

昭和29年11月5日第三種郵便物認可
昭和46年1月25日（毎月25日発行）
第593号

Vol. 62. No. 1.
January 1971

FUKUOKA ACTA MEDICA

福岡医学雑誌

第 62 卷 第 1 号 (593)

昭和 46 年 1 月 25 日

特 集 号

油 症 (塩化ビフェニール中毒)

研 究 報 告 第 2 集

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

福岡医誌

Fukuoka Acta med.

油 症 研 究 報 告 第 2 集

目 次

1. 序 言 樋口謙太郎 …(1)
2. カネクロール成分のマウスにおける残留性について 吉村 英敏・大島美奈子 …(5)
3. ^3H -カネクロールのラットにおける体内分布および排泄について
.....吉村 英敏・山本 弘明・永井 諄爾・八戸 義明・鶴沢 春生・伊東 靖夫・
納富 昭光・水上 茂樹・伊藤 明夫・加藤敬太郎・辻 宏(12)
4. カネクロール主成分の分離と構造について
..... 佐伯清太郎・筒井 昭代・小栗 一太・吉村 英敏・浜名 政和 …(20)
5. 喀痰および組織中の塩化ビフェニール 小嶋 亨 …(25)
6. Biphenyl chloride 誘導体のラット肝ミクロゾームに与える影響
..... 藤田 節治・辻 宏・加藤敬太郎・佐伯清太郎・塚元 久雄 …(30)
7. Chlorobiphenyls による Hexobarbital 麻酔短縮現象と血清中性脂肪の変動
..... 小松富美子・田中 潔 …(35)
8. ラッテ臓器脂質にたいする塩化ビフェニール（カネクロール）の影響
..... 永井 諄爾・古川ミチヨ・八戸 義明・桶口かをる …(42)
9. 塩化ビフェニール投与家兎の肝脂質組成 伊東 靖夫・鶴沢 春生・納富 昭光 …(48)
10. 尿17-ケトステロイドの比色定量とガスクロマトグラフィによるその分別定量
—油症患者への応用—..... 永井 諄爾・古川ミチヨ・東城 朱実・藤本多映子 …(51)
11. 塩化ビフェニールによる高グリセライド血症の臨床的および実験的研究
..... 鶴沢 春生・伊東 靖夫・納富 昭光・堀 澄子・池浦 泰子・勝木司馬之助 …(66)
12. 塩化ビフェニールによるニューロパチーの電気生理学的ならびに形態学的研究 … 小川 道子 …(74)
13. Chlorobiphenyls 中毒ラット摘出腸管の Angiotensin および自律神経薬に対する感受性
..... 古賀 利枝・田中 潔 …(79)
14. 油症患者肝臓の形態学的所見補遺 山元 寅男・平山 千里・入佐 俊武 …(85)
15. いわゆる油症患者の2剖検例 菊池 昌弘・御鍵 観治・橋本美智雄・小嶋 亨 …(89)
16. 油症における重症度の解析ならびに摂取油量調査 吉村 健清 …(104)
17. 油症児童、生徒の発育調査 吉村 健清 …(109)
18. 塩化ビフェニール汚染油を摂取した妊婦より生れた児に関する調査
..... 山口 敦子・吉村 健清・倉恒 匡徳 …(117)
19. いわゆる油症（塩化ビフェニール中毒）の臨床的研究・一斉検診を中心とした内科所見について
..... 奥村 恂・平山 千里・鶴沢 春生 …(123)
20. 油症（塩化ビフェニール中毒症）の臨床的観察、とくに皮膚所見のその後の経過
..... 利谷 昭治・北村 公一 …(132)
21. Chlorobiphenyls による胎児症
..... 船津維一郎・山下 文雄・吉兼 尚・船津多賀子・伊藤 祐士・津川 信・
林 信夫・加藤 俊・薬師寺道明・岡本 元・有馬 昭夫・安達 宣武・
高橋 謙一・宮原 通義・田代 泰信・下村 雅伯・山崎晴一郎・有馬 正・
久能 恒子・井手 速見・井手 一郎(139)

目次

22. 油症における呼吸器障害の臨床的ならびに実験的研究
…………… 重松 信昭・乗松 克政・石橋 凡雄・吉田 稔・末次 勲・河津 武俊・
池田 東吾・斉藤 玲子・石丸 秀三・白田 高歩・城戸 優光・江森 浩三・
利光 央 ……(150)
23. 油症患者における神経学的所見—その脳波所見について— …… 永松 啓爾・黒岩義五郎 ……(157)
24. 油症の内分泌機能 …… 渡辺 斌・入江 慎二・中島 敏郎・勝木司馬之助 ……(159)
25. 塩化ビフェニール中毒症の血液学的所見
…………… 小鶴 三男・本村 正治・酒井 好古・平岩 広司・八田 喜弘・竹内 和昭・
井上 国昭・檜本千珠子 ……(163)
26. 油症患者の眼症状(続報) …… 加納 正昭・中尾 文紀・生井 浩 ……(167)
27. 北九州油症治療班報告書
…………… 沢田藤一郎・中島 一・秋吉 要・赤星 玄也・松本 寿通・岩尾 英一 ……(169)
28. 油症の温泉治療 …… 中溝 慶生・猿田 隆夫 ……(176)

The Second Reports of the Study for the Therapy of "Yusho" (Chlorobiphenyls Poisoning)

CONTENTS

1. Foreword	K. Higuchi	1
2. Studies on the Tissue Distribution and Elimination of Several Components of KC-400 (Chlorobiphenyls) in Mice	H. Yoshimura and M. Oshima	5
3. Studies on the Tissue Distribution and the Urinary and Fecal Excretion of ³ H-Kanechlor (Chlorobiphenyls) in Rats	H. Yoshimura, H. Yamamoto, J. Nagai, Y. Yae, H. Uzawa, Y. Ito, A. Notomi, S. Minakami, A. Ito, K. Kato and H. Tsuji	12
4. The Isolation and Structure Elucidation of the Main Components of Kanechlor-400 (Chlorobiphenyls)	S. Saeki, A. Tsutsui, K. Oguri, H. Yoshimura and M. Hamana	20
5. Chlorobiphenyls in the Sputa and Tissues	T. Kojima	25
6. Effect of Biphenyl Chlorides on Rat Liver Microsomes	S. Fujita, H. Tsuji, K. Kato, S. Saeki and H. Tsukamoto	30
7. Shortening of Hexobarbital Sleeping Time and Change of Serum Triglyceride Level in Chlorobiphenyls-Intoxicated Rats	F. Komatsu and K. Tanaka	35
8. The Influence of Chlorobiphenyl (Kanechlor) Administration on the Organ Lipids of Rats	J. Nagai, M. Furukawa, Y. Yae and K. Higuchi	42
9. Lipid Composition of the Rabbit Liver Poisoned with Chlorobiphenyls	Y. Ito, H. Uzawa and A. Notomi	48
10. Colorimetric and Gas-chromatographic Determinations of Urinary 17-Ketosteroids. Survey of Chlorobiphenyls Poisoning Patients by These Methods	J. Nagai, M. Furukawa, A. Tojo and T. Fujimoto	51
11. Clinical and Experimental Studies on the Hyperglyceridemia Induced by Oral Ingestion of Chlorinated Biphenyls	H. Uzawa, Y. Ito, A. Notomi, S. Hori, Y. Ikeura and S. Katsuki	66
12. Electrophysiological and Histological Studies of Experimental Chlorobiphenyls Poisoning	M. Ogawa	74
13. Sensitivity of Isolated Intestine and Colon to Angiotensin, Acetylcholine and Adrenaline in Chlorobiphenyls-Intoxicated Rats	T. Koga and T. Tanaka	79
14. Some Observations on the Fine Structure of the Mitochondria in Hepatic Cells from a Patient with Chlorobiphenyls Intoxication	T. Yamamoto, C. Hirayama and T. Irita	85
15. Two Autopsy Cases of Chronic Chlorobiphenyls Poisoning	M. Kikuchi, Y. Mikagi, M. Hashimoto and T. Kojima	89
16. Epidemiological Analysis of "Yusho" Patients with Special Reference to Sex, Age, Clinical Grades and Oil Consumption	T. Yoshimura	104
17. A Case Control Study on Growth of School Children with "Yusho"	T. Yoshimura	109
18. A Survey on Pregnant Women Having Consumed Rice Oil Contaminated with Chlorobiphenyls and Their Babies	A. Yamaguchi, T. Yoshimura and M. Kuratsune	117
19. Study on Yusho (Chlorobiphenyls Poisoning) in Clinical Examination	M. Okumura, C. Hirayama and H. Uzawa	123
20. Clinical Observation on Yusho (Chlorobiphenyls Poisoning), Especially Further Study of Its Dermatological Findings	S. Toshitani and K. Kitamura	132
21. A Chlorobiphenyls Induced Fetopathy	I. Funatsu, F. Yamashita, T. Yoshikane, T. Funatsu, Y. Ito, S. Tsugawa, M. Hayashi, T. Kato, M. Yakushiji, G. Okamoto, A. Arima, N. Adachi, K. Takahashi, M. Miyahara, Y. Tashiro, M. Shimomura, S. Yamasaki,	

目 次

	T. Arima, T. Kuno, H. Ide and I. Ide	...(139)
22.	Clinical and Experimental Studies on Respiratory Involvement in Chlorobiphenyls Poisoning.....N. Shigematsu, Y. Norimatsu, T. Ishibashi, M. Yoshida, S. Suetsugu, T. Kawatsu, T. Ikeda, R. Saito, R. Ishimaru, T. Shirakusa, M. Kido, K. Emori and H. Toshimitsu	...(150)
23.	Electroencephalographical Studies on 20 Patients with Chlorobiphenyls Poisoning	 K. Nagamatsu and Y. Kuroiwa ...(157)
24.	Endocrinological Studies on Chlorobiphenyls Poisoning	 A. Watanabe, S. Irie, T. Nakajima and S. Katsuki ...(159)
25.	Hematological Observations on the Patients with Chlorobiphenyls Poisoning	M. Kozuru, S. Motomura, K. Sakai, H. Hiraiwa, Y. Hatta, K. Takeuchi, K. Inoue and C. Naramoto
		...(163)
26.	Further Studies on Ocular Lesions of Yusho (Chlorobiphenyls Poisoning)	M. Kano, F. Nakano and H. Ikui ...(167)
27.	Therapeutic Trials of Yusho (Chlorobiphenyls Poisoning) with Sulfadiazine-Vitamins Mixture	T. Sawada, H. Nakashima, K. Akiyoshi, G. Akahoshi, H. Matsumoto and E. Iwao
		...(169)
28.	The Effects of Balneotherapy of Yusho	 Y. Nakamizo and T. Saruta ...(176)

序 言

油症治療研究班長, 九州大学医学部教授

樋 口 謙 太 郎

Foreword

Kentaro HIGUCHI

*Chief of the Study Group for the Therapy of Chlorobiphenyls Poisoning
Professor of Dermatology, Faculty of Medicine,
Kyushu University, Fukuoka, Japan*

This is the second report consisting of collected papers on the chlorobiphenyls poisoning of which mass outbreak occurred in northern Kyushu in 1968. The first report appeared in June 1969 as a special issue of Fukuoka Acta Medica Vol. 60, No. 6. The papers in the second report deal with the results obtained from March 1969 to September 1970.

油症研究班の研究報告は昭和44年6月, その第1回中間報告として本誌に特集した. その内容は昭和44年2月末までの成績である. その後昭和45年9月末までの研究成果を第2回報告としてここに収録する.

九大油症研究班ははじめ, 臨床部会, 疫学部会, 分析専門部会の3部門を設けて発足したが, 昭和44年4月より油症治療研究班に組織がえし, 疫学部会および分析部会のメンバーもその中に編入することになった. その構成は別表の通りである. なおこのほか厚生省は別に油症研究班を結成し, 患者発生地域の各県医療機関の担当者を網羅して組織し, 昭和44年10月14日と昭和45年5月8日の2回福岡市においてその班会議を持った. この厚生省の研究班の目的は, 主として患者の after care に従事するものであるが, 九大(久大を含めて), 長大および山大などでは研究面をも担当することになった. ただし本報告書は主として九大油症治療研究班の研究成績である.

研究費については, 九大油症研究班に分配された額のみをあげると, 昭和43年度6,505,000円(科学技術庁特別研究促進調査費), 昭和44年度は総額13,378,000円, その内訳は科学技術庁8,878,000円, 厚生省(医療研究助成補助金)1,500,000, 福岡県2,000,000, 北九州市1,000,000である. 昭和45年度は厚生省で油症の治療と予後に関する研究費として10,000,000円を計上したが, 九大研究班にはそのうち5,130,000円が割当てられた. これでは不足なので改めて昨年度通り福岡県2,000,000円, 北九州市1,000,000円(両者は決定), そのほか福岡市および大牟田市より700,000円が予定されている.

油症患者数は, 厚生省の調査によると, 昭和45年3月現在総数1,015名, うち死亡例9例があり, 各県別にみると長崎県428, 福岡県400人が最も多く, ついで, 広島県59, 高知県38, 山口県17人などが比較的多く, 他県, 主として西日本関係の地域に少数あて分散している. しかし移動が多く, 確実な実数を把握することは困難である.

患者の診療については, 福岡県にがんするかぎり, 九大病院に油症外来(昭和43年10月より)を開設し, そのほか北九州市立小倉病院および田川市立病院が公的の診療機関としてその任に当たっているが, 民間の診療所にて治療を受けている患者もいる.

別表 九大油症治療研究班員名簿

(昭 45.10.1 現在)

班 長	(皮膚科教授)	樋口謙太郎	(整 形 外 科)	西尾 教授, 塚本 助手
副班長	(病 院 長)	古川 哲二	(皮 膚 科)	樋口 教授, 利谷助教授,
班 員	(薬 理)	田中 教授, 小松 助手		北村 講師
	(病 理)	菊池 講師	(胸 研)	杉山 教授, 重松 講師,
	(解 剖)	山元 教授		石橋 助手
	(生 化 学)	水上 教授, 伊藤 助手	(歯 学 部)	青野 教授, 岡田 講師
	(公衆衛生)	倉恒 教授, 吉村 助手	(中央放射線部)	村上副部長
	(法 医)	牧角 教授, 小嶋 助手,	(中央手術部)	森 副部長
		福元 助手	(中央検査部)	永井 部長
	(薬 学)	吉村 教授, 佐伯助教授,	(温 研)	中溝 教授
		加藤助教授	(久大小児科)	船津 教授 (久大油症研
	(第二内科)	勝木 教授, 奥村 講師,		究班との連絡
		鶴沢 講師, 渡辺 講師		のため)
	(第三内科)	平山助教授	(市立小倉病院)	沢田 院長
	(循環器内科)	中村 教授, 荒川助教授	(田川市立病院)	木戸 院長
	(神経内科)	黒岩 教授, 永松 助手	(県 衛 生 部)	滝川 課長
	(小 児 科)	永山 教授, 阿南 助手	(薬 剤 部)	堀岡 部長
	(産科婦人科)	滝 教授, 楠田 講師,	(事 務 部)	岡本 部長
		荒川 助手	(看 護 部)	須河内総婦長, 松本婦長
	(眼 科)	生井 教授, 加納 助手	幹 事	(皮 膚 科) 北村 講師

昭和44年と昭和45年8月に福岡県内の患者の一斉検診を行なった。目的は病状を follow up し、要注意の人をチェックするためである。その結果は別に臨床報告としてあとに報告書が出るはずである。はじめ出した治療指針にも改訂が加えられた。

九大油症治療研究班はほぼ毎月1回定期的に研究会議を持ち、全班員の研究成績、診療状況などが報告され、研究のプランを討議している。また国立衛生研究所および放医研の研究スタッフとの合同研究会も2回開催することができた。

各研究班員の研究データの詳細は本特集に盛られているが、総括的なところを簡単に述べることにする。

基礎的研究によって明確になったものは、(1) 塩化ビフェニール (カネクロール) の塩素が多い成分ほど代謝と排泄に抵抗性が強く、患者に今なお残留しているのは、それら高沸点の5~6塩化物であること、(2) 塩化ビフェニールは最も強力な酵素誘導性物質で、その作用も塩素の多い方が強いこと、(3) 酵素誘導現象はラット麻酔短縮作用で証明でき、それは何よりも鋭敏な指標となることなどである。そこでその鋭敏な指標を用いて有効な治療薬を探索する薬理学的実験では、臨床的応用可能な薬物である蛋白同化ホルモン、グルタチオン、チオラ、燐脂質剤 EPL、スルファダイアジン、ビタミン類、クロロキン、DMSO (透過促進溶媒) など多数の薬剤について検討を加えたが、有効な薬物は発見できなかった。これは塩化ビフェニールの代謝または排泄が、外から与えた薬物によって影響されにくいことを示すものである。

油症患者の全身症状は、全身倦怠感、中枢および末梢神経症状、呼吸器症状、消化器症状など多彩であり、頑固なものが多かった。婦人症例では半数ぐらいに月経異常を訴えている。胸部レ線像では気管支炎の像を示すもの、小児例では網状の影像の出現が特異である。喀痰量の多い症例では5例に喀痰中に塩化ビフェニール成分を証明し、皮脂腺以外にも新しいカネクロールの排泄経路を発見した。循環器では心電図所見で98例中11例に異常を認めたが、本症との直接的因果関係は明らかでなく、剖検例にみられた大動脈弁口部の狭窄は1例もみられていない。消化器については、不

定の腹痛を訴えるものが患者の10%にみられたが、レントゲン透視の結果、数例に蠕動亢進を認めたのみで器質的異常をみたものは1例もなかった。

肝機能では時に血清アルカリフォスファターゼ値の上昇をみるものがあったが、その他に重篤な変化はみられない。しかし電顕的には細胞内微小体（ペロキシゾーム、滑面小胞体、ミトコンドリア）の異常増加がみられている。本症において最も著しい代謝異常は脂質であり、とくに中性脂肪の異常高値である。357例中 200mg/100ml 以上が114例、300mg/100ml 以上は48例にみられ、内因性トリグリセライドの増加であった。剖検例の1例にみられた副腎皮質の萎縮から、とくに重症例について副腎皮質機能検査を行ない、尿中 17KS および 17-OHCS を99例に、51例について ACTH による血中 11-OHCS 値を測定した。1/3 の症例に尿中 17-OHCS 値の軽度上昇例をみたが、血中のそれには変化がみられていない。

皮膚変化については、一般的にいって、軽症例は極めて徐々ではあるが、痤瘡様皮疹もまた顔面の色素沈着とともに軽快がみられた。しかしながら中等症から重症例においては、ほとんど不変であり、とくに粘膜すなわち、歯肉の色素沈着、あるいは爪の色素沈着はほとんど変化がみられていない。また痤瘡様皮疹のうち、嚢腫を形成したものも全く不変で、粉瘤状になったものの二次的感染による発赤腫脹、疼痛はとくに患者を悩ませるものである。そしてこれらの内容除去後も再び貯留をみるものが多く、脂質異常が不可逆的変化であることが知られた。またごく最近においても、巨大嚢腫から排出された内容物から、カネクロールの炭素数の多い（4、5個）パターンを検出出来、今なお皮脂腺を介しての微量排泄が行なわれていることを知った。毛髪の脱落を訴えるものが少数あったが、いずれも瀰漫性で、一般中毒症にみられると同じものと考えられた。

眼科的症候としては、瞼板腺の異常分泌は一般的に軽減の傾向がみられ、それとともに分泌物が軟かいチーズ状のものから、やや硬くなり、腺口の梗塞を起こしたものがしばしばみられた。自覚症としては視朦、異物感、羞明などがある。結膜の異常着色は重症例にみられ、ほとんど不変である。その他、角膜糜爛が最近増加の傾向にあるように思われる。中間透光体、眼圧、水晶体などには変化をみていない。

新生児油症については4例（男3、女1）を観察しているが、本症が胎児病の成因となることを確認し、在胎期間に比べて出生時体重は小さい。全例に皮膚粘膜に黒褐色の異常色素沈着をみ、歯肉の異常増殖、皮膚の乾燥落屑がみられた。歯牙異常、骨縫合部の開大などもみられたが、奇形はみられていない。代謝面その他の機能検査では、特異な病像をみいだすことは出来なかった。患児の成長はほぼ順調であり、色素沈着も全例消退した。ただし学童について患児と健康児の発育状況を統計的にしらべると有意の差をもって、患児、ことに男児に発育の遅延が認められた。妊娠ラットによる動物実験では、肝腫大が著明で、各臓器の出血傾向と、流産の所見がみられた。

治療は一般解毒剤、脂質代謝改善剤、副腎皮質改善剤などを併用した。還元型グルタチオンによって一部症例に倦怠感の軽快をみた。蛋白同化ホルモン剤で一部症例に血清中性脂肪値の低下傾向がみられたが、血清 GOT, GPT 値の上昇は軽度であった。温泉治療は軽症例に症状の改善をみたが、泉種としては酸性硫化水素泉が有効であり、全身的には解毒的に作用するものと考えられる。皮膚の痤瘡様皮疹に対してはビタミンA酸が極めて有効である。最も顕著なものは毛孔角栓除去とそれによる内容物の排泄であり、小面皰はこれにより扁平化ないし消失する。しかしながら、大きい嚢腫に対しては、無効であり、この点使用濃度などの再検討が必要である。眼科領域では、サルファ剤水溶液、ステロイド水溶液、フラビタン水溶液などの点眼液がかなり有効である。角膜糜爛にはビタミン眼軟膏が極めて有効であった。

すなわち臨床的定期的観察の結果、内科的自覚所見ならびに、中等症以上の皮膚科的他覚所見については、あまり改善がみられていないが、一般的傾向としては、軽症例ではかなりの軽快改善が

みられている。また脂質代謝の指標として採用した血清中性脂肪値も漸減の傾向を示した。一斉検診の結果、危惧された循環器の異常、著明な副腎皮質機能の異常例は極めて少なく、数例にとどまった。温泉治療群は軽症では改善がみられ、酸性硫化水素泉が有効である。ビタミンA酸溶液による痤瘡様皮疹に対する臨床的効果は、毛孔性角栓除去については確実な効果を示し、内容物の除去による皮疹の扁平化、外見上軽快所見が顕著である。しかしながら、巨大嚢腫に対しては現在までの所、ビタミンA酸によっても効果は認めがたい。新生児油症については、臨床上自然治癒の傾向がみられるので、あとは長期的追跡のみが問題である。

基礎的研究による成績では、塩化ビフェニールの高沸点分画の排泄が極めて悪いので、これら残留微量成分の化学的組成、組織内細胞成分との結合状態などの解明がまだ今後に残された問題である。この点でアイソトープを用いるラジオガスクロマトグラフィーによる分析によって、その体内分布および排泄状況がほぼ明かとなった。ことに消化管経由の排泄が相当顕著なことは新しい事実として、今後の治療に寄与することが大きい。（厚生省の研究班会議は第3回を長崎市にて昭和45.11.13に開催されたことを附記する。）

カネクロール成分のマウスにおける残留性について

九州大学薬学部衛生裁判化学教室

吉 村 英 敏・大 島 美奈子

Studies on the Tissue Distribution and Elimination of Several Components of KC-400 (Chlorobiphenyls) in Mice

Hidetoshi YOSHIMURA and Minako ŌSHIMA

*Department of Hygienic and Forensic Chemistry,
Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Kyushu University*

Previous studies on the tissue distribution of chlorobiphenyls in the patient of Yusho (Chlorobiphenyls Poisoning) indicated that the components showing higher retention time in a gas chromatography were retained in the adipose tissue for considerable periods of time. The present investigation was undertaken to learn more in detail about the tissue distribution and elimination of each component of KC-400, a toxic mixture of chlorobiphenyls caused Yusho.

For this purpose KC-400 was orally administered to female mice of DDD strain weighing 20-30 g in a single dose of 2.0 mg/body, and the liver, kidney and skin were examined by a gas chromatography one day after the ingestion and every week over a period of ten weeks. The results suggested that each component of KC-400 was almost equally absorbed from the gastro-intestinal tract and distributed in the tissues. The concentration of chlorobiphenyls distributed in the skin one day after the ingestion was about twice as high as that in the liver and kidney. It was also found that chlorobiphenyls were retained for longer periods of time in the skin than in other tissues. Tetrachlorobiphenyls, the main components of KC-400, were almost completely eliminated from above tissues in three to four weeks, but penta and hexachlorobiphenyls, the minor components, were still retained in a small amount after nine to ten weeks.

油症研究班によるこれまでの研究¹⁾から、油症患者が摂取した特定のカネミライスオイル中には、多量の熱媒体カネクロールが混入しており、かつ患者の組織や胎児組織中にもカネクロール成分の存在が明らかにされている。さらに事件が周知されて1年近く経過した時点（昭和44年7月7日）で死亡した患者の組織中にも、なおカネクロールの高沸点成分（多塩化ビフェニール）が残留することが示唆され、カネクロール中の特に高沸点成分は極めて排泄され難く、長期間体内に残留するものと推定された。

カネクロールとは塩化ビフェニール混合物の商品名で数種類が市販されているが、患者の使用残油中のも

のはカネクロール-400に由来するものであることが結論されている¹⁾。本カネクロール-400は4塩化ビフェニールを主成分とするが、3, 5および6塩化物なども含まれている²⁾。今回これら各成分の生体内における挙動をさらに明確に把握するため、著者らはマウスにカネクロール-400を1回経口投与し、その後10週間にわたって皮膚、肝臓および腎臓中の各成分の消長をガスクロマトグラフィーにより追求した。その結果カネクロール各成分の消化管よりの吸収、組織中の分布、およびその残留性について若干の知見が得られたので以下その概要について述べる。

実験材料および方法

1. カネクロール-400 (KC-400)

カネミ倉庫株式会社製油部より収去されたものを使用した。

2. 実験動物およびカネクロール投与法

生後2カ月の DDD 系雌マウス (20~30 g) 33 匹を1群3匹として11群に分け、それぞれに KC-400 の1%食用油溶液 0.2 ml, すなわち1匹当たり2 mg の KC-400 を経口投与用長針を付したツベルクリン注射筒を用いて経口投与した。なお上記食用油としては市販のニッカ天ぷら油を用いた。水および飼料 (オリエンタル酵母製固型飼料 MF) は自由に与え、このうち1群は KC-400 を投与した翌日 (24 時間後)、その他の群は投与後1週間ごとに1群ずつを殺し、皮膚、肝臓、腎臓を採取した。皮膚は毛とともに腹部、背部を中心に1匹当たり1 g 程度を採取した。なお KC-400 を投与しないマウス4群 (1群3匹) を飼育し、隔週ごとに1群ずつを屠殺し、上記実験の対照試料とした。

3. 塩化ビフェニールの抽出

上記各群より得られた組織は3匹分を合し、これを鉢で細切したのち、エタノール 20 ml を用いて 50~60° の浴温中15分間3回抽出し、ついでエチルエーテル、ヘキサン各 30 ml を用いてそれぞれ 30~40°, および 40~45° の浴温で15分間抽出した。上記の抽出溶媒には特級試薬を用い、すべて蒸留後使用した。抽出液は合してホットプレート上注意して溶媒を留去、残渣をヘキサンにて再度抽出し濾過、濾液より溶媒を留去した。得られた粗抽出物は少量のヘキサンにとかし、あらかじめ3時間強熱活性化したクロマト用フロリジルを充填したカラム (1.1×10 cm) に注入、ヘキサン 100~160 ml を用いて塩化ビフェニールを溶出させ精製抽出物を得た。

4. ガスクロマトグラフィー

装置は島津 GC-3 AE 型ガスクロマトグラフ (エレクトロンキャプチャー検出器) を使用。カラムは 4 mm×2 m のガラスカラムに 1.5% SE-30 をコーティングした Chromosorb W (60~80 メッシュ) を充填したものを用いた。キャリアガスは N₂ (0.6~1.0 kg/cm², 22.7 ml/min) を使用し、カラム温度 200° で行なった。

上記組織精製抽出物をヘキサン適当量にとかし (通常 KC-400 投与マウスの皮膚抽出物および投与1日後の肝臓、腎臓抽出物は 0.5~5 ml のヘキサンにと

かし、その他は 0.1~0.2 ml のヘキサンにとかし)、その 1~2 μ l をガスクロマトグラフに注入した。各成分ピークは便宜上 Fig. 1 に示すように保持時間 (RT) の小さい方からアルファベット順にピーク a, b, c, …… n とし、これらに対応する成分をそれぞれ成分 a, b, c, …… n とした。ただし各ピークに相当する成分は必ずしも単一というわけではなく、単に便宜上の名称に過ぎない。

5. カネクロール各成分の相対量の算出法

すでに述べたように、KC-400 は4塩化ビフェニールを主成分とする塩化ビフェニール混合物であり、現在主成分のいくつか (上記 g, h, k および m) については構造が明らかにされ、その合成法についても報告されているが²⁾、その他についてはまだ不明のままであり、また本実験開始時には各成分とも純粋な標品は得られておらず、従って各成分の絶対量をガスクロマトグラフィーにより測定することは不可能であった。

他方また上記ガスクロマトグラフィーの条件で KC-400 の1~50 ng を注入し、それぞれのクロマトグラムにおけるピーク g および l の面積を比較した場合、これらのチャート上の response が1~15 cm, すなわち手頃なピークの高さの範囲内にあれば、注入したカネクロール量に対応してピーク g, l ともその面積はほぼ直線的に増減することが示され、各ピーク面積を比較することにより各成分含量の相対的変化を知ることが可能であることが分かった。しかし実際にはすでに述べたように、各組織抽出物のクロマトグラフィーは必ずしも同一組織重量および同一稀釈度において行なっていないため、これらのピーク面積を相互に直接比較することは出来ない。

そこで実際得られたクロマトグラムの各ピーク面積を、すべて組織1 g 当りの抽出物を 0.1 ml のヘキサン溶液とし、その 1 μ l を注入した場合に比例換算することにより、近似的に組織単位重量当りの各ピーク面積 (S') を求め、これに基づいて各成分含量の相対的比較を行なった。なおピーク面積はピークの高さと半値幅 (ピークの高さの1/2におけるピークの幅) の積で求め、かくして求めた S' 値から対照マウスの S' 値を差し引き、最終的に比較しうるピーク面積 (S) として表わした。

実験結果

1. 組織中の塩化ビフェニールのガスクロマトグラム

組織抽出物の典型的例として Fig. 1 に KC-400 投与 1 日後の腎臓抽出物のガスクロマトグラムを示す。比較のため KC-400 のガスクロマトグラムを点線で示した。なお投与 1 日後の皮膚および肝臓抽出物は腎臓抽出物のガスクロマトグラムとほぼ同様のピークパターンを示し、各組織に分布する塩化ビフェニールの成分組成はほとんど同一であると考えられた。

しかしこれら組織抽出物のクロマトグラムを KC-400 のそれと比較すると、Fig. 1 から明らかなように、両者は必ずしも同一でなく一部にはかなりの相異も認められた。すなわち カネクロールのピーク a, b, またピーク c にみられる shoulder, あるいはピーク j, k の明瞭な分離などは、腎臓抽出物のクロマトグラムには認められない。他方 Fig. 2 に示す対照マウスの腎臓抽出物のクロマトグラムをみると、ピーク d, j の RT に一致する部分にかなり強いピークが存在する。恐らくこれらの常成分のため、Fig. 1 における抽出物のクロマトグラムでは d, j のピークがより高くなり、またこれによつて j に隣接するピーク k との分離が不明確となつたものと推定された。

以上の点を考慮するとき、Fig. 1 の抽出物と KC-400 のクロマトグラムは、ピーク c ~ n にわたつてかなり類似したパターンであるということが出来る。

KC-400 投与後さらに経過した時点の代表として、投与後 2 週間経過した腎臓抽出物のガスクロマトグラムを Fig. 3 に示す。このクロマトグラムを 1 日後のそれ (Fig. 1) と比較すると、カネクロール主成分のピーク g の著しい減少が認められる。このことは各成分の組織からの消失速度がそれぞれ異なることを示している。

2. 組織中の各成分含量の測定

前記カネクロール各成分の組織からの消失速度についてより詳細な知見を得るため、前記実験方法に従い KC-400 投与後 1 日および各週において測定した組織抽出物のクロマトグラムから、カネクロール各成分のピーク面積を算出した。ただし主ピーク g より RT の小さいピーク群 (a ~ f) については、それらの組織からの消失がかなり速くであり、かつピーク相互の分離も十分でなく、また常成分に由来するピークも多いことなどを考慮して本計算から除外した。また g 以降のピーク (g ~ n) のうち、h, i についても相互の分離が不十分で面積の算出が出来なかつた。さらに抽出物のピーク j には当然 k 成分の寄与があると考えられるが、後者のピークが明瞭でないため j として表現した。

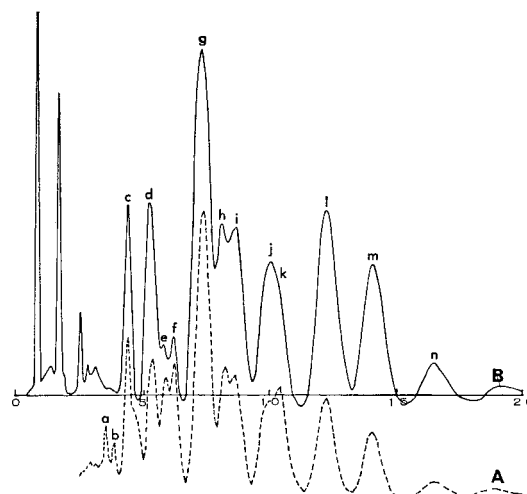


Fig. 1. Gas chromatogram of KC-400 and extract of kidney of mice killed 24hr after oral administration of KC-400
A: KC-400, B: Extract

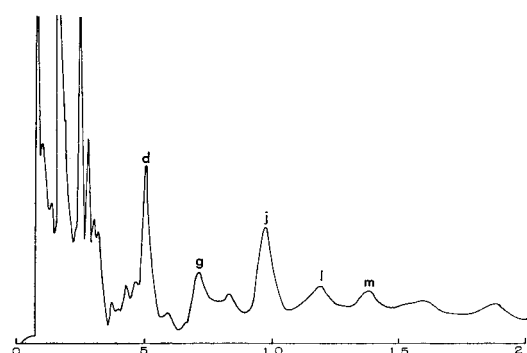


Fig. 2. Gas chromatogram of extract of kidney of control mice

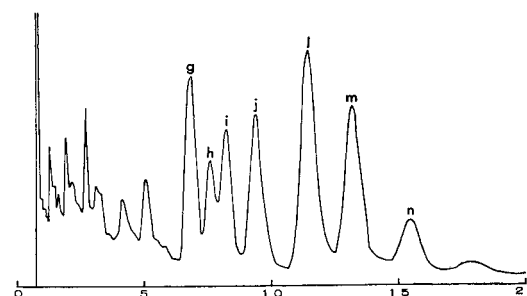


Fig. 3. Gas chromatogram of extract of kidney of mice killed 2 weeks after oral administration of KC-400

Table 1. Relative amount of several components of KC-400 distributed in the liver of mice after oral administration

Days after ingestion	Relative amount of				
	g	j (k)	l	m	n
1	123	60	75	60	21
7	1	—	3	3	—
14	5	2	6	6	—
21	4	2	8	9	4
28	1	—	5	—	—
35	1	1	5	6	3
42	—	—	4	5	3
49	—	—	2	3	1
56	—	—	4	6	7
63	—	—	6	7	5
70	—	—	2	5	5

Table 2. Relative amount of several components of KC-400 distributed in the kidney of mice after oral administration

Days after ingestion	Relative amount of				
	g	j (k)	l	m	n
1	98	50	61	40	14
7	13	4	9	8	3
14	5	3	8	7	2
21	2	—	6	6	2
28	—	—	4	3	1
35	—	—	5	5	2
42	—	—	1	2	1
49	—	—	4	5	2
56	—	—	1	2	1
63	—	—	2	4	1
70	—	—	—	2	1

それらの結果を Table 1～3 に一括して示す。なおこれらの成分のうち g, j は 4 塩化ビフェニール, l, m は 5 塩化ビフェニール, また n は 6 塩化ビフェニールと考えられる²⁾

これらのデータをもとに以下に述べるような種々の考察を行なった。

3. カネクロール成分の吸収, 分布

すでに述べたように, KC-400 を投与して 1 日経過した時点の各組織抽出物のクロマトグラムを比較することにより, 各組織中に分布する カネクロール成分

Table 3. Relative amount of several components of KC-400 distributed in the skin of mice after oral administration

Days after ingestion	Relative amount of				
	g	j (k)	l	m	n
1	216	128	142	101	33
7	90	36	76	57	17
14	28	15	36	25	13
21	12	7	21	16	12
28	2	2	5	—	3
35	3	3	21	20	12
42	1	1	16	16	9
49	2	1	20	18	9
56	1	1	22	24	15
63	1	3	31	14	12
70	—	—	7	9	5

Table 4. Relative amount of several components of KC-400 distributed in the tissues of mice killed 24hr after oral administration

Tissue	Relative amount of				
	g	j (k)	l	m	n
Skin	216	128	142	101	33
Liver	123	60	75	60	21
Kidney	98	50	61	40	14

は, その組成がほとんど同一であり, かつカネクロールの組成とも一部を除き全般的にはかなり類似することが分つた。

KC-400 投与 1 日後のこの組織中の塩化ビフェニールは, 消化管より吸収された塩化ビフェニールをかなりよく反映するものと考えられるので, 各成分の消化管からの吸収率についてより定量的な知見を得るため, Table 1～3 に示された結果を用いて比較検討した。

Table 4 は投与 1 日後の各組織に分布するカネクロール成分の相対値をまとめたものであるが, 本表から明かなように, カネクロールの各成分とも皮膚にもつとも高濃度に分布し, それらの濃度は肝臓, 腎臓における値のそれぞれほぼ 2 倍であり, 肝臓における濃度は腎臓におけるそれより幾分高いことが示された。

これらの組織中の各成分の組成をカネクロールのそれと比較するため, 主成分 g のピーク面積に対する

Table 5. Ratios of j(k), l, m and n to g in the extracts of tissues extirpated 24hr after oral administration

Tissue	j(k)/g	l/g	m/g	n/g
Skin	0.59	0.66	0.47	0.15
Liver	0.49	0.61	0.49	0.17
Kidney	0.50	0.62	0.41	0.15
KC-400	0.62	0.40	0.27	0.09

各ピーク面積の比率を計算すると Table 5 の結果が得られた。

この表から明かなように、ピーク g に対する各成分ピークの面積比は、皮膚、肝臓、腎臓ともかなりよく一致しており、このことから組織中の塩化ビフェニールの成分組成の一致が数値的にも裏付けられた。この比率をカネクロール自身のそれと比較すると、j (k) ピークのみはカネクロールより幾分低い値が得られたが、l, m, n ピーク、すなわちより高沸点の成分の含有比率は、カネクロール中の方が低くなっている。

このことはカネクロールの成分のうち高沸点成分の方がより容易に消化管より吸収された可能性を示している。しかし後述するように、これらの高沸点成分にくらべ g, j (k) 成分の組織からの消失はかなり速かで、一旦吸収された g, j (k) 成分は 24 時間中になんまり消失することが推定されるので、むしろカネクロール各成分の消化管よりの吸収率はおそらく同程度ではないかと考えられた。

4. カネクロール成分の組織中の残留

これまでの研究から¹⁾、組織中に分布した塩化ビフェニールはかなり長期間残留し、容易には代謝、排泄をうけないことが推定された。しかし各成分別の消長については何ら報告されていない。

そこで前記 Table 1～3 に示された各成分のピーク面積を、1 日後のそれを 100 として各週の値を換算し、各組織での各成分の経時的な消失の程度を考察した。その結果を Table 6 に示す。

本表から明かなように、各成分の組織中の残留度はいずれにおいても例外なく 1 週間後には顕著に低下している。しかしその低下の程度は成分および組織間でかなりの差がみられた。各週ごとの残留率にはかなりのばらつきがみられ、厳密な比較は不可能であるが、およその傾向として考察すれば、4 塩化物の g, j 成分は、5 塩化物 l, m, あるいは 6 塩化物と考えられる n 成分にくらべ、組織よりの消失が遙かに速かであ

る。

他方、組織についてはすでに述べたように、各成分の最初の分布そのものが皮膚において肝臓、腎臓のほぼ 2 倍の濃度で認められるが、その消失速度も皮膚がもつとも遅く、これに対し肝臓、腎臓中の成分はかなり速かに減少消失することが認められた。すなわち g, j (k) 成分は肝臓、腎臓では 3～4 週間後にはほとんど消失しているが、皮膚においては 4 週間後には 1 日後の 1% 程度にまで低下するとはいえ、その後は横這い状態となり、9 週間までその存在が確認される。これに対し l, m, n 成分は肝臓、腎臓で 1 週間後には 1 日後の 20% 程度、ないしそれ以下に低下し、皮膚においても 1 週間後には 50% 程度まで低下するものの、その後の減少は極めて徐々にしか認められず、9 週間後においても確実な存在がみられ、10 週間も肝臓、皮膚ではこれが存続している。

考 察

カネクロール-400 は 4 塩化ビフェニールを主成分とするビフェニール多塩化物の混合物であり、各成分の標品を得ることが困難な現状において、それらの吸収、分布、排泄を定量的に研究するには種々の難点があり、また生体組織中にはカネクロール成分と RT が類似する物質も存在し、さらに定量的研究を困難にしている。従つて本研究では各成分を絶対量では追求せず、組織中の各成分の量的変化をガスクロマトグラフィーにより相対的に求め、この結果から消化管よりの吸収率、各組織中の濃度分布、さらに組織よりの消失速度について知見を得んとした。その結果およびその傾向としてつぎのような結論が得られた。

1) カネクロール各成分の投与 1 日後の組織中の濃度、および組織からの消失速度から推定すると、各成分は消化管からほぼ平等に吸収されるものと考えられた。

2) 吸収されたカネクロールは直ちに各組織に移行分布するが、その濃度分布は各成分とも皮膚>肝臓>腎臓の順に低くなり、皮膚では肝臓、腎臓の約 2 倍の濃度、肝臓は腎臓より幾分高い濃度と考えられた。

3) 各成分の皮膚、肝臓、腎臓中の残留度も皮膚がもつとも高く、皮膚においてももつとも長期間の残留が認められた。肝臓と腎臓とでは残留度には大差は認められなかったが、腎臓の方が幾分早く消失する傾向を示した。

4) 各組織に一旦分布したカネクロール成分の経時的な減少、消失速度は、主成分である 4 塩化ビフェニ

Table 6. Decrease of amounts of main components of KC-400 distributed in the tissues during 10 weeks

Days after ingestion	Relative amounts of components					
	(g)			(j)		
	Skin	Liver	Kidney	Skin	Liver	Kidney
1	100	100	100	100	100	100
7	42	1	14	28	—	8
14	13	4	5	12	4	7
21	6	3	2	5	14	—
28	1	1	—	1	—	—
35	1	1	—	2	2	—
42	1	—	—	1	—	—
49	1	—	—	1	—	—
56	1	—	—	1	—	—
63	1	—	—	2	—	—
70	—	—	—	—	—	—

	(l)			(m)		
	Skin	Liver	Kidney	Skin	Liver	Kidney
1	100	100	100	100	100	100
7	54	3	15	57	4	19
14	26	8	13	25	10	16
21	15	11	10	15	15	16
28	3	6	6	—	—	8
35	15	7	8	20	10	12
42	12	5	2	16	9	6
49	14	2	6	18	5	12
56	15	6	2	23	10	5
63	22	8	4	14	11	9
70	5	3	—	9	8	—

	(n)		
	Skin	Liver	Kidney
1	100	100	100
7	51	—	18
14	39	2	15
21	35	18	17
28	8	—	8
35	36	13	14
42	28	13	5
49	29	6	13
56	46	33	5
63	38	25	9
70	16	23	4

ール (g, j) の方が, 副成分である 5 塩化物 (l, m) および 6 塩化物 (n) より, かなり速いである。

すなわち 4 塩化物は 1 週間で大部分が組織から消失し, 3~4 週間経過後はその残留はほとんど認められ

なくなる。

他方 5, 6 塩化物の組織中の残留度は 1 週間後に著しく低下するが, その後の減少速度は極めて徐々に, 9~10 週間後も確実な残留が示された。

以上のカネクロールについての実験結果に関連し, Williams ら³⁾ の塩化ベンゼン類についての研究は極めて興味深い。彼らによれば, 塩化ベンゼン類の家兎における代謝は塩素原子が多くなるほど行なわれ難く, 特に 5 塩化および 6 塩化ベンゼンではほとんど代謝されないといわれる。またこれらの多塩化ベンゼンの消化管よりの吸収もかなり悪いと考えられ, 5 塩化ベンゼンでは 0.5 g/kg を経口投与後, 3 日間にその 1.2% が尿中に排泄され, 約 20% が皮膚, 脂肪組織, その他に残留するが, 投与量の大部分 (36~50%) は消化管内容物と糞中に見出されるという。6 塩化ベンゼンでは 0.4 g/kg の経口投与後 5 日間において実に投与量の 80~85% が消化管内容物と糞中に見出されている。この結果からすると, 組織中に分布したカネクロール成分のうち, 特に高沸点の多塩化物の残留性が高いのは, 塩素含量のより低い成分にくらべ, その代謝が一層困難であることによるものと推定される。

結 論

KC-400 を DDD 系雌マウスに 1 匹当り 2.0 mg 経口投与し, その翌日および 1 週間ごとに 3 匹ずつを殺し, それらの皮膚, 肝臓, 腎臓に分布するカネクロール成分をガスクロマトグラフィーにより分析し, つ

ぎのような結論が得られた。

1. カネクロール各成分のマウス消化管からの吸収率はほとんど等しいものと推定された。

2. 吸収されたカネクロールは直ちに各組織に移行分布するが, その投与 1 日後における濃度は皮膚がもつとも高く, 肝臓, 腎臓における濃度の約 2 倍であつた。腎臓における濃度は肝臓におけるそれより幾分低い。

3. 各成分の皮膚, 肝臓, 腎臓における残留度は皮膚においてももつとも高かつた。肝臓と腎臓とはあまり差がなかった。

4. カネクロールの主成分 4 塩化ビフェニールの組織からの消失は, その副成分 5 および 6 塩化ビフェニールにくらべかなり速かで, 3~4 週間後の残留はほとんど認められぬが, 後者は 9~10 週間経過した時点でもなお微量の残留が認められた。

本研究において終始御協力下さいました当教室の辰巳淳助教授および小栗一太, 占野広司, 吉原新一各助手に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 塚元久雄ほか: 福岡医誌 60: 496, 1969.
- 2) 佐伯清太郎, 筒井昭代, 小栗一太, 吉村英敏, 浜名政和: 福岡医誌 62: 20, 1971.
- 3) Parke, D. V. and Williams, R. T.: Biochem. J., 74: 5, 1960.

³H-カネクロールのラットにおける 体内分布および排泄について

九州大学薬学部衛生裁判化学教室

吉 村 英 敏・山 本 弘 明

九州大学医学部附属病院中央検査部

永 井 諄 爾・八 戸 義 明

九州大学医学部第二内科学教室

鶴 沢 春 生・伊 東 靖 夫・納 富 昭 光

九州大学医学部生化学教室

水 上 茂 樹・伊 藤 明 夫

九州大学薬学部生理化学教室

加 藤 敬 太 郎・辻 宏

Studies on the Tissue Distribution and the Urinary and Fecal Excretion of ³H-Kanechlor (Chlorobiphenyls) in Rats

Hidetoshi YOSHIMURA and Hiroaki YAMAMOTO

*Department of Hygienic and Forensic Chemistry, Faculty of
Pharmaceutical Sciences, Kyushu University*

Junji NAGAI and Yoshiaki YAE

Central Clinical Laboratory of Kyushu University Hospital

Haruo UZAWA, Yasuo ITO and Akimitsu NOTOMI

*Second Department of Internal Medicine, Faculty of
Medicine, Kyushu University*

Sigeki MINAKAMI and Akio ITO

*Second Department of Biochemistry, Faculty of
Medicine, Kyushu University*

Keitaro KATO and Hiroshi TSUJI

*Department of Physiological Chemistry, Faculty of
Pharmaceutical Sciences, Kyushu University*

³H-KC-400 (a mixture of chlorobiphenyls, specific activity: 20 μ ci/mg) was orally administered to male rats of Wistar King strain weighing about 150 g in a single dose of 25 mg/body, and the radioactivity distributed in the various tissues was measured after 3, 28 and 56 days. The excretion of radioactivity into the urines and feces during these days was also examined.

By these experiments, it was found that the radioactivity per 100 mg of the tissues 3 days after the ingestion was higher in the skin, adipose tissue, liver, adrenal gland and gastro-intestinal tract than in plasma, in which the first two tissues showed highest level. After 4 weeks most of the radioactivity was eliminated from all the tissues,

however a significant radioactivity was still retained in some of the tissues after 8 weeks.

The urinary excretion of the radioactivity was very limited during 4 weeks (only about 2% of dose) and about 70% of dose was excreted into the feces. By thin-layer and gas chromatographic analyses, the radioactivity excreted in the first day feces was found to be composed mostly of unchanged $^3\text{H-KC-400}$ and in part of phenolic metabolites. On the other hand, however, more phenolic metabolites and less unchanged materials were excreted in the second and third day feces.

いわゆる油症の原因物質と考えられているカネクロール（以下 **KC** と省略）の体内残留性に関しては、これまで各種動物（家兎、ラット、マウス、サル）、患者組織およびその胎児などについての油症研究班分析部会の報告¹⁾があり、また **KC** 各成分のマウス組織中における消長を 10 週間にわたり分析した研究²⁾なども行なわれ、**KC** 成分のうち塩素数の多い高沸点成分は特に長期間組織中に残留することが、主としてガスクロマトグラフィーによる検討から明かにされている。

これらの研究は組織中に残留する微量の **KC** 成分を少なくとも定性的に確認させ得たが、各成分の構造も不明で標品の入手も不可能なこの時点で、その挙動を定量的に把握することは出来なかつた。しかし **KC** の体内挙動を定性的のみならず定量的に追求することは、油症の治療法の確立あるいはその中毒機構の解明にも極めて重要なことと考えられ、その遂行に便利な放射性 **KC** の合成が待望された。今回幸にも放医研池上³⁾により優れた ^3H -標識 **KC** が合成され、著者らはその試料の一部を分与され、**KC** の体内分布、排泄についての定量的研究を行なうことが可能となつた。

本実験は上記 $^3\text{H-KC-400}$ （比放射能 $20 \mu\text{Ci}/\text{mg}$ ）を成熟雄ラットに 1 匹当たり 25 mg を 1 回経口投与し、その 3 日後、4 週後および 8 週後における各組織中の放射能分布、およびその期間中における尿、糞中への排泄量について検討したものである。

実験方法

1. 実験動物およびカネクロール投与法

$^3\text{H-KC-400}$ （以下 $^3\text{H-KC}$ と省略す）は、放医研にて合成された放射化学的に純粋な試料（比放射能 $20 \mu\text{Ci}/\text{mg}$ ）を用い、その 250 mg ($5,000 \mu\text{Ci}$) を市販食用油（ニッカ天ぷら油）にとかし 10.0 ml となるよう調製した。実験動物には Wistar King 系雄ラット（体重約 150 g ）を使用し、その 9 匹に、1 匹当たり $^3\text{H-KC}$ の食用油溶液 1.0 ml ($^3\text{H-KC}$ 25.0 mg) を、

ツベルクリン注射筒を用いエーテル麻酔下で正確に経口投与し、1 匹ずつ代謝ケージ中で飼育した。水および飼料（オリエンタル酵母製固型飼料 MF）は自由に与えた。ただし屠殺の前約 18 時間は絶食させた。

尿および糞は毎日別個に採取し、尿にはトルエン 1 滴を加え実験に用いるまで冷蔵庫に保存した。 $^3\text{H-KC}$ 投与の丸 3 日後、4 週後および 8 週後に、それぞれ 3 匹ずつを殺し直ちに各組織を取り出し放射能の測定に供した。なお皮膚は背部を中心に毛とともに採取し、脂肪組織は腎周辺部のものを取り、血液は屠殺直前にエーテル麻酔下へパリン処理注射器を用い腹大動脈より採取した。

実験に用いた各ラットの体重および組織重量を Table 1 および 2 に一括して示す。

2. 放射能の測定

組織中の放射能は、通常その約 50 mg を鋏で細切後乳鉢ですりつぶし、ハイアミンヒドロキシド 2 ml を加え 12 時間 50° に加温して溶解させ、30%過酸化水素 1 滴を加えて脱色後、トルエン系シンチレーター 15 ml および濃塩酸 1 滴を加えて測定した。

血液はその 0.1 ml をとり、ハイアミンヒドロキシド 2 ml を加え振盪溶解させ、直ちに 30%過酸化水素 2 滴を加えて脱色後、上記シンチレーター 15 ml および濃塩酸 2 滴を加えて測定した。

Table 1. Body weight of rat

Rat No.	Body wt. (g) on the date of ingestion	Body wt. (g) on the date of sacrifice	Days after ingestion
1	148	137	3
2	148	140	3
3	161	148	3
4	158	220	28
5	146	226	28
6	155	228	28
7	151	264	56
8	153	270	56
9	159	328	56

Table 2. Weight of the wet tissue of rat

Rat No.	Days after ingestion	Weight of the wet tissue (g)									
		Brain	Lung	Heart	Liver	Spleen	GI-tract	Kidney	Adrenal	Testis	Carcass
1	3	1.995	0.876	0.533	7.043	0.224	14.897	1.214	0.027	1.976	103.5
2	3	2.169	0.820	0.492	8.017	0.606	13.611	1.286	0.057	2.409	104.5
3	3	1.483	0.758	0.622	7.141	0.328	18.803	1.406	0.034	2.193	108.5
4	28	1.624	1.159	0.792	8.129	0.333	14.597	1.559	0.030	2.254	178
5	28	1.695	1.980	0.750	8.995	0.464	18.003	1.689	0.044	2.640	176
6	28	1.715	1.246	0.760	8.079	0.248	17.251	1.721	0.047	2.444	181
7	56	1.796	1.226	0.774	7.883	0.437	18.978	1.761	0.033	2.696	214
8	56	1.825	1.173	0.910	8.406	0.398	14.415	2.167	0.053	2.763	218
9	56	1.848	1.593	1.007	9.736	0.580	17.094	2.442	0.071	2.424	270

糞はデシケーター (P_2O_5) 中十分乾燥させたのち乳鉢で細粉とし、その 5.0 mg を正確に採取し、ハイアミンヒドロキシド 1 ml を加え 5 時間 50° に加温溶解させ、以下組織の場合同様に処理した。また尿はその 0.2~0.4 ml にジオキサン系シンチレーター 15 ml を加えて測定した。

トルエン系シンチレーターは、PPO 4 g, POPOP 0.1 g を 1 l のトルエンに溶かして調製、ジオキサン系シンチレーターは、PPO 4 g, POPOP 0.2 g, ナフタレン 60 g をメタノール-エチレングリコール-ジオキサン (5 : 1 : 44) の混液 1 l にとかして調製した。クエンチングの補正は 3H -トルエン標準液を用い内部標準法により行なつた。測定には Beckman DPM-100TM 型および Aloka 502 型液体シンチレーション計数装置を用いた。各試料とも 3 回測定を行ない、3 匹についての平均値をとって測定値とした。

3. 尿および糞中代謝物の抽出

尿を濃塩酸にて pH 2.0 としクロロホルムにて 6 時間連続抽出し、抽出液は無水芒硝 5 g を用いて脱水、溶媒を留去して得られる残渣 (遊離型代謝物) をメタノールに溶かし 10 ml とし、その 0.1 ml につき前記同様に放射能の測定を行なつた。抽出後の尿は濃塩酸を加えて塩酸濃度 10 % としたのち、沸騰水浴上 1 時間加熱加水分解し、上記同様にクロロホルムにて連続抽出し、得られた抱合型代謝物の放射能を測定した。

糞はその 1.0 g を正確に採取し、ソクスレット抽出器によりクロロホルムを用いて 14 時間抽出し、抽出液を 100 ml としその 0.2 ml をとり放射能を測定した。またその 10 ml を 2 N 苛性ソーダ溶液 10 ml にて 3 回振盪抽出し、クロロホルム層 (塩化ビフェニール) と水層 (フェノール性代謝物) に分け、水層は塩酸酸性としてクロロホルムにてフェノール性代謝物

を再抽出し、各抽出物を下記薄層クロマトグラフィー (TLC) およびガスクロマトグラフィー (GLC) により精査した。

4. 薄層クロマトグラフィー (TLC)

シリカゲル G (メルク) により作成した厚さ 0.25 mm のプレートを 105°, 30 分活性化して用いた。展開溶媒にはヘキサネ-クロロホルム (1 : 2) を使用し、呈色試薬には Folin-Ciocalteu 試薬を用いた。また放射性薄層クロマトグラムは JTC-201 型薄層クロマトスキャナーを用いて測定した。

5. ガスクロマトグラフィー (GLC)

装置は島津 GC-3 AE 型ガスクロマトグラフ (エレクトロンキャプチャー検出器) を使用し、カラムは 4 mm × 2 m のガラスカラムに 1.5 % SE-30 をコーティングした Chromosorb W (60~80 メッシュ) を用いた。キャリアガス N_2 、カラム温度 200°。

実験結果および考察

1. 組織および血液中の放射能分布

3H -KC を投与して丸 3 日、28 日 (4 週) および 56 日 (8 週) 経過後の各組織および血中に分布する放射能を測定した結果、Table 3 に示すような値が得られた。各試料につき 100 mg 当りの放射能 (dpm)、および全放射能を示すとともに、これらを KC の重量 (μg) に換算した値も併記した。なお皮膚および脂肪組織は全量が不明であるが、便宜上それぞれ体重の 1/6 および 1/40 として計算した。また赤血球とプラズマ量は、血液量を体重の 1/25 として Hematocrit より算出した。消化管は胃より直腸に至るすべてを含むが、実際の測定には小腸部を用い、また内容物は除去して測定した。

Table 3 から明かなように、投与 3 日後の各組織

Table 3. Distribution of ^3H -KC in various tissues

Tissue	Days after ingestion	Radioactivity/100mg tissue		Total radioactivity	
		(dpm)	(μg)	(dpm)	(μg)
Brain	3	346×10^2	0.78	65×10^4	14.6
	28	16	0.03	2.7	0.6
	56	12	0.03	2.1	0.5
Lung	3	661	1.49	49	11.0
	28	47	0.11	6.7	1.5
	56	25	0.05	3.0	0.7
Liver	3	1230	2.77	908	204.5
	28	—	—	—	—
	56	—	—	—	—
Kidney	3	590	1.33	77	17.3
	28	—	—	—	—
	56	—	—	—	—
Adrenal	3	1035	2.33	4.0	1.0
	28	71	0.16	0.3	0.1
	56	33	0.07	0.2	0.0
Testis	3	453	1.02	99	22.3
	28	11	0.02	2.7	0.6
	56	6	0.01	1.6	0.4
Gastro-intest. tract	3	1000	2.25	1100	352
	28	5	0.01	8	1.7
	56	13	0.03	19	4.3
Heart	3	490	1.10	26	6.0
	28	17	0.04	1.3	0.3
	56	12	0.03	1.0	0.2
Spleen	3	450	1.00	17	3.8
	28	27	0.06	0.8	0.2
	56	23	0.05	1.1	0.2
Skin*	3	2758	6.21	5840	1315
	28	190	0.41	711	160
	56	112	0.25	527	118
Adipose tissue*	3	2973	6.70	1141	255
	28	560	1.29	319	72
	56	821	1.85	591	133
Muscle	3	515	1.16	—	—
	28	11	0.02	—	—
	56	5	0.01	—	—
Bone	3	20	0.05	—	—
	28	1	0.00	—	—
	56	1	0.00	—	—

(次ページにつづく)

Tissue	Days after ingestion	Radioactivity/100mg tissue		Total radioactivity	
		(dpm)	(μ g)	(dpm)	(μ g)
Plasma**	3	842×10^2	1.90	314×10^4	70.8
	28	20	0.05	11	2.5
	56	8	0.02	5.3	1.2
Red blood cell**	3	47	0.11	9.7	2.2
	28	—	—	—	—
	56	—	—	—	—

* Weights of total skin and adipose tissues were proposed to be 1/6 and 1/40 of body weight, respectively.

** Plasma and red blood cell volume were calculated by the following equation;

Plasma volume=Body weight $\times$ 0.04 $\times$ (1-hematocrit/100)

Red blood cell volume=Body weight $\times$ 0.04 $\times$ hematocrit/100

のうち、皮膚および脂肪組織にはもつとも高濃度に放射能が分布し、肝臓、副腎、消化管がこれについて高い濃度を示し、これらはいずれもプラズマ濃度よりも高い。

KC がいかなる理由でこれらの組織に選択的に分布するのか、極めて興味ある問題であるが、現在これに十分答えることは出来ない。しかし脂溶性の高い KC が、脂肪組織中に溶解貯留することは当然のこととも考えられ、また KC の一部が皮脂腺を通じて排泄される¹⁾ことを考えれば、皮膚における高濃度の分布も皮膚を排泄器官と想定することにより納得しえないことでもない。さらに解毒器官としての肝に生体異物が高濃度に分布することは、一般の薬物についての多くの例でよく知られているところである。

これらの組織に KC が特に高濃度分布することは、当然の帰結としてこれらの組織に何らかの障害が起こる可能性を示唆する。この点例えば油症の特徴的な痤瘡様皮疹や、肝細胞における小胞体の顕著な増加、あるいは患者の幾人かで観察されている副腎機能の低下など、かなり関連性があるものとも考えられる。なお皮膚は全身をおおう組織で、その総重量は体重の約 1/6 と考えられるので、皮膚に分布する放射能の総量を概算すると、投与量の 5.3% にも達することになる。

上記以外の組織ではいずれもプラズマレベルより幾分低い放射能濃度しか分布していないが、このうち肺、腎は他の組織よりやや高い。脳にもプラズマレベルの約半分の濃度で放射能が分布しており興味深い。

これまで投与 3 日後の分布について述べたが、28 日(4 週)までにはすべての組織中の放射能は著しく減少し、たとえば脂肪組織では 3 日後の濃度に対し 28 日後には約 1/5 に、皮膚、肺、副腎、脾では約 1/15

に、脳、脛骨では約 1/20 になり、その他ではこれより遙かに高率の減少を示している。この減少率においても最初に高濃度の分布がみられた脂肪組織、皮膚はかなり低率で、これらの組織からの KC 成分の消失が容易でないことを裏付けている。ただし脂肪組織は KC 投与後顕著に萎縮(脂肪量減少)することが知られており⁴⁾、脂肪組織において放射能の減少率が特に低い原因の一つは、脂肪組織自体の重量の減少のためとも考えられる。

他の組織では 4 週間までにほとんどの放射能は消失、あるいは残留しても極めて僅少しか認められぬが、この僅かに残留する放射能はその後 8 週間までにあまり減少せず、むしろ減少率は横這い状態になることが認められた。

2. 尿および糞中への放射能排泄

尿および糞は投与後 3 日までは 1 日ごとに、それ以後 4 日より 7 日までは 3 日間分を、またそれ以後は 1 週間分ずつを合して放射能を測定した。その結果を Table 4 に示す。

Table 4 から明かなように、投与放射能の大部は糞中へ排泄され、尿中への排泄は極めて少ない。すなわち投与後 4 週間までに尿中に排泄された総放射能は投与量の僅かに 2% 程度に過ぎないが、他方糞中へは 3 日間において投与量の約 55%、2 週間後までには 70% 近くに達した。2 週間以降の糞中放射能はそのままでは測定し得なかつたが、後述するようにソクスレット抽出物についての測定結果から (Table 6 参照)、4 週間目においてもなおかなりの放射能の排泄が認められた。

このように尿、糞中への排泄が極めて長期にわたることは、KC の高い体内残留性を示しているとも

Table 4. Percent recovery of ^3H in the urine and feces

Sample	Days after ingestion	Radioactivity		
		(dpm)	(μg)	% of dose
Urine	1	1247×10^4	281.0	1.12
	2	425	95.7	0.38
	3	173	39.0	0.16
	4-7	279	62.9	0.25
	8-14	97	21.9	0.09
	15-21	53	11.8	0.05
	22-28	7	1.8	0.01
Total				2.06
Feces	1	35440×10^4	8734	34.93
	2	17760	3999	16.00
	3	4708	1061	4.24
	4-7	10020	2256	9.02
	8-14	2952	665	2.66
Total				66.85

に、体内に残留した KC は長期にわたつてはいるが、少なくとも少量ずつは排泄され続けることも示している。これらの結果から、KC は生化学的にかなり安定で、生体内において容易には代謝分解されないことが示唆された。

糞中に排泄された放射性物質の一部は、消化管より吸収されないでそのまま排泄された未変化の KC よりなると考えられるが、他の一部は消化管より吸収された KC 成分が代謝されて胆汁中に排泄され、さらに十二指腸に至った代謝物よりなるとも推定される。後述するように、糞中の放射性物質には未変化体のみならず代謝物も含まれることが明かにされ、上記の可能性が支持された。ラットは実験動物の中では特に薬物を胆汁中に排泄することの多い動物であることはよく知られており⁵⁾、今回の実験結果から KC 代謝物も尿よりむしろ胆汁中へより多く排泄されることが示唆された。

3. 尿および糞中の代謝物

すでに述べたように、KC 投与後 4 週間までの尿中には投与量の約 2% の放射能が排泄された。KC の高脂溶性を考えれば、これが尿中に未変化のまま排泄されるとは考えられず、おそらく酸化されてフェノール性代謝物を生じ、その一部はさらにグルクロン酸、硫酸抱合体となつて排泄されるものと推定される。また一部の KC 成分はメルカプツール酸のような抱合体

を形成することも考えられる。この可能性を確かめるため、最も排泄量の多い初日の尿を用い pH 2.0 でクロロホルムに抽出可能な放射能（遊離代謝物）と、酸加水分解後同様にクロロホルムに抽出可能な放射能（抱合代謝物）を測定した。その結果を Table 5 に示す。

Table 5. Radioactivity extracted with CHCl_3 from the urine before and after hydrolysis

Sample	Radioactivity		
	(dpm)	(μg)	% of radioactivity in the urine
Urine	1247×10^4	281	100
CHCl_3 Extr. before hydrolysis	552×10^4	124	44
CHCl_3 Extr. after hydrolysis	248×10^4	56	20

Table 5 から明かなように、尿中には抱合代謝物もいくらか排泄されているが、その量は遊離代謝物の量に対し必ずしも多くないことが示唆された。いずれにせよ尿中への放射能の排泄は糞中へのそれに対して著しく小さいので、より大きな意義は糞中の放射能にあると考えられる。

十分に乾燥、細末とした糞をソクスレット抽出器でクロロホルムにて抽出すると、糞中の大部分の放射能がこれに抽出される。その結果を Table 6 に示す。

Table 6. Radioactivity extracted with CHCl_3 from the feces

Days after ingestion	Radioactivity		
	(dpm)	(μg)	% of radioactivity in the feces
1	30200×10^4	6802	77.88
2	10350	2331	58.29
3	2532	570	53.72
4-7	6030	1358	60.20
8-14	2192	494	74.29
15-21	872	196	—
22-28	363	82	—

すでに述べたように糞中には投与 4 週間までに投与量の約 70% が排泄されているが、その半分は第 1 日目の糞に排泄されている。そこでこの初日の糞のクロロホルム抽出物を用い、これがいかなる物質よりなるかについてさらに検討した。

まず上記クロロホルム抽出物を TLC により検索すると, Fig. 1-A に示すようなクロマトグラムが得られ, 3つのスポットに分れることが判明した. いま仮に Rf 値の大きい方から順次 M-1, M-2, M-3 と名付けるとすれば, Rf 0.66 の M-1 は KC そのものの値に一致し (TLC によつては KC の各成分は分離せず単一スポットを与える), これはおそらく消化管より吸収されなかつた未変化の KC と考えられた. また他の 2つのスポット M-2 (Rf 0.32), M-3 (Rf 0.00) はともに Folin-Ciocalteu 試薬で青色スポットを呈し, おそらくフェノール性代謝物と考えられた.

上記クロロホルム抽出液をとり, 2 N 苛性ソーダ溶液にて振盪抽出し, 苛性ソーダ層とクロロホルム層 (CHCl_3 -1) とに分けたのち, 苛性ソーダ層は塩酸性として再度クロロホルムにより抽出すると (CHCl_3 -2), CHCl_3 -1 は TLC において Rf 0.66 に単一スポットを示し M-1 のみよりなり, 他方 CHCl_3 -2 は 2つのスポット (M-2, M-3) のみを含むことが明らかになった. すなわちこの操作により糞中の放射能を, 未変化体と思われる部分と, フェノール性代謝物と思われる部分を含む 2 分画に分けることが出来た.

なお 2 日後, 3 日後の糞につき同様の方法で TLC を行なうと Fig. 1-B および Fig. 1-C に示す結果が得られ, M-1 が経日的に減少するとともに, M-2, M-3 の相対量が増加することが判明した.

さらに M-1 のみを含む CHCl_3 -1 についてガスク

ロマトグラフィーを行なうと, Fig. 2 に示すようなクロマトグラムが得られた. 比較のため Fig. 3 に KC-400 のクロマトグラムを示す.

KC 各成分のピークに, 保持時間の小さい方から順次 a, b, c, …… と名付けると, 抽出物中の d が異常に高いことを除けば, その全ピークにてつい KC と抽出物のクロマトグラムは極めてよい一致を示している. このことから M-1 は未変化の KC であるという前記の推定がさらに確められた.

M-2, M-3 についてはさらに検討中であるが, これらは一旦吸収された KC が肝で代謝され, 胆汁を通じて糞中へ排泄されたものと推定される. しかしこの点はその構造の解明とともにさらに検討されるべきものとする.

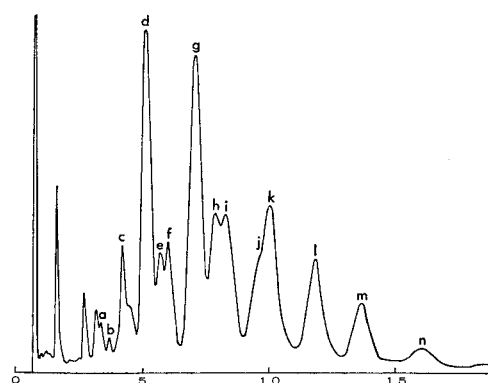


Fig. 2. Gas chromatogram of neutral excretion products in the feces

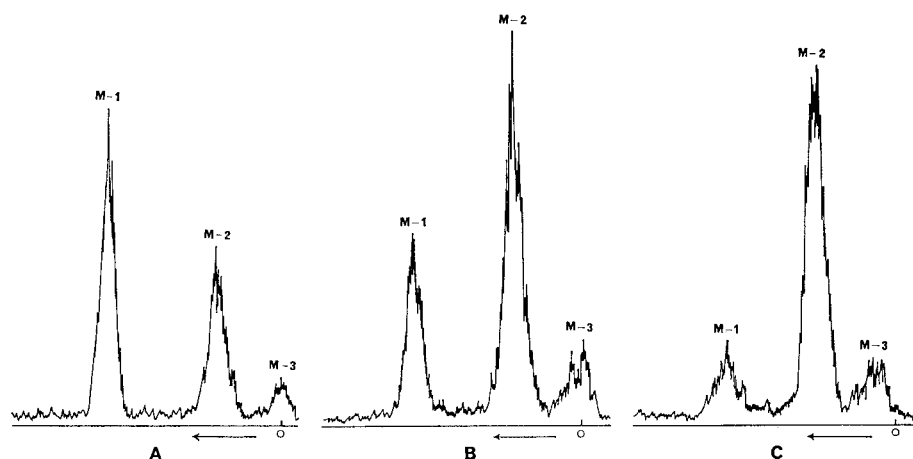


Fig. 1. Radioactive scan of thin-layer chromatogram of extract of feces

A: The first day feces, B: the second day feces,
C: the third day feces.
O: origin

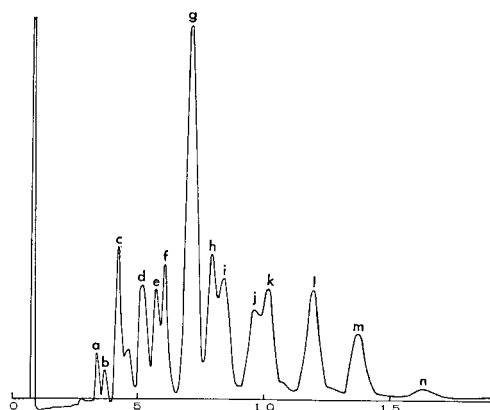


Fig. 3. Gas chromatogram of KC-400

結 論

$^3\text{H-KC-400}$ (比放射能 $20 \mu\text{Ci}/\text{mg}$) を Wistar King 系雄ラットに1匹当り 25 mg 経口投与し、その3日後、4週後、8週後に3匹ずつを殺し、各組織中の放射能分布を測定、またその間における尿および糞中への排泄について検討し、つぎの結論が得られた。

1. $^3\text{H-KC-400}$ を投与した3日後において、皮膚、脂肪組織、肝、副腎、消化管の放射能濃度はプラズマレベルより高く、このうち皮膚、脂肪組織で最も高い値が認められた。また各組織中の放射能は4週間後はほとんど消失するが、微量残留する放射能のその後の減少は横這い傾向を示した。

2. $^3\text{H-KC-400}$ 投与後4週間において尿中への放

射能排泄は投与量の僅か2%程度で、大部分(70%)は糞中へ排泄された。投与1日後の糞中には、吸収されずにそのまま排泄されたと考えられる未変化のKCが多いが、一部フェノール性代謝物と考えられるものも認められた。2, 3日後の糞中には次第に未変化KCの量が減少し、これに対してフェノール性代謝物の量が増加した。

$^3\text{H-KC}$ を供与下さいました放医研池上博士らに深謝致します。

〔後記〕本研究の計画ならびに結果についての考察は全員の協力によつて行なつたが、皮膚、脂肪組織、肺、筋肉、骨についての実験は永井、八戸が、脳、副腎、睪丸、血液については鶴沢、伊東、納富が、消化管、心臓、脾臓については水上、伊藤が、さらに肝臓、腎臓については加藤、辻がそれぞれ分担した。また尿、糞に関する実験は吉村、山本が分担した。

文 献

- 1) 塚元久雄ほか：福岡医誌，60：496，1969.
- 2) 吉村 英敏，大島美奈子：福岡医誌，62：5，1971.
- 3) 池上四郎，河本清彦，榎田義彦，赤星三弥，榎垣一憲，馬場茂雄：“理工学における同位元素討論会”昭和45年4月，東京.
- 4) 永井諄爾，古川ミチヨ，八戸義明，樋口かをる：福岡医誌，62：42，1971.
- 5) Abou-El-Makarem, M. M., Millburn, D., Smith, R. L. and Williams, R. T.: Biochem. J., 105: 1289, 1967.

カネクロール主成分の分離と構造について

九州大学薬学部

佐伯 清太郎・筒井 昭代・小栗 一太

吉村 英敏・浜名 政和

The Isolation and Structure Elucidation of the Main Components of Kanechlor-400 (Chlorobiphenyls)

S. SAEKI, A. TSUTSUI, K. OGURI, H. YOSHIMURA
and M. HAMANA

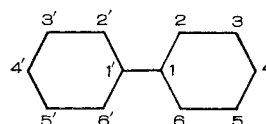
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

The components of KC-400 (a mixture of chlorobiphenyls) which caused Yusho (Chlorobiphenyls Poisoning) were separated successfully by a preparative gas chromatography. Then all compounds which have possible structures assumed by physical data were synthesized. Finally, compounds *g*₁, *g*₂, *h*, *k* and *m* were identified with 2, 4, 3', 4'-, 2, 5, 3', 4'-, 2, 3, 4, 4'-, 3, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl and 2, 3, 4, 3', 4'-pentachlorobiphenyl, respectively.

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た。この油症の原因が、加熱媒体カネクロールのもれによる、Rice Oil への混入であることが判明。このカネクロールの成分は、ビフェニールの塩素化物なることのみ判明していたが、その個々の成分については不明であつた。特に後溜分については、患者の皮膚等から抽出され、その体内分布、代謝過程および生体におよぼす作用等を解明すれば、患者の治癒にもつながると考え、カネクロール後溜分の成分研究を開始した。カネクロール-400 を分溜し、三つの溜分すなわち *b*. p. 155°~165°/3mm, 165°~170°

/3 mm, 170°~175°/3 mm に分け *b*. p. 170°~175°/3 mm の溜分について、分取用ガスクロマトグラフによる分離を行ない、化合物 *g*₁, *g*₂, *h*, *k*, *l*, *m* の6種を得た。元素分析およびマススペクトルより *g*₁, *g*₂, *h*, *k* は四塩化ビフェニール、*l*, *m* は五塩化ビフェニールであることが判明した (Fig. 1)。

塩化ビフェニールの紫外外部吸収スペクトルに関する報告は少ないが、著者は種々の塩化ビフェニールの紫外外部吸収スペクトルを測定し、塩素の置換位置と吸収波長に関する法則を見出した。すなわち、



- i) 2, 2', 6, 6' に、2個以上の塩素置換基が存在する場合は、 $\lambda_{\max}$ は特定値を示さず強度は弱い。
- ii) 2, 2', 6, 6' に1個の塩素置換基の存在する場合は、 $\lambda_{\max}$ 250 m μ 附近に吸収を示し、強度 $\log \epsilon$ は 4.3 附近を示す。
- iii) 2, 2', 6, 6' に置換基の存在しないときは、 $\lambda_{\max}$ 260 m μ 附近に吸収を示し、強度 $\log \epsilon$ は 4.3 附近を示す。

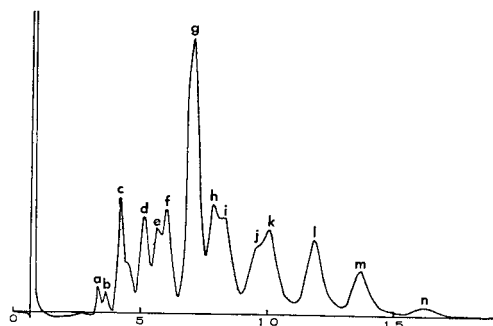


Fig. 1. Kanechlor 400

分離された6種類の化合物は、Table 1のごとき紫外外部吸収スペクトルを示すので、上述の法則により化合物 g_1 , g_2 , h , l , m においては、2, 2', 6, 6' に1個の塩素原子の存在を示し、化合物 k においては、塩素原子は 2, 2', 6, 6' に存在しない (Fig. 2).

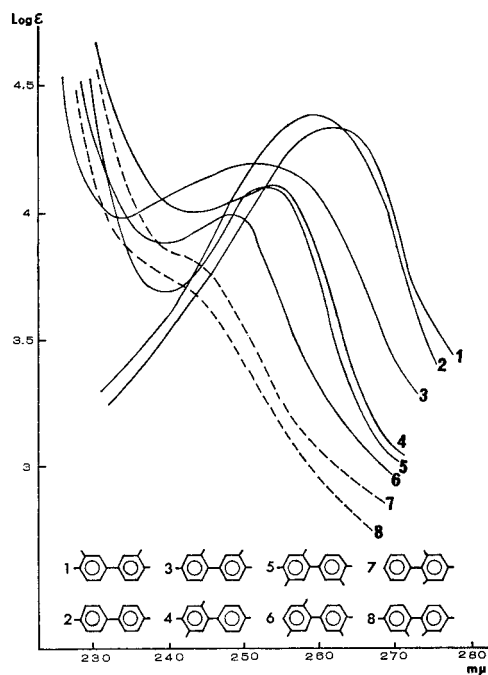


Fig. 2. U. V. spectra of chlorobiphenyls (in EtOH)

UV データを考慮し、Fig. 3 にカネクロールより得られた四塩化ビフェニール g_1 , g_2 , h , k について考えられる、すべての異性体を示す。

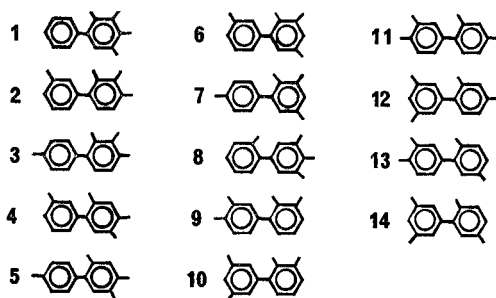


Fig. 3. Possible isomers of tetrachlorobiphenyls (g_1 , g_2 , h)

つぎにカネクロールより得られた化合物 k について考えられる、すべての異性体を示す (Fig. 4).

ビフェニール誘導体を合成するには、一般にアニリ

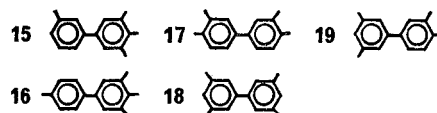


Fig. 4. Possible isomers of tetrachlorobiphenyl (k).

ン誘導体をジアゾ体に通じ、ベンゼン誘導体とカップリングせしめる Gomberg 反応が知られているが、著者は Cadogan¹⁾ により報告されている変法を用い、カネクロールより分離された化合物に対して推定される構造、すなわち Fig. 3, Fig. 4 の化合物をすべて合成、ガスクロマトグラフにて同定した。Fig. 5 に反応せしめたアニリン誘導体と塩化ベンゼンおよびその反応混合物のガスクロマトグラフのパターンを示す。

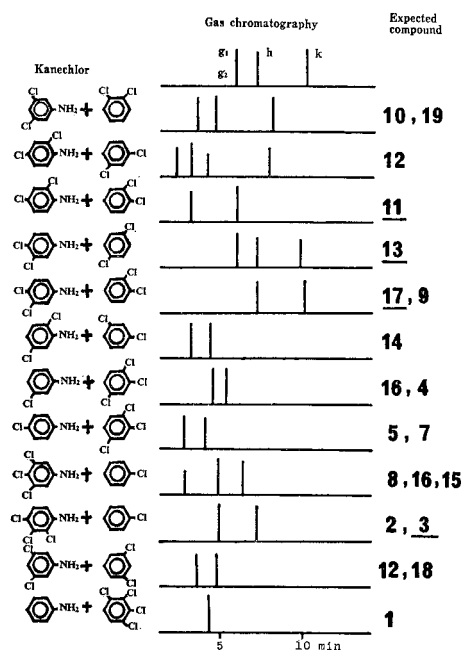
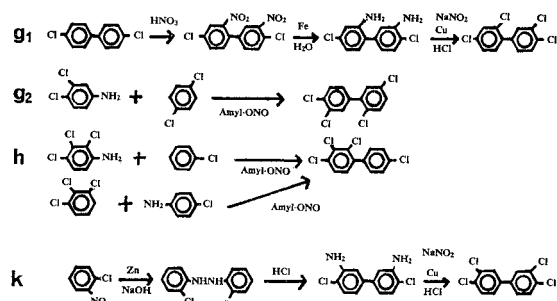
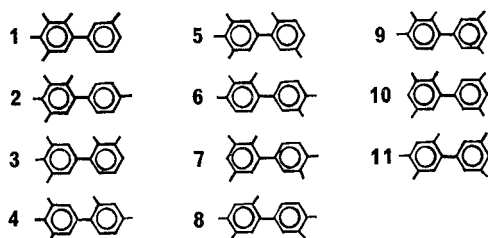


Fig. 5. Preparation of tetrachlorobiphenyl isomers and its gas chromatography.

(Underlined number shows to be identified compound.)

ガスクロマトグラフにおける保持時間の一致より g_1 には (11), g_2 には (13), h には (3), k には (17) の構造が推定され、Fig. 6 に示すとき反応を行ない、化合物(11), (13), (3), (17) を合成、構造を確定した。

Fig. 7 にカネクロールより得られた五塩化ビフェニ

Fig. 6. Synthetic method of g_1 , g_2 , h and k .Fig. 7. Possible isomers of pentachlorobiphenyls (l , m)

ール l , m について考えられるすべての異性体を示す。

上記推定化合物を Gomberg 反応の変法を用いて合成し、ガスクロマトグラフにて同定した (Fig. 8)。

以上、ガスクロマトグラフにおける保持時間の一致より m には (6) の構造が推定され、Fig. 9 の反応を行なつて、(6) を合成、構造を確定した。

Table 1 にカネクロールより得られた塩化ビフェニールの構造および物理的性質を示す。

実験の部

1. カネクロール $b. p.$ 170~175°/3mm 溜分のガスクロマトグラフによる分離

カネクロール-400 を分溜し、Fr 1. 155~165°/3 mm, Fr 2. 165~170°/3 mm, Fr 3. 170~175°/3mm の3成分を得、Fr 3. 200 mg をとり分取用ガスクロマトグラフ (Varian 社製, Model-700, 30%SE-30,

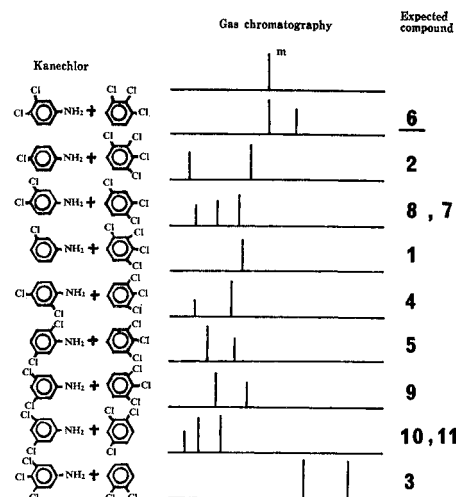
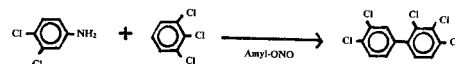


Fig. 8. Preparation of pentachlorobiphenyl isomers and its gas chromatography. (Underlined number shows to be identified compound.)

Fig. 9. Synthetic method of m .

3/8"×20', カラム温度 250°, 検出器温度 270°, キャリアガス He, 流速 200 cc/min) にて分取し次の結果をえた。

e, f	19.5 mg
g_1, g_2	64.4
h, i	26.1
j	14.2
k	12.4
l	9.3
m	5.7
	151.6 mg

i) g_1, g_2 -Fraction をメタノールより再結晶し、難溶部より mp 120° の白色葉状晶を得た (compo-

Table 1. Physical properties and structures

Compound	g_1	g_2	h	k	l	m
mp	120°	95°	138°	174°	95°	103°
M. W.	292	292	292	292	324	324
UV $m\mu$ (log ϵ)	253 (4.21)	250 (4.07)	250 (4.13)	259 (4.35)	253 (4.08)	250 (3.36)
Molecular formula	$C_{12}H_6Cl_4$	$C_{12}H_6Cl_4$	$C_{12}H_6Cl_4$	$C_{12}H_6Cl_4$	$C_{12}H_5Cl_5$	$C_{12}H_5Cl_5$

und-*g*₁). **Anal.** Calcd. for $C_{12}H_6Cl_4$: C, 49.31; H, 2.05. Found: C, 49.01; H, 2.10. Mass Spectrum m/e 292(M^+) UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ) 253 (4.21) 別途合成せる 2, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl と混融せるも、融点降下せず。UV およびガスクロマトグラフの保持時間も一致した。

メタノール易溶部より mp 95° の白色葉状晶を得た (compound-*g*₂). **Anal.** Calcd. for $C_{12}H_6Cl_4$: C, 49.31; H, 2.05. Found: C, 48.90; H, 2.10 Mass Spectrum m/e 292(M^+) UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ) 250 (4.07) 別途合成せる 2, 5, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl と混融せるも、融点降下せず。UV およびガスクロマトグラフの保持時間も一致した。

ii) *h*, *i*,-Fraction をメタノールより再結晶し mp 138° の白色葉状結晶を得た (compound-*h*). **Anal.** Calcd. for $C_{12}H_6Cl_4$: C, 49.31; H, 2.05 Found: C, 49.4; H, 2.21. Mass Spectrum m/e 292 (M^+) UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ) 250 (4.13). 別途合成せる 2, 3, 4, 4'-tetrachlorobiphenyl と混融せるも融点降下を示さず。UV およびガスクロマトグラフの保持時間も一致した。

iii) *k*-Fraction をメタノールより再結晶し, mp 174° の白色葉状晶を得た (compound-*k*). **Anal.** Calcd. for $C_{12}H_6Cl_4$: C, 49.31; H, 2.05 Found: C, 49.13; H, 2.23. Mass Spectrum, m/e 292 (M^+) UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ) 259 (4.35). 別途合成せる 3, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl と混融せるも融点降下せず, UV およびガスクロマトグラフの保持時間も一致した。

iv) *l*-Fraction をメタノールより再結, mp 95° の白色葉状晶を得た (compound-*l*). **Anal.** Calcd. for $C_{12}H_6Cl_4$: C, 44.10; H, 1.53. Found: C, 43.92; H, 1.52. Mass Spectrum m/e 324 (M^+) UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ) 253 (4.08).

v) *m*-Fraction をメタノールより再結. mp 103° の白色葉状晶を得た (compound-*m*). **Anal.** Calcd. for $C_{12}H_5Cl_5$: C, 44.10; H, 1.53. Found: C, 44.37; H, 1.60. Mass Spectrum m/e 324 (M^+) UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ) 250 (3.36). 別途合成せる 2, 3, 4, 3' 4'-pentachlorobiphenyl と混融せるも融点降下せず。UV およびガスクロマトグラフの保持時間も一致した。

2. 種々塩化ビフェニールの合成

1) 塩化ビフェニールの一般製法 (Gomberg 反応の変法)¹⁾

Aniline 誘導体 (1mol) と大過剰の chlorobenzene を四塩化炭素にとかし, 攪拌しつつ氷冷下, amylnitrite (1mol) を加え室温にて 12 時間反応せしめ, 反応後溶媒溜去, chlorobiphenyl を蒸溜にて精製する。あるいは, クロマトを用いる。

2) 2, 4, 6-Trichlorobiphenyl

Benzene (20 ml) に 2, 4, 6-trichloroaniline (500 mg) をとかし氷冷下, amylnitrite (400 mg) を加え, 48 時間室温にて攪拌, 溶媒溜去, シリカクロマトにて精製, メタノールより再結すれば白色葉状結晶を得る。mp 46° **Anal.** Calcd. for $C_{12}H_7Cl_3$: C, 55.92; H, 2.72. Found: C, 55.73; H, 2.47. UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ) 246 (3.80).

3) 3, 4, 3', 4'-Tetrachlorobiphenyl²⁾

mp 172° UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ) 260 (4.36)

4) 2, 4, 2', 4'-Tetrachlorobiphenyl³⁾

5) 2, 4, 3', 4'-Tetrachlorobiphenyl⁴⁾

mp 124° UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ) 253 (4.20).

6) 2, 4, 5, 4'-Tetrachlorobiphenyl

2, 4, 5-Trichloroaniline (500 mg), chlorobenzene (10 ml), amylnitrite (410 mg) より常法により製する, 白色針状晶。mp 125° (MeOH) **Anal.** Calcd. for $C_{12}H_6Cl_4$: C, 49.31; H, 2.05. Found: C, 49.50; H, 2.13. UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ) 257 (4.15).

7) 2, 5, 3', 4'-Tetrachlorobiphenyl

3, 4-Di-chloroaniline (200 mg), p-dichlorobenzene (1 ml) を 1 ml の四塩化炭素にとかし, amylnitrite (200 mg) を加え製する。白色葉状晶。mp 104° (MeOH). **Anal.** Calcd. for $C_{12}H_6Cl_4$: C, 49.31; H, 2.05. Found: C, 49.36; H, 2.34. UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ) 250 (4.00).

8) 2, 3, 4, 4'-Tetrachlorobiphenyl

2, 3, 4,-Trichloroaniline (170mg), chlorobenzene (3 ml), amylnitrite (140mg) より常法により製する。白色葉状晶。mp 142° (MeOH). **Anal.** Calcd. for $C_{12}H_6Cl_4$: C, 49.31; H, 2.05. Found: C, 49.12; H, 2.20. UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ) 250 (4.10).

p-Chloroaniline (1 g), 1, 2, 3-trichlorobenzene (4 g) を 10 ml の四塩化炭素にとかし, amylnitrite (1g) を加え常法により製し, 分取ガスクロマトグラフィーにて分離する。白色葉状晶 mp 141° (MeOH). 上述のごとく製せる化合物と混融するも融点降下せず。

9) 2, 4, 5, 3', 4',-Pentachlorobiphenyl.

2, 4, 5,-Trichloroaniline (500 mg), dichlorobenzene (2.5 ml), amylnitrite (500 mg) より常法により製する. 白色葉状晶. mp 82° (MeOH) Anal. Calcd. for $C_{12}H_5Cl_5$: C, 44.10; H, 1.53. Found: C, 44.32; H, 1.45. UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ) 253 (3.40).

10) 2, 3, 4, 3', 4',-Pentachlorobiphenyl.

3, 4-Dichloroaniline (500 mg), 1, 2, 3-trichlorobenzene (2 g) を 10 ml の四塩化炭素にとかし, amylnitrite (500 mg) を加え常法により製する. 白色葉状晶 mp 101°~105° (MeOH) Anal. Calcd. for $C_{12}H_5Cl_5$: C, 44.10; H, 1.53, Found: C, 44.32; H, 1.45 UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ) 253 (3.40).

3. 同定のためのガスクロマトグラフィー

分離または合成した標品の同定には島津 GC-3 AE 型ガスクロマトグラフ (ECD) を使用. カラム, ガラスカラム (4 mm $\times$ 2 m); 充填剤, 1.5% SE-30 on Chromosorb W: キャリヤガス, N_2 ; カラム温度 200°.

結 論

加熱媒体カネクロール-400 の後溜分より 6 種の単

一成分を単離し, その中 5 種の構造を確定した. すなわち compound g_1 は 2, 4, 3', 4',-tetrachlorodiphenyl, compound g_2 は 2, 5, 3', 4',-tetrachlorobiphenyl, compound h は 2, 3, 4, 4',-tetrachlorobiphenyl, compound k は 3, 4, 3', 4',-tetrachlorobiphenyl, compound m は 2, 3, 4, 3', 4',-pentachlorobiphenyl である.

本研究にあたり, 元素分析を担当していただきました石村, 井上両氏および Mass Spectrum を測定していただきました稲津氏, NMR を測定していただきました田中氏に深謝いたします.

文 献

- 1) Cadogan J. I. G.: J. Chem. Soc., (1962) 4257.
- 2) Cain, J.: J. Chem. Soc., 85 (1904) 7.
- 3) Hall, M. and Minhaj, F.: J. Chem. Soc., (1957) 4586.
- 4) Dennett, H. G. and Turner, E. E.: J. Chem. Soc., (1926) 479.

喀痰および組織中の塩化ビフェニール

九州大学医学部法医学教室 (主任: 牧角三郎教授)

小 嶋 亨

Chlorobiphenyls in the Sputa and Tissues

Tohru KOJIMA

Department of Legal Medicine (Director: Prof. Saburo
Makisumi), Faculty of Medicine, Kyushu
University, Fukuoka, Japan.

It came into question at the meeting of the "Yusho"-treatment research group whether chlorobiphenyls were excreted in sputum which was reported to be profusely expectorated from patients poisoned by the chemicals. The sputa collected intermittently between December 1969 and July 1970 were analysed by means of gas chromatography in parallel with the tissue samples of the patients.

The definite components of chlorobiphenyls with the late retention times were always detected in the sputa before May 1970 and rarely in the samples after June. These components were, on the other hand, markedly demonstrated in the fatty tissue of the patients. On the basis of the result it is reasonable to presume that chlorobiphenyls deposited in fatty tissue hardly move into blood and therefore chlorobiphenyls are found with difficulty in the sputum even after a long period of intoxication.

緒 言

いわゆる油症 (塩化ビフェニール中毒) が発症して以来, 九州大学油症および治療研究班の班員として, その原因物質の究明, 患者の体内に残存する塩化ビフェニール (以下 C. B.) の追跡をおこなってきた。すでに, 昭和 44 年までの研究結果については報告した²⁾³⁾⁴⁾⁷⁾。

その後, 油症患者のなかには多量の痰を喀出するものが多いことが認められ⁶⁾, 喀痰中に C. B. が排泄されているか否かが問題となつた。そこで, 患者の体内に残存する C. B. を追跡する一方, 喀痰からの C. B. の検出を行なつてきた。

その結果, 検査を始めてしばらくの間の喀痰から C. B. を検出し, また油症発症後約 2 年経過した患者の組織とくに脂肪組織から, なお高濃度に残存している C. B. を検出したので, その検査方法とともに報告する。

試料および分析方法

1. 喀痰

(1) 試料

昭和 44 年 12 月 13 日から昭和 45 年 7 月 11 日までの間において, 適当な間隔をおいて採取された 1 週間分ずつの喀痰, 13 人分 28 検体。(九州大学油症外来—胸部疾患研究所から受取つた。)

対照の喀痰は, 胸部疾患研究所に入院中の油症と無関係な患者が喀出した 1 週間分の喀痰, 5 人分 5 検体。

C. B. の標準としては, 患者が使い残したカネミライスオイル (患者油 A⁷⁾) に含まれている C. B. (以下油中 C. B.) を用いた。

(2) 抽出および精製

検体および対照の喀痰は AOAC 法¹⁾⁵⁾ に準じて抽出, 精製した。その方法は表 1 に示す。

標準に用いた C. B. は, ライスオイルをそのまま n-Hexane で 25 倍に希釈するか, AOAC 法に準じた方法³⁾ により抽出, 精製したものをを用いた。

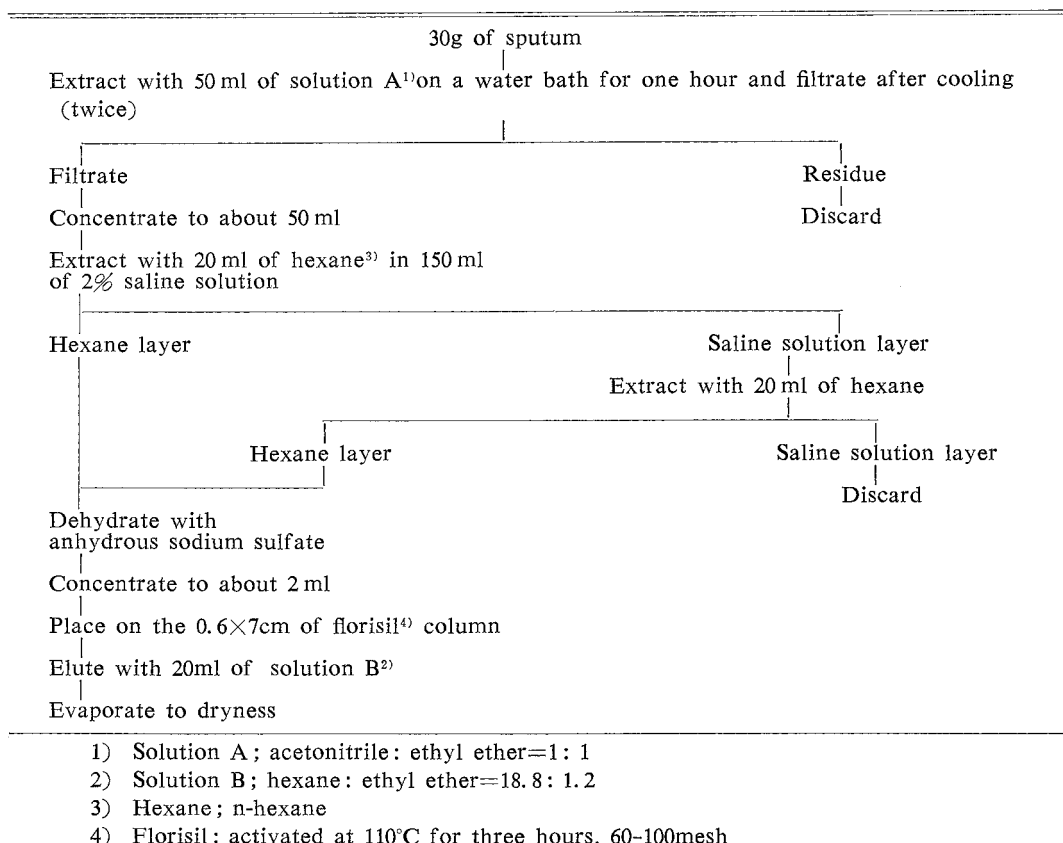
(3) ガスクロマトグラフィー

装置: 島津 GC-3 AE 形ガスクロマトグラフ

検出器: Pulse type Electron-Capture Detector

カラム: 1.5 % SE-30 on Chromosorb W (60-80

Table 1. Method of extraction and clean up (sputum)



mesh), ガラス製, 0.4×200 cm.

条件: 温度はカラム, 検出器とも 193°C, キャリヤーガスには N₂ を用い, カラム入圧は 1.4~1.8 kg/cm² とした.

2. 組織

(1) 試料

患者から採取された試料は表 3 に示した.

対照の組織は, 油症と無関係な法医学解剖死体の脂肪組織を用いた²⁾⁴⁾⁷⁾.

C. B. の標準は喀痰の分析と同じ.

(2) 抽出および精製

試料の 1 または 2 g を用いて, AOAC 法に準じた方法⁴⁾ により抽出, 精製した.

(3) ガスクロマトグラフィー

装置, 条件は喀痰の分析と同じ.

結 果

1. 喀痰

1) 患者の喀痰からは, 対照の喀痰には認められな

い peak 群で, 油中の C. B. の後半の peak 群 (peak O, P, R, S, T, V, W, X) と保持時間が同じ peak 群の認められるものがあつた (図 1).

2) 喀痰の検査を適当な間隔をおいておこなつたところ, 昭和 44 年 12 月 13 日から昭和 45 年 5 月 9 日までの間において採取された喀痰からは C. B. に相当する peak 群が検出されたが, それ以後検査を行なつた期間の喀痰からは C. B. に相当する peak 群はほとんど検出されなかつた (表 2).

3) C. B. の pattern を検出した喀痰のうち, とくに 2 検体において著明であつた. この 2 検体において検出された C. B. の pattern の部分の量は, 標準として用いたライスオイル 2~4 mg 中に含まれる C. B. の同部分の量に相当した.

2. 組織

主に患者の脂肪組織を分析したが, 分析した患者の脂肪組織からはいずれも, 油中の C. B. の後半の peak 群 (peak P, Q, R, S, T, U, W) に相当する peak 群を検出した (図 2). 各組織の分析結果は表

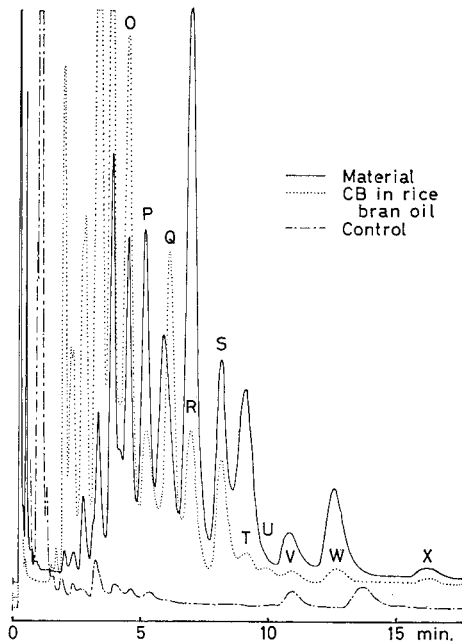


Fig. 1. The sputum of Y. M. which was collected from 7th to 14th of March, 1970.

3に示した。

分析した組織のうち，K. K. 氏の虫垂間膜と W. O. 氏の皮下脂肪からは著明な C. B. の pattern を検出した。W. O. 氏の皮下脂肪 1 g 中には，検出された C. B. の後半の pattern の部分で比較して，標準に

用いたライスオイル約 23 mg 中に含まれる C. B. の同部分の量に相当する量が含まれていた。

考 察

患者の喀痰から検出された後半の peak 群は油中の C. B. の後半の peak 群と保持時間が同じであること，その pattern が類似していること，対照の喀痰にはいずれにもその peak 群に相当する peak 群が認められないことから，微量なため他の方法による同定はおこなっていないが，油中の C. B. の後半の成分と考えられる。

患者の脂肪組織等から油中の C. B. の後半の成分を検出したが，その pattern は油中の C. B. の後半の pattern とほとんど同じ（図 2）なのに比べ，喀痰中の C. B. の pattern は peak U に相当する peak が認められない（図 1）。その原因は現在のところ不明である。

著明な C. B. の pattern を認めた喀痰および脂肪組織中の C. B. の量を，便宜的に C. B. を含有するライスオイルの量に換算した。標準としたライスオイル中には有機塩素として約 1100 ppm の C. B. を含有しているものと考えられている⁷⁾。著明な C. B. の pattern を認めた喀痰では，ライスオイル 2～4 mg 中の C. B. の同 pattern の部分の量に相当する量が含まれていたが，W. O. 氏の皮下脂肪（昭和 45 年 6 月 1 日採取）には 1 g 中に 23 mg に相当する量が含まれていたことから，高濃度に C. B. が検出された 1 週間分の喀痰

Table 2. Weight of sputum and existence of chlorobiphenyls

DATE	69	12	1	70	2	3	4	5	6	7
NAME	15	20	27	3	10	17	24	31	7	14
S. T	26.5 (++)									
Y. M	29.0 (+)							21.0 (++)		47.2 (±)
A. M									22.0 (+)	26.0 (-)
T. S										
K. K									26.0 (±)	22.9 (+)
K. T										
G. T										
H. H										
K. H										
U. T										
K. U										
T. K										
H. H'										

Pattern of chlorobiphenyls was distinctly detected (++)，detected (+)，not clearly detected (±)，not detected (-).

Number in the table showed weight of the sputum (gram).

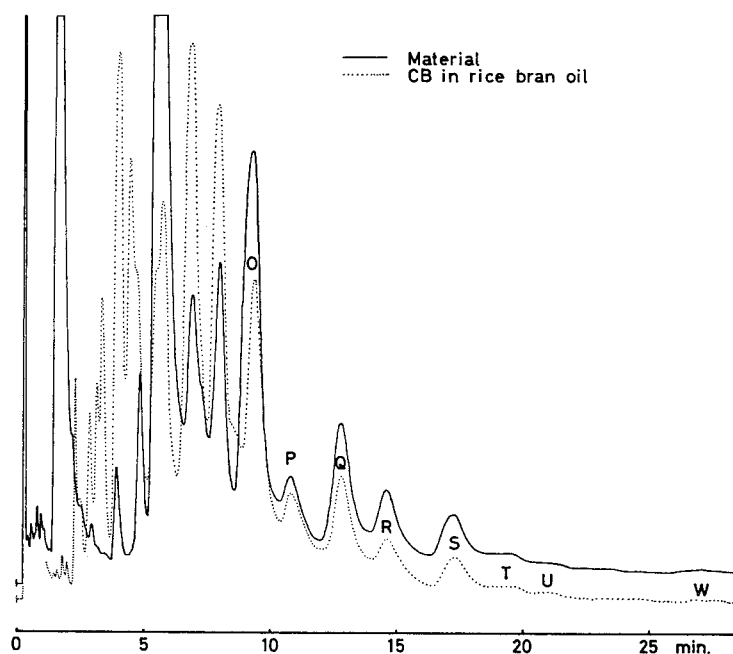


Fig. 2. The skin of W. O. which was cut off June 1, 1970.

Table 3. Tissue samples

Date	Name (Age)	Tissue and existence of chlorobiphenyls
(1970) Feb. 20	M. N. (34)	mesenterium (+), bone marrow (—), heart (—), liver (—), kidney (—), spleen (—), lung (—), oesophagus (—)
Feb. 25	K. K. (21)	appendix vermiformis (+), mesenteriolum (++)
Mar. 27	H. K. (50)	extraperitoneal fatty tissue (+)
Jun. 1	W. O. (69)	subcutaneous fatty tissue (++) , skin (+)

Pattern of chlorobiphenyls was distinctly detected (++) , detected (+) , not detected (—).

中には、脂肪組織 0.1 g 中に含まれる量くらいしか排泄されていないことになり、検査を始めてからの喀痰からは体内に蓄積されていると考えられる C. B. の量にくらべ、ごく微量しか排泄されていないものと考えられる。

また、昭和 45 年 5 月下旬以降の喀痰からは C. B. の pattern をほとんど検出していないこと、脂肪組織にはまだ蓄積されていることから、同一患者による検査は行なっていないが、脂肪組織中の C. B. が、ほとんど血中に移行していないため、喀痰から検出しなくなったものと考えられる。

総 括

1. 油症患者の喀痰から塩化ビフェニールを検出した。喀痰は塩化ビフェニールの排泄経路の一つと考えられた。

2. 著明な塩化ビフェニールの pattern を検出した喀痰中には、有機塩素として約 1100 ppm の塩化ビフェニールを含有するライスオイル 2～4 mg 中に含まれる塩化ビフェニールの後半の部分の量が検出された。

3. 昭和 45 年 6 月 1 日に採取された患者の脂肪組

織 1 g 中には，同じライスオイル 23 mg 中に含まれる塩化ビフェニールの同部分の量が検出された。

4. 喀痰の検査を始めてから昭和 45 年 5 月までは塩化ビフェニールを検出したが，その後ではほとんど検出されなかつた。おそらく脂肪組織中の塩化ビフェニールが血中に移行しなくなつたためと考えられた。

油症患者および対照の喀痰を提供して下さつた油症治療研究班員胸部疾患研究所重松信昭講師，組織を提供して下さつた同研究班員皮膚科学教室利谷昭治助教授，病理学教室菊池昌弘講師，産婦人科学教室榎保隆先生に感謝いたします。

文 献

1) Johnson, L.: Separation of dieldrin and endrin from other chlorinated pesticide residues.

J. Ass. Off. Agric. Chem. 45: 363-365, 1962.

2) 菊池昌弘ほか：いわゆる油症患者の 2 割検例。福岡医誌 62: 89-103, 1971.

3) Kojima, T. et al.: Chloro-biphenyls poisonings—Gas chromatographic detection of chloro-biphenyls in the rice-oil and biological materials. Jap. J. Legal Med. 23: 415-420, 1969.

4) 小嶋亨ほか：いわゆる油症（塩化ビフェニール中毒）一生体内に残存する塩化ビフェニール。日法医誌，24 卷 4 号に掲載予定。

5) Mills, P. A. et al.: Rapid method for chlorinated pesticide residues in nonfatty foods. J. Ass. Off. Agric. Chem. 46: 186-191, 1963.

6) 重松信昭ほか：油症における呼吸器障害の臨床的ならびに実験的研究。福岡医誌，62: 150-156, 1971.

7) 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—油症研究班分析部会報告書。福岡医誌，60: 496-512, 1969.

Biphenyl Chloride 誘導体のラット 肝ミクロゾームに与える影響

九州大学薬学部生理化学教室

藤田 節治・辻 宏・加藤敬太郎
佐伯清太郎・塚元 久雄

Effect of Biphenyl Chlorides on Rat Liver Microsomes

Setsuharu FUJITA, Hiroshi TSUJI, Keitaro KATO,
Seitaro SAEKI and Hisao TSUKAMOTO

*Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu
University, Fukuoka, Japan.*

Pretreatment of rats with biphenyl chlorides resulted in an enhancement of the liver drug metabolizing enzyme system. The effects observed with various derivatives of biphenyl chlorides were dependent on the number and on the site of chlorine. 2, 4, 5, 3', 4'-pentachlorobiphenyl, for example, was the most potent inducer of all biphenyl chloride derivatives used in this experiment, whereas 4, 4'-dichlorobiphenyl could scarcely increase the liver drug metabolizing enzymes. The biochemical modification of liver microsomes might be reversible, but continued for more than 6 weeks after administration of a single dose of 3, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl.

緒 言

biphenyl chlorides は工業的に広い用途をもち、自然界の動物体内に蓄積していることが認められたことから、その毒性が注目された⁶⁾¹²⁾。

一方油症の原因が biphenyl chlorides の Kanechlor-400 であると判明し、油症患者の肝細胞電顕所見で滑面小胞体の増殖が認められた¹⁶⁾¹⁴⁾。動物実験でも Kanechlor-400 が hexobarbital 睡眠時間を著明に短縮することが報告された⁷⁾。また前述の報告で、鳥類の体内に塩素数の多い biphenyl chlorides の強い蓄積が認められたが、油症の研究でも塩素含量のたかい高沸点成分が体内に長く貯留するものと考えられ、その毒性が問題とされた¹²⁾。その後 Kanechlor-400 の分析の結果、主成分は tetrachlorobiphenyls であり、なかでも 3, 4, 2', 4'-tetrachlorobiphenyl と 3, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl が最も多く、副成分として polychlorobiphenyls 等を若干含有していることが明らかとなった¹³⁾。

本報告では、この観点から Kanechlor-400 のほか塩素含量の高い同 500 および 600 を用いるとともに、

これらの主成分または副成分に相当する biphenyl chloride 誘導体の合成標品をラットに投与し、肝ミクロゾームに与える影響について生化学的検討を加えた。

実 験 方 法

1. 投与した薬物

Kanechlor-400 (K-400), 同 500 (K-500) および 600 (K-600) は鍾淵化学製品で、それぞれ四塩化物、五塩化物、および六塩化物を 75% 以上含有する biphenyl chlorides の混合物である。4, 4'-dichlorobiphenyl, 3, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl, 3, 4, 2', 4'-tetrachlorobiphenyl, 2, 4, 5, 3', 4'-pentachlorobiphenyl, 3, 4, 5, 3', 4', 5'-hexachlorobiphenyl は合成標品を用いた¹⁴⁾。phenobarbital は市販品を使った。

2. 投与方法

ウイスター系ラット雄 (90~110g) を使用し、上記の化合物をアラビアゴムけん濁液 (6.8 mg/0.2 ml) にして、使用直前充分攪拌し、胃管をつけた 0.5 ml 注射器を用いて、体重 100g あたり 0.2 ml を 1 日 1

回, 3日間連続経口投与した。最初の投与から4日後に屠殺し, 肝を摘出した。

誘導の経時変化を観察した実験では, 3, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl のアラビアゴムけん濁液 (20 mg / 0.2 ml) を1回だけ, 体重 100 g あたり 0.2 ml 経口投与した。対照群のラットにはアラビアゴム溶液を同様に投与した。

3. 肝ミクロゾーム調製

20時間絶食したラットを屠殺し, 肝を摘出する。肝は KCl 等張液 (0~4°C) で灌流した後に, ワーリングブレンダーおよびテフロンホモジナイザーでホモジナイズし, KCl 等張液で 25% w/v の肝ホモジネートとした。ミクロゾーム画分は, 9,000 g-20 min の上清を 105,000 g-60 min で遠心して調製した。ミクロゾームは蛋白量が約 30 mg/ml となるように KCl 等張液にけん濁して用いた。

4. 酵素活性および構成成分の定量

aniline の水酸化活性は今井らの方法により測定した⁵⁾。N脱メチル化活性は Kupfer らの方法を用い⁸⁾, p-nitrophenetol のO脱アルキル化活性の測定は辻らの方法 (未発表) を改良して行なった。cyt. P 450 および cyt. b 5¹⁰⁾ は大村らの方法により測定し¹⁰⁾, 蛋白は Lowry 法を用いて定量をした⁹⁾。

5. 基質とミクロゾームの相互反応による差スペクトル変化

3, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl 投与群ラット肝から得たミクロゾームを用い, Remmer らの方法で記録した¹¹⁾。

6. H³-K-400 の肝細胞各分画への取り込み実験

a. 肝ホモジネートの調製および細胞分画

実験動物および H³-K-400 投与方法は吉村らに報告されているように¹²⁾, ラット1頭あたり H³-K-400 500 μ C (25 mg) を経口投与し, 3日後に殺した3頭のラットから摘出した肝を使用した。ホモジネートの調製はワーリングブレンダーを用いて, 肝1gに対して 0.25 M sucrose-1.14% KCl-1 mM EDTA (pH 7.0) 5 ml で粗に破壊し, さらにテフロンホモジナイザー (1,000~1,500 rpm で3回上下) でホモジナイズして行なった。

このようにして得られたホモジネートを 400 g-10 min 遠心し, 沈澱を上記の緩衝液でホモジナイズし, さらに 400 g-10 min 遠心した沈澱を核画分とした。

2回の遠心で得られた上清を合し, 3,300 g-10 min, 11,000 g-20 min, 105,000 g-60 min で遠心し, 生じた沈澱をそれぞれミトコンドリア画分, ミトコンドリ

ア-リソゾーム画分, ミクロゾーム画分とした。

ミクロゾームの一部は洗浄後, Dallner たちの方法により内容物と膜画分に分離した¹³⁾。なお上記の全操作は 4°C 以下で行なった。

b. 放射能の測定

放射能は各画分 0.1 ml に hyamine hydroxide 1 ml を加え, 溶解後, toluen 系シンチレーター (PPO, 4 g, POPO, 0.1 g を toluen 1 l に溶解) 15 ml を加え, Aloka 502 型液体シンチレーションカウンターで測定した。

実験結果

1. biphenyl chloride 誘導体のラット肝ミクロゾームに与える影響

3頭のラットの肝をまとめて1回の実験とし, 3回の実験を行なって, その平均を Table 1 に表示した。

K-400 の投与群について対照群と比較すると, 肝重量が約 50% 増加し肝腫大を認めた。肝腫大とは別に, 肝1gあたりのミクロゾーム蛋白量が対照群の 1.5 倍になったことから, 肝小胞体の特異的増殖を認めた。ミクロゾームのヘム蛋白および3種の薬物代謝活性は, 肝1gあたりの比活性として Table 1 に表示したが, K-400 投与群でそれぞれ異なった増加を示している。すなわち, 薬物代謝酵素に含まれる cyt. P 450 量は対照群の 3.2 倍に達しているが, それに関与していないと考えられる cyt. b 5 量の方は, 対照群の 1.5 倍しか増加せず, これはミクロゾーム蛋白量の増加率と同程度である。

次に3種類の薬物代謝活性については, p-nitrophenetol のO脱アルキル化活性が対照群の 4.4 倍で, cyt. P 450 の増加率より上昇したのに対し, aniline 水酸化活性および p-chloro-N-methylaniline のN脱メチル化活性は, 対照群の2倍前後にとどまり, cyt. P 450 の 3.2 倍を下まわった。

K-400 より塩素含量の高い K-500, K-600 を用いた実験結果も Table 1 にまとめたが, 肝重量およびミクロゾーム蛋白量は, 塩素含量に比例して増加している結果を得た。K-500 投与群の肝ミクロゾームのヘム蛋白量と薬物代謝活性は著明な増加を示し, K-400 の場合を上まわった。すなわち, cyt. P 450 量は対照群の6倍, O脱アルキル化活性は11倍に達した。K-600 投与群でも cyt. P 450 量および薬物代謝活性において著明な上昇を認めたが, すべて K-500 投与群を下まわった。

Kanechlor が biphenyl chloride 誘導体の混合

Table 1. Effect of biphenyl chlorides on rat liver microsomes.

Compounds	Liver (g)	Microsomal protein (mg/g liver)	Cyt. P450*	Cyt. b5*	Specific activities**		
					O-Dealkylase	N-Demethylase	Aniline hydroxylase
Control	3.7	26.9	19.9	11.3	61.5	158.3	17.3
K-400	4.8	39.3	63.7	16.9	270.2	268.5	42.8
K-500	5.6	45.7	122.1	21.9	669.2	492.2	69.2
K-600	6.1	50.5	108.8	16.9	598.8	220.9	60.8
4,4'-Dichlorobiphenyl	3.9	31.2	31.3	13.3	103.2	206.8	19.1
3,4,2',4'-Tetrachlorobiphenyl	4.5	31.1	52.5	17.8	189.2	265.1	25.3
3,4,3',4'-Tetrachlorobiphenyl	4.9	29.0	52.8	16.4	304.4	345.0	34.2
2,4,5,3',4'-Pentachlorobiphenyl	5.9	45.8	98.6	22.1	1180.6	580.9	80.0
3,4,5,3',4',5'-Hexachlorobiphenyl	5.2	30.2	79.2	11.1	708.8	367.4	58.1
Phenobarbital	5.3	41.1	89.3	21.3	289.7	257.0	51.5

* m μ moles/g liver** m μ moles/min/g liver

物であることから、どの誘導体が強い影響を与えているか結論できないので、5種の biphenyl chloride 合成標品でさらに実験を行なった。同様に Table 1 にまとめたが、K-400 の副成分である低沸点の 4,4'-dichlorobiphenyl 投与群では、肝重量および肝ミクロゾームの成分や、薬物代謝活性への影響がほとんど認められなかった。

K-400 の主成分である 3,4,2',4'-tetrachlorobiphenyl, 3,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl の両投与群を対照群と比べると、肝ミクロゾーム蛋白量の増加が少ないにもかかわらず、cyt. P 450 含量はともに 2.6 倍の増加を示した。しかし K-400 投与群の cyt. P 450 量より低く、薬物代謝活性についても K-400 投与群の比活性と同程度、またはそれ以下にしかおよばなかった。この 2 つの四塩化物は互に位置異性体であるが、上記 3 種類の薬物代謝活性のいずれも 3,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl 投与群でより高くなっていることから、塩素原子の位置の異なる分子では肝ミクロゾーム薬物代謝酵素の誘導に及ぼす影響に相異が認められる。

2,4,5,3',4'-pentachlorobiphenyl 投与群では、Table 1 に示したように著明な薬物代謝酵素系の誘導を認めた。この場合、cyt. P 450 の増加は 5 倍で、K-500 投与群の 6 倍より低いにもかかわらず、p-nitrophenetol の O 脱アルキル化活性は対照の 19 倍に上昇した。他の 2 つの薬物代謝活性の上昇は約 4 倍に達した。

3,4,5,3',4',5'-hexachlorobiphenyl 投与群では、cyt. P 450 および薬物代謝活性の上昇は上記四塩化物の場合より高くなるが K-600 の投与群のそれと同程度であった。phenobarbital による誘導の効果は、K-400 投与群と同程度で、しかも、各比活性の変化の割合についても類似していることが認められた。

2. 誘導の経時変化

経時変化を観察した結果は Table 2 にまとめた。各薬物代謝酵素活性と cyt. P 450 量は 12 時間後すでに上昇してくるが、約 1 週間で最高に達し、以後少しずつ低下している。しかし 6 週間後の結果でも対照のレベルにもどっていないので、長期にわたって薬物代謝酵素系の誘導が持続することが認められた。cyt. b 5 でも増加が認められるが、グルコース-6-フォスファターゼの比活性は、対照に比して減少の傾向を示している。

3. 基質とミクロゾームの相互反応

ミクロゾームと基質の相互反応で生ずる差スペクトル変化の測定では、3,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl 投与群の肝ミクロゾームけん濁液を使用し、pH 7.5 (リン酸緩衝液)、室温の条件で基質を加え、Soret 領域の差スペクトルを記録した。

I 型とすでに認められた hexobarbital の差スペクトル変化に抑制を認めなかった¹¹⁾。aniline では差スペクトルの吸収の maximum が 427 m μ , minimum が 390 m μ で II 型を示し、p-chloro-N-methylaniline でもその差スペクトルの吸収の maximum が

Table 2. Time course of the increase in microsomal enzyme activities and in content of microsomal components induced by 3, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl administration to rats.

Days	Microsomal protein (mg/g liver)	Cyt. P450*	Cyt. b5*	Specific activities			
				O-Dealkylase**	N-Demethylase**	Aniline hydroxylase**	G-6-Phosphatase***
Control	26.9	19.9	11.3	61.5	158.3	17.3	15.2
1/2	36.0	30.0	11.5	271.8	173.9	41.0	14.1
1	34.2	40.0	13.7	410.1	199.0	38.3	15.0
2	42.4	50.9	17.7	485.5	199.3	46.6	17.3
6	41.3	59.1	22.7	591.8	279.6	62.8	15.2
10	42.9	45.5	13.1	414.0	331.2	64.4	11.2
15	41.6	40.8	20.4	405.6	299.1	59.5	11.9
22	35.0	33.3	19.6	285.6	301.0	56.4	13.2
28	34.7	35.7	18.7	291.1	281.8	44.8	11.4
44	39.0	28.9	22.2	201.2	250.0	31.2	11.0

* m μ moles/g liver** m μ moles/min/g liver*** μ moles/min/g liver

415 m μ , minimum が 385 m μ でありⅡ型であることが判明した. p-nitrophenetol では短波長側で広く吸収を示し, 最大点を定めがたいが minimum が 420 m μ で認められⅠ型に属する波型を示した.

4. ラット肝細胞画分への H³-K-400 の分布

ラットに H³-K-400 投与後, 3 日目, 28 日目および 56 日目における各組織中への放射能分布については, 吉村らにより報告されているとうりである. 肝への分布は 3 日後, 投与量の 0.8% 認められるが, 28 日後にはほとんど消失している. そこで H³-K-400 投与 3 日後における肝細胞各画分への放射能分布について検討した.

Table 3 より明らかなように, 比放射能 (d.p.m./mg protein) はほかの画分と比較してミクロゾーム画分に高くなっており, ついでミトコンドリア-リソゾーム画分に高い分布を示している. さらにミクロゾーム画分を 0.26% DOC 処理により, 内容物と膜画分に分画すると, 内容物と膜画分の総放射能の比は約 1:4, 比放射能の比は約 1:2 となり, 膜構成成分に H³-K-400 が高濃度に分布していることが判明した.

考 察

K-400 の投与を受けたラット肝では, cyt. P 450 量および薬物代謝酵素活性の誘導が観察されたが, K-500, K-600 でも上記の変化がさらに強く認められた. しかし K-500 と K-600 では, 塩素含量の低い

前者において肝ミクロゾーム成分および薬物代謝酵素の誘導が著しく, 肝ミクロゾームに対しては, 単に塩素含量が多いほど作用が強いとは結論しがたい.

次に詳細な検討は, 5 種の biphenyl chloride 誘導体合成標品を用いて行なつたが, 次のような諸点があきらかとなつた. すなわち K-400 の副成分である低沸点の 4, 4'-dichlorobiphenyl では肝重量および薬物代謝酵素系に対する影響がほとんど認められず, K-400 の主成分である 2 種の四塩化物の肝への作用は, K-400 に同程度, またはそれ以下であつた.

この 2 つの四塩化物は, 互に位置異性体であるが, 一方が薬物代謝酵素を強く誘導していることから, biphenyl chloride の分子中における塩素原子の位置の相異が肝への影響力に関係することが判明した. さらに高沸点の五塩化物と六塩化物の合成標品では, 四塩化物よりも強い肝ミクロゾームに対する影響が認められたが, この場合も Kanechlor の場合と同様に, 五塩化物の合成標品において肝ミクロゾームに対する強い影響が認められ, p-nitrophenetol の O 脱アルキル活性は対照の 19 倍にも達した.

biphenyl chlorides による薬物代謝酵素系の誘導にみられる特徴は, 実験に用いた 3 種の薬物代謝活性の上昇率を互に比較すると, Ⅰ型の基質の代謝活性が cyt. P 450 の増加率を上まわっているのに反し, ほかの 2 種のⅡ型の基質の代謝活性の上昇率はそれより低く, phenobarbital と類似した作用が認められた.

3, 4, 3', 4'-terachlorobiphenyl 投与ラットの肝ミ

Table 3. Radioactivity incorporated into subcellular fractions after administration of H^3 -Kanechlor.

	Protein (mg)	Radioactivity	
		d.p.m./mg protein	Total (d.p.m. $\times 10^{-5}$)
Homogenate	5511	3922	216
Nuclei	970	3097	30
Mitochondria	990	3549	35
Mitochondria-lysosomes	470	4741	23
Microsomes	695	7605	53
Contents	211	4693	10
Membranes	438	8592	38
Supernatant	1960	3570	69

クロゾームがⅠ型基質の差スペクトル変化を抑制しないことや、Ⅰ，Ⅱ型両基質の代謝を促進することからも、biphenyl chlorides は、phenobarbital 型の誘導物質であることが考えられる³⁾¹¹⁾。

次に 3,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl による酵素誘導の経時変化を観察した結果、6週間後も肝ミクロゾームへの影響が残ることが認められた。同様のことが chlorophenothane (D.D.T.) 等で認められているが、それは D.D.T. が体内脂肪組織に長く貯留するためと考えられている²⁾。肝細胞各画分への H^3 -K-400 の取り込みはミクロゾーム、特にその膜成分に多いが、biphenyl chlorides の肝細胞ミクロゾームにおよぼす影響と放射性 K-400 の取り込みとの関連については、今後さらに検討を要する。

総 括

1. biphenyl chlorides は phenobarbital 型の誘導物質である。

2. biphenyl chlorides が示す薬物代謝酵素系の誘導効果は、biphenyl chloride の分子中の塩素原子の数と、その位置により異なる。

3. 実験に用いた5種の biphenyl chloride 誘導体合成標品のうち、最も強い誘導物質は、2,4,5,3',4'-pentachlorobiphenyl であり、この場合、p-nitrophenetol を基質とした O 脱アルキル化活性の増加は、phenobarbital の約4倍に及んでいる。

4. 3,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl の1回投与で起こした肝ミクロゾーム薬物代謝酵素系の誘導は、6週間後においても残留している。

5. ラット肝細胞各画分への H^3 -K-400 の取り込みはミクロゾーム画分に多いが、ミクロゾームをさらに膜成分と内容物に分けると、特に膜成分に高い放射

活性が認められた。

実験を行なうにあたり、便宜をお与え下さいました九州大学医学部薬理学教室田中潔教授、並びに同生化学教室に深く感謝致します。

文 献

- 1) Dallner, G., Siekevitz, P. and Palade, G. E.: J. cell Biol. 30: 73, 1966.
- 2) Harts, J. G. and Fouts, J. R.: Arch. exp. Path. Pharmac. 249: 486, 1965.
- 3) Hewick, D. S. and Fouts, J. R.: Biochem. Pharmac. 19: 457, 1970.
- 4) 平山千里, 入佐俊武, 山元寅男: 福岡医誌, 60: 455, 1969.
- 5) Imai, Y. and Ito, A.: J. Biochem. 60: 417, 1966.
- 6) Koeman, J. H.: Nature 221: 1126, 1969.
- 7) 小松富美子, 田中潔: 福岡医誌, 62: 35, 1971.
- 8) Kupfer, D.: Anal. Biochem, 17: 502, 1966.
- 9) Lowry, O. H. and Rosebrough, N. J.: Biol. Chem. 193: 265, 1951.
- 10) Omura, T. and Sato, R.: J. Biol. Chem, 239: 2370, 1964.
- 11) Remmer, H. and Gillette, T. R.: Mol. Pharmacol. 2: 187, 1966.
- 12) Risebrough, R. W.: Nature 220: 1098, 1968.
- 13) 佐伯清太郎: 日本薬学会九州支部会. 福岡, 1969, 9.
- 14) 佐伯清太郎ほか: 福岡医誌, 62: 20, 1971.
- 15) Swanson, M. A.: In Colowick, S. P. and Kaplan, N. O.: Method in Enzymology, Academic Press. Inc. New York 3: 541, 1955.
- 16) 塚元久雄, 牧角三郎ほか: 福岡医誌, 60: 496, 1969.
- 17) 吉村英敏ほか: 福岡医誌 62: 12, 1971.

Chlorobiphenyls による Hexobarbital 麻酔短縮現象と血清中性脂肪の変動

九州大学医学部薬理学教室

小 松 富美子・田 中 潔

Shortening of Hexobarbital Sleeping Time and Change of Serum Triglyceride Level in Chlorobiphenyls-Intoxicated Rats

Fumiko KOMATSU and Kiyoshi TANAKA

*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine,
Kyushu University, Fukuoka, Japan*

Hexobarbital sleeping time in rats was definitely reduced by pretreatment with chlorobiphenyls. The minimal effective dose was 5 mg/kg×3 days in Kanechlor-400 and 2 mg/kg×3 days in Kanechlor-500. When 40 mg/kg×3 days was administered, the duration of the effect was 3 weeks in Kanechlor-400 and 6 weeks in Kanechlor-500.

Ethionine inhibited the shortening of hexobarbital sleeping time induced by chlorobiphenyls, suggesting that the reduction of sleeping time was based on the microsomal enzyme induction in the liver.

Many drugs, including anabolic steroid, chloroquine, glutathion, α -mercaptopyrroline, EPL (essential phospholipid), diphenyl and sulfadiazine did not modify the sleeping time reduced by chlorobiphenyls. Mixed vitamins showed a tendency to potentiate the shortening of sleeping time.

Serum triglyceride level was not altered by the doses which caused sleeping time reduction. The increase of triglyceride was induced only after two weeks administration of 0.1 g/kg/day of Kanechlor-400.

It was concluded that the most sensitive indicator of chlorobiphenyls poisoning may be the shortening of barbiturate sleeping time.

緒 言

さきにわれわれは chlorobiphenyls (CBP) 中毒ラットの肝臓肥大が著しいこと、血清脂質ことに triglyceride の増加が著明なことを報告した。その後引きつづき中毒ラットの研究をしているとき、偶然 pentobarbital 麻酔がかかりにくいことに気付いたが、その原因はおそらく CBP が肝臓の薬物代謝酵素を誘導したためと想像した。何となればすでに肝臓の電子顕微鏡所見で、本剤中毒のヒトおよびラットでは、滑面小胞体の著しい増加が認められ(平山ら, 西住ら), 一方本剤に近い DDT などの有機塩素化合物は酵素誘導の強いことが知られていたからである。

そこで本剤の酵素誘導能力を, hexobarbital 麻酔

短縮現象を指標として薬理的に探究することにした。また前回の報告で最も鋭敏な指標であつた血清 triglyceride の変化と比較し, 一方 hexobarbital 麻酔短縮現象に対する各種薬物の影響を検して, 治療のヒントをつかみたいと考えた。

実 験 方 法

実験動物

麻酔短縮現象の実験には Wistar King 系雌ラットで生後約 30 日令のもの, 中性脂肪測定実験には Donryu 系雌ラットで体重 100 g 前後のものを使用した。いずれも 3 匹ずつのケージに入れ, 空調室で固型飼料により飼育した。

中毒処置

CBP 中毒処置はカネクロール 400 (K-400) またはカネクロール 500 (K-500) の経口応用によつた。原液の必要量をアラビアゴムで水性乳濁液とし、1 回投与量が体重 100 g につき 0.4 ml になるように濃度を調整し、金属ゾンデで毎日 1 回経口的に応用した。

麻酔時間測定法

hexobarbital Na 150 mg/kg 腹腔内注射により、立上り反射の消失から同反射の自然回復までを麻酔時間とした。ときにこの量で麻酔にかからない例があつたが、それは実験成績から除外した。

triglyceride 測定法

約 15 時間絶食したラットを pentobarbital Na 30 mg/kg i. p. で麻酔（中毒ラットで麻酔のかかりにくいものは適宜増量）し、頸動脈にカニューレを入れて 4～6 ml を採血、これを 2,000 rpm 10 分間遠心して血清をとり、その 0.1～0.3 ml につき Van Handel 川出変法（臨床化学分析Ⅲ）により triglyceride の定量を行なつた。

有意差の判定

得られた結果は、2 群平均値の t 検定により、 $p < 0.05$ の場合を有意差ありと判定した。

実 験 成 績

1. 麻酔短縮現象

(1) カネクロール 400 と phenobarbital の比較
薬物代謝酵素誘導によつて麻酔時間を短縮することが知られている phenobarbital と、K-400 の作用を比較するためにこの実験を行なつた。phenobarbital Na 80 mg/kg または K-400 20 mg/kg を毎日 1 回経口応用し、3 日間つづけた 2 群と対照群の計 3 群（1 群 6 匹で開始）において、薬物投与終了後 1 日、2 日、4 日、7 日、14 日目に hexobarbital Na 150 mg/kg による麻酔時間を測定した。

表 1. phenobarbital と K-400 の hexobarbital 麻酔短縮作用の比較〔平均麻酔時間（分）±標準誤差（S. E.）〕

投後 与の 終了 日数	対 照	Phenobarbital 80 mg/kg 3 日間	K-400 20mg/kg 3 日間
1	(6) 138±19.0	(5) 15*± 2.6	(5) 45*± 6.6
2	(6) 91±12.9	(4) 13*± 2.5	(5) 44*± 9.4
4	(3) 117±11.9	(5) 31*± 5.1	(5) 61*± 3.7
7	(3) 98±27.1	(5) 92 ±11.0	(3) 74 ±15.5
14	(2) 123	(5)126 ± 9.0	(3) 112±13.7

括弧内は例数。* 印は対照群に比べて有意の差

その結果は表 1 に示すとおりである。対照群では麻酔実験を反復することで多少麻酔時間が短くなる傾向があるが有意差はない。phenobarbital 群では 1 日目に対照群の約 1/10 に短縮、4 日目も約 1/4 であるが、7 日目には有意差がなくなった。K-400 群では 1 日目に対照群の 1/3、4 日目は約 1/2 に短縮、7 日目もやや短い有意差はない。

以上を要するに K-400 20 mg/kg 3 日間投与は、明らかに麻酔短縮効果を示すが、その強さは phenobarbital 80 mg/kg 3 日間の効果よりやや弱い。またその作用は投与をやめた翌日が最も強く、2 日目もそれに近いが、4 日目には回復の傾向が出て、7 日目には対照との間に有意差がなくなり、2 週間後には完全に回復する。

(2) カネクロール 400 と 500 の効果持続の比較

対照群、K-400 40 mg/kg 3 日間経口投与群、K-500 40 mg/kg 3 日間応用群の 3 群で、投与をやめてから 2 日、6 日、2 週間、3 週間、4 週間、6 週間、8 週間目に hexobarbital 麻酔時間を測定した。1 群 6～7 匹で実験を始めたが、次第に死亡して減少した群がある。なお対照と K-400 群には時期の異なる 3～4 群の成績を合算した。

結果は表 2 のとおりで、K-400、K-500 とともに第 2 日には対照の 1/5 以下の麻酔時間となり、6 日目にも K-500 は同程度を維持した。以後どの実験日のデータも K-500 の方が短縮効果が強い。K-400 は 2 週目に一旦回復、3 週目再び有意差を示し、4 週以後完全回復した。K-500 は 2、3 週目にもはつきり短縮効果を維持し、4、6 週目にもなお有意の差があつて、8 週目でやつと回復した。対照群の麻酔時間を 100 として、K-400、K-500 両群の値を図示すると図 1 となる。

表 2. K-400 と K-500 の作用持続の比較〔平均麻酔時間（分）± S. E.〕

投後 与の 終了 日数	対 照	K-400 40mg/kg 3 日間	K-500 40mg/kg 3 日間
2 日	(22) 116±9.5	(23) 22*±1.7	(7) 19*± 1.5
6 日	(19) 121±9.0	(20) 38*±3.8	(5) 19*± 1.5
2 週	(17) 108±8.3	(15) 99 ±8.4	(5) 37*± 4.4
3 週	(6) 142±8.8	(5) 89*±10.6	(7) 38*± 6.2
4 週	(4) 132±10.5	(5) 116 ±7.2	(5) 61*±10.2
6 週	(3) 150±7.8	(4) 134 ±5.2	(5) 98*± 5.8
8 週	(3) 107±32.0	(4) 125 ±7.4	(5) 114±12.4

括弧内は例数。* 印は対照群に比べて有意の差

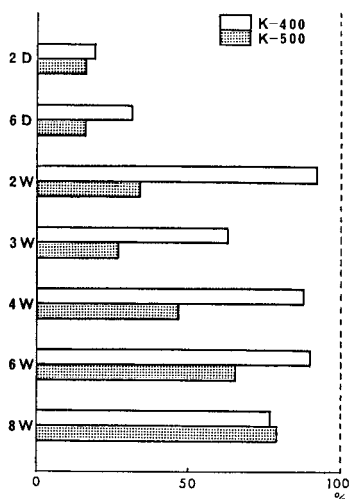


図 1. K-400 と K-500 の麻酔短縮作用の持続
40 mg/kg 3 日間投与後の経過, 対照群
の麻酔時間を 100 とする. D: 日, W:
週.

すなわち K-500 は K-400 に比べて麻酔短縮効果が強いのみならず, 著しく持続的で, 1 カ月以上にわたって効果が維持される.

(3) カネクロール 400 と 500 の最小有効量の比較
K-500 が K-400 より強い麻酔短縮効果があるとみなされるので, 両者がどの程度まで量を減らして有効かという実験をした. K-400 は 10 mg/kg と 5 mg/kg, K-500 は 5 mg/kg と 2 mg/kg (各 1 日量) を 3 日間経口投与し, 終つて 2 日目, 6 日目, 2 週目, 3 週目に hexobarbital 麻酔時間を測定した. ただし有意差のない群はそれ以後の測定を行わない.

その結果は表 3 のとおりで, 使用した K-400 および K-500 の量が少ないほど麻酔短縮の程度は軽い. 2 日目の成績で見ると K-400 5 mg/kg, K-500 2 mg/kg 以上が有意の差で麻酔短縮を示した. これらは 6 日目にもまだ有意差があるが, 2 日目に比べると回復の傾向がある.

表 4. K-400, K-500 微量処置の影響

群	平均麻酔時間 (分) $\pm$ S. E.
対 照	(7) 108 $\pm$ 11.4
K-400 1mg/kg 3 日間	(6) 100 $\pm$ 8.0
K-500 0.5mg/kg 3 日間	(6) 115 $\pm$ 12.1

括弧内は例数

以上のように K-400 5 mg/kg, K-500 2 mg/kg でもなお麻酔短縮作用があるので, 別の日に K-400 1 mg/kg, K-500 0.5 mg/kg を 3 日間経口応用して, 投与終了後 2 日目に対照群と比較する実験を行なった. 結果は表 4 のとおりで, この量ではもはや麻酔時間の短縮は認められない.

(4) カネクロール 400 の麻酔短縮現象に及ぼす諸
種薬物の影響

a) K-400 40 mg/kg 3 日間処置による実験

1 群 6 匹のラットに K-400 40 mg/kg 3 日間経口応用して (総量 120 mg/kg), 2 日後と 6 日後に hexobarbital 麻酔時間を測定, 各種薬物は充分な量を K-400 投与と同日のほか, その翌日から引きつづいて応用した. すなわち併用薬物は 4 日間 (2 日目測定) と 8 日間 (6 日目測定) 連用したことになる. (ただし ethionine のみは毒性が強いので 4 日間で打ち切つた.)

各併用薬の用量と応用法, それらと K-400 併用による平均麻酔時間を表示すると表 5 となる.

この表からわかるように, K-400 40 mg/kg 単独による麻酔時間の短縮は, それと Artoron (主成分は蛋白同化ホルモン Orgabolin 0.25 mg/cap.) 1.25 cap/kg, chloroquine 50 mg/kg, dimethylsulfoxide (DMSO) 2 g/kg, Thiola (α -mercaptopropionylglycine) 0.2 g/kg, Tathion (glutathion) 0.2 g/kg, EPL (essential phospholipid, 純品および deoxycholic acid 含有品) 0.2 g/kg, diphenyl 0.2

表 3. K-400 と K-500 の作用強度の比較 [平均麻酔時間 (分) $\pm$ S. E.]

群	2 日	6 日	2 週	3 週
対 照	(16) 125 $\pm$ 5.9	(16) 148 $\pm$ 9.2	(7) 104 $\pm$ 4.4	(5) 99 $\pm$ 20.7
K-400 10mg/kg 3 日間	(21) 54* $\pm$ 2.7	(18) 91* $\pm$ 6.6	(8) 87* $\pm$ 5.1	(8) 123 $\pm$ 10.9
K-400 5mg/kg 3 日間	(6) 71* $\pm$ 10.5	(6) 87* $\pm$ 14.1		
K-500 5mg/kg 3 日間	(7) 42* $\pm$ 3.3	(8) 98* $\pm$ 11.7	(7) 87 $\pm$ 6.9	(7) 116 $\pm$ 14.8
K-500 2mg/kg 3 日間	(6) 61* $\pm$ 16.2	(4) 74* $\pm$ 23.9		

括弧内は例数, * 印は対照群に比べて有意の差

表 5. K-400 (40mg/kg) の麻酔短縮現象に及ぼす諸種薬物の影響〔平均麻酔時間 (分) $\pm$ S. E.〕

群		2 日	6 日
対 照		(22) 116 $\pm$ 9.5	(19) 121 $\pm$ 9.0
K-400 40mg/kg		(23) 22 $\pm$ 1.7	(20) 38 $\pm$ 3.8
+	Artoron 1.25 cap/kg p. o.	(5) 26 $\pm$ 3.2	(5) 43 $\pm$ 6.4
	Ethionine 0.2 g/kg p. o.	(6) 83* $\pm$ 16.9	(4) 47 $\pm$ 9.0
	Chloroquine 50 mg/kg p. o.	(5) 21 $\pm$ 3.8	(6) 39 $\pm$ 8.9
	DMSO 2 g/kg s. c.	(5) 24 $\pm$ 8.6	(6) 37 $\pm$ 10.2
	Thiola 0.2 g/kg s. c.	(5) 21 $\pm$ 3.1	(6) 33 $\pm$ 6.0
	Tathion 0.2 g/kg s. c.	(6) 19 $\pm$ 1.3	(6) 34 $\pm$ 3.9
	EPL (DOC 含) 0.2 g/kg s. c.	(6) 20 $\pm$ 1.0	(6) 35 $\pm$ 4.7
	EPL (純品) 0.2 g/kg p. o.	(4) 23 $\pm$ 3.5	(5) 31 $\pm$ 2.4
	Diphenyl 0.2 g/kg p. o.	(6) 18 $\pm$ 1.3	(5) 27 $\pm$ 2.4
	Sulfadiazine 0.1 g/kg s. c.	(6) 30* $\pm$ 2.3	(4) 28 $\pm$ 4.1
	Phenobarbital 80 mg/kg i. p.	(4) 18 $\pm$ 3.0	(6) 15* $\pm$ 1.6

括弧内は例数, * 印は K-400 群との間に有意の差

g/kg, phenobarbital 80 mg/kg 等を併用しても影響を受けない。明らかな有意差を示したのは ethionine 0.2 g/kg 併用群で、これは対照群に近い麻酔時間を 2 日目に示した。ethionine をやめた 6 日目には K-400 単独の値に近づく、sulfadiazine 0.1 g/kg 併用群も 2 日目に有意差 ($0.02 < p < 0.05$) を示したが、この群はあとから追加したもので、日時が離れているし、6 日目には差がなくなっている、真に有意差があるかどうか疑わしい。

b) K-400 10 mg/kg 3 日間処置による実験

K-400 を前回の実験より減量して 10 mg/kg 3 日間経口応用 (総量 30 mg/kg) して、2 日後と 6 日後に麻酔時間を測定する。併用する薬物は K-400 応用と同時に始め、K-400 をやめても併用薬物は応用をつづけること前回の実験と同様である。

対照群には単純対照のほか、総合ビタミン群と EPL 0.3 g/kg 応用群を作った。結果は表 6 のように、K-400 10 mg/kg 単独で現われる麻酔短縮は、総合ビタミン (パンビタミン 0.4 ml + Vit.-B₁₂ 20 μ g/kg, nicotinamide 40 mg/kg), EPL 0.3 g/kg, nicotinamide 44 mg, nicotinamide を除いた総合ビタミン等を併用しても、2 日目の成績では全く影響をうけない。

6 日目の成績においては、K-400 単独群と総合ビタミン群との間にかすかながら有意差があり ($0.02 < p < 0.05$)、EPL 群との間も有意差に近く ($0.05 < p < 0.1$)、ともに薬物併用群の方が麻酔時間が短い。総合ビタミンを分けて、nicotinamide (NA) 群と、NA を除いたビタミン群を各 6 匹新たに作って試みたが、これらの麻酔時間は K-400 単独群と有意差がない。

表 6. K-400 (10mg/kg) の麻酔短縮現象におよぼす諸種薬物の影響

群		2 日	6 日
対 照		(16) 125 $\pm$ 5.9	(16) 148 $\pm$ 9.2
総合 vitamin s. c.		(5) 134 $\pm$ 12.5	(6) 148 $\pm$ 14.0
EPL 0.3 g/kg p. o.		(5) 107 $\pm$ 19.8	(6) 112* $\pm$ 11.4
K-400 10mg/kg p. o.		(21) 54 $\pm$ 2.7	(18) 91 $\pm$ 6.6
K-400 10 mg/kg +	総合 vitamin s. c.	(8) 53 $\pm$ 9.0	(11) 71* $\pm$ 6.2
	EPL 0.3 g/kg p. o.	(4) 51 $\pm$ 7.4	(5) 62 $\pm$ 16.9
	Nicotinamide (NA) 44 mg/kg s. c.	(6) 50 $\pm$ 6.4	(6) 87 $\pm$ 7.0
	Vitamin (NA 以外の) s. c.	(6) 60 $\pm$ 9.9	(5) 71 $\pm$ 10.4

括弧内は例数, * 印は K-400 群との間に有意の差, † 印は対照群との間に有意の差

なお EPL 0.3 g/kg 単独群は対照群に比べて有意の差で麻酔時間が短かつた ($0.02 < p < 0.05$).

2. 血清 triglyceride の変化

Donryu 系ラットにおいて K-400 100 mg/kg 1 週間, 2 週間, 25 mg/kg 2 週間連日経口応用の 3 群 (各群 8 匹) につき, 血清 triglyceride (TG) を測定し, アラビアゴム溶液の対照群 (16 匹) の値と比較した. 結果は表 7 のとおりで, 100 mg/kg 1 週間では有意の差がないが ($0.4 < p < 0.5$), 2 週間目に平均値が 1.7 倍に増加し, これは対照に比べて有意の差がある ($p < 0.01$). K-400 25 mg/kg 2 週間応用群では逆に TG 値が低下し, 対照の約 1/2 になつた ($p < 0.01$).

表 7. K-400 1~2 週間投与による血清 triglyceride の変化

群	平均値 (mg/dl) ± S. E.
対 照	(16) 43.6 ± 3.54
K-400 100 mg/kg 1 週間	(8) 37.4 ± 8.54
K-400 100 mg/kg 2 週間	(8) 74.2* ± 9.62
K-400 25 mg/kg 2 週間	(8) 23.0* ± 3.14

括弧内は例数,

* 印は対照群に比べて有意の差

次に麻酔時間測定の場合と同じ条件のラットについて TG 測定を行なつた. すなわち Wistar King 系ラットに K-400 40 mg/kg 3 日間経口応用して, 終つて 2 日目と 6 日目に血液をとり TG を測つたところ表 8 の結果を得た. すなわち中毒群の方が TG の低い傾向にあつたが, 対照群に比し 2 日目も ($0.3 < p < 0.4$), 6 日目も ($0.2 < p < 0.3$) 有意差はなかつた.

考 察

1. 中毒の鋭敏な指標としての麻酔短縮現象

chlorobiphenyls (CBP) 前処置で hexobarbital 麻酔短縮現象の明らかに現われる 最小有効量は, K-400 で 5 mg/kg 3 日間 (全量 15 mg/kg), K-500 で 2 mg/kg 3 日間 (全量 6 mg/kg) という微量で

あつた. 今まで比較的鋭敏な指標とされていた血清 triglyceride (TG) の変動はこれに比べるとはるかに鈍感なもので, 今回の実験では 25 mg/kg 2 週間 (全量 350 mg/kg) では減少し, 100 mg/kg 2 週間 (全量 1,400 mg/kg) で初めて増加をみた. このように CBP の小量で TG 減少, 大量で TG が増加することは, 最近永井らも認めている. なお前回の報告と比べて TG の絶対値が異なるのは, 定量手技が少し異なるためで (前回は血清の割に florisil が少なかつた), 今回の方が正確である.

CBP の麻酔短縮作用を既知の代表的誘導性物質 phenobarbital と比較すると, 用量からみて K-400 は phenobarbital の約 2 倍の強さを持ち, 持続からみて約 3 倍作用が長い. しかも K-400 (Cl 原子約 4 個) よりも K-500 (Cl 原子約 5 個) はさらに持続的で, 3 日間投与の影響が 6 週間も残る. CBP の塩素含量多い成分 (ガスクロマトグラフで保持時間の長い成分) ほど残留性が大いという事実 (吉村ら) は, この場合にも適合する.

CBP の麻酔短縮をおこす最小確実有効量は, TG に変化をきたさないほか, 体重, 行動, 外観などすべてに病変をみとめない量である. 麻酔短縮の本体は肝臓の薬物代謝酵素誘導にあることはもちろんで, この点は酵素活性測定によつても確かめられている (藤田). われわれも ethionine が麻酔短縮現象に拮抗することをみて, CBP が薬物代謝酵素の誘導性物質であることを確実視した (加藤). すなわち CBP はきわめて鋭敏に肝 microsome の酵素誘導をおこす物質であり, それが hexobarbital 麻酔短縮という簡便で数量的な検査法で検出できるのである.

麻酔短縮現象以外に酵素誘導を実証するには, in vitro で酵素活性を測る方法があるが, その手技は煩雑である. また肝の電顕像で滑面小胞体の増殖をみることも一法であろうが, それには動物を殺すかまたは生検の手技が必要で, しかも定量的でない. おそらく麻酔短縮が最も簡便で鋭敏な方法といえるであろう. ただしこれは誘導物質に共通の現象であつて, CBP に特有でないことに留意する必要がある.

表 8. K-400 3 日間投与による血清 triglyceride の変化 [平均値 (mg/dl) ± S. E.]

群	2 日	6 日
対 照	(6) 51.1 ± 7.12	(5) 44.4 ± 10.56
K-400 40 mg/kg 3 日間	(5) 36.0 ± 13.83	(6) 30.5 ± 6.79

括弧内は例数

2. 麻酔短縮現象を指標とする治療薬の探求

CBP の生体に及ぼす影響として最も鋭敏な指標である麻酔短縮現象に対して、何らかの影響を与える薬物があれば、それは油症の治療にヒントを与える可能性があると考え、多数の薬物を検したのであるが、結果的には有望な薬物を発見し得なかつた。CBP が肝の酵素誘導をおこす前に分解排泄を促す薬物があれば、それが真の治療薬といえるであろうが、そういう薬物の存在は見込が少ないことは、CBP の体内残留性からも予想されたところである。

前回の実験で TG 増加に抑制的に働いた Artoron, 解毒性物質といわれる glutathion, CBP と化学的に近い diphenyl, 薬物の吸収と拡散を促進する溶媒 DMSO, 一部臨床的に使われた sulfadiazine など、いずれも麻酔短縮現象に影響を与えなかつた。

EPL は血清中性脂肪の低下作用、膜構築への重要な役割などが知られたものであるが、CBP の麻酔短縮には有意差ではないが協力的傾向があつた。また EPL 単独でも対照に比べて麻酔時間が短くなる (表 6)。このことから EPL 自身にも酵素誘導作用があるのではないかと疑われるが、NADH cytochrome C 還元酵素生成に EPL が役立つといつても (Jones), これは薬物代謝酵素に関係がないので (加藤), 直接の誘導作用は考えにくい。しかし細胞膜成分に関係深いものであるから、間接的に何らかの影響があるかもしれない。

総合ビタミンの併用は CBP の麻酔短縮を増強する傾向がみられた (表 6)。hexobarbital の代謝には NADPH を必要とする microsome 酵素が働くが (Toki), NADPH の原料となるのが nicotinamide であるから、これを含む総合ビタミンが hexobarbital 代謝促進的に働くのは理論上うなずけるところである。しかし nicotinamide とその他のビタミンに分けてテストしたときには、両群とも有意差を示さなかつた。

phenobarbital の併用は、6 日目における CBP の麻酔短縮効果回復傾向を妨げた。それ自身酵素誘導の強い薬物であるから、この結果は当然であろう。

3. 酵素誘導現象の意義

CBP によつて肝 microsome 系酵素誘導現象がおこることは前述のとおりであるが、これは CBP を代謝しようとする生体の適応反応であると考えられる。ところが CBP が代謝をうけにくい物質であるために、酵素誘導はむだな努力になつていく感じがある。そこで油症の治療と回復のために、酵素誘導現象は有

用なことか、あるいは有害なことかを考察する必要がある。

CBP の中で塩素含量の少ない成分は比較的早く体内から消失するが (吉村), そのとき少なくとも一部は薬物代謝酵素の働きで代謝されながら排泄されるものと思われる。すなわち CBP 中毒の初期には、体内からの消失のために酵素誘導が役立つ可能性が高い。しかし塩素含量の多い成分はいつまでも体内に残り、それが酵素誘導を持続させ、しかも自らは代謝されにくいとすれば、誘導された余分の酵素は生体内の正常成分を分解する方向に向うことが考えられる。

酵素誘導によつて代謝が促進される生体成分に、副腎皮質ホルモン、性ホルモンなどがある (Conney, Kunzman)。油症患者の尿中に皮質ホルモン分解産物が増える場合があることは (永井ら), おそらく酵素誘導に原因を求めるべきであろう。鳥類では CBP その他の有機塩素化合物による誘導現象のために女性ホルモンの異常をきたし、それが卵の殻を薄くして繁殖を妨げ、絶滅に瀕している種類があるという (Risbrough)。

こういう点から考えると油症の慢性期における酵素誘導は、むしろ有害なことが多いのではないと思われる。ステロイドホルモンの分解増加が、疲れやすい、元気が出ないなどの症状と関係があるかもしれない。そういう場合に酵素誘導を適当に抑える薬があれば、ときに良効果を示す可能性があり、そのためには近年開発された蛋白合成阻害の抗腫瘍薬が一応考慮の対象になろう。

近代工業においては CBP は広く各方面に利用され、残留性有機塩素殺虫剤 (DDT, Dieldrin) とともに、すでに地球上の生物界に広く分布していることが明らかとなりつつある。鳥類、魚類、海獣類の体内には相当量の CBP が蓄積されているが (Homes, Koeman, Holden), 鳥類と海獣類は魚を食べるために体内にたまるのであつて、魚貝類を多くとる日本人の体内にも相当量存在すると予想される。油症という大量摂取による病気でなくとも、今後 CBP は公害問題に必ず登場してくると思われる。そして微量の CBP によつておこる生体反応は、まず酵素誘導であることを銘記すべきであろう。

総 括

雌ラットに chlorobiphenyls (Kanechlor-400 および K-500) を経口応用し、hexobarbital-Na 150 mg/kg 腹腔内注射による麻酔時間が短縮することを

みた。この麻酔短縮作用を明らかに示す最小有効量は K-400 で 5 mg/kg 3 日間, K-500 で 2 mg/kg 3 日間の微量であり, 血中 triglyceride の変動よりはるかに鋭敏な反応であつた。塩素含量の多い K-500 は, 塩素含量のやや少ない K-400 よりも麻酔短縮作用が強力であるのみならず作用の持続も長く, 40 mg/kg 3 日間応用では 6 週間以上続いた。

K-400 による麻酔短縮現象に対し, 蛋白同化ホルモン, SH 基剤, phospholipid その他多数の薬物併用を試みたが, みるべき影響がなかつた。総合ビタミンの併用は麻酔短縮を多少増強した。

麻酔短縮現象は chlorobiphenyls 中毒の最も鋭敏な指標となるが, これが肝 microsome 酵素誘導の結果であることは確実である。油症における酵素誘導の意義について考察し, それが有害な場合もあることを指摘した。

文 献

- 1) Conney, A. H.: Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. *Pharmacol. Rev.* 19: 317-366, 1967.
- 2) 藤田節治, 辻宏, 加藤敬太郎, 佐伯清太郎, 塚元久雄: 塩化ビフェニール誘導体のラット肝ミクロゾームに与える影響. *福岡医誌* 62: 30-34, 1971.
- 3) 平山千里, 入江俊武, 山元寅男: 油症患者肝臓の形態学的所見. *福岡医誌* 60: 455-461, 1969.
- 4) Holden, A. V. and Marsden, K.: Organochlorine pesticides in seals and porpoises. *Nature* 216: 1274-1276, 1967.
- 5) Holmes, D. C., Simmons, J. H. and Tattton, J. O'G.: Chlorinated hydrocarbons in british wildlife. *Nature* 216: 227-229, 1967.
- 6) Jones, P. D. and Wakil, S. J.: A requirement for phospholipid by the microsomal NA-DH cytochrome c reductase. *J. Biol. Chem.* 242: 5267-5273, 1967.
- 7) 加藤隆一: 薬物代謝酵素. 高木博司編, 薬物の作用点 227-276, 南江堂, 1968.
- 8) Koeman, J. H., Ten Noever de Brauw, M. C. and De Vos, R. H.: Chlorinated biphenyls in fish, mussels and birds from the river Rhein and the Netherlands coastal area. *Nature* 221: 1126-1128, 1969.
- 9) Kuntzman, R.: Drug and enzyme induction. *Ann. Rev. Pharmacol.* 9: 21-36, 1969.
- 10) 永井諄爾, 古川ミチヨ, 八戸義明, 樋口かをる: ラット臓器脂質にたいする塩化ビフェニール (カネクロール) の影響. *福岡医誌* 62: 42-47, 1971.
- 11) 永井諄爾, 古川ミチヨ, 東城朱美, 藤本多映子: 尿 17-ケトステロイドの比色法とガスクロマトグラフィによるその分別定量, 油症患者への応用. *福岡医誌* 62: 51-65, 1971.
- 12) 西住昌裕, 河内清司, 倉恒匡徳: 油症の実験病理学的研究. *福岡医誌* 60: 539-543, 1969.
- 13) Risebrough, R. W., Rieche, P., Peakall, D. B., Herman, S. G. and Kirven, M. N.: Polychlorinated biphenyls in the global ecosystem. *Nature* 220: 1098-1102, 1968.
- 14) 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: 544-547, 1969.
- 15) Toki, S., Toki, K. and Tsukamoto, H.: Enzymatic oxidation of methylhexabital. *Chem. Pharmac. Bull.* 10: 708-714, 1962.
- 16) 吉村英敏, 大島美奈子: カネクロール成分のマウスにおける残留性について. *福岡医誌* 62: 5-11, 1971.

ラッテ臓器脂質にたいする塩化ビフェニール (カネクロール) の影響

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・樋口 かをる

The Influence of Chlorobiphenyls (Kanechlor) Administration on the Organ Lipids of Rats

Junji NAGAI, Michiyo FURUKAWA, Yoshiaki YAE
and Kaoru HIGUCHI

Central Clinical Laboratory of Kyushu
University Hospital, Fukuoka

In our previous investigation on human chlorobiphenyls poisoning, it was found that hypertriglyceridemia was a remarkable sign of this disease and it was assumed that chlorobiphenyls, which were absorbed from digestive tract, might disturb the lipid metabolism of human body. We intended to study the influence of chlorobiphenyls on the lipid metabolism, using rat as the experimental animal.

Rats received the forced administration of chlorobiphenyls *per os* for 2 or 3 and 6 weeks, after that were sacrificed by decapitation, and lipids of plasma, liver, perirenal adipose tissue and skin were analyzed.

The influence of chlorobiphenyls administration on the growth of rats was not found up to the daily dose of 2.5 mg, but the increase of body weight stopped at 5 mg and the suppression of the growth appeared at the daily dose of 50 mg. The liver weight was not considerably changed at any dose of chlorobiphenyls, but the ratio of liver weight to body weight was increased significantly by increasing the dose of chlorobiphenyls.

Plasma triglyceride was not increased up to the daily dose of 5 mg, hardly increased at the daily dose of 50 mg. Plasma cholesterol and phospholipid were increased by increasing the daily dose of chlorobiphenyls. These findings disagreed with those, found in the human chlorobiphenyls poisoning. Lipids of liver and skin were not changed by the chlorobiphenyls administration, but triglyceride of perirenal adipose tissue decreased significantly.

Kanechlor is a mixture of chlorinated biphenyls, containing from 2 to 5 atoms chlorine per molecule of biphenyl and the previous investigation has proved that chlorobiphenyls of high-boiling point remains in the body longer than that of low-boiling.

The influence of chlorobiphenyls of high- and low-boiling point on the lipid metabolism was compared. It was found that the high-boiling effected the body weight suppression more severely than the low-boiling and caused the atrophy of abdominal adipose tissue. Plasma triglyceride was decreased by the administration of the high-boiling, but not by the low-boiling.

塩化ビフェニール中毒（いわゆる油症）患者は、皮膚の特異的な瘡癤を主症状とし³⁾、その血清は乳濁し

ていわゆる脂血の状態を示す場合の多いことが注目された⁵⁾。このことから塩化ビフェニールによつて、ヒ

トの脂質代謝が何らかの影響を受けることが想定され、実測によつて患者血清脂質のうち、コレステロールとリン脂質には変化がないが、トリグリセライドの増加が明らかに証明された⁵⁾⁸⁾。

われわれは塩化ビフェニールが脂質代謝におよぼす影響を検索する目的で、ラッテを試験動物として実験を行なうことにした。これより先すでに、松田⁹⁾は塩化ビフェニールをウサギに投与し、その血清脂質が増加することを観察している。しかしこの実験では、塩化ビフェニール投与は3～4回の注射によるものであつて、油症患者の場合のような慢性中毒に対応するものではなかつた。

すでに発表されたように、九州大学油症研究班分析部会では、農学部栄養化学教室菅野道広助教授と堀康二両氏⁹⁾が担当して、ラッテを試験動物とする塩化ビフェニール（商品名カネクロール）連続長期投与の実験を行ない、その体重増加と肝重量にたいする影響をみた。われわれはこの実験に使用したラッテの諸臓器組織の分譲を受け、その含有脂質を分析した。

さらにまたこの実験成績を確認する目的で、九州大学医学部生化学教室において水上茂樹教授と伊藤明夫氏らが行なつた、低沸点と高沸点とに分別したカネクロールの長期投与ラッテの血漿と脂肪組織との分譲を受け、それらの脂質を分析した。これらの研究は、その一部を予報としてすでに発表したものもあるが⁶⁾⁷⁾ ⁹⁾、われわれの未発表の実験成績を加え、ここにまとめて報告する。

実験方法

1. カネクロール混合ライスオイルによるラッテ飼育試験⁹⁾

九州大学医学部純系動物飼育所において、市販固形飼料（オリエンタル NMF）で飼育した Wistar 系雌ラッテ体重 160～180 g のものを使用した。対照区は5匹1群、実験区はそれぞれ4匹ずつの4群に分け、1匹ずつ耐蝕アルミ製ケージに入れて飼育した。動物飼育室は温度 22～25°、湿度約 60 % に調整された。

対照区はカネミ倉庫株式会社製油部製ライスオイル（ガスクロマトグラフで塩化ビフェニール混入の証明されないもの）0.5 ml を連日強制的に経口投与し、そのほかは上記飼料と水とを自由に摂取させた。実験区では上記ライスオイルに、同社から入手したカネクロールを 0.1, 0.5, 1.0 および 10 %（重量%）になるように混合し、それぞれ 0.5 ml を連日コマゴメペットでもつて、強制的に経口投与した。すなわちそ

れぞれカネクロールをほぼ 0.5 mg, 2.5 mg, 5 mg および 50 mg ずつ投与したことになる。この実験区でも、強制投与期間中、上記の餌料と水とは自由に摂取させた。

対照区は 25 日間、実験区のうち 5 mg と 50 mg 投与群は 13 日間（その間 1 日だけ投与しない日があつた）、0.5 mg と 2.5 mg 投与群は 21 日間（その間 2 日投与しない日があつた）飼育したのち断頭屠殺し、ヘパリンを少量加えた小試験管を冷やしながらかこれに注血し、冷却遠心器で血漿を分離した。肝臓はそのまま取り出し、皮膚は背部から約 5～8 g を、脂肪組織は腎周囲部のものを約 2～3 g 切り取つて、ただちに凍結して保存し、適当な時期に実験を行なつた。

2. 臓器・組織脂質の抽出

血漿については上記の方法でえられた量が、1 匹につき 2～3 ml であつたので、そのまま下記の方法で定量し、臓器組織については、いずれもその 2～3 g を鉢で細かく切つたのち正確に秤量し、ガラスホモジナイザーに入れ、クロロホルム・メタノール混合液（2:1, v/v）を適当量加えて 5 分間、ただし皮膚だけについては 15 分間ホモジナイズして濾過した。不溶物を約 20 ml のクロロホルム・メタノール混合液で 3 回抽出をくり返し、濾液と洗液とを合せて分液漏斗に移し、これに等量の 0.1 M 食塩水を加えてよく振盪し、一夜氷室に放置して 2 層に分離させ、翌朝クロロホルム層を分取した。ロータリーエバポレーターで溶媒を完全に溜去し、残つた脂質を秤量して臓器組織 1 g あたりの抽出脂質を求めた。

このあと抽出脂質をクロロホルムに溶かし、全量を正確に 50 ml とし、冷凍室に保存して必要に応じて実験を行なつた。

3. 脂質の定量方法

（1）トリグリセライドの定量

上記脂質クロロホルム溶液 0.1 ml について、Blankenhorn ら²⁾の方法で定量した。

（2）脂質リンの定量

上記脂質クロロホルム溶液 0.5 ml について、Bauermann の方法¹⁾で定量した。

（3）総コレステロールとコレステロールエステルの定量

上記脂質クロロホルム溶液 0.1 ml に Zurkowski 試薬¹⁰⁾（スルホサリチル酸 50 g を氷酢酸 1 l に溶かした溶液 35 ml に無水酢酸 65 ml と濃硫酸 10 ml とを氷で冷やしながらか加えたもの）5.0 ml を加え、20 分間放置したのち、620 m μ で比色定量を行ない、総

コレステロール量を求めた。

遊離コレステロールの定量はつぎのように行なつた。脂質クロロホルム溶液 1.0 ml を小試験管にとり、温湯に浸して溶媒を蒸発させたのち、1%ジギトニン・50%エチルアルコール溶液 1 ml を加えて遊離コレステロールを沈澱させ、遠心してコレステロールジギトナイドを完全に集めたのち、アセトン 4 ml で 2 回遠心沈澱して洗い、この沈澱を少量の水酢酸に加熱して溶かし、上記の Zurkowski 法で定量した。

実験結果

1. カネクロール投与のラット体重および肝重量におよぼす影響⁹⁾

結果は Table 1 に示されるように、対照群では約 60 g の体重増加が認められたのにたいし、カネクロール 0.5 mg 投与群では約 17 g、2.5 mg 投与群では約 12 g とその増加度は減少し、5 mg 投与群では体重増加の停止、50 mg 投与群では約 20 g の体重減少が認められた。

肝重量については、重量そのままではカネクロール投与の影響は認められなかったが、これを対体重比で比較するときは、対照群と 50 mg 投与群の間で約 1.7% の差が認められた。

2. カネクロール投与のラット肝臓、脂肪組織および皮膚の抽出脂質量にたいする影響

前報⁹⁾において、カネクロール投与によつて、ラット肝臓ならびに腹脂の脂肪含有量は変化しないと報告された。しかしわれわれの再度の検討によれば、その結果は Table 2 に示されるとおり、肝臓と皮膚脂質含有量では影響がなかったが、腎周辺脂肪組織ではカネクロール投与によつて、抽出脂質量の約 10% の減少が認められた。このことは後記の実験によつても確かめられた。

Table 2. The influence of Kanechlor administration on extracted lipid of rat organ and tissue

Daily dose of Kanechlor (mg)	Liver (mg/g)	Adipose tissue (mg/g)	Skin (mg/g)
Control	40±1.8	890±76	65±3.2
0.5	43±1.5	910±110	60±2.3
2.5	50±2.0	750±80	68±3.3
5	46±2.2	—	—
50	57±2.8	—	—

3. カネクロール投与のラット血漿脂質におよぼす影響

結果は Table 3 に示されるとおり、カネクロール投与量が 0.5 mg から 5 mg に増加するのに伴い、血漿トリグリセライドは少しく減少し、50 mg 投与群においてはじめて増加し、対照群の約 120% となつた。これにたいして血漿コレステロールとリン脂質とは、投与カネクロール量の増加に伴つて増加し、対照群に比較して 50 mg 投与群では、前者は約 2 倍、後者は約 3 倍の増加を示した。

4. カネクロール投与のラット肝臓脂質におよぼす影響

Table 3. The influence of Kanechlor administration on plasma lipid of rat

Daily dose of Kanechlor (mg)	Triglyceride (μM/100ml)	Cholesterol (mg/100ml)	Lipid-P (mg/100ml)
Control	109±26	83±12	4.7±0.8
0.5	98±19	118±26	5.8±1.7
2.5	89±21	102±11	7.2±1.2
5	89±18	125±28	7.1±1.3
50	130±37	178±18	13.4±2.2

Table 1. The influence of Kanechlor (chlorobiphenyls) administration on body and liver weight of rat

Daily dose of Kanechlor (mg)	No. of Experiment	Administration period (day)	Body weight		Liver weight (g)	Liver weight
			The first day (g)	The last day (g)		Body weight (%)
Control	5	25	169*	230±12**	10.3±0.5	4.5±0.3
0.5	4	21	161	178±5	9.1±0.8	5.1±0.3
2.5	4	21	160	172±11	9.9±0.4	5.6±0.3
5	4	13	160	158±11	9.7±0.9	6.0±0.4
50	4	13	188	167±7	10.3±0.8	6.2±0.3

* Mean ** Mean ± S. D.

結果は Table 4 に示されるとおりであつた。肝臓脂質の大部分はリン脂質が占めるが、実験 2 において肝臓抽出脂質量が各カネクロール投与群において差が少なかったように、脂質リン、総ならびに遊離コレステロール、トリグリセライドのいずれも、その影響はきわめて少なかった。わずかに 50 mg 投与群において、トリグリセライドとエステルコレステロールの増加傾向が認められた。

5. カネクロール投与のラット皮膚脂質におよぼす影響

結果は Table 5 に示されるとおりであつた。皮膚脂質の大部分はトリグリセライドが占め、カネクロール投与によつて、わずかにその増加を示した。リン脂質とコレステロール（総および遊離とも）には影響が認められなかった。

6. カネクロール投与のラット腎周辺脂肪組織脂質におよぼす影響

結果は Table 6 に示されるとおりであつた。脂肪組織脂質のほとんどがトリグリセライドであり、リン脂質をわずかに伴うにすぎなかった。実験 2 において

示されたように、カネクロール投与によつて脂肪組織の抽出脂質量は減少したが、実測によつても脂肪組織トリグリセライドの明らかな減少が認められた。リン脂質には影響が認められなかった。

7. 低沸点と高沸点カネクロールによるラット飼育試験

カネクロールはビフェニールの塩素化誘導体であつて、多種成分の混合物である。九州大学油症研究班分析部会の工学部合成化学教室上野景平教授ら⁹⁾は精密分別蒸溜装置を用いて、カネクロール # 400 の分溜を行なつた。ラット飼育試験に使用された低沸点カネクロールはその Fraction 3 に、高沸点のものはその Fraction 8 に相当するものと推定される。Fraction 3 の沸点は 123~124°/0.01 mmHg、ビフェニール 1 分子に塩素を平均 3.12 原子含み、Fraction 8 はその沸点が 140~142°/0.01 mmHg、塩素を平均 3.84 原子含むことが証明されている。

一方、研究班分析部会の農学部食品製造工業室稲神馨前教授ら⁹⁾の研究によれば、ヒトに摂取され、また動物に投与されたカネクロールは、その低沸点の部分

Table 4. The influence of Kanechlor administration on liver lipid of rat

Daily dose of Kanechlor (mg)	Triglyceride (μ M/g)	Cholesterol		Lipid-P (mg/g)
		Total (mg/g)	Esterified (mg/g)	
Control	3.6 $\pm$ 1.2	2.8 $\pm$ 0.2	1.0 $\pm$ 0.2	1.1 $\pm$ 0.06
0.5	3.4 $\pm$ 0.8	2.5 $\pm$ 0.2	0.7 $\pm$ 0.1	1.1 $\pm$ 0.05
2.5	3.9 $\pm$ 0.5	3.0 $\pm$ 0.3	0.9 $\pm$ 0.2	1.2 $\pm$ 0.05
5	3.3 $\pm$ 1.0	2.4 $\pm$ 0.3	0.8 $\pm$ 0.2	1.2 $\pm$ 0.03
50	4.6 $\pm$ 0.8	3.1 $\pm$ 0.2	1.5 $\pm$ 0.1	1.2 $\pm$ 0.03

Table 5. The influence of Kanechlor administration on skin lipid of rat

Daily dose of Kanechlor (mg)	Triglyceride (μ M/g)	Cholesterol		Lipid-P (mg/g)
		Total (mg/g)	Esterified (mg/g)	
Control	138 $\pm$ 35	2.3 $\pm$ 0.1	0.9 $\pm$ 0.1	0.19 $\pm$ 0.01
0.5	195 $\pm$ 53	2.5 $\pm$ 0.1	0.7 $\pm$ 0.05	0.22 $\pm$ 0.01
2.5	175 $\pm$ 50	2.0 $\pm$ 0.2	0.4 $\pm$ 0.05	0.23 $\pm$ 0.02

Table 6. The influence of Kanechlor administration on adipose tissue lipid of rat

Daily dose of Kanechlor (mg)	Triglyceride (mM/g)	Cholesterol	Lipid-P (mg/g)
Control	2.3 $\pm$ 0.3	0	0.09 $\pm$ 0.01
0.5	2.1 $\pm$ 0.4	0	0.10 $\pm$ 0.01
2.5	1.6 $\pm$ 0.3	0	0.09 $\pm$ 0.005

はかなり速やかに体外へ排泄されるが、高沸点の部分は長期にわたって体組織に残留し、その毒性を発揮するものと推測されている。

われわれは九州大学医学部生化学教室において、低沸点および高沸点カネクロールのいずれも、3日おきに1日1mg、飼育期間40日、すなわちいずれも全量10mgのカネクロール投与を受けたラットについて実験を行なった。

この飼育条件で、低沸点カネクロール投与群は平均180gから230gへの体重増加を示したが、高沸点投与群では平均180gから150gへと体重が減少した。開腹したとき、後者では腹脂の減少が著しいことが観察された。

8. 低沸点と高沸点カネクロール投与のラット腎周脂肪組織脂質と血漿脂質におよぼす影響

腎周脂肪組織を切り出し、実験2に従って脂質を抽出し、その量を比較したとき、Table 7に示される結果がえられた。すなわち低沸点カネクロール投与では影響がなかったが、高沸点カネクロール投与によって、抽出脂質量は対照の約1/2に減少していた。脂肪組織の抽出脂質は、ほとんど全部がトリグリセライドであると見なされるので、高沸点カネクロール投与によって、ラット脂肪組織のトリグリセライドが著しく減少することが推定された。

Table 7. The influence of high-and low-boiling Kanechlor administration on extracted lipid of rat adipose tissue

Kanechlor	Extracted lipid (mg/g)
Control	850±47
Low-boiling	850±56
High-boiling	490±44

つぎに血漿脂質について分析したが、その結果はTable 8に示されるとおりであった。すなわちトリグリセライドは低沸点カネクロール投与によつては対照とほとんど変わらず、高沸点のそれによつて約60%

に減少した。遊離脂肪酸はカネクロール投与によつて多少増加し、コレステロールとリン脂質にたいしては、その影響がほとんどなかった。

結 論

塩化ビフェニール中毒患者において、もつとも著明な検査所見は外見的には血清の乳濁であり、実質的には血清トリグリセライドの増加が認められる場合の多いことである。またウサギに塩化ビフェニールを注射または経口投与するとき、血清トリグリセライドの増加が証明された研究がある⁴⁾⁸⁾。われわれはラットを試験動物として、出来るだけヒトの慢性中毒に近い条件で実験を行なうため、13日から40日までの長期投与の飼育期間を選んだ。その実験によつてえられた結果は、つぎのとおりである。

(1) 約160gのWistar系雌ラットにカネクロールを連日強制的に経口投与したとき、1日量0.5mgまでの投与量では体重増加が対照と同じに進行したが、1日量5mgでは体重増加が停止し、1日量50mgでは体重の減少が認められた。

またカネクロールを低沸点と高沸点部分に分別して、それぞれ長期投与したとき、低沸点カネクロール投与群は対照群と同じ体重増加を示したが、高沸点部分投与群は体重の減少を来した。このことはカネクロール高沸点部分が、その低沸点部分よりも毒性の強いことを示すものである。

(2) カネクロール長期投与ののち、肝臓、腎周脂肪組織および皮膚の脂質を抽出して秤量したとき、肝臓と皮膚ではカネクロール投与によつて抽出脂質量は影響を受けなかった。しかし脂肪組織ではカネクロール投与によつて、抽出脂質量の減少が認められた。低沸点と高沸点のカネクロールの影響を比較するとき、この脂肪組織の抽出脂質量の減少は、高沸点カネクロール投与の場合の方が大きかった。試験ラットを開腹して観察しただけでも、高沸点カネクロール投与群の腹脂の減少が著明に観察された。

このことからカネクロール長期投与によるラット体

Table 8. The influence of high-and low-boiling Kanechlor administration on plasma lipid

Kanechlor	Triglyceride (μM/100ml)	Cholesterol (mg/100ml)	Lipid-P (mg/100ml)	Free fatty acid* (mg/100ml)
Control	130±18	66±5	5.7±0.4	17.7±2.6
Low-boiling	128±10	66±7	5.1±0.4	25.2±1.8
High-boiling	83±21	57±5	5.2±0.3	20.0±2.5

* Determined by the gas-chromatographic method⁵⁾.

重の増加停止ないしその減少は、この脂肪組織の萎縮がその原因の1つであろうと推測された。

(3) カネクロール長期投与による腹脂組織の萎縮に伴い、腎周辺脂肪組織のトリグリセライドも減少していることが定量された。

(4) 血漿脂質にたいするカネクロール長期投与の影響は、リン脂質とコレステロールにおいて著しかった。すなわち前者は1日 50 mg 連続投与において対照の約3倍に、後者は約2倍に増加した。これにたいして血漿トリグリセライドはむしろ減少し、1日 50 mg 投与においてはじめて対照より20%増加した。低沸点と高沸点カネクロールの血漿トリグリセライドにたいする影響も、高沸点の方がその低下度が大きかった。

(5) 肝臓ならびに皮膚脂質にたいするカネクロール投与の影響は著明でなく、その抽出脂質量に著明な変化が認められなかった。個別に脂質を定量したとき、皮膚のトリグリセライドの多少の増加が認められたのに過ぎなかった。

上記のように、塩化ビフェニール摂取によるヒトならびにウサギにおける血漿トリグリセライドの増加は、ラッテの場合にはかえって減少として定量された。この現象の差が何によるものであるか、現在なお不明である。塩化ビフェニールの脂質代謝におよぼす本質的な問題として、興味のあるものであろう。

実験材料を供与された九州大学農学部栄養化学教室菅野道広助教授と堀康二両氏、および九州大学医学部生化学教室水上茂樹教授と伊藤明夫両氏に、深く感謝

の意を表したい。

文 献

- 1) Baumann, E. J.: On the estimation of organic phosphorus, *J. Biol. Chem.* 59: 667-674, 1924.
- 2) Blankenhorn, D. H., Rouser, G. and Weimer, T. J.: A method for the estimation of blood glycerides employing florisil. *J. Lipid Res.* 2: 281-283, 1961.
- 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: 409-431, 1969.
- 4) 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.
- 5) 永井諄爾, 古川ミチヨ, 八戸義明, 池田宜久: 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. 福岡医誌 60: 475-483, 1969.
- 6) 永井諄爾, 古川ミチヨ, 八戸義明, 樋口かをる: 塩化ビフェニール中毒患者の血清脂質分析. 脂質生化学研究 135-140, 1969.
- 7) 永井諄爾, 古川ミチヨ, 八戸義明, 樋口かをる: 塩化ビフェニール中毒による脂質代謝異常. 医化学シンポジウム 9: 92-97, 1969.
- 8) 鵜沢春生, 伊藤靖夫, 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: 449-454, 1969.
- 9) 塚元久雄ほか (油症研究班分析部会): 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: 496-512, 1969.
- 10) Zurkowski, P.: A rapid method for cholesterol determination. *Clin. Chem.* 10: 451-453, 1964.

塩化ビフェニール投与家兎の肝脂質組成

九州大学医学部第二内科教室 (主任: 勝木司馬之助教授)

伊東 靖夫・鶴沢 春生・納富 昭光

Lipid Composition of the Rabbit Liver Poisoned with Chlorobiphenyls

Yasuo ITO, Haruo UZAWA and Akimitsu NOTOMI

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

Lipid composition of the liver following oral administration of 1% chlorobiphenyls in olive oil was quantitatively analysed using rabbits as experimental animals.

The results obtained were as follows:

1) The content of total lipid and glycerides of liver was increased, but the concentration of serum glycerides was normal after the administration of chlorobiphenyls on 3 consecutive days.

2) The content of total lipid and glycerides of liver and the concentration of serum glycerides were abnormally increased after the administration on 11 consecutive days.

塩化ビフェニールを経口摂取した油症患者, および塩化ビフェニールを投与した家兎に, 内因性高グリセリド血症がおこることを鶴沢ら⁷⁾は報告しており, 松田は塩化ビフェニールをマウスに経皮的に投与し, 肝の総脂質が増加し, それは主にグリセリドによるものであつたとのべている³⁾.

われわれは塩化ビフェニールを家兎に経口投与し, 血清グリセリドと肝の脂質構成を分析したのでその成績を報告する.

実験方法

(1) 動物実験

3羽の白色雌性家兎 (体重 2.7~3.9 kg) を用い, 1羽は対照としてオリエンタル固形飼料で飼育し, 他の2羽に1%塩化ビフェニールオリーブ油 8 ml/日を, 3日および11日間経口投与後, 瀕血屠殺し, 肝をとりだした.

(2) 脂質分析

肝を小切片にし生理食塩水で洗い, 水分除去後, 重量測定し, 一部は凍結乾燥後, 乾燥重量を測定し, 一部は Waring blender を用い, 20倍容のクロロホルム/メタノール (以下 C-M と略す) 2:1 v/v 溶液でホモゲナイズし, 濾過して総脂質を抽出した. 総脂質

約 200 mg を以下の分析に用いた. 脂質の分画定量は主に O'Brien ら⁵⁾の方法により行なつたが, コリングリセロフォスファチド (以下 CGP と略す) とスフィンゴミエリンは Parker ら⁶⁾の方法により, 薄層クロマトグラフィー (以下 TLC と略す) を用いて行なつた. コレステロール^{2), 8)} とグリセリド¹⁾ は呈色反応により定量した.

エタノールアミングリセロフォスファチド (以下 EGP と略す) は, ジェチルアミノエチル (以下 DEAE と略す) セルローズカラムでは単離できず, またつぎのメタノール溶出液中にも混在したので, さらに硅胶カラムで分離し, これからの溶出液を TLC で展開し (展開溶液 C-M-H₂O 65:25:4 v/v/v), ニンヒドリン陽性の分画を EGP とした. セリングリセロフォスファチド (以下 SGP と略す) も同様にして同定した.

フォスフォイノシチド (以下 PI と略す) は, 硅胶カラムからの分画について多価アルコールの検出⁴⁾を行ない, その陽性の分画を PI と推定した. 分画定量は呈色反応によるもの以外は重量測定により, 各サンプルにつき2回行なつた. 血清グリセリドも肝の場合と同様の方法で定量した. 分画操作の大略は図1に示した.

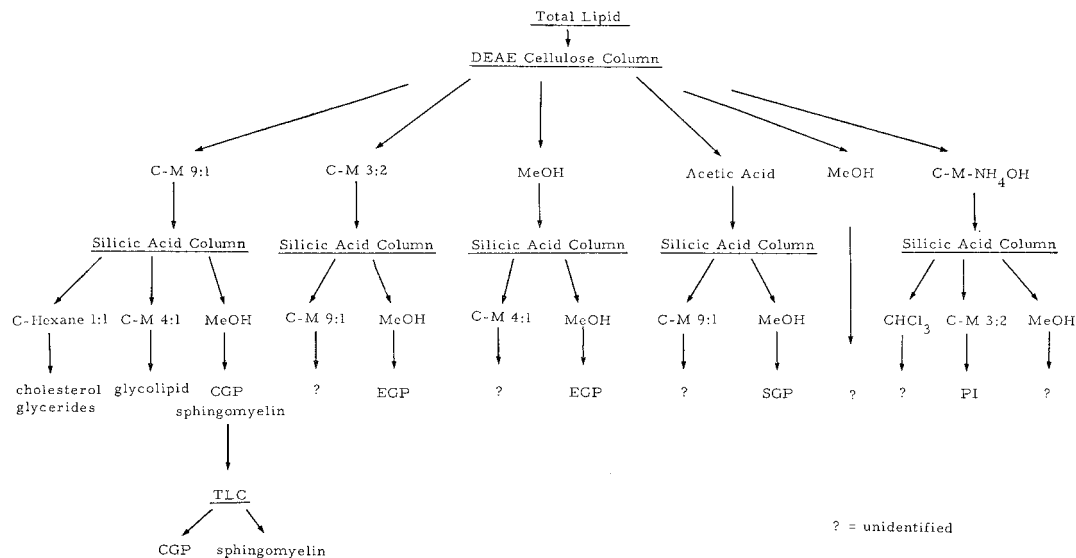


Fig. 1. Elution scheme

成 績

肝水分量, 肝総脂質, 脂質各分画組成 (総脂質に対する百分比), および血清グリセリド値を表 1 に示した。

水分量は対照 72%, 塩化ビフェニール投与家兎 72% と 76% で大差はなかった。総脂質は対照 17% (乾燥重量当り) に対し, 塩化ビフェニール 3 日投与のもので 29% と, 明らかな増量を認めたが, 11 日投与のものでは 30% で, 3 日投与のものと差はなかった。

脂質各分画別にみると, 総脂質と同様グリセリドは, 対照 7.1% に対し, 3 日投与 24.3%, 11 日投与 25.3% と明らかな増加が認められた。3 日投与のものと 11 日投与のグリセリドには差はみられなかった。これを屠殺時の血清グリセリド値と対比してみると, 3 日投与の肝グリセリドは異常に増量しているのに, 血清グリセリド値は 65 mg/dl と正常範囲を示している。11 日投与の肝グリセリドは 3 日投与のものと差はなかったが, 血清グリセリドは 1,690 mg/dl と, 3 日投与の血清グリセリドに比し異常な高値を示した。

総コレステロールは対照 6.3% に対し, 3 日投与のものは 6.1% で差はなかったが, 11 日投与のものでは 10.8% と増加の傾向を示した。総リン脂質 (ここでは CGP, スフィンゴミエリン, EGP, SGP, PI の総和) は対照 65.5%, 11 日投与のもので 46.1% と減少を示した。分画別ではレンチンと SGP の減少が著明

で, リゾレンチン, スフィンゴミエリン, EGP, PI には明らかな差はみられなかった。

考 察

松田³⁾ はマウスに塩化ビフェニールを投与した際, 初期に肝総脂質は増量し, それは主にグリセリドによるものであり, コレステロールも軽度増加するのべているが, われわれの成績も同様な傾向を示した。リン脂質は総リン脂質であらわしてあるので, 分画定量したわれわれの成績と比較はできないが, 塩化ビフェニールにより肝グリセリド含量が増加し, 脂肪肝を生じることと思われる。

一般的に脂肪肝は, 肝におけるリポ蛋白の合成阻害により, 脂肪の肝からの放出が阻害されるためにおこるといわれている。われわれの 3 日投与の成績では, 肝グリセリドは異常高値を示すのに, 血清グリセリドの増加がみられない点は, リポ蛋白の合成阻害をうかがわせるが, 11 日投与の血清グリセリドは異常高値を示しているのに, リポ蛋白の合成阻害がおこったとは考えにくく, 肝でのグリセリド合成速度とリポ蛋白合成速度のアンバランス, すなわちグリセリドの合成速度に比し, リポ蛋白の合成速度が遅れると考えた方が妥当のように思われる。塩化ビフェニールにより, なぜこうしたことがおこるのかは今後の検討にまいたい。

Table 1. Lipid composition of rabbit liver poisoned with chlorobiphenyls

	Control	Poisoned*	Poisoned**
Water content %/wet wt.	72	72	76
Total lipid %/dry wt.	17	29	30
Glycerides	7.1%	24.3%	25.3%
Cholesterol	6.3	6.1	10.8
CGP {Lecithin	22.5	} 30.0	9.7
{Lysolecithin	7.4		7.6
Sphingomyelin	2.9		4.8
EGP	16.9	} 39.6	14.4
SGP	9.0		4.5
PI	6.8		5.1
Glycolipid	5.2		6.7
Others	15.9		11.1
Serum-glycerides mg/dl	52	65	1690

CGP=Choline glycerophosphatides

EGP=Ethanolamine glycerophosphatides

SGP=Serine glycerophosphatides

PI =Phosphoinositides

*=Administration of chlorobiphenyls for 3 days.

**=Administration of chlorobiphenyls for 11 days.

総 括

1. 1%塩化ビフェニールオリーブ油を家兎に3日および11日投与し、その肝総脂質、脂質各分画および血清グリセリドを定量した。

2. 肝総脂質は投与3日のもので増量し、それは主にグリセリドの増量によるものであった。しかし血清トリグリセリドは正常であった。

3. 投与11日のものでは、肝グリセリドも血清グリセリドも増量した。肝レシチン、SGPは低下を示した。

御校閲の労をとられた恩師勝木司馬之助教授に拝謝する。実験に際してご援助を与えられた堀澄子技官、池浦泰子嬢に感謝する。

文 献

1) Carlson, L. A. and Wadström, L. B.: Determination of glycerides in blood serum,

Cli. Chim. Acta 4: 197-205, 1959.

2) Henly, A. A.: The determination of serum cholesterol. Analyst, 82: 286-287, 1957.

3) 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.

4) 百瀬勉: 有機定性分析. 第二改訂版. 広川書店, 東京, 98-99, 1963.

5) O'Brien, J. S. and Sampson, E. L.: Lipid composition of the normal human brain: gray matter, white matter, and myelin. J. Lipid Res. 6: 537-544, 1965.

6) Parker, F. and Peterson, N. F.: Quantitative analysis of phospholipids and phospholipid fatty acids from silica gel thin-layer chromatograms. J. Lipid Res. 6: 455-460, 1965.

7) 鵜沢春生, 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リド血症. 福岡医誌 60: 449-454, 1966.

8) Zak, B.: Simple rapid microtechnic for serum total cholesterol. Am. J. clin. Path. 27: 583-588, 1957.

尿 17-ケトステロイドの比色定量と ガスクロマトグラフィによるその分別定量

——油症患者への応用——

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
東 城 朱 実・藤 本 多映子

Colorimetric and Gas-chromatographic Determinations of Urinary 17-Ketosteroids

Survey of Chlorobiphenyls Poisoning Patients by These Methods

Junji NAGAI, Michiyo FURUKAWA, Akemi TOJO
and Taeko FUJIMOTO

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

Hypertriglyceridemia is an only remarkable symptom, when sera of the chlorobiphenyls poisoning patients are surveyed. The cause of triglyceridemia, however, is yet obscure. As it is assumed that lipid metabolism is related closely to the hormonal functions, the authors intended to assay the urinary steroid excretion of the patients. Before this assay, it was assumed that the improvement of the determination method of urinary 17-ketosteroids was necessary. The problems lay in hydrolysis of urinary steroids, extraction of freed steroids, and stability of color, formed by Zimmermann reaction.

Urinary steroid conjugates were hydrolyzed by solvolysis, laying toluene over acidified urine. Freed steroid were extracted with chloroform and the dried residue of steroids were treated with m-dinitrobenzene-Hyamane 10-X solution. Zimmermann chromogen, thus developed, was colored more deeply than that of other methods and was stable for longer time.

On the other hand, the majority of urinary 17-ketosteroids consist of androsterone, etiocholanolone and dehydroepiandrosterone. These are different each other in their biochemical functions. If these major steroids are determined separately, more detailed information would be available.

Urinary steroids, hydrolyzed by solvolysis, were purified by passing through an alumina column with developing solvent, consisted of ethyl acetate-benzene (1: 1) mixture. After trimethylsilylizing the purified steroids, these were analyzed by gas-chromatography, using XE-I as the stationary phase. The amount of each steroid was calculated from the height of chromatogram peak of cholesterol, used as an inner standard.

After the determination methods were established, the analysis of urinary 17-ketosteroids of the chlorobiphenyls poisoning patients was carried out. About 40 % of the examined patients showed an elevated excretion of steroids, 17-KS and 17-OHCS as well. Each major 17-KS, that is androsterone, etiocholanolone and dehydroepiandrosterone, was found to tend to increase by the male patients, and to decrease by the female, though there exist large individual varieties.

I. 尿 17-ケステロイド定量法の改良

17-ケステロイド (17-KS) 測定法の多くのものは, 17-KS 分子の $-\text{CO}\cdot\text{CH}_2-$ の活性メチレンが, m-ジニトロベンゼンとの求核置換反応によつて赤紫色を現わす Zimmermann 反応¹⁸⁾ を利用した比色法によつてゐる. しかし尿 17-KS はグルクロン酸あるいは硫酸と抱合して排泄させるため, 定量に当つてまず加水分解を必要とする. しかしこの加水分解によつていわゆる urine chromogen を生じ, これが 17-KS の発色の妨害となる⁹⁾. この妨害除去が尿 17-KS 比色定量の 1 つの大きな問題点になつてゐる. そのため Girard 試薬⁵⁾ によるケト化合物の沈澱, Zimmermann chromogen の特異的抽出¹⁶⁾, 水解時ホルマリン添加による urine chromogen の生成防止¹⁴⁾, さらに Talbot ら¹⁵⁾ や Allen¹⁾ などによる補正式の採用などが行なわれている.

さらに定量操作の最終段階における, アルカリの問題がある. 多くは水性あるいはアルコール性水酸化カリウム溶液が用いられるが, 前者では発色が弱く, 後者ではアルコールと水酸化カリウムの混合によつて着色がおこり, これによつて比色定量が妨害される. したがつてアルコール可溶性で, しかもアルコール溶液が着色しない塩基が探求され⁷⁾, われわれもいろいろの第 4 級アンモニウム塩基を試験したが, 適当なものは見出せなかつた.

ところが 1967 年 Bjerre と Kita とは³⁾, Hyamine 10-X hydroxide [(p-Diisobutyl cresoxyethyl)-dimethyl-benzylammonium hydroxide] を使用することにより, Zimmermann chromogen の発色性と安定性を高めうることを発表した. われわれは本試薬を使用するとともに, 尿 17-KS の加水分解法および抽出法に検討を加え, 尿 17-KS の定量法としてほぼ満足しうる方法を開発した.

A. 実験方法

1. 試薬

(1) Dehydroepiandrosterone 標準液

Dehydroepiandrosterone (半井化学製) 10 mg をエタノールに溶かして, 全量を 100 ml とする. 冷室に保存すれば長期の使用に耐える.

(2) クロロホルム (特級)

(3) 濃硫酸 (特級)

(4) 5 倍希釈ホルマリン

局方ホルマリンを 5 倍に希釈する.

(5) 1M Hyamine 10-X hydroxide・メタノー

ル溶液 (Packard Instruments 製)

(6) 1% m-ジニトロベンゼン・Hyamine 10-X hydroxide 溶液

m-ジニトロベンゼン (再結晶によつて着色物質を除いたもの) 1 g を試薬 (5) 100 ml に溶かす. 不安定であるから使用直前に調製する.

(7) 70% エタノール

(8) 10% 水酸化ナトリウム溶液

2. 操作

(1) 加水分解: 試験管に 15 ml の尿をとり, 濃硫酸 1.5 ml と 5 倍希釈ホルマリン液 0.3 ml とを加え, 100° 沸とう水浴中に 15 分間おく. 加水分解が終れば流水で冷やし, 濾紙で濾過する.

(2) 抽出: 濾液 5 ml を 50 ml 容量の分液ロートにとり, クロロホルム 10 ml を加え, 6 分間振とう器にかけ, 静置後アスピレーターで上層を吸い取る.

(3) 洗滌: 10% 水酸化ナトリウム液 2.5 ml を加え, さらに 2 分間振とうし, アスピレーターで上層を除く. つぎに水 10 ml を加えて 5 分間振とうし, アスピレーターで水層を吸い取る.

(4) 蒸発乾燥: 10 ml 容量の共栓つきスピットグラスに水洗したクロロホルム抽出液 5 ml をとり, 小沸石を入れて 80° の水浴中で溶媒を蒸発させる. 乾燥残渣をスピットグラスのまま減圧デシケーターに入れ, 1 夜乾燥させる.

(5) 発色: 乾燥残渣に 1% m-ジニトロベンゼン・Hyamine 10-X 溶液 0.5 ml を加える. 管壁に附着したジニトロベンゼン溶液を, 手早くスピットグラスを傾けて洗い落すことが必要である. ジニトロベンゼン溶液が空気に触れるときは桃紅色に発色し, 17-KS による真実の発色の比色を妨げるからである. よくまぜたのち遮光して, 37° の水浴に 30 分間浸して発色を完了させる.

(6) 反応が終つたならば, 70% エタノール 3 ml を加え, 栓をしてスピットグラスを上下に転倒してよくまぜ, 10 分以内に水を対照にして吸光度を求める.

(7) 標準発色と盲験: 尿の代りに Dehydroepiandrosterone 標準溶液 0.2 ml をスピットグラスにとり, クロロホルム 4.8 ml を加え, またクロロホルム 5 ml を別のスピットグラスにとり, いずれも操作 (3) 以下を実施して, 標準液および盲験の吸光度を求める.

3. 計算

尿 1 ml 中の 17-KS の濃度はつぎのように計算される.

$$0.1(\text{mg}/100\text{ ml}) \times 0.1(\text{ml}) \times 2 \times \frac{U-B}{S-B} \times \frac{1}{5}$$

$$\times \frac{16.5}{15} = 4.4 \times \frac{U-B}{S-B} (\mu\text{g}/\text{ml})$$

U=検体の吸光度
S=標準液の吸光度
B=盲験の吸光度

B. 実験結果

1. Zimmermann chromogen 発色の吸収曲線

従来から使用されている発色最終段階のアルカリ溶液は、主として 5 N 水酸化カリウム水溶液である。「実験方法」の試薬(6)の代りに 2 g/100 ml m-ジニトロベンゼン・アルコール溶液を使用し、操作(5)以下において乾燥残渣を 0.5 ml の無水アルコールに溶かし、ジニトロベンゼン・アルコール溶液 0.2 ml、ついで 0.3 ml の 5 N 水酸化カリウム液を加え、操作(5)と同じに発色させたのち、クロロホルム 4 ml で色素を抽出し、この吸収曲線と、「実験方法」の Hyamine 10-X による方法のそれとを比較した。

結果は Fig. 1 に示されるとおり、アルカリ水溶液使用では 520 mμ における吸収は平坦であるのに対し、Hyamine 10-X 使用ではその吸収が鋭く、吸光度においても約 2 倍の差があった。

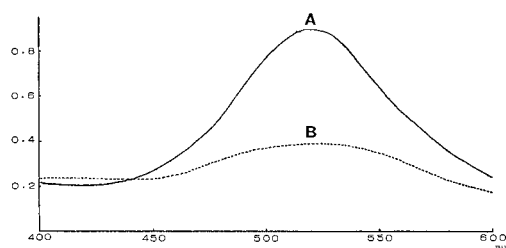


Fig. 1. Absorption curves of Zimmermann chromogen, produced by Hyamine 10-X and by KOH solution

A: Zimmermann chromogen, produced by Hyamine 10-X
B: Zimmermann chromogen, produced by KOH solution

Ordinate: absorbance,
Abscissa: wavelength

2. 尿 17-KS と Dehydroepiandrosterone 標品との発色の差異

「実験方法」によつて尿 17-KS および Dehydroepiandrosterone 標品(半井化学製)の発色、および Packard Instruments 製 Hyamine 10-X と、

熊本市同仁薬化学研究所に合成を依頼して、供与されたそれとの発色の吸収曲線を比較すると、Fig. 2 に示すとおりの結果がえられた。すなわち Packard Instruments 製の方が盲験値が少なく、また Dehydroepiandrosterone では 520 mμ に極大吸収を示したが、尿 17-KS ではその極大吸収がやや短波長の方にずれて観察された。

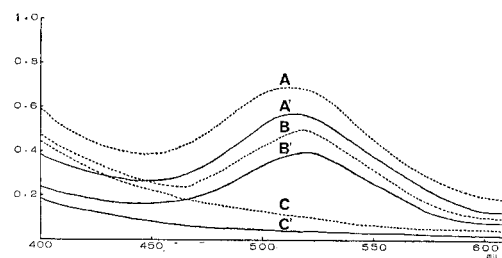


Fig. 2. Absorption curves of Zimmermann chromogen, produced by 2 kinds of Hyamine 10-X

A: Urine } Produced by Hyamine 10-X (Dojin Chemicals)
B: DHA }
C: Reagent blank }
A': Urine } Produced by Hyamine 10-X (Packard Instruments)
B': DHA }
C': Reagent blank }

Ordinate: absorbance,
Abscissa: wavelength

3. 1% m-ジニトロベンゼン・Hyamine 10-X 溶液の安定性

この試薬は不安定性が予想されたので、その検討を行なった。すなわち試薬調製直後と、遮光密栓して 5° に 24 時間保存した試薬でもって同一検体から発色させ、その吸光度を比較すると Table 1 に示すとおりであつた。試薬調製後時間が経過するにつれ、その発色度が高まり、調製後直ちに使用すべきことが確認された。

Table 1. Instability of m-dinitrobenzene-Hyamine 10-X reagent.

Samples	Used immediately after preparation of reagent	Used 24 hours after preparation of reagent
Pooled urine	0.202*	0.235
Hyland urine control	0.395	0.415
Reagent blank	0.040	0.055

* Optical density of developed color at 520 mμ.

4. 反応時間および反応温度

17-KS に 1% m-ジニトロベンゼン・Hyamine 10-X 溶液を作用させるときの、反応温度と反応時間を表示すると、Table 2 に示されるとおりであつた。すなわち 37° で 30 分の反応が最高の発色を示した。

Table 2. Effect of incubation time and temperature on color development of 17-KS by m-dinitrobenzene-Hyamine 10-X reagent

Temperature (C°)	Incubation time (min)			
	15	30	60	90
0	0.035*	0.085	0.128	0.116
25	0.266	0.380	0.476	0.453
37	0.475	0.626	0.532	0.255

* Optical density of developed color at 520 mμ.

5. 発色の経時変化

従来からの経験によれば、17-KS の m-ジニトロベンゼンとの反応による発色はきわめて不安定である。そこで発色後遮光して放置し、経時的に吸光度の変化を観察すると、Table 3 に示される結果がえられた。すなわち反応直後から時間経過に伴い、退色のおこることが証明され、吸光度の測定は反応終了後少なくとも 10 分以内に行なうべきことが確認された。

Table 3. Fading with time of developed color of 17-KS by m-dinitrobenzene-Hyamine 10-X reagent

Samples	Min. after color development						
	0	10	20	30	40	50	60
Dehydroepiandrosterone, 10 μg	0.210*	0.209	0.202	0.198	0.195	0.192	0.190
Urinary 17-KS	0.302	0.293	0.285	0.273	0.267	0.260	0.257
Reagent blank	0.027	0.027	0.027	0.027	0.027	0.027	0.027

* Optical density of developed color at 520 mμ.

Table 5. Effect of addition of organic solvent on developed Zimmermann chromogen.

Samples	70% Ethanol 3ml added. (The present method) (μg/ml)	70% Ethanol 3ml and dichloromethane 3ml added. (μg/ml)	70% Ethanol 3ml and chloroform 3ml added	70% Ethanol 3ml and carbon tetrachloride 3ml added	Precipitation with Girard reagent (μg/ml)
Hyland urine control	11.40	11.00			9.20
Urine 1	6.60	6.75	Unsuccessful owing to the strong color of reagent blank		—
2	4.75	5.25			3.10
3	5.65	5.45			3.80
4	4.75	4.78			1.80

6. 乾固物の抽出

尿 17-KS の加水分解、遊離 17-KS の抽出、洗滌に続いて蒸発乾燥を行ない、この乾固物を抽出するとき、いろいろの抽出剤が採用されている。クロロホルムと 1, 2-ジクロロエタンを比較すると Table 4 に示される結果がえられた。すなわち乾固物の抽出には、1, 2-ジクロロエタンよりクロロホルムで抽出した方が回収率がすぐれている。

Table 4. Effect of extraction solvent on yield of 17-KS.

Urine sample No.	Chloroform (μg/ml)	1, 2-Dichloroethane (μg/ml)
1	1.50	1.00
2	1.86	1.43
3	3.35	3.20
4	3.67	2.50
5	4.63	3.46

7. 最終発色物の抽出

最終発色の赤紫色を抽出するために、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素などが使用されている。われわれは「操作」で述べたように、特別の抽出剤を使用することなく、70%エタノールの添加のみでただちに比色したが、上記抽出剤の使用ならびに Girard 試薬による 17-KS 沈澱法を比較して、Table

5に示される結果がえられた。すなわちわれわれの70%アルコール添加法とジクロロメタン抽出法では、回収にほとんど差はなかつた。クロロホルムとジクロロメタンではかえって盲験の着色度が増加した。Girard法では沈澱法であるため、回収の低下が認められた。

8. Allen および Talbot の補正と本法との比較

17-KS 比色定量のいろいろの段階における抽出において、われわれは可能な限り高い発色度がえられる方法を選択した。もちろんこの際 Zimmermann chromogen 以外の urine chromogen を含む着色物質の混入を、また可能な限り避けることにした。この目的が達せられたかどうかを判定するために、本法(「実験方法」)でそのまま定量した値と、ホルマリン無添加で操作したのち、Allen¹⁾ および Talbot¹⁵⁾ の補正式による補正值とを比較した。結果は Table 6 に示されるように、本法による測定値と Talbot 補正值はよく一致し、Allen 補正值は本法に比較して低値であつた。しかし本法の測定値と Talbot 補正值の一致から、本法は Zimmermann chromogen 以外の着色の混入は避けえられたものと判断した。

Table 6. Comparison of the result, used formalin to prevent urine chromogen formation and the result, corrected by Talbot's and by Allen's equation without formalin addition.

Urine sample	The present method (μg/ml)	Talbot's equation* (μg/ml)	Allen's equation** (μg/ml)
1	7.28	8.25	7.92
2	10.30	10.70	9.23
3	6.20	6.05	5.60
4	2.11	1.25	0.86
5	16.85	16.85	14.85
6	6.08	6.20	4.48
7	2.09	1.23	0.99
8	11.65	8.20	6.60
9	10.60	9.90	7.27
10	7.45	3.40	2.17

$$* \quad O. D. = \frac{O. D._{520} - 0.6 \quad O. D._{430}}{0.73}$$

$$** \quad O. D. = O. D._{520} - \frac{O. D._{460} + O. D._{580}}{2}$$

9. 検量線の設定

以上の基礎的諸実験により、17-KS の m-ジニトロベンゼンによる発色は、本法によつてほぼ完全に回収されることが推定されたので、Dehydroepiandro-

sterone 10, 20, 30, 40 および 50 μg について「操作」(5)以上を行なつて、それぞれの発色の吸光度を求めると、Fig. 3 に示されるように濃度と吸光度の相関は直線となり、Lambert-Beer 法則の適用が認められた。従つて各個の定量においては、検量線を設定することなく、「操作」で述べられたように比例法で計算して定量値を求めることにした。

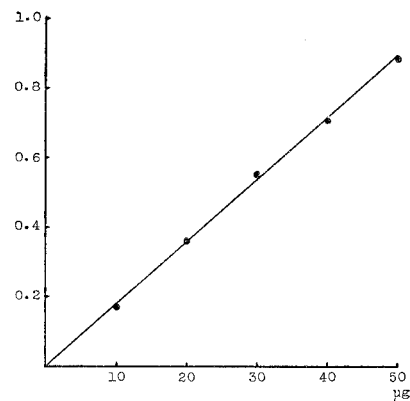


Fig. 3. Calibration curve for the determination of urinary 17-ketosteroids

Ordinate: absorbance, Abscissa: dehydroepiandrosterone as standard

10. 添加回収試験

本法の正確性を検討するために、Table 7 に示されるような添加回収試験を行なつた。すなわち 17 μg 程度までの回収率は良好であるが、25 μg 程度に達すると回収率は低下した。しかし予想される尿 17-KS は 1 日排泄量が 20 mg 程度までであるから、その範囲までの量であれば満足できる回収率であると認められた。

Table 7. Recovery of added dehydroepiandrosterone (DHA) to the urine extract

Samples	Added DHA (μg)	Determined DHA (μg)	Recovery (%)
Pooled urine	0	7.25	
"	10	17.0	97.5
"	20	24.3	85.0
Hyland urine control	0	19.8	
"	5	24.4	92.0
"	10	28.5	87.5

11. 本法の精密度

本法の精密度を検討するために、プール尿について二重測定を 10 回繰り返えし、二重測定の差と変動係

Table 8. Repeated determination of 17-KS in the same pooled urine by the present method

Times	Determined value ($\mu\text{g/ml}$)	
1	3.81	3.64
2	4.12	4.12
3	4.15	3.95
4	4.10	3.18
5	4.03	4.27
6	3.95	4.42
7	4.25	4.18
8	4.70	4.43
9	4.02	4.13
10	3.64	3.62
Mean	4.08	
S. D.	0.27	
C. V.	6.6%	

数 (C. V.) とを求めた。結果は Table 8 に示されるように、変動係数は 6.6 % であり、ほぼ満足すべきものと認められた。

12. 本法による正常値

男 9 名と女 12 名の、年齢は主として 20 才代の健康者について、17-KS の 24 時間尿排泄量を測定すると、その結果は Table 9 に示すとおり、男は平均

Table 9. Urinary 17-KS of normal males and females.

Male		Female	
Age	17-KS (mg/24hrs.)	Age	17-KS (mg/24 hrs.)
24	10.0	22	3.0
30	10.3	24	7.6
22	8.6	36	5.8
21	11.4	26	5.6
22	11.1	26	5.2
30	8.7	25	6.6
30	6.9	30	5.8
29	13.4	32	5.9
45	13.5	23	5.0
		24	7.1
		22	9.0
		55	6.9
Range	6.9~13.5	Range	3.0~9.0

10.4 μg , 範囲 6.9~9.0 μg であり、女は平均 6.1 μg , 範囲 3.0~9.0 μg であった。

Ⅱ. ガスクロマトグラフィーによる尿 17-ケストロイドの分別定量

第 I 章においてわれわれは日常的臨床検査として、ほぼ満足できる尿 17-KS 定量法の改良を報告した。しかしながら尿 17-KS は androsterone (As), etiocholanolone (Et) と dehydrdepiandrosterone (DHA) が総尿 17-KS の 70~80 % を占め、その他少量の 11-keto および 11-hydroxysteroid などを含み、これらはその生成機序あるいは生理的意義においてそれぞれ異なっている。したがって総尿 17-KS の定量は、それ自身臨床検査としての意義をもつとともに、なすうればこれらの個々のステロイドを分別定量し、その個々の評価とともに、総合的な判断をする必要がある。

ガスクロマトグラフィー (GLC) が発達し、最初に Luukkainen ら⁸⁾ によつて尿 17-KS の分画が行なわれて以来、臨床検査においても尿ステロイドの GLC による分別測定が検討されるようになった⁹⁾¹⁷⁾。この場合もやはり問題となるのは、尿 17-KS の加水分解、遊離 17-KS の抽出、GLC 試料としての前処置、定量におけるステロイドの回収などである。われわれはこれらの諸点に検討を加え、ほぼ満足できる結果をえた。

A. 実験材料と方法

1. 試薬

トルエン (特級), 酢酸エチルエステル (特級), ベンゼン (特級), ヘキサン (特級), 濃塩酸 (特級), 1 N 水酸化ナトリウム, エタノール (特級), 5 倍稀釈ホルマリン, 無水硫酸ナトリウム (一級), アルミナ (Wako 200), トリメチルシリルエーテル化剤 (TMS 化剤, 島津製作所製)。

有機溶媒はすべて再蒸溜したものを使用する。

2. 標準試薬

pregnanediol, androsterone, etiocholanolone, dehydroepiandrosterone, コレステロール (いずれも半井化学製)。いずれも 5 mg/10 ml エタノール溶液を作る。コレステロール溶液は内部標準として使用する。

3. 器具と装置

(1) カラムクロマトグラフィー管: 内径 7.5~10 mm, 長さ 12~15 cm, 先端口径 1 mm。

(2) ガスクロマトグラフ: 島津製 GC-1 B 型, 水素炎検出器。

4. 操作

(1) 17-KS の加水分解と抽出

24時間尿から 100 ml をとり、500 ml の丸底フラスコに入れる。尿 100 ml につき 5 倍希釈ホルマリン 1 ml、濃塩酸 10 ml およびトルエン 100 ml を加え、還流冷却管をつけて電熱器の上で 15 分間煮沸する。水冷後 500 ml の分液ロートに移し、振とう器で 5 分間 (130 strokes/min) 振とうし、静置後トルエン層を取る。水層にさらにトルエン 100 ml を加え、再び 5 分間振とうする。トルエン層を合わせて 1 N 水酸化ナトリウム液 25 ml を加え、軽く振とうしたのち、水層部を捨てる。この操作をさらに一度くり返す。続いて水 25 ml を加えてこの振とうを 2 回くり返す。トルエン層をとり、これに無水硫酸ナトリウム 10 g を加え、一夜放置して脱水する。トルエン溶液をナス型コルベンに入れ、ロータリーエバポレーターでトルエンを溜去して、残渣を乾固する。

(2) カラムクロマトグラフィー

アルミナ (Wako 200, 和光純薬製) 2 g をクロマトグラフ管にベンゼンとともに詰め、ベンゼンがアルミナ層の上縁 0.5 cm のところへ来たとき、ベンゼン 3 ml に溶かした尿抽出残渣を加え、ベンゼン 2 ml でコルベンを完全に洗ってカラムに追加する。試料をカラムに吸着させたのち、酢酸エチルエステル・ベンゼン混合液 (1: 25, v/v) 25 ml でカラムを流し、この流出液は捨てる。つぎに酢酸エチルエステル・ベンゼン混合液 (4: 6, v/v) 25 ml を流すと、これによつてすべての尿 17-KS は溶出される。溶出液に内部標準としての 5 mg/10 ml コレステロール溶液 0.5 ml を加え、ロータリーエバポレーターで溶媒を溜去して残渣を乾固させる。

(3) Trimethylsilyl 化

残渣にトリメチルエーテル化剤 (島津製) 0.3 ml を加え、攪拌器で 5 分間攪拌したのち、室温に 30 分間放置する。これにヘキサン 25 ml を加えると、塩化アンモニウムの沈澱を生じる。東洋濾紙 3 枚を重ねたひだ附濾紙で塩化アンモニウムを濾過し、ヘキサンの濾紙を洗う。濾液を合わせて、ピリジン臭がなくなるまで 40° で減圧乾固し、残渣をヘキサン 0.2 ml に溶かす。

(4) ガスクロマトグラフィー

担体 Chromosorb W (60~80 メッシュ) に、固定相ニトリルシリコン (XE-60) を 3% にコーティングしたものを使用する。ガラスカラム 4 mm×165 cm。カラム温度 203°。キャリアーガスは窒素。上記 trimethylsilyl 化物ヘキサン溶液 1.5~2.0 μ l を注入して

運転する。

(5) 検量線

5 mg/10 ml 濃度の各標準試薬溶液から、それぞれ 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6 ml をとり、内部標準のコレステロール溶液 0.5 ml を加え、溶媒を減圧で除いたのち TMS 化し、GLC にかけてそれぞれのピークの高さを求め、

$$\frac{\text{ステロイドのピークの高さ (cm)}}{\text{コレステロールのピークの高さ (cm)}}$$

の値を縦軸にとり、横軸にステロイドの mg 数をとつて検量線を作る。Fig. 4 に示されたとおり、いずれも原点を通る直線がえられる。

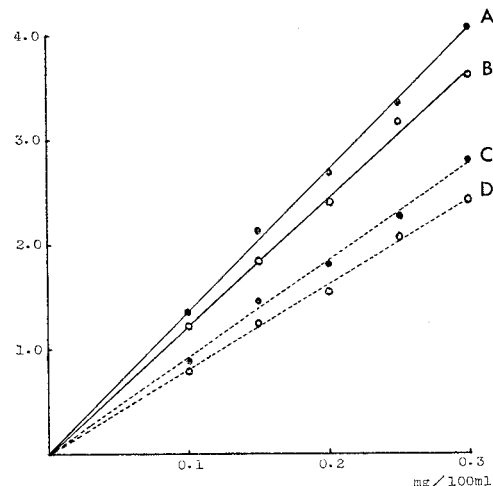


Fig. 4. Calibration curves for the GLC determination of pregnanediol and 17-ketosteroids

A: Pregnanediol
B: Androsterone
C: Etiocholanolone
D: Dehydroepiandrosterone

Ordinate: steroid/cholesterol ratio of heights of gas-chromatogram, Abscissa: concentration of pregnanediol and 17-ketosteroids

B. 実験結果と考察

1. 加水分解と抽出剤の検討

(1) Tetrahydrofurane 中での solvolysis

尿ステロイドの solvolysis は Burstein ら⁴⁾ によつて始められたものであり、とくにその硫酸エステルの水解法としてすぐれた方法であるとされている。彼らは diethylether 重層による solvolysis を行なつたが、その後 Burrett ら²⁾ は tetrahydrofurane 重層法を発表した。

われわれもこの方法に従い、一部尿を硫酸アンモニウムで飽和させ、tetrahydrofurane で3回抽出し、尿に過塩素酸 0.05 ml を含む tetrahydrofurane 15 ml を加え、50° に3時間加温し、10%水酸カリウム液を加えて反応を停止し、tetrahydrofurane 層をとって溶媒を蒸発させ、残渣をエーテルで抽出し、さらに水洗した。しかしこの方法ではステロイドの回収が悪く、定量の目的に適しなかつた。

(2) 酢酸エチルエステル中で過塩素酸による solvolysis

この方法は屋形¹⁶⁾によつて開発された方法である。われわれはつぎのようにこの方法を追試した。尿 100 ml に硫酸アンモニウム 50 g を加え、5 N 硫酸で pH 4.0 に調整し、これを酢酸エチルエステル 100 ml で2回抽出し、有機溶媒層をとって無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し、蒸発乾固させた。この残渣に酢酸エチルエステル 100 ml と、過塩素酸 0.05 ml とを加え、50° で3時間 solvolysis を行なつた。このあと10%水酸化カリウム溶液 10 ml で2回、続いて10%硫酸ナトリウム液 10 ml で1回、酢酸エチルエステル抽出液を洗い、無水硫酸ナトリウムで脱水したのち、溶媒を減圧溜去した。

残渣に1%エタノール性水酸化カリウム液 10 ml を加えて25° で2時間処理したのち、水 10 ml を加え、diethylether-石油エーテル混合液 (1:1) 30 ml で2回抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水したのち減圧乾固した。

このものについて GLC で分析し、その結果をわれわれの「実験方法」と比較すると、Table 10 の示すとおり回収率が劣つた。

Table 10. The comparison of the results of GLC determination of urinary 17-KS after solvolysis with toluene and with ethyl acetate

17-KS		Solvolysis with toluene	Solvolysis with ethyl acetate
Pregnanediol	a	0.05mg/dl	0.03mg/dl
	b	0.04	0.03
Androsterone	a	0.22	0.17
	b	0.15	0.12
Etiocholanolone	a	0.17	0.15
	b	0.10	0.08
Dehydroepiandrosterone	a	0.13	0.12
	b	0.12	0.09

(3) β -glucuronidase 水解とトルエン重層 solvolysis の併用 (Stepwise hydrolysis)

尿 100 ml を稀酢酸で pH 5.0 に調整し、 β -glucuronidase 2,500 単位 (Fishman) を加え、37° で24時間酵素水解を行ない、トルエン 100 ml で2回抽出した。尿にさらにトルエン 100 ml を重ね、塩酸 10 ml を加えて15分間煮沸したのち、トルエン層をとり、さらにトルエン 100 ml での抽出をくり返し、硫酸ナトリウムで脱水後、減圧乾固した。

この方法は β -glucuronidase でグルクロン酸抱合体を水解し、つぎにトルエン・塩酸で solvolysis を行ない硫酸エステルを水解する点で、原理的にすぐれた方法と思われた。しかしトルエン抽出の際、トルエンと水層との間に泡を生じて分離が困難であり、回収が不十分であることが推定された。トルエン重層 solvolysis とその成績を比較すると、Table 11 に示されるとおり、回収の点でやや劣ることが認められた。

Table 11. The comparison of the results of GLC determination of urinary 17-KS after solvolysis with toluene and after hydrolysis by β -glucuronidase

19-KS	Solvolysis with toluene	Hydrolysis by β -glucuronidase
Pregnanediol	0.05mg/dl	0.04mg/dl
Androsterone	0.22	0.16
Etiocholanolone	0.17	0.14
Dehydroepiandrosterone	0.13	0.10

2. ガスクロマトグラフィー分別定量の前処理

上述の諸方法によつて尿 17-KS を水解抽出したものをただちに GLC にかけるときは、なお多量の不純物の混入が認められた。この不純物を除くためにいろいろの方法が考案されているが、われわれは薄層クロマトグラフィーと、カラムクロマトグラフィーの2方法を比較した。

(1) 薄層クロマトグラフィー (TLC)

支持体として Silica gel G (Merck 製) を使用し、常法によつてクロマト板を作り、尿抽出物と並べて標準試薬の As, Et および DHA 混合物をスポットし、酢酸エチルエステル・ベンゼン混合液 (1:1, v/v) で展開した。展開後ヨウ素蒸気で標準試薬ステロイドに相当するところを黄染させ、検体展開のそれに相当する部分を見当づけた。As と DHA は重なつて Rf 0.7 附近に、Et は 0.6 附近に展開された。相当する

Table 12. Recovery of 17-KS, used as pure preparations, from TLC plate.

17-KS	Recovery (%)
Androsterone	98
Etiocholanolone	92
Dehydroepiandrosterone	92

部分のシリカゲルをかき取り、酢酸エチルエステル・エーテル混合液 (1:1, v/v) で抽出し、TMS 化後 GLC にかけた。

17-KS の標準試薬だけを TLC で展開し、抽出したのち GLC で定量すると Table 12 に示される結果がえられた。すなわち純品のその回収は 92~98 % で良好であった。しかし尿抽出物に一定量のステロイドを加え、TLC で展開分離後 GLC で定量するときその回収は Table 13 に示されるように、60~80 % で低率であった。この原因は尿抽出物にはなお不純物が多く、この存在が TLC で tailing の原因となり、TLC による分離が妨げられたものと推測された。

Table 13. Recovery of 17-KS, added in urine extract, from TLC plate.

17-KS	Recovery (%)
Androsterone	81
Etiocholanolone	60
Dehydroepiandrosterone	77

TLC において展開剤を酢酸エチルエステル・石油エーテル (1:1, v/v)、あるいはエタノール・ベンゼン (1:1, v/v) に替えても、また Silica gel G の代りに Alumina (Woelm) を使用しても、回収を向上させる目的を達しなかった。

Table 14. Recovery of 17-KS, used as pure preparation, from Alumina column chromatography

17-KS	Recovery (%)
Pregnanediol	98
Androsterone	101
Etiocholanolone	97
Dehydroepiandrosterone	102

(2) アルミナ・カラムクロマトグラフィー

TLC によつては 17-KS の純化が不完全であったので、「実験方法」で述べたようにアルミナ・カラムクロマトグラフィーを利用した。種々のアルミナについて試験したが、Wako gel 200 (和光純薬製) が最

もすぐれていた。Table 14 に示されるように、標準試薬を適用したときの回収は 97~102 % であり、尿抽出物に標準試薬を加えてその回収を測定すると、結果は Table 15 に示されるとり 85~103 % であつた。

Table 15. Recovery of 17-KS, added in urine extract, from Alumina column chromatography

Exp. No.	Pregnane-diols (%)	Androsterone (%)	Etiocholanolone (%)	Dehydroepiandrosterone (%)
1	86	103	97	95
2	90	102	95	93
3	85	102	98	90

3. 11-oxy-17-ketosteroid の存在

前述のように尿 17-KS の中には、As, Et, DHA などの 11-deoxy 化合物に比較すれば微量ではあるが、いくらかの 11-オキシ化合物が含まれる。これらの物質が TLC あるいは GLC において、どのような Rf あるいは retention time を示すかを検討した。試料として 11-hydroxy-androsterone と 11-oxo-etiocholanolone を選んだ。

Silica gel G (Merck) の TLC によれば、11-deoxy-17-ketosteroid の Rf は 0.6~0.7 であるが、11-oxy 化合物のそれは 0.3~0.4 であつて、11-deoxy と 11-oxy-17-KS の分離は可能であつた。しかしアルミナ・カラムクロマトグラフィーでは、11-oxy 化合物は 11-deoxy 化合物とともに酢酸エチルエステル・ベンゼン混合液 (4:6, v/v) によつて同時に溶出されてその分離が不可能であり、また GLC によつても Table 16 に示されるとおり、11-hydroxy-androsterone は DHA とほとんど同じ retention time をもち、GLC のピークにおいて前者は後者のピークにたいし、約 5 % 高く影響を与えることが観察

Table 16. GLC retention time of trimethylsilyl ethers of urinary 17-KS

17-KS	Relative retention time
Pregnanediol	0.41
Androsterone	0.49
Etiocholanolone	0.60
Dehydroepiandrosterone	0.70
11-hydroxy-androsterone	0.72
Cholesterol*	1.00
11-keto-etiocholanolone	1.44

* as inner standard

された。したがって 11-hydroxy-androsterone の尿排泄量が異常に多いときは DHA の GLC 定量に影響がおよぼされることが予想されたが、それが少量のときはその影響を無視することにした。

すなわち GLC 定量の前処置において、TLC によれば 11-deoxy 化合物と 11-oxy 化合物の分離は良好であったが、11-deoxy 化合物の回収が悪く、アルミナ・カラムクロマトグラフィーでは 11-deoxy 化合物の回収はすぐれていたが、11-oxy 化合物の分離が不可能であった。しかし主要成分の分離回収の点から、われわれは GLC 定量の前処置としてカラムクロマトグラフィーを採用することにした。

4. Trimethylsilyl 化

17-KS は難揮発性極性化合物であるため、そのままでは GLC によつて定量的結果を求めることが不可能である。そのためエーテルあるいはエステル化によつて揮発性で熱に安定な誘導体、すなわち trimethylsilyl ether 化合物に変換する試みが行なわれた⁸⁾。TMS 化剤には種々のものがあるが、われわれは hexamethyldisilazane と trimethylchlorosilane のピリジン溶液による方法（島津製 TMS 化剤）と、N, O-bis (trimethylsilyl) acetamide のアセトニトリル溶液による方法を比較した。

両者を比較すると、Table 17 に示されるとおり、同じ定量的結果がえられたが、ピス体による方法では溶媒液中に不溶性の沈澱を生じ、マイクロシリッジ取り扱いのうえで不便があるので、島津製 TMS 化剤を選んだ。なおこの方法でも一般的には TMS 化物の

溶解にアセトンが用いられているが、この方法では DHA の回収が不良のため、われわれはヘキサンを使用し、これによつて高い回収をえることができた。

Table 17. Effect of trimethylsilylizing reagent on GLC determination of urinary 17-KS

	Hexamethyl-disilazane and trimethylchlorosilane	N, O-bis (trimethylsilyl) acetamide
Pregnanediol	0.05mg/dl	0.05mg/dl
Androsterone	0.17	0.17
Etiocholnnolone	0.12	0.13
Dehydroepiandrosterone	0.15	0.14

5. 17-KS のガスクロマトグラフ 定量法の再現性

「実験方法」で述べた分別定量法の信頼性を確かめるため、本法（トルエン重層加水分解法）と酢酸エチルエステル・過塩素酸 solvolysis 法¹⁷⁾とで、同一プール尿の 17-KS 定量をくり返し、その結果を比較した。Table 18 に示されるとおり、本法による定量では変動係数が 5 % 以下であったが、後者によるときはそれが 11.6~20.2 % の高値を与えた。

以上の再現性から、本法は満足できる GLC による尿 17-KS の分別定量法であることが確かめられた。しかし問題になるのは、この方法によつて分別定量された 17-KS の総和と、Zimmermann 反応による直接定量の値との間に、差異のあることであった。

6. 本法による男女尿 17-KS 分別定量の正常範囲

男 7 名と女 9 名について、その尿 17-KS (24 時間

Table 18. Repeated determination of 17-KS in the same urine by GLC. Comparison of the result obtained by the present method with that by ethyl acetate solvolysis method.

Times	Pregnanediol		Androsterone		Etiocholanolone		Dehydroepiandrosterone	
	The present method	Ethyl acetate solvolysis	The present method	Ethyl acetate solvolysis	The present method	Ethyl acetate solvolysis	The present method	Ethyl acetate solvolysis
		mg/dl		mg/dl		mg/dl		mg/dl
1	0.045	0.120	0.170	0.050	0.120	0.060	0.150	0.050
2	0.050	0.100	0.170	0.045	0.130	0.050	0.140	0.045
3	0.050	0.095	0.175	0.040	0.125	0.070	0.155	0.055
4	0.047	0.091	0.170	0.045	0.120	0.050	0.150	0.050
5	0.050	0.085	0.172	0.045	0.125	0.045	0.150	0.055
6		0.110		0.040		0.045		0.055
7		0.100		0.045		0.050		0.050
8		0.113		0.045		0.045		0.070
S. D.	0.0023	0.017	0.0022	0.0051	0.0044	0.0081	0.0054	0.0080
C.V.(%)	4.8	20.2	1.2	11.6	3.5	15.6	3.6	14.8

Table 19. Normal range of male and female urinary major 17-KS, determined by GLC method.

Male

Age	Urine volume (ml)	Pregnane-diol (mg/24hrs.)	Andro-sterone (mg/24hrs.)	Etiochol-anolone (mg/24hrs.)	Dehydroepi-androsterone (mg/24hrs.)	Sum (mg/24hrs.)	Determined by Zimmermann reaction (mg/24hrs.)
29	955	0.67	1.95	0.38	1.46	3.8	13.4
30	1030	1.03	4.85	2.06	1.20	8.2	6.9
22	1080	0.86	4.00	3.13	2.26	9.4	11.4
22	920	0.55	2.01	1.65	3.03	6.7	8.6
29	1060	0.53	2.86	1.91	1.27	6.1	10.3
24	1400	0.56	2.80	1.82	0.70	5.3	10.0
50	1430	0.72	2.15	1.86	0.86	4.9	13.5
Mean		0.70	2.95	1.83	1.55	6.4	10.6
S. D.		0.17	1.02	0.55	0.75	1.8	2.3

Female

Age	Urine volume (ml)	Pregnane-diol (mg/24hrs.)	Andro-sterone (mg/24hrs.)	Etiochol-anolone (mg/24hrs.)	Dehydroepi-androsterone (mg/24hrs.)	Sum (mg/24hrs.)	Determined by Zimmermann reaction (mg/24hrs.)
26	1100	1.76	1.54	2.42	0.88	4.8	6.6
24	480	0.48	1.15	1.05	1.23	2.5	5.0
27	740	1.78	1.78	0.96	0.74	3.5	5.6
26	610	0.49	2.13	1.53	1.48	4.2	5.2
24	490	1.18	2.25	1.63	4.21	8.1	7.6
30	620	0.31	0.93	1.18	0.31	2.4	5.8
31	1150	0.92	3.34	0.69	0.69	5.0	5.9
22	580	0.35	1.16	1.16	0.64	3.0	6.9
30	1160	1.28	3.94	1.51	0.93	6.0	5.8
Mean		0.95	2.02	1.35	1.01	4.4	6.1
S. D.		0.55	0.97	0.48	0.40	1.7	2.4

尿)の排泄量を定量し、その結果は Table 19 に示されるように、正常範囲の検討を行なった。女性の pregnanediol はその性周期を考慮に入れなかったため、まちまちの値がえられたことは当然としても、男女いずれも各分別定量において標準偏差 (S. D.) の大きいこと、すなわち 24 時間 17-KS 排泄量は個人差の大きいことが認められた。なお前述のとおり 17-KS 分別定量の総和と、直接定量法の差もまた注目された。場合によつては、前者が後者より大きいこともあったが、多くは後者の方がはるかに大きかった。

この原因については、尿 17-KS の分別定量では水解によるケトステロイド分子の破壊、抽出濃縮などの操作による損失などが考えられるが、尿の有機溶媒抽

出物中には、17-KS 以外の Zimmermann 反応陽性物質の存在も推測された。

Ⅲ. 油症患者の尿 17-ケトステロイド定量

前報¹⁰⁾ においてわれわれは、油症患者の尿総 17-KS の定量と同時にその分別定量を行ない、油症患者尿では総 17-KS の 24 時間排泄量には変化がないが、Et/As 比が正常者に比較して高いことを報告した。今回われわれは上述のとおり、総 17-KS 定量法およびその GLC による分別定量法の改良を行なったので、これらの方法に基づき、さらに患者例数を増加して再検討を行なった。

A. 実験材料と方法

1. 患者尿の採取

九州大学病院入院患者，福岡市，北九州市，福岡県田川市の各保健所受診患者のうち男 50 名，女 45 名につき尿総 17-KS と 17-hydroxycorticosteroid (17-OHCS) を測定し，そのうち男 9 名，女 8 名について尿 17-KS の分別定量を行なった。

なお対照としての正常者は，九州大学病院中央検査部勤務者および同病院第一外科入院患者で，内分泌系に異常のないものを選んだ。

採尿は常法に従って 24 時間尿を集め，ただちに -20° に凍結保存して適当な時期に分析に供した。

2. 定量方法

(1) 17-KS：第Ⅰ章で述べた。

(2) 17-KS の分別定量：第Ⅱ章で述べた。

(3) 17-OHCS：西風らの方法¹¹⁾¹²⁾を基礎にし，多少の修飾を加えた。尿に硫酸ナトリウムを加えて β -glucuronidase で 48 時間酵素水解を行ない，遊離したステロイドをジクロロメタンで抽出し，urine chromogen を除くために 0.1 N 水酸化ナトリウムで洗滌し，フェニルヒドラジンによる Porter-Silber 反応¹³⁾ によつて黄色を発生させ，410 m μ の波長で比色定量した。標準液には 0.1 mg/ml のコルチゾールを使用した。

B. 実験結果

1. 油症患者尿 17-KS と 17-OHCS との相関

結果は Fig. 5 と 6 とに示されるとおりであつた。すなわち油症患者では，17-KS および 17-OHCS の 24 時間排泄量はほぼ正の相関を示した。注目すべきことは男女ともに 42% が正常範囲を越えた高値であり，とくに 17-OHCS が増加の傾向を示したことである。このことは副腎皮質機能の亢進か，あるいは肝臓における corticosteroid の tetrahydro 体への還元，およびグルクロン酸抱合能の亢進を示唆するものと思われた。ただし九大第二内科渡辺氏の私信によれば，この亢進像と皮膚症状との間には，相関が認められなかったという。

2. 油症患者尿 17-KS の分別定量

上記患者の中から男 9 名，女 8 名を選んで尿 17-KS 分別定量を行なった。ただし女のうち 1 名は年令 9 才であつたので，その定量値は参考にとどめて，平均値と標準偏差の計算の中へは入れなかった。

結果は Table 20 に示されるとおり，正常者の場合と同様に標準偏差が大きく，したがって個人差の大きいことが観察された。

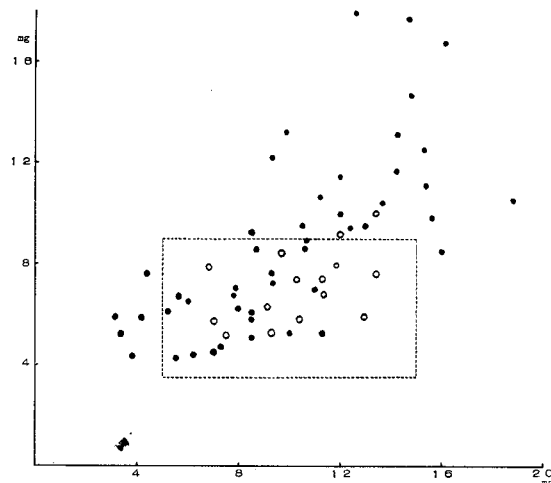


Fig. 5. Correlation of urinary excretion of 17-ketosteroids and 17-hydroxycorticosteroids of male patients

○: Normal males (age: 24-56), ●: Patients (age: 14-55). Area of dotted line: normal range
Ordinate: 17-hydroxycorticosteroids, mg/24hrs, Abscissa: 17-ketosteroids, mg/24hrs

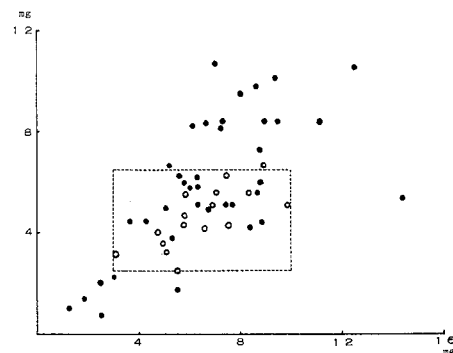


Fig. 6. Correlation of urinary excretion of 17-ketosteroids and 17-hydroxycorticosteroids of female patients

○: Normal females (age: 20-45), ●: Patients (age: 16-53). Area of dotted line: normal range
Ordinate: 17-hydroxycorticosteroids, mg/24hrs, Abscissa: 17-ketosteroids, mg/24hrs

これを正常者と比較すると Table 21 に示されるように，As, Et および DHA については一般的傾向として女性患者は正常者より減少の，男性患者はそれよりも増加の傾向がうかがわれた。また同一患者について，今回の定量と 6 カ月以前のそれとを比較すると Table 22 に示される結果がえられた。例数は 2 の少数ではあるが，いずれも 6 カ月後が増加していた。こ

Table 20. Urinary major 17-KS of chlorobiphenyls (Kanechlor) poisoning, determined by GLC method.

Male

Age	Urine volume (ml)	Pregnane-diol (mg/24hrs.)	Androsterone (mg/24hrs.)	Etiochol-anolone (mg/24hrs.)	Dehydroepiandrosterone (mg/24hrs.)	Sum (mg/24hrs.)	Determined by Zimmermann reaction (mg/24hrs.)
57	1600	0.64	2.57	2.80	1.60	7.0	11.1
34	1000	0.60	2.20	3.20	3.10	8.5	9.3
35	1400	0.73	3.65	3.02	0.11	6.8	15.4
20	1280	0.42	1.12	1.10	0.59	2.8	7.8
19	1200	1.04	5.10	3.43	2.63	11.2	16.1
40	870	0.59	2.38	2.29	2.76	7.4	10.6
34	1600	0.82	3.55	2.34	1.54	7.4	10.0
36	1500	0.75	2.55	1.35	1.23	5.1	8.5
38	1600	1.93	6.40	4.25	3.94	14.6	16.0
Mean		0.84	3.23	2.64	1.96	7.9	11.6
S. D.		0.46	1.19	0.84	1.18	3.2	3.2

Female

Age	Urine volume (ml)	Pregnane-diol (mg/24hrs.)	Androsterone (mg/24hrs.)	Etiochol-anolone (mg/24hrs.)	Dehydroepiandrosterone (mg/24hrs.)	Sum (mg/24hrs.)	Determined by Zimmermann reaction (mg/24hrs.)
34	1800	0.81	1.62	1.62	0.81	4.1	8.3
29	1200	0.67	1.20	0.78	1.75	3.7	7.1
50	2600	2.87	0.21	1.82	0.11	2.1	11.3
51	1200	0.60	2.04	0.84	0.60	3.5	6.9
16	750	0.75	0.75	0.83	1.20	2.8	5.1
37	1200	0.84	1.95	0.96	0.89	3.8	5.8
42	1370	2.82	1.50	1.06	1.12	6.5	6.2
9	800	0.16	0.32	0.16	0.08	0.6	4.3
Mean		1.34	1.32	1.03	0.93	3.8	7.2
S. D.		0.91	0.60	0.40	0.48	1.0	1.9

のことから油症の病状経過とステロイドホルモンとの間に、何らかの関係のあることが示唆された。

IV. 総 括

尿 17-KS の定量は副腎皮質、性腺あるいは脳下垂体の機能検査として重要なものであり、さらに 17-KS を分別定量することは、これらの機能についてより精細な情報を与えるものである。われわれは尿総 17-KS、ならびにそれに含まれる androsterone, etiocholanolone および dehydroepiandrosterone の分別定量について、その操作の問題点、すなわち加水分解、抽出、妨害物質の除去、定量の前処置などの改

良を行なった。

こうした改良法によつて、われわれは油症患者の総尿 17-KS と 17-OHCS、および 17-KS の androsterone, etiocholanolone ならびに dehydroepiandrosterone の分別定量を行なった。個人差が大きく明確な成績をえることは不可能であつたが、油症患者は一般に 17-KS、17-OHCS とともに尿排泄増加の傾向にあり、とくに 17-OHCS においてその傾向は大きかつた。17-KS の分別定量においても測定値の標準偏差が大きく、成績のある程度の不正確はまぬがれえないが、男性患者では個別のステロイドがいずれも増加の傾向にあり、女性患者ではそれらがいずれも減少の

Table 21. Comparison of urinary 17-KS excretion of chlorobiphenyls poisoning patients with normal person.

Male		
17-KS	Normal (mg/ 24hrs.)	Patients (mg/ 24hrs.)
Pregnanediol	0.70±0.17	0.84±0.46
Androsterone	2.95±1.02	3.28±1.19
Etiocholanolone	1.83±0.55	2.64±0.84
Dehydroepiandrosterone	1.55±0.75	1.96±1.18
Sum	6.4 ±1.8	7.9 ±3.2
Determined by Zimmermann reaction	10.6±2.3	11.6±3.2
Female		
Pregnanediol	0.95±0.55	1.34±0.91
Androsterone	2.02±0.97	1.32±0.60
Etiocholanolone	1.35±0.48	1.03±0.40
Dehydroepiandrosterone	1.01±0.40	0.93±0.48
Sum	4.4 ±1.7	3.8 ±1.0
Determined by Zimmermann reaction	6.1 ±2.4	7.2 ±1.9

傾向にあることが推測された。

臨床症状から推察しても、油症患者には多少なりとも内分泌系の障害は否定できないようである。塩化ビフェニール摂取による代謝障害の本態、また油症の治療方針の確立のためにも、さらに詳細明確な内分泌系、とくに脳下垂体副腎皮質系の研究が必要であらう。

尿採取に多大の援助をいただいた福岡市、北九州市、田川市の各保健所員ならびに九大第一外科医師の各位に厚くお礼を申しあげる。

この研究の一部は文部省科学研究費補助金（試験研究課題番号：昭和43・44年度72078）の補助によった。

文 献

- 1) Allen, W. H.: A simple method for analyzing complicated absorption curves, used in the colorimetric determination of urinary steroids. *J. Clin. Endocrinol.* 10: 71, 1950.
- 2) Berrett, C. R. and McNeil, C.: The quantitation of major 17-ketosteroid fraction by gas-liquid-chromatography. *Clin. Chem.* 12: 399-405, 1966.
- 3) Bjerre, S. and Kita, R.: Determination of neutral urinary 17-oxosteroids with hydroxide of Hyamine 10-X in the Zimmermann reaction. *Clin. Chem.* 13: 717-733, 1967.
- 4) Burstein, S. and Lieberman, S.: Hydrolysis of ketosteroid hydrogen sulfates by solvolysis. *J. Biol. Chem.* 233: 331-335, 1958.
- 5) Girard, A. et Sandulesco, G.: Sur une nouvelle série de réactifs du groupe carbonyle, leur utilisation à l'extraction des substances cétoniques et à la caractérisation microchimique des aldéhydes et cétones. *Helv. Chim. Acta* 19: 1095-1107, 1936.
- 6) 伊藤寿美子, 仁科甫啓, 北村元仕: ガスクロによる尿中 17-ケトステロイドおよび Pregnanediol の同時測定—ガスクロマトグラフィによるステロイド分析第1報. *臨床病理* 16: 599-604, 1968.
- 7) James, V. H. T. and De Jong, M.: The use of tetramethylammonium hydroxide in the Zimmermann reaction. *J. Clin. Path.* 14: 425-430, 1961.
- 8) Luukkainen, T., VandenHeuvel, W. J. A., Haahti, E. O. A. and Horning, E. C.: Gas-chromatographic behavior of trimethylsilyl ethers of steroids. *Biochem. Biophys. Acta*, 52: 599, 1961.
- 9) 永井諄爾, 古川ミチヨ, 相戸賢二: 尿17-ケトステロイドについて. *医化学シンポジウム* 5: 55-59, 1965.
- 10) 永井諄爾, 古川ミチヨ, 八戸義明, 池田宣久: 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. *福岡医誌* 60: 475-483, 1969.

Table 22. Change of urinary 17-KS excretion of chlorobiphenyls (Kanechlor) poisoning patients during the course of disease

Patients (Age, sex)	Date of measurement	Androsterone (mg/24hrs.)	Etiocholanolone (mg/24hrs.)	Dehydroepi- androsterone (mg/24hrs.)	Determined by Zimmermann reaction (mg/24hrs.)
K. U.	Oct. 1958	0.63	1.58	1.23	9.9
40. M	May 1959	2.38	2.29	2.76	10.6
Y. M.	Oct. 1958	0.99	1.44	1.08	6.0
34. F	May 1959	1.62	1.62	0.81	8.3

11) 西風脩, 古屋悦子: 尿 17-OHCS 測定に関する研究—酵素水解, 抽出, 洗滌時の 芒硝附加の必要性, ホルモンと臨床 15: 735-742, 1967.

12) 西風脩, 古屋悦子: 尿 17-OHCS 測定における Phenylhydrazine 硫酸試薬組成の改良 (2) 尿 17-OHCS 値, 尿色素値, 臨床病理 15: 694-696, 1967.

13) Porter, C. C. and Silber, H.: A quantitative color reaction for cortisone and related 17, 21-dihydroxy-20-ketosteroids. J. Biol. Chem. 185: 201-207, 1950.

14) Ryan, W. T., Ferro, W. F. and Beyler, A. L.: An improved method for the measurement of urinary 17-ketosteroids of small laboratory animals. Clin. Chem. 10: 191-196, 1964.

15) Talbot, N. B., Butler, A. M. and Mac-

Lachlan, E. A.: Definition and elimination of certain errors in the hydrolysis, extraction, and spectrochemical assay of α - and β -neutral urinary 17-ketosteroids. J. Biol. Chem. 136: 365-377, 1940.

16) 屋形稔, 土田雅子, 佐藤恵, 武藤照子: 日常検査に適当と思われる 17-Ketosteroids 測定法, 最新医学 20: 2583-2589, 1965.

17) 屋形稔, 小網悦子, 石田マスミ: ガスクロマトグラフィによる尿中 17-KS 分画測定法—ルチン化における基礎的検討, 臨床病理 17: 477-481, 1969.

18) Zimmermann, W.: Eine Farbreaktion der Sexualhormone und ihre Anwendung zur quantitativen colorimetrischen Bestimmung. Z. physiol. Chem. 233: 257-264, 1935.

塩化ビフェニールによる高グリセライド血症の臨床的および実験的研究

九州大学医学部第二内科教室（主任：勝木司馬之助教授）

鶴澤 春生・伊東 靖夫・納富 昭光

堀 澄子・池浦 泰子・勝木司馬之助

Clinical and Experimental Studies on the Hyperglyceridemia Induced by Oral Ingestion of Chlorinated Biphenyls

Haruo UZAWA, Yasuo ITO, Akimitsu NOTOMI,
Sumiko HORI, Yasuko IKEURA
and Shibanosuke KATSUKI

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

Serum triglyceride in clinically verified cases of chlorinated biphenyls poisoning and post-heparin plasma lipoprotein lipase activity, lecithin-cholesterol acyltransferase activity and oral fat loading test in several cases associated with typical dermatological symptoms have been observed.

Serum triglyceride levels were higher than 300 mg/dl in 60 out of 396 subjects investigated before the end of 1969. Among the incidence of hyperglyceridemia (TG > 300 mg/dl) of the six decade groups (age 0-9, 10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-), that of the first decade group was the highest while that of the third decade group was the lowest. The serum triglyceride levels of the members of a severely affected family have been maintained high throughout the study.

Post-heparin plasma lipoprotein lipase activity was decreased in 4 of 5 female subjects and within normal range in 5 of 7 male subjects studied. The mechanism of the hyperglyceridemia may be related to an observed decrease in postheparin lipolytic activity and impaired plasma triglyceride removal.

Serum lecithin-cholesterol acyltransferase was decreased in 6 subjects studied so far.

Oral administration of either 1% Kaneclor 400 olive oil by tube feeding or rabbit chow (Oriental RC-5) containing Kaneclor 400 in 0.1% and olive oil in 5%, induced marked hyperglyceridemia of endogenous origin in rabbits. The skin manifestations on the inner side of ear and pads of the rabbits which survived the experiments were anatomically and histologically very similar to those of human subjects.

著者らは昭和44年、油症（塩化ビフェニール中毒）研究報告集で塩化ビフェニールによる高グリセライド血症について、一部すでに報告した¹⁴⁾。すなわち塩化ビフェニールを摂取したヒトには、高い頻度に著明な高脂血症がみられ、その血清脂質各分画ではトライグリセライド（以下TGと略）のみに上昇がみられ、他の分画は正常範囲にとどまっていたこと、血清リポ蛋

白の電気泳動像が hyperprebetalipoproteinemia であったところから、増量しているTGは内因性のものであると断定したことなどである。また家兎のカネクロール400オリーブ油経口投与実験では、投与後著明な高グリセライド血症をきたすことも報告した。

本論文では油症発生後昭和44年末にいたるまでの臨床的研究（油症外来および検診成績の集計、典型的

な症例の入院時脂質生化学的検査所見) およびその後の動物実験の成績について報告する。

方 法

本研究に使用した定量法を以下に列挙する。

1) 血清トライグリセリド (TG)

堀, 池浦および鶴沢の発表した文献⁸⁾中に記載した標準法(呈色法)によつた。なお本法によるTG値は Cooperative Triglyceride Standardization Program (Center for Disease Control, Atlanta, Georgia 30333, U.S.A.) に加入してその管理を受けている。

2) 血清遊離脂肪酸 (FFA)

ダンカン比色改良法である NEFA キット・ハウリー (C. F. Heinz Haury München/Germany, 日本商事株式会社) を使用した。

3) Post-heparin plasma lipoprotein lipase activity (PHLA)

EDIOL (Calbiochem Co. California, U.S.A.) を基質として使用する Fredrickson らの方法⁹⁾によつた。すなわち被検者の overnight fasting の状態で、ヘパリンナトリウム(武田または Novo) 体重 kg 当り 1 mg を静注し、5分、10分、20分および30分後にヘパリン採血、ただちに氷冷し、低温で遠沈のち、上記の方法によつてその活性を定量した。

4) Plasma lecithin-cholesterol acyltransferase (LCA)

被検者早朝空腹時血清を 0.2 ml ずつ二つに分け、一つを凍結保存、一つを 37°C 24時間孵置し、各血清の遊離コレステロールを Sperry-Webb 法¹³⁾で定量した。凍結血清および 37°C 24時間孵置した血清の遊離コレステロールをそれぞれ A および B とすると、 $A-B/A \times 100\%$ が遊離コレステロールの減少率、換言すれば血清のコレステロールエステル化能となる。これは血清中の酵素 lecithin-cholesterol acyltransferase 活性の表現として用いられている。

成績と考察

1. 臨床成績

1) 油症患者の血清 TG

油症発生後患者の血清 TG をはじめて定量したのは昭和43年10月19日採血の分であつた。今回はその後昭和44年12月末までの成績を集計した。Table 1 にその結果を表示した。被検者総数 396 例、TG の定量回数は 1013 回で、初診時の年齢によつてこれらを

Table 1. 昭和43年および44年油症患者血清 TG の集計

年 令	例 数	検査回数	TG>300 例 数	TG>300 回 数
<10	52	110	18(5)	31
10~19	89	179	17(2)	21
20~29	68	178	5(0)	5
30~39	85	216	10(5)	26
40~49	58	166	6(1)	7
50~59	28	103	2(1)	4
>60	16	61	2(1)	4
Total	396	1013	60(15)	98

(): 日をかえて二回以上 TG>300 の例数

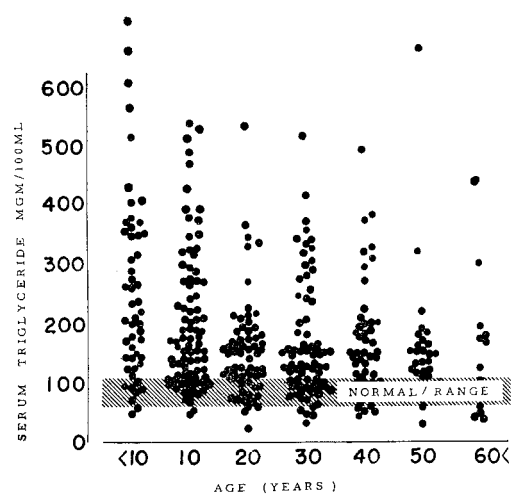


Fig. 1. 油症患者血清 TG の年代別分布

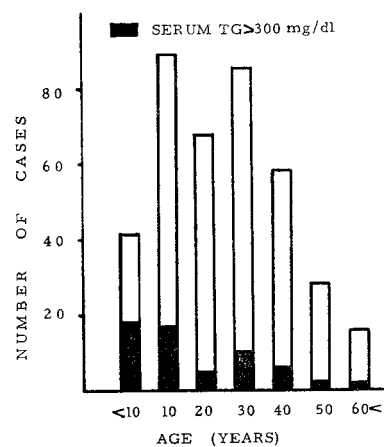


Fig. 2. 年代別にみた油症例数と血清 TG 異常高値 (>300 mg/dl) 例数

年代別に整理すると Table 1 のようになった。日を異にして2回以上定量した症例で、TG が2回以上 300 mg/dl をこえた例を特に括弧内に示した。

Fig. 1 では Table 1 の例についてその TG 値を縦軸にプロットした。ただし数回にわたって TG が 300 mg/dl 以上であつた例では、その例の TG の最高値を記入した。

Fig. 2 に年代別例数と TG が 300 mg/dl 上あつた例を図示した。Fig. 3 には油症皮膚重症度と血清 TG を、Table 2 および Fig. 4 には重症度の年代別の分布を表および図示した。

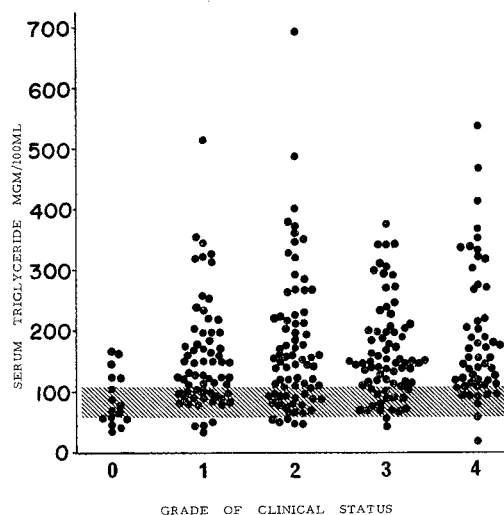


Fig. 3. 油症皮膚重症度と血清 TG.

Table 2. 油症皮膚重症度の年代別分布

Age (years)	Grade of clinical status					Number of cases
	0 (%)	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	
<10	7	37	37	9.5	9.5	43
10~19	1.5	20.3	24.6	36.3	17.4	69
20~29	6	10.6	16.7	31.8	34.8	66
30~39	2.8	25.0	29.6	24.0	19.7	71
40~49	7	21	34.8	23.2	14	43
50~59	19.1	14.3	28.6	28.6	9.5	21
>60	23	31	15.4	15.4	15.4	13

ここで血清 TG の異常高値を 300 mg/dl とした理由は、すでに文献¹⁴⁾に述べた。もちろん著者等が数年来、北九州市某事業所従業員、福岡市屋形原養老院等で数年間 TG の観察を行なつた成績⁴⁾、脳卒中に関する日米協同研究¹⁾、各種内科疾患における血清 TG の研究等を総合すると、Fig. 1 および 3 にみられる

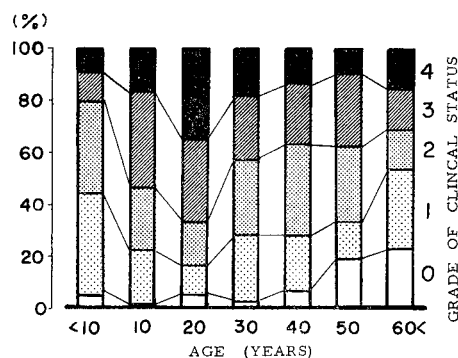


Fig. 4. 油症皮膚重症度の年代別分布

ように健常範囲は 52~107 である。しかし油症患者は特に脂肪分の多い食事をきらつており、高含水炭素食に傾いているようであつたことから、たとえおよそ 100 mg/dl の血清 TG をもつていても、このような食事内容によつて時には 300 mg/dl 近くまで血清 TG が上昇する可能性も全くないとはいへなかつたことも、300 mg/dl 以上を異常高値とした一つの理由である。

Fig. 2 にみられるように異常高値は 10 才以下で 18/52 (35%), 10 才代 17/89 (19%), 20 才代 5/68 (7.4%), 30 才代 10/85 (11.8%), 40 才代 6/58 (10.3%), 50 才代 2/28 (7.2%) および 60 才以上 2/16 (13.5%) で、例数の比較的少ない 50 才以上を一応除外してみると、10 才以下ではきわめて高率に異常高値がみられ 20 才代にはこれが最低である。これを Table 2 および Fig. 4 の年代別重症度分布と比較すると、重症度 3 および 4 度の合計は 10 才以下では全例の約 1/5、20 才代では 2/3 である。

20 才代は皮脂腺の活動が最も活発な世代であることが皮膚重症度をたかめている原因と考えられているが、このような血清 TG と皮膚重症度の間にみられる逆相関的な関係は注目されてよいとおもう。この両者の間には直接ではないかもしれないが何等かの因果関係が想像される。Fig. 3 では全例の TG と重症度との相関をみているが、両者の間に相関があるとは思われない。しかしこれを年代別に分けてみると上記のような傾向が出て来たのである。

Fig. 5 は全員重症度 4 度の一家族の TG を追跡した成績である。発病後、ときに異常高値を示しながら一進一退して今日に及んでいることがわかる。変動の中心はおおよそ 250 mg/dl あたりにあるようで、季節、食事、薬剤あるいは physical activity など一つあるいは数箇の因子によつて、血清 TG レベルが左

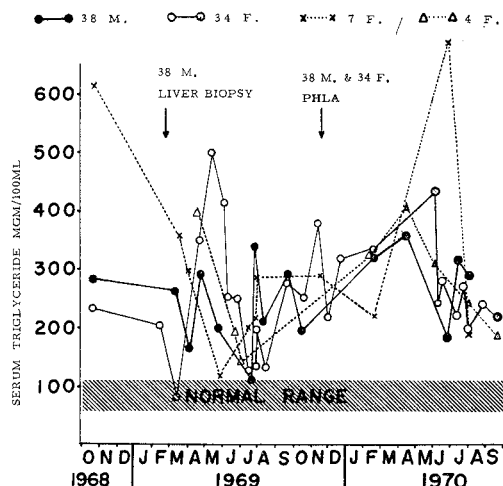


Fig. 5. 油症皮膚重症度4度の一家族の血清TGの推移

右されるものと考えられる。この家族の38才男は九大第三内科に入院し、その肝生検の電顕所見は平山・山元らによって報告された⁷⁾。

2) 典型例の入院時諸検査成績

Fig. 5の38才男(Y.M. 九大第二内科昭和44年10月20日入院、同年12月4日退院)について副腎皮質機能、尿中カテコールアミン排泄量、50g GTTなどの検査を行なうとともに、脂質代謝に関する検査としてPHLA, LCAおよびバター経口負荷試験(雪印バター、体重kg当り1gmおよびパン一片)などを行なった。内分泌機能検査の成績については渡辺¹⁷⁾が報告している。Fig. 6にバター負荷試験の成績を図示した。

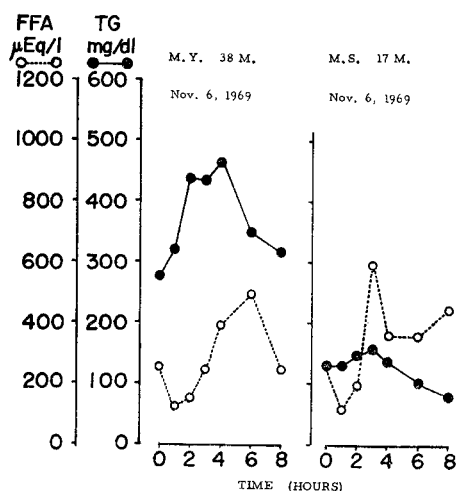


Fig. 6. 油症例のバター負荷試験成績

M.S. 17 M. は同時に入院した重症度4度の症例である。バター経口投与後の血清TGの変化は個人差の大きいものであるが、外因性脂肪にintolerableなFredricksonのI型高脂血症では、投与後8時間程度の追跡時間では低下がみられない。この2症例では3~4時間後には低下しはじめ5~8時間で早朝空腹時のレベルにもどつたので、外因性脂肪の清浄能に重大な障害があるとは考えられない。なおPHLAおよびLCAの成績はそれぞれTable 3および4に記載されている。38才男Y.M.ではLCAの低下がみられた。

3) Post-heparin plasma lipoprotein lipase activity (PHLA)

血中TGを分解して脂肪酸を組織にとりこむ際に作用するlipoprotein lipaseは、capillary wallのliningに存在するとされており、通常血中には検出不能な程度にしか存在しないが、heparinの静注によって血中に出現し、9~10分で最高に達し、その後はexponentialに消失する³⁾。塩ビが脂肪組織に終局的かつ大量に沈着することが臨床⁵⁾(ヒトの脂肪組織のガスクロマトグラム)および動物実験(³H-Kaneclor)¹⁶⁾らによって確認されているので、この試験を油症患者に行なうことが必要と考えた。

Table 3に油症13例の成績を対照10例の成績とともに表示した。男8例中2例、女5例中4例にPHLAの10分値は対照例のmean-1 S.D. 以下であった。

PHLAの極端な低値は外因性脂肪にintolerableな高脂血症(FredricksonのI型)に特有とされている。鵜沢¹⁵⁾は急性腹症を繰返し、慢性脾炎が確認されたおそらくFredricksonのI型と考えられる症例を報告したが、この症例ではPHLAの10分値は0.03であった。油症でも1例(S.O., 43才男 血清TG 164 mg/dl)にきわめて低い値を呈した。他の男性例では正常範囲内にとどまつた。女性に低値を示すものが多かつた。女性では月経異常を訴えるものが多く、女性ホルモンの関与がその根底にひそむのではないかと考えられた。

事実Hazzard⁶⁾らはoral contraceptiveによる高グリセライド血症でPHLAの低下、血清インスリンレベルの上昇をみており、それぞれ血中からのTGの移動の抑制および肝からのTG合成と放出に促進的にはたらいって血清TGをたかめていると考えている。Lipoprotein lipaseが外因性リポ蛋白のみならず内因性TGにも作用すると考えられる所見がFrank²⁾等によって報告されている。しかしPHLAが正確に

Table 3. 油症例のヘパリン静注後血漿リポ蛋白リパーゼ活性

Subject	Age	Sex	Post-heparin plasma lipoprotein lipase (FFA μ Eq/min/ml)				
			V.	5 min.	10 min.	20 min.	30 min.
Control	18—20 n=10	F.	0.004	0.196 $\pm$ 0.048	0.201 $\pm$ 0.058	0.127 $\pm$ 0.048	0.102 $\pm$ 0.042
Y. M.	38	M.	(—)	0.086	0.172	○	○
K. T.	21	M.	(—)		0.256		
K. H.	47	M.	(—)		0.202		
H. H.	43	M.	(—)		0.172		
K. H.	14	M.	(—)		0.190		
A. T.	52	F.	(—)		0.056		
Y. K.	42	F.	(—)		0.111		
Y. M.	34	F.	(—)		0.059		
C. I.	20	F.	(—)		0.163		
K. H.	36	M.	(—)		0.117		
S. O.	43	M.	(—)		0.011		
C. K.	29	F.	(—)		0.068		
M. S.	17	M.	(—)		0.208		

組織, lipoprotein lipase activity を反映するかどうかについては, いまだ決定的でないで, この点に関して動物実験で検討中である.

4) Lecithin-cholesterol acyltransferase (LCA)

LCA は血清中であつて, 燐脂質 Lecithin の β 位の脂肪酸をコレステロールに esterify する酵素であり, その起原は肝とされている. 西原¹¹⁾ は本論文の方法と同様の方法で検索を行ない, 正常なヒト 11 例の平均値 57%, 肝疾患, 動脈硬化症および甲状腺機能低下症でそれぞれ 35, 39 および 38% という平均値

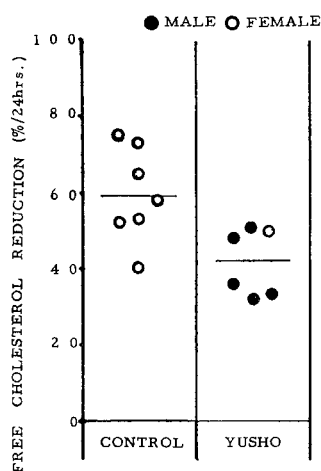
を得た.

著者らの行なつた対照例は PHLA の項に用いたと同じ被検者であつたが, 平均値は 59.4% で西原の成績とほぼ同じであつた. それに対し油症例では低下していた ($p < 0.02$) (Fig. 7 および Table 4).

油症では通常の肝機能検査では明瞭に病的と考えられる変化はみられておらず, 前述した典型的な重症例

Table 4. 油症例の血清コレステロール・エステル化能

	Subject	Age	Sex	A	B	A-B/A $\times 100\%$
CONTROL	K. F.	19	F	28	7	75
	Y. T.	19	F	27	7	73
	C. H.	19	F	29	10	65
	Y. A.	19	F	56	25	53
	H. M.	19	F	40	17	58
	T. Y.	19	F	30	18	40
	M. M.	19	F	25	12	52
						mean=59.4
YUSHO	Y. M.	38	M.	58	30	48
	M. S.	17	M.	53	36	32
	S. O.	43	M.	37	18	51
	S. O.	43	M.	50	32	36
	C. K.	29	F	50	25	50
						mean=41.7

**Fig. 7.** 油症の血清コレステロールエステル化能

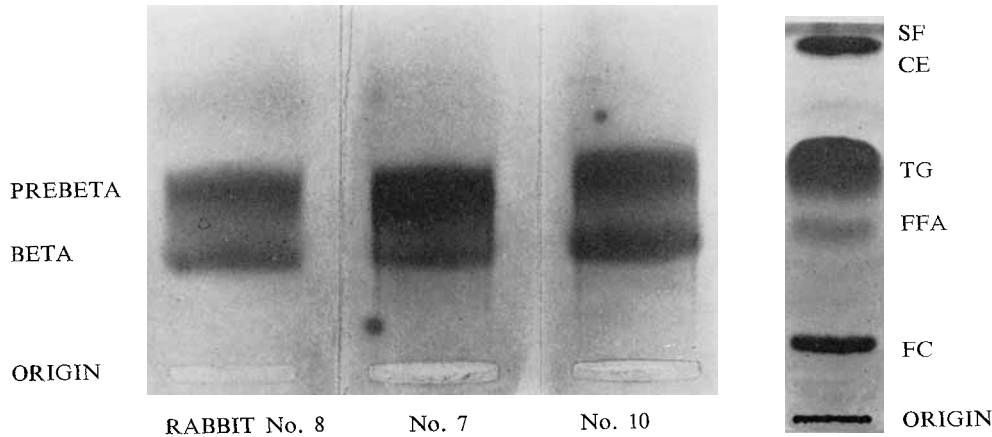


Fig. 8. 高脂血症家兎血清のリポ蛋白電気泳動像

(38才男)では肝に電顕所見上異常が認められた⁷⁾. 今回の成績が肝のこのような微細構造の変化を反映しているものかどうかは今後の研究にまきたい.

2. 動物実験

既報⁴⁾のごとく、家兎に1%カネクロール-400・オリーブ油を10日間連日体重kg当り2ml経口投与すると、約2週間をピークとする著明な高グリセライド血症をおこす. 血清のリポ蛋白電気泳動像はFig. 8のようにHyperprebetalipoproteinemiaであり、Folchの方法によつて抽出した脂質の薄層クロマトグラムで増量した脂質がTGであることが確認された(Fig. 9).

また血清TGの増加の程度が摂取カロリーに反比例するのではないかと推論したので、その裏付けとして家兎5羽に体重kg当り2mlの1%カネクロール-400・オリーブ油のみを経口投与する実験を行なつたが、投与開始後数日で全例死亡し、この実験は失敗した.

食事条件をヒトの場合に近いものにする目的で、オリエンタル家兎固型飼料RC-5に5%にオリーブ油、0.1%にカネクロール-400を添加した固型飼料を特製して(オリエンタル酵母株式会社:東京)、これをad libに投与した.

Fig. 10に示すように1%カネクロール-400・オリーブ油では高脂血症は急速かつ高度におこつた. 固型飼料では1日のカネクロール摂取量も半減ないし3分の1位となることと、摂取オリーブ油の量の少ないこと、およびRC-5というバランスのとれた飼料を一緒にとることもあつて、血清TGの上昇はオリーブ油強制経口投与時ほどではなかつたが、そのピークは両者ともほとんど同時にみられた. すなわち血清TGの

PE:EE:AcA=90:10:1

Rabbit No. 2 11/26/68

Serum TG 1680mg/dl

Serum TC 368mg/dl

Fig. 9. 高脂血症家兎血清脂質の薄層クロマトグラム

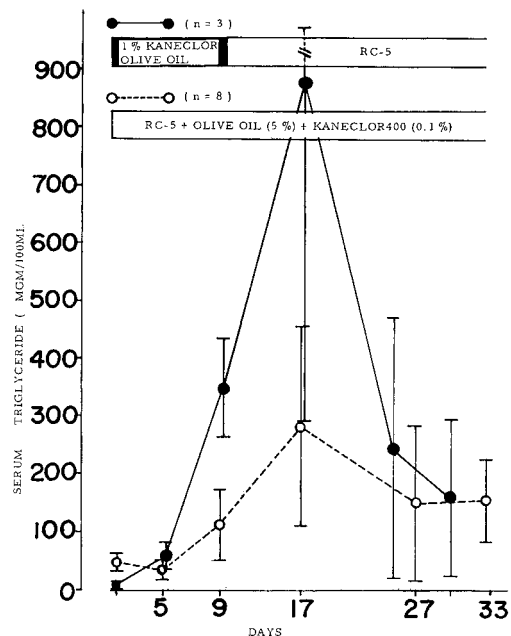


Fig. 10. 家兎の血清TGの推移

上昇はカネクロール-400の投与量に比例するものようであり、その発現の時期は投与量には関係がないようである.

なおこのような固型飼料をおよそ3カ月、カネクロール-400・オリーブ油を10日間連続投与したにもかかわらず、surviveした家兎では人の皮膚症状に類似

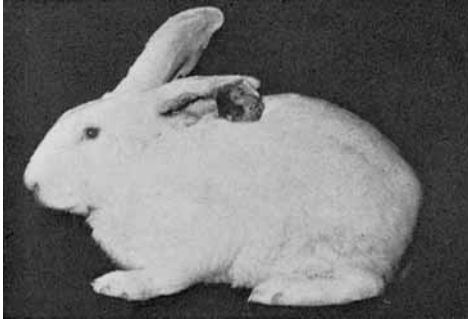


Fig. 11. カネクロール 400 投与家兎に発生した耳介内面の病変



Fig. 12. カネクロール 400 投与家兎耳介の変化 (Fig. 11 家兎耳介の近接写真)



Fig. 13. カネクロール投与家兎耳介の組織像 (H-E 染色)

した肉眼所見が耳介内面 (Fig. 11 および 12) および足蹠に発生し、一部分は腫瘤状になった。耳介の組織所見ではヒトの皮膚の組織像⁹⁾¹⁰⁾に酷似し角化異常、角性物質で充たされる毛包の嚢胞、肉芽腫の形成、細胞浸潤などがみられた (Fig. 13)。

肝の病理組織学的所見では肝小葉の構造は正常に保持されていたが、細胞の壊死から正常に亘る様々の段階が混在し、所によって色素物質の集落がみられた。

これらの成績はすでに報告された西住ら¹²⁾の成績に一致している。なおカネクロール-400・オリーブ油経口投与家兎の血清TGの上昇ははじめと、上昇が明かな時期における肝の脂質の分析結果は、伊東ら⁹⁾が報告している。

肝では血清TGにまだ上昇のみられない時に、すでに脂肪肝が組織学的にも生化学的にも明らかで、その

脂質構成は従来知られている脂肪肝のそれと大差がなかった。血清TGの増加が著明な段階でも、肝の脂質構成にはあまり変化はなかった。肝の脂質構成所見のみでは、血清TGのこのような変動の原因はつかめず、血清TGの増量の機構は、肝でのTGの動的観察とともに、血清TGの血中からの removal の機構をも対象とすべきである。これらはいずれも現在研究中であり、その成績は次の機会に報告したい。

総 括

1) 油症発生以後昭和44年末までに検索した396例の血清TGの定量結果を集計した。血清TGの異常高値を300 mg/dl 以上として観察した場合、10才以下で35%の高率に高グリセライド血症がみられ、20才代では7.4%と低率であつた。しかし皮膚重症度は

10才以下に軽いものが多く、20才代に重症が多かった。

2) 皮膚重症度4度の一家族で、約2年にわたって血清TGの推移を観察した成績では、明瞭な低下傾向はみられず、今後の追跡が必要と考えられた。

3) 油症例について post-heparin plasma lipoprotein lipase activity (PHLA) および lecithin-cholesterol acyltransferase activity (LCA) などを行なった。PHLA は女性例に低下するものが多く、LCA も低下の傾向がみられた。

4) 1%カネクロール-400・オリーブ油経口投与および0.1%カネクロール添加オリエンタルRC-5固型飼料(5%にオリーブ油を含有)投与の家兎における実験では、いずれも約2週間で高グリセライド血症を起こし得た。家兎はヒトの皮膚症状に酷似した皮膚所見を耳介内側および足蹠に呈した。

5) 高グリセライド血症の機構には脂肪組織へのTGのとりこみが主な役割を演じていると考えられる。

文 献

- 1) Berry, J. F., Uzawa, H. and Fujimi, S.: Serum lipid profiles. *Geriatrics* 126-140, 1968.
- 2) Frank, A.: Triglyceride turnover in normal and hyperlipidemic subjects. *Proceedings of the 1968 Deuel conference on the turnover of lipids and lipoproteins*. p 95-106, U. S. Dept. of Health, Education, and Welfare, 1968.
- 3) Fredrickson, D. S., Ono, K. and Davis, L. L.: Lipolytic activity of post-heparin plasma in hyperglyceridemia. *J. Lipid Res.* 4: 24-33, 1963.
- 4) 藤見渥: 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: 172-187, 1967.

5) 五島忠安, 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: 409-431, 1969.

6) Hazzard, W. R., Spiger, M. J., Bagdade, J. D. and Bierman, E. L.: Studies on the mechanism of increased plasma triglyceride levels induced by oral contraceptives. *New Eng. J. Med.* 280: 471-474, 1969.

7) 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: 455-461, 1969.

8) 堀澄子, 池浦泰子, 鷗沢春生: マイクログリセライドメーター(MGM-2010)による血清トリグリセライドの定量. *臨床病理* 18: 588-590, 1970.

9) 伊東靖夫, 鷗沢春生, 納富昭光: 塩化ビフェニール投与家兎の肝脂質組成. *福岡医誌* 62: 48-50, 1971.

10) 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: 484-488, 1969.

11) 西原久司: 血漿のコレステロールエステル化能について. *日本老年医学会誌* 6: 308-315, 1969.

12) 西住昌裕, 河内清司, 倉恒匡徳: 油症の実験病理学的研究. *福岡医誌* 60: 539-543, 1969.

13) Sperry, W. M. and Webb, M.: A revision of the Schoenheimer-Sperry method for cholesterol determination. *J. biol. Chem.* 187: 97-106, 1950.

14) 鷗沢春生, 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: 449-454, 1969.

15) 鷗沢春生, 若杉英之, 原泰寛, 安部宗顕, 中山健二: 高脂血症に合併した慢性肝炎の1例 第121回日本内科学会九州地方会発表(1970).

16) 吉村英敏ら: ^3H カネクロールのラットにおける体内分布および排泄について. *福岡医誌* 62: 12-19, 1971.

17) 渡辺斌, 入江慎二, 中島敏郎, 勝木司馬之助: 油症の内分泌機能. *福岡医誌* 62: 159-162, 1971.

カネクロール投与前および各週ごとにA, B両中毒群(計80匹), 正常対照群(14匹)および栄養障害群(計6匹)につき, 坐骨神経の最大運動神経伝導速度

(以下 MCV と略す) を測定した。

麻酔法は、pentobarbital 30 mg/kg を皮下に注射し、最も効果の出現したと思われる 30 分後の MCV 検査直前に少量のエーテル麻酔を追加した。

検査方法は Kaesen and Lambert (1962) の方法で、その詳細は Fullerton (1966) の報告に従った。MCV の正常値決定には、A、B、C 群よりそれぞれの前値を使用し、総計 100 匹につき求めた。

3. 組織学的研究方法

MCV の低下を認めた中毒群の 30 匹と、正常群より 3 匹、栄養障害群 6 匹について組織学的変化をみた。組織学的検索に用いた神経は、各標本ともに膝窩部の坐骨神経から分岐直後の後脛骨神経である。

染色は 1955 年、Thomas の報告したオスミウム染色を用いた。詳細は Sherwin の記載にしたがった。

縦断切片は実体顕微鏡下で manual に各神経線維を一本ずつはぐし、髄鞘の変化を観察した。次いで同染色した標本の一部をゼラチン包埋後、凍結下に 10 μ の厚さの横断切片を作成した。これをグリセリンとゼラチン封入し、顕微鏡下に各標本につき 3000 本の有髄線維の直径を測定し、ヒストグラムを作成した。

正常範囲内での多少のバラッキを整えるために、3 個の標本につき各 3000 本ずつ数え、これらの平均百分比を求め、これを正常 (対照) とし、中毒群の各値と比較した。

成 績

1. 症状観察

カネクロールの連続投与により 1 週間以内で死亡したものは、A 群で 18 例、B 群で 15 例であった。

主な症状は、軽度の脱毛が 47 例中 37 例 (78%) にみられ、経過とともに程度は強くなつた。中には軽く毛を握るだけで容易に脱け、その部が円形脱毛様になるものもある。脱毛は背部の他、前肢、下顎、眼の周囲などにみられ、また程度も強い。また主として足、指が発赤腫脹したものが約半数に認められた。多くはカネクロール投与開始数日後より漸次活動性がなくなり、ケージの中で背中を丸めてほとんど身動きしない状態となり、跳躍運動は不十分となり着地に際しよろめいたり、のろのろ歩くなどの麻痺症状を呈した。4 例は起立に際しても不安定で軀幹を小きぎみに左右に振り、歩行は全く不能となり、他動に際し抵抗が少なくなった。この傾向は B 群より A 群の方に著明にみられ、カネクロール内服量との間に相関関係がみられた。

A 群では、投与開始数日後より食欲不振が始まり、

ほぼ全例に摂食量が正常群の 1/2 以下に低下した。これと平行して体重減少が認められ、A 群では 0.4~40% (平均 18.9%) の減少を示した。1 例は体重が逆に増加したが、これには著明な肝腫 (正常の約 3 倍) がみられた。

B 群では始めの 1 週間は増加の傾向を示したが、2 週間目より低下し始め、A 群と同程度となつた。しかし、B 群では死亡時体重増加例は 6 例あり、これらにも著明な肝腫を認めた。なお死亡時には全例に肝腫を認めたが、腹水を認めたものはなかった。

その他、著明な下痢はないが軟便を来すものが 17/40 例 (40%) にみられた。また 4 日目より著明な血尿を来とし粘膜が貧血様になつたもの 1 例と、眼球に膿瘍を認めた 1 例があつた。4 例には、1 カ月頃より首、顔などに小豆大から小指頭大の黒色皮膚硬結が生じた (図 1)。



図 1. カネクロール投与 1 カ月後にみられた黒色皮膚硬結

2. 電気生理学的所見

正常成熟ラット 100 匹の MCV は 35.7 m/sec から 66 m/sec にあり、平均 44.82 m/sec で標準偏差 6.77 であつた。

これをカネクロール投与群についてみると、A 群 22 匹、B 群 24 匹の結果は図 2 に示すごとく、両群とも 1 週後より MCV は低下し、さらに 2 週、3 週と経過するに従い、漸時減少傾向を示した。第 1 週目の減少率は、最も顕著で、2 週、3 週と経過するにつれてその勾配は緩やかとなる傾向があり、少数に一時停止状態となるものとやや改善傾向を示すものがあつた。

それぞれにつき最低 MCV をそのものの前値と比較し、前値に対する各 MCV の減少率を計算すると、A 群では 4 例を除き、ほとんどが 30% 以上の減少率を示した。その内訳は 30~40% の減少をみたもの 5

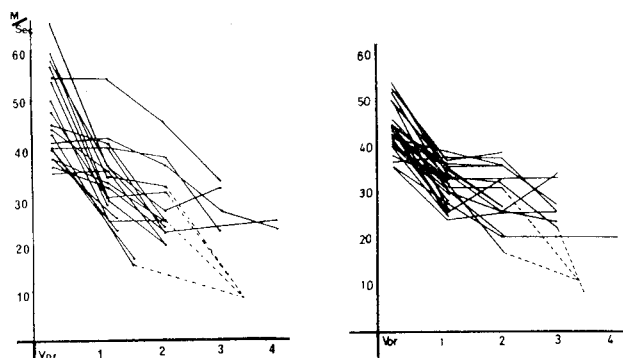


図 2. カネクロール中毒ラットの運動神経伝導速度
左: A群, 右: B群, 縦軸: MCV (m/sec), 横軸: 週

例, 40~49 % 6 例, 50~59 % 7 例, 60 % 以上 2 例である。そしてその平均減少率は, 40.65 % であった。

これに対し B 群では, 10~19 % の減少率をみたもの 4 例, 20~29 % 5 例, 30~39 % 7 例, 40~49 % 7 例, 50~59 % 2 例で, 60 % 以上の減少率をみとめたものはない。その平均減少率は 23.18 % であった。

この他にも, 漸次病変が進むにつれて M 波の振幅が減少し, 後に測定不能となつたものもある。また潜時とも延長傾向を示した。

ついで MCV と運動低下との関係は, 歩行不能となつたものは, 16.6 m/sec, 17.0 m/sec, 20.0 m/sec と著明に低い値である。その他のものは必ずしも平行関係にあるとはいえず, 4 週以上生存した例では, MCV が停止性あるいはやや回復傾向を示したものもある。動物は 2 週, 3 週に比し 1 カ月頃には活動性をとりもどした。体重減少と MCV との間に一定の関係はみられなかつた。なお栄養障害群の MCV は, 正常群との間に有意差を認めなかつた。

3. 組織学的所見

中毒群の横断所見では髄鞘の膨化所見が認められ, 正常に比し大径線維は少ない傾向がうかがえた。これらは有髄神経線維直径のヒストグラムを作成すること

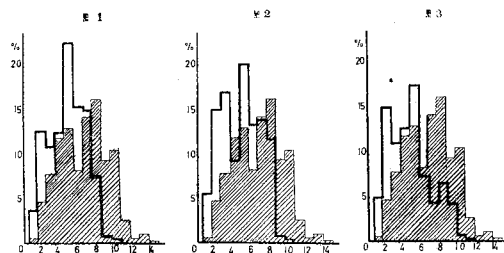


図 3. ラット坐骨神経線維直径のヒストグラム
(代表的 3 例)

太線: カネクロール中毒ラット, 斜線: 正常ラット

により明らかである。図 3 は中毒ラット 3 例の有髄神経直径のヒストグラムを正常のヒストグラムと比較したものである。ここでは明らかに大径線維の減少がみられた。

単一神経線維の直径の縮小と MCV との関係を見ると, 表 1 に示すように, MCV の著明に低下したものは全例に大径線維の消失がみられた。MCV が中等度に低下したものは, 直径の縮小したものと, 縮小をみないものがあり, 逆に MCV の軽度低下例の中には著明な直径の縮小をみたものはなかつた。

表 1. 有髄神経直径縮小の程度と運動神経伝導速度との関係

伝導速度 (m/sec)	直 径 の 縮 小			
	一	+	++	+++
10~19	0	0	1	4
20~29	4	1	4	4
30~39	4	1	5	0
40~	1	0	0	0

次いで縦断面でみられた神経線維の変化は, Ranvier 結節近傍の空胞化, Ranvier 結節拡大の他, 限局性にミエリンが崩解し, じゅず状の外観を呈する所見がみられたが, 軸索の連続性が保たれているものもみられた。

MCV とミエリンの崩解像との関係は表 2 のように, MCV が 10~19 m/sec のものは, 全例に著明な変化を来し, MCV 20~29 m/sec のものは強度から中等度の変化を, MCV 30 m/sec 以上のものは組織学的変化も少なく, 強度の変化群に入るものは 1 例のみであった。

栄養障害群において横断像は全例に正常群との間に形態学的有意差を認めなかつた。

同じく縦断面では, 5 例は形態学的有意差を認めな

表 2. 神経線維髄鞘変化の程度と運動神経伝導速度との関係

伝導速度 (m/sec)	髄 鞘 の 変 化			
	一	±	+	++
10~19	0	0	0	5
20~29	1	1	5	8
30~39	2	1	5	1
40~	0	0	0	0

かつたが、1例のみ軽度ながら髄鞘の崩解像を認めたものがあつた。

総括および考按

この実験のデーターを要約すると次のごとくなる。症状の主なもの、脱毛、足指、足底の発赤、運動低下、食欲不振、体重減少、肝腫であつた。正常成熟ラットにおける MCV は、35.7 m/sec から 66 m/sec で平均値 44.82 m/sec、標準偏差 6.77 であつた。

中毒群での MCV は、カネクロール投与開始1週間目より低下しはじめ、2週、3週と漸次減少傾向を示した。坐骨神経の組織学的変化は神経線維の、Ranvier 結節近傍の空胞化、Ranvier 結節拡大の他、限局性にミエリンが崩解し、じゆず状外観を呈する所見がみられた。なお MCV は温度の影響を受けやすく、一定の温度条件で測定するために in vitro の方法を推奨する人（浅野）もあるが、本実験においては、経時的変化を目的としたため、あえて in vivo とし、温度の放散を防ぐことに注意した。

また Fullerton はモルモットの MCV は、幼若な動物では年令的影響の大きいことを観察している。したがってわれわれは今回、成熟ラットのみを使用した。正常ラットの MCV は 35.7 m/sec から 66 m/sec、平均 44.82 msec であつたが、中毒群の値は、全例が 35 m/sec 以下で、明らかに低値を示した。形態学的にみられた変化については、Segmental demyelination の初期像と考える。以上の臨床像、電気生理学的所見、組織所見より、カネクロールを投与したラットにおいてニューロパチーが発症したとみなすことが出来る。

次いでこれらの所見の相互の関係についてみると、まず MCV の低下と組織学的所見との関係は、これまでに論ぜられて来た MCV の低下した神経の組織学的所見は、1) 神経線維の直径の縮小 (Hursh)、2) 髄鞘の変化 (森ら)、3) Ranvier 結節の拡大 (Juxley) である。こうした髄鞘の変化のみではなく軸索の変性を来たしたものにも MCV の低下はみられている (Behar)。一般に組織学的変化とともに MCV は低下するといわれているが、逆に MCV のわずかな変化ですべて説明しようとするのは困難であるとの説もあり (McDonald)、目下のところ MCV の低下と形態学的変化との間に一定の見解はない。

著者の得た組織所見と MCV との関係を見ると、MCV の著明に低下したものは、組織学的変化も著明であつたが、反面 MCV が中等度に低下しながら組織

学的変化は軽度あるいは全く認められなかつたものもあつた。このことは光顕レベルで観察しうる組織学的所見に先行して MCV が低下する可能性も推定される。この事実は臨床面でもしばしば観察されており (村井ら)、油症患者の中にも臨床症状上、何ら神経学的所見を有さないのに感覚神経伝導速度 (SCV) の低下をみたものがあつた (黒岩ら)。Mayer も糖尿病の患者で同様のことを述べている。

次に動物にみられた臨床像では、人にみられた皮膚所見と同様ラットにおいても皮膚症状が強く、ことに1カ月目にみられたラットの皮膚硬結は人にみられる塩素瘡瘡に似た所見であろう。武内は hairless mouse を用いて実験し、油症患者と同様の塩素瘡瘡を認めたと発表している。その他足指爪の発赤、眼やにの出現等もカネクロール中毒として特徴づけられている。また油症患者で観察された神経症状の主なものは、paresthesia であり、黒岩らはカネクロールは主として感覚神経が侵されるが、麻痺を生じたものはないと報告した。動物では感覚神経の障害の有無を判定することは困難であるが、運動神経線維が明らかに冒されていることから、知覚神経も冒されている可能性は考えられる。

以上のごとくラットにおいては、カネクロール摂取によつて末梢神経障害が発生することは事実である。しかし神経に対する作用機序は不明であり、他の臓器の障害に基づく二次的なものである可能性もある。本実験によるラットはいずれも肝腫を認めた。Dayan は人の肝疾患例において、臨床的には深部反射の異常程度であるが MCV の低下があると報告している。本実験ではラット肝の組織検索は行なつていないのでその障害の程度は不明であるが、人の油症患者の肝機能障害は著明でなく、一般にこの程度の肝障害で二次的の神経障害が発現することは考え難い。

次に栄養障害との関係であるが、食餌制限によつて同程度のるいそうを来たしたラットでは、MCV、神経組織ともに変化を来たさなかつたが、森らはビタミン B₆ 欠乏によつて、実験的に本実験にみられたと同様の変化をみている。従つて単なる食餌制限ではない何らかの栄養障害においては、二次的な神経障害は発現するのであるから、カネクロール中毒のラットにみられたるいそう、すなわち栄養障害が神経組織の変化に大きな役を果している可能性は否定出来ない。

結 語

塩化ビフェニール (カネクロール) の末梢神経にお

よぼす影響をみる目的で、ラットにカネクロールを投与し、一般症状の観察、神経の電気生理学的ならびに組織学的検索を行なった。

中毒ラットは運動機能低下、坐骨神経の運動神経伝導速度の低下、組織学的に Segmental demyelination の初期像と考えられる所見と、大径線維消失の傾向が認められ、カネクロールはラットにニューロパチーを生じさせることを明らかにした。

ついで実験動物と油症患者の症状を対比し、神経病変をもたらす因子について若干の考察を行なった。

御指導頂いた黒岩義五郎教授、ならびに御協力下さった村井由之博士、永松啓爾博士、大田典也博士に感謝する、

文 献

- 1) 浅野喬：実験的糖尿病における末梢神経障害の研究。福岡医誌 60, 53-70, 1969.
- 2) Behar, A., Rachmilewitz, E., Mimoff, R. and Denman, H.: Experimental nitrofurantoin polyneuropathy in rats. Arch. Neurol. 13: 160-163, 1965.
- 3) Dayan, A. D., Williams, R.: Demyelinating peripheral neuropathy and liver disease. Lancet 15: 133-134, 1967.
- 4) Fullerton, P. M.: Chronic peripheral neuropathy produced by lead poisoning in guinea pigs. J. Neuropath. Exp. Neurol. 25: 214-236, 1966.
- 5) Hursh, J. B.: Conduction velocity and diameter of nerve fibers. Am. J. Physiol. 127: 131-138, 1939.
- 6) Juxley, A. F., and Stampeli, B.: Evidence for saltatory conduction in peripheral myelinated nerve fibers. J. physiol. 108: 315-339, 1949.
- 7) Kaeser, H. E. and Lambert, E. H.: Nerve function studies in experimental polyneuritis. EEG Clin. Neurophysiol. 22: 29-35, 1962.
- 8) 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: 462-463, 1969.
- 9) Mayer, R. F.: Nerve conduction studies in man. Neurology 13: 1021-1030, 1963.
- 10) McDonald, W. I.: The effects of experimental demyelination on conduction in peripheral nerve. A. Histological and electrophysiological study. Brain 86: 501-523, 1963.
- 11) 森律, 米沢猛: 組織培養法による神経組織におけるピリドキシン欠乏症の実験的研究(会), 第10回. 日本神経学会総会 1969, 5月, 福岡.
- 12) 村井由之, 大田典也, 黒岩義五郎, 山口恭平: ニューロパチーにおける腓腹神経求心性伝導速度とその神経生検的研究. 脳神経 21: 233-237, 1969.
- 13) Sherwin, A. L.: Chronic allergic neuropathy in the rabbit. Arch. Neurol. 15: 289-293, 1966.
- 14) 武内忠男: カネクロール米ぬか油中毒症の実験病理学的研究. 第58回日本病理学会総会 1969, 4月, 福岡.
- 15) Thomas, P. K.: Growth changes in the myelinsheath of peripheral nerve fiber in fishes. Proc. roy. Soc. B. 143: 380-391, 1955.

Chlorobiphenyls 中毒ラット摘出腸管の Angiotensin および自律神経薬に対する感受性

九州大学医学部薬理学教室

古賀利枝・田中 潔

Sensitivity of Isolated Intestine and Colon to Angiotensin, Acetylcholine and Adrenaline in Chlorobiphenyls-Intoxicated Rats

Toshie KOGA and Kiyoshi TANAKA

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Kyushu University

The reactivity of isolated descending colon to angiotensin, acetylcholine and adrenaline, and the sensitivity of isolated duodenum and jejunum to acetylcholine and adrenaline were compared between chlorobiphenyls-intoxicated and control rats. No statistically significant difference of sensitivity was noted in these two groups, although highly sensitive reactions to autonomic drugs were occasionally observed in the intoxicated rats.

油症患者の訴えの中には、食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛、下痢などの胃腸症状が相当ある（五島）。しかし北九州地区の患者で腹痛を訴える者については、レントゲン検査をしたが器質的疾患は認められなかったという（油症研究班会議 1969 年 9 月）。このことから油症患者の自律神経系に機能異常がおこっている可能性が考えられる。

一方、chlorobiphenyls が肝臓の酵素誘導を鋭敏におこすことは確実であるが（藤田ら、小松ら）、phenobarbital, DDT などの誘導性物質で前処置したモルモットの精囊が、angiotensin と tyramine に対して反応を著しく増加するという報告がある（Gascon and Brodeur）。そこでわれわれは chlorobiphenyls の酵素誘導をおこすに十分な量で前処置したラットにおいて、その腸管各部位の angiotensin, acetylcholine および adrenaline に対する感受性が高まるかどうかを検査することにした。

実験方法

実験動物

Wistar King A 系ラットを雌雄の別なく使用した。大腸の実験に使ったラットは体重が 170~365 g、小腸の実験では 190~265 g の範囲にあつた。

中毒処置

chlorobiphenyls 中毒は、カネクロール 400 をアラビアゴムで乳化した水性懸濁液の経口応用によつておこさせた。カネクロールとして 0.2 g/kg 3 日間投与を標準とし、最終投与の翌日または翌々日に殺す。カネクロール 0.2 g/kg 6 日間応用例も少数あり、また 0.1 g/kg 3 日間の例もあるが、これらはいずれも酵素誘導現象をおこすに十分な量であるので（小松ら）、前処置群を細別せず、同一群として取扱つた。

腸管摘出

ラットをエーテルで軽く麻酔し、頸動脈から瀉血、致死させ、下行結腸は肛門から約 1 cm の部分より上方に 1 cm ずつ 3 片をとる。十二指腸は胃幽門部の下 5 mm の所から下方に 1 cm、空腸はそこからさらに 2 cm 下の所から 1 cm、それぞれ生体内の長さとしてほぼ正確に測つて摘出する。それら腸片は一旦冷 Tyrode 液に保存し、30 分~5 時間の間に実験に供した。

腸運動描記

Magnus の装置を使い、回転速度 1 cm/分のキモグラフィオンで煤紙上に描記する。腸片を入れる栄養管は 8 ml の容積をもち、Tyrode 液を入れ 38°C に保つて空気を泡状に送る。ヘーベルの倍率は 7.4 の一定に保ち、腸片にかかるヘーベルの荷重はほぼ 500 mg とした。

薬液の応用

使用薬物は **angiotensin II** (**Hypertensin Ciba**), 塩化 **acetylcholine** および 塩酸 **epirenamine** 液 (局方) で, いずれも **Tyrode** 液で希釈し, 栄養管の液 0.08 ml を取って代りに薬液 0.08 ml を注入する. 薬物の濃度は栄養管内の最終濃度 (g/ml) で表示する. 洗浄は 38°C の **Tyrode** 液で 3~5 回反復した.

有意差の検定

腸管の収縮を曲線の高さ (mm) で表わし, 平均値と標準誤差 (**S. E.**) を対照群と中毒群で求め, 検定により **P** 値を計算した. $p < 0.05$ の場合を有意差とみなす.

実験成績

1. 摘出下行結腸の **angiotensin** に対する感受性
(1) 基礎実験

angiotensin (以下 **Agt** と略記) はラット大腸に対して鋭敏な収縮作用があり, **Agt** の生物学的検定に使用されている. その方法を紹介した **Regoli and Vane** によると, 鋭敏度において上行結腸, 下行結腸, 胃条片の三者は同程度であり, 大体 10^{-9} で収縮をみるという. また温度は 37°C, 栄養液は **Krebs** 溶液が適当としている.

われわれはこの方法を吟味し, 次のような諸点に留意して検定方法を決定した.

a) 部位による差 この実験ではもっぱら下行結腸を使つたが, 同じ下行結腸であつても, 部位によつて感受性が等しくない場合が見出された. 肛門に近い方から第 1, 第 2, 第 3 腸片とすると, **Agt** に対する反応の強さは, 第 1, 第 2 が等しくて第 3 が劣つたり, 第 2, 第 3 が同じくらいで第 1 が悪かつたりする. そこで毎回 3 個の腸片を試験し, 最も鋭敏な反応を示す腸片の成績を採用することにした.

b) 反復作用による差 同一腸片に **Agt** を応用したあと, 充分洗浄して第 2 回の応用をすると, 第 1 回と収縮高が変ることがあつた. 一般に第 2, 第 3 回目第 1 回より高いことが多いが, その反対に次第に小さくなることもある. そこで **Agt** による収縮高の測定としては, 3 回の平均値をとることにした.

c) 収縮高の計測 緊張性収縮のときは曲線の最高値をとるので収縮高の計測は容易である. 振子様運動を示しているときには, 最も大きい波の頂点と底部との中点をとつて収縮高とする. **Agt** 応用前に振子様運動を呈する場合も, その中点の平均を基準点とす

る. また収縮曲線がゆつくり上昇を続ける場合は, 3 分間を限度として計測した.

d) その他の条件 **Tyrode** 液の代りに **Krebs** 液を用いてみたが, 両液の交代は **Agt** に対する感度に影響がなかつた. また液温を 26°C に下げてもみたが, その場合も第 1, 第 2, 第 3 腸片の感受性の差は依然として残つた. それで本実験には 38°C の **Tyrode** 液を使用した.

(2) 本実験

対照ラット 14 例と中毒ラット 17 例において, **Agt** 10^{-9} による下行結腸の収縮高を, 大きい方から順に列べると表 1 のとおりになつた. また代表的な各 1 例を図 1 に掲げる.

基礎実験で示したように, 3 腸片で各 3 回試みるという念の入つた方法をとつたにもかかわらず, 反応の強さに相当の個体差があつて, 両群の平均値の間に有意の差を認めなかつた. すなわち **chlorobiphenyls** 中毒によつて, **Agt** に対する感受性がはつきり変化することが証明できなかつた.

2. 摘出下行結腸の **acetylcholine** に対する感受性

表 1. **angiotensin** 10^{-9} による下行結腸の収縮度 (mm)

例	対 照 群	中 毒 群
1	43	43
2	41	32
3	38	28
4	30	25
5	25	23
6	23	20
7	20	19
8	17	17
9	16	15
10	15	14
11	8	13
12	7	11
13	6	10
14	3	8
15		8
16		7
17		7
例 数	14	17
平均値 $\pm$ S. E.	20.9 $\pm$ 4.1	17.6 $\pm$ 2.4
t	0.7159	
P	0.4 < P < 0.5	

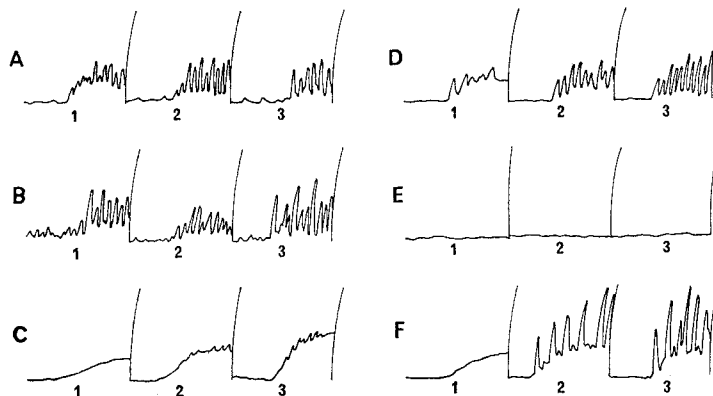


図 1. 下行結腸の 10^{-9} のangiotension に対する反応

A, B, C: 対照群, D, E, F: カネクロール中毒群, A, D: 第1腸片, B, E: 第2腸片, C, F: 第3腸片, 1, 2, 3: 1回目, 2回目, 3回目 (各回の間で洗浄)

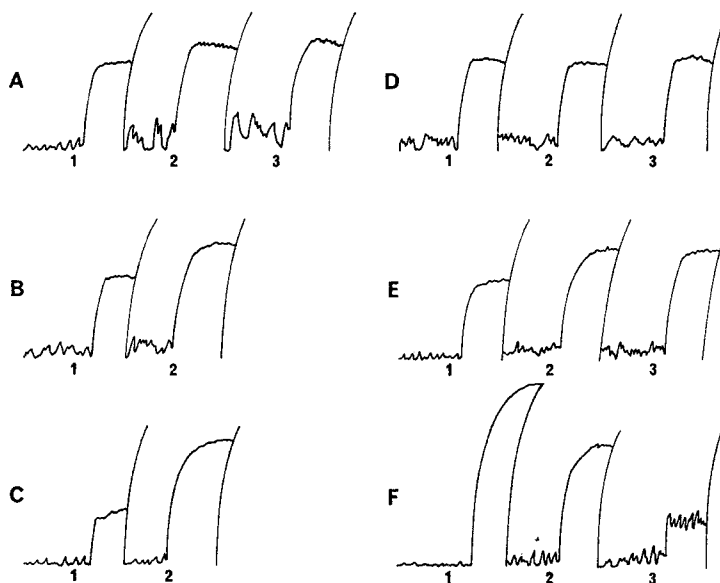


図 2. 下行結腸の 10^{-7} のacetylcholine に対する反応

記号は図 1 と同じ (左側が対照群, 右側が中毒群).

ACh の濃度は F のみ例外で, F-1: 10^{-7} , F-2: 10^{-8} , F-3: 10^{-9}

前の実験と同じように, 下行結腸を下から第1, 第2, 第3の3腸片とし, **acetylcholine** (以下 ACh と略記) 10^{-7} を1~3回応用して, 最も鋭敏な腸片における平均収縮高をmmで表わすと, 表2の結果を得た. 代表的な例を図2に掲げる.

表から分るように, 対照, 中毒群各8例の平均収縮高は似たもので, 両群の間に有意の差はなかった. しかし中毒群の中に異常に強い反応を示した1例があつたことは (図2 F), 注目に値する. また表にはない別の中毒例で, 10^{-9} ACh により 70 mm, 10^{-10} で

31 mm と異常に高い感度を示したものがあつた.

3. 摘出十二指腸および空腸の **acetylcholine** 各種濃度に対する感受性

この実験においては, 十二指腸および空腸の各1腸片を使用し, $1/2 \cdot 10^{-7}$, 10^{-8} , $1/2 \cdot 10^{-8}$, 10^{-9} の4段階濃度の ACh を濃い方から順次応用した. 各回の間には, もちろん十分な洗浄を行なう. 収縮高をmmで表わし, 対照群と中毒群とを比較した.

十二指腸は両群各7匹のラットで比較した. どの濃度においても中毒群の平均値と最大値が対照群より大

表 2. acetylcholine 10^{-7} による下行結腸の収縮度 (mm)

例	対 照 群	中 毒 群
1	47	78
2	45	56
3	40	45
4	39	30
5	38	26
6	19	25
7	12	25
8	8	0
例 数	8	8
平均値±S. E.	31.0±5.5	35.6±8.4
t	0.47	
P	0.5<P	

きいが、個体差のために有意差が出なかつた (表 3).

同様に空腸の実験でも 6~7 匹のラットで比較すると、一般に中毒群の方が反応が大きいかれども、危険率 5% とすれば有意差はなかつた. 10% の危険率では差を示す濃度もあつた (表 4). これらの 代表的実例を図 3 に示す.

なお空腸の ACh による収縮度 10 mm 以上を反応陽性とし、各濃度における反応陽性率を求め、これから 50% 陽性率を示す濃度を概算すると表 5 の結果となつた. これでも中毒群の方が鋭敏に反応する傾向はうかがわれる.

4. 結腸, 十二指腸および空腸の adrenaline に対する感受性

結腸, 十二指腸および空腸の Agt または ACh による収縮が十分に現われた後で, adrenaline (以下

表 3. acetylcholine 各種濃度による十二指腸の収縮度 (mm)

例	$1/2 \cdot 10^{-7}$		10^{-8}		$1/2 \cdot 10^{-8}$		10^{-9}	
	対照群	中毒群	対照群	中毒群	対照群	中毒群	対照群	中毒群
1	16	27	12	19	7	17	4	
2	15	26	9	16	5	10	3	7
3	10	8	10	2	3	3	0	1
4	7	9	0	0	0	0	0	0
5	5	6	2	3	2	4	0	2
6	3	6	2	3	2	3	0	0
7	3	1	0	1	0	0	0	0
例 数	7	7	7	7	7	7	7	6
平均値±S. E.	18.4±2.1	11.9±3.9	5.0±1.9	6.3±2.9	2.7±1.0	5.3±2.3	1.0±0.7	1.7±1.1
t	0.795		0.369		1.031		0.561	
P	0.4<P<0.5		0.5<P		0.3<P<0.4		0.5<P	

表 4. acetylcholine 各種濃度による空腸の収縮度 (mm)

例	$1/2 \cdot 10^{-7}$		10^{-8}		$1/2 \cdot 10^{-8}$		10^{-9}	
	対照群	中毒群	対照群	中毒群	対照群	中毒群	対照群	中毒群
1	29	40	15	20	7	7	1	3
2	29	35	10	31	10	17	1	17
3	27	31	24	14	24	2	17	3
4	23	28	3	22	0	12	0	4
5	22	25	9	17	4	10	2	3
6	16	18	12	12	7	7	2	1
7	10		1		3		1	
例 数	7	6	7	6	7	6	7	6
平均値±S. E.	22.3±2.7	29.5±3.2	10.6±2.9	19.3±2.8	7.9±3.0	9.2±2.1	3.4±2.3	5.2±2.4
t	1.751		2.144		0.347		0.543	
P	0.1<P<0.2		0.05<P<0.1		0.5<P		0.5<P	

表 5. acetylcholine 各種濃度における空腸収縮度 10 mm 以上の陽性率

ACh の濃度	$1/2 \cdot 10^{-7}$	10^{-8}	$1/2 \cdot 10^{-8}$	10^{-9}	ED ₅₀
対 照 群	7/7(100)*	4/7 (57)	2/7 (29)	1/7 (14)	7.6×10^{-9}
中 毒 群	6/6(100)	6/6(100)	3/6 (50)	1/6 (17)	4.5×10^{-9}

* 括弧内数字は%

表 6. 腸管各部位の adrenaline に対する感受性

腸 の 部 位	収 縮 薬 物	Adr の濃度	平均弛緩度 (%±S. E.)	
			対 照 群	中 毒 群
結 腸	Agt 10^{-9}	10^{-7}	(8)* 95.4± 6.8	(8) 102.0± 5.2
結 腸	ACh 10^{-7}	10^{-7}	(10) 86.5± 5.9	(3) 102.7± 7.6
十 二 指 腸	ACh $1/2 \cdot 10^{-7}$	10^{-8}	(4) 99.3±18.5	(5) 119.6±18.3
空 腸	ACh $1/2 \cdot 10^{-7}$	10^{-8}	(8) 87.8± 9.3	(5) 113.4±14.7

* 括弧内数字は実験例数

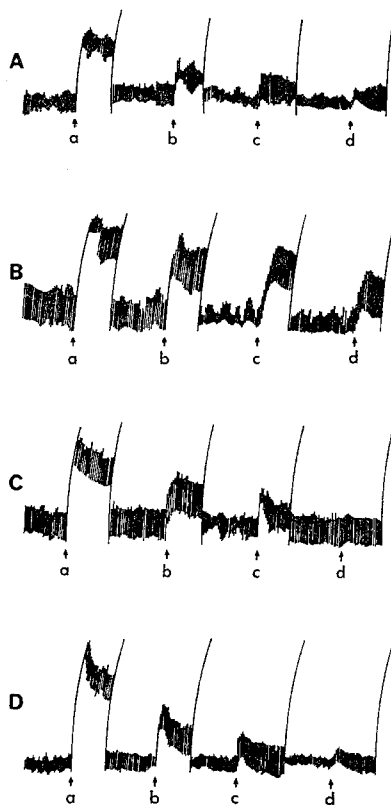


図 3. 十二指腸および空腸の acetylcholine 各種濃度に対する反応

A: 対照ラット十二指腸, B: 中毒ラット十二指腸, C: 対照ラット空腸, D: 中毒ラット空腸, a: ACh $1/2 \cdot 10^{-7}$, b: 10^{-8} , c: $1/2 \cdot 10^{-8}$, d: 10^{-9}

Adr と略記)を応用すると腸片は弛緩する。Agt または ACh による収縮高を 100 とし, Adr による弛緩 (Adr 応用前の高さから応用後の最低点まで) の下降幅を%で表わして, これを弛緩度とする。腸管各部位について対照群と中毒群における Adr による弛緩度を比較すると, 表 6 の結果を得た。

表から分るように, 平均弛緩度はいずれも中毒群の方が大きいけれども, 個体差のために有意の差は出なかった。

考 察

誘導性薬物前処置がモルモット精囊の Agt に対する反応性を著しく増加するという Gascon らの報告は, 今回の実験を企画した根拠の一つであつたが, ラット下行結腸を用いての実験では, カネクロールで誘導しても Agt に対する感受性が特に変らなかった。Gascon らの研究は統計的に処理したわけではないので, あるいは個体差の範囲のものかもしれない。しかし誘導性物質の中でも Agt 反応性の増加しない場合もあるといっているので, カネクロールがその方に属するためかもしれないし, モルモット精囊とラット下行結腸という臓器の差も問題になる。

誘導現象によつて Agt に敏感になる理由として Gascon らは, 精囊内におけるカテコールアミン合成の促進と, 体内ステロイド代謝促進による性器反応の変化などが考えられるとしているが, 正確なことは全く分っていない。ただ肝臓酵素誘導が意外に他の臓器の機能にまで影響を及ぼす可能性については注目しなければならないと思う (小松ら)。

ACh に対する腸管各部位の感受性が、カネクロール中毒によって変化するならば、それは自律神経系の変調を意味し、油症患者の胃腸症状を説明する根拠になると考え、十二指腸、空腸、下行結腸の各部位について実験したが、推計学的に有意の差を認めなかった。

Agt または ACh で収縮した結腸、十二指腸および空腸に対し、Adr の弛緩作用も試みたが、これも個体差が大きく中毒群と対照群の間に有意の差を認めなかった。

ただ中毒群のラットでは、結腸の ACh に対する感受性が異常に高い2例があったこと、十二指腸における実験で各濃度がいずれも中毒群の方に強い収縮を示したこと、空腸ではとくにその傾向が著しく、50%陽性率を示す濃度でも中毒群の方が低いこと等の事実があり、また Adr の腸管各部位に対する弛緩作用も、平均値は中毒群の方がいずれも大きかった。こういうことから中毒群が自律神経不安定の状態にあるという傾向はうかがえるのであつて、さらに多数の実験をすれば有意差が生ずる可能性を否定できない。

総 括

Chlorobiphenyls 急性中毒ラットの摘出下行結腸において、angiotensin, acetylcholine および adrenaline に対する感受性を数量的に出し、対照と比較したが、有意の差を認めなかった。同様に摘出十二

指腸、空腸において acetylcholine 各種濃度に対する収縮反応を調べ、adrenaline の弛緩作用についても実験したが、個体差のために中毒ラットと対照群との間に有意差は出なかった。しかしいずれの腸管においても、acetylcholine と adrenaline に対する感受性は中毒ラットの方が高い傾向を示し、さらに多数の実験を行えば、有意差が出る可能性を否定できない。

Angiotensin の試料提供と基礎実験の指導をして下さった小田真道博士に深謝する。

文 献

- 1) Gascon, A. L. and Brodeur, J.: Influence of microsomal enzyme inducers on the reactivity of the isolated guinea pig seminal vesicle to angiotensin and tyramine. *Canad. J. Physiol. Pharm.* 47: 947-952, 1969.
- 2) 藤田節治, 辻宏, 加藤敬太郎, 佐伯清太郎, 塚元久雄: Biphenyl chloride 誘導体のラット肝ミクロゾームに与える影響. *福岡医誌* 62: 30-34, 1971.
- 3) 五島応安, 樋口謙太郎: 油症の皮膚科学的症候論. *福岡医誌* 60: 409-431, 1969.
- 4) 小松富美子, 田中潔: Chlorobiphenyls による hexobarbital 麻酔短縮現象と血清中性脂肪の変動. *福岡医誌* 62: 35-41, 1971.
- 5) Regoli, D. and Vane, J. R.: A sensitive method for the assay of angiotensin. *Brit. J. Pharmacol.* 23: 351-359, 1964.

油症患者肝臓の形態学的所見補遺

九州大学医学部解剖学教室

山 元 寅 男

九州大学医学部第三内科教室

平 山 千 里・入 佐 俊 武

Some Observations on the Fine Structure of the Mitochondria in Hepatic Cells from a Patient with Chlorobiphenyls Intoxication

Torao YAMAMOTO, Chisato HIRAYAMA
and Toshitake IRISA

*Departments of Anatomy (Director: Prof. T. Yamamoto)
and Third Internal Medicine (Director: Assist. Prof. C.
Hirayama), Faculty of Medicine, Kyushu University*

The fine structure of the mitochondria in hepatic cells of the liver biopsy materials which were obtained from a patient with chlorobiphenyls intoxication was studied by electron microscopy. The mitochondria in some lobules showed morphological heterogeneity; variations in size and form. Inclusion bodies were recognized both in the mitochondrial matrix and within the cavity of cristae. The most numerous was filamentous inclusions which were located in the matrix and showed some cryastalloid pattern in cross section. The inclusion composing of electron-dense materials was also encountered within the dilated cavity of cristae and observed mainly confined to the giant mitochondria. The giant mitochondria were frequently encountered in the hepatic cells containing heterogenous mitochondria.

These findings were discussed in connection with the metabolic disorder of hepatic cells caused by chlorobiphenyls intoxication.

われわれは、先の九大油症研究班研究報告集（福岡医誌，60巻，455頁，1969）において、油症に罹患した37才の男子より肝生検にて得られた肝細胞の微細構造について報告した。この患者の肝細胞における主要な形態学的所見としては、滑面小胞体の増殖と、微小体の著明増加で、これらの所見は塩化ビフェニール中毒による肝の適応現象とみなされ、塩化ビフェニールが肝における薬物代謝酵素を誘導する可能性を示唆した。

その後、同一の肝生検試料を電子顕微鏡的に詳細にわたり観察した結果、ミトコンドリアに若干の所見を得たのでここに報告する。

研 究 方 法

試料および方法は前回に記した通りであるので省略

する。

観 察 結 果

滑面小胞体の増殖は、いずれの肝小葉の肝細胞においても認められるが、その程度には若干の差異がみられる。ミトコンドリアの形態変化が認められる肝細胞は、比較的ある肝小葉に限られて存在する。

ミトコンドリアにおける変化としては、1) 1つの肝細胞内において大小不同性がある、2) 巨大ミトコンドリアの出現、3) 封入体の存在などである。これらの変化が認められる肝細胞では、滑面小胞体の増殖は軽度である。

図1はミトコンドリアの大小不同性が見られる肝細胞を示すが、ミトコンドリアが細胞形質を占める割合が大きい。図2はミトコンドリアの基質に存在するフ

フィラメント様封入体を示す。この種の封入体が最も多く見られ、ミトコンドリアの大きさとは無関係に出現する。通常、直径約 $50 \text{ \AA}$ のフィラメントが束をなしているが、横断像では規則正しい配列をしており、結晶様構造をとっている（図2）。クリステ内にも封入体が見られることがある。これは、図3に示されるように、一般には巨大ミトコンドリアに出現する。拡張したクリステ内腔に雲状不定形物質とともに電子密度のやや高い物質塊がみられる。

巨大ミトコンドリアは、一般にミトコンドリアの不同性とフィラメント状封入体がみられる肝細胞に出現する傾向がある。この種ミトコンドリアでは、膨化時に見られる基質の淡明化も、クリステの減少も認められない。クリステには配列の乱れと数の増加を伴っており、管状を呈するものが多い（図3）。

考 察

ミトコンドリアの不同性は巨大ミトコンドリアの出現とともに、肝障害時の肝細胞にしばしば認められる。塩化ビフェニール中毒症患者に見出されるミトコンドリアの大小不同性は、正常肝のものより大きなものが増加しているように思われる。肝障害時によく見られるミトコンドリアの膨化の所見がないことから、本症例における大きなミトコンドリアは増大（肥大）によるものと考えられる。

ミトコンドリアの肥大、とくに、巨大ミトコンドリアの出現は、実験的にリボフラビン欠乏食投与の動物肝細胞に見出されることが知られており（Tandler et al., 1968）、ミトコンドリアの癒合により生ずるといふ。また、必須脂肪酸の欠乏によつてもミトコンドリアの大きさが増大し、巨大化するといわれている（Wilson and Leduc, 1963）。必須脂肪酸はミトコンドリア膜の磷脂質の組立てに重要な役割を果たしており、また、リボフラビン欠乏も膜の磷脂質構成に変化を与えるという（Tandler et al., 1968）。これらのことから、Tandlerら（1968）は、脂肪酸のミトコンドリア膜磷脂質への組込みが不十分なときに、ミトコンドリアはその膜構造と機能の喪失を最小限にとどめるために（ミトコンドリアの崩壊を防ぐため）癒合し巨大化すると考えている。

本症例でも、血中トリグリセリドの異常高値を招来していることから、肝細胞における脂質代謝の異常があることは明らかで、巨大ミトコンドリアの出現は、この脂質代謝異常と関連して、ミトコンドリア膜の磷脂質構成（その代謝も含めて）に異常があることを反

映しているものと思われる。

次に、ミトコンドリア封入体については多くの報告がある。特に、ヒトの肝疾患、たとえば、アルコール性肝炎（Schaffner et al., 1963; Svoboda and Manning, 1964; Mugnaini, 1964; その他）、胆汁うっ滞（Ekholm and Edlund, 1960）、ウィルス性肝炎（Jézéquel, 1959）などの肝細胞ミトコンドリアにフィラメント状封入体が観察されている。このように、フィラメント状封入体は各種の肝疾患の際にしばしば認められるが、その意義についてはほとんど判っていない。ただ、このような封入体の出現は、傷害に対する非特異的の反応像と解され、肝細胞障害によりミトコンドリアのある種の酵素活性の干渉の結果生じたものとの考えもある（Mugnaini, 1964）。同様の封入体は正常肝細胞にも見られることがある（Wills, 1965）が、肝障害時に比較すると極めて頻度が低く、したがって、塩化ビフェニール中毒の際に高頻度に認められることは、やはり、肝細胞の障害を示すものと考えていい。

また、クリステ内腔に出現する封入体は、ヒトの正常肝細胞ミトコンドリアではほとんど見られない。冬眠動物ではしばしば観察できる（Yamamoto et al., 1969）。この種封入体は、その形状から脂質とタンパクからなるものと思われ、ミトコンドリア内の代謝異常の結果生じたものであろう。

む す び

塩化ビフェニール中毒患者の生検肝細胞内のミトコンドリアに、以下のような形態変化を認めた。

1. ある肝小葉内の肝細胞にはミトコンドリアの大小不同性が認められる。
2. 巨大ミトコンドリアがしばしば存在している。
3. ミトコンドリア封入体が高頻度に観察される。最も多いのは基質中に存在するフィラメント状封入体で、拡張したクリステ内にもタンパクと脂質からなると思われる塊状封入体認められる。後者は巨大ミトコンドリアに限られ、頻度も低い。

このようなミトコンドリアの形態異常は、肝細胞、とくに、ミトコンドリアにおける代謝異常（恐らくは、脂肪酸の関与する代謝異常）にもとづくものであることを考察した。

文 献

- 1) Ekholm, R. and Edlund, Y.: The mitochondria in human normal and cholestatic liver.

Internat. Kongr. Elektronenmikroskopie, 4, Berlin, 1958, Verh., 2: 273, 1960.

2) Jézéquel, A. M.: Dégénérescence myélinique des mitochondries de foie humain dans un épithélioma du cholédoque et un ictère viral. Etude au microscope électronique. J. Ultrastruct. Res. 3: 210, 1959.

3) 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.

4) Mugnaini, E.: Filamentous inclusions in the matrix of mitochondria from human liver. J. Ultrastruct. Res. 11: 525, 1964.

5) Schaffner, F., Lobbel, A., Weiner, H. A. and Barka, T.: Hepatocellular cytoplasmic changes in acute alcoholic hepatitis. J. Am. med. Ass., 183: 343, 1963.

6) Svoboda, D. W. and Manning, R. T.:

Chronic alcoholism with fatty metamorphosis of the liver. Am. J. Path. 44: 645, 1964.

7) Tandler, B., Erlandson, R. A. and Wynder, E. L.: Riboflavin and mouse hepatic cell structure and function. I. Ultrastructural alterations in simple deficiency. Am. J. Path. 52: 69, 1968.

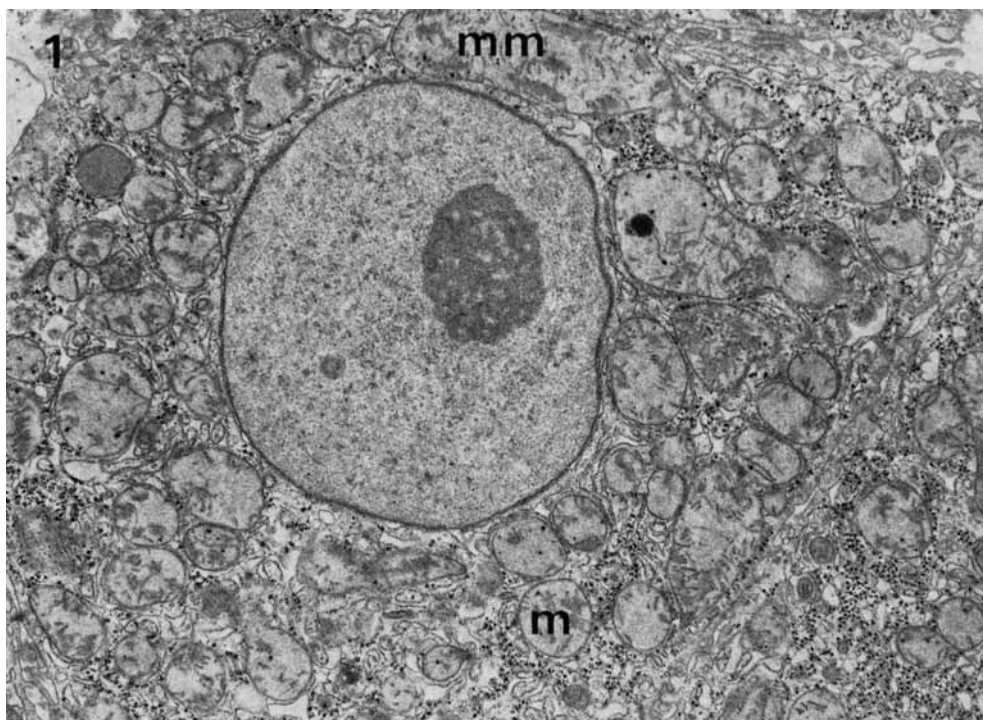
8) Wills, E. J.: Crystalline structures in the mitochondria of normal human liver parenchymal cells. J. Cell Biol., 24: 511, 1965.

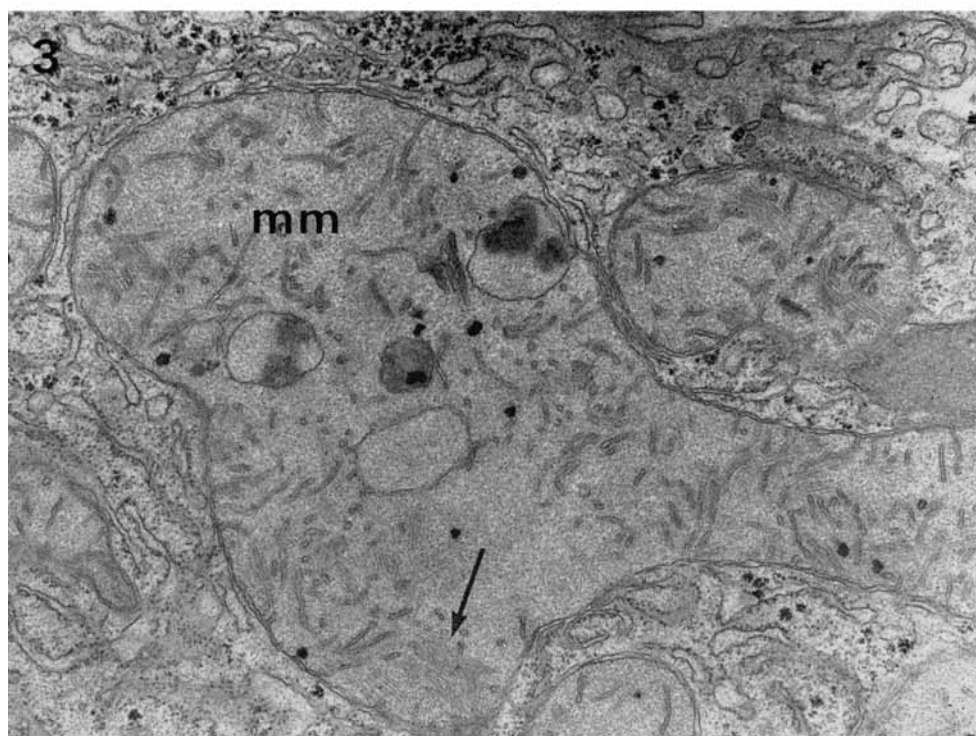
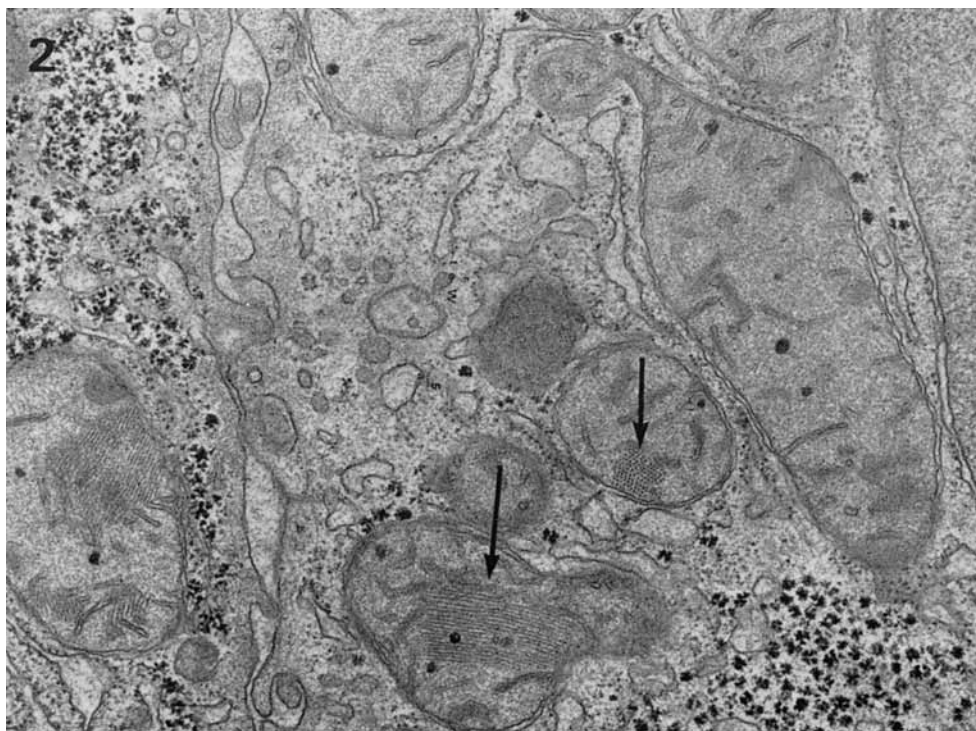
9) Wilson, J. W. and Leduc, E. H.: Mitochondrial changes in the liver of essential fatty acid-deficient mice. J. Cell Biol., 16: 281, 1963.

10) Yamamoto, T., Ebe, T. and Kobayashi, S.: Intramitochondrial inclusions in various cells of a snake (*Elaphe quadrivirgata*). Z. Zellforsch. 99: 252, 1969.

付 図 説 明

- 図 1. 塩化ビフェニール中毒患者の肝細胞
大小不同および形状の異なつたミトコンドリアが見られる。
mm: 巨大ミトコンドリア, m: 通常のミトコンドリア, 7000 倍.
- 図 2. フィラメント状ミトコンドリア封入体 (矢印).
横断像では結晶様配列を示すが, 縦断像ではフィラメントの束をなす. 31000 倍.
- 図 3. 巨大ミトコンドリア (mm) の一部.
拡張したクリステ内腔に雲状の不定形物質と電子密度高い物質塊からなる封入体を見る.
基質にはフィラメント状封入体 (矢印) がある. 基質, クリステともに変化はほとんど見られない. 31,000 倍





いわゆる油症患者の2剖検例

九州大学医学部病理学教室第二講座

菊池 昌弘・御鍵 侑治・橋本美智雄¹⁾

九州大学医学部法医学教室

小 嶋 亨

Two Autopsy Cases of Chronic Chlorobiphenyls Poisoning

Masahiro KIKUCHI, Yoshiharu MIKAGI
and Michio HASHIMOTO*

Department of Pathology, Faculty of Medicine, Kyushu University

Tohoru KOJIMA

Department of Legal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University

From early summer of 1968 many people through Northern Kyushu, especially in Fukuoka prefecture, began to suffer from acne-like skin eruption. By the research of the study group for this disease in Kyushu University, it was discovered that the cause of the disease was chlorobiphenyls (CBP) poisoning induced by digestion of rice oil which was contaminated by Kanechlor during the manufactured process. From the outbreak of the disease 2 patients were autopsied in our department.

Autopsy findings of these patients were as follows.

Case 1. 25 year old male. He had been suffering from severe skin eruptions (severe grade of the disease) from summer in 1968. On June 1969 he was admitted to a hospital because of severe abdominal pain. Under the suspicion of perforated duodenal ulcer he was operated. On operation a perforation was not found but marked fibrous adhesions in the upper abdominal cavity were noted. Three weeks after the operation he died of heart failure on June 9 1969.

On autopsy marked fibrinofibrous pericarditis and multiple myocardial fibrosis with myofibrillar degeneration which might be related to the cause of the death were found. Skin changes were almost same as that of chloracne. As other findings hyperkeratosis and cystic dilatation of sweat gland of axilla, and cystic dilatation and hyperplasia of the excretory duct of the esophageal gland were detected. By the gas chromatographic analysis CBP was detected from all of examined organs, especially mesenteric fatty tissue, skin and bone marrow.

Case 2. 73 year old male. Clinically he had only slight skin changes as a CBP poisoning (moderate grade of the disease). He was admitted to a hospital because of general fatigue and anemia on July 1968. On November 7, 1969 he was dead because of heart failure.

On autopsy marked generalized amyloidosis was found. Skin changes as CBP poisoning were also noted on the face, axillae and scrotum. Duct of esophageal gland showed cystic dilation and hyperkeratosis. On chromatography CBP was investigated in examined organs but not so much as that of case 1.

1) 現所属：国立福岡中央病院研究検査科

*: Present address; Department of Clinical Laboratory, Medical Center Fukuoka

From the autopsy findings of two patients we gained following conclusions.

1. Skin changes of chronic CBP poisoning were almost same as that of chloracne.
2. In severe case skin changes were noted not only on hair follicle and sebaceous gland but also sweat gland.
3. Inner organs except duct of esophageal gland showed no characteristic changes for CBP poisoning as far as light microscopic observations.
4. CBP was distributed especially in fatty tissue such as mesenterium and bone marrow.

緒 言

昭和43年夏頃から西日本一帯に発生したいわゆる油症患者の病因が、ライスオイルの脱臭工程中に混入した塩化ビフェニール (CBP) にあることは、すでに九州大学油症研究班の研究によって明らかにされたところである。患者の臨床所見ならびに各種動物実験の成績より、本症の病像は次第に解明されてきた。しかし本症には死亡例がみられなかつたために、内部諸臓器における病理学的所見は全く明らかでなく、わずかに本症患者が死産した胎児剖検例についての所見が報告されているのみである。私どもは油症発症後ほぼ1年を経過して死亡した本症患者の2剖検例を検索する機会を得たので、その病理所見について報告する。さらにこれら2例については、CBPの体内分布についても検索したのでその成績もあわせて述べる。

I. 症 例

1. 第1例

25才，男，トラック運転手。

主訴 胃部不快感。

既往歴 24才，胃潰瘍

家族歴 両親ならびに同胞3名がいずれも油症患者である。

現病歴 数年来ライスオイルを家族6名で月に1.8ℓぐらいの割合で使用していたが、昭和43年夏頃から顔面、頸部をはじめ皮膚に多数の面皰様ないし痤瘡様皮疹を生じ、さらに顔面では皮膚が黒味をおびてきた。11月に、いわゆる油症第3度～4度と診断され、治療をうけていたがその後も皮膚病変にはとくに変化はみられなかつた。

昭和44年5月10日急に腹痛、嘔吐、下痢をきたした。15日に37.3℃の発熱があり19日胃透視で球部皺壁が不明瞭となつていたので、十二指腸潰瘍を疑い治療を行なつていた。その後全身倦怠がひどく時折嘔吐がみられていた。6月19日朝から嘔吐、腹痛が著明となり、午後顔面蒼白、脈搏頻数となり某病院で急

性腹症として開腹手術を行なつた。手術前には血圧60-0 mmHg 脈搏90微弱で腹部は全般的にやや膨隆し defence が認められた。開腹するに腹腔には少量のやや混濁した腹水がみられ、肝の高度な腫大があつた。(生検で高度の急性うつ血像を認めた。) 幽門輪から十二指腸にかけて、特に球部は肝門部に向つて強く索引された状態となり、周辺部には膿様の附着物があり、限局性腹膜炎の所見がみられた。十二指腸の通過障害を考え Hofmeister 法で胃切除を施行した。術後は血圧も130-80 mmHg、脈搏も86、緊張良好であつた。その後の回復は順調であつたが、術後5日目頃から嘔吐がつづき、全身倦怠感も強く7月9日胸部緊縛感を訴え全身痙攣をきたし死亡した。

検査所見は Table 1 に示す。

(1) 剖検所見 (九大 15868)

死後36時間で剖検。身長157 cm、体重34.6 kg。骨格小、栄養不良の男性屍で腹壁正中線上に剣状突起から臍下方におよぶ長さ22 cmの手術痕と右乳線上肋骨弓直下部に瘻孔形成がみられる。皮膚は全般的に褐色調が強い。顔面では特に頭髪のはえぎわに落屑を伴つた多数の面皰様ないし痤瘡様の皮疹がみられる。同様の皮疹は額部、頬骨弓部、顎部、頸部にかけて多数認められる。前胸部では肋骨上部にあたる部分に特に多くの皮疹が認められ、その他の部位には散在性にみられる。背部も同様である。四肢では手関節背部に比較的多く痤瘡様皮疹がみられ、拇指爪床ならびに足背皮膚の褐色調がやや目立つ、陰囊でも粟粒大の皮疹が多発し、皮膚の褐色調が強くなっている。皮疹はその他陰茎にも認められる。口腔粘膜は褐色調を帯びた赤味を呈している。皮下リンパ節の腫大はない。

腹腔内には淡黄色のやや混濁した液150 mlを容れ、腹膜はやや肥厚している。肝は右鎖骨中線では肋骨弓を越えず、正中線で1横指径これを越える。脾は腫大せず、肝、脾表面は横隔膜と線維性に癒着している。

心嚢内に約50 mlの黄色やや混濁した液を容れ、右心前壁、左心室側壁は線維性に癒着し、心外膜には線維素の附着を認める。

Table 1. Laboratory findings of case 1.

Blood picture	May 17. 1969	June 19. 1969	June 28. 1969	July 3. 1969
WBC	6000	12600	18000	40400
RBC($\times 10^4$)	316	390	400	479
Hb	60%	70%	90%	93%
Ht	37			
Blood chemistry	June 28. 1969		July 5. 1969	
Total protein	6.0 g/dl		7.0 g/dl	
Icterus index	25 u.		26 u.	
SGOT	45 u.		180 u.	
SGPT	38 u.		120 u.	
Kunkel	13 u.		12 u.	
Cholesterol	260 mg/dl			
Urin	June 28. 1969		July 5. 1969	
pH	5.5		5.0	
Protein	++		+	
Erythrocyte	26~31/f.		2~3/f.	
Epithelium	4~5/f.		2~3/f.	
Urobilinogen	normal		normal	

心 (340 g): 手拳大で, 心尖は左心室からなる. 心外膜は全般的にやや肥厚し, 右心室前壁, 後壁では外膜下出血斑を認める. 冠状動脈にはほとんど硬化像は認められない. 心筋は左心室 1.5 cm, 右心室 0.4 cm で褐色調を呈し, 粟粒大の不規則なやや色調の乏しい部分を散見する. 心内膜は平滑光沢に富む, 各弁口の周径は僧帽弁 10.0 cm, 三尖弁 10.5 cm, 大動脈弁 5 cm, 肺動脈弁 5 cm である.

肺は左右ともやや水腫状で横断面には線維性成分の附着があり胸膜は癒着している.

肝 (1300 g): 膨隆面で黄白色索状の線維成分がほぼ全面をおおっている.

割面は褐色調強く小葉構造は不明瞭である. 胆嚢は鳩卵大でとくに著変はない.

脾 (110 g): 膨隆面は索状結合組織成分で被われる. 割面は暗赤色で濾胞は明瞭である.

胃: 噴門より 8 cm の部位で切除され空腸と端側吻合がなされている. 胃内には少量のやや粘稠な黄褐色液状物を容れる. 粘膜はうすく皺壁に乏しい. びらんや潰瘍はみられない. 十二指腸は Vater 乳頭の口側 5 cm の部で胃と切断されている. 粘膜には著変はない.

その他の臓器所見としては食道粘膜の軽度肥厚, 腎盂粘膜点状出血斑を認めるのみでとくに著変はみられない.

(2) 組織学的所見

皮膚: 頭部では表皮に過角化, 基底層において多量の Melanin 色素を認めるとともに, Melanocyte の増加を認める. 上皮は全体としてやや萎縮している. 毛嚢は嚢胞状に拡張し過角化を認める. 皮脂腺は明らかでない. 小汗腺では腺管部上皮細胞は腫大し, 部位によって過角化が認められる.

頸部では表皮は萎縮性となり, 基底層において空胞状の胞体を有する Melanocyte の増生がみられる. 毛包は嚢胞状に拡張し, 過角化と高度に認める. 毛包に開口する皮脂腺では, 上皮細胞の増生, 腫大が認められる. 小汗腺では真皮内の導腺管部における上皮細胞の腫大, 多層化ならびに過角化を認める. 真皮にはリンパ球浸潤がみられる.

腋窩部も同様な所見を示すが, その他に大汗腺内腔の拡張が認められる. さらに小汗腺における腺上皮の過形成, 多層化が強く, 角化も認められる.

以上の病変は頸部, 胸部, 腹部, 陰囊皮膚にも同様な変化が強弱の差こそあれうかがわれる. 眼瞼においても Meibomian 腺導管上皮の過角化がみられている.

肝: 死後変化によつて, 肝細胞核の染色性は低下している. 類洞は拡張しているが星細胞は腫大していない. 中心静脈周囲にごく軽度線維成分の増加が認められる. 小葉中心帯には少数ではあるが肝細胞内に小脂

肪滴を認める。

心：外膜は充血性で、所々被覆細胞の増生をみる。大部分では被覆細胞は脱落して。表面ではところによつて線維素の附着が認められる。漿膜下では軽度の線維化が認められ、リンパ球を主とする少数の細胞浸潤がある。冠状動脈には著変は認められない。心筋層には主に心内膜側に左右心房、心室ともに小さな若い線維芽細胞からなる病巣を散見する。該部には小リンパ球を主とする細胞浸潤がみられ、これら病巣のあるものでは毛細血管の増生、拡張がみられる。膠原線維増生はほとんど認められない。この小病巣辺縁部では心筋線維は横紋が不明瞭となり、好酸性を増しているものが認められるが、一部では膠原線維に一致して好塩基性に濃染する微細顆粒状の物質に沈着をみる。

肺：両肺ともにうつ血性で、肺胞内には淡紅色の液を認め、所々に小出血巣を散見する。

食道：粘膜上皮は軽度に乳頭状の増生がみられるが、とくに著変はない。食道腺はほぼ全域にわたつて粘膜下ならびに粘膜筋板の部位で上皮細胞の増生が認められ多層化している。この部位では胞体の腫大、好酸性変化が強くみられ腺腔の拡張もみられる。

その他の臓器では腎脾のうつ血が認められる他とくに著変はない。

(3) 剖検診断

a) 主病診断

1. Chlorobiphenyls 中毒

①頭部、顔面、頸部、前胸部、腋窩部、陰囊皮膚を主とする多発性痤瘡または面皰様皮疹

②顔面、手背ならびに爪床を主とする軽度の Melanin 色素沈着増加

2. 線維線維素性心外膜炎(心嚢水 50 ml)ならびに多発性心筋層内小線維化巣

3. 食道腺輸出管上皮増生

b) 副病変

1. 胸膜横隔部の線維性索状癒着

2. 肝、横隔膜間の線維性癒着ならびに脾表面線維素附着

3. 腹水(150 ml)、胸水(左右とも各 50 ml)

4. 腸管相互の膠着ならびに線維素の附着

5. 肺うつ血ならびに水腫

6. 右心拡張

7. 腹部諸臓器うつ血

8. 全身のりえう

9. 大動脈の發育不良

10. 胃、空腸吻合術ならびに右側腹部瘻孔形成術後3週間の状態

(4) 小括

本例は油症第3度～4度として治療中、急性腹症によるショックにおち入り、開腹し胃空腸吻合を行なつたが、術後回復悪く死亡した例である。剖検上心外膜、心筋に病変が認められたことや、開腹手術時すでに十二指腸の胃周囲に癒着が認められたことからみて、手術時にすでに心外膜炎をはじめとする心病変があつたものと考えられ、術後心不全により死亡したものである。

2. 第2例

73才、男、職業なし。

主訴 上腹部痛、全身倦怠。

既往歴 66才、多発性関節リウマチ。69才、右膿胸

現病歴 昭和43年7月に上腹部痛、全身倦怠、貧血のため某病院に入院した。胃透視にて潰瘍を認めその治療を行なつていた、同時に気管支喘息、貧血も認められ、治療していたが、全身倦怠、食欲不振、呼吸困難発作、微熱がつづいた。

昭和44年10月末に激しい上腹部痛がみられ、ECGでSTの低下が認められた。肝は右肋骨弓下約4横指径で表面平滑、圧痛がみられた。その後心不全の症状は増強し、強心剤を投与したが11月7日に死亡した。検査成績はTable 2に示す。

(1) 剖検所見(九大 15983)

死後21時間で剖検、骨格中等度、栄養状態不良の男性屍。皮膚は黄白色調でやや湿っている。左頬部からこめかみの部分はやや褐色調が強く、面皰様の皮疹が散在性に認められる。同様皮疹は前胸部に数個、両腋窩、陰囊、陰茎に数個散見する。毛髪の發育は悪く粗である。皮下リンパ節は触知しない。

腹腔内には赤色調を呈しやや混濁した液50 mlを入れる。肝は右鎖骨中線で肋骨弓下5横指径、正中線で5横指径を越える。脾は肋骨弓を越えない。腸間膜脂肪組織の發育は中等度。リンパ節はとくに腫大していない。

胸腔内には左200 ml、右400 mlの赤味色調を帯びた黄色液を容れる。胸膜は索状に軽度に癒着している。

心嚢内には約30 mlの黄色のやや混濁した液を容れる。

心(420 g)：大きさは当該屍手拳の約2倍を示す。心房、心室内には中等量の豚指様物質ならびに凝血塊を容れる。心尖は両心室から成る。右心房右心室は拡張

Table 2. Laboratory findings of case 2.

Blood picture	July 5. 1968	October 16. 1969
WBC	158000	10100
RBC ($\times 10^4$)	345	278
Hb	70%	10.8 g/dl
Stab.	6%	5%
Seg.	80%	70%
Eos.	1%	0%
Mon.	1%	3%
Lym.	12%	22%
ESR	73/1 h. 112/2 hrs.	60/1 h. 102/2 hrs.
Blood chemistry	August 27. 1968	October 9. 1969
Total protein	6.9 g/dl	5.8 g/dl
Cobalt-Cl ₂	R(2)	R(1)
SGOT	71 u.	62 u.
SGPT	37 u.	37 u.
Cholesterol	273 mg/dl	208 mg/d
Alkaline phosphatase	22 u.	136.5 u.
Serum iron	72.3 μ g/dl	
LDH		110 u.
Serological findings	August 8. 1968	
ASLO	50 u.	
CRP	冊	
RA	—	
Wasserman-R	+	
ECG	Low voltage, depressed ST (V_3-V_6), arrhythmia	
Blood pressure	April 1. 1963	210/110
	March 6. 1967	170/ 80
	July 4. 1968	110/ 70
	April 11. 1969	104/ 64

張し、両心室肥大が認められる（心筋の厚さ：左 1.8 cm, 右 0.5 cm）。

心筋は混濁し淡紅褐色を呈する。心外膜では右心室前壁に 10 円銅貨大の白色腱斑がみられ、外膜は全面的にやや混濁している。心内膜は平滑で光沢に富むが、左心室ではえんどう大白色の硬い小結節を認める。割を加えるに石灰沈着を認める。

肺：左右とも分葉異常は認められない。左肺表面はほぼ全面にわたって線維性の被膜でおおわれているが、右肺では所々に線維性肥厚をみるのみである。剖面では液体成分を多く認める。気管支はとくに下葉で拡張がみられる。血管系にはとくに硬化像はみられない。肺門リンパ節はえんどう大で剖面は黒色調を示す。

肝（1750 g）：高度に腫大する。表面は平滑で光沢

に富み黄色調が強く全体としてやや硬度を増している。剖面は黄色不透明ろう様で小葉構造は不明瞭である。胆嚢は鶏卵大で著変はなし。

脾（150 g）：赤紫色調を呈し硬度をます。表面は平滑で緊張している。剖面は不透明ろう様赤褐色を示しやや膨隆する。濾胞は不明瞭で組織粥に乏しい。

腎（左右とも 125 g）；被膜の剝離はやや困難。表面は微細顆粒状で淡褐色調を呈する。剖面も淡褐色調で皮髓境界は明瞭である。腎盂はやや拡張し粘膜はやや混濁している。尿管には著変をみない。副腎は皮質にごく軽度の萎縮を認める。

舌粘膜は肥厚し毛舌状を呈す。剖面では粘膜下結合組織部は不透明淡褐色調を呈し肥厚している。食道粘膜は淡黄白色で所々に灰白色調のわずかに厚くなっている部分が認められる。胃内には液状の食物残渣をわず

か認める。粘膜はうすく小彎例に小びらんを認める。腸管には著変はない。

大動脈硬化はごく軽度で脂肪斑を散見するのみである。

その他膀胱粘膜に高度の出血斑を認める他とくに著変はない。

(2) 組織学的所見

皮膚：頭部では表皮は萎縮性で、直皮上層における膠原線維の好塩基性変性が強く認められる。直皮内小血管には Amyloid 沈着を認める。一部の毛包では毛包内過角化と内腔の拡張を認めるが、汗腺、皮脂腺は軽度の萎縮を認めるのみである。

頬部では高度に拡張し過角化の著明な毛包がみられ、皮脂腺に軽度の腫大を認める。真皮の老人性変性は強い。

頸部では軽度の老人性変化を真皮に認めるのみで毛包、皮脂腺にはとくに著変はない。

腕窩部では毛包内過角化ならびに拡張を認める。汗腺、皮脂腺はやや萎縮性である。

その他胸部、腹部、陰囊、陰茎ともに軽度の真皮内膠原線維変性を認めるのみである。

心：主に小動脈壁全層にわたり Amyloid 沈着を認め、このために血管壁は肥厚している。毛細血管や静脈壁にも認められる。その他心筋線維間に網状に軽度であるが沈着を認める。心外膜には線維素の折出ならびに少数好中球浸潤がみられる。一部ではリンパ球の集簇もある。

左心房にみられた小結節は内膜下に石灰沈着があり、その深部では毛細血管新生がみられ、血管内皮の増生とともに血管周囲には多数の泡沫細胞が認められ、その周辺部には血管をとりまくように Amyloid の沈着がみられる。

肝：肝細胞索にそつて Amyloid 沈着があり、このために肝細胞は萎縮している。グラーにはごく軽度のリンパ球浸潤と線維成分の増加がみられ、動脈壁の Amyloid 沈着を認める。

脾：リンパ濾胞は高度に萎縮し、赤脾髄にはびまん性高度の Amyloid 沈着を認める。静脈洞内に少数ではあるが赤芽球、巨核球を認める。

腎：動脈壁ならびに糸球体係蹄の一部に Amyloid 沈着を認める。一部の糸球体は完全に硝子化し周囲にリンパ球浸潤をみる。

肺：血管壁の Amyloid 沈着が著しい。肺胞内には紅色にそまる浸出液があり、一部の肺胞は気腫状に拡張している。

食道では粘膜下組織の血管壁 Amyloid 沈着の他に、食道腺出管の粘膜筋板直下の拡張がみられ、さらに上皮細胞の腫大、多層化がある。これら上皮細胞の一部は胞体内に PAS 陽性物質を認める。拡張した輸出管内には PAS 陽性の物質がたまっている。

その他諸臓器においても小動脈壁には高度の Amyloid 沈着を認め、大動脈では中腹から外膜にかけて境目に、甲状腺では間質に沈着を認める。

(3) 剖検診断

a) 主病診断

1. 全身性類澱粉症

肝、脾、腎、舌、心、消化管、肺、甲状腺。

2. Chlorobiphenyls 中毒

①左頬部を主とする皮膚 Melanin 沈着ならびに座瘡様皮疹

②食道腺輸出管上皮増上

b) 副病変

1. 慢性気管支炎ならびに気管支拡張症

2. 肺水腫

3. 胸水（左 200 ml, 右 400 ml）、腹水（50 ml）

4. 線維素性心外膜炎（心嚢水 300 ml）

5. 両胸膜の線維性癒着

6. 全身の高度貧血

7. 軽度の出血傾向

8. 左心房における粘液腫

9. 膀胱粘膜出血斑

(4) 小括

本例は死亡約1年4カ月前頃から、全身倦怠、貧血の症状を来し、その後肝腫大、心不全の症状を来して死亡した例である。

剖検上全身性高度な類澱粉症が認められ、類澱粉の心沈着による心不全で死亡したものである。Chlorobiphenyls 中毒の所見としての皮膚変化は軽度である。

II. Chlorobiphenyls の体内分布

油症患者が使用したライスオイルに含まれていた CBP の分析については、塚元らの報告に詳しい。そこで塚元らの分析方法を基にして剖検された2例における CBP の諸臓器における分布状態の検索を行なった。

試料の調製は諸臓器について、まず細切後エタノールで 50~60°C, 10~15 分間 3 回抽出し、次いでエチルエーテル、最後にヘキサン各 2 回ずつ温浸し、抽出液を合わせホットプレート上溶媒を溜去、抽出物を

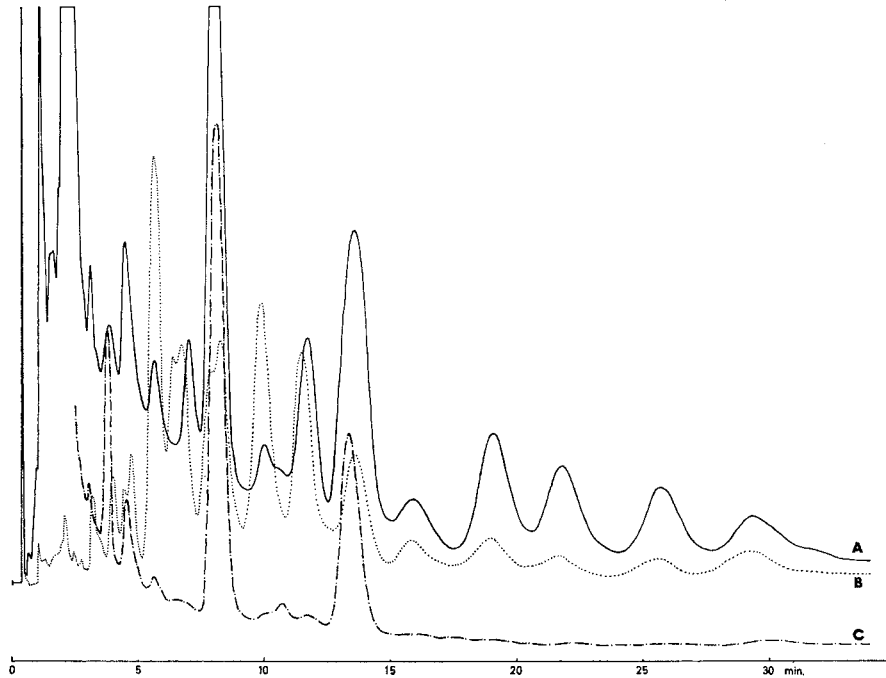


Fig. 1. Gas-chromatograms of skin of Case 1

A: Skin of case 1, B: Chlorobiphenyls in rice oil, C: Skin of control case.

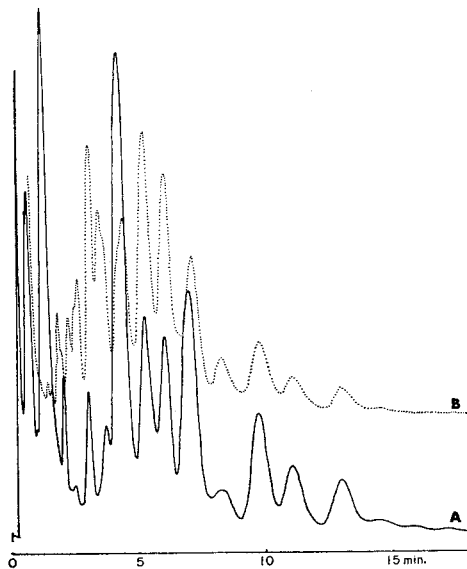


Fig. 2 Gas-chromatograms of mesenteric fatty tissue of case 2

A: Mesenteric fatty tissue of case 2, B: Chlorobiphenyls in rice oil.

Table 3. Distribution of chlorobiphenyls in organs

Organs	Case 1	Case 2
Brain	0.2	—
Skin	3.3	1.1
Mesenteric fatty tissue	7.5	3.9
Lung	0.2	
Liver	1.0	±
Kidney	0.6	—
Heart (left ventricle)	2.9	±
Heart (right ventricle)	4.5	0.7
Heart (right atrium)	9.0	
Esophagus	0.4	0.2
Trachea	5.5	0.4
Sternal marrow	9.2	3.2
Stomach	2.9	
Duodenum	3.3	
Small intestine	6.7	
Large intestine	3.2	
Adrenal	2.5	

Notes: The evaluated value indicates only a quantitative comparison in each case.

AOA 法に準じ精製し、ガスクロマト試料とした。
装置は島津 GC-1C 型ガスクロマトグラフを用い、

Puls type Electron-Capture Detector (ECD) で検出した。カラム 1.5% SE-30, on Chromosorb W (60~80 mesh), ガラスカラム 4×2000 mm, カラム温度 200°C, 検出器温度 200°C, Carriergas: N₂ (100 ml/min, 1.8 kg/cm²), ECD: Sensitivity 10², Range 0.8 であった。その詳細は Kojima et al. がすでに報告している。

検査成績は Fig. 1, 2 に示すように、症例 1, 症例 2 ともにライソオイル中に CBP 成分のガスクロマトグラフ所見と一致するピークを認め、とくに保持時間の長い成分のピークにおいてこれが明らかであった。

両症例の諸臓器における CBP 成分量は Table 3 に示す。症例 1, 2 ともに腸間膜脂肪組織、胸骨骨髓に多くの CBP 成分を認め、次いで皮膚に多い。第 1 例ではその他気管、小腸、右心室にも多く認められている。大脳は両例ともに CBP 量はきわめて少量である。

Ⅲ. 考 察

いわゆる油症の原因が米ぬか油製造工程中に混入した Kanechlor によるものであることは、九大医学部油症研究班の報告で明らかにされている。Kanechlor には主成分として CBP がふくまれており、CBP による皮膚病変については有機塩素による職業性痤瘡の原因の一つとして Johns and Alden, Schwartz 等により報告されている。

一般に有機塩素による痤瘡については、1899 年 Herxheimer が塩素ガスによる腕や顔面の面皰ならびに皮脂腺膿疱より成る皮疹を Chloracne と報告して以来、Chlornaphthalene, Chlordiphenyl, Chlordiphenyloxide, Solid chlorbenzol, Solid chlophenyl などによる同様の皮膚病変があげられている。

Chloracne の皮膚病変は顔面および皮膚露出部に著明で、痤瘡様、面皰様皮疹と毛嚢炎様皮疹で、時に膿疹が加わり、さらに皮膚の着色がおこり、二次的な炎症性変化がみられるとされている。組織学的には皮脂嚢胞、角質嚢胞と白血球浸潤を伴う角化嚢胞がみられ、原因となる塩化炭化水素によつてやや所見に違いがあるとされている。

Johns et al. は CBP 中毒 26 才例の皮膚所見について述べ、毛包脂腺拡張、毛包破壊、毛包上皮の萎縮、嚢胞内の角栓の部分的充満、毛包開口部開大等をあげ、さらに真皮病変は軽度で化膿性病変はなかったとしている。しかし彼らの 16 例についての検討では 5

例に膿瘍、1 例に膿疱をみたとしている。Schwartz は CBP と Chlornaphthalene との混合物による皮膚病変として、皮脂腺の嚢胞形成ならびに角栓形成、毛包開口部開大、角栓充満、毛包上皮過形成、真皮における異物巨細胞を伴う肉芽形成あげている。一方菊池ら、五島らは、いわゆる油症患者の生検皮膚所見について表皮の萎縮、毛包の過角化ならびに嚢胞状拡張、皮脂腺導管上皮角化、表皮胚芽層における著明な Melanin 沈着をあげている。

第 1 例、第 2 例ともにこれらの生検所見と一致する成績が得られているが、第 1 例では皮脂腺の萎縮が特に高度にみられた。さらに本例では腋窩部ならびに頸部の汗腺分泌部上皮の腫大、胞体の好酸性変化がみられるとともに、中間部上皮が多層化し、胞体の腫大と内腔の拡張が部位によつて認められた。このような汗腺上皮の変化は生検標本では認められていないが、臨床で発汗の異常を訴える例が多くみられることから、この汗腺の形態学的変化と CBP との関係を否定出来ず、菊池らの生検例では明らかでなかったことは、生検が発症後 2~3 カ月に限られているために、時期的な差異によるものも考慮されねばならないようである。

有機塩素による内臓病変については、剖検例がとばしく詳細な報告はみられない。

Herzberg は Chlorparaffin によると考えられる炒め馬鈴薯による中毒例を 7 例報告しているが、まず下痢、腹痛、嘔吐の胃腸症状が初発しついで顔面を主とする紅斑・水腫をおこし、さらに数カ月して痤瘡様皮疹の発生をみたとしている。Good は Chlornaphthalene ならびに CBP による皮膚炎を来した 52 例では、内臓所見のみられたものは 1 例もなかったとし、Bérard は Chloracne を有する者が発症後 8 カ月以内に 3 回の胸膜炎をおこし、これは Chloracne の発生原因と同一物質による中毒の合併症と考えられるとし、また Herzberg 報告例のうち 1 例では、Chlorparaffin 摂食後 1.5 カ月して胸膜炎をみとめている。さらに Schulz はその総説の中で、塩化芳香族炭水化物による変化は皮膚だけでなく内臓とくに肝、神経にあるとしている。

一方急性中毒例としては、Gotter は Pentachloronaphthalene で重症黄疸をきたし死亡した 2 例の剖検所見につきのべ、肝細胞の完全な消失、小葉中心部の出血と辺縁部での著しい胆管増生を認めるが、炎症反応はごく軽度であったとしている。しかし肝以外にはとくに変化なく、脾も軽い門脈閉塞の所見をみたの

みであつたとしている。その他 *Chlornaphthalene* による急性黄色肝萎縮症による死亡例 (Flinn, Drinker et al., Greenburg et al.) や、肝壊死がみられた例 (Dwyer) などの報告がある。菊池らはいわゆる油症患者が死産した胎児剖検例について、内臓にはうつ血の他には特に著しい変化はみられなかつたとしている。

一方 McCune et al., Flick et al. らは CBP 投与により鶏に *Ckicken edema disease* と同様な変化が認められ、心嚢水腫、内臓出血、心肥大、腎障害がみられたとしている。

私どもの剖検例 2 例においては心外膜炎ならびに食道腺輸出管上皮増生がともに認められている。五島らは油症の原因となつた CBP 混入ライスオイルを鶏にあたえ、投与開始後 17 日して呼吸困難、腹部膨満をきたし、剖検では心嚢水腫を認めている。このことから剖検例に認められた心外膜炎が CBP とまつたく関係がないといいきるのは困難なようである。特に第 1 例では心よりかなり多量の CBP 成分が分析されていることは興味深い。しかしライスオイル摂取の時期から死亡まで約 1 年の間隔があることは、体内において CBP の分布が変動するということも考慮すべきであろうが、両例にみられた心外膜炎と CBP とを結びつけるのは問題が残る点である。

第 1 例ではさらに心外膜炎とともに心筋内に多発性の小線維化巣と心筋変性巣がみられ、またこれらの病変部に細胞浸潤もみられ、心外膜、心筋の病変はほぼ同時に発生したものと考えられた。

これらの所見は McCune et al. の鶏での実験で心筋線維間にリンパ球と *heterophils* の浸潤がみられた例があつたとの報告はあるが、その他のウィルス等の感染症によるものをまつたく否定することは困難であろう。さらに Reichenbach et al. は本症に認められたと同様な心筋病変は心臓手術例、くも膜下出血例や褐色細胞腫例などの剖検例にみられることがあり、この病変の発生には *Catecholamine* や *Isoproterenol* が関係しているとのべ、これらホルモンの失調を重視している。第 2 例では類澱粉症がみられることから心外膜の病変はその影響によることも考慮すべきであろう。このように剖検例 2 例ともに心外膜に病変を認めたが、ともに CBP 以外の原因を考慮すべき所見が多くみられるので、今後本病変についてはさらに追求すべき点が多く残されている。

注目すべき所見としては次の食道腺の変化があげられる。食道の病変については武内らはネズミで扁平上

皮の過角化をのべているがその他はとくに記されていない。

一般に食道腺は粘液腺で分岐した小管から成り、輸出管は粘膜筋板の下方でやや拡張している。対象となつた 2 例ではこの輸出管の拡張が高度であるばかりでなく、上皮は 4 層から 5 層と多層化し、これらの細胞の胞体は腫大し淡明化している。このような輸出管上皮の変化については、とくに成書に記載はみられないが、病変が第 1 例にみられた汗腺輸出管の変化に類似していること、CBP が経口的に摂取されていることからみて、本病変と CBP との関係を否定出来ない。しかし食道において CBP の分布はきわめて少量であることや、CBP が粘液とともに分泌されるとすれば、耳下腺や気管粘膜にも同様な病変がみられてもよいのではないかと考えられる。

その他肝変化については、急性中毒例では急性肝萎縮や肝壊死の報告もあり注目される場所である。平山らはいわゆる油症患者の肝生検の電顕的観察により肝実質細胞の粗面小胞体の減少、滑面小胞体の増加、リポフスチン様顆粒ならびに微小体の増加があるとし、これらは塩化ビフェニール中毒による肝の適応現象と考えるとしている。武内らはカネクロール 400 投与による実験で、アルカリフォスファターゼ反応の減弱消失、中心性脂肪化、小葉中心帯肝細胞腫張らがあること、1 例ではあるが、広範性壊死がみられたとしている。

私どもの対象とした 2 例では第 1 例に高度のうつ血、第 2 例では類澱粉症がみられ、一定した中毒による病変はみられていないが、これはこれら 2 例とも急性中毒死でないことからもうなずける場所である。

その他 CBP による病変として、McCune et al. は鶏にて腎尿細管の変化や腸炎がみられたとしている。武内らは腎の病変は軽いが、尿管主部上皮の脂肪変性と腫大をあげ、稲神らはとくに病変を認めていない。

CBP の体内分布について塚元らは、カネクロールならびに患者使用米ぬか油のラッテへの投与実験で、肝、腎、脾、腹脂、背部の毛、血清についてしらべ、腹脂に最も多くみられ、以下肝、腎、脾の順となり、体内では脂肪の多い組織に蓄積するとしている。さらにマウスでは検索した皮膚、脳、肝、腎ともにカネクロールを認めたとしている。

剖検例 2 例においてはその分布は組織における脂肪の量に関係し、腸間膜脂肪組織、皮膚、骨髓に多く認められているが、脳においては微量にみられたのみで、

CBP は脳脂質にはあまり親和性がないようであった。最近星崎は有機塩素剤である DDT, BHC 等による再生不良性貧血や、白血病の発生の可能性をのべ、骨髓脂肪細胞内におけるこれら薬剤の貯溜を重視しているが、剖検例において2例とも骨髓に多くの CBP を認めたことは、今後いわゆる油症患者において血液疾患との関係を注目して行く必要が考えられる。

IV. 結 語

1968 年初夏から西日本地方に多発したいわゆる油症患者の2剖検例を報告した。

第1例は25才男子例で発症後約10カ月で死亡した。高度な塩素座瘡様皮膚病変の他に、線維線維索性心外膜炎、心に多発性心筋内小線維化巣ならびに心筋原線維変性巣を認めた。

第2例は73才男子で発症後1年で死亡した。全身性アミロイドーシスが剖検上認められた。

両症例に共通な所見として、皮膚毛包嚢胞状拡張ならびに過角化の他に、食道輸出管の拡張と上皮の多層化、心外膜炎が認められた。Chlorobiphenyls は両症例ともガスクロマトグラムでその存在が確かめられたが、主に脂肪細胞の多い臓器である皮膚、腸間膜、骨髓などに認められた。

本論文の要旨は第59回日本病理学会総会で発表した。

貴重なる症例の臨床的事項につきまして種々な御助力をいただきました倉重病院倉重正敏院長、篠栗病院喜山喜八郎先生ならびに糸田町立緑ヶ丘病院佐伯清美院長に厚く感謝の意を表します。

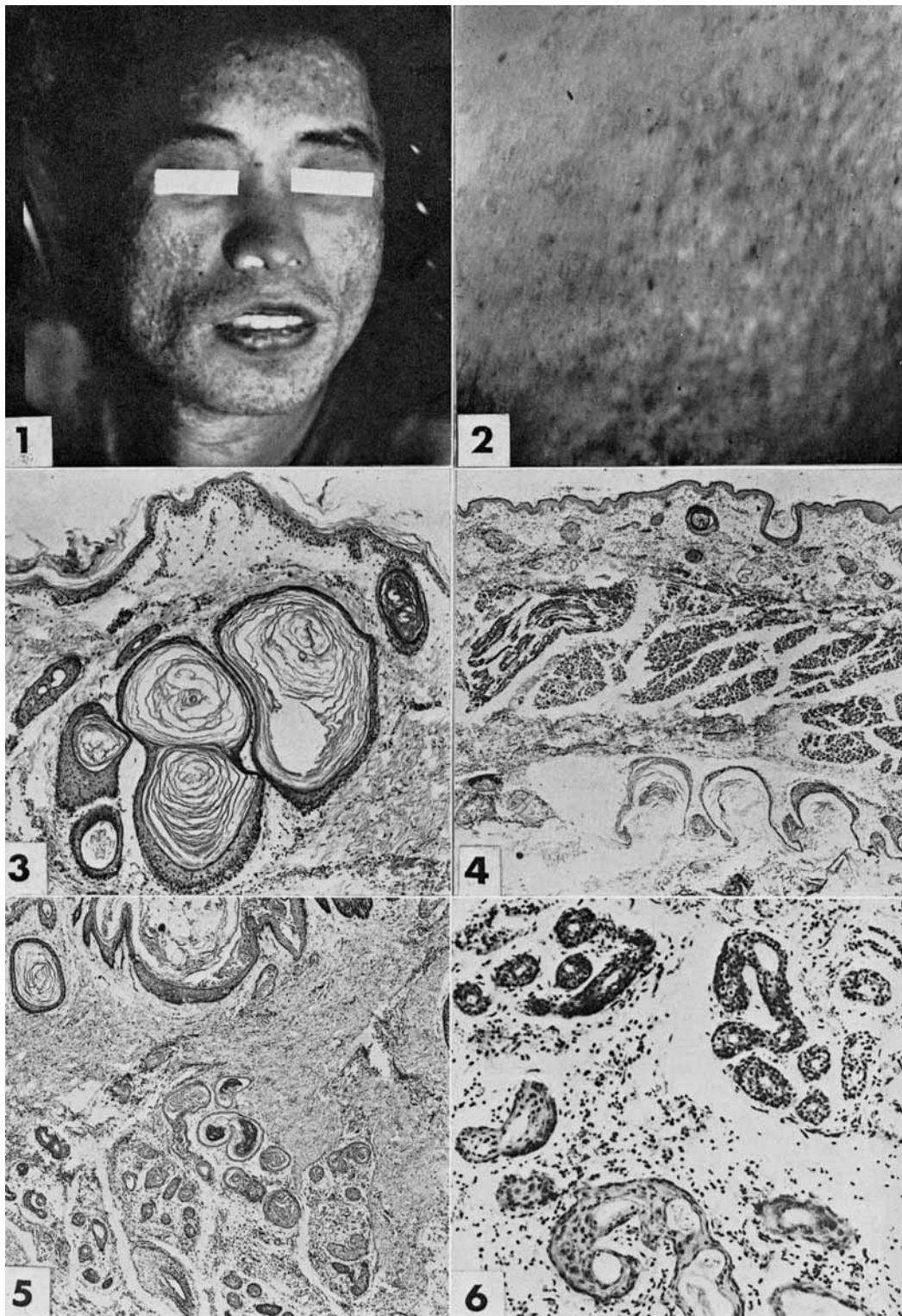
文 献

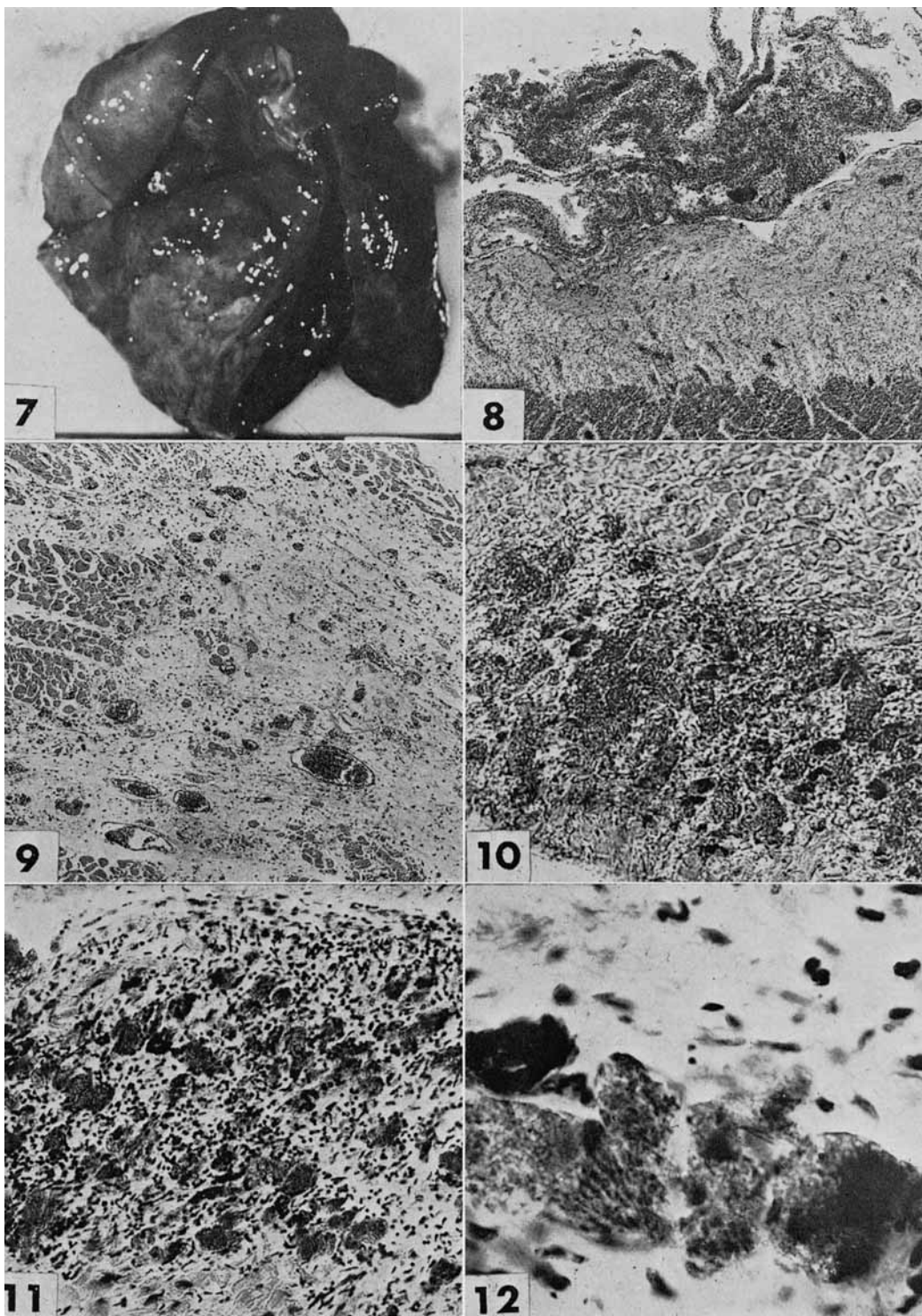
- 1) Bérard J.: Pleurésie par intoxication au chlore. *Franz, Med. Chir. Thor.* 19: 87-90, 1965.
- 2) Cotter, L. H.: Pentachlorinated naphthalenes in industry. *J. A. M. A.*, 125: 273-274, 1944.
- 3) Drinker, C.K., Warren, M.F. and Bennet, G. A.: The problem of possible systemic effects from certain chlorinated hydrocarbons. *J. Indust. Hyg. Toxicol.* 19: 283-311, 1937.
- 4) Dwyer, J. M.: Polychloronaphthalins and liver necrosis. *Med. J. Australia* 2: 703-705, 1964.
- 5) Flick, D. F., Douglass, C. D. and Gallo, L.: Studies of the chick edema disease. I. Body water distribution and effect of diet. *Poultry Sci.* 42: 855-862, 1963.
- 6) Flinn, F. B. and Jaruik, N. E.: Action of certain chlorinated naphthalenes on the liver. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 35: 118-120, 1936.
- 7) Good, C. K., and Pensky, N.: Halowax acne (Cable Rash), a cutaneous eruption in marine electricians due to certain chlorinated naphthalenes and diphenyls. *Arch. Dermat. and Syph.*, 48: 251-257, 1943.
- 8) 五島忠安, 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: 409-431, 1969.
- 9) 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, 1939.
- 10) Herzberg, J. J.: Chlorakne nach Genuss von chloriertem Paraffin. *Derm. 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: 455-461, 1969.
- 12) 星崎東明: 有機塩素系農薬 (DDT, BHC) と血液疾患. *医学のあゆみ* 72: 64-65, 1970.
- 13) Jones, J. W. and Alden, H. S.: An acne-form dermatoglossis. *Arch. Dermat. Syph.* 33: 1022-1034, 1936.
- 14) 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: いわゆる油症(塩化ビフェニール中毒)死産児の1剖検例. *福岡医誌* 60: 489-495, 1969.
- 15) 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: 484-488, 1969.
- 16) Kojima, T., Fukumoto, H. and Makisumi, S.: Chlorobiphenyls poisonings-gas-chromatographic detection of chloro-biphenyls in the rice-oil and biological materials-Japanese *J. Legal Med.*, 23: 415-420, 1969.
- 17) 九州大学医学部油症研究班: 油症(塩化ビフェニール中毒)研究報告集. *福岡医誌* 60: 403-553, 1969.
- 18) McCune, E. L. Savage, J. E., and O'Dell, B. L.: Hydropericardium and ascites in chicks. *fed. Poultry Sci.*, 41: 295-299, 1962.
- 19) Reichenbach, D. D., and Benditt, E. P.: Catecholamines and cardiomyopathy: The pathogenesis and potential importance of myofibrillar degeneration. *Human Path.* 1: 125-150, 1970.
- 20) Schulz K. H.: Zun Klinik und Ätiologie der Chlorakne. *Arbeitsmed. Sozialmed. Arbeitshyg.* 312: 25-29, 1968.
- 21) Schwartz, I., Tulpan, L., and Peck, S.M.: Occupational Diseases of the Skin. 3, Ed. 336-345, Lea & Febiger, Philadelphia, 1957.
- 22) Schwartz, J.: Dermatitis from synthetic resins and waxes. *Am. J. Publ. Health* 26: 586-592, 1936.

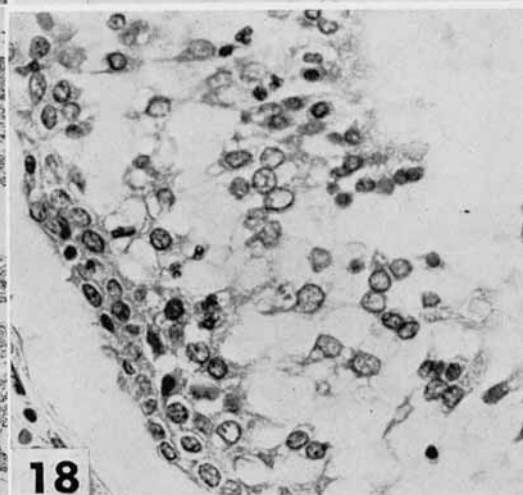
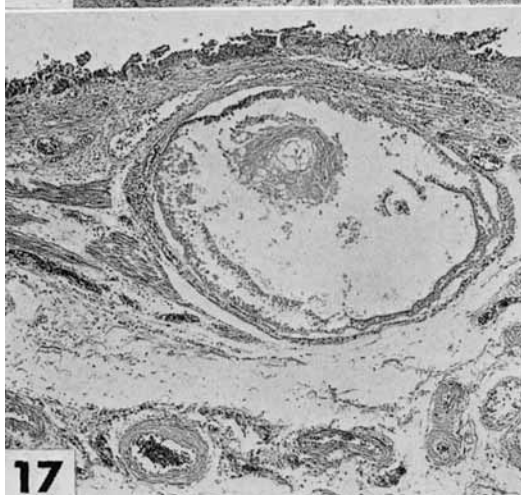
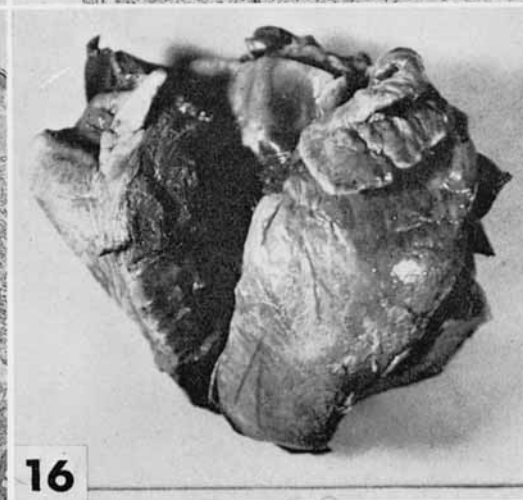
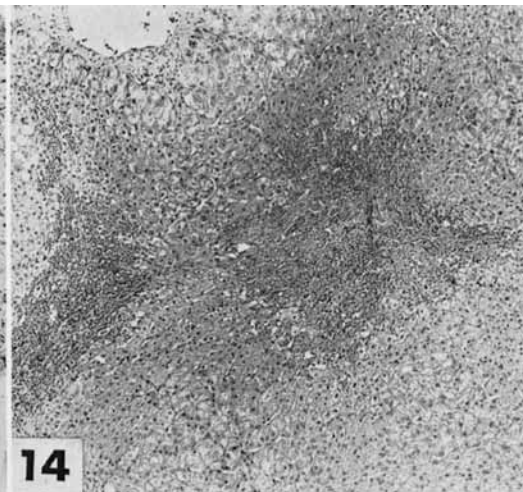
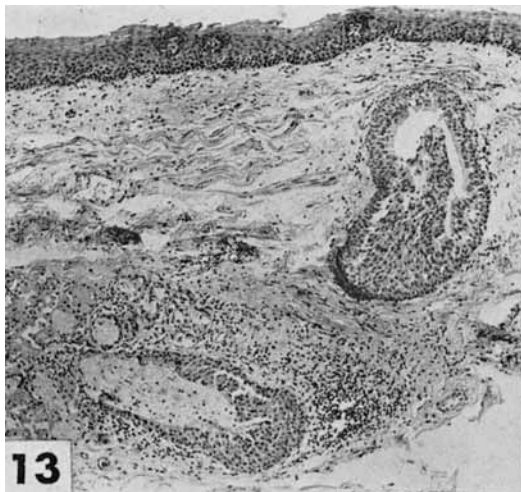
- 23) 武内忠男, 富尾延江, 衛藤光明, 松本英世, ル化合物) 混入米ぬか油中毒に関する実験病理学的研究. 熊本医誌 43: 63-86, 1969.
児玉光昭, 須古修二: カネクロール (塩化デフェニー

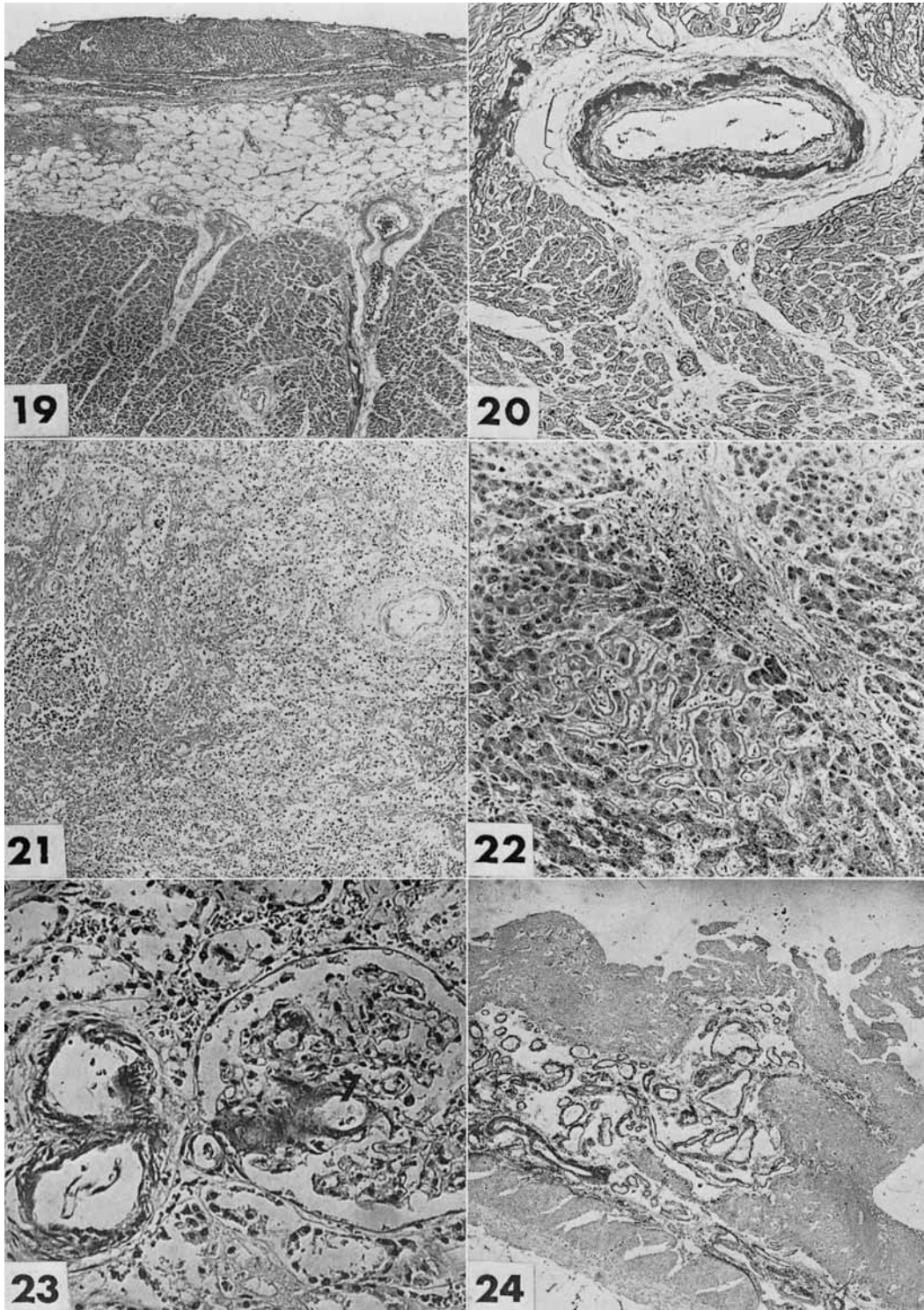
Explanation of Photography

1. Case 1: Face. Extensive acneform eruption and hyperpigmentation.
2. Case 1: Neck. Acneform eruption, residual scarring and hyperpigmentation.
3. Case 1: Axilla. Keratinous follicular cyst. H-E stain (×62).
4. Case 1: Upper eyelid. Hyperkeratinization of the meibomian gland. H-E stain (×27)
5. Case 1: Axilla. Keratinization of the ductal epithel of the sweat gland. H-E stain (×27)
6. Case 1: Axilla. Hyperplasia of the ductal epithel of the sweat gland. H-E stain (×108)
7. Case 1: Heart. Pericarditis fibrinofibrosa.
8. Case 1: Heart. Pericarditis fibrinofibrosa. H-E stain (×30)
9. Case 1: Heart. Myocardial fibrosis. H-E stain (×62)
10. Case 1: Heart. Myofibrillar degeneration of myocardial fiber. H-E stain (×160)
11. Case 1: Heart. Myofibrillar degeneration of myocardial fiber. H-E stain (×160)
12. Case 1: Heart. Myofibrillar degeneration of the myocardial fiber. H-E stain (×640)
13. Case 1: Esophagus. Cystic dilatation and epithelial proliferation of the duct of the esophageal gland. H-E stain (×61)
14. Case 1: Liver biopsy. Marked congestion. H-E stain (×64)
15. Case 2: Left zygomatic region. Follicular hyperkeratosis and atrophic epidermis. H-E stain (×37)
16. Case 2: Heart. Myocardial hypertrophy and slight pericarditis fibrinosa.
17. Case 2: Esophagus. Dilatation and epithelial proliferation of the duct of the esophageal gland. H-E stain (×42)
18. Case 2: Esophagus. Proliferation of the ductal epithelium of the esophageal gland. H-E stain (×420)
19. Case 2: Heart. Pericarditis fibrinosa. H-E stain (×35)
20. Case 2: Heart. Amyloid deposits in the arterial wall and interstitial tissue. Congo red stain (×92)
21. Case 2: Spleen. Amyloid deposits in the red pulp. Congo red stain (×68)
22. Case 2: Liver. Amyloid deposits between the sinusoidal lining cells and the hepatic cells. Congo red stain (×68)
23. Case 2: Kidney. Amyloid deposits in the wall of glomerular capillaries and the wall of blood vessels. Congo red stain (×185)
24. Case 2: Small intestine. Amyloid deposits in the wall of small vessels. Congo red stain (×27)









油症における重症度の解析ならびに摂取油量調査

九州大学医学部公衆衛生学講座（主任：倉恒匡徳教授）

吉 村 健 清

Epidemiological Analysis of “Yusho” Patients with Special Reference to Sex, Age, Clinical Grades and Oil Consumption

Takesumi YOSHIMURA

*Department of Public Health, Faculty of Medicine,
Kyushu University, Fukuoka, Japan*

An epidemiological analysis was made on 421 patients with “Yusho” who occurred in Fukuoka-ken from October 1968 to July 1970, in regard to sex, age and their clinical grade. One hundred forty six persons who consumed the specific canned rice oil contaminated with chlorobiphenyls were also examined on relationship of the amount of rice oil consumed to their clinical grades and on the approximate amount of chlorobiphenyls ingested. The results of the survey are summarized as follows:

1) No difference was found between male and female patients in the clinical grades of 421 patients. The clinical grades were not uniform for all the age groups, namely those less than 12 contained more slight cases than severe ones, while the age groups of 13 to 29 more severe cases than slight ones ($P<0.01$).

2) A certain but definite dose-effect relationship was noted between the amount of rice oil consumed and the clinical grades of the patients.

3) The average amounts of chlorobiphenyls taken were estimated to be about 2 g per patient.

緒 言

昭和43年3月頃から、福岡県を中心として西日本一帯に、原因不明の痤瘡様皮疹を主徴とする患者が多発した¹⁾。諸研究の結果、本症は塩化ビフェニール（商品名カネクロール）によつて汚染されたカネミライスオイルを、経口的に摂取することによつておこつたことが判明し、油症（塩化ビフェニール中毒症）と命名された。著者らは疫学的な面から原因究明にあたり、本症がカネミライスオイルの摂取、ことに昭和43年2月上旬の特定の時期の製品を使用したことによるものであることをすでに明らかにした²⁾。しかし残念ながら、事件発生後2年を経た現在、治療に対する決め手は発見されておらず、各分野で研究が続けられている。一方、疫学的研究面においてもまだ未解決の点を残している。そこで著者は次の問題点を解明するために疫学的調査解析を行ない、若干新しい知見を得た

ので報告する。

（1）各個人別の汚染油摂取量を推定し、摂取油量と重症度との間に関連が認められるか否かを検討する。もし関連があるとすれば、問題の時期のカネミライスオイルが油症の原因であつたことをさらに確実にする。

（2）塩化ビフェニールの体内摂取量を推定し、動物実験の投与量を決める資料とし、さらに体内からの排泄量が判明した場合の治癒期間の推定の基礎とする。

（3）油症の発症については、性、年齢による差は認められないことが、初期の疫学調査によつて判明しているが、重症度別にみた場合に、性、年齢による差が認められるか否か。もし差があるとすれば、その群の間に症状を軽減する要因が何か考えられ、治療方針の研究の一助となりうるであろう。

表 1. 油症の重症度分類基準（五島・樋口¹⁾）

重 症 度	決 定 的 所 見	参 考 的 所 見
第 1 度 (極 く 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囊腫 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

方 法

著者らは先に, 昭和43年2月5, 6日にカネミ倉庫KKから出荷されたカネミライスオイル入油の追跡調査を行ない, 個人の摂取が判明した209名中170名(81.3%)が油症にかかったことを報告した⁴⁾. 今回, 2月5, 6日出荷のカネミライスオイル入油を摂取した者146名(36世帯)について, 油の購入量, 残量, 使用期間, その当時の各人の家庭での食事回数を, 主として直接面接法により調査した.

個人の汚染油摂取量の推定は, 各家庭での汚染油使用量を, 家族構成員へ食事回数を考慮して按分した. すなわち, 個人の食事回数は, 朝食, 昼食, 夕食のおおのについて, はば一週間毎日家庭での食事をとったもの, 一週間平均して3~4日家庭で食事をとったもの, ほとんど外食したものと3段階に分け, 1, 1/2, 0と点数を与えた. ついで, 各個人の食事点数の和から, 一世帯全員の食事点数を出し, 一世帯での汚染油使用量を各人に按分して, 個人についての汚染油使用量を推定した. この個人別摂取油量の算定にあたっては, 個人の油ものへの嗜好の差, 成人と小児の摂食量の差は考慮していない. 面接調査は昭和44年5月から, 昭和45年1月にかけて行なった. 油症患者の認定, および重症度判定は, 昭和45年7月末までの九大油症治療研究班の判定によった¹⁾(表1).

結 果

1. 性, 年令別, 重症度分類について

昭和45年7月末現在, 福岡県の油症患者数は421名である. この患者群について, 性別, 年令別, 重症度別にそれぞれ検討を加えた. なお, 重症度分類は,

九大油症研究班, 五島らの重症度分類基準¹⁾に基づいて, 現在九大油症治療研究班が判定した結果を資料として用いたが, 著者は統計処理の点から便宜上, 第1度, 第2度を軽症, 第3度, 第4度を重症として分類した(表1).

まず, 患者421名中男211名, 女210名と全年令層については全く性差はみられない. 各年令層別に, 性差がみられるか否かを検討してみると, M×N表による χ^2 検定の結果 $\chi^2=10.1$ ($n=6$)で差は認められなかった(表2).

次いで重症度別においても性差があるか否かを検討

表 2. 油症患者性・年令別分類
(福岡県: 1970. 7. 31)

年 令 (才)	男	女	計
0~5	30	16	46
6~12	30	30	60
13~19	35	23	58
20~29	30	44	74
30~39	40	46	86
40~49	25	28	53
50~	21	23	44
計	211	210	421

表 3. 油症患者性別重症度分類
(福岡県: 1970. 7. 31)

性 別	軽 症	重 症	不 明	計
男	110	88	13	211
女	129	73	8	210
計	239	161	21	421

表 4. 油症患者年令別重症度分類
(福岡県: 1970. 7. 31)

年 令(才)	軽 症	重 症	不 明	計
0～5	36	3	7	46
6～12	43	14	3	60
13～19	21	35	2	58
20～29	27	44	3	74
30～39	48	35	3	86
40～49	36	15	2	53
50～	28	15	1	44
計	239	161	21	421

してみると、表 3 に示すように、女性にやや軽症例が多くみられるが、全体として χ^2 検定の結果、 $\chi^2=4.2$ ($n=2$) で有意差はみられなかった。

最後に各年令層別で、重症度を分類したものを表 4 に示した。0～5 才および 6～12 才の各年令層では、軽症例が多いのに反し、13～19 才および 20～29 才の年令層では重症例が多い。

そこで不明分を除き M×N 表によつて χ^2 検定を行なうと、表 5 に示すように $\chi^2=51.8$ ($n=6$) で 1% 以下の危険率で有意の差を認めた。つぎに、それぞれの年令層について差があるか否かを検討すると、前述のごとく 0～12 才の年令層では軽症例が多く、13～29 才までは重症例が多いことが、各年令層とも 1%

表 5. 油症患者年令別重症度分類検定表
(福岡県: 1970. 7. 31)

年 令(才)	軽 症			重 症			計
	観 測 値	期 待 値	χ^2 値	観 測 値	期 待 値	χ^2 値	
0～5	36	23.3	6.9	3	15.7	10.3	39
6～12	43	34.0	2.4	14	23.0	3.5	57
13～19	21	33.5	4.7	35	22.5	6.9	56
20～29	27	42.4	5.6	44	28.6	8.3	71
30～39	48	49.6	0.1	35	33.4	0.1	83
40～49	36	30.5	1.0	15	20.5	1.5	51
50～	28	25.7	0.2	15	17.3	0.3	43
計	239	239.0		161	161.0		400

表 6. 摂取油量別重症度分類

摂 取 油 量	異 常 な し	軽 症	重 症	計
720ml 未 満	10 (12%)	39 (49%)	31 (39%)	80 (100%)
720ml～1440ml	0 (0%)	14 (31%)	31 (69%)	45 (100%)
1440ml 以 上	0 (0%)	3 (14%)	18 (86%)	21 (100%)

以下の危険率をもつて言えた。30 才以後の年令層については、若干軽症例が多くみられるが、有意の差はみられなかった。

以上、性、年令、重症度についてそれぞれの分布をみると、性差はほとんどみられないが、年令によつて、重症度に差があることがわかった。すなわち、12 才以下の年令層では、軽症例が明らかに多く、逆に 13～19 才の年令層は重症例が多いことが統計的に証明された。

2. 摂取油量と重症度との関係について

2 月 5、6 日出荷のカネミライスオイルカン入油を摂取していることが判明した 209 名中 146 名 (69.9%) について、直接面接調査を行ない、前述の方法によつて、個人の汚染油摂取総量を推定し、重症度との関連をみた (表 6)。

表に示すように、汚染油摂取量が 720 ml 未満の者は、異常なし 10 名 (12%)、軽症 39 名 (49%)、重症 31 名 (39%) であるが、摂取油量 1,440 ml 以上では、異常なしの者は 1 名もなく、軽症 3 名 (14%)、重症 18 名 (86%) と、汚染油摂取量が多い階級に、重症者の占める割合が多くなっている。

一方、前項で全部の患者数を分析した結果、性による差はみられないが、年令層によつて症状発現が異なることが判明していることから、表 6 の結果を再検討する必要がある。すなわち、0～12 才の年令層および

表 7. 標準化摂取油量別重症度分類

摂 取 油 量	異 常 な し	軽 症	重 症	計
720ml 未 満	18 (12%)	71 (49%)	57 (39%)	146 (100%)
720ml~1440ml	0 (0%)	46 (31%)	100 (69%)	146 (100%)
1440ml 以 上	0 (0%)	22 (15%)	124 (85%)	146 (100%)

注) 標準人口 146 (0~12才 32, 13~29才 46, 30才以上 68)

13~29才の年齢層の者が、極端にかたよって表6中の各マスを構成しているならば、結果にかたよりを生ずるであろう。そこで、調査146名の男女合計の年齢分布をみると、0~12才32名、13~29才46名、30才以上が68名であつた。この年齢層別人口を標準人口として用いて、各摂取油量群別に標準化を行ない(標準化の方法は立川¹⁰⁾による)、年齢層による重症度の差を取り除いた結果が表7である。これで見るとやはり、表6と同様、摂取油量が多くなるに従い、重症者の占める割合が増加していることがわかる。

以上から、昭和43年2月5、6日出荷のカネミライスオイルが、油症の原因であることがより確実に立証された。

さらに、この調査から、患者1人平均の汚染油摂取総量を算出すると、約800mlであつた。2月5、6日出荷カン入油中の塩化ビフェニール量は、2,000~3,000ppmと推定されている¹¹⁾ことから、個人に摂取された塩化ビフェニール量は、平均して2g程度であつたことが考えられる。

考 察

1. 個人摂取油量調査の困難性

油症は食用油の中に混入した塩化ビフェニールが原因となつて発生した食中毒であるが、疫学的にDose-Response, すなわち原因物質の作用量と患者発生および重症度との間に正の相関関係を証明することは、原因を究明する上で大きな意義がある。油症についていえば、塩化ビフェニール摂取量と、患者の発症状況および重症度との関係を見ることである。

この事例では、原因物質である塩化ビフェニールが食用油の中に混入しているため、まず食用油の摂取量(この場合はさらに特定の時期のカネミライスオイルに限定しなければならない)を調査する必要がある。

食用油は世帯単位で購入され、日常の食生活に揚げ物、いため物、サラダ油として頻回に使われているため、個人の摂取量を調査することは不可能である。しかし幸いなことに、カン入油については、個人までの

販路調査が可能で、かつかなり正確に購入量および残油量が判明したために、一世帯について塩化ビフェニールが混入している油の総使用量から、あえて、個人別摂取油量の算定を試みた。

実際に経口的に摂取された油量は、調理による損失等を考えると、著者の推定値よりも若干少ないものであろう。また世帯使用量から個人別摂取量の推定方法は、家族での食事回数のみを問題にしており、年齢、性、個人差による摂食量の差、および嗜好の差は考慮していない。

著者は上記のように、かなり仮定を設けて検討を行なつたが、一応危険な時期の油(昭和43年2月5、6日出荷カン入カネミライスオイル)の摂取量と、重症度との間に関連があることをみた。

同時期、同じ塩化ビフェニールの混入した食用油によつて、長崎県で油症が発生しているが、長崎県は、患者発生家族を調査し、年齢階級別に油の摂取量と罹患率をみて、①摂取量が2.5ℓ以上ではすべて発症し、②年齢の少ないものほど、少ない摂取量で罹患率が高くなっているという結果を出しており、摂取油量は0ℓから4.4ℓまで分布している⁵⁾⁹⁾。

著者の調査では最高2.7ℓであり、長崎県事例の方が、平均摂取量および最大摂取量ともに若干多いようである。長崎県事例では問題の時期の残油がなく、塩化ビフェニールの定量が行なわれていないので、塩化ビフェニールがどの程度混入していたか不明であり、著者の得た結果との比較は出来ない。ただ長崎県に出荷されたものは、2月8日になつており、塩化ビフェニールの混入量がやや異なつていたのではないかと推測される。

わが国の食品衛生史上、油症事件にもまして大量の中毒患者を出した化学性食中毒の事例に、森永砒素ミルク中毒事件がある。この事件は、粉乳製造中に乳質安定剤として使用した第2リン酸ソーダに、大量の砒素が含まれていたためにおこつたものである。この場合の砒素摂取量は、日に亜砒酸として1~7mgとされ、乳児1日薬用量の5~6倍にあたると算定された

2)6)8)。この例も油の摂取量を推定する場合と同様、個人差、各ロットによる砒素含有量の差などが問題となつたが、摂取が乳児に限られ、しかも乳児は他の飲食物を摂らないことから、比較的摂取量の推定を容易にしている。しかし相前後しておこつたメチル水銀化合物による水俣病、山口県の砒素混入醤油中毒事件では、個人別の化学性中毒物質摂取量の推定は、非常に困難であつたと考えられる³⁾⁷⁾。

2. 経口摂取された塩化ビフェニール量

著者の調査で塩化ビフェニールの摂取量を約2 gと概算したが、これが妥当なものであるのか否かと考察したい。吉村ら¹²⁾は³H ラベルカネクロール投与実験(ラット)で、投与3日後に投与量の55%が糞中に排泄され、皮膚に5.3%程度はいつたことをみている。一方五島ら¹⁾は、生体の皮下脂肪組織に13.1 ppmと75.5 ppmのカネクロール換算量を出しており、人体皮下脂肪組織重量を大まかに10 kgとすると、皮下脂肪組織中に0.1~0.8 g程度と考えられる。吉村らの報告とあわせ考えると、著者の推定した塩化ビフェニールの摂取量は、分析の方からみた数値と全くかけはなれたものではなく、推定値として考えうる量であろう。

3. 年令層別重症度の差について

五島ら¹⁾は、先に患者138名について重症度を分類し、思春期から30才代前半までの皮脂の分泌の盛んな年令層に症状が高度で、小児および高令者では、比較的軽症が多いことを指摘している。著者は421名についての解析を行ない、しかも思春期で年令層を分けてみたところ、五島らの指摘のとおり、0~12才までは軽症例が多く、13~29才までの年令層では重症例が多いことを示した。この差の説明として、第1には摂取油量の差が考えられるが、著者の摂取油量の調査結果では、同程度の摂取油量でも0~12才までは軽症例が多く、それに反し、13~29才までは重症例が多い。調査146名から全体を推測するには難があるが、一応摂取油量による差ではないのではなからうか。

他の理由として、五島ら¹⁾のいう皮脂の分泌の年令的差異も考えられるが、他の体内環境の差も含めて考えたい。しかし、判断の資料を持たず、今回は指摘にとどめ、今後の研究に期待したい。

結 論

1) 昭和45年7月末までに、油症と診断された患者421名について、性別、年令層別、重症度別に検討を加えた結果、性差はほとんど見られず、年令層別に

重症度の差がみられた。すなわち、0~12才までは軽症例が多く、13~29才では重症例が多い。

2) 塩化ビフェニールが混入した時期のカネミカン入油を使用した209名中146名を調査し、摂取油量と重症度との関連をみたところ、摂取油量が増すにつれて、重症者の占める割合が増加している。

3) 上記調査から、患者の一人平均の塩化ビフェニール摂取量を換算すると、約2 g程度と考えられる。

本稿を終るにあたり、調査に協力いただいた患者の方々ならびに、県内該当各保健所の諸氏に感謝すると共に患者の重症度の資料を提供された九州大学皮膚科学教室助教授利谷昭治博士に感謝の意を表する。

最後に本研究を御指導いただいた恩師倉恒匡徳教授に深謝するものである。

なお本研究は、九州大学油症研究班(班長勝木司馬之助教授)ならびに九州大学油症治療研究班(班長樋口謙太郎教授)の研究の一部として、研究費を受けて行なわれた。また研究費の一部は、昭和44年度文部省科学研究費(総合研究(A))「疾病発生要因に関する情報解析法の確立」(班長渡辺厳一新潟大学教授)の援助を受けた。

本研究の要旨は、第27回日本公衆衛生学会(岡山、1969)で発表した。

文 献

- 1) 五島応安ほか：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: 409-431, 1969.
- 2) 川城巖：食品衛生学。pp. 90-93, 光生館, 東京, 1967.
- 3) 熊本大学医学部水俣病研究班：水俣病。pp. 10-47, 熊本, 1966.
- 4) 倉恒匡徳ほか：油症の疫学的研究。福岡医誌 60: 513-532, 1969.
- 5) 長崎県：厚生省第4回油症対策本部会議資料, 1969年3月於東京。
- 6) 中川米造, 飯淵康雄：森永砒素ミルク中毒症追跡調査について。医学のあゆみ 74: 1-3, 1970.
- 7) 野瀬善勝：砒素混入醤油中毒事件の疫学的観察。公衆衛生 21(3): 29-43, 1957.
- 8) 佐竹繁男：調製粉乳に起因する砒素中毒患者について。日本公衛誌 2: 924-926, 1955.
- 9) 杉山太幹：ライスオイル中毒事件(I) 食品衛生研究 19: 783-797, 1969.
- 10) 立川清：新衛生統計学。pp. 332-346, 第一出版, 1967.
- 11) 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: 496-512, 1969.
- 12) 吉村英敏ほか：³H カネクロールのラットにおける体内分布および排泄について。福岡医誌 62: 12-19, 1971.

油症児童, 生徒の発育調査

九州大学医学部公衆衛生学講座 (主任: 倉恒匡徳教授)

吉 村 健 清

A Case Control Study on Growth of School Children with "Yusho"

Takesumi YOSHIMURA

*Department of Public Health, Faculty of Medicine,
Kyushu University, Fukuoka, Japan*

School children with "Yusho", 23 boys and 19 girls, were compared with their matched control groups of 719 healthy children in height and body weight for 1967, 1968 and 1969. The gain in height or in body weight which each sick child had before the poisoning from 1967 to 1968 and thereafter from 1968 to 1969 was compared with the distribution of the corresponding gains seen in his or her control group, using a statistical method closely resembling the "Z score" method. The results obtained are summarized as follows:

- 1) Both height and body weight gain of the boys with "Yusho" significantly decreased after the poisoning.
- 2) This statistical analysis could not be applied to the girls, because it was not shown in their control groups that the gain before the poisoning is independent of that after the poisoning. But 16 cases out of 19 after the poisoning showed a smaller gain than the average noted for the control groups.
- 3) No certain relationship could be found between the clinical severity of the cases and their decrease of gain, because of the small number of cases available for the analysis.

No remarks can be made with certainty whether the noted disturbance in growth was caused primarily by the chlorobiphenyls poisoning or not. Additional studies, particularly a more detailed examination on the endocrine systems of the children and a further follow-up survey on their growth seem to be necessary for the precise evaluation of the present findings.

はじめに

塩化ビフェニール中毒症, いわゆる油症は名が示すように有機塩素中毒症の一つである。これまでの有機塩素中毒症は, 1889年 Herxheimer が工場での中毒例を報告し, 塩素痤瘡 (Chloracne) 発症がその特長であることが観察されて以来, 主として職業病の観点から考察されてきた。そしてこの毒物の侵入経路も経皮的, 経気道的なものであつた¹⁾²⁾³⁾。しかし, 今回の事例は, 食用油製造工程中に混入した塩化ビフェニールにより汚染された食用油を経口的に摂取し, 福岡県を中心に 900 余名の集団中毒をおこしたもので, 他に

例がみられない。そのために, 塩化ビフェニールの経口摂取によつておこりうる慢性中毒症について, すべてを解明することは非常に困難と思われるが, 可能な限りその中毒症の経過を追跡しつつ, この中毒症の本態を究明していくことは今後重要な問題であろう。

著者は, その研究の一つとして, 塩化ビフェニールの経口的摂取が, 成長期の学童, 生徒の発育にどのような影響を与えるかを調査し, 追跡調査の第一歩とした。

調査方法

調査対象は, 福岡県内で昭和 44 年 8 月 26 日までに

九州大学油症研究班,ならびに九州大学油症治療研究班によって,油症と診断された小中学生79例(男41例,女38例)の全症例と,その対照群として患児一人一人に対応する同クラス,同性の健康児童,生徒全員である。

基礎資料として昭和42年,43年,44年の毎年4月または5月に実施された学校定期健康診断時の測定値の中から,身長と体重の測定値のみを使用した。調査は油症患児が在籍する学校にあて調査票を郵送し,健康診断個人表から養護教諭もしくは担任教諭に前記測定値を転記してもらい,その返送を受けて行なった。

調査票は転出2例を除く全例について回収した(回収率97.5%)。その中から,3年間の測定値が完備しないもの(小学1,2年生,中学1,2年生の一部,および患児が転校等で同一対照群が得られないもの)を除外し,さらに患児と対照児との年齢が異なるものを除き,最終的に,患児42例(男23例,女19例)について統計学的に検討した(表1)。

表 1. 重症度別患児数
(福岡県)

性 別	軽 症 *	重 症 *	不 明	計
男	26 (13)	11 (8)	4 (2)	41 (23)
女	21 (12)	13 (5)	4 (2)	38 (19)
計	47 (25)	24 (13)	8 (4)	79 (42)

括弧内は調査解析患児数

* 五島・樋口の重症度分類基準¹⁾の第1度および第2度を軽症,第3度および第4度を重症とした。

調査票の測定値中,異常と思われる数値については,すべて再調査を行ない,転記の誤りの有無を確認した。また成長に障害を与えるような疾患(内分泌疾患,栄養障害等)を有するものは対照群から除外した。

以上の検討を行なった後,調査票に関して次の方法で統計的解析を試みた。

測定値の処理方法

1) すべての患児および対照児の身長と体重の測定値から,各人の昭和42年から43年まで,すなわち中毒前1年間(以下中毒前と略す)の増加値,および昭和43年から44年まで,すなわち中毒後1年間(以下中毒後と略す)の増加値を算出した。

2) 上記身長または体重の増加値が負の値を示す対

照児は,成長期にある健康な児童,生徒とは考えがたいので,対照児群から除外した。

3) さらに,対照児の増加値の中で飛びはなれた値については,小標本(1人の患児に対応する対照児群が20例前後のため)の場合に用いられる著しく飛びはなれた変量の扱い方²⁾⁾(正規分布に関する棄却検定のうち,母分散が不明の場合に用いられる方法)に準じて検討し, Frank E. Grubbs 氏表によって,その値を除外した時におかす誤りが1%以下になるものを,異常値と考え,資料から除いた。

検定方法:対照児の各増加値 dc , 例数 n , そのうち dcn が特に飛びはなれている場合に次の式を用い, Tn 値を Frank E. Grubbs 氏表によって検定した。

$$\bar{dc} = \frac{\sum dc}{n}$$

$$S^2 = \sum (dc - \bar{dc})^2$$

$$s = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

$$Tn = \frac{dcn - \bar{dc}}{s}$$

4) 1人の患児の中毒前および中毒後の各1年間の身長の増加値について,その患児に対応する対照群の同期間の身長の増加値との関係をみるため,その対照群の身長の増加値の平均,および標準偏差を算出し,患児の増加値が,対照群の増加値の分布の中で,どの位置を占めるかをみた。

すなわち,統計学的には,対照群の身長の増加値の分布は正規分布を示すと考え,さらに正規分布を標準化して標準正規分布を想定し,患児身長の増加値が平均0から(+)あるいは(-)へ,どの程度のへだたりを示すかを算出した。そのへだたりの大きさを X 値, Y 値として表わした。ただし, X 値は中毒前1年間について算出したものであり, Y 値は中毒後1年間について算出した値である。 X 値, Y 値の算出は次式によつた。

$$X = \frac{dp_x - \bar{dc}_x}{s_x}$$

$$Y = \frac{dp_y - \bar{dc}_y}{s_y}$$

ここで dp_x は中毒前1年間の患児の増加値, $\bar{dc}_x$ は同期間の各対照児の増加値 dc_x の平均, s_x は同期間対照児群の増加値の標準偏差である。 dp_y は中毒後1

年間の患児の増加値, $\overline{dc}_y$ は同期間の各対照児の増加値 dc_y の平均, s_y は同期間対照児群の増加値の標準偏差を示した.

以上述べた方法によつて, 調査した患児全例について, 身長, 体重それぞれの X 値および Y 値を算出した.

結果およびその解析と検討

上記方法によつて得られた各患児の X 値, Y 値を表 2 および表 3 に示す. この数値を横軸を X 軸, 縦軸を Y 軸として平面座標 (X, Y) を描くと, 男女別にそれぞれ身長および体重の散点図が図 1 から図 4 のように得られた.

男子患児の身長 (図 1) について点 (X, Y) の分布をみると, Y 軸に関してはほぼ対称に点が散ばっているが, X 軸に関しては下の部分, すなわち第 3 象

表 2. 男子患児の X 値, Y 値

患 者 番 号	身 長		体 重	
	X	Y	X	Y
3-1	-1.5	-0.1	-0.9	-2.3
3-2	-0.5	0.7	-1.8	3.0
3-3	0.4	-2.2	0.9	-0.6
4-1	-0.0	-1.1	1.3	-2.3
4-2	2.0	-3.1	1.0	-2.5
4-3	-0.5	-4.8	-1.8	-0.8
5-1	-0.9	-0.4	2.3	-1.6
6-1	-1.9	-2.2	-0.7	-0.9
6-2	0.1	-1.6	1.6	-2.4
6-3	0.5	-3.4	0.2	-2.1
6-4	0.7	-1.7	-0.7	-0.8
6-5	-1.6	-0.9	-0.7	-1.3
6-6	-1.2	-2.4	-2.4	-0.6
7-1	-3.3	-1.5	-0.8	-0.8
8-1	2.6	-0.6	2.0	-2.0
9-1	-0.8	-2.0	1.6	-1.4
9-2	-1.6	-0.5	0.8	-0.5
9-3	0.5	-0.2	-1.3	-1.2
9-4	0.8	-0.1	0.4	-0.6
9-5	-0.1	0.1	0.2	-0.0
9-6	0.5	-1.0	0.6	-0.5
9-7	0.8	0.3	-0.6	1.9
9-8	0.3	-1.4	0.4	-0.0

注) X : 中毒前の患児の増加値について平均からのずれの大きさ

Y : 中毒後の患児の増加値について平均からのずれの大きさ

表 3. 女子患児の X 値, Y 値

患 者 番 号	身 長		体 重	
	X	Y	X	Y
3-1	1.4	-0.5	1.5	0.2
3-2	-1.0	-0.8	-1.2	-0.2
4-1	-0.3	-1.5	-0.5	-1.4
4-2	9.5	-4.2	3.5	-2.1
4-3	-1.7	-1.5	-0.5	-0.1
4-4	-2.0	0.3	0.3	0.1
4-5	1.4	-2.1	1.1	-2.8
4-7	2.1	-0.7	-0.0	-0.4
5-1	-0.2	-0.9	-0.8	-0.6
5-2	-1.1	-0.3	0.3	-1.0
5-3	-0.2	-0.8	-1.4	0.4
5-4	-0.8	-2.1	-0.5	-1.0
5-5	-2.8	2.5	-0.5	1.1
6-1	1.4	-0.1	-0.4	0.7
6-2	1.3	-0.3	0.4	0.2
9-2	-1.1	-0.2	-0.9	1.5
9-3	-0.0	0.8	-1.5	-0.2
9-4	-0.8	-0.8	0.3	0.3
9-5	-1.1	-1.0	-0.6	-0.3

限, および第 4 象限に点が多いことが認められる. さらに $Y=-2$ をこえて負の方に分布したものが 23 例中 7 例認められた. これらの観察から, 図 1 は, 患児の中毒前の増加値は対照児とほとんど変わらないが, 中毒後は対照児に比べて増加がやや小さくなったことを示すと考えられる.

男子患児の体重では (図 2), 図 1 と同様, Y 軸に関してはほぼ対称に分布するが, X 軸に関して分布をみると, 大部分が第 3 象限および第 4 象限にあることが認められた. $Y \leq -2$ のものが 23 例中 6 例みられることも異常と考えられる. したがって男の体重についても身長と同様, 患児の中毒前の体重増加は対照児とあまり差はないのに反し, 中毒後の患児の体重増加は対照児に比し, 小さくなったと考えられた.

女子患児の身長 (図 3) をみると, Y 軸に関してはやや左に傾いたようにもみられる. しかし X 軸に関しては男子患児と同様, やはり第 3, 第 4 象限に集まる傾向がある. ここでは Y が -2 以下の値を示すものは, 19 例中 3 例であつた. この散点図から女子患児身長の増加は, 中毒後において対照児に比し, 小さくなっていることがみられるが, 一方, 中毒前の身長増加については, 対照児に比しすでに小さかつたと推定される.

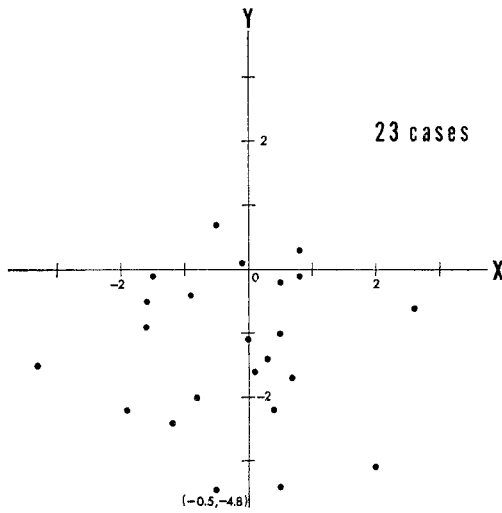


図 1. 患児散点図. 男, 身長

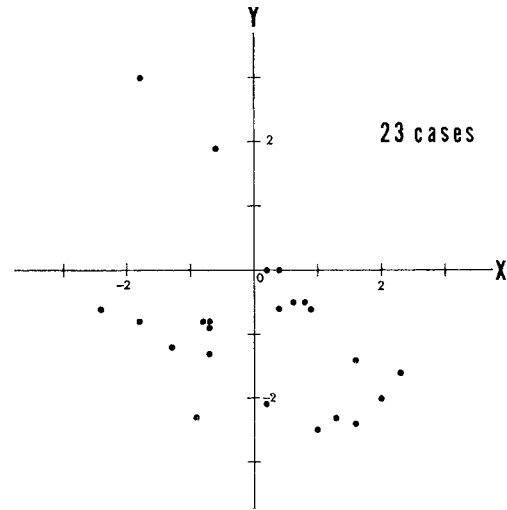


図 2. 患児散点図. 男, 体重

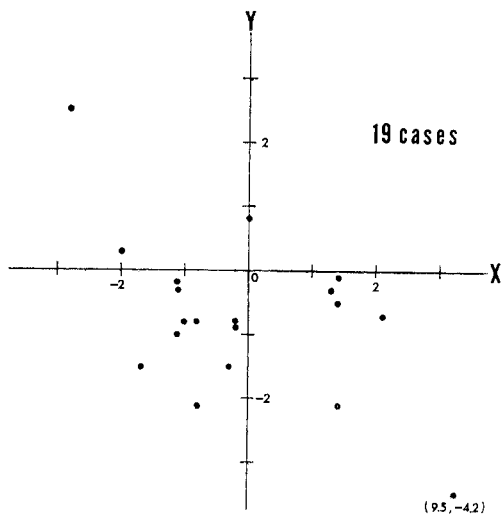


図 3. 患児散点図. 女, 身長

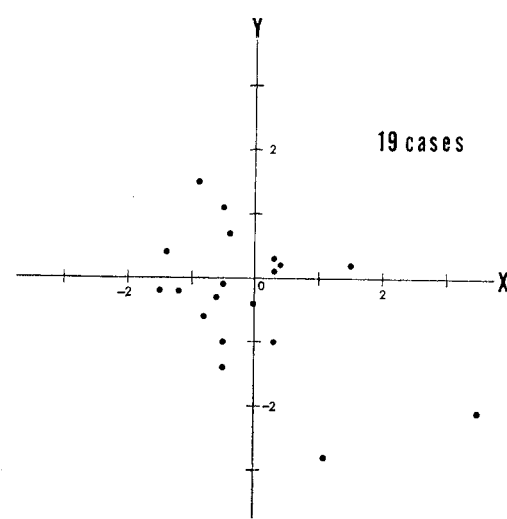


図 4. 患児散点図. 女, 体重

図 1～4 における X , Y 値の算出法

$$X = \frac{dp_x - \overline{dc}_x}{s_x}, \quad Y = \frac{dp_y - \overline{dc}_y}{s_y}$$

dp_x は中毒前 1 年間の患児増加値, $\overline{dc}_x$ は同期間の各対照児の増加値の平均,
 s_x は同期間, 対照児の増加値の標準偏差,
 dp_y は中毒後 1 年間の患児増加値, $\overline{dc}_y$ は同期間の各対照児の増加値の平均,
 s_y は同期間, 対照児の増加値の標準偏差.
 X 軸, Y 軸上の値は標準偏差値.

図4に女子患児の体重増加値についての分布を示した。この図4の分布はY軸に関して左、すなわち第2象限、第3象限に若干かたより、X軸に関してはY値が負の方向にやや多い。また $Y \leq -2$ の例は19例中2例のみである。女子患児では、中毒前にすでに体重の増加が対照児平均を下まわったものが多く(19例中12例)、中毒後も対照児より小さいものがやや多いが、特に一定の傾向は認めえない。

以上のことから、男子患児の身長および体重の増加値、さらに女子患児の身長の増加値は中毒前に比し、中毒後はやや減少している印象がもたれた。

そこで上記の結果について若干統計的な検討を試みた。

1) 中毒前1年間の増加値と中毒後1年間の増加値とを、性別に身長および体重についてそれぞれ比較検討するのであるが、ここで中毒前1年間の増加値と中毒後1年間の増加値はそれぞれ独立であつて、相関関係はないという仮説を設けた。

2) 前記の仮説が健康な対照児719例について成立するか否かをみた。すなわち対照児の中毒前と中毒後の増加値 dc_x, dc_y がともにそれぞれの平均値 $\bar{dc}_x, \bar{dc}_y$ より大きい群(+,+), ともにそれぞれの平均値より小さい群(-,-), 前年の増加値 dc_x が平均値 $\bar{dc}_x$ より大で、後年の増加値 dc_y は平均値 $\bar{dc}_y$ より小の群(+,-), さらにその逆の群(-,+)の4群に全対照児を分布させ、その分布の均等性を χ^2 検定によって検討した。

その結果、表4のごとく、男子対照児383例の身長および体重については4つの群にほぼ均等に分布しており、前年と後年の増加値の間に相関関係はないことが判明した(身長 $n=3$ で $\chi^2=2.5$ 、体重 $n=3$ で $\chi^2=3.0$)。一方女子対照児336例では、身長、体重ともに上記4つの群に均等に分布していないという結果を得た(身長 $n=3$ で $\chi^2=36.3$ 、体重 $n=3$ で $\chi^2=33.3$)。よつて女子について前年の増加値と後年の増加値とが全く独立しているとは言えず、前記仮説を捨てざるを得なかつた。

以上、対照児719例について検討を行なつた結果、男子対照児については各群への分布を均等とみなして差支えないので、患児がもし中毒の影響を受けていないとすれば、患児の各群への分布も当然均等であると考えられる。しかし一方、女子対照児についてみると分布にかたよりがみられるために、患児の分布にかたよりがみられても、それが中毒による影響か否かは検討できない。したがつて男子患児についてのみ次の検

表4. 対照群各年増加値の平均からの分布

	分 布	χ^2 値
男子身長	$\begin{array}{c c} \bar{dc}_y & \\ \hline \begin{array}{cc} -+ & ++ \\ 84 & 105 \end{array} & \bar{dc}_x \\ \hline \begin{array}{cc} 95 & 99 \end{array} & \begin{array}{cc} -+ & -+ \end{array} \end{array}$	2.5
男子体重	$\begin{array}{c c} \bar{dc}_y & \\ \hline \begin{array}{cc} -+ & ++ \\ 94 & 90 \end{array} & \bar{dc}_x \\ \hline \begin{array}{cc} 110 & 89 \end{array} & \begin{array}{cc} -+ & -+ \end{array} \end{array}$	3.0
女子身長	$\begin{array}{c c} \bar{dc}_y & \\ \hline \begin{array}{cc} -+ & ++ \\ 55 & 94 \end{array} & \bar{dc}_x \\ \hline \begin{array}{cc} 125 & 62 \end{array} & \begin{array}{cc} -+ & -+ \end{array} \end{array}$	36.3
女子体重	$\begin{array}{c c} \bar{dc}_y & \\ \hline \begin{array}{cc} -+ & ++ \\ 57 & 88 \end{array} & \bar{dc}_x \\ \hline \begin{array}{cc} 127 & 64 \end{array} & \begin{array}{cc} -+ & -+ \end{array} \end{array}$	33.3

dc_x : 中毒前1年間の各対照児の増加値

$\bar{dc}_x$: 同期間各対照児群の各平均

dc_y : 中毒後1年間の各対照児の増加値

$\bar{dc}_y$: 同期間各対照児群の各平均

++: $dc_x \geq \bar{dc}_x, dc_y \geq \bar{dc}_y$

+ -: $dc_x \geq \bar{dc}_x, dc_y < \bar{dc}_y$

- +: $dc_x < \bar{dc}_x, dc_y \geq \bar{dc}_y$

--: $dc_x < \bar{dc}_x, dc_y < \bar{dc}_y$

討を行なつた。

3) 男子各患児の身長、体重について、前記4群(+,+)(-,-)(+,-)(-,+)のうちどの群に分布するかを図1、図2より調べ、表5の結果を得た。そこで患児の身長、体重の増加が対照児と同じであるならば、患児の各群への分布は均等であるはず、すなわち4群間に差はないと仮定し、 χ^2 検定を行なつた。その結果、男子身長の χ^2 値12.7($n=3$)、男子体重の χ^2 値14.0($n=3$)であり、ともに $p < 0.01$ で患児については均等に分布しているとは言えない。

4) 最後に、中毒前の増加が平均より大きい群と小さい群(身長の場合 $1+10=11$ と $2+10=12$ でXが+か-かのみで2群に分けた値)とを推計紙により判定すると、その差は有意と考えがたいが、中毒後の増加が平均より大きい群と小さい群(Yが+か-かのみ

表 5. 患児各年増加値の平均からの分布
(図 1～図 4 より集計)

男 子 身 長	—+	Y	++
	(0) 2	1 (1)	X
	—	10 (5)	+-
男 子 体 重	—+	Y	++
	(1) 2	1 (0.5)	X
	—	8 (4.5)	+-
女 子 身 長	—+	Y	++
	(1) 3	0 (0)	X
	—	10 (6)	+-
女 子 体 重	—+	Y	++
	(1) 4	4 (2)	X
	—	8 (3)	+-

括弧内は各例数に含まれる重症者数。

で 2 群に分けた値で、身長の場合 $1 + 2 = 3$ と $10 + 10 = 20$ ）とを推計紙により検討すると危険率 5 % で有意といえる。

5) さらに患者を九大油症研究班の重症度分類基準によつて分類し、重症度 3 度ないし 4 度とされた比較的重症と考えられるものを表 5 の括弧内に実数で示し、重症度と発育への影響との関連をみようとしてみたが、例数が少なく一定の関係をみいだし得なかつた。

6) 以上より、男子の身長、体重ともに中毒後の増加は負の影響を受けていると考えられる。しかし、女子については上記統計的考察では言及できないという結果を得たので、今後なお新たな統計的な処理方法を考究する必要がある。

考 察

1. 調査群の代表性

調査は前述のごとく、福岡県で油症と診断された全患児について行なわれたが、3 年間にわたつてすべての測定値が完備せず、半数近くの患児が集計から除かれた。特に成長期にある中学 1 年、2 年が 20 例除外されたことは考慮すべきことである。しかし表 1 に示すように全対象患児と、実際に調査解析を行ない得た患児を、性別、重症度別にみると、全対象患児の中から特にかたよつた患児のみを集計、解析したとは考え

がたい。すなわち、この調査結果は、福岡県の油症患児の発育を表わしていると考えて差し支えないと思われる。

2) 統計的検討の問題点

われわれが身長、体重等の身体計測値をもとに、成長についての検討を行なう場合、その統計的処理にかなりの問題点を含んでいるようであり、これまで比較的安易に取扱われてきたと考えられる。

まず基礎資料そのものについてみると、学校で実施される定期健康診断時の測定にはかなりの誤差を含み、かつ記載の誤り、個人票への転記の誤りを含んでいる。著者はこの点について何ら検討を加えることはできなかつたが、1 年間の身長の伸びが負となつていた例が散見されたことは前記の誤りを思わせるに十分である。なぜならこのような測定値がみられることは生物学的常識を越えているからである。

対照児の中の異常値と思われるものは、一定の規準にしたがつて除いたが、これは対照児群をより健常な群とするためである。現実健康であつて異常値を示すものはどう考えたらよいのか一つの問題である。

著者の統計的検討の方法は、患児の異常者の数をみたものではなく、患児の増加値が健康と思われる対照群の中で、正の位置に属するか負の位置に属するかを検討したものである。患児が健康群に対してどの程度のへだたりをもつものかをみることが妥当と考えるが、例数が少なく、適確な方法を見いだし得なかつた。しかし男子患児の身長、体重ともに $Y \leq -2$ のものが 23 例中それぞれ 7 例、6 例とあることは、患児が塩化ビフェニールにより、その影響を受けていないとは考えがたい。

さらに、女子患児について言及しえない理由は、対照女子の前年と後年の増加値の間に関連がみられるためである。あえて図 3、図 4 から、女子患児は油症に罹患する前 1 年間の増加値が若干負の方に傾いている、すなわち女子についてはすでに発育が平均を下まわつていたものが油症に罹つたとも推測されるが、これもあくまで推測の域をでない。

以上、患児の身長、体重の増加値について検討を加えたが、前述のように資料の処理、統計的検討には幾多の困難性をもっている。今回、著者は統計的検討の一方法を試みたが、よりよい解析法の研究がなされる必要がある。

3. 発育障害と塩化ビフェニール中毒

著者は前述のごとく、中毒前後のわずかに 3 年間の資料を得て統計的解析を行ない、男子患児について発育

に影響を受けていると思われる結果を得た。しかし、これが塩化ビフェニール中毒の一次的な影響を示しているものか、疾病罹患というための二次的な影響を示したものかという点については、統計的手段をもっては何ら言及しえない。

これまで、一般的に成長に影響を及ぼす因子としては、遺伝、栄養、ホルモン（下垂体成長ホルモン、甲状腺ホルモン、副腎性および睾丸性の男性ホルモン）、精神的環境要因、疾病罹患等多くの因子が考えられているが、系統的な説明はなされていない⁵⁾。ただそれぞれの因子が何らかの形で成長に関与していることは、今までの報告が示す通りである⁵⁾。これらの因子の中で、栄養障害による発育障害や精神的環境要因、疾病による一時的な成長発育障害では、一時的に成長速度が落ちるが、それらの因子が除去された後では、本来の成長速度より早い速度で成長し、しだいに本来の成長曲線にもどるいわゆる“Catch-up 現象”がみられることが知られている⁵⁾。これらのことから、本調査でみられた発育障害が、塩化ビフェニール中毒の二次的な影響として考えられるものであれば、患児の将来への発育は回復する可能性をもつものと考えられる。

しかし、これまでに塩化ビフェニールの経口摂取による中毒はみられておらず、まして塩化ビフェニールによる発育障害を論じた報告に接することはできなかった。したがって、将来への予測を論ずることは困難であろう。

ただ本中毒事例について、内分泌機能検査の結果が若干報告されている。すなわち、渡辺らが成人油症患者の副腎皮質機能検査、甲状腺機能検査を行ない、ほとんど異常が認められないと報告し、さらに重症度4度の成人男子2例について、Insulin 負荷後の血漿成長ホルモン濃度を測定した結果、1例において若干増加量が低下しているのをみているが、この1例から異常があるとは断言できないと報告している⁹⁾。また永井らは、尿中17-ケトステロイドの一日排泄量は正常であったが、アンドロステロンに対するエチオコロン¹⁰⁾の比が高く、副腎皮質ホルモンの分泌が高められている可能性があることを述べた⁴⁾。しかし、内分泌系に対し、塩化ビフェニール中毒による障害をはつきりと指摘したものはない。

統計学的には、前述のごとく、塩化ビフェニールのための一次的な発育障害であるか、二次的な影響として発育障害がみられるのかは断言しえないが、現在のところ、成長発育に影響を及ぼす一因子である内分泌

系に障害を認めたい点から考えると、この成長発育障害は二次的な影響と考えた方が妥当ではなかろうか。しかし、今後、発育障害がみられた患児について、内分泌機能検査を実施し、障害の有無を検討することは、重要な課題の一つである。

一方、化学性物質によって大量の中毒患者をだした食中毒事例の一つに森永砒素ミルク中毒事件がある。西田らは砒素ミルク中毒症であった患児32例を追跡調査し、患児の身長、体重、胸囲とも全国平均を下まわっていることを報告した⁶⁾。しかし、身体計測に異常であったものの大部分は何らかの身体的異常を有するものであったという。上述のことと考えあわせ、患児の徹底的な検索を行なう必要性を痛感するものである。

最後に、成長発育について述べるには3年間という非常に短い期間の調査であった。これらの調査から得られた結果は、今後の油症児童、生徒の成長への影響を考える上で、第一歩のものとして考えるべきであることを強調し、今後の児童、生徒の成長を見守る礎としたい。

結 論

- 1) 福岡県の油症に罹患している小中学生 42 例、および対照児 719 例について、昭和 42 年、43 年、44 年の身長と体重の増加値を検討した。
- 2) 患児男子の身長および体重の増加は、対照児に比べて中毒後有意に小さくなつていてと考えられた。
- 3) 患児女子の身長および体重の増加については、若干影響を受けているかも知れないが判定しえない。
- 4) 重症度と発育との関係は例数が少なく、一定の傾向を見い出し得なかった。
- 5) この調査でみられた成長発育障害が塩化ビフェニール中毒そのものによる障害であるか否かについては、患児の医学的検索ならびに追跡調査の結果をまつて、はじめて決定されるべきものである。

調査に協力していただいた該当学校関係者、統計的解析方法を指導していただいた九大理学部数学科教授工藤昭夫博士、同大学院学生池田正人氏に深く感謝する。なお資料処理にあたつて平田光子氏、曾根崎敦子氏、湯浅悦子氏、大賀百合子氏、さらには九大医学部学生朝岡真一郎君、信友浩一君、福島康正君の助力を得た。また日頃指導、助言をいただいた公衆衛生、衛生の諸先生に記して感謝する。

最後に本研究に際し終始御指導、御校閲をいただいた恩師倉恒匡徳教授¹¹⁾に深く感謝の意を表するものである。

本研究は九州大学油症治療研究班（班長樋口謙太郎教授）から研究費を受けて行なった。

文 献

- 1) 五島応安ほか：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: 409-431, 1969.
- 2) 久保田重孝編：職業病とその対策。pp. 375-378, 興生社, 東京, 1969.
- 3) 水島治夫：簡約統計学。pp. 41-43, pp. 164, 南江堂, 東京, 1965.
- 4) 永井諄爾ほか：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。福岡医誌 60: 475-488, 1969.
- 5) 中島博徳：成長発育評価の基本的問題。小児医学 2: 1-27, 1969.
- 6) 西田勝：森永砒素ミルク中毒症 追跡調査中間報告（小児科）。医学のあゆみ 74: 4-13, 1970.
- 7) 統計科学研究会編：新編統計数値表。pp. 60-63, p. 75, 河出書房, 東京, 1952.
- 8) Schwartz, L., et al.: Occupational Diseases of the Skin, pp. 336-345, Lea & Febiger, Philadelphia, 1957.
- 9) 渡辺斌ほか：油症の内分泌機能：福岡医誌 62: 159-162, 1971.

塩化ビフェニール汚染油を摂取した妊婦より 生まれた児に関する調査

九州大学医学部公衆衛生学教室

山口 敦子*・吉村 健清・倉恒 匡徳

A Survey on Pregnant Women Having Consumed Rice Oil Contaminated with Chlorobiphenyls and Their Babies

Atsuko YAMAGUCHI, Takesumi YOSHIMURA
and Masanori KURATSUNE

*Department of Public Health, Faculty of Medicine,
Kyushu University, Fukuoka, Japan*

All the female Yusho patients and housewives of the families in which a patient or patients of the disease were seen were examined for whether they had delivered babies from February 15, 1968 to December 31, 1968. The findings of the survey are summarized as follows:

- 1) Thirteen women consisting of 10 patients, 2 non-patients and 1 unspecified had given 11 live births and 2 still-births during the above specified period of time. Among these babies and fetuses, 10 had shown the characteristic grayish darkbrown stained skin at birth, 9 an increased eye discharge, and 5 the dark colored nails and gingiva.
- 2) The majority of the babies were small-for-dates. Their postnatal growth curves as shown by increase in body weight were similar to the national standard curves in shape but evidently lower than them in males.
- 3) The amount of the rice oil contaminated with chlorobiphenyls consumed during pregnancy could be estimated to be 0.3 to 2.6 liters for 9 of the 13 mothers. No distinct dose-effect relationship could be shown between the amount of oil consumed and the symptoms of the babies mainly because of the limited number of cases available for analysis, although no babies with similar unusual symptoms could be seen among those who did not take the specific oil.
- 4) No evidence could be obtained in regard to the possible retardation in physical and mental activities of the babies.

近年、日窒水俣工場の廃液による有機水銀中毒事件やサリドマイド事件を契機として、種々の薬品の胎児への影響に注意が払われるようになって来た。カネミライスオイルによる塩化ビフェニール中毒事件においても、昭和43年10月下旬より、油症患者である妊婦から、皮膚が褐色の児が生まれていることが報告され注目を集めた¹⁾³⁾⁷⁾。その数は、昭和43年12月末日までに13例となり、その中には死産児も含まれていた。さらに児の皮膚、胎盤、母乳に油症の原因である塩化ビフェニールが移行していることが明らかとなり⁸⁾、

患者家族は児の発育と健康について、妊娠中の患者は将来の出産に関して非常な不安を感ずるようになった。

文献的にしらべてみると、塩化ビフェニールあるいはクロルナフタリンの蒸気吸入や皮膚接触によつて、電気機器製造作業に従事する女子労働者に発生した障害が報告されているが⁵⁾、妊娠やその児への影響についての報告はない。さらに塩化ビフェニールの経口摂取による中毒というのは、世界でも初めての事件であり、妊婦が経口摂取した場合の影響についての報告ももちろんない。それゆえ著者は、1)このような異常児の出産と塩化ビフェニール汚染油の摂取との間に關

* 現：国立療養所福岡東病院

連があるか否か、2) あるとすれば塩化ビフェニールの胎生期における作用が、その児の出生後の発育にどのような影響を及ぼすかを明らかにする必要があると考え、疫学調査を行なったので、その結果を報告する。

調 査 方 法

対象者は福岡県内の油症患者およびその家族で、昭和43年2月15日から昭和43年12月末日までに分娩した婦人およびその児である。調査項目は、1) 家族歴、2) 妊娠出産歴、3) 妊娠、出産の状況、4) 新生児の状況、5) 発育の状況、6) 児の現在までの健康状態、7) 出生児に認められた異常のその後の経過、8) 児の運動および精神機能の発達状態(遠城寺式・乳幼児分析の発達検査表による)、9) 母親の汚染ライソオイルの摂取状況、であり、項目1から9までについて、主として問診表により、著者らが母親と児へ昭和44年6～8月の間に直接面接して調査した。なおこれらの情報の裏付け、あるいは補足として、母子手帳や保健所・病院の油症研究班への報告書、医師へ依頼した調査票の回答等を利用した。

調 査 結 果

1. 児の所見と油との関係

油症患者およびその家族であつて、九大油症研究班疫学部会⁴⁾と同分析部会⁸⁾により、塩化ビフェニール汚染油を摂取したと判明している全世帯の内、昭和43年2月15日から同年12月31日までの間に分娩し

た婦人の総数は、表1のごとく、13名である。この13名のうち、2名(症例3と10)を除き、11名が、確症患者である(表2)。その妊娠中の状態に関しては、特に記すべきことはなく、服用薬品や、酒、タバコ等の嗜好品についても、この13名に共通するものはなかった。

一方児の出生時の所見については、表2に示すように、生産11例、死産2例、全身の皮膚に高度の色素沈着がある者は13例中10例で、他の3例は出生時の児の皮膚色について、母親や家族の記憶がはつきりしないし、また出生記録にも皮膚色について明確な記載がない例である。色素沈着について顕著に認められた異常所見は眼脂過多であり、ついで爪の着色、歯肉の色素沈着である。

さてこれらの異常所見がもし塩化ビフェニールのためであるならば、母親が妊娠中に摂取した汚染油の量が多ければ多いほど、異常所見も高度に発現するはずである。そこでこのことを明らかにするために、母親の油摂取量を調査した。前述のようにビン入り油のみを摂取した者については、問題の汚染油をどれだけ摂取したかということは、ビンが残っていないために分らないが、缶入り油をとつた者については購入量が分っているので、推定しうる。すなわち一世帯が消費した全量から、70才以上の者と3才以下の者を、それぞれ油の消費に関しては0.5人前と仮定して、1カ月1人当りの使用量を算定し、これに妊娠中使用月数を乗じて使用総量を求める。使用量の全部が摂取されるものではないが、使用量の何割が経口摂取されたのか

表 1. 母親の妊娠中の状態

症例	氏 名	年 令	浮 腫	尿蛋白	高血圧	貧 血	服 用 薬 品	既 往 歴
1	M. I.	28	—	—	—	—	な し	な し
2	S. N.	24	+	+	—	—	ビタミン剤	な し
3	M. K.	22	+	—	+	+	な し	腎炎(19才)
4	T. H.	27	+	—	+	+	鉄剤 降圧剤	前回妊娠も同症状
5	S. W.	26	+	—	—	—	な し	な し
6	M. N.	29	+	—	—	—	な し	な し
7	T. M.	30	+	—	+	—	な し	な し
8	M. M.	23	+	—	—	—	な し	な し
9	H. Y.	33	—	—	+	—	?	?
10	N. H.	29	—	—	—	+	鉄 剤	な し
11	S. S.	26	—	+	—	—	な し	な し
12	Y. M.	33	+	—	+	+	ビタミン、ミネラル剤	な し
13	M. K.	25	+	+	—	—	ビタミン、ミネラル剤 利尿剤	な し

注) 油症に共通の症状の有無については表2の重症度の項参照

表 2. 母親の汚染油使用状況と新生児の所見

症 例	氏 名	¹⁾ 妊娠中 油使用 量 (l)	使用時期	重 症 度	在 胎 週 数	分娩 様式	児 の 性	³⁾ SDB	皮 膚 の 色	歯 肉 の 色	爪 の 着 色	眼 脂 過 多	鬼 歯	発 熱	新 黄 生 児 疸
1	M. I.	0.3	後 期	2	38	正常	♂	—	?	—	—	—	—	—	+
2	S. N.	?	?	3	40	正常	♀	—	+	—	—	+	—	—	+
3	M. K.	1.4	中後期	OB	38	鉗子	♂	—	?	—	—	+	—	—	+
4	T. H.	0.7	中 期	1	41	正常	♂	+	+	+	—	+	—	—	? ²⁾
5	S. W.	0.7	初 期	3	40	正常	♀	—	+	+	+	+	—	—	+
6	M. N.	1.4	中後期	3	39	正常	♂	—	+	—	+	+	—	+	+
7	T. M.	1.1	全 期	1	35	正常	♂	+	+	—	—	+	+	—	? ²⁾
8	M. M.	?	全 期	3	43	正常	♂	—	+	+	+	+	+	+	+
9	H. Y.	?	?	?	42	帝切	♂	+	+	+	+	+	—	—	? ²⁾
10	N. H.	0.3	初中期	OB	40	正常	♀	—	?	—	—	—	—	—	+
11	S. S.	?	?	2	40	正常	♂	—	+	+	+	+	—	—	+
12	Y. M.	2.6	初中期	4	33	死産	♀	?	+	?	?		?		
13	M. K.	?	?	3	41	死産	♀	+	+	?	?		?		

注 1) 使用量 = $\frac{\text{一世帯全使用量}}{\text{家族数}(70才以上, 3才以下0.5人とする)} \times \text{使用月数} \times \text{妊娠中使用する月数}$

注 2) ? は色が黒いため黄疸がはつきりしなかったもの

注 3) SDB: small for dates baby. 在胎週別出生時体重が $-3/2$ SD 以下のものをいう。

(図 1 参照)

分らないので、使用量と摂取量はほぼ一定の比例関係にあるものと仮定して、上記の方法で求めた使用量と児の症状の程度を比較した。

表 2 に示すように、母親の使用量は算定出来た 8 人についてみると、0.3~2.6 l にわたり大差がある。使用量の最も多い症例 12 は重症度²⁾ (この調査の行なわれた当時の) が 4 であり、使用量の最も少ない症例 1 と 10 をみると、前者は重症度 2 であるが後者は発症していない。このように使用量と母親の重症度については、一見平行関係があるように思われるが、症例 3 のように、かなり大量使用しているにもかかわらず発症していない者もいて、吉村⁹⁾ の示したような Dose-Response 関係は認められない。

またここで一番問題にしている児の症状、ことに皮膚の色素沈着と母親の油使用量との関係をみると、顕著な色素沈着を認めた 5 症例 (症例 4, 5, 6, 7, 12) の油使用量の平均は 1.3 l であるのに反し、色素沈着をはつきりと認め得ず、他の異常所見もなかった 3 例 (症例 1, 3, 10) の 1 人当たり平均油使用量は 0.7 l であり、かなりの差が認められるが、例数が少ないため有意ではなかった。

皮膚の色素沈着と、妊娠中の油の使用時期との間には、一定の関係は認められなかった。

出生時体重については、図 1 のとおりである。図 1

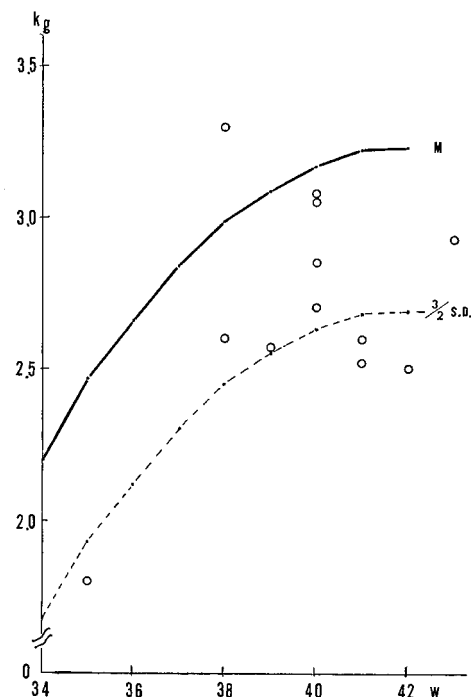


図 1. 在胎週別出生時体重

M および $-3/2$ SD は、公衆衛生院：船川の昭和 35 年在胎週別出生時体重基準値による。

は、13例の出生児の中から、胎内で死亡した分娩までに日数のあつた症例12を除いた12例について、在胎週別に出生時の体重を示したものである。比較のために、昭和35年の船川の在胎週別出生時体重基準値(M)と、その下限(-1.5 S. D.)をも示した。これから分るように、4例は、それぞれの在胎週数から期待される一般児の体重の下限以下(small for dates baby)である。また、基準値を超えたものは、わずかに1例で、全般的に出生時体重が小さく、この基準値が昭和35年のものであることを考える時、この傾向は、一層強いといえるであろう。

新生児黄疸はほとんどが軽く、肝障害を疑うような所見はみられなかった。奇形は1例も認められていない。

2. 児の症状の経過と発育および健康状態

1) 出生後の体重増加

上記のように出生時の体重は小さい者が多いが、これらの子供がその後どのように発育したであろうか？体重についての資料のみで、発育の正確な評価は出来にくい。一応体重の変化を調べてみると、図2および図3のように、男児の多くは、標準値を著しく下廻っている。しかし女児については、例数がわずか3例で、男児にみられた所見が、はつきりとは認められない。

図2、図3に示した標準値は、昭和35年のものである。最近の乳児の標準と比較するならば、この体重の低さは、一層顕著となるであろう。しかしながら、すべての児が、体重は小さいながらも、標準発育曲線とはほぼ平行して体重が増加しており、今までのところでは、明らかな発育抑制傾向は認められていない。

2) 皮膚色の変化

皮膚の色素沈着は生後2～3カ月でほとんど正常となつていたことがこの調査で分つた。この調査が行なわれた昭和44年6～8月においては、眼脂の過多が7例、爪の着色が3例残っており、皮膚色が比較的早く改善されるのに反して、これら2つの症状はかなり長期に存続するものであることが分る。

なお中毒した幼児にも認められる痤瘡様皮疹が、これらの乳児には全く認められないことは興味あることである。

3) 一般健康状態

かぜをひきやすい、気管支が弱いという訴えが、11例中9例認められたほかは調査時点においては他覚的に異常は認められなかった。また精神・運動機能の発

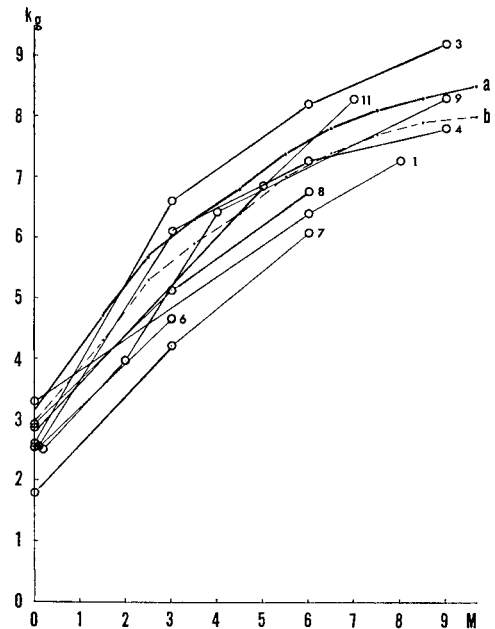


図2. 男児発育状況(体重)

標準値は、昭和35年乳幼児新発育値を使用、数字は症例番号を示す(表1、表2)

a: 平均値, b: 発育階級を上中下に分し、その中の下限を示す

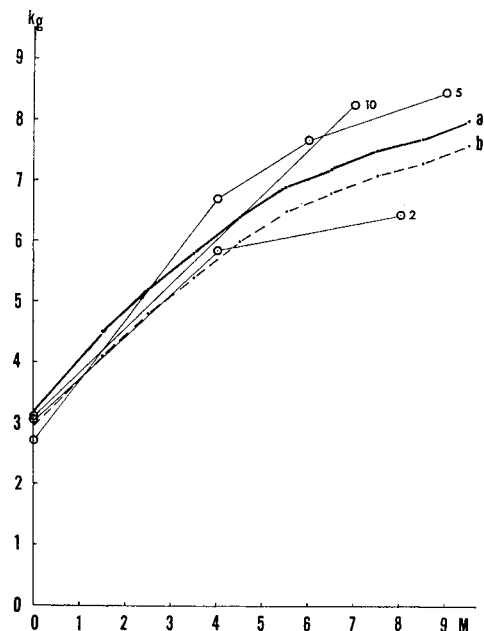


図3. 女児発育状況(体重)

標準値は、昭和35年乳幼児新発育値を使用

a: 平均値, b: 発育階級を上中下に分し、その中の下限を示す

達についてもこの時点では遅れは認められなかった（症例7は早産であるため、やや遅れている）。

なおこの調査後、確症患者で流産1例があり（詳細不明）、確症患者は全くいないが汚染油を使用した可能性のある世帯の婦人で、褐色の児を出産したと医師より届出のあったもの4例がある。

考 察

1. 児の所見と塩化ビフェニール汚染油との関係について

汚染された油を摂取した全世帯からの全出産例である13例から、死産2例、皮膚の高度の色素沈着10例、SDB4例、平均体重以下12例中11例という結果が得られた。出生時の異常が、このように高率に出現することは、一般人口においては到底考えられないことである。実際、九大油症研究班疫学部会⁴⁾によってなされたcase control studyの際に、油症世帯と同地域に居住する油症患者を1名も出していない220世帯を、対照世帯として調査したが、それによると、本調査の例と同一時期に妊娠24例、正常産18例、人工流産6例で、皮膚の異常を訴えた例は全くない。さらに、この13例は、居住地も社会階層も様々であり、これまでの調査では、汚染油の摂取以外に全く共通点はない。

以上のことと、九大油症研究班分析部会⁴⁾の研究により、塩化ビフェニールが胎盤および胎児皮膚から証明されたことと相まって、汚染油摂取が、特異な所見を有する児の出生の原因であると断定して差し支えないと考える。さらに、それが胎内で、直接的か、母体を介して二次的にかは分らないが、発育抑制的に作用していたことは、充分考えられることである。

2. 今後の問題

食品「公害」の恐ろしさ、患者のおかれた立場の無惨さは水俣病によって象徴されている。人の体をつくると考えられ、健康の源と考えられている「食品」、誰もが安全であると信じ、体が弱い者、妊娠した者ほど努めて摂取する「食品」によつて、人体に危険が加えられるということは許されぬことである。それが再度くり返され、そして胎児にまで影響をあたえていたわけである。昭和30年の森永ドライミルク砒素中毒事件の生き残り乳児が、様々な異常を背負って生きていることが、14年後の昭和44年に初めて明らかにされた。このことを考える時、この調査は塩化ビフェニールの作用を追求するほんの第一歩であるといわねばならない。小児は種々の身体的、精神的機能の発現発達

の途上にあり、一時点の調査において、胎生期に作用した物質の影響を結論づけることはできない。いたずらに家族を不安がらせる必要はないかもしれないが、関係医療機関、衛生行政機関において、今後他の小児も加えて、成長につれて追跡調査がなされ、森永事件のような不幸がくり返されぬよう努力が払われる必要がある。

結 論

1) 塩化ビフェニール汚染油を摂取した母親から、皮膚の高度な色素沈着やSDB等異常所見を持った児の出産が高率に認められ、摂取していない例からは、そのような事実はなく、分析部会の分析結果からしても、これらの児の異常は、塩化ビフェニールの作用によると考えられる。

2) 出生時体重は、12例中11例がより小さく、4例がSDBである。この事より塩化ビフェニールが、胎内で発育抑制的に作用したのではないかと考えられる。

3) 黒皮の症状は、生後2～3カ月で軽快してきている。

4) 出生後の発育では、特に男児の体重が標準値より小さいが、小さいながらも標準発育曲線にほぼ平行して増加している。

5) 奇形はなく、運動機能、精神面の発達の遅れは認められない。

6) 今後の成長にあわせた追跡調査が望まれる。

この調査に御協力いただきました患者家族、保健所職員とくに保健婦、食品衛生監視員の方々、各地の病院の先生方に深く感謝いたします。

本研究は、九州大学油症研究班（班長勝木司馬之助教授）の研究の一部として、研究費を受けて行なわれ、本研究の要旨は、昭和44年10月第27回日本公衆衛生学会で発表した。

文 献

1) 有吉陽一ほか：新生児油症の2例：第23回九州小児科学会：小児科臨床 23：706, 1970.

2) 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 60：409-431, 1969.

3) 菊池昌弘ほか：いわゆる油症（塩化ビフェニール中毒）死産児の1剖検例。福岡医誌 60：489-495, 1969.

4) 倉恒匡徳ほか：油症の疫学的研究：福岡医誌 60：513-532, 1969.

5) 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7報. 労働科学 29: 57-69, 1963.

6) 西住昌裕, 河内清司, 倉恒匡徳: 油症の実験病理学的研究. 福岡医誌 60: 539-543, 1969.

7) 滝一郎, 久永幸生, 天ヶ瀬慶彦: 油症妊婦とその児に関する調査報告. 福岡医誌 60: 471-474, 1969.

8) 塚元久雄ほか (油症研究班分析部会): 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: 496-512, 1969.

9) 吉村健清: 油症における重症度の解析ならびに摂取油量調査. 福岡医誌 62: 104-108, 1971.

いわゆる油症（塩化ビフェニール中毒）の臨床的研究

一斉検診を中心とした内科所見について

九州大学医学部

奥村 恂*・平山 千里**・鶴澤 春生*

Study on Yusho (Chlorobiphenyls Poisoning)
in Clinical ExaminationMakoto OKUMURA, Chisato HIRAYAMA
and Haruo UZAWADepartment of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Kyushu University, Fukuoka, Japan

The natural history of Yusho, poisoning by ingestion of rice oil contaminated by chlorobiphenyls, outbreaked in Northern Kyushu area on Spring of 1968 is seriously chronic. Besides the characteristic skin pictures, several symptoms including general fatigue, weight loss, cough, headache, and numbness of extremities, are persistent in considerable number of patients. This report deals with the study on annual examination of Yusho in Fukuoka prefecture performed on August, 1970.

Materials and Methods: Routine tests on 194 patients (90 males and 104 females; 130 adults and 64 juveniles) were carried out in the examination. The adult patients were divided into two groups, 61 mild and 69 marked poisoning, by the dermatological criteria. Statistical analysis of body weight, blood pressure, and sedimentation rate (ESR) was tested in each group.

Results: 1. No significant difference in mean values of body weight, blood pressure and ESR was observed between the mild and the marked poisoning groups in adult patients.

2. In juvenile patients, the mean value of ESR was more decreased than those of adult patients, however, the difference was not significant.

3. Gain of weight was recognized in a half of cases in the mild group and one third of cases in the marked group respectively, though no statistical significance was obtained.

4. Thus it was suggested that the gradual improvement in clinical course in mild cases of Yusho could be expected.

緒 言

食用米ぬか油に混入した塩化ビフェニールの摂取によつて、1968年4月頃から北部九州を中心に家族単位に大量の発生をみたいわゆる油症（塩化ビフェニール中毒）は、面皰、眼脂の増加、口腔粘膜や爪の黒色素沈着、毛孔の著明化、痤瘡様皮疹、四肢関節部の腫脹など特有の皮膚変化と¹⁾、内科的には全身倦怠感、

視力障害、食欲不振、体重減少、中等度の発熱、咳嗽、喀痰、上腹部痛、頭重、四肢の関節痛や末端のしびれ感などの自覚症状を呈する。重症典型例の比較的早期における検査所見の主なもの、貧血、白血球増多、赤血球沈降速度促進、血清中性脂肪の増量、アルカリフォスファターゼおよびBSP値の軽度上昇、血清蛋白像の変化などが指摘されている²⁾。

その後油症患者は福岡県にとどまらず、五島列島を主とする長崎県、山口県その他にもほぼ同じ時期から発生していたことが明らかとなり、油症患者の総数は

* 九州大学医学部第二内科

** 同 第三内科

1,000例に及ぶといわれ、経過が慢性で、まだ適確な治療法が見出されていないことや、油症患者の中から数名の死亡者があつたことなどから大きな社会問題となつた。2年半を経た今日、軽症例ではかなりの自覚症状の軽快がみられているが、中等症以上のものには皮膚変化の軽減にもかかわらず、上記の自覚症状のいくつかが頑固に続いているものも多く、各地の医療施設において通院もしくは入院加療中のもののほか、福岡近郊のものは九大油症外来において加療経過観察しているのが現状である。

塩化ビフェニールは脂溶性であるため、摂取吸収されて一旦沈着した部分は体外への排泄がむずかしいと考えられ、現在もなお排泄促進の治療法は確立されていない。しかしながら、臓器分布、代謝の状態については、最近九大油症研究班の吉村ら³⁾のラットに同位元素標識塩化ビフェニールを投与した実験成績によつてその概要が明かにされ、臨床的な本症への追究にも一つのかかりが得られようとしている。以上のような観点から、油症患者の実態と病像の把握と経過の観察のために、九大油症研究班によつて1969年8月と1970年8月に油症患者一斉検診が行なわれた。この報告は1970年8月に実施された一斉検診における内科的な観察と、そのうちの一部症例については昨年度の結果と比較することによつて、一年間の変化を観察しようとした成績である。

対象ならびに方法

1970年8月3日より11日にわたり、福岡県下(福岡市、北九州市、大牟田市、久留米市および田川市)において、九大油症治療研究班による第2回油症患者一斉検診が行なわれ、油症の確症患者計186名が受診した。同じ期間に九大油症外来を受診した8名についても、検診と同様の各検査が行なわれたので、この8名を加えると194名となる。この194名を本研究の対象とした。

194名の内わけは男子90名と女子104名であり、年齢は1才より81才にわたっている。一斉検診の該当者は福岡県下に376名であつたので、実際に診察を受けた194名はその50.5%に相当する。

各受診者に対して、体重、身長、血圧、赤血球沈降速度、検尿、皮膚重症度(色素沈着、瘡瘡、面皰、化膿、爪、脱毛、齒、眼脂などより判定)などの他覚的所見のほか、全身倦怠感、発熱、咳嗽、咯痰、消化器症状、中枢神経症状(主に目まい、頭痛など)、末梢神経症状、月経異常などの自覚的症状について問

診し、胸部レントゲン写真撮影(全員)、心電図撮影(必要と認めたもの)、などのほか内科的診察が行なわれた。

194名を成年者(発症当時15才以上、1970年8月現在で17才以上)の130名と、17才未満の若年者64名とにわけた。九大油症研究班によつて定められた油症の重症度分類基準¹⁾によつて判定された皮膚重症度によつて、成年者130名をさらに2度未満の比較的軽症群(以下単に軽症群と略)の61例と、2度以上の比較的重症群(以下単に重症群と略)の69例とにわけて比較検討した。上に述べた問診による自覚症状については、判定基準が不明確であるため統計処理がむずかしいので、今回の分析項目から割愛し、さらに皮膚科的所見⁴⁾および胸部レントゲン所見⁵⁾などについては別に報告される予定であるので省略した。

本報告では、194名についての内科的所見のうちから体重、身長、血圧、赤血球沈降速度(以下赤沈と略)、検尿などの各群における平均値を比較した成績を中心に述べる。血圧は仰臥位におけるマンセットによる血圧計で収縮期圧と拡張期圧を測定し、赤沈測定は1時間値をとり、原則として冷房下に行なわれたので、とくに温度の補正は行なわなかつた。検尿はヘマコンビスティックス(日本エームスKK取扱)を用いて、蛋白、糖、pH、潜血などの定性がなされたが、ここでは蛋白と糖のみをとつた。

つぎに194名のうちで、1969年8月に実施された第1回一斉検診もしくはその前後1カ月内外の期間に油症外来を受診し、体重(32例)、血圧(34例)、あるいは赤沈(118例)などの検査されている症例については、その成績と今回のものとを対比して両者の平均値を比較し、1年間の変動を観察した。

成 績

1. 1970年度一斉検診

対象患者194例の性別と各年齢分布は表1に示すとおりである。男子90例に対し、女子104例で女性の方が多い。年齢分布では10才代と30才代とに山がみられるが、その他にはとくに著しい偏りはみられない。

成年油症患者のうち軽症者61例(男子22例、女子39例)の一覧表を表2に示す。

皮膚重症度の平均値は1.1度であつた。年齢は17才より81才にわたり、平均年齢は41.3才となつた。症例7の皮膚重症度は0.5度であるが、尿蛋白(+), 尿糖(++), 赤沈33mmで、病初より高血圧と心電図上

て列挙すると表5に示すとおり、体重 51.1 ± 8.4 kg (N=60)、身長 157.8 ± 7.3 cm (N=58)、収縮期血圧 124.1 ± 19.4 mmHg (N=33)、拡張期血圧 75.6 ± 12.5 mmHg (N=33)、赤沈 10.3 ± 11.1 mm (N=59) であった。

成年者のうち皮膚重症度の比較的重い 69 例（男子

性 別	0~9	10~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60才以上	計
男	15	21	7	23	16	5	3	90
女	15	21	17	20	17	11	3	104
計	30	42	24	43	33	16	6	194

No.	氏 名	年 令	性	体 重 kg	身長 cm	血 圧	赤沈 mm	皮膚 症度	No.	氏 名	年 令	性	体 重 kg	身長 cm	血 圧	赤沈 mm	皮膚 症度
1	A. S.	35	F			110/70	7	0	32	H. T.	49	F	50.7	154.0	120/68	5	1
2	N. N.	42	F	54.8		112/80	5	0	33	H. H.	52	F	45.5	153.0	190/110	21	1
3	Y. M.	54	F	43.0	146.0		30	0	34	M. E.	27	F	36.0	149.0	114/74	5	1
4	T. T.	42	F	57.0	148.0		16	0	35	U. T.	39	M	49.8	163.0		1	1
5	T. K.	26	F	59.0	161.3		16	0.5	36	K. M.	29	F	69.5	157.0			1
6	T. K.	52	F	65.0	151.0			0.5	37	K. K.	56	F	44.0	152.0	120/70	5	1
7	Y. T.	62	F	58.1	154.0	160/106	33	0.5	38	K. T.	52	F	49.0	148.5	160/95		1
8	T. M.	52	F	50.6	155.0		27	0.5	39	T. T.	37	M	54.0	165.0	130/84	9	1
9	Y. H.	34	M	56.8	159.0		3	0.5	40	T. Y.	33	F	42.0	143.0			1
10	N. R.	35	F	58.5	135.0	102/66	7	0.5	41	T. Y.	24	F	39.0	153.0	110/65	11	1
11	A. M.	42	F	58.0	160.0		9	0.5	42	H. N.	22	F	43.5	153.0		12	1
12	U. N.	34	F	46.0	151.5	105/80	4	0.5	43	K. C.	47	M	57.0	161.0	124/80	1	1.5
13	O. A.	38	F	50.0	154.0	120/70	2	0.5	44	S. T.	47	M	54.5	149.0	122/82	8	1.5
14	K. J.	33	M	50.0	155.8			0.5	45	N. A.	46	F	50.3	149.0		6	1.5
15	K. T.	30	M	49.3	167.0	118/65		0.5	46	H. S.	50	F	43.5	148.0		3	1.5
16	T. A.	32	M	62.5	158.0	145/80	10	0.5	47	M. S.	56	F	35.5	143.0		3	1.5
17	H. H.	43	M	58.0	168.5	110/60		0.5	48	K. K.	46	F	60.5	156.0	104/70	2	1.5
18	K. S.	81	F	29.5		146/70	42	1	49	K. S.	39	M	49.2	155.0	96/60	7	1.5
19	S. N.	17	M	54.0	164.0	131/71	1	1	50	S. M.	43	M	64.5	171.0		3	1.5
20	M. R.	37	F	43.0	151.8		9	1	51	I. K.	34	F	51.0	152.0	148/96	12	1.5
21	Y. H.	37	M	58.8	154.0		5	1	52	Y. H.	37	F	42.0	150.0		6	1.5
22	I. M.	30	M	51.8	163.0		13	1	53	O. H.	44	M	59.0	173.0	115/70	2	1.5
23	I. M.	25	F	41.1	152.0		17	1	54	K. A.	43	M	48.0	158.0	105/65	4	1.5
24	K. M.	24	F	57.0	157.0		2	1	55	K. H.	63	M	49.0	155.3	120/68	5	1.5
25	K. A.	50	F	60.3	151.7		9	1	56	S. Y.	30	M	50.0	162.0	120/60	7	1.5
26	K. K.	49	M	63.5	163.5		7	1	57	T. M.	47	F	39.5	149.3	140/80	35	1.5
27	K. M.	18	F	48.5	160.4		4	1	58	H. K.	47	M	63.0	158	120/80	18	1.5
28	K. A.	37	F	54.5	152.0		8	1	59	Y. T.	47	F	47.0	142.5	110/60		1.5
29	S. M.	38	M	49.0	162.0	120/80	1	1	60	S. K.	27	F	53.0	157.0		6	

本年は 2.5 度と軽減しているが、本年は尿蛋白（＋）糖（＋）であつた。症例 100 の昨年の赤沈値は 4 mm であつたが、本年は 23 mm となり、尿糖（＋）であつた。症例 110 の昨年の体重は 58 kg であつたが、本年は 56.5 kg であり、食後腹痛と月経不順を訴えている症例である。

各検査成績の平均値±S.D.は表5に示すとおりで、体重 52.8±8.0 kg (N=69)、身長 156.6±8.7 cm (N=67)、収縮期血圧 126.1±17.2、拡張期血圧

No.	氏 名	年 令	性	体 重 kg	身長 cm	血 圧	赤沈 mm	皮膚 症度	No.	氏 名	年 令	性	体 重 kg	身長 cm	血 圧	赤沈 mm	皮膚 症度
62	K. J.	44	M	49.0	158.0		5	2	97	K. M.	28	F	48.0	156.0	125/70	17	2.5
63	I. K.	38	M	63.0	158.0	122/70	1	2	98	S. M.	36	F	46.5	152.0	150/86	10	2.5
64	I. A.	31	F	57.5	155.0		3	2	99	H. T.	20	M	57.0	169.0		3	2.5
65	T. A.	53	F	44.5	159.0	140/86	4	2	100	O. M.	39	F	46.5	153.0	120/68	23	2.5
66	T. S.	61	M	61.0	167.0	140/100	24	2	101	O. N.	17	M	53.0	169.0	125/60		2.5
67	N. T.	34	F	43.8	149.0	124/74	8	2	102	T. S.	61	M	46.0	158.0	120/60		2.5
68	N. M.	40	F	44.5	157.0		14	2	103	N. T.	30	F	49.0	152.0	144/88		2.5
69	M. N.	17	M	58.0	162.0		2	2	104	M. T.	41	M	49.1	161.0		12	2.5
70	O. K.	46	F	45.5	147.0	130/80	20	2	105	K. K.	32	M	49.0	161.0	125/65	21	3
71	O. M.	17	F	49.5	151.0	110/60	20	2	106	M. S.	22	F	47.0	160.0	120/40	11	3
72	K. K.	34	F	43.0	149.0		12	2	107	K. T.	42	F	36.0	140.0	130/78	28	3
73	K. K.	19	F	39.0	151.5	130/80		2	108	K. C.	29	F	49.5	152.0	116/80	30	3
74	K. S.	54	F	46.5	145.0	210/100		2	109	K. T.	44	M	63.8	162.0	120/80	6	3
75	K. C.	40	F	54.0	149.0		6	2	110	T. M.	20	F	56.5	162.0		41	3
76	K. M.	49	M	63.5	168.0	144/86	2	2	111	U. T.	37	F	47.5	146.0	130/80	12	3
77	S. H.	22	M	56.0	167.0	110/70	4	2	112	K. M.	27	F	46.0	144.5	115/60	11	3
78	S. S.	27	F	43.0	153.0	128/75	28	2	113	K. Y.	41	M	69.0	185.0		3	3
79	T. M.	42	M	56.0	156.0	140/85	9	2	114	S. N.	48	F	39.5	140.0		15	3
80	N. M.	40	F	54.0	154.1	120/72	4	2	115	S. M.	18	F	53.1	155.1	118/78	11	3
81	N. S.	35	M	55.5	173.0		10	2	116	M. M.	37	F	60.0	152.0		35	3
82	N. S.	25	F	45.0	154.0	108/58	9	2	117	T. H.	56	M	45.5	158.0	97/58	62	3
83	S. J.	35	M	53.0	167.0	114/55		2	118	T. H.	20	M	62.0	170.0		4	3.5
84	S. Y.	41	M	56.0	167.0	126/75	2	2	119	K. S.	30	M	59.0	163.0	124/60	3	3.5
85	C. I.	33	F	51.5	158.0	120/68	3	2	120	U. T.	44	M	58.0	160.0		1	3.5
86	F. K.	35	M	77.0	163.0			2	121	S. M.	23	F	55.0	154.0		47	3.5
87	H. Y.	59	M	42.5	161.0	132/60	47	2	122	S. S.	22	M	62.8	178.0			3.5
88	T. M.	39	M	71.5	167.0	145/85	2	2	123	S. S.	31	M	60.0	165.0	120/90	6	3.5
89	M. H.	30	M	48.0	165.0	125/65	11	2	124	K. K.	43	F	57.0	160.0		6	4
90	K. M.	33	M	53.0	169.0												

表 4. 若年油症患者

No.	氏名	年齢	性	体重 kg	身長 cm	血圧	赤沈 mm	皮膚症 度	No.	氏名	年齢	性	体重 kg	身長 cm	血圧	赤沈 mm	皮膚症 度
131	Y. M.	7	F	24.8	122.0		3	0	163	T. M.	8	M	28.5	126.0		27	1
132	Y. T.	15	M	65.0	171.0			0	164	N. T.	7	M	19.5	119.0			1
133	Y. I.	11	F	25.5	129.8		4	0	165	S. S.	5	M	21.5	114.0			1
134	K. M.	13	F	44.0	146.0		8	0	166	T. Y.	5	F	18.5	112.8		10	1
135	N. M.	13	F	43.2	152.5		4	0	167	S. T.	6	F	19.0	114.0		8	1
136	Y. H.	10	M	37.8	134.0		3	0.5	168	I. S.	8	M	22.2	116.4		2	1.5
137	N. K.	9	F	23.2	128.2		3	0.5	169	K. Y.	6	F	21.8	114.0			1.5
138	Y. M.	15	M	41.0	149.8		5	0.5	170	K. Y.	7	M	19.6	117.1			1.5
139	S. H.	12	M				4	0.5	171	S. K.	15	M	49.0	170.4		4	1.5
140	K. H.	9	M	27.5	132.8	96/60	12	0.5	172	T. K.	6	M	20.0	118.0			1.5
141	K. Y.	9	M	26.8	132.4	92/70	10	0.5	173	K. H.	7	M	24.0	120.6		18	2
142	T. K.	4	F	15.0	104.0			0.5	174	K. H.	13	M	41.2	152.0		6	2
143	N. J.	10	F	26.5	127.5		3	0.5	175	K. T.	10	M	29.0	130.2		11	2
144	N. T.	2	F	10.1	78.0			0.5	176	S. K.	15	M	54.0	162.5		4	2
145	H. K.	16	F	37.5	148.0		23	0.5	177	H. H.	14	M	48.0	162.2	130/75	15	2
146	H. T.	14	M	42.0	155.7			0.5	178	K. M.	7	F	17.8	111.6		6	2.5
147	K. H.	3	M	13.3	91.7		2	1	179	N. C.	14	F	43.0	146.3		5	2.5
148	M. H.	1	M	9.5	78.5			1	180	O. N.	16	F	58.0	159.5		12	2.5
149	S. T.	14	M				16	1	181	K. S.	12	M	34.0	146.5		8	2.5
150	K. N.	11	F	26.5	136.4	94/60	3	1	182	K. C.	11	F	34.0	147.8		15	2.5
151	S. M.	9	F	25.5	133.2		8	1	183	H. T.	15	F	46.5	153.5		5	2.5
152	S. Y.	12	F	39.4			7	1	184	M. S.	10	F	32.0	133.8		9	2.5
153	S. M.	5	F	17.8	111.6			1	185	N. K.	16	M	47.5	158.6		7	2.5
154	N. H.	6	F	19.1	117.7		5	1	186	Y. H.	14	M	58.0			17	3
155	N. S.	10	F	27.0	135.8		3	1	187	O. H.	14	M	52.5	159.0	110/55	8	3
156	F. K.	2	M	10.5	82.5			1	188	S. T.	14	M	45.0	152.3	138/70	12	3
157	U. K.	12	M	34.2	143.5		5	1	189	M. H.	13	M	32.0	140.4		12	3
158	K. K.	7	M	24.8	124.3		8	1	190	M. N.	7	F	19.0	113.5		6	3
159	K. T.	6	M	21.0	113.5			1	191	U. M.	10	F	30.0	136.0		8	3.5
160	K. K.	5	F	16.9	103.2			1	192	K. M.	16	F	55.5	162.0		24	4
161	S. J.	1	M	11.0	80.5			1	193	M. K.	8	F	20.5	118.5		10	4
162	T. A.	12	F	35.5	145.5	112/50	11	1	194	M. K.	5	F	14.0	100.5	110/70	8	4

表 5. 油症患者各群の諸検査成績平均値±S. D.

群	皮膚症 度	年齢	体重 kg	身長 cm	血圧 収縮期	mmHg 拡張期	赤沈1時間 値 mm
成年者軽症群 (表2)	(61) 1.1	(61) 41.3	(60) 51.1±8.4	(58) 157.8±7.3	(33) 124.1±19.4	75.6±12.5	(53) 10.3±10.1
成年者重症群 (表3)	(69) 2.6	(69) 35.3	(69) 52.8±8.0	(67) 156.6±8.7	(44) 126.1±17.2	72.7±12.3	(69) 14.4±14.1
若年者 (表4)	(64) 1.5	(64) 9.8	(62) 30.3±14.0	(60) 132.8±23.2			(49) 8.8±5.7

括弧内は例数

72.7±12.3 mmHg (N=44), 赤沈 14.4±14.1 mm (N=69) であった。

これらの成年者油症患者の皮膚重症度による2群について、年齢、体重、身長、血圧、赤沈などの平均値(表5)を比較すると、体重については軽症群(男子22例、女子39例)の51.1 kg に対し、重症群(男子36例、女子33例)は52.8 kg で、予想に反し後者の方が大となった。しかしその差は有意とはならない。赤沈は軽症群の10.3 mm に比べ、重症群は14.4 mm であるが、各症例の値の分布が両群とも大きいので、その差は有意ではなかった。しかし成年者重症群では軽症群に比べて赤沈値の促進する傾向があるということができよう。身長、血圧についてはほとんど差がみられていない。

若年者64例(男子31例、女子33例)における成績一覧表を表4に示す。皮膚重症度によつて分けると、軽症者42例と重症者22例で、64例の平均は1.5度であった。年齢が1才より16才に分布しているため、体重も9.5 kg より65.0 kg、身長も78.0 cm より171.0 cm のものが含まれ、分散が非常に大きくなった。それらの平均値を表5に示す。ところが赤沈値についてみると8.8±5.7 mm (N=49) で、成年者

の2群(10.3±10.1 および 14.4±14.1 mm) に比べて平均値も標準偏差も小さいのが目立っている。しかしこれらの差は、成年者の標準偏差が大きいためにいずれも有意とはいえなかつた。

表 6. 尿 検 査 成 績*

症例番号	年齢	性	皮 膚 重症度	蛋 白	糖
7	62	F	0.5	+	卅
34	27	F	1	±	—
38	52	F	1	±	—
64	31	F	2	±	—
71	17	F	2	+	—
87	59	M	2	±	—
97	28	F	2.5	+	+
100	39	F	2.5	—	+
110	20	F	3	±	—
112	27	F	3	+	—
117	56	M	3	±	—
155	10	F	1	±	—
162	12	F	1	卅	—
166	5	F	1	+	—

* 149 例中陰性の 135 例は省略した。

表 7. 成年者症例における体重の経過—皮膚重症度による2群の比較

軽 症 群						重 症 群					
症例 No.	年齢	性	皮 膚 重 症 度	体 重 kg		症例 No.	年齢	性	皮 膚 重 症 度	体 重 kg	
				1969年度	1970年度					1969年度	1970年度
2	43	F	0	55.0	54.8	65	53	F	2	43.0	44.5
6	52	F	0.5	61.5	65.0	68	40	F	2	45.5	44.5
10	35	F	0.5	52.0	58.5	69	17	M	2	54.5	58.0
25	50	F	1	58.5	60.3	76	49	M	2	63.5	63.5
27	18	F	1	49.0	48.5	81	35	M	2	56.0	55.5
28	37	F	1	52.5	54.5	95	59	M	2.5	57.0	55.0
29	38	M	1	49.0	49.0	98	36	F	2.5	45.0	46.5
30	43	F	1	42.0	44.5	103	30	F	2.5	48.0	49.0
32	49	F	1	51.5	50.7	110	20	F	3	58.0	56.5
33	52	F	1	44.0	45.5	118	20	M	3.5	62.0	62.0
34	27	F	1	36.0	36.0	120	44	M	3.5	58.5	58.0
46	50	F	1.5	46.0	43.5	124	43	F	4	54.5	57.0
47	56	F	1.5	34.5	35.5	125	19	M	4	59.0	64.2
48	46	F	1.5	58.5	60.5	126	29	M	4	53.0	49.5
53	44	M	1.5	59.0	59.0	128	39	M	4	45.0	47.2
58	47	M	1.5	59.5	63.0	129	35	F	4	49.5	54.0
平均値	42.9		1.0	50.5 ±8.0	51.8 ±8.9	平均値	35.5		3.0	53.3 ±6.3	54.1 ±6.3

表 8. 成年者症例における血圧の経過

皮膚重症度	例数 N	平均年齢 才	1969 年度 血 圧 mmHg			1970 年度 血 圧 mmHg		
			収 縮 期	拡張期	平均血圧	収 縮 期	拡張期	平均血圧
2度未満	18	40.2	127.9 ±20.9	78.3 ±11.7	95.1 ±14.2	124.3 ±23.9	76.8 ±14.2	92.8 ±17.1
2度以上	16	35.9	127.3 ±13.5	73.0 ±10.1	91.1 ±10.8	123.9 ±10.0	68.7 ±11.8	86.4 ±10.4

表 9. 成年者症例の性別および若年者症例における赤血球沈降速度の経過

群	皮膚重症度	例 数 N	平均年齢 才	赤 沈 1 時 間 値 mm	
				1969 年 度	1970 年 度
成年者男子	2度未満	13	38.4	4.9± 2.53	6.2± 4.80
	2度以上	19	37.4	8.4± 8.73	11.1±10.8
成年者女子	2度未満	25	43.7	10.9± 7.78	11.3± 9.37
	2度以上	24	32.0	14.5±10.07	15.5±11.81
若 年 者	2度未満	20	10.5	6.2± 6.12	9.9±11.81
	2度以上	17	11.7	16.9±17.91	11.1± 5.10

尿定性検査のうち蛋白と糖についての成績を表6に示す。検尿は149例について行なわれたが、表示した以外の135例はいずれも陰性であった。したがって尿蛋白(+)以上の例は149例中6例で4.0%, 尿糖(+)以上は3例で2.0%, しかもすべての例は女子であった。皮膚重症度は蛋白(+)以上の6例はそれぞれ0.5, 1, 1, 2, 2.5, 3度(平均2.0度)で、糖(+)以上の3例はそれぞれ0.5, 2.5, 2.5(平均1.5度)であり、その間には相関関係はみられないようである。

2. 1969年度検診成績との比較

体重：若年者の体重については、患者が成長期にあるため当然体重の自然増加が推測され、油症による影響の判定は容易ではないので、ここでは成年者についてのみ検討した。本年度の皮膚重症度によつて、軽症群16例(表7の左半)重症群16例(表7の右半)とにわけ、それぞれについて昨年度の体重と比較した。2kg未満の変化を不変、2kg以上増加したものを増、減少したものを減としてみると、軽症群では増7例、不変8例、減1例となり、重症群では増5例、不変9例、減2例となった。すなわち、軽症例ではこの1年間に体重の不変のものがもつとも多いが、減少したものよりは増加したものの方が多かったということができよう。しかしながら、その有意性について検討すると両群とも変化があるということとはできない。

血圧：成年者34例を同様に軽症18例、重症16例

の2群にわけて、両年度の収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧などについて比較すると、1970年度は昨年に比べていずれも平均値は僅かに低い、有意の差とはいえなかつた(表8)。

赤沈：赤沈には性差が要因として無視できないと考えられるので、成年者81例を男子32例と女子49例にわけ、さらに皮膚重症度によつて軽症群と重症群とにわけて検討した。その成績を表9に示す。両年度とも共通して重症群の平均値の方が軽症群よりも促進している印象を受けるが、各群の1年間の変化はいずれも有意とはいえなかつた。

考 按

1970年度の油症患者の一斉検診は、現在各医療施設に入院中の19名を除き、376名が受診者として当初予定されていた。しかし一部地区の受診率がきわめて低かつたこともあつて、186名の検診当日の受診者に8名の同期間における油症外来受診者を加えて、辛うじて50.5%の受診率となつた。これは決して満足すべきものではなく、本症の病態究明に大きな意義があると考えられる重症例の相当数がもれた可能性がある。さらに一斉検診には多くの制約があるため、検査項目をとつてみても充分とは思われず、今回の成績から油症患者の現状のすべてを論じることは不可能であるが、平均的な大勢の把握は可能であると思われる。

本年度の一斉検診は自覚症状の問診のほか、皮膚所

見, 内科所見, 体重, 身長, 血圧, 赤沈, 胸部レ線撮影などの一般的なものに限定された。したがって本報告では, 成年者と若年者にまず 2 分し, 皮膚重症度によって比較的軽度例と重症例とにわけ, 他覚的に数値として表わされるものに限って観察することにした。

そもそも本症の初発症状であつた特有の皮膚所見は, 発症以来 2 年半の経過によつて, 徐々にではあるがある程度の改善をみるものが多い。それにもかかわらずかなりの例に全身倦怠感, 咳嗽, 腹部痛, 頭重感, 四肢のしびれ感などの自覚症状は依然として残っている印象を受ける。このようなことから, 時日の経過とともに皮膚症状と内科的病態との解離現象の存在も考える必要があろう。したがって 2 年以上を経過した現時点で, 皮膚症状の軽重によつて 2 分し, 内科的所見の異同を論じることには疑問がないわけではない。

これに対しては, 第 1 には発症半年後の 1968 年秋においては, 皮膚重症度 4 度の最重症群と 3 度以下の中等症以下の群とを比べてみると, 各種の検査項目について有意の差をみたものが多く²⁾, 本症の定型的なものの病態の把握に資するところが大きかつたと思われること, 第 2 には動物実験の結果から皮膚組織には脂肪組織とともに塩化ビフェニールの残留率が著しく高い事実があること³⁾ などより, 皮膚所見によつて軽重を区別し, 両群について比較することにはそれなりの意義があると考えられる。このような根拠から, まず皮膚所見によつておよそ同数の 2 群にわけ, 両群の検査平均値を統計的に処理して, その間の差をみようとした次第である。

まず, 本年度の体重については表 5 に示したとおり軽症群の 51.1 ± 8.4 kg に対し重症群は 52.8 ± 8.0 kg で, 両者の平均値でみれば, 予想に反して重症群の方が大きい印象を受ける。これは両群の構成において男子の占める率が, それぞれ軽症群で 36%, 重症群で 52% であつたことによる影響であるのかも知れない。これに対し成年者の赤沈値については, 軽症群 10.3 ± 10.1 mm, 重症群 14.4 ± 14.1 mm で, 偏差が大きくてその差は有意ではないが, 後者には男子が多いにかかわらず促進する傾向がうかがわれ, まず予想どおりの結果ということができよう。

昨年度の結果と比較した成績では, とくに有意の変化をみたものはなかつたが, 成年者の両群において, 体重減少した例が, 増加例あるいは不変例に比べてかなり少ない点は, 好ましい傾向といえよう。

塩化ビフェニールがもし長期にわたつてある臓器に

沈着すれば, 本物質による二次的な臓器障害の可能性もある。このようなことから頑固な自覚症状の残存と, 油症の本態との関係に大きな関心もたれるが, 今回の成績からはこれらの点を説明するものは得られなかつた。自・他覚的に症状を有するものの経過観察および治療法の確立は今後とも続けられねばならない問題と考える。

総 括

1970 年 8 月 3 日より 11 日にわたつて, 九大油症研究班によつて行なわれた油症一斉検診の成績のうちから, 他覚的に数量化の明確な体重, 身長, 血圧, 赤沈などについて, 皮膚科所見によつて分類された比較的重症群と軽症群とを比較することにより, 油症病態の現状を究明しようとした。同時に一部症例については, 昨年度の成績と比較し, 1 年間の変化をみようとした。得られた結果を要約すると以下ようになる。

1. 本年度の一斉検診における受診者は計 194 名で, 受診率は 50.5% であつた。194 名の内わけは男子 90 名, 女子 104 名で, 17 才以上の成年者は 130 名, 17 才未満の若年者は 64 名であつた。皮膚重症度 2 度未満を軽症群, 2 度以上を重症群とすると, 前者は成年者 61 例, 若年者 42 例の計 103 例, 後者は成年者 69 例, 若年者 22 例の計 91 例であつた。

2. 成年者における軽症群と重症群について, 体重, 身長, 血圧, および赤沈値などをそれぞれ比較したが, いずれも有意の差といえるものはなかつた。しかし, 重症群の赤沈平均値は軽症群のそれより促進する傾向がみられた。

3. 若年者については, 年令の幅が大きいため, 身長, 体重の標準偏差が著しく大きくなつた。赤沈値 8.8 ± 5.7 mm は, 成年者各群のそれらより低い値であつたが有意とはいへなかつた。

4. 成年者における本年度の値と同一例の昨年の値とを比べてみると, 体重においては軽症群の半数, 重症群の 1/3 近くに 2 kg 以上の増加をみるものがあつたが推計学的には有意ではなかつた。血圧および赤沈についてはほとんど差がなかつた。

本研究にご協力いただいた福岡県衛生部, 久留米大学小児科, 北九州市立小倉病院, 大牟田市立病院, 田川市立病院ならびに九大油症研究班の各位, 資料整理に助力された相生嶺子さん, 池浦泰子さんに厚くお礼申上げる。

文 献

- 1) 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: 409-431, 1969.
- 2) 奥村恂, 勝木司馬之助: 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. 同誌 60: 440-448, 1969.
- 3) 吉村英敏ほか: ^3H - カネクロールのラットにおける体内分布および排泄について. 同誌 62: 12-19, 1971.
- 4) 利谷昭治, 北村公一: 油症 (塩化ビフェニール中毒症) の臨床的観察, とくに皮膚所見のその後の経過. 同誌 62: 132-138, 1971.
- 5) 重松信昭ほか: 未発表.
- 6) 樋口謙太郎ほか: 油症最近の問題をめぐって (座談会). 臨床と研究 46: 2322-2330, 1969.

油症（塩化ビフェニール中毒症）の臨床的観察 とくに皮膚所見のその後の経過

九州大学医学部皮膚科教室（主任：樋口謙太郎教授）

利 谷 昭 治・北 村 公 一

Clinical Observation on Yusho (Chlorobiphenyls Poisoning), Especially Further Study of Its Dermatological Findings

Shoji TOSHITANI and Kôichi KITAMURA

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

The general examination of the patients with Yusho was done in summer of 1969 and 1970 respectively in Fukuoka prefecture. This report is a comparative study of the grading according to severity of skin lesions in Yusho.

We simplified the grading as follows:

Grade 0: Without skin lesions, Grade 1: Pigmentation of the skin and the mucous membrane, Grade 2: Comedo formation, Grade 3: Acneform eruption, Grade 4: extending distribution of the acneform eruption.

It was clarified that the severe cases of Yusho (Grade 3 and 4) were decreased and the light cases were increased and then the improvement of the skin lesions was seen in general.

The most excellent clinical effect was that of removal of keratotic plug in the treatment with vitamin A acid lotion to the patients with Yusho and the betterment of external appearance of the patients was produced.

I. は し が き

昭和43年10月以降、西日本一帯に発生した油症の臨床症状は塩素痤瘡のそれであつて、原因追求の結果、米糠油の精製のため熱媒体として用いられたカネクロール（塩化ビフェニール）という有機塩素剤が、特定日の油に混入、汚染され、経口的に摂取されたために発生したことが明らかにされた。

昭和44年4月、九大油症研究班は、患者の治療ないし治療研究に専念する九大油症治療研究班に改組され、九大病院 総合外来に、九大油症総合外来を設置し、週1回、皮膚科、一般内科、神経内科、眼科、歯科、耳鼻科、整形外科、胸研内科などの各専門医の参加によつて診療が継続されている。

油症の皮膚科学的症状については、昭和44年6月発行の福岡医学雑誌第60巻6号に、油症（塩化ビフェニール中毒）研究報告集として特集され、油症の皮膚科学的候論と題する論文に詳細が記載されている。

ところが、昭和44年5月、山口県下の16才高校生男子と福岡県篠栗町の25才男子の1週間以内の相つぐ急死と、それらの剖検所見から、副腎皮質機能不全および先天性ないし後天性循環器疾患の存在が、油症患者の生命予後に重大な関連のあることが想像され、早急に県下全症例について、それらを確認する必要に迫られたため、昭和44年8月、4、5、11、12、25および26日の6日間にわたつて、関係専門医による一斉検診が九大病院において行なわれた。

その後、昭和44、45年度にかけて福岡県下では、72才、71才の男子2症例の死亡があり、とくに夏期において、油症患者の多くが全身症状の増悪をみ、本毒物が油溶性であつて、大部分が脂肪組織に貯溜して排泄が極めて困難かつ緩徐であることから、少なくとも年1回、油症患者の一斉検診を行なつて、重篤要注意症例の選択が必要であると考え、昭和45年8月3、4、5、6、7、10、および11日の7日間、福岡地区の症例は九大病院、北九州地区症例は北九州市立小

倉病院，久留米市，大牟田市地区症例はそれぞれ，久留米大学病院，大牟田市立病院，筑豊地区は田川市立病院において，一斉検診が企画実施され，著者らも皮膚科専門医として立会った。

本報告は，これら昭和44年度および45年度県下症例について行なわれた一斉検診において，調べられた油症の重症度分類基準（福岡医学雑誌 60巻419頁，昭44，表1参照）にもとづく皮膚重症度の変動を解説し，さらに，昭和44年11月よりはじめられたビタミンA酸治療の成績についても触れる。

Ⅱ. 皮膚重症度の変動

1) 昭和44年度一斉検診における皮膚重症度分布油症の重症度分類基準（表1）を，皮膚症状のみから少しく簡略化して，これを皮膚重症度と仮称した。

0度 皮膚症状がほとんどなく，内科的訴えのみのもの

1度 主として色素沈着（皮膚，粘膜とも）のみのもの

2度 面皰の形成をみるもの

3度 痤瘡様皮疹をも伴うもの

4度 以上の皮膚症状が広汎かつ高度で化膿傾向の強いもの

以上の5段階であるが，実際診察してみると，1度と2度の中間にあるのではないかというふうに，中間的存在も少なくない。その場合には，0～1度，1～2度，2～3度，3～4度と一応記載はしたが，整理する段階では，0～1度は0度へ，1～2度は1度へ，2～3度は2度へ，3～4度は3度というふうに切り下げて包含した。

昭和44年度対象症例は352例，男子168例（47.7

%），女子184例（52.3%）であり，年齢，性，皮膚重症度の3者による分類は表2にみられる通りである。

ほぼ男女平等に分布し，皮膚重症度では，1，2，3度がほぼ同一頻度で分布し，0度と4度はこれらの1/2程度の頻度で，ほぼ同一頻度である。0，1度のように皮膚重症度の軽いものでは女性が男性のほぼ2倍になっているが，2，3，4度では僅かながら男性が多く，全般的に女性が僅かながら多くなっている。年齢的には，10才代が最も多く，10才まで，20才代，30才代がこれにつき，ほぼ同率で，40才代，50才代と年齢がすすむと激減している。20才までは僅かながら男子が多いが，以後は僅かに女性が多い。4度のごとき重症では，20才代が最高で，ついで30才代である。3度では，男は10才代，女性で20，30才代が多い。2度でも男は10才，20才代に集中するが，女性は分布が広い年齢層にまたがっている。0，1度のような軽症例は10才までの幼年層に多い。

2) 昭和45年度一斉検診における皮膚重症度分布 筑豊地区の一斉検診拒否によつて，受診総数は205例にとどまつた。ただし，一部一斉検診日以外の8月中に油症総合外来を受診したものを加えている。表3にみるように，男性98例（47.8%），女性107例（52.2%）とやや女性に多いが，昭和44年度の比率と偶然ほとんど全く一致している。

重症度分布をみると，1度が最も多くて38%，ついで3度が29%，0度，3度がほぼ同一頻度で2度の1/2頻度を示している。4度は極端に少なくなつて，僅かに4%を占めるにすぎないことが注目される。0，1度の軽症例は女性に多く，2，3度の中等症は僅かに男性が多い。年齢的にみると，10才代が最

表 1. 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 (ごく軽症)	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 外陰部脂線に一致した囊腫 頸部，頂部，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 2. 昭和 44 年度油症患者皮膚重症度分布

年 令	0 度		1 度		2 度		3 度		4 度		計		総 計
	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	
～10	7	10	8	10	16	4	1	3	1	2	33	29	62(17.6%)
～20	4	3	4	11	13	9	19	8	4	4	44	35	79(22.4%)
～30	0	2	3	6	7	9	7	10	9	9	26	36	62(17.6%)
～40	2	3	6	18	7	5	7	11	8	3	30	40	70(19.9%)
～50	0	3	5	5	4	9	5	7	2	3	16	27	43(12.2%)
～60	0	3	2	3	0	6	8	1	1	0	11	13	24(6.8%)
～70	1	2	1	3	1	0	1	0	0	1	4	6	10(2.8%)
～80	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2(0.7%)
計	14 27 41(11%)		30 56 86(25%)		48 42 90(26%)		47 40 87(25%)		25 22 47(13%)		168 184 (48%)(52%)		352

表 3. 昭和 45 年度油症患者重症度分布

年 令	0 度		1 度		2 度		3 度		4 度		計		総 計
	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	
～10	3	5	11	9	2	2	0	2	0	2	16	20	36(17.5%)
～20	4	4	4	4	9	7	6	2	1	1	27	18	45(22.0%)
～30	1	2	1	7	5	5	2	4	1	0	10	18	28(13.7%)
～40	3	4	6	5	6	10	3	2	2	1	20	22	42(20.5%)
～50	1	3	6	10	6	1	3	2	1	1	17	17	34(16.6%)
～60	0	3	1	4	2	2	1	0	0	0	4	9	13(6.3%)
～70	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	3	1	4(1.9%)
～80	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	2(0.9%)
～90	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1(0.7%)
計	12 22 32(17%)		31 46 77(37%)		32 27 59(29%)		15 12 27(13%)		5 5 10 (4%)		98 107 (48%)(52%)		205

高で 22%を占めたが、30 才代もやや少ないがほぼ同一頻度であり、10 才までと 40 才代がこれについている。重症度を年令別にみると、1 度の男性は 10 才までが最も多く、2 度では男性は 10 才代、女性は 30 才代が最高であり、3 度では男性の 10 才代が多い。

3) 昭和 44, 45 年度一斉検診における皮膚重症度分布の比較

2 年間の分布を比較する上で、最も問題なのは昭和 45 年度の筑豊地区油症患者の一斉検診拒否による受診総数の減少である。すなわち、受診総数は昭和 44 年度 352 例、昭和 45 年度 203 例となり、45 年度は 44 年度の約 58%にすぎない。ただし、男女の頻度は両年度とも男性 48%、女性 52%と全く一致をみた。重症度分布が影響される因子の一つに年令分布がある。

表 4. 昭和44, 45年度一斉検診患者の年令分布の比較

年 令	昭和44年度	昭和45年度
～10	62 (17.6%)	36 (17.5%)
～20	79 (22.4%)	45 (21.9%)
～30	62 (17.6%)	28 (13.6%)
～40	70 (19.9%)	42 (20.4%)
～50	43 (12.2%)	34 (16.5%)
～60	24 (6.8%)	13 (6.3%)
～70	10 (2.8%)	4 (1.9%)
～80	2 (0.6%)	2 (0.9%)
～90	0	1 (0.5%)
計	352	205

表4は、昭和44、45年度の一斉検診受診症例の年齢分布の比較であるが、この両者は極めてよく相似しているのも、この点も問題にはならないようである。

筑豊地区は、他地区に比べて罐入りライソオイル使用者が多いために、重症者が多い。そこで、筑豊地区を除いた重症度分布の比較では、妥当な成績とはいいいかねる。このことを確認するために、昭和44年度一斉検診の重症度分布を、筑豊地区とそれ以外の地区に分けて比較したのが、表5である。1、2度のような軽症例は、筑豊地区は少なく、それに反し、3度、4度のような、中等度ないし重症例は明らかに筑豊地区が多く、4度においてとくにその傾向が著明である。すなわち上述の考えは、大体実証された。

そこで以上の点から、表6のように、昭和44年度の患者数から、筑豊地区の患者を除いた242例と昭和45年度203例とを比較した。0度、1度、2度においては、昭和45年度が昭和44年度よりその頻度は高くなっており、1度においてその差は最も顕著である。逆に、3度、4度のように重症例は、昭和45年度は昭和44年度に比べてその頻度は激減している。

参考までに、筑豊地区を含めた昭和44年度全症例と比較すると、同様の傾向すなわち、重症者が昭和45

年度は減少して、軽症者が増加する傾向がより顕著である。とくに4度においてその差がより顕著であるのは、筑豊地区に4度の重症者が多かつたことで充分納得出来ると思う。

表7は、筑豊地区症例をも含めた昭和44年度全症例と昭和45年度症例とを、各年齢層ごとに重症度の変動を比較したものであるが、10才未満では、1度、2度で変動が著明であり、10才代では0度と3度、20才代では1度、2度、4度、30才代では2度、3度、40才代では1度、3度、50才代では0度、3度のように、各年齢層で、変動をみた重症度に多少差があるように思われる。

つぎに、昭和45年度一斉検診症例のうち、昭和44年度一斉検診時の皮膚重症度の判明している症例について、その変動をみたのが表8である。

0度、1度、2度の軽症例では、軽快をみたもの数は不変例を上廻り、3度では、軽快と不変がほぼ同数で、4度は全例不変である。これは昭和45年度4度と判定されたものが、44年度どうであつたかというふうにしたので、このようになったので、44年度4度のものが、45年度どうなつたかというふうにすると、この成績は変わつてくると思われる。増悪とは、重症

表5. 昭和44年度一斉検診時の筑豊地区とそれ以外の油症患者の皮膚重症度の比較

皮膚重症度	昭和44年度（筑豊地区以外）			昭和44年度（筑豊地区）		
	男	女	計	男	女	計
0 度	11	17	28(11.5%)	3	10	13(11.8%)
1 度	23	40	63(26.0%)	11	13	24(21.8%)
2 度	33	34	67(27.6%)	15	8	23(20.9%)
3 度	30	29	59(24.4%)	17	12	29(26.3%)
4 度	13	12	25(10.5%)	13	8	21(19.2%)
計	110 (45.5%)	132 (54.5%)	242	59 (53.7%)	51 (46.3%)	110

表6. 昭和44年度と昭和45年度油症患者一斉検診時の皮膚重症度の比較

皮膚重症度	昭和45年度			昭和44年度（筑豊地区を除く）			昭和44年度（筑豊地区を含む）		
	男	女	計	男	女	計	男	女	計
0 度	12	22	34(16.7%)	11	17	28(11.5%)	14	27	41(11.6%)
1 度	32	40	72(35.5%)	23	40	63(26.0%)	34	53	87(24.7%)
2 度	33	27	60(29.6%)	33	34	67(27.6%)	48	42	90(25.6%)
3 度	15	12	27(13.3%)	30	29	59(24.4%)	47	40	87(24.7%)
4 度	5	5	10(4.9%)	13	12	25(10.5%)	25	22	47(13.4%)
計	97 (47.6%)	106 (52.4%)	203	110 (45.5%)	132 (54.5%)	242	168 (47.7%)	184 (52.3%)	352

表 7. 各年令別にみた昭和 44, 45 年度一斉検診の重症度の変動

皮膚科 重症度	10才未満		20才未満		30才未満		40才未満		50才未満		60才未満		70才未満		80才未満		90才未満	
	昭44	昭45	昭44	昭45	昭44	昭45	昭44	昭45	昭44	昭45	昭44	昭45	昭44	昭45	昭44	昭45	昭44	昭45
0	17 (27)	8 (22)	7 (9)	8 (19)	2 (3)	3 (10)	5 (7)	7 (17)	3 (7)	4 (12)	3 (13)	3 (23)	3	1	1			
1	18 (29)	20 (55)	15 (19)	8 (19)	9 (14)	8 (29)	24 (34)	11 (26)	10 (24)	16 (47)	5 (21)	5 (39)	4	1	1	2		1
2	20 (32)	4 (11)	22 (28)	16 (38)	16 (26)	10 (36)	12 (17)	16 (38)	13 (31)	7 (20)	6 (25)	4 (31)	1	2				
3	4 (7)	2 (6)	27 (34)	8 (19)	17 (28)	6 (21)	18 (26)	5 (12)	12 (26)	5 (15)	9 (37)	1 (7)	1					
4	3 (5)	2 (6)	8 (10)	2 (5)	18 (29)	1 (4)	11 (16)	3 (7)	5 (12)	2 (6)	1 (4)		1					
計	62	36	79	42	62	28	70	42	43	34	24	13	10	4	2	2		1

() 内は%

表 8. 昭和45年度油症一斉検診時の皮膚重症度とその変動

重症度	総数	男	女	軽快	不変	増悪	不明
0度	43	12	22	16	6	2	10
1度	72	32	40	30	16	12	14
2度	60	33	27	23	16	5	16
3度	27	15	12	12	10	1	4
4度	10	5	5	0	10	0	0
計	203	97	106	81	58	20	44

度が高くなったものをいうが、とくに1度のような軽症例において著明である。これは皮疹のみられなかつた症例に、昭和44年度検診以来、新たに皮疹が発生したものか、44年度検診の際、僅かな皮疹を見落したのか、あるいは検診医師の判断の個人差によるものと思われる。そしてその個人差は重症例よりも軽症例に起こりやすいことも容易にうなづける。

Ⅲ. ビタミンA酸の痤瘡様皮疹に対する臨床効果

ビタミンA酸が角化症ことに魚鱗癬および尋常乾癬に外用し、効果のあることを認めたのは、1962年 Stüttgen が、魚鱗癬、先天性魚鱗癬様紅皮症、毛孔性紅色皰糠疹などに、同年 Beer が、魚鱗癬の他、ダリエー病、乾癬、痤瘡などに外用した成績を報告したのにはじまる。本剤が一次的刺激剤であり、強力な角質溶解効果をもっていることから、1969年 Kligman らは尋常痤瘡に外用させて顕著な効果のあることを報告した。たまたま教室の五島が Kligman のところで

研究中、油症の痤瘡様皮疹に対し有効ではないかと考えた。剤型は Kligman の処方準じて外用させた成績についてのべる。

ビタミンA酸を、95%エチルアルコールとプロピレングリコール等量混合物に、次の3種の濃度に溶解すると黄褐色の溶液を得る。これは日光光線により分解をうけるので、褐色瓶に保存、冷暗所に保持し、直射日光を避ける。

A : 0.1% ビタミンA酸液

B : 0.05% ビタミンA酸液

C : 0.01% ビタミンA酸液

油症患者24例に投与し、そのうち経過を観察しえた16例について説明する(表9参照)。

表 9. 油症患者の痤瘡様皮疹に対するビタミンA酸液による治療
(24例に投与、うち16例の経過観察例)

A液 (0.1%)	有効	4例	} 計 10例 (62%)
"	やや有効	5例	
C液 (0.01%)	やや有効	1例	
A液 (0.1%)	無効	6例	(38%)
(うち3例は初期刺激のため使用を中断)			
A液とプラセボとの比較例			
	プラセボ	やや有効	1例
	"	無効	3例
	"	効果不明	4例
A液 (0.1%) と B液 (0.05%) との比較			
	A液 > B液		1例
	A液 B液とも無効		1例

ビタミンA酸ローション治療効果



図 1. 44才婦人, 治療前, 重症度 4 度



図 2. 同前, 治療後, ビタミンA酸A使用3カ月後, 毛孔角栓除去され, 外観著明改善



図 3. 36才男子, 治療前, 重症度 3 度



図 4. 同前, 治療後, ビタミンA酸A使用2カ月後, 毛孔角栓除去, 外観著明改善



図 5. 30才婦人, 治療前, 重症度 2 度



図 6. 同前, 治療後, ビタミンA酸A使用3カ月後, 毛孔角栓除去, 外観改善

有効例は10例、有効率は63%である。無効6例のうち、3例は、A酸液の刺激効果の強いために1～2回の外用後中止してしまったものである。判定保留に属させるのが妥当かもしれない。

8例について、顔面を左右の頬に分けて、1側に真薬を、他の1側に、エチルアルコール・プロピレングリコール等量混合物の溶媒のみの偽薬を外用させて、左右を比較したが、7例は真薬に顕著な臨床的效果をあげ、偽薬の方が刺激がなく、臨床的に効果をみたまの1例ある。

濃度差については、濃度の高いものほど、刺激効果も強いが、僅かに1例であるが、濃度の高いものに効果が強い例をみた。

臨床応用に当って特に注意すべきことは、本剤の刺激作用で、外用2～3日目に発赤、腫脹を来とし、熱感疼痛がある。外用中止すると、1～2日で薬状または秕糠様落屑を生じ4～5日で消退治癒する。そのために、われわれは、痤瘡様皮疹の尖端にのみ外用させ、全面に塗布する方法を厳禁した。1日1～2回外用させ、3日間連日外用、その後の4日間は外用を止めて観察し、炎症が去つたのち再び外用させるというふうに指導した。

臨床効果の著明なものは、本剤の一次的刺激効果によるもので、特に黒褐色の毛孔性角栓の除去効果は顕著であり、これにより顔面の美観は著しく回復し、患者から感謝された(図1～6)。しかしながら、巨大な囊腫状になつたもの、表面が皮膚で完全に被覆されたものは、A酸外用も全く無効で、外用していない場所に面皰ないし、痤瘡様皮疹の新生を抑えることは出来ない。また、化膿傾向の強いことも特徴であるが、化膿の初期に、その尖端にA酸液を外用すると、角質溶解効果のために、早期に排膿を促進するので、これも良い適応である。

IV. かんがえとまとめ

油症の皮膚症状は、分泌異常、角化異常、色素異常の3つに大別しうる。皮脂腺の分泌異常と角化異常は毛孔角栓形成、面皰、痤瘡様皮疹、耳垢形成を、独立皮脂腺の分泌異常は眼脂を、汗腺の分泌異常は四肢末梢の発汗などを来す。角化異常としては、全身の毛孔著明化、小児ではとくに全身皮膚の乾燥化、手掌、足底の胼胝、魚の目形成を来す。色素異常としては、顔面皮膚の特有な色素沈着、眼瞼結膜、角膜輪、歯肉などの粘膜の色素沈着および爪の色素沈着などである。

皮膚の重症度はこれらを考慮して作製されているが、この重症度分類は必ずしも問題がないわけではない。しかしながら、今なお、本中毒症のすべてが解明されているわけではないので、重症度分類規準を少しく簡単にわかり易くした。

この皮膚重症度でもつて、昭和44年度、45年度いずれも、夏期の内科的症状の最も悪化する時期を選んで、その変動を調べてみた。この際、両者の比較に最も大きな障害になつたものが、昭和45年度の筑豊地区の一斉検診拒否であつて、このため、昭和44年度から、筑豊地区を除いて、条件を比較的同じくして両者を比較したり、また、45年度の症例について、44年度の重症度を比較してその変動をみたりしたが、これらのことから、この1年間で皮膚症状はかなり改善していることが判明した。45年度は重症者が減少して、軽症者が増加している。とくに、4度の重症例の症状改善もみるべきものがあつた。筑豊地区が他の地区に比較して、重症例の多いことも判明したが、これら症例の経過が見られなかつたことは残念であつた。

ビタミンA酸液の外用は刺激性が強いが、外用方法を注意すれば極めて有効である。とくに毛孔角栓の除去効果は顕著であつて、これにより外観は著しく改善される。ただし、囊腫状になつたものには無効で、色素沈着に対しても無効であつた。

V. 結 論

昭和44年度(昭和44年8月)、昭和45年度(昭和45年8月)油症患者一斉検診で皮膚重症度の変動を調査した。45年度は重症者が減少し、軽症者の増加をみているので、油症の皮膚症状は一般に改善していることが知られる。

ビタミンA酸液外用は、毛孔角栓除去効果が顕著で、これにより外観の著しい改善をみた。

文 献

- 1) 五島忠安、樋口謙太郎：油症の皮膚科学的症候論。福岡医誌 60: 409-431, 1969.
- 2) Stüttgen, G.: Zur Lokalbehandlung von Keratosen mit Vitamin-A-Säure. Dermatologica. 124: 65-80, 1962.
- 3) Beer, P. Untersuchungen über die Wirkung der Vitamin-A-Säure. Dermatologica. 124: 192-195, 1962.
- 4) Kligman, A. M., Fulton, J. E. and Plewig, G.: Topical vitamin A acid in acne vulgaris. A. M. A. Arch. Dermat. Syph. 99: 469-476, 1969.

Chlorobiphenyls による胎児症

久留米大学医学部小児科学教室 (主任: 船津維一郎教授)

船津維一郎・山下 文雄・吉兼 尚
船津多賀子・伊藤 佑士・津川 信
林 信夫

久留米大学医学部産婦人科学教室 (主任: 加藤俊教授)

加藤 俊・薬師寺道明・岡本 元
有馬 昭夫・安達 宣武・高橋 謙一
宮原 通義・田代 泰信・下町 雅伯

久留米大学医学部臨床検査部 (主任: 山崎晴一郎教授)

山崎晴一郎・有馬 正

久留米市聖マリア病院未熟児センター (院長: 井手一郎)

久能 恒子・井手 速見・井手 一郎

A Chlorobiphenyl Induced Fetopathy

Iichiro FUNATSU, Fumio YAMASHITA, Takashi YOSHIKANE,
Takako FUNATSU, Yushi ITO, Shin TSUGAWA,
and Masao HAYASHI

*Department of Pediatrics (Director: Prof. Iichiro Funatsu),
Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan*

Toshi KATO, Michiaki YAKUSHIJI, Gen OKAMOTO,
Akio ARIMA, Noritake ADACHI, Kenichi TAKAHASHI,
Michiyoshi MIYAHARA, Yasunobu TASHIRO
and Masanori SHIMOMURA

*Department of Obstetrics and Gynecology (Director: Prof.
Toshi Kato), Kurume University School of Medicine*

Seiichiro YAMASAKI and Tadashi ARIMA

*Department of Medicine and Clinical Laboratory (Director: Prof.
Seiichiro Yamasaki), Kurume University School of Medicine*

Tsuneko KUNO, Hayami IDE and Ichiro IDE

*Premature Center, St' Maria Hospital (Director: Dr. Ichiro Ide)
Kurume, Japan*

Four babies born to the mothers with chlorobiphenyls poisoning (so-called Yusho) have been studied in detail. The unusual clinical features were as follows:

- 1) Three of the four cases were "Small-For-Date Babies" (SFD Babies).
- 2) Dark brown pigmentation similar to that in Addison's disease and parchment-like desquamation of the skin in general, especially of the genitalia, axilla, near the finger-nail and hair follicles were noted.
- 3) Dark brown pigmentation of the mucous membrane was marked on the lip, gingiva, palate and genitalia in all cases.

4) Gingival hyperplasia with pigmentation was seen in three cases, and eruption of teeth at birth in two.

5) Dark brown pigmentation in the palpebral and limbic conjunctive was marked in one case and slight in another. Secreta of cream-cheese consistency were observed on the palpebral conjunctiva in two cases.

6) The frontal and the occipital fontanelles were larger and the sagittal suture remained wider than usual. Spotted calcification was noticed on the parieto-occipital area of the skull in three cases.

7) The face was edematous and there was exophthalmos in three cases.

8) There was hepatomegaly of the size three finger breadths below the costal margin in one case.

9) The laboratory examinations revealed elevation of serum β -lipoprotein in one case, alkaline phosphatase in one, lipid peroxide in two, and GOT in one out of the four. Other values including growth hormone, Triosorb-test, 17-OH, 17-KS, total and ester-cholesterol, total lipid, triglyceride, phospholipid, TTT, ZTT, CCF, LDH and electrolytes were within normal.

10) The pathology of the biopsied skin showed hyperkeratosis with keratotic plugs, acanthosis and melanosis in basal cells in all three cases biopsied.

11) In the liver, biopsy showed fibrosis with a deposit of the pigment (case 2), swelling of the hepatocyte (case 3) and no abnormalities (case 1).

12) The growth of the infants paralleled that of average healthy infants without delay in motor and mental development. The pigmentation faded within 2-5 months in all cases.

13) The growth of the newborn rats from the rats with experimentally induced chlorobiphenyls poisoning was evaluated for more than 30 days after the birth and compared with the control rats.

There were no significant differences in growth between the two groups, nor in birth weight.

The fetopathy induced by chlorobiphenyls poisoning or the so-called "Yusho" of the mother has been described.

The pathogenesis of the main clinical feature of gingival hyperplasia, Addison's disease like pigmentation, early eruption of the tooth, and calcification on the skull has been discussed, in comparison with diphenylhydantoin induced gingival hyperplasia and the effect of DDT on the adrenal which share certain resemblances.

Chlorobiphenyls を妊娠の 1~7 カ月にとつた母は、症状の著明なもの(2例)、わずかのもの(1例)、まったく気づかなかつたもの(1例)と程度に差があつたが、生まれた新生児は皮膚・粘膜の暗褐色着色ほかの特有な症候群をしめした。われわれはこれを chlorobiphenyls 胎児症 (chlorobiphenyls induced fetopathy) としてさきに報告した(船津ほか, 1969)³⁾。

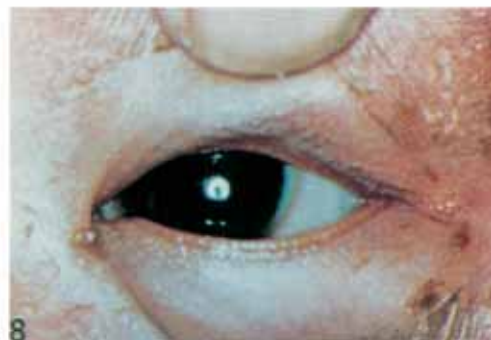
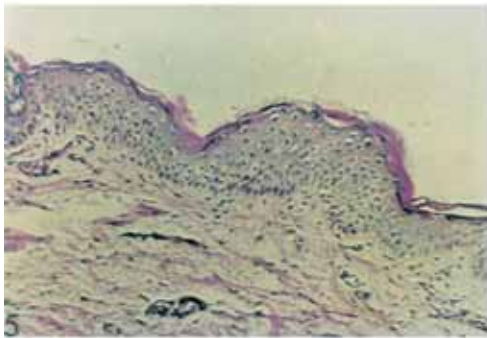
その後児発育の長期観察を行なつたので、4 症例の詳細な臨床観察、検査所見を報告し、あわせて妊娠ラットにおける chlorobiphenyls 投与実験と、その見への影響について記述する。

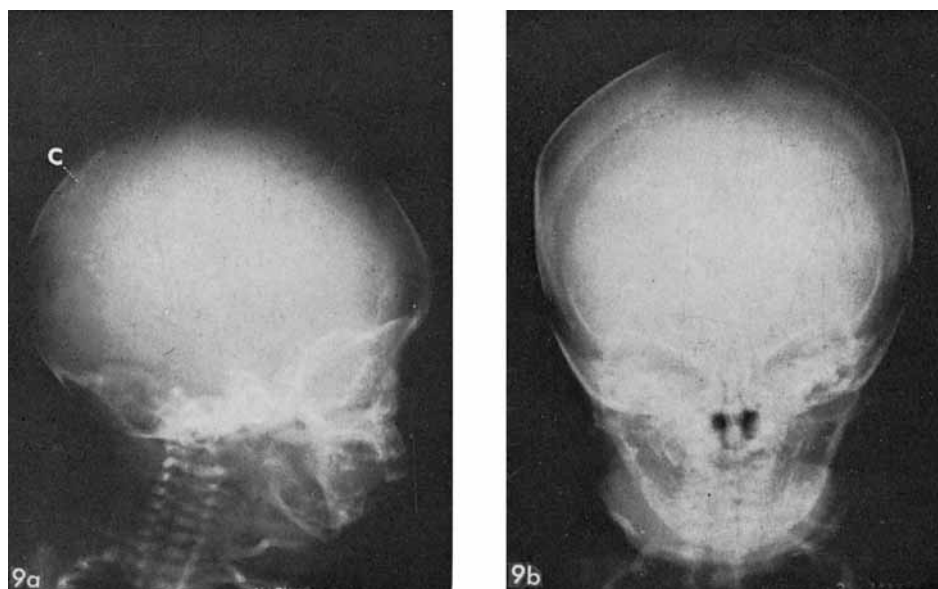
I. ヒトの chlorobiphenyls fetopathy

1. 症例(表1, 2)

4 症例ともカネクロール含有米ぬか油を家族ひとりあたり 0.6~10 l とつており、症例 1 の母のとつた油のカネクロール濃度は 2000 ppm であつた(塚本ほか, 1969)¹⁸⁾。油をとつて 2 カ月半ごろ(妊娠 25 週ごろ)から全身倦怠、食思不振、毛孔性瘡瘡があり、児は 36 週の早期産、胎盤重量は 450 g, 径 17×16 cm, 厚さ 20 cm で、肉眼的には著変をみとめず、組織学的にも血管腔の拡張のみでトロフォブラスト、間質の病的所見はみとめなかつた。胎盤からは定性的にカネクロールが証明されている(塚本ほか, 1969)¹⁸⁾。

症例 2 の母体は、油症症状にはとくに気づいていないが、家族 1 人あたり約 1 l 以上の割で相当時期カネクロール含有米ぬか油をとつており、児は 42 週で出





Explanation of figures

- Fig. 1.** Case 1. Pigmentation on the skin, scrotum, edematous eyelid, protuberated gingiva were noted. The tooth were lost.
- Fig. 2.** Pigmentation on the skin of the finger and the marked desquamation in case 1.
- Fig. 3.** Pigmentation on the hair follicles in case 1.
- Fig. 4.** Uneven protuberation of the gingiva and the teeth at the birth in case 1.
- Fig. 5.** Skin biopsy finding: marked hyperkeratosis in case 1.
- Fig. 6.** Dark-brown pigmentation on the scrotum and penis in case 2.
- Fig. 7.** Parchment-like desquamation, the pigmentation of the skin and the edematous eyelid in case 3.
- Fig. 8.** Brown ring (corneal limbus) and the secretion on the eye in case 3.
- Fig. 9a.** Scattered calcification on the parietooccipital skull in case 2. (C: calcification)
- Fig. 9b.** Larger frontal and occipital fontanelles and wider sagittal suture in case 2.

Table 1. Chlorobiphenyls induced fetopathy: Family history

Case	1 (Y.M.)	2 (T.Y.)	3 (H.M.)	4 (S.M.)**
Sign of poisoning in mother	marked	not noticed	slight	some eruptioa
Chlorobiphenyls taken weeks or months of pregnancy	2 ws—delivery	5-35 ws	6-31 ws.	4 ms.
Amount of oil* consumed in family (l)	63	5.4	1.8	9
Family size (number)	6	5	3	2
Oil (l) per person	10.5	ca. 1.1	0.6	4.5
Toxemia of pregnancy	hypertension	hypertension	edema	slight anemia
Drug in pregnancy	thiazides	yes	yes	?

* Oil contained 2000 ppm of chlorobiphenyls.

** This case was examined at her 3 months of age.

Table 2. Growth at the birth and in infancy

Case	1	2	3	4
Sex	male	male	male	female
Birth weight	1800	2500	2930	2300
Gestational age (weeks)	36	42	42	40
Small-For-Dates Baby	yes	yes	no	yes
Mean*—3/2 S. D. (Birth weight, g)	2120	2690	2690	2300
Height (at birth) (cm)	41	47	46	?
Mean* —3/2 S. D. (Height, cm)	43.8	48	48	47.7
Further growth	small	small	normal	small
Follow up (months)	16	8	8	19
Date of birth (1968)	Oct. 13	Oct. 25	Oct. 23	Aug. 27

* Average of healthy newborn babies

産の過期産児で、帝王切開による出生、異常な色素沈着があることから、逆に母親のカネクロール摂取歴がわかった例である。症例3の母体は軽度の症状を、症例4の母体は発疹をみとめた程度である。症例1と3の母は定型油症との確診が下されているが、症例2、4の母は検診をうけていない。

症例1、2は久留米大学産科と小児科に入院し、症例3は聖マリア病院末熟児センターに入院し、それぞれ関係者によつて詳細な臨床的観察と検査を受け、退院後もひきつづき成長・発達の観察と諸検査を受けた。症例1、2、3、4はそれぞれ1才4カ月、8カ月、8カ月、1才7カ月まで追求できた。

検査項目は表3、4、5、6のほか、分析発達テスト（遠城寺—梁井式）、骨格、手根部レ線像による骨発達（骨年齢）と骨の異常検査等を行なった。（なお症例1、2、3は九州大学久永講師の依頼によりデータを提供し、その1部がすでに報告されていることを附記する¹⁷⁾）。

2. 出生時の児の発育（表2）

在胎期間は1例の早期産児、1例の満期産児のほか、2例が過期産児であつたにもかかわらず、4例中3例が **Small-For-Dates Baby** で体重が胎生期標準—3/2 標準偏差を下まわり、身長も同様小がらであつた。

3. 臨床的特徴（表3）

（1）全例に皮膚と粘膜の色素沈着をみた。色素沈着は暗褐～黒褐～灰白褐色で、もともと色素の多い外陰部、腋窩などに著明であり、爪床近くの指の皮膚や毛孔の黒色化が目だつた。粘膜では、口唇、口腔硬口蓋、外陰部、眼球粘膜、角膜輪部に褐色輪としてみられた症例があつた（症例3）。症例1、2、3には、葉状ないしこまかい皮膚落屑をみとめた（カラー写真1～8）。皮膚生検では、メラニン沈着と **hyperkeratosis** が特徴的である（表7、図5）。

（2）歯肉は異常に肥大し凹凸があり、口唇、口腔・頬粘膜、硬口蓋部とともに暗褐色の色素沈着をみと

Table 3. Clinical sign and symptoms

Case	1	2	3	4 *
1. Dark brown pigmentation: skin in general, near the finger nail, hair follicles genital, axillia	+++ +++	+ +++	+++ +++	+ +
2. Dark brown pigmentation of lips, gingiva, palate	+++	++	+++	?
3. Color ring on limbic cornea	yes	no	yes	no
4. Desquamation (perchment-like)	+++	++	+++	?
4. Gingival hyperplasia	+++	+ ?	+++	— ?
5. Dentition at birth (number of tooth)	yes (1)	no	yes (2)	no
6. Calcification on skull	yes	yes	yes	no
7. Wide, open saggital suture of skull	yes	yes	yes	?
8. Larger fontanelles (frontal, occipital)	yes	yes	yes	?
9. Exophthalmic, edematous eye lid	yes	yes	yes	?
10. Rocker-bottom heel (prominent heel)	yes	yes	yes	yes
11. Secreta on conjunctival palpebra	yes	yes	yes	no
12. Hepatomegalia with increased consistency	no	no	yes (3QFB)	no
13. Fever in neonatal period	no	no	yes	no

* Examined at 3 months of age

(Neither neurological sign, nor splenomegalia, lymphadenopathy were observed.)

めた(図4)。

(3) 大・小泉門はふつうより大きく、矢状縫合部が開いており、頭頂・後頭頭蓋にレ線で斑点状、散在性の石灰沈着を4例中3例にみとめた(図9)。

(4) 4例中3例が眼瞼浮腫状、眼球突出状で、鼻根部ひくく、歯肉肥厚とあいまって、一種特有な顔を示した。しかし耳介の下部附着や、心血管、四肢等の外観ないし診察の奇形はみとめられなかった。

眼瞼には汚い黄褐色の眼脂が附着していた。足かかとはいわゆる“rocker bottom heel”¹⁴⁾を示した。

(5) 全例、神経学的に異常所見をみとめなかったが、症例1で脳脊髄液の蛋白濃度が高かったことは注目すべきであろう(表4)。

4. 代謝・内分泌・肝機能

経過をおつて諸検査を反復したが、表ではその大部分、異常のないものをのぞいた(表4~7)。症例1に病初の貧血と、脂質、肝機能の一過性の異常をみとめたが、内分泌系とくに下垂体副腎系の異常は検査したかぎりではなかった。すなわち病初 β -lipoprotein, アルカリ性フォスファターゼ, GOTの上昇(1/4), 過酸化脂質値の上昇をみた。なお症例1はACTH-Zへのアレルギー反応を示した。Menghini針による肝生検で軽度の異常をみとめている(表6)。

5. Follow up

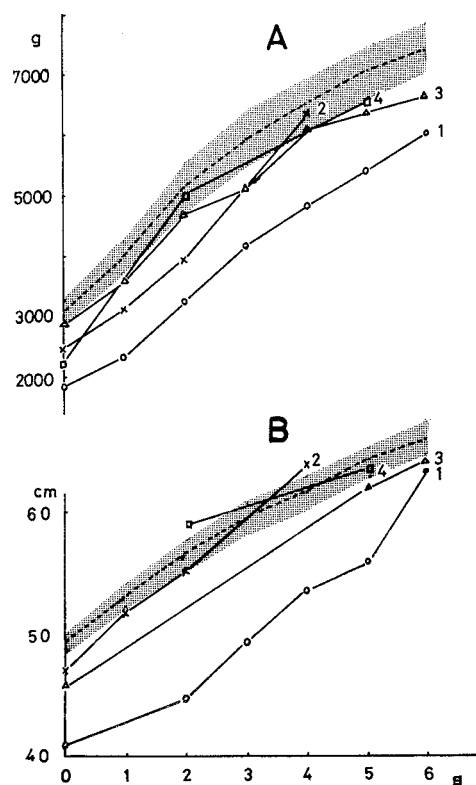


Fig. 10. Growth chart of the cases
A: body weight, B: height

Table 4. Laboratory findings

Case	1	2	3	4 *
1. Red blood cells ($\times 10^4$)	240	401	562	357
Ht (%)	28	—	54	—
Hb (g/dl)	8	13	17	12.6
WBC	14200	10000	13400	15400
Eosinophilic cell (%)	4	1	2	0
2. Serum protein (g/dl)	5.0	6.0	7.2	7.6
α -2 globulin (%)	9.4	9.0	8.7	12.6
γ -globulin (%)	14.5	12.9	17.1	21.1
Immuno electro-phoresis	normal pattern	ND	ND	ND
3. Serum electrolytes (Na, K, Cl, Ca, P, Mg)	within normal range			
4. Lipids: Total (mg/dl)	780(720)**	850(600)	565(730)	420(540)
Triglyceride (〃)	95(145)	108(114)	116(175)	136(131)
Phospholipid (〃)	180(200)	216(180)	156(194)	164(176)
Lipotest	1.0(1.8)	5.0(1.4)	1.9(1.5)	2.7(1.8)
Cholesterol (total)	110(172)	143(126)	136(174)	155(152)
Ester	60	66 (65)	70 (73)	70(70)
Lipid-peroxide	0.065	0.048	0.074	ND
5. Blood glucose	70	80	59.3	
Glucose tolerance test	normal	normal	normal	ND
6. Acid-base (Astrup method)	normal	normal	normal	ND
7. Urinalysis	normal	normal	proteinuria (transitory)	normal
8. Cerebro-spinal fluid	abnormal ***	normal	normal	ND
9. Wasserman Reaction	(—)	(—)	(—)	(—)
10. Growth hormon (μ g/ml) (days of age at analysis)	50 (60)	13 (23)	45 (23)	2.2 (6 months)
11. 17-OHCS (mg/day)	0.2—1.5	0.5—0.8	0.1—0.3	ND
12. 17-KS (mg/day)	0.7—1.3	60.4—0.5	0.2—0.3	ND
13. Metopiron test(rate of increase)	normal (3.3)	normal (4.1)	normal (2.5)	ND
14. Triosorb-test	26	28	27.7	27.6
Tetrasorb-test	ND	ND	ND	17.9
15. Bone age	delayed ?	normal	normal	normal
16. EEG	normal	normal	normal	ND

* Data obtained at her 3 months of age,

** () shows the max. value in later course.

*** Increased protein (185 max. decreased to 60 in 4 months; cells: 13, glucose and Cl: normal) ND: not determined

児の成長・発達、標準の身長体重にほぼ平行し、あるいはそれに追いつくように行なわれ(図10)、発達テスト(遠城寺・梁井)でも移動・支持・社会性・言語・智能発達もほぼ標準値をしめすか、あるいはそれを上まわった。

色素沈着は全例2～5ヵ月で消失した。

Ⅱ. Chlorobiphenyls 投与妊娠ラットの胎児・新生児とその発育

1. 実験方法

Wister 系雌ラット(熊本実験動物研究所)25匹を5匹ずつ、5群(Ⅰ—Ⅴ)にわけ、Ⅰ群を対照とし、交配を膣スメアにより確認した後、Ⅰ群にはカネクロール非含有米ぬか油を、Ⅱ—Ⅴ群にはカネクロールをそれぞれ25 mg, 75 mg, 225 mg, 675 mg/kg 混合し胃ゾンデで2～3週間投与した。

2. 母ラットの状況

対照群では変化をみなかったが、Ⅱ—Ⅳ群は立毛が

Table 5. Liver function and amylase

Case	Age	GOT	GPT	LDH	Al-ph.*	Br-T**(D)***	TTT	ZTT	CCF	Amylase	Thrombotest
1	10 days	46	10	—	8.2	1.4	0.6	3.8	(—)	22 (normal)	100% (normal)
	1 month	50	5								
	2 "	50	18								
	3. "	18	12		31.9						
	3.5 "	36	20		56.5						
	4 "	33	12	270							
	5 "	53	18	965	22.5						
	1 yr. 4ms.	12	6	515	30.8						
2	2 weeks	10	7		3.0	1.4(1.0)	0.8	4.1	(—)	ND	80%
	20 days	27	5	230	10.6						
	1.5ms.	10	5	230	12.4	1.0(0.8)					
3	5 days	36	7	320	8.3	0.5(0.2)	1.7	1.4	(—)	ND	ND
	7 "	18	5		7.0				(—)		
	5 months	27	29		18.4						
	8 "	18	10		17.8						
4	3 months	78	46							ND	ND
	7 "	10	10		8.0						
	1 yr. 7ms.	33	10	470	17.1						

* Alkaline-phosphatase (Kind-King),

** Bilirubin-Total (Direct), ND: not determined

Table 6. Liver biopsy findings

Case 1.: No abnormal findings.

Case 2.: Slight fibrosis with the deposit of pigment.

Case 3.: Swelling of the hepatocyte, hematopoietic foci

Table 7. Skin biopsy findings

Case 1.: Slight hyperkeratosis and keratotic plug, increased melanin pigment; hyperkeratosis in the biopsied tissue at tibia (biopsied at 70 days of age).

Case 2.: In the first biopsy at 30 days of age, ballooning degeneration of the epidermis, increased pigment in basal cells, slight edematous lesion in the upper layer of epidermis and keratotic plug.

In the second biopsy at 40 days of age, hyperkeratosis, marked pigmentation on basal cell layer, edema in pricked cell, and lysis of basal cell.

Case 3.: In the tissue at tibia, marked hyperkeratosis and keratotic plug and increased pigment. In axillar skin, slight hyperkeratosis was observed at 20 days of age.

著明で、Ⅳ群では脱毛傾向がみられた。またカネクロール投与量が多いほど全身衰弱が目立ち、Ⅳ群では5匹中4匹が5～14日で死亡した。剖検で肝腫大と腹部臓器の出血がみとめられ、組織学的に流産を起こしたと思われるものや、肝、腎の変化がみとめられた。

75 mg/kg 以下の投与群では、その大多数が妊娠可能であったが、225 mg/kg 使用群では母ラットの50～60%は死亡し、生存例でも出産したものがなく、675 mg/kg 群では実験中殺したもののほか全例死亡した。

3. 胎児死亡, または死産率

上記のような実験を妊娠可能条件の 25 mg/kg と 75 mg/kg 投与群で反復し, 胎児死亡または死産率をみたところ, 対照では 3/44 (6.3%) であったが, 25 mg/kg 群では 9/44 (20.4%), 75 mg/kg 群 12/42 (28.6%) で, 対照と実験群間に有意差があった. 剖見による胎児と出生児では外表上明らかな奇形はみとめなかった.

4. 新生児の発育

25 mg/kg 投与群のラット新生児の体重増加を対照群と比較したが, 予想に反して有意の差をみとめなかった.

なお本実験の病理組織学的検討成績は, chlorobiphenyls の胎盤透過性の検索成績とともにあつて報告の予定である.

Ⅲ. 考 察

1. Chlorobiphenyls による胎児症

新生児にみられた油症は新生児油症(滝ほか, 1969)¹⁷⁾ や油症胎児型(菊池ほか, 1969)⁹⁾ とよばれた.

われわれは妊婦の疾病や薬剤服用と胎児の異常(とくに奇型)発生を重視する最近の奇型学,あるいは発達薬理学の考えと, 全世界を汚染している有機塩素化合物が, 母体をへて胎児の異常をおこす可能性を強調・警告する目的をふくめ, これを chlorobiphenyls 胎児症(chlorobiphenyls induced fetopathy)とよびたい(船津ほか, 1969).

その理由はつぎのようである. (1) 母体が chlorobiphenyls 含有の米ぬか油をとつており, 症状は必ずしも明らかでなくてもよいが(症例2), 胎盤(症例1, および菊池ほかの死産児例)⁹⁾ と死産児皮膚と皮下脂肪からの chlorobiphenyls の証明, 動物実験による母体から胎児への移行の証明(西住ほか¹⁵⁾, 塚本ほか¹⁸⁾, 1969), (2) 症状がひとつの clinical entity をなすこと. すなわち a) 在胎期間のわりに少ない出生時体重である.(Small-For-Dates Baby, SFD と略することが多い. 在胎期間にたいする児の標準体重値 - 3/2 標準偏差を下まわるものをいう.) (船川, 1968)²⁾ b) 皮膚と粘膜の暗褐色色素沈着, 落屑, c) 歯肉部肥厚突出と出生直後よりの歯の存在, d) 頭蓋骨(レ線上)の石灰沈着など. また(3) 胎芽病(embriopathy)とちがひ, 奇型の発生がないこと.

2. 発育, とくに SFD Baby のこと

われわれの4症例中3例, これをふくめた滝ら¹⁷⁾ の集計9症例中6例が船川の基準²⁾ による SFD で

(うち2例は死産児), のこる3例も2例は限界線に近く, 他の1例も在胎42週で生まれながら2930gで, 平均値を下まわつた(症例3).

SFD Baby は, 子宮内栄養失調症(intrauterine malnutrition), dysmaturity (成熟困難症), placental dysfunction syndrome (胎盤機能不全症候群), postmaturity (過熟児)など多くの同意語や類縁語があり, 小児科学のトピックのひとつとなつている.

新生児にかぎりみられた落屑(成人での記載はない)ようである. 五島ほか, 1969)⁴⁾ が, SFD Baby にしばしばみられるものと同一機転かどうかは不明である.

いずれにせよ, 母体のとつた chlorobiphenyls が胎児の発育抑制作用傾向をもつことは, SFD Baby の成因のひとつとしても, 薬剤作用の臨床発現形式として特記されねばならぬ.

さいわいその後の児の発育は, ほば標準に平行し, 小がらではあるが, 機能とくに精神発達をふくんで, 観察できた期間では正常であつた.

3. 症状と所見—新生児の特異性の有無

成人の症状所見(五島ほか⁴⁾, 奥村ほか¹⁶⁾)とくらべ, 前にのべた皮膚の落屑, 成人の口腔所見(青野ほか1969)¹⁾ にみられない歯肉肥厚突出・歯の出生時存在, 頭蓋骨での石灰沈着, 糸状縫合部と大・小泉門の正常より大きな開大, 瘰癧がないこと, 色素沈着が2~5カ月で消失したことがちがうようである. Rocker bottom heel は染色体異常による奇型児で発生の報告¹⁴⁾ があるが(13またはD₁ Trisomy Syndrome), 一般新生児も注意してみれば軽度のものによくみられるから, 本症に特異的とは断定できない. 眼科的所見は成人(生井ほか, 1969)⁸⁾ と同一である.

検査所見では, 年長の小児にみられた高トリグリセライド血症(鶴沢ほか, 1969)²⁰⁾ はみられなかったが, 過酸化脂質値の上昇(症例1, 3), β -lipoprotein 異常値例(症例2), GOTの上昇傾向例(症例3, 1), アルカリフォスファターゼの高値(乳児の高値を考えに入れても, 症例1)がみられ, GOT活性が小児では正常範囲内で高値に傾き, 小児では塩素化合物にたいする肝の感受性が強いのではないかという永井ら¹³⁾ の記載に一致するものがあつた. 肝および皮膚生検の組織学的所見ではほぼ成人の所見と似るが, 後者では成人にみられた毛包の過角化による囊胞状拡張⁸⁾ はみられなかった.

より年長の小児にみられたような相当高い trigly-

ceride 上昇²⁰⁾は、(β -lipoprotein, 過酸化脂質値の異常など多少の脂質代謝の異常を思わせる所見がありながら), われわれの4症例でみられなかったことは胎児や新生児の脂質代謝が母体のそれからある程度独立していともなまれていることから(たとえば新生児の皮下脂肪脂酸構成は主として含炭素系のものである, 山下ほか, 1965)²¹⁾, ある程度説明できるかも知れない。

胎盤を通して来るために chlorobiphenyls 量が少なかった可能性はあるが, 相当の病状を示すところをみればその説は否定的である。

4. 症状発現の機構

(1) Addison 病にみられるような本症の皮膚の色素沈着はメラニンとされている。生井ら⁶⁾はこれを電顕的にも証明した。

その機構としては副腎皮質の機能低下と, MSH, ACTH の分泌亢進などのホルモン作用, および局所のメラニン造生細胞自体の biphenyls またはその代謝産物による変化が考えられる。しかしわれわれの4例中3例の検案では, 下垂体副腎系の機能低下は考えにくく, 成人でも色素沈着をみるものの大部分には異常をみとめない点, Addison 病と同じおこりかたではないようである。

眼瞼の浮腫は, 眼瞼の炎症による局所の刺激のほか, 腎・肝・心・毛細血管壁透過性の亢進, ビタミン B₁ 欠乏, ホルモンの異常たとえば ADH の分泌亢進などが想定される。1剖検例では腎には著明な変化はなく⁹⁾, 成人では関節の腫脹をみることも考えあわせ局所刺激が考えやすい。

眼球の突出状態(3例)は, 眼瞼浮腫, 歯肉の膨隆, 低い鼻根とともに一種特有の顔つきを示すが, 甲状腺機能の亢進も低下(T₃のみ検査)もみられなかった。

(3) 末端肥大症的な所見—rocker bottom heel (ただしこの病因的意義は前にのべた), 色素沈着, 歯の早期萌出, 頭蓋骨の早期異常石灰化, 眼球突出傾向(TSH), 歯肉増生(?)所見から, 下垂体の機能亢進や副甲状腺の機能異常の可能性もある。

化学構造が似ている DDT が, 動物の内分泌腺, とくに下垂体副腎系に大きな影響をもつ事実を考え合せると¹⁸⁾, 塩素化合物による何らかの内分泌系の変動, あるいは, 平山ら(1969)⁹⁾によつて肝の電顕上から, 小松・田中(1971)¹⁰⁾により hexobarbital 麻酔短縮作用から確かめられた chlorobiphenyls の酵素誘導作用(induction)を介する何らかの細胞代謝・内分

泌系の変動がおこっていることを示唆する。肝 Glucuronyl transferase の induction で小児科医・産科医に親しみぶかく, 最近臨床的応用の報告もあいついでいる phenobarbital の構造が diphenylhydantoin と似ることも興味ぶかい。

(4) 歯肉の肥大と突出と色素沈着は, diphenylhydantoin によるそれと同一である。小児におこり, 成人では少ない。その発生機構として, ④下垂体副腎系, または副腎の異常, とくに機能低下(投与実験による副腎皮質の肥大, 組織変化など)があつて, 外的刺激への粘膜の過剰反応であるとする説, ⑤アレルギー反応, ⑥唾液中の diphenylhydantoin 濃度と発生との間に相関関係があり, 小児は成人よりもその濃度が高いからという局所刺激説, ④マグネシウム欠乏動物で肥厚性歯肉炎を起こすことができた実験その他によるマグネシウム欠乏説がある(Livingston, S. ら, 1969)¹¹⁾。このうち局所刺激説がもつとも広くみられている。

この抗てんかん剤の化学構造式にはクロールを含まないが biphenyl である点一致する。いずれにせよ, chlorobiphenyls の場合にもその発生機構は不明というほかはない。

(5) 妊娠母体への chlorobiphenyls 投与と児(実験的研究)の関係については, ④マウスで仔マウスの奇型, 皮膚, 成長にも大差がないという報告(西住ほか, 1969)¹⁴⁾(ただし同文献図2では投与群の平均体重が1.5週までは低い), ⑥出生マウスの皮膚, 皮下脂肪から chlorobiphenyls を検出している。しかしラットにつき母と子をみた成績はないようである。われわれの実験で chlorobiphenyls が一定量をこえると, 妊娠ラット自体に相当大きな影響をもち, 妊娠の継続ができないようになる。しかし, 投与量が少なく妊娠を継続した母ラットでは死産率がふえず, 出生児にも, その投与量は人体にくらべれば相当大量であるにもかかわらず, 予想に反して異常をみとめなかった事実は, サリドマイドによる胎芽病(embriopathy)実験でも経験され, このような実験の宿命である動物差のためであろうか。

妊娠母ラットと出生児(胎児)の組織学的所見, chlorobiphenyls の児体内移行検案の詳細は別報として後日報告される。

IV. む す び

(1) chlorobiphenyls をとつたヒト母体よりの出生児4例の詳細な臨床的観察と検査所見を報告し,

ひとつの clinical entity をなし、chlorobiphenyls 胎児症といつてよいこと、(2) chlorobiphenyls を投与した妊娠ラットとその胎児・新生児の所見と成長、(3) 本症の症状発現機構が chlorobiphenyls の直接作用だけでなく、induction による酵素活性の変動、代謝・内分泌系の変調による二次的発生の可能性もあることを、類似の構造作用をもつ抗てんかん剤 diphenylhydantoin と DDT の生体への影響を引用してのべた。

本研究に便宜をはかれた久留米大学中川学部長、宮城院長に感謝し、前院長、久大油症研究懇話会会長増田（眼科）、占部（皮膚科）、朱雀（口腔外科）、山口（公衆衛生）各教授の御協力、小倉（生化学）、長崎（薬理学）各教授の御助言に御礼申し上げる。

また症例 1 は福岡県田山郡川崎町の薬師寺博士の御紹介によるものである。記して謝意を表する。

文 献

- 1) 青野正男, 岡田宏: 油症患者の口腔所見について. 福岡医誌 60: 468-470, 1969.
- 2) 船川幡夫: 在胎期間と胎児発育. 新生児誌 4: 129-133, 1968.
- 3) -a. 船津維一郎ほか: 久留米大学油症研究懇談会報告書(1969年4月23日)
- b. 船津維一郎, 加藤俊, 山崎晴一郎ほか: 油症の母体より出生した新生児. 第5回日本新生児学会総会(日本新生児誌) 1969(7月).
- 4) 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: 409-431, 1969.
- 5) 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: 455-461, 1969.
- 6) 生井浩, 杉健児, 宇賀茂三: 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. 福岡医誌 60: 432-439, 1969.
- 7) 黒岩義四郎, 村井由元, 三田哲司: 油症患者における神経学的所見. 福岡医誌 60: 462-463, 1969.
- 8) 菊地昌弘, 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: 484-488, 1969.
- 9) 菊地昌弘, 橋本美智雄, 宝角衛, 古賀康八郎, 大吉繁男, 永川正敏: いわゆる油症(塩化ビフェニール中毒)死産児の1剖検例. 福岡医誌. 60: 489-495, 1969.
- 10) 小松富美子, 田中潔: Chlorobiphenyls による Hexobarbital 麻酔短縮作用と血清中性脂肪の変動. 福岡医誌 62: 35-41, 1971.
- 11) Livingston, S. and Livingston, H. L.: Diphenylhydantoin gingival hyperplasia. Amer. J. Dis. Child. 117: 265-270, 1969.
- 12) 竹内恵子: 成熟新生児および未熟児における血糖値と成長ホルモンおよびインスリンとの関係に関する研究. 新生児誌 4: 7-17, 1969.
- 13) 永井諄爾, 古川ミチヨ, 八戸義明, 池田宣久: 油症患者の臨床生化学検査. 福岡医誌 60: 475-488, 1969.
- 14) Smith, D. W.: Recognizable patterns of human malformation. W. B. Saunders, Philadelphia, p. 42-45, 1970.
- 15) 西住昌裕, 河内清司, 倉恒匡徳: 油症の実験病理学的研究. 福岡医誌 60: 539-543, 1969.
- 16) 奥村抱, 勝木司馬之助: 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. 福岡医誌 60: 440-446, 1969.
- 17) 滝一郎, 久永幸生, 天ヶ瀬慶彦: 油症妊婦とその児に関する調査報告. 福岡医誌 60: 471-472, 1969.
- 18) 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: 496-512, 1969.
- 19) Thomas, P.: Guide to steroid therapy. p. 31-33, Lippincott Co. Philadelphia, 1968.
- 20) 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トリグリセライド血症. 福岡医誌 60: 449-454, 1969.
- 21) 山下文雄, 中尾睦: 小児の皮下脂肪・脂肪酸構成の発育. 日本体質学会(16回), 1965.

油症における呼吸器障害の臨床的 ならびに実験的研究

九州大学医学部胸部疾患研究所（指導：杉山浩太郎教授）

重松 信昭・乗松 克政・石橋 凡雄

吉田 稔・末次 勲・河津 武俊

池田 東吾・斉藤 玲子・石丸 秀三

白日 高歩・城戸 優光

江森 浩三・利光 央

Clinical and Experimental Studies on Respiratory Involvement in Chlorobiphenyls Poisoning

Nobuaki SHIGEMATSU, Yoshimasa NORIMATSU, Tsuneo ISHIBASHI,
Minoru YOSHIDA, Susumu SUETSUGU, Taketoshi KAWATSU,
Togo IKEDA, Reiko SAITO, Shuzo ISHIMARU, Takayuki SHIRAKUSA,
Masamitsu KIDO, Kozo EMORI and Hiroshi TOSHIMITSU

*Research Institute for Diseases of the Chest (Director: Prof. Kotaro
Sugiyama) Faculty of Medicine, Kyushu University*

Respiratory distress and abnormalities of clinical and laboratory investigations of 203 patients with chlorobiphenyls (C. B.) poisoning have been studied since September 1969. In about a half of patients complaining of respiratory distress, secondary airway infections were observed, therefore immunoglobulins of 47 patients were also examined (in the serum at first) to clarify the pathogenesis of liability to infect.

Pathological findings of 8 autopsied cases and 6 mice given C. B. were studied with light and electron microscopes.

1) About 40% of the patients have complained of cough with expectoration, and these clinical symptoms, X-rays and bronchographic findings were similar to those in chronic bronchitis.

2) Secondary respiratory infections were often observed and may involve the patients, especially showing previous respiratory diseases, in critical status.

3) Serum IgA and IgM especially IgA were revealed to be lower in the patients.

4) In their expectorations C. B. were detected in all cases examined from November 1969 to the beginning of May 1970, and thereafter it became difficult to be detected.

5) Although C. B. were detected in autopsied tracheas and peripheral lung tissues, pathological findings of those tissues were mild desquamative and proliferative changes in bronchial and bronchiolar epitheliums, and were mild lymphocytic infiltration in bronchial mucosa.

6) Inspissated features were observed in inclusion bodies of type II alveolar epithelial cells in experimental mice.

はじめに

福岡県をはじめ西日本各地に罹患者が多発している
「いわゆる油症」³⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁵⁾ 罹患者は、後述するように呼

吸器症状を訴え、それは皮膚症状とはほぼ同時期ないし
やや遅れて出現したとしているが、約1年間は特に注
目されず、昭和44年9月より当研究所にその実態解
明が委嘱された。

研究対象ならびに方法

昭和45年7月までの検討症例は、罹患者中九大受診の203名で、その臨床症状、胸部レ線像、気管支造影像、肺機能、さらに喀痰検査、とくに痰中へのC.B.成分の排出を考え、研究班の小嶋にその検出を依頼した¹⁰⁾。また患者にかなり感染症状のみられることより血清中と気道分泌物における免疫グロブリンを検討した。方法はSingle radial immuno-diffusion法(Behringwerke社製 Partigen 使用)である。

ついで罹患者中、本中毒症が直接の主要死因であることは明らかでないにせよ剖検され、その各臓器よりC.B.が検出された例につき、気管支肺の組織像を検索した。さらに20g弱のCF1系雌マウス6匹を3群に分け、西住らの方法¹²⁾に準じてA社製食用油(対照)1回、0.5 vol.% 塩化ビフェニールオリーブ油溶液1回、1.0 vol.% 塩化ビフェニールオリーブ油溶液2回をそれぞれ腹腔内投与した。各群への1回投与は0.2 mlである。これら各群の気管支肺の光顕像さらに電顕像を検討した。電顕材料の固定はOsO₄、エポン包埋後ウラン酢酸および鉛染色を行なった。

臨床的所見ならびに喀痰、血清の精査

呼吸器症状は先述のように、罹患者の多くは皮膚症状とほぼ同時期ないしやや遅れて出現したとしているが、発症より約1年間は特に注目されず、したがって病歴としての記載もやや不十分となつてゐる。しかしその後出来るだけ病歴調査に努力し、表1のような九大受診の203名について表2のような結果を得た。すなわち約40%が痰を伴う咳を訴えており、皮膚症状高度のものは呼吸器症状出現の頻度がやや高い傾向にある。

胸部レ線像についてみると、皮膚症状高度で、後述するように痰中にKanechlorが明らかに証明される

表1. 症例一覧

年齢	0～5才	～10	～20	～30	～40	～50	～60	61～	総計
男	16	8	21	14	24	15	8	4	110
女	3	8	21	19	16	17	6	3	93
計	19	16	42	33	40	32	14	7	203

表2. 自覚症(咳、痰)

皮膚重症度	咳、痰						症例数計
	無記入	—	±	+	++	喘息様	
0.5～1	3	36	7	7	2	3	58
2	2	32	4	13	4	2	57
3	2	43	6	11	2		64
4	1	10	3	8	2		24
計	8	21	20	39	10	5	203

(注) 1日の咳、痰が±: 2～3程度、+: ～10程度、++: 10以上

症例においても、レ線上是肺門から放射状に索状影がみられる程度のもが多く、検討症例中所見ありとし得たのは、浸潤影ないし斑状影3例、紋理増強ないし索状影出現4例であつて、幼小児が大部分である。

気管支造影では写真1のように壁の不整像や細気管支の狭小像をみるに過ぎない。

肺機能は肺拡散能を含めて重症例も正常である(これは重症例でも肝機能がほぼ正常であつたことと⁵⁾¹⁵⁾対比して、理解し得るものと考えられる)。

痰量は1日量が大型シャーレを越えるものもあり、通常白色で「かたくり様」と罹患者は表現するが、粘

表3. 胸部X線所見

皮膚重症度	浸潤様斑状影	紋理増強または索状影	じん肺結核	心、大動脈異常	異常なし	未撮影(含不明)	症例数計
0.5～1	3 ^{a)}		2	4	25	24	58
2		2 ^{b)}	3	2	14	36	57
3			6	4	20	34	64
4		2 ^{c)}		1	6	15	24
計	3	4	11		65	109	203

注) a) の年齢は2才、2才、3才、b) の年齢は11才、5才、c) の年齢は61才、35才。

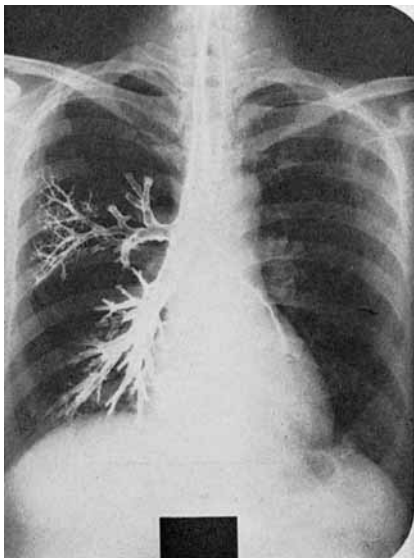


写真 1. 油症患者（47才，女）の気管支造影像。気管支壁の軽度の不整像と細気管支の狭小化がみられる。

表 4. 痰中脱落または浸出細胞の種類と量

量	気管支上皮	好中球	リンパ球	好酸球	貧食細胞
一～±	13	8	11	13	8
+	2	3 (43%)	4	2 (13%)	6
++		4			1

(注) 100×の倍率にて鏡検し、10視野の平均で、±: ~9, +: 10~29, ++: 30~

稠性は強度ではない。黄色を呈するものもあり、そのような例では痰中好中球の増多もみられ、表4のように検索例中 43% に好中球の増多がみられている。その他 13% に好酸球の増多を認め、そのような例では軽度の乾性ラ音を聴取し得た。また痰に軽度の異臭を認めるものもある。

含嗽後採取痰の細菌検査では、表5のような二次的感染菌と考えられるものが検出されている。

13名の患者について各人痰を 10g 以上ためて、その中の脂質を抽出精製し、ガスクロマトグラフィーにかけて rice oil のものと比較した結果は、小嶋により報告されるが、痰中C. B. 検出を経時的に行なつた結果として、昭和44年12月から昭和45年5月初までの痰からはC. B. に相当する peak が検出されたが、その後は検出され難い傾向がみられている¹⁰⁾。

以上のように患者の体内のC. B. は痰からも排出さ

表 5. 油症患者の喀痰中細菌

分離菌株	株数	%
α -Streptococcus	8	23.5
Staphylococcus aureus	13	38.2
epidermidis	1	2.9
Micrococcus	1	2.9
Neisseria	4	11.8
Bacillus subtilis or gram positive rods	1	2.9
Pseudomonas or gram negative rods	7	20.6
Candida	14	41.2
Aspergillus	1	2.9
Total	34	100

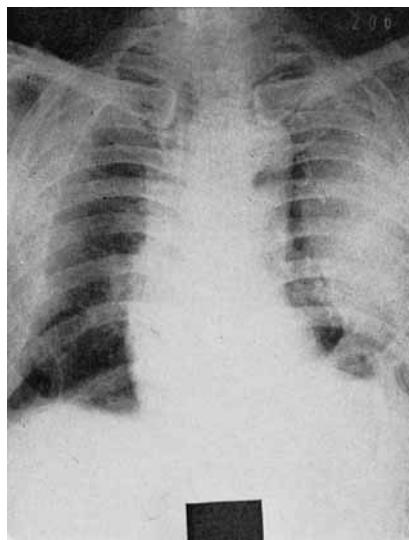


写真 2. 18才の時両側肋膜炎、以後普通生活を営んでいた1油症患者が呼吸不全におちいる前の胸部レ線像。

れ、患者の症状も軽快の傾向にあるが、そのうち写真2のようなレ線像を示した例では、昭和18年に両側肋膜炎経過後ずっと普通生活をしていたにもかかわらず、油症罹患後より咳、痰が増加し（皮膚症状は足踵部肥厚、疼痛のみ）、昭和44年8月油症一斉検診時に写真2のようなレ線像を示している。昭和45年2月より呼吸器症状悪化、呼吸困難、意識不明におちいつた。胸部レ線像上は特に陰影増強なく、重篤な気管支炎の合併による呼吸困難と考えられた。気管切開、人工呼吸と化学療法によりようやく危機を脱出した。その

表 6. 呼吸不全におちいつた 1 油症患者 (52才, 男) の経過

日 付	血 液 ガ ス			痰 中 脱 落 ま た は 滲 出 細 胞				
	PH	Po ₂	Pco ₂	気管支上皮	好中球	リンパ球	好酸球	貧食細胞
45. 3. 16	7.17	112	72					
	7.01	124	110					
3. 18	7.33	71	50					
3. 23	7.30	105	60	+	十〜廿	±		+
4. 4	7.38	76	68	±	+	±		+
4. 15	7.48	24	50	±	+	±		+
4. 30	7.40	56	46		±			±

注) 4.10. 気管カニューレ抜去

表 7. 油症患者 (15才以上) の Immunoglobulin 値 (mean ± 1 SD)

	油 症 患 者	正 常 者	P 値
IgG	1538.9 ± 452.7	1242.8 ± 329.0	<0.01
IgM	138.4 ± 71.2	170.1 ± 53.6	<0.02
IgA	147.9 ± 89.1	206.9 ± 95.5	<0.01

重篤な状態と経過は表 6 のように、血液ガスと痰中脱落ないし滲出細胞の種類と量の検索結果に明らかとい

える。

このような気道への二次的感染による症状増悪と考えられる所見は、程度の差はあれ呼吸器症状を示す患者の約半数にみられたが、気管支肺の自浄機能の 1 つである IgA 系について、血清中と局所性とに分けて検討中である。現在までのところ血清中について表 7、図 1 のような結果が得られている。

検索例は 15 才以上 38 名 (男 16, 女 22), 4 ~ 11 才

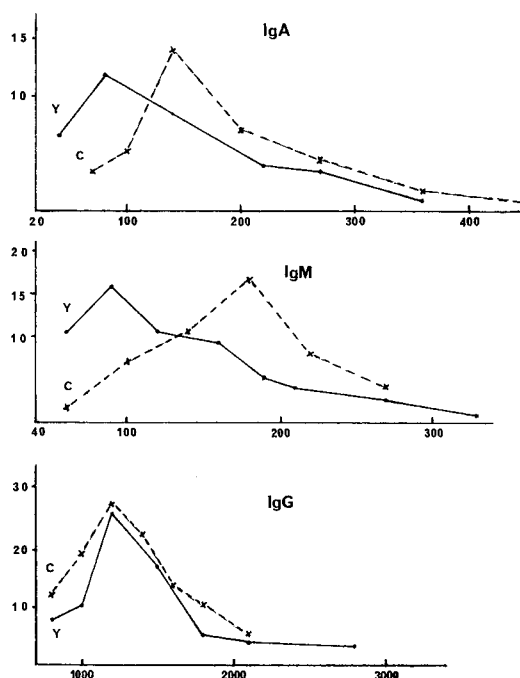


図 1. 血清 Immunoglobulin 値の分布。
横軸は各 Immunoglobulin 値 (mg/dl),
縦軸は頻度 (%).
Y は油症患者, C は対照正常者.

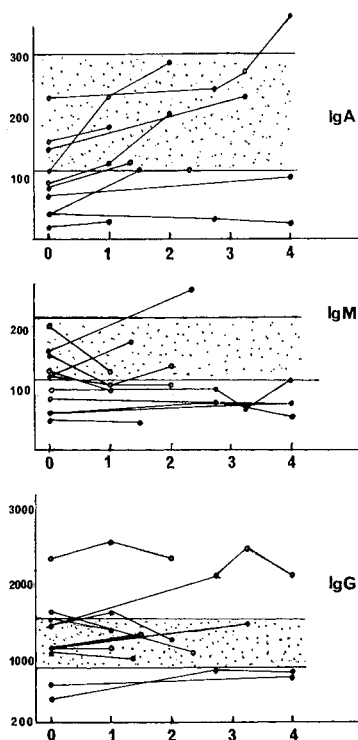


図 2. 血清 Immunoglobulin 値の経時的変化。
縦軸は各 Immunoglobulin 値 (mg/dl),
横軸は初検査時よりの月数.

の小児9名（男3，女6）であり，対照として健康成人57名（男43，女14）の血清を測定し，正常値とした．正常値は IgG 1243 ± 329 mg/dl, IgM 170 ± 54 , IgA 207 ± 96 で，3者とも女性の方が男性より高値を示す傾向がみられた．油症患者のうち15才以上の例についてみると，表7，図1のように IgA, IgM において低下がみられ，IgG は高値を示し，ともに統計学的に有意の差であるといえる。

表 8. 油症の小児の Immunoglobulin

年 令	例 数	IgG	IgM	IgA
4 才	1	500	60	40
6～8 才	5	802	78	34
9～11才	3	713	98	20

小児の免疫グロブリンは表8のように，IgA の減少が著明であった．観察期間中2回以上測定し得た11例について，各免疫グロブリンの経過をみると，図2のように，IgG, IgM には特に一定の傾向は見出されないが，IgA では4才の小児の1例を除き全員経過とともに上昇している。

油症患者8例が死亡し，うち2例の各臓器よりの C. B. 検出成績をみると脂肪組織，皮膚，胸骨，気管に高く，肺と肝は比較的低い傾向である¹⁰⁾。

病 理 学 的 所 見

油症患者の病理学的所見については菊池らの報告⁷⁾があるが，気管，気管支肺の光顕組織像は，人体，実験動物（写真3）ともに主として上皮の脱落と増生および軽度の慢性炎症性細胞の浸潤である。

肺において脂質代謝に関係するものとして，肺胞の type II cell¹¹⁾⁹⁾ と細気管支の Clara cell¹³⁾ が知ら

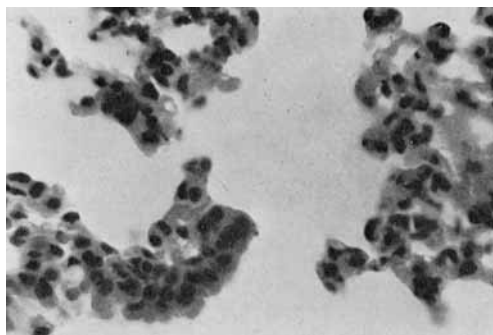


写真 3. 1.0 vol.% chlorobiphenyls オリーブ油溶液2回腹腔内注入後のマウスの細気管支および肺胞の光顕像。(×400)

れている．実験マウス肺においてそれら細胞の電顕像をみると，写真4は正常動物肺のもので，肺胞表面活性物質と密接な関係にあるとされる封入体の lamellar structure がみられるが，1.0 vol.% C. B. オリーブ油溶液2回投与群では，写真5のように，明らかにその lamellar structure の濃縮像とも表現すべき変化が，観察したあらゆる type II cell に共通にみられた。

肝臓における形態的变化については，すでに粗面小胞体の変化などを認め，肝実質の適応ないし再生現象と解釈すべきことが述べられている⁵⁾が，呼吸器系についてもそのような細胞内微細構造および表面活性物質の変化についてのより多くの検討を行なう必要が感じられる。

考 按

腸管より吸収された脂質の70～90%は，腸管を経てまず肺に達するが¹⁴⁾，近年肺は活発な脂質代謝（磷脂質が多く，一部中性脂肪）を行なうことが明らかになつており²⁾，肺では血管の壁ないし内皮細胞において hydrolysis が行なわれることが推定され，ついで肺胞の type II cell あるいは Clara cell において脂肪酸の合成が行なわれたと分泌され，肺胞表面活性物質となることが知られている²⁾。このように肺において活発な脂質代謝が行なわれているにもかかわらず，現在まで有機塩素系物質による呼吸器障害についての報告は内外とも全く認められないようである。

現在までの検討を総合してみると，痰中の C. B. 検出を試みたのは油症発症後1年半以上を経た昭和44年12月以降であるが，その後約半年は検査例の全員に程度の差はあれ C. B. が検出されている¹⁰⁾。また剖検例2例の肺組織にも C. B. が検出され¹⁰⁾，一応上述のような脂質代謝経路を通つて C. B. が肺組織内に入り，多くは末梢気道から肺胞表面にかけて排泄され，痰として喀出されて来たことが考えられる。この際一つの疑問点は，剖検例において気管に C. B. が比較的多量検出されたことで¹⁰⁾，今後の検討の一課題と考えられる。

このような経路によつて C. B. に接した肺組織ないし細胞が，どのような変化を受けているかは，なお詳細を明らかにし得ないが，光顕組織像では軽度の気管支上皮の脱落と増生像，慢性炎症性細胞の浸潤がみられ，電顕像では脂質代謝と関連の最も深い type II cell 内封入体の濃縮様の像が認められる。

以上の臨床病理学的検討と一致して，本症患者の臨

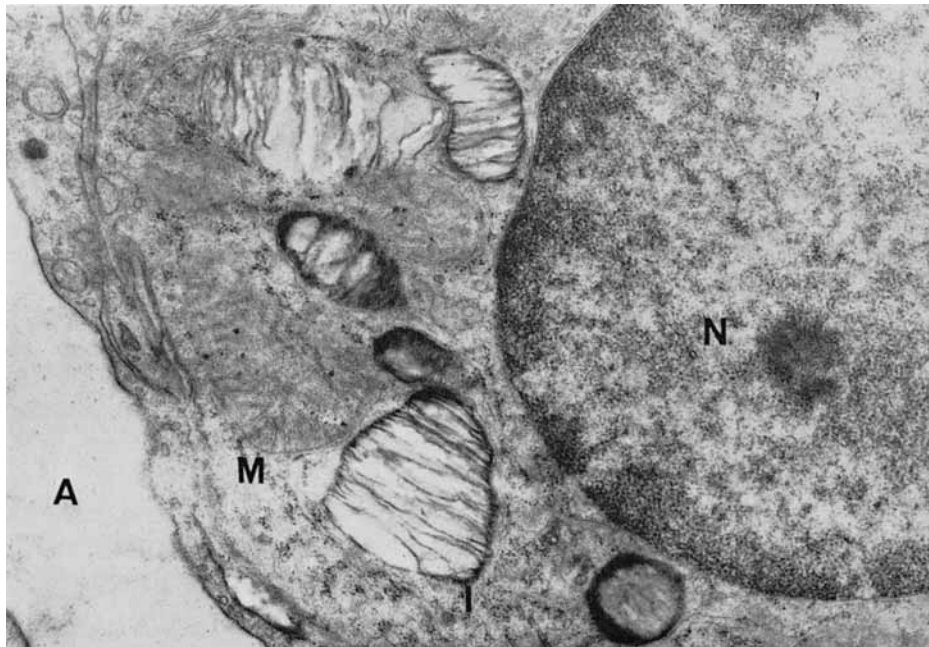


写真 4. A社製食用油（対照）腹腔内注入マウスの肺胞のtype II cell. (×10000)
A: Alveolar space, M: Mitochondria, I: Inclusion body, N: Nucleus

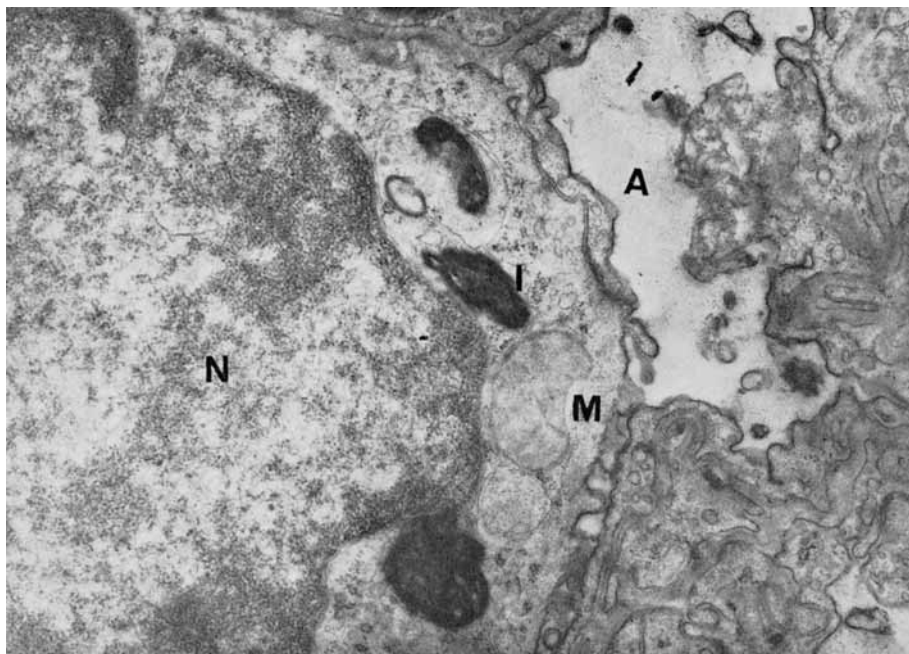


写真 5. 写真3の肺のtype II cell. (×10000)
Inclusion bodies の濃縮像と表現したい像がみられる。

床所見としては、慢性気管支炎というべき像が主体で、ほかにレ線上的小児と高齢者の一部に斑状影がみられたが、それらが油症に一次的なものか、二次的感染が加わったことによるものかをなお明らかにし得ない。(一次的なものとして、C. B. による表面活性物質の変性に由来する無気肺が考えられる。)

検査し得たものの約半数には痰に明らかな好中球の増多を認めて二次的感染の存在を考えさせ、その原因として C. B. による気管支肺の自浄機能の低下を考え、その一つである免疫グロブリンについて検討した。現在までのところは血清の成績のみが明らかになっているが、IgA, IgM の低下がみられ、とくに小児に IgA の減少が著明であり、二次的気道感染との関連を考えさせる⁴⁾。小児の免疫グロブリンについては成人値の下半部に入るといわれ、IgA については、South¹⁷⁾ は 3～5 才で平均 118 (38～208), 6～8 才で 107 (34～145), 9～11 才で 211 (92～290) としている。

罹患者の一部に自覚的ならびに聴診上気管支喘息様症状を認めるものがあり、その痰に好酸球増加を 2 例において見出したが、その意味づけはまた今後の一課題と考えられる。

痰中 C. B. の検出は小嶋によつて行なわれたが、Kanechlor が 1～6 個の Cl を有する各種の塩化 biphenyl の混合物である¹⁹⁾ 関係上、多くの peak を示しており、後の方のものほど Cl 数の多いものとされる。痰と患者使用油との C. B. のそれぞれの peak のうち、初めの方の不一致は、Cl 数の少ない方がすでに代謝ないし排泄された可能性を意味し、痰における peak U の欠除は、肺における脂質代謝の特異性と関連があることも考えられる¹⁰⁾。

以上のような考察の内容は、最近研究班で行なわれた H³-labeled Kanechlor 投与による実験結果によつて、裏付けられたといえるであろう²⁰⁾。

従来塩素座瘡が塩化炭化水素の経口摂取によつて発生した事例は少ないとされているが¹⁴⁾、最近 D.D.T. のような農薬をはじめとし、他の各種工業製品の製造工程に有機塩素系物質が広く使われていて、動物体内の脂肪組織などにそれが多量証明されるようになって来ていること⁶⁾¹⁶⁾。またこの疾患が肺における脂質代謝と関連して呼吸器症状を示したという特異なものである点も考え合わせると、有機塩素系物質の呼吸器に対する影響の検討がより詳細に行なわれる必要性を感じる。

ま と め

「いわゆる油症」(chlorobiphenyls poisoning)における呼吸器障害を検討した。

1) 本症は油脂と共に経口的に人体に入つた有機塩素による全身中毒症で、昭和 45 年 7 月までに検討し得た 203 名中、約 40 % に呼吸器症状を認め、その臨床症状および所見は慢性気管支炎類似である。

2) 気道感染を来し易い傾向があり、呼吸器系に既往症を有するものでは、呼吸不全を来す危険がある。

3) 血清 IgA, IgM とくに IgA の低下を認める。

4) 痰中に chlorobiphenyl が証明されるが、最近は量的に減少し、証明され難くなっている。

5) 剖検の気管や末梢肺組織に chlorobiphenyl が検出されているが、光顕組織像は上皮の脱落や増生および軽度の慢性炎症性細胞の浸潤である。

6) 動物実験肺の電顕像では、脂質代謝関連細胞内の封入体に変化がみられる。

本研究中、電顕的検討についての本学解剖学教室山元寅男教授はじめ教職員の方々の御指導御協力に心から感謝いたします。

文 献

- 1) Buckingham, S. et al.: Science, 145: 1192, 1964.
- 2) Heinemann, H. O. et al.: Physiol. Rev., 49: 28, 1969.
- 3) 五島応安ほか: 福岡医誌, 60: 409, 1969.
- 4) 原信之ほか: 日胸臨, 28: 775, 1969.
- 5) 平山千里ほか: 福岡医誌, 60: 455, 1969.
- 6) Holden, A. V. et al.: Nature, 216: 1274, 1967.
- 7) 菊池昌弘ほか: 福岡医誌, 60: 489, 1969.
- 8) 菊池昌弘ほか: 福岡医誌, 62: 89, 1971.
- 9) Klaus, M. et al.: Science, 137: 750, 1962.
- 10) 小嶋亨: 福岡医誌, 62: 25, 1971.
- 11) 倉恒匡徳ほか: 福岡医誌, 60: 513, 1969.
- 12) 西住昌裕ほか: 福岡医誌, 60: 539, 1969.
- 13) Niden, A. H.: Science, 158: 1323, 1967.
- 14) 野村茂: 医学のあゆみ, 70 (7): 297, 1969.
- 15) 奥村尚ほか: 福岡医誌, 60: 440, 1969.
- 16) Risebrough, R. W. et al.: Nature, 220: 1098, 1968.
- 17) South, M. A. et al.: Am. J. Med., 44: 168, 1968.
- 18) Stetten, W.: Am. J. Med. 15: 790, 1953.
- 19) 塚元久雄ほか: 福岡医誌, 60: 496, 1969.
- 20) 吉村英敏ほか: 福岡医誌, 62: 12, 1971.

油症患者における神経学的所見

——その脳波所見について——

九州大学医学部神経内科

永松啓爾・黒岩義五郎

Electroencephalographical Studies on 20 Patients
with Chlorobiphenyls Poisoning

Keiji NAGAMATSU and Yoshigoro KUROIWA

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

In 20 patients with chlorobiphenyls poisoning neurological and electroencephalographic examinations were performed.

In only one case slightly abnormal record with low voltage 6-7 c/s theta wave of frontal dominant was revealed. This was not specific finding in relation with other skin or neurological manifestation. So it was thought that in chlorobiphenyls poisoning central nervous damage was not significant.

はじめに

油症外来における神経内科受診者 552 名中何らかの神経学的な訴えを認めたのは 80 名であり、その内容は四肢のシビレ感、視力障害、頭痛、四肢の脱力感等であつたが、神経伝導速度測定を含めた神経学的検査では、末梢神経、特に感覚神経系の障害は軽度に認めるが著明な麻痺等は認められなかつたことはすでに報告した（黒岩ら）。

今回は外来患者中に頭痛あるいは頭重感を訴える患者の多いこと、動物実験では微量ながら脳にも ³H-Kanechlor が証明されること等から、中枢神経系にも何らかの障害が起こる可能性があり得ることも予測されるので、臨床神経学的検査と脳波の測定を行なつた。

検査対象と成績

検査対象は外来患者中より at random に選んだ 5 才から 71 才までの男 7 名、女 13 名である（表 1）。患者の症状としては油症研究班の定めた皮膚重症度、全身倦怠感、喀痰、咳嗽の有無をあげた。臨床神経学的検査では、中枢神経症状は他覚的に認められるものではなく、いずれも自覚的な頭痛あるいは頭重感のみであつた。末梢神経系においても明らかな麻痺、脱力を示

すものではなく、深部反射の軽度の低下を示すものが数例あるのみであつた。

脳波検査は光刺激、過呼吸誘発のみを行ない、薬物による誘発あるいは睡眠時脳波は行なつていない。20 例中異常脳波を呈したのは 1 名のみで、19 例は全く正常と判定された。異常を示した 1 例は 56 才の女性で前頭優位の 50 μ V 程度の低電圧 6-7 c/s θ 波がしばしば出現したものである。sharp wave, spike wave 等はなく、左右差もなかつた。再度の検査によつても同様の所見を呈した。

考 按

油症外来患者中 at random に 20 名について脳波検査を行なつたが、異常所見を呈したのは 1 名のみであつた。この 1 例も前頭優位の low voltage θ 波の出現で、これは特異的疾患を示唆するものではない。他の症状と比較すると、6 例が経過中に最重症のⅣ度と判定されているが、これらの脳波はいずれも正常であつた。異常を示した 1 例は重症度Ⅲ度である。またこの例は左手に麻痺感を訴えているが神経学的には異常を認めず、脳波所見が何らかの中枢神経障害の表現とは考え難い。

頭痛とくに片頭痛を訴えるものには脳波に異常を呈するものが正常より多いことは従来より認められてい

表 1. 油 症 患 者 脳 波

No.	氏 名	年令	性別	皮膚重症度	全身倦怠感	喀 痰	中枢神経症状	末梢神経症状	脳波所見
1	Y. M.	39	♂	IV	+	+	—	下肢ダルイ	正
2	Y.	35	♀	IV	+	+	頭 痛	下肢シビレ	正
3	K.	8	♀	IV	±	+	—	—	正
4	K.	5	♀	IV	+	—	—	—	正
5	T. M.	42	♂	III	—	+	ときに頭痛	下肢シビレ	正
6	Y.	13	♀	II~III	—	—	—	—	正
7	T.	9	♀	I	—	—	—	—	正
8	U. T.	71	♂	II	±	+	—	下肢シビレ	正
9	A.	53	♀	II	+	+	頭がビリビリ	下肢シビレ	正
10	M.	21	♀	II~III	+	—	頭 痛	—	正
11	K. K.	46	♀	III	+	+	頭 痛	下肢シビレ	正
12	M.	18	♀	I~II	±	+	ときに頭痛	—	正
13	T. S.	42	♀	I	+	—	—	肩, 背 中 痛	正
14	T. T.	41	♀	I	—	—	—	—	正
15	T. S.	36	♂	II	+	±	—	下肢シビレ	正
16	S. O.	43	♂	II~III	+	+	—	上下肢シビレ	正
17	H. H.	53	♀	IV→I~II	+	+	頭 痛	シ ビ レ	正
18	T. N.	35	♂	I	+	±	頭 痛	—	正
19	T. I.	21	♂	III~IV	—	—	ときに頭痛	—	正
20	S. M.	56	♀	III	+	+	—	左手マヒ感	軽度異常

るが、本例には頭痛の訴もなく、むしろ正常の脳波を呈したものの中に 9 例の者が頭痛を訴えている。また、6~8 c/s の徐波は 40 才以上の高令者には特に神経学的な異常がなくても出現し得るとされている。その場合は側頭優位であるが、本例は 56 才でありこのような脳の加齢に基づくものである可能性も考えられる。

以上 20 名中 1 例のみに脳波上軽度の異常が認められた。この意味づけは困難であるが、他の症状からみて、皮膚所見で最重症の IV 度にあるものの中には異常を呈するものはなく、中枢神経系の病変を考えさせる唯一の、しかも自覚的な訴えのみである頭痛を有するものもすべて異常所見を呈さない点より、少なくとも臨床神経学的、脳波学的には油症においては脳病変は推測し難いものであり、一方菊池らの 2 例の剖検例における Kanachlor の分布状態で、脳には極めて微量であつたという事実からも考えて、中枢神経障害が前景に立ち得るものとは考えられないと判断してよいであろう。

結 語

20 例の油症患者について皮膚症状、神経症状、脳波等を比較検討し、1 例のみに脳波の異常が認められたが、他の所見と比較して油症に基づくものとは考え難く、油症においては中枢神経系の病変は推測し難いことを述べた。

脳波検査に御協力頂いた中検脳波室、山田裕章助手に感謝します。

文 献

- 1) 黒岩義五郎ほか：油症患者における神経学的所見。福岡医誌 60: 462-463, 1969.
- 2) 吉村英敏ほか： ^3H カネクロールのラットにおける体内分布および排泄について。福岡医誌 62: 12-19, 1971.
- 3) 菊池昌弘ほか：いわゆる油症患者の 2 剖検例。福岡医誌 62: 89-103, 1971.

油 症 の 内 分 泌 機 能

九州大学医学部第二内科教室 (主任: 勝木司馬之助教授)

渡 辺 斌・入 江 慎 二

中 島 敏 郎・勝 木 司馬之助

Endocrinological Studies on Chlorobiphenyls Poisoning

Akira WATANABE, Shinji IRIE, Toshiro NAKAJIMA
and Shibanosuke KATSUKISecond Department of Internal Medicine (Director: Prof. S. Katsuki),
Faculty of Medicine, Kyushu University

Rapid ACTH test was performed in 86 outpatients with chlorobiphenyls poisoning to find out a disturbance of the adrenocortical function. The results showed no evidence of severe abnormalities of the adrenocortical function.

In two male patients, 17 and 38 years old, endocrine functions including adrenal, thyroid, gonad and growth hormone were examined. In one case the results revealed slightly decreased adrenocortical responses to ACTH and methopyrapone, low urinary LH (ICSH) concentration and slightly reduced response of plasma growth hormone concentration to insulin administration.

昭和43年4月頃より福岡県を中心に西日本一帯に塩化ビフェニール中毒, いわゆる油症の発生がみられた。油症患者の中に昭和45年9月末日までに9例の死亡例があり, うち山口県在住の16才男子の1例が昭和44年7月, 急死に近い状態にて死亡し, その剖検の1所見として高度の副腎萎縮がみられたことから¹⁾, 油症患者の内分泌機能について若干の検索を行なったので報告する。

対象および方法

昭和44年8月4日より8月26日にかけて, 福岡県内の油症患者のその後の経過を観察するために一斉検

診を行ない, 432例が九州大学附属病院油症外来に受診した。432例のうち113例について副腎皮質機能検査の必要があるものと判定された。この113例の選択は, 疲労感の強いもの, 皮膚メラニン色素沈着の高度なものなどの諸症状を参考にして, 検診に従事した各医師の判断にまかされた。113例のうち86例が九大医学部第二内科外来に受診した。その年令, 性, 皮膚重症度別分布は表1に示した。この86例について副腎皮質機能スクリーニング・テストの目的で, いわゆる Rapid ACTH 試験を昭和44年9月より昭和45年5月にかけて行なった。

Rapid ACTH 試験²⁾ は次のごとく実施された。午

表 1. 症例の年令, 性, 皮膚重症度別分布

年 令	性	0~9	10~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~	合 計
		男 女	男 女	男 女	男 女	男 女	男 女	男 女	男 女	
皮膚重症度	0	0 0	0 0	1 0	0 0	0 1	0 0	0 1	0 1	4
	I	0 1	0 2	0 0	1 3	1 1	0 0	0 0	1 0	10
	II	1 0	4 1	0 1	0 3	1 2	1 1	0 0	0 0	15
	III	0 0	4 3	2 4	5 4	2 2	3 1	1 0	0 0	31
	IV	0 2	4 1	4 4	5 2	1 2	0 1	0 0	0 0	26
合 計		4	19	16	23	13	7	2	2	86

前9時から午前10時の間に来院し、採血ののち、合成24アミノ酸 ACTH 250 μ g を筋注し、30分および60分後に採血して血漿 11-OHCS 濃度を De Moor らの方法に準じて測定した。小児例の ACTH 投与量は、体重を考慮して成人量の 1/2 ないし 1/3 を使用した。

次に、昭和44年10月から同年12月にかけて、九大第二内科に入院した皮膚重症度Ⅳ度（重症）の38才男子および17才男子の2例について、副腎、甲状腺、性腺、成長ホルモンなど内分泌機能の検索を行なった。

ACTH 試験は合成24アミノ酸 ACTH-Z 0.5 mg を連続3日間筋注して、尿 17-OHCS 排泄量を測定した。Methopirapone 試験は 3.0 g を6回に分け4時間ごとに経口投与して、投与当日および翌日の尿 17-OHCS 排泄量を測定した。

成長ホルモン検査は早期空腹安静時に採血の後、レギュラー・インスリンを体重 1 kg 当り 0.15 単位静

注して、30分、60分、90分および120分後に採血し、血漿成長ホルモンを測定した。血糖の測定も同時に行なった。

尿 17-OHCS は Porter-Silber 反応を応用した Reddy-Smith らの変法、尿 17-KS は Zimmermann 反応を応用した Bjerre および Kita の変法により測定された。尿 Noradrenaline および Adrenaline の測定は THI 変法によった。

血中総サイロキシンの測定には ^{125}I -T 4 レジンスポンジ摂取率 (Tetrasorb) が用いられた。尿 Luteinizing Hormone の測定は HCG-immunoassay が用いられた。また、血漿成長ホルモンは二抗体法を用いた Radioimmunoassay により測定された。

成 績

86例に行なわれた Rapid ACTH 試験の成績は図1に示した。ACTH 投与前の血漿 11-OHCS 値は86例中62例が正常範囲にあり、他の24例では高値

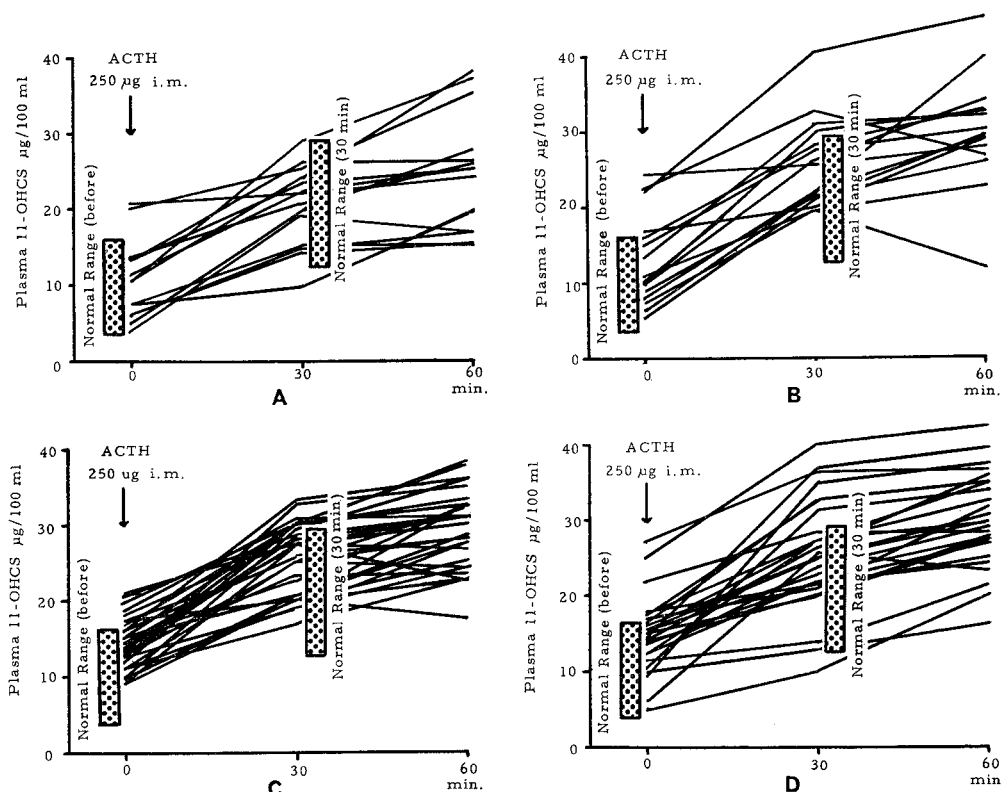


図1. Rapid ACTH 試験成績

A: Grade of Clinical Status 0 & I	14 Cases
B: Grade of Clinical Status II	15 Cases
C: Grade of Clinical Status III	31 Cases
D: Grade of Clinical Status IV	26 Cases

を示した。これらの値と皮膚重症度との間には一定の傾向はみられなかった。

ACTH 投与 30分あるいは 60分後の血漿 11-OHCS 値のいずれかが $13.0 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 以上で、かつ、増加量が $5.0 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 以上の条件を満たすものを正常反応と判定すれば、2例が反応低下と考えられたが、この2例は前値が 21.4 および $24.4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ と高い値を示した例であつた。

次に、入院の2例の内分泌機能検査成績を表2～8に示した。

副腎皮質機能検査成績では尿 17-OHCS および 17-KS 排泄量（表2）は2例ともに正常であつたが、ACTH 試験（表3）で M.Y. 例に軽度の反応低下がみられた。また、Methopyrapone 試験（表4）で同じく M.Y. 例に軽度の反応低下がみられた。副腎髄質機能

表 2. 副腎皮質機能検査成績
（尿 17-OHCS, 17-KS 排泄量）

症 例	年 令	性	尿 17-OHCS mg/日	尿 17-KS mg/日
M. Y.	38	男	5.3	7.9
			4.9	7.6
			3.3	8.2
			6.1	10.6
S. M.	17	男	7.3	10.9
			9.2	11.8
			7.6	12.6
正常値			3.5～7.9	5.0～15.0

表 6. 甲状腺機能検査成績

症 例	年 令	後	BMR %	^{131}I 摂取率 24 時間値 %	^{131}I レジン スポンジ摂取率 (Triosorb) %	血清総サイロキシン (Tetrasorb) $\mu\text{g}/100\text{ml}$	PBI $\mu\text{g}/100\text{ml}$	甲 状 腺 シンチグラム
M. Y.	38	男	+33	18.4	25.8	10.0	6.4	著変なし
S. M.	17	男	—	—	28.9	7.5	—	—
正常値			-10～+15	10～40	25～35	5.9～11.5	3.5～7.0	

表 7. 性腺機能検査成績

症 例	年 令	性	尿 LH 濃度 Equiv. HCG I. U./L	精 液	
				量 ml	精子数 $\times 10^6/\text{ml}$
M. Y.	38	男	30>	1.3	41
S. M.	17	男	—	2.0	228
正 常 値				1.2～6.0	11.5～188.3

表 3. 副腎皮質機能検査成績
（ACTH 試験）

症 例	年 令	性	尿 17-OHCS mg/日		
			第 1 日	第 2 日	第 3 日
M. Y.	38	男	13.3	8.9	12.1
S. M.	17	男	14.4	19.4	19.8
正常値			7.8～14.8	12.8～26.0	15.5～28.5

表 4. ACTH 分泌予備能検査成績
（Methopyrapone 試験）

症 例	年 令	性	尿 17-OHCS mg/日	
			メトピラポン 投 与 日	投 与 翌 日
M. Y.	38	男	7.2	9.5
S. M.	17	男	10.1	18.5
正常値			9.2～14.6	16.0～21.8

表 5. 副腎髄質機能検査成績
（尿 Noradrenaline, Adrenaline 排泄量）

症 例	年 令	性	ノルアドレナリン $\mu\text{g}/\text{日}$	アドレナリン $\mu\text{g}/\text{日}$
M. Y.	38	男	12.0	0.8
			25.0	2.9
S. M.	17	男	42.0	7.3
			54.0	9.6
			55.0	9.3
正常値			6.0～45.0	1.7～12.0

検査成績では尿 Noradrenaline および Adrenaline 排泄量 (表5) に著変ないものと考えられた。

甲状腺機能検査成績 (表6) では M.Y. 例の BMR が +33% とやや高値を示したが、その他の検査成績には異常がなかった。

性腺機能検査成績 (表7) では、M.Y. 例の尿 LH (ICSH) 濃度が低いものと判定されたが、精子数、精液量は2例ともに異常が認められなかった。

表 8. 成長ホルモン検査成績
(インスリン負荷)

症 例	年 令	性	血漿成長ホルモン mμg/ml				
			前	30	60	90	120分
M. Y.	38	男	1	3	11	8	9
S. M.	17	男	1>	1	11	20	7
正常値			5>	5~15	20~45	20~40	10~30

成長ホルモン検査成績 (表8) ではインスリン静注後、血糖は M.Y. 例では前値 97 mg/100 ml より 47 mg/100 ml, S.M. 例では前値 87 mg/100 ml より 58 mg/100 ml に低下し、2例ともに低血糖症状を呈したが、M.Y. では血漿成長ホルモン濃度の増加はやや低値に止まった。

考 察

16才男子の油症の死亡例に高度の副腎萎縮の剖検所見がみられたことから、塩化ビフェニールによる副腎障害の可能性が考えられ、86例の油症患者にスクリーニング・テストとして Rapid ACTH 試験が行なわれたが、その成績には高度の副腎皮質機能低下を示唆する所見は認められなかった。

Rapid ACTH 試験の血漿 11-OHCS の前値に高値を示した症例が比較的多数みられたが、外来患者のため被検者の条件が安定していないこと、諸種の薬剤の服用による測定法への干渉などの影響も考えられて、現在のところその意味づけを行なうことは困難であると思われる。

入院例の2例のうち1例の副腎皮質機能検査で、ACTH 試験および Methopyrapone 試験の成績が

ら軽度の副腎皮質機能の反応性の低下が考えられた。

吉村ら³⁾が ³H-Kanecior をラットに経口投与してその体内分布を観察した成績では、副腎組織に血漿のそれを上回る放射能が検出されたという。従つて塩化ビフェニールによる副腎障害の可能性も考えられ、今後症例を増して検索する必要があると思われる。

インスリン負荷による血漿成長ホルモン濃度の増加が1例においてやや低値に止まった。吉村⁴⁾が油症小児例で発育の調査を行なった成績では発育障害の疑いがあるといわれており、今後小児例における成長ホルモン検索の必要があると思われる。

総 括

86例の油症患者に副腎皮質機能のスクリーニング・テストとして Rapid ACTH 試験が行なわれた。その成績では高度の副腎皮質機能低下を示唆する症例は認められなかった。

成人男子2例について、副腎、甲状腺、性腺、成長ホルモンなど内分泌機能の検索が行なわれた。1例において ACTH 試験および Methopyrapone 試験の軽度の反応低下、尿中 LH (ICSH) 濃度の低値、インスリン負荷による成長ホルモン分泌の軽度の低下の所見が認められた。

本研究は佐々木孝子および伊東房美研究補助員の助力に負うところ多く厚く感謝の意を表します。また、尿 LH 測定を行なつていただいた九大産婦人科楠田雅彦講師に深謝いたします。

なお、合成 ACTH 製剤 Cortrosyn および Cortrosyn-Z の提供を受けました 第一製薬株式会社に謝意を表します。

文 献

- 1) 荒木文雄: Personal communication.
- 2) 勝木司馬之助, 安藤朔己, 湯地重壬, 近藤重信, 西田聖幸: 合成 24 アミノ酸 ACTH による副腎皮質機能検査. 日内分泌誌 42: 1320-1325, 1967.
- 3) 吉村英敏ほか: ³H-Kanecior のラットにおける体内分布 および排泄について. 福岡医誌 62: 12-19, 1971.
- 4) 吉村健清: 油症児童, 生徒の発育調査. 福岡医誌 62: 109-116, 1971.

塩化ビフェニール中毒症の血液学的所見

九州大学医学部第三内科

小 鶴 三 男・本 村 正 治

酒 井 好 古・平 岩 廣 司

八 田 喜 弘・竹 内 和 昭

井 上 国 昭・檜 本 千 珠 子

Hematological Observations on the Patients with Chlorobiphenyls Poisoning

Mitsuo KOZURU, Seiji MOTOMURA, Kouko SAKAI,
Hiroshi HIRAIWA, Yoshihiro HATTA, Kazuaki TAKEUCHI,
Kuniaki INOUE and Chizuko NARAMOTO

Third Department of Internal Medicine, Faculty
of Medicine, Kyushu University

In 22 cases with chronic chlorobiphenyls poisoning (Rice Oil Disease or Yusho), hematological examination was carried out in March 1969. In the peripheral blood of the patients, leucocytosis and monocytosis were found. The bone marrow picture showed elevated plasmacytosis and reticulocytosis.

These findings suggest that the blood picture of the Rice Oil Disease corresponds with the hematological picture of acute or chronic inflammation.

1968年4年以降、福岡県を中心に西日本一帯に発生したいわゆる油症（ライスオイル中毒症）は、油症研究班によつて、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）の混入によることが解明された¹⁾。油症のうち比較的重症として九大附属病院に入院した症例の内科的所見については、すでに奥村氏らにより報告されている²⁾。九州大学第三内科血液研究室のグループは、1969年3月に九大油症研究班臨床部会の油症外来に参加し、油症外来患者の血液学的諸検査を行なつた。

対象および検査事項

1. 対象症例

九大油症治療研究班によつて診断されたいわゆる油症症例のうち、無選択的に22例を選び下記の検査を行なつた。これら症例は九大油症研究班の診断基準に基づいて、皮膚症状により1度、2度、3度、4度の重症度に分類された。

検査を行なつた症例は、1度5例、2度4例、3度6例、4度7例であつた。なお、これらは男10例、

女12例であり、年齢構成は30才未満3例、31～40才9例、41～50才7例、51才以上3例であつた。また重症度別の平均年齢は1度症例49.6才、2度症例37.8才、3度症例38.6才、4度症例27.2才であり、男女性の平均年齢はそれぞれ38.0、38.6才であつた。

2. 検査事項

上記22症例において血色素量（Hb）、赤血球数（RBC）、ヘマトクリット値（Ht）、網状赤血球（Ret）、白血球数（WBC）、白血球分類、血小板数（Th）の算定を行なつた。さらに、うち7例については骨髓像を検査した。

結 果

1. 末梢血液所見（表1）

a) 赤血球系について

1度症例（5例）の平均血色素量および赤血球数はそれぞれ88%，367.2万、2度症例では96.3%，432.8万、3度症例では86.5%，389.0万、4度症例では85.1%，397.0万であつた。また、ヘマトクリット値および網状赤血球数は1度症例ではそれぞれ34.6

%, 3.0%, 2度症例では42.8%, 6.0%, 3度では39.0%, 5.7%, 4度では37.8%, 9.6%であった。さらに, 年齢別に見た血色素量, 赤血球数は30才以下では87.0%, 423.3万, 31~40才では94.1%, 399.0万, 41~50才では86.3%, 402.8万, 51才以上は81.7%, 347.7であり, ヘマトクリット値は41.0%, 38.7%, 37.3%, 36.7%であった。また男女別の血色素量, 赤血球数およびヘマトクリット値はそれぞれ男94.2%, 415.7万, 40.5%, 女83.2%, 376.9万, 36.8%であった。

以上の所見より, 血色素量, 赤血球数, ヘマトクリット値には重症度による差異は認められず, 網赤血球数も重症度別各群において, 正常範囲内にあった。また, 男女別, 年齢別にも差異はなかった。

b) 白血球系について

1度症例の平均白血球数は6380, 2度症例は7588, 3度症例は8850, 4度症例は9114であった。白血球百分率においては好中球(Band+Seg), 好酸球(E),

リンパ球(L)に各重症度について差異は認めなかったが, 一般に単球(M)増加が見られた。また過半数の症例において異型リンパ球(A.L.)の出現を見たが, その他の特長ある病的細胞を認めなかった。

次に男女別白血球数の平均値はそれぞれ9.725, 6.825であった。年齢別白血球数平均値は30才以下8.900, 31~40才では9.780, 41~50才では6.769, 51才以上では7.533であった。

以上要するに重症度に応じて白血球数増多の傾向が見られ, 重症度の如何にかかわらず単球増加が見られた。白血球増加は男性においてより顕著であった。また白血球増加は41才以上に比し40才以下に著しかった。

c) 血小板について

1度症例の血小板数平均値は24.2万, 2度症例では31.2万, 3度症例では21.7万, 4度症例では24.0万であった。理学的にはこれら症例には出血素因は認められず, 上記の所見から重症度別には血小板数に差

表 1. 末梢血所見

No.	氏名(性, 年齢)	重症度	Hb (%)	RBC (10 ⁴)	Ht (%)	Ret (%)	WBC	Band (%)	Seg (%)	E (%)	B (%)	M (%)	L (%)	A.L.* (%)	Th (+10 ⁴)
1	Y. S. (F. 45)	1	76	393	35	4	4600	0	24	3	0	9	58		46.0
2	M. H. (M. 41)	1	96	402	35	2	6000	6	58	4	1	6	23	2	20.1
3	H. H. (F. 51)	1	88	334	32	4	5000	5	61	4	0	20	20	3	3.3
4	S. T. (F. 41)	1	101	376	32	2	4400	6	51	4	0	6	33		26.3
5	T. U. (M. 70)	1.5	79	331	39	不能	11900	2	60	1	2	9	26		不能
6	U. T. (M. 43)	2	91	520	45	不能	7200								不能
7	I. A. (F. 31)	2	90	439	38	不能	5800	5	36	2	0	11	46		不能
8	M. C. (F. 41)	2.5	86	397	41	8	7950	0	64	2	0	7	25	2	55.6
9	N. K. (M. 36)	2.5	118	375	47	4	9400	7	66	2	1	10	14		6.8
10	I. Y. (F. 37)	3	93	416	46	12	9050	17	53	0	1	10	19		9.2
11	T. A. (F. 52)	3	78	378	39	2	5700	1	46	3	1	6	42	1	28.0
12	K. K. (F. 46)	3	85	352	42	2	7200	12	59	1	0	1	27	2	33.1
13	S. H. (F. 35)	3	79	383	36	16	9300	2	53	0	0	7	37	1	29.1
14	S. A. (M. 37)	3	99	411	36	0	12200	12	49	4	0	12	23		19.7
15	S. S. (F. 32)	3.5	85	394	35	2	9650	10	58	4	2	6	20		11.0
16	T. K. (M. 21)	4	94	379		2	9500	2	40	7	2	5	44		26.0
17	K. M. (M. 16)	4	78	380	39	8	9000	9	49	2	1	5	34		42.6
18	K. Y. (M. 42)	4	79	386	36	2	6950	6	44	2	1	9	38		9.8
19	K. K. (M. 19)	4	89	511	43	4	8200	6	67	3	0	8	16		19.4
20	M. Y. (M. 38)	4	95	375	33	4	13100	3	60	3	0	4	29	1	15.8
21	U. K. (M. 40)	4	88	437		0	10700	3	50	1	1	3	42		23.6
22	U. T. (F. 40)	4	73	311		11	6350	14	52	2	1	3	28	3	30.1

A. L. *: Atypical lymphocyte

異は認められなかった。

2. 骨髓所見(表2)

有核細胞数については7例中2例は過形成性骨髓, 3例は正形成性骨髓, 2例は低下形成性骨髓であつた。

顆粒球系については6例において正形成性, 1例において低形成性が認められ, いずれの症例においても認むべき成熟抑制はなかった。赤芽球系については, 5例において正形成性, 12例において過形成性であつた。

次に骨髓における単球数は1例において増加, 1例において減少し, 5例は正常であつた。また骨髓において, 少なくともリンパ球増多は認められなかった。

また形質細胞は7例中3例において増加が見られ, 4例は正常範囲であつた。細網細胞は7例全例に増加の傾向が見られ, 組織肥脾細胞の出現は見られなかった。巨核球は一般に正形成性であつた。

以上, 骨髓では概して細網細胞ないしは形質細胞の増加が見られ, また赤芽球系の過形成性を示す症例が経験された。

考 按

末梢血液所見においては, 重症度に応じて白血球増加ないし好中球増多が見られ, 男性は女性に比し, また若年令層は高年令層に比し, 白血球増加が著しかつ

表 2. 骨 髄 像

氏 名	U. T.	T. K.	K. Y.	K. Y.	M. Y.	U. K.	U. T.
重 症 度	2	4	4	4	4	4	4
有 核 細 胞 数($\times 10^4$)	21.1	17.6	5.0	11.3	14.8	7.2	24.7
骨 髓 芽 球(%)	0.8	0.8	3.2	0.4	0	0	5.6
好 中 球 { 前 骨 髓 球	5.6	9.2	8.8	2.0	12.8	9.6	4.4
好 中 球 { 骨 髓 球	3.2	4.4	1.2	4.0	8.0	12.4	7.6
好 中 球 { 後 骨 髓 球	6.8	3.6	4.8	4.8	14.4	11.6	5.6
好 中 球 { 桿 状 核	14.4	16.4	11.6	14.4	22.4	12.8	12.4
好 中 球 { 分 葉 核	7.2	16.0	14.8	20.0	9.2	18.4	6.4
好 中 球 { 前 骨 髓 球	0	0.8	0	0.4	0.8	0.8	0
好 中 球 { 骨 髓 球	0.8	0.4	0	0	0.8	0.4	0.4
好 中 球 { 後 骨 髓 球	0	0.8	0.8	0.8	0	0	0.4
好 中 球 { 桿 状 核	0.4	0.4	0	0.8	0.4	0	0.4
好 中 球 { 分 葉 核	0.4	1.2	1.6	1.2	0.4	0.8	0.8
好 分 裂 細 胞(白血球)	0	0	0.8	0	0	0	0
好 分 裂 細 胞(白血球)	0	0	0	0	0	0.4	0.4
計	39.6	54.0	47.6	48.8	69.2	67.2	44.4
単 球	5.2	6.4	1.2	7.6	2.0	4.4	2.4
リ ン パ 球	14.4	9.2	13.2	16.0	4.4	9.6	8.4
形 質 細 胞	1.2	1.2	0.8	3.2	2.0	0	7.6
細 網 細 胞	0.8	6.4	1.6	2.0	1.2	0.8	7.2
組 織 肥 脾 細 胞	0	0	0	0	0	0	0
巨 核 球	0	0.4	0.8	0	0	0	0.8
計	21.6	23.6	17.6	28.8	9.6	14.8	26.4
大 赤 芽 球 { 塩 基 性	5.6	0.8	1.2	0	0.8	2.8	0.4
大 赤 芽 球 { 多 染 性	0.4	0	1.6	0	1.6	0	0
大 赤 芽 球 { 正 染 性	0	0	0	0	0	0	0
正 赤 芽 球 { 塩 基 性	5.6	0.8	3.2	2.4	4.0	3.2	2.4
正 赤 芽 球 { 多 染 性	25.2	14.4	26.0	14.0	12.8	6.4	21.2
正 赤 芽 球 { 正 染 性	1.2	6.4	2.8	5.6	2.0	4.8	4.8
分 裂 細 胞(赤芽球)	0.8	0	0	0.4	0	0.8	0.4
計	38.8	22.4	34.8	22.4	21.2	18.0	29.2

た。これらの所見は白血球数あるいは好中球が重症度をよく反映しており、男性が女性に比し重症度が大きいというわれわれの成績と一致し、また若年令層が高年令層に比し重症度が大きいという今回の成績と一致するものである。

しかし一方、赤血球系、栓球系には重症度別、男女別、年令別に差異はなかった。

骨髓所見では一般に細網細胞ないしは形質細胞の増加が見られ、赤芽球系過形成性を示す症例が経験された。

以上の所見から、本症の血液学的特色は急性ないしは慢性の炎症所見を示すといえる。

一般に化学物質によって惹起される中毒性血液疾患には、顆粒球減少症、溶血性貧血、血小板減少性紫斑病、再生不良性貧血等がある³⁾が、本症において少なくとも現時点では、かかる所見は認められなかった。今後、さらに長期の観察が必要であると考え。

結 び

九大油症治療研究班によつて本症と診断された22例につき、血液学的に検討を加えた。

本症の血液学的特徴は、末梢血液像では白血球ないし好中球増加、骨髓像で細網細胞および形質細胞増加を示し、従つて現時点では、急性ないしは慢性炎症所見と解される。赤血球系、栓球系に認むべき異常はなかったが、さらに今後経過観察を要すると結論した。

文 献

- 1) 塚元久雄ほか(油症研究班分析部会): 油症患者が使用したラيسオイル中の有毒物質の化学的検索. 福岡医誌 60: 455-461, 1969.
- 2) 奥村 尚, 勝木 司馬之助: いわゆる油症(塩化ビフェニール中毒)の臨床的研究, 特に内科的所見について. 福岡医誌 60: 440-446, 1969.
- 3) Wintrobe, M. M.: Clinical Hematology. L.E.S. & Febiger, Philadelphia, 1967.

油 症 患 者 の 眼 症 状 (続 報)

九州大学医学部眼科学教室

加納 正昭・中尾 文紀・生井 浩

Further Studies on Ocular Lesions of Yusho
(Chlorobiphenyls Poisoning)

Masaaki KANO, Fuminori NAKAO and Hiroshi IKUI

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine,
Kyushu University

Sixty three patients with chronic chlorobiphenyls poisoning were observed on August 3 and 4, 1970. The hypersecretion of the Meibomian gland and abnormal pigmentation on the palpebral conjunctiva, fornix and limbal conjunctiva remained unchanged in almost all the patients. But in several patients of young age those ocular signs were noticed to become milder.

さきに私どもは昭和43年6月以来、西日本一帯に発生した油症患者の眼症状について報告したが、その後の眼症状の変化については少数の重症患者を再検したにとどまり、詳しいことは不明であつた。

昭和45年8月3日、4日の両日、九大病院外来棟で福岡地区油症患者一斉検診を行なつたが、その際来院した患者のうち63名について、細隙顕微鏡検査および眼底検査を施行したので、ここにその結果を報告する。

1. 対 象

検査し得たのは63名の患者である。その年齢および性別は表1の通りである。

表 1. 年齢と性別分布

年齢	0 10	11 20	21 30	31 40	41 50	51 60	61 70	計
男	3	7	3	5	4	2	2	26
女	8	5	2	11	6	3	2	37
計	11	12	5	16	10	5	4	63

2. 患者の自覚症状

ほとんど全員が霧視および眼脂の増加を訴えた。ほかに流涙、眼痛を訴えたものもあり、とくに重症患者は朝起床時の著しい眼脂分泌と異物感を訴えた。眼科的な訴えが無いものは63名中わずか3名のみであつた。

3. 眼症状

1) 瞼板腺の分泌亢進

眼瞼を反転して軽く圧迫することにより、瞼板腺開口部よりチーズ様分泌物を圧出することのできた者が28名、油性分泌物をかなり多量に圧出し得た者が8名であつた。しかしその他の者でもフルオレセインを点眼して細隙顕微鏡で観察すると、角膜面の色素反射色光が油膜のためにむらになり、瞼板腺分泌亢進があることが分かつた。

2) 色素沈着

瞼結膜、円蓋部および角膜輪部球結膜の異常色素沈着が28名に認められたが、これらは瞼板腺分泌亢進の高度な重症例であつた。

3) その他の眼症状

角膜糜爛のため九大病科に通院していた4名の患者では、角膜糜爛はすでに治癒しており、ほかに角膜糜爛を生じたものはなかつた。

4. 重症患者の眼症状の変化

今回の検診を受けた重症患者のうち、以前に再三九大病科を訪れ、全員に瞼板腺の強い分泌亢進と、異常色素沈着がみられた4家族14名では、12才以下の幼児5名は瞼板腺分泌亢進が軽減し、チーズ様物質を圧出することができず、また色素沈着も減少するなど症状の軽快がみられた。幼児5名の外の患者では眼症状は発症当時とほとんど変わらないように思われた。

上記のうちの1家族4名に角膜糜爛が発生したが、

活性 B_2 点眼液および 眼軟膏の使用で約 2 カ月後に治癒した。

5. 治 療

治療として抗生物質やサルファ剤の水溶液の点眼を行なってきた。角膜糜爛治療のために就床前に活性 B_2 含有眼軟膏を点眼させたところ、朝起床時の異物感や異常な眼脂分泌が改善されたので、ほかの重症患者に

も投与して好結果を得ることができた。

文 献

- 1) 生井浩ほか：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。福岡医誌 60：432-439, 1969.

北九州油症治療班報告書

北九州市立小倉病院（院長：沢田藤一郎）
沢田藤一郎・中島 一・秋吉 要
赤星 玄也・松本 寿通
北九州市立若松病院
岩 尾 英 一

Therapeutic Trials of Yusho (Chlorobiphenyls Poisoning) with Sulfadiazine-Vitamins Mixture

Toichiro SAWADA, Hajime NAKASHIMA, Kaname AKIYOSHI,
Genya AKAHOSHI, Hisamichi MATSUMOTO
and Eiichi IWAO

Kitakyushu-Kokura Municipal Hospital

Since October 1969, cases of Yusho have been observed in the outpatient clinic. The cases observed could be divided into three groups:

The first group: The mild cases who abandoned the continuous treatment, by themselves. The second group: The cases who received a single treatment with sulfadiazine vitamins mixture, at least from three months to one year.

The mixture contained 0.5g (together with V. B₁, V. B₆, V. C and Ca. pantothenate) in 6 tablets, a daily dose for the adults, 2 or 3 tablets being given for children.

The third group: The more or less severe cases, treated with the sulfadiazine-vitamins mixture, together with the other treatments, suggested by the Study Group.

Results: A spontaneous improvement was seen in 4 out of 19 cases, during one year of observation, among the first group.

In the second group, a definite improvement was observed in 13 out of 38 cases followed during 3 months to one year.

In the third group, an improvement was detected only in 6 cases out of 29 cases, during one year.

The other 28 cases could not be followed.

Comment: Besides the spontaneous improvement, sulfadiazine-vitamins mixture seemed to be somewhat effective for the skin lesions in Yusho at least in some cases. No deleterious effect was detected.

I. は じ め に

北九州市衛生局ならびに九大油症研究班の要請により、北九州市立小倉病院内に北九州油症治療班を結成した。沢田院長を班長とし、皮膚科3名、内科1名、小児科1名、計6名の医師がこれにあたり、44年10月30日第1回の診療により発足した。かくて本治療班は114名の北九州地区および周辺の油症患者をあつかつた、その治療結果の状態について報告する。

II. 北九州市およびその周辺の患者発生状況

患者の正確な発症時期はつまびらかではないが、主として患者の訴えをもつて発生時を推定すれば、小倉保健所管内においては43年に27名、44年に2名、発症時期不明のもの7名があり、城野保健所管内では43年に78名、門司保健所管内では43年に1名、44年に1名、八幡保健所管内では43年に6名、発症時期不明2名、黒崎保健所管内では43年に7名という数

表 1. 北九州市および周辺の患者発生状況

管轄保健所	患 者 数	43年												44年												45年					不 計
		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5			
小 倉	推 定 発 症 数 認 定 症 数	1	2	2	5	7	3	6			1					1	1						1	2	1	2			2	7	36
城 野	推 定 発 症 数 認 定 症 数	1	3	10	13	18	14	4	14	1																					78
門 司	推 定 発 症 数 認 定 症 数			1																1											2
八 幡	推 定 発 症 数 認 定 症 数		3	1		1	1																							2	8
黒 崎	推 定 発 症 数 認 定 症 数	3	1	3																											7
計	推 定 発 症 数 認 定 症 数	5	9	17	18	26	18	10	14	1	1						1	1		1				2	2	1	2			4	9

字が出て来る。このようにほとんどの油症患者の発生は43年にあることがうかがわれる。さらに43年の患者発生の月別分布をみると、3月に5名の発生を見て以来次第に増加し、7月の26名をピークとし次第に発生数を減じ、44年にはほとんど患者の発生が見られなくなった。このように一時期に多数の患者が発生しているが、九大油症研究班ではいち早くその原因を追及し、カネクロール400のカネミライスオイル製造工程における混入によるものとし、しかも43年2月5、6、7日製造のものに主として混入されていることが明白となったが、その使用時期と患者発生数とがほとんど一致して増減しているように思う。

これら油症患者はすべて九大油症研究班で診断を受け、各保健所に油症患者として認定登録されているが、その認定年月日は表1に明記した通りである。現在北九州市5保健所管轄のうち、小倉保健所管内に36名、城野保健所管内に78名、門司保健所管内に2名、八幡保健所管内に8名、黒崎保健所管内に7名の患者がある。

Ⅲ. 北九州地区における油症患者の症状

北九州地区における油症患者（塩化ビフェニール中毒患者）の症状はすでに九大油症研究班により記述されているので、われわれもその基準にしたがって調査

表 2. 北九州地区油症患者の重症度別および年令別分類（患者総数 131名）

重 症 度	性	0～10才	11～20	21～30	31～40	41～50	51～60	61才以上	重症度別 計
1度（ごく軽症）	♂	1	1	3	2				7 11
	♀	3	2	1	1	3	1		
2度（軽 症）	♂	7	6	2	5	8	1	2	31 28
	♀	2	5	9	6	5	1		
3度（中 等 症）	♂	1	6	1		3			11 13
	♀	2	4	3	2		2		
4度（重 症）	♂		1		2				3 2
	♀			1	1				
不 明	♂	5	2	2	1	1	1		12 13
	♀	2	4	1	4	1	1		
年 令 別 計	♂	14	16	8	10	12	2	2	64 67
	♀	9	15	15	14	9	5		
	合計	23(18%)	31(24%)	23(18%)	24(18%)	21(16%)	7(6%)	2(2%)	

をすすめた。

北九州地区における油症患者の重症度別分類は表2のごとくで、油症登録患者 131 名中Ⅰ度のものは 18 名、Ⅱ度のものは 59 名、Ⅲ度のものは 24 名、Ⅳ度のものは 5 名、分類不明のものは 25 名であり、男女差はみられなかった。ここに不明 25 名があるが、これは認定後の転入転出異動のためと思われる。

年令別の患者の発生状況は、0～10 才まで 23 名、11～20 才まで 31 名、21～30 才まで 23 名、31～40 才まで 24 名、41～50 才まで 21 名、51～60 才まで 7 名、61 才以上 2 名で、11～40 才までの壮中年層に多発している傾向にある。

さらに症状別に分析して表3に示したが、患者の大多数に色素沈着と痤瘡様皮疹が見られ、そのほかに皮膚症状としては雞眼や皮膚の乾燥落屑などの角化異常、囊腫、脱毛、爪の変形、発汗異常および二次感染による膿瘍などが見られた。その内別は色素沈着 87 名で受診総数 114 名の 76 %、痤瘡様皮疹 75 名 (66 %)、化膿 12 名 (11 %)、その他雞眼 6 名、囊腫 8 名、爪の変形 6 名、脱毛 5 名、皮膚乾燥 3 名、発汗異常 3 名である。

なお油症患者では皮膚症状の外に色々な全身症状を呈するがその大要は、倦怠感が最も多く 46 名 (41 %)、次に胃腸障害、腹痛、下痢等の消化器障害が 27 名 (24 %)、手足のしびれ感 25 名 (22 %)、顔や手足の浮腫 24 名 (21 %)、関節痛 22 名 (19 %)、頭痛が 16 名 (14 %)、あり、その他咳嗽、めまい、肩こり、腰痛、喀痰、息切れなど種々の訴えがある。これらの訴えは時には重く時には軽くなり一進一退するのが特徴である。特に 10 才未満の小児ではカゼをひきやすい、喘息様の咳がつづく、肝肥大があるなどの症状を有するものがみられ、しびれ、関節痛、足の痛みなどは青壮年者に多くみられた。その詳細は表4に示した。

その他色素沈着と同程度に必発する症状としては眼脂分泌過多 78 名で全患者の 68 %を占めたが、ことにその症状は 20 才代の青年層に著しい。その他眼の充血、羞明、歯の異常 (歯肉炎、門歯が出ない)、月経異常、難聴などが認められた。その詳細は表5に示した。

油症患者の生化学的検査結果は何ら決定的な診断学的意義を有するものは認められないが、われわれが行なった検査結果を総括的に眺めてみると表6に示した

表 3. 皮膚症状の年令別発症状況 (受診総数 114 名)

症 状	性	0～10才	11～20	21～30	31～40	41～50	51～60	61才以上	小計	計
色 素 沈 着	♂	10	11	6	7	8	3	1	46	87(76%)
	♀	9	8	11	5	6	2		41	
痤 瘡 様 皮 疹	♂	9	10	6	5	8	3		41	75(66%)
	♀	4	10	10	6	2	2		34	
化 膿	♂	1	1	2	3				7	12(11%)
	♀	1	1	1	2				5	
鶏 眼	♂			3	1				4	6 (5%)
	♀			1	1				2	
囊 腫	♂			1	1				2	8 (7%)
	♀			2	2	1	1		6	
爪 の 変 形	♂			1	1	1			3	6 (5%)
	♀	1	2						3	
脱毛及び毛の成長不良	♂			2	1				3	5 (4%)
	♀			2					2	
皮 膚 乾 燥, 落 屑	♂								0	3 (3%)
	♀	3							3	
発 汗 異 常	♂	1		1					2	3 (3%)
	♀			1					1	
小 計	♂	21	22	22	19	17	6	1	108	
	♀	18	21	28	16	9	5		97	
計		39(34%)	43(36%)	50(44%)	35(31%)	26(23%)	11(10%)	1(1%)		

表 4. 全身症状の年齢別発症状況

症 状	性	0～10才	11～20	21～30	31～40	41～50	51～60	60才以上	小計	計
倦 怠	♂	3	6	5	4	4		2	24	46(41%)
	♀	4	3	8	2	4	1		22	
消 化 器 障 害	♂	4	2	2	5	2			15	27(24%)
	♀	4	1	2	3	1	1		12	
し び れ	♂	1		2	4	2	1		10	25(22%)
	♀			3	6	2	4		15	
浮 腫	♂	3	1		3	4	1		12	24(21%)
	♀	1	1	3	5	1	1		12	
関 節 痛	♂		3	2	2	4			11	22(19%)
	♀		2	1	3	4	1		11	
頭 痛	♂		1	1	2	1			5	16(14%)
	♀	3	1	3	1	1	2		11	
咳 嗽	♂	3						1	4	6 (5%)
	♀	1			1				2	
め ま い	♂					2			2	6 (5%)
	♀		1	1	1		1		4	
肝 肥 大	♂	4							4	6 (5%)
	♀	2							2	
肩 こ り	♂					2			2	4 (3%)
	♀		1			1			2	
カゼをひきやすい	♂	2							2	3 (3%)
	♀	1							1	
発 熱	♂	1							1	3 (3%)
	♀			1		1			2	
腰 痛	♂				1		1		2	3 (3%)
	♀				1				1	
足 が 痛 い	♂				1				1	2 (2%)
	♀						1		1	
喀 痰	♂				1				1	2 (2%)
	♀				1				1	
息 切 れ, 動 悸	♂			1	1				0	2 (2%)
	♀								2	
小 計	♂	21	13	12	23	21	3	3	96	
	♀	16	10	23	25	15	12		101	
計		37(32%)	23(20%)	35(31%)	48(42%)	36(32%)	15(13%)	3(3%)		

ごとく、中性脂肪の高いものが55名、全患者の48%で油症患者の半数を占めた外、コレステロール値の高いものが24名で18%に認められた（ただその採血の際に食餌の摂取の有無について特に厳重に注意できなかったことを附記する）。白血球増多20名で18%、Hbの低下を示し貧血のあるもの24名で21%であった。そのほか数名に肝機能不全のあるものが認められ

た。さらに特殊な患者においてはX線検査により胃および腸管に潰瘍の認められたものや、肺のX線像に異常のあるものなどが数名に見られたが、その結果についてはすでに九大油症班に報告済みであるのでここでは省略する。なお最時に男女別については各症状ともに大差は見られなかった。

表 5. 皮膚・全身以外の症状の年齢別発症状況

症 状	性	0～10才	11～20	21～30	31～40	41～50	51～60	60才以上	小計	計
眼 脂	♂	9	8	6	7	6	3	1	40	78(68%)
	♀	5	8	9	5	7	4		38	
球一 眼 險 結 膜 の 充 血, 羞 明	♂			1					1	3 (3%)
	♀			2					2	
歯の (歯 肉 炎 異常 { 歯 門 歯 が 出 ない	♂					2			2	3 (3%)
	♀	1							1	
月 経 異 常	♂				2				0	2 (2%)
	♀								2	
難 聴	♂							1	1	1 (1%)
	♀								0	
小 計	♂	9	8	7	7	8	3	2	44	
	♀	6	8	11	7	7	4		43	
計		15(13%)	16(14%)	18(16%)	14(12%)	15(13%)	7(6%)	2(2%)		

表 6. 年齢別による生化学的検査の異常

症 状	性	0～10才	11～20	21～30	31～40	41～50	51～60	60才以上	小計	計
白 血 球 増 多	♂	6	3	1	1	4			15	20(18%)
	♀	1	2				2		5	
低ヘモグロビン	♂	4	2						6	24(21%)
	♀		2	6	5	5			18	
中 性 脂 肪 増 加	♂	7	5	4	4	4	1	1	26	55(48%)
	♀	4	8	8	4	2	3		29	
高コレステロール	♂	1	1	3	1	2	1	1	10	20(18%)
	♀		5	3	1		1		10	
アルカリ フォスファターゼ	♂		2						2	3 (3%)
	♀		1						1	
尿ウロビリノーゲン	♂		1		1				2	2 (2%)
	♀								0	
肝 機 能	♂	1		1					2	2 (2%)
	♀								0	
小 計	♂	19	14	9	7	10	2	2	63	
	♀	5	18	17	10	7	6	0	63	
計		24(21%)	32(28%)	26(23%)	17(15%)	17(15%)	8(7%)	2(2%)		

Ⅳ. 油症患者の治療経過

われわれは油症患者の治療にあたり、内服薬としてサルファダイアジンを主剤とする薬を連続して与えることにした。われわれはこれをWD錠と呼んでいる。その処方内容は表7に示したごとくであるが、成分はサルファダイアジン 500 mg, VB₁ 6 mg, VB₆ 20 mg, VB₁₂ 40 r, VC 100 mg, パントシン 20 mg を含

有し、これを6錠に作ったものである。したがって1錠にはその1/6量を含んでいる。成人1日6錠、小児はその半量を標準量とした。その外に併用薬剤としては九大油症班の指針に基づき、SH基剤、VB₂、VC、角質溶解剤、抗生物質、それに消化促進剤、女性ホルモン、点眼薬等を各症状に応じて併用した。呼吸器や消化器の症状を訴えるものに対しては内科小児科においてそれぞれ適当な処置を施した。外用薬としてはビ

表 7. 油症患者の経過観察

観察法と患者数	好転	不変	主訴増加	備 考
無 治 療 群 19名	4	8	7	
WD 投 与 群 38名	13	18	7	WD の処方 サルファダイアジン 500mg VB ₁ 6mg VB ₆ 20mg VB ₁₂ 40 μ VC 100mg パントシン 20mg 6錠分の成分 1日量 成人6錠 小児2～3錠
WDと他薬剤併用群 29名	6	11	12	ビタミン剤（ユベラ，ケーワン，シナール，アリナミン，ハイ ボン，ビタメジン，ピロミジン） 脱コレステロール剤（EPL） 強肝剤（タチオン） 消化剤（コンビチーム，フェスタール，タフマック） 抗生物質（リンコシン，シグママイシン） 角質溶解剤（チョコラAD軟膏，ビタミンA酸） 点眼薬（チンク水，レギオン水，テラマイ点眼薬） 女性ホルモン 鎮咳剤（メヂコン） 鎮痛剤（ロートX，アミノピリン，バルピン）
観 察 不 能 群 28名	0	0	0	
計 114名	23	37	26	

タミンA酸液の塗布を数名に試みた。

1) 効果判定規準

各症例により現われてくる症状が同一重症度の患者でも時によって多少変化することがある。たとえば座瘡様皮疹や色素沈着のように、わりに固定した症状でも時に強く時に軽くなる。神経痛様疼痛や頭痛または胃腸症状などではその強弱が特に甚だしくその消長が日により変わり、また一度治癒したかにみえても再発をくりかえすなど不定なため、治療判定規準はなかなか困難である。よってわれわれが有効と認めた症例はいくつかの自他覚症状の内一つでも持続的に軽減するか治癒したもの、また持続的に皮疹や眼脂などの軽快を認めたもの、あるいは自他覚症状の全快がなくとも生化学的検査上異常値を呈したものが持続的に正常値になったものについて有効症例と判定した。

2) 投薬ならびに観察方法

a) 無投薬で経過を観察した群：無投薬で経過のみ観察

b) WD単独投与経過観察群：成人にはWD 1日6錠投与、小児では1日3～2錠投与し経過を観察

c) WDと他薬剤との併用投与経過観察群：WDを投薬すると同時に、それぞれの症状に応じてビタミン剤（ユベラ，ケーワン，シナール，アリナミン，ハイ

ボン，ビタメジンなど）、脱コレステロール剤（EPL，リポスタベールなど）、強肝剤（タチオン，メチオニンなど）、消化剤（コンビチーム，フェスタール，タフマックなど）、抗生物質（リンコシン，シグママイシンなど）の内服および注射薬を組み合わせ併用した。

症例により脱毛の強いものでは女性ホルモンの注射を、角化症状の強いものにはチョコラAD軟膏、面疱の多いものにはVA酸の外用を、眼症状の強いものにはチンク水やテラマイ点眼薬などの投与を行なった。また随時に鎮咳剤や鎮痛剤などその時々症状により投薬した。観察方法は毎週1回来院させ患者の自覚的症状を観察するとともに、毎月1回生化学的検査を実施、その消長を観察しながら治療を行ない、昭和44年10月30日より昭和45年9月30日までの約1年間の経過を観察した。

3) 治療効果とその状況

a) 無投与で経過観察群：この群に属するものは19症例で、そのうち症状の好転したものは4例であり、他の15症例では不変かまたは自他覚症状（関節痛、しびれ感、腰痛および胃腸障害、倦怠感、食欲不振など）の訴えがむしろ多かつた。そのうちわけは不変8例、主訴が多くなつたものが7例であつた。

b) WD単独投与群：この群に属するものは 38 症例で、そのうち症状の好転したものは 13 症例で、他の症例は不変かまたは上述 a) の項で述べた主訴の増加したもので、そのうちわけは不変 18 例、主訴の増加したもの 7 例であつた。なお WD 投与により好転した症例について述べれば、色素沈着がとれてきたもの 3 例、眼脂が減少したもの 7 例で、痤瘡様皮疹および化膿が少なくなったもの 1 例、疲れなくなったもの 1 例、関節痛のとれたもの 1 例などであつた。

このように症状の好転するものは長期投与の続けられたものであり、少なくとも 3 カ月以上の投薬をした症例に多く、短期投薬 (1 カ月以内) では WD の効果は認められなかった。なお長期投与を行なつても何ら症状の好転がみられず、かえつて主訴の増加した症例もあつた。WD 投与による副作用は認められなかった。

c) WD と他の薬剤併用群：この群に属するものは 29 症例で、そのうち好転したものは 6 症例、他の 23 症例では不変かまたは一進一退をつづけている 11 症例と、主訴の増加したもの 12 症例であつた。併用薬剤は先に述べたような薬剤を投与した。WD と他薬剤の併用治療により好転した症例においては、色素沈着の減少したもの 3 例、痤瘡様皮疹の少なくなったもの 6 例、眼脂分泌の減少したもの 2 例、倦怠感のなくなったもの 1 例であつた。なお好転例中には初診時に脱毛の著しかつた患者が 1 名あつたが、脱毛がほとんど完全に治癒している。この 29 症例の患者は最低 3 カ月、最高 10 カ月の期間治療をつづけているものばかりである。

d) 観察不能群：初診時に皮膚症状、全身症状および生化学的検査にかなりの異常を認めたにもかかわらず、1 回の診察のみでその後の来院がないため、病状経過を知ることの不可能なものが 19 症例であつた。

V. 考 案

以上われわれは北九州油症として昭和 44 年 10 月 30 日よりこの地区の油症患者の診療にあたつたが、総数 14 名であつた。その症状についてはすでに九大油症研究班の報告のとおりでとくに申しのべることはない。

油症患者は申すまでもなく多彩な症状を呈するが、その中とくに目だつのは皮膚の症状であつて、これは本疾患の一つの特徴といえるかもしれない。これは有

害物質が皮膚に多く集まり皮脂腺を介してかなり排出されることが証明されたので、その際に色々な障害を皮膚に起こすためと思われる。痤瘡様皮疹、色素沈着、爪の変形着色、脱毛等とくに目につき、気の毒な状態である。私どもは黒褐色の斑点である老人斑がサルファダイアジンの内服によつて消失することに気が付き、数年来その臨床実験をしている。老人斑はメラニン色素とされているが、先天的に色の黒い人も連用によつてうすくなることに気付いている。また白髪の老人に黒い髪の毛の生えてくる例も経験しており、一般に皮膚の症状を改善する作用があるように思われる。

たまたま今度油症患者をあつかうことになり、しかもその主症状が皮膚にあり、とくに治療剤がないとされているので、われわれはこれを本症患者に使用することにした。私どもは毎週木曜日の午後本患者を診療することにしており、はじめ多数の人がみえたがだんだん来なくなり減少したことは甚だ残念である。これは恐らく良い治療剤がないということを患者は知つておることと、私どもは特に本剤が効くということを全くいわなかつたからであると思う。始めの診療時には本剤を約 86 名に投与したが約 1 年後の今日では WD のみ投薬者は 38 名しか残らなかつた。

本剤投与の成績について通覧するに、好転したものが単独投与群では 34.4%，他剤との併用群では 20.6%，無治療群では 31.5%であつたので、全然効果がないようであるが、無治療群は軽症なものが多く、併用群は重症なものが多かつたということを考慮するならば、ある程度の効果があつたと考えている。患者 S 氏は高度の頭髪の脱毛をきたし、若いのに禿頭となり悲惨な状態であつたが、これは併用例でほとんど治癒した。

VI. 結 語

われわれは多数の油症患者をこの 1 年間診療した。その総数は 114 例であるが、月数の進むとともに来診する患者はへつた。われわれは終始サルファダイアジンを主剤とした内服薬を用いて治療したが、その治療効果の判定は自然治癒があるのでなかなか困難であるが、使用者の 1/4 の程度に症状の好転が認められた。副作用はなかつた。

(主要文献は福岡医学雑誌 60 巻 6 号 (1969) 油症研究報告書による。)

油 症 の 温 泉 治 療

九州大学温泉治療学研究所皮膚科 (主任: 中溝慶生教授)

中 溝 慶 生・猿 田 隆 夫

The Effects of Balneotherapy of Yusho

Yoshio NAKAMIZO and Takao SARUTA

*Department of Dermatology, The Institute of Balneotherapeutics,
Kyushu University, Beppu, Japan*

The effects of balneotherapy of Yusho (Chlorobiphenyls poisoning) were observed in 32 patients who were treated more than 30 days and the following results were obtained.

1) 29 of 32 cases (17 males, 15 females) including 9 children under 10 years of age had the severity of grade III or IV. Improvement of the eruptions and the general conditions was observed in 24 cases.

2) The skin eruptions and the pigmentations became better in all of the cases. These changes were seen especially in the patients whose treatment extended for a long time.

3) Improvement of the abdominal symptom was seen in more than half the patients. As concerns ocular signs hypersecretion of the meibomian glands disappeared in many cases but most patients didn't recover from the weakness of the sight. Joint and nervous (including vegetative nervous) disturbances were unchangeable after balneotherapy. Many cases got better in the edema of the faces and disorder of menstruation.

4) In regard to laboratory examinations improvement of liver function tests and blood sedimentation rates was observed in many cases. Rates of colloid-reaction tests rose slightly in a few patients. Triglycerides levels in serum were almost unchanged.

昭和44年6月から昭和45年5月までに温泉治療のために九大温研を訪れた患者は68名であるが、大体1ヵ月以上治療観察(26日1名, 30日3名)できた32名について治療効果を検討したので報告する。

治 療 法

患者の全身状態に応じ、重症の者では単純泉を使用し、1日1～2回から開始し漸次3～4回の入浴で1回10分程度とした。全身状態の良好な人では主として酸性硫化水素泉を使用し、同様に2～3回から4～5回の入浴を行なわせた。その他一定した薬物の投与は行なわず、症状に応じて適宜鎮痛剤等の使用だけにとどめた。食欲不振の人には一部単純泉の飲泉を行ないやや好転したものもみられた。しかし膿瘍等大きいものでは可及的切開を加えた。

結 果

(1) 重症度分類(表1, 2, 3)

九大油症研究班が、当初に皮膚症状をもとにして分類したのが表1であるが、当科では、検査成績をも加味して表2のように分類してみた。

検査としては一般検血、血沈、肝機能検査、脂質代謝、17-OHCS, CRP, ASLO、電解質等臨床検査室で一般に行なっているものの他、胸部X線、心電図、脳波等の検査も行なつたが、主として血沈、中性脂肪、肝機能検査の異常を参考にして分類を行なつた。表3にみるように32名中29名がⅢ、Ⅳ度で中等症以上の患者であつた。もちろん3名の軽症の患者でも精査すれば何らかの他意的所見が見出されるかもしれない。

(2) 年齢構成(表4)

20才以下の青年、小児が13名、21才以上の大人が19名であるが、家族発生であるため、家族全員が治療にくる関係もあり、10才未満の小児が9名あつた。男女比はほぼ同数である。重症の者は大人に多く、小児では全身症状は軽度のものが多いが、中性脂肪の高値

表 1. 油症の重症度分類基準

重症度	決 定 的 所 見	参 考 的 所 見
第 I 度 (ごく軽症)	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 II 度 (軽 症)	面 皰	関節部, 四肢伸側の毛孔性角化
第 III 度 (中 等 症)	痤瘡様皮疹 外陰部脂線に一致した囊腫, 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 IV 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 2. 当科における重症度分類

重症度	皮 膚 症 状	皮膚以外の症状	検 査 成 績 (主に血沈 中性脂肪)
ごく軽症 (第 I 度)	歯肉, 爪色素沈着のみ	眼脂, 発汗過多	異 常 な し
軽 症 (第 II 度)	歯肉, 爪色素沈着 顔面に丘疹散在	眼脂, 発汗過多, 全身倦怠 眼瞼色素沈着	異 常 な し
中 等 症 (第 III 度)	顔面, 軀幹に痤瘡様皮疹, 顔面色素沈着	第 II 度 + 関 節 症 状 消化器症状	肝機能検査で異常値を示す ものあり. 血沈, 中性脂肪 は異常値を示すものが多い
重 症 (第 IV 度)	全身毛孔拡大, 顔面色素沈 着著明, 腋窩, 陰股部, 項 部, 膿疱著明	全身症状著明関節症状, 消 化器症状, 滑液囊腫	第 III 度と同じ

表 3. 重症度分類患者数

重 症 度	♂	♀	計
ご く 軽 症 (I 度)	0	0	0
軽 症 (II 度)	2	1	3
中 等 症 (III 度)	7	6	13
重 症 (IV 度)	8	8	16
計	17	15	32

表 4. 年齢構成

年 令	♂	♀	計
0 ~ 10	5	4	9
11 ~ 20	2	2	4
21 ~ 30	2	4	6
31 ~ 40	4	5	9
41 ~ 50	0	0	0
51 ~ 60	3	0	3
61 ~	1	0	1
計	17	15	32

を示すものや発熱を繰り返すもの, 呼吸器症状の訴えが多いものがあつた。

(3) 自覚症状の経過

a) 消化器症状 (表 5, 6)

悪心, 腹痛を訴えたものが多かったが, 半数以上が軽快, あるいは消失した. 重症者でも悪心, 腹痛, 味覚異常等は軽快した。

b) 眼, 呼吸器症状 (表 7, 8)

眼症状では眼脂増加は半数以上に軽快, 消失してい

表 5. 消化器症状 (全員)

症 状	浴前	浴 後			浴後 出現
		消失	軽快	不変又 は増悪	
悪 心	16	9	2	5	1
嘔 吐	8	4	1	3	1
腹 痛	15	7	5	3	
下 痢	7	3	2	2	1
便 秘	1	1			
味 覚 異 常	10	4	2	4	

表 6. 消化器症状 (IV度 16名)

症 状	浴前	浴 後			浴後出現
		消失	軽快	不変又は増悪	
悪 心	8	4	1	3	1
嘔 吐	4	2		2	
腹 痛	8	3	3	2	
下 痢	3		3		
便 秘	1	1			
味覚異常	5	3	1	1	

表 7. 眼症状および呼吸器症状 (全員)

症 状	浴前	浴 後			浴後出現
		消失	軽快	不変又は増悪	
眼 脂 増 加	30	6	12	12	5
視 力 減 弱	14	3	2	9	
目 がかす	21	9	5	7	

表 8. 眼症状および呼吸器症状 (IV度 16名)

症 状	浴前	浴 後			浴後出現
		消失	軽快	不変又は増悪	
眼 脂 増 加	15	2	8	5	2
視 力 減 弱	9	1	2	6	
目 がかす	9	3	2	4	

るが、視力の減弱は回復しないものが多かった。呼吸器症状の咳痰は、浴後軽快するものが多いが、それまでなかった人で、訴えるようになったのは、この疾患特有の症状の推移のせいとも考えられる。

c) 関節および神経系症状 (表 9, 10)

温泉治療とくに温熱が効果をあらわすのではないと思われる症状があるが、予想外に効果がみられなかった。足のしびれ感、じんじんするような感じを訴え

表 9. 関節症状および神経系症状 (全員)

症 状	浴前	浴 後			浴後出現
		消失	軽快	不変又は増悪	
関 節 痛	14	6	1	7	1
関 節 腫 脹	5	3		2	
四肢のしびれ感	14	2	4	8	
四肢のじんじんする感じ	12	1	5	6	
足 趾 疼 痛	12	3	3	6	
腰 痛	13	6	3	4	2
歩 行 障 害	7	2		5	

表 10. 関節症状および神経系症状 (IV度 16名)

症 状	浴前	浴 後			浴後出現
		消失	軽快	不変又は増悪	
関 節 痛	8	3		5	
関 節 腫 脹	4	2		2	
四肢のしびれ感	9	1	2	6	
四肢のじんじんする感じ	7	1	2	4	
足 趾 疼 痛	7	1	2	4	
腰 痛	9	2	3	4	1
歩 行 障 害	4	1		3	

るものが多く、これらの症状は低周波、マイクロウェーブ等の理学療法を併用したが、頑固に症状がとれないものがあつた。しかし軽度のものは、かなり好転した。今後泉質を変えて検討してみたいと思う。

d) 自律神経系症状 (表 11, 12)

発汗過多、口渇、脱毛、不眠を一括して自律神経系症状と考えていいかは疑問のあるところであるが、この疾患の主症状といわれる発汗過多は、ほとんどの人 (29 人) が訴えている。重症の人では消失しないが、軽症の人では軽快するものもあつた。軽度の脱毛は軽快する人が多かったが、1 例に増悪する傾向がみられた。

表 11. 自律神経系症状 (全員)

症 状	浴前	浴 後			浴後出現
		消失	軽快	不変又は増悪	
発 汗 過 多	29	4	3	22	
口 渇	16	5	1	10	
脱 毛	7	4	1	2	
不 眠	3		1	2	

表 12. 自律神経系症状 (IV度 16名)

症 状	浴前	浴 後			浴後出現
		消失	軽快	不変又は増悪	
発 汗 過 多	15		1	14	
口 渇	9	3		6	
脱 毛	4	1	2	1	
不 眠	2			2	

e) 全身症状 (表 13, 14)

全身倦怠感、食欲不振等を訴える人が多かったが、梅雨の時や、“陽あたり”の際に倦怠感が出る人が一部にみられた。しかし漸次回復し、とくに食欲不振は

表 13. 全身症状（全員）

症 状	浴前	浴 後			浴後出現
		消失	軽快	不変又は増悪	
全身倦怠感	23	8	5	10	1
四肢脱力感	21	6	3	12	1
食欲不振	21	13	4	4	1
頭痛	15	6	3	6	1
発熱	11	9		2	2
眩暈	14	4	3	7	1

表 14. 全身症状（Ⅳ度 16名）

症 状	浴前	浴 後			浴後出現
		消失	軽快	不変又は増悪	
全身倦怠感	13	5	1	7	1
四肢脱力感	11	3	2	6	1
食欲不振	11	8	1	2	
頭痛	10	4	2	4	1
発熱	7	6		1	1
眩暈	10	3	3	4	1

消失する人が多くみられた。微熱が頑固にとれない人がみられたが、熱感等は訴えなかった。

f) その他の症状（表 15, 16）

顔面の腫れぼったい人が大多数で、その他は痒痒感、難聴等がみられたが、半数以上に軽快、消失をみた。女性患者の約半数に月経異常をみたが大部分が消失した。来院前に服用していたホルモン剤（蛋白同化ホルモン等）の影響もあるかもしれない。1例に頑固な不正出血を訴えていた例で内服中止により消失した。

表 15. その他の症状（全員）

症 状	浴前	浴 後			浴後出現
		消失	軽快	不変又は増悪	
胸内苦悶	2			2	
月経異常	7	5		2	
痒痒感	17	4	6	7	1
顔面浮腫	27	8	10	9	
下肢浮腫	9	7	1	1	
難聴	13	4	5	4	
耳鳴	1	1			
鶏眼	6		2	4	

（4）臨床検査成績

a) 血清脂質（中性脂肪）、血沈（表 17）

表 16. その他の症状（Ⅳ度 16名）

症 状	浴前	浴 後			浴後出現
		消失	軽快	不変又は増悪	
胸内苦悶	1			1	
月経異常	4	3		1	
痒痒感	10	2	4	4	
顔面浮腫	13	3	3	7	
下肢浮腫	8	7	1		
難聴	10	3	4	3	
耳鳴					
鶏眼	2		1	1	

本症患者では血清が乳様に混濁しているものも多く、血清脂質中トリグリセライド（以下 TG と略す）が高値を示すことが知られている。

TG の生理的範囲はどの程度までであるかについては議論のあるところであるが、鶴沢らの成績にもとづいて、300 mg % を生理的におこりうる最高値と仮定し、それ以上を異常値とした。赤血球沈降速度では 1 時間値男子では 20 mm、女子では 30 mm を越えるものを異常値とした。TG では浴後、かえって高値（異常値）を示したものが 2 例で、異常値より低値になり正常値となつたものが 1 例あつたので、全体として浴前異常値を示したものの 6 例で、浴後は 7 例とかえって増加した数値となつた。血沈では下がるものが多かつたが、7 例では浴後でもまだ異常値を示した。

表 17. 中性脂肪および血沈

	浴前後	正常値	異常値
中 性 脂 肪	前	20	6
	後	19	7
血 沈	前	15	9
	後	17	7

b) 胸部X線、および心電図（表 18）

胸部X線所見で何らかの異常を示したものが 29 例中 9 例で、心電図では 25 例中 6 例が何らかの異常所見を示した。しかしこれらの所見と油症との関係については詳かではない。

表 18. 胸写および心電図

	異常なし	何らかの異常を呈したもの
胸 写	20	9
心 電 図	19	6

表 19. 肝機能検査

	浴前に異常値を呈したもの	浴後の異常値
総 蛋 白	1	0
黄 疸 指 数	9	2
ク ソ ケ ル	6	6
TTT	6	2
GOT	3	0
GPT	3	0
LDH	2	0
アルカリ フォスファターゼ	8	3

c) 肝機能検査 (表 19)

肝機能検査では、軽度の異常値を示すものがみられたが、高値を示すものはほとんどなく、とくに膠質反応に軽度の上昇をみるものが多く、浴後も正常値に復さぬものが多くみられた。

(5) 治療効果 (表 20)

本症のような慢性に経過する中毒症では治療効果の判定は非常に難しく、しかも治療期間が短いものが多少あつたので、一層困難である。温泉治療後帰宅してからも長期間観察を加える必要があるのはもちろんである。とくに本疾患は症状が推移するのが特長であ

表 20. 治 療 効 果

症例	姓	年令	性	重症度	治療期間	経 過	効果
1	U	36	♀	IV	57日	症状不変, TG, BSG 高値不変	—
2	"	13	♀	"	"	食欲亢進, 全身倦怠軽快, 頭痛増強, TG, BSG 高値不変, 肝機能正常化	+
3	"	9	♀	"	"	全身状態改善, TG 減少, BSG 正常化	+
4	S	32	♀	"	263	全身倦怠, 関節症状不変, TG 高値不変	—
5	K	40	♂	"	123	食欲亢進, 関節症状不変, 肝機能正常化	+
6	T	55	♂	"	56	全身倦怠, 食欲不振消失, BSG 高値不変	+
7	S	18	♂	"	95	全身倦怠不変, BSG 高値不変	—
8	"	21	♂	"	93	四肢のしびれ感消失, 全身倦怠不変, BSG 高値不変	—
9	N	32	♀	"	96	全身症状, 関節症状軽快	+
10	M	18	♀	"	59	全身状態改善, BSG 高値不変	+
11	M	24	♀	"	198	消化器症状増悪, 全身症状軽快, TG 高値不変	—
12	Y	67	♂	"	190 (入院中)	関節症状, 神経系症状不変	+
13	M	38	♂	"	37	全身倦怠, 関節痛消失, 食欲亢進, TG 高値不変, BSG 正常化	+
14	"	34	♀	"	"	全身症状, 関節症状軽快, TG, BSG 高値不変	+
15	N	35	♂	"	43	症状不変, 肝機能改善, TG 高値不変	—
16	T	18	♂	"	56	関節痛, 全身倦怠不変, TG 高値不変	—
17	S	4	♂	III	263	全身状態改善, 扁桃炎再々出現	+
18	N	29	♀	"	63	発熱消失, 全身倦怠不変	+
19	"	6	♂	"	"	全身状態改善, TG 亢進	+
20	N	7	♀	"	96	全身状態改善	+
21	"	4	♂	"	"	" TG 正常化	+
22	T	30	♂	"	30	全身症状軽快	+
23	"	34	♀	"	"	消化器症状, 全身症状不変, 四肢しびれ感消失	+
24	M	4	♀	"	37	全身状態改善	+
25	"	8	♀	"	"	"	+
26	I	29	♀	"	76	全身状態改善, 皮膚膿瘍改善	+
27	"	33	♂	"	"	四肢脱力感持続, 関節痛消失	+
28	Y	52	♂	"	80 (入院中)	全身状態改善	+
29	T	59	♂	"	26	全身倦怠, 関節痛不変, 食欲不振増強, BSG 高値不変	—
30	T	4	♂	II	30	食欲亢進	+
31	I	3	♂	"	76	消化器症状消失	+
32	H	26	♀	"	36	全身症状改善	+

り、浴前にあつた症状は軽快しても、今までになつた症状を訴えるものがある。そこで臨床効果の判定はさらに困難であるが、皮膚症状、全身状態を主体として、軽快したものを効果があつたと認めた。自然寛解も認められる本症であるが、わりに短期間で症状が好転したものは効果を認めたと考えて差し支えないと思う。

このような観点から 32 例について検討してみると、24 例に症状の好転を認め、8 例があまり変化を認めなかつた。8 例中治療期間の短いものもあつた。長期間治療した患者でも全身状態、皮疹の軽快は顕著であつたが、手足のしびれ感がとれないものがみられた。

考 按

温泉治療の効果を判定するのは一般に非常に難しい。すなわち温泉自体の効果と温泉地の気象、風土の影響、それに安静（精神的、肉体的）による効果が加わつて作用するからである。しかし油症のような中毒性疾患の場合は後 2 者の作用が非常に少なく、主として温泉自体の効果すなわち温浴の影響が主体であるといえる。

温泉治療の作用機序について述べながら、本症について考えてみたい（主として泉浴の場合）。

（1）機械的作用

これは静力学的作用であつて、主として水圧と浮力であり、温泉独特のものではなく、温浴の影響が主体であり、本症の治療とあまり関係ないので省略する。

（2）物理的作用

これも温泉独特のものでなく、温浴の場合の温度的刺激作用である。高温浴では鎮痛作用、興奮作用がみられ、微温浴では鎮静作用がある。本症に対しては主として高温浴、頻浴を行なつたので、発汗作用が強く、毒物の排泄作用を期待した。稲神らのトルコ浴における成績では皮膚からカネクロールの排泄を証明しているが、われわれの所では検索を行なわなかつたので確証をえていない。しかし膿瘍および瘻瘻の内容物の排出が安易になり、漸次膿瘍、瘻瘻の発生も少なくなり、皮膚症状が軽快、また爪の色素沈着もうすくなつたのは事実である。また新陳代謝を促進し、患者の全身状態の改善に好影響を及ぼし、食欲を増進させ、体力をつけたものと考えられる。

（3）化学的作用

温泉作用独特のもので温泉に含有する化学成分の作用である。泉浴では経皮吸収が主であるが、硫化水素などのガス体では、皮膚吸収の約 15 倍も吸収される

といわれ、長時間では中毒死することがある。毛包脂腺系から吸収されたものは表皮に影響をあたえ、皮膚疾患の治療に効果を表わすが、吸収されたものが血中に入り、臓器に影響を与えることは軽微ではないかと思う。また直接皮膚面に吸着されて影響することはもちろんである。これらの意味で硫黄泉が本症の瘻瘻、膿瘍の排泄を促進させるものと考えられる。

（4）ストレス作用

一般の皮膚疾患の治療の作用機序として最も大きい要素と考えられる。泉浴が Stressor として、しかも緩和な持続的な作用として影響し、threshold の上昇に影響を及ぼすものと思われる。本症のような中毒性疾患の場合は別であるので詳しく述べない。

以上温泉作用について私見を述べながら本症の温泉治療について考察を加えたが、現在薬物による治療効果が認められない本症では、有効な治療法と考えられるが、通院治療が出来ず、入院加療を要するのが、最大の欠点であろう。皮膚症状に対しては硫黄泉が適当と思われるが、足のしびれ感や神経痛様症状に対しては違った泉質を使用して今後検討してみたいと思う。

総 括

油症患者に温泉治療を行ない、大体 30 日以上経過の観察の出来た 32 例について治療効果を検討した。

（1）32 例中 29 例は中等症以上の重症患者であり、男 17、女 15 例で、10 才以下の小児が 9 例あつた。その中で皮疹および全身状態が好転し、治療効果を認めたものが 24 例であつた。

（2）皮疹および色素沈着は全例に好転したが、とくに長期間治療を行なつた者に顕著であつた。

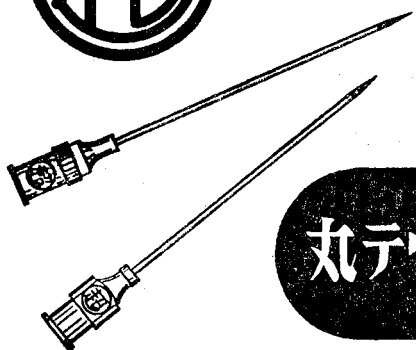
（3）自覚症状では、消化器症状は半数以上に消失、眼症状では眼脂は軽快したが視力が回復しないものが多かつた。関節および神経系症状（自律神経系症状）は今回はあまり効果が認められなかつたが、全身症状は好転したものが多かつた。その他では顔面の浮腫、月経異常等は消失するものが多かつた。

（4）臨床検査成績では、肝機能検査は好転するものが多かつたが、膠質反応等に軽度の上昇を示すものが少数認められた。血清トリグリセライド値はあまり変化を示さなかつたが、血沈は好転するものが多かつた。

（5）今回の温泉治療であまり効果の認められなかつた症状については、泉質を代えて今後検討してみたいと思う。



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、御投稿をお待ちします。投稿のさいは投稿規定、投稿要領に従うよう御配慮下さい。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方針ですので、執筆可能な題、または執筆してほ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願います。

昭和46年1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	田 中 潔
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