂肪や皮脂、あるいは患者の死産児、胎盤などの生体試料中にもかなりの量の塩化ビフェニール成分が存在することが確認された。本報告においてはこれらの分析結果の概要について述べると共に、これと平行して行なわれた2, 3の動物実験のうち特に塩化ビフェニール成分の体内分布の問題について概述する。

実験方法、結果および考察

1. 油の2, 3の性状に関する検討

患者油およびいわゆる油症と無関係と思われる対照油数種につき、それらの2, 3の特数を測定し両者の差異につき検討した。その結果をTable 1に一括して示す。

このうち酸価および過酸化価は標準油脂分析法¹⁾により、またカルボニール価は2, 4-ジニトロフェニールヒドラチン法²⁾、不ケン化物含量は衛生試験

法³⁾により測定した。構成脂肪酸分析は各試料油 10 mg を CHCl_3 で抽出、5% KOH-MeOH で 60° 、2時間加水分解した後酸性にして石油エーテルで脂肪酸を抽出し、これをジアゾメタンにて常法によりメチル化し下記条件のガスクロマトグラフィーにより施行した。〔装置：島津 GC-1B, 水素炎イオン化検出器；カラム：25% DEGS on Shimalite (60~80 mesh) 4 mm×150cm；カラム温度： 193° ；試料室温度： 280° ；検出器温度： 225° ；キャリアガス： N_2 (25 ml/min, 0.9 kg/cm²)〕。

Table 1に示す結果のうち酸価、不ケン化物含量および構成脂肪酸については、患者油と対照油の間に著しい差は認められなかったが、過酸化価ならびにカルボニール価は患者油の方が対照油よりも高い値を示した。しかし患者油は製造よりすでにかなりの日時を経過したものであり、この値はむしろ当然のことと考えられる。

2. 金属に関する検討

1) 化学的分析

本症の症状から研究の初期においてヒ素中毒が疑われたため、中毒油6検体および対照油4検体につき、衛生試験法収載の方法に準じ⁵⁾、湿式および灰化法により試料を調製、Gutzeit法により分析した結果、患者油と対照油との間にヒ素含有量に関し有意の差を認めず、いずれも亜ヒ酸として1 ppm以下であった。

上記試料につき同じく衛生試験法⁵⁾により鉛の分析を、また常法に従いニッケルの分析を行なったが、いずれも陰性であった。

2) 蛍光X線分析

装置及び実験条件 X ray tube : Machlett OEG-50, Tungsten target, Voltage 40 KV, Current 5

Table 1. 油の2, 3の性状

試 験 項 目	患 者 油	対 照 油
酸 価	0.75	0.57~0.70
過 酸 化 物 価	ヨウ素法 (meq/kg) ロダン鉄法 (O.D. 500m μ /10mg) 13.4~39.4 0.431~0.741	1.2~12.1 0.044~0.458
カルボニール価 (総カルボニール, meq/kg)	16.5	9.6~11.0
不 け ん 化 物 含 量	3.01, 3.51%	2.73, 3.08%
主 要 構 成 脂 肪 酸	パルミチン酸 オレイン酸 ステアリン酸	パルミチン酸 オレイン酸 ステアリン酸

mA; Spectrometer: 理学電気 Goniometer K III;
Detector: Scintillation Counter with LiF クリスタル。

患者油, 対照油をそれぞれ1検体を用いマイラー膜で掩った液体用ホルダーに注入し, 上記条件下蛍光X線スペクトラムを測定した結果, 両者に差異を認めなかった。またヒ素については特に methylarsine oxide (CH_3AsO) を対照油に溶解し, 100, 40, 20, 10, 5 および 2 ppm の標準試料を調製して蛍光X線スペクトルをとり, K_α の計数を行ない加重法により定量した結果 0 ± 5 ppm であった。

以上の結果からヒ素または重金属類が中毒原因でないことが示唆された。

3) 放射化分析

装置ならびに実験条件 原子炉: KUR 京大原子炉 $5 \times 10^{12} \text{n} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{sec}^{-1}$; ガンマー スペクトロメーター: RCL 512 および 1024 channel analyzer; Detector: 2 cm^3 および 22 cm^3 の Ge (Li) クリスタル。

患者油, 対照油それぞれ約 300 mg をポリエチレン容器に封入し, 上記 KUR のニューマチックチューブを用いて一定時間中性子照射を行ない, 上記Detectorを備えたパルスハイトアナライザーを用いてガンマースペクトロメトリーを行ない, 別に調製した Cu, Ni, Zn, Co, As, Hg の 10~100 μg 含有標準水溶液との比較によりそれぞれ定量した。

その結果患者油中の上記金属の含量はいずれも 1 ppm 以下であることが結論された。

3. 農薬, 食品添加物その他の毒性物質の検索

患者油を酸性成分, 塩基性成分, 中性成分に振り分けその各分画につき, または水蒸気蒸留を行なった留液につき, あるいはまた油のヘキサン溶液を 72% エチルアルコールで振盪抽出した抽出液につき, 対照油をそれぞれ同様に処理したものと比較しつつ, 薄層クロマトグラフィー, 紫外吸収スペクトル, および各種呈色反応などを用いて, 農薬, 食品添加物(抗酸化剤)などの検索を行なったが, 対照油との比較において特に異常物質の混入を認め得なかった。本症の症状特に皮膚科所見から強く疑われた除草薬 Pentachlorophenol (PCP) の混入も上記による検索および後述するガスクロマトグラフィーから否定された。

4. 加熱媒体塩化ビフェニールの検索

すでに述べたように農薬 PCP の混入の疑いは否定されたが, 後述するエレクトロンキャプチャー検出器(ECD)によるガスクロマトグラフィーから, 患者油中にはこの ECD に高度に感受性をもつ多数の化合物

がかなり多量存在することが確認され, その結果有機塩素系化合物の患者油中への多量混入の疑いが示唆され, 後でこれらのガスクロマトピーク群はカネミ倉庫 KK 製油部より収去された加熱媒体塩化ビフェニールに対応するものであることが確認された。

1) ガスクロマトグラフィーによる同定

i) 試料の調製

患者油 7 検体を用い, これをケン化法(油を 15% アルコール性 NaOH 中 100° , 60 分加熱後ケン化物をエーテルで抽出する)または AOAC 法⁶⁾(油のヘキサンまたは石油エーテル溶液を同溶媒で飽和したアセトニトリルで振盪抽出し, これを 2% NaCl または Na_2SO_4 水溶液にあげ, これをヘキサンまたは石油エーテルで抽出し, その抽出物を Florisil カラムにかけエチルエーテル含有(6~15%)のヘキサンまたは石油エーテルで溶出させる)にて有機塩素化合物を濃縮し, ガスクロマト試料とした。

なお対照油数種につき全く同様の処理を行ない対照試料とした。

ii) 装置および条件

下記 2 つの装置および条件にて行なった。

(その 1)

装置: 島津 GC-1 C 型ガスクロマトグラフィー
検出器: Pulse type Electron-Capture Detector (ECD) と Hydrogen Flame Ionization Detector (HFID) を連結し同時記録を行なった。

カラム: 1.5% SE-30 on Chromosorb W (60~80 mesh), ガラスカラム 4 mm $\times$ 2.625 m
カラム温度: 200° , 検出器温度: 200°

Carrier gas: N_2 (65 ml/min, 1.6 kg/cm²)

ECD: Sensitivity 10^3 , Range 0.8 or 1.6

HFID: Sensitivity 10^3 , Range 0.8 or 1.6

(その 2)

装置: 島津 GC-1 C 型ガスクロマトグラフィー
検出器: Pulse type Electron-Capture Detector (ECD) と Hydrogen Flame Ionization Detector (HFID) を適宜使用。

カラム: 1.5% OV-17 on Shimalite W, ガラスカラム 4 mm $\times$ 2.625 m

カラム温度: 200° , 検出器温度: 200°

Carrier gas: N_2 (30 ml/min, 3.2 kg/cm²)

H_2 流量: 40 ml/min

Sensitivity: 10^3 , Range: 3.2

iii) 実験結果

患者油では ECD に感度の高いピークが多数検出され、かつすべての検体とも特有の同一パターンを示し、これらのピークは前記収去した塩化ビフェニールのピーク群とよく一致した。一方対照油では保持時間 (RT) 4 分までに (塩化ビフェニールはこの範囲にはほとんどピークを認めない)、ごく少数の弱いピークが検出されるに過ぎず、患者油のみに多量の塩化ビフェニールの混入が確認された。

ただし患者油の各ピークの相対比は、塩化ビフェニールの各ピークの相対比とは完全に同一ではなく、患者油では塩化ビフェニールにくらべ RT の小さい部分の成分が RT の大きい成分に対しより少ない。

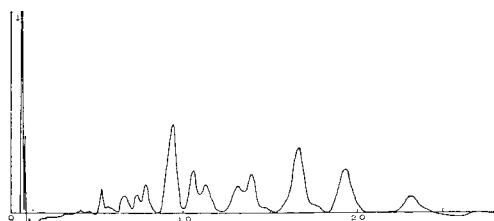


Fig. 1. 患者油 A (条件: その 1)
横軸: 保持時間 (分)

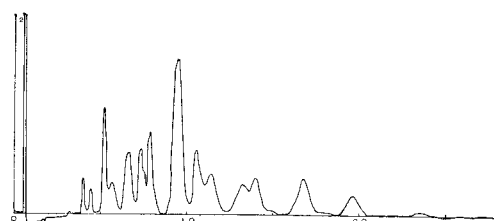


Fig. 2. 塩化ビフェニール (条件: その 1)
横軸: 保持時間 (分)

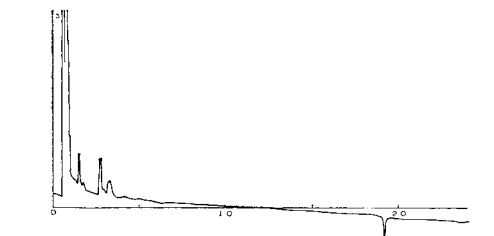


Fig. 3. 対照油 (条件: その 1)
横軸: 保持時間 (分)

AOAC 法で作成した試料につき条件 (その 1) で行なった ECD による患者油、塩化ビフェニールおよび対照油の代表的クロマトグラムをそれぞれ Fig. 1, Fig. 2 および Fig. 3 に示す。また条件 (その 2) で

行なった HIFD による患者油および塩化ビフェニールの代表的クロマトグラムをそれぞれ Fig. 4 および Fig. 5 に示す。この方法でも患者油抽出物と塩化ビフェニールのクロマトグラムは完全に一致した。

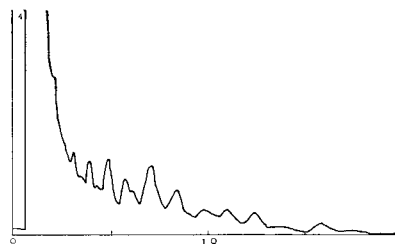


Fig. 4. 患者油 C (条件: その 2)
横軸: 保持時間 (分)

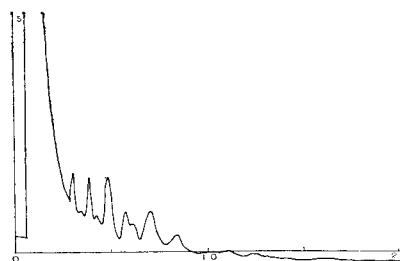


Fig. 5. 塩化ビフェニール (条件: その 2)
横軸: 保持時間 (分)

2) 赤外吸収スペクトルによる検討

前記 HFID によるガスクロマトグラフィーにおける患者油抽出物と塩化ビフェニールのピークの一致は、この検出器が非特異的であることを考えると、用いた試料が十分精製されていることを示唆したが、クロロホルム溶液として測定した赤外吸収スペクトル (JASCO IR-S) も患者油抽出物と塩化ビフェニールとで、完全ではないが大よその一致を示した。

両者のスペクトルを Fig. 6 に示す。

3) 患者油中の有機塩素の定量

これまでの結果から、患者油中にはかなり多量の塩化ビフェニールが混入していることが分かったので、患者油 6 種、対照油数種につき化学的分析および放射化分析を行ない、油中の有機塩素量を測定した。

i) 化学的分析

衛生試験法「有機塩素剤の一般定量試験⁷⁾」に準じ、患者油約 5 g を正確に秤取しベンゼン 50 ml にとかし、これを 50 ml の水にて 3 回洗浄し無機性塩素化合物を除いたのち、イソプロピルアルコール 5 ml および金属 Na 2 g を加え、水浴上加温して 90 分間還流させる。冷後水 20 ml を注意して冷却器を通して

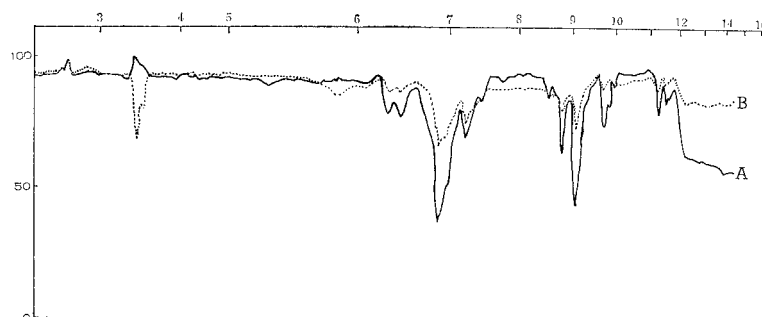


Fig. 6. 患者油抽出物および塩化ビフェニールの赤外吸収スペクトル (CHCl_3 溶液)
A: 塩化ビフェニール, B: 患者油C抽出物, 縦軸: 透過率(%), 横軸: 波長(μ).

加え未反応の Na を分解し, 硝酸で中和したのちさらに硝酸 5 ml を加えエチルエーテル 15 ml で 1 分振盪してその上層を捨て下層を綿栓濾過, 用いた分液漏斗はさらに水 5 ml で 3 回洗い洗液は綿栓濾過して先の濾液に合し, ホルハルト法にて Cl イオンの滴定を行なった。

その結果を Table 2 に一括する。

Table 2. 油中の有機塩素含量 (化学的分析)

試料	Cl 含量 (ppm)	試料	Cl 含量 (ppm)
患者油 A	1,020	患者油 E	1,080
患者油 B	1,170	患者油 F	1,500
患者油 C	1,070	対 照 油	微量またはなし
患者油 D	1,080		

ii) 放射化分析

前記金属に関する検討の項で述べた条件で, 患者油

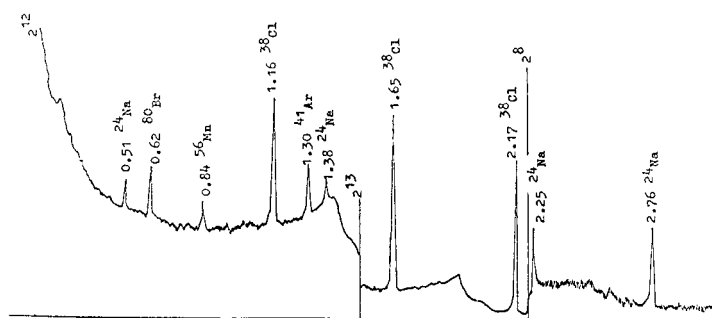


Fig. 7. 患者油のガンマー線スペクトラム

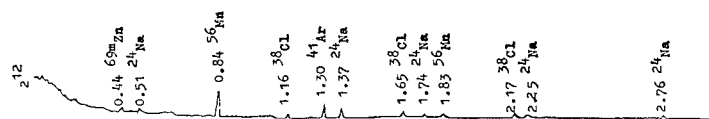


Fig. 8. 対照油Aのガンマー線スペクトラム

3 種 (A, B および C) および対照油につき Cl 含量を測定した。同時に Br および Na の定量も行なった。定量は別に調製した Cl, Br, Na のそれぞれ 10~100 μg 含有水溶液との比較により行なった。

患者油および対照油のガンマー線スペクトラムをそれぞれ Fig. 7 および Fig. 8 に示す。これより明らかに患者油には ^{38}Cl の顕著なピークがあり, Cl 以外では Na, Mn および Br が見出された。この Br は Cl と共に混在するものと思われる。Na と Mn は感度が鋭敏であるために見出された汚染によるものと思われる。 ^{41}Ar のピークは容気中の空気由来すると考えられる。対照油には ^{38}Cl のピークは僅かしか見出されない。

Table 3 に患者油, 対照油中の Cl, Br および Na 含量を示すが, 患者油中には顕著に Cl が含まれており, 対照油中には Cl は殆んど含まれていない。また Cl 含量の高いものには Br の存在が認められたが,

その含量から推察すれば Cl と共に混在していたものと思われる。患者油中の Cl は, これを稀硝酸で洗った後の Cl 含量に殆んど減少がみられぬことから有機態のものと推測された。

以上の結果から患者油中には Cl として 1,000~1,500 ppm の大量の塩化ビフェニールの混入が確認された。すでに述べたように患者油中の有機塩素組成は, 厳密には収去した塩化ビフェニールと同一組成ではないが, 実際的にはほぼ同一とみなしうる。また後述するように塩化ビフェニール (カネクロール) 中の Cl 含量は約 48

Table 3. 油中の Cl, Br および Na 含量
(放射化分析)

試料	Cl (ppm)	Br (ppm)	Na (ppm)
患者油 A	1,100±126	—	—
患者油 B	1,290±147	21±2.0	0.4±0.7
患者油 C	1,200±144	21±2.0	2.6±0.9
対照油 A	18±12	0.3±0.5	1.1±0.6
対照油 B	7.4±11	0.3±0.5	0±0.5
対照油 C	2.9±15	—	—

%であるので、患者油中の塩化ビフェニール含量は2,000~3,000 ppm程度と推察される。

4) カネミ製ビン詰ラيسオイル中塩化ビフェニール混入の有無の検討

前述した多量の塩化ビフェニール混入の患者油は、確認患者が発症当時より、一貫して用いて来たもので、しかも検査当時なおこれが残っていたカン入のカネミ製ラيسオイルであるが、ビン入のラيسオイルの一部についても塩化ビフェニール混入の有無をガスクロマトグラフィーにより検討した。

用いた試料のうち昭和43年3月~10月のものは各月毎に収去された検体の1/3をランダムにサンプリングし、3月以前のものについては収去された殆んどすべての検体につき分析した。ガスクロマト試料の調製ならびにガスクロマト条件は、次の2方法のいずれかによった。

(A法): 検体5gを1NエタノールKOH液50mlにより1時間ケン化し、これを温水100mlで分液ロートに洗い入れ、エチルエーテルで3回抽出、抽出液は水洗後脱水して溶媒を留去し、残留物をヘキサンにとかし、Florisilカラム(1.0×12cm)を通し、その溶出液50mlの5μlを下記ガスクロマトにかけ分析した。

ガスクロマトグラフィーの装置および条件としては島津GC-1C、検出器:ECD、ガラスカラム:4mm×200cm、5%シリコン、DC-11カラム温度:190°、検出器温度:210°、キャリアガス;N₂(48ml;1.1kg)、Sensitivity:10², Range:0.8を適用した(確認限度10ppm)。

(B法): 検体をヘキサンにて10倍に希釈し、そのままガスクロマト試料とした。ガスクロマト条件としては、前記4の1)のii)の(その1)を用いた(確認限度5ppm)。

上記により、107検体につき分析した結果をTable 4に示す。

これから明らかなようにビン詰のものでも、2月の上~中旬の製品にしばしば塩化ビフェニールの混入が認められ、続いて3月中旬附近にもその混入が散見された。

5) 収去した塩化ビフェニール(カネクロール)のCl含量についての検討

カネクロール規格書によれば、本品中のCl含量は48%といわれるが、カネミ倉庫K.K.製油部より収去した未使用の塩化ビフェニール(カネクロール)につき下記4種の方法によりCl含量を定量した。

i) 酸素フラスコ燃焼法⁸⁾

Schöniger法と呼ばれるもので、試料(10~20mg)をカプセルに入れ酸素を充した密閉フラスコ中で燃焼させ、燃焼ガスをフラスコ中の0.1N NaOH 10mlおよび30% H₂O₂ 2mlよりなる吸収液に吸収させ、ジフェニールカルバゾンを指示薬として0.01N Hg(NO₃)₂⁹⁾で滴定する。

ii) ビフェニールナトリウム分解法¹⁰⁾

試料(200mg)をトルエンにとかし、1N-ビフェニールナトリウム溶液10gを加え、30分振りまぜ有機ハロゲン化合物を分解し(この時試薬の青緑色が残存するように試薬は過剰に加える)、硝酸で中和後0.1N HNO₃で2回抽出し、Hg(NO₃)₂で滴定する。

iii) 衛生試験法による還元法

前記患者油中のCl含量の定量法を適用。

iv) 放射化分析

前記患者油中のCl含量の定量法を適用。

以上4種による定量値はそれぞれ47.5, 48.5, 47.3および48.9±1.3%で、前記規格書のとおりの約48%であることが再確認された。

6) 塩化ビフェニール(カネクロール)の骨格に関する検討

既述のように患者油中には多量の塩化ビフェニールの混入が確認されたが、カネミ倉庫K.K.より収去されたこの塩化ビフェニール中にビフェニール以外の、例えばナフタレンのごとき芳香環の塩素化合物が含まれないものかどうかを検討するため、カネクロールのエタノール溶液をラネー合金とNaOH水溶液で脱塩素化¹¹⁾したのち、反応液をヘキサンで抽出し、これをガスクロマト〔島津GC-1C;カラム:シリコンDC 550 25% on Shimalite, 0.4mm×1.75mステンレス管, 260°;検出器:TCD, 260°;注入口:255°;キャリアガス:H₂(1.0kg/cm²)〕で分析した。

その結果未反応のカネクロールのピーク群に加えてRTの小さい部分に2本の新しいピークが出現し、そ

Table 4. カネミ製ビン詰ライスオイルの塩化ビフェニール分析

日 付	塩化ビフェニール	分 析 法	日 付	塩化ビフェニール	分 析 法	日 付	塩化ビフェニール	分 析 法
42. 10. 6	—	B	43. 3. 11	+	A	43. 7. 1	—	A
11. ?	—	B	3. 16	—	B	7. 3	—	A
11. 15	—	A	”	—	A	7. 5	—	A
11. 28	—	A	3. 18	+	A	7. 10	—	A
12. 25	—	B	3. 21	+	B	7. 15	—	A
43. 1. 6	—	A	3. 22	—	A	7. 16	—	A
1. 21	—	A	3. 26	—	B	7. 19	—	A
1. 29	—	A	3. 28	—	A	7. 22	—	A
2. 2	—	A	4. 3	—	B	7. 25	—	A
2. 7	+	A	4. 10	—	B	7. 27	—	B
2. 10	+	A	4. 15	—	A	7. 30	—	B
2. 11	+	A	”	—	B	8. 1	—	A
”	+	A	4. 17	—	B	8. 3	—	B
”	+	B	4. 24	—	B	8. 9	—	A
2. 12	+	A	4. 28	—	B	8. 12	—	A
2. 15	+	B	5. 2	—	A	8. 14	—	A
”	—	A, B	5. 3	—	A	8. 16	—	A
2. 16	—	A	5. 5	—	B	8. 21	—	A
”	—	B	5. 8	—	A	8. 24	—	A
2. 17	—	A	5. 13	—	A	8. 27	—	A
”	—	B	5. 14	—	A	8. 30	—	A
”	+	A	5. 17	—	A	9. 1	—	A
2. 18	—	A	5. 21	—	B	9. 2	—	A
”	+	A	5. 25	—	A	9. 5	—	A
2. 19	+	A	5. 29	—	B	9. 9	—	A
2. 21	—	A	6. 1	—	A	9. 12	—	B
”	—	B	6. 3	—	A	”	—	A
2. 23	—	B	6. 7	—	B	9. 22	—	B
2. 24	—	A	6. 10	—	A	9. 25	—	B
2. 27	—	B	6. 12	—	A	9. 27	—	A
2. 29	—	B	6. 15	—	A	10. 1	—	A
3. 1	—	A	6. 17	—	B	10. 2	—	B
3. 2	—	B	6. 20	—	A	10. 4	—	A
”	—	A	6. 23	—	A	10. 5	—	A
3. 4	—	A	6. 25	—	A	10. 13	—	A
3. 7	—	A	6. 29	—	B			

のうちRTの大きい方はビフェニールに、他はフェニールクロロヘキサンとそれぞれRTが一致した。なおカネクロールの原料である八幡化学製ビフェニールはガスクロマトにおいても単一ピークを示し、これはビフェニール標準品のRTと一致した。しかし微量成分を検出するためこの原料ビフェニールをZone-melt法にかけ不純物を濃縮したのち、不純物フラクションにつきガスクロマトを行なつた処、約0.01%程度の微量のナフタレンの存在が確認された。

以上により塩化ビフェニールの骨格として、ナフタレンを全く否定し去ることは出来ないが、実際上はビフェニールのみからなると考えてよいと思われる。

7) 塩化ビフェニール（カネクロール）の成分に関する検討

カネクロールはビフェニールの塩素化誘導体で、ガスクロマト分析からも明らかなように多種成分の混合物である。これら混合物の大体の組成をしらべる目的でカネクロール # 400 を精密分別蒸留装置を用いて分

留し、それぞれの分画のガスクロマトグラムおよび塩素含量を測定した。

分留装置は東京科学精機KKの Spinning band 式精留装置を用い、つぎの条件で精留した (Spinning band 精留塔長さ: 150 cm; 還流比: 1/250; 真空度: 0.01 mmHg)。

初留は 116° から始まり 144° まで 9 分画に分ち取り残りは釜残とした。代表的分画の留出温度、塩素含量、ガスクロマト所見は Fig. 9 にまとめて示した。

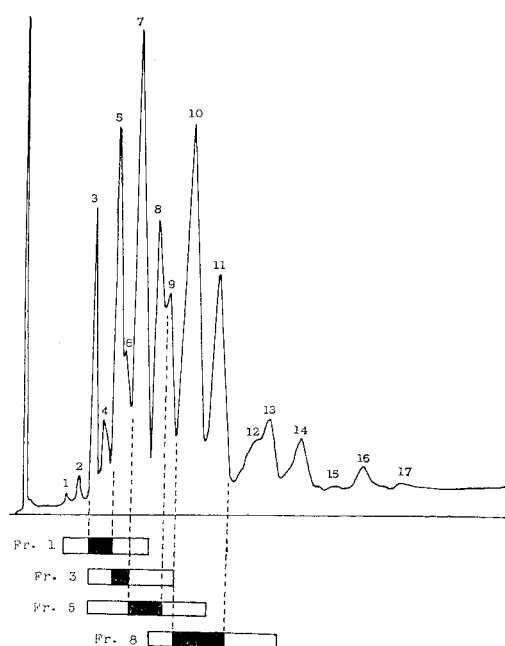


Fig. 9. カネクロール #400 の精留
Fr. 1: 2.75Cl/Molecule, B.P. 116-119°C/0.01 mmHg

Fr. 3: 3.12	"	,	123-124°	"
Fr. 5: 3.43	"	,	125-126°	"
Fr. 8: 3.84	"	,	140-142°	"

このガスクロマトグラムはカネクロール # 400 のものを示し、各分画においては白棒の部分のクロマトグラムが認められ、特に黒棒の部分が強くあらわれていることを示している。

この結果からカネクロールのガスクロマトグラムのどのピーク群がいくつかの塩素で置換されたビフェニル誘導体に相当するか推定することが出来る。その結果 3, 4, 5, 6, 7 のピークは三塩素化物, 8, 9, 10, 11 のピークは四塩素化物であろうと予想された。

5. 生体試料中の塩化ビフェニル成分の検索

いわゆる油症の症状は本研究の時点においてもなお持続していることから、その原因が患者油中の塩化ビフェニルであるとすれば、現在もこれが体内に蓄積していることが推定される。その観点から、九大病院皮膚科で採取された確認患者数名の脂肪組織、皮脂、および九大病院保管の患者の死産児、久留米大病院保管の患者胎盤について塩化ビフェニル成分含有の有無を、前記 4) の ii) 記載の条件を用いて検討した。

1) 試料の調製

脂肪組織としては患者 2 名の腹部および 1 名の右頬骨部の合計 3 検体を用い、対照としては非油症患者 3 氏のそれぞれ腹部、首および乳部の脂肪組織 3 種を使用した。皮脂検体は確認患者のみからなる 2 家族よりそれぞれ集めた 2 検体を、その対照としては油症と無関係な九大病院看護婦数人の皮脂を集めたものを使用した。胎児 (皮下脂肪) および胎盤の検体は上記のそれぞれ 1 例のみで、対照としては油症と無関係な九大病院保管の胎児、胎盤のそれぞれ 2 例を用いた。なお上記試料を採取した患者には胎児の例を除き、すべて使用残油があり、いずれも著量の塩化ビフェニルの混入がガスクロマトにより確認されている。

これらの組織はいずれもまず鉄で細切したのち、エタノールにて 50~60°, 10~15 分間 3 回抽出し、次いでエチルエーテル、最後にヘキサンで同様に温浸し、抽出液は合してホットプレート上溶媒を留去、残渣をエチルエーテル-石油エーテル (15:85) で抽出し濾過。濾液より溶媒を留去し、少量の石油エーテルにとかし、Florisil カラムに注入しエーテル石油エーテル (15:85) で溶出、ガスクロマト試料とした。

2) 結果および考察

上記患者の各試料および対照試料のガスクロマトグラムのうち、それぞれ代表的なものを Fig. 10~18 に示す。いずれにおいても患者由来の試料は、これと抽出物濃度をほぼ等しく調整した対照試料にくらべ著明な 1 群のピークを示し、特にその後半 (5~8 分より 20~30 分に至る保持時間領域) のピーク群は、収去した塩化ビフェニルのそれらとよく一致した。これらの強いピーク群に該当するものは対照試料のクロマトグラム中には 1, 2 本を除いて認められなかった。

ここに記載した代表例以外の試料、すなわち患者脂肪組織の他の 2 例もピークの高さに多少の変動はあるが、ほぼ Fig. 10 に示すクロマトグラムと同じパターンを示し、一方対照の 3 例は共に Fig. 11 に示すものときわめてよく一致した。その他の試料についても同様であった。

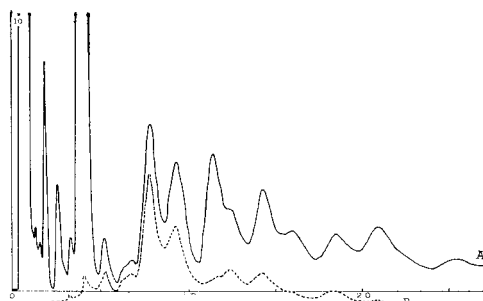


Fig. 10. 患者皮下脂肪抽出物（条件：その2）
A：皮下脂肪抽出物，B：塩化ビフェニール，横軸：保持時間（分）

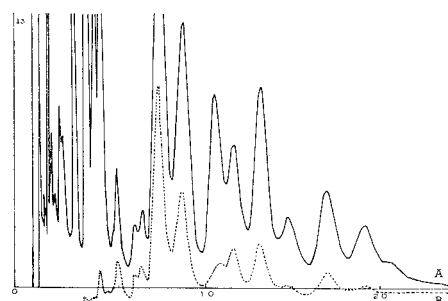


Fig. 13. 患者皮脂抽出物（条件：その2）
A：皮脂抽出物，B：塩化ビフェニール，横軸：保持時間（分）

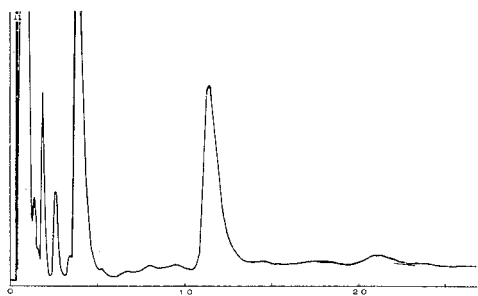


Fig. 11. 対照皮下脂肪抽出物（条件：その2）
横軸：保持時間（分）

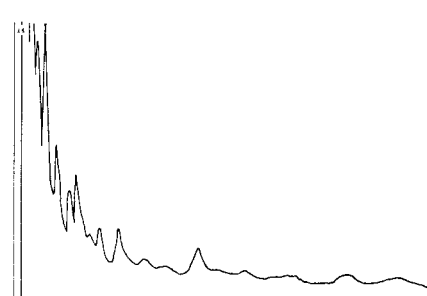


Fig. 14. 対照皮脂抽出物（条件：その2）
横軸：保持時間（分）

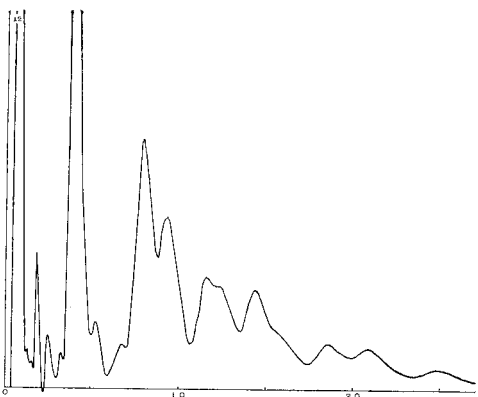


Fig. 12. 患者皮下脂肪抽出物と塩化ビフェニールの Cochromatogram（条件その2）
横軸：保持時間（分）

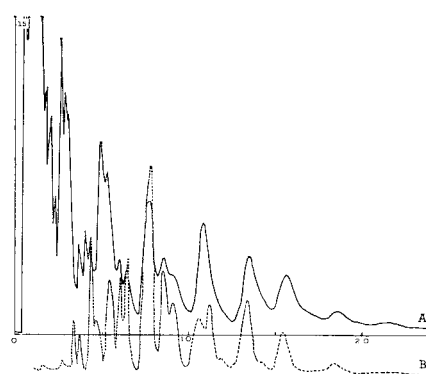


Fig. 15. 患者胎盤抽出物（条件：その1）
A：胎盤抽出物，B：塩化ビフェニール，横軸：保持時間（分）

以上の結果から患者の脂肪組織、皮脂、胎盤および胎児（皮下脂肪）中には発症から数カ月経過した研究時点においても、なお塩化ビフェニール成分が明確に存在することが示された。なお入手し得た患者および対照の生体試料の量は正確な有機塩素含量を測定するには十分でなく、またそのガスクロマトグラムからの

塩化ビフェニールとしての含量算出にも難点があり、これらについての概算は行なわなかった。さらに患者の汗および爪の抽出物ならびにそれぞれの対照試料について同様のガスクロマトによる検索を行なったが、患者由来の試料はきわめて少量のため塩化ビフェニール成分の存在を確認するに至らなかった。

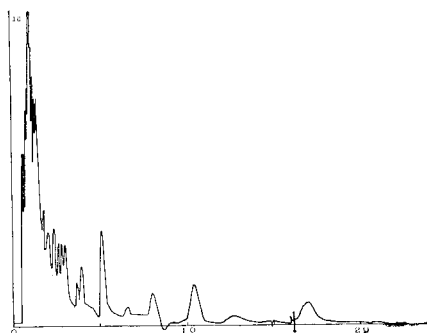


Fig. 16. 対照胎盤抽出物 (条件: その1)
横軸: 保持時間 (分)

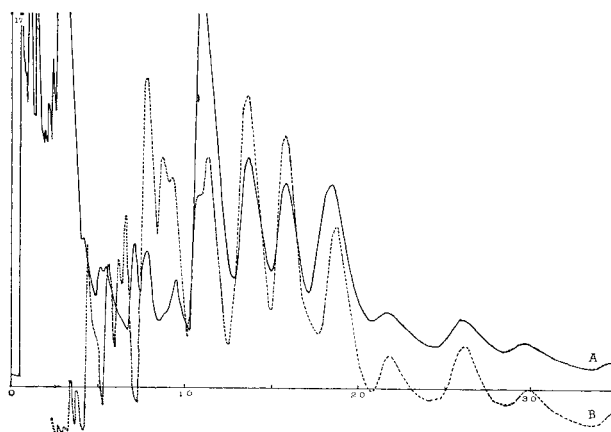


Fig. 17. 患者胎児抽出物 (条件: その1)
A: 胎児抽出物, B: 塩化ビフェニール (患者油 A中の), 横軸: 保持時間 (分)

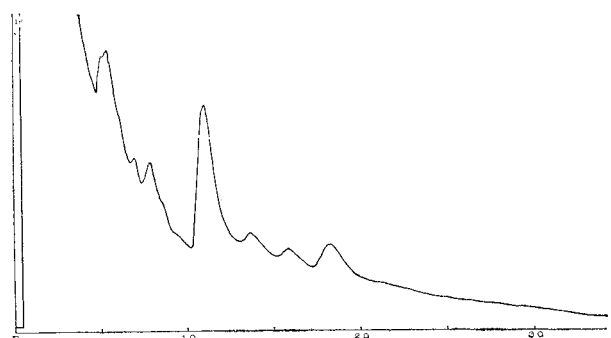


Fig. 18. 対照胎児抽出物 (条件: その1)
横軸: 保持時間 (分)

6. 動物実験

1) 患者油および塩化ビフェニール混合米ぬか油のラット体重および肝臓重量におよぼす影響

患者油中には多量の塩化ビフェニールの混入が明ら

かにされたが、その動物におよぼす影響について知見を得るため、Wistar 系ラットを用い患者油投与実験と人為的に塩化ビフェニールを添加した米ぬか油の投与実験を行なった。

i) 方法

実験 1: 塩化ビフェニールが混入しているライスオイルによる動物実験: 九大医学部純系動物飼育所より入手し市販固型試料 (オリエンタル酵母工業, NMF) で飼育した Wistar 系雄ラットを使用した。毎日 0.5 ml のライスオイルを経口的に強制投与 (駒込ビペットを使用) した。実験区には患者油 A を、対照区にはカネミサラダオイル (カネクロールの混入なきもの)

を投与した。ラットは 1 匹ずつケージに入れ、飼料と水は自由に与えた。昭和 43 年 10 月 29 日に実験を開始し、同年 11 月 22 日に断首屠殺した。なお 11 月 10 日および 11 月 17 日にはオイルの投与を行なっていない。

実験 2: 塩化ビフェニールを人為的に混入したライスオイルによる実験: カネミ倉庫 KK より収去されたカネクロール (以下 KC と略記する) をカネミ製ライスオイル (KC を検出しない油) に 0, 0.01, 0.1, 0.5, 1.0 および 10 % (重量%) の割合になるように混合し、その 0.5 ml を実験 1 同様経口投与した。ラットは医学部純系動物飼育所からの Wistar 雌を用いた。昭和 43 年 11 月 2 日に投与を開始し、11 月 14 日に 0, 0.01, 1.0 および 10 % 区を屠殺した。なお 11 月 10 日および 11 月 17 日にはオイルの投与を行なっていない。

ii) 結果および考察

実験 1: 実験開始時、屠殺時の体重などは Table 5 に示すとおりである。25 日間の実験中に実験区、対照区に体重増加の差は認められなかった。外観的にも特別の異常はないようであったが、No. 117 は 11 月 19 日 (22 日目) 頃より前肢、顔部の脱毛が見られた。内臓にも出血その他の異常を認めなかったが、肝臓はかなり肥大していた。

実験 2: 結果は Table 6 に示す。実験期間中 (11 月 14 日屠殺は 13 日間飼育, 11 月 22 日屠殺は 21 日間飼育) 0 および 0.01 % 区では体重増加が見られたが、1.0 % 区では増加はなく、10 % 区ではかなりの体重減少があった。この 10 % 投与区は投与 4 ~ 6 日後頃より「目ヤニ」を出し、眼の周辺に赤褐

Table 5. 実験1の体重および肝臓重量

処理	Rat No.	体 重 (g)		肝 臓	
		初体重	屠殺時 体重	重量(g)	対体重 (%)
対 照 区	111	167	230	10.7	4.7
	112	176	248	10.3	4.2
	113	160	212	9.8	4.6
	114	175	224	11.0	4.9
	115	168	238	9.8	4.1
平均		169	230±12	10.3±0.5	4.5±0.3
実 験 区	116	168	199	10.5	5.3
	117	165	244	13.3	5.5
	118	172	231	13.1	5.7
	119	165	242	13.6	5.6
	120	169	203	10.2	5.0
平均		168	224±19	12.1±1.3	5.4±0.2

註1：平均値の一部は平均値±S. D. で表している。

2：肝臓の対体重%の対照区と実験区での差は
p<0.01 で有意である。

色の付着物が認められ、さらに7～8日後より胸部、前肢の脱毛があつた。屠殺時には脱毛著しく、また毛は束をなしたような状態であつた。10%区以外の区では上記のような異常は恒常的には認められなかつた。内臓は肝臓を除き外観的異常はなかつた。肝臓はKC 0.1%区で肥大の傾向にあり、0.5%以上の各区では明らかに肥大し、1.0および10%区では対体重の割合が6%以上にも及んだ。

2) 塩化ビフェニール（カネクロール）投与ラットの血漿脂質分析

いわゆる油症患者の血液成分について諸検査を行なうと、患者の37%において血清乳濁すなわち脂血状態が観察せられた。この事実は患者油中の塩化ビフェニールが、人体脂質代謝を障害するものと推定された。

そこで実験2のラットの血漿について脂質分析を行ない、塩化ビフェニール投与が血漿コレステロール、リン脂質およびトリグリセライドにどのような影響を与えるかを検討した。

コレステロールの定量はZurkowski法¹²⁾に従い、リン脂質は血漿をアルコール・エーテル混合液（3：1）で抽出したのち濃硫酸と過酸化水素によつて湿性灰化し、生じた無機リン酸をFiske-Subbarow法¹³⁾で定量して脂質リンとして表わし、トリグリセライドはBankenhornらの方法¹⁴⁾を修飾して定量した。

結果はTable 7に示されるとおり、投与塩化ビフェニールを増量するにしたがい、以上の血漿脂質3成分は増加した。これらをまとめて詳細に観察すると、脂質リンとコレステロールはほぼ直線的に増加し、1日投与量50mgで前者は約3倍、後者は約2倍に達した。ただし血漿トリグリセライドは塩化ビフェニール投与増量と共に減少に傾いたが、1日投与量を50mgに高めると対照の1.2倍に増加した。

以上のように塩化ビフェニール投与によつて血漿脂質は異常な変化を示したが、その原因については将来の研究に期待しなければならない。

3) 塩化ビフェニール（カネクロール）成分の動物体内分布および胎児への移行

すでに述べたように、患者の脂肪組織、皮脂および胎盤、胎児からも塩化ビフェニール成分（特にRTの大きい成分）がガスクロマトにより検出され、塩化ビフェニール混入の米ぬか油を摂取していた患者の組織中にはかなり長期間塩化ビフェニール成分が貯留していることが判明した。この点を更に明確にすべく、動物（家兎、ラット、マウス、サル）について塩化ビフェニール成分の各種組織への分布、または胎児への移行などについて検討を加えた。

i) 家兎についての検討

a) 方法：体重3kg程度の成熟雄家兎3匹（A、B、C）を用い、塩化ビフェニールを含有しない米ぬか油1mlに正確に採取した塩化ビフェニール約60mgをとかし、カテーテルを用いてそれぞれの家兎に経口投与した。後、カテーテルなど直接投与に用いた容器中に残存する塩化ビフェニール溶液をエーテルにて洗い出し、溶媒を留去、乾燥し、その残量を先の採取量から差し引き投与量を算出した。この方法によると塩化ビフェニール投与量は約50mg程度となる。

上記の要領で家兎Aに塩化ビフェニール40mgを1回投与し、1週間対照と同様に飼育したのち殺して主として腎臓周辺の脂肪組織を採取した。Bには第1回45mgを投与した翌日さらに第2回56mg（合計101mg）を投与し、その後2週間して同様に脂肪組織をとり、Cは第1回43mg、第2回72mg、第3回65mg（合計190mg）を3日連続して投与し、その後3週間経過後同様に脂肪組織を取り出した。採取した脂肪組織の1部をとり、前記主体試料の場合と同様に抽出、Florisilカラムにより精製してガスクロマト試料を調製した。ガスクロマトは前記患者油中の塩化ビフェニール検出に用いた4の1)のii)の（その2）の条件により行なつた。

Table 6. 実験2の体重および肝臓重量

Rat No.	カネクロール (%)	初体重 (g) (11月2日)	11 月 14 日 屠 殺			11 月 21 日 屠 殺		
			体 重 (g)	肝 臓 (g)	肝 対 体 重 (%)	体 重 (g)	肝 臓 (g)	肝臓対体重 (%)
86	0	148	167	7.9	4.7			
123		176	185	7.9	4.3			
平 均		162	176	7.9	4.5			
97	0.01	150	159	7.4	4.7			
90		161	168	7.7	4.6			
平 均		156	164	7.6	4.7			
98	0.1	150				174	9.4	5.4
125		168				181	8.9	4.9
102		164				171	7.9	4.6
107		160				184	10.0	5.4
平 均		161				178±5	9.1±0.8	5.1±0.3
129	0.5	152				159	10.0	6.3
128		164				185	10.6	5.7
103		153				164	9.4	5.7
122		169				179	9.7	5.4
平 均		160				172±11	9.9±0.4	5.6±0.3
101	1.0	148	155	10.3	6.6	註1：カネクロール0および0.01% 区のラットの一部分は実験途中で 屠殺したためその数が少ない。 2：平均値±S.D.		
130		156	147	8.1	5.5			
105		164	166	9.8	5.9			
100		171	175	10.5	6.0			
平 均		160	158±11	9.7±0.9	6.0±0.4			
88	10	189	171	10.9	6.4			
99		191	155	9.1	5.9			
104		189	170	10.5	6.2			
109		190	175	11.4	6.5			
110		183	165	9.6	5.8			
平 均		188	167±7	10.3±0.81	6.2±0.3			

Table 7. 塩化ビフェニール投与によるラット血漿脂質の変化

1 日 投 与 量	コレステ ロール	脂質リン	トリグリ セライド
対 照	83±12	4.7±0.8	109±26
0.5 mg	118±26	5.8±1.7	98±19
2.5	102±11	7.2±1.2	89±21
5.0	125±28	7.1±1.3	88±18
50.0	178±18	13.4±2.2	130±37

数字は mg/dl を表わす。(mean±S.D.)

b) 結果：塩化ビフェニールを投与しない対照の家

兎から得た試料のガスクロマトグラム (Fig. 19) には、数個のピークがみられるのみで、同じく Fig. 19 に示す塩化ビフェニールのそれにみられる特有のパターンは全くみられない。

これに対し塩化ビフェニールを投与した家兎からの試料では、いずれも塩化ビフェニール特有のピーク群の存在が示された。患者の各組織抽出物の場合、全般的にいつて特に RT の大きい部分のピークがより明瞭に認められたが、家兎の場合、興味あることに塩化ビフェニールの主ピーク (RT 7.4 分) の他のピークに対する相対的な高さが投与後の日数に応じて顕著に

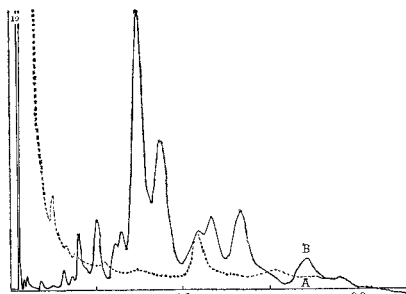


Fig. 19. 対照家兎脂肪組織抽出物 (条件: その2)
A: 家兎脂肪抽出物, B: 塩化ビフェニール, 横軸: 保持時間 (分)

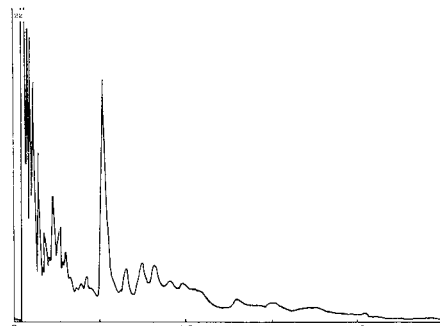


Fig. 22. コントロールラット (No. 86) 肝臓不けん化物 (条件: その1)
横軸: 保持時間 (分)

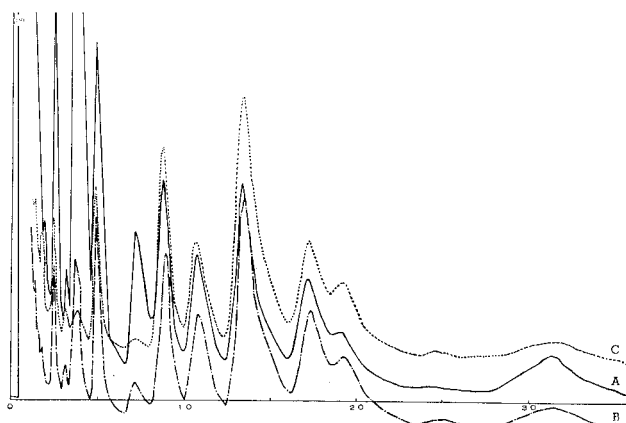


Fig. 20. 塩化ビフェニール投与家兎脂肪組織抽出物
A: 投与後1週間, B: 2週間後, C: 3週間後,
横軸: 保持時間 (分)

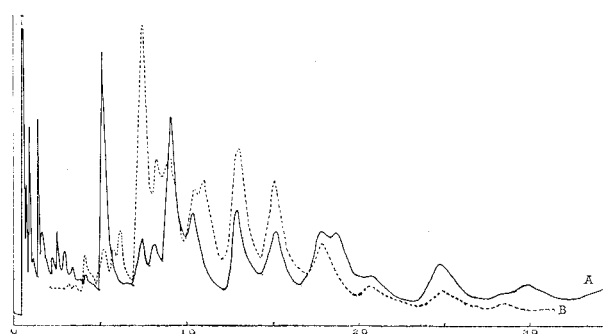


Fig. 21. 患者油投与ラット (No. 120) 肝臓不けん化物 (条件: その1)
A: ラット肝臓不けん化物, B: 塩化ビフェニール (患者油A中の), 横軸: 保持時間 (分)

低下していることで、このピークに対応する塩化物は家兎では特に排泄されやすいことが示唆された (Fig. 20).

ii) ラットについての検討

a) 方法: 前記6のiに記載したカネクロールおよび患者油の投与実験を行なったラットのうち、ラット No. 86 (対照区), No. 120 (患者油投与区), No. 122 (カネクロール0.5%区) の肝臓、腎臓、脾臓、腹脂、背部の毛、血清について、カネクロール成分の有無をガスクロマトグラフを用いて検討した。またラット No. 86, No. 120 No. 122, No. 107 (カネクロール0.1%区), No. 101 (カネクロール1%区), No. 88 (カネクロール10%区) の肝臓、腎臓、脾臓および腹脂の脂肪含有率を求めた。

血清および毛以外の組織試料は鋏で細断し、石英砂とともに乳鉢中で磨細後、ソックスレー用円筒濾紙中 110°C , 2~3 時間乾燥させ、ソックスレー抽出装置を用いエーテルで5時間以上抽出操作を行なった。得られたエーテル抽出物重量をもつて含有脂肪量とした。動物組織からの脂肪抽出溶媒としては、一般にはクロロホルム・メタノールが用いられるが、カネクロール成分は熱安定性が極めて高いことおよび本試料を蛍光X線法による有機体塩素測定試料としても用いる予定があり、塩素化合物であるクロロホルムの使用は好ましくなかつたので、植物油原料および脱脂カス一般の油分測定法を準用した。

得られた油分は15%苛性カリ-90%エタノール溶液で 90°C , 50分けん化し、100 ml のn-ヘキサン

Table 8. 塩化ビフェニール投与ラット組織中の脂肪含有率および塩化ビフェニール成分の検出

ラット	組織	脂肪含有率(%)	塩化ビフェニール成分
No. 86 (対照区) 148 g	肝	2.66	—
	腎	3.42	—
	脾	2.55	—
	腹	79.9	—
	毛	—	—
No. 120 (患者油区) 169 g	肝	3.03	+
	腎	3.42	±
	脾	2.48	—
	腹	82.2	++
	毛	—	—
No. 122 (0.5%) (投与区) 169 g	肝	2.57	+
	腎	4.14	+
	脾	2.68	±
	腹	83.4	++
	毛	—	—
No. 107 (0.1%) (投与区) 160 g	肝	2.35	+
	腎	3.28	
	脾	2.08	
	腹	80.0	
	毛	—	
No. 101 (1%) (投与区) 148 g	肝	3.48	++
	腎	4.17	
	脾	2.97	
	腹	80.2	
	毛	—	
No. 88 (10%) (投与区) 189 g	肝	2.56	++
	腎	3.98	
	脾	2.84	
	腹	81.6	
	毛	—	

で3回抽出，溶媒層を合わせて水 100 ml で5回洗滌後，15 g の芒硝を加えて 20 分間振盪脱水したのち，濃縮乾固し，ヘキサン 2 ml で溶解したものをガスクロマトグラフの試料とした．血清および毛は直接けん化し，以後同様な操作により試料を調製した．ガスクロマトグラフの条件は，前記4の1)のii)の(その1)を用いた．

b) 結果および考察

以上の結果をまとめて Table 8 に，代表的なガスクロマトグラムを Fig. 21，および Fig. 22 に示す．表中のカネクロール成分の検出判定欄の記号は，非常に顕著な時 ++，はつきり認められる時 +，認められ

るが，量が少ないため正常成分との区別が，まぎらわしい時 ±，認めがたい時 — とした．

カネクロールの成分は腹脂に最も顕著にみられ，生体中では脂肪の多い組織に蓄積することが明らかになった．また，その量はカネクロール投与量にほぼ比例していることが，ガスクロマトグラムのピークの大きさから確かめられた．肝臓には腹脂についてかなりの量のカネクロール成分の存在が認められ，ついで腎臓，脾臓の順であつた．毛および血清中には認められなかつた．

解剖所見ではカネクロール投与ラットの最も著しい変異は肝臓肥大であるが，脂肝はないと観察されたが，分析の結果も肝臓の脂肪含有率の増加はなくこれを裏付けた．

iii) マウスについての検討

a) 方法：九大医学部公衆衛生学教室において飼育され，カネクロールのオリーブ油 100 倍稀釈液を 1 日 1 回 0.1 ml ずつ，19 日間（カネクロール総量 19 μ l）経口投与したマウスを本実験に用いた．投与終了後 4 日目に出産，さらに 3 日経過後分析に供した．なお味の素の天ぷら油を同様に投与飼育して出産したマウスを対照として用いた．

上記マウスはクロロホルム麻酔死させたのち，下記組織を採取した．母マウスの皮下脂肪（腰部および腹部の皮膚に付けたまま），肝および脳．子マウスの頭部（2 匹分），および皮膚（首から下の部分の皮膚 4 匹分）．以上 5 種類の組織について，前記患者組織の場合と同様の方法で抽出し（その 1）の条件でガスクロマトによる分析を行なつた．

b) 結果：母マウス皮膚では対照に認められないピークが多数検出され，特に RT 14 分以降のピークはカネクロールのパターンとよく一致した (Fig. 23)．

母マウス肝および脳においても，RT 14 分以降にカネクロールとよく一致するピークが認められるが，対照にはそれらのピークは認められない．

子マウスの頭部および皮膚では，対照の ECD により検出されるピークは微弱であるのに比し，カネクロール投与マウスの子からは強大なピークが多数検出され，RT 14 分以降の部分はカネクロールのパターンとよく一致した (Fig. 24)．

以上により，マウス皮下脂肪に相当な量のカネクロール成分が分布されること，また肝や脳へも分布され

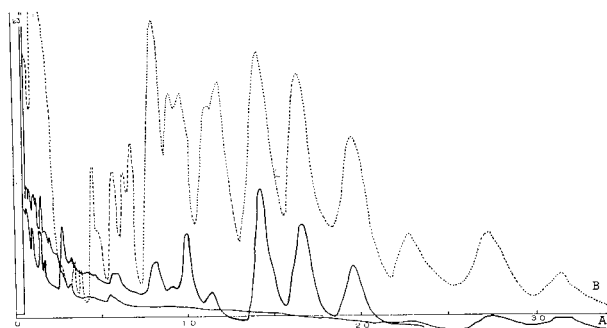


Fig. 23. 母マウス皮膚皮下脂肪 (条件: その1)
A: 母マウス, B: 塩化ビフェニール, C: 対照,
横軸: 保持時間 (分)

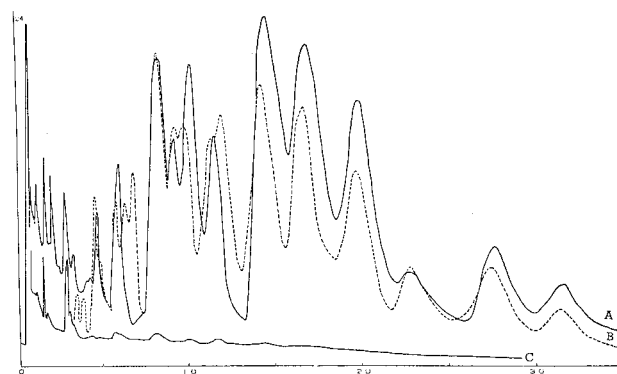


Fig. 24. 子マウス皮膚 (条件: その1)
A: 子マウス, B: 塩化ビフェニール, C: 対照,
横軸: 保持時間 (分)

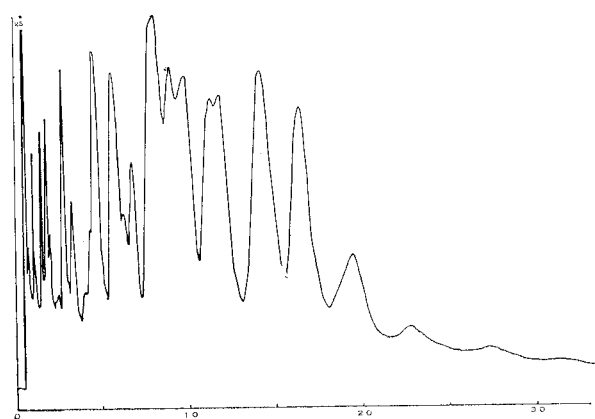


Fig. 25. サル脳 (条件: その1)
横軸: 保持時間 (分)

ることが認められた。また子マウスの頭部および皮膚からカネクロール成分が高濃度に検出され、カネクロールが胎児へも移行することが確かめられた。

iv) サルについての検討

a) 方法: 同じく九大公衆衛生学教室において飼育され、カネクロールを(マイクロシリンジを用いて食物中に注入)経口投与したサルを用いた。18日間で総量 260 μ l を投与し、投与終了4日後に分析に供した。

皮膚、脳、肝および腎についてマウスの場合と同様の方法で抽出およびガスクロマトによる分析を行なった。

b) 結果: 皮膚、脳、肝、腎とも ECD-GC により強大なピークが多数検出され、RT 14分以降のピークはカネクロールのパターンとよく一致した。代表例として脳抽出物のクロマトグラムを Fig. 25 に示す。

以上によりカネクロール投与サルでは、皮膚、脳、肝および腎の分析に供された臓器すべてにカネクロール成分が分布されているものと認められた。

結 論

1. 患者使用のカネミ製ライスオイル(患者油)の過酸化値、カルボニール値などには異常が認められたが、油製造よりの日時を考えると、これはむしろ当然のことであり、このことを直ちにいわゆる油症の原因と結びつけることは出来ない。

2. ヒ素をはじめ主たる金属類が、いわゆる油症の原因であるとは考えられない。

3. Pentachlorophenol は、いわゆる油症の原因ではない。

4. 患者油(いずれもカン入)中には大量の加熱媒体塩化ビフェニール(カネクロール)の混入が確認された。患者油中の Cl 含量は、1,000~1,500 ppm 程度である。

5. 収去したカネミ製ビン入ライスオイルの 2, 3 のもの(昭和 43 年 2 月, 3 月製造の一部)にも塩化ビフェニールの混入が確認された。

6. カネミ倉庫 KK 製油部より収去された未使用の塩化ビフェニール(カネクロール)の Cl 含量は、ほぼ 48% である。

7. 上記塩化ビフェニール成分の骨格は、実際的にはビフェニールのみである。

8. 患者の脂肪組織や皮脂には、塩化ビフェニール

混入の米ぬか油摂取を停止した後かなりの日時を経過しても、なお塩化ビフェニール成分に一致するガスクロマトピーク（特に RT の大きい部分）が認められる。ただし汗や爪については、その存在は確認出来なかった。

9. 患者の胎盤および胎児（皮下脂肪）抽出物のガスクロマト分析もこれらの試料中塩化ビフェニール成分の存在を示し、塩化ビフェニール成分は母体から胎児に移行することが確認された。

10. 動物実験によっても、塩化ビフェニール成分の生体各組織における貯溜および胎児への移行が確認された。

文 献

1) 日本油化学協会編：“基準油脂分析試験法” 朝倉書店（昭和41年）。

2) 満田久輝, 安本教伝, 岩見公和：栄養と食糧, 19 : 210, 1966.

3) 熊沢恒, 大山保：油化学, 14 : 167, 1965.

4) 日本薬学会編：“衛生試験法註解” p. 115, 金原出版, 1967.

5) 同上, p. 283.

6) Mills, P. A. : J. A. O. A. C., 42 : 734, 1959.

7) 日本薬学会編：“衛生試験法註解” p. 326, 金原出版, 1967.

8) 奈良明雄：分析化学 15 : 744, 1966.

9) Colson, A. F. : Analyst 90 : 35, 1965.

10) Liggett, L. M. : Anal. Chem. 26 : 748, 1954.

11) Schwenk, E. et al. : Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. 579, 1943.

12) Zurkowski, P. : Clin. Chem. 10 : 451, 1964.

13) Fiske, C. H. and Subbarow, Y. : Biol. Chem. 66 : 375, 1925.

14) Blankenhorn, D. H., Rouser, G. and Weimer, T. J. : J. Lipid. Res. 2 : 281, 1961.

油 症 の 疫 学 的 研 究

九州大学医学部公衆衛生学講座

倉恒 匡徳・森川 幸雄・広畑 富雄

西住 昌裕・河内 清司・吉村 健清

松坂 淳一・山口 敦子

九州大学医学部衛生学講座

猿田南海雄・石西 伸・国武栄三郎

福岡県衛生部

下 野 修・滝 川 勝 人

北九州市衛生局

沖 和 貴・園 田 眞 人

福岡市衛生部

植 田 貞 三

大牟田市衛生部

緒 方 盛 雄

An Epidemiologic Study on “Yusho” or Chlorobiphenyls Poisoning

Masanori KURATSUNE, Yukio MORIKAWA,
Tomio HIROHATA, Masahiro NISHIZUMI,
Seishi KOHCHI, Takesumi YOSHIMURA,
Junichi MATSUZAKA, and
Atsuko YAMAGUCHI

*Department of Public Health, Faculty
of Medicine, Kyushu University*

Namio SARUTA, Noboru ISHINISHI, and
Eizaburo KUNITAKE

*Department of Hygiene, Faculty of Medicine,
Kyushu University*

Osamu SHIMONO and Katsuto TAKIGAWA

Department of Public Health, Fukuoka-Ken

Kazutaka OKI and Makoto SONODA

Bureau of Public Health, Kitakyushu-Shi

Teizo UEDA

Department of Public Health, Fukuoka-Shi

Morio OGATA

Department of Public Health, Omuta-Shi

Sporadic outbreaks of a peculiar skin disease were reported in Fukuoka-Ken (Fukuoka prefecture) in early October, 1968. Detailed examinations of the patients at the University

Hospital, Faculty of Medicine, Kyushu University revealed that the disease is characterized by clinical manifestations such as follicular accentuation, acneform eruption, pigmentation of the skin and nail, and hypersecretion of the Meibomian gland. Aiming at the epidemiologic clarification of the cause or causes of the disease, the Subcommittee for Epidemiologic Study was organized under the direction of Dr. M. Kuratsune in the Study Group for "Yusho" on October 19, 1968. The Subcommittee immediately designed and carried out a series of epidemiologic surveys, the results of which can be summarized as follows:

1) Distribution of Patients

The number of patients in Fukuoka-Ken, all diagnosed by the Subcommittee for Clinical Study of the Study Group for "Yusho", increased rapidly after the episode was reported in October, reaching 325 (158 males and 167 females) in total on January 20, 1969. They were from 112 families, indicating a marked familial aggregation of the patients, namely 2.9 patients per family. Ninety eight percent of these patients were noted to have shown the first symptoms during 1968. No systematic difference in the incidence rate was noted for age and sex, except for the age-class 60 and over which showed a considerably lower rate both for male and female. Neither urban-rural nor socio-economic difference could be seen in the geographical distribution of the disease. In view of all these facts, it was suggested that the disease must have been caused by a rather accidental exposure to the causal agent or agents which are common to all the members of patient families.

2) Follow-up study on the oils used by patients

It had been suspected by the members of the Subcommittee for Clinical Study that the disease might be connected with the ingestion of a specific brand of rice oil produced by Kanemi Co., when our epidemiologic surveys started. Therefore, an intensive pursue was made for the oils used by the patients or shipped by the company. Thus, a remarkable fact was brought to light that 51 % of all the patients, wherever they live, had consumed specific lots of the canned rice oil which were produced on February 5 or shipped out on February 5 and 6, 1968 by Kanemi Co., and 44 % could not be denied for their possible purchase of the bottled rice oil similarly produced or similarly shipped February 6 through 15 by the same company. It was also demonstrated that the attack rate is 63.9 % for those who consumed the canned rice oil mentioned above.

3) Survey of people who are considered not to have consumed the specific rice oil

Two groups of people, consisting of 113 and 85 respectively, who were regular users of Kanemi rice oil but probably did not use the specific one as judged from their purchase records of the oil were intensively examined for their possible affection of the disease. It was proved that no patients occurred among them.

4) Case history study

In order to know whether any other agent or agents than Kanemi rice oil are involved in the causation of the disease, a number of hypothetical factors including physical constitution, dietary habits, ways of cooking, and other environmental factors were examined by conducting a case history study. The case and control groups, both consisting of 121 persons, were matched for age, sex, and place of residence. The analysis showed that none of the factors examined except for Kanemi rice oil are responsible for the disease.

It was concluded from all these epidemiologic evidences that "Yusho" in Fukuoka-Ken was caused by ingestion of the specific lots of Kanemi rice oil produced and shipped in early February, 1968. It should also be mentioned that this conclusion well coincided with the observations by the Subcommittee for Analytical Study. The Committee proved that the above specific lots of oil had been contaminated with "Kanechlor" a commercial brand of heat conductor consisting of only chlorobiphenyls which was used for the production of the oil.

I 緒 言

昭和 43 年 10 月 10 日、新聞報道により、いわゆる油症患者（以下特に注釈のない限り患者と略す）の発生が広く世に知らされた。また 4 家族 13 名の患者が、すでに昭和 43 年 6 月から 8 月にかけて九州大学医学部附属病院皮膚科において受診していたことが同皮膚科より報告され、その家族発生と食用油の使用状況とから、油に起因する中毒ではないかと考えられていた。ついでその油の販売状況から、福岡県を中心に広範囲に影響を及ぼしていることが予想され、行政当局も直ちにその対策をとり始めた。新聞報道による波紋は大きく、届出患者は福岡県を中心に西日本全域におよび、その原因を速かに解明することが強く要望された。そこで、九州大学が中心となり油症研究班が設置され、昭和 43 年 10 月 19 日には研究班の中に疫学部会が設けられ、油症の疫学的研究が開始された。

さて油症の疫学的究明を始めるに際し、疫学部会が知り得た漠然たる情報は次のようなものであった。

(1) 患者の発生様式は家族発生であり、かつ年齢、性によつて発症状況は著しくは変わらないと思われること。

(2) 当時知り得た患者世帯は、同一のカネミライスオイル（カン入）を分けて使用していること。

(3) 患者世帯と近接した世帯でも問題の油の使用がなければ発症していないようであること。

(4) 時間的な分布は不明であるが、地理的には福岡市、北九州市、大牟田市に散発していること。

以上の情報をもとに、疫学部会は原因究明のために次の諸点を当面の問題にした。

(1) 患者の分布の特徴を明らかにする。

(2) 油症は確かに油の摂取に起因するものであるか。油以外に油症発生の要因となるものがあるか否か。

(3) 油の摂取が原因とすれば、いかなる油に原因があるのか。

以上の点を解明するために、

(1) 患者の記述疫学的研究。

(2) 問題と思われる油の追跡調査。

(3) 問題と思われる油をとつていない集団の調査。

(4) 一般生活要因、使用油脂等に関する既往調査。が計画された。

II 油症患者の記述疫学的研究

1. 目 的

疾病の疫学的研究の第一歩は患者の性別、年齢別分布および時間的、地理的分布の特徴を正確に把握することである。このために下記のような記述疫学的研究を行なった。

2. 方 法

福岡県衛生部では、患者の実態を把握するため患者の届出を要請したが、昭和 44 年 1 月までに 6,611 名の患者が届け出された。この届出患者の中には油症でない患者も含まれていると思われるので、真の油症患者をつかむ必要から、油症研究班によつて油症の“診断基準”（序言を参照のこと）が作製され、その基準によつて検診が行なわれた。

本研究の対象は、この診断基準にもとづき、昭和 44 年 1 月 20 日までに福岡県下で、油症研究班臨床部会により診断された患者である。診断は主として九州大学医学部附属病院皮膚科および同病院油症外来（昭和 43 年 10 月 18 日～同年 11 月 16 日の間開設）で行なわれたが、とくに遠隔地患者のために出張地区検診が 2 回（第 1 回昭和 43 年 10 月 31 日、11 月 1 日の 2 日間、第 2 回昭和 43 年 12 月 16 日～19 日の 4 日間）、県下 4 地区（福岡、北九州、田川、久留米）でも行なわれた。このようにして診断された患者のすべてについて、診療録、保健所の調査票等から性、年齢、住所、氏名、発症時期を調査し分布をみた。

3. 結 果

(1) 患者数

昭和 43 年 10 月から、県下各保健所への届出患者数は、前述のごとく昭和 44 年 1 月 20 日現在 6,611 名に達した。また同日までに診断された福岡県下の油症患者は 325 名（世帯数 112）で、疑症患者は 43 名（世帯数 30）である。表 1 はその内訳を示す。なお 1 世帯あたりの平均患者数は 2.9 人で、明らかに家族集積性がみられる。

表 1. 油症患者、疑症患者数
（福岡県：昭 44.1.20）

検 診	受診者	油症患者	疑症患者	異常なし
油 症 外 来	552	81	28	443
第 1 回 出張地区検診	338	104	80	154
第 2 回 出張地区検診	199	95	15	89
九大皮膚科外来	...	45	18	...
計	1,089+	325	43*	686+

* 計が各検診の和にならないのは疑症患者が後の検診で油症患者になつたり異常なしになつたりしているためである。

(2) 時間的分布

診療録に記載された油症患者の発症年月日および保健所の調査結果により、患者の発症年月をみると、表2に示すように、昭和43年に発症したものが98.8%をしめ、昭和43年6、7、8月に発症したものが全体の55.0%で過半数を占める。男女別にみると、男は8月発症34名(21.5%)、女は6月発症33名(19.8%)がもつとも多い。

表2. 患者発症月別分布
(福岡県：昭44.1.20現在)

発 症 月	男	女	計
昭和42年以前	2 (1.3)	2 (1.2)	4 (1.2)
昭和43年 1月	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2	4 (2.5)	6 (3.6)	10 (3.1)
3	8 (5.1)	12 (7.2)	20 (6.2)
4	15 (9.5)	10 (6.0)	25 (7.7)
5	18 (11.4)	15 (9.0)	33 (10.2)
6	23 (14.6)	33 (19.8)	56 (17.2)
7	27 (17.1)	32 (19.2)	59 (18.1)
8	34 (21.5)	30 (18.0)	64 (19.7)
9	17 (10.8)	12 (7.2)	29 (8.9)
10	8 (5.1)	14 (8.4)	22 (6.8)
11	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
12	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
計	158(100.0)	167(100.0)	325(100.0)

(括弧内は%)

(3) 性別、年令階級別分布

性別では、表3に示すように男158、女167で大差

表4. 患者年令階級別罹患率
(福岡県：昭44.1.20現在)

年 令 階 級	男			女			総 数		
	患者数	人 口 ¹⁾	罹患率 ²⁾	患者数	人 口	罹患率	患者数	人 口	罹患率
0 ～ 9	37	324,574	11.4	27	312,963	8.6	64	637,537	10.0
10 ～ 19	38	426,960	8.9	28	421,880	6.6	66	848,840	7.8
20 ～ 29	28	306,094	9.1	36	350,186	10.3	64	656,280	9.8
30 ～ 39	30	313,016	9.6	39	328,333	11.9	69	641,349	10.8
40 ～ 49	11	203,896	5.4	23	246,750	9.3	34	450,646	7.5
50 ～ 59	9	166,170	5.4	11	185,369	7.2	20	351,539	5.7
60 ～ 69	4	113,104	3.5	3	124,445	2.4	7	237,549	2.9
70 +	1	57,503	1.7	0	83,368	0.0	1	140,871	0.7
計	158	1,911,317	8.3	167	2,053,294	8.1	325	3,964,611	8.2

¹⁾ 人口：昭40.10.1国勢調査人口、

²⁾ 罹患率：人口10万対。

は認められない。また年令階級別(表3)では、325名中、40才未満が263名(80.9%)で大多数を占める。男女別にみると、男では10才台38名(24.1%)、女では30才台39名(23.4%)がもつとも多い。

表3. 患者の性別、年令階級別分布
(福岡県 昭44.1.20現在)

年 令	男	女	計
0 ～ 9	37 (23.4)	27 (16.2)	64 (19.7)
10 ～ 19	38 (24.1)	28 (16.8)	66 (20.3)
20 ～ 29	28 (17.7)	36 (21.6)	64 (19.7)
30 ～ 39	30 (19.0)	39 (23.4)	69 (21.2)
40 ～ 49	11 (7.0)	23 (13.8)	34 (10.5)
50 ～ 59	9 (5.7)	11 (6.6)	20 (6.2)
60 ～ 69	4 (2.5)	3 (1.8)	7 (2.2)
70 ～ 79	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
計	158(100.0)	167(100.0)	325(100.0)

なお昭和40年10月1日の福岡県の国勢調査人口を使つて、各年令階級別(10才階級)の罹患率を求めてみると、表4のように男女総数では20才台10.8、0才台10.0、20才台9.8の順である。男女別では、男が0才台11.4、女では30才台11.9でもつとも高い罹患率を示す。全般的にみて老若に関係なく罹患しているが、老人の罹患率は他の年令層に比し低いようである。

(4) 地理的分布

患者を保健所別にみると、表5のように北九州市がもつとも多く113名、以下田川72名、福岡市68名、

粕屋 18 名, 添田 16 名, 大牟田市 14 名の順である。

表 5. 保健所別患者数, 罹患率
(福岡県 昭 44.1.20 現在)

保 健 所	患者数	管 内 人 口 ¹⁾	罹患率 ²⁾
北 九 州 市	113	1,042,388	10.8
福 岡 市	68	749,808	9.1
大 牟 田 市	14	193,875	7.2
久 留 米 保 健 所	4	158,974	2.5
直 方 〃	4	91,003	4.4
飯 塚 〃	2	188,588	1.1
田 川 〃	72	161,714	44.5
粕 屋 〃	18	125,394	14.4
宗 像 〃	4	60,337	6.6
遠 賀 〃	1	104,678	1.0
宮 田 〃	1	48,857	2.1
大 隈 〃	2	41,884	4.8
朝 倉 〃	0	92,093	0.0
筑 紫 〃	3	117,660	2.6
糸 島 〃	0	56,863	0.0
三 井 〃	0	59,492	0.0
三 潑 〃	0	110,645	0.0
山 門 〃	3	140,598	2.1
八 女 〃	0	109,610	0.0
黒 木 〃	0	37,714	0.0
浮 羽 〃	0	62,350	0.0
添 田 〃	16	27,183	58.9
京 都 〃	0	98,614	0.0
築 上 〃	0	74,799	0.0
早 良 支 所	0	9,490	0.0
計	325	3,964,611	8.2

¹⁾ 昭 40.10.1 国勢調査人口。

²⁾ 罹患率：人口 10 万対。

各保健所管内の昭和 40 年 10 月 1 日の国勢調査人口を用いて、人口 10 万対の罹患率を求めてみると、表 5 のように、添田 58.9、田川 44.5 と高率を示し、以下粕屋 14.4、北九州市 10.8、福岡市 9.1、大牟田市 7.2、宗像 6.6 の順であつた。なお、福岡県全体では罹患率は 8.2 である。

(5) 患者である母親から分娩された児

カネミライスオイルを摂取した母親から、皮膚が黒色を帯びた異常児が分娩されたと昭和 43 年 10 月 24 日報告があつた。そこで患者である母親から分娩された児の異常の有無、症状について調査した。

患者である母親で、妊娠中カネミライスオイルを摂取し、かつ昭和 43 年 2 月以後に分娩をした者は 9 名いた。そしてその分娩児をみると、表 6 に示すように死産 2 例、生産 7 例、かつ早産 2 例がみられた。死産児および生産児ともに皮膚の色は全例黒色調を帯び、また眼瞼浮腫、眼脂の増加が認められるものもあり、一般に生下時体重が少ないものが多い。対照例がなく、油症患者妊婦と胎児との関係は断言出来ないが、全例が黒色調を帯びた児を分娩していることから、何らかの影響があることが推定される(表 6)。

4. 考 察

(1) 患者把握の信頼性

前述のように油症事件が新聞紙上に大々的に報道され、県民が油症事件に深い関心をもつたこと、さらに 2 回にわたり出張地区検診が行なわれ、受診希望者の受診を容易にしたことは、県下の患者のほとんどすべてを把握するのに役立つと考えられる。また受診した者も一定の診断基準にもとづき、しかも臨床部会の少数の専門医によりすべて診断されたので、診断の正確性、均一性はきわめて高いものと考えられた。

表 6. 患者である母親から産れた児の所見

症 例	母	児 の 所 見						43 年 分娩月日	容器別	油 使 用 開始時期	家族数	患 者 数
	油全量 (l)	死産	早産	黒皮	眼脂	眼瞼 浮腫	生 下 時 体重(g)					
Y. M	2.6	+	+	+	?	?	?	7. 7	カン入	43. 2. 8	4	4
S. W	2.7	—	—	+	+	?	2,700	9. 14	〃	3. 16	4	3
M. N	1.4	—	—	+	+	+	2,570	10. 12	〃	3. 15	7	6
T. M	1.1	—	+	+	?	+	1,800	10. 13	〃	2. 27	7	6
M. M	?	—	—	+	+	+	2,930	10. 23	〃	2. ~	4	4
T. H	0.7	—	—	+	?	?	2,520	9. 2	〃	4. 2	4	3
M. K	?	+	—	+	?	?	?	10. 24	ビン入	38. ~	5	5
S. S	?	—	—	+	+	+	?	12. 22	〃	43. 2. ~	4	3
S. N	?	—	—	+	+	—	3,050	7. 10	〃	1. ~	3	3

¹⁾ カネミライスオイルを使用した量が算定できないもの、²⁾ 記録にないもの。

(2) 性, 年齢

油症発生の特徴として, 性差がないこと, 年齢別では高年齢者層の罹患率がやや低値を示すが, どの年齢層にも発生があること, しかも顕著な家族発生があることが認められた. したがって油症の発生要因は, 性, 年齢に関係なく, しかも特定家族に様に作用するものであることが推定される.

(3) 地理的分布

保健所別にみた場合, 非常に高率に患者が発生した地域(添田, 田川)と, 全く発生しなかった地域が県内に散在している. 高率である田川, 添田地域は, 半鉾半農地区であり, 粕屋は農業地区, 北九州市は工業都市, 福岡は商業都市であり, 社会, 経済的性格において共通の因子と考えられるものはない. また, 低率地区においても同様, 社会, 経済的性格において共通なものは考えられない. 自然環境の点についても, 上記の高率地区と低率地区の間で, 気候, 風土, 生物などの点で罹患率の差が出るような大きな差はみられない. また高率地区のそれぞれの間で共通点も見出しえない. したがって, 油症の原因が社会, 経済的要因や自然環境的要因と密接な関連をもっていないのではないかと考えられる.

(4) 発症時期

患者発生が昭和 43 年に集中し, しかも男女ともに 6, 7, 8 月に多発していることは, 今まで考えられなかった新しい病因が, 一時的に, 集団に作用したと考えられる.

Ⅲ 患者の使用した油に関する追跡調査

1. 目的

すでに述べたように疫学部会発足時にカネミライスオイルの使用が油症の原因ではないかと疑われていた. そこで油症の原因をカネミ倉庫KK(以下カネミと略す)製のライスオイルと仮定し, ①販売容器(ビン 1.65 kg 入またはカン 16.5 kg 入)によつて油症発生に差があるのか, ②ある特定の時期の製品にのみ問題があるのか, ③特定の時期に問題があるとすればそれは何時か, という点を明らかにするため追跡調査を行なった.

2. 方法

患者およびその家族全員を対象にカネミライスオイルの使用状況を, 使用期間, 使用容器, 購入経路, 購入時期の点に関して, 福岡県下各保健所職員および九州大学医学部公衆衛生学講座の医師が, 患者家庭を訪問し, 面接により調査した. 調査は, 調査票(附表

附表 1.a. ライスオイルによる中毒症調査票

調 査 項 目

1. 保健所名, 届出月日
2. 世帯主, 住所, 氏名
3. 発症者について
 - a) 氏 名
 - b) 続 柄
 - c) 性
 - d) 発症年月日
 - e) 受診年月日および医師住所, 氏名
 - f) 転 帰
 - g) 症状(① 発疹 ② 結膜炎 ③ 爪の黒変 ④ 皮膚の色素沈着 ⑤ 粘膜の色素沈着 ⑥ 顔手足の腫脹 ⑦ 掌蹠の硬化 ⑧ 四肢のしびれ感 ⑨ 手足のけいれん ⑩ 手足の麻痺 ⑪ 口腔咽頭の乾燥感 ⑫ 倦怠感 ⑬ 食欲不振 ⑭ 嘔気・嘔吐 ⑮ 嚥下困難 ⑯ 下痢 ⑰ 便秘 ⑱ 頭痛 ⑲ 眩暈 ⑳ 難聴 ㉑ 発熱 ㉒ 視力減退 ㉓ その他)
4. 使用油について
 - a) 製造所名, 商品名
 - b) 購入場所
 - c) 購入月日
 - d) 容器の種類
 - e) 摂取期間および数量
 - f) 標示の有無, ロット番号

附表 1.b. 家族構成調査票

調 査 項 目

1. 家族住所, 保健所名
2. 家族について
 - a) 氏 名
 - b) 続 柄
 - c) 性 別
 - d) 生 年 月 日
 - e) 職 業
 - f) 同 居 の 別
 - g) 健康か患者かの区別

1.a, b), または質問票(既往調査に使用したもの, 後出附表2)を主として用い, 不足している情報があれば, さらに直接本人に問い合わせた. 患者が使用していたカネミライスオイルは, カン入白絞油(16.5 kg

入) (以下カン入油と略) とビン詰サラダ油 (1.65 kg 入) (以下ビン入油と略) であり、これらを別個に追跡調査し解析した。

カン入油については、販売経路をカネミの出荷伝票、卸売店、小売店の入荷伝票、出荷伝票により個人に渡されるまで調査し、その使用者の使用状況、発症状況を調べた。

またビン入油の販売経路については、出荷本数が多いこと、また患者が使用したビンがほとんど残っていないこと (ビンが空になると空ビンを店に渡し、新しいビン入油を購入) により、追跡が非常に困難であり、製造日を明らかにすることは不可能であつた。そのためビン入油を使つて発症した患者世帯全部については、購入店、購入時期を、販売店については入荷時期、入荷本数、入荷経路を、カネミについては、ビン入油出荷状況をそれぞれ調査した。

なおここで危険な油がいつのものかを発見する端緒となつたロット番号と、出荷日との関係について言及する。ロット番号とは、製造日 (カン入油はカンに油が注入された日、ビン入油は油がビン詰にされた日) にしたがつて、カンまたはビンの商標に打たれている一連番号である。そのため油の製造月日はロット番号のみから判明するのであるが、当時の容器はほとんど残っていないため、一部を除いて正確な製造日を確認

することは出来なかつた。しかし当時のカネミに在庫がほとんどなかつたことから、製造日と出荷日がほぼ一致していると考え、製造日の推定を出荷日から行なつた。

3. 結 果

a) カン入油の追跡結果

はじめ福岡市某会社社宅に集団発生した患者を福岡保健所が調査したところ、F油脂販売KKから共同購入したカン入カネミライスオイル2カンを分配使用した世帯に限つて発病していることがわかつた。一方、福岡南保健所の調査により、某団地に集団発生した患者もまた、F油脂販売KKから共同購入したカネミライスオイル1カンに分けて使つた人々であることが判明した。そこで上記会社がこれら3カンをどこから仕入れたかを調べたところ、図2に示すようにR社からであり、かつR社が昭和43年2月6日にカネミから仕入れた20カンの中の3カンであることがわかつた。また残り17カンの行方を追跡したところ、7カンはOペーカリーに販売され、ドーナツ製造用油として使用されていたため、それ以上追跡できなかつた。しかし残り10カンはN商事を経て、佐賀市や大牟田市の製菓業者や北九州市の個人に売られており、それぞれ自家消費した世帯には患者が発生していることがわかつた。かくて福岡市のみならず、遠く離れた大牟田市、

表 7. カネミ出荷伝票によるカン入油出荷先調

出荷月日	出 荷 先	住 所	出荷数	発 症	備 考
2月5日					出 来 高 188
	Y 製 菓 所	大 分 県	5	(一)	製 菓 原 料 に 使 用
	K. K	小 倉 区	1	(一)	
	T 商 店	門 司 区	10	(一)	食 堂 用 に 使 用
	T 米 販	田 川 市	20	(十)	
	計		36		
2月6日					出 来 高 101
	R 社	福 岡 市	20	(十)	
	A. N	小 倉 区	1	(一)	本人が受けとつた記憶なし
	カネミ大阪支店	大 阪 市	(200)	—	事務手続上2月6日出荷となつている
	Y 食 販	八 幡 区	5	(一)	10カ所に卸し営業用に使用
	O 商 店	小 倉 区	2	(一)	は かり 売 り
	H. I	〃	1	(一)	
	T セ ン タ ー	〃	1	(一)	食 堂 用 に 使 用
	計		30		
総 計			66		

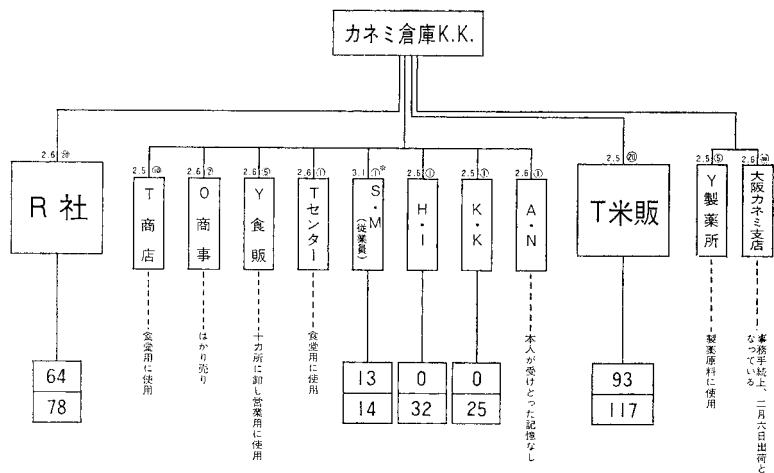


図 1. 2月5, 6日カネミ出荷カン入油追跡調査 (1)

わく内数字の下段は使用者総数, 上段はその中の患者総数を示す. わく外数字は出荷月日と出荷カン数 (2.5@は2月5日10カン出荷) を表わす. *: 3月1日出荷であるがカンのロット番号から2月5日製品であることが判明したもの.

北九州市の患者もまた共通の油を使用していることが明らかとなり, 同様の追跡調査を全県下に拡大する必要性が認められた.

一方, 北九州市の患者Uは一家5人全員が重症の油症に罹患したのであるが, 同家が使用していたカネミのカンが残っていたため, そのロット番号から昭和43年2月5日の製品であることが明らかとなり, 上述の福岡市の患者群の追跡結果と合わせて, 2月5, 6日出荷のカン入油が一層重要視されることになった. そこでカネミから提供された出荷伝票写しにより, 2月5, 6日に出荷されたすべてのカン入油の販売先を末端に向って追跡した. 以下やや詳しく2月5, 6日のカン入油の出荷先について調査結果を解説する.

2月5, 6日の出荷先は表7, 図1に示すように11か所, 出荷カン数266カンであつた. このうちカネミ大阪支店への200カンは, 事務の手続上出荷伝票に記載されているだけで, 実際には出荷されていないため調査から除外した. また大分県Y製菓所への5カン, T商店10カン, Y食販5カン, O商事2カン, Tセンター1カンの計23カンは, 追跡してみるとすべて食堂, 寮, 製パン, 製菓, 製菓などの業務用に使用されていて, 個人の摂取状況を調査することは不可能であつた. 個人に出荷されたカン入油が3カンあるが, そのうちA・Nに出荷された1カンは, 本人がカンを入手した記憶がないと言明するため, それ以上追跡することができなかつた. 結局, 出荷伝票上の出荷カン数266カン中, K・Kに渡った1カンと, T米販20カ

ン, R社20カン, H・Iへの1カンの計42カンを追跡した. 以下, これらのカン入油使用者の発症状況について述べる.

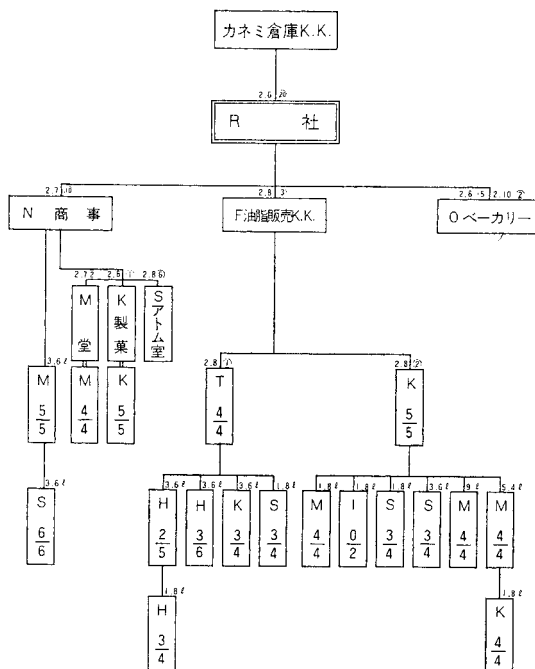


図 2. 2月5, 6日カネミ出荷カン入油追跡調査 (2)

わく内数字の分母は家族数, 分子は患者数を示す. わく外数字は図1に同じ. ただし@の数字は購入油量を表わす (以下の図同様).

表 8. 2月5, 6日カネミ出荷カン入油による患者発生 (昭 44.1.20現在)

販 売 経 路			家 族 数	油 症 者	非 油 症 者	世 帯 数	油 症 世 帯	非油症世帯
T 米 販 Gr.	M	Gr.	26	16	10	6	4	2
	N	Gr.	7	6	1	1	1	0
	M	Gr.	4	4	0	1	1	0
	S	Gr.	33	31	2	10	10	0
	T	Gr.	15	11	4	4	4	0
	I	Gr.	18	14	4	4	4	0
	W	Gr.	14	11	3	5	4	1
小 計			117(100.0%)	93(79.5%)	24(20.5%)	31(100.0%)	28(90.3%)	3(9.7%)
R 社 Gr.	F油販	K Gr.	31	27*	4	8	7	1
		T Gr.	27	17	10	6	6	0
	N商事	O Gr.	9	9	0	2	2	0
		M Gr.	11	11	0	2	2	0
小 計			78(10.0%)	64(82.1%)	14(17.9%)	18(100.0%)	17(94.4%)	1(5.6%)
U Gr.			14	13	1	3	3	0
小 計			14(100.0%)	13(92.9%)	1(7.1%)	3(100.0%)	3(100.0%)	0(0.0%)
合 計			209(100.0%)	170*(81.3%)	39(18.7%)	52(100.0%)	48(92.3%)	4(7.7%)
H. I Gr.			32	0	32	7	0	7
K. K Gr.			25	0	25	5	0	5
合 計			57(100.0%)	0(0.0%)	57(100.0%)	12(100.0%)	0(0.0%)	12(100.0%)
総 計			266(100.0%)	170*(63.9%)	96(36.1%)	64(100.0%)	48(75.0%)	16(25.0%)

* 図6の2月5, 6日出荷のカン入油使用患者数166名と異なるのは2月5, 6日に出荷されたカン入油を使用したあと県外へ移住し, 県外で発症した4名(1世帯)がいたためである。

2月5, 6日出荷のカン入油使用者からは多数の患者が発生し, それらは図1, 表8に示すように大きく2つのグループに分けられる。1つはT米販グループで, 追跡できた使用者総数117名中, 患者93名で79.5%の発症率を示している。他の1つは前述のR社を経由したグループで, 使用者総数78名中, 患者64名で82.1%の発症率を示した。

T米販からは, 図3に示すように, さらに8カ所の米販, 商店などと個人Mに売られたが, そのうち患者が発生したのは, 5カ所の小売店とMから油を分けてもらった世帯である。残りの3カ所のT給食センター(6カン), I.M.米販(1カン), I.N.米販(1カン)からは発症者はなかった。(注: T給食センターでは食堂用に使用し, またI.M.米販とI.N.米販ではカン入油を小分けして測り売りをしていたため, 個人までの追跡は不可能であった。)

なおT米販の入荷および出荷状況から, 追跡可能であった12カンのうち, カンが発見され, ロット番号

が判明したものが6カン(青010743, 青010740, 青010775, 青010736, 青010774, 青02000?)あり, すべて2月5日のカネミの製品であった。

また図1, 図4に示すように, 2月5, 6日にH.I.とK.K.の個人に分けられた2カンは, それぞれ7世帯32名, 5世帯25名で使用されているが, このグループには全く発症者はいない。

最後に, 2月5, 6日の出荷伝票には記載されていないが, カネミ従業員S.M.からU氏が1カンを求め, これを3世帯14名で使用し, 13名の発症者を出したグループがあつた(図4)。そのカンのロット番号(白020330)を調べると, これまた2月5日の製品であることが判明した。

以上を総括すると, 個人まで追跡しえたカンは, 42カン中21カンであつたが, そのうちロット番号の判明した10カンはすべて2月5日に製造されたもので, 追跡しえた使用者総数266名中, 油症患者170名で63.9%の発症率を示し, 世帯数では64世帯中, 48世

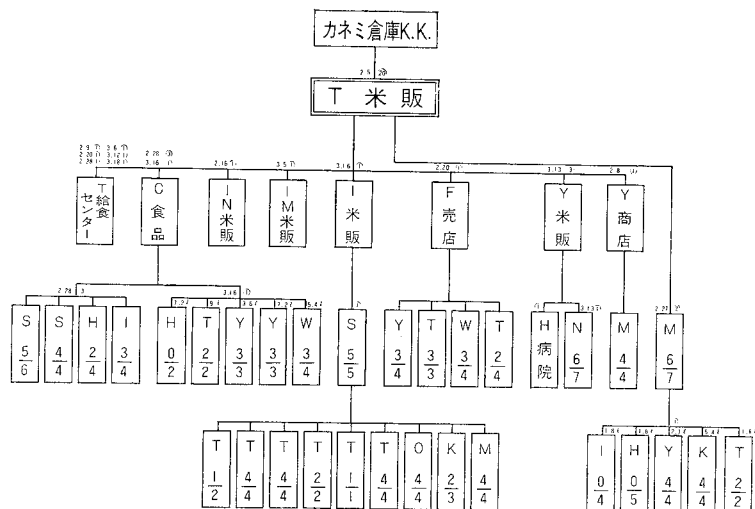


図 3. 2月5, 6日カネミ出荷カン入油追跡調査 (3)

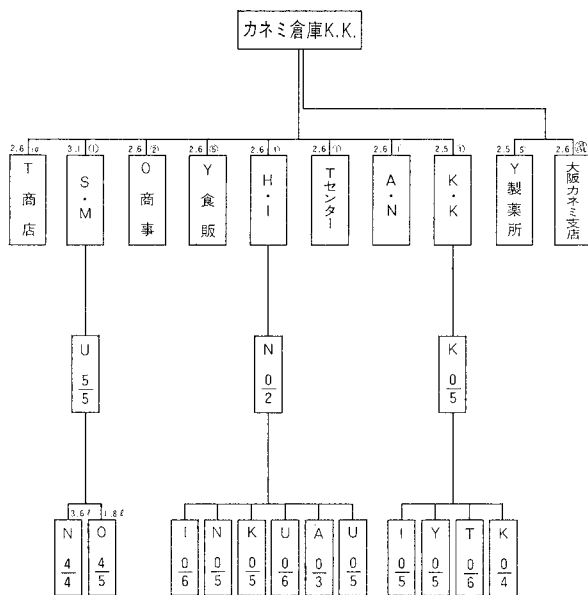


図 4. 2月5, 6日カネミ出荷カン入油追跡調査 (4)

帯 75.0%の発症率であつた (表 8).

b) ビン入油を使用した患者の油の購入経路調査

患者の中には、カネミカン入油を全く使用せず、もっぱらカネミビン入油を使用した者が多数含まれていた。これらの患者が油を購入した商店と、その店の入荷経路を調べ、集約したのが図5である。これを見ると、1米穀販売店から油を求めて1世帯が発症している例が多いが、中には多数の患者世帯が同一米穀販売店から油を購入している例もある。たとえば小倉

のS米販 (T食糧に卸すこともある) から購入して発症したものが11世帯41名 (家族総数は44名)、また粕屋のK米販より購入して発症しているものが4世帯14名 (家族総数は17名) あつた。

すでに述べたように、患者の使用していたカン入油の追跡調査により2月5日の製品あるいは2月5, 6日に出荷されたカン入油が危険であることが判明しているので、ビン入油の場合も果して2月5日の製品あるいは2月5, 6日出荷のものであるかを確認することが必要である。しかしながら前に方法のところの説明したように、ビン入油は古いビンが残つておらず、ロット番号から製造日を知ることが出来ないため、わずかに出荷伝票を調べることににより患者が油を購入した店に、2月5, 6日出荷のものが入荷する可能性があるか否かを調査することが可能であつた。

そこで2月前後の仕入状況を見ると、T食糧はS米販よりビン入油を仕入れており (その仕入日は不明)、さらにS米販はK食販より仕入れている (仕入日および量、1月なし、2月15日130本、2月17日30本、3月1日40本)。そしてK食販はカネミより2月6日300本、2月12日に300本仕入れている。すなわち、2月の上旬の危険視されている油がT食糧にまで流れていく可能性は十分に考えられ、またT食糧から購入した人々は危険な油を摂取する可能性も十分に考えられる。K米販についても同様

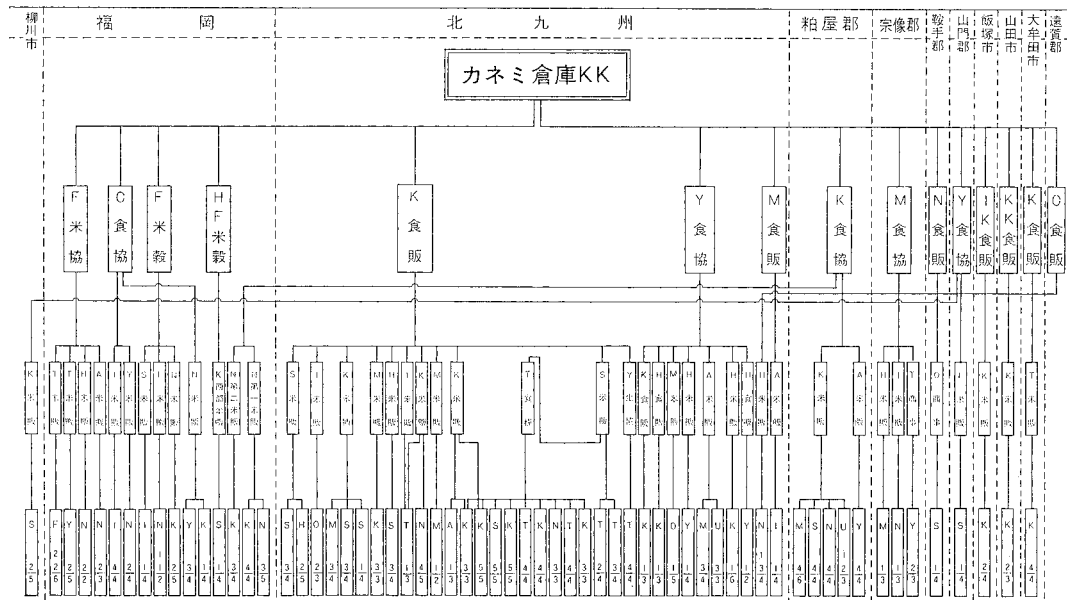


図 5. ビン入油摂取患者のビン購入経路

分母は家族数，分子は油症患者数を示す．円内数字は疑症患者を表わす．

に1月22日50本，2月10日に100本，8月12日に1,240本をK食協より仕入れており，またカネミはK食協に2月2日1,000本，2月9日1,000本，2月10日600本，2月12日1,000本，2月15日3,600本を卸している．したがってK米販には2月5，6日出荷の油が入荷したという証拠はない．しかしながら，その後の研究により油症原因物質と判明したカネミクロールが分析部会の研究で2月7～15日の間に製造されたビン入油に比較的高濃度に証明されているので，この事実を考慮に入れると，K米販にも危険な油が出荷されたことは十分考えられる．

ところでこの分析部会の研究結果と，上述のカン入油の追跡によって判明した2月5，6日出荷油が危険であるという疫学的研究結果を総合し，ビン入油は2月6～15日（2月5日はビン入油の出荷はないので2月6日からとした）に出荷されたものが危険であると考えられる．そこでその他の卸店，直接購売店（図5参照）についても同様に調査し，2月6～15日間の油の入荷および出荷の可能性，換言すれば患者が危険な油を購入，使用する可能性を検討した．その結果，ビン入油を使用した患者155名中，143名（92.3%）については，2月6

～15日出荷油の使用の可能性が否定出来ないことがわかった．

c) カン入油，ビン入油別にみた患者の内訳

以上の追跡調査によって知り得た情報をもとにして，全患者をその使用油の容器によって分けると，図6のごとく患者325名112世帯中，カン入油を使用した者が170名49世帯，ビン入油使用の者が155名63世帯であり，容器による差はなかった．カン使用患者170名の中，166名は2月5日製造の油あるいは

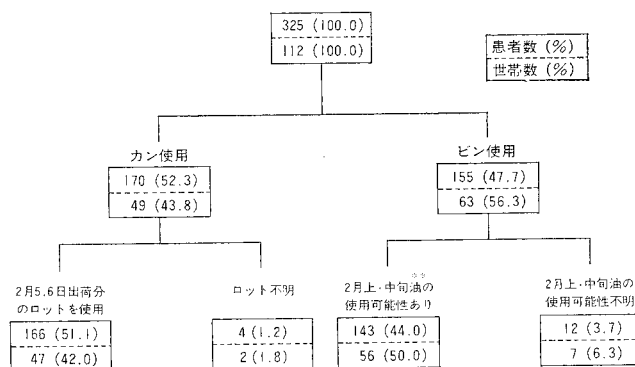


図 6. 油症患者カネミライスオイル使用内訳（容器別）（福岡県：昭和44.1.20現在）

* 3月1日に出荷された2月5日製品を含む．**カネミから2月6～15日に出荷されたビン入油をいう．

2月5日、6日出荷の油を使用したものであり、残り4人2世帯については使用カンのロット番号も出荷日も明らかにすることが出来なかつた。ビン入油使用患者155名中2月6～15日出荷の油を摂取した可能性が否定出来なかつた者は143名で、残り12名はこの点に関し明らかにすることが出来なかつた。

4. 考 察

a) 患者使用油の共通性

以上述べた患者使用油の追跡調査によつて、県下に発生した患者のすべてがカネミのライスオイルを摂取しており、しかも実にその51%が2月5日製造および2月5日、6日出荷のカネミカン入油を使用していることが判明したが、このように極めて限定された油が、患者の住所の如何をとわず、患者の大多数に共通しているということは、この特定油の使用者の発症率が63.9%という高率である事実と相まって、この物が原因であることを強く考えさせるものである。また追跡が困難であつたビン入油使用患者155名の中、143名すなわち92.3%が2月6～15日の油の使用の可能性を否定出来ない者であつたことも、この推測を支持するものといえよう。

b) 発症率について

2月5日、6日の油を摂取した者の発症率は上述のように63.9%という高いものであつた。しかし、表8、図4に示すように、2月5日、6日出荷の油を摂取したにもかかわらず、1名も患者を発生しなかつた2つの特異な世帯群(57名)が存在することに注目しなければならぬ。

このような非発症世帯群の存在をいかに説明すべきであろうか？ 第1には2月5日、6日出荷のものであつても、何らかの理由によつて原因物質が含まれていなかったのではないかと考えられ、第2には原因物質が含まれていたが、それを摂取しても発症をさまたげる条件がこれらの世帯に共通に存在していたと考えられる。いずれが真実であるかはこれまでの調査結果だけでは断定しがたい。しかしこれらの特異な世帯群を除いた場合の発症率が表8のごとく81.3%という極めて高いものであることを考えると、同一油を使用した57人から1名も発症しなかつたということは、第2の説明では説明されがたく、第1の説明の方がより適切であると考えられるのである。

また、以上からこのような追跡調査により、一つの源を発した原因物質が系統的に家族へ流れていく過程を経時的に明らかにしたことは、油症の原因を疫学的に究明していく上において、非常に重要な役割をもつ

ものであつたと考えられる。

Ⅳ 問題のカネミライスオイルを摂取しなかつた 集団の調査

1. 目 的

以上述べた追跡調査により、患者のすべてがカネミのライスオイルを摂取しており、しかもその過半数は2月5日製造あるいは2月5日、6日出荷のカン入油を摂取していたことが判明し、さらにこの特定油を摂取した者の油症発症率は63.9%という高いものであることが明らかとなつたが、それでは危険な油は2月上旬のものだけであろうか。患者のほとんどすべてがこの特定時期のカネミライスオイルに関連があることが、前述のごとく追跡調査によつて分つていのであるから、これ以外の時期の油はたとえカネミライスオイルであつても油症に関係がないと推測されるが、果してそうであろうか？ この疑問に答えるために本調査を行なつた。

2. 方 法

上述の目的を達成するためには、カネミライスオイルを常用しているが、昭和43年2月には全く購入・使用しなかつたような集団を把握し、発症状態を調べることが望ましい。このような集団は容易に見い出ることが出来なかつたが、幸いにして福岡市O団地の1群の人々が、これに該当することが判明し、医師、保健婦の家庭訪問により全員の健康状態、現病歴を調査し、疑わしい症例が見い出された場合には、その診療に当つた医師を訪ね、油症であるか否かを確かめていつた。

また第2の集団として、北九州市の保健所において油症検診を受けた者の中から、カネミライスオイルを昭和43年4月以後に使用し始めた者を選び出し、その発症状態を検診結果に基づいて調査した。

3. 結 果

a) O団地住民の調査

O団地に住む29世帯113名は、カネミライスオイルカン入油をF油脂販売K.K.から共同購入し分配使用していた。購入記録によると、

昭和42年12月9日：1カン
昭和42年12月20日：1カン
昭和43年5月2日：1カン
昭和43年5月17日：1カン
昭和43年5月24日：2カン
昭和43年5月27日：1カン

以後9月まで毎月1カンずつ購入している。この集団

の中で昭和42年から昭和43年10月までの間に皮膚疾患にかかった者が合計8名発見され、そのおのおのについて診療所見を確めた結果、すべて油症患者ではないことが判明した。すなわちカネミライスオイルを連用しているにもかかわらず、昭和43年1～4月の間に油を購入しなかつた人々に患者は発見されなかつたのである。

b) 昭和43年4月以後にカネミライスオイルの使用を開始した者の調査

北九州市の保健所における油症検診を受けた1,044名の中には、昭和43年4月以後にカネミライスオイルの使用を開始した者85名が含まれていた。検診の結果、この85名の中には1名の患者もいないことがわかつた。

4. 考 察

F油脂K.K.では仕入れたカン入油は速かに販売されてしまうので、O団地の人々が1～4月の間にこの会社からカネミライスオイルを購入しなかつたということは、この集団が2月5、6日出荷の問題の油を購入する可能性がほとんどなかつたことを示している。したがって上記調査はカネミライスオイルを常用したにもかかわらず、問題の時期の油を購入しなかつた集団が発症しなかつたということを明確に示している。

また北九州市の油症検診受診者についての調査でも、上述のごとく、4月以後にカネミライスオイルを使用開始した者の中に発症者がいながかつた。ところでこれら受診者は、4月以後にカネミライスオイルの使用を開始した人々のごく一部であり、自ら油症を疑って受診した人であるから、その中から患者が発見される可能性は、4月以後使用を開始したにもかかわらず、受診しなかつた者よりも遙かに大であると考えられる。このように患者が含まれる可能性が非常に大きい集団であるにもかかわらず、その中から患者が1名も発見されなかつたことは、未受診者群にも患者がいながかつたことを予想させる。したがって受診、未受診をとわず一般に4月以後油使用を開始した者は発症しなかつたのではないかと考えられるのである。このことは4月以後の油が危険ではなさそうであることを示唆している。

ところで、これらの事実をもつて、油の危険性が定期的に限定されており、2月以外の製品はすべて危険でないと断言することは出来ないであろう。何故ならば、これらの調査の対象が113名、85名で比較的少数であり、これらの人々の摂取した油はカネミの製品のほんの一部であつたこと、また高い発症率をもたら

すような高度の汚染はなくとも、軽度の汚染は存在していたかもしれないことを、この調査だけでは否定出来ないからである。したがってこれらの調査の価値は、主として、2月5、6日の油をとらなかつた者に患者が発生しなかつたという事実を示したことにあると考えるべきであつて、2月以外の製品が安全であるか否かという問題に対しては、安全であることを示唆するだけであつて、立証的価値が十分あるとはいえない。

V 既 往 調 査

1. 目 的

前述のごとく本調査を開始する時点で、すでに油症がカネミライスオイルに起因するものではないかということが、患者の訴え、家族発生があること、臨床医からの情報などにより考えられていた。したがって疫学的に油症の原因を追求するためには、患者とカネミライスオイルの関係を重要視して調べなくてはならないが、その他油症発生に関係があるのではないかと疑われる要因、たとえば一般健康状態、生活環境要因、食物のとり方、使用油脂などについても調査することが絶対に必要である。このために既往調査を行なつた。もしある要因が油症の原因であるならば、その要因をもつ者が患者群には対照群に比してより高率に認められるはずである。既往調査はこの期待される事象がどの要因について認められるかを検討するものである。

2. 方 法

調査は、質問票により県下各保健所職員（主として食品衛生監視員、保健婦）が直接訪問し面接法により行なつた。調査対象は、昭和43年10月31日までに患者が発生した世帯の全員および対照世帯（患者世帯の近くに住み患者発生のない世帯であり、患者世帯1に対し3世帯）の全員である。

質問票は附表2に示すように、一般健康状態、生活要因、食物のとり方、使用油脂、妊娠への影響などに関する60項目の質問よりなつている。面接の正確性、均等性を期するために、福岡市においては面接担当の保健婦、その他の地区に関しては各保健所の面接担当の責任者を集め、調査の趣旨、方法などを精しく説明した。調査の結果、質問票1,099枚が回収された。油症患者については回収率は100%であつた。患者群と対照群の選定は次のように行なわれた。

a) 一般健康状態、生活要因、食物のとり方、妊娠への影響などについて比較する場合は、患者1人に対

して対照者1人を選んだ。この場合、性、年齢、住所に関してマッチさせた。年齢は10才階級でマッチさせたが、20才以下については0～5才、6～12才、13～19才の年齢幅を用いた。このようにして患者189名（男89, 女100）、対照者789名（男383, 女406）の中から患者群、対照群として男53対、女68対が選出された。

b) 使用油脂に関しては世帯単位で比較した。すなわち実際に調査された世帯数は、患者世帯74, 対照世帯220であったが、この中から油症世帯1に対し近接する対照世帯3の割合で、合計油症世帯69と対照世帯207が選出され比較分析された。

なお集計分析は、IBMパンチカードを利用し機械集計が行なわれた。

3. 結 果

a) 一般健康状態、生活要因、食物

一般健康状態に関してはもつばらアレルギー素因の有無、なかんずく皮膚疾患に密接な関係をもつ蕁麻疹にかかりやすいか否かが調べられた。その結果表9に示すように魚、アスピリン、その他の薬剤により蕁麻疹にかかる者の含まれる割合に関しては患者群と対照群との間に差がなかった。

生活要因については入浴、ペット、住居の広さ、農薬の取扱い、肝油・ビタミン剤・保健薬の使用等についてしらべられたが、“ペットがいる”という要因が対照群に有意（ $P<0.05$ ）に高率に認められた以外はすべて差が認められなかった。

食物のとり方についても両群の間に差が認められないし、緑葉野菜、牛乳、バター、卵、魚、マヨネーズ、油いため、インスタントラーメン等の摂取頻度に関しても有意差が認められなかった。ただフライ、天ぷらに関しては毎日食べる者が患者群には有意（ $P<0.05$ ）に高率であった。

b) 使用油脂

食用油のそれぞれについて使用の有無を質問した結果を表10に示す。天然バター、マーガリン、ラードを使用する世帯の占める割合は患者群と対照群の間に差は認められなかった。菜種油、他の食用油を使用している世帯は対照群が患者群に比して有意に（ $P<0.01$ ）多い。これに反し米ヌカ油使用は患者群が対照群に比して著しく多い。次にカネミライスオイルの使用については、表11に示したとおり患者群の97.0%に使用が認められた。（注：表11の中の使用（－）、不明の各1例は、この既往調査が行なわれた時点におい

表9. 油症の既往調査

一般健康状態・生活要因・食物

調 査 項 目	Q No.	油症者群 %	対照者群 %	有意差*
(一般健康状態)				
魚による蕁麻疹(＋)	14	5.0	7.5	—
アスピリンによる“(＋)	15	0.0	4.2	—
薬剤等による“(＋)	16	7.5	6.6	—
(生活要因)				
風呂の場所—自宅	17	84.7	85.5	—
風呂の回数—毎日	18	73.0	70.6	—
ペットがいる	19	18.3	36.5	+
住居の広さ—19坪以下	20	66.9	66.1	—
農薬取扱い	21	2.5	6.6	—
肝油服用	22	10.8	8.3	—
ビタミン剤服用	23	23.2	18.3	—
保健薬服用	24	9.1	7.5	—
飲料水—水道	25	81.3	74.7	—
(食物のとり方)				
外食を—する	26	28.1	30.6	—
家族と同じ食事をする	27	88.8	89.6	—
(食物の摂取程度)				
緑葉野菜をほぼ毎日食べる	28	63.1	58.9	—
牛乳—	29	49.0	39.0	—
バター—	30	22.4	24.9	—
卵—	31	64.7	59.8	—
フライ天ぷら—	32	22.4	11.6	+
油いため—	33	45.7	35.7	—
魚—	34	21.6	29.1	—
マヨネーズ—	35	10.8	10.8	—
インスタントラーメン—	36	10.8	10.0	—

* $p<0.05$

表10. 油症の既往調査

使用油脂別“使用世帯”割合

(油症：69世帯、対照：207世帯)

使 用 油 脂	患 者 群		対 照 群	
	人数	%	人数	%
天 然 バ タ ー	35	50.7	105	50.7
マ ー ガ リ ン	44	63.8	127	61.4
ゴ マ 油	21	30.5	85	41.1
菜 種 油	10	14.5	77	37.2
米 ヌ カ 油	66	95.7	64	30.9
ラ ー ド	12	17.4	38	18.4
他 の 食 用 油	13	18.8	117	56.5

てはたしかに使用（－）、不明であったが、その後の調査でカネミライスオイルを使用していたことが判明したので、患者群では事実100%カネミライスオイル

表 11. 油症の既往調査
カネミ・ライスオイル使用

使用状態	患者群		対 照 群	
	数	%	数	%
+	67	97.0	67	32.4
-	1	1.5	127	61.3
不明	1	1.5	13	6.3
計	69	100.0	207	100.0

を使用していたことになる。) また対照群ではカネミライスオイルを使用していないもの 61.3%, 使用しているものが 32.4% で使用していないものが多い。

c) ライスオイルの使い方

以上のように、カネミライスオイルの使用という点に関して患者世帯群と対照世帯群の間に最も顕著なる差異が認められたのであるが、それでは油の使い方に差はないのであろうか? この疑問に答えるためにライスオイルの使用方法について質問を行なったが、対照群の回答率が低く、比較は困難であった。ただ油の使用法として、主に加熱しないでサラダ油として用いたものは患者群、対照群の両群ともになく、逆に加熱して用いたものは回答世帯のすべてをしめる(患者群 63 世帯、対照群 27 世帯)。すなわち患者群と対照群とで、油の加熱の有無については差がなかった。

また油を反復使用していると答えたものは患者群 64 世帯中 56 世帯、対照群 31 世帯中 28 世帯で両群の間に差は認められない。さらに油を使用後フライパンに入れたまま放置するか否か、他の容器に移すか、フライパンは使用後よく洗っておくかなど、油使用後の習慣についても調査したが、患者世帯と対照世帯の間に明らかな差異を認めることが出来なかつた。以上のことは、油症の発症は油の使用法のいかんに関係するものではなく、油の摂取自体に関係があることを示唆するものである。

d) 患者の症状

回収質問票 1,099 枚中、患者全員 189 人(男 89 人、女 100 人)の症状を質問票(附表 2)によつて調査した結果、表 12 に示すように男女とも眼脂、痤瘡様皮疹、爪の黒変、皮膚色の变化、眼結膜の充血、上眼瞼の浮腫の順に訴えたものが多く、これは油症診断基準の症状にほぼ合致する。

4. 考 察

以上述べたごとく、少しでも油症の原因となるのではないかと考えられる多数の要因を既往調査により検

表 12. 患者の症状(訴え)
(男 89, 女 100, 昭 43. 10. 31 現在)

症 状	男		女	
	数	%	数	%
爪 の 黒 変	74	83.1	75	75.0
毛穴に一致した黒点	57	64.0	56	56.0
手掌の発汗過多	45	50.6	55	55.0
ニキビ様皮疹	78	87.6	82	82.0
四肢の紅斑	18	20.2	16	16.0
かゆみ	38	42.7	52	52.0
皮膚色の变化	67	75.3	72	72.0
手足の腫脹	18	20.2	41	41.0
掌蹠の硬化	22	24.7	29	29.0
粘膜の色素沈着	50	56.2	47	47.0
眼やに	79	88.8	83	83.0
眼粘膜の充血	63	70.8	71	71.0
一過性視力減退	50	56.2	55	55.0
黄 疸	10	11.2	11	11.0
上眼瞼の浮腫	64	71.9	74	74.0
脱 力 感	52	58.4	52	52.0
手足のしびれ	29	32.6	39	39.0
発 熱	15	16.9	19	19.0
難 聴	16	18.0	19	19.0
手足のけいれん	7	7.9	8	8.0
頭 痛	27	30.3	39	39.0
嘔 吐	21	23.6	28	28.0
下 痢	17	19.1	17	17.0

討した結果、そのほとんどすべては、患者群と対照群の間に有意の差がないか、あるいは差があつても、むしろ患者群の方に低率に認められるという結果が得られた。したがつてこれらの要因は油症の原因とは考え難い。これに反し、ただ 1 つ、カネミライスオイルの使用という要因は、患者群においては事実上 100% に認められ、対照群に比して著しく高率であつた。

以上のことからカネミライスオイル以外の要因が油症の原因である可能性はきわめて小さいと考えられ、追跡調査の結果が既往調査によつてよく裏付けされたのである。なおフライ・天ぷらを毎日摂取する者が、患者群には対照群に比し有意に多く認められたが、患者群のこの傾向は油症の発症を助けたかもしれない。これに反し油の使用法いかんは発症にそれほど影響を与えているとは思われない。

なおこの既往調査においては油症の妊娠におよぼす影響をみるために、過去 1 年間における異常出産について調べられたが、例数が非常に少なく比較が出来なかつた。

- (22) 肝油をのんでいませんでしたか？ 1) いない
2) いる 3) 不詳
「いる」の場合その商品名は？ (, 不詳)
- (23) ビタミン剤をのんでいませんでしたか？ 1)
いない 2) いる 3) 不詳
「いる」の場合その商品名は？ (, 不詳)
- (24) その他の保健薬をのんでいませんでしたか？
1) いない 2) いる 3) 不詳
「いる」の場合その商品名は？ (, 不詳)
- (25) 家の飲料水は？ 1) 水道 2) 井戸水 3) そ
の他 ()
「井戸水」「その他」の場合、農業によつて水
が汚染される可能性をしらべて下さい。
1) 可能性なし 2) 可能性あり 3) 不詳
- IV. 食物のとり方 (今年はじめの状態をたずねて下
さい)
- (26) 外食はどの程度していましたか？ 1) しな
い、ほとんどしない 2) 週に1~6回 3) 週
に7回以上
- (27) あなたは家族と全く別の食事をとつていま
したか？ 1) いいえ 2) はい
- (28) 緑葉野菜はどの程度たべていましたか？ 1)
食べない 2) ときどき食べる 3) ほぼ毎日食
べる
- (29) 牛乳はどの程度飲んでいましたか？ 1) のま
ない 2) ときどき飲む 3) ほぼ毎日飲む
- (30) バターはどの程度とつていましたか？ 1) と
らない 2) ときどきとる 3) ほぼ毎日とる
- (31) 卵はどの程度とつていましたか？ 1) とらな
い 2) ときどきとる 3) ほぼ毎日とる
- (32) フライ、天ぷらをどの程度とつていましたか
？ 1) とらない 2) ときどきとる 3) ほぼ毎
日とる
- (33) 油いための食物をどの程度とつていましたか
？ 1) とらない 2) ときどきとる 3) ほぼ
毎日とる
- (34) 魚をどの程度たべていましたか？ 1) たべ
ない 2) ときどきたべる 3) ほぼ毎日たべる
- (35) マヨネーズはどの程度たべていましたか？
1) たべない 2) ときどきたべる 3) ほぼ毎
日たべる
- (36) インスタントラーメンはどの程度たべていま
したか？ 1) たべない 2) ときどきたべる
3) ほぼ毎日たべる
- V. 使用油脂 1. 以下の調査項目については家族の
代表者の調査票に記入するだけでよい。 2. 発症家
族は発症前に使っていた物を、対照家庭については
事件発表(10月10日)前までに常用していた物につ
いて尋ねること。
- (37) 天然バターを使っていましたか？ 1) 使わ
ない 2) 使う 3) 不詳 「使う」の場合は
主として用いた物の商品名？ (, 不詳)
- (38) マーガリンを使っていましたか？ 1) 使わ
ない 2) 使う 3) 不詳 「使う」の場合は
主として用いた物の商品名？ (, 不詳)
- (39) ゴマ油は使っていましたか、1) はい 2) い
いえ 3) 不詳
「はい」の場合(品名 , 不詳)
- (40) 菜種油は使っていましたか、1) はい 2) い
いえ 3) 不詳
「はい」の場合(品名 , 不詳)
- (41) 米ヌカ油は使っていましたか、1) はい 2)
いいえ 3) 不詳
「はい」の場合(品名 , 不詳)
- (42) ラード油を使っていましたか、1) はい 2)
いいえ 3) 不詳
「はい」の場合(品名 , 不詳)
- (43) その他の食用油は使っていましたか、1) は
い 2) いいえ 3) 不詳
「はい」の場合(品名 , 不詳)
- 米ヌカ油に関する質問
- (44) カネミの油を使いましたか、1) はい 2) い
いえ 3) 不詳
- (45) カネミ以外の油を使いましたか、1) はい
2) いいえ 3) 不詳
- ④ カネミの油を使っていた場合
- (46) 使用期間 昭和 年 月頃から 年 月まで
(年 月間)、不詳
(発症家庭に対し)発症直前に使っていた油の
- (47) ロット番号：1) (), 2) 不詳
- (48) 形 態：1) ビン 2) カン(カンから小
分けしたものを含む) 3) 不詳
購 入 場 所 (店名とその所在地)
購 入 月 日 (年 月 日、不詳)
発症までの使用量 (l、不詳)
- (49) 主なる使用法
1) サラダ油として加熱せずに用いた
2) 加熱して用いた(てんぷら、油いため等)
3) そ の 他
- (50) (a) 使用した油はくり返し用いますか

- 1) はい 2) いいえ 3) 不詳
- b) 油を使用するフライパンまたは鍋などは
- 1) 油を入れたまま放置する 2) 油を他の容器にうつしそのまま放置する 3) よく洗つておく 4) 不詳
- (51) (対照家庭に対し) 患者家族 (さん) の使っていた油と同じカンや「びん」または小分けの油を使つたことがありますか。1) ある 2) ない 3) 不詳
- (対照家庭に対し) その他のカネミの油を使っていた場合はその
- (52) ロット番号: 1) No. , 2) 不詳
- (53) 形 態: 1) ビン 2) カン (カンから小分けしたものを含む) 3) 不詳
- ⑨ カネミ以外のラيسオイルを使つていた場合
- 商 品 名: 製造元 , 不詳
- (54) 使用 期 間: 年 月頃より 年月頃まで (年 月間), 不詳
- (55) ロット番号: 1) No. , 不詳
- (56) 形 態: 1) ビン 2) カン (カンから小分けしたものを含む) 3) 不詳
- 購 入 場 所: 店名と所在地
- ◎ (57) 米ヌカ油を使つて料理を作る回数は?
- 1) 毎日 2) 時々 3) 稀 (週に1回くらい) 4) 不詳

VI. 妊娠への影響 主婦および既婚婦人にかぎる

- (58) 過去1年間において
- 1) 流 産 (カ月) 年 月 日
- 2) 早 産 (カ月) 年 月 日
- 3) 死 産 (カ月) 年 月 日
- 4) 正常産 (カ月) 年 月 日
- 5) な し
- (59) 現在妊娠中ですか。1) はい 2) いいえ
- 「はい」の場合何カ月ですか。 (カ月)
- (60) 妊婦検診を受けていますか。1) はい 2) いいえ
- 〔備考〕上記以外のことで気がつかれたことは何でも書いて下さい。

Ⅶ 総合的考察

1) 疫学的研究成果の総合的判断

油症の原因を明らかにするために本研究においては疫学の常法が用いられた。すなわち、まず油症の分布

の特徴が追求され、性差なく、老若にわたり罹患し、家族集積性が高いことが明らかになり、さらに患者発生の時間的分布により原因物質への曝露は常在的というよりも一時的なものであることが予想された。このような分布の特徴と臨床家の意見に基づき、食用油が原因ではないかと仮定され、この仮定のもとに患者の使用した油が徹底的に追跡され、その結果2月5日製造あるいは2月5、6日出荷の極めて限定されたカネミカン入油の使用が患者の過半数に共通することが判明した。

またこの特定油をとらなかつたと考えられる集団には患者が発生していないことも確かめられた。さらにまたカネミラيسオイル以外に油症の原因があるか否かを検討するために、多くの要因について既往調査が行なわれ、その結果、カネミラيسオイル以外に油症の原因となり得るものが発見されなかつた。このように系統的にさまざまな疫学的調査が行なわれたが、その結果は予想以上によく一致し、福岡県で発生した油症の原因は上記のような特定の油の摂取であると結論されるのである。

2) 化学分析結果との関連

それでは何故このような特定の油が危険であるのだろうか? 油の中に含まれる原因物質は何か? この疑問に答えるためには疫学以外のアプローチによらねばならない。油症研究班分析部会によつて昭和43年11月2日、患者の使用した2月5日製カネミカン入油の中にカネクロール (塩化ビフェニール) が約2000ppm含まれていることが証明され、さらに患者の皮脂からも同一物質が検出され、これによつてカネクロールが油症の原因であることが立証された。

カネクロールは2月14日製造のカン入油にも微量証明されたが、その後のカン入油には証明されなかつた。また昭和42年10月から昭和43年10月にかけて出荷されたカネミビン入油109サンプルをガスクロマトグラフィーで調べた結果、昭和43年2月7、10、11、12、15、17、18、19日のサンプルと3月11、18、21日のサンプルにカネクロールが証明されたがその他はすべて陰性であつた (検出限界: カネクロール約10ppm)。カネクロールが証明されたサンプルの中でも2月7日のものが最も多量に含み、2月11日以後のものは検出限界に近い微量を含んでいるにすぎない。なお2月5、6日の油測定結果がないのは試料が得られなかつたためである。

以上のような油の分析結果は、カネクロールによる

高度の汚染は2月5日およびそれ以後数日の間に製造されたものに限られることを示しており、疫学的研究によつて得られた所見ときわめてよく一致するのである。

患者の地理的分布の特徴として、都鄙差、自然環境上の差、社会・経済上の差などが認め難いことを前に述べたが、このことは患者の分布が問題の油の流通により第一義的に決定されることを考えれば当然のことといえよう。それでは患者の地理的分布と油の分布との間に実際どのように密接な相関関係が認められるであろうか？ カネミカン入油のみを使用して発症した者170名については、追跡調査の項で述べたようにきわめて高い関連が認められたが、問題はビン入油のみを使用して発症した者についてである。

前にもふれたように、a) 患者の使った油のビンの全く残っていない、したがつてどういうロット番号のものであるか分からない。b) 出荷伝票により何時どの卸店に何本のビン入油が出荷されたかということは分かるが、ロット番号は記載されていないので、どのようなロット番号の油がどのように分布しているかは分からない。このため化学分析により、ロット番号別に、換言すれば製造日別にカネクロールによる汚染の有無が分かっている、汚染油の地理的分布は分からないのである。

したがつて厳密にいうと汚染油の分布と患者の分布の関連はビン入油使用患者については調べることが出来ない。ただビン入油についても、製造日と出荷日が通常は近接していると考えられているので、出荷伝票の出荷日がロット番号から分かる製造日にはほぼ一致すると仮定して、問題の関連を調べてみることは可能である。このような観点に立つて解析が進められているが、まだ発表する段階に至っていない。

3) 診断基準との関連

疫学部会が発足し調査が開始された時には、すでに、油症がカネミライスオイルによるのではないかと臨床家によつて考えられていたことは前に述べた。その後油症研究班臨床部会により油症診断基準が設けられたが、その中に診断の参考条件としてカネミライスオイルの摂取があげられている。もちろん診断はあくまでも患者の臨床所見によつて行なわれたことは疑うべくもないが、上のような事情を考えると、症状がきわめて軽微なものについてはカネミライスオイルを摂取した者が油症と診断される可能性は、摂取しなかつた者に比してある程度大であつたことは否定出来ないのではないだろうか。

これは油症の原因を公平無私に疫学的に追求しようとする者にとつて、始めからカネミライスオイルについて色着けされた油症患者を取り扱わざるを得ないことを意味し、きわめて重要なことである。問題は、このような情報のヒズミがどの程度研究成果に影響をあたえているかということであろう。残念ながら影響の大きさについて正確な推定は出来ない。ただ影響があつたにしても、本研究の結論に影響を与えるほど大きいものではないと考えられる。何故ならば、診断基準の参考条件はカネミライスオイルの摂取であつて、昭和43年2月上・中旬の特定のライスオイルの摂取ではないので、たとえそのような参考条件があつても、本研究の「油症は2月上・中旬の特定のライスオイルの摂取により起こつた」という結論に直接的に影響をあたえているとは考え難いからである。

4) 今後研究すべき問題

疫学的研究と化学分析的研究により、福岡県に発生した油症が、カネクロールによつて汚染されたカネミライスオイルの摂取によるものであることが立証されたが、疫学的には今後研究すべき問題が未だ残つているように考えられる。

その1つは Dose-Response である。すなわち疫学的に因果関係を立証するためには、原因と考える因子の作用量に比例して罹患の危険度が増加することを示すことが要求されるので、カネクロールへの曝露量と発症の程度との関係を解析することが極めて大切である。われわれは現在この問題について作業中である。

さらにまたカネクロールを摂つた妊婦から生れた黒皮をもつ異常児についても、カネクロールに曝露した時期と妊娠期間など、解明すべき問題が残っている。職業病として塩化ビフェニールの経皮的吸収により油症と同様の障害が発生したことは報告されているが¹⁾、本症のように経口的摂取による発症は未だ報告がないようである。このような意味においても上記のような未解決の問題の解明が強く要望される。

5) 疫学的研究を容易にした要因

疫学的研究方法を系統的に適用することにより、油症の原因を比較的短期間の間にともかくも明らかにすることが出来たのはいろいろの理由によるものである。

- a) 結果的にみて原因物質が単一であつたこと。
- b) 油の汚染が一時的であつたこと。
- c) 潜伏期間が数カ月で比較的短かつたこと。
- d) 疾病像が特異であつたこと。
- e) 患者の用いた油が残つていたこと。

以上のほかに臨床部会、分析部会などとの情報交換が容易かつ活発に行なわれたこと、また疫学部会の必要とする情報が、衛生行政機関、診療機関、大学、市民の一致協力により極めて速かに収集されたことも、研究を容易にした要因であると思われる。

6) 衛生行政への寄与

疫学部会が研究を開始する直前、カネミライスオイルの販売ならびに製造は禁止された。油症予防の目的でとられたこの行政的措置は、以上述べた研究成果によつて正しかつたといえよう。また分析部会の化学分析結果とともに危険な油は2月のものであることが明らかにされたが、このことは収去された油の行政的取扱いの決定に大いに寄与したのである。その他油症の予防のために必要な多くの疫学情報を本研究は提供することが出来た。このように疫学的研究と行政措置が一体となることが単に油症のみならず、すべての疾病の予防に不可欠のものであると考えられる。

Ⅶ 総 括

1) 疫学的研究方法を用い、油症の原因究明を試みた。

2) 福岡県、昭和44年1月20日までの患者数は325名(112世帯)であり、性差はなく、40才未満が80.9%を占めた。また家族集積性がみられ、昭和43年にはほぼ全員が発症し、とくに6～8月に発症しているものが55.0%を占める。患者は北九州地区、田川・添田地区、福岡・粕屋地区に多い。

3) 昭和43年2月5、6日カネミ出荷のカン入油

の追跡調査で、曝露人口266名中170名(63.9%)の患者(県外へ移住した4名を含む)が発生していた。

4) 患者325名全員がカネミライスオイルを使用しており、カン入油使用患者170名(52.3%)、ビン入油使用患者155名(47.7%)であつた。カン入油使用患者の97.6%は2月5、6日出荷のカンを使用しており、ビン入油使用患者の92.3%は2月6～15日に出荷された油を摂取する可能性があつた。

5) 問題の時期の油をとつていない集団には患者は認められなかつた。

6) 既往調査で、カネミライスオイルの摂取以外に油症の原因と考えられるものは見出し得なかつた。

7) 以上から、油症は特定のカネミライスオイルの摂取によつておこつたと結論し得る。

後記

本研究の計画は著者全員の協力によつて行ない、計画された調査の実施は全衛生行政機関と吉村、松坂、山口によつてなされた。調査結果の解析は、記述疫学的研究に関しては主として吉村、松坂、山口、追跡調査についても吉村、松坂、山口、既往調査については広畑、吉村が行なつた。解析結果の評価、考察は全員によつて行なわれた。

文 献

1) Schwartz, L., Tulipan, L., and Birmingham, D. J. : Occupational diseases of the skin, 3rd ed. p. 339, Lea & Febiger, Philadelphia 1957.

油症患者使用ライスオイルならびに カネクロール 400 の鶏における毒性試験

九州大学医学部皮膚科教室 (主任 樋口謙太郎教授)

五 島 応 安

林兼産業株式会社開発 2 部

坂 口 謙 徳・小 川 清 文

Hydropericardium Assay of Rice Oil which Caused Yusho and of Kanechlor 400 in Chickens

Masayasu GOTO

*Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kyushu University
(Director: Prof. Kentaro Higuchi)*

Kanenori SAKAGUCHI and Kiyohumi OGAWA

Division of Development, Hayashikane Sangyo Ltd.

1) When Rice Oil was fed at 5 %, chicks exhibited symptoms of labored respiration and distended abdominal cavity on the 17 th day. These symptoms were similar to those observed in the “chick edema” syndrom.

At necropsy, hydropericardium, ascites and pale edematous enlarged kidney were evident.

2) In the feeding of Kanechlor 400 (tetrachlorobiphenyl) at 0.04 %, the similar symptoms were observed.

3) On the histopathology, the chick fed Rice Oil showed the findings resembling those of Kanechlors. Kupffer's cells were swollen, containing small yellow particles. There was renal tubular dilatation contained small homogenous eosinophilic bodies. Lung was hemorrhagic and the reduction of follicles was observed in spleen.

4) In the laboratory examination, the chicks fed Kanechlor had remarkably decreased phospholipid, while serum cholesterol and total lipid were in normal limit.

はじめに

1968年6月以降福岡県を中心として西日本一帯に塩素座瘡を思わせる多数の患者の発生をみ、患者の発生状況より原因として共通食品のカネミライスオイルが疑われ、分析の結果油の脱臭工程に熱媒体として用いられていたカネクロール 400* (塩化ビフェニール) が混入したことが判明した。生検材料よりのカネクロールの検出ならびに臨床所見より本症は油症 (塩化

ビフェニール中毒症) と命名された。

有機塩素中毒症はすでに第一次世界大戦中ガスマスクで製造工場などの従業員に多数の発生がみられ、ペルナ (Perna) 病として報告され、その後、有機塩素をとり扱う種々の工場で職業性疾患として注目されて来た。しかしながら、過去の有機塩素中毒症では毒物の侵入経路として気道ないし皮膚が推定され、全身の疾患として取あつかわれてきたものは極めて少ない。したがって今回の場合、食用油に混入して経口的に毒物が摂取された点で若干趣きをことにする。ここでは全身的な生体に及ぼす影響が考慮されねばならない。

たまたま本症発生に先だつて、1968年2月より3月にかけて飼料に添加したダーク油に基づくと思われる

* カネクロール400 : Tetrachlorobiphenyl を主とする。無色ないし淡黄色粘性の液状を呈する。有機溶剤に容易に溶解し、水、グリセリン、40 % ホルマリンには不溶である。

鶏の大量斃死事故があり、症状ならびに剖検結果は1957年アメリカ中東部で発生した Chick edema に類似し、その原因が有機塩素に求められていることを知った。

油の製造工場ならびに時期が一致することから、同一原因が推定され、分析の結果ダーク油内にもカネクロールの混入が証明された。

本論文はこれらの分析がなされる以前において、油症ならびに鶏斃死事故の関連を想像し、油症の原因が油であることの確認と、油中の原因物質の手掛りを得んとし、試みられた実験成績についての報告であるが、さらに Chick edema における病理学的、生化学的解析を通して、油症における塩化ビフェニールの生体に及ぼす考察の一助をなさんとするものである。

実 験 1

1. 目 的

患者使用の油を飼料に添加して鶏に与え Chick edema 様症状の発現の有無を検討する。

2. 材料および方法

供試鶏として White Rock × White Cornish の

表 1. 実験 1 の材料

区 分	内 容	羽 数
I 群	基 礎 飼 料	4 羽
II 群	基礎飼料＋正常食用 ライスオイル 5% 添加	4
III 群	基礎飼料＋患者使用 ライスオイル 5% 添加	4

表 2. 各群の平均体重

区 分	体 重 (g)				体 重 増 (g)	飼 料 量 飼 取 量 (g)	飼 料 要 求 率	死 亡 率
	開 始 時	1 週 間 目	2 週 間 目	終 了 時				
I 群	38.0	94.0	216.5	294.5	256.5	386.89	1.51	0/4
II 群	38.5	98.0	205.5	284.5	246.0	330.09	1.34	0/4
III 群	38.75	84.75	122.0	134.0	94.5	152.78	1.62	2/4

表 3. 剖 検 所 見

区 分	心	肺	肝	脾	膵	腎	筋 胃	腸
I 群	—	—	—	—	—	—	—	—
II 群	—	—	—	—	—	—	—	—
III 群	肥 大 心嚢水貯溜	肥 大	肥 大	黒褐色に変色 僅かに萎縮	僅かに萎縮	白 色 化 浮腫性腫大	潰 瘍	—

雄初生雛 12羽を使用した。4羽宛 3群にわけ基礎飼料のみを与えるものをⅠ群となし、基礎飼料に正常ライスオイルを5%に添加したものをⅡ群、基礎飼料に患者使用油を5%に添加したものをⅢ群とした(表1)。

各群は1日令での平均体重が等しくなるように考慮された。雛は電熱式育雛器で飼育し実験飼料は自由摂取させた。実験期間は1日令より21日令までとしたが、17日目よりⅢ群の雛が死亡しはじめたため19日目に全鶏放血殺し、剖検した。体重および飼料摂取量の測定は実験開始時、1週間目、2週間目、終了時に行なつた。基礎飼料としては市販ブロイラー育成飼料を使用した。

3. 結 果

体重増はⅠ群では7日令で56g、Ⅱ群では59.5g、Ⅲ群では46gであつた。すなわち7日目においてすでに体重増に差がみられる。7日令から14日令までの体重増はⅠ群122g、Ⅱ群107.5g、Ⅲ群では38.75gとⅢ群において著しく少ない。さらに14日令より19日令までの体重増はⅠ群78.0g、Ⅱ群79g、Ⅲ群12gであつた。初日令より18日令までの体重増はⅠ群256.5g、Ⅱ群246.0gとほとんど等しい値を示すが、Ⅲ群では94.5gと前二者に比べて38%前後の値をしめすにすぎない。飼料摂取量ではⅠ群386.89g、Ⅱ群330.09gと両者に著しい差異はないが、Ⅲ群では157.78gと減少している(表2)。

外観上の変化として、Ⅲ群では15日目より著しく元気がなくなり、16日目頃より腹部膨満、開口呼吸等がみられた。17日、18日、19日目に各1羽死亡し

た。したがってこれらはいずれも病死剖検であり、1羽のみが放血死剖検である。

4. 剖検所見

I, II 群では著変なく、III 群では心、肺、肝の腫大、脾の変色および萎縮、脾の萎縮、筋胃の潰瘍等の所見があつた。しかしこれらはいずれも軽度で、とくに著明な所見としては心嚢水の貯留、腎の白色化、浮腫性腫大があげられる(表3)。

5. 小 括

I, II 群が正常に発育したと仮定すれば、III 群の体重増は1週間目よりすでにI, II 群に比して少なく、2週間目には急激に低下しており、明らかに油の毒性効果が現われたものと思われる。剖検所見でもIII 群では心嚢水貯留、腎の白色化、浮腫性腫大が著明で、これらの所見は Chick edema syndrom (CES と略す) にはほとんど一致している。このことより患者使用油に Chick edema の原因となりうる毒性物質の混入していることが明らかとなった。

Chick edema の発生については Chick edema factor (CEF) が想定され、その分離精製も試みられて有毒な有機塩素、例えば Hexachloro-dibenzo-p-dioxin のような物質と、また一方 McCune は塗料に含まれた Chlorobiphenyl による CES の発生についての報告を行なっている。もちろん患者の臨床所見もそれを肯定させるが、これらのことから患者使用油における有機塩素の混入が強く推定された。またダーク油による事故鶏が CES としての所見がみられたという報告を考慮して、患者使用油と事故ダーク油間の関係がうかがわれた。

実 験 2

1. 目 的

本実験を行なう時すでに患者使用油よりカネクロール 400 が検出されていた。したがってカネクロールを飼料に添加することによる症状発現を、患者使用油添加のそれと比較検討することを目的として本実験を行なった。

2. 材料および方法

実験1に準ずる。ただし供試鶏は White Leghorn 種の2日令の雌 20羽を使用し、5羽ずつ4群にわけた。I 群は対照として正常食用ライスオイルを5%に添加、II 群は患者使用油を5%に添加、III 群は他の患者使用油を5%に添加、IV 群はカネクロール 400 を飼料全体としての比率が 400 ppm になるように添加した飼料で飼育した。

実験期間は2日令より 19日令までとし、19日令で剖検し、生検材料を採集した。組織学検査については常法にしたがつて処理し、H.E 染色を行なった。基礎飼料は市販採卵鶏用育成飼料を用いた(表4)。

3. 結 果

体重は各群共に1週間目では差がないが、2週間目ではII, III, IV 群共にI 群(対照)より低い。すなわちI 群では 110.4 g, II, III, IV 群はそれぞれ 87.4 g, 86.4 g, 89.6 g と同程度であつた。19日令での体重増、餌料摂取量は表5に示されるが、II, III, IV 群はI 群に比して劣る。I 群では体重増は 113 g, II 群 51.5 g, III 群 59.3 g, IV 群 68.7 g でII 群とIII 群は同程度であるがIV 群に比してさらに劣つた。なお外見上

表 4. 実験 2 の 材 料

区 分	内 容	羽 数
I 群	基礎飼料+正常食用ライスオイル 5%添加	5羽(♂3, ♀2)
II 群	基礎飼料+患者使用ライスオイル 5%添加	5 (♂3, ♀2)
III 群	基礎飼料+他の患者使用ライスオイル 5%添加	5 (♂4, ♀1)
IV 群	基礎飼料+カネクロール 400 ppm 添加	5 (♂3, ♀2)

表 5. 各群の平均体重

区 分	体 重 (g)				体 重 増 (g)	飼 料 摂 取 量 (g)	飼 料 要 求 率	死 亡 率
	開 始 時	1 週間目	2 週間目	終 了 時				
I 群	36.5	56.6	110.4	149.2	113.0	198.54	1.76	0/5
II 群	38.0	50.0	87.4	91.5	51.5	113.13	2.20	1/5
III 群	37.8	53.8	86.4	99.0	59.33	108.67	1.83	2/5
IV 群	36.6	58.0	89.6	105.75	68.75	155.66	2.26	1/5

表 6. 剖 検 所 見

区 分	心	肺	肝	脾	脾	腎	腸	筋胃	胆 嚢	備 考
I 群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	・ —
II 群	心嚢水貯溜, 肥大	肥大	肥大, 出血	僅かに萎縮	僅かに肥大	浮腫性腫大, 白色化	—	潰瘍, 黒色化	胆汁: 黒緑色	
III 群	”	”	”, 壊死巣	”	”	”	—	”	—	斃死雛は口腔内に血液様凝塊を入れる
IV 群	”	”	”, 出 血	”	”	”	—	”	胆汁: 黒緑色	”

51日目より一部で腹部膨満, 開口呼吸をしめし 41日目より死亡したものがある。死亡率はI群0%, II群20%, III群40%, IV群20%であった。

4. 剖検所見

I群では著変はなく, またII, III, IV群相互には大差が認められなかった。I群を除いた各群共通の所見としては心嚢水貯溜, 心, 肺, 肝の腫大, 脾の僅かな萎縮, 脾の僅かな肥大, 腎の浮腫性腫大, 白色化, 筋胃の潰瘍などがみられた(表6)。

その他に斃死したものでは口腔内に血液様凝塊を含むものがあつた。

5. 生化学的所見

血清中のコレステロール, 燐脂質, および総脂質を測定した。成績は表7に示す, I群(対照)に比してコレステロール, 総脂質では著変をみないがIV群, すなわちカネクロール給与鶏で燐脂質の著しい減少がみられた。

6. 病理組織所見

II群では肝のKupffer細胞の腫大, 肺では気管支周囲の出血, 気管支周囲壁の肥厚および少数の赤血球を混じた胞体の出現があり, 腎では尿細管の拡張が著明であり, 脾では濾胞の萎縮もみられた。III群では,

表 7. 血 清 脂 質

区 分	Cholesterol mg/dl	燐 脂 質 mg/dl	総 脂 質 mg/dl
I 群	298.5	5.18	507.5
II 群	301.0	6.8	593.5
IV 群	307.5	1.9	426.67

肝のKupffer細胞が腫大し, 中に無構造透明な物質を含む。腎は尿細管が拡張し, 脾では濾胞の萎縮がみられた。IV群では肝のKupffer細胞が腫大し, 中に黄褐色の物質を含んだ。さらにうつ血もみられた。また胆嚢は多くが暗緑色を呈した。肺では水腫, うつ血があり, 腎では尿細管が拡張し好酸性物質を入れ, 尿細管周辺にリンパ球および円形細胞の浸潤がみられ, 脾では遊走細胞の増加がみられた(表8)。

7. 小 括

飼育成績ではI群を除く各群共に1週間目以後発育速度が低下し, さらに斃死するものが出て, 油およびカネクロールの毒性が明らかとなつた。また剖検所見ではI群を除く各群共に顕著な水心嚢症を示し, CESの所見に一致した。さらにII, III, IV群間に大差がないことがしめされた。

表 8. 病 理 組 織 所 見

区 分	肝	肺	腎	脾
I 群	—	—	—	—
II 群	Kupffer 細胞腫大	気管支周囲の出血 気管支周囲壁の肥厚および少数の赤血球を混する胞体の出現	尿 細 管 拡 張	濾 胞 の 萎 縮
III 群	Kupffer 細胞腫大し中に無構造透明な物質を含む	—	尿 細 管 拡 張	濾 胞 の 萎 縮
IV 群	Kupffer 細胞腫大し, 中に黄褐色の物質を含む	水 腫, う つ 血	尿細管拡張し, 中に好酸性物質を入れ, 尿細管周辺にリンパ球および円形細胞の浸潤をみとむ	遊 走 細 胞 の 増 加

各群を通じての共通した病理組織学的特徴としては、肝における Kupffer 細胞の腫大、肺のうつ血、気管支周囲の出血、腎の尿細管の拡張、脾における濾胞の萎縮などがあげられる。また血清中の脂質の検査で Cholesterol は対照と差異を認めないが、Ⅳ群で燐脂質が対照 6.3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ に対し 1.9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と著明な低下をしめたことは、油症での全身への影響を考慮する点できわめて興味ある所見といえよう。

考 察

本報告は油症の極く初期に企画された実験結果であつて、その目的としたものにはすでに解決された面もある。患者の発生した当初、臨床所見は塩素痤瘡を疑わせ、有機塩素は想定されていたが、しかし職業性皮膚疾患としてのみ大きく存在して来た塩素痤瘡が、福岡県の各地区において家族発生をみる点に問題があつた。筆者によりカネミライスオイルが指摘されたが、これとて分析の結果上有機塩素の検出に手まどり、ために他の何らかの方法によつて油の毒性と毒物の推定を試みる必要があつた。実験 1 はその意味で油の毒性を確認しえたものであると思う。また McCune らによつて Paint に含まれた Chlorobiphenyl による CES の報告もあり、これらの文献的考察から原因毒物を推定するのに役立つ。

患者使用油ならびにカネクロールの鶏における毒性が CES として確認されたが、病理組織所見ならびに生化学検査で若干の興味ある所見をみたので、この点についての考按を加える。

剖検上著明な所見として水心嚢症、腹水貯溜とともに腎の白色化、浮腫性腫大、胆嚢の暗緑色化がみとめられたが、病理組織では腎の尿細管は拡張し、カネクロール投与群で一部にアミロイドを思わせる均一な好酸性物質の充満がみられている。また肝では Kupffer 細胞の腫大ならびに黄褐色物質の取りこみがみられた。一方肝の実質障害はほとんどみられていない。McCune らは Chlorobiphenyl による CES について詳細に報告しているが、病理所見としてももちろん肝の障害は Chlorobiphenyl の投与量によつて種々であるが、一般に肝細胞の壊死は少なく病変は胆管に主としてみられることを報告している。

一方、動物、とくに鳥類の実験結果から人体を云々することは危険が大きいが、患者における初期の血清アルカリフォスファターゼ値上昇などを考慮するとき一つの参考資料となりえよう。

腎については大部分が尿細管の変化としてみられ

る。また好酸性物質の充満等についてのべているが、今回の実験成績とかなり類似する。また脾において多く濾胞の萎縮をみた点は患者の網内系機能低下とあわせて興味深い。生化学的検査でカネクロール投与例に脂質燐の著しい低下があることも、人体の脂質代謝障害または肝の状態を考慮するうえで有力な材料となりうるものと考え、種々の鶏における実験結果を考慮するとき、鶏が Chlorobiphenyl にきわめて特異的に CES として反応することは、油症の治療に困窮している今日、有力な実験動物の 1 つとして考慮されてよいものと考えられる。

総 括

1) 油症の原因となつたライスオイルの 5% 添加飼料がブロイラーに与えられた。17 日後より呼吸困難、腹部膨満がみられ、剖検所見では心嚢水貯溜、腹水貯溜、腎の白色化および浮腫性腫大がみられ、さらに胆のうは暗緑色を呈した。

2) 上記の油から検出されたカネクロール（塩化ビフェニール）でも同様な症状がみられた。

3) 病理組織学的検索上、ライスオイル投与群とカネクロール投与群に共通して Kupffer 細胞の腫大、肺の出血、尿細管の拡大、脾の濾胞の消失がみられた。

4) 生化学的検査では Cholesterol, total lipid には異常ないが、脂質燐ではカネクロール投与群が著しく低値を示した。

文 献

- 1) McCune, E. L., Savage, J. E. and O'Dell, B. L.: Hydropericardium and ascites in chicks fed a chlorinated hydrocarbon. *Poultry Sci.* 41: 295, 1962.
- 2) Flick, D. F., O'Dell, R. G. and Childs, V. A.: Studies of the chick edema disease. 3. Similarity of symptoms produced by feeding chlorinated biphenyl. *Poultry Sci.*, 44: 1460, 1965.
- 3) Alexander, J. C., Young, R. J., Burnett, C. M. and Hathaway, H. D.: Hydropericardium assay and safety of fats and fatty acid products. *Poultry Sci.* 41: 22, 1962.
- 4) Flick, D. F., Firestone, D. and Marliac, J. P.: Studies of the chick edema disease. 2. Preparation and biological effects of a crystalline chick edema factor concentrate. *Poultry Sci.* 44: 1214, 1965.
- 5) Flick, D. F., Douglass, C. D. and Gallo,

L. : Studies of the chick edema disease. 1. Body water distribution and effect of diet., *Poultry Sci.* 42 : 855, 1963.

6) Sibbald, I. R., Pepper, W. F. and Slinger, S. J. : Sodium chloride in the feed and drinking water of chicks. *Poultry Sci.* 41 : 541, 1962.

油 症 の 実 験 病 理 学 的 研 究

九州大学医学部公衆衛生学講座

西住 昌裕・河内 清司・倉恒 匡徳

An Experimental Study on “Yusho” or Chlorobiphenyls Poisoning (Preliminary Report)

Masahiro NISHIZUMI, Seishi KOHCHI and
Masanori KURATSUNE

*Department of Public Health, Faculty of Medicine,
Kyushu University, Fukuoka, Japan*

This investigation was carried out to experimentally clarify the toxicological effects of Kanechlor, a mixture of chlorobiphenyls, administered perorally. Kanechlor or salad oil was administered to 80 female mice and 8 monkeys for a month or longer. Although the mice received 30 mg of Kanechlor in total for a month showed neither body weight decrease nor gross skin lesions, pathological examinations revealed enlargement of the liver, slight fatty metamorphosis of the liver cells and swelling of the sebaceous glands. In electronmicroscopic findings of the liver, an increase of smooth endoplasmic reticulum was notable but a decrease of rough endoplasmic reticulum was also noted. In monkeys, the substance produced similar changes of the liver, kidney and skin. The reported literatures and our new findings support the fact that chlorobiphenyls produce a disturbance in lipid metabolism.

は じ め に

昭和43年の春から夏にかけて、福岡県を中心とする西日本一帯の住民の間に発生した油症は、患者が使用したカネミ製ライスオイルに塩化ビフェニールが混入していたことによると考えられている。文献的には、塩化ビフェニールによる中毒例は産業医学の分野で幾つかみられるが³⁾⁷⁾、それ等はいずれも、経皮的あるいは経気道的に人体に作用して起つたものと考えられている。したがって、本油症のごとき経口摂取による生体の変化を再確認するには、動物実験を行なつて、その病理学的変化を観察することが必要となる。しかし、塩化ビフェニールの経口投与による実験的研究は幾つかあるが¹⁾⁵⁾、その結果は肝臓の変化が主で、明らかな皮膚の変化を記載しているものはほとんどない。

私どもは、動物の種差、投与量を考慮し、マウスおよびサルに本物質の中等量を長期に投与し、その変化を観察することとし、マウスには別に、患者使用のライスオイルも投与して、その影響を比較検討すること

とした。なお、臨床的および疫学的に、妊婦が油症であつた場合の胎児への影響が考えられているので、この点に関しても実験的に確認するために、マウスは雌マウスを主として使用し、仔マウスへの影響の有無をみることにした。

実 験 方 法

1. マウスにおける実験

生後10週の ddN 系雌マウス 80 匹を1群 20 匹ずつ4群に分け、食用油あるいは塩化ビフェニール（カネミ工場使用のカネクロール）を表1のごとく投与した。投与期間中には、マウスの皮膚の状態を観察するとともに雄マウス（同様に食用油あるいは塩化ビフェニールを投与）との交配を行ない、仔マウスへの影響の有無も調べた。実験開始後1カ月で、各群の約半数の妊娠していないマウスを殺し、肝・腎・皮膚の病理組織学的変化を光顕、一部は電顕により観察した。光顕所見はHE染色標本により、電顕所見は1%オスミウム酸固定、エポン包埋、酢酸鉛染色標本によつた。

2. サルにおける実験

表 1. マウス実験群とその処置

実験群	匹雄	数雌	投 与 物 質	投与量および方法
1	10	20	A 社 製 食 用 油 (対照)	0.2 ml 胃内注入
2	10	20	カネミ製ビン詰食用油 (対照)	0.2 ml 胃内注入
3	10	20	M患者使用カン入ライスオイル	0.2 ml 胃内注入
4	10	20	0.5 vol. 9%塩化ビフェニールオリーブ油溶液 (実験第6週まで)	0.2 ml 胃内注入
			1.0 vol. 9%塩化ビフェニールオリーブ油溶液 (実験第7週以後)	0.2 ml 胃内注入

カニクイザル5匹 (体重2kgの雄1匹, 体重1kg前後の雄, 雌各2匹), リスザル3匹 (体重約0.5kgの雄1匹, 雌2匹) を使用し, その食餌 (バナナ, リンゴ, 白菜等) 中に一定量の塩化ビフェニール (カニクイザル3匹, リスザル2匹には1回量5.8 mg/kg, 残りのカニクイザル2匹, リスザル1匹に対しては, 1回量29.0 mg/kg) を注入して, 最初3週間は毎日, 以後はそれぞれの全身状態に応じて毎週1~2回ないし隔週に1回程度に減じて投与し, 経過を観察した. なお, No. 1 と No. 4 のサルには皮下注射による投与も行なっている (図9参照).

実 験 結 果

1. マウスにおける実験

マウスに対する投与実験は現在なお継続中であるが, 昭和44年2月中旬現在 (投与開始後14週) までの結果を述べる.

この間の各群における体重の変化をみると, 図1のごとく, 第3群, 第4群で8~14週にやや体重の減少傾向がみられるほかは, 著明な変動はみられなかった. 皮膚の変化としては, 眼瞼周囲の皮膚の湿疹様変化, 耳介のびらん・壊死が1/3程度のマウスにみられたが, これらの変化の出現頻度は現在までのところ, 各群の間に差は認め難い.

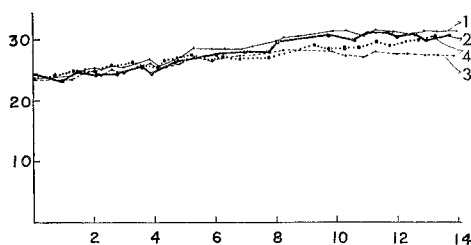


図 1. 油, 塩化ビフェニール投与マウスの体重曲線
縦軸は体重 (g), 横軸は投与期間 (週)

各群とも, 実験開始後約1カ月の間に10匹前後のマウスが出産したが, この仔マウスにも皮膚の変化, 奇型等の異常はみられず, その成長状況も各群の間に

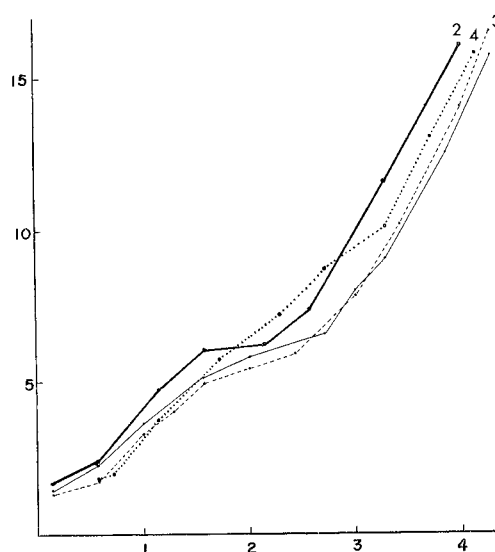


図 2. 仔マウスの成長曲線 (いずれも産仔数9~10の平均値)
縦軸は体重 (g), 横軸は期間 (週)

差がみられなかった. 図2に母マウスの体重, 産仔数のほぼ等しいものについて, 仔マウスの成長曲線を示す.

実験開始後4週で, 各群ともほぼ半数の妊娠していない雌マウスを殺し, その病理学的変化を観察した. 肉眼的には, 図3のごとく第1, 2群に比し, 第3, とくに第4群で肝の腫大がみられ, 体重100 gm当りの肝重量比は第1群 (6.75 ± 0.50), 第2群 (6.81 ± 0.89) に対し, 第3群 (8.26 ± 0.77), 第4群 (11.53 ± 1.03) であり, 後2者は1%の危険率で前2者より有意に大であった. 腎臓, 脾臓などは肉眼的に著変は認められなかった.

光顕による組織学的変化をまず肝についてみると, 第1群, 第2群とも肝の正常構造は明瞭に保持され, 核・細胞質ともに著変はみられなかった. 第3群は肝小葉構造は正常に保持され, 核・核小体の染色性も正常であるが, 部分的に胞体の淡明化した細胞がみられ

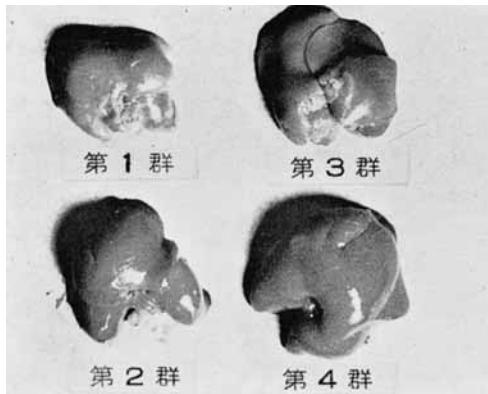


図 3. 第3群, 第4群とくに第4群の肝は明らかに腫大している。

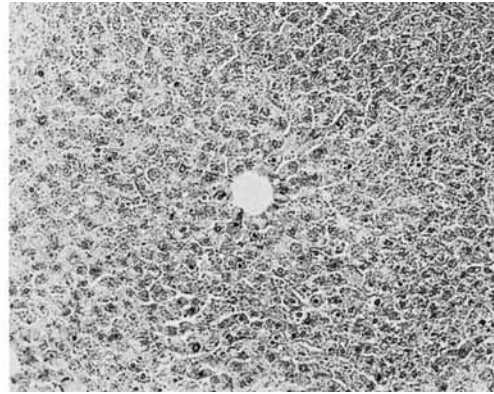


図 4. 第4群マウスの肝組織所見. 胞体は一般に腫大し, その内部に小顆粒状物質の存在を認める (H&E染色×100).

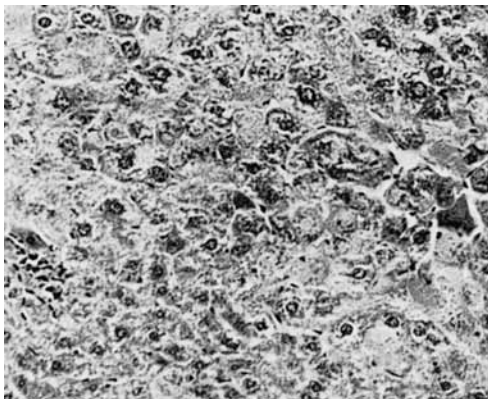


図 5. 図4と同一肝組織の強拡大所見 (H&E染色×200).

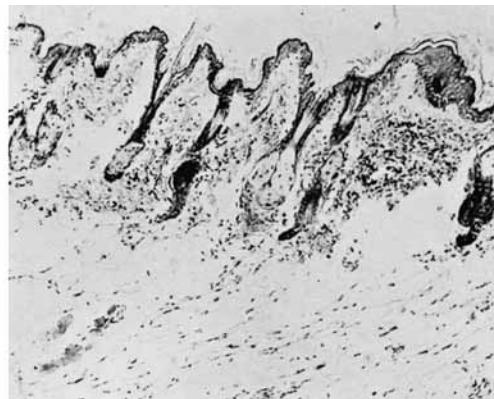


図 6. 第4群マウスの皮膚組織所見. 皮脂腺の膨化・腫大がみられる (H&E染色×100).

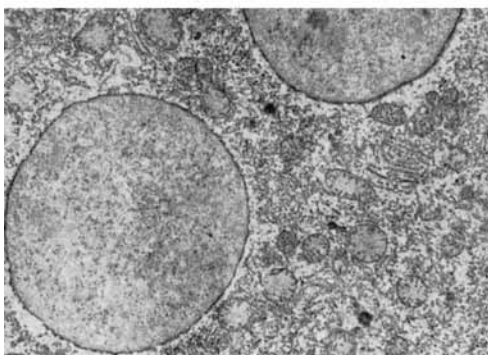


図 7. 第4群マウス肝の電顕像. 粗面小胞体は減少し, 小胞状, 管状の滑面小胞体が増加している. マイクロボディも数個みられ, グリコーゲン顆粒は散在性である (×3400).

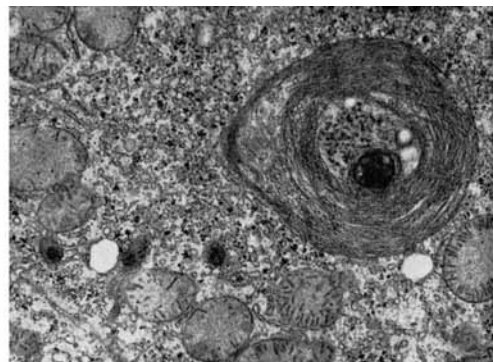


図 8. 第4群マウス肝の電顕像. 中央右より滑面小胞体が同心円状, 層状に配列し, 周囲に胞状小胞体が多数みられる. 脂肪小滴も左下方にみられる (×7600).

た。グリソン氏鞘には散布状に好酸性細胞、リンパ球の滲潤像がみられた。第4群の肝では、図4、5のごとく肝小葉構造は明瞭に保持されているが、肝細胞の胞体はやや腫大し、好酸性小顆粒状物質の存在が認められた。

腎は1、2群では著変をみないが、第3群、第4群の尿細管腔に好酸性物質を認めた。皮膚は、眼瞼周囲の皮膚でみると、1、2、3群では、毛嚢の過角化、皮脂腺の変化は認められないが、4群では皮脂腺の膨化・腫大が認められ、真皮内には散布状に遊走細胞の滲潤がみられた(図6)。

第4群の光顕で観察したのと同じ肝を電顕的に観察すると、図7のごとく、小胞状ないし管状滑面小胞体の増加が著明で、粗面小胞体はむしろ減少し、遊離のリボゾームの増加がみられた。また、滑面小胞体の同心円状層状配列を示す構造物の出現がみられ、脂肪小滴も散在性に出現していた(図8)。

昭和44年2月中旬現在で、なお各群7～10匹が生存しており、食用油あるいは塩化ビフェニールを継続して投与中である。

2. サルにおける実験

サルは、2月中旬までにリスザル3匹、カニクイザル2匹が死亡した。このうち、リスザル2匹を除いて、いずれも程度の軽重はあつたが、肺炎の所見がみられた。現在なお、カニクイザル3匹が生存中であるが、これらの塩化ビフェニール投与中の体重変化を図9に示す。投与中に外見上認められた所見はNo. 1(リスザル)に死亡2日ほど前より眼瞼の浮腫が認められた。また、現在生存中のNo. 4のカニクイザルでは、投与開始後7～9週に眼瞼炎が著明となり、眼脂の分泌が増加し、食欲の低下もみられたが、その後は軽快して今日に至っている。また、No. 7、8のカニクイザルも同時期に食欲の低下がみられた。

死亡したサルに共通にみられる所見としては、肝の光顕像で、小葉構造は正常に保持されているが、星細胞の腫大が明らかに認められる。腎では、下部尿細管上皮に軽度の腫大がみられ、胞体内に微細空胞を多数認めた。また、上・下眼瞼の眼球面表皮下に、腔に角化物を入れる扁平上皮で覆われた多数の嚢胞形成を認めたが、その病的意義は現在検索中である。

本研究に関し、法医学の福元助手、小島大学院生の協力を得て、マウス(母および仔)、サルそれぞれの

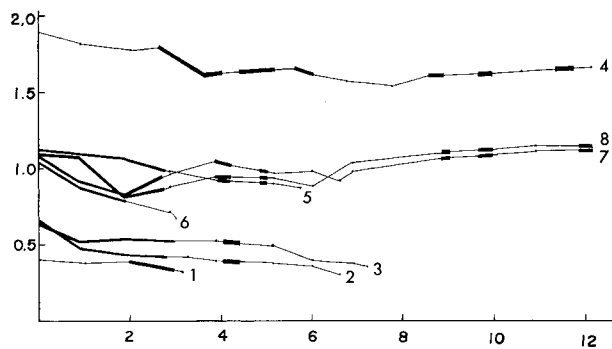


図9. 塩化ビフェニール投与サルの体重曲線
縦軸は体重(kg)、横軸は期間(週)

各動物への投与量

- 1(リスザル・雄)経口 20mg, 皮下注射(実験第1日) 291mg
- 2(リスザル・雌)経口 320mg
- 3(リスザル・雌)経口 67mg
- 4(カニクイザル・雄)経口 641mg, 皮下注(実験第1日) 1,165mg
- 5(カニクイザル・雄)経口 641mg
- 6(カニクイザル・雄)経口 379mg
- 7(カニクイザル・雌)経口 159mg
- 8(カニクイザル・雌)経口 159mg

図中、太線部は投与日を示す。

肝、皮膚その他の臓器中からガスクロマトグラフィーによる塩化ビフェニールの確認を終っているが、その結果は同氏らにより別に報告される予定である。

考 察

塩化ビフェニールの毒性をみるための動物実験的研究は、経皮、吸入、皮下注射、経口など、いくつかの投与方法で行なわれている。皮膚への直接塗布実験では⁵⁾⁶⁾、局所の表皮の肥厚、毛嚢の腫大が認められており、その他、肝の腫大・脂肪変性を惹起することが記載されている。吸入¹⁾⁸⁾、皮下注射²⁾による投与でも、肝の腫大・変性が主病変とされている。また、経口投与による実験的研究でも、Drinker¹⁾、Miller²⁾らの報告でラットの肝障害を認めており、最近、武内らはラット口囲皮膚の上皮の角化増殖、毛嚢開大、毛嚢部の嚢胞形成を観察したという。

私どもの観察した所見は、これらの文献にみられる皮膚、肝の障害に近いものと考えられ、マウス肝にみられる細胞の腫大、微細顆粒状物質の出現、皮膚における皮脂腺の膨化・腫大などの所見の意義は、現在進行中の実験経過を追求することにより明らかになると思われる。

これらの病理所見から、生体内においては塩化ビフェニールによる脂質代謝の異常が考えられるが、生

学的にも、長く持続する高脂血症（とくに中性脂肪の増加）、投与初期に肝臓中の脂質の増量が認められている²⁾。本実験では、マウス肝の電顕所見で、滑面小胞体の増加がみられていることから、この考えの妥当性が示されているといえよう。この電顕像は、四塩化炭素中毒の際にみられる滑面小胞体の増加を主とする変性変化⁴⁾と類似な点が認められるが、四塩化炭素中毒の時ほど、脂肪小滴の増加は顕著でない。これらの病理形態学的変化が、肝細胞における中性脂肪、Cholesterol の処理など、脂質の分解の障害を示すものか、また脂質の合成機能も障害されているのかは、さらに詳細な生化学的分析が必要であろう。

総 括

以上、マウス、サルにおける塩化ビフェニールの投与実験の途中結果からではあるが、両者ともに、軽度ながら、肝あるいは腎に変化を認め、皮膚にも皮脂腺に変化を認めた。また肝の電顕所見では、小胞体（ER）を中心とする変化がみられ、脂質代謝の異常を想定させる病理形態学的変化と考えられる。

謝辞 本研究の光顕所見については、本学第2病理の菊池昌弘講師の教示を得た。

文 献

- 1) Drinker, C. K., Warren, M. P. and Ben-

nett, G. A.: The problem of possible systemic effects from certain chlorinated hydrocarbons. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 19: 283-311, 1937.

- 2) 松田武一: 塩化ジフェニールの脂質代謝に及ぼす影響に関する実験的研究. 国民衛生 28: 672-685, 1959.

- 3) Meigs, J. W., Albom, J. J. and Kartin, B. L.: Chloracne from an unusual exposure to aroclor. *J. Amer. med. Ass.* 154(17): 1417-1418, 1954.

- 4) Meldolesi, J., Vincenzi, L., Bassan, P. and Morini, M. T.: Effect of carbon tetrachloride on the synthesis of liver endoplasmic reticulum membranes. *Lab. Invest.* 19(3): 315-323, 1968.

- 5) Miller, J. W.: Pathologic changes in animals exposed to a commercial chlorinated diphenyls. *U. S. Public Health Repts.* 59: 1085-1093, 1944.

- 6) 野村茂: クロルナフタリン中毒の本態とその防退に関する研究(第4報). 労働科学 25(7): 266-270, 1949.

- 7) Puccinelli, V.: Dell'acne clonica. *Med. del Lavoro.* 45(3): 131-145, 1954.

- 8) Treon, J. F., Cleveland, F. P., Cappel, J. W. and Atchley, R. W.: The toxicity of the vapors of aroclor 1242 and aroclor 1254. *Am. Indust. Hyg. Assoc. Quart.* 17: 204-213, 1956.

塩化ビフェニール亜急性中毒実験

——ことにラット血清脂質に及ぼす影響——

九州大学医学部薬理学教室

田 中 潔・藤 田 節 治
小 松 富美子・田 村 典 子

Experimental Subacute Poisoning of Chlorobiphenyls, Particularly the Influence on the Serum Lipids in Rats

Kiyoshi TANAKA, Setsuharu FUJITA, Fumiko KOMATSU
and Noriko TAMURA

*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine,
Kyushu University*

Chlorobiphenyls in the dose of 0.1 g/kg/day were orally administered to rats for four weeks. Loss of body weight, hepatomegaly and marked increase in serum lipid components were noted. Particularly, the serum triglyceride reached 10 times of control level. Anabolic hormone more or less suppressed this increase. Serum cholinesterase activity was not influenced by the intoxication. Acute oral LD₅₀ was about 2.0 g/kg in mice.

1968年福岡県を中心に発生した米ぬか油中毒(いわゆる油症)の原因が塩化ビフェニールであることが判明した時点において、この化合物を4週間連続投与する毒性試験を動物で行なった。臨床症状から脂質代謝の異常が最も疑われるので、実験の主な目標を血清脂質の定量に置き、併せて cholinesterase の測定を行ない、治療薬として脂質代謝改善に役立つといわれる蛋白同化ホルモンの効果をみることにした。

実験方法

実験動物: Donryu 系ラット (九大純系動物飼育室) の生後9~10週、体重平均165gのもの雄30匹、雌30匹、計60匹を使用し、3匹ずつのケージに入れてオリエンタル固型飼料と水を与え、25°Cの恒温室で飼育した。

薬物応用法: 雌雄とも平均体重に差がないように次の5群にわけ、1968年11月25日(月)から12月21日(土)までの4週間、毎日午前中に1回(ただし日曜は除く)胃ゾンデを用いて薬液を経口投与した。1回の液量は体重100gにつき0.2mlで、それに合うよう薬液の濃度を調整した。

第1群(対照, 水性): 10%アラビアゴム水溶液
第2群(対照, 油性): オリーブ油
第3群(中毒, 水性): 塩化ビフェニール (0.1 g/kg) アラビアゴム水性懸濁液
第4群(中毒, 油性): 塩化ビフェニール (0.1 g/kg) オリーブ油溶液
第5群(中毒+治療薬, 水性): 塩化ビフェニール (0.1 g/kg) + アルトロン (1.25 cap/kg) のアラビアゴム水性懸濁液 [アルトロン (Artoron 三共) は1 cap 中に ethylestrenol (Orgabolin) 0.25 mg, diisopropylamine dichloroacetate 10 mg, 酢酸 dl- α -tocopherol 50 mg を含む粉末, 主成分の蛋白同化ホルモン ethylestrenol としては1日量ほぼ 0.3 mg/kg となる。]

検査方法: 体重と摂餌量は毎日測定し、全身症状の観察も同時に行なう。尿の検査は毎週土曜日に実施し、pH(試験紙)、糖と蛋白(AmesのUristix)、Keton体(AmesのKetostix)を検査した。

4週間連続投与終了の翌日12時間絶食後に一斉に採血する。それには無麻酔でラットを固定し、頸動脈にカニューレを入れて瀉血する法により3~8ml

の血液をうる。それを 3,000 rpm. 20 分遠沈して血清をとり, triglyceride は Van Handel の川出変法, phospholipid は Lowry 法, total cholesterol は Zak Henly 法 (これらの手技は円羽の著書による), cholinesterase 活性は Wako の測定セットによつて pseudocholinesterase 量を定量した。

瀉血致死したラットは開腹して肝臓を取出し, 附着組織を除き濾紙で水分を去つて肝重量を測定した。

実験成績

1. 全身症状

投薬開始後数日間は無異常なく, 第 1 週の終りごろから下痢, 呼吸促進などを示す少数があつたが, その数は対照群と中毒群の間に差がない。第 3~4 週に毛並悪く元気がないものが, 第 1 群♂ 1, 第 2 群♂ 1, 第 3 群♂ 2, ♀ 2, 第 4 群♂ 1, ♀ 1, 第 5 群♂ 1, ♀ 1 あり, 最終日の前日に第 2 群♂ 1, 第 4 群♀ 1, 第 5 群♂ 1 の計 3 匹が死亡した。これらは解剖の結果, 肺炎を主症状とし中毒の直接の結果とは思われなかつた。

眼瞼の充血と眼脂増加は, 対照群にも少数あつたが中毒群にはその例数が多く, ことに眼瞼腫脹して目がふさがつたように見える例が, 中毒群に第 2 週から出現し, 第 4 週末までにその症状陽性例は, 第 3 群♂

1, ♀ 1, 第 4 群♂ 1, ♀ 2, 第 5 群♂ 1, ♀ 2 で, 対照群にはなかつた。

2. 体重

各群の平均体重経過を性別で示すと Fig. 1 となる。第 3, 4, 5 の中毒群は 2 週目よりやや減少の傾向がある。実験第 1 日の体重を 100 としたときの最終日の体重 (体重増加率) は Table 1 に示す。

3. 摂餌量

毎日の摂餌量を 1 週間平均に換算して図示すると Fig. 2 となる。中毒群では経過とともに少ししか食べなくなる。

4. 尿検査成績

毎週末の検査において, pH は 5.4~6.4 の範囲にあり群間の差はない。糖は全例終始陰性であつた。蛋白は使用試験紙で陽性反応のものが多数あつたが, 対照群と中毒群の間に全く差がなかつた。Keton 体はまれに弱陽性例があつたが, 群間の差はなかつた。

5. 肝臓重量

対照の第 1, 2 群では平均 6.8 g, 最大 8.4 g であるのに対し, 中毒の 3, 4, 5 群では平均 12.8 g, 最大 21.5 g に達した。肝重量を体重で割つた値 (肝重量%) はさらに差が開き, 中毒群はいずれも対照の 2 倍以上に肥大し有意差がある (Table 1)。しかし第 3, 4, 5 群の群間には有意差がない。

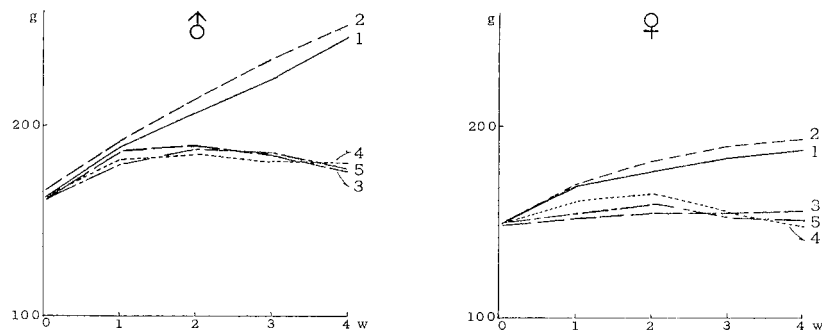


Fig. 1. Weekly mean body weight
Group 1 and 2: control, group 3, 4 and 5: intoxicated

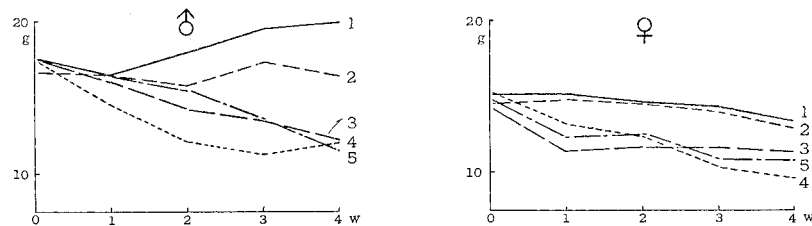


Fig. 2. Weekly mean food intake
Group 1 and 2: control, group 3, 4 and 5: intoxicated

Table 1. Summarized results after 4 weeks administration of chlorobiphenyls (mean±S. E.)

Croup ¹⁾	Sex	No. ²⁾	Body weight increase (%) ³⁾	Liver weight(%) ⁴⁾	Serum lipids (mg/dl) ⁵⁾			ChE activity ⁶⁾ ($\mu\text{m}/200\lambda/\text{h}$)	
					TG	PLP	TC		
Control	1	♂	6	144± 3.3	3.2±0.06	10± 2.5	90± 6.7	72± 3.7	4.8±0.51
		♀	6	120± 2.2	3.5±0.18	7± 1.1	159± 7.1	119± 5.9	9.9±0.98
	2	♂	5	142± 6.6	3.3±0.14	9± 3.0	110± 3.5	84± 5.1	5.6±0.69
		♀	6	122± 1.9	3.2±0.07	7± 0.8	159± 8.2	118± 4.7	11.9±0.75
Intoxi- cated	3	♂	6	100± 4.7	7.6±0.59	105±30.6	390±48.2	269±28.2	8.6±1.00
		♀	6	103± 2.1	7.1±0.34	45± 6.3	364±30.7	252±19.4	7.6±0.76
	4	♂	6	95±11.3	7.6±0.44	83±23.2	383±57.7	302±34.8	6.3±0.63
		♀	5	94± 7.7	7.7±1.12	90± 9.6	423±69.8	292±27.3	8.4±0.96
	5	♂	4	104± 7.2	9.1±0.57	51±11.5	317±56.3	209±27.7	7.4±1.20
		♀	6	97± 6.0	7.3±0.73	26± 2.0	375±62.0	266±22.1	8.2±1.06

¹⁾ Group 1: control (acacia solution), 2: control (olive oil), 3: chlorobiphenyls 0.1 g/kg/day acacia emulsion, 4: chlorobiphenyls in oil, 5: chlorobiphenyls + anabolic hormone emulsion.

²⁾ number of animals on the last day. ³⁾ (body weight on the last day)÷(body weight on the first day)×100. ⁴⁾ (liver weight)÷(body weight)×100. ⁵⁾ TG: triglyceride, PLP: phospholipid, TC: total cholesterol, ⁶⁾ ChE: pseudocholinesterase.

6. 血清脂質

1) Triglyceride (TG): 対照の第1, 2群では平均 8 mg/dl 程度のものが、中毒の第3, 4群では数倍から 10 倍に増加し、明らかに有意差がある。中毒群の間では、♀のみ第3, 4群間に有意差があり、油性の方が水性の約2倍の増加を示した。治療薬を加えた第5群は、第3群に比べて TG の増加が低く約 1/2 の値を示し、♀は $P<0.05$ で有意差、♂も $0.05<P<0.1$ で有意差に近い。また性別による有意差は第5群のみ $P<0.05$ であった。

2) Phospholipid (PLP): 対照群に対して中毒群はすべて約3倍に増加した。対照群では♀>♂の性差があるが、中毒群にはそれがなく、3, 4, 5群の群間にも有意差がない。

3) Total cholesterol (TC): 中毒群はすべて対照群の約3倍の増加を示した。対照群では♀>♂の性差があるが、中毒群には性差がなく、群間の差もない。

7. 血清 cholinesterase 活性

これはすべての群間に有意差がなく、中毒による影響を確認できなかった。

(付) マウスにおける急性致死量

CF #1 系マウス体重 20 g 以上のものにつき、塩化ビフェニール油溶液経口1回応用による急性毒性試験を行なった。中毒症状としては20分後より運動減少、呼吸数減少、腹を床につけて動かぬ姿勢などがあり、数時間後に下痢、振戦を呈するものがある。致死時間は最短24時間以内、最長96時間(4日)以内で

Table 2. Acute toxicity in mice (mortality in each group of 10 mice within 4 days)

Dose (g/kg)	Male					Female				
	24 h	48 h	72 h	96 h	total	24 h	48 h	72 h	96 h	total
1.0	0	0	0	0	0/10					
1.5	1	1	1	0	3/10	0	0	2	0	2/10
2.0	0	3	2	1	6/10	0	3	1	0	4/10
2.5						0	2	3	1	6/10
3.0	2	2	3	2	9/10	3	6	1	0	10/10
LD ₅₀	1.9 (1.60~2.26)*					2.2 (1.85~2.62)*				

* 95% confidence limits.

あつた。各量の死亡数と LD_{50} は Table 2 のとおりで性による差は有意でない。両性を総括すれば急性の LD_{50} はほぼ 2.0 g/kg といえる。

考 察

ラットの4週間連続投与実験に使用した塩化ビフェニールの1日量は 0.1 g/kg で、マウスの急性 LD_{50} の $1/20$ に当り、人体中毒例の推定摂取量よりはるかに大量である。おそらくラットの最大耐量に近いと思われるが、それでも皮膚症状はまれで、目からはれるという症状も必発でなく、外見的には異常が少ない。

解剖所見として肝臓肥大が必ずみられたが、肝機能の1表示である *cholinesterase* 活性は低下せず、光学顕微鏡的にも変性は発見できないということである。成書 (Sax) によると、塩化ビフェニールの慢性毒性は、皮膚と肝臓を冒すのが特徴とされているが、ラットの場合そのいずれも重篤でない。しかし患者の肝生検材料を電子顕微鏡でみると、相当な変化があつて薬物代謝酵素系の誘導を思わせるという (平山ほか)。

本研究の最大の所見は血清脂質の異常な増加であり、ことに triglyceride (TG) の増加がめざましい。このことについては実験的報告もあり (松田)、臨床的にも TG の増加は多くの症例に認められている (鵜沢ほか)。この現象の成因については想像の域を出ないが、酵素系の抑制による脂肪組織への取り込み減少が最も疑われる。

中毒群の中で TG の量に有意の差があつたのは、第

3, 4, 5 群の♀である。すなわちオリーブ油溶液の方が水性懸濁液の塩化ビフェニールよりも TG 増加作用が著しく、*anabolic hormone* を主成分とするアルترونは TG の増加を多少とも抑えるのに有効であつた。この点は治療法への一つのヒントになると思う。

総 括

ラットに塩化ビフェニール 0.1 g/kg を4週間連続経口投与すると、体重は減少し、肝臓は肥大し、血清脂質は増加した。ことに triglyceride の増加は10倍にも達し、蛋白同化ホルモンはその増加を多少とも抑制した。*cholinesterase* 活性には変化がない。なおマウスの急性 LD_{50} はほぼ 2 g/kg であつた。

実験に協力された古賀利枝、森順子、杉東明、重留伸一、上田潤一の諸先生方に感謝致します。

文 献

- 1) 平山千里ほか：油症患者肝臓の形態学的所見。福岡医誌 60 : 455, 1969.
- 2) 松田武一：塩化ビフェニールの脂質代謝におよぼす影響。労働科学 34 : 219, 1958.
- 3) 丹羽正治ほか編：臨床化学分析 III, 東京化学同人社, 1966.
- 4) Sax, N. I. : Dangerous properties of industrial materials. Reinhold Pub. Co. New York, 1957.
- 5) 鵜沢春生ほか：塩化ビフェニールによる高グリセライド血症。福岡医誌 60 : 449, 1969.

ヘアレスマウスにおける油症患者使用油投与実験

九州大学農学部食品製造工学教室

稲 神 馨・古 賀 友 英

九州大学医学部病理学教室

菊 池 昌 弘・橋 本 美智雄

熊本大学医学部中毒研

高 橋 等・和 田 恭 子

Experimental Study of Hairless Mice Following Administration of Rice Oil Used by a “Yusho” Patient

Kaoru INAGAMI and Tomohide KOGA

*Department of Food Technology, Faculty of Agriculture, Kyushu
University, Fukuoka, Japan*

Masahiro KIKUCHI and Michio HASHIMOTO

*Department of Pathology, Faculty of Medicine, Kyushu
University, Fukuoka, Japan*

Hitoshi TAKAHASHI and Kyoko WADA

*Institute of Toxicology, Faculty of Medicine, Kumamoto
University, Kumamoto, Japan*

Experimental study of hairless mice following administration of rice oil was carried out. The same rice oil was used by a “Yusho” patient and contained chlorobiphenyls. After administration of the rice oil hairless mice showed higher increase of the body weight compared with control mice until 6 weeks. After 7 weeks hyperkeratosis was observed at the lower part of the abdominal wall. It expanded to other parts of the body and all these manifestations remained when rice oil was discontinued. After 101 days the mice were sacrificed and showed marked hepatomegaly. Histologically the skin showed marked cystic dilatation and hyperkeratosis of hair follicle and sweat gland. Liver showed marked fatty degeneration. In control mice no pathologic changes were observed in the skin and the liver.

It is concluded that these dermal and hepatic changes of the mice may be caused by chlorobiphenyls poisoning.

いわゆる油症患者の最も著明な症状の一つは、皮膚の角化異常および面皰様ないし痤瘡様皮疹であるが、通常の実験動物では体毛のためにその観察が困難である。マウスの一変種に、成長と共に体毛が脱落し、成熟したものにはほとんど体毛がないヘアレスマウス (hairless mouse) がある。この動物を用いれば皮膚変化の観察が容易であると考え、患者 (宇○野氏) が使用し、かつカネクロール成分の混入が明らかにさ

れているライスオイルをヘアレスマウスに投与し、その経時的観察を行ない、剖検例については病理学的に検索した。

材料および方法

ヘアレスマウスは昭和43年9月23日に生れた同腹の雌のマウスを1区につき2区ずつ用い、初体重平均値が各区とも13.6gになるようにした。飼料は市販の

粉末のマウス用飼料に患者使用油（カネクロール成分約 2000 ppm 含有）を重量パーセントでほぼ 10% になるように混合したものを実験区の飼料とし、味の素サラダ油またはカネクロール成分のコントロールとしてマシンオイル 10% を加えた味の素サラダ油をそれぞれ 10% 添加した飼料を対照区の飼料とした。この食油混合飼料は、油の変質の影響をさけるために、毎週新たに調製した。水および飼料は自由に与え飼料摂取量は週単位で測定した。なお各区のマウスは、それぞれ 1 個のケージに入れた。飼育室の温度は 20~25℃、湿度は約 60% であった。

上記飼料による飼育実験は 10 月 19 日から 12 月 28 日まで 71 日間続け、その後は通常の市販固形飼料（オリエンタル酵母 KK, NMF）を与えて経過を観察した。12 月 29 日、各区に同腹の雄マウス 1 匹ずつを入れ妊娠を計った。飼育室のケージ中のマウスは光を受けることが少ない。一方、患者中には衣服からの露出部に皮膚の異常着色が著しい例もみられるということから、光の影響をしらべるため、1 月 10 日から 1 月 27 日まで毎日 2 回 10 分ずつ紫外線の照射を行なった。すなわち、東芝殺菌ランプ GL-10 (100 V, 14 W, 力率 65%) を用い、厚み 1 mm の透明塩化ビニール製のケージ蓋を通して 35 cm の距離をもって照射した。

1 月 27 日、実験区のマウス 1 匹と、通常飼料で飼育した同腹の雄のマウス、および参考として 2 令以上の老マウス各 1 匹を解剖し、それらの頭部、眼瞼、背部、腹部、腋窩部の皮膚ならびに肝臓、腎臓などについて 10% ホルマリン固定後パラフィン包埋したもの、およびその HE 染色、PAS 染色および Sudan III 染色標本について検査した。

結 果

1. 飼料摂取量および体重変化

飼料食下量および体重の変動を各区 2 区の平均値でもつて、それぞれ表 1 および図 1 に示す。味の素サラダオイルを投与した対照区〔1〕にくらべて、実験区とマシンオイルを投与した対照区〔2〕は、むしろ体重が増加した。これは次に述べるように、両区のマウスに肝臓の著しい肥大が生じたことなども大きな原因と考えられるが、実験動物数が少ないので、はつきりした結論は出せない。

2. 肉眼観察による経過

実験区およびマシンオイル投与の対照区〔2〕はいずれも、6 週目ごろから次第に肝臓が肥大して、青黒い組織が腹部へ張出し、腹部が膨張して来た。7~8 週目から、実験区のマウスの主として下腹部に軽度の発疹と角化がみられ、10~11 週目には更に進行して、ほぼ全身に拡がり、顔部に炎症がみられるようになり、眼脂が著しくなつた。約 10 週目に、患者油混合飼料から、通常の固形飼料に切替えてからも、上記の皮膚症状は進行を続けた。

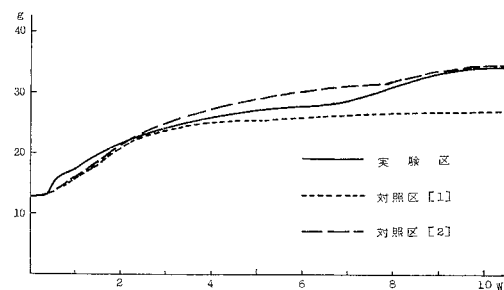


図 1. マウス体重の経時変化
縦軸：体重，横軸：経過週数

表 1. 飼 料 摂 取 量

区	油 と 飼 料	経 過 週 数										総 計 (g)
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
実 験 区	患 者 使 用 油 g/日	0.40	0.62	0.58	0.63	0.63	0.46	0.55	0.65	0.56	0.55	39.4
	飼 料 g/日	4.0	4.4	4.35	4.3	5.2	3.5	4.35	4.75	5.0	4.3	308.7
対 照 区 〔1〕	食 用 油* g/日	0.44	0.56	0.52	0.60	0.64	0.37	0.53	0.67	0.57	0.46	37.5
	飼 料 g/日	4.0	4.3	3.9	4.1	4.8	2.6	4.2	4.55	4.6	3.55	284.0
対 照 区 〔2〕	食 用 油**g/日	0.42	0.59	0.48	0.65	0.70	0.51	0.60	0.64	0.61	0.55	40.2
	飼 料 g/日	3.6	4.4	4.35	4.5	6.2	3.5	4.5	4.6	5.0	4.3	314.3

* 味の素サラダ油

** 10% のマシン油を含む味の素サラダ油

飼料切替2週目から紫外線照射を行なつたところ、照射開始時は腹部皮膚の方が背部皮膚より変化が著しかったが、照射3日目頃から背部皮膚の角化異常と丘疹よう発疹がむしろ腹部より著しくなり、2週目には、照射を続行しているにもかかわらず、良化の傾向がみられたので、18日間で照射を中止した。照射から4週間目には背部皮膚の症状は照射前の状態まで回復したようであつたが、その後また進行している。

皮膚の色は、対照区のマウスが淡い灰色がかつた白色であるのに対して、やや黄色味を帯びており、それはことに病変の著しい部分にはつきり認められた。顔部の炎症を除くこれらの皮膚の異常は、老令のヘアレスマウスにも多少とも見られるのであるが、対照区のマウスには全く現れていないので、これらの皮膚症状は患者使用油中のカネクロール成分によるものであるということが出来る。また、対照区のマウスはいずれも1月20～29日にかけて3～5匹の出産をみたが、実験区のマウスには妊娠の徴候は全くみられなかつた。しかし、カネクロール成分と妊娠との関係は不明である。マウスの腹部および背部の皮膚は写真1、2に示す如くである。

3. 肝臓重量

肝臓重量およびその対体重百分率を表2に示す。

表 2. 肝の重量および対体重パーセント

マ	ウ	ス	体 重 (g)	肝重量 (g)	同 %
実 験 区	(101 日令)		35.4	4.8	13.5
対 照 区	(101 日令)		33.0	2.4	7.3
老 マ ウ ス			22.6	1.4	6.2

実験区のマウスには明らかに肝臓の肥大がみとめられた。これらのマウスの組織検査の結果は次に記述する。

4. 病理学的所見

(1) 患者使用油投与マウス

皮膚は灰白色を呈し、頭部、背部、腹部では淡黄白色の微細な落屑の附着が認められる。組織学的には検査各部において毛包は上部と下部とに区別される。上部毛包は開口部の拡大と毛包の過角化が認められ、該部では上皮細胞は扁平化し萎縮性である。下部毛包は大多数は嚢胞を形成し嚢胞の数は増加し、内腔に淡紅色屑状の角化物を充満している(写真3)。

これとともに真皮深部にみられる汗腺も嚢胞状に拡大し、上皮は萎縮し一部のものには角化物がみられ、毛包との区別が困難である。皮膚表皮は軽度の過角化

と表皮各層の軽度の萎縮がみられる。皮脂腺はやや萎縮性である。真皮内にはリンパ球、好中球をはじめ各種遊走細胞浸潤、泡沫細胞出現があり、一部には異物巨細胞を混じる小肉芽巢の形成がみられる。これらの変化は眼瞼皮膚以外に著しい。

肝で小葉構造は明瞭に保たれている。肝細胞の胞体には淡紅色微細顆粒状物質がみられる。細胞膜は不明瞭なものが多い。核は大小不同が著しく、核網は粗で1～2個の核小体を有する。少数の細胞では核は不明瞭となり胞体の好酸性を増している。星細胞、内皮細胞の腫大はない。肝細胞内にはPAS陽性物質を認めるものが多く、これはとくに血管周囲につよい。

SudanⅢ染色で陽性を示す微細な脂肪滴を小葉全般にわたって肝細胞内に認める。

腎では尿細管上皮の軽度の膨化と、胞体内にSudanⅢ陽性脂肪滴をわずかに認める。

(2) 老マウス

皮膚は淡灰白色を呈し皺襞に富む。背部、腹部に軽度の落屑を認める。組織学的には表皮は萎縮性である。毛包は背部、腋窩部では開口部の拡張と軽度の過角化による内腔の拡張を認める。下部毛包はごく軽度に拡張し、小嚢胞を形成し、内腔に角化物を容れる。皮脂腺はとくに著変はないが、汗腺の拡張はみられる。真皮内には軽度の遊走細胞浸潤をみる(写真4)。

肝は萎縮している。小葉構造は保たれる。肝細胞は胞体内に多数の好酸性微細顆粒状物質を入れる。核は大小不同があり核膜は明瞭である。星細胞は著変はない。グリソン鞘の一部に軽度の細胞浸潤をみる。PAS染色陽性物質を血管周囲性に認める。SudanⅢ陽性脂肪滴は小葉中心部肝細胞内に軽度に認める。

腎にはとくに著変はない。

(3) 対照マウス

淡灰白色の皮膚を有する。組織学的には検査各部とも毛包部は上部と下部に区別される。上部毛包は多くの部位で管状で内腔の拡大はみられないが、一部では開口部の軽度の拡大と過角化がみられる。下部毛包は小嚢胞を形成するものを主とし、内腔に角化物を容れる。汗腺は軽度に拡張する。表皮はとくに著変はないが、真皮内に好中球、リンパ球を主とする細胞浸潤や、小肉芽の形成がみられる部位もある(写真5)。

肝は小葉構造は明瞭に保たれ、肝細胞は淡紅色の胞体を有し、核は明瞭な核膜を有する。PAS陽性物質は少数の肝細胞にまれに認められるのみである。SudanⅢ陽性脂肪滴はわずかに散在性に肝細胞内に認める。

腎はとくに著変はない。

総括ならびに考按

対象としたマウスが各区ともそれぞれ1匹ずつにすぎないので、ここで得られた所見から、はつきりした結論を得ることは出来ないが、対象例についての組織所見を比較してみた。

患者使用油投与マウスは他の2匹にくらべ皮膚落屑が著明で、組織学的に毛包の変化が著しい。つまり上部毛包では上皮の過角化による内腔の拡張と、開口部の開大がみられ、下部毛包は嚢胞の大きさが大きくなるとともにその数も増す。また汗腺と思われるものの一部にも角化が認められている。David, Fraser らによれば、ヘアレスマウスでは成長とともに毛包は上部と下部との2部に区別され、下部毛包が汗腺様となりさらに嚢胞化、過角化がみられるといい、また汗腺自体も嚢胞化過角化を来すとのべている。

老マウス皮膚でも、患者使用油投与マウスと同様に軽度ではあるが、上部毛包の拡張、過角化、下部毛包の小嚢胞化をみている。しかし両者の間には病変の程度に著明な差異がみられた。このことから患者使用油投与マウスの皮膚の変化は、油投与によつて皮膚の加齢現象が促進されるというよりも、むしろ野村、武内らも述べているように、有機塩素による影響がより考えられるようである。ただヘアレスマウスでは武内らの白ネズミでの成績とことなり、マイホーム腺の変化は軽度であつた。

その他肝では患者使用油使用例に脂肪変性ならびにPAS陽性物質の増加がみられたことも、野村が monochloronaphthalene および Chlorobiphenyl を皮膚に塗布したラットの肝に著明な中心性脂肪化や壊死

がみられたと報告していることや、武内等がカネミ製ライス油を用いた白マウスで肝脂肪変性、壊死をきたしたと述べているものと一致する。

む す び

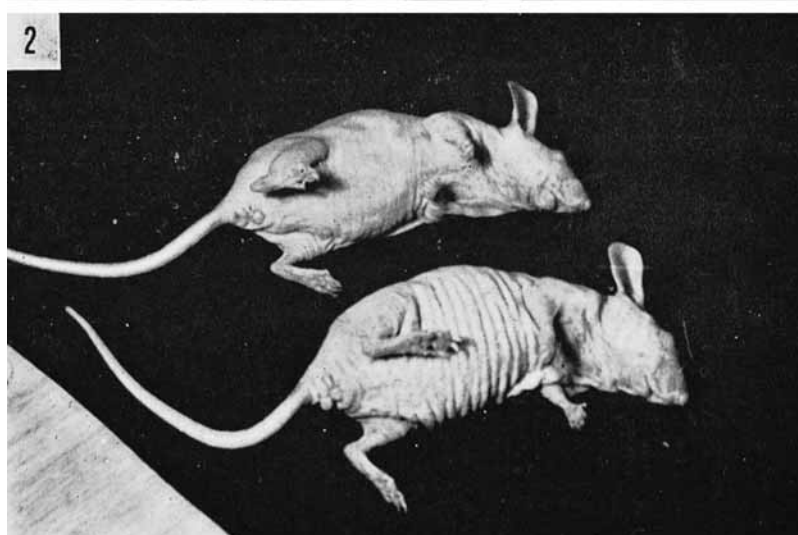
ヘアレスマウスを用いて、いわゆる油症患者が使用していた食用油の投与実験を行なつた。実験区のマウスは対照区に較べて、むしろ体重は増加したが、6週目から肝の腫大が著しくなり、7週目あたりから下腹部に丘疹状皮疹を生じ角化が目立つて来た。この皮膚病変は次第に、全身へ拡がり、患者使用油投与中止後もこの傾向はつづいた。実験開始後101日目には肝は対照区の対体重重量の約2倍をしめし、皮膚は毛包の拡張、増加、過角化を高度にみとめ、肝における脂肪変性の所見とも合わせ、これらの病変が患者使用油に含まれていたカネクロール成分によるものと考えられた。

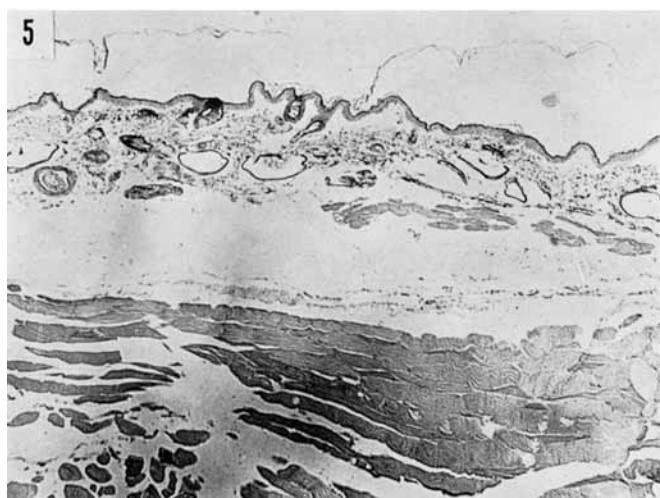
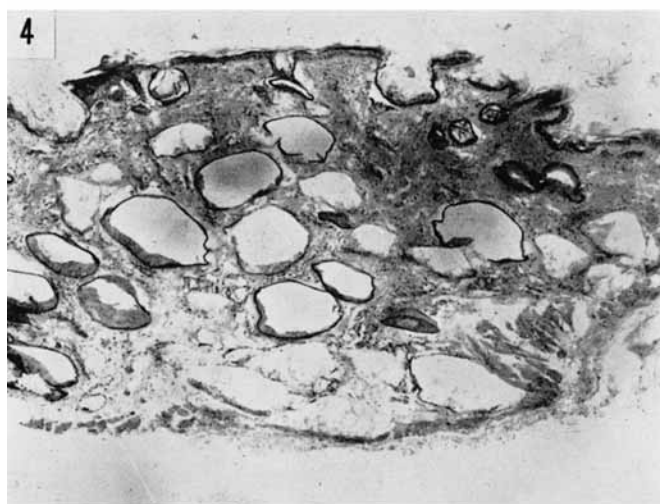
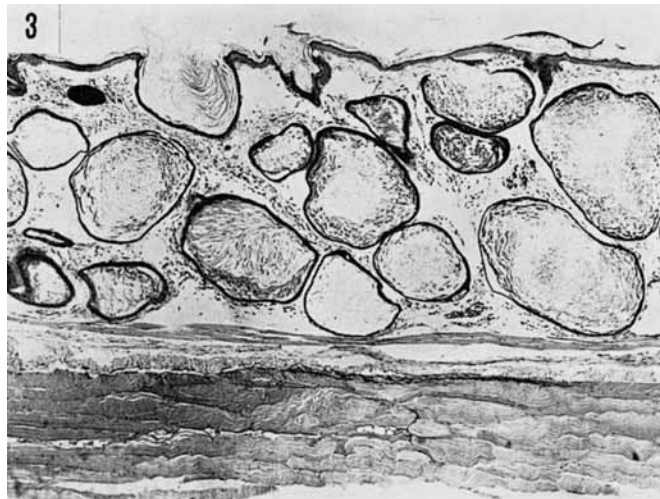
文 献

- 1) David, L. T. : The external expression and comparative dermal histology of hereditary hairlessness in mammals. *Z. Zellforsch.*, 14 : 616-719, 1932.
- 2) Fraser, F. C. : The expression and interaction of hereditary factors producing hypotrichosis in the mouse: histology and experimental results. *Can. J. Res. D.* 24 : 10-25, 1946.
- 3) 野村 茂 : クロルナフタレン中毒の本態とその防遏に関する研究 (第4報). *労働科学*, 25 : 266-270, 1949.
- 4) 武内忠男, 他6名 : カネクロール (塩化ジフェニール化合物) 混入米ぬか油中毒に関する実験病理学的研究. *熊本医誌* 43 : 63-86, 1969.

写 真 説 明

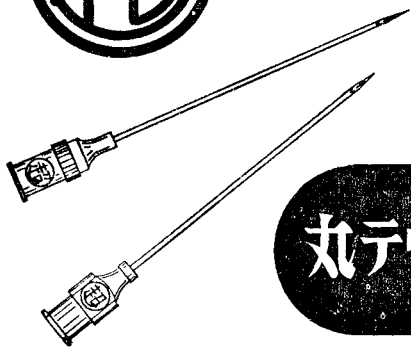
1. ヘアレスマウスの背部（実験開始後 54日目）左：対照区〔1〕マウス，右：実験区マウス.
2. ヘアレスマウスの腹部（実験開始後 90日目）上：対照区〔1〕マウス，下：実験区マウス.
3. 実験区マウス腹部皮膚．×65，H E 染色.
4. 老マウス腹部皮膚．×65，H E 染色.
5. 対照区マウス腹部皮膚．×65，H E 染色.







衛生的で弾力
切味優れた!



丸テウ印 注射針

株式会社 青木製作所

本社・工場 群馬県館林市堀工遠山1,900の122番地
東京営業所 東京都板橋区富士見町20の4 電話(962)7431(代)

投稿のおねがい

近ごろ原著論文の掲載が早くなつていきますので、御投稿をお待ちしています。なお投稿のさいは投稿規定、投稿要領に必ず従つて下さい。投稿規定および要領は編集室にあります。

なお総説を充実させたいと思つておりますので、執筆可能な題、または執筆して欲しい著者および題についての御希望を編集室あて御申し出てください。

昭和44年6月25日 発行

九州大学医学部内
発行所 福岡医学会

(日本出版協会準会員番号 B 211042 振替 福岡 2233)

編集兼発行者	水 上 茂 樹
印刷者	間 茂 樹
印刷所	秀巧社印刷株式会社 福岡市塩原1194番地の1