

昭和29年11月5日第三種郵便物認可
昭和52年3月25日（毎月25日発行）
第666号

Vol. 68 No. 3

March 1977

FUKUOKA ACTA MEDICA

福岡医学雑誌

第 68 卷 第 3 号 (666)

昭和 52 年 3 月 25 日

特 集 号

油 症 と PCB

研 究 報 告 第 6 集

The Sixth Reports of the Study for Yusho and PCB

福岡医誌

Fukuoka Acta med

油 症 と PCB に 関 す る 研 究

報 告 集 第 6 集

(福岡医学雑誌 第 68 巻 第 3 号 昭和 52 年 3 月)

目 次

1. 序 言..... 杉山浩太郎… (1)
2. 2-Chloro および 1,4,8-Trichlorodibenzofuran の合成とそのマウス成長ならびに
ラット肝ミクロゾーム薬物代謝酵素系に及ぼす影響.....
..... 佐伯清太郎・小沢 直記・吉村 英敏… (4)
3. ポリ塩化ビフェニール (PCB) の代謝に及ぼすビタミン A の影響.....
..... 印南 敏・中村 敦子・宮崎 基嘉・永山スミ子… (12)
4. カネクロール 400 の眼組織に及ぼす影響に関する基礎的研究 培養結膜細胞に対する
影響..... 大西 克尚・荒川 哲夫… (17)
5. 油症検診受診者の血中 PCB と眼症状との関連について..... 大西 克尚・吉村 健清… (31)
6. 油症患者の血中 PCB と口腔内色素沈着の関係について.....
..... 福山 宏・日高 雄一・佐野 茂・青野 正男… (36)
- 図 版
7. 油症における呼吸障害と血中ならびに喀痰中の PCB 濃度との関係.....
..... 重松 信昭・石丸 秀三・池田 東吾・増田 義人… (41)
8. 慢性油症患者における頭痛、四肢異常感と血中 PCB..... 岩下 宏・志田堅四郎・増田 義人… (47)
9. PCB 汚染油摂取者の皮膚所見と血中 PCB との関係.....
..... 高松スミ子・丸田 宏幸・井上 義人・阿部 純子・高松 誠… (53)
10. 昭和50年度一斉検診における油症患者皮膚所見の推移.....
..... 利谷 昭治・旭 正一・幸田 弘… (60)
11. 1975年における油症患者の二剖検例 肺癌および患者の死産児.....
..... 菊池 昌弘・栗原 憲二・樋口 勝規・梅田 玄勝… (64)

The Sixth Reports of the Study on Yusho and PCB

(FUKUOKA ACTA MEDICA Vol. 68, No. 3, 1977)

CONTENTS

1. Foreword.....K. Sugiyama... (1)
2. Synthesis of 2-Chloro and 1,4,8-Trichlorodibenzofuran and Their
Effect on the Growth of Mice and on the Liver Microsomal
Drug Metabolizing Enzyme Systems of Rats.....
..... S. Saeki, N. Ozawa and H. Yoshimura... (4)
3. Effect of Vitamin A on Polychlorinated Biphenyls (PCB) Metabo-
lism.....S. Innami, A. Nakamura, M. Miyazaki and S. Nagayama... (12)
4. Experimental Studies on Influences of Kanechlor 400 on Cultured
Conjunctival Cells.....Y. Ohnishi and T. Arakawa... (17)
5. Relationship between PCB Concentrations or Patterns in Blood and
Ocular Signs among People Examined for Yusho
.....Y. Ohnishi and T. Yoshimura... (31)
6. Relation between Blood PCB Level and Oral Pigmentation in
Yusho Patients..... H. Fukuyama, Y. Hidaka, S. Sano and M. Aono... (36)
- Plate
7. Further Studies on Respiratory Disorders in Polychlorinated Bip-
henyls (PCB) Poisoning — Relationship between Respiratory
Disorders and PCB Concentrations in Blood and Sputum.....
..... N. Shigematsu, S. Ishimaru, T. Ikeda and Y. Masuda... (41)
8. Headache, Paresthesia of the Limbs and Blood Polychlorinated
Biphenyls (PCB) Concentration in Chronic PCB Poisoning.....
.....H. Iwashita, K. Shida and Y. Masuda... (47)
9. Dermatologic Signs and Blood PCB in the Subjects Having Taken
PCB-containing Rice-Oil
..... S. Takamatsu, H. Maruta, Y. Inoue, S. Abe and M. Takamatsu... (53)
10. Alteration in Dermatological Findings of Patients with Yusho
(PCB Poisoning) in the General Examination 1975
..... S. Toshitani, M. Asahi and H. Koda... (60)
11. Two Autopsy Cases of Yusho Patients in 1975: A Case of Pulmo-
nary Carcinoma and a Stillborn from a Yusho Patient
..... M. Kikuchi, K. Kurihara, Y. Higuchi and G. Umeda... (64)

序 言

油症治療研究班長，九州大学医学部教授

杉 山 浩 太 郎

Foreword

Kotaro SUGIYAMA

Chief, Study Group for the Therapy of "Yusho", and Professor of Medicine, Research Institute for Diseases of the Chest, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka 812, Japan

This is the 6th report consisting of collected papers on PCB poisoning (Yusho) written by the members of the Study Group for the Therapy of "Yusho". This report dealt with the results obtained within a period from July 1975 to December 1976, in succession to the 5th report (Fukuoka Acta Medica Vol. 66, No. 10, October 1975).

The relations of the changes in blood PCB concentration and in gas chromatographic pattern of blood PCB to the clinical findings in PCB poisoning were described in nearly half of the articles in this report. These investigations are important to determine whether the measurement of the blood PCB concentration could be a reliable diagnostic tool to detect the PCB poisoning.

In this foreword, newly revised and supplemented diagnostic standard for "Yusho" by the Study Group in 1976 was described. This foreword also mentioned that the total number of Yusho patients reached 1,540 in Japan.

この油症と PCB（塩化ビフェニール）に関する研究報告第6集は，前回の第5集（福岡医学雑誌 66 巻 10 号昭和 50 年 10 月）に続き，それ以降昭和 51 年 12 月までの研究成果を収録したものである。

表 1. 油症治療研究班員（昭和 52 年 1 月 14 日現在）

九 大 医	呼 吸 器 科	教 授	杉 山 浩 太 郎	九 大 医	眼 科	講 師	大 西 克 尚
"	公 衆 衛 生	教 授	倉 恒 匡 (班長)	"	耳 鼻 咽 喉 科	助 手	平 島 直 子
"	"	助 手	吉 村 健 清	九 大 歯 科	齒 科 保 存	教 授	青 野 正 男
"	解 剖	教 授	山 元 寅 男	九 大 薬 学	衛 生 裁 判 化 学	教 授	吉 村 英 敏
"	ウ イ ル ス 学	教 授	森 良 一	"	生 理 化 学	教 授	加 藤 敬 太 郎
"	第 二 内 科	教 授	尾 前 照 雄	"	薬 化 学	助 教 授	佐 伯 清 太 郎
"	"	助 手	山 中 正 信	鳥 取 大 医	第 二 内 科	教 授	平 山 千 里
"	呼 吸 器 科	助 教 授	重 松 信 昭	福 岡 大 医	第 一 内 科	教 授	奥 村 恂 (副班長)
"	神 經 内 科	講 師	岩 下 宏 邦	"	皮 膚 科	教 授	利 谷 昭 治
"	皮 膚 科	教 授	占 部 治 邦	"	病 理 学	教 授	菊 池 昌 弘
"	"	助 教 授	幸 田 弘 一	久 留 米 大 医	第 一 内 科	助 教 授	松 林 皓 爾
"	"	講 師	旭 正 一	"	小 児 科	教 授	山 下 文 雄
"	小 児 科	教 授	合 屋 長 英	"	環 境 衛 生	教 授	高 松 文 誠
"	"	助 教 授	本 田 應 彦	"	"	助 手	井 上 義 人
"	産 婦 人 科	助 教 授	楠 田 雅 彦	第 一 薬 科 大	分 析	教 授	増 田 義 人
"	整 形 外 科	助 手	喜 多 正 鎮	国 立 栄 養 研 究 所	調 査 統 計 部	部 長	印 南 敏

本集に今回収録された論文はすべて九大油症治療研究班員から提出されたものとなつた。ちなみに九州大学油症治療研究班の現在の班員は表1に示す通りで、その所属は九州大学22名(医学部18, 歯学部1, 薬学部3), 福岡大学3名, 久留米大学4名, 鳥取大学1名, 第一薬科大学1名, 国立栄養研究所1名である。

本集収録論文の各々の内容については各論文を参照されたいが、本年はPCBの血中濃度と各種臨床症状との関連を検討したものが、比較的多い。これは定量的かつ客観的な指標としてPCB血中濃度の診断的位置を評価し確認するためにも必要な手続きであると思われる。

表 2. 油症診断基準(昭和51年6月14日補遺)油症治療研究班

油症の診断基準としては、昭和47年10月26日に改訂された基準があるが、その後の時間の経過とともに症状と所見の変化がみられるので、現時点においては、次のような診断基準によることが妥当と考えられる。

発病条件

PCBの混入したカネミ米ぬか油を摂取していること。

油症母親を介して児にPCBが移行する場合もある。多くの場合家族発生がみられる。

重要な所見

1. 痤瘡様皮疹

顔面、臀部、そのほか間擦部などにみられる黒色面皰、面皰に炎症所見の加つたもの、および粥状内容物をもつ皮下嚢胞とそれらの化膿傾向。

2. 色素沈着

顔面、眼瞼結膜、歯肉、指趾爪などの色素沈着(いわゆる“ブラックベビー”をふくむ)

3. マイボーム腺分泌過多

4. 血液PCBの性状および濃度の異常

参考となる症状と所見

1. 自覚症状

- | | |
|--------------------|----------|
| 1) 全身倦怠感 | 5) せき、たん |
| 2) 頭重ないし頭痛 | 6) 不定の腹痛 |
| 3) 四肢のパレステジア(異常感覚) | 7) 月経の変化 |
| 4) 眼脂過多 | |

2. 他覚的所見

- | | |
|--------------|------------------------------------|
| 1) 気管支炎所見 | 5) 血清 γ -GTP |
| 2) 爪の変形 | 6) 血清ビリルビンの減少 |
| 3) 粘液嚢炎 | 7) 新生児の SFD (Small-For-Dates Baby) |
| 4) 血清中性脂肪の増加 | 8) 小児では、成長抑制および歯牙異常(永久歯の萌出遅延) |

注 1. 以上の発病条件と症状、所見を参考にし、受診者の年齢および時間的経過を考慮のうえ、総合的に診断する。

2. この診断基準は、油症であるか否かについての判断の基準を示したものであつて、必ずしも油症の重症度とは関係ない。

3. 血液PCBの性状と濃度の異常については、地域差職業などを考慮する必要がある。

第5集の序言に述べられているごとく、油症の診断基準の検討が昭和50年度に尾前照雄班長のもとで鋭意行われて表2に示すごとき案に到達し、また昭和51年6月全国油症治療研究会でも承認を得た。これについて昭和51年10月厚生省より油症診断基準補遺として全国に通達された。ちなみに昭和51年5月31日現在の都道府県別油症患者数は表3に示すごとくで総数1,540、前年(昭和50年4月30日現在)の1,291より約250名増加している。

なお九大油症治療研究班に厚生省から与えられた研究費は昭和50年16,000,000円、昭和51年21,000,000であつた。本集に収録した論文の研究はこの研究費に負うところが大きい。このことを記して謝意を表する。

表 3. 都道府県別油症患者数（昭和 51 年 5 月 31 日現在）

都道府県	患者数	都道府県	患者数	都道府県	患者数	都道府県	患者数
福 島	3	愛 知	25	広 島	94	大 分	13
茨 城	1	三 重	3	山 口	45	宮 崎	4
埼 玉	4	京 都	2	香 川	1	鹿 児 島	5
千 葉	7	大 阪	40	愛 媛	14	沖 縄	1
東 京	5	兵 庫	10	高 知	46		
神 奈 川	9	奈 良	19	福 岡	635		
長 野	2	鳥 取	1	佐 賀	22		
岐 阜	5	島 根	7	長 崎	508		
静 岡	1	岡 山	7	熊 本	1	合 計	1,540

註 このうち昭和 50 年 4 月 30 日までの死亡者 29 名

研究資材等高騰の折から本年度予算の増額とともに各分担者の研究費の増額も望ましかつたが、本年度はしばらくこれを押えて、ほぼ前年度通りとし、増額分の大部分をもつて猿による PCB 中毒の動物モデルを作成し、これを用いて関係班員が密接な協同のもとに研究を行うこととし、まず予備的実験を発足した。もちろん開始直後で現在本集に収録されるものはまだないが、次集にはその成果を期待したい。

2-Chloro および 1,4,8-Trichlorodibenzofuran の合成とそのマウス成長ならびにラット肝ミクロ ゾーム薬物代謝酵素系に及ぼす影響

九州大学薬学部

佐伯清太郎・小沢直記・吉村英敏

Synthesis of 2-Chloro and 1,4,8-Trichlorodibenzofuran and Their Effect on the Growth of Mice and on the Liver Microsomal Drug Metabolizing Enzyme Systems of Rats

Seitaro SAEKI, Naoki OZAWA and Hidetoshi YOSHIMURA

*Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University,
Fukuoka 812, Japan*

The evidence has been presented that some of the toxic effect of PCB preparations may be due to polychlorodibenzofuran (PCDF) impurities. In addition, a high level of PCDF which was comparable to that of PCB was demonstrated recently in the liver of Yusho (PCB poisoning) patients. These raised a question whether or not such PCDF could be produced from PCB *in vivo* through the 2- or 6-hydroxymetabolites of PCB possessing 2'- or 6'-chloro substituent. In order to answer this question, biotransformation of 6-hydroxy-2,5,2',5'-tetrachlorobiphenyl (6-OH-2,5,2',5'-TCB) to 1,4,8-trichlorodibenzofuran (1,4,8-TCDF) was investigated using rats. The standard sample of 1,4,8-TCDF was synthesized by intramolecular coupling of the appropriate chloro derivative of diazotized *o*-aminodiphenylether. The same method was found to be applicable effectively to the synthesis of other PCDF, for example, 2-chlorodibenzofuran (2-MCDF). The experiment, however, did not give any positive results to form 1,4,8-TCDF from 6-OH-2,5,2',5'-TCB at least in the case of rats.

Effect of a single i.p. dose of 1,4,8-TCDF on the growth of mice was then examined to learn its toxicity, and it was shown that the growth of test group was significantly suppressed as compared with controls at the first, second, fourth and eighth days, but this suppression was smaller than that expected from the reported toxicity of PCDF mixture. Considering the fact that growth of mice after a single oral dose (150 mg/kg) of Kanechlor 400 was the same as controls, the toxicity of 1,4,8-TCDF seemed higher than that of Kanechlor 400 to some extent. Moreover, 2-MCDF (100 mg/kg, i.p.) and 1,4,8-TCDF (150 mg/kg, i.p.) had a little or no effect on the liver microsomal drug metabolizing enzyme systems of rats. From these results, the toxicity of PCDF was considered to be dependent on the number and the position of chlorine atoms attached to the dibenzofuran molecule.

いわゆる油症の原因が、特定のカネミ製ライスオイル中に多量混入していた PCB 製品（カネクロール 400）に由来することは、その発生が公となった後、比較的短時間のうちに解明された¹⁾。その後、この発症機構についても多くの研究が続けられてきたが、い

まだ結論を得るには至っていない。しかし、原因となった PCB 製品は多種類の塩素化ビフェニルの混合物であり、各成分が必ずしも同じレベルの毒性物質ではなく、中にはきわだつて高い毒性を示す PCB 成分も含まれること²⁾、またこの製品中には微量ではあるが、

PCB よりかなり強い毒性を有するといわれる poly-chlorodibenzofuran (PCDF) も不純物として含有されること³⁾⁴⁾⁵⁾, さらには体内で生成する水酸化代謝物⁶⁾ やその前駆体 arene oxide⁷⁾ の関与を示唆する報告などが提示され, 油症原因はむしろ多角的に捉える必要性もあるように思われる。

上記の可能性のうち PCDF については, 最近増田らにより, 油症患者が使用したライスオイル中に含まれる PCDF は, 対 PCB 比率が市販のカネクロール 400 中より約 250 倍も高く, また油症患者の肝臓中にはこの PCDF が PCB レベルの 10~50 % に相当する高濃度で検出され, 油症原因の少なくとも一部は, PCB 製品中の不純物として含まれていたこの PCDF によるのではないかと推定された⁴⁾。他方, 吉村は前に PCB の 2(6) または 2'(6')-水酸化体を経由する体内での PCDF の生成の可能性について言及している⁸⁾。その後 2,5,2',5'-tetrachlorobiphenyl の代謝研究を行った際, 3- および 4- ヒドロキシ体と共に, 上記疑問を検討するのに最適の 6- ヒドロキシ体の合成を行った⁹⁾。この水酸化体はもし体内で脱塩酸が起るならば, 1,4,8-trichlorodibenzofuran (1,4,8-TCDF) を生成するはずである (Fig. 1)。

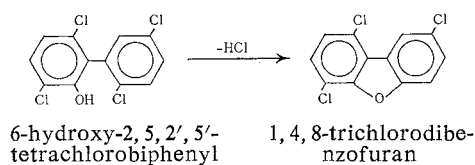


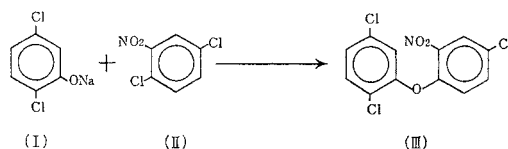
Fig. 1. Formation of PCDF from hydroxy-metabolites of PCBs

今回この可能性を確かめるためまず上記 1,4,8-TCDF の標品の合成を行った。従来 PCDF の単一成分の合成は充分な検討が行われていなかったが, 本研究により一般性があると思われる合成法が確立された。さらにこの標品を用いて, これまであまり検討されていない PCDF の純粋成分の毒性評価の一環として, マウスの成長およびラット肝ミクロゾーム薬物酸化系に及ぼす影響を検討した。なお, 2-chlorodibenzofuran (2-MCDF) も同方法により合成し, その肝ミクロゾーム薬物酸化系に対する影響について検討した。

実験方法

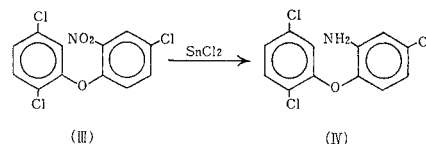
1. 1,4,8-Trichlorodibenzofuran の合成

- (1) 4,2',5'-Trichloro-2-nitrodiphenyl ether (III) の合成



2,5-dichlorophenol 20 g を EtOH 200 ml に溶かし NaOH 5.5 g を少量の水に溶かした溶液を加え, sodium phenolate (I) とし, 溶媒を蒸発乾固し, これに 23.3 g の 2,5-dichloronitrobenzene (II) を EtOH 200 ml に溶かしたものを加え, 均一な溶液となし, 減圧下溶媒を留去, 一夜デシケータ中で乾燥させる。170 °で 5 hr 加熱, 冷後 CH_2Cl_2 で抽出, CH_2Cl_2 を乾燥 (MgSO_4) 後, 溶媒留去, シリカゲルクロマトで精製, ヘキサノン- CH_2Cl_2 (1:1) 溶出部より得られる結晶をヘキサノンより再結, 19.8 g の diphenyl ether 体を得 (yield 49.5 %). mp 73-74°, 無色針状晶。MS m/e: 317 (M^+ , 100), 318 (M^++1 , 20), 319 (M^++2 , 97), 320 (M^++3 , 19), 321 (M^++4 , 33). $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{NaCl}} \text{cm}^{-1}$: 1355, 1533 (NO_2), 1445, 1580 (phenyl). $\text{UV}_{\text{max}}^{\text{EtOH}} \text{nm}$ (log ϵ): 285 (3.49), 318 (3.51)。

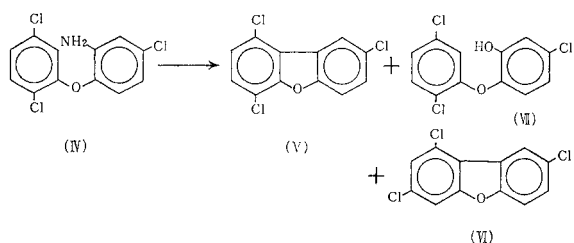
- (2) 4,2',5'-Trichloro-2-aminodiphenyl ether (IV) の合成



$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 51 g を 340 ml の ether に加え, HCl ガスを飽和させ SnCl_2 を溶かし, 一方 nitro 体 (III) 19.8 g を ether 150 ml に溶かした溶液を注意深く加え, 加え終わって 8 hr 加熱還流する。反応後, 溶媒留去, 20 % NaOH 溶液 200 ml を加え, ether で抽出, 乾燥後, 蒸留に付す。bp 157° (0.2 mmHg), yield 12.3 g (68.6 %). Anal. Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ONCl}_3$: C, 49.95; H, 3.11; N, 4.85. Found: C, 50.00; H, 3.04; N, 4.79. MS m/e: 287 (M^+). $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{NaCl}} \text{cm}^{-1}$: 3380, 3460 (NH_2), 1583, 1500 (phenyl)。

- (3) 1,4,8-Trichlorodibenzofuran (V) および

1,3,8-Trichlorodibenzofuran (VI) の合成
amino 体 (IV) 12.3 g を conc. H_2SO_4 100 ml に溶かす。一方 3.7 g の NaNO_2 を conc. H_2SO_4 37 ml に冷却下溶解, これに amino 体の硫酸溶液を少量ずつ氷冷下加えジアゾ化を行う。反応後, この溶液を沸



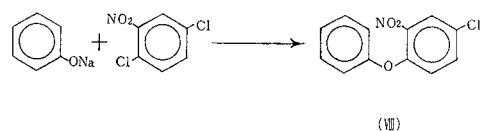
騰 50% H_2SO_4 (500 ml) 中に滴下, 分解する. 滴下後さらに 30 min 還流, 冷後 CH_2Cl_2 で抽出, 10% NaOH で phenol 体 (VII) を抽出, 10% HCl で酸性にし ether 抽出, ether 留去後シリカゲルカラムで精製, ヘキサン- CH_2Cl_2 (1:2) 溶出部をヘキサンより再結, 450 mg の 4,2',5'-trichloro-2-hydroxy-diphenyl ether (VII), mp 65-66° を得. *Anal.* Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{O}_2\text{Cl}_3$: C, 49.74; H, 2.41, Found: C, 49.80; H, 2.35. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3492 (OH), 1585, 1495 (phenyl). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 280.5 (3.83), 287 (3.78).

先に得られた CH_2Cl_2 抽出部 (中性部) をシリカゲルクロマトにて精製, ヘキサン溶出部より粗 trichlorodibenzofuran 800 mg を得 (yield 6.9%). この粗 trichlorodibenzofuran はガスクロマトによれば 1,4,8-trichlorodibenzofuran と 1,3,8-trichlorodibenzofuran (約 10:3) の混合物である. 混合物をヘキサンより再結晶 5 回繰り返す, 純粋な 1,4,8-trichlorodibenzofuran (V), mp 137-139°, 無色針状晶, 170 mg を得. *Anal.* Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_5\text{OCl}_3$: C 53.03; H, 1.84; Found: C, 53.44; H, 1.71. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 252 (4.29), 260.7 (4.44), 279 (4.26), 286.3 (4.55), 305 (4.01), 317 (4.08). NMR δ (CDCl_3): 8.22 (1H, q, H^a), 7.16-7.50 (4H, m, H^b , H^c , H^d , H^e). MS m/e: 270 (M^+ , 100), 271 ($\text{M}^+ + 1$, 10), 272 ($\text{M}^+ + 2$, 93), 273 ($\text{M}^+ + 3$, 14), 274 ($\text{M}^+ + 4$, 31). ヘキサン再結晶液より得られる粗結晶をアルミナカラムクロマトにて精製, ヘキサンにて溶出, 最初の fraction より得られる結晶を MeOH より再結, 10 mg の純 1,3,8-trichlorodibenzofuran (VI), mp 159°, 無色針状晶を得. NMR δ (CDCl_3): 7.28 (1H, s, H^a), 7.36 (1H, d, J = 2.0 Hz, H^b), 7.40 (2H, m, H^c and H^d), 8.26 (1H, t, J = 1.6 Hz, H^e). MS m/e: 270 (M^+ , 100), 271 ($\text{M}^+ + 1$, 15), 272 ($\text{M}^+ + 2$, 92), 273 ($\text{M}^+ + 3$, 14), 274 ($\text{M}^+ + 4$, 32). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 251.3 (3.78), 259.5 (4.07), 292 (4.05), 301 (3.69)

315 (3.48).

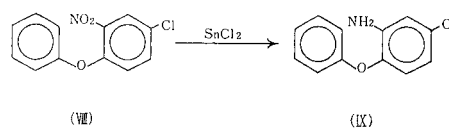
2. 2-Chlorodibenzofuran (X) の合成

(1) 2-Nitro-4-chlorodiphenyl ether (VIII) の合成



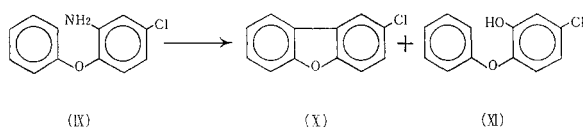
phenol 4.7g, NaOH 2g, 2,5-dichloronitrobenzene 9.5g を, 4,2',5'-trichloro-2-nitrodiphenyl ether の場合と同様に処理し diphenyl ether (VIII) bp 160-170° (0.2 mmHg) (浴温), 7g (56.4%) を得. *Anal.* Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_2\text{NCl}$: C, 57.71; H, 3.20; N, 5.61. Found: C, 56.12; H, 3.08; N, 5.66. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 1600 (phenyl), 1540, 1360 (NO_2).

(2) 2-Amino-4-chlorodiphenyl ether (IX) の合成



(VIII) 6.5g, $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 21.9g を 250 ml の ether にとかし HCl ガスを導入, 4,2',5'-trichloro-2-aminodiphenyl ether の合成の場合と同様に処理し, aminodiphenyl ether, bp 180-190° (0.1 mmHg) (浴温), 2.8g (49.1%) を得. *Anal.* Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ONCl}$: C, 65.60; H, 4.55; N, 6.38. Found: C, 65.33; H, 4.10; N, 6.63. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 1600, 1625 (phenyl), 3400, 3480 (NH_2).

(3) 2-Chlorodibenzofuran (X) の合成



(IX) 2.2g を 14 ml の H_2SO_4 にとかし, NaNO_2 660mg を 7ml の H_2SO_4 に溶かした溶液を氷冷下に加えジアゾ化を行う. この溶液を沸騰 50% H_2SO_4 中に加え, 30min 還流, 冷後 CH_2Cl_2 で抽出, CH_2Cl_2 溶液を 10% NaOH で抽出, 10% HCl で酸性にし, ether 抽出, 粗結晶をヘキサンより再結, 2-hydroxy-4-chlorodiphenyl ether (XI), mp 69-70°, 白色柱状晶, 200mg を得. *Anal.* Calcd. for

$C_{12}H_9O_2Cl$: C, 65.30; H, 4.08. Found: C, 64.91; H, 3.97.

中性部より得られる oil をアルミナクロマトで精製し、ヘキサン溶出部より得られる粗結晶を MeOH より再結, mp 99°, 210 mg (yield 10.5%) の (X) の得. Anal. Calcd. for $C_{12}H_7OCl$; C, 71.11; H, 3.45. Found: C, 71.11; H, 3.24. NMR δ ($CDCl_3$): 7.80-7.89 (2H, m, H^1 , H^9), 7.20-7.58 (5H, m, H^3 , H^4 , H^6 , H^7 , H^8). UV λ_{max}^{tolu} nm (log ϵ): 244 (4.26), 251.2 (4.45), 288 (4.45), 298 (4.20), 311 (4.00).

3. 6-Hydroxy-2,5,2',5'-tetrachlorobiphenyl (6-OH-TCB) の生体内変換

前報記載の方法⁹⁾により合成した 6-OH-TCB を天ぷら油と溶かし、50 mg/kg の用量で 180-190 g の Wistar 系雄性ラット 3 匹にいずれも 1 回腹腔内投与した。糞、尿はそれぞれ分離して採取し、3 日分を合して検討した。糞は乾燥後乳鉢で細粉とし、ヘキサンにてソックスレー抽出を行い、次いで MeOH にて振とう抽出し、残渣は最後に 4 N 硫酸を加え沸騰水浴上 1 時間加熱加水分解を行い、AcOEt で抽出した。尿は、ヘキサン、ついで $CHCl_3$ にて抽出し、残渣に濃硫酸を加え 4 N 硫酸濃度とし沸騰水浴上 1 時間加熱加水分解後 AcOEt で抽出した。肝、脂肪組織は芒硝とともに乳鉢ですりつぶした後、ヘキサン、次いで AcOEt で抽出した。各抽出物は島津 GC-3 BE 型ガスクロマトグラフ [電子捕獲型検出器; カラム: 4 mm×1.7 m, 1.5% OV-1 (chromosorb W); カラム温度: 200°; キャリヤガス: N_2] を用いピーク高により定量した。細粉した糞に 6-OH-TCB を添加して行つた回収実験では、ほぼ定量的な回収率を示した。

4. マウスの成長に対する 1,4,8-TCDF 1 回投与の影響

1,4,8-TCDF 4 mg/0.2 ml corn oil 溶液を調製し、8 匹の CF#1 系マウス (体重 20 g 前後) に 200 mg/kg の用量を腹腔内投与し、投与後の体重変化を調べた。対照としては 12 匹のマウスを用い同量の corn oil を投与した。

5. ラット肝ミクロゾーム薬物酸化系に及ぼす 2-MCDF および 1,4,8-TCDF の効果

Wistar 系雄性ラット 107-135 g に、1,4,8-TCDF, 2-MCDF の必要量を corn oil に溶かして腹腔内投与し、投与後 5 日目に実験に用いた。phenobarbital (PB; 90 mg/kg), 3-methylcholanthrene (MC;

25 mg/kg) は、それぞれ生理食塩水、corn oil に溶かし 1 日 1 回 2 日間腹腔内投与し、最終投与後 24 時間で実験に用いた。チトクローム p-450 および b_5 量¹⁰⁾、アニリン水酸化活性 (AN)¹¹⁾、アミノピリン脱メチル化活性 (AM)¹²⁾、NADPH-チトクローム c 還元酵素活性¹³⁾ の測定は常法に従った。

実験結果および考察

1. 1,4,8-Trichlorodibenzofuran および 2-Chlorodibenzofuran の合成

従来 chlorodibenzofuran の合成には次の方法が知られている。

- (1) aminochlorobiphenyl ether の diazonium salt の分解により環縮合を行う方法¹⁴⁾¹⁵⁾
- (2) benzyne と orthodiazophenol との縮合による合成¹⁶⁾
- (3) dibenzofuran の直接塩素化¹⁷⁾¹⁸⁾
- (4) p-chlorophenol の熱分解による生成¹⁹⁾

著者らは、(1) の方法を用い、目的の 1,4,8-TCDF および 2-MCDF の合成を行つた (chart 1 参照)。sodium 2,5-dichlorophenolate (I) と 2,5-dichloronitrobenzene (II) を当モルずつ混じり、170° で 5 時間反応させ 4,2',5'-trichloro-2-nitrodiphenyl ether (III) を 49.5% の収率で得た。MS は m/e 317 に M^+ を示し、 $M^+ + 2$ および $M^+ + 4$ の相対強度比は trichloro 体特有のパターンを示した。また IR では、1355, 1533 cm^{-1} に NO_2 基にもとづく吸収を、1445, 1580 cm^{-1} に phenyl 基による吸収を示す。UV では、 λ_{max}^{tolu} nm (log ϵ): 285 (3.49), 318 (3.51) に biphenyl ether 類似の吸収を示す。以上のデータより化合物 (III) の構造を確認した。

次に (III) を ether 中、亜クロル錫を用い還元を行い、bp 157° (0.2 mmHg) を示す油状物質 4,2',5'-trichloro-2-aminodiphenyl ether (IV) を 68.6% の収率で得た。元素分析値は組成式 $C_{12}H_8ONCl_3$ を支持し、MS では m/e 287 に M^+ を、IR では 3388, 3460 cm^{-1} に NH_2 基による、また 1583, 1500 cm^{-1} に phenyl 基による吸収を示す。かくして得られた (IV) の HCl 塩は、水に不溶のため亜硝酸ソーダによるジアゾ化を受けず、溶媒として conc. H_2SO_4 を選りジアゾ化を行つた。Amino 体 (IV) を conc. H_2SO_4 に溶かしこれに亜硝酸ソーダ conc. H_2SO_4 溶液を氷冷下加えジアゾ化し、反応液を沸騰 50% H_2SO_4 溶液中に加え、閉環反応を行つた。

反応生成物の中性部をシリカゲルカラムクロマトグ

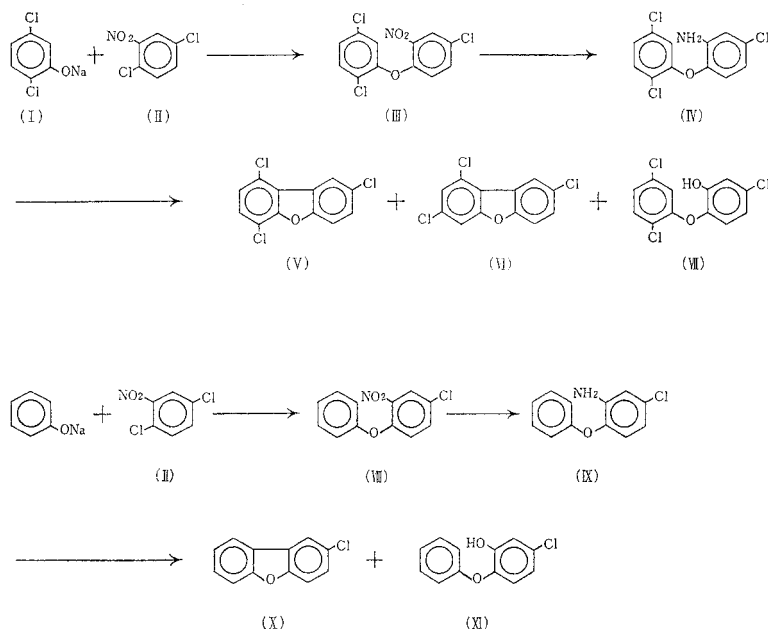


Chart 1.

Table 1. Spectral properties of trichlorodibenzofrans, (V) and (VI)

	1, 4, 8-TCDF (V)	1, 3, 8-TCDF (VI)
mp	137-139°	159°
UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ)	252(4.29), 260.7(4.44), 279(4.26), 286.3(4.55), 305(4.01), 317(4.08)	251.3(3.78), 259.5(4.07), 292(4.05), 301(3.69), 315(3.48)
NMR δ (CDCl ₃)	7.16-7.50(4H, m, H ² , H ³ , H ⁶ , H ⁷), 8.22(1H, q, H ⁹)	7.28(1H, s, H ⁴), 7.36(1H, d, J=2.0 Hz, H ²), 7.40(2H, m, H ⁶ , H ⁷), 8.26(1H, t, J=1.6 Hz, H ⁹)
MS m/e	270(M ⁺ , 100), 271(M ⁺ +1, 10), 272(M ⁺ +2, 93), 273(M ⁺ +3, 14), 274(M ⁺ +4, 31)	270(M ⁺ , 100), 271(M ⁺ +1, 15), 272(M ⁺ +2, 92), 273(M ⁺ +3, 14), 274(M ⁺ +4, 32)

ラフィーで精製，ヘキサン溶出部より粗 TCDF を 6.9% の収率で得た。この粗塩素化体はガスクロマトグラフィーにより 1, 4, 8-TCDF (V) とその異性体である 1, 3, 8-TCDF (VI) の混合物 (ca 10: 3) であることが判明した (この構造については後述)。粗塩素化体をヘキサンより再結晶を繰り返し 1, 4, 8-TCDF (V) を得た。さらに、ヘキサン再結晶母液より得られる粗結晶をアルミナカラムクロマトグラフィーで精製，ヘキサン溶出部より 1, 3, 8-TCDF (VI) を得た。各異性体の物理恒数を Table 1 に示す。

次に、10% NaOH 可溶部より 4, 2', 5'-trichloro-

2-hydroxydiphenyl ether (VII) を 3.6% の収率で得た。元素分析値より組成は C₁₂H₇O₂Cl₃ に一致し、IR では 3492 cm⁻¹ に OH 基にもとづく吸収を、1585, 1495 cm⁻¹ に phenyl 基の吸収を示す。また UV では $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 280.5 (3.83), 287 (3.78) に diphenyl ether 類似の吸収を示す。

TCDF (V), (VI) の構造については、ともに同一組成式 C₁₂H₅OCl₃ を有し TCDF 位置異性体である。閉環反応における反応機構を考察すると Chart 2 に示すごくジアゾ化体の熱分解により生じた radical 中間体 (A) がコース (1) に従って正常な

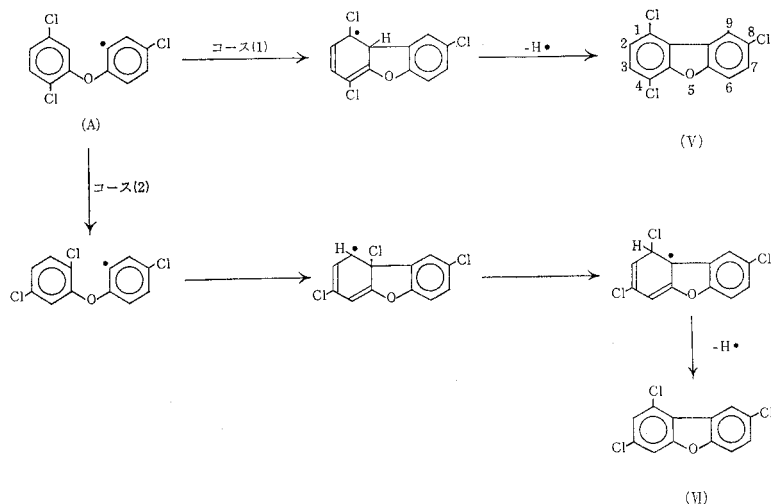


Chart 2.

反応経路を経て進行すると (V) を与え、コース (2) に従って塩素原子の転位を伴うと (VI) を与える。以上の反応機構を加案して主生成物に (V) の構造を、副生成物に (VI) の構造を提出した。(V), (VI) の NMR において、いずれも δ : 8.22, 8.26 に 1H 分のシグナルを示し、この吸収は後述する 2-MCDF においては吸収を示さないことより 1 位の塩素原子の磁気異方性により 9 位のプロトンの吸収が低磁場にシフトしたとすれば説明できる。このことより (V), (VI) とともに 1 位に塩素原子を有することは確実である。

次に 2-MCDF (X) を合成するため Chart 1 に示したごとく、sodium phenolate と 2,5-dichloro-nitrobenzene (II) を縮合、得られた 2-nitro-4-chlorodiphenyl ether (VIII) を亜クロル錫で還元、amino 体 (IX) をジアゾ化し、閉環、2-MCDF (X) を全収率 2.8% で合成した。この際ほぼ等量の 2-hydroxy-4-chlorodiphenyl ether (XI) が生成するが、これはアルカリ可溶で、中性の (X) とは容易に分離し得る。

2. 6-OH-TCB から 1,4,8-TCDF への生体内変換

6-OH-TCB を 50 mg/kg の用量でラットに腹腔内投与した場合、3 日間の糞中にそのほぼ 80% が未変化体として排泄されたが、期待された 1,4,8-TCDF の保持時間 (6.4 分) のところには全くピークを認めなかった。また尿、肝、脂肪組織の抽出物中には未変化体、1,4,8-TCDF とともに検出できなかった。かくして 2,5,2',5'-TCB より 6-OH-2,5,2',5'-TCB (実際には代謝物として証明されていない) を経由して 1,

4,8-TCDF を生じる可能性は否定されたことになる。

3. 1,4,8-TCDF のマウスの成長に及ぼす影響

マウスに TCDF 200 mg/kg を 1 回腹腔内投与し、毎日 15 日間にわたって体重を測定すると、Fig. 2 に示すように、かなりバラツキがみられるとはいえ、投与後 1, 2, 4, 8 日の体重には実験群と対照群に有意な差がみられた。その他では統計的な有意差はみられなかった。しかし総体的に実験群で成長の抑制の傾向が観察された。なおカネクロール 400 は 150 mg/kg を 1 回経口投与した場合、その体重変化は対照群と全く差がなかった。

4. 肝ミクロソーム薬物代謝酵素系の誘導

カネクロール 400 はじめ PCB 製品は薬物代謝酵素系の強い誘導物質として知られているが²⁰⁾、カネクロール 400 の主成分の一つ 2,4,3',4'-テトラクロロビフェニル (2,4,3',4'-TCB) は 1 回腹腔内投与の場合 100 mg/kg 以上の用量でその誘導効果が PB 90 mg/kg と同程度になる²¹⁾。そこで 2-MCDF, 1,4,8-TCDF をそれぞれ 100 mg/kg, 150 mg/kg 宛腹腔内投与して、AN 水酸化、AM 脱メチル化活性、チトクローム P-450 量を測定したが、1,4,8-TCDF は全く誘導効果を示さず、2-MCDF は AN 水酸化、AM 脱メチル化活性において有意差はあつたが、それぞれ 27, 30% の増加にすぎなかつた (Table 2)。

また、薬物代謝酵素系の誘導に対して PCDF と PCB の相乗効果も考えられたので、低用量 (25 mg/kg) の 2,4,3',4'-TCB と 1,4,8-TCDF (25 mg/kg) の同時投与の影響について検討した。しかし、2,4,3',4'-TCB (25 mg/kg) と 1,4,8-TCDF (25 mg/kg)

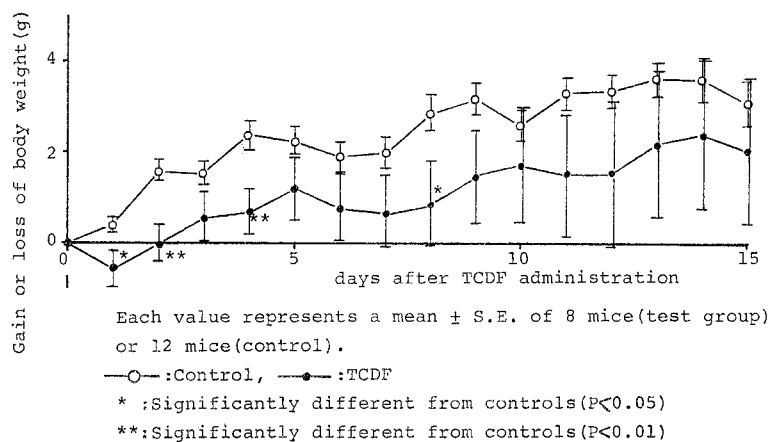


Fig. 2. Growth curve of mice after a single intraperitoneal dose of 1,4,8-trichlorodibenzofuran

Table 2. Effect of a single dose of 2-MCDF and 1,4,8-TCDF on the activities of liver microsomal drug-metabolizing enzyme systems of rats

Pretreatment	Liver wt (% final body wt)	Aminopyrine ^a	Aniline ^a	Cytochrome ^b P-450
Untreated	3.2 $\pm$ 0.1	75.1 $\pm$ 3.0	10.5 $\pm$ 0.3	0.81 $\pm$ 0.07
MCDF	3.3 $\pm$ 0.1	95.4 $\pm$ 7.5*	13.6 $\pm$ 1.0*	1.05 $\pm$ 0.11
TCDF	3.4 $\pm$ 0.1	66.4 $\pm$ 11.9	10.2 $\pm$ 1.9	0.81 $\pm$ 0.06

The value represents mean $\pm$ S. E. (n=3).

MCDF: 100 mg/kg, TCDF: 150 mg/kg

a: nmoles of HCHO or *p*-aminophenol/mg protein/15 min

b: nmoles/mg protein

*: Significantly different from controls ($P < 0.05$).

Table 3. Effect of simultaneous administration of 1,4,8-TCDF and 2,4,3',4'-TCB on the activities of liver microsomal drug-metabolizing enzyme systems of rats

Pretreatment	Liver wt (% final body wt)	Aminopyrine ^a	Aniline ^a	Cytochrome ^b P-450	Cytochrome ^b b ₅	NADPH ^c cytochrome c reductase
Untreated	3.2 $\pm$ 0.1	49.3 $\pm$ 1.0	7.0 $\pm$ 0.3	0.65 $\pm$ 0.03	0.29 $\pm$ 0.02	32.2 $\pm$ 1.9
TCB	3.4 $\pm$ 0.1	63.7 $\pm$ 7.7	9.4 $\pm$ 0.8*	0.73 $\pm$ 0.01	0.34 $\pm$ 0.01	36.3 $\pm$ 1.5
TCB + TCDF	3.3 $\pm$ 0	65.7 $\pm$ 5.8	8.8 $\pm$ 1.0	0.82 $\pm$ 0.07	0.37 $\pm$ 0.01	42.6 $\pm$ 1.1*
MC	4.0 $\pm$ 0.3*	54.9 $\pm$ 4.0	11.4 $\pm$ 1.0*	0.97 $\pm$ 0.02*	0.26 $\pm$ 0.02	37.0 $\pm$ 2.9
PB	4.1 $\pm$ 0.3*	131.9 $\pm$ 10.8*	16.6 $\pm$ 1.0*	1.82 $\pm$ 0.01*	0.45 $\pm$ 0.01*	76.4 $\pm$ 1.9*

The value represents mean $\pm$ S. E. (n=3).

TCB: 25 mg/kg, TCDF: 25 mg/kg

a: nmoles of HCHO or *p*-aminophenol/mg protein/15 min

b: nmoles/mg protein

c: nmoles of reduced cytochrome c/mg protein/min.

*: Significantly different from controls ($P < 0.05$).

の同時投与は、2,4,3',4'-TCB の単独投与 (25 mg/kg) の場合に比べほとんど変化を示さなかった (Table 3).

PCDF は 5 塩素化物を主成分とした混合物の場合、

酵素誘導力はカネクロール 400 の 170 倍であり²²⁾, ウサギの耳の過角化作用では約 3 倍の強さを示すと報告され²³⁾, この 1,4,8-TCDF も強い毒性が考えられたが, 本結果より判断すると PCDF も PCB 同様に,

その毒性や生体への作用について、塩素の数や位置が大きく影響しているようである。

総 括

1) 1,4,8-TCDF および 2-MCDF を *o*-aminodiphenyl ether の分子内カップリングにより合成した。本法は PCDF の一般合成法として有用と考えられる。

2) 生体内で 6-OH-TCB より 1,4,8-TCDF への変換は、少なくともラットでは起こらないことを確認した。

3) 1,4,8-TCDF のマウスに対する毒性は KC-400 より強いようではあるが、これまでの高塩素化 dibenzofuran 混合物の高毒性から想像されるほどではなかった。

4) 1,4,8-TCDF, 2-MCDF はいずれもラット肝ミクロゾーム薬物代謝酵素系に対し非常に弱い誘導効果しか示さなかった。

5) 以上の結果から PCDF の毒性は PCB 同様に、結合塩素の数と位置によつてかなり異なるものと考えられた。

文 献

1) 塚元久雄ほか 33 人：油症患者が使用したライソオイル中の有毒物質の検索。福岡医誌 60: 496-512, 1969.

2) H. Yamamoto, H. Yoshimura, M. Fujita and T. Yamamoto: Metabolic and toxicologic evaluation of 2,3,4,3',4'-pentachlorobiphenyl in rats and mice. Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 24: 2168-2174, 1976.

3) J. A. G. Roach and I. H. Pomerantz: The finding of chlorinated dibenzofurans in a Japanese polychlorinated biphenyl sample. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 12: 338-342, 1974.

4) 増田義人, 長山淳哉: 人体中のポリ塩化ビフェニルおよびポリ塩化ジベンゾフランの分析。第 2 回生体成分の分析化学シンポジウム, 講演要旨集 pp. 23-26, 1975.

5) H. Miyata, A. Nakamura and T. Kashimoto: Separation and detection of polychlorodibenzofurans on Japanese commercial PCBs (Kanechlors) and their heated preparation. J. Food Hyg. Soc. 17: 227-230, 1976.

6) H. Yamamoto and H. Yoshimura: Metabolic studies on polychlorinated biphenyls. III. Complete structure and acute toxicity of the metabolites of 2,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl. Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 21: 2237-2242, 1973.

7) 吉村英敏: PCB の代謝と毒性。化学と生物 14: 70-77, 1976.

8) 吉村英敏: PCB の生体内運命と毒性。ファルマシア 7: 786-789, 1972.

9) 吉村英敏, 山本弘明, 米沢和明: PCB の代謝に関する研究 (第 7 報), 2,5,2',5'-テトラクロロビフェニルのラットにおける代謝。福岡医誌 66: 555-562, 1975.

10) T. Omura and R. Sato: The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. I. Evidence for its hemoprotein nature. J. Biol. Chem. 239: 2370-2378, 1964.

11) Y. Imai, A. Ito and R. Sato: Evidence for biochemically different types of vesicles in the hepatic microsomal fraction. J. Biochem. 60: 417-428, 1966.

12) T. Nash: The colorimetric estimation of formaldehyde by means of the Hantzsch reaction. Biochem. J. 55: 416-421, 1953.

13) C. H. Williams, Jr. and H. Kamin: Microsomal triphosphopyridine nucleotide-cytochrome c reductase of liver. J. Biol. Chem. 237: 587-595, 1962.

14) N. M. Cullinane: Investigations in the diphenylene oxide series. Part II. J. Chem. Soc. 133: 2267-2269, 1930.

15) 山城誠止, 松枝 澄: クロルジフェニレンオキシド類について (第 1 報), 1,6- 及び 2,6- ジクロルジフェニレンオキシドの合成。日本化学雑誌 75: 399-401, 1954.

16) W. Ried and J. Tan Sioe Eng: *o*-Chinondiazide und *o*-Chinone als Dehydrobenzol-Fänger. Ann. 727: 219-221, 1969.

17) H. Gilman, G.E. Brown, W.G. Bywater and W. H. Kirkpatrick: Dibenzofuran. III. Nuclear substitution. J. Amer. Chem. Soc. 56: 2473-2477, 1934.

18) K. Oita, R.G. Johnson and H. Gilman: The chlorination of dibenzofuran and some of its derivatives. J. Org. Chem. 20: 657-667, 1955.

19) F. Bell: Pyrolysis of chlorophenols. J. Chem. Soc. 1244, 1936.

20) 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.

21) 小沢直記, 吉村英敏: 未発表データ。

22) 荒木泰典, 田中 潔: PCB 型肝酵素誘導性薬物の簡単なスクリーニング法。福岡医誌 65: 47-52, 1974.

23) 西住昌裕, 倉恒匡徳, 増田義人: Polychlorinated Biphenyls, Polychlorinated Dibenzofuran および Polychlorinated Dibenzodioxin のウサギ耳塗布による過角化作用の比較。福岡医誌 66: 600-604, 1975.

ポリ塩化ビフェニール (PCB) の代謝に及ぼす ビタミン A の影響*

国立栄養研究所
印南 敏・中村 敦子・宮崎 基嘉
帝京短期大学
永山 スミ子

Effect of Vitamin A on Polychlorinated Biphenyls (PCB) Metabolism

Satoshi INNAMI, Atsuko NAKAMURA
and Motoyoshi MIYAZAKI
The National Institute of Nutrition, Tokyo 162, Japan
Sumiko NAGAYAMA
Teikyo College, Tokyo 151, Japan

The investigations have been carried out to solve the mechanism of vitamin A reduction in the liver of rats fed PCB diet. In the present paper, in order to clarify whether vitamin A would relate to PCB metabolism, ^{14}C -PCB which tetrachloride was dominant was ingested orally to the stomach of rats fed on the normal diet and the vitamin A deficient diet. There were no differences in the ^{14}C excretion in the urine and feces for 5 days between the normal rats and the vitamin A deficient rats. The ^{14}C activity (dose %) in the liver and the adipose tissues of vitamin A deficient rats was not different from that of the normal rats. These results indicate that vitamin A does not relate to PCB metabolism.

シロネズミに PCB を投与するとその投与レベルにもよるが、成長抑制が認められる⁵⁾。著者らは PCB によるこの成長抑制がビタミン A (以下 V. A) の添加によつてかなり改善されることを認め⁵⁾、さらに V. A 添加によるこの改善効果は PCB の投与により生体内で V. A が分解され、不足するためであることを明らかにした^{6) 7)}。PCB と同様な有機塩素系化合物である DDT^{2) 13)} やデイルドリン¹⁰⁾ のような農薬を動物に投与しても肝臓 V. A の減少の起こることが報告されている。

このように動物に PCB のような有機塩素系化合物を投与すると、なぜ V. A の分解が起こるのか、どのようなメカニズムによつて分解されるかは PCB などの毒性を解明する上にも、栄養学的にも興味ある問題である。生体は毒物に対する固有の解毒機構を備えているが、もし V. A が PCB の解毒に何らかの役割

を果たしていると仮定すれば、PCB の代謝は V. A によつて影響を受けるであろうと推測される。

そこで、著者らは PCB 投与動物体内で起こる V. A 分解機構を追求するための手がかりとして、まず PCB の代謝に V. A が関係するかどうかを明らかにしたいと考え、検討を行つたので報告する。

実験方法

Sprague Dawley 系の幼若雄シロネズミを用いた。正常群および V. A 欠乏群の飼料はそれぞれ前報記載⁷⁾ のものを用いた。

V. A 欠乏食で約 7～8 週間飼育し、成長が停止し、毛並みの乱れや眼症状が出現してから ^{14}C -PCB 投与実験を行つた。このような症状の出現したシロネズミは肝臓中の V. A を定量することは困難であつた。使用した ^{14}C -PCB (S.A. 18.6 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$) は日本原子力研究所製のもので、Fig. 1 に示すように 4 塩化物を主成分とするものであつた。一定量の ^{14}C -PCB を大豆

* PCB の毒性と栄養 VII, PCB の毒性とビタミン A (5)

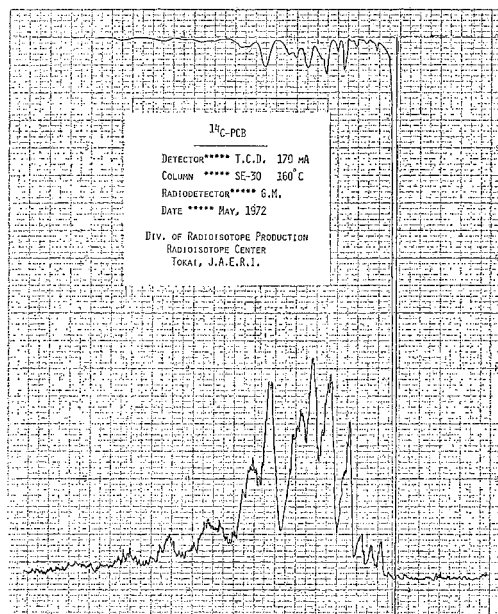


Fig. 1. Radiogaschromatogram of ^{14}C -PCB used in this experiment

油に溶解し、シロネズミ体重の 100 g 当り 67×10^4 dpm または 68×10^4 dpm を尖端の丸い注射針にて胃に経口的に投与した。

実験1 正常群と V. A 欠乏群各 5 匹をあらかじめメタボリックケージに移し、それぞれの飼料で飼育馴養したのち、体重 100 g 当り 67×10^4 dpm の ^{14}C -PCB を 1 回投与し、24 時間後に屠殺した。肝臓、脂肪組織（後腹壁脂肪 および 睪丸周辺脂肪）、尿を採取し、 ^{14}C 活性を測定し、dose % として表した。

実験2 0.1 % PCB を含む飼料⁷⁾ 100 g 当り 3,000 IU の V. A を含む V. A 添加群（5 匹）と 0.1 % PCB を含む V. A 欠乏群（5 匹）について ^{14}C -PCB の代謝を比較した。両群はメタボリックケージ内であらかじめそれぞれの飼料で 3 日間飼育したのち、 ^{14}C -PCB を 1 回投与し、24 時間後に屠殺した。肝臓、脂肪組織、尿を採取し ^{14}C 活性を測定し、dose % として表した。

実験3 正常群と V. A 欠乏群各 5 匹ずつをメタボリックケージに入れ、 ^{14}C -PCB (Carrier PCB 3 mg を含む) を 1 回投与後 5 日間毎日糞および尿を採取した。5 日後に屠殺し、肝臓および脂肪組織を採取した。糞および尿、肝臓、脂肪組織の ^{14}C 活性を測定し、dose % として表した。 ^{14}C 活性測定法：肝臓および脂肪組織は 100~130 mg をバイアル瓶に採取し、ハイアミン 3 ml を加え、37°C で数日間インキュベ

ートして消化させたのち、トルエンシンチレーターを加え ^{14}C 活性を測定した。尿は採尿カゴを十分洗浄後 1 定容となし、これより 1 ml をバイアル瓶に採取し、ジオキサンシンチレーターを加え ^{14}C 活性を測定した。糞は凍結乾燥後粉末となし、その一定量をパックード社のオキシダイザーで燃焼し、 $^{14}\text{CO}_2$ をモノエタノールアミン・メタノール混液に吸収後トルエンシンチレーターを加えて ^{14}C 活性を測定した。液体シンチレーションカウンターは Aloka 製を用いた。

実験成績

実験1 正常群、V. A 欠乏群各 5 匹に ^{14}C -PCB 油液を体重 100 g 当り 67×10^4 dpm (PCB 0.039 mg) 投与し、24 時間後に屠殺し、肝臓、脂肪組織および尿の ^{14}C 活性を測定した。肝臓と脂肪組織における ^{14}C の dose % は Fig. 2 に示すごとく、正常群と V. A 欠乏群の間に差がみられなかった。また、尿中への ^{14}C 排泄は Fig. 3 左側の棒グラフに示すごとく両群の間で差が認められなかった。

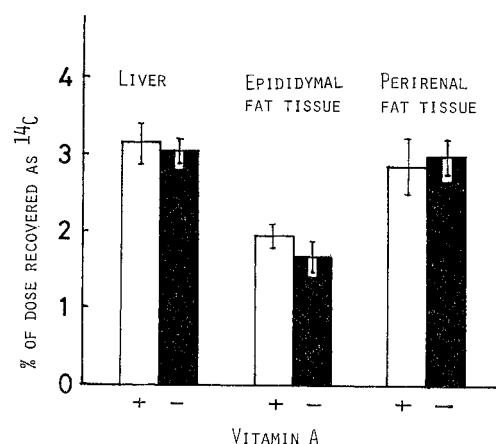


Fig. 2. Recovery of ^{14}C from several tissues of the normal rats and the vitamin A deficient rats 24 hours after ^{14}C -PCB ingestion. (67×10^4 dpm/100g B. W., PCB 0.039 mg)

The number of rats used are five in each group.

実験2 PCB の代謝に及ぼす V. A の作用を調べるために、さらに実験を繰り返した。今回は飼料中の V. A 含量の差を強調するために正常群にさらに V. A を添加して実験した。また、PCB に対する生体の代謝的感受性の増大を図る意味で、 ^{14}C -PCB の投与に先立つて 3 日間 PCB を含む飼料で飼育した。

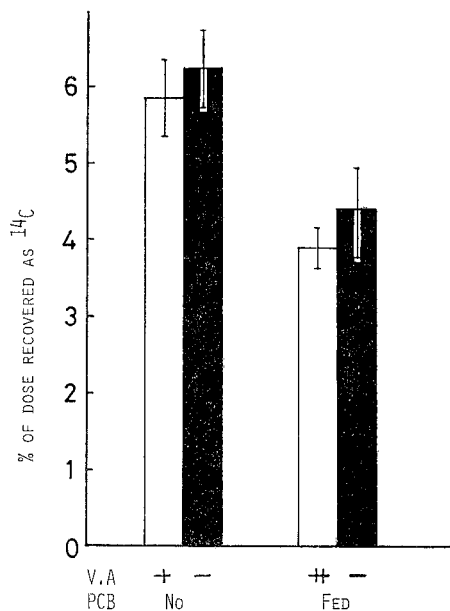


Fig. 3. Urinary ¹⁴C excretion in the vitamin A supplemented and deficient rats fed with or without PCB diet for 24 hours after ¹⁴C-PCB ingestion. (67×10^4 dpm/100g B. W., PCB 0.039 mg)

The number of rats used are five in each group.

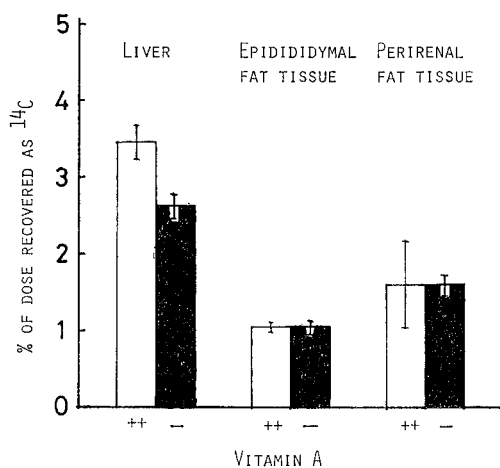


Fig. 4. Recovery of ¹⁴C from several tissues of the vitamin A supplemented and deficient rats 24 hours after ¹⁴C-PCB ingestion. (67×10^4 dpm/100g B. W.)

The number of rats used are five in each group.

¹⁴C-PCB は 67×10^4 dpm (0.039 mg) を投与し、24 時間後に肝臓、脂肪組織、尿を採取した。結果は Fig. 4 に示すごとく、肝臓における ¹⁴C の dose % は V. A 添加群に比し V. A 欠乏群で有意に低かつ

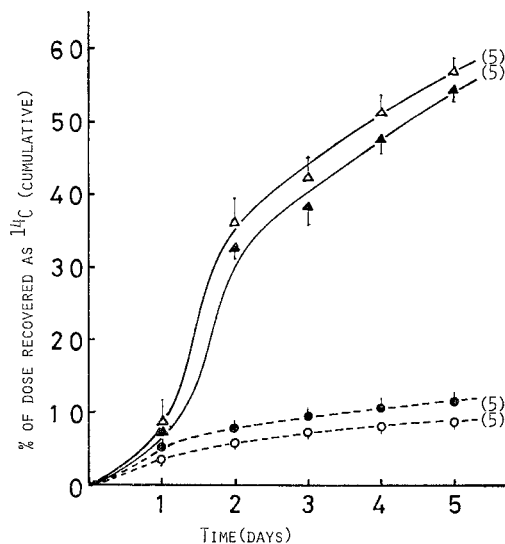


Fig. 5. Rate of ¹⁴C excretion in urine and feces of rats fed on the normal diet and the vitamin A deficient diet for 5 days after ¹⁴C-PCB ingestion

Urine: normal ○---○, V. A deficient ●---●
Feces: normal △---△, V. A deficient ▲---▲
(68×10^4 dpm/100g B. W., PCB 3mg)

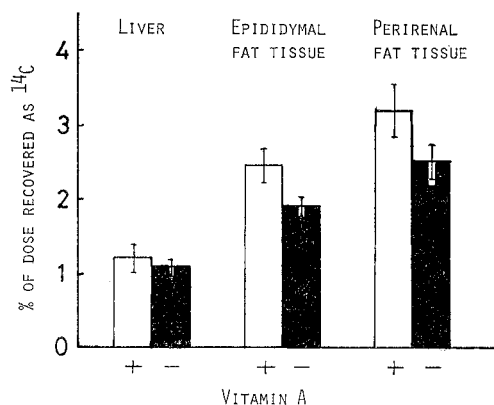


Fig. 6. Recovery of ¹⁴C from several tissues of the normal rats and the vitamin A deficient rats 5 days after ¹⁴C-PCB ingestion. (68×10^4 dpm/100g B. W., PCB 3mg)

The number of rats used are five in each group.

た。脂肪組織では両群の間に差がみられなかった。また、尿中への ^{14}C 排泄は Fig. 3 右側の棒グラフに示すように両群の間で差が認められなかった。

実験 3 正常群と V. A 欠乏群各 5 匹ずつに体重 100 g 当り $68 \times 10^4 \text{dpm}$ の ^{14}C -PCB (Carrier PCB 3 mg を含む) を投与後 5 日間毎日糞および尿を採取し、 ^{14}C 活性を測定するとともに、5 日後に屠殺し、肝臓および脂肪組織の ^{14}C 活性を調べた。結果は Fig. 5 に示すごとく、 ^{14}C -PCB 投与後 5 日間の糞および尿から回収された ^{14}C は正常群と V. A 欠乏群の間に差が認められなかった。また、Fig. 6 に示すごとく ^{14}C -PCB 投与 5 日後の肝臓における ^{14}C の dose % は両群の間に差がなかったが、脂肪組織では後腹壁、睾丸周辺脂肪とも V. A 欠乏群の方がむしろ低値を示した。

考 察

著者らは PCB 投与動物に認められる成長抑制は V. A の添加によりかなり改善されること⁶⁾、この改善効果は PCB の投与により体内 V. A の分解により V. A が不足するためであることをすでに報告し⁵⁾⁷⁾、PCB の毒性の少なくとも 1 部は生体内 V. A の分解を介して現われるものであると考えた。

ところで、生体内で重要な生理的役割を果たしている V. A の分解が起こるのは単に PCB を投与した場合ばかりでなく、DDT²⁾¹³⁾ やディルドリン¹⁰⁾ のような農薬や亜硝酸¹⁾ やアルコール³⁾ などの投与でも起こることが知られている。

動物にこれらの物質を投与するとなぜ V. A の減少が起こるのか、そのメカニズムを解明することはわれわれが日常の食生活において多かれ少なかれ何らかの形でこれらの物質を体内に取り入れている現在、人体の栄養を確保する上において重要な問題である。

そこで、著者らは PCB 投与動物の体内で起る V. A の減少のメカニズムを追求する手掛かりとして、まず PCB の代謝に V. A が関係があるのかどうかを明らかにしておきたいと考え、 ^{14}C -PCB を用いて実験を行った。もし、V. A が PCB の代謝に関係しているものとすれば、V. A 欠乏動物においては PCB の蓄積する組織といわれる脂肪組織や肝臓における ^{14}C の dose % はむしろ高く、逆に尿（あるいは糞）における ^{14}C の dose % は低くなるのではないかと推測した。この推測は使用した PCB (4 塩化物) の吸収が正常群でも V. A 欠乏群でも同じであるという仮定に立脚している。

しかしながら、上述のように若干条件を変えて実験を 3 回繰返し行つたが、肝臓、脂肪組織、尿のいずれも V. A 欠乏動物から回収された ^{14}C は正常群のそれとの間に差がみられず、場合によつては正常群より低いことすら認められた。尿および糞への ^{14}C の排泄にも両群の間で差がみられなかった。吉村らによればラットにおいては 4 塩化物である 2,4,3',4'-テトラクロロビフェニール¹⁴⁾¹⁵⁾、3,4,3',4'-テトラクロロビフェニール¹⁶⁾¹⁷⁾ および 2,5,2',5'-テトラクロロビフェニール¹⁸⁾ はともにモノヒドロキシテトラクロロビフェニールに代謝され、そのほとんどが胆汁中に入り、糞に排泄されると報告している。PCB の水酸化反応は主として肝臓で行われるが、もし V. A が何らかの形で PCB の代謝に関係するとすれば、V. A 欠乏動物では水酸化反応も十分進まないことも考えられるので、胆汁を経て糞中への排泄も少なくなるのではないかと推測される。しかしながら、実験の結果は両群でほとんど差がみられなかった。

これらの結果は V. A が PCB の代謝に関係するという可能性を否定するものであろう。かくして、PCB 投与動物にみられる肝臓 V. A 分解機構については今後の研究にまたなければならないが、前報⁸⁾で論じたように肝ミクロゾームの薬物代謝酵素系の関与するという推測が一層可能性を増すように思われる。すなわち、薬物代謝酵素として知られるチトクローム P 450 は 1 原子酸素添加酵素として NADPH と酸素の存在の下に、諸種の薬物や毒物の代謝、内因性のステロイドや脂肪酸の代謝に関係しているといわれる^{9)~11)}。PCB は DDT やディルドリンのような有機塩素系化合物やアルコール¹²⁾¹¹⁾ などと同じく薬物代謝酵素を誘導することが知られている。一方これらの化合物は前述したように、いずれも肝臓 V. A の分解に関係している物質である。これらの共通性による V. A の分解機構解明のための糸口を提供するものであろう。

要 約

PCB 投与動物にみられる肝臓 V. A の分解機構を探る手掛かりとして、まず PCB の代謝に V. A が関係するかどうかを明らかにしておきたいと考え、 ^{14}C -PCB を用いて実験を行った。 ^{14}C -PCB 投与後の尿および糞中の ^{14}C 排泄は正常群と V. A 欠乏群で全く差が認められなかった。肝臓および脂肪組織における ^{14}C の dose % もまた両群の間に差がみられないか、または欠乏群の方がむしろ低い傾向を示した。

以上の結果より PCB の代謝に V. A は関係しないことが判明した。

文 献

- 1) Emerick, R. J. and Olson, O. E.: Effect of nitrate and nitrite on vitamin A storage in the rat. *J. Nutr.* 78: 73-77, 1962.
- 2) Ferrando, R., Furlon, Cl. and Gutel, B., Vitamine A et DDT. *Internat. J. Vit. Nutr.* 43: 504-509, 1973.
- 3) Frank, O., Luisada-Opper, A., Sorrel, M. F., Zetterman, R. and Baker, H., Effect of a single intoxicating dose of ethanol on the vitamin profile of organelles in rat liver and brain. *J. Nutr.* 106: 606-614, 1976.
- 4) 蓮村 靖, Teschke, R., Lieber, C. S.: 肝ミクロゾームのアルコール酸化酵素. その本質およびアルコール酸化に及ぼす意義. 蛋白質, 核酸, 酵素. 21: 636-646, 1976.
- 5) 印南 敏, 東条仁美, 宇津木良夫, 中村敦子, 永山スミ子: PCB の毒性和栄養 I. PCB の毒性和ビタミンA (1). *栄養学雑誌* 32: 58-66, 1974.
- 6) Innami, S., Nakamura, A. and Nagayama, S.: Polychlorinated Biphenyls toxicity and nutrition. II. PCB toxicity and vitamin A (2). *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 20: 363-370, 1974.
- 7) Innami, S., Nakamura, A., Kato, K. and Miyazaki, M.: Polychlorinated Biphenyls toxicity and nutrition. IV. PCB toxicity and vitamin A (3). *Fukuoka Acta med.* 66: 579-584, 1975.
- 8) Innami, S., Nakamura, A., Miyazaki, M., Nagayama, S. and Nishide, E.: Further studies on the reduction of vitamin A in rats given Polychlorinated Biphenyls. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 22: 409-418, 1976.
- 9) 北川晴雄, 鎌滝哲也: 薬物代謝とチトクローム P-450. *代謝* 13: 1691-1703, 1976.
- 10) Lee, M., Harris, K. and Trowbridge, H.: Effect of the level of dietary protein on the toxicity of dieldrin for the laboratory rat. *J. Nutr.* 84: 136-144, 1964.
- 11) 三谷美美子: ステロイド代謝とチトクローム P-450. *代謝* 13: 1675-1690, 1976.
- 12) 三宅可浩: チトクローム P-450 の生理作用と関連疾患. *代謝* 13: 1651-1662, 1976.
- 13) Phillips, W. E. J.: DDT and the metabolism of vitamin A and carotene in the rat. *Canad. J. Biochem. Physiol.* 41: 1793-1802, 1963.
- 14) Yamamoto, H. and Yoshimura, H.: Metabolic studies on Polychlorinated Biphenyls. III. Complete structure and acute toxicity of the metabolites of 2, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl. *Chem. Pharm. Bull.* 21: 2237-2242, 1973.
- 15) Yoshimura, H. and Yamamoto, H.: Metabolic studies on Polychlorinated Biphenyls. I. Metabolic fate of 3, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl in rats. *Chem. Pharm. Bull.* 21: 1168-1169, 1973.
- 16) Yoshimura, H., Yamamoto, H., and Sasaki, S.: Metabolic studies on Polychlorinated Biphenyls. II. Metabolic fate of 2, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl in rats. *Chem. Pharm. Bull.* 21: 2231-2236, 1973.
- 17) 吉村英敏, 山本弘明: PCB の代謝に関する研究 (第4報). カネクロール-400 の一主成分 3, 4, 3', 4'-テトラクロロビフェニルの生体内変化. *福岡医誌* 65: 5-11, 1974.
- 18) 吉村英敏, 山本弘明, 米沢和明: PCB の代謝に関する研究 (第7報). 2, 5, 2', 5'-テトラクロロビフェニルのラットにおける代謝. *福岡医誌* 66: 555-562, 1975.

カネクロール 400 の眼組織に及ぼす影響に 関する基礎的研究

培養結膜細胞に対する影響

九州大学医学部眼科学教室

大 西 克 尚・荒 川 哲 夫

Experimental Studies on Influences of Kanechlor 400 on Cultured Conjunctival Cells

Yoshitaka OHNISHI and Tetsuo ARAKAWA

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine,
Kyushu University, Fukuoka 812, Japan

The effects of kanechlor 400 (KC 400), a commercial brand of polychlorinated biphenyls (PCB), on dissociated conjunctival cells *in vitro* were studied morphologically with phase-contrast, scanning electron, and transmission electron microscopes. KC 400 dissolved in dimethylsulfoxide was suspended in the minimum essential medium in a concentration of 0, 5, 10, 20, 40, 100, 200 and 400 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The cells were cultured for 29 days.

The mitotic time of the epithelial cell (prophase through division) was 26 minutes and 33 seconds in the medium without KC 400. But it was 28 minutes and 28 seconds in the medium with KC 400 in a concentration of 5 $\mu\text{g/ml}$, and was 54 minutes and 8 seconds with KC 400 in a concentration of 40 $\mu\text{g/ml}$. The greater extent of cellular damages was also observed under the higher concentration of KC 400.

The cultured cells, which contained epithelial cells and fibroblasts, normally proliferated in the medium with KC 400 in concentrations of 5 and 10 $\mu\text{g/ml}$. However, vacuoles, lysosome-like particles and myelin figures in the epithelial cells slightly increased in number. In the medium with KC 400 in higher concentrations, such as 20 and 40 $\mu\text{g/ml}$, rough-surfaced endoplasmic reticulum in the epithelial cells were dilated and filled with electron-dense materials. Vacuoles, lysosome-like particles and myelin figures in the epithelial cell markedly increased in number in a concentration of 40 μg KC 400/ml. All cells died in the medium containing more than 100 μg KC 400/ml. The epithelial cells seemed to be more vulnerable than the fibroblasts.

緒 言

1968年6月以来、西日本一帯に発生した油症患者は1976年5月現在1,540名にものぼり、今なおその症状に苦しめられている。本症の主要眼症状は結膜色素沈着、Meibom腺分泌亢進、眼瞼浮腫で、とくに結膜の変化が強い¹⁾²⁾³⁾。これまで生体に対するカネクロール400の影響について各種の動物を用いて実験が行なわれ、結膜についての報告もある¹⁾⁴⁾。しかし結膜に対するカネクロール400の直接の影響を観察する

ためには結膜の培養細胞、それもとくに初代培養細胞を用いるのが有意義と考えられる。そこで今回、結膜細胞を単層培養し、カネクロール400混在下での培養細胞の変化を詳細に観察したのでその結果を報告する。

実験材料および方法

実験には2.0~2.5 kgの白色家兎10羽を使用した。実験の3日前より抗生物質の点眼をあらかじめ行つておいた。結膜採取時に血球成分の混入をできるだけ避

けるため、家兎を空気栓塞死させ、眼球結膜および眼瞼結膜を結膜下組織がなるべく混入しないように注意してとり、Hanks 緩衝塩類溶液（以下 BSS）で洗浄した。次にカルシウムおよびマグネシウムを含まない BSS（以下 CMF）でよく洗浄し、ピンセットとハサミを用いて組織を細切した。この結膜を 0.5%トリプシン溶液に入れ、20 分間、37°C の CO₂ インキュベーターで保温した後、2,000 rpm 5 分間遠沈し、上清を捨てた。再び組織を 0.5%トリプシン溶液につけ、20 分間、37°C のインキュベーターに入れた後、ピペティングを行い、遠沈し、細胞を集めた。この細胞解離の操作を計 9 回行い、単離した細胞を集め、その浮遊液を網張りのロートで濾過し、2,000 rpm で 5 分間遠沈を行つた。上清を捨て、再び CMF で細胞を洗った後、10 ml の培養液に入れ、血球計算盤で細胞数を測定した。細胞密度を 1.5×10^5 cells/ml とし、その細胞浮遊液を 3 ml ずつ直径 35 mm のペトリディッシュに分注し、37°C の CO₂ インキュベーター（5% CO₂, 95% air）に移し、最長 29 日間培養した。

使用した培養液は Gibco MEM-Hanks' base に子牛血清を 10% の割合で加えたもので、重炭酸ナトリウムで pH 7.2 になるように調整した。

カネクロール 400（以下カネクロール）は水に不溶性であるので、まずジメチルスルフォキサイド（DMSO）に溶解した後、培地の中の最終濃度をそれぞれ 0, 5, 10, 20, 40, 100, 200 および 400 μ g/ml とした。

培養後の各時期の細胞を位相差顕微鏡（NIKON 倒立顕微鏡 MD および MSD）を用いて観察し、また 16 mm 映画撮影も行つた。

電子顕微鏡用の試料は、各濃度、各時期の細胞をペトリディッシュごと BSS でよく洗い、4%グルタルアルデヒド溶液で、4°C 80 分間、前固定し、その後、1%オスミウム酸溶液 4°C、40 分間、後固定した。続いてエタノール系列で脱水し、プロピレンオキサイドを通して Epon 812 に包埋した。超薄切片はポーターブラム MT-2 型超ミクロトームで作成し、酢酸ウランとクエン酸鉛の二重染色を施し、日立 HU-11Ds 電子顕微鏡で観察した。走査型電子顕微鏡用の試料は固定脱水した材料を臨界点法で乾燥し、スパッタリング法で金のコーティングを行い、日本電子 JSM-2 走査電子顕微鏡を用い、加速電圧 25 KV で観察した。

結 果

1. 正常結膜

対照として家兎の正常結膜を光学顕微鏡（以下光顕）および電子顕微鏡（以下電顕）を用いて観察した。

結膜上皮層は 2～3 層の円柱上皮細胞（写真 1）から成り、杯細胞が所々に散在していた。上皮細胞間には接着装置や interdigitation が豊富であつた。

結膜固有層には線維芽細胞、血管および神経がみられ、細胞間には、膠原線維の束と無定形物質が認められた。上皮層と固有層は基底板上で境されていた（写真 2）。

2. 培養細胞の位相差顕微鏡所見

単離された結膜細胞は培養 48 時間後には 1 個 1 個の細胞が突起を出し、それぞれの細胞の特徴を示してきた。これらの細胞は六角形ないし多角形をした上皮細胞（写真 3）、紡錘形をした線維芽細胞（写真 4）、および同定不能の突起の多い細胞（写真 5）の 3 種類に区別された。培養 4 日目には写真 6 のように細胞が密集するために、突起が多い細胞は鑑別が困難になり、概観として上皮細胞が多い部分と線維芽細胞が多い部分に分かれてきた。細胞分裂による細胞増殖が活発で、培養 7 ないし 8 日目にはペトリディッシュは細胞で一杯になつた。それぞれの細胞の核小体は明瞭に認められ、細胞質には顆粒が多く散見された。写真 7 は培養 7 日後の写真で線維芽細胞が細胞分裂により増加し、一か所に多く認められた所見である。

培養液の中にカネクロールを混入すると細胞増殖が押さえられ、カネクロールの濃度が高くなるほどその傾向が強かつた。すなわち培養液の中のカネクロールの濃度が 5 および 10 μ g/ml の群では、細胞の増殖はカネクロールを含まない時とほとんど同じであつたが（写真 8）、20 および 40 μ g/ml の群では細胞の増殖が非常に悪く（写真 9）、カネクロールの濃度 40 μ g/ml の群では、細胞増殖が活発になるのは培養 1 週間後になつてからであつた（写真 10）。培養細胞がペトリディッシュの底に充満するのに要する日数は、最初の細胞密度を 1.5×10^5 cells/ml にした場合、対照群とカネクロール 5 μ g/ml 混入群および 10 μ g/ml 混入群では 7 ないし 8 日間で、カネクロール 20 μ g/ml 混入群では 9 ないし 10 日間、40 μ g/ml 混入群では 12 ないし 13 日間であつた（図 1）。カネクロールを 100 μ g/ml、200 μ g/ml および 400 μ g/ml の濃度で混入した群では、いずれも細胞は増殖することができず死

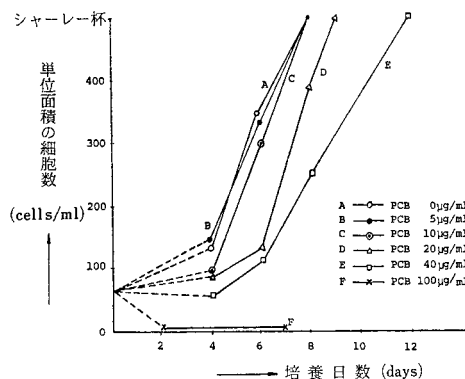


図 1. 培養細胞増加曲線

滅した。

細胞質内の変化もカネクロールの濃度が高いほど強かつた。図のように培養を 21 日間続けた場合を例にとると、カネクロール混入群の方が対照群と比較して空胞形成、顆粒形成が著明に認められた（写真 11, 12）。これらの変化は上皮細胞および線維芽細胞のいずれにも同様に観察されたが、カネクロールの濃度が高くなるほどペトリディッシュの中の線維芽細胞の比率が高くなっていた。

3. カネクロール処理培養上皮細胞の 16 mm 映画撮影法による解析

一個一個ばらばらにした結膜細胞を 2 日間培養すると、それぞれの細胞はコロニーを作ってきた。そこで、上皮細胞と思われる部分に 16 mm 映画撮影機の視野を選び撮影した。

細胞分裂をまさに起こそうとしている細胞はまず突起を縮め、胞体が丸くなると同時に胞体のまわりにハローが生じた。次に細胞の真中にくびれができ、すばやく細胞分裂が起こった。分裂後もハローは少しの時間残るが、胞体から細胞突起がだんだん伸びて、周りの細胞と同じになった。培養液の中にカネクロールを混入していない時の結膜上皮細胞の分裂時間（prophase から分裂終了まで）は 26 分 33 秒であつた。次にカネクロールを 5 $\mu\text{g/ml}$ 培地の中に混入すると 4 個の細胞の平均分裂時間は 28 分 28 秒であり、カネクロールを 40 $\mu\text{g/ml}$ 混入すると 3 個の細胞の平均分裂時間は 54 分 8 秒（写真 13, 14）であつた。

次に単層培養した上皮細胞の培地の中にカネクロールを 100 $\mu\text{g/ml}$ の濃度になるように混入し、細胞が傷害を受け死滅していく状態を撮影した。約 6 時間後および 9 時間後にカネクロールの濃度をそれぞれ 200 および 400 $\mu\text{g/ml}$ として、高濃度のカネクロール影

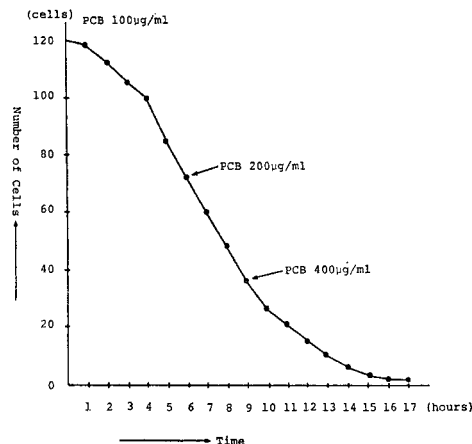


図 2. カネクロール 400 による培養結膜細胞減少曲線

撮影した 1 コマのフィルムの中に最初 120 個の細胞が数えられたが、培養液の中のカネクロールの濃度を 100, 次に 200, さらに 400 $\mu\text{g/ml}$ とすることにより細胞はだんだん死滅していった。グラフは経時的な生細胞の数を示す。

響下に生存細胞が時間の経過とともにどのように減少していくかを観察し、その結果をグラフに示した（図 2）。

4. 培養細胞の走査型電子顕微鏡所見

典型的な上皮細胞は六角形または多角形をしていて、細胞の大きさは直径が約 30 μm 程度であつた。胞体からあまり長くない細胞突起が各方面に伸び、細胞の表面には microvilli も観察された（写真 15）。線維芽細胞は紡錘形をしていて、非常に長い胞体を持ち、その長さが 80 μm にも及ぶものもあつた。その胞体から細くて長い細胞突起を出し、細胞表面に陥凹が認められた（写真 16）。

培地の中にカネクロールを 20 $\mu\text{g/ml}$ の濃度になるように混入して 9 日間培養した細胞の表面構造を観察したが、対照群と比較して、特に目立つ変化は認められなかつた。

5. 培養細胞の透過型電子顕微鏡所見

カネクロールを含まない培地の中で培養した上皮細胞と線維芽細胞の相違を検討した。まず第一にあげられる両者の相違は、上皮細胞が六角形ないし多角形をした扁平な細胞であり、線維芽細胞が紡錘形をした細胞である。第二に細胞内小器官の相違であり、前者は後者より粗面小胞体が少く、filament がやや多い。第 3 に核のクロマチン分布が、前者ではびまん性であつた。上皮細胞と線維芽細胞に共通した所見としては

核小体がいずれにも認められ、核の切れ込みが存在し、細胞質にはミトコンドリア、Golgi装置、ribosome、小顆粒、lysosomeなどが観察された。細胞間にはmicrofibrilが多数存在していたが、特徴ある縞模様を示す膠原線維は観察できなかった。隣接する細胞間同志の間に接着装置を見いだすことはできず、また基板も観察できなかった(写真18, 19, 20)。

次にカネクロールによる培養細胞の微細構造の変化を調べるために、培養7日目および14日目におけるカネクロール5, 20および40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 混入群の細胞を検討した。細胞内の微細構造上の変化は培養7日目も14日目も、ほぼ同様であったので、一括して記載する。

カネクロール5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 混入群の結膜上皮細胞では、細胞質内に直径約0.6 μm のライソゾーム様顆粒が多数認められた。またほぼ同じ大きさのミエリン様の顆粒や、自家食胞 (autophagic vacuoles) も観察され、空胞も散在していた。核には核小体が明瞭に認められ、特に目立つた変化はなかった(写真21)。

カネクロール20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 混入群では上皮細胞内のライソゾーム様顆粒やミエリン様顆粒の数が増し、特に空胞が異常に増加していた。また粗面小胞体の腔内に高電子密度の物質が充満していた(写真22)。

カネクロール40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 混入群の上皮細胞では上記の所見がさらに著明になったが、核には核小体も明瞭に認められ、pyknosisを思わせる所見はみられなかった(写真23, 24)。線維芽細胞についても観察したが、上皮細胞に比較して、細胞変性の程度が軽かった(写真25)。

考 察

発症当時の油症患者の主要眼症状は、眼瞼浮腫、Meibom腺分泌亢進、および結膜色素沈着であった¹⁾。8年を経過した現在では眼瞼の浮腫が持続している患者は皆無で、他の2症状が現在問題点として残っている³⁾。すなわち中間透光体や眼底には異常がなく結膜の異常が患者を悩ましている。その結膜の変化について生井ら¹⁾は、2人の油症患者の結膜を生検し、電顕で観察し、基底細胞質内におびただしい量のメラニン顆粒を含んでいることを指摘している。しかし試料採取の困難なことより十分な検討ができなかった。また動物実験においても結果は不十分であり、しかもカネクロールの量と結膜細胞の変化との関連をみることができず、さらに実験を進める必要があつ

た⁴⁾。そこで今回は結膜細胞へのカネクロールの直接の影響をみることができると、カネクロールの量と結膜細胞の変化との相関をみることも可能な実験を行った。本実験において株化された細胞⁵⁾を用いるのも一つの方法であるが、今回はなるべく結膜本来の性質を失っていない初代培養細胞を用いた。

この実験で上皮細胞だけを集めて培養を行いたかつたが、上皮細胞は2~3層しかなく、結膜の摘出手術の際に結膜固有層の線維芽細胞を除くことはできなかった。培養結膜細胞を位相差顕微鏡で観察すると上皮細胞、線維芽細胞の外に写真5に示したような細長い突起を多数持った神経系細胞のようなものも少数認められたが、細胞がシャーレー杯になると、この細胞の突起は見えなくなり、他の細胞との鑑別ができなくなった。また杯細胞については培養中の細胞では不明であった。培養細胞の増加状態を毎日観察していると、上皮細胞が分裂増殖しているところは六角形ないし多角形の細胞が敷石状に並び、また線維芽細胞の部分では細長い細胞が多く集まり、あたかも川の流れてみているような配列をしていた(写真7)。

カネクロールは水に不溶性であるので溶媒としてDMSOを用い、培地に混入させたが、DMSOは培養細胞に対してほとんど無害である⁶⁾。最近このカネクロールの中のchlorinated dibenzofuransがより有害であり、油症に密接な関係があるのではないかという報告があるが⁷⁾、今回の実験ではそれについては検討していない。

カネクロール混在下での培養細胞の増殖状態を位相差顕微鏡下に観察すると、カネクロール5および10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 濃度の培地中では、増殖に影響がないことがわかった。HeLa細胞の場合、カネクロール400を5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 含有の培地では、実験群と対照群の間に細胞形態に顕著な差がないことが知られている⁸⁾。またカネクロール40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 混入群では上皮細胞より線維芽細胞がよく発育し、後者がカネクロールに対して抵抗性が大であるように感じられた。

16 mm 映画撮影法を用いると細胞を動的に観察することができる。細胞の増殖過程におけるPCBの影響をみるために細胞分裂前期(prophase)から分裂終了(division)までの時間を測つたが、カネクロールを培地の中に40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で混ぜると、対照群に比べて、分裂時間は約2倍に延長した。この結果は、培養細胞がペトリディッシュの底一杯になる日数の結果に類似していた。また高濃度のカネクロールを細胞に作用させて得たグラフは高線量(5,000 R以上)

の放射線を照射した時の細胞の間期死 (interphase death) の曲線に類似していた⁹⁾。

カネクロールの細胞微細構造に及ぼす影響については、とくに肝細胞で詳細に検討されている¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾。すなわち粗面小胞体の減少、滑面小胞体の増加、ミトコンドリアの変形などが挙げられるが、同様の変化はカネクロールの代わりに BHC¹³⁾ や フェノバルビタール¹⁴⁾ を用いた実験でも証明されている。

本実験において結膜上皮細胞の微細構造上の変化を要約すると、細胞質内空胞形成、ライソゾーム様顆粒、ミエリン様顆粒などの増加、さらに分泌物による粗面小胞体の充満拡張などが挙げられる。空胞形成は対照群でも認められたが、カネクロールの濃度が高くなるほど顕著となり、ライソゾーム様顆粒、ミエリン様顆粒の増加も目立つたが、これらは細胞の変性像とみなされる。またカネクロールの濃度が 20 $\mu\text{g/ml}$ を越えると、上皮細胞の粗面小胞体中に高電子密度の物質が充満される。これは粗面小胞体内の旺盛な、たんぱく合成のため、同腔内に貯留した分泌物による異常拡張の結果と思われる。Somlyo (1975) によると抗生物質の X 537 A を種々の培養細胞に作用させたところ Golgi 装置が拡張し、その変化が可逆的であったという¹⁵⁾。しかし今回の実験ではそのような所見は認められなかった。またミトコンドリアの変化、および滑面小胞体増加の所見も見られなかったが、これは恐らく解毒作用に関連した肝細胞独自の変化ではないであろうか。

今後は、この結果をもとにして、カネクロール被汚染者に対する治療用薬剤の有効性に関する実験を行うことが必要であると思われる。

結 語

油症患者の眼症状が主に結膜の病変に由来することより、白色家兎を用いて、実験を行い、培養結膜細胞に対するカネクロール 400 の影響を観察した。培地の中のカネクロールの濃度を 0, 5, 10, 20, 40, 100, 200 および 400 $\mu\text{g/ml}$ とし、位相差および電子顕微鏡を用いて観察した。

1) カネクロール 10 $\mu\text{g/ml}$ 以下の低濃度では培養細胞の増殖に影響がないか、それ以上の濃度になると増殖が遅延した。

2) カネクロールの濃度が 5 および 10 $\mu\text{g/ml}$ の場合でも上皮細胞質内の空胞、ライソゾーム様顆粒およびミエリン様顆粒の軽度の増加が認められた。

3) カネクロールの濃度が 20 $\mu\text{g/ml}$ 以上になると、粗面小胞体腔が分泌物で充満し、かつ拡張している所見が認められた。

と、粗面小胞体腔が分泌物で充満し、かつ拡張している所見が認められた。

4) カネクロールの濃度が 40 $\mu\text{g/ml}$ では上記の変化がさらに強く現れるが、核濃縮の所見は認められなかった。

5) カネクロールの濃度が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上になると、細胞はいずれも死滅した。

6) 16 mm 映画撮影を行い細胞の分裂時間 (prophase から分裂終了までの時間) を観察し、培地の中にカネクロールを入れていない対照群、カネクロールを 5 $\mu\text{g/ml}$ および 40 $\mu\text{g/ml}$ 混入した群の分裂時間はそれぞれ 26 分 33 秒、28 分 28 秒、および 54 分 8 秒であった。

7) 線維芽細胞は上皮細胞に比較してカネクロールに対して、より大きな抵抗性を示した。

欄筆に当り谷口慶晃教授および猪俣孟助教授の御指導、御校閲に感謝致します。また本学部ウイルス学教室森良一教授および放射線基礎医学教室佐々木弘助教授の御助言に深謝致します。さらに本学歯学部林宏文先生、薬学部石川豊子先生、理学部野田伸一先生の御協力にお礼申し上げます。

なお、本研究は他誌に発表されたものも含んでいるが、本号が油症特集号であるのでまとめて掲載した。

文 献

- 1) 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.
- 2) 加納正昭, 中尾文紀, 生井 浩: 油症患者の眼症状 (続報). 福岡医誌 62: 167-168, 1971.
- 3) 大西克尚, 生井 浩, 栗本晋二, 川島謙一郎: 油症患者の眼症状 (第3報). 福岡医誌 66: 640-641, 1975.
- 4) 青木昭彦: 油症患者の眼所見および投与ラットの眼瞼結膜の組織所見. 福岡医誌 66: 642-645, 1975.
- 5) Chang, R.S.: Continuous subcultivation of epithelial-like cells from normal human tissue. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 87: 440-443, 1954.
- 6) Saborio, J.L. and Koch, G.: Reversible inhibition of protein synthesis in HeLa cells by dimethylsulfoxide. J. Biol. Chem. 248: 8343-8347, 1973.
- 7) Roach, J. A. G. and Pomerantz, I. H.: The finding of chlorinated dibenzofurans in a Japanese polychlorinated biphenyl sample. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 12: 338-342, 1974.
- 8) 森 良一, 藤田晃一, 山口みどり, 吉村英敏, 山本弘明: ポリ塩化ビフェニール (PCB) の培養

HeLa 細胞に及ぼす影響. 福岡医誌 66: 568-573, 1975.

9) Goldstein, R. and Okada, S.: Interphase death of cultured mammalian cells (L 5178 Y). *Radiat Res.* 39: 361-373, 1969.

10) 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.

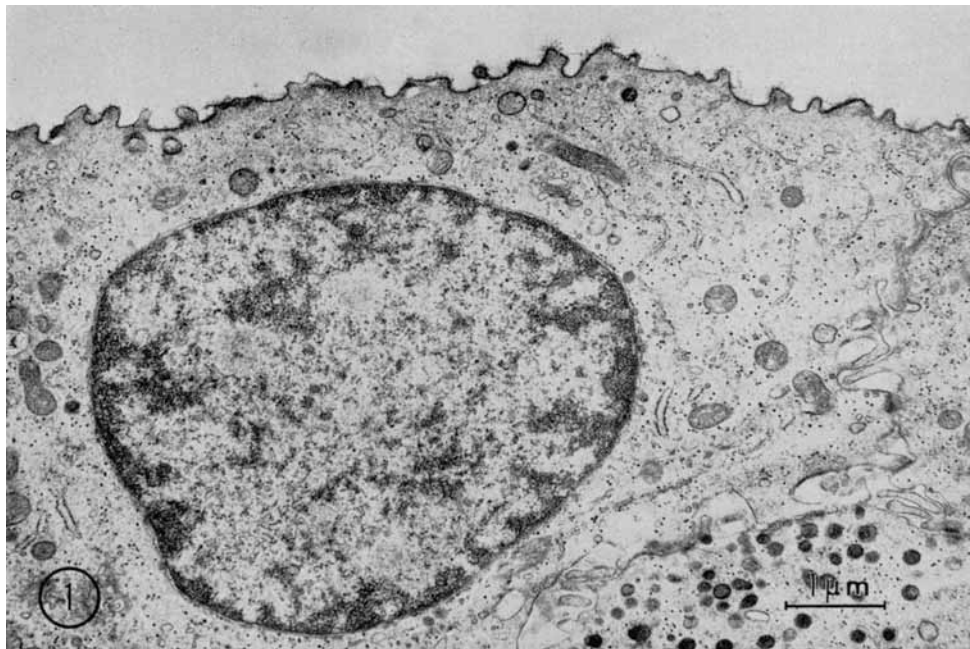
11) 山元寅男, 平山千里, 入佐俊武: 油症患者肝臓の形態学的所見補遺. 福岡医誌 62: 85-88, 1971.

12) 西原英徳, 山元寅男: 塩化ビフェニール (PCB) と肝滑面小胞体に関する電子顕微鏡的研究. 福岡医誌 63: 352-359, 1972.

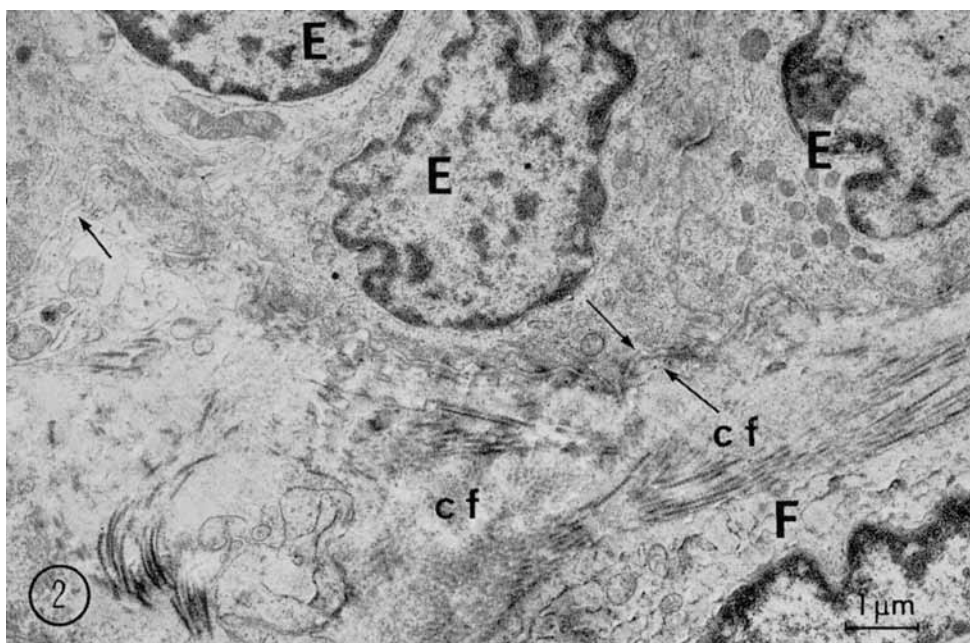
13) 渡 仲三: BHC 汚染と細胞. 細胞 7: 186-199, 1975.

14) Jones, A. L. and Fawcett, D. W.: Hypertrophy of the agranular endoplasmic reticulum in hamster liver induced by phenobarbital (with review on the functions of this organelle in liver). *J. Histochem. Cytochem.* 14: 215-232, 1966.

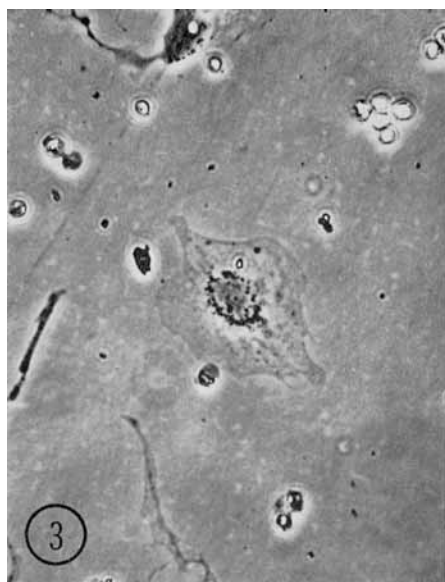
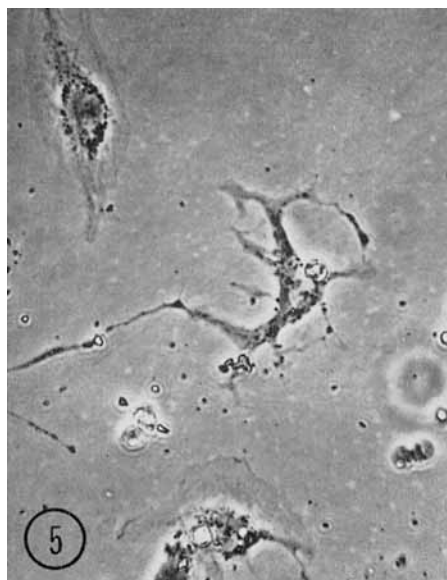
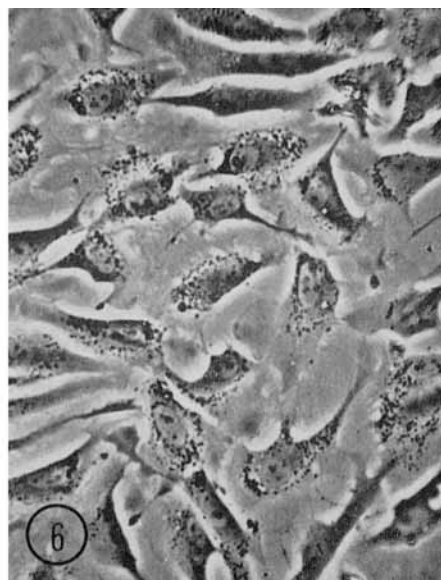
15) Somlyo, A. P., Garfield, R. E., Chacko, S. and Somlyo, A. V.: Golgi organelle response to the antibiotic X537A. *J. Cell Biol.* 66: 425-443, 1975.

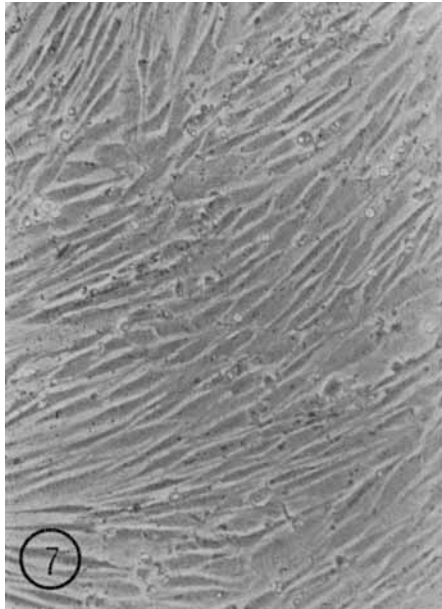


正常家兎結膜上皮細胞. $\times 12,800$

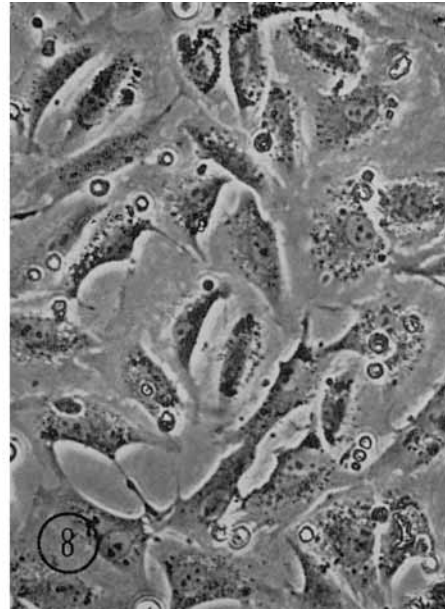


正常家兎結膜の上皮細胞層と固有層の移行部。
矢印は基底板, E: 上皮細胞, F: 線維芽細胞,
cf: 膠原線維. $\times 9,600$

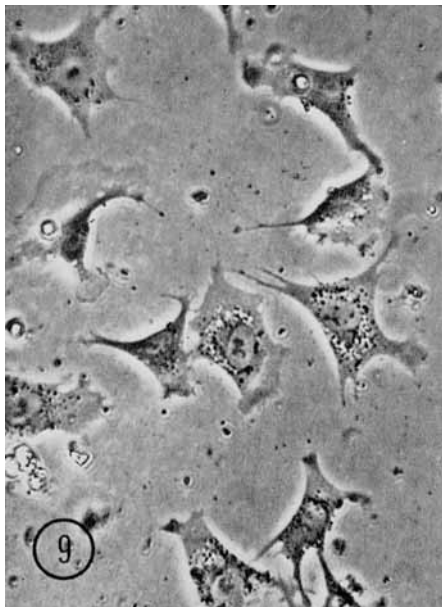
48時間培養後の上皮細胞. $\times 270$ 48時間培養後の線維芽細胞. $\times 270$ 48時間培養後に見られた突起の多い細胞. $\times 270$ 4日間単層培養した結膜細胞. $\times 270$



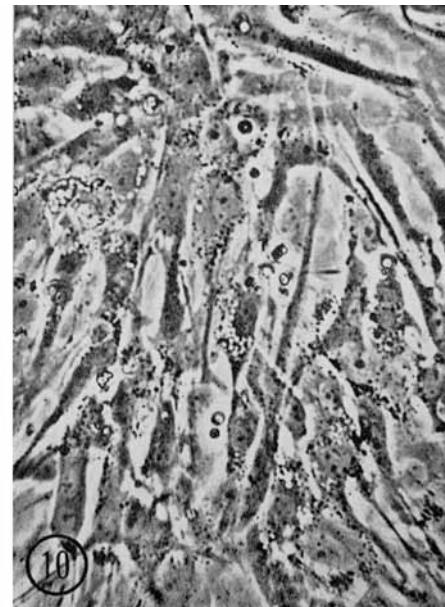
7日間単層培養した中で線維芽細胞が密集しているところ。×135



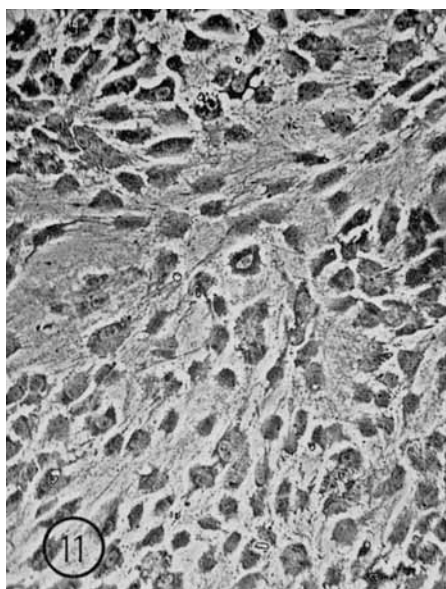
培地の中にカネクロールを $5 \mu\text{g/ml}$ 混入し、4日間培養した結膜上皮細胞。×270



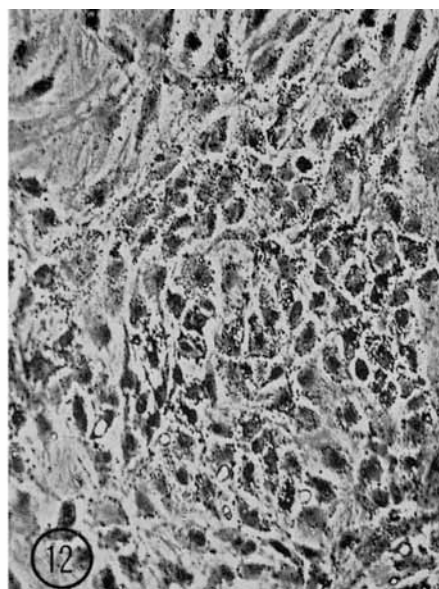
培地の中にカネクロールを $40 \mu\text{g/ml}$ 混入し、4日間培養した培養結膜細胞、細胞の増殖が非常に悪い。×270



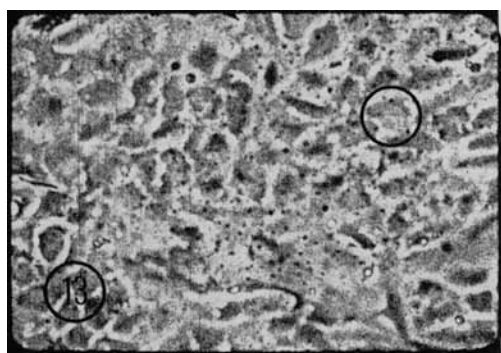
培地の中にカネクロールを $40 \mu\text{g/ml}$ 混入し、7日間培養した結膜細胞。細胞質中に顆粒や空泡が多数認められる。×270



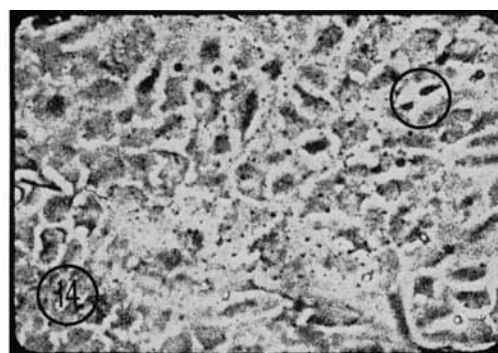
カネクロールを含まない培地の中で
21日間培養した結膜細胞。×135



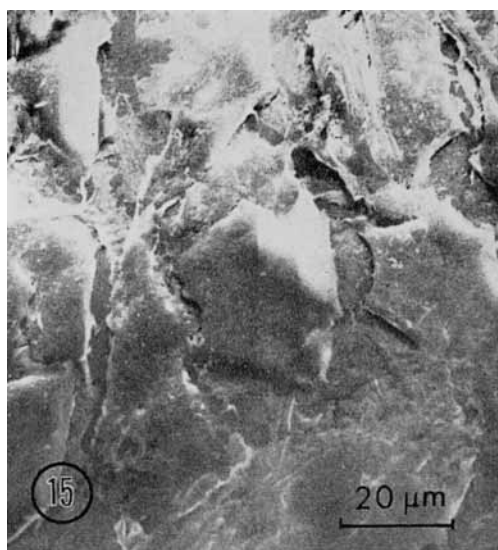
培地の中に カネクロールを $20 \mu\text{g}/\text{ml}$ 混入し、21日間培養した結膜細胞。細胞質中に顆粒や空胞が多数認められる。×135



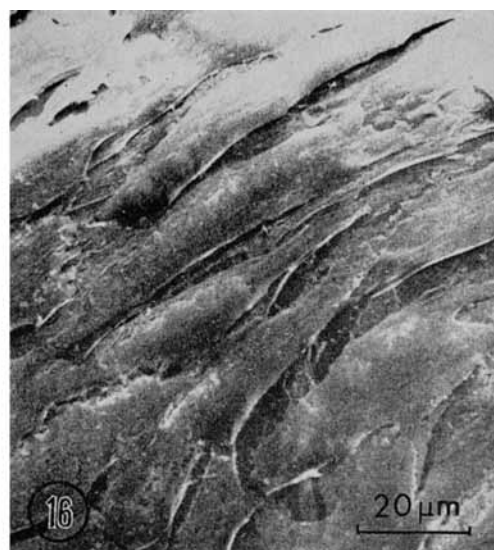
カネクロールを $40 \mu\text{g}/\text{ml}$ 混入した
培地の中での、分裂直前の結膜上皮
細胞（円内）。16 mm 映画フィルム
よりの写真。



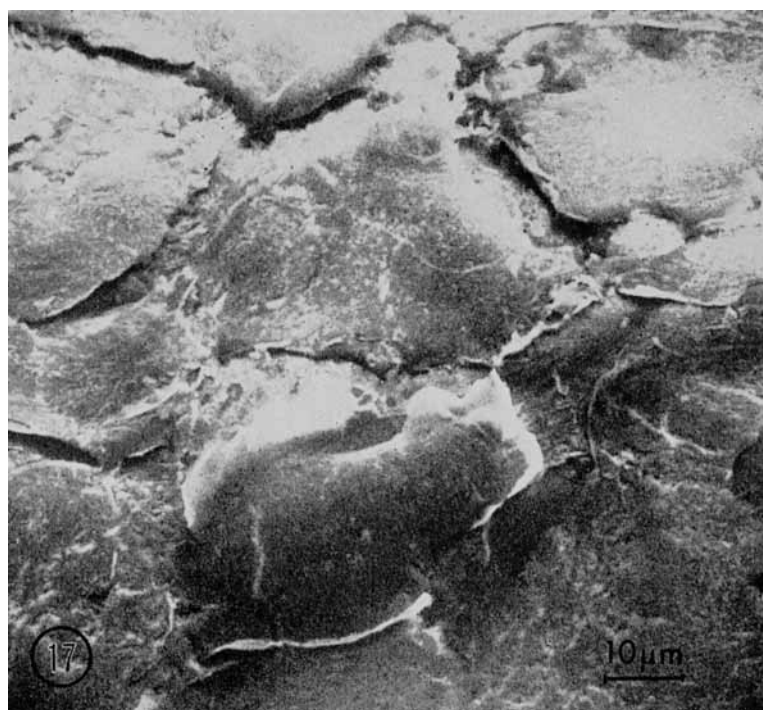
第13図より 50 分後の状態で分裂直
後の上皮細胞を示す（円内）。



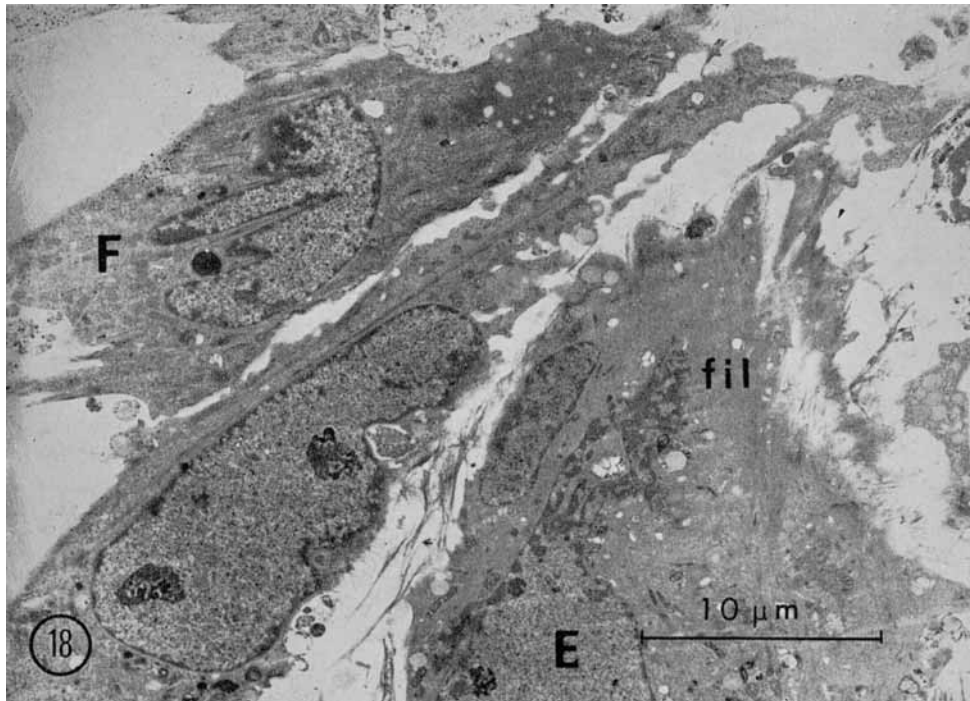
9日間単層培養した結膜上皮細胞.
×730



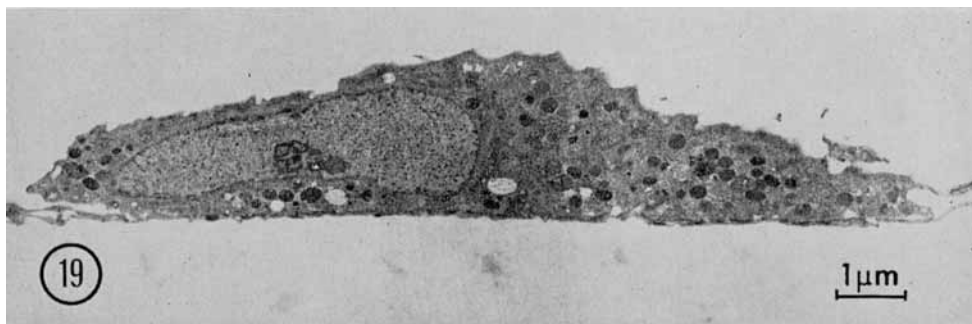
9日間単層培養した結膜内の線維芽
細胞. ×730



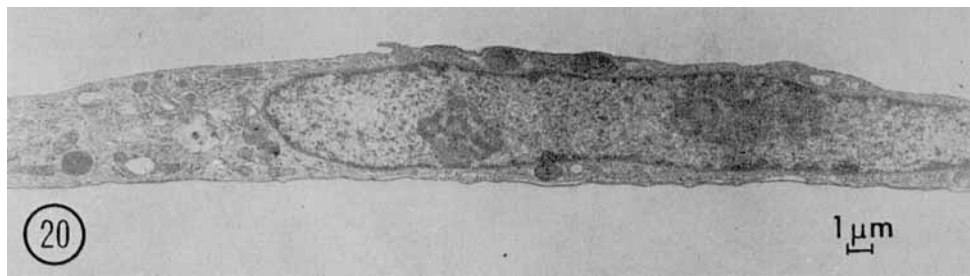
培地の中にカネクロールを 20 $\mu\text{g/ml}$ 混入し, 9日間培養した
結膜上皮細胞. ×1,000



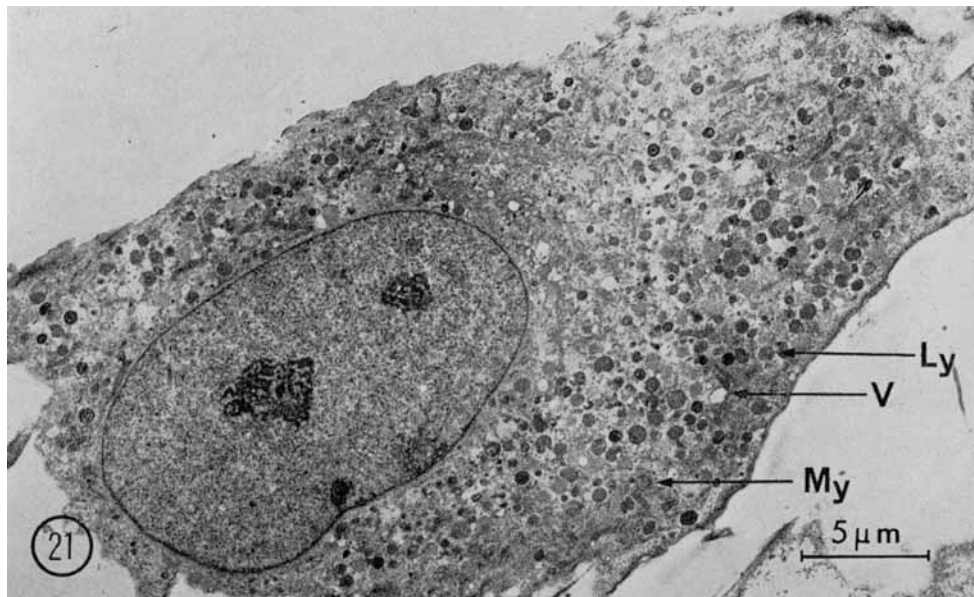
正常家兎結膜の培養7日目の細胞。
E: 上皮細胞, F: 線維芽細胞, fil: filament. $\times 3,200$



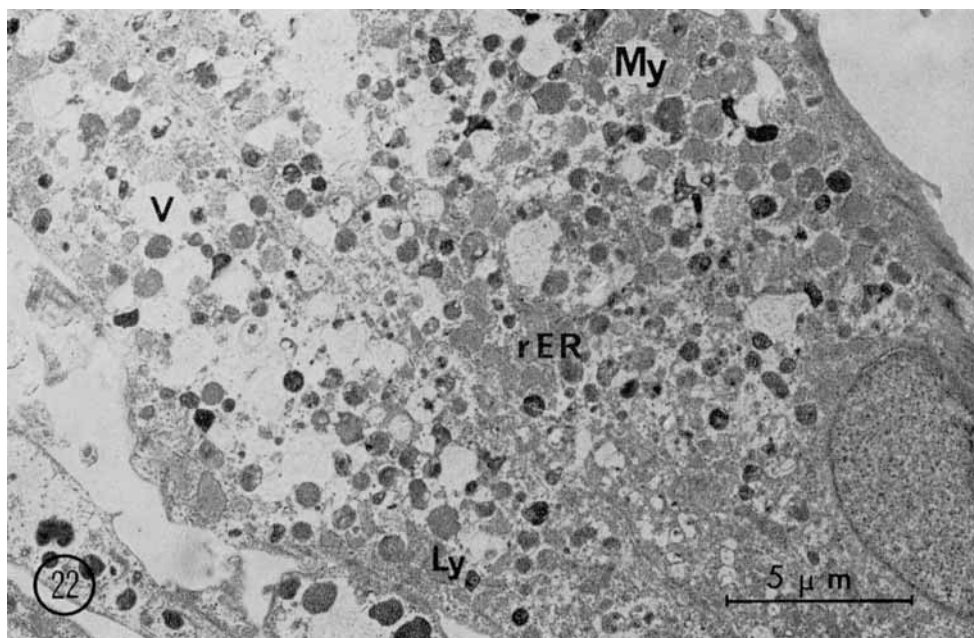
14日間培養した結膜上皮細胞の縦断面図. $\times 3,400$



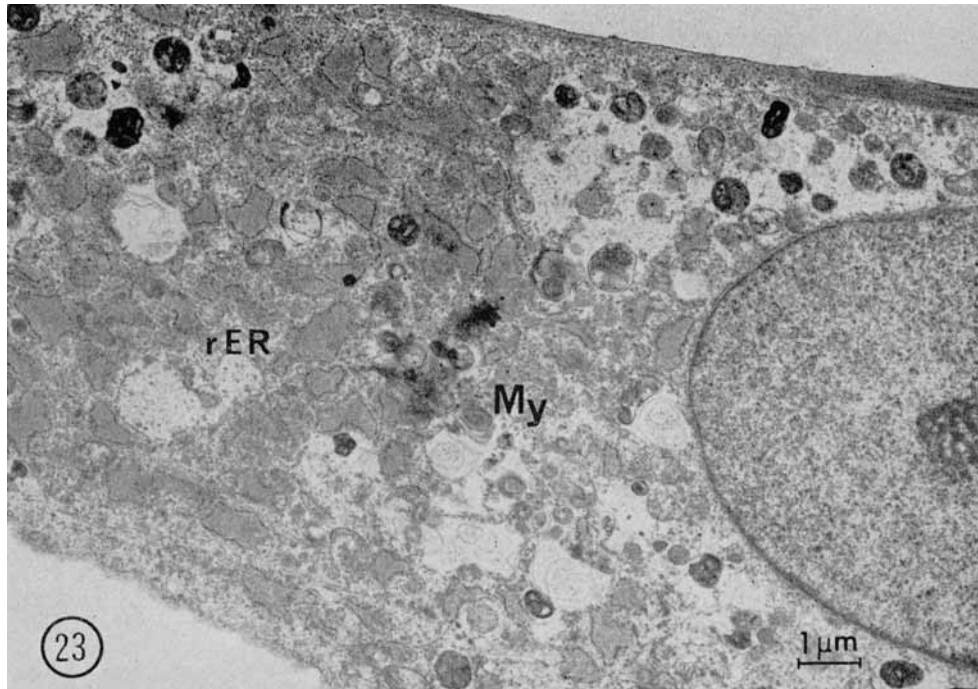
14日間培養した結膜の線維芽細胞の縦断面図. $\times 9,200$



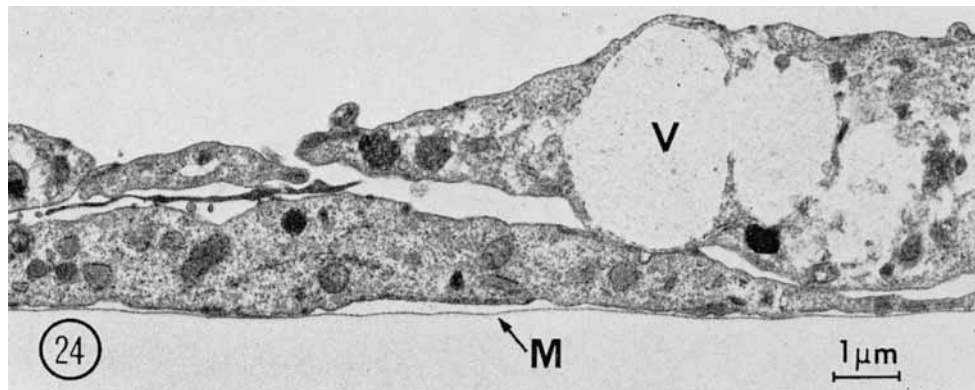
培地の中にカネクロールを 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 混入し、14日間培養後の結膜上皮細胞の横断面図。
V: 空胞, Ly: ライソゾーム様顆粒, My: ミエリン様顆粒. $\times 3,300$



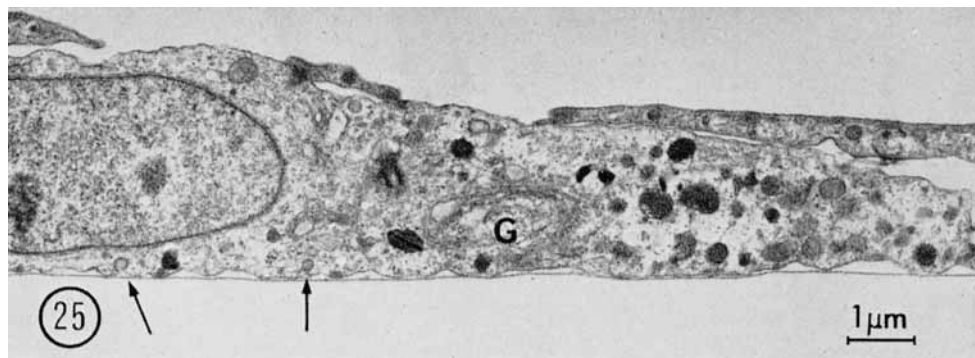
培地の中にカネクロールを 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 混入し、14日間培養後の結膜上皮細胞の横断面図。
空胞 (V), ライソゾーム様顆粒 (Ly), ミエリン様顆粒 (My) が増加し、粗面小胞体腔内 (rER) に分泌物が貯留し、拡張している. $\times 4,900$



培地の中にカネクロールを 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 混入し, 14日間培養後の結膜上皮細胞の横断面.
ミエリン様顆粒 (My) の増加が著しい. rER: 粗面小胞体. $\times 7,600$



培地の中にカネクロールを 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 混入し, 14日間培養後の細胞突起内の空胞 (V),
M: ペトリディッシュの底に加工してある特殊膜. $\times 8,500$



培地の中にカネクロール 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 混入し, 14日間培養後の線維芽細胞の縦断面. 線維芽細胞は
上皮細胞に比較して変性の程度が軽い. G: Golgi 装置, 矢印: coated vesicles. $\times 8,500$

油症検診受診者の血中 PCB と 眼症状との関連について

九州大学医学部眼科学教室

大 西 克 尚

九州大学医学部公衆衛生学教室

吉 村 健 清

Relationship between PCB Concentrations or Patterns in Blood and Ocular Signs among People Examined for “Yusho”

Yoshitaka OHNISHI

*Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine,
Kyushu University, Fukuoka 812, Japan*

Takesumi YOSHIMURA

*Department of Public Health, Faculty of Medicine,
Kyushu University, Fukuoka 812, Japan*

The relationship between the PCB concentrations or patterns in blood and the ocular signs was examined on 238 persons including 90 patients with “Yusho” in 1976. Ocular signs of the disease were abnormal pigmentation of the conjunctiva and hypersecretion of the Meibomian gland. Both the PCB concentrations and patterns in blood were classified into three groups, i.e. 0-4 ppb, 5-9 ppb and over 10 ppb by PCB levels, and A: peculiar to “Yusho” patients, B: resemble to A, and C: similar to that of ordinary person according to gas chromatogram, respectively.

In order to avoid the influence of difference in sex and age distribution in a statistical analysis, Mantel-Haenszel's method was adopted to calculate χ^2 trend and relative risk.

Positive rates of both abnormal pigmentation of the conjunctiva and hypersecretion of the Meibomian gland increased as the PCB concentration in the blood increased. Positive rates of these ocular signs among persons with A pattern were the highest. Then, positive rates of these ocular signs among persons with B pattern were higher than those among persons with C pattern.

It is concluded that the ocular signs are closely related to the PCB concentrations and patterns in blood, suggesting that these ocular signs are of importance in the diagnosis and the treatment of patients with “Yusho”.

緒 言

1968年西日本一帯に発生した油症患者は1976年5月現在1,540名に達するが、その症状は徐々にではあるが軽快している。したがって新しく油症患者と診断する際に、その他覚所見からだけでは困難な場合もあり、1972年より実施されるようになった血中 PCB の測定は、油症の診断に大きな進歩をもたらした¹⁾²⁾。

そこで今回、血中 PCB の濃度またはパターンが主要眼症状である眼瞼結膜の色素沈着および Meibom 腺分泌亢進と関連があるか否かについて検討し、興味ある知見を得たのでここに報告する。

対象ならびに方法

昭和51年1月に行われた一斉検診を受けた245名のうち、血液中の PCB の測定がされていないもの、

表 1. 検診者の年齢別・性別分布

性	年 齢	患者	保留者	未認定者	計
男	0~14	3	5	5	13
	15~49	22	5	24	51
	50以上	10	12	12	34
女	0~14	9	1	8	18
	15~49	34	18	34	86
	50以上	12	14	10	36
計		90	55	93	238

および眼所見の記載がないもの 7 名を除き、238 名について検討した。そのうち油症患者は 90 名、診断保留者 55 名、未認定者 93 名であり、それぞれの年齢および性別分布は表 1 に示した通りである。

他覚的眼所見は眼瞼結膜の色素沈着および Meibom 腺分泌亢進のそれぞれの症状の程度に従い（＋），（＋），（±），（－）の判定を下したが、今回は統計処理の便宜上（＋）と（＋）を陽性，（±）と（－）を陰性とした。

血中 PCB 濃度の測定とパターンの判定は一定の方法に基づき油症治療研究班員によつてなされた¹⁾²⁾。血中 PCB 濃度は 0~4 ppb, 5~9 ppb および 10 ppb 以上の 3 群に分け、また血中 PCB のパターンはガスクロマトグラムのピークにより油症患者特有のものを A, A に近いものを B, および一般人に近いものを C の 3 群に分けた¹⁾。これら血中 PCB 濃度およびパターンのそれぞれについて各群における二つの眼所見の有所見率を出し比較検討した。

性や年齢別人数の分布が違うことによつて生ずる群間の見掛け上の有所見率の差を除くため、性（男・女）、年齢別（0~14 歳、15~49 歳および 50 歳以上）の 6 つに層化し、Mantel's extension の方法³⁾を用い、血中 PCB と眼所見との関係をみた。また relative risk (R. R. 相対危険度) は PCB 濃度では 0~4 ppb の群を基準 (R. R.=1.0) とした場合、高濃度で何倍くらい、それぞれの症状が起こる危険が高まるかを示すが、性、年齢の影響を除くために Mantel-Haenszel の方法⁴⁾を用いて危険度を算出した。一方 PCB パターンは C 群を基準 (R. R.=1.0) として同様の方法で relative risk を算出した。

結 果

二つの眼所見のそれぞれについて有所見率に性差は認められなかった。そこで表が煩雑になるのを避ける

表 2. 血中 PCB 濃度と結膜色素沈着との関係
0~14 歳

所 見	0~4 ppb	5~9 ppb	10 ppb 以上	計
+	1名	0	1	2
-	26	3	0	29
計	27	3	1	31
有所見率	3.7%	0	100	6.5

15~49 歳

所 見	0~4 ppb	5~9 ppb	10 ppb 以上	計
+	1名	11	7	19
-	87	23	8	118
計	88	34	15	137
有所見率	1.1%	32.4	46.7	13.9

50 歳以上

所 見	0~4 ppb	5~9 ppb	10 ppb 以上	計
+	2名	4	3	9
-	46	14	1	61
計	48	18	4	70
有所見率	4.2%	22.2	75.0	12.9

総 計

所 見	0~4 ppb	5~9 ppb	10 ppb 以上	計
+	4名	15	11	30
-	159	40	9	208
計	163	55	20	238
有所見率	2.5%	27.3	55.0	12.6

χ^2 trend^(*)=53.60 (p<0.001)

(*) 性別 (2 群), 年齢別 (3 群) で計 6 つの層に分けて Mantel's extension³⁾ の方法により算出。

ため、以下男女一緒にして表に示した。ただし血中 PCB 濃度が上昇するにつれ、また血中 PCB パターンが C, B, A と移行するにつれ、有所見率が上つているか否かを検定する χ^2 trend は性別をも年齢と合わせて考慮して計算した。

1. 血中 PCB 濃度と結膜色素沈着について

表 2 のように性、年齢の影響を除いて検討した結果、0.1 % 以下の危険率で血中 PCB 濃度が上昇するにつれ、結膜色素沈着の有所見率が上がることが判明した。

表 3. 血中 PCB 濃度と Meibom 腺分泌亢進との関係

0~14 歳				
所 見	0~4 ppb	5~9 ppb	10 ppb 以上	計
+	3名	1	1	5
-	24	2	0	26
計	27	3	1	31
有所見率	11.1%	33.3	100.0	16.1
15~49 歳				
所 見	0~4 ppb	5~9 ppb	10 ppb 以上	計
+	3名	13	6	22
-	85	21	9	115
計	88	34	15	137
有所見率	3.4%	38.2	40.0	16.1
50 歳以上				
所 見	0~4 ppb	5~9 ppb	10 ppb 以上	計
+	3名	3	2	8
-	45	15	2	62
計	48	18	4	70
有所見率	6.3%	16.7	50.0	11.4
総 計				
所 見	0~4 ppb	5~9 ppb	10 ppb 以上	計
+	9名	17	9	35
-	154	38	11	203
計	163	55	20	238
有所見率	5.5%	30.9	45.0	14.7

 χ^2 trend(*)=35.89 (p<0.001)

(*) 表 2 の註に同じ。

2. 血中 PCB 濃度と Meibom 腺分泌亢進について

表 3 のように性、年齢の影響を除いて検討した結果、0.1%以下の危険率で血中 PCB の濃度が上昇するにつれ、Meibom 腺分泌亢進の有所見率が上がることが判明した。

3. 血中 PCB パターンと結膜色素沈着について

表 4 のように性、年齢の影響を除いて検討した結果、0.1%以下の危険率で血中 PCB パターンが B や A になるほど結膜色素沈着の有所見率が上がることが判明した。

4. 血中 PCB パターンと Meibom 腺分泌亢進に

表 4. 血中 PCB パターンと結膜色素沈着との関係

0~14 歳				
所 見	C	B	A	計
+	0名	0	2	2
-	16	7	6	29
計	16	7	8	31
有所見率	0%	0	25.0	6.5
15~49 歳				
所 見	C	B	A	計
+	1名	1	17	19
-	77	12	29	118
計	78	13	46	137
有所見率	1.3%	7.7	37.0	13.9
50 歳以上				
所 見	C	B	A	計
+	3名	2	4	9
-	51	4	6	61
計	54	6	10	70
有所見率	5.6%	33.3	40.0	12.9
総 計				
所 見	C	B	A	計
+	4名	3	23	30
-	144	23	41	208
計	148	26	64	238
有所見率	2.7%	11.5	35.9	12.6

 χ^2 trend(*)=42.95 (p<0.001)

(*) 表 2 の註に同じ。

ついて

表 5 のように性、年齢の影響を除いて検討した結果、0.1%以下の危険率で血中 PCB パターンが B や A になるほど Meibom 腺分泌亢進の有所見率が上がることが判明した。

次に relative risk (相対危険度) を Mantel-Haenszel の方法⁴⁾により算出した結果を表 6, 7 に示す。

すなわち一般人とほぼ同じ位の血中 PCB 濃度 0~4 ppb 群に比して、血中 PCB 濃度が高くなると何倍位、眼所見の有所見率が高くなるか (relative

表 5. 血中 PCB パターンと Meibom 腺分泌亢進との関係

0~14 歳				
所 見	C	B	A	計
+	0名	0	5	5
-	16	7	3	26
計	16	7	8	31
有所見率	0%	0	62.5	16.1
15~49 歳				
所 見	C	B	A	計
+	0名	1	21	22
-	78	12	25	115
計	78	13	46	137
有所見率	0%	7.7	45.7	16.1
50 歳以上				
所 見	C	B	A	計
+	3名	1	4	8
-	51	5	6	62
計	54	6	10	70
有所見率	5.6%	16.7	40.0	11.4
総 計				
所 見	C	B	A	計
+	3名	2	30	35
-	145	24	34	203
計	148	26	64	238
有所見率	2.0%	7.7	46.9	14.7

 χ^2 trend(*)=64.29 (p<0.001)

(*) 表 2 の註に同じ.

表 6. 血中 PCB 濃度別の二つの眼所見の relative risk

所 見	血 中 PCB 濃 度		
	0~4 ppb	5~9 ppb	10 ppb 以 上
結 膜 色 素 沈 着	1.0	13.2	58.2
Meibom 腺 分 泌 亢 進	1.0	7.9	16.1

risk) をみると, 5~9 ppb では結膜の色素沈着は 13.2 倍に, また Meibom 腺分泌亢進は 7.9 倍に上昇している(表 6). 10 ppb 以上の群ではさらに上昇し, それぞれの relative risk は 58.2 および 16.1 と

表 7. 血中 PCB パターン別の二つの眼所見の relative risk

所 見	血 中 PCB パターン		
	C	B	A
結 膜 色 素 沈 着	1.0	8.0	27.1
Meibom 腺 分 泌 亢 進	1.0	5.1	59.4

なっている. また, 血中 PCB パターンでは, C パターンを基準にした場合, 血中 PCB 濃度と同様 A パターンに近づくにつれ, それぞれの眼所見の relative risk は上昇している(表 7).

考 察

油症発症から 8 年を経過した現在もお患者はその症状に悩まされているが, 他覚症状は徐々に軽快しつつある. 眼科的には眼瞼浮腫は消失し, 結膜色素沈着および Meibom 腺分泌亢進も大部分の患者では軽くなっている⁵⁾. そこで, 新しく油症患者を診断する際に臨床症状だけからでは困難な場合があった. 1972 年以降に検診の時に行われるようになった血液中の PCB の濃度やパターンの測定は, その点を補って診断の大きな手助けとなった. 特に PCB の血中パターンは A 型ではほとんど油症に特異的であった. この血中の PCB 濃度やパターンと皮膚症状との関連について幸田ら⁶⁾は調査し, 両者に相関関係があるものといつてよいようであると述べている.

そこで今回は眼症状と PCB 濃度やパターンとの関連性について検討した. 対象として油症認定患者のみならず, 診断保留者, 未認定者も含めた. 当然のことではあるが, 眼症状の診断と血中 PCB の測定は, 相互に全然関係なく行われたものである. 年齢や性による影響を除外するために年齢は 3 段階に分け, 性別も別けて検討した. 調査する項目としては, 眼瞼浮腫は現在ほとんど認められないので除外し, 眼症状として結膜色素沈着および Meibom 腺分泌亢進, 血中の PCB としてその濃度およびパターンを取り上げ, それぞれの間の関連性を検討した. 解析法にはいろいろあるが性別, 年齢別人口の違いによる見掛け上の関係がみられることを防ぐために Mantel's extension の方法³⁾を採用した. その結果結膜色素沈着, Meibom 腺分泌亢進と血中 PCB の濃度やパターンとは非常に関連があると考えられる.

次に relative risk をみると, 血中 PCB 濃度が上昇するにつれ, 二つの眼所見の有所見率は共に上がる

が、特に結膜色素沈着の所見は血中 PCB 濃度をより強く反映すると思われる。また、血中 PCB パターンでみても同様の傾向がみられるが、この場合は Meibom 腺の分泌亢進の relative risk の方が、色素沈着のそれより高い。

以上から、結膜色素沈着と Meibom 腺分泌亢進という二つの眼所見は、血中 PCB 濃度もしくはパターンをよく反映しており、今後油症患者の診断や治療に際し、重要な所見として捕らえていかなければならないと考える。

ま と め

昭和 50 年度油症患者の一斉検診の結果を検討し油症患者の眼症状である結膜色素沈着および Meibom 腺分泌亢進と血中 PCB 濃度およびパターンが、非常に深い関連性があることを認めた。

拙筆に当たり、谷口慶晃教授の御校閲に感謝いたします。また検診に御協力いただきました北九州市立小倉病院栗本晋二先生、久留米大学川島謙一郎先生およ

び本研究に多くの御助言をいただきました第一薬科大学増田義人教授に深謝いたします。

文 献

- 1) 増田義人, 香川梨絵, 島村京子, 高田真由美, 倉恒匡徳: 油症患者および一般人の血液中のポリ塩化ビフェニール. 福岡医誌 65: 25~27, 1974.
- 2) 高松誠, 井上義人, 阿部純子: 血液中の PCB の診断学的意義. 福岡医誌 65: 28~31, 1974.
- 3) Mantel, N.: Chi-square tests with one degree of freedom; Extensions of the Mantel-Haenszel procedure. J. Amer. Stat. Assoc. 58: 690-700, 1963.
- 4) Mantel, N. and Haenszel, W.: Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. J. Nat'l. Cancer Inst. 22: 719-748, 1959.
- 5) 大西克尚, 生井浩, 栗本晋二, 川島謙一郎: 油症患者の眼症状 (第3報). 福岡医誌 66: 640~641, 1975.
- 6) 幸田弘, 増田義人: 九州大学附属病院油症外来患者の血中 PCB と臨床症状との関係. 福岡医誌 66: 624~628, 1975.

油症患者の血中 PCB と口腔内 色素沈着の関係について

九州大学歯学部歯科保存学第一教室（主任：青野正男教授）

福 山 宏・日 高 雄 一

佐 野 茂・青 野 正 男

Relation between Blood PCB Level and Oral Pigmentation in Yusho Patients

Hiroshi FUKUYAMA, Yuichi HIDAKA,
Shigeru SANO, and Masao AONO

Department of Endodontics and Periodontics, Faculty of
Dentistry, Kyushu University, Fukuoka 812, Japan

Blood PCB levels and oral pigmentations were studied on 170 patients with Yusho in the 1973 examination with a control consisting of 186 persons who were healthy and not affected with Yusho in the 1974 examination.

Patterns of PCB analysed on gas chromatogram were classified into four pattern A and B which were peculiar to Yusho patients and C which was the similar pattern to that of healthy persons. Pattern B-C was undistinguishable from pattern B or C. Concentration and pattern of blood PCB corresponded well to the degree of oral manifestation of the pigment.

緒 言

われわれは昭和43年に起こった「いわゆる油症」の口腔所見について報告してきた³⁾⁴⁾⁵⁾。本症の特異的所見の一つである色素沈着が、皮膚、眼瞼結膜のみならず口腔粘膜（歯肉、口唇、頬、口蓋、舌）にも発現することを報告してきた。

この色素沈着は正常人でもかなりの頻度があるといわれているが、血液中の PCB 濃度と PCB パターン並びに口腔粘膜色素沈着との関係についての報告が少ないことから次のような検討を行った。

研 究 方 法

検査対象は1973年度検診より本症患者と認定を受けた者170名（血中 PCB の測定を受けた者103名）であり、1974年度検診で未認定であつた者186名（血中 PCB の測定を受けた者184名）を対照とした。口腔内色素沈着の有無の診断は、多数の検者より生ずる誤差を考慮して、一人の検者が判定したものから無作為に抽出した。血中の PCB の性状および濃度は高松

ら²⁾、幸田、増田ら¹⁾が行つたガスクロマトグラムによる分類を応用した。PCB の濃度は全血中のもので単位は ppb である。性状には各々 A パターン：油症患者特有に近いパターン、B パターン：A に近いもの、C パターン：一般人と見分けにくいもの、更に B-C パターンとして B と C ともつかぬものの計4パターンに分類した。

調 査 結 果

1. 認定者の血中 PCB 濃度と性状について

認定者の血中 PCB 濃度は平均 7.5 ppb であり、そのなかで A パターンの者は認定患者総数の約 31 % で、血中 PCB の平均濃度は 10.7 ppb であつた。C パターンの者は 33 % を占め、平均濃度は 7.3 ppb であつた。パターン別平均濃度による順位は、A>C>B>B-C であつたが、全認定者総数の約半数以上は A、B パターンの者であつた (Table 1)。

2. 対照群（未認定者）の血中 PCB 濃度と性状について

この群での血中 PCB の平均濃度は 3.1 ppb であ

Table 1. PCB concentration and patterns in the Yusho patients

Patterns	PCB concentration (ppb)																							Total number (%)	Average ppb
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	23	26	39	49			
A			6	4	1	4	2		1			1	1	2	2	2	1	2	1	1	1	1	32 (31)	10.7	
B		3	5	4	2	2	4		1								1						22 (21)	5.1	
B-C	3	2		2		2	5		1														15 (15)	4.7	
C	3	3	4	1	6	1	5	2		3	3	1	1										34 (33)	7.3	
Total number	6	8	15	11	9	9	16	2	3	3	3	2	2	2	2	3	1	2	1	1	1	1	103(100)	7.5	

Table 2. PCB concentration and patterns in the control group

Patterns	PCB concentration (ppb)										Total number (%)	Average ppb
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
A	1	1	3	4	2	1		2			14 (8)	4.3
B	2	2	1	1	1	1		1		1	10 (5)	4.2
B-C	2	10	8	5	1		1				27 (15)	2.9
C	14	40	48	17	7	3	1	2	1		133 (72)	2.9
Total number	19	53	60	27	11	5	2	5	1	1	184 (100)	3.1

Table 3-A. Presence or absence of oral pigmentation in different age groups

Age groups	Yusho patients				Control			
	Male		Female		Male		Female	
	+	-	+	-	+	-	+	-
0—9	7	6	8	2	10	7	3	4
10—19	10	3	15	5	9	3	4	3
20—29	8	5	5	3	10	3	6	4
30—39	7	5	12	5	7	3	4	5
40—49	13	5	11	6	3	3	11	18
50—59	2	4	2	11	5	5	2	15
60—59	2	3		2	5	7	1	14
70—		1	1	1		7	1	5
Total number	49	32	54	35	49	38	32	68

Table 3-B. Frequency of oral pigmentation in different age groups

Age groups	Yusho patients		Control	
	Male (%)	Female (%)	Male (%)	Female (%)
0—9	54	80	59	43
10—19	77	75	75	57
20—29	62	63	77	60
30—39	58	71	70	44
40—49	72	65	50	38
50—59	33	15	50	12
60—69	40	0	42	7
70—		50		17

つた。Aパターンを示した者8%で、その平均濃度は4.3 ppbを示した。Cパターンの者は、72%を占め、平均濃度は2.9 ppbであつた。その平均濃度をパターン別に高い方より示すと、A>B>C・B-Cであつた (Table 2)。

3. 口腔内色素沈着の年齢および性差について

口腔内色素沈着の発現率は、認定群は約61% (男性60.5%, 女性60.7%)で、年齢的には0歳から49歳までに多い中で特に10~19歳、40~49歳台はそ

の発現率は70~80%を占めた。女性では、0歳から49歳と男性と類似するが、その中でも0~9歳、10~19歳、30~39歳台の発現率は約70~80%を示した。一方対照群では、約44% (男性56.3%, 女性32.3%)であつた。各年代別では、男性で半数以上の出現率を示したのは0~39歳台であつた。その中で20~29歳台をピークとして10~39歳台は約70%出現した。女性では、男性と同様に20~29歳台がピークで、半数以上を示した年代は10~29歳台で、その発現率は男性よりやや低く、約60%程度であつた (Table 3-A and B)。

Table 4. Incidence of oral pigmentation in different PCB patterns in the Yusho patient

PCB patterns	Male		Female		Total	
	+	— (%)	+	— (%)	+	— (%)
A	11	5 (69)	12	4 (75)	23	9 (72)
B	11	4 (73)	4	3 (57)	15	7 (68)
B-C	5	3 (63)	2	5 (29)	7	8 (47)
C	3	7 (30)	17	7 (71)	20	14 (59)
Total number	30	19 (61)	35	19 (65)	65	38 (63)

4. 血中 PCB パターン別と口腔内色素沈着の発現について

認定群では、口腔内色素沈着の発現率は、Aパターンで 23/32 (約 72%)、Bパターンで 15/22 (約 68%)、B-C パターンで 7/15 (約 47%)、Cパターンは 20/34 (約 59%) であったことより、AパターンとBパターンのものは比較的に色素沈着が発現しやすいことがうかがわれた。また、女性では、Cパターンでも発現率の高い傾向がみられた (Tables 4 and 5, Figs. 1, 2, 3 and 4)。

対照群では、Cパターンの色素沈着の発現率は低く、約 38% であった。AパターンとBパターンのものは、やはり認定群と同じく、色素沈着の発現率は高く、男性が女性よりもその発現率が高いことがわかった。さらに B-C パターンの女性の色素沈着発現率はやや高い傾向を示していた。

考 察

油症認定に当たり、昭和 47 年 10 月 26 日に示された油症診断基準 (改訂)²²⁾ を運用しやすくする目的での油症患者診断要項があるが、その中で症状の特異的所見の一つに、血液 PCB の性状および濃度の異常や色素沈着が挙げられている。当然発症条件としてカネミ油を摂取していること、次いで非特異的所見であるが、自覚症状および他覚症状、年齢、時間的経過、世帯、家族関係などを総合して、認定、未認定の判定がなされている。

さて、今回の検査対象者は、改訂基準前に症状によつて認定された者もあり、その年度に何らかの理由で血中 PCB の測定を受けられなかった認定者があることなどから、総被検者数は表によつて多少の相異がある。さらに、対照として、実際にはカネミ油を摂取したが全く発症に到っていない者、純粋な健康人の混在が考えられ、本来の対照群としてはやや難点がある。血

Table 5. Incidence of oral pigmentation in different PCB patterns in the control group

PCB patterns	Male		Female		Total	
	+	— (%)	+	— (%)	+	— (%)
A	3	4 (43)	4	3 (57)	7	7 (50)
B	5	2 (71)	2	1 (68)	7	3 (70)
B-C	10	7 (59)	7	3 (70)	17	10 (63)
C	30	25 (55)	20	58 (26)	50	83 (38)
Total number	48	38 (56)	33	65 (34)	81	103 (44)

中 PCB のパターン分類は発症後 5～6 年の研究成果であり、本症の独自性を知るにはやや時間的経過が症状の変化を来していることも考えられる。しかし、昭和 50 年度報告書⁵⁾でも、口腔粘膜色素沈着の頻度がかなり高いことから、ある程度の傾向または関係が把握されるのではと考え、今回の検討を行った。

油症の臨床症状と血中 PCB の性状との関係や、血中 PCB 測定の意義については、増田ら (1974)¹⁶⁾、幸田・増田 (1975)¹²⁾、高松ら (1975)²¹⁾ が述べているように、皮膚の重症度とかなり相関を示し、診断に欠かせないことを報告している。油症に関する口腔領域での報告は、われわれの報告^{3) 4) 5)} 以外に古賀 (1972)¹³⁾、曾我 (1976)²⁰⁾ らの論文があるが、血中 PCB 濃度と PCB パターンと口腔粘膜の色素沈着について報告したものはないようである。一般に油症における色素沈着は、皮膚、口腔粘膜、眼瞼結膜および爪にみられることが^{2) 3) 4) 5) 7) 8) 10) 11) 12) 13) 20) 23)} 報告されている。口腔粘膜色素沈着の本邦人における発現率に関して、峰 (1928)¹⁸⁾、藤林 (1938)⁶⁾ らの報告があり、発現率は 5%～32% であり男性または女性に多いことなど統一の見解はみられない。

油症発症後 5 年目であるが、口腔粘膜の色素沈着発現率は油症認定者で平均 61% であり、対照群では平均 44% を示し、かなり高率である。先年の報告^{3) 4)} よりやや減少を示しているが、対照者でも峰、藤林の報告より高いようである。そしてこれらの発現率は、長崎県における曾我²⁰⁾ の油症認定患者は 59.4% の頻度であると述べたものにはば一致していた。油症認定者の血中 PCB の平均濃度は 7.5 ppb で、パターン別では Aパターンでは 10.7 ppb、Cパターンでは 7.3 ppb を示し、幸田・増田 (1975)¹²⁾ の値よりやや高めであった。パターン別平均濃度の順は、高い方から A>C>B>B-C で、幸田・増田¹²⁾ の順と若干違っている。とくに Cパターンで 49 ppb を示す認定患者

もあり、パターン別に完全には分類し難い部分などこの測定法における多少の問題点のほかに、特異症状との関係における複雑さを物語っているようである。しかし、対照群では明らかに $A > B > B-C$, C であつたことからすれば、ほぼ PCB 濃度と PCB パターンとは、高松ら²¹⁾が述べたような関連性は十分に考えられる。しかし、 C パターンでも特異、非特異所見が加味されて認定されている事実は、今後更に検索方法の発展や工夫を加味すべき余地があることも考えられる。

さて、油症認定者の PCB パターンの各型と口腔粘膜色素沈着の発現率は、 A パターンで約 72 % であり、 $B-C$, C の者は A , B の者より少なかった。他科における所見について、幸田・増田¹²⁾の報告があるが、ほぼ一致している。対照群での色素沈着の発現率で、女性の $B-C$ の者はかなり高く、また認定者中の女性の C の者もその比率は高かつたことは若干性差が考えられるけれども、これも後述の内分泌系の問題として追求せねばならないであろう。以上のことを要約してみると、血中 PCB 濃度の性状には関係がありそうなことから、口腔粘膜色素沈着にも A , B パターンほど発現しやすいといえるであろう。

また、女性では認定者が対照群の 2 倍近く発現したが、男性では余り差がなかつた。かつ女性の場合は男性より早く色素沈着が発現し、対照群より高年に至るまでその発現率が高いことが示された。これらについて秋山 (1959)¹⁾は 3~6 歳で 50~58 %, 21~40 歳で 43.0~56 % と報告している。いわゆる油症認定者群の同年代別と比較すると女性がやや高いという点は一致するが、その値は、はるかに本症患者では高いことが判明した。比較的若年者に口腔粘膜色素沈着の発現が高いとして、若年性色素沈着症という名称を黒田 (1956)¹⁴⁾は用いているが、今回の検査対象者にもこれがみられ、頻度が高いということが認められた。

さて、色素沈着の発現機序は、今日十分に解明されておらず、McCarthy and Shklar¹⁷⁾によると次のような場合に発現すると述べている。すなわち、(1) 正常範囲の中の変動、(2) 色素性母斑、(3) 内分泌性または代謝性障害である。本症では (1) と (2) は否定できそうである。(3) については、とくにメラニン沈着とホルモンの関係から、すなわち、 $M \cdot S \cdot H$ と premelanosome の関係より、下垂体-副腎系支配が考えられる。しかし、PCB 蓄積の体内分布に関する報告^{10) 22)}や下垂体を含め、内分泌器官の機能についての二、三の報告^{15) 19) 23)}から検討しても、いまだメラ

ニン沈着と結びつけるには今後の詳細な検討が必要である。また、油症における色素沈着の本態は、メラニンかそれともメラニン+ α かもいまだ確認されておらず〔生井・杉・宇賀 (1969)¹⁰⁾〕、さらに検索を要するところである。そのほか口腔内色素沈着の発現には、成書によると⁹⁾人種、地域性、紫外線、ビタミン C の摂取状態などでも差が生じることから、色素沈着の原因因子としてこれらを分析上に加味しなければならないことを示唆している。そして、PCB 中毒と口腔粘膜色素沈着の関係は直接作用による発症か、二次的な発症かなどについてもさらに追求せねばならないであろう。一方、これらの色素沈着の障害性について、実際に対処することが要求される。

結 論

1973~1974 年度検診で、血中 PCB 濃度と口腔内色素沈着の発現について検索した。その結果、(1) 油症認定者群は血中 PCB パターンのなかで、 A パターン (31 %), B パターン (21 %), $B-C$ パターン (15 %), C パターン (33 %) と、やや A および B パターンに傾く患者数の比率を示した。血中 PCB 濃度は平均 7.5 ppb であつた。 A パターンは 10.7 ppb, C パターンで 7.3 ppb を示した。未認定者群 (対照群) は平均濃度 3.1 ppb で、 A パターンの者は全体の 8 %, C パターンの者は 72 % を占め、各々の平均濃度は 4.3 ppb と 2.9 ppb であつた。(2) 血中 PCB パターンと濃度については、両群とも概ね、 C より A の方へ高くなる傾向を示した。(3) 口腔内色素沈着は、 A パターンと B パターンのもの程よく発現する傾向がみられた。(4) 男女間の口腔内色素沈着の発現率については、若干女性の方が発現しやすい傾向がみられた。とくに若年より発現することがわかつた。(5) これらから、血中 PCB の濃度と性状と口腔粘膜色素沈着の発現には何らかの関係があることが示唆された。

文 献

- 1) 秋山良文：香川県における歯肉色素沈着症。四国医誌 14: 822, 1959.
- 2) 青木昭彦：油症患者の眼所見および PCB 投与ラットの眼瞼結膜の組織所見。福岡医誌 66: 642-645, 1975.
- 3) 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.
- 4) 青野正男, 有吉正一, 岡田 宏：いわゆる油症 (Yusho)。歯界展望 33: 391-403, 1969.
- 5) 青野正男, 福山 宏：油症の治療法と油症患者の追跡調査に関する研究 (昭和 50 年度報告書)。

p. 14-16, 1976.

6) 藤林 平: 邦人に於ける口腔粘膜色素沈着. 口病学会誌 12: 297, 1938.

7) 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.

8) 生井 浩, 杉 健児, 宇賀茂三: 油症患者の眼状症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.

9) 石川梧朗, 秋吉正豊: B口腔粘膜の退行性変化. 口腔病理学 II: p. 587-597 永末書店, 東京, 1973.

10) 磯野直秀, 藤原邦達: PCBによる汚染 II. 科学 42: 396-406, 1972.

11) 菊池昌宏, 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.

12) 幸田 弘, 増田義人: 九州大学附属病院油症外来患者の血中 PCB と臨床症状との関係. 福岡医誌 66: 624-628, 1975.

13) 古賀久保, 上田 忠, 梶山 稔, 福山 宏: 油症(塩化ビフェニール中毒症)二例の口腔所見について. 日本口外学会誌 18: 370-372, 1972.

14) 黒田嘉一郎: 歯肉色素沈着症の研究. 医学と生物学 39: 56, 1956.

15) 楠田雅彦, 永田行博, 中村正彦: 油症患者の下垂体前葉機能. 福岡医誌 66: 635-639, 1975.

16) 増田義人, 香川梨絵, 島村京子, 高田真由美, 倉恒匡徳: 油症患者及び一般人の血液中ポリ塩化ビフェニール. 福岡医誌 65: 25-27, 1974.

17) McCarthy, P. L. and Shklar, G.: 口腔粘膜疾患の診断と治療(前田栄一訳), p. 289-299, 医歯薬出版, 東京, 1973, 289-299.

18) 峰 正意: 日本人に於ける口腔粘膜の色素沈着について. 皮膚科および泌尿器科雑誌 28: 325, 1925.

19) 永井諄爾, 古川ミチヨ, 東城朱実, 藤本多映子: 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ーによるその分別定量. 福岡医誌 62: 51-65, 1971.

20) 曾我宏世: 塩化ビフェニール中毒症(油症)の口腔現象, 1報 口腔粘膜所見と皮膚症状について, 日本口科学会誌 25: 64-73, 1976.

21) 高松 誠, 井上義人, 阿部純子: 血液中 PCB の診断学的意義. 福岡医誌 65: 28-31, 1974.

22) 田中 潔: PCB と複合汚染の医学. 九大出版会, 福岡, 1976.

23) 渡辺文武, 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.



Fig. 1. 10-year-old girl. Yusho. Blood PCB concentration : 16 ppb. Pattern A. The picture shows pigmentation of the gingiva of both maxilla and mandible.



Fig. 2. 41-year-old woman. Yusho. Blood PCB concentration : 39 ppb. Pattern A. Note pigmentation of the lower lip, and dilatation of the pores of the chin skin associated with pigmentation. Pigmentation of the mandibular gingiva is also noted.



Fig. 3. 45-year-old woman. Yusho. Blood PCB concentration : 5 ppb. Pattern C. The photograph shows bandlike pigmentation of the maxillary gingiva extending to the buccal and alveolar mucosa.



Fig. 4. 4-year-old boy. Control. Blood PCB concentration : 2 ppb. Pattern C. Bandlike pigmentation is present in the maxillary and mandibular gingiva. Juvenile pigmentation.

油症における呼吸器障害と血中ならびに 喀痰中の PCB 濃度との関係

九州大学医学部胸部疾患研究施設 (指導: 杉山浩太郎教授)

重松 信昭・石丸 秀三・池田 東吾

第一薬科大学薬品分析学教室

増 田 義 人

Further Studies on Respiratory Disorders in Polychlorinated Biphenyls (PCB) Poisoning

Relationship between Respiratory Disorders and PCB Concentrations in Blood and Sputum

Nobuaki SHIGEMATSU, Shuzo ISHIMARU
and Togo IKEDA

*Research Institute for Diseases of the Chest (Director:
Prof. K. Sugiyama), Faculty of Medicine, Kyushu
University, Fukuoka 812, Japan*

Yoshito MASUDA

*Daiichi College of Pharmaceutical Sciences,
Fukuoka 815, Japan*

Our previous studies on respiratory distress and secondary airway infections in patients with PCB poisoning appeared in the first and second reports of this study group. In the present study clinical course of the patients was followed up and the relationship between the respiratory symptoms with their course and PCB concentrations in both blood and sputum was investigated in 401 patients with PCB poisoning.

Frequency and severity of the respiratory symptoms correlated well to the concentration of PCB in blood, and were higher in smoking patients with PCB poisoning than in non-smokers. The majority of patients with high PCB concentration in blood, however, were non-smokers. Patients with respiratory symptoms, whose PCB concentration was high in blood, were complicated with chronic airway infections in about a half, and they were prone to superinfection with pseudomonas which was considered as an expression of severe bronchiolitis and impaired function. The fact implies that the patients with both respiratory symptoms and high PCB concentration should be examined at least monthly to receive an adequate indication. Average PCB concentration in sputa collected from the patients since 1975 was substantially at the same level as that after June 1970, and was between about one third and one tenth of average PCB concentration in blood. The PCB levels in sputa collected during a period from late 1969 to early 1970 were as low as in a range from one hundredth to one thousandth of those in adipose tissue taken from autopsied patients in 1969.

はじめに

九大油症研究報告第4集において polychlorinated biphenyl (PCB) の呼吸器系に与える影響、とくに

慢性気管支炎様所見の5年間の経過と、慢性気道感染症の状態に陥っている症例の見られることを報告した¹³⁾。今回はその後の経過のほかに、呼吸器系症状と血中や痰中 PCB との関連、痰中 PCB の経過、痰中

PCB と組織内 PCB との比較および症状と治療との関連について観察を行った。

症例と研究方法

401 例の油症患者を対象とし、呼吸器症状と測定された血中 PCB との対比を行い、それらのうち慢性気道感染状態を呈する 2 例の経過の詳細を検討した。またそれらのうち昭和 44 年以來継続観察している 78 例について、症状の経過を追跡し、そのうち 1 週間分の喀痰を PCB を完全に除いた瓶に蓄積し提出した 6 例と、その対照として慢性気管支炎 2 例（九大呼吸器科入院）につき、喀痰中 PCB を検討した。さらに九大油症研究報告第 2 集の喀痰中 PCB²⁾ のガスクロマトグラムの再検討を行い、今回の成績と比較した。

研究成績

1. 呼吸器臨床所見と血中 PCB 濃度

油症患者の慢性気管支炎様症状の発生病理について、昭和 44 年末より約 1 年間、まず患者の喀痰中 PCB の検出を行い、検索した全例に検出されること、約 1 年間の経時的観察において量的減少を見たことを報告したが⁷⁾¹⁵⁾、最近では本研究班において血中 PCB の測定⁹⁾ がなされるようになり、また痰中濃度も血中濃度と同じ方法で測定され、その両者の比較も可能になった。以上のような点から患者の慢性気管支炎様症状ないし肺炎像と血中 PCB との関連をまず検討し

た。

PCB 混入 ライスオイル 摂取 ないし その疑いの者 401 名について、咳、痰の症状と胸部 X 線所見とを検討し、血中 PCB のパターンおよび濃度を比較した。Table 1 のような結果で、401 名中呼吸器症状がごく軽度 (Table 1 には ± とし、咳、痰 1 日 1 ~ 2 個程度) 以上のものは 71.3 %、軽度 (Table 1 には + とし、咳、痰 1 日 3 ~ 9 個とする) 以上は 47.9 % である。なお咳、痰 1 日 10 個以上を中等度 ±、30 個以上を高度 ± とする。喫煙者 112 例を除くと、± 以上および + 以上はそれぞれ 66.1 % および 40.1 % である。各パターンにおいては濃度の高いほど症状の出現は高い傾向にあり、パターン別の差異は明らかでない。また一般に各パターンの低濃度では、呼吸器症状の軽度以上のものは、PCB 高濃度に比し喫煙者の多い傾向があり、したがって喫煙の有無を除外すると、濃度別の差異は明らかでなくなることが考えられる。PCB 20 ppb 以上の者に喫煙者がいないのは、女性が多く、男性の方が外食の機会が多いこととの関連が考えられる。

2. 慢性気道感染症状を呈する例について

以上のような血中 PCB 濃度と呼吸器症状との関係検討の結果より、痰量が多く慢性気道感染の合併を来していると考えられるのは、非喫煙者の場合血中 PCB 濃度の高い例により多いことが考えられる。

油症研究報告第 2 集において重篤な気管支炎に罹

Table 1. Respiratory symptoms in different blood PCB patterns and concentrations

PCB patterns and concentrations		Respiratory symptoms				Total
		—	±	+ ~ ±	%	
A	~ 4 ppb	11 (1)	10 (1)	8 (7)	27.6	29 (9)
	5 ~	10 (1)	11 (1)	19 (12)	47.5	40 (14)
	10 ~	4 (1)	3 (3)	7 (3)	50.0	14 (7)
	20 ~	1	1	4	66.7	6
B	~ 4	3	2 (3)	3 (2)	37.5	8 (5)
	5 ~	2	1 (2)	2	40.0	5 (2)
	10 ~			2 (1)	100.0	2 (1)
B-C (c-b)	~ 4	8 (4)	7 (1)	13 ⁴⁾ (9)	46.4	28 (14)
	5 ~	5 (1)		3	37.5	8 (1)
C	~ 4	50 (8)	37 (6)	50 ²⁾ (35)	36.5	137 (49)
	5 ~	4	3 (2)	5 (8)	41.7	12 (10)
		98 (16)	75 (19)	119 (76)	40.1	289 (112)

(): The number of patients with smoking habit excluded.

) : Four and two patients had the past history of asthma in 13 and 50 patients, respectively.

Table 2. Changes of arterial blood-gas in a patient suffering from infected bronchitis and CO₂ narcosis

Clinical course	Blood gas				
	pH	PO ₂ mmHg	Pco ₂ mmHg	(HCO ₃ ⁻)p mEq/l	BE mEq/l
O ₂ inhalation					
Intubation July 25, '75 10: 00 a.m.	7.12	57.3	119.9	38.2	+ 4.5
Assisted ventilation 4: 00 p.m.	7.50	188	53.0	40.0	+15.6
26, 10: 00 a.m.	7.47	120	73.8	60.2	+31.6
Removal of an endotracheal tube					
27,	7.29	91.8	over 100		
Endotracheal intubation					
28,	7.25	141	78.0	32.3	+ 3.0
30,	7.32	108	89.9	45.0	+15.3
Aug. 1,	7.33	132	69.6	36.2	+ 9.2
Removal of an endotracheal tube					
2,	7.40	24.9	54.8	33.1	+ 7.6
4,	7.38	54.6	44.8	26.4	+ 1.4

患,呼吸困難,意識不明に陥った1例を報告したが¹⁵⁾,当該例はその後大過なく経過していた。しかし,下肢の動脈狭窄症状出現のため,1974年秋より食事中の脂質を制限したとける,1975年5月(57歳)より痰が次第に増加,当科外来において緑膿菌のごく少数を検出した。その後外来に受診せず,7月胸部圧迫感を訴え,心電図などには異常なしとされたが,その夜から呼吸困難を来して某院入院,鼻腔カテーテルによる酸素吸入開始後次第に意識不明となり,翌朝には最高血圧50,瞳孔が散大するに至った。前回の経験¹⁵⁾すなわち気管切開, Bird による人工呼吸約10時間で Pco₂ が 72 mmHg より 110 に上昇,心停止を来し,その後全身麻酔用人工呼吸器により manual の人工呼吸(呼吸数と深さの調節容易)を実施,2日間で Pco₂ を 50 にまで回復せしめたことより,今回も直ちに同様の人工呼吸を実施,その血液ガス所見の経過は Table 2 のとおりである。Gentamycin (GM) 80 mg/day, Carbenicillin (CBPC) 4~10 g/day 併用という現在における対緑膿菌最強力治療にもかかわらず,今回の方が改善が徐々であつたのは,緑膿菌という難治性の菌によるものであつたためと思われる(前回は Chloramphenicol, 次いで Cephalothin が有効の菌と考えられる)。

某院退院2か月後より再び毎月の検痰に緑膿菌少しという報告が出るようになり, GM 筋注によつても不変で,1976年1年3度目の呼吸不全, CO₂ narcosis に陥った。この第3回目の入院では GM, CBPC

の感受性テストは 卅, 卅 であるにもかかわらず両者の全身性投与は約3週間無効で, Bird による GM, CBPC の吸入, 次いで Bird による colistin (CL) の吸入により徐々に Pco₂ の改善を来し, 現在 Pco₂ 50~56 mmHg である。

本患者の1975年の血中 PCB は A パターン: 27 ppb, 1976年2月の痰中 PCB は A パターン: 8.7 ppb であり, 本患者の妻においてはそれぞれ A: 12, B: 3.3 であつた。後者は51歳, 痰には1975年の6か月間に3回インフルエンザ桿菌を検出, 胸部X線像におけるやや粗な網状影, 肺機能における肺活量 2530 l (98%), 1秒率 74% に対する flow-volume 曲線の最大呼吸速度 $\dot{V}_{max_{50}}$ 1.86 l/sec (予測値¹⁷⁾ 3.04 l/sec) および $\dot{V}_{max_{25}}$ 0.41 l/sec (予測値¹⁷⁾ 1.22 l/sec), さらに外来受診時に1970年以降常に聴取される深吸呼吸ともに均等な大きさ, 長さの吹笛音は, 明らかな small air-way disease ないし慢性細気管支炎を考えさせる所見と思われる。インフルエンザ桿菌の治療により肺機能や理学的ならびに自覚症状の軽度の改善を認めたが, その後の痰には緑膿菌を少し検出することがあり, したがって抗生剤を中止して経過を観察中である¹⁾。しかし, その長女は血中 PCB 14 ppb で, 1日1~2個の痰を喀出するのみである。

過去5年間のうち, 半年以上にわたつて喀痰中に同一菌を検出した例は, Table 3 のように血中 PCB 10 ppb 以上の9例中5例で, そのうちの3例は50歳以上である。残りの4例は全例50歳未満である。ま

Table 3. Chronic airway infection and blood PCB concentration

Air-way infection	Age (years)	Blood PCB concentration	
		~ 9 (ppb)	10 ~ (ppb)
The bacteria in sputa persisted for more than a half year	~ 49		2
	50 ~		3
The bacteria in sputa without persistence	~ 49	2	4
	50 ~	1	

た同様の痰中細菌検索をした例で、血中 PCB 10 ppb 未満の3例は、全例一時期の菌検出に止まり、抗生剤投与後症状の再増悪、同一菌の再検出をみていない。

3. 油症患者の呼吸器障害の経過

前回の報告¹³⁾において、昭和44年以来継続観察している患者47例について、その呼吸器症状の経過を見たが、今回はさらに同様の32例を追加したので、計79例について症状の経過を観察した。Table 4のように、症状なし15%、症状ありのうち不変49%、改善19%、悪化16%で、全体として症状の量的改善は多少とも認められるが、なお症状の継続しているものが80%以上に認められる。このように昭和44年以来毎年あるいは隔年ごとに観察しているものには、症状ありの例が多く、最初の項で見た単年度の一般検診が多く含まれる401例より呼吸器症状保有率が高い傾向である。

4. 血中と喀痰中 PCB 濃度の比較

Table 5のように、痰中濃度は血中濃度の1/3~1/10であつた。このうち、上述の明らかな慢性気道感染所見のあつた2例がTable 5のK. M., K. K.に相当し、その2例が他の4例に比し約1/3, 1/4と痰中濃度が比較的高いことは、感染によつて血中から

Table 4. Clinical course of respiratory symptoms (cough and sputa) in 79 cases, which were followed up for 5 years

Symptoms		1972—1973	1974—1975
Positive	Exacerbated	10(21%)	13(16%)
	Unchanged	18(38%)	39(49%)
	Improved	7(15%)	15(19%)
Negative		12(26%)	12(15%)

気道内への滲出の増加とともに、血中から痰中へのPCB濃度も増加している可能性が考えられる。対照としての2例の慢性気管支炎（九大呼吸器科入院）の痰中PCB濃度は油症患者の最低値よりやや低く、Cパターンであつた。

5. 喀痰中 PCB 濃度の経過

1970年、小嶋が油症患者の喀痰および組織中のPCBを分析した⁷⁾。その当時はPCBの分析法が確立していなかつたので、ある油症患者が使用したライスオイルを標準として、PCB濃度の比較をしたにとどまつていた。その後、ガスクロマトグラムのピークの総和により、PCBを定量する方法が厚生省により定められた⁵⁾。この方法を適用して、小嶋が測定したガスクロマトグラムを再検討し、当時の喀痰および組織中のPCB濃度の算出を試みた。すなわち、患者が使用したライスオイル中のPCB濃度を1000 ppmとして¹¹⁾、PCBの一定注入量に対するピークの総和を求め、この値を試料を処理して注入したガスクロマトグラムのピーク高の総和と比較して、そのPCB注入量を推定した。それをさらに試料の採取量、その試料を処理してガスクロマトグラフに注入する時の溶媒量、およびその溶媒の注入量より計算して試料中の

Table 5. Comparison of PCB concentration and pattern in serum with those in sputum

Patients		Serum		Sputum	
		Concentration (ppb)	Pattern	Concentration (ppb)	Pattern
Yusho patients	K. M.	27	A	8.7	A
	K. K.	12	A	3.3	B
	M. Y.	31	A	3.0	A
	Y. M.	7	C	0.7	B-C
	Y. T.	4	C	0.9	C
	K. A.	7	C	0.9	C
Chronic bronchitis	S. H.			0.6	C
	S. M.			0.5	C

Table 6. PCB concentration in sputa collected in 1969 to 1971 and in 1976 (10 patients)

Date	'69	'70										'71	'76
Name	12	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2
Y. M.	4	15		7.8	0.8						7.1		3.0
Y. M.					0.4								
T. S.										0.5			
K. Ka.				1.7	0.6		1.4			1.6	0.3		3.3
K. Ku.			0.7	1.6			1.1						
G. K.					0.5	0.7	1.1				0.1		8.7
H. Ha.		13											
U. T.		0.9				0.8		1.6					
K. U.				2.3									
H. Hi.							0.3			1.1			

PCB 濃度を推定した。

この計算により求めたある油症患者の皮膚、腸間膜脂肪組織、肝臓および心臓の PCB 濃度はそれぞれ 1.2, 3.0, 0.3 および 3.1 ppm であり、この値は同じ患者の同じ組織の厚生省法による分析値⁸⁾ 1.2, 2.8, 0.2 および 5.2 ppm とそれぞれほぼ近い値を示した。すなわち、この計算法による値は大体正しい値を示すものと考えられる。

以上の 1970 年ごろの成績と最近 1975 年の成績とを比較すると、Table 6 のように 1970 年 3 月ごろまではやや高い値を示しているが、その後は 1975 年の値と大差なく、また下述のように痰採取時に慢性気道感染症の状態に陥っていた 1 例では最近の方が痰中濃度が数倍高い成績であった。

このような痰中濃度の 1970 年初めごろとその後の経過および考察で述べる組織内濃度との比較結果は、最近の経過における軽度の症状改善傾向との相関が考えられる。

考 察

PCB による呼吸器障害の中心像は、上述のように細気管支炎⁴⁾¹⁰⁾ ないし small air-way disease¹⁶⁾ の状態と思われるが、その病像を形成する因子として、個々の患者では以上のように血中 PCB 濃度、喫煙、気管支喘息のような既往歴、さらに年齢が考えられる。またそのような因子による障害に続いて起こる二次的細菌感染症が、慢性に継続する形となった慢性細気管支炎⁴⁾ の場合は、通常インフルエンザ桿菌を第一とする各種のいわゆる弱毒菌¹⁴⁾ が検出されるが、治療継続中にいつたんは菌不検出となり、間もなく緑膿菌検出という状態が見られるようになること¹⁾ があり、その

対策を誤ると、長期にわたる緑膿菌による細気管支炎、肺炎状態が続き、年単位で観察すると胸部 X 線上の線網状影が増強し、肺機能が低下し、数年内に死亡にいたることが多い。

このような考察より、血中 PCB 高濃度者に対する経過観察は少なくとも月単位で行う必要が示唆される。

増田ら⁸⁾ は油症患者の各組織内 PCB パターンは、一般人のそれらとは異なる特有のもので、濃度は前者は後者の 2.5 倍程度としている。この点は血中濃度さらに痰中濃度における油症患者と一般人との差異に相関していることも考えられる。

増田らが測定した油症患者の剖検ならびに手術時除去脂肪組織内の PCB 濃度⁸⁾ と、患者よりのそれら材料採取当時の痰中濃度 (Table 6) とは、上記の喀痰中濃度の経過の項において述べたように、比較可能と考えられる。もちろん個々の患者により 10 倍以内の血中および痰中濃度の差異は見られる。1969 年 6 月から 11 月までの 3 例では脂肪組織内に 3.7~15.1 ppm、心臓において 15.0~18.3 ppm となっており、1970 年 1 月から 3 月までの皮膚および呼吸器の症状の著明な 2 例 3 回の痰中 PCB は 4~15 ppb で組織内の約 1/100~1/1000 である。また 1970 年 5 月、12 月の 2 例の脂肪組織内では、0.8, 6.5 ppm、心臓では 0.8, 0.3 ppm と前期に比し低値を示し、1970 年 5 月から 12 月までの 13 例 21 回の痰中 PCB 濃度は 0.3~7.8 ppb でこれも既報⁷⁾ また前述のとおり、より低値を示しており、痰中濃度はやはり組織の約 1/100~1/1000 である。これらのことは 1971 年以後の呼吸器症状改善が、著明ではないが次第に増加の傾向にあることとの関係が考えられる。

血中 PCB の喀痰中への移行については、PCB が

脂溶性であることより、肺の脂質代謝経路、とくにその代表としての肺胞 II 型細胞を通つて肺胞内面^{13) 15)}あるいは細気管支部¹²⁾に排出され、気道を経て痰として喀出されると考えて来た。ただ第 1 報¹⁵⁾の考察にも述べたように、剖検例において気管に PCB が脂肪組織に劣らぬ程度に検出された点を疑問としたが、最近 C¹⁴によりラベルされた PCB を用い、マウス気管支、気管および喉頭粘膜に体脂肪組織と同程度の PCB 蓄積を認め²⁾、分泌された PCB は気管支に吸収されないが、肺胞には均等に分布していること、また PCB 注入後の経過中気管支および肺胞において体組織よりはるかに高濃度になること³⁾が報告されている。動物によつて呼吸器系における脂質代謝細胞が異なるとされているので、今後大動物における検討が必要と考えられる。

総 括

PCB 中毒症における呼吸器障害のその後の状態を観察するとともに、最近 3 年間に測定された 401 例の患者の血中 PCB 濃度と 6 例の喀痰中 PCB 濃度を測定比較し、呼吸器障害との関連を検討した。また 1969 年から 1971 年採取喀痰の PCB 濃度を再検討し、1976 年のものと比較した。

- 1) 呼吸器症状の出現は、PCB 濃度と関連しており、PCB パターンとの関連は見られない。
- 2) PCB 中毒症における呼吸器障害は、喫煙者においてより高頻度に出現する傾向であるが、血中 PCB 20 ppb 以上の高濃度者は 1 名を除き非喫煙者である。また年齢の要素も検討の要が示唆される。
- 3) PCB 濃度の高い呼吸器症状出現者には、慢性気道感染症の状態が約半数に出現しており、しかもその終末像である緑膿菌感染の頻度が高くなる傾向にあるので、月単位の観察と早期対策の要が示唆される。
- 4) 喀痰中 PCB 濃度は血中濃度の 1/3~1/10 であり、1970 年 6 月以降の痰中濃度と同程度と考えられる。
- 5) 喀痰中 PCB 濃度は、剖検例脂肪組織の PCB 濃度に比し 1/100~1/1000 と考えられる。
- 6) 呼吸器症状の経過は、全体として軽度改善が認められる。

文 献

- 1) Baum, G. L. and Loaria, D. B.: Textbook

of Pulmonary Diseases, p. 168 Little Brown, Boston, 1975.

- 2) Brandt, I.,: Arch Toxic. Distribution of 2, 2', 4, 4', 5, 5'-hexachlorobiphenyl in mice and Chinese hamsters: dose dependent accumulation in the mouse bronchial mucosa 34: 111-119, 1975.

- 3) Brandt, I., Bergman, A. and Wachtmeister, C. A.: Distribution of Polychlorinated biphenyls. Structural requirements for accumulation in the mouse bronchial mucosa. Experimentia 15: 497-498, 1976.

- 4) 本間日臣: 細気管支炎、特に慢性型を中心として。呼吸と循環 25: 37-42, 1977.

- 5) 川城 巖ほか 12 名: PCB の分析方法に関する研究。食品衛生研究, 22: 238-251, 1972.

- 6) 菊池昌弘, 御鍵儼治, 橋本美智雄, 小嶋 亨: いわゆる油症患者の 2 剖検例。福岡医誌 62: 89-103, 1971.

- 7) 小嶋 亨: 喀痰および組織中の塩化ビフェニール。福岡医誌 65: 25-29, 1971.

- 8) 増田義人, 香川梨絵, 倉恒匡徳: 油症患者および一般人体内のポリ塩化ビフェニール。福岡医誌 65: 17-24, 1974.

- 9) 増田義人, 香川梨絵, 島村京子, 高田真由美, 倉恒匡徳: 油症患者および一般人の血液中のポリ塩化ビフェニール。福岡医誌 65: 25-27, 1974.

- 10) 松葉健一, 重松信昭: 細気管支炎、特に急性型を中心として。呼吸と循環 25: 47-54, 1977.

- 11) Nagayama, J., Masuda, Y. and Kuratsune K.: Chlorinated dibenzofurans in Kanechlor and rice oils used by patients with Yusho. Fukuoka Acta med. 66: 593-599, 1975.

- 12) Niden, A. H.: Bronchiolar and large alveolar cells in pulmonary phospholipid metabolism. Science 158: 1323-1324, 1967.

- 13) 重松信昭, 石丸秀三, 広瀬隆士, 池田東吾, 江森浩三, 宮崎信義: 油症における呼吸器障害の臨床的ならびに実験的研究(続報)。福岡医誌 65: 88-95, 1974.

- 14) 重松信昭, 松葉健一, 江森浩三, 姜哲雄, 宮崎信義, 白日高歩: 感染症最近の問題点: 呼吸器疾患。臨牀と研究 51: 3035-3040, 1974.

- 15) 重松信昭, 乗松克政, 石橋凡雄ほか 10 人: 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.

- 16) 滝島 任: 末梢気道病変と flow-volume curve。呼吸と循環 25: 19-24, 1977.

- 17) 玉谷青史: Flow-volume curve。呼吸と循環 24: 771-778, 1976.

慢性油症患者における頭痛, 四肢異常感と血中 PCB

九州大学医学部脳神経病研究施設内科部門 (主任: 黒岩義五郎教授)

岩 下 宏・志 田 堅四郎

第一薬科大学物理分析学教室

増 田 義 人

Headache, Paresthesia of the Limbs and Blood Polychlorinated Biphenyls (PCB) Concentra- tion in Chronic PCB Poisoning

Hiroshi IWASHITA and Kenshiro SHIDA

*Department of Neurology, Neurological Institute, Faculty
of Medicine, Kyushu University, Fukuoka 812, Japan*

Yoshito MASUDA

*Daiichi College of Pharmaceutical Sciences,
Fukuoka 815, Japan*

The authors studied frequencies of headache and paresthesia of the limbs and relationship between headache and blood PCB concentrations in the General Examination in 1973 (performed in January 1974) of PCB poisoning. Frequencies of headache and paresthesia of the limbs of outpatients with chronic PCB poisoning of Kyushu University Hospital from January 1974 to September 1974 were also studied. The following results were obtained:

1) Frequency of headache in total 208 persons in the General Examination in 1973 was 59.6—66.8%.

2) There was no relationship in mean value of blood PCB concentration between persons with headache and those without it.

3) Headache as well as paresthesia of the limbs was more frequent in persons higher than 15 years of age than in those lower than 15 years of age.

4) There was no difference in frequency of headache between officially approved patients higher than 15 years of age with PCB poisoning and persons of the same age group who had not yet been approved as PCB poisoning at the time of the General Examination in 1973. However, paresthesia of the limbs was more frequent in the former than in the latter.

5) Correlation between headache and paresthesia of the limbs was statistically observed in both groups described in 4.

6) The cerebrospinal fluid (CSF) pressure was normal in two PCB poisoning patients with headache. There was no abnormality in other CSF examinations including PCB concentration.

7) There were some characteristics in headache in chronic PCB poisoning; the headache was of dull nature, complained of over the entire scalp, continuing, non-pulsating, non-paroxysmal and hard to subside with analgesics, sedatives and muscle relaxants.

は じ め に

近年 polychlorinated biphenyl (PCB) は世界的汚染物質の一つとされているが、油症とは PCB の混入した食用油を摂取した人に起こった中毒症を指している。昭和 43 年夏ごろから西日本を中心として集団発生し、昭和 50 年 4 月現在、全国に約 1300 名の油症患者がいるとされている¹²⁾。

油症における神経学的症状として黒岩ら⁵⁾ は四肢の異常感、視力減退、頭重・頭痛がみられることを報告している。村井・黒岩⁷⁾ は油症患者の末梢神経障害について検討し、感覚神経伝導速度が低下することを認めている。永松・黒岩⁸⁾ は油症患者の脳波所見について検討したが、特に異常所見はみられなかった。

今回、著者らは慢性的油症患者における頭痛と四肢のしびれ感の頻度、頭痛と血中 PCB 濃度、パターンの関係について検討し、また 2 名の患者に髄液検査を施行したので、これらの成績を報告する。

方 法

1. 昭和 48 年度油症一斉検診

油症治療研究班により行われた昭和 48 年度油症一斉検診(昭和 49 年 1 月実施)時の検診カルテ 208 名分を用いて分析、集計した。検診は内科的、皮膚科的、歯科的ならびに眼科的になされたが、頭痛と手足しびれ感の有無は主として内科医により検診時のアンケートおよび問診によつて検診カルテに記入された。

1) 208 名の検診カルテを頭痛(+) (頭痛を訴えているもの)、頭痛(一) (頭痛を訴えていないもの)、頭痛(±) (時々頭痛があるもの)、頭痛不明(頭痛の有無の記載が検診カルテにないもの)に分け、血中 PCB 濃度およびそのパターン⁶⁾ との関係进行调查した。なお、頭重も頭痛に入れて考えた。

2) 頭痛(+), (一), (±) および不明と四肢異常感(しびれ感)の有無((+)と(一))を検診時、認定(油症患者であると福岡県により認定されたもの)、未認定(まだ油症患者と福岡県により認定されていないもの)に分け、さらにこれらを 15 歳未満と 15 歳以上に分けて集計した。

3) 15 才以上のものについて認定者と未認定者における頭痛と四肢異常感の相関について検討した。この時、頭痛(±)は頭痛(+)に入れて計算することとした。

2. 九大病院油症外来 (昭和 49 年 1 月 1 日～同年 9 月 14 日)

患者総数 67 名(年齢 5～75 歳、平均 34.0 歳、男 33 名、女 34 名)につき頭痛の頻度を調査した。四肢異常感の有無も同時に調査した。頭痛を訴える患者に神経学的診察を行い、神経学的他覚所見の有無を調査した。また 2 名の患者に一般髄液検査を施行し、また髄液 PCB 濃度を測定した。

結 果

1. 昭和 48 年度油症一斉検診

1) 頭痛(+), (一), (±) および不明の頻度と血中 PCB 濃度およびそのパターンを表 1 に記す。頭痛(+)は全体の 59.6%, 頭痛(±)は 7.2%, 頭痛(+)と(±)を合わせると 66.8%, 頭痛(一)は 29.3%であつた。頭痛(+)と(一)の平均血中 PCB 濃度はそれぞれ 7.0 と 6.3 ppb であり、両者にほとんど差はない。そのパターンでは A は頭痛(一)の方に多く、C は頭痛(+)に多くみられる。

2) 頭痛(+), (一), (±) および不明別に手足異常感(しびれ感)、年齢別(15 歳未満と 15 歳以上)ならびに認定、未認定を区分すると表 2 のごとくなる。

15 歳未満者総数 (表 2 の 15 歳未満者 A. 16 名 +

表 1. 昭和 48 年度油症一斉検診時における頭痛の頻度と血中 PCB

		頭痛 (+)	頭痛 (一)	頭痛 (±)	頭痛不明	全 体
総 計	(名)(%)	124 (59.6)	61 (29.3)	15 (7.2)	8 (3.8)	208 (100.0)
PCB 測定	(名)	74	42	9	2	127
範 囲	(ppb)	1～39	1～23	3～16	3, 4	1～39
平 均	(ppb)	7.0	6.3	8.0	3.5	6.8
PCB パターン						
A	(名)(%)	21 (28.4)	18 (42.9)	2 (22.2)	0 (0)	41 (32.3)
B	(名)(%)	13 (17.6)	7 (16.6)	2 (22.2)	2 (100.0)	24 (18.9)
B-C	(名)(%)	10 (13.5)	5 (11.9)	1 (11.1)	0 (0)	16 (12.6)
C	(名)(%)	30 (40.5)	12 (28.6)	3 (44.4)	0 (0)	46 (36.2)

表 2. 油症における頭痛と手足のしびれ感（昭和48年度油症一斉検診時）

A. 頭痛（＋）

	15 歳 未 満				15 歳 以 上				総 計
	しびれ (+) 男, 女	しびれ (-) 男, 女	しびれ 不明 男, 女	計	しびれ (+) 男, 女	しびれ (-) 男, 女	しびれ 不明 男, 女	計	
認 定	2, 1	4, 0	0, 1	8	18, 25	7, 11	1, 2	64	72
未 認 定	1, 0	3, 3	0, 1	8	9, 17	2, 8	2, 6	44	52
小 合 計	3, 1	7, 3	0, 2		27, 42	9, 19	3, 8		
合 計	4	10	2	16	69	28	11	108	124
%	25.0	62.5	12.5	100.0	63.8	25.9	10.2	100.0	

B. 頭痛（－）

	15 歳 未 満				15 歳 以 上				総 計
	しびれ (+) 男, 女	しびれ (-) 男, 女	しびれ 不明 男, 女	計	しびれ (+) 男, 女	しびれ (-) 男, 女	しびれ 不明 男, 女	計	
認 定	0, 0	5, 7	2, 2	16	6, 5	6, 4	0, 0	21	37
未 認 定	1, 0	5, 7	0, 0	13	1, 0	8, 1	0, 1	11	24
小 合 計	1, 0	10, 14	2, 2		7, 5	14, 5	0, 1		
合 計	1	24	4	29	12	19	1	32	61
%	3.4	82.8	13.8	100.0	37.5	59.4	3.1	100.0	

C. 頭痛（±）

	15 歳 未 満				15 歳 以 上				総 計
	しびれ (+) 男, 女	しびれ (-) 男, 女	しびれ 不明 男, 女	計	しびれ (+) 男, 女	しびれ (-) 男, 女	しびれ 不明 男, 女	計	
認 定	0, 0	0, 2	0, 2	4	2, 1	0, 0	1, 0	4	8
未 認 定	1, 0	1, 0	0, 0	2	0, 0	2, 1	1, 1	5	7
小 合 計	1, 0	1, 2	0, 2		2, 1	2, 1	2, 1		
合 計	1	3	2	6	3	3	3	9	15

D. 頭痛 不明

	15 歳 未 満				15 歳 以 上				総 計
	しびれ (+) 男, 女	しびれ (-) 男, 女	しびれ 不明 男, 女	計	しびれ (+) 男, 女	しびれ (-) 男, 女	しびれ 不明 男, 女	計	
認 定	0, 0	0, 0	0, 0	0	0, 0	0, 0	1, 0	1	1
未 認 定	0, 0	1, 0	3, 3	7	0, 0	0, 0	0, 0	0	7
小 合 計	0, 0	1, 0	3, 3		0, 0	0, 0	1, 0		
合 計	0	1	6	7	0	0	1	1	8

B. 29名＋C. 6名＋D. 7名）58名中16名（27.6％）が頭痛（＋）で、15歳以上総数（表2の15歳以上A. 108名＋B. 32名＋C. 9名＋D. 1名）150名中108名（72.0％）が頭痛（＋）である。頭痛（＋）と（±）を合わせると、15歳未満では58名中22名

（37.9％）、15歳以上では150名中117名（78.0％）となる。すなわち、15歳以上のものが高頻度に頭痛を訴えている。

手足しびれ感は15歳未満では58名中6名（表2の15歳未満の部、しびれ（＋）の合計A. 4名＋B.

1名+C. 1名+D. 0) (10.3%), 15歳以上は150名中84名(表2の15歳以上の部, しびれ(+))の合計A. 69名+B. 12名+C. 3名+D. 0) (56.0%)であり頭痛同様, 15歳以上のものに高頻度である。

次に15歳以上の認定者, 未認定者別に頭痛としびれ感の頻度をみると, 認定者総数(表2の15歳以上の部 A. 64名+B. 21名+C. 4名+D. 1名) 90名中頭痛(+) 64名(71.1%), 頭痛(±) 4名(4.4%), 頭痛(+)と(±)を合わせると90名中68名(75.6%)となる。未認定者総数(表2の15歳以上の部 A. 44名+B. 11名+C. 5名+D. 0) 60名中頭痛(+) 44名(73.3%), 頭痛(±) 5名(8.3%), 頭痛(+)と(±)を合わせると60名中49名(81.7%)となる。

一方, しびれ感は認定者総数90名中57名(表2の15歳以上の部, しびれ(+))の合計A. 43名+B. 11名+C. 3名+D. 0) (63.3%), 未認定者総数60名中27名(表2の15歳以上の部, しびれ(+))の合計A. 26名+B. 1名+C. 0名+D. 0) (45.0%)となる。

すなわち, 15歳以上の認定者, 未認定者間で頭痛の頻度にほとんど差はないが, しびれ感は認定者の方が頻度が高い。

3) 15歳以上のものにつき頭痛としびれ感の相関を表記すると表3 A, Bのごとくなる。

(i) 認定者(表3 A): 頭痛としびれの相関を χ^2 -testにより検定すると

$$\chi^2 = 2.848134 \quad p < 0.09426$$

すなわち, 15歳以上の認定者で頭痛としびれ感に相関がみられる。

(ii) 未認定者(表3 B): 同様に χ^2 -testにより検定すると

$$\chi^2 = 12.649832 \quad p \approx 0$$

すなわち, 15歳以上の未認定者でも頭痛としびれ感に相関がみられる。

2. 九大病院油症外来

1) 67名のうち頭痛を訴えるものは28名(41.7%)であった。15歳以上の54名中では26名(48.1%)が頭痛を訴えていた。15歳未満の13名中では2名(15.4%)のみが頭痛を訴えている。

2) 頭痛と手足しびれ感の両方を有するものは15名(22.1%), 頭痛のみのものは13名(19.1%), しびれ感のみは10名(14.7%)にみられた。

3) 神経学的診察では眼底その他に積極的に頭痛の

表3. 頭痛と手足しびれ感の相関
(昭和48年度油症一斉検診時)

A. 認定者(15歳以上)

頭 痛	しびれ +	—	不明	計
+	46	18	4	68
—	11	10	0	21
不 明	0	0	1	1
計	57	28	5	90

B. 未認定者(15歳以上)

頭 痛	しびれ +	—	不明	計
+	26	13	10	49
—	1	9	1	11
不 明	0	0	0	0
計	27	22	11	60

* 頭痛(±)の者を含む

原因となる異常所見はみられなかった。

4) 頭痛の性状は頭全体特に後頭部や両側頭部にしめつけられるような鈍痛で, ほとんど毎日あり, 1日中続くと訴えるものが多い。拍動性の要素はほとんどなく, 発作性ではない。まれに嘔気を伴うと訴えるものもいる。筋弛緩剤, 鎮静剤は無効で, セデス等の鎮痛剤もあまり効果がないと訴えるものが多い。

症例1: 認定患者 K.K. 48歳 女

(カルテ番号 46)

患者の訴えによれば昭和43年カネミオイルを摂取したところから頭全体特に両側こめかみ部にほとんど毎日, 朝から夜まで, ズキズキする痛みがある。軽い日とひどい日とあり, 嘔気を伴うこともある。頭痛に対しセデス 1.0, 1回頓用が少し有効であるが, 他剤(鎮静剤, 筋弛緩剤等)はほとんど無効である。また両手両足にしびれ感を訴え, 全身倦怠感, 喀痰, 便秘等を訴えている。

神経学的には眼底, 四肢その他に他覚的に異常所見なく, 両手足のしびれ感 sensory polyneuropathy と考えられた。

脳波: 著変なし。

頭蓋単純X線写: 著変なし。

髄液検査(昭和49年6月29日): 初圧 90 mmH₂O, 終圧 10 mmH₂O (15 ml 採取), Queckenstedt 陰性, 水様透明, 細胞数 4/3 (単核球), Pandy 反応(—), 総蛋白量 19.0 mg/dl。

症例 2: 認定患者 K. K. 50 歳 女

(カルテ番号 34)

数年来(油症患者となつて以来),ほとんど毎日,頭全体に鉄カブトをかぶつたような感じがあつてすつきりせず,時に両眼から両側こめかみ部にかけて押えつけられたような痛みがある.両下肢にしびれ感を伴い,全身倦怠感,咳嗽,喀痰を訴える.頭痛に対し薬剤はほとんど効かない.

神経学的に眼底その他に他覚的異常所見なく,両下肢しびれ感は sensory polyneuropathy が疑われた.

髄液検査(昭和 49 年 7 月 27 日):初圧 160mmH₂O,終圧 70 mmH₂O (13 ml 採取), Queckenstedt 陰性,水様透明, Pandy 反応(+), Nonne-Apel't 反応(-),細胞数 4/3 (単核球),総蛋白量 42.5 mg/dl.

症例 1, 2 の血液と髄液ならびにコントロールとして同年代の神経疾患(進行性核上性麻痺)患者 Y. U. および数人の神経疾患患者から採取した pooled cerebrospinal fluid (CSF) における PCB 濃度を表 4 に示す. 症例 1 および 2 における血中 PCB 濃度は高く,そのパターンも A 型を示したが,髄液 PCB 濃度は検出限界値を示し,コントロールと比較して特に高くはなかつた.

考 察

油症における頭痛は頭全体に持続性,非拍動性,非発作性の鈍痛であり,種々の薬剤にほとんど無効という特徴があり,一定のパターンをとっている.神経学的検査では他覚的異常はみられない.油症発生数年後でも患者の大きな愁訴であり,しばしば患者の主訴となつている.奥村ら¹¹⁾は具体的な頻度は述べていないが,油症の経過と共に皮膚症状は軽快するのに頭痛,しびれ感,全身倦怠感,腹痛等が多く残存すると述べている.

昭和 48 年度油症一斉検診(昭和 49 年 1 月)における頭痛の頻度は 59.6~66.8%であり,九大病院油症外来(昭和 49 年 1~9 月)では 41.7~48.1%である.頭痛は一般人にも特定の疾患の有無にかかわらず最も多く訴えられる症状の 1 つであり,1952 年 Ogden⁹⁾が病院従業員,主婦,労働者,医学生,医師など 4,634 名について調査した結果では 64.8%に頭痛がみられている.したがって慢性油症における頭痛の頻度も一般人に比して特に高いということとはできない.昭和

表 4. 血液と髄液中 PCB 濃度

著者	試料	年齢	性	試料量 (g)	PCB 濃度 (ppb)	パターン
K. K.	血液	48	F	11.0	6	A
K. K.	髄液	"	F	12.6	0.1	
K. K.	血液	50	F	8.9	9	A
K. K.	髄液	"	F	9.6	0.1	
Y. C. *	"	52	M	18.0	0.07	
数人*	pooled CSF			27.6	0.06	

* 非油症患者

和 44 年黒岩ら⁹⁾は九大病院油症外来における神経内科受診者総数 522 名中頭痛は 4 名 (0.7%) にみられたと報告しており,今回の著者らの成績と大きな隔りがある.これは黒岩ら⁹⁾の調査が油症外来受診者の愁訴からの調査であるのに対し,著者らの調査はアンケート方式ならびに頭痛の有無に関する問診の方法を取っているからであろう.上記 Ogden⁹⁾の成績もアンケート方式によるものである.

頭痛の頻度は年齢により変化するといわれている¹¹⁾.今回著者らも 15 歳未満と 15 歳以上で分けたところ,昭和 48 年度油症一斉検診時ならびに九大病院油症外来の成績で 15 歳以上の者に頭痛の頻度が高かった.しかしこの 15 歳以上のものにつき,昭和 48 年度油症一斉検診時の認定者と未認定者と分けたところ,頭痛の頻度には差がみられなかつた.

次に頭痛(+)と(-)群間で平均血中 PCB 濃度に差がないこと,頭痛(-)のものにも高い血中 PCB 濃度を示すものがみられたこと,また頭痛(+)のものが油症に特有⁹⁾といわれる A 型が頭痛(-)のものより少なく,かつ油症に無関係と言われる C 型が多いことから,頭痛と血中 PCB 濃度およびパターン⁹⁾の間に関係はないといえる.幸田・増田⁴⁾も九大病院油症外来における患者で同様の結果を得ている.

頭痛を訴える油症患者 2 名に今回初めて髄液検査を行ったが,圧は正常で,髄液の通過も良好であり,脳圧亢進は存在しないことが分かつた.このことは眼底検査その他から当然予想されていたことはいえ,それが実際に確認されたことになる.髄液細胞数,総蛋白量も正常であつた.髄液と同時に採取した血中 PCB 濃度は 2 例共に高く,油症患者に特有と言われる A 型のパターン⁹⁾を呈したが,2 例における髄液 PCB 濃度は高くはなかつた.このことは頭痛の原因が髄液 PCB 濃度とも無関係であることを示している.

以上,慢性油症患者における頭痛をまとめると,頭

全体の持続性、非拍動性、非発作性の鈍痛という性質を持つ。患者の約半数にみられるが、特に15歳以上のものに多い。皮膚症状と異なり経過と共に軽快しない。神経学的検査では異常所見がない。血中 PCB 濃度、パターンとは関係がない。一般髄液検査、PCB 濃度は正常である。認定者、未認定者間で頻度に差はない。

この油症における頭痛のもう一つの特徴として、特に有効な薬剤がない点をあげることができる。しかし1972年今村²⁾は油症患者に絶食療法を試みて頭痛が軽快したと報告し、さらに1975年の追跡調査³⁾でもこの頭痛の軽快は多くの患者で持続していると報告している。今村のこの絶食療法^{2,3)}は極めて興味深い。絶食療法はいつでも、どこでも実施可能という一般療法ではないために、油症における頭痛治療に関してはなお問題点が残っている。

次に四肢しびれ感については昭和48年度油症一斉検診時、15歳以上のものに15歳未満のものより高頻度にみられ、頭痛と同様の傾向であつた。しかし、しびれ感は頭痛と異なつて認定者の方により多くみられた。これら頭痛としびれ感の相関につき、15歳以上の認定者と未認定者で検討したところ、両群で相関がみられた。

油症患者における手足しびれ感(末梢神経障害)については村井、黒岩⁷⁾の研究があり、末梢神経の主として感覚神経が傷害され、電気生理学的にも末梢神経感覚神経伝導速度が低下すると報告されている。小川¹⁰⁾も実験的に PCB が末梢神経を傷害することを認めている。しかし、手足しびれ感は頭痛ほどには高頻度ではなく、また患者の主訴となることも比較的少ない。

総 括

- 1) 昭和48年度油症一斉検診時(昭和49年1月)(208名)の頭痛の頻度は59.6~66.8%であつた。
- 2) 頭痛を訴えるものと訴えないものとの間に平均血中 PCB 濃度に差はなかつた。
- 3) 頭痛は15歳以上のものが15歳未満のものより高頻度であつた。
- 4) 手足の異常感(しびれ感)も15歳以上のものに高頻度であつた。
- 5) 検診時、15歳以上の認定者と未認定者間で頭痛の頻度に差はなかつたが、しびれ感は認定者により多くみられた。

6) 頭痛としびれ感の相関は検診時の15歳以上の認定者、未認定者の双方に認められた。

7) 2名の頭痛を訴える慢性油症患者の髄液検査では脳圧亢進(髄液圧上昇)はなく、髄液 PCB 濃度も高くはなかつた。

8) 慢性油症患者にみられる頭痛は頭全体に持続性、非拍動性、非発作性の鈍痛であり、絶食療法が有効と報告されているが、なお問題点が残っている。

黒岩義五郎教授の御校閲に深謝します。また本研究に御協力いただいた福岡県衛生部、九大油症治療研究班の各位ならびに資料整理に助力された川津伊津子嬢に感謝します。

文 献

- 1) Bille, B. S.: Migraine in school children. A study of the incidence and short-term prognosis and a clinical, psychological and electroencephalographic comparison between children with migraine and matched controls. *Acta paediat. scand. (Uppsala)*, 51 Supp.: 136: 1-151, 1962.
- 2) 今村基雄: 油症患者に対する絶食療法の効果. 福岡医誌 63: 412-415, 1972.
- 3) 今村基雄: 絶食療法を実施した油症患者の追跡調査. 福岡医誌 66: 646-648, 1975.
- 4) 幸田 弘, 増田義人: 九州大学附属病院油症外来患者の血中 PCB と臨床症状との関係. 福岡医誌 66: 624-628, 1975.
- 5) 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.
- 6) 増田義人, 香川梨絵, 島村京子, 高田真由美, 倉恒匡徳: 油症患者および一般人の血液中のポリ塩化ビフェニール. 福岡医誌 65: 25-27, 1974.
- 7) Murai, Y. and Kuroiwa, Y.: Peripheral neuropathy in chlorobiphenyl poisoning. *Neurology* 21: 1173-1176, 1971.
- 8) 永松啓爾, 黒岩義五郎: 油症患者における神経学的所見. その脳波所見について. 福岡医誌 62: 157-158, 1971.
- 9) Ogden, H. D.: Headache studies. *Statistical data. II. Headache Patients. J. Allergy* 23: 458-464, 1952.
- 10) 小川道子: 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. 福岡医誌 62: 74-78, 1971.
- 11) 奥村 恂, 平山千里, 鵜沢春生: 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. 福岡医誌 62: 123-131, 1971.
- 12) 尾前照雄: 油症と PCB に関する研究報告第5集 序言. 福岡医誌 66: 547-548, 1975.

PCB 汚染油摂取者の皮膚所見と血中 PCB との関係

久留米大学医学部皮膚科学教室

高 松 スミ子・丸 田 宏 幸

久留米大学医学部環境衛生学教室

井上 義 人・阿 部 純 子・高 松 誠

Dermatologic Signs and Blood PCB in the Subjects Having Taken PCB-containing Rice-Oil

Sumiko TAKAMATSU and Hiroyuki MARUTA

*Department of Dermatology, Kurume University School of
Medicine, Kurume 830, Japan*

Yoshito INOUE, Sumiko ABE and Makoto TAKAMATSU

*Department of Environmental Health, Kurume University
School of Medicine, Kurume 830, Japan*

Dermatologic examinations were performed in July 1974 in 196 subjects living at Tamanoura-machi, Nagasaki Prefecture, who took PCB-containing rice-oil. At the same time, blood PCB levels and its gas-chromatographic patterns were examined. Each subject was classified into the following 3 groups on the basis of gas-chromatographic PCB patterns; group A showing a peculiar pattern to Yusho patients, group C showing a similar pattern to that of controls, and group B showing an intermediate pattern between those of groups A and C.

Results of this examination were the followings:

1) Dermatologic signs were considered to be relieved during the 6 years after taking the rice-oil. Signs still remained included black comedo, acne-form eruption, pitted scar, skin and/or mucosal pigmentation, nail pigmentation and nail deformity.

2) Incidence of eruptions was higher in the group A than in the group C with statistical significance ($P < 0.01$).

3) Grading scores of dermatologic signs of each subject in the group C showed Poisson distribution, but distribution of the signs in the group A was different from that in the group C.

4) Black comedo, pitted scar, nail pigmentation and nail deformity in the group A was higher in incidence than in the group C with statistical significance ($P < 0.005$).

From the results above-mentioned, we discussed on the diagnostic significance of dermatologic examinations in Yusho patients.

長崎県五島玉之浦町でいわゆる“油症”が発生したのは1968年(昭和43年)の7月から10月にかけてであった。症状としては最初、皮膚症状が主で、その他、目やに、腹痛、下痢、倦怠感を訴えている。1969年6月からは咳嗽、下痢などの症状をみるものが増えた。皮膚所見は1970年の末ごろから、いくらか軽快していった。それとともに不定の神経、内科的愁訴が増えている¹⁾。著者らが玉之浦町で油症に関する住民

の疫学的調査を実施したのは1974年の1月、7月、8月の3回である。本論文は、この時に観察した皮膚所見と血中 PCB の量的ならびに質的面との関係を検討したものであつて、これにより皮膚所見のもつ意義を明らかにしたいと考えた。福岡県の油症認定患者についての血中 PCB と臨床症状、特に皮膚症状との関連については幸田ら²⁾の報告があり、また油症皮膚重症度評価については旭ら³⁾の試案がある。今回の検査

はこれらの報告に準じて行い、対象を五島玉之浦町の汚染油摂取者にとって疫学的解析を行い、発症6年後の後遺症ともいべき皮膚の油症診断上の価値について考察した。

調査方法

長崎県五島玉之浦町の油症患者については、この町の患者の会と患者を守る会により患者名簿が出来ていて、汚染油摂取状況が明らかにされている。この名簿によつて、玉之浦町で PCB 汚染油を摂取した住民の検索を行った。

1. 調査対象

玉之浦町の汚染油摂取者は3回にわたる検診によつて、ほぼ全員を調べることができた。本論文では1974年7月に成人病検診を兼ねて実施した15歳以上の住民についての成績について述べる。被検者は男子83名、女子113名、計196名である。年齢は15歳以上81歳に及ぶが、特に30歳から59歳までの世帯の中心となるものが最も多く、その年齢層だけで69%を占めている。

2. 調査時期

1974年7月、玉之浦町の公民館において実施した。

3. 調査項目

住民の成人病検診に準じて、問診、自覚症調査、体格、体力検査、視力、呼吸、循環機能、心電図、尿、血液(Hb, Ht, 全血比重、コレステロール、トリグリセライド)検査のほか、厚生省の昭和47年度油症診断基準の項目に従つて内科、皮膚科、眼科学的検診を併せて行つた。

4. 血漿中 PCB の分析

Jensen 法変法⁵⁾により分析した。すなわち、ヘキサンで抽出、クリンアップを行い、更にシリカゲルドライカラムにかけた溶出液を濃縮して、ECD 付ガスクロマトグラフにかけた。標準物質には KC-500: 600=1:1 を使用してピーク高法により定量した。また血中 PCB のガスクロマトグラムのピークパターンについては油症治療研究班の協定によるピークナンバーを用いた。すなわち PP'-DDE の次のピークをピーク1として以後順次にピーク2, 3, 4, 5, 6と名づけた。

調査結果

1. 血漿中 PCB のパターン別分類

油症患者には特有なガスクロマトグラム・パターンのあることが確認されている¹³⁾。すなわち、比較的安

定なピーク2を基準として、各ピーク高の相対的比較によつて判定するが、油症患者ではピーク1が低く(おおむね50%以下)、ピーク5が高い(おおむね20%以上)という特徴がみられた(図1)。この油症患者に特有なパターンをAとし、健常者にみられるパターンをCと命名した。ピーク1の低下、あるいはピーク5の上昇のいずれかを示し、Aに近いものをBとした。

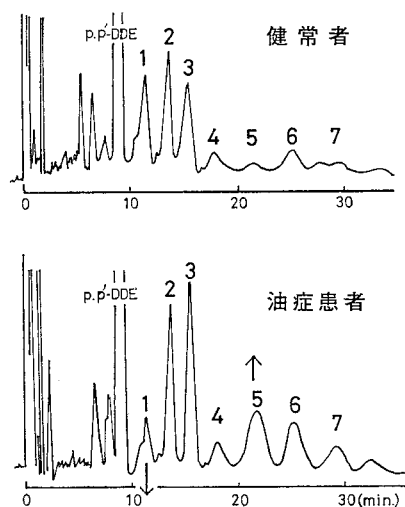


図1. 血中PCBのガスクロマトグラム

五島の住民では健常者でも福岡の健常者に比べ、血漿中 PCB 濃度が高く、ガスクロマトグラムのピークパターンもピーク1が低く、患者と健常者の差が小さかった。しかし患者は健常者に比べ、やはり相対ピーク高では有意にピーク1が低く、ピーク5が高かつた($P < 0.01$)¹⁾。調汚査した玉之浦町の染油摂取者の血漿中 PCB をパターン別に分類すると、表1のようである。健常者と異なるAパターンは30.1%、Bパターンは38.8%、A、B計68.9%にみられた。残りの31.1%は健常者にみられるCパターンであつた。またパターン別の分類には年齢別に特に意義ある変化は認められなかつた。

表1. 血中PCBのパターン別分類

パターン	♂	♀	計	%
A	27	32	59	30.1
B	36	40	76	38.8
C	20	41	61	31.1
計	83	113	196	100.0

表 2. 各皮疹の年齢別発現率

年齢	被検者数	黒色面皰		痤瘡後癢痕		指趾爪変色		指趾爪変形		皮膚・粘膜色素沈着		痤瘡		アテローム	
		実数	発現率 %	実数	発現率 %	実数	発現率 %	実数	発現率 %	実数	発現率 %	実数	発現率 %	実数	発現率 %
15～19	5	4	80.0	1	20.0	0	0	2	40.0	0	0	4	80.0	0	0
20～29	12	6	50.0	3	25.0	2	16.7	2	16.7	1	8.3	7	58.3	2	16.7
30～39	27	11	40.7	7	25.9	5	18.5	4	14.8	9	33.3	12	44.4	2	7.4
40～49	63	30	47.6	9	14.3	9	14.3	9	14.3	14	22.2	18	28.6	5	7.9
50～59	46	20	43.5	4	8.7	6	13.0	5	10.9	7	15.2	3	6.5	4	8.7
60～69	22	13	59.1	2	9.1	3	13.6	6	28.6	1	4.5	1	4.5	2	9.1
70～79	18	12	66.7	1	5.6	5	27.8	3	14.4	0	0	4	22.2	3	16.7
80以上	3	2	66.7	0	0	1	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0
計	196	98	50.0	27	13.8	31	15.8	31	15.8	32	16.3	49	25.0	18	9.2

2. PCBのパターン別にみた皮疹発現率

観察した皮疹は痤瘡様皮疹、黒色面皰、痤瘡後癢痕、アテローム、皮膚・粘膜（球結膜、歯齦）・爪の色素沈着、爪変形および Meibom 腺肥大である。

痤瘡様皮疹、黒色面皰、痤瘡後癢痕は、顔面、耳介、頸部、胸、背部、とくに腋窩、乳輪、そけい部、臀溝にみられ、毛孔の開大を伴うものもあつた。

色素沈着は、顔面とくに鼻周囲、軀幹、耳介後部、歯肉、球結膜に点状、帯状またはびまん性にみられた。

指趾爪の変色は、全指または全趾あるいは拇指ないし第1趾に局限して対称性にみられる褐色のびまん性色素沈着であるが、31例中3例は五島ら³⁾によつて報告された褐色の縦に走る線条として観察された。指趾爪の変色は、同時に爪変形（扁平化または鉤彎）を伴うことが多かつた。

これらの皮疹の発現率を年齢別にみると、表2のようである。すなわち若年層に多くみられるのは痤瘡様皮疹と痤瘡後癢痕であり、老人層に多いのは、指趾爪変色であつた。また色素沈着は壮年層に多く、黒色面皰、指趾爪変形、アテロームには年齢による発症率に差が認めにくい。このことは汚染油摂取者にみられる皮疹の発現率は生理的機能の年齢別の活性に応じて加

速される傾向にあるものといえよう。また、これら皮疹の総発現率をA、B、Cパターン別にみると表3に示すようである。A群の皮疹発現率86.4%で、B、C群に比べ危険率1%以下で有意に皮疹発現が多かつた。

最も多くみられたのは黒色面皰50.0%、次いで痤瘡25.0%、痤瘡後癢痕、指趾爪変色、変形、皮膚・粘膜の色素沈着は各々15%前後である。アテローム9.2%、Meibom 腺肥大5.9%で、皮疹の化膿傾向は3例にすぎなかつた。

3. 各皮疹の PCB パターン別発現率について

図2および表4は各々の皮疹についてのパターン別

表 3. PCBのパターン別にみた皮疹発現率

パターン	例数	皮疹のある者	発現率 %	有意性
A	59	51	86.4	←← ←
B	76	51	67.1	
C	61	36	59.0	

A・B、A・C間 危険率1%以下で有意

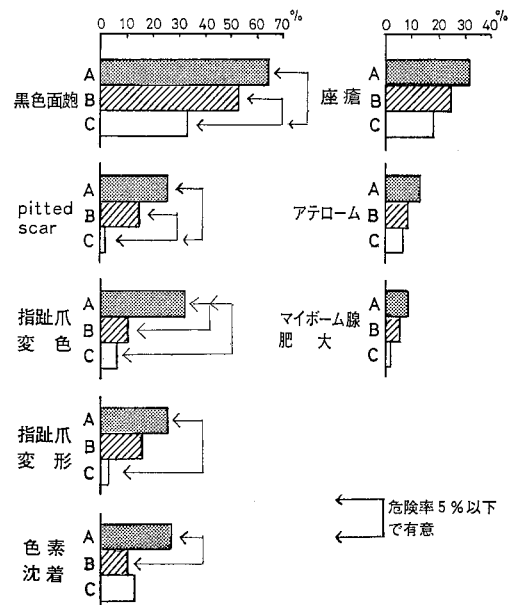


図 2. PCBパターン別にみた皮膚症状発現率

表 4. PCBパターン別にみた各皮疹発現率

皮 疹	項 目	血中 PCB パターン			総 計 (196 例)
		A (59例)	B (76例)	C (61例)	
黒 色 面 皰	有 疹 者	38	40	20	98
	有 疹 率 %	64.4	52.6	32.8	50.0
	有 意 性	$P < 0.005$ $P < 0.025$			
瘡 瘡 後 癢 痕	有 疹 者	15	11	1	27
	有 疹 率 %	25.4	14.5	1.6	13.8
	有 意 性	$P < 0.005$ $P < 0.01$			
指 趾 爪 変 色	有 疹 者	21	7	3	31
	有 疹 率 %	35.6	9.2	4.9	15.8
	有 意 性	$P < 0.005$			
指 趾 爪 変 形	有 疹 者	17	12	2	31
	有 疹 率 %	28.8	15.8	3.3	15.8
	有 意 性	$P < 0.005$ $P < 0.01$			
色 素 沈 着	有 疹 者	16	8	8	32
	有 疹 率 %	27.1	10.5	13.1	16.3
	有 意 性	$P < 0.025$			
瘡 瘡	有 疹 者	19	19	11	49
	有 疹 率 %	32.2	25.0	18.0	25.0
ア テ ロ ーム	有 疹 者	8	6	4	18
	有 疹 率 %	13.6	7.9	6.6	9.2
マ イ ボ ーム 腺 肥 大	有 疹 者	5	5	1	11
	有 疹 率 %	8.5	6.6	1.6	5.1

発現率を比較し、その有意性を検討したものである。各皮疹ともAパターンにおいて、最も発現が高く、Cパターンに最も少ないという明瞭な関係がみられた。

パターン間発現率の有意性を検討すると、黒色面皰、瘡瘡後癢痕、指趾爪変色、変形では、A、C間において危険率0.5%以下という極めて高い有意差をもつて、両群間の発現率に差がみられた。

4. 皮疹の有無と血漿中 PCB 濃度との関係

皮疹の有無による血中 PCB 濃度の差異をパターン別に比較すると図3および表5のようである。

皮疹の有無にかかわらず、A、B群は各々C群に比べて1%以下の危険率で PCB 濃度に有意の高値が認められるが、各群とも皮疹の有無によつて濃度差を認めなかつた。このことは血中 PCB の量よりも質的面を重視する必要があることを示している。

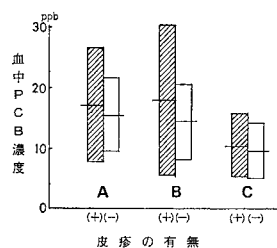


図 3. パターン別にみた皮疹の有無による血中 PCB 濃度 (±s)

5. 皮膚重症度の総合評価と血中 PCB パターン

油症の皮膚重症度については、急性中毒期の皮疹について、五島ら³⁾は判定基準を発表した。これは、色素沈着 (I 度)、面皰 (II 度)、瘡瘡様皮疹、囊腫 (III 度)、皮疹の広汎化 (IV 度) といった主として

表 5. 皮疹の有無による血中PCB濃度の比較

パターン	皮 疹 の な い 者			皮 疹 の あ る 者		
	例 数	血中PCB濃度 (ppb)	有 意 性	例 数	血中PCB濃度 (ppb)	有 意 性
A	8	15.6± 6.3	P<0.01 P<0.01 P<0.01	51	17.2± 9.5	P<0.005 P<0.005 P<0.005
B	25	14.4± 6.5		51	18.1±12.7	
C	25	9.8± 4.8		36	10.5± 5.4	

↑ 有意差なし

表 6. 油症皮疹点数評価

皮 疹	0点(一)	1点 (十)	2点 (廿)	3点 (卅)
色素沈着				
爪	なし	指趾の一方のみ薄い、指趾ともにあるが極めてうすい	指趾ともにより薄い、指趾の一方のみかなり濃い	指趾ともにより濃い
顔 面	なし	ようやく異常と認められる程度	明らかな色素沈着がある	高度の色素沈着がある
歯肉・球結膜	なし	同 上	同 上	同 上
面 皰	なし	少数が不規則に散在	ある程度数が対称的に散在	皮疹多数
痤 瘡	なし	同 上	同 上	同 上
痤瘡による瘢痕	なし	同 上	同 上	瘢痕多数
爪 変 形	なし	指趾の一方のみ、軽度	指趾ともにより、軽度、指趾の一方のみ、かなり強い	指趾ともにより、強い
アテローム	なし	エンドウ大程度のものが少数	クルミ大までのものが少数、エンドウ大程度のものが多数	クルミ大以上またわクルミ大までのものが多数
化膿傾向	なし	時に化膿する(年に2・3回ぐらい)	ややしばしば化膿する(月に1回ぐらい)	常時化膿を反復
マイボーム腺肥大	なし	やつと認めるくらい	やや多い	多 量

定性的基準による評価法である。その後、慢性中毒期に移行し軽微となった皮疹の定量的な総合評価法として、旭ら²⁾は油症皮疹点数評価試案を発表した。著者らは、旭らの試案に従い汚染油摂取者の皮疹の点数評価を試み、PCBパターン別にその度数分布の比較を行った。なお、著者らは色素沈着の項目に、皮膚、爪だけでなく歯肉、球結膜部位の色素沈着を加え、なお指趾爪の変形を加えた。また、過去の皮疹の反映として、傷痕ともいえる痤瘡後瘢痕を加えた。これは単に油症皮疹の治癒経過の観察比較の目的ではなく、油症診断上の意義を検討する目的のためである(表6)。

評価点数の度数分布を血中PCBのパターン別に比較すると図4のようになる。健常者と区別のつかない

パターンC群では、0点すなわち皮疹がないか、または皮疹1の者が77%を占めてm=1の典型的なPoisson分布を示し、皮疹発現の少ないことを意味している。A群では評価点数の高いものが多く、B群はその中間的な分布を示した。油症皮疹の各々は非特異的にもみられるものであるが、評価点数1ならびに皮疹のない者の合計はA群に少なく、B群はA、C群の中間の値を示した。また評価点数の高いものの比率もA群に高い。

Aパターンで高得点を示す被検者について症例をあげる。

1) 40歳女性。10点。血中PCB濃度22ppb。顔面、頸部に黒色面皰、痤瘡、痤瘡後瘢痕が不規則に散

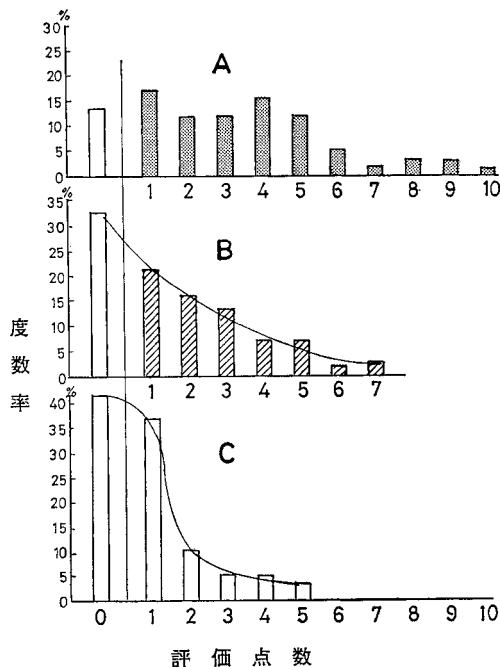


図4. 血中PCBのパターン別にみた皮膚症状評価点数の度数分布

在, 顔面・手・結膜・歯肉縁に明らかな色素沈着, 全指趾爪の色素沈着ならびに変形, Meibom腺肥大を備え, なお眼脂の分泌増加を伴っていた。

2) 49歳男性. 9点. 30 ppb. 同じく顔面, 頸部, 項部に, 黒色面皰, 瘡瘡, 瘡瘡後癢痕, 顔面・歯肉の色素沈着, 趾爪の変形ならびに色素沈着を備え, なお耳後部より項部に小指頭大アテローム2個がみられた。

3) 37歳男性. 9点. 28 ppb. 顔面, 背部, 下腹部, 臀溝に黒色面皰, 瘡瘡様皮疹, 瘡瘡後癢痕が対称性に散在, 背部, 臍周囲, 臀部にはアテロームを伴う。

4) 32歳女性. 8点. 7 ppb. 顔面に黒色面皰, 瘡瘡様皮疹, 瘡瘡後癢痕, 乳輪の面皰様囊腫, 歯肉縁の明らかな色素沈着, 趾爪のびまん性色素沈着をみる。本患者は胎児性油症児4名を出産し, 出産とともに血中PCB濃度の低下と皮疹の軽快を来しているものようである。

以上のように汚染油摂取者にみられる皮疹は, 血中PCB残留をよく反映しており, また点数評価で高得点のものは各種皮疹が混在していた。各皮疹を個別にみるのではなく, 皮疹を総合的に観察評価する点数評価法は軽微な皮疹もこれをとらえてほぼ定量的に評価

しうようで, PCBによる汚染証明にあたつて有用であると思われる。

考 察

油症は, 顕著な皮膚症状をもつて発症し, 皮膚症状の重症度はそのまま油症の重症度であつた⁸⁾⁷⁾。年とともに皮膚症状は軽快の途をたどり消退してきた。その皮疹の経過について利谷, 幸田, 旭ら⁸⁾¹⁵⁾¹⁶⁾は年次的な観察報告を行つた。五島玉之浦町の油症患者の場合もほぼ同じような経過であつた。皮疹の軽快は, 皮膚粘膜の脂腺を通じて排泄される低塩化物の減少と結びあつているように思われる。

症状の主体をなしていた皮疹の軽快とともに多彩な神経的および内科的愁訴が目みられるようになってきた。すなわち全身倦怠感, 作業能力の減退, 頭痛, 頭重, 腹痛, 手足のしびれなどの末梢神経症状その他である。これらは老人性変化あるいは他の併存疾患などに修飾され, 油症との因果関係において客観的にとらえることは困難である。

一方, PCBのうち水酸化され難い6塩化物以上の高塩化物は, しつように体内に残留することが知られている。環境汚染によるPCBの慢性微量侵入にあたつては, 脂肪組織に集積して重要な機能障害を来さないが, 油症のように短期間に大量のPCBが侵入した場合には, 脂肪組織のみならず他の重要臓器にも残留することが知られている¹⁴⁾。

分離能の良好なカラムの使用により, 人体に残留するPCBの成分が明らかにされている。Aパターンに於て低下する成分, すなわちピーク1は, 3,4,2',4',5'-および3,4,2',3',4'-pentachlorobiphenylが主成分であり, 上昇するピーク5の主成分は, 3,4,2',3',4',5'-hexachlorobiphenylおよび2,4,5,2',3',4',5'-heptachlorobiphenyl¹⁷⁾¹⁸⁾である。このことは, 油症患者においては残留性, 毒性の高い高塩化物が残留していることを示している。

さらに汚染ライソイル中のPCBが, もとのKC-400と異なることは, 以前から知られており, ステンレス管の中で熱媒体として使用される過程に, 毒性の高い酸化物であるpolychlorodibenzofuran (PCDF)が生ずることが報告された¹⁰⁾。また櫻本ら⁴⁾は最近, 汚染ライソイル中より抽出した(PCB+PCDF)を投与した動物実験によつて, 早期にピーク1が低く, ピーク5が高い油症特有のパターンを再現したことを報告している。

以上のように, 残留性, 毒性の高いPCBの高塩化

物乃至酸化物が体内に残存し、多彩な愁訴、客観化しにくい神経的および内科的不定愁訴が臨床症状の主体をなしているのが油症の現況である。

皮膚症状は軽快し、化膿傾向、Meibom 腺肥大、嚢腫は少なくなり、痤瘡様皮疹は瘢痕となり、色素沈着もその度を減少してきた。指趾爪は、軽度ないし中等度の褐色色素沈着を伴う扁平化、鉤彎などの特有の爪変形を残している。このように皮膚症状はその皮疹の程度が軽微であり、後遺症ともいえる瘢痕化、あるいは爪変形であつても、客観的にとらえうるという点において、過去の PCB 汚染ないしはその残留の証左となりうることを、著者らは血中 PCB との関連において明らかにした。

なお皮膚症状の各々も、油症に特異疹はなく、種々の原因によつて発生しうるものであるが、各皮疹を総合的に観察評価するならば、PCB 汚染を考慮する上での意義は大きい。点数評価法は、軽微な皮疹もこれをとらえて、ほぼ定量的に評価しうる点において、とくに軽快期の皮疹をもつての汚染証明にあたり有用であると思われる。

さらに PCB 中毒は単に油症にとどまるものではなく、種々の産業職場で広範囲に PCB が使用されたため、それによる広範な環境と人体汚染が起こっている。最近、西陣燃糸作業⁶⁾や船底塗料作業¹²⁾にも PCB による人体汚染と汚染者の痤瘡様皮疹の発生が見いだされている。ところが、血中 PCB 濃度は現在の油症患者よりもはるかに高いにもかかわらず、皮膚症状や各種の臨床症状は軽微である。この点は油症と異なるところで、その発症機序の違いが追求されている。

ま と め

長崎県五島玉之浦町で、PCB に汚染したカネミ油を摂取した住民 196 名について、1974 年 7 月、皮膚所見を観察し、血中 PCB の量的、質的面との関係を検討した。

汚染油摂取後満 6 年を経過した時点で、皮膚症状にはかなりの消退があり、黒色面皰、痤瘡様皮疹、痤瘡後瘢痕、色素沈着、指趾爪変色、変形が主症状であつた。

血中 PCB のガスクロマトグラムで油症特有のパターンを示す A 群は、健常者と同じパターンを示す C 群に比べ、有意に皮疹発現が高かつた。皮膚症状評価点数の度数分布は、C 群では、平均値 (m)=1 の Poisson 分布を示すのに比べて、A パターンでは評価点数の高いものが多く、明らかに異なる分布がみられ

た。とくに黒色面皰、痤瘡後瘢痕、指趾爪の変色および変形は、A 群では C 群に比べ、いずれも危険率 0.5 % 以下で発現が高く、残遺症ともいえる瘢痕、爪変形も含めて、これらの皮疹が油症診断上意義があるように思える。

御校閲をいただいた久留米大学医学部皮膚科学教室 笹井陽一郎教授に深謝致します。

文 献

- 1) 阿部純子：油症患者と健常者の血漿 PCB について。衛生学雑誌投稿中。
- 2) 旭 正一、幸田 弘、利谷昭治：昭和 48 年度、49 年度一斉検診における油症皮膚重症度の変動と新しい皮膚重症度評価試案。福岡医誌 66: 629-634, 1975。
- 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) 堀 伸二郎、宮田秀明、村上保行、前田造一郎、樫本 隆：油症原因油投与マウスにおける PCB の質的推移。第 32 回日本食品衛生学会講演集 34, 1976。
- 5) Inoue, Y., Abe, S., Esaki, H. and Takamatsu, M.: Polychlorinated biphenyls in human blood. Kurume Med. J., 20: 83-86, 1973。
- 6) 井上義人、阿部純子、高松 誠、青木信雄、藤原邦達：某繊維関係企業で発見された PCB 汚染。第 34 回日本公衆衛生学会講演集 22, 461, 1975。
- 7) Jensen, S. and Sundström, G.: Structures and levels of most chlorobiphenyls in two technical PCB products and in human adipose tissue. Ambio, 3, 69, 1974。
- 8) 幸田 弘、旭 正一、利谷昭治：昭和 47 年度一斉検診による油症患者の皮膚所見。福岡医誌 65: 81-83, 1974。
- 9) 幸田 弘、増田義人：九州大学附属病院油症外来患者の血中 PCB と臨床症状との関係。福岡医誌 66: 624-628, 1975。
- 10) 園田信治：大阪府公衆衛生研究所。所内会議配布資料 1976。
- 11) 高松 誠：カネミ油症の追跡。科学 44: 755-762, 1974。
- 12) 高松 誠：船底塗料作業者の血中 PCB について。未発表資料。
- 13) 高松 誠、井上義人、阿部純子：血液中 PCB の診断学的意義。福岡医誌 65: 28-31, 1974。
- 14) 田中潔：PCB と複合汚染の医学。九大出版会、福岡、1976。
- 15) 利谷昭治：昭和 46 年度一斉検診による油症患者の皮膚所見。福岡医誌 63: 392-395, 1972。
- 16) 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。福岡医誌 62: 132-138, 1971。
- 17) 渡辺 功、薬師寺積、桑原克義、浜野米一、吉田精作、村田 弘、児山健策、原 一郎、園田信治：油症患者および接触者の PCB 解析。第 34 回日本公衆衛生学会講演集 22, 215, 1975。

昭和50年度一斉検診における 油症患者皮膚所見の推移

福岡大学医学部皮膚科学教室（主任：利谷昭治教授）

利 谷 昭 治

九州大学医学部皮膚科学教室（主任：占部治邦教授）

旭 正 一・幸 田 弘

Alteration in Dermatological Findings of Patients with Yusho (PCB Poisoning) in the General Examination 1975

Shoji TOSHITANI

*Department of Dermatology (Director: Prof. S. Toshitani),
Faculty of Medicine, Fukuoka University,
Fukuoka 814, Japan*

Masakazu ASAH and Hiromu KODA

*Department of Dermatology (Director: Prof. H. Urabe),
Faculty of Medicine, Kyushu University,
Fukuoka 812, Japan*

One hundred patients with Yusho were examined dermatologically in the general yearly examination of 1975. The skin severity index was nearly equal to that obtained in the previous year, but was considerably improved as compared with the indices in 1969 and in 1972.

はじめに

油症患者の natural history を知るために毎年1回追跡調査の形式で一斉検診が実施され、その調査成績についてはその都度報告してきた^{1)~5)}。昭和50年度については、昭和51年1月26、27の両日九州大学附属病院にて主として福岡市近郊の患者を、同じく27日久留米大学附属病院において久留米・大牟田地区の

患者を、1月28、29、30日、2月2日の4日間主として北九州市およびその附近の患者を対象に一斉検診が実施された。検診対象患者数は611名で検診希望者は240名、実際に検診を受けた患者は100名であった。受診希望者に対する受診率は41.6%、検診対象患者に対する受診率は16.4%にすぎなかった（表1）。しかし油症未認定患者の受診希望者は極めて多く、受診率が100%を超えた所が多かった。しかも新らしく認定される患者もあり、潜在患者のいることが示唆される。

表 1. 油症追跡調査施行状況

年 度	実 施 時 期	受 診 者 数
昭和44年度 (1969)	昭和44年 8 月	352 名
45年度 (1970)	45年 8 月	205
46年度 (1971)	46年 8 月	129
47年度 (1972)	48年 1 月	89
48年度 (1973)	49年 1 月	119
49年度 (1974)	50年 1 月	148
50年度 (1975)	51年 1 月	100

皮膚重症度の変動

1. 昭和49、50年度皮膚重症度比較

昭和50年度一斉検診受診者のうち、前年度(昭和49年度)も受診した63例について皮膚重症度を比較した成績が表2である。不変(皮膚重症度に変動がない)が30例(47.6%)、改善(皮膚重症度が減少した)が17例(27.0%)、増悪(重症度が増加した)

が16例(25.4%)で、全体としては停滞状態を示している。

表 2. 同一患者における昭和49年度と昭和50年度の皮膚重症度比較

不 変			改 善			増 悪		
昭49	昭50	例数	昭49	昭50	例数	昭49	昭50	例数
0 → 0	5		0 I → 0	3		0 → 0 I	3	
0 I → 0 I	2		I → 0 I	3		0 → I	2	
I → I	6		I → 0	2		0 I → II	2	
I II → I II	2		I II → I	1		I → II	2	
II → II	6		II → I	1		I → III	1	
III → III	5		II → 0 I	2		II → II III	1	
IV → IV	4		II → 0	1		II → III	2	
			II → I II	1		III → III IV	1	
			III → I II	1		III → IV	2	
			IV → III IV	1				
			IV → III	1				
30 例			17 例			16 例		
(47.6%)			(27.0%)			(25.4%)		

2. 昭和47, 50年度皮膚重症度比較

昭和49年度との比較では上述のようにほとんど変動がみられないが、昭和47年度のそれと比較した成績は表3のとおりである。昭和50年度に受診した同一患者が昭和47年度にも受診した数は31例に激減するが、不変が7例(23%)、改善が20例(64%)、増悪が4例(13%)であつて明らかに改善傾向が顕著である。

表 3. 同一患者における昭和47年度と昭和50年度の皮膚重症度比較

不 変			改 善			増 悪		
昭47	昭50	例数	昭47	昭50	例数	昭47	昭50	例数
I → I	4		I → 0 I	4		I → I II	1	
III → III	1		I → 0	4		I → II	1	
IV → IV	2		II → I II	1		II → III	1	
			II → I	1		III → IV	1	
			II → 0	2				
			II III → II	2				
			III → II III	1				
			III → II	1				
			III IV → III	1				
			III IV → I II	2				
			IV → III	1				
7 例			20 例			4 例		
(23%)			(64%)			(13%)		

3. 初期(昭和44年度), 中期(昭和47年度), 最近(昭和50年度)皮膚重症度比較

第1回追跡調査は昭和44年であり最も初期のものと考えられる。昭和47年度を取り上げると中期を代表すると考えられ、さらに最も最近のものは昭和50年度であつてこの三者の重症度を比較すると表4のようになる。昭和50年度と44年度の共通受診患者50例を取り上げると、昭和47年度には受診していないものが26例(54%)もある。不変のもの11例(22

表 4. 同一患者における昭和41年度, 昭和47年度と昭和50年度の皮膚重症度比較

I. 改善グループ(32例)

症例	年齢	性	昭 44	昭 47	昭 50
No. 1	77	♂	0 I →	II →	0
2	45	♂	0 I →	I →	0
3	49	♀	I →	×	0 I
4	12	♀	I →	×	0 I
5	12	♀	I →	×	0
6	39	♂	I →	I →	0 I
7	48	♂	I →	×	0 I
8	17	♀	I →	I →	0
9	53	♀	II →	I →	I
10	44	♀	II →	×	I
11	44	♂	II →	I →	I II
12	44	♀	II →	×	0 I
13	48	♀	II →	II →	0 I
14	14	♂	II →	×	I
15	12	♀	II →	×	0 I
16	14	♂	II →	×	0
17	33	♂	II →	×	0
18	32	♀	II III →	II →	I
19	45	♀	III →	×	II
20	45	♂	III →	×	II
21	17	♀	III →	×	I
22	42	♀	III →	II →	I II
23	13	♀	III →	×	I
24	48	♀	III →	III →	II
25	42	♂	III →	II III →	II
26	27	♂	III →	×	I
27	57	♀	III →	×	II
28	60	♂	V →	×	II
29	45	♂	IV →	IV →	III
30	15	♀	IV →	III IV →	I II
31	11	♀	IV →	III IV →	I II
32	35	♂	IV →	III →	II III

次ページへ続く

前ページより続く

Ⅱ. 不変グループ (11 例)

症例	年齢	性	昭 44	昭 44	昭 50
No. 33	31	♀	0	→ I	→ 0
34	68	♀	0	→ ×	→ 0
35	31	♂	I	→ ×	→ I
36	43	♀	I	→ I	→ I
37	66	♂	II	→ ×	→ II
38	43	♀	III	→ ×	→ III
39	48	♂	III	→ ×	→ III
40	36	♀	III	→ III IV	→ III
41	27	♀	III	→ ×	→ III
42	47	♂	IV	→ IV	→ IV
43	41	♀	IV	→ IV	→ IV

Ⅲ. 増悪グループ (7 例)

症例	年齢	性	昭 44	昭 47	昭 50
No. 44	8	♂	0	→ I	→ 0 I
45	44	♂	I	→ I	→ II
46	48	♀	II	→ ×	→ IV
47	40	♂	II	→ II	→ III
48	49	♀	II	→ ×	→ III
49	48	♀	II	→ III	→ III
50	54	♀	III	→ ×	→ III IV

註 ×……受診していないもの

%)、改善のみられたもの 32 例 (64 %)、増悪を示したものの 7 例 (14 %) でやはり皮膚重症度に関しては顕著に改善していることがわかる。改善例は 44 年度よりも 47 年度、47 年度よりも 50 年度と着実に皮膚重症度は改善傾向を示しているものが大多数であるのに反して、変化のないものでは、昭和 44 年度より 47 年度が増悪したものが 11 例中 2 例にみられており、増悪を示したものでは、II 度が最重度の IV 度になったものが 1 例あり、本症の難治性、ことに化膿傾向の強いことに驚く。

考 察

昭和 50 年度の一斉検診受診者数は 100 例にすぎず、昭和 47 年度に次いで少ない。

検診年次別皮膚重症度の推移をみると、

a) 昭和 44 年度と 45 年度の比較ではかなりの改善がみられた。

b) 45 年度と 46 年度の比較ではやや改善をみたが、有意差があるとは認められない。

c) 46 年度と 47 年度の比較ではほとんど変化がみられない。

d) 47 年度と 48 年度の比較でもほとんど変化がみられない。

e) 48 年度と 49 年度の比較では明らかに改善傾向がみられた。

f) 49 年度と 50 年度の比較ではほとんど変化がみられない。

以上のような成績で油症の初期に改善がみられたものが、中期にいたりほとんど変化がみられていない。しかしながら昭和 49 年度にいたって再び明らかに改善傾向がみられている。そして昭和 50 年度再びほとんど変動がないといったように、一度改善傾向がみられると 2, 3 年は変動がみられず、再び改善傾向がはっきりするという工合に、数年おきに改善傾向が顕著になっている。

このことは表 3, 4 において比較的良好に示されているように思われる。すなわち 50 年度の皮膚重症度を初期の 44 年度のそれと比較したり、中期の 47 年度のそれと比較すると改善傾向が顕著であつてよく実証されている。

また改善傾向をみると、皮膚重症度の高いものでも低いものでも同じ位の比率で改善がみられており、皮膚重症度の最も高い IV 度においてやや不変例が多いように思われる。一般的に子供は重症度も低く、改善傾向は成人に比較して良いように思われるが、少数例であるためははっきりした結論とはいえない。

昭和 48, 49 年度の前回の報告で皮膚重症度をある程度定量的見地も含めて記載しようとする試案を述べたが、毎土曜日に開いている九大油症外来に来院する油症患者では行いえても、平常診療にあずからない医師までも応援を仰ぐ一斉検診では実用化は困難であつた。しかし今後実用化したいと思つている。そこで今回の一斉検診の成績ではそのことには触れない。

ま と め

昭和 50 年度の油症患者の追跡調査の結果をまとめ、昭和 49 年度、昭和 47 年度、昭和 44 年度の皮膚重症度比較した。本年度の受診者数は 100 名で、昭和 49 年度の皮膚重症度とはほとんど変動はないが、昭和 47 年度、昭和 44 年度と比較すると改善傾向は顕著であつた。

文 献

- 1) 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.

2) 利谷昭治, 北村公一: 油症の臨床的観察とくに皮膚所見のその後の経過. 福岡医誌 62: 132-138, 1971.

3) 利谷昭治: 昭和46年度一斉検診による油症患者の皮膚所見. 福岡医誌 63: 46-49, 1972.

4) 幸田 弘, 旭 正一, 利谷昭治: 昭和47年度

一斉検診による油症患者の皮膚所見. 福岡医誌 65: 81-83, 1974.

5) 旭 正一, 幸田 弘, 利谷昭治: 昭和48年度, 49年度一斉検診における油症皮膚重症度の変動と新しい皮膚重症度評価試案. 福岡医誌 66: 629-634, 1975.

1975年における油症患者の二剖検例

肺癌および患者の死産児

福岡大学医学部病理学教室

菊池昌弘

九州大学歯学部口腔病理学教室

栗原憲二・樋口勝規

健和総合病院

梅田玄勝

Two Autopsy Cases of Yusho Patients in 1975

A Case of Pulmonary Carcinoma and a Stillborn from a Yusho Patient

Masahiro KIKUCHI

*Department of Pathology, School of Medicine, Fukuoka University,
Fukuoka 814, Japan*

Kenji KURIHARA, Yoshinori HIGUCHI

*Department of Oral Pathology, Faculty of Dentistry,
Kyushu University, Fukuoka 812, Japan*

Gensho UMEDA

Kenwa General Hospital, Tobata-ku, Kitakyushu City 804, Japan

A patient of Yusho and a stillborn baby from the mother with Yusho were autopsied during the year of 1975, seven year after the accidental onset of the disease.

Case 1. 72-year-old male. He and his family were diagnosed as Yusho patients in 1968. He had been suffering from joint pain, dyspnea and cough since 1969 and was diagnosed as carcinoma of the lung on December 1974. He died of severe respiratory disturbances on April 30, 1975. At autopsy a primary carcinoma of the lung, 3 cm in diameter, was found in the right upper lobe with no metastasis. Many small silicotic nodules were disseminated in both lungs which showed considerable fibrosis. Bronchiectasis and focal pneumonia were the other findings. The amount of PCB in the liver, kidney, brain and fatty tissues did not increase, but the gas chromatogram patterns were those particular to Yusho patients.

Case 2. Female stillborn baby. Her mother who is a Yusho patient, was previously delivered of a stillborn with dark brownish skin in 1968, that was so-called fetal type of Yusho patient. She became pregnant again in 1974 and was delivered a stillborn of 10 fetal months on March 5, 1975. At autopsy of this stillborn, no cutaneous pigmentation was present. The heart weighed 19 g and showed a ventricular septal defect, 4 mm in diameter, and right ventricular hypertrophy with dilatation. PCB contents in the liver, kidney and heart showed no increase, but the gas chromatogram patterns resembled those particular to Yusho patients.

昭和43年西日本を中心に発症した油症は昭和48年9月までに1200名の患者が認定され、そのうち22名が死亡している⁸⁾。これら死亡例のうち、5名ならびに

患者の分娩した死産児の1例が現在までに剖検されている。私どもは最近さらに1名の患者ならびに患者が死産した1胎児の剖検例について検索する機会を得た

ので報告する。

症 例

症例1 72歳、男、元炭坑夫（27歳から65歳まで従事）

住所 福岡県田川市

現病歴：昭和43年2月から3月にかけてカネミライソイルを使用し、5月下旬から洗顔に際し、眼がしみたり、眼脂が多くなつたことに気付いた。7月になると顔面が黒くなつてきた。10月ごろになると爪床が黒くなり、腰部、両膝関節部、両肩関節部、両下腿部に痛みが起こるようになった。同年12月に家族4名とも九州大学で油症と認定された。その後腰痛背部痛、膝関節痛が続くので、昭和45年3月から11月まで某病院に入院し治療していたが症状が変わらないので昭和45年11月10日、福岡市にある千鳥橋病院に入院した。入院後疼痛に対し、種々の薬物療法を施したが、関節痛、咳嗽、眼脂、顔面色素沈着は全く変わらず昭和46年5月2日退院した。その後咳嗽、喀痰が増加し、全身倦怠感も強まり、起坐呼吸の状態になったので5月11日田川市立病院に入院した。治療により起坐呼吸状態は改善されたので7月7日退院した。しかしその後歩行時の呼吸困難が著しいので同月9日再び千鳥橋病院に入院した。胸部レ線で気管支炎ならびに細気管支炎を伴った肺線維症と診断され、昭和47年4月29日まで入院していた。その後症状はほぼ安定していたが、昭和49年12月に風邪をひき胸部レ線にて肺癌と診断され、昭和50年1月7日千鳥橋病院に3回目の入院をした。

入院時現症：身長149cm、体重45kg、顔面に黒褐色の色素沈着を認めるとともに背部皮膚に面皰様皮疹を数か所認める。眼瞼結膜は貧血性。表在リンパ節は触知せず。手指は大鼓撥音を示す。血圧110/40が病的反射は明らかでないが、膝関節の運動制限をみる。

各種検査成績：血液像赤血球数 263×10^4 、血色素量7.6g/dl、白血球数7700（分類：好中球83%、好酸球1%、リンパ球12%、単球4%）。血液化学的検査、血清総蛋白5.7g/dl、アルブミン42.0%、グロブリン α_1 7.8%、 α_2 20.6%、 β 9.1%、 γ 20.8%、尿酸素10mg/dl、Na128mEq/l、K4.8mEq/l、Cl92mEq/l、トリグリセライド86mg/dl、SGOT32u/ml、SGPT19u/ml、アルカリフォスファターゼ15.8u、コレステロール108mg/al、CRP6+。肺機能検査 肺活量1560ml、一秒量1360ml、喀痰

結核菌陰性、細胞診Class I。胸部レ線像 右肺上葉に境界比較的明瞭な鶏卵大の結節性病変を認める。同部穿刺液から異型細胞を認めた。

入院後経過：心不全状態ならびに胸部痛は次第に増強し、昭和50年1月末から右肺腫瘤陰影も次第に拡大してきた。死亡10日前から貧血高度、呼吸困難大となり、3日前から起坐呼吸、2日前から顔面浮腫、四肢浮腫も強まり、全身状態が悪化し昭和50年4月30日死亡した。

剖検所見（千鳥橋病院8号、執刀者 栗原憲二、樋口勝規）死後5時間で剖検。

身長149cm、体重45kg、骨格中等大、栄養やや不良の男性屍。右上腕外側ならびに右前腸骨棘下約3cmの部位に約5cmの手術痕（炭坑事故による）を認める。皮膚は顔面でやや褐色調が強いほかには、面皰様ないしは、瘡癤様皮疹は明らかでない。腹腔内に異常液の貯留はない。胸腔では左胸膜の大部分ならびに右胸膜の全面的な線維素性癒着をみる。心は380gで少しく肥大し、右心の拡張が目立つ。肺は左右ともに炭粉沈着がやや多い。圧するに所々に粟粒大の硬い結節を触れるが、全般的に線維成分の増加により硬度を増している。右肺上葉、胸膜下に 3×3 cmの境界の比較的明瞭な結節を認める（Fig. 1）。剖面ではこの結節は灰白色調を呈し、硬い結合組織成分に富む辺縁部に包まれ中心部には壊死がみられる。娘結節はみられない。組織学的には核の大小不同が目立ち、異型性に富む細胞の増殖がみられ、巨大核細胞や核分裂像も混在する。多形細胞型未分化癌の像である（Fig. 2）。結節周辺部では結合組織増生が強くみられ、また炭粉沈着を伴う小肉芽巣もみられる。腫瘍組織は壊死傾向が大で、壊死部では多数の泡沫細胞が出現し、また所によつては、コレステリン結晶陰影もみられる。下葉に主としてみられる粟粒大小結節は、玉ねぎ状をなし、炭粉沈着もみられる硝子化結合組織から成る小肉芽で、結節辺縁部に近く比較的多数の扁光を示す微細顆粒状物質を認める（Fig. 3）。硅肺結節と考えられる。肺は広範に線維化がみられるが、これとともに所々に拡張した気管支末梢、気管支上皮の扁平上皮化生もみられる（Fig. 4）。また部位によつては、多数の好中球の肺胞内出現をみる巣状肺炎や（Fig. 5）。淡紅色に染まる液が肺胞を満し、多数の心不全細胞の出現をみる部位もある。肝は1360gで全般的にうつ血像がみられるのみである。脾は210gで軽度 to 中度に腫大し、組織学的には高度のうつ血ならびに静脈洞内への多数の組織球出現をみる。食道粘膜は肉眼的には著変なく、組

Table 1. PCB in tissues

Tissue	Case 1			Case 2		
	Whole basis (ppm)	Fat basis (ppm)	Type*	Whole basis (ppm)	Fat basis (ppm)	Type*
Liver	0.041	3.00	A	0.017	2.4	B
Kidney	0.016	1.40	A	0.009	trace	B
Brain	0.018	0.23	A			
Fat tissue (mesentery)	0.190	0.40	A			
Fat tissue (subcutaneous)	0.042	0.80	B			
Heart				0.029	trace	B

* Pattern of gas chromatogram⁶⁾

織的にも、食道腺には明らかな変化はみられない。上行結腸部にあずき大のポリープを3個認め、組織学的には腺腫であつた。なお皮膚の組織学的検索はなされていない。

主要剖検診断：(1) 肺癌（右肺上葉，未分化癌，転移なし），(2) 肺線維化を伴う硅肺症，(3) 両肺巣状肺炎，(4) 両胸膜線維性癒着，(5) 両肺気管支拡張症ならびにうつ血水腫，(6) 両心肥大拡張，(7) 肝，脾うつ血，(8) 大腸ポリープ（腺腫）3個，(9) 動脈硬化症中等度，(10) 胃粘膜出血性びらん。死因：肺病変による心不全。

体内 PCB 分布：剖検後 10%ホルマリン固定材料について増田らの方法によつて肝，腎，脳，腸間膜脂肪組織，皮下脂肪について PCB 濃度ならびに組成について測定した⁵⁾⁶⁾。その成績は Table 1 に示す。

小括：本例は，油症患者として種々の治療が施され，皮膚症状はかなりの改善をみていたが，心不全で死亡した例である。剖検で，肺に原発性未分化癌ならびに硅肺症を認め，また肺線維化が高度で，一部巣状肺炎も認め，これら肺病変による換気不全をもとにした心不全が直接死因となつていた。組織内 PCB は量的にはとくに大量とはいえないが，その分析パターンが主に増田ら⁶⁾の述べている A 型といわれる油症患者に比較的特徴的といわれる成績を示した。しかしながら病理形態学的には，油症例にみられる皮膚変化や，食道腺の変化は明らかでなかつた。

症例2 死産女児。

住所 福岡県北九州市現

病歴：母親は昭和43年油症と認定され，同年10月24日男児を死産，剖検によつて胎児型油症児と診断されている。その詳細については菊池ら²⁾がすでに報告している。その後母親は皮膚症状ならびに自覚症状も改善，昭和50年3月5日妊娠10カ月目に死産女児を

娩出した。妊娠中母親，胎児ともとくに異常はなかつた。

剖検所見（新中原病院 SS-6，執刀者 梅田玄勝）

身長 50 cm，体重 2.72 kg。骨格，栄養ともに中等度の女児屍。皮膚は死斑を広範びまん性に認めるが，色素沈着や面皰様皮疹はみられない。腹腔，胸膜内ともに少量の深紅色や，混濁した液を入れる。肺は拡張せず暗赤紫色調，一部にびまん性出血をみる。組織学的には高度のうつ血とともに肺胞内に少量の脱落表皮をみる（Fig. 6）。所によつては肺胞内に赤血球を充満する部位もある。心は 19.6 g 左胸腔に位置し，当該屍手拳大で右心室の肥大，拡張が著しい。心室中隔膜様部には 4 mm 径の欠損をみる卵円孔。ならびに Botallo 管は開存している。肝，脾，腎ともにうつ血が高度である。肝，脾における髓外造血巣は明瞭である（Fig. 7）。その他臓器には著変をみない。

主要剖検診断：(1) 死産児（胎齢 10 か月，体重 2720 g），(2) 心奇形（心室中隔欠損，右心室肥大拡張），(3) 全身諸臓器うつ血，(4) 肺出血，(5) 肝，脾髓外造血巣。死因：不明。

体内 PCB 分布：剖検後ホルマリン固定材料について症例1と同様な方法で測定した。その成績は Table 1 に示す。

小括：本例は，油症患者である母親が分娩した死産女児である。同母親は昭和43年にも死産児を娩出し，特徴的な皮膚色素沈着をしめす胎児型油症児を診断されている。今回の死産児は，皮膚変化は明らかでなく，また内臓諸臓器にも PCB 摂取と直接関係づけられる明らかな病変はみられない。ただ心奇形がみられた点は，今後 PCB との関係を検討すべき一つの所見と考えられた。胎児側には，直接死因になるべき変化はみられず，死産の原因は明らかでなかつた。PCB 分析では，増田ら⁶⁾のいう B 型のパターンがみられカネクロール混入カネミ油成分が母親より胎児へと移行

していた可能性が大であった。

考 察

油症患者の剖検所見については、Kikuchi et al.⁴⁾ が昭和49年までに検索し得た6例（胎児型1例を含む）について報告し、皮膚毛包の囊胞状拡張と過角化、色素沈着の他に内臓病変として、食道腺輸出管の拡張と上皮の重層化をみる例が多いと述べている。さらに症例によつては、原因の明らかでない心病変や、カルシウム代謝障害を示した例があることから、PCB大量摂取による影響として、遅発性病変として種々の変化が生じる可能性を否定できず、これを今後追求すべき点としてあげている。

私どもが今回検索した2例はKikuchi et al.⁴⁾ の症例が発症後5年以内に死亡した例であるのに比べ、ともに7年目に死亡、あるいは患者母親から娩出された例であり、カネクロール混入カネミ油摂取後の長期的な影響を検討するに適した例である。皮膚変化は症例1に顔面色素沈着が見られるほかは、2例ともくに明らかでなかった。臨床的に症例1ならびに症例2の母親で皮膚症状はかなり改善されているようであった。内臓においても、とくにPCB摂取に直接結びつけることのできる組織学的変化はみられず、食道腺にも異常は見いだされなかった。このように肉眼的ならびに光顕的にみて、従来述べられているようなカネクロールによるとされている特徴的な変化はなく、長期的影響についての形態学的な変化を明確にすることはできなかった。

油症患者の体内PCB分布については、増田ら⁵⁾ は脂肪組織において全量ベースで平均2.5 ppmで、一般人の0.9 ppmに比してやや高値を示し、そのガスクロマトグラムピークパターンは一般人のそれとは異なる特徴を示すものが多いとしている。症例1のみ脂肪組織内PCB量が測定されているが0.19 ppmであり、量的には一般人よりもむしろ低い値を示している。肝におけるPCB量についても症例1が0.041 ppm、症例2が0.017 ppmで、PCB調査研究委員会⁷⁾ が、一般人剖検例で調査した九州地方例の値0.5～0.001 ppmの範囲内に含まれ、とくに一般人との間に差異はなかった。

ガスクロマトグラムピークパターンについては、増田ら⁵⁾ は血中PCBについての分析から、油症患者ではこれが患者に特有なA型、A型に近いB型ならびに一般に近いC型の三つの型に分けられるとしている。同一方法で両症例についての検討を行った成績では、

症例1の諸臓器ではA型、症例2ではB型で、両例ともに油症患者に特有か、それに近い分析成績が得られた。このことは、発症後7年経過した時期になお体内にカネミ油とともに摂取されたカネクロールの一部が残存していること、さらにまたこのように長い年月がたつた時点でも母親から胎盤を介して胎児へと移行しうることを示すもので、PCBの長期体内貯留の面からみて重要な成績といえよう。

油症患者は昭和48年までに22名が死亡し、うち9名に悪性腫瘍の発生を認めていることから、PCB大量摂取と腫瘍発生との関係が論じられている⁸⁾。症例1に肺癌の発生がみられる点興味ある所であるが、死亡者に高齢者が多いことや、症例数に乏しい点からみて、両者の関係については今後さらに長期にわたる患者の追跡調査が必要であろう。ただ一般に硅肺症例に肺癌を発生することはまれであるにもかかわらず、症例1に両病変がみられた点は、問題とすべき点であった。

PCB投与と奇形発生の関係については、今日まで明らかな関係は見いだされていない。しかしPCB投与によりニワトリではしばしば心病変をきたすことや、油症患者剖検例に原因不明の心病変を示した例があることからみて⁹⁾、胎生期心臓に対してPCBが何らかの影響を及ぼしうる可能性も否定できず、症例2に認められた心室中隔欠損については、PCBの催奇形作用の面からも今後検討すべきところであろう。

ま と め

油症発症後7年目に死亡した72歳男子例ならびに同じく7年目に油症患者が死産した女兒についての剖検所見を述べ、前者に肺癌がみられ、後者に心奇形を認めたことを報告した。また臓器内PCBの分析を行い、両例ともに油症患者に特徴的ないしはそれに近いガスクロマトグラムピークパターンを見いだした。

諸臓器内のPCB分析に御協力いただいた第一薬科大学増田義人教授に感謝するとともに、症例1の臨床事項についての御教示いただいた千鳥橋病院田上勝規先生に感謝いたします。

文 献

- 1) 五島応安, 坂口謙徳, 小川清文: 油症患者使用ライソオイルならびにカネクロール400の鶏における毒性試験. 福岡医誌 60: 533-538, 1969.
- 2) 菊池昌弘, 橋本美智雄, 宝角衛, 古賀康八郎, 大吉繁男, 永田正敏: いわゆる油症(塩化ビフェニル中毒)死産児の1剖検例. 福岡医誌 60: 489-495, 1969.

3) 菊池昌弘, 御鍵嗣治, 橋本美智雄, 小島亨: い
わゆる油症患者の2剖検例. 福岡医誌 62: 89-103,
1971.

4) Kikuchi, M. and Masuda, Y.: Pathology
of Yusho. In, PCB Poisoning and Pollution
Ed. Higuchi, K. p. 69-86, Kodansha-Academic
Press, Tokyo · New York · San Francisco ·
London, 1976.

5) 増田義人, 香川利絵, 倉恒匡徳: 油症患者およ

び一般人体内のポリ塩化ビフェニール. 福岡医誌 65:
17-24, 1974.

6) 増田義人, 香川利絵, 島村京子, 高田真由美,
倉恒匡徳: 油症患者および一般人の血液中のポリ塩化
ビフェニール. 福岡医誌 65: 25-27, 1974.

7) PCB の体内蓄積濃度の分布に関する研究, 昭
和48年度環境庁一括計上研究費による研究報告書.

8) 占部治邦: 油症と PCB に関する研究報告集
(第4集) 序言. 福岡医誌 1-4, 1974.

Explanation of Figures

Fig. 1. *Case 1*. Cut surface of the right lung, showing the mass of primary carcinoma in the upper lobe, fibrous thickening of the pleura, and diffuse fibrosis with anthracosis.

Fig. 2. *Case 1*. Undifferentiated pleomorphic carcinoma of the lung. (H & E stain, $\times 400$)

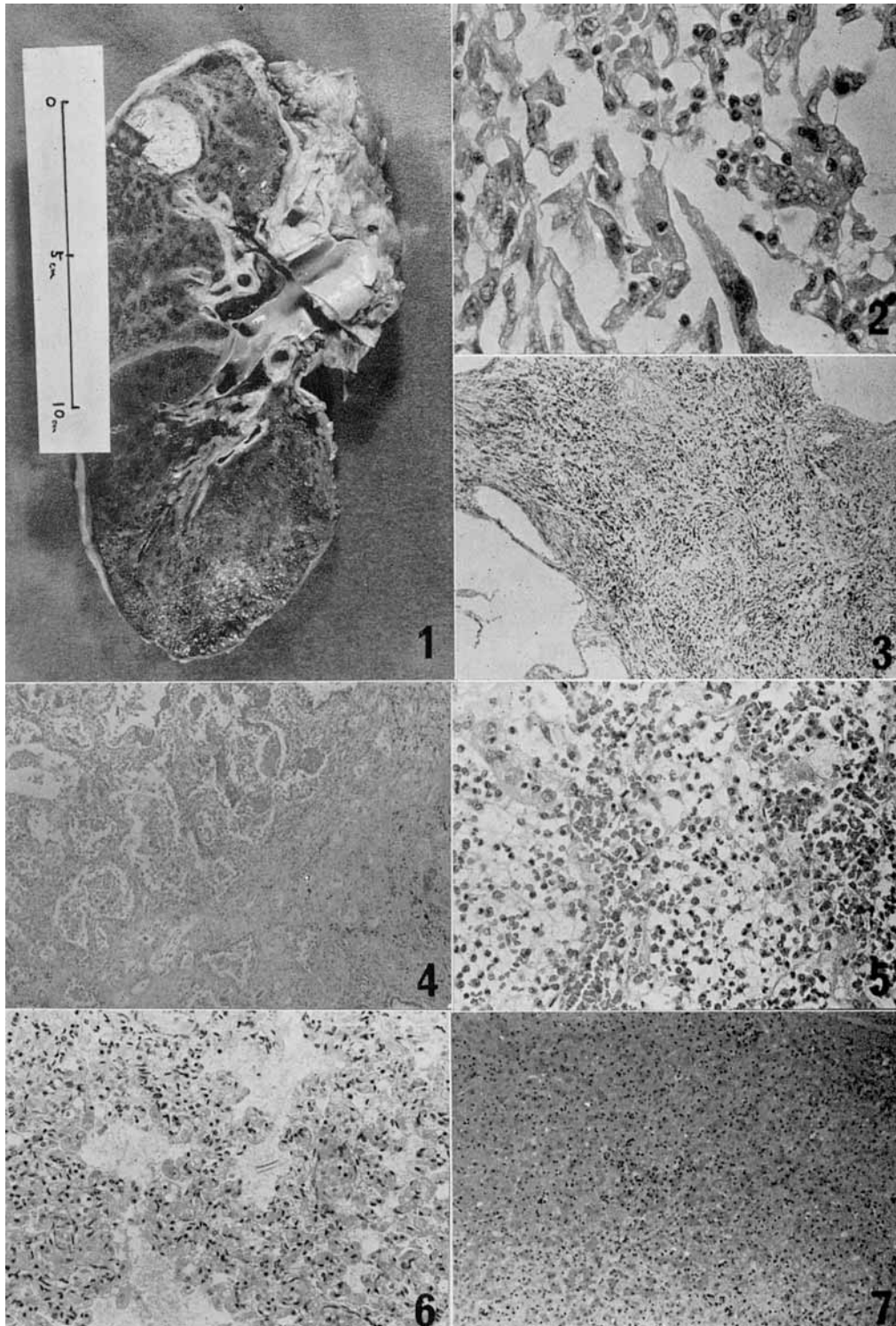
Fig. 3. *Case 1*. Silicotic nodule in the left lung. (H & E stain, $\times 100$)

Fig. 4. *Case 1*. Squamous metaplasia of bronchial epithelium and fibrosis in the lower lobe of the right lung. (H & E stain, $\times 100$)

Fig. 5. *Case 1*. Focal pneumonia in the right lung. (H & E stain, $\times 200$)

Fig. 6. *Case 2*. Hyperemia of the lung with some squamous debris in the alveolar spaces. (H & E stain, $\times 200$)

Fig. 7. *Case 2*. Extramedullary hematopoiesis of the liver. (H & E stain, $\times 100$)



福岡医学雑誌投稿規定

1. 福岡医学会会員にかぎり投稿できる。
2. 原著論文は受付順に掲載する。原著論文の組版代、凸版代、写真版代などの実費は著者負担とする。ただし事情により、特別掲載料を支払って至急掲載することを認める場合がある。
3. 和文原著には欧文（英、独、仏のいずれか）抄録を、欧文原著には和文抄録を付けることとし、それぞれ本誌印刷1ページ以内とする。
4. 和文は現代かなづかい、平がなまじりの横書きとする。外国語は typewriter を使用するか、あるいは block letter で鮮明に記すことが必要である。
5. 数字は算用数字を用い、度量衡の単位は cm, mm, g, mg, kg, ml, dl, cm², cm³ (cc) など、一般に用いられる略字を使用する。
6. 原稿の第1ページには、標題、著者の所属（必要あれば指導者名付記）、著者名のみを記し、別刷所要部数を赤字で付記する。
7. 原著論文には必ず総括（または結論）をつける。謝辞がある場合は総括の後に書く。
8. 引用した文献は末尾に一括して、番号を付けて記載する。その順序は著者名の alphabet 順とし、記載の形式は次の例による。
 - 1) Bennett, J. H. and Seevers, M. M.: The effect of anoxia on the action of nitrous oxide in the normal human subject. J. Pharmac. exp. Ther. 61: 459-463, 1937.
 - 2) Ewing, J.: Neoplastic diseases, 4th ed. Saunders, Philadelphia, 1940.
9. 写真の原稿は鮮明なものでなければならない。凸版の原稿が不備の場合は trace 料、写植料などの清書費用を別に必要とする。表は1ページに組める大きさ以内であることを要する。
10. 定期号のほかに補冊を刊行することがある。教室論文集などを補冊として発行することの可否は幹事会で決定する。
11. 本誌に掲載する論文は編集会議で承認を得たものに限る。原稿の受付は福岡医学雑誌編集室（医学図書館1階）で行う。
編集幹事：遠城寺宗知（病理）、大河内一雄（検査部）、徳永皓一（心外）、渡辺英伸（病理）

昭和 52 年 3 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 B211042 振替 福岡 2233）

編集兼発行者 遠城寺 宗 知

印刷者 間 茂 樹

印刷所 秀巧社印刷株式会社

福岡市南区塩原1194番地の1