

昭和29年11月5日第三種郵便物認可
昭和54年4月25日（毎月25日発行）
第691号

Vol. 70 No. 4
April 1979

CODEN: FKIZA4

FUKUOKA ACTA MEDICA

福岡医学雑誌

第70巻 第4号 (691)

昭和54年4月25日

特 集 号

油 症 と P C B

研 究 報 告 第 7 集

The Seventh 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 7 集

(福岡医学雑誌 第70巻 第4号 昭和54年4月)

目 次

1. 序 言..... 井林 博…(81)
2. 3,4,5,3',4'-Pentachlorobiphenylの合成について 佐伯清太郎・吉原 新一・内野 泰治・吉村 英敏…(85)
3. ポリ塩化ビフェニールの加熱によるポリ塩化クォーターフェニールの生成..... 山領 智子・宮崎 徳光・増田 義人・長山 淳哉…(88)
4. ラット肝リソゾーム膜に及ぼすポリ塩化ビフェニールの影響..... 高橋 慶吉・佐伯清太郎・加藤敬太郎…(93)
5. PCB の溶血作用に対する血清インヒビターの研究 藤田 晃一・岩坂 剛・森 良一…(99)
6. 過酸化脂質の生成に及ぼすポリ塩化ビフェニール (PCB) の影響..... 印南 敏・小野 悟・中村 敦子・池上 幸江・永山スミ子・西出 英一…(102)
7. マウスにおける塩化ジベンゾフランの亜急性毒性..... 長山 淳哉・西住 昌裕・増田 義人…(109)
8. PCB 投与家兔脳, 肝, 腎並びに皮膚組織の酸素消費と嫌気性解糖..... 原田 寿彦・山手 貞義・佐藤 靖美・富永 秀敏・松林 昭爾・倉田 誠…(114)
9. PCB が肝臓, 肺, 末梢神経に及ぼす影響に関する電子顕微鏡的研究..... 山元 寅男・西嶋 壮夫・今山 修平・藤田 守…(121)
10. サルの PCB 中毒症に関する予備的研究..... 吉原 新一・小沢 直記・吉村 英敏・増田 義人・山領 智子・黒木 広明
村井宏一郎・赤木 公博・山中 正義・尾前 照雄・奥村 恂・藤田 守
山元 寅男・大西 晃生・岩下 宏・向野 利彦・大西 克尚・石橋 達朗
菊池 昌弘・福山 宏・阿南ゆみ子・赤峰 昭文・青野 正男…(135)
11. 油症の皮膚症状—10年間の推移..... 旭 正一・幸田 弘・占部 治邦・利谷 昭治…(172)
12. 油症患者の眼症状(第4報) 発症10年後の検討..... 向野 利彦・山名 泰生…(181)
13. 油症患者における口腔病変の推移..... 福山 宏・阿南ゆみ子・赤峰 昭文・青野 正男…(187)
14. 油症(PCB 中毒)における臨床検査所見の推移 奥村 恂・村井宏一郎・赤木 公博・山中 正義…(199)
15. 油症(PCB 中毒)患者における血清 トリグリセライド値の10年間の推移..... 奥村 恂・山中 正義・中牟田澄子…(208)
16. 油症(塩化ビフェニール中毒症)患者における血清 Ribonuclease について 赤木 公博・村井宏一郎・志方 建・山中 正義・尾前 照雄…(211)
17. 発症後の9年目に死亡した油症患者の2剖検例..... 菊池 昌池・重松 信昭・梅田 玄勝…(215)
18. 漁民油症患者の血漿中 PCB 濃度とガスクロマトグラムパターンの特徴的所見..... 高松 誠・溝口 敬子・平山 八郎・井上 純子…(223)
19. 油症を起こしたライソオイル中の毒性物質(総説) 増田 義人・倉恒 匡徳…(229)
20. PCB 中毒と肝細胞機能(総説) 平山 千里…(238)
21. ポリ塩化ビフェニール (PCB) の組織分布とその障害について—呼吸器分布を中心
として(総説) 重松 信昭・石丸 秀三…(246)

The Seventh Reports of the Study on Yusho and PCB

(FUKUOKA ACTA MEDICA Vol. 70, No. 4, 1979)

CONTENTS

1. ForewordH. Ibayashi ... (81)
2. Improved Method of the Synthesis of 3,4,5,3',4'-Pentachlorobiphenyl
..... S. Saeki, S. Yoshihara, Y. Uchino and H. Yoshimura ... (85)
3. Formation of Polychlorinated Quaterphenyls by Heating Polychlorinated Biphenyls.....
..... T. Yamaro, T. Miyazaki, Y. Masuda and J. Nagayama ... (88)
4. Effect of Polychlorobiphenyls on Rat Liver Lysosomal Membranes
..... K. Takahashi, S. Saeki and K. Kato ... (93)
5. Serum Inhibitor against Hemolytic Activity of Polychlorinated Biphenyls
..... K. Fujita, T. Iwasaka and R. Mori ... (99)
6. Effect of Polychlorinated Biphenyls (PCB) on Lipid Peroxide Formation
in Rats..... S. Innami,
S. Ono, A. Nakamura, S. Ikegami, S. Nagayama and E. Nishide ... (102)
7. Subacute Toxicity of Polychlorinated Dibenzofurans on Mice
..... J. Nagayama, M. Nishizumi and Y. Masuda ... (109)
8. Study of Oxygen-Consumption and Anerobic Glycolysis of Rabbit
Cerebral Cortex, Liver, Kidney and Skin with Poisoned PCB
..... T. Harada,
S. Yamate, Y. Sato, H. Tominaga, K. Matsubayashi and M. Kurata ... (114)
9. An Electron Microscope Study on the Effects of PCB upon the Liver,
Lung and Peripheral Nerve
..... T. Yamamoto, T. Nishijima, S. Imayama and M. Fujita ... (121)
10. Preliminary Studies on the Experimental PCB Poisoning in Rhesus Mo-
nkeys S. Yoshihara, N. Ozawa,
H. Yoshimura, Y. Masuda, T. Yamaro, H. Kuroki, K. Murai,
K. Akagi, M. Yamanaka, T. Omae, M. Okumura, M. Fujita,
T. Yamamoto, A. Ohnishi, H. Iwashita, T. Kohno, Y. Ohnishi,
T. Ishibashi, M. Kikuchi, H. Fukuyama, Y. Anan, A. Akamine, and
M. Aono ... (135)
11. Dermatological Symptoms of Yusho Alterations in this Decade.....
..... M. Asahi, H. Koda, H. Urabe and S. Toshitani ... (172)
12. Ten-Year Follow-up Study on Ocular Manifestations of "Yusho" (Ac-
cidental Polychlorinated Biphenyls Poisoning)
..... T. Kohno and Y. Yamana ... (181)
13. Alteration in Stomatological Findings of Patients with Yusho (PCB
Poisoning) in the General Examination.....
..... H. Fukuyama, Y. Anan, A. Akamine and M. Aono ... (187)
14. Laboratory Examination of the Patients with PCB Poisoning
..... M. Okumura, K. Murai, K. Akagi and M. Yamanaka ... (199)

15. Ten Year Follow-up Study on Serum Triglyceride Levels in 24 Patients
with PCB Poisoning...M. Okumura, M. Yamanaka, and S. Nakamuta ... (208)
16. Serum Ribonuclease in Patients with PCBs Poisoning
..... K. Akagi, K. Murai, T. Shikata, M. Yamanaka and T. Omae ... (211)
17. Autopsy Report of Two Yusho Patients who Died Nine Years after
Onset M. Kikuchi, N. Shigematsu and G. Umeda ... (215)
18. Characteristics of PCB Level and Gaschromatogram Pattern in Blood
Plasma of Yusho Patients among Fishermen
..... M. Takamatsu, K. Mizoguchi, H. Hirayama and S. Inoue ... (223)
19. Toxic Compounds in the Rice Oil which Caused Yusho (Review)
.....Y. Masuda and M. Kuratsune ... (229)
20. Hepatocellular Dysfunction in Patients with PCB Poisoning (Review)
..... C. Hirayama ... (238)
21. Tissue Localization of Polychlorinated Biphenyls and Its Biological
Effect, Especially to the Respiratory System (Review)
..... N. Shigematsu and S. Ishimaru ... (246)

序 言

油症治療研究班長, 九州大学医学部教授
井 林 博

Foreword

Hiroshi IBAYASHI

*Chief, Study Group for the Therapy of "Yusho", and Professor
of Medicine, Third Department of Internal Medicine, Faculty
of Medicine, Kyushu University, Fukuoka 812, Japan*

This is the 7th report consisting of collected papers on PCB poisoning (Yusho) written by the members of the Study Group for the Therapy of "Yusho". This issue contains the results obtained within the year of 1977 and 1978, in succession to the 6th report published in October, 1975 (Fukuoka Acta Medica Vol. 66, No. 10). The papers also describe 10 year summary of the study since the outbreak of the "Yusho".

The total number of the Yusho patients reached 1684 at the end of 1978. Yearly follow-up examination of the patients has been carried out by members of the Study Group. The Group is also conducting the experimental studies on PCB poisoning in Rhesus monkeys.

The work published in this issue has been supported mainly by the grant from the Ministry of Welfare, Japan and partly by the grant from the City of Kitakyushu.

「油症と PCB (塩化ビフェニール) に関する研究報告 第 7 集」は、前回の報告集 (昭和 52 年 3 月) に引き続き、昭和 53 年 12 月までの当研究班の研究成果を集録したものである。本年度は油症発生後 10 年を経過したので、班員の方々にその間の推移についての概要もそれぞれの論文の中に特に加えていただき、また油症研究の現状の一端を総説的に紹介していただいた。

本年度の研究班員構成は表 1 のごとく、内訳は九州大学 22 名 (医学部 18 名、歯学部 1 名、薬学部 3 名)、福岡大学 3 名、久留米大学 4 名、第一薬科大学 1 名、鳥取大学 1 名、国立栄養研究所 1 名の計 32 名である。それぞれ各専門分野における研究を行うと同時に、協同研究として関係班員の協力によってアカゲザルを用いて「PCB 中毒症の発症および治療実験」が企画実施された。現在、このサルの実験研究は引続き継続発展中であり、本集においてはその成果を予報的に吉村教授に総括していただいた。

一方、本研究班は福岡県下の油症検診事業に専門医師の派遣や油症専門外来などにおいて協力を行なってきた。これは油症患者の追跡調査や治療法の開発にも関連した重要な課題である。昭和 52 年度の検診においては福岡県内の対象患者 665 名中 167 名が受診を希望し、うち 103 名が受診した。対象患者数に対する受診率は 15.2 % であり、受診希望者数に対する受診率は 61.7 % であった。一方、未認定者の受診希望は 145 名で、うち 118 名 (81.4 %) が受診した。受診者でその後油症の認定を受けたものは 8 名 (6.8 %) であった。

表 2 に福岡県下における油症患者発生状況を示したが、昭和 43~53 年の 11 年間で計 745 名に及ぶ。また昭和 52 年 12 月 31 日現在の全国油症患者数は 1665 名であり、その住居地別内訳は表 3 に示した。また、全国の年次別油症患者発生数の累計は表 4 のごとく昭和 52 年まで計 1665 名であり、

表 1. 昭和 53 年度九大油症治療研究班員

班 長	九 大 医	第 3 内 科	教 授	井 林 博	班 員	九 大 医	耳 鼻 咽 喉 科	助 手	平 島 直 子
副 班 長	福 岡 大 医	第 1 内 科	“	奥 村 恂	“	“	脳 神 經 病 理	講 師	大 西 晃 生
副 班 長	九 大 医	呼 吸 器 科	助 教 授	重 松 信 昭	“	九 大 医	歯 科 保 存	教 授	青 野 正 男
班 員	“	公 衆 衛 生	教 授	倉 恒 匡 徳	“	九 大 医	衛 生 裁 判 化 学	“	吉 村 英 敏
“	“	“	助 教 授	西 住 昌 裕	“	“	生 理 化 学	“	加 藤 敬 太 郎
“	“	解 剖	教 授	山 元 寅 男	“	“	薬 化 学	助 教 授	佐 伯 清 太 郎
“	“	ウ イ ル ス	“	森 良 一	“	福 岡 大 医	皮 膚 科	教 授	利 谷 昭 治
“	“	第 2 内 科	“	尾 前 照 雄	“	“	病 理 学	“	菊 池 昌 弘
“	“	“	助 手	山 中 正 義	“	久 留 米 大 医	第 1 内 科	助 教 授	原 田 寿 彦
“	“	神 經 内 科	講 師	岩 下 宏	“	“	小 児 科	教 授	山 下 文 雄
“	“	皮 膚 科	教 授	占 部 治 邦	“	“	環 境 衛 生	“	高 松 誠
“	“	“	助 教 授	幸 田 弘	“	“	“	助 手	井 上 義 人
“	“	“	講 師	旭 正 一	“	第 一 薬 科 大	薬 品 分 析	教 授	増 田 義 人
“	“	小 児 科	教 授	合 屋 長 英	“	鳥 取 大 医	第 2 内 科	“	平 山 千 里
“	“	“	助 教 授	本 田 恵	“	国 立 栄 養 研 究 所	食 品 科 学 部	部 長	印 南 敏
“	“	産 婦 人 科	“	楠 田 雅 彦	事 務 局	九 大 医	第 3 内 科	講 師	古 賀 俊 逸
“	“	眼 科	助 手	向 野 利 彦					

表 2. 福岡県油症患者発生状況（年次別および累計）

年 次	昭和43年	44年	45年	46年	47年	48年	49年	50年	51年	52年	53年
男	156	46	15	9	1	18	33	62	23	5	4
女	164	42	13	6	0	17	36	61	22	8	4
計	320	88	28	15	1	35	69	123	45	13	8
累 計	320	408	436	451	452	487	556	679	724	737	745

表 3. 都道府県別油症患者数（昭和52年12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 県	3	愛 知 県	28	岡 山 県	5	熊 本 県	6
茨 城 県	1	三 重 県	1	広 島 県	94	大 分 県	17
埼 玉 県	4	京 都 府	2	山 口 県	46	宮 崎 県	4
千 葉 県	8	大 阪 府	50	愛 知 県	14	鹿 児 島 県	5
東 京 都	6	兵 庫 県	13	高 知 県	45		
神 奈 川 県	8	奈 良 県	21	福 岡 県	684		
長 野 県	2	鳥 取 県	2	佐 賀 県	21		
岐 阜 県	6	島 根 県	6	長 崎 県	563	合 計	1,665

表 4. 全国油症患者発生数（年次別累計）

年 次	昭和43年	44年	45年	46年	47年	48年	49年	50年	51年	52年	53年
患者数	676	1,001	1,056	1,081	1,097	1,200	1,288	1,531	1,629	1,665	1,684

昭和 53 年 12 月 31 日 現在

なお現在新たな認定患者が追加されてきている。

昭和 47 年 10 月発行の研究報告第 3 集において、当時の研究班長田中潔教授は「今後研究を要する事項」として 18 項目を指摘された。以後の研究によつてこれらの問題点がすべて解決されたわけではないが、それぞれの問題に関する現状を、薬学部吉村英敏教授の見解を参考に要約した。以下その要旨を紹介する。

(1) PCB の毒性はそれ自体によるのか代謝産物（水酸化物）によるのか。

従来、PCB の毒性における代謝産物の関与について詳細な検討を加えた研究は内外でも吉村らの研究が唯一のものである。先ず KC-400 の主成分の 1 つ 2,4,3',4'-テトラクロロビフェニール (TCB) とその主要代謝産物 5-ヒドロキシ体についてマウスにおける LD_{50} を比較検討し、母化合物の LD_{50} 2.15 g/kg に対して 5-ヒドロキシ体は 0.43 g/kg で急性毒性は代謝産物の方が約 5 倍高いことを証明した (Yoshimura, H. et al.: Chem. Pharm. Bull. 21: 2231, 1973)。しかしながら PCB の水酸化体はすべて母化合物よりも高毒性を示すと結論することはできない。引続きこのような PCB 水酸化体の前駆体と推定されるエポキシド (arene oxide) 生成を示す知見が得られ、またこのエポキシドを推定中間体として PCB が肝ミクロゾームなどの生体高分子と共有結合することが確認された。このような高反応性の活性代謝産物が肝細胞構成成分と共有結合する所見が肝毒性を惹起している可能性が注目される。しかし、生体代謝をうけてエポキシドを生成しやすい PCB よりも、代謝され難い PCB の方が、より強力な急性毒性を呈するという知見も報告され、なお今後の検討が必要と考える。

(2) PCB が体内から消失すれば油症は全快するか。

皮膚症状のように癬痕化したものは例外として現在もなお呼吸器症状など体内残留の PCB 成分によつて惹起されている可能性が推定される。これを支持する所見として油症患者血中には健常者と比較して 2,3,4,5,3',4'-ヘキサクロロビフェニール (HCB) が明らかに高値を示し、この物質は PCDF とともに後述のメチルコラントレン型 (MC 型) の肝酵誘導を示し、かなり強い急性毒性を呈する成績が得られた (吉村, 増田ら, 第 5 回環境汚染物質とそのトキシコロジーシンポジウム発表, 昭和 53 年)。したがって現在油症患者の体内に残留する PCB, PCDF などの排泄促進療法の開発は治療面で最も有用な治療手段の一つとして注目される。

(3) PCB がカルシウム代謝に影響するか

PCB は強力な肝ミクロゾーム薬物代謝酵素系の誘導作用を介して Ca 代謝に関与する活性ビタミン D やエストロゲンなどの代謝分解を促進し、生体の Ca 代謝に影響を与える可能性が推定されるが、現在なお文献的にも直接的な証明は認められない。

(4) 血中 PCB の定量

現在すでに血中 PCB 濃度のガスクロマト定量のみでなく、その分析パターンの質的解析が増田らにより開発され、その成果は油症診断基準にも採用されている。

(5) 催奇性、発癌性および突然変異などの諸問題

発癌性に関しては木村, 馬場らにより肝新生物生成と発癌促進作用に関する動物実験成績が報告された (Kimura and Baba: Gann 64: 105, 1973; Kimura, et al.: Z. Krebsforsch. 87: 257, 1976)。PCB はラットの実験的肝癌 (3' methyl DAB による発癌実験) において、その投与時期により促進効果と逆に抑制効果の両作用が観察された。すなわち、発癌剤投与終了後に PCB 食を動物に与えると肝発癌は著しく促進されるが、発癌剤投与と同時にまたは発癌剤投与以前に PCB 食を与えておくと肝発癌は抑制される。

催奇性については Lucier らは 3,4,3',4'-テトラクロロビフェニールを妊娠ラットに投与し、そ

の胎仔の血中レベルは他の PCB に比べ著増を示すことを認め (Drug Metab. Disposit. 6: 584, 1978). さらにこの物質が強い催奇性を有することを指摘している (Lucier, G. W. et al.: in "17th Hanford Biology Symp. Monograph" 印刷中). この PCB は前述のいわゆる MC 型の高毒性 PCB 成分であることが注目される.

(6) PCBの種類による毒性の差異

PCB には肝ミクロゾーム酵素の誘導形式からフェノバルビタール (PB) 型とメチルコラントレン (MC) 型を示す成分があり, 特に後者の 3, 4, 3', 4'-テトラクロロビフェニール, 3, 4, 5, 3', 4'-ペンタクロロビフェニール, 3, 4, 5, 3', 4', 5'-ヘキサクロロビフェニールなどが特異的に強力な急性毒性を示す. 前者の代表的な物質として 2, 4, 3', 4'-および 2, 5, 2', 5'-テトラクロロビフェニールなどがあげられるがいずれも急性毒性を欠く. その理由の詳細は現在なお不明である (Yoshimura, H. et al.: Ann. N. Y. Acad. Sci. 印刷中). なお水酸化体の毒性については (1) で紹介した.

(10) PCB の中枢作用

福田らは脳内カテコールアミンの変動から PCB の中枢作用の有無を検討し, 中枢作用の可能性を強く示唆する成績をえた (研究報告第 5 集, 福田ら: 福岡医誌 66: 589, 1975).

(11) 薬物代謝酵素誘導現象の功罪

(6) に述べたごとく, MC 型誘導を示す PCB 成分が高毒性を示すが, この誘導作用自体と毒性発現との因果関係についてはなお不明であり引き続き検討を要する (Yoshimura, H. et al.: Ann. N. Y. Acad. Sci. 印刷中).

(14) PCB の早期排泄法と吸収抑制法

コレステラミン, 流動パラフィン, 活性炭などによる PCB 排泄促進ないし吸収抑制効果の報告をみるが, 現在アカゲザルの実験で検討中である.

(15) DDT, BHC と PCB の相互作用

荒木, 田中らの報告 (研究報告第 4 集, 福岡医誌 65: 65, 1974) によると, 酵素誘導作用における両者の協力作用が指摘されているが, 毒性面に関しては未検討である.

(18) その他有機ハロゲン剤の毒性

PCB 問題を契機として, 昭和 48 年 10 月には "化学物質の審査および製造等の規制に関する法律" が制定され, 翌年 4 月から実施された.

なお, 以下の諸項目に関しては, いまだ十分な解答が得られていない現状である. (7) 油症患者の脂質代謝異常を回復する方法, (8) 色素沈着の原因, (9) 内分泌腺との関係, (12) 油症患者の不定愁訴の原因, (13) 微量 PCB による生体反応, (17) 油症と PCB 汚染との関係.

以上概述したごとく, ここ数年間にわたり PCB および油症をめぐる諸問題に関する研究成果が蓄積されてきている. しかしながら, 油症患者の治療法の開発という最も重要な課題を含めて今後の研究に残された点が多い現状であり, 引き続き諸問題の解決に期待したい.

なお, 昭和 53 年 6 月 21~30 日ニューヨーク市において New York Academy of Science 主催の「環境汚染に関するシンポジウム」が企画され, 研究班から吉村教授と占部教授が招聘出席され, PCB について発表された.

終わりに九大油症治療研究班に対して厚生省より毎年研究費 (昭和 52 年度 2500 万円, 昭和 53 年度 2900 万円) が交付され, 本誌に収録した研究成果はこの研究費に負うところが多大である. さらに, 昭和 53 年度は北九州市よりも一部研究費 (昭和 53 年度 450 万円) の援助をいただいた. ここに記して謝意を表する次第である.

3,4,5,3',4'-Pentachlorobiphenyl の合成について

九州大学薬学部

佐伯 清太郎・吉原 新一

内野 泰治・吉村 英敏

Improved Method of the Synthesis of 3,4,5,3',4'-Pentachlorobiphenyl

Seitaro SAEKI, Shin'ichi YOSHIHARA, Yasuharu UCHINO
and Hidetoshi YOSHIMURA

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

3,4,5,3',4'-Pentachlorobiphenyl is the most toxic PCB congener in rats and also the most potent inducer of hepatic microsomal cytochrome P-448, a terminal oxidase of microsomal monooxygenase. This interesting PCB was obtained previously as a by-product during the synthesis of 2,3,4,3',4'-pentachlorobiphenyl, one of the major components of Kanechlor 400, by Gomberg-Hey reaction. However, the theoretical yield of 3,4,5,3',4'-pentachlorobiphenyl in this reaction is only one third that of 2,3,4,3',4'-pentachlorobiphenyl. Therefore, more preferable methods to synthesize 3,4,5,3',4'-pentachlorobiphenyl has been desired.

Equimolar butylnitrite was added dropwise under ice cooling to 3,4,5-trichloroaniline dissolved in an excess of 1,2-dichlorobenzene and the mixture was stirred overnight at room temperature. After distillation of excess 1,2-dichlorobenzene *in vacuo*, the residue was purified by a silica gel column chromatography followed by a basic alumina column chromatography. By this new method, 3,4,5,3',4'-pentachlorobiphenyl was obtained as a major product, which was recrystallized from methanol containing dichloromethane to colorless crystals, mp 158.5°.

さきに吉村ら⁴⁾⁵⁾は、大過剰の 1,2,3-trichlorobenzene と 3,4-dichloroaniline の酢酸ソーダ存在下における diazo 化反応により、Kanechlor 400 の主成分の一つである 2,3,4,3',4'-pentachlorobiphenyl を主成績体として、また 3,4,5,3',4'-pentachlorobiphenyl を副成績体として得ている。その後、上記 Gomberg-Hey 反応の副成績体である 3,4,5,3',4'-pentachlorobiphenyl が脂肪肝を伴う肝肥大や脾臓、胸腺の萎縮など極めて強い毒性を有することが明らかとなり⁶⁾、PCB の毒性発現機構の解明のためのモデル化合物として注目されている。一方、この 3,4,5,3',4'-pentachlorobiphenyl で前処理したラット肝ミクロゾーム中には、薬物をはじめステロイドや脂肪酸の酸化的代謝に中心的役割を果たしている cytochrome P-450 の一種である cytochrome P-448 が

特異的に誘導されることより²⁾⁵⁾、このヘム蛋白質の単離、精製のための有利な誘導剤として生化学分野における利用も期待される⁷⁾。

そこで筆者らは、この興味ある PCB である 3,4,5,3',4'-pentachlorobiphenyl を収量よく得る目的で以下の反応を吟味し、比較的良好な収率でこれを得ることに成功したので報告する。

実験方法

1. 3,4,5,3',4'-Pentachlorobiphenyl の合成

20 ml の 1,2-dichlorobenzene に 1.3 g の 3,4,5-trichloroaniline を溶かし、氷冷下 800 mg の butylnitrite を滴下し一夜室温で攪拌する。反応後過剰の 1,2-dichlorobenzene を減圧にて留去し、残渣を Kieselgel-400 (Merck) を用い n-hexane で溶出分

離することにより, 500 mg (収率 23%) の penta-chlorobiphenyl 混合物を得る. さらに Aluminiumoxid 60 aktiv (basisch, Merck) 200 g を用い, 11 の n-hexane, 500 ml の 2% benzene 含有 n-hexane, 21 の 10% benzene 含有 n-hexane で順次溶出を行う. 10% benzene 含有 n-hexane の後部溶出分画より純粋の 3, 4, 5, 3', 4'-pentachlorobiphenyl (I) を得る. これを CH_2Cl_2 含有 MeOH から再結することにより, mp. 158.5° の白色針状晶を得る. Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_5\text{Cl}_5$, C: 44.10%, H: 1.53%. Found, C: 43.98%, H: 1.53%. UV. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 214 (4.15), 260 (3.89). Mass スペクトル (m/e): 324 (M^+), 288 ($\text{M}^+ - \text{HCl}$), 254 ($\text{M}^+ - 2\text{Cl}$).

2. 機器分析

ガスクロマトグラフィーは Shimadzu GC-3BE (Ni^{63} -ECD) を用い, 1.5% SE-30 on Chromosorb W (60—80 mesh) を充填した径 3 mm, 長さ 2.1 m のガラスカラムにより, カラム温度; 190°, 気化室温度; 220°, N_2 ガス; 1 kg/cm² の条件下に分析を行った. UV 吸収スペクトルは Hitachi Spectrophotometer Model 124 を用い, また Mass スペクトルは JMS-OISG 型 (日本電子社製) を用いてそれぞれ測定した.

結果および考察

既報の 1, 2, 3-trichlorobenzene と 3, 4-dichloroaniline を出発原料とした Gomberg-Hey 反応により得られる 3, 4, 5, 3', 4'-pentachlorobiphenyl (I) と 2, 3, 4, 3', 4'-pentachlorobiphenyl との理論生成比は 1 : 2 となり, 3, 4, 5, 3', 4'-pentachlorobiphenyl (I) を得る合成法としては, 収率が低く不適である (Fig. 1). そこで今回, 3, 4, 5, 3', 4'-pentachlorobiphenyl (I) を高収率で与える合成法として, 3, 4, 5-trichloroaniline と 1, 2-dichlorobenzene を出発原料とする方法を検討した. すなわち, 大過剰の精製した 1, 2-dichlorobenzene に 3, 4, 5-trichloroaniline を溶かし, これに当モルの butylnitrite を氷冷下滴下し室温にて反応後, 生成物を Kieselgel カラムクロマトグラフィーにより精製し, 3, 4, 5, 3', 4'-pentachlorobiphenyl (I) と 3, 4, 5, 2', 3'-pentachlorobiphenyl (II) の混合物を 23% の収率で得た. 両者の理論的な生成比は 1 : 1 であるが, この混合物における両者の生成比はほぼ 2 : 1 であった (Fig. 2).

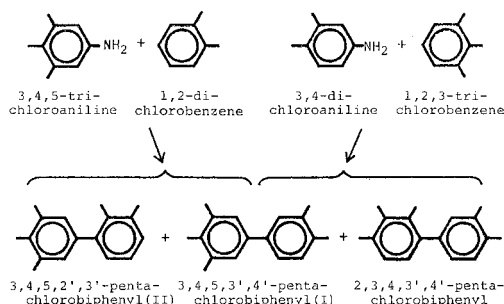


Fig. 1. Synthetic methods of 3, 4, 5, 3', 4'-pentachlorobiphenyl

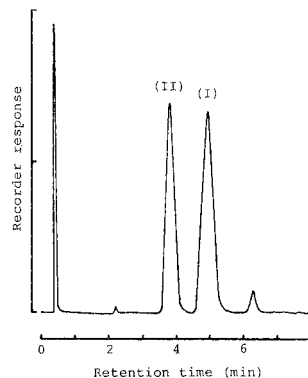


Fig. 2. Gas chromatogram of pentachlorobiphenyls

この混合物を塩基性アルミナを用いてさらに精製し, CH_2Cl_2 含有 MeOH から再結することにより, ガスクロマトグラフィーで単一のピークを与える 3, 4, 5, 3', 4'-pentachlorobiphenyl (I) を得ることができた. この化合物は mp 158.5° を示し, 先に 1, 2, 3-trichlorobenzene と 3, 4-dichloroaniline より得た 3, 4, 5, 3', 4'-pentachlorobiphenyl と, 同一の融点およびガスクロマトグラフィー上同一の t_R (4.9 min) を示す. 元素分析値より組成式は $\text{C}_{12}\text{H}_5\text{Cl}_5$ に一致し, Mass スペクトル上では M^+ (m/e) 324 を与え, 塩素原子の同位体存在比; $\text{M}^+ : \text{M}^+ + 2 : \text{M}^+ + 4 : \text{M}^+ + 6 : \text{M}^+ + 8 = 59 : 100 : 67 : 21 : 4$ も 5 Cl 化体を支持している. また UV スペクトルは $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 214 (4.15) および 260 (3.89) に極大吸収を示し, この値は先に筆者ら⁹⁾ が述べたように, 化合物 (I) は 2, 2', 6, 6' の位置に塩素原子が存在しないことを示している. なお Fig. 2 のガスクロマトグラムにおける t_R 3.8 min のピークは 3, 4, 5, 2', 3'-pentachlorobiphenyl (II) によるものと思われるが, このものの単離, 精製は行わなかった.

総 括

今回検討した新しい合成法は、前法の Gomberg-Hey 反応に比し高収量で 3, 4, 5, 3', 4'-pentachlorobiphenyl を与えるとともに、塩基性アルミナを用いた精製法の採用により、比較的容易に純粋な 3, 4, 5, 3', 4'-pentachlorobiphenyl を得ることが可能となった。

文 献

- 1) 小沢直記, 河野希世志, 吉原新一, 吉村英敏, : 3, 4, 5, 3', 4'-pentachlorobiphenyl により誘導されるラット肝ミクロゾーム cyt. P-448 の精製. 日本薬学会第 98 年会講演要旨集. p. 437, 1978.
- 2) Ozawa, N., Yoshihara, S. and Yoshimura, H.: Selective induction of rat liver microsomal cytochrome P-448 by 3, 4, 5, 3', 4'-pentachlorobiphenyl and its effect on liver microsomal

drug metabolism. J. Pharm. Dyn. submitted.

- 3) 佐伯清太郎, 筒井昭代, 小栗一太, 吉村英敏, 浜名政和: カネクロール主成分の分離と構造について, 福岡医誌: 62: 20-24, 1971.

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

- 5) Yoshimura, H., Ozawa, N. and Saeki, S.: Inductive effect of polychlorinated biphenyls mixture and individual isomers on the hepatic microsomal enzymes. Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 26: 1215-1221, 1978.

- 6) Yoshimura, H., Yoshihara, S., Ozawa, N. and Miki, M.: Possible correlation between induction modes of hepatic enzymes by PCBs and their toxicity in rats. Ann. N. Y. Acad. Sci. in press.

ポリ塩化ビフェニールの加熱による ポリ塩化クォーターフェニールの生成

第一薬科大学物理分析学教室

山 領 智 子・宮 崎 徳 光・増 田 義 人

九州大学医学部公衆衛生学教室 (主任: 倉恒匡徳教授)

長 山 淳 哉

Formation of Polychlorinated Quaterphenyls by Heating Polychlorinated Biphenyls

Tomoko YAMARYO, Tokumitsu MIYAZAKI,
Yoshito MASUDA and Junya NAGAYAMA

*Daiichi College of Pharmaceutical Sciences, Fukuoka 815 and
Department of Public Health, Faculty of Medicine,
Kyushu University, Fukuoka 812, Japan*

Kanechlor-400 (KC-400) and KC-400 added pieces of stainless steel, iron, or nickel were heated at 200°, 300°, and 350° for several weeks and then analyzed for polychlorinated quaterphenyls (PCQs) by gas chromatography and gas chromatography-mass spectrometry. PCQs were identified in the KC-400 heated at 200° and in non-heated KC-400. Both PCQs and PCQ ethers (PCQEs) were, however, detected in the KC-400 heated at 300° and 350°. Quantity of PCQs in KC-400 was slightly increased by heating at 200°, while it was markedly increased by heating at 300° and 350°, reaching about 10% of KC-400.

The rice oil used by patients with Yusho was also analyzed and found to contain PCQs and PCQEs. However, the liver and adipose tissue of the patients were not confirmed to contain PCQs (detection limit 0.5 ppm).

油症事件発生当時、油症患者が使用したライスオイル中の有機塩素が化学的分析および放射化分析により測定され、その含量が1000~1500 ppmであると報告された⁷⁾。この有機塩素を塩素含量50%のポリ塩化ビフェニール(PCB)に基づくものと考え、ライスオイル中のPCB濃度を2000~3000 ppmであると推定した。その後、同じライスオイルをガスクロマトグラフィーによる方法で分析した結果830~1030 ppmのPCBが検出されたにとどまった⁸⁾。これらの分析結果が正しいとすれば、1000~2000 ppmのPCB以外の有機塩素化合物がライスオイル中に存在することになる。PCB以外の有機塩素化合物としてポリ塩化ジベンゾフラン(PCDF)がライスオイル中に検出されたが、その濃度は5 ppm程度で²⁾⁴⁾、この高濃度の有機塩素化合物を説明するにはいたらなかった。最近、宮田らはライスオイル中にポリ塩化クォーター

フェニール(PCQ)等がPCB濃度に相当するか、それ以上存在すると発表した⁹⁾。これによりライスオイル中の大部分の有機塩素化合物の組成が判明したことになる。そうすると、ライスオイル中に比較的高濃度に存在するPCQはどうして混入されたかが問題になる。そこで我々はPCQがPCBの加熱により生じたのではないかと考え、カネミライスオイルの脱臭工程で熱媒体として使用されたものと同じカネクロール400(KC-400)を200~350°に加熱してPCQの生成状態を検討した。油症患者が使用したライスオイルおよび死亡した油症患者体内組織のPCQの分析も同時に行った。

実験方法

1. 溶媒および試薬

(1) n-ヘキサンおよびエタノール: 残留PCB分析

用溶媒を使用。

- (2) 四塩化炭素および二塩化メチレン：試薬特級品をウィットマー分留管をつけて再蒸留したものを使用。
- (3) 水：イオン交換樹脂で精製した水を前記の *n*-ヘキサンで2回洗浄したものを使用。
- (4) シリカゲル：ワコーゲル，S-1 を 140° で 3 時間加熱乾燥したものを用いた。
- (5) アルミナ：クロマトグラフィー用 アルミナ，300 メッシュ（和光純薬工業）を 150° で 12 時間加熱したものを使用。
- (6) 水酸化ナトリウムおよび無水硫酸ナトリウム：試薬特級または PCB 分析用試薬を用いた。
- (7) 標準 PCQ：p-クォーターフェニール 0.5 g，鉄粉 10 mg および ヨード 10 mg をクロロホルム 100 ml に加え塩素ガスを通じた。塩素ガスは始め室温で 1 時間，のち還流しながら 4 時間通じた。この間にクロロホルムに溶けなかつた p-クォーターフェニールが完全に溶解した。溶液をフロリジル（20 g）のカラムを通したのち留去すると，粘質の油 0.85 g を得た。この油状物質は後述のガスクロマトグラフィーにかけるとライスオイル中の PCQ と同じ範囲の保持時間を示した。また，ガスクロマトグラフ・質量分析計によると塩素 3～6 個を持つ PCQ であった。

2. 測定機器

- (1) ガスクロマトグラフ（ECD-GC）：島津 GC-4 BM に Ni-63 電子捕獲型検出器をつけて使用した。カラムは 3% OV-1 をクロモソルブ W AW DMCS（60～80 メッシュ）にコーティングし，ガラスカラム（3 mm×2 m）につめたものを用いた。温度は気化室 300°，カラム 255°，および検出器 300° に保った。キャリアーガスは純度 99.9995% の窒素ガス（40 ml/min）を使用。
 - (2) ガスクロマトグラフ・質量分析計（GC-MS）：日本電子 D-100 を使用。カラムは 3% OV-1 をクロモソルブ W AW DMCS（100～120 メッシュ）にコーティングし，ガラスカラム（2 mm×1 m）につめたものを使用。温度は気化室 260°，カラム 250°，エンリッチャー 240° に保った。キャリアーガスはヘリウムを用いた。イオン化エネルギー 25 eV，イオン化電流 300 μ A であった。
- ## 3. 試料
- (1) ライスオイル：油症患者が使用していた油（1968 年 2 月 5 日製造）

- (2) 油症患者組織：九州大学医学部病理学教室および福岡大学医学部病理学教室でホルマリン溶液に保存中の脂肪組織および肝臓を分析した。1 例は 1969 年 7 月死亡，男性 25 歳。もう一例は 1975 年 4 月死亡，男性 72 歳。

4. 加熱方法

カネクロール 400 を 5 ml ずつ 共栓試験管にとり，これにステンレススチール（Sus 32）片 3 g，鉄片 5 g，またはニッケル粒 5 g を加えたものおよび無添加のものを封管せずに，リービッヒ冷却器または空気冷却器をつけて 200° か 300° の金属浴（SCINICS Corp. AL-1000）で 1 日 8 時間ずつ 7 週間加熱した。加熱を 1 週，3 週，および 7 週間行つたところで，冷却器に付着したカネクロールを *n*-ヘキサンで洗い落とし，*n*-ヘキサンを留去させて，約 0.1 g のカネクロールを取り出し試料とした。300° で 7 週間加熱したものは，さらに 350° で 2 週間および 4 週間加熱を加え，同様にして試料を取り出した。

5. ライスオイルおよび患者組織の処理方法

前報の PCB¹⁾ および PCDF²⁾ の分析法と同様に行つた。すなわち，試料の *n*-ヘキサン抽出，アルカリ分解，およびシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより行つた。

6. PCB と PCQ との分離

カネクロールを加熱した試料の *n*-ヘキサン溶液はアルミナ（5 g）のカラムクロマトグラフィーにかけ，四塩化炭素+*n*-ヘキサン（1：4）120 ml および二塩化メチレン+*n*-ヘキサン（1：4）30 ml で順次溶出させた。PCQ は PCDF とともに後者のフラクションに溶出された。このフラクションを濃縮乾固し，一定量の *n*-ヘキサンに溶かして ECD-GC および GC-MS の試料とした。

7. ガスクロマトグラフィーによる PCQ の定量

試料中に存在する PCQ に相当する標品がないので，ガスクロマトグラフィーによる定量はできないが，合成した p-PCQ を代用の標準物質として，PCQ に相当するガスクロマトグラムの面積より，比較的な半定量をした。

結 果

加熱された KC-400 から得た PCQ フラクションの ECD-GC のクロマトグラムを Fig. 1 に示す。KC-400 の加熱温度および時間の条件が強められるに従つて PCQ に相当するガスクロマトグラムの山の後半のすそがだんだんと伸びたような状態を示した。こ

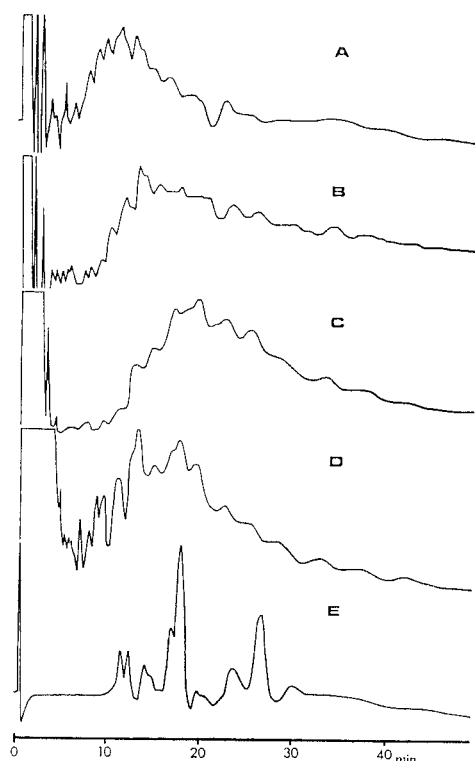


Fig. 1. Gas chromatograms of PCQs and PCQEs on ECD-GC

- A: From KC-400 heated at 200° for 3 weeks.
 B: From KC-400 heated with iron pieces at 300° for 7 weeks and at 350° for 4 weeks.
 C: From the rice oil used by the patients with Yusho.
 D: From the adipose tissue of the patients with Yusho.
 E: Synthesized p-PCQs.

れら PCQ フラクシヨンの試料を GC-MS にかけ、一定の時間ごとにマススペクトルを測定した。その一部を Fig. 2 に示す。いずれの試料においても保持時間の小さい所では塩素数の少ない PCQ が、大きい所では塩素数の多い PCQ が検出された。しかし、塩素数の異なる PCQ は、ガスクロマトグラフによつて分離されず、マススペクトル上では複数の PCQ が同時に測定された。

この測定により確認された PCQ およびポリ塩化クオターフェニールエーテル (PCQE) の塩素数を Table 1 にまとめた。加熱されていない KC-400 にも PCQ が存在した。また、200° で 1, 3, および 7 週間加熱された KC-400 から加熱されていない

Table 1. Number of chlorines of formed PCQs by heating KC-400

Heating temp. (°C)	Heating period (Week)	Number of chlorines* on	
		PCQ	PCQE
room temp.	—	6~8	—
200	1	5~8	—
200	3	5~8	—
200	7	5~8	—
300	1	5~9	5~8
300	3	5~9	4~9
300	7	5~10	5~9
(300 350)	(7 2)	5~10	4~9
(300 550)	(7 4)	5~10	4~9

* Determined by GC-MS

KC-400 と同様の PCQ が検出されたが PCQE は見られなかった。しかし、300° または 350° に加熱された KC-400 からは 5~8 塩化 PCQ のほか更に塩素数の多い PCQ も検出された。300° 以上に加熱された KC-400 において PCQ 以外に PCQE も同時に検出されたのが特徴的であつた。

加熱された KC-400 中に含まれる PCQ のおよその濃度を ECD-GC のピーク面積より求めた結果を Table 2 に示す。200° に加熱した場合は加熱しなかった KC-400 にくらべて PCQ が多少増えている程度で大きな濃度変化はなかったが、300° に加熱した場合には PCQ の濃度はかなり大きくなった。また、350° で加熱を追加した場合にはその濃度は更に増大した。PCQ の濃度の増加の割合は金属片を加えた KC-400 の方が加えない KC-400 よりも大きいと推定された。

ライソオイル3検体および患者組織（脂肪組織、肝臓各2検体）を同様に GC-MS および ECD-GC で PCQ および PCQE の分析を行った。ライソオイルからの試料のマススペクトルの一部は Fig. 2 に示しているが、その中には 6~10 個の塩素を持つ PCQ および 7~9 個の塩素を持つ PCQE が検出された。ライソオイル中の PCQ の濃度は、その ECD-GC におけるピーク面積を標準 p-PCQ のそれと比較したところ、約 400 ppm と推定された。患者組織からの試料の ECD-GC は、脂肪組織では Fig. 1 に示すように PCQ の保持時間に相当するところにピークが見られたが、肝臓ではそこに全くピークが見られなかった。脂肪組織からの試料の GC-MS によれば 6

Table 2. Formation of PCQs by heating KC-400

Heating temp. (°C)	Heating period (Week)	Approximate concentration of PCQs* in			
		KC-400 only	KC-400+Sus	KC-400+Fe	KC-400+Ni
room temp.	—	0.1	—	—	—
200	1	0.2	0.4	0.5	0.6
200	3	0.2	0.4	0.5	0.7
200	7	0.2	0.3	0.8	0.7
300	1	0.8	1	3	2
300	3	2	3	9	9
300	7	7	10	30	30
(300 350)	(7 2)	6	10	40	40
(300 350)	(7 4)	6	80	50	60

* mg/g, Calculated as the chlorinated p-PCQs by comparing peak area on GC

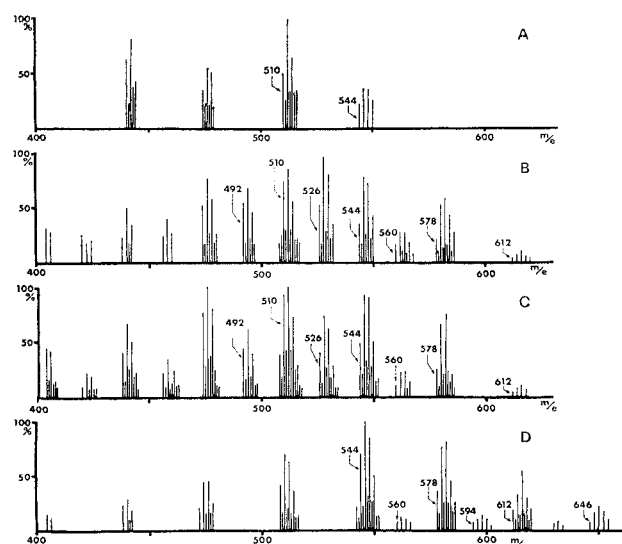


Fig. 2. GC-MS of PCQ and PCQE fractions

- A: From KC-400 heated with iron pieces at 200° for 1 week.
 B: From KC-400 heated with nickel pieces at 300° for 3 weeks.
 C: From KC-400 heated with nickel pieces at 300° for 7 weeks and 350° for 2 weeks.
 D: From the rice oil used by the patient with Yusho.

～8個の塩素を持つ PCQ に相当するマススペクトルピークがわずかに見られたが、確認するには十分の量でなかった。脂肪組織に PCQ が存在するとしても 0.5 ppm 以下である。

考 察

本実験によればライスオイル中の PCQ の濃度は約 400 ppm と推定された。同じ日に製造されたライスオイルを宮田らが放射化分析により分析した結果 PCB 以外の有機塩素化合物による塩素を 537 ppm 含んでいた³⁾。もしこの有機塩素化合物の大部分が 50% 塩素を持つ PCQ であるとすれば、ライスオイル中の PCQ 濃度は約 1000 ppm と計算される。我々が推定したライスオイル中の PCQ 濃度 (400 ppm) はその値の 1/2～1/3 と少ない。これは標品として使用した p-PCQ が試料中の PCQ と性質を異にする特殊な PCQ を使用したためと考えられる。我々が定量した PCQ の値が実際の PCQ 濃度の 1/2～1/3 であったとすれば、加熱した KC-400 の試料に存在していた PCQ 濃度は Table 2 の値の 2～3 倍ということになる。それにしても、KC-400 の加熱によって生じた PCQ は、多い場合で PCB の約 10% であった。

油症患者が使用したライスオイル中の PCQ 量は PCB 量と同程度と考えられているが、その原因に次の二つが考えられる。① KC-400 を長時間 300° 程度の高温に加熱したため PCQ がしだいに生成され、PCB と同程度の濃度となつてライスオイルに漏れた。② KC-400 の加熱により 10% 程度生成された PCQ がライスオイルに漏れ、脱臭

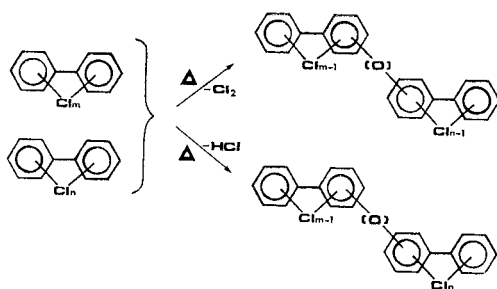


Fig. 3. Mechanism of formation of PCQs and PCQEs from PCBs

工程において減圧で加熱される際 PCBの方がPCQより比較的多量に蒸発したので、ライスオイル中の両者の濃度が同程度になった。

PCBの加熱によりPCQおよびPCQEが生成される過程はFig. 3のように考えられる。すなわち、2分子のPCBが脱塩素または脱塩化水素の反応により結合されるが、その時に直接結合したものがPCQであり、酸素を含んで結合したものがPCQEである。この様に2分子のPCBが結合してPCQまたはPCQEが生成される場合、それぞれのPCBのo-, m-, およびp-位で結合する可能性がある。すなわち、6種類のPCQまたはPCQEの骨格が形成されると考えられる。これに塩素の置換位置およびその個数のちがいによる異性体を考え合わせると、PCQまたはPCQEにはPCB(210種)よりもはるかに多い異性体が存在する。したがって、現在使用している程度のカクロマトグラフィーの分離能ではそれぞれの異性体に分離することは不可能であろう。標品として用いたp-PCQのカクロマトグラム上の保持時間は、ライスオイルまたは加熱したKC-400に含まれるPCQの保持時間と同程度であるにもかかわらず前者の塩素数(3~6個)は後者のそれ(5~8個)よりも少ない。この事実より、試料中に存在するPCQは、4つのベンゼン環が直線状に連なっているp-PCQではなくて、非直線状に2分子のPCBが連なったPCQが多く存在するものと考えられる。

油症患者の体内組織からPCBより高濃度のPCQは検出されなかったが、油症患者はPCBと同程度のPCQをライスオイルとともに摂取していることは明らかである。したがってPCQの毒性および生体内蓄積性を調べておく必要がある。

総 括

KC-400 および KC-400 にステンレススチール,

鉄またはニッケルの小片を加えたものを 200°, 300° および 350° に数週間加熱して、生成するPCQおよびPCQEをECD-GCおよびGC-MSで測定した。

1) 加熱していないKC-400および200°に加熱したKC-400からPCQが検出されたが、300°および300°と350°に加熱したKC-400からはPCQおよびPCQEが検出された。

2) KC-400の加熱によるPCQの生成量は200°の加熱ではわずかであったが300°および300°と350°の加熱では非常に増大し、KC-400の10%程度に達するものもあつた。

3) 油症患者が使用したライスオイルからPCQおよびPCQEが検出されたが、油症患者の肝臓および脂肪組織中にはそれらの存在の確認は得られなかった(検出限界0.5 ppm)。

文 献

- 1) 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, 1977.
- 2) Miyata, H., Kashimoto, T. and Kunita, N.: Detection and determination of polychlorinated dibenzofurans in normal human tissues and Kanemi rice oils caused "Kanemi Yusho". J. Food Hyg. Soc. Japan 18: 260-265, 1977.
- 3) Miyata, H., Kashimoto, T. and Kunita, N.: Studies on the compounds related to PCB (V). Detection and determination of unknown organochlorinated compounds in Kanemi rice oil caused the "Yusho". J. Food Hyg. Soc. Japan 19: 364-371, 1978.
- 4) Nagayama, J., Kuratsune, M. and Masuda, Y.: Determination of chlorinated dibenzofurans in Kanechlors and "Yusho oil". Bull. Environ. Contam. Toxicol. 15: 9-13, 1976.
- 5) Nagayama, J., Masuda, Y. and Kuratsune, M.: Chlorinated dibenzofurans in Kanechlors and rice oils used by patients with Yusho. Fukuoka Acta Med. 66: 593-599, 1975.
- 6) Nagayama, J., Masuda, Y. and Kuratsune, M.: Determination of polychlorinated dibenzofurans in tissues of patients with "Yusho". Fd. Cosmet. Toxicol. 15: 195-198, 1977.
- 7) 塚元久雄ほか33人: 油症患者が使用したライスオイル中の有毒物質の化学的検索. 福岡医誌 60: 496-512, 1969.

ラット肝リソゾーム膜に及ぼす ポリ塩化ビフェニールの影響

九州大学薬学部生理化学教室および薬化学教室*

高橋 慶吉・佐伯清太郎*・加藤敬太郎

Effect of Polychlorobiphenyls on Rat Liver Lysosomal Membranes

Keikichi TAKAHASHI, Seitaro SAEKI
and Keitaro KATO

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

Effects of polychlorobiphenyls on the stability of rat liver lysosomes were investigated. Kanechlor-400, -500 and -600 had a strong labilizing effect on rat liver lysosomes, among which Kanechlor-500 was the most potent labilizer. Effects of five synthetic polychlorobiphenyl derivatives (4, 4'-dichlorobiphenyl, 3, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl, 2, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl, 2, 3, 4, 3', 4'-pentachlorobiphenyl, and 3, 4, 5, 3', 4', 5'-hexachlorobiphenyl) on the lysosomes were also investigated. 2, 4, 3', 4'-Tetrachlorobiphenyl was the most potent labilizer of all the compounds tested, whereas 3, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl had no effect on the lysosomes. 2, 3, 4, 3', 4'-Pentachlorobiphenyl showed nearly the same activity as that of 2, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl. 3, 4, 5, 3', 4', 5'-Hexachlorobiphenyl showed no lysosomal labilizing effect, and 4, 4'-dichlorobiphenyl had a weak labilizing effect. From above facts, the lysosomal labilizing effect observed with the derivatives of polychlorobiphenyl seems to be dependent on the substitution site of chlorine rather than the number of substitution. The relationships between the lysosomal labilizing activity and the structures of polychlorobiphenyls were discussed.

緒 言

Polychlorobiphenyl の毒性発現機構は現在なお不明な点が多い。本研究は polychlorobiphenyl の毒性を細胞化学的な面から追究し、この物質が細胞オルガネラに与える影響を明らかにするために行われている研究の一部である。

ラットに H^3 -kanechlor-400 (KC-400) を投与し、肝細胞各分画への H^3 -KC-400 の取り込みを調べた実験では、ミクロゾーム膜に比放射活性が最も高くなることが知られている¹⁾。この実験ではミトコンドリアーリソゾーム分画にも高い取り込みがみられ、polychlorobiphenyl がリソゾーム膜にも取り込まれて何らかの影響を及ぼすことが示唆された。それ故、本報告では KC-400, -500 および-600, さらに polychlorobiphenyl 誘導体の合成標品を用いて、これ

らの物質がリソゾーム膜に及ぼす影響について生化学的検討を加えた。

実 験 方 法

1. 投与した薬物

KC-400, KC-500 および KC-600 は鐘淵化学製品で、それぞれ四塩化物、五塩化物および六塩化物を75%以上含有する polychlorobiphenyl の混合物である。4, 4'-dichlorobiphenyl (I), 3, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl (II), 2, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl (III), 2, 3, 4, 3', 4'-pentachlorobiphenyl (IV) および 3, 4, 5, 3', 4', 5'-hexachlorobiphenyl (V) は合成標品を用いた²⁾。KC-400, -500 および -600 はエタノールに 10 mg/ml の濃度に溶解したもの、polychlorobiphenyl の合成標品はエタノール-アセトン混液 (4 : 1) に 10 mg/ml の濃度に溶解したもの

を原液とし、実験に際しこれらの原液をリソゾーム懸濁液に適当量加えて、必要な最終濃度に調製した。リソゾーム懸濁液には薬物を溶解するのに用いた溶媒を最終濃度が1% (v/v) になるように加えた。対照にも同じ濃度の溶媒を加え、リソゾームに及ぼす薬物の影響を比較した。

2. 肝リソゾーム分画の調整

24時間絶食させた雄ラット (Sprague Dawley, 200-300 g) を断頭して殺し、充分放血した後、肝を摘出し氷冷した 0.25M ショ糖液 (pH 7.0) に浸す。洗浄後、肝をハサミで細片にし、その 8 g を秤量して、Waring ブレンダー用 (日本精機) 20 ml のガラス容器に移し、8 ml の 0.25M ショ糖液 (pH 7.0) を加える。最高回転速度で 30 秒ホモジナイズした後、得られたホモジネートに最初に加えた 0.25M ショ糖液の 2 倍量 (16 ml) を加え 25% ホモジネートとする。このホモジネートを用いて、加藤らの方法²⁾に従ってリソゾーム分画を分離した (Fig. 1)。リソゾームは 0.25M ショ糖液よりも 0.7M ショ糖液に懸濁させた方が安定であり、また、pH 6.8-7.2 の範囲でもつとも安定であるといわれているので⁶⁾、得られたリソゾーム分画は 0.7M ショ糖液 (pH 7.0) に懸濁して使用した。使用したリソゾーム分画の酸性ホスファターゼの比活性は、500~700 である。

3. 酵素活性の測定

酸性ホスファターゼの活性は p-ニトロフェノールホスフェイトを基質とし、Shibko らの方法⁶⁾を用いて測定した。比活性は遊離した p-ニトロフェノールの $m\mu$ moles/min/mg 蛋白で表す。

4. リソゾーム酵素の available activity と soluble activity の測定

リソゾームには多くの酸性加水分解酵素が含まれているが、調製したばかりの新鮮なリソゾームでは酵素活性に潜在性がみられ、できるだけリソゾーム膜に変化を与えない条件で活性を測定すると (リソゾームの安定な条件で短時間のインキュベーションを行う)、顆粒に含まれる全活性の一部しか測定にかからない。この際、測定にかかる酵素活性には次の二通りの場合がある。その一つは、リソゾーム膜が破れて顆粒外に遊離した酵素によって示される活性であり、他の一つは、基質が膜を透過して顆粒内で加水分解を受け、生成物が顆粒外に遊離してくるために測定される活性である。

soluble activity の測定: 0.7 M ショ糖液 (pH 7.0) に懸濁したリソゾームを $15,000 \times g$ で 20 分遠

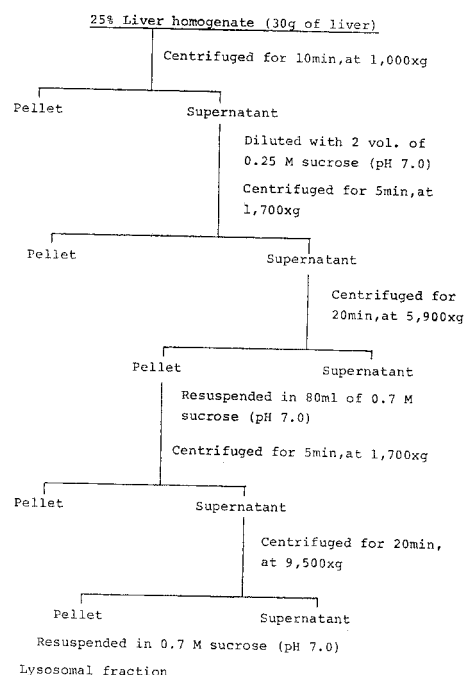


Fig. 1. Preparation of the rat liver lysosomal fraction

心後、上清をとって酸性ホスファターゼの活性を測定する。

available activity の測定: リソゾームを 0.7 M ショ糖液 (pH 5.0) に懸濁し、基質を加えて 37°C で 10 分間インキュベートし酸性ホスファターゼの活性を測定する。この活性の中には **soluble activity** も含まれる。

total activity の測定: リソゾーム懸濁液に Triton X-100 を最終濃度が 0.1% になるように加え、リソゾーム膜を破壊した後、酸性ホスファターゼの活性を測定する。

available activity と **soluble activity** は **total activity** を 100 とした時の%で表わす。

リソゾームがショ糖懸濁液中で崩壊してゆく場合には、第一段階として膜の透過性が増加し、顆粒内の酵素の **availability** が高まる (**available activity** の増加)。第二段階として膜が破れ、酵素が顆粒外に遊離してくる (**soluble activity** の増加)。それ故、リソゾームに対する薬物の作用を *in vitro* で調べる場合に、リソゾーム酵素の **available activity** と **soluble activity** を測定すると、リソゾーム膜の安定性に及ぼす薬物の作用を知ることができる。本報告では、代表的なリソゾーム酵素である酸性ホスファター

ゼの available activity および soluble activity を測定して、薬物のリソゾーム膜に及ぼす影響を調べた。

5. 蛋白質の定量

蛋白質は Lowry の方法⁴⁾ を用いて定量した。

結 果

1. 肝リソゾームに及ぼす KC-400 の影響

分離直後の新鮮な肝リソゾームを 0.7M ショ糖液 (pH 7.0) に懸濁し (0.5 mg 蛋白/ml), 酸性ホスファターゼの available activity を測定すると, total activity の 15~25% の活性が認められ, 損傷の少ないリソゾーム分画ほど available activity は低く, 酵素の高い潜在性がみられる。このときの soluble activity は, 通常 total activity の 5% 以下であり, 顆粒外に遊離している酵素はきわめて少ない。リソゾーム懸濁液を 37°C でインキュベートすると, 酸性ホスファターゼの available activity と soluble activity が時間とともに増加し, リソゾームが徐々に崩壊してゆくのが認められる。

Fig. 2 の対照実験では, 薬物を加えた場合とと比較するためにリソゾーム懸濁液にエタノールが 1% (v/v) になるように加えてあるが, 1% のエタノールが存在する場合には, 37°C のインキュベーションで available activity がわずかに増加し, Fig. 2 に示した各時点での値がエタノールを加えない場合より高くなる。

リソゾーム懸濁液に KC-400 をそれぞれ 1 μ g, 5 μ g, 10 μ g/ml の各濃度で加え, 37°C でインキュベーション後, 酸性ホスファターゼの available activity と soluble activity を測定し, その経時変化を示したのが Fig. 2 である。KC-400 は, 10 μ g/ml の濃度で加えた場合でも酸性ホスファターゼの total activity には何ら影響を及ぼさない。KC-400 は, 1 μ g/ml の濃度ではリソゾームの安定性にほとんど影響を与えないが, 濃度が 5 μ g/ml になるとリソゾーム膜に対して不安定化作用を示し, 濃度が 10 μ g/ml に達すると強い不安定化作用を示すようになる。

KC-400 の濃度が 10 μ g/ml の場合, 37°C で 60 分

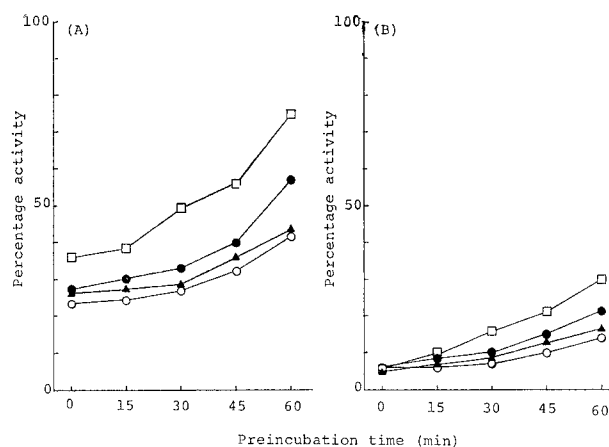


Fig. 2. Effect of KC-400 on the stability of rat liver lysosomes. The lysosomal suspensions (0.5 mg of protein/ml) in 0.7 M sucrose, pH 7.0, were incubated at 37° with or without KC-400. The control was incubated at 37° with 1% ethanol (v/v). At the times indicated samples were assayed for available, soluble and total activities of acid phosphatase. The available (A) and soluble activities (B) are expressed as percentages of the total activity. (○), control; (▲), KC-400 was added at a concentration of 1 μ g/ml; (●), 5 μ g of KC-400/ml; (□), 10 μ g of KC-400/ml.

間インキュベートすると, available activity は対照と比べ約 35% 増加し, soluble activity は約 15% 増加した。すなわち, リソゾーム膜透過性のいちじるしい増加と, それに伴ってリソゾーム膜の破壊がみられ, 対照より約 15% 多い酸性ホスファターゼの遊離がみられた。10 μ g/ml の濃度の場合, KC-400 は加えられると直ちに available activity を増加させた (0 分), このとき soluble activity の増加は全く認められなかつたので, KC-400 は, 10 μ g/ml の濃度でリソゾーム膜の透過性を急激に増加させるものと考えられる。0 分における透過性の増加は, 酸性ホスファターゼの available activity を測定するときに 37°C で 10 分間インキュベートするので, この際に増加する透過性とも考えられるが, いずれにしても短時間で急激な透過性の増加が観察される。

リソゾームの不安定化剤として知られている四塩化炭素¹⁾についても同様な実験を行ったが, 四塩化炭素では 30 μ g/ml の濃度の場合でも対照とほぼ同様な結果が得られ, 上述の結果は KC-400 が強力なリソゾーム不安定化剤であることを示している。

2. 肝リソゾームにおよぼす KC-400, -500 および -600 の影響の比較

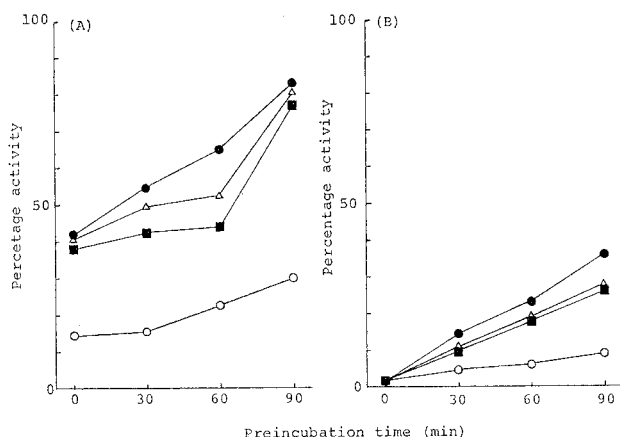


Fig. 3. Comparison of lysosomal stabilizing effects of KC-400, -500 and -600. The lysosomal suspensions were incubated at 37° with KC-400, -500 and -600, respectively, at a concentration of 10 µg/ml. The experiments were performed as described in the legend to Fig. 2. (○), control; (△), KC-400; (●), KC-500; (■), KC-600.

KC-400 は 10 µg/ml の濃度でリソゾーム膜に対して強い不安定化作用を示したので、さらに塩素含量の異なる KC-500 と -600 についても同様な実験を行い、三者のリソゾーム膜に対する不安定化作用を比較した。それぞれの薬物を 10 µg/ml の濃度で加え、Fig. 2 と同様な実験を行った結果を Fig. 3 に示す。

KC-500, -600 とともに強いリソゾーム膜不安定化作用を示すが、KC-500 の作用は KC-400 および -600 より強く、37°C のインキュベーションを加えると、どの時点においても酸性ホスファターゼの available activity と soluble activity が KC-400 および -600 より高い。37°C で 90 分間インキュベートすると、三者とも酸性ホスファターゼの available activity を対照より約 50% 増加させたが、このときの soluble activity は KC-500 の場合がもっとも高く、対照より約 25% 高い酸性ホスファターゼの遊離がみられた。

KC-400 および -600 はほぼ同程度の作用を示し、このとき対照より約 15% 高い酸性ホスファターゼの遊離が観察された。KC-400 と -600 の場合を比較すると、soluble activity は各時点でほぼ同様な値が得られ、リソゾームから酵素を遊離させる作用はほぼ同程度であったが、インキュベーション 30 分後および 60 分後の available activity は KC-400 の方が高く、膜透過性に及ぼす影響は KC-400 に強い作用がみられた。

この結果から、KC-400, -500 および -600 の三者を比較した場合に、KC-500 にもつとも強いリソゾーム膜不安定化作用があることが判明した。

3. 肝リソゾームに及ぼす polychlorobiphenyl 誘導体 (合成標品) の影響

塩素の数および位置のはつきりした polychlorobiphenyl 誘導体 5 種類 (Fig. 5) を用いて、これらの物質がリソゾーム膜に及ぼす影響を調べた結果を Fig. 4 に示す。用いた 5 種類の誘導体のうちリソゾーム膜不安定化作用がもっとも強かつたのは 2, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl (III) であり、これとはほぼ同程度の作用を有していたのが 2, 3, 4, 3', 4'-pentachlorobiphenyl (IV) である。この両者がリソゾームから酵素を遊離させる作用はほぼ同程度であり、37°C で 90 分間インキュベートすると、対照より約 15% 高い soluble ac-

tivity を示した。しかし、膜透過性に及ぼす影響は両者で異なり、2, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl (III) を加えた場合により高い available activity がみられ、インキュベーション 90 分後には、対照より約 50% 高い値が観察された。

きわめて興味深い事実は、四塩化物のうち 3, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl (II) はリソゾーム膜不安定化作用を全く示さず、available activity, soluble activity とともに、各時点で対照と変らない値が得られた。この事実は同じ数の塩素が置換されていても、置換された位置によつて polychlorobiphenyl のリソゾーム膜に対する作用が著しく異なってくることを示している。

4, 4'-dichlorobiphenyl (I) もリソゾーム膜不安定化作用を有していたが、2, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl (III) や 2, 3, 4, 3', 4'-pentachlorobiphenyl (IV) に比べるとその作用は弱かつた。塩素数の多い 3, 4, 5, 3', 4', 5'-hexachlorobiphenyl (V) では、3, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl (II) と同様にリソゾーム膜不安定化作用が全く認められなかつた。

この物質より塩素数の多い誘導体に強い作用がみられたことから推察すると、polychlorobiphenyl のリソゾーム膜不安定化作用は、置換された塩素の数よりも塩素の位置によるものと考えられる。

考 察

ラット肝リソゾーム懸濁液を用い、酸性ホスファターゼの available activity および soluble activity を指標にして、polychlorobiphenyl のリソゾーム膜に及ぼす影響を調べたところ、KC-400 は $10 \mu\text{g/ml}$ の濃度で強いリソゾーム膜不安定化作用を示すことが明らかになった。この作用は KC-500 および -600 にも認められたが、三者を比較すると KC-500 がもつとも強い作用を有していた。これらの物質が有する生体膜不安定化作用は、polychlorobiphenyl の毒性を細胞化学的に追究する上できわめて興味深い。

KC-400、-500 および -600 には多種類の polychlorobiphenyl 誘導体が混入しているので、塩素の数および位置のはっきりした合成標品 5 種類 (Fig. 5) を用いて、リソゾーム膜に対する作用を調べたところ、用いた誘導体の中では 2,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl (III) にもつとも強いリソゾーム膜不安定化作用が認められた。しかし、3,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl (II) は同じ塩素数を有していながら全くこの作用を示さず、両者はリソゾーム膜に対していちじるしい作用の相違を示した。この事実はきわめて興味深く、置換された塩素の位置が polychlorobiphenyl のリソゾーム膜に対する作用に大きな影響を与えていることを示している。2,3,4,3',4'-pentachlorobiphenyl (IV) にも、2,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl (III) とほぼ同程度の作用が認められたが、3,4,5,3',4',5'-hexachlorobiphenyl (V) にはリソゾーム膜不安定化作用は全く認められなかった。

これらの事実から、polychlorobiphenyl のリソゾーム膜不安定化作用は、塩素の数よりも置換された塩素の位置に関連することが推察された。用いた 5 種類の polychlorobiphenyl 誘導体の構造から推察すると、強いリソゾーム膜不安定化作用は 2 あるいは 6 位の置換体には現れるのではないかと考えられる。しかし、4,4'-dichlorobiphenyl (I) にも弱い作用が認められたので、この推論はさらに多くの誘導体を用いて確かめねばならない。

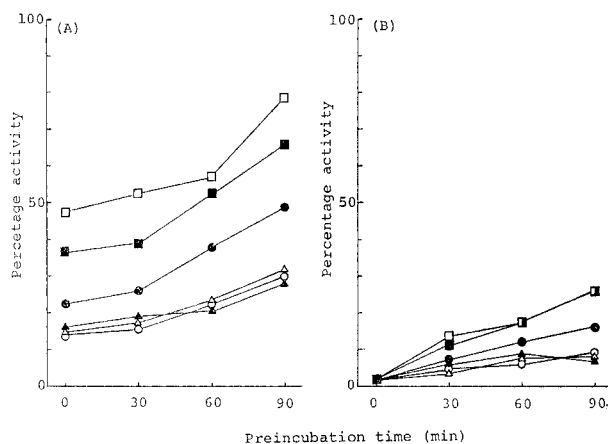


Fig. 4. Effects of polychlorobiphenyl derivatives on the stability of rat liver lysosomes. The lysosomal suspension was incubated at 37° with each derivative of polychlorobiphenyl at a concentration of $10 \mu\text{g/ml}$. The control was incubated at 37° with 1% ethanol-aceton mixture (4 : 1). The experiments were performed as described in the legend to Fig. 2. (○), control; (●), 4,4'-dichlorobiphenyl (I); (△), 3,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl (II); (□), 2,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl (III); (■), 2,3,4,3',4'-pentachlorobiphenyl (IV); (▲), 3,4,5,3',4',5'-hexachlorobiphenyl (V).

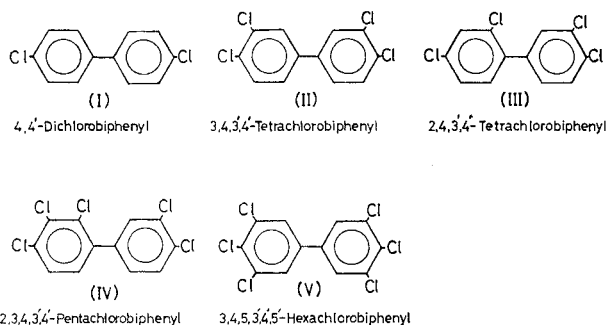


Fig. 5. Structures of polychlorobiphenyl derivatives.

polychlorobiphenyl は生体膜に多く取り込まれることが知られているので、この物質の生体膜に対する作用の解明は、毒性発現機構を知る上で重要な課題と考えられるが、上述のリソゾーム膜不安定化作用の機構は、現在全く不明である。

総 括

1) ラット肝リソゾーム懸濁液を用いて、KC-400 のリソゾーム膜に及ぼす影響を調べると、KC-400 は $10 \mu\text{g/ml}$ の濃度で強いリソゾーム膜不安定化作用を示した。この作用は KC-500 および -600 にも認め

られたが、三者を比較すると KC-500 の作用がもつとも強く、KC-400 と -600 ではほぼ同程度の作用が認められた。

2) 4,4'-dichlorobiphenyl (I), 3,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl (II), 2,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl (III), 2,3,4,3',4'-pentachlorobiphenyl (IV), 3,4,5,3',4',5'-hexachlorobiphenyl (V) の5種類の polychlorobiphenyl 合成標品を用いて、これらの物質のリソゾーム膜に及ぼす影響を調べたところ、用いた合成標品の中では 2,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl (III) にもつとも強いリソゾーム膜不安定化作用が認められた。しかし、同じ塩素数を有する 3,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl (II) は全くこの作用を示さなかった。2,3,4,3',4'-pentachlorobiphenyl (IV) には2,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl (III) とほぼ同程度の強いリソゾーム膜不安定化作用が認められたが、塩素数のさらに多い 3,4,5,3',4',5'-hexachlorobiphenyl (V) にはこの作用が全く認められなかった。4,4'-dichlorobiphenyl (I) は弱いリソゾーム膜不安定化作用を示した。これらの事実から、poly-

chlorobiphenyl によつて示される強いリソゾーム膜不安定化作用は、塩素の数よりも置換された塩素の位置に関連することが推察された。

文 献

- 1) Alper, D. H. and Isselbacher, K. J.: The effect of carbon tetrachloride on rat-liver lysosomes. *Biochim. Biophys. Acta* 137: 33-42, 1967.
- 2) 藤田節治, 辻 宏, 加藤敬太郎, 佐伯清太郎, 塚元久雄: Biphenyl chloride 誘導体のラット肝ミクロゾームに与える影響, 福岡医誌62: 30-34, 1971.
- 3) 加藤敬太郎: ラット肝リソゾームの調製法, 生体膜実験法(上) pp. 252-257, 共立出版, 1974.
- 4) Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J.: Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193: 265-275, 1951.
- 5) 佐伯清太郎, 筒井昭代, 小栗一太, 吉村英敏, 浜名政和: カネクロール主成分の分離と構造について. 福岡医誌 62: 20-24, 1971.
- 6) Shibko, S. and Tappel, A. L.: Rat-kidney lysosomes: Isolation and properties. *Biochem. J.* 95: 731-741, 1965.

PCB の溶血作用に対する血清インヒビターの研究

九州大学医学部微生物学教室

藤田 晃一・岩坂 剛・森 良一

Serum Inhibitor Active against Hemolytic Activity of Polychlorinated Biphenyls

Koichi FUJITA, Tsuyoshi IWASAKA
and Ryoichi MORI

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

Fractionation of human, calf and rabbit sera by Sephadex G200 chromatography revealed that inhibitors active against hemolytic activity of polychlorinated biphenyls (KC400) were found mainly in 19S globulin fractions. No special features in inhibitory activities were found in two tested serum samples of Kanemi rice oil patients.

ポリ塩化ビフェニール (PCB) が培養細胞に対して溶解作用をもち、この作用に対して血清は抑制的に働くことについてはすでに前報で報告した。PCB の細胞障害作用は、細胞として赤血球を用いると溶血作用として観察することができるので、ある物質の溶血抑制作用を測定することにより、細胞溶解作用に対する抑制作用を容易に知ることができる。この報告では、血清のいずれの画分に溶血抑制作用があるかを明らかにするために、ヒト、ウサギ、コウシの血清をセファデックス G200 で分画し、各画分についての活性を測定した結果についてのべる。溶血抑制物質 (インヒビター) はいずれの血清の場合にも 19S 画分に一致してみられた。また、油症患者血清中のインヒビター量は、正常人のそれとの間に著しい差を見いだすことができなかった。

材 料 と 方 法

1. PCB

PCB としてカネクロール 400 (KC 400) を使用した。KC 400 をジメチルスルフォキシドに 10 mg/ml に溶解したものを原液とし、これを磷酸緩衝食塩水 (PBS) で希釈して所定の濃度の KC 400 のエマルジョンを作製した。

2. 溶血作用およびインヒビターの定量

前報の方法に従った。すなわち、ビダル管を用いて、インヒビター 0.2 ml の希釈系列に 4 溶血単位を

含む KC 400 (50 μ g/ml) を 0.2 ml 宛加え、室温に 30 分放置したのち、よく洗浄した 0.4 % ハムスター赤血球液 0.4 ml を加え、37°C のゆぶねに 4 時間おいたのち溶血を判定した。肉眼的に判定し、溶血がほとんど完全に阻止されるインヒビターの最高希釈度 (KC 400 及び血球浮遊液を加える前の希釈度) の逆数でインヒビターのタイターを表した。

3. 血清のセファデックス G 200 による分画

セファデックス G 200 (Pharmacia) のカラムにより血清の分画を行い、各画分についてインヒビター活性を定量した。セファデックスカラムは直径 2.5 cm 長さ 60 ないし 75 cm で使用し、1.2 ml ないし 1.5 ml の血清を pH 7.2 の PBS を流して 5 ml あての分画とし、各画分について 280 nm における吸光度を測定して蛋白量の指標とした。

PCB の溶血価の二次定量は前報の方法に従った。

成績および考察

組織培養に常用するコウシ血清、ウサギ血清、正常ヒト血清および油症患者 2 人の血清のインヒビタータイターは、表 1 に示すように 80 ないし 160 であり、使用した範囲内の血清では種による著しい差はなかった。

インヒビターが何れの画分に存在するかを検討するために、血清をセファデックス G 200 で分画し、各画分についてインヒビターを定量した成績を図 1 ~ 図 5

表1. KC 400 の溶血作用に対する血清インヒビター

血 清	インヒビター価 ¹⁾
コウシ (阪大微研会 #705003)	128
ウサギ (ニュージーランド・ホワイト)	128
ヒト正常	160
油症患者 (1)	80
油症患者 (2)	160

¹⁾ 希釈血清 0.2 ml, KC 400 50 μ g/ml 0.2 ml, 0.4 % ハムスター赤血球 0.4 ml の混和系で, KC 400 の溶血作用を完全に抑制する血清の最高希釈倍数の逆数.

に示す. いずれの血清についてもインヒビターははじめのピーク (分子量約 100 万で, 19S のグロブリン分画に相等) に一致してみられた. 正常ヒト血清では 7 S 分画に相当する部分まで低い活性がみられたが, これは, はじめのピークのいわゆるテイリングによると考えられる. 患者血清については, 画分のインヒビター活性のプロファイルに著変を認めることはなかった.

前報ではウシ血清 アルブミン 標品が 3 mg/ml で KC 400 の溶血作用を阻止することを報告した. しかし, ウシ血清蛋白中のアルブミン画分が 50 % 以上を占めることを考慮し, かつウシ血清のインヒビタータiterが約 128 であることを考慮すると, インヒビター活性の大部分はむしろアルブミン以外の部分にある

と考えられる. 今回の実験でインヒビター活性がグロブリンの 19S 画分と一致する部分にあることが明らかとなった. この画分にはリポ蛋白も含まれるので, この画分にインヒビター活性が高いことは KC 400 の脂質親和性とも関連する現象と考えられる. ポリオーマウウイルスの赤血球凝集反応に対するいわゆる *natural inhibitor* も 19S グロブリン画分に見いだされる現象とも一致して興味深い³⁾.

総 括

KC 400 の溶血作用に対するインヒビターが血清の 19S 画分に存在することを観察した. 患者血清 2 例について検討した限りでは, セファデックス G 200 による画分のインヒビタータiterについて, 正常ヒト血清との間に著しい差を見いだすことはできなかった.

文 献

- 1) 藤田晃一, 森良一, 山口みどり, 吉村英敏, 山本弘明: ポリ塩化ビフェニール (PCB) の溶血作用および血球凝集様作用. 福岡医誌 66: 574-578, 1975.
- 2) 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.
- 3) 小田 紘: ポリオーマウウイルスに対する血清インヒビター. 第10回日本ウイルス学会九州支部総会, 1973.

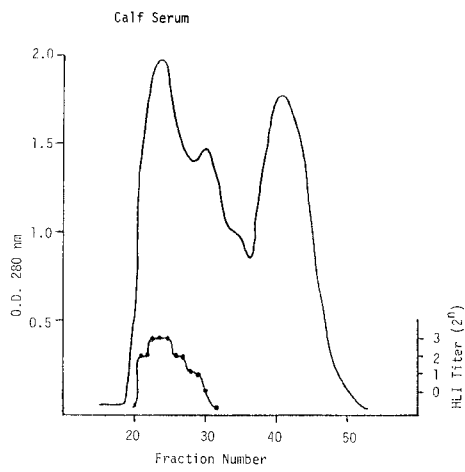


図1 コウシ血清 1.5 ml

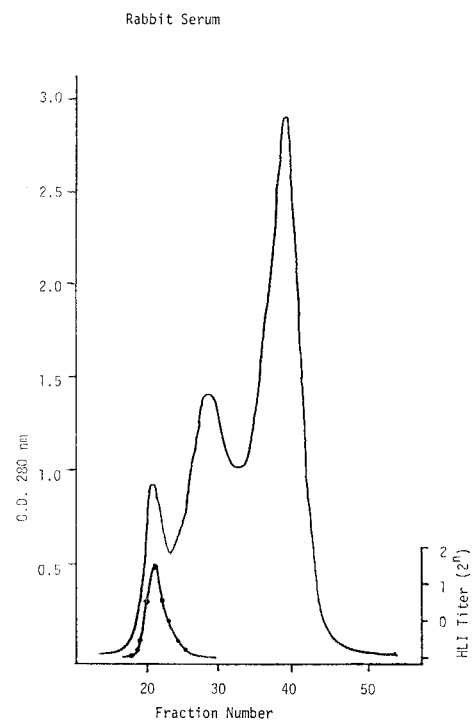


図2 ウサギ血清 1.2 ml

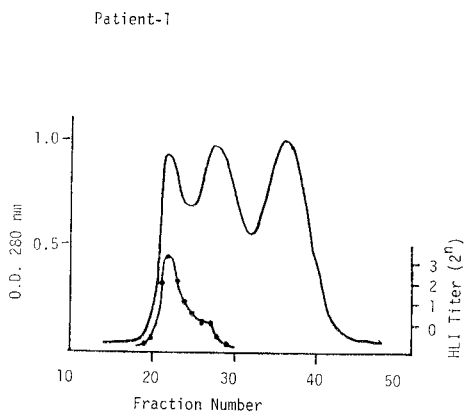


図4 油症患者血清 (1) 1.3 ml

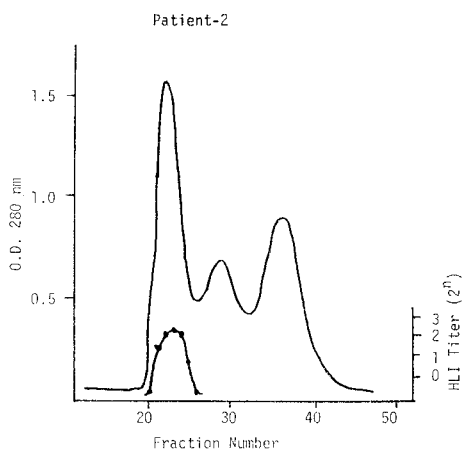


図5 油症患者血清 (2) 1.2 ml

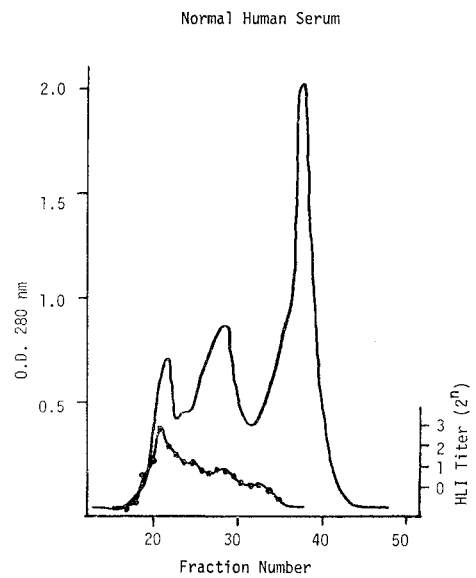


図3 正常ヒト血清 1.5 ml

図 1～5. 各種血清のセファデックス G 200 による分画と、各画分の、KC 400 による溶血作用に対するインヒビター活性

過酸化脂質の生成に及ぼすポリ塩化 ビフェニール (PCB) の影響*

国立栄養研究所食品科学部

印 南 敏・小 野 悟
中 村 敦 子・池 上 幸 江

帝京短期大学

永 山 ス ミ 子

日本大学農獣医学部水産学科

西 出 英 一

Effect of Polychlorinated Biphenyls (PCB) on Lipid Peroxide Formation in Rats**

Satoshi INNAMI, Satoru ONO, Atsuko NAKAMURA,
and Sachie Ikegami

*Division of Food Science, National Institute of Nutrition,
Tokyo 162, Japan*

Sumiko NAGAYAMA

Teikyo College, Tokyo 151, Japan

Eiichi NISHIDE

*Dept. of Fisheries, College of Agriculture and Veterinary Medicine,
Nihon University, Tokyo 154, Japan*

The present investigation was planned to explore whether lipid peroxide formation would be accelerated in the tissues of rats given PCB. Weanling male rats of the Sprague Dawley strain received the experimental diets containing a designed level of PCB which tetrachloride was dominant. The thiobarbituric acid (TBA) reaction method was employed for the determination of lipid peroxidation. The significant increment of TBA reaction positive substance was observed in the liver homogenate of rats given PCB, but not in the serum. The TBA value in the liver homogenate was elevated soon after PCB administration, but after that was lowered gradually. At 35 days after PCB ingestion, no difference was seen in the liver TBA value between the control group and the PCB group. It was shown that the TBA value in the liver homogenate was highest at the 0.05% level of PCB in this experiment. It was also found that the TBA value in the liver of rats enhanced by PCB administration was further varied by different kinds of fats in diets but not so much by dietary fat level. The results obtained herein indicate that the acceleration of lipid peroxidation occurs in the liver of rats given PCB.

生体内における脂質過酸化反応には酵素的および非酵素的の二通りの反応の存在することが知られてい

る^{4,5)}。この中前者はミクロゾームでみられる反応で、NADPH を介して薬物代謝酵素系と共役していると考えられ、後者はミクロゾームおよびミトコンドリアでみられ、アスコルビン酸と ADP-Fe の両者により

* PCB の毒性と栄養 (第 10 報)

** PCB Toxicity and Nutrition (X)

促進されることが知られている。

PCB が薬物代謝酵素を誘導することは既知の事実¹³⁾¹⁴⁾であり、また PCB 投与ラットではアスコルビン酸の必要量増大による合成促進が起つているとされている¹⁰⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。したがって、PCB 投与動物では脂質過酸化反応の亢進していることが考えられるが、この問題についてはこれまでのところ、鶏を用いた Combs ら²⁾の示唆、魚における伊東ら⁸⁾の成績、PCB 中毒ラットにおけるセロイド色素の生成を観察した糸川ら⁹⁾による示唆がみられる程度で詳しくは知られていない。

そこで、今回著者らは PCB による過酸化脂質の生成をラットを用い、種々の飼育条件下で検討したので報告する。

実験方法

Sprague Dawley 系の 3～4 週齢の雄ラットを用い、和光純薬 KK より購入したポリ塩化ビフェニール (PCB, 4 塩化物) を 0.1 % になるように試験飼料に混合して投与した。表 1 に実験に使用した試験飼料組成を示す。脂肪の種類を変えた実験においては大豆油、ラード、クリスコ、オリーブ油の 4 種の油脂を用いた。脂肪のレベルを変えた実験においては大豆油とラードをそれぞれ 5 % および 25 % レベルとして試験した。大豆油、ラード、オリーブ油はいずれも局方を用い、クリスコは Procter & Gamble 社 (米国, オハイオ州) 製品で、リノール酸を 24 % 含む精製植物油のショートニングである。一定期間飼育後屠殺当日午前 7 時に飼料を抜きとり、午後 2 時～4 時の間に屠殺し、肝臓および血清を採取した。過酸化脂質の測定はチオバルビツール酸 (TBA) 法により行い、マロンジアルデヒドの生成量として表した。なお、TBA 法については内藤らの方法¹³⁾を用いたが、PCB レベルを変えた実験のみ真杉らの方法¹²⁾を採用した。肝臓および血清の磷脂質 (PL) の測定は前報⁷⁾に従った。

実験成績

1. TBA 反応陽性物質の生成に及ぼす PCB の影響

0.1 % PCB を投与し、17 日目および 33 日目に肝臓および血清の TBA 値を測定した結果は表 2 に示すごとくである。

いずれの飼育期間においても肝臓には肥大が認められ、PCB の影響の現れていることがわかる。TBA

Table 1. Composition of diets

(% by weight)

Ingredient	Diet 1	Diet 2	
		5% Fat	25% Fat
Sucrose	63.0	34.0	24.0
Starch	—	34.0	24.0
Casein	20.0	20.0	20.0
Fat ¹⁾	9.5	4.5	24.5
Vitamin oil ²⁾	0.5	0.5	0.5
Mineral mixture ³⁾	4.0	4.0	4.0
Vitamin mixture ³⁾	0.85	0.85	0.85
Choline-HCl	0.15	0.15	0.15
Cellulose flour	2.0	2.0	2.0

1) Four kinds of fats used in this experiment were as follows. Soybean oil, lard and olive oil were the Japanese Pharmacopoeial products and crisco was made in Procter & Gamble Ltd., U.S.A.

2) One hundred grams of soybean oil contain 3,000IU of retinyl-acetate, 300IU of calciferol, and 100 mg of α -tocopheryl-acetate.

3) This is identical with A. E. Harper's mixture (J. Nutr., 68, 405 (1959)).

反応陽性物質はいずれの期間においても肝臓では有意な増加として認められたが、血清においては有意ではなく、やや増加の傾向がみられるにすぎなかった。

2. PCB 投与動物の肝臓および血清の TBA 反応陽性物質の経時的変化

肝臓および血清の TBA 反応陽性物質の生成状態をさらに確認するために、PCB 投与後 1 週間毎に 5 回 6 匹づつ屠殺し、TBA 値の測定を行った。表 3 は 0.1 % PCB 飼料を投与し 35 日間飼育後の体重増加量、飼料摂取量および肝臓重量を示したもので、対照群に比し、PCB 投与群の体重増加は著しく劣り、肝臓の肥大も認められた。図 1 は肝臓 TBA 値および PL 含量の経時的変化を示したもので、対照群の TBA 値は 21 日目まで漸減したが、以後漸増の傾向を示した。これに対し PCB 群ではいずれの測定日においても対照群より高値を示したが、7 日目の値が最も高く、14 日目に急激に減少したのち、28 日目に再び上昇し、35 日目には再び減少するという変化の激しいパターンを示した。35 日目を除いていずれも対照群の TBA 値より有意に高く、さきの結果を確認することができた。

肝臓の PL 含量はいずれの測定日においても PCB 群の方が有意に高値を示した。

Table 2. Lipid peroxidation in rats fed diets with and without PCB¹⁾

Group	Feeding period days	Liver weight g	Liver wt.	Malondialdehyde formed	Malondialdehyde formed
			100g B. W. %	n mole/g liver	n mole/ml serum
Control (6) ²⁾	17	12.9±0.99 ³⁾	3.24±0.11	77.6±3.4	48.6±2.7
0.1% PCB(6)		21.8±0.99 ^{a)}	6.28±0.21 ^{a)}	118.8±13.9 ^{a)}	56.5±2.6
Control (6)	33	13.5±0.77	3.02±0.10	67.4±2.5	29.3±2.1
0.1% PCB(6)		22.9±1.24 ^{a)}	6.31±0.20 ^{a)}	96.7±14.7 ^{b)}	33.1±1.2

1) Diet 1 was used in this experiment and soybean oil was used.

2) Figures in parentheses are the number of rats used.

3) Mean±SM.

a) Significantly different from the control group, $p > 0.01$.b) Significantly different from the control group, $p > 0.05$.Table 3. Effect of PCB on body weight gain, food intake and liver weight in rats¹⁾

Group	Feeding period days	Weight gain ²⁾	Food intake g	Liver weight g	Liver weight
		g			100 g body weight g
Control	7	39.8±2.5 ³⁾	13.5±0.56	6.87±0.27	4.86±0.14
	14	87.8±7.3	15.0±0.83	9.27±0.66	4.95±0.12
	21	129.5±13.2	15.2±1.02	10.66±2.45	4.58±0.14
	28	170.4±9.3	15.6±0.53	11.25±0.58	4.08±0.10
	35	200.6±10.8	15.1±1.09	11.51±0.65	3.78±0.12
0.1% PCB	7	21.7±2.5	11.2±0.67	11.46±0.79	9.25±0.22
	14	50.2±5.8	12.2±0.76	15.34±1.07	10.10±0.19
	21	82.1±5.7	13.2±0.64	18.19±1.36	9.87±0.56
	28	102.3±8.0	12.2±0.36	18.29±0.86	9.01±0.17
	35	106.2±11.9	12.8±0.88	18.04±1.36	8.59±0.18

1) Diet 1 was used in this experiment and soybean oil was used.

2) Average initial body weight in each group was about 102 g.

3) Mean±SE. $n=6$

図2には血清のTBA値およびPL含量の経時的変化を示した。対照群のTBA値は飼育21日目まではほぼ一定の値を示し、以後28日目から減少し始め、35日目には21日目の約1/2にまで低下するパターンを示したのに対し、PCB群のそれは変形W型の変動パターンで、対照群のTBA値との間に一定の関係は認められなかった。

血清のPL含量はPCB投与後7日目においては差がみられなかったが、14日目以降ではPCB群の方が有意に高値を示した。

3. 肝臓のTBA反応陽性物質生成に及ぼす投与PCBレベルの影響

PCBの投与レベルを変えた場合の肝臓TBA値への影響について検討した。飼料のPCBレベルを0.01%、0.05%、0.1%とし、10日間投与した結果を示

すと表4のごとくである。

PCBの投与レベルの上昇に伴い、体重増加量の減少と肝臓肥大の著しくなることはすでに認められているとおりであるが、肝臓のTBA値は0.05%レベルまではPCBの投与レベルに応じて増加したが、0.1%レベルでは0.05%レベルより低値を示した。しかし、いずれの投与レベルでもTBA値は対照群のそれに比較してその増加は有意であつた。

4. PCB投与による肝臓TBA反応陽性物質の生成と飼料脂肪の関係

PCB投与により増加する肝臓TBA値が飼料中の脂肪の種類と量を異にした場合さらにどのような影響が現れるかについて検討した。

脂肪の種類としてはそれぞれ脂肪酸組成の異なる大豆油、ラード、クリスコおよびオリーブ油の4種を選

Table 4. Body weight gain, liver weight and TBA values of the liver in rats given diets with different levels of PCB for 10 days¹⁾

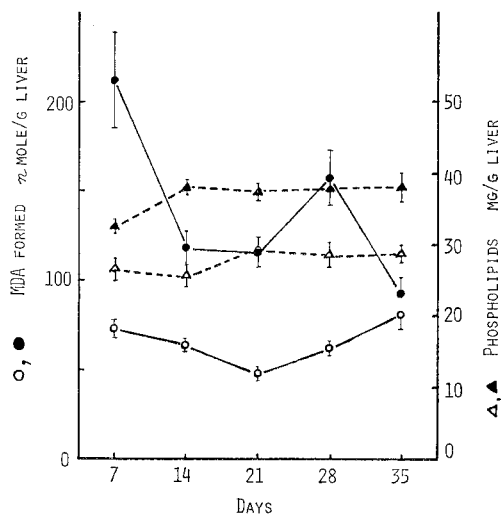
Items	PCB levels, %			
	0	0.01	0.05	0.1
Body weight gain ²⁾ , g	58.4 ± 4.2 ³⁾	50.3 ± 2.8	40.9 ± 2.5 ^{a)}	35.2 ± 1.6 ^{a)}
Liver weight, g	5.45 ± 0.20	6.20 ± 0.26 ^{a)}	9.49 ± 0.46 ^{a)}	9.65 ± 0.26 ^{a)}
Liver weight 100g body wt., g	4.64 ± 0.08	5.54 ± 0.14 ^{a)}	9.24 ± 0.25 ^{a)}	9.98 ± 0.11 ^{a)}
Malondialdehyde formed, μ mole/g liver	0.16 ± 0.01	0.47 ± 0.08 ^{a)}	0.60 ± 0.18 ^{a)}	0.47 ± 0.10 ^{a)}
μ mole/liver/100 g B.W.	0.72 ± 0.05	2.51 ± 0.51 ^{a)}	5.45 ± 1.60 ^{a)}	4.52 ± 1.05 ^{a)}

1) Diet 1 was used in this experiment and soybean oil was used.

2) Average initial body weights were 59.0g for the control group and 61.6g for other three groups.

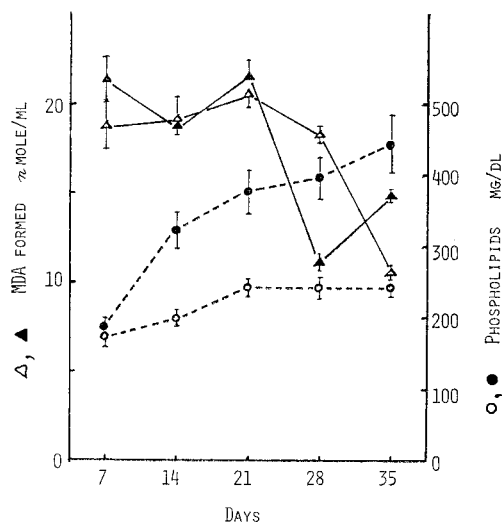
3) Mean ± SE. n=6

a) Significantly different from 0% of PCB (control), p > 0.05.

**Fig. 1.** Time course of hepatic TBA values and phospholipids in control group and 0.1% PCB-fed group

Control ○—○, △.....△
 PCB ●—●, ▲.....▲
 Each point shows the mean of 6 rats and its standard error.

び、7日間飼育した。まず、脂肪の種類を異にした場合の結果は図3に示すごとくで、肝臓における TBA 値は PCB 非投与の場合脂肪の種類を異にしてもほとんど差がみられなかった。PCB を投与した場合大豆油群とラード群では肝臓 g 当りの TBA 値の上昇がみられたが、クリスコ群、オリーブ油群ではわずかな上昇しかみられなかった。しかし、体重当りの肝臓 TBA 値でみると、どの試料油脂群でも PCB 投与に

**Fig. 2.** Time course of serum TBA values and phospholipids in control group and 0.1% PCB-fed group

Control △—△, ○.....○
 PCB ▲—▲, ●.....●
 Each point shows the mean of 6 rats and its standard error.

より有意な増加を示すことが判明した。

一方、脂肪のレベルを異にした場合の結果は図4に示すごとくで、PCB非投与の場合脂肪レベルの上昇により、大豆油群でもラード群でも TBA 値の上昇が認められたが、ラード群での上昇は弱かった。低脂肪レベルではラード群の TBA 値の方がやや高かったが、高脂肪レベルでは大豆油群の TBA 値の方が高値を示した。PCB 投与の場合、脂肪レベルの上昇によ

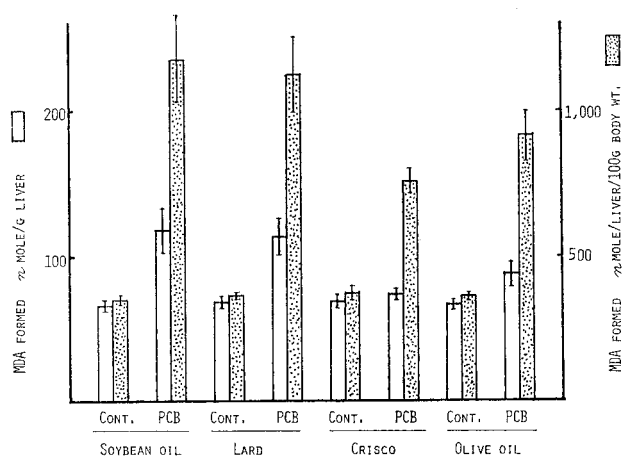


Fig. 3. Effect of PCB on hepatic TBA values in rats given diets with different kinds of fats for 7 days

0.1 g of PCB was mixed with 100 g of Diet 1. Each bar shows the mean of 6 rats in each group and its standard error, except soybean oil group used 5 rats.

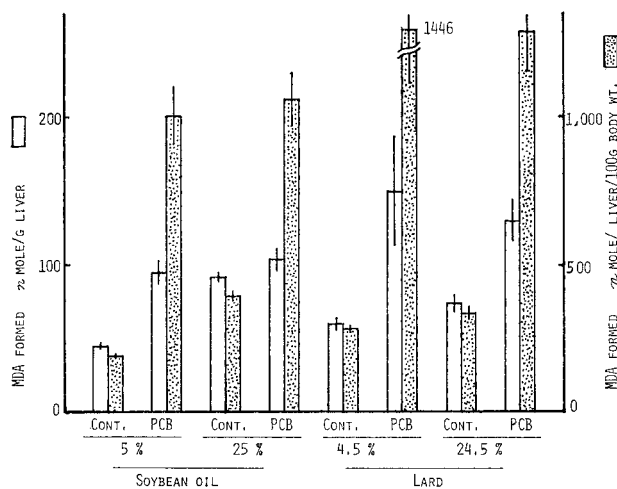


Fig. 4. Effect of PCB on hepatic TBA values in rats given diets with different kinds of fats for 7 days

0.1 g of PCB was mixed with 100 g of Diet 2. Each bar shows the mean of 6 rats in each group and its standard error.

る TBA 値の増加は両脂肪群ともほとんど認められなかった。低脂肪レベルでは大豆油群でも、ラード群でも PCB 投与により TBA 値は増加するが、ラード群で特に著しかった。高脂肪レベルでも PCB 投与によりラード群における TBA 値の増加が著明であつた。これらの傾向は体重当りの肝臓 TBA 値で表すと一層

明らかになる。とくに大豆油高レベル群では PCB 投与により単位重量当りの TBA 値には差がないが、体重当りの肝臓 TBA 値では差が顕著に認められた。

考 察

PCB 投与ラットの肝臓および血清中の脂質過酸化物を TBA 反応陽性物質として測定した結果、肝臓では TBA 値の増加の著しいことを認めたが、血清では対照群のそれとほとんど差がみられなかった。

PCB を投与した場合、肝臓の TBA 値は一様に高値を示すのではなく、投与直後に高く以後次第に減少することがわかつた。この理由は明らかでないが、恐らく PCB の投与レベルが高いために、TBA 反応陽性物質生成系への影響が強く現れるためではないかと考えられる。PCB 非投与ラットの TBA 値はいつたんわずかに減少したのち上昇するが、この減少は離乳期後の急激な成長に伴う肝臓重量の増大によるものと思われる。事実全肝あたりの TBA 値は決して減少していない。一方、後半の上昇は aging に伴うものと考えられる。

肝臓 TBA 値は PCB レベル 0.05 % までは投与レベルの上昇につれて増加したが、0.1 % レベルでは逆に減少を示した。肝臓における TBA 反応陽性物質の生成は PCB レベル 0.05 % 付近で最も高くなることが判明した。

さらに、PCB 投与による肝臓 TBA 値への影響は飼料脂肪の種類によつて異なることが判明した。ことに脂肪供給量の少ないラード低レベルで TBA 反応陽性物質の著しい増加が認められたが、この理由は明らかでない。さきに、ラード低レベルに 0.1 % PCB を投与した場合、PCB の毒性が強く現れることを認めたが⁶⁾、その原因の一つとしてこの TBA 反応陽性物質の増大があるのではないかと考えられる。一方、脂肪レベルが上昇した場合、PCB 投与による肝臓 TBA 値の一層の増加はみられなかった。

PCB 投与による生体内過酸化脂質の生成についてはこれまでのところ、Combs ら²⁾ の鶏による実験か

らの示唆、伊東ら⁸⁾の魚による TBA 反応陽性物質の増加および糸川ら⁹⁾の PCB 中毒ラットにおけるセロイド色素の生成による示唆がみられる程度で詳しくは知られていなかった。

今回の実験において、既述のごとく、PCB 投与ラットの肝臓には TBA 反応陽性物質が著しく増加することを認めた。したがって、肝臓では PCB 投与により脂質過酸化反応が亢進し、過酸化脂質の生成していることが推察される。

生体内における脂質過酸化反応には主としてミクロゾームでみられる反応で、NADPH を介して薬物代謝酵素系と共役する酵素的反応のほかミクロゾームおよびミトコンドリアでみられ、アスコルビン酸と ADP-Fe の両者により促進される非酵素的反応の存在することは既述のとおりである。

ところで、PCB は薬物代謝酵素を誘導することで知られているし、また PCB 投与ラットではアスコルビン酸の生合成増加も認められている。一方、PCB 投与ラットの体内では燐脂質の増加も著しく、脂質過酸化反応の基質である不飽和脂肪酸も十分存在しているといつてよい。しかし、血清では PCB 投与により燐脂質の増加（2 週目以後）がみられるにもかかわらず TBA 値の増加は認められないので、燐脂質量と TBA 値は必ずしも相関するとは限らないようである。生体試料で測定される過酸化脂質量は生成系と Scavenger 系の総決算として現われると考えられるから、そのようなこともありうるであろう。Scavenger 系としてはビタミン E、グルタチオンパーオキシダーゼ、スーパーオキシサイドデスムターゼ、カタラーゼなどがあり、これらいくつかの Scavenger の動向が複雑にからみ合っているものと思われる。たとえば、Combs らによると PCB 投与ラットでは肝臓の NADPH 酸化酵素に共役する薬物代謝酵素活性が上昇し、ラジカル産生酵素系が誘導される結果、Se が酸化型になるために Se のグルタチオンパーオキシダーゼへの取りこみ利用の低下が起こるとしている。つまり、PCB 投与動物では肝臓のグルタチオンパーオキシダーゼ活性の減少をとおして、膜脂質の酸化防止機構に障害が現れると推察している。

いずれにせよ、PCB 投与ラット肝臓における過酸化脂質の生成は酵素的反応のみならず、非酵素的反応によつても促進されている可能性が強いが、Scavenger 系の動向を含めて、PCB による過酸化脂質の生成機構はいまだ推測の域を出ず、今後の研究課題である。

総 括

PCB による生体内過酸化脂質の生成をラットを用い、種々の飼育条件下で検討した結果を要約すると次の通りである。

- 1) PCB 投与ラットの肝臓で TBA 反応陽性物質の増加の著しいことを認めたが、血清ではそれがほとんど認められなかった。
- 2) 肝臓における TBA 反応陽性物質の生成は必ずしも PCB レベルの高い方が高くなるとは限らない。
- 3) PCB 投与による肝臓 TBA 反応陽性物質の生成は飼料脂肪の種類によつて異なり、脂肪レベルの相違によつてはあまり影響されなかった。
- 4) 以上のことから、PCB は肝臓における脂質過酸化反応を亢進し、過酸化脂質の生成を促すものと推定した。

文 献

- 1) Chen, T. S. and Dubois, K. P.: Studies on the enzyme inducing effect of Polychlorinated Biphenyls. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 26: 504-512, 1973.
- 2) Combs, G. F. Jr. and Scott, M. L.: Polychlorinated Biphenyl-stimulated Selenium deficiency in the chick. *Poultry Sci.* 54: 1152-1158, 1975.
- 3) Fujita, S., Tsuji, H., Kato, K., Saeki, S. and Tsukamoto, H.: Biphenyl Chloride 誘導体のラット肝ミクロゾームに与える影響. *Fukuoka Acta Med.* 62: 30-34, 1971.
- 4) 福沢健治: 細胞下レベルにおけるビタミン E の作用—生体膜の構造と機能に対する作用を中心として. *ビタミン* 50: 47-59, 1976.
- 5) Hochstein, P. and Ernster, L.: Adenosine diphosphate (ADP)-activated lipid peroxidation coupled to the reduced triphosphopyridine nucleotide (TPNH) oxidase system of microsomes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 12: 388-394, 1963.
- 6) 印南 敏, 中村敦子, 小野 悟, 永山スミ子: PCB 投与動物の成長と脂質代謝におよぼす飼料脂肪の影響. *栄養学雑誌* 36: 215-224, 1978.
- 7) 印南 敏, 東条仁美, 宇津木良夫, 中村敦子, 永山スミ子: PCB の毒性と栄養 (第 1 報). PCB の毒性とビタミン A. *栄養学雑誌* 32: 58-66, 1974.
- 8) 伊東保之: 水生生物におよぼす PCB の影響—IV. PCB 経口投与によるコイの血清脂質量の変化ならびに組織の脂質過酸化物について. *Bull. Jap. Soc. Sci. Fish.* 40: 261-265, 1974.
- 9) Itokawa, Y., Yagi, N., Kaito, H., Kamohara, K. and Fujiwara, K.: Influence of diet on

the induction of hepatic ceroid pigment in rats by Polychlorinated Biphenyls. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 36: 131-141, 1976.

10) Kato, N., Okada, T., Takenaka, Y. and Yoshida, A.: Ameliorative effect of dietary ascorbic acid on PCB toxicity in guinea pigs. *Nutr. Rep. Intern.* 15: 125-130, 1977.

11) Litterst, C. L., Farber, T. M., Baker, A. M. and Van Loon, E. J.: Effect of Polychlorinated Biphenyls on hepatic microsomal enzymes in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 23: 112-122, 1972.

12) 真杉文紀, 中村哲也: Sodium dodecylsulfate可溶化による肝チオバルビツール酸値とビタミンE, 薬物による変動. *ビタミン* 51: 21-29, 1977.

13) 内藤周幸, 菅原令子: 血漿過酸化脂質測定法の検討ならびに血漿過酸化脂質におよぼすビタミンE摂取の影響. *臨床病理* 23: 545-549, 1975.

14) Street, J. C. and Chadwick, R. W.: Ascorbic acid requirements and metabolism in relation to organochlorine pesticides. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 258: 132, 1975.

15) 吉田 昭: ビタミンCと公害(抄). *ビタミン* 51: 237-242, 1977.

マウスにおける塩化ジベンゾフランの亜急性毒性

九州大学医学部公衆衛生学教室

長 山 淳 哉・西 住 昌 裕

第一薬科大学物理分析学教室

増 田 義 人

Subacute Toxicity of Polychlorinated Dibenzofurans in Mice

Junya NAGAYAMA, Masahiro NISHIZUMI and Yoshito MASUDA

*Department of Public Health, Faculty of Medicine, Kyushu University,
Fukuoka 812 and Daiichi College of Pharmaceutical Sciences,
Fukuoka 815, Japan*

The subacute toxicity of polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) was studied in mice. Female and male mice were given the diet contained 0.6 ppm of PCDFs for 10 weeks. At the end of the experiment, severe dermal lesions were observed in 5 of 6 female mice and in 2 of 6 male mice. Epithelium of the skin of the treated animals revealed hyperkeratosis and dilated hair follicle containing keratinous material. Hepatocytes of these animals showed an enlargement of nucleus and vacuolations in cytoplasm. The whole body and liver of the mouse were analyzed for PCDFs by gas chromatography. Very large portions of PCDFs retained in the body were detected in the liver.

緒 言

ポリ塩化ビフェニール (PCB) による生活環境の汚染が数多く報告されている³⁾⁵⁾¹⁷⁾²¹⁾。また、この環境汚染の源である PCB 製品には、微量のポリ塩化ジベンゾフラン (PCDF) の混入が報告されている⁶⁾¹⁴⁾¹⁵⁾²³⁾。したがって、PCDF による環境汚染の可能性も考えられる。一方、カネミ油症患者使用ライスオイル中のカネクロール 400 (KC-400) には、未使用 KC-400 に混入している量よりも 250 倍前後の高濃度 PCDF が含有されており¹⁴⁾¹⁵⁾、また、油症と診断されて死亡した患者組織からも PCDF が検出されている¹⁶⁾。したがって、この PCDF が油症発症に関与している可能性も考えられる。しかし、PCDF の毒性については、急性毒性⁴⁾¹⁰⁾、肝薬物代謝酵素誘導性²⁾⁸⁾⁹⁾、およびウサギ耳介内面への塗布による皮膚病変¹⁸⁾に関するものなどが報告されているのみである。著者らは、比較的低濃度 (0.6 ppm) の PCDF 含有固型飼料をマウスに 10 週間経口的に投与した場合の病変について若干の知見を得たので報告する。

実 験 方 法

動物は生後 10 週齢の ddN 系マウスの雌雄を使用した。ジベンゾフランの塩素化により合成された PCDF¹⁸⁾ 含有固形飼料は、オリエンタル M (オリエンタル酵母 (株) 千葉) と可溶性デンプン (試薬特級) より調製し、PCDF を含有しない飼料には、オリエンタル MF (オリエンタル酵母 (株) 千葉) を使用した。飼料に含有されていた PCDF 濃度は、0.6 ppm であり、Fig. 1 にそのガスクロマトグラムパターンを示した。飼料中の PCDF は、主に 4 塩化物 (ピーク a, b, c) および 5 塩化物 (ピーク d, e, f) であり、ほかに少量の 6 塩化物 (ピーク g) を含有していた。

雌雄それぞれ PCDF 投与群は 6 匹、コントロール群は 4 匹とし、一匹ずつケージに入れて飼育した。飼育 10 週目でエチルエーテル麻酔によりと殺し、病変部皮膚と肝臓の一部を 10%ホルマリン固定後、ヘマトキシリン・エオジン染色による組織像観察のため採取した。全内臓除去後のマウス全身と残りの肝臓は

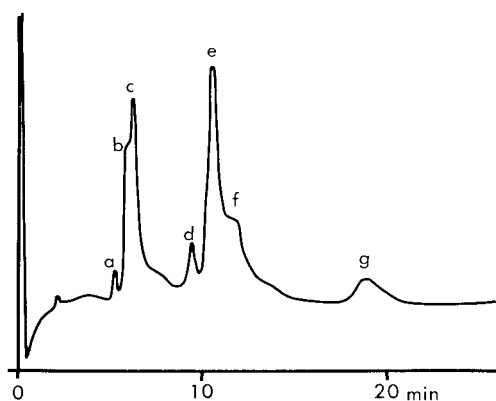


Fig. 1. Gas chromatogram of the PCDFs used in the animal experiment

Column: 2% SE-30 on Chromosorb W AW DMCS, Detector: electron capture type

PCDF 定量のため、別に -20°C で凍結保存した。

試料の分析方法は前報¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾に従って行つた。すなわち、試料からの PCB および PCDF の抽出は、アルカリ分解法を用い、PCB と PCDF の分離を次のように行つた。150 $^{\circ}\text{C}$ で12時間活性化したアルミナ(3 g)のカラムに n-ヘキサンを用いて試料を吸着させたのち、n-ヘキサン+四塩化炭素(4:1, v/v) 60 ml, ついで n-ヘキサン+メチレンクロライド(4:1, v/v) 20 ml を、溶媒として PCB および PCDF を溶離させた。n-ヘキサン+メチレンクロライド溶液中に PCDF が溶出してくるので、これをガスクロマトグラフィー(Beckman GC 72-5 電子捕獲型検出器付)の試料とした。PCDF はその塩素数および塩素置換位置に関係なく同一のピーク高を示すものと仮定して、PCDF の各ピークの定量を行つた。

結 果

PCDF 投与群のマウスでは、飼育4~5週目頃から症状が現れ始め、雌の場合、飼育10週後では耳介のびらん、および壊死脱落、頭部および耳介後部の脱毛、びらんが6匹中5匹のマウスに観察された。他の1匹の外見症状は軽微であつた。雄の場合、雌の場合よりも症状が軽微であり、飼育10週目で上述のような病変を生じたものは、6匹中2匹であつた。外見症状のあまり見られない残り4匹のうち2匹には、後頭部および耳介後部の皮膚の肥厚が認められた。Fig. 2 に PCDF 投与10週目のマウス外見症状を示した。

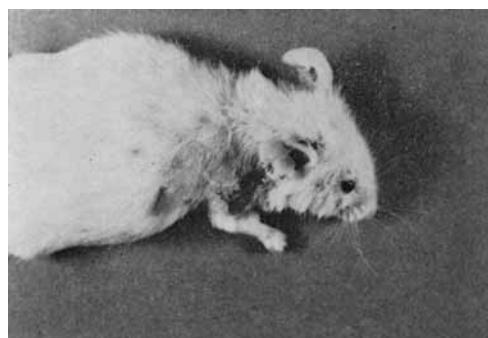


Fig. 2 Dermal lesions of the mouse orally given the PCDFs for 10 weeks

Fig. 3 に PCDF 投与10週目の病変部皮膚および肝臓の光顕像を示した。PCDF 投与群の病変部皮膚では、毛包の嚢胞状拡張、毛包内過角化および表皮の過角化が観察された。肝臓では、肝細胞の腫大、胞体内の空胞の出現ならびに核の腫大が認められた。

コントロール群では、以上のような外見症状、および光顕での異常は観察されなかつた。

Table 1 に PCDF 投与10週後のマウス全身(全内臓除去)および肝臓に存在する PCDF 濃度を示した。全 PCDF 濃度でみると、マウス全身の場合、雌のほうが雄より約60%高濃度であるが肝臓では逆に約25%低濃度であつた。ピーク別の濃度をみると、マウス全身ではピーク a, c および d は雌の場合に高く、g は雄で高くなつていた。肝臓では、いずれの場合も雄が高濃度であつたが、特にピーク g は、約6倍高かつた。全体として、雌の場合にも雄の場合にも、肝臓に非常に多くの PCDF が存在した。除去した内臓の PCDF 濃度が測定した全身部分のそれと同程度であつたとすれば、肝臓には全身に残留した PCDF の90%以上が蓄積されていたことになる。また、ピーク b は、いずれの試料からも検出されなかつた。コントロール群では、いずれの試料からも PCDF は検出されなかつた(検出限界: 0.001 ppb)。

考 察

PCDF の毒性に関する研究は、まだあまり報告されていない。急性毒性に関する研究では、LD₅₀ はウサギの場合約1 mg/kg であり⁴⁾¹⁰⁾、重症の肝壊死を生じる。この数値は、カネクロール 300 の場合の LD₅₀ 0.6 g/kg¹¹⁾と比較すると、約600倍高い毒性であることになる。肝薬物代謝酵素誘導性の比較では、PCDF は KC-400 よりも170倍強力であつた²⁾。ま

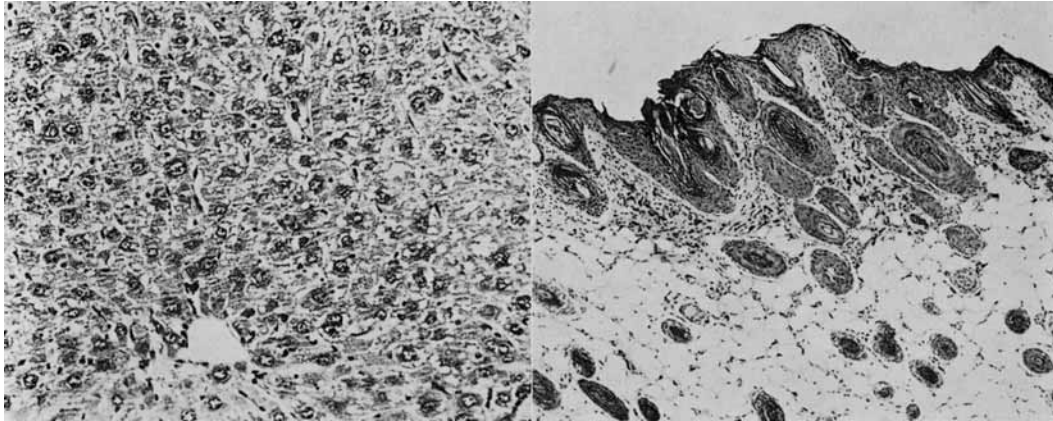


Fig. 3 Histological findings of the epidermis (right, 72 $\times$) and the liver (left, 180 $\times$) of the mouse orally given the PCDFs for 10 weeks

Table 1. PCDF concentration in the whole body and liver of mouse after oral administration of the PCDFs for 10 weeks

PCDF isomer (number of Cl)	PCDF concentration (ppb, whole basis)*			
	Female (N=5)		Male (N=3)	
	whole body**	liver	whole body**	liver
a (4)	1.6 $\pm$ 0.36	150 $\pm$ 28	0.26 $\pm$ 0.15	170 $\pm$ 15
b (4)	—	—	—	—
c (4)	5.9 $\pm$ 1.0	420 $\pm$ 88	1.9 $\pm$ 0.61	510 $\pm$ 33
d (5)	1.1 $\pm$ 0.38	250 $\pm$ 34	0.67 $\pm$ 0.17	330 $\pm$ 56
e (5)	3.1 $\pm$ 0.87	230 $\pm$ 65	3.2 $\pm$ 0.58	360 $\pm$ 25
f (5)	1.5 $\pm$ 0.41	1100 $\pm$ 220	1.9 $\pm$ 0.48	1400 $\pm$ 180
g (6)	0.087 $\pm$ 0.043	6.5 $\pm$ 2.8	0.28 $\pm$ 0.019	36 $\pm$ 13
Total	13 $\pm$ 3.1	2100 $\pm$ 420	8.2 $\pm$ 1.9	2800 $\pm$ 170

* mean $\pm$ standard deviation of the mean

** whole body: exclusion of internal organs.

た、最近の報告によると、2,4,5,2',4',5'-ヘキサクロロビフェニール（純度99%）の肝サイトクローム p-448 および多環芳香族水酸化酵素誘導性に対する作用は、ごく微量の混入物である PCDF によつて生じている⁸⁾。しかし、ウサギ耳介内面への塗布による過角化作用の比較研究では、PCDF は KC-400 とあまり差がなく、約3倍強力であつた¹⁸⁾。このように、これまでの報告では、PCDF の毒性は、研究方法によりかなり変動しているが、一般的には PCB よりもかなり高毒性のように思われる。今回の著者らの実験でも、PCDF は 0.6 ppm の低濃度飼料 10 週間投与により、明らかな皮膚の変化を生じ、顕像で、皮膚の過角化、肝細胞の異常が確認された。ddY系マウスを

使つた PCB 亜急性毒性研究では、カネクロール 400 の 20, 100, 500 ppm 含有飼料を 出産後 3 か月 投与した場合、検体投与による死亡率の増加ならびに中毒症状の発現は、いずれの実験群においても認められなかつた。しかし、肝の組織学的所見では、500 ppm 投与群で、肝細胞の強い腫大、空胞（脂肪）変性、凝固壊死、核の大小不同がみられ、100 ppm では肝細胞の著明な腫大と、ある程度の空胞変性がみられたが、20 ppm では変化がみられなかつた¹⁹⁾。また、PCB 慢性毒性研究では、アロクロール 1254 および 1260 の 100 ppm 含有飼料をラットに 2 年間投与した場合、雄ラットで組織学的変化を伴わない肝重量増加を認めた以外、異常は認められなかつた¹⁹⁾。

今回の実験で、雌雄とも体内に存在する PCDF の大部分が肝臓に存在していたことは油症と診断されて死亡した患者で肝臓において、PCDF が比較的高濃度に検出されたこと¹⁶⁾ と関連があるように考えられた。一方、PCDF に化学構造がよく類似し、しかも動物に対しても¹³⁾、人間に対しても⁴⁾¹²⁾²⁰⁾ 非常に高毒性であるポリ塩化ジベンゾジオキシン (PCDD) も種々の動物で、他の臓器より肝臓において高濃度であった¹⁾⁷⁾¹⁹⁾²²⁾²⁴⁾。これら有機塩素系化合物の強力な毒性発現と肝臓への蓄積性が何らかの関係を有しているかもしれない。

また、雌の場合、雄よりもマウス全身（全内臓除去）（皮膚を含む）において PCDF 濃度が高く、しかもピーク c はガスクロマトグラムの保持時間がもつとも高毒性の異性体と考えられている 2,3,7,8-テトラクロロジベンゾフランと一致するピークであるが、このピーク濃度も雄のそれに比較して約3倍高い濃度であった。これらのことが、外見症状において、雌が雄に比較して重症であったことの一原因かもしれない。

今回の実験から、マウスの場合、PCDF は 0.6 ppm の低濃度飼料 10 週間投与により、上述のような病変を生じ、また肝臓への高い蓄積性が再確認された。油症発症のメカニズム解明、ならびに油症患者治療法確立のためにも、今後一層 PCDF の詳細な毒性研究が必要と思われる。

結 語

塩化ジベンゾフラン (PCDF, 主成分は 4 および 5 塩化物) 含有飼料を ddN 系マウスの雌雄に 10 週間投与し、その亜急性毒性を調べた。その結果、以下のようなことが観察された。

1) PCDF は、0.6 ppm の低濃度であっても、10 週間投与することにより、重症の皮膚の変化を生じた。

2) PCDF 投与群の皮膚の顕像から毛包の嚢胞状拡張、毛包内過角化および表皮の過角化が観察された。また、肝の顕像から、肝細胞の腫大、空胞化ならびに核の腫大がみられた。

3) 体内に存在する PCDF の大部分は肝臓に局在していた。PCDF 濃度は、マウス全身（全内臓除去）では、雌の方が高く、肝では雄の方が高かった。

文 献

1) Allen, J. R., Van Miller, J. P. and Nor-

back, D. H.: Tissue distribution, excretion and biological effects of tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats. Food Cosmet. Toxicol. 13: 501-505, 1975.

2) 荒木泰典: Chlorinated Dibenzofuran および Chlorinated Dibenzodioxin の酵素誘導作用. 福岡医誌 65: 61-64, 1974.

3) Bagley, G. E., Reichel, W. L. and Cromartie, E.: Identification of polychlorinated biphenyls in two bald eagles by combined gas-liquid chromatography-mass spectrometry. J. Ass. Office. Anal. Chem. 53: 251-261, 1970.

4) Bauer, H., Schulz, K. H. and Spiegelberg, U.: Berufliche Vergiftungen bei der Herstellung von Chlorphenol-Verbindungen. Arch. Gewerbe-path. Gewerbehyg. 18: 538-555, 1961.

5) Biros, F. J., Walker, A. C. and Medbery, A.: Polychlorinated biphenyls in human adipose tissue. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 5: 317-323, 1970.

6) Bowes, G. W., Mulvihill, M. J., Simoneit, B. R. T., Burlingame, A. L. and Risebrough, R. W.: Identification of chlorinated dibenzofurans in American polychlorinated biphenyls. Nature (London) 256: 305-307, 1975.

7) Firestone, D., Flick, D. F., Ress, J. and Higginbotham, G. R.: Distribution of chick edema factors in chick tissues. J. Ass. office. Anal. Chem. 54: 1293-1298, 1971.

8) Goldstein, J. A., Hass, J. R., Linko, P. and Harvan D. J.: 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzofuran in a commercially available 99% pure polychlorinated biphenyl isomer identified as the inducer of hepatic cytochrome p-448 and aryl hydrocarbon hydroxylase in the rat. Drug Metab. Dispos. 6: 258-264, 1978.

9) Goldstein, J. A., McKinney, J. D., Lucier, G. W., Moore, J. A., Hickmen, P. and Bergman, H.: Effects of hexachlorobiphenyl isomers and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran (TCDF) on hepatic drug metabolism and porphyrin accumulation. Pharmacologist 16: 239, 1974.

10) Hoffman, H. Th.: Neuere Erfahrungen mit hochtoxischen Chlorkohlenwasserstoffen. Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 232: 228-230, 1958.

11) 池田良雄: PCB の毒性. 食衛誌 13: 359-367, 1972.

12) May, G.: Chloracne from the accidental production of tetrachlorodibenzodioxin. Br. J. Ind. Med. 30: 276-283, 1973.

13) 宮田秀明: ポリ塩化ダイベンゾパラダイオキシンとその関連物質について. 食衛誌 15: 135-146, 1974.

14) Nagayama, J., Kuratsune, M. and Masuda, Y.: Determination of polychlorinated diben-

zofurans in Kanechlors and "Yusho oil". Bull. Environ. Contam. Toxicol. 15: 9-13, 1976.

15) 長山淳哉, 増田義人, 倉恒匡徳: カネクロールおよび油症患者使用ライスオイル中の塩化ジベンゾフラン. 福岡医誌 66: 593-599, 1975.

16) Nagayama, J., Kuratsune, M. and Masuda, Y.: Determination of polychlorinated dibenzofurans in tissues of patients with Yusho. Food Cosmet. Toxicol. 15: 195-198, 1977.

17) Newton, I. and Bogan, J.: Organochlorine residues, eggshell thinning and hatching success in British sparrowhawks. Nature (London) 249: 582-583, 1974.

18) 西住昌裕, 倉恒匡徳, 増田義人: 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.

19) Norback, D. H., Engblom, J. F. and Allen, J. R.: Tissue distribution and excretion of octachlorodibenzo-p-dioxin in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 32: 330-338, 1975.

20) Oliver, R. M.: Toxic effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-1,4-dioxin in laboratory

workers. Br. J. Ind. Med. 32: 49-53, 1975.

21) Risebrough, R. W., Rieche, P., Peakall, D. B., Herman S. G. and Kirven M. N.: Polychlorinated biphenyls in the global ecosystem. Nature (London) 220: 1098-1102, 1968.

22) Van Miller, J. P., Marlar, R. J. and Allen, J. R.: Tissue distribution and excretion of tritiated tetrachlorodibenzo-p-dioxin in non-human primates and rats. Food Cosmet. Toxicol. 14: 31-34, 1976.

23) Vos, J. G., Koeman, J. H., van der Mass, H.L., ten Noever de Brauw, M. C. and de Vos, R. J.: Identification and toxicological evaluation of chlorinated dibenzofuran and chlorinated naphthalene in two commercial polychlorinated biphenyls. Food Cosmet. Toxicol. 8: 625-633, 1970.

24) Williams, D. T., Cunningham, H. M. and Blanchfield, B. J.: Distribution and excretion studies of octachlorodibenzo-p-dioxin in the rat. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 7: 57-62, 1972.

PCB 投与家兎脳, 肝, 腎並びに皮膚組織の 酸素消費と嫌気性解糖

久留米大学医学部第一内科学教室 (主任: 加地正郎教授)

原 田 寿 彦・山 手 貞 義

佐 藤 靖 美・富 永 秀 敏

佐賀市松林内科医院

松 林 皓 爾

久留米大学名誉教授

倉 田 誠

Study of Oxygen-Consumption and Anerobic Glycolysis of Rabbit Cerebral Cortex, Liver, Kidney and Skin with Poisoned PCB

Toshihiko HARADA, Sadayoshi YAMATE,
Yasumi SATO and Hidetoshi TOMINAGA

*First Department of Internal Medicine (Director: Prof. M. Kaji),
Kurume University School of Medicine, Kurume 830, Japan*

Koji MATSUBAYASHI

Matsubayashi Clinic, Saga 840, Japan

Makoto KURATA

Emeritus Professor of Kurume University

PCB (KC-400) was administered for 4 weeks (total doses 100 mg) to rabbits, and O_2 consumption and anerobic glycolysis in the cerebral cortex, liver, kidney and skin were measured by Warburg manometer.

1) O_2 consumption was inhibited in the cerebral cortex, liver and kidney, and was accelerated in the skin.

2) Anerobic glycolysis was inhibited in the cerebral cortex, and was accelerated in the kidney and skin.

3) Both O_2 consumption and anerobic glycolysis were markedly facilitated in the skin compared with those in the cerebral cortex, liver and kidney.

油症患者では皮膚症状, 神経症状などがみられ肝障害や腎障害もきたすといわれている。われわれは組織呼吸の面から PCB 投与家兎脳, 肝, 腎並びに皮膚組織の酸素消費, 嫌気性解糖を Warburg manometer を用いて測定したので報告する。

実 験 方 法¹⁾³⁾⁶⁾

1. 実験材料及び組織切片の作製

動物は雄性成熟家兎 (2.5 kg) を使用し前田ら⁵⁾ の投与方法にて Kanechlor-400 (KC-400) を corn

oil に溶解し (10 mg/ml), 10 ml を 3 日に 1 回経口投与し 4 週間 継続投与した。対照には同量の corn oil を同様の方法で投与した。実験に際しては 24 時間絶食後, 耳静脈より約 10 ml の空気を注入して空気栓塞死せしめ, 速やかに各実験臓器を摘出した。摘出後 所定の 緩衝液 (酸素消費測定の際には Krebs Ringer phosphate buffer, 嫌気性解糖測定の際には Krebs Ringer bicarbonate buffer) に浸し洗浄した後, 薄刃の剃刃にて 0.2~0.4 mm の厚さの切片を作った。脳および腎は皮質を皮膚は腹部の皮膚の毛を剃

つて切片を作った。これら臓器の組織片は別容器の同じ緩衝液に浸し出来るだけ血液を除いた後実験に供した。

2. 実験条件並びに酸素消費および嫌気性解糖の測定

各組織の酸素消費および嫌気性解糖の測定には Warburg manometer を使用した。その際の Warburg flask の内容及び実験条件は Table 1, 2 に示すごとくであり、計測は4時間まで行い、酸素消費量および嫌気性解糖量は組織の乾燥重量 1 mg あたり30分平均値で表し、PCB による影響は下記のごとく算出した。

酸素消費量 (QO_2 μ l)

$$QO_2 = \frac{\text{陰圧として測定された圧差} \times \text{容器恒数}}{\text{乾燥重量 (mg)}}$$

嫌気性解糖量 (QCO_2 μ l)

$$QCO_2 = \frac{\text{陽圧として測定された圧差} \times \text{容器恒数}}{\text{乾燥重量 (mg)}}$$

$$\text{増減率} = \frac{V'_n - V_n}{V_n} \times 100 \quad (\%)$$

V_n : 正常家兔 (対照) 酸素消費量, 嫌気性解糖量の平均値 (μ l)

V'_n : PCB 投与家兔酸素消費量, 嫌気性解糖量の平均値 (μ l)

実験成績

1. 酸素消費

脳: Table 3, Fig. 1 のごとく酸素消費量は PCB 群では対照群より少なく, その増減率は平均値で -28.2%であった。

肝: Table 4, Fig. 2 のごとく対照群に比して PCB 群の方が軽度の減少がみられ, その増減率は平均値で -12.1%であった。

腎: Table 5, Fig. 3 のごとく PCB 群の方が抑制がみられ, その増減率は平均値で -21.8%であった。

皮膚: Table 6, Fig. 4 のごとく PCB 群の方が

Table 1. Contents of Warburg vessel for measurement of oxygen consumption and experimental conditions

Main room	0.9% NaCl 100 ml 1.15% KCl 4.0 ml 1.22% CaCl ₂ 3.0 ml 2.11% KH ₂ PO ₄ 1.0 ml 3.82% MgSO ₄ ·7H ₂ O 1.0 ml 0.1M Phosphate buffer solution (Na ₂ HPO ₄ ·2H ₂ O 17.8g, 1M HCl 20 ml/l) (pH 7.4) 12.0ml	1.6 ml	Slices of cerebral cortex 6.1~14.5 mg (dry weight) or slices of liver 8.7~20.8 mg (") or slices of kidney 6.2~15.6 mg (") or slices of skin. 24.6~42.8 mg (")
	3.0% Glucose		0.2 ml
Center Well	15.0% KOH		0.2 ml

Gas phase; Air, Temperature; 37.5°C, Shaking rate; 80 strokes/minute, Manomet er readings; at 30 minute intervals for 4 hours

Table 2. Contents of Warburg vessel for measurement of anerobic glycolysis and experimental conditions

Main room	0.90% NaCl 100 ml 1.15% KCl 4.0 ml 1.22% CaCl ₂ 3.0 ml 2.11% KH ₂ PO ₄ 1.0 ml 3.82% MgSO ₄ ·7H ₂ O 1.0 ml 1.30% NaHCO ₃ 21.0 ml (pH 7.4)	1.8 ml	Slices of cerebral cortex 7.7~16.8 mg (dry weight) or slices of kidney 7.4~12.7 mg (") or slices of skin. 29.3~53.6 mg (")
	3.0% Glucose		0.2 ml

Gas phase; N₂ 95%·CO₂ 5%, Temperature; 37.5°C, Shaking rate; 80 strokes/minute, Manometer readings; at 30 minute intervals for 4 hours

Table 3. O₂-consumption of cerebral cortex

Incubation time (Minute)	control				PCB				$\frac{v'-v}{v} \times 100$ (%)
	v_1 (μ l)	v_2 (μ l)	v_3 (μ l)	Mean (μ l)	v'_1 (μ l)	v'_2 (μ l)	v'_3 (μ l)	Mean (μ l)	
30	1.24	2.41	2.05	1.90	1.31	1.23	1.57	1.37	-27.89
60	2.48	4.83	4.11	3.80	2.62	2.46	3.15	2.62	-31.05
90	3.81	7.61	6.46	5.96	4.02	4.28	5.32	4.54	-23.82
120	5.58	10.66	8.98	8.40	5.51	5.59	6.99	6.03	-28.21
150	7.33	14.19	11.80	11.10	7.14	7.54	9.73	8.13	-26.75
180	9.15	17.63	14.60	13.79	8.65	9.33	11.97	9.98	-27.62
210	11.64	24.05	18.55	18.08	10.71	11.95	15.22	12.62	-30.19
240	15.25	28.99	24.26	22.83	12.80	15.90	19.12	15.94	-30.17
Mean									-28.21

Table 4. O₂-consumption of liver

Incubation time (Minute)	control				PCB				$\frac{v'-v}{v} \times 100$ (%)
	v_1 (μ l)	v_2 (μ l)	v_3 (μ l)	Mean (μ l)	v'_1 (μ l)	v'_2 (μ l)	v'_3 (μ l)	Mean (μ l)	
30	1.86	1.97	1.26	1.69	1.23	1.02	1.68	1.31	-22.48
60	2.31	2.46	2.01	2.26	2.09	1.93	2.37	2.13	-5.75
90	2.96	3.65	2.96	3.19	3.10	2.80	3.47	3.12	-2.19
120	4.99	5.45	4.37	4.93	4.69	4.18	5.10	4.65	-5.67
150	6.54	7.18	5.49	6.40	5.92	5.21	6.70	5.94	-7.18
180	8.89	9.77	7.50	8.72	7.71	6.70	8.52	7.64	-12.38
210	11.91	13.08	9.72	11.57	9.57	8.19	10.56	9.44	-18.40
240	16.25	17.69	12.91	15.61	12.15	10.24	13.59	11.99	-23.19
Mean									-12.15

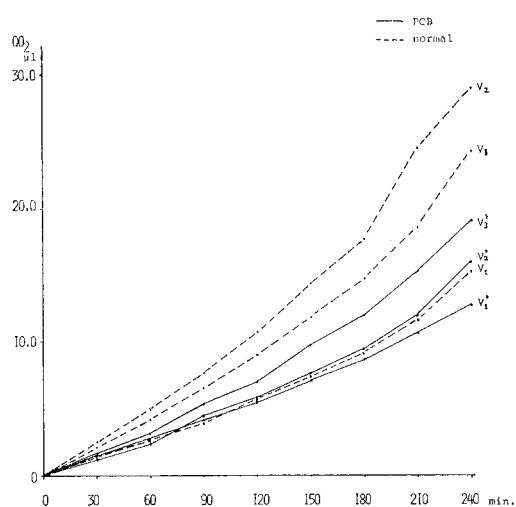
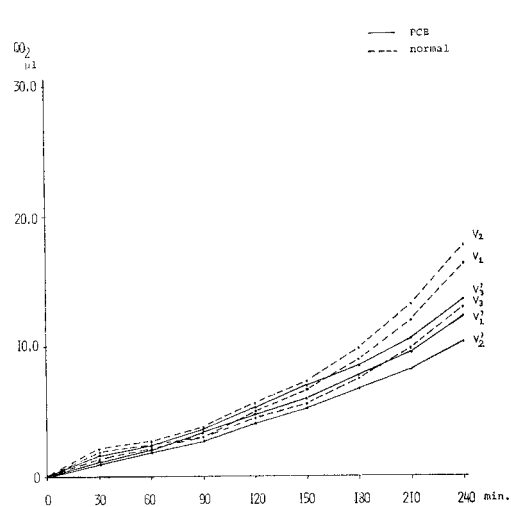
**Fig. 1.** O₂-consumption of cerebral cortex**Fig. 2.** O₂-consumption of liver

Table 5. O₂-consumption of kidney

Incubation time (Minute)	control				PCB				$\frac{v'-v}{v} \times 100$ (%)
	v_1 (μ l)	v_2 (μ l)	v_3 (μ l)	Mean (μ l)	v'_1 (μ l)	v'_2 (μ l)	v'_3 (μ l)	Mean (μ l)	
30	2.31	2.94	2.00	2.41	1.55	2.16	1.82	1.84	-23.65
60	4.64	5.89	3.97	4.83	3.10	4.45	3.64	3.73	-22.77
90	6.70	8.92	5.47	6.91	4.50	6.34	5.23	5.35	-22.57
120	9.29	12.12	7.53	9.64	6.48	8.97	7.50	7.65	-20.64
150	11.46	15.19	9.35	12.00	8.22	11.10	9.31	9.54	-20.50
180	14.20	19.42	11.91	15.17	10.48	13.96	11.82	12.08	-20.36
210	16.65	23.70	14.80	18.38	12.76	16.47	14.19	14.47	-21.27
240	19.95	29.13	18.80	22.62	15.30	19.55	17.20	17.35	-23.29
Mean									-21.88

Table 6. O₂-consumption of skin

Incubation time (Minute)	control				PCB				$\frac{v'-v}{v} \times 100$ (%)
	v_1 (μ l)	v_2 (μ l)	v_3 (μ l)	Mean (μ l)	v'_1 (μ l)	v'_2 (μ l)	v'_3 (μ l)	Mean (μ l)	
30	0.09	0.09	0.03	0.07	0.24	0.11	0.17	0.17	+142.85
60	0.15	0.19	0.10	0.14	0.46	0.24	0.34	0.34	+142.85
90	0.20	0.23	0.18	0.20	0.63	0.36	0.46	0.48	+140.00
120	0.31	0.32	0.25	0.29	0.83	0.53	0.66	0.67	+131.03
150	0.41	0.41	0.35	0.39	1.03	0.78	0.87	0.89	+128.20
180	0.55	0.63	0.49	0.55	1.32	0.99	1.16	1.15	+109.09
210	0.69	0.78	0.62	0.69	1.64	1.26	1.73	1.54	+123.18
240	1.00	1.07	0.86	0.97	2.15	1.61	2.21	1.99	+105.15
Mean									+127.79

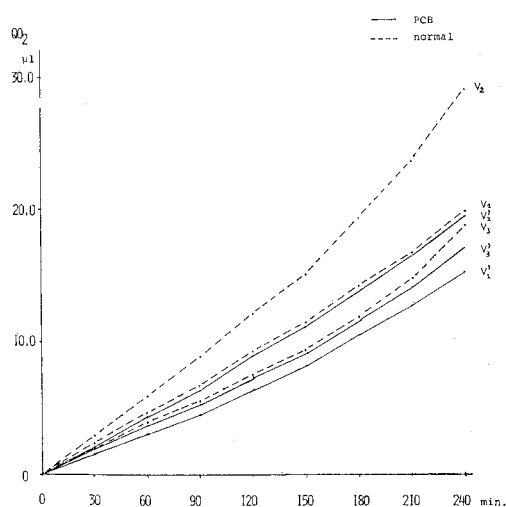
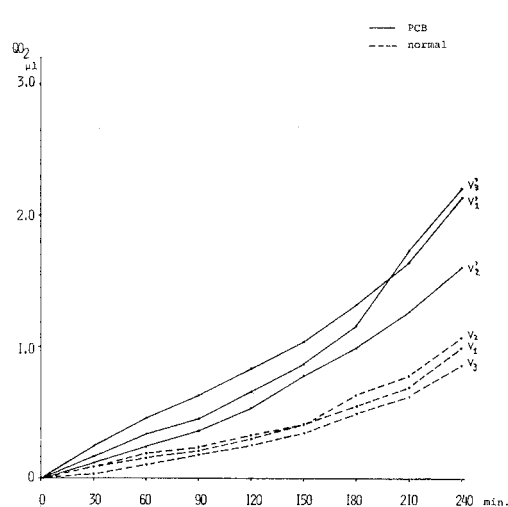
Fig. 3. O₂-consumption of kidneyFig. 4. O₂-consumption of skin

Table 7. Anerobic glycolysis of cerebral cortex.

Incubation time (Minute)	control				PCB				$\frac{v'-v}{v} \times 100$ (%)
	v_1 (μ l)	v_2 (μ l)	v_3 (μ l)	Mean (μ l)	v'_1 (μ l)	v'_2 (μ l)	v'_3 (μ l)	Mean (μ l)	
30	2.79	1.81	2.74	2.44	1.61	1.71	3.06	2.12	-13.11
60	5.59	3.63	5.48	4.90	3.22	3.42	6.13	4.27	-12.85
90	7.82	5.75	7.79	7.12	4.29	4.72	8.29	5.76	-19.10
120	10.12	7.45	10.20	9.25	5.52	6.16	10.30	7.32	-20.86
150	12.21	9.23	12.79	11.41	6.75	7.62	12.35	8.90	-21.99
180	13.61	11.20	14.49	13.10	7.51	8.64	13.94	10.03	-23.43
210	15.46	12.32	16.34	14.70	8.07	9.70	15.37	11.04	-24.89
240	16.97	14.06	18.33	16.45	8.94	10.82	17.02	12.26	-25.47
Mean									-20.21

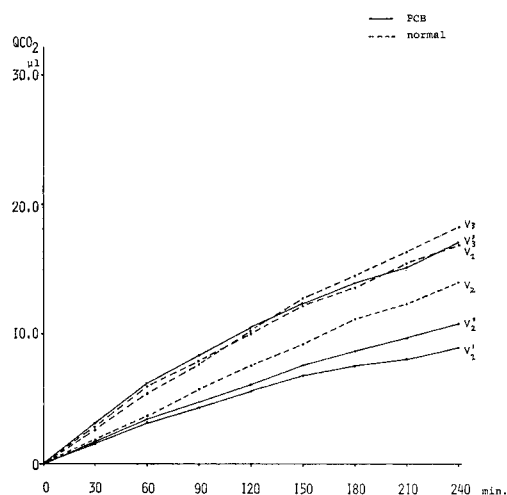


Fig. 5. Anerobic Glycolysis of cerebral cortex

対照群に比して酸素消費量が大きく、その増減率は+127.7%と大きく、脳、肝、腎と異なる結果であった。

2. 嫌気性解糖

脳: Table 7, Fig. 5のごとく PCB 群で対照よりも少なく、増減率は-19.5%であった。

腎: Table 8, Fig. 6のごとく PCB 群の増減率は+13.7%で軽度の亢進をみた。

皮膚: Table 9, Fig. 7のごとく PCB 群で対照群に比して亢進がみられ、増減率は+77.8%で酸素消費と同様に著しい亢進がみられた。

考 按

PCB 投与 4 週目に実験を行つたが、酸素消費、嫌

気性解糖共に皮膚だけが脳、肝、腎と異つて対照に比して著しい亢進を示し、増減率は酸素消費+127.7%、嫌気性解糖+77.8%であった。また脳、肝、腎の酸素消費はそれぞれ-28.2%、-12.1%、-21.8%と抑制し、嫌気性解糖では脳-19.5%、腎+12.7%であった。以上の結果は吉村ら⁸⁾のマウスにおける残留性についての報告で皮膚に最も高濃度に分布し、肝、腎の2倍であり、肝における濃度は腎より幾分高いといひ、また³H-カネクロールのラットにおける体内分布および排泄の成績⁹⁾による4週目での体内分布で皮膚、脳には認めるが肝、腎では認めていないという。これらの成績からみると PCB 残留とある程度相関があるように考えられる。

油症患者では神経症状がみられるが岩下ら²⁾の慢性油症患者の髄液圧との関係や古賀⁴⁾の PCB 投与ラットの脳内セロトニン量についての報告では、いずれも影響はなかったとしている。われわれの成績では脳皮質の酸素消費、嫌気性解糖量共に PCB 投与群に抑制がみられ、この時期では脳内に PCB 残留の可能性があり Energie 代謝、組織呼吸の面で何らかの影響があつたものと考えられる。肝については西住ら⁷⁾はマウスの電顕所見で滑面小胞体を中心とする変化があり、脂質代謝の異常を想定させる病理形態学的変化が考えられるとしているが、組織呼吸の面からも肝障害の一面を表しているものと考えられる。皮膚の成績については脳、肝、腎と異なつて著しい亢進がみられたが、これは PCB の残留が多く、光顕所見⁹⁾で一部の群に皮脂腺の膨化、腫大、真皮内に遊走細胞の滲潤があることなどから、炎症による刺激の可能性もうかがわれる。

今回の実験で組織呼吸の面から異常がみられたが、

Table 8. Anerobic glycolysis of kidney

Incubation time (Minute)	control				PCB				$\frac{v'-v}{v} \times 100$ (%)
	v_1 (μ l)	v_2 (μ l)	v_3 (μ l)	Mean (μ l)	v'_1 (μ l)	v'_2 (μ l)	v'_3 (μ l)	Mean (μ l)	
30	1.50	1.50	1.77	1.59	1.58	2.22	2.07	1.95	+10.16
60	2.61	2.51	3.00	2.70	2.45	3.36	3.48	3.09	+14.44
90	3.68	3.62	4.28	3.86	3.77	4.90	5.06	4.57	+18.39
120	5.32	4.94	5.56	5.27	4.57	6.46	6.64	5.89	+11.76
150	6.33	5.88	6.65	6.28	5.66	7.77	8.00	7.14	+13.69
180	7.39	6.82	7.91	7.37	6.80	9.00	9.50	8.43	+14.38
210	8.70	7.99	9.25	8.64	8.02	10.06	10.67	9.58	+10.87
240	10.35	9.18	10.62	10.05	9.29	12.18	12.70	11.39	+13.33
Mean									+13.37

Table 9. Anerobic glycolysis of skin

Incubation time (Minute)	control				PCB				$\frac{v'-v}{v} \times 100$ (%)
	v_1 (μ l)	v_2 (μ l)	v_3 (μ l)	Mean (μ l)	v'_1 (μ l)	v'_2 (μ l)	v'_3 (μ l)	Mean (μ l)	
30	0.09	0.09	0.15	0.11	0.23	0.24	0.32	0.26	+136.36
60	0.18	0.27	0.15	0.32	0.50	0.50	0.59	0.53	+ 65.62
90	0.31	0.42	0.75	0.49	0.86	0.80	1.02	0.89	+ 81.63
120	0.48	0.64	0.99	0.70	1.13	1.09	1.36	1.19	+ 70.00
150	0.65	0.83	1.27	0.91	1.50	1.41	1.74	1.55	+ 70.32
180	0.82	1.05	1.50	1.12	1.83	1.77	2.08	1.89	+ 68.75
210	0.99	1.25	1.77	1.33	2.16	2.09	2.42	2.22	+ 66.91
240	1.19	1.51	2.06	1.58	2.53	2.39	2.77	2.58	+ 63.29
Mean									+ 77.86

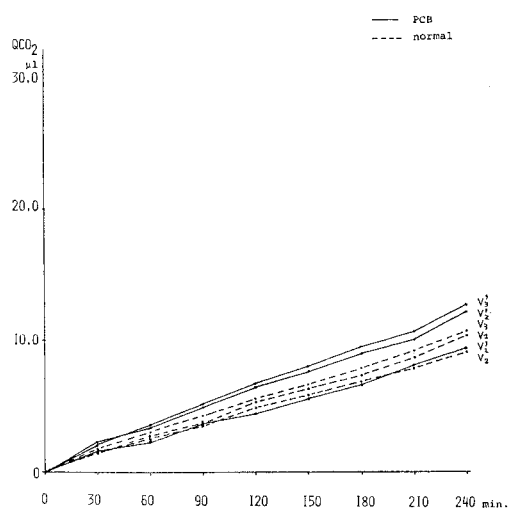


Fig. 6. Anerobic Glycolysis of kidney

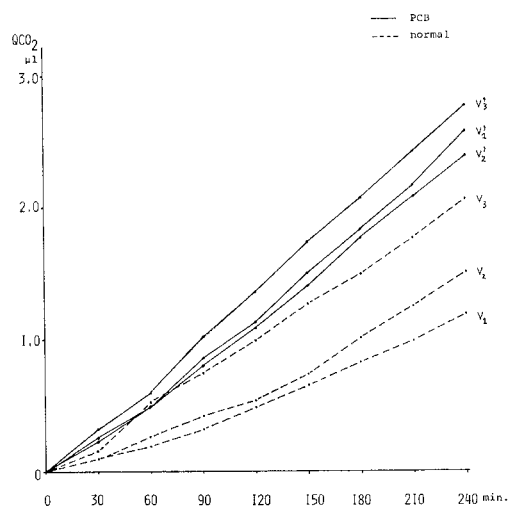


Fig. 7. Anerobic Glycolysis of skin

急性期、慢性期の経過において、あるいは薬物投与の影響についてこれらの変化を追求すれば治療法開発についての糸口がつかまれるかもしれない。

結 語

家兎に KC-400 を4週間投与し（総投与量 100 mg）Warburg manometer を用いて脳、肝、腎、皮膚の酸素消費および嫌気性解糖を測定した。

- 1) 酸素消費：脳、肝、腎で抑制され、皮膚組織で亢進した。
- 2) 嫌気性解糖：脳で抑制がみられ、腎、皮膚組織で亢進した。
- 3) 皮膚で酸素消費、嫌気性解糖共に著しく亢進し、脳、肝、腎と異なる結果であった。

文 献

- 1) 原田寿彦：Alloxan 糖尿病家兎肝・脾の酸素消費並びに嫌気性解糖におよぼす各種薬剤の影響。久留米医誌 31：741-770, 1968.
- 2) 岩下 宏，志田堅四郎，増田義人：慢性油症

患者における頭痛，四肢異常感と血中 PCB。福岡医誌 68：139-144, 1977.

- 3) 北里斌彦：家兎 腎組織呼吸並びに嫌気性解糖におよぼす自律神経薬，間脳下垂体・副腎皮質 Hormone およびその他薬剤の影響。久留米医誌 28：1381-1402, 1965.

4) 古賀利枝：塩化ビフェニール (PCB) 投与ラットの脳内セロトニン量。福岡医誌 63：382-383, 1972.

- 5) 前田康夫，高橋慶吉，加藤敬太郎：ラット肝ミクロゾーム膜のリン脂質におよぼす塩化ビフェニール (PCB) の影響。福岡医誌 66：563-567, 1975.

6) 松林皓爾，原田寿彦，倉田誠他：中枢神経の組織呼吸並びに嫌気性解糖におよぼす諸種薬剤の影響。久留米医誌 34：664-676, 1971.

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

8) 吉村英敏，丈島美奈子：カネクロール成分のマウスにおける残留性について。福岡医誌 62：5-11, 1971.

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

PCB が肝臓, 肺, 末梢神経に及ぼす影響に 関する電子顕微鏡的研究

九州大学医学部解剖学教室 (主任: 山元寅男教授)

山 元 寅 男・西 嶋 壮 夫

今 山 修 平・藤 田 守

An Electron Microscope Study on the Effects of PCB upon the Liver, Lung and Peripheral Nerve

Torao YAMAMOTO, Takeo NISHIJIMA,
Shuhei IMAYAMA and Mamoru FUJITA

*Department of Anatomy (Director: Prof. T. Yamamoto), Faculty
of Medicine, Kyushu University, Fukuoka 812, Japan*

Male mice 40 g in weight were used for the present study. Animals were administered orally 0.2 ml of the olive oil containing 10 mg of PCBs (Kanechlor 400) per ml once daily for 3 or 6 days. Controls received olive oil daily as above. The liver, lung and sciatic nerve from these animals were examined by light and electron microscopy. The results obtained were as follows:

1) In the mice received PCB for 6 days, the cytoplasm of liver cells throughout the lobule were deposited with lipid droplets which were located in the cytoplasmic matrix and devoid of a limiting membrane. Remarkable proliferation of agranular endoplasmic reticulum and depletion of glycogen granules were observed in the cytoplasm of liver cells. In controls, however, these ultrastructural changes were not encountered.

2) The great alveolar cells in the alveolar lining seemed to increase their specific lamellar bodies in number after the administration of PCB and these bodies often exhibited morphological heterogeneity. This may suggest an increase of phospholipid secretion into the alveolar lumen. In non-ciliated epithelial cells of the terminal bronchiole agranular endoplasmic reticulum proliferated after the administration of PCB. Since this type of cell is known to be abundant in cytochrome P-450 as in the liver cell, the possibility may be suggested that the non-ciliated epithelial cells are involved in PCB metabolism.

3) No ultrastructural changes in the sciatic nerve were observed following the administration of PCB.

油症 (塩化ビフェニール中毒症) においては, 皮膚をはじめ, 各種の臨床症状を呈する器官, 組織の障害が見られることが報告されている。

このような症状を惹起する器官組織の器質的変化を知ることは, 塩化ビフェニール中毒の本態を理解するために必要である。これまで, 我々は, PCB 投与により生じた肝細胞の微細構造変化について報告し, その生物学的意義について考察してきた⁶⁾¹⁰⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。

本研究においては, 油症における知覚神経異常や, 呼吸器障害などの形態学的基盤を, 細胞レベルで明らかにするとともに, PCB に対する肝臓, 肺, 末梢神経の感受性をも検索する目的で実験を行った。

材料および方法

体重 40 g 前後の雄マウスを実験に用いた。動物はすべて, マウス用固型飼料 (オリエンタル酵母株式会

社製)と水とで飼育した。実験は次の5群について行い、各群5匹ずつ用いた。

第1群は対照無処置群である。第2群は、オリーブ油 0.2 ml, 1日1回経口投与, 3回投与後24時間で材料を採取した群である。第3群は、オリーブ油を連続6回投与後, 24時間で試料を採取した群である。第4群は、オリーブ油に1%の割合にカネクロール 400 (KC-400) を混合したものを, 0.2 ml (体重 kg 当り PCB を 50 mg 含む), 1日1回経口投与, 3回投与後24時間で材料を採取した群である。第5群は、同様の PCB 混合オリーブ油を連続6回投与後24時間で試料の採取を行った群である。

各群の動物は、試料の採取に際しては、エーテル麻酔下で開胸後左心室から固定液を注入し、全身の灌流固定を行った。固定液は、0.1M カコジル酸緩衝液で pH 7.4 に調製した3% グルタルアルデヒド溶液を用いた。肺組織を採取したマウスでは、右心室から灌流固定を行った。

灌流固定後、肝小片、坐骨神経および肺組織の一部をそれぞれ摘除した後、これらの試料は直ちに同じ固定液中で2時間固定を行った。その後、同じ緩衝液で pH 7.4 に調製した1%オスミック酸で2時間後固定を行った。エタノール系列で脱水後、エポキシ樹脂に包埋した。光顕用のやや厚い切片(約1 μ mの厚さ)と、電顕用超薄切片とを Porter-Blum 型ミクロトームで作製し、1%トルイジンブルーと鉛染色をそれぞれ施し、通常の光学顕微鏡と、JEM 100B 型あるいは HU-12A 型電子顕微鏡で観察した。

観 察 結 果

1. 肝臓

光学顕微鏡的観察では、いずれの実験群の肝組織においても、組織の壊死像や、破壊像は見られない。肝細胞や、類洞、Glisson 鞘にも病的な変化は認められない(図1, 2)。

しかし、第5群の PCB 混合オリーブ油投与6回の例においては、肝細胞内のグリコーゲン野は著しく減少し、粗大な脂肪滴が、散在性に出現している(図2)。これらの脂肪滴は、小葉辺縁帯から中間帯にかけての肝細胞の細胞質に見いだされるが、中心静脈周辺の小葉中心帯の細胞にも少数ながら認められる。

これに対し、PCB 混合オリーブ油3回投与例でも、オリーブ油のみ投与例でも、脂肪滴の出現はほとんど認めがたい(図1)。

電顕的観察では、PCB 投与群において、細胞質に

変化を認めることができる。すなわち、3回投与例では、粗面小胞体の形態や配列は、PCB 非投与例の肝細胞(図3)に見られると同様の所見を呈するが、滑面小胞体がわずかに増殖しているという印象を受ける。しかし、グリコーゲン顆粒の沈着の強い部位では、滑面小胞体の状態は不明である。その他の細胞小器官や、細胞質構造物にはあまり変化を認めない。

しかし、PCB 投与6回例では、グリコーゲンの集合沈着部は著しく減少し、粗面小胞体の層板も小さくなり、小さな小塊となつて散在する。これに対し、滑面小胞体は、小管状、小胞状のものが細胞質の大部分を占めるように増殖している。その間に、グリコーゲン顆粒の小集塊が散在性に分布している(図4)。毛細胆管周囲の Golgi 装置の内腔には、脂質小粒が集合していることはほとんどなく、扁平層板と少数の小胞から成る。細胞質の基質には、膜に包まれない大小種々の脂肪滴を見る。ミトコンドリアをはじめとする他の細胞器官には、特に認め得る程の変化は見出されない。

2. 終末細気管支および肺胞

終末細気管支の上皮は、線毛上皮細胞と無線毛上皮細胞が混じり合つて一列に配列している。一般には線毛細胞の方が数が多い。

線毛細胞の自由縁には線毛が存在し、各線毛に対応して、自由縁近くの細胞質には、一列に配列する基底小体が見られる。さらに、その小体に接して、ミトコンドリアが集合している(図5)。Golgi 装置も核上部に位置する。また、ライソゾームも散在する。粗面小胞体は中等度に発達し、核周辺部から核下部に見られる。

無線毛細胞は、きわめて特徴のある形態を示すことから、容易に同定できる。内腔側の自由縁はドーム状の突出をなし、表面は円い屋根状を呈する。不規則な低い微絨毛を有する。核上部から細胞の先端部にかけて、細胞質には滑面小胞体が発達している。小胞状を呈するものが多いが、層板状に配列した槽状小胞体や、管状のものもある(図5)。核近傍には Golgi 装置も見られ、扁平層板状のものと、小胞、空胞とからなり、小胞、空胞状の内腔には雲状不定形物質を含んでいる。空胞は、分泌細胞によく見られる、いわゆる、濃縮空胞の観を呈する。

その他、電子密度のやや高い、直径 400~600 nm の細胞質顆粒が胞体の上部に存在する(図5, 6)。この顆粒は、1枚の限界膜に包まれ、ほぼ均質か、わずかに、雲状の淡明な模様を呈する内容物から成る。ミ

トコンドリアは、きわめて特徴があり、僅少なクリステに、広い基質からなり、一見、先述の分泌顆粒に似る。

粗面小胞体は胞体の下部に主として存在し、扁平槽状を呈する(図5)。

オリーブ油のみ投与の場合には、この細胞に形態的变化はほとんど認められない(図5)。PCB投与の場合には、滑面小胞体が小胞を呈する傾向を示し、6回投与例では、滑面小胞体の増殖が認められる(図6, 7)。

また、PCB投与例では、3回投与により、直径100~200nmの、電子密度高い細胞質顆粒が出現する。この顆粒は、1枚の限界膜に包まれており、Golgi装置の近傍をはじめ、細胞の先端部胞体にも分布する。PCB投与3回では数は少ないが、6回後は、数の増加が見られる(図6, 7)。この顆粒とその顆粒生成の前段階を思わせる像は、Golgi装置と密に関連して存在する。

PCB投与で惹起される変化は、無線毛細胞の滑面小胞体増殖と小顆粒の出現とである。その他の変化は認めがたい。肺胞壁に存在する肺胞上皮細胞には2種類がある。すなわち、扁平な上皮細胞と、大型の肺胞細胞がある(図8)。呼吸上皮と呼ばれるものは前者で、後者は分泌細胞に属する。大型肺胞細胞は、肺胞の凹みに位置し、三角錘状、あるいは立方状を呈する。肺胞腔に面する自由縁には、丈の低い、不整の微絨毛が、比較的疎に分布する。この細胞の特徴は、胞体内に存在する層板小体である(図8)。

層板小体は、一枚の限界膜に包まれた細胞質小体で、多数の、電子密度の高い薄い板状構造が、層板状に重なり合い、また、同心円状に配列している。この小体は、オリーブ油のみ投与例では、形態的にも、また、数量的にもあまり変化を示さないが、PCB投与例では、投与3回後、やや数的増加の傾向を示す(図9)。6回投与では、明らかに、増加しており、形も不定で、ときには、小体の一部が細長く伸展しているものも見られる(図10)。このような、層板小体の変化以外には、あまり、細胞内部の構造に変化は見られない。

3. 坐骨神経線維

坐骨神経線維には、Schwann鞘をもつ有髄神経線維と(図11)、Schwann鞘に包まれた無髄神経線維とが見られる(図12)。有髄神経線維は、通常、1本ずつがSchwann鞘をもつが、無髄神経線維は、通常、1個のSchwann細胞に数本の神経線維が包まれ

ている(図12)。神経線維を包むSchwann細胞(鞘)は、繊細な細網線維と基底膜様物質によつて密に取り囲まれており、これを一般にはHenle鞘と呼んでいる(図11, 12)。

有髄神経線維の髄鞘は、軸索のまわりに、約12nmの間隔で繰り返す明暗の二層模様を呈する特異な構造をその横断像で示す(図11)。この暗調の層は厚さが約3nmある。これは、Schwann細胞の細胞膜が、髄鞘を形成する際に、細胞膜の単位膜のうち、内側葉が癒着して生じたものである。この規則正しい層構造は、外側でSchwann細胞の細胞膜に移行している(図11)。

縦断面では、この髄鞘は各々の髄鞘節からなり、各節間には直接の連続はない。各節には1個のSchwann細胞が存在し、それが髄鞘を形成している。この髄鞘節の間で、髄鞘の存在しないところが、Ranvier絞輪で、この部では、軸索のまわりに、髄鞘形成のために生じた扁平なSchwann細胞の細胞質突起の先端が接しているだけである(図13)。このため、軸索の細胞膜は、Schwann細胞の突起の間を介して、外部組織液に自由に接することができる。

軸索の内部には、神経細管、神経フィラメント、小胞、ミトコンドリアなどが見られる(図13, 14)。

神経線維間には、膠原線維の束が少数存在し、扁平な細胞質突起をもつ線維芽細胞も散見される(図11, 12)。

実験群において、オリーブ油のみ投与例でも、PCB投与例においても、これら神経線維や、神経を構成する関連細胞や組織要素には、ほとんど変化は認められない(図11, 12, 13, 14を比較のこと)。

考 察

1. 肝臓に対する影響

PCBのような脂溶性薬物を哺乳動物に投与すると、肝細胞の滑面小胞体が著しく増殖することが知られている⁹⁾¹²⁾¹⁶⁾。このことは、体内に入つた脂溶性薬物が、肝細胞における薬物代謝酵素を誘導し、それによつて、薬物が水酸化を受けて体外排泄を可能とする反応と解される。

事実、これまでのPCBに関する実験において、肝細胞の滑面小胞体の増殖と、肝ミクロゾームの薬物代謝酵素活性の上昇とが密接に関連していることが証明された⁹⁾¹⁷⁾。

本実験においても、ラットやモルモット¹⁰⁾、サル⁴⁾などの実験におけると同様に、肝細胞滑面小胞体の

増殖が認められ、PCB を含まないオリーブ油のみの投与では、そのような所見は見られないことから、PCB による滑面小胞体の増殖といつてよい。

ただ、PCB 3 回投与例では、滑面小胞体の増殖はあまり顕著ではなく、グリコーゲン沈着部（グリコーゲン野）の消失も見られていない。モルモットに体重 kg 当り 50 mg の PCB (KC-400) を 2 回投与した実験では、滑面小胞体の増殖とグリコーゲンの減少または消失が見られた¹⁰⁾¹⁶⁾。一般に、急激な滑面小胞体の増殖は、小胞体膜の新生に必要なエネルギー源として、細胞内グリコーゲンが消費され、そのためにグリコーゲンの消失を伴うと考えられる¹⁶⁾。しかし、本実験でマウス肝細胞の 3 日間投与例で見られたように、滑面小胞体増殖も軽度で、かつグリコーゲン野の変化もあまり見られないという事実は、PCB に対するマウスの感受性が、他の動物種に対して低いことも考えられよう。

しかし、6 日間連続投与例では、滑面小胞体の増殖も著明で、グリコーゲン野は消失して、グリコーゲン顆粒は小さなロゼットを形成して、増殖滑面小胞体の間に散在性に分布している。このことは、滑面小胞体の増殖とグリコーゲンの減少との密接な関係を示しているといえる。

次に、本実験において、PCB 投与 6 回例において、明らかな脂肪の沈着を認めた。これまでの PCB 短期投与実験（2～3 日間）においては、ほとんど肝細胞内に脂肪の沈着を認めなかった¹⁰⁾¹⁶⁾。しかし、体重 kg 当り 50 mg の PCB (Aroclor 1254) を 1 日 1 回、連続 6 日間腹腔内注射されたラットの肝細胞において、限界膜をもたない脂肪滴の出現と、1 枚の限界膜に包まれた脂肪小球が観察されたという報告がある⁹⁾。この場合、Golgi 装置では扁平な Golgi 層板には脂質小球を含んでいないし、小胞にも脂質小球の集合が見られないことから、脂肪の細胞内輸送とリポ蛋白質の利用障害に基づいた脂肪肝の発生と考えられている。

本実験においても、限界膜を有しない脂肪滴の出現と、Golgi 装置に脂質小球の集合が見られないことから、PCB (KC-400) による細胞内輸送の障害が脂肪滴出現の原因として考えられる。しかし、細胞内小胞に含まれる脂肪小球はほとんど見られない点は、前述のラットの実験所見と異なっている。

もし、このラットの実験で報告されたように⁹⁾、PCB によって脂肪合成の亢進がないのであれば、少なくとも、我々の実験において、マウスの場合には、

脂肪小球（リポタンパク）の小胞体腔での生成異常が考えられる。すなわち、タンパク質の合成異常か、タンパク質と脂肪の結合機構の異常も考えられる。このことが、Golgi 装置を経由して、細胞外への放出異常をきたし、細胞質の基質内への脂肪沈着をきたす結果となるのであろう。しかし、この点に関しては、今後詳細な検討を必要とする。

いずれにしても、PCB により肝細胞滑面小胞体の増殖と、6 日間連続投与により、脂肪沈着が起るが、細胞内壊死や、組織としての病的変化は認められない。このことは、PCB に対する肝細胞の解毒反応の亢進を示すもので、長期間連続投与すると、やがて小胞体系を介する細胞内代謝系、殊に、脂質代謝に異常をきたす可能性の強いことを示唆している。

2. 肺に対する影響

油症発症の初期には、咳や痰の増加が認められ、臨床的にも細気管支炎の慢性像に似た所見が報告されている¹³⁾。

さらに、喀痰中に PCB が証明されたことにより、PCB の排泄経路として、気道が注目されるようになった⁷⁾。また、PCB にアイソトープをラベルしたものをマウスに静脈内注射を行った実験で、PCB におけるクロールの結合位置によつて多少の差異はあるが、一般には PCB が大量に気管支系の粘膜に集ることが、ラジオオートグラフィーで示されている²⁾。

以上の報告とも関連して、呼吸器系で脂溶性 PCB の排泄と関係するものとして、脂質代謝に関与する細胞が考えられる。すなわち、肺胞壁に存在する大型肺胞上皮細胞と¹⁵⁾、終末細気管支に存在する無線毛上皮細胞（Clara 細胞）⁹⁾ とである。

大型肺胞上皮細胞に関しては、すでに重松らも注目し、層板小体の濃縮像を観察¹³⁾、また、この細胞内に大きな脂肪空胞（lipid vacuoles）や、変形した層板小体、ライソゾーム等の出現をラットに PCB を投与した実験で報告している¹⁴⁾。

我々の観察でも、PCB 投与群では、明らかに、層板小体の増加と、変形とを認めることから、PCB が、肺胞大型上皮細胞を刺激し、層板小体の増加を惹起させ、これらの分泌を促進することが考えられる。その際に、層板小体は、リン脂質を含むことから、PCB もその中に溶け込んでおり、層板小体の分泌と共に、PCB も気道内に排出される可能性が高い。これが、喀痰中の PCB の由来と関連することは十分考えられる。

次に、肺内脂質分泌に関与するものとして、終末細

気管支の無線毛上皮細胞がある⁹⁾。PCBがこの種の細胞におよぼす影響に関する報告は、ほとんど見当たらない。

我々の観察において、この細胞は、オリーブ油のみの投与では、ほとんど変化を示さないが、PCB混合オリーブ油投与で、3回、6回と回を重ねる度に、滑面小胞体の増殖が著明になることがわかった。

滑面小胞体が豊富なことは、この細胞が脂質代謝に深い関係を有することを示唆することから、肺表面活性物質（リン脂質）の分泌を行っている細胞と考えられている⁹⁾。一方、ある学者は表面活性物質であるリン脂質の分泌よりも粘液分泌に関与するとする説を出している⁹⁾。いずれにしても、この細胞には、ムコタンパク質を含む分泌顆粒が存在することから、分泌細胞であることはまちがいない。最近、この細胞にチトクローム P-450 の関与する酸化酵素活性のあることが見出された¹⁾。この酵素系は、肝細胞にも豊富に存在し、PCB投与により、滑面小胞体の増殖と共に、この酵素活性も上昇することは既に述べた¹⁰⁾。すなわち、薬物代謝酵素活性が細気管支無線毛上皮細胞にも存在する可能性が強い。しかも、PCB投与により、肝細胞と同様に、滑面小胞体の増殖が見られることから、この細胞が、脂溶性薬物の代謝、殊に水酸化に一役を担っていることは十分考えられることである。

さらに、粗大な分泌顆粒は、PCB投与によっても、形態的に、数的に大した変動を示さないが、小さな電子密度高い顆粒の出現増加は興味深い。この顆粒は、粗大な分泌顆粒同様に、Golgi装置で生成されるようであるが、PCB投与の際には、粗大顆粒に熟成されるまえに、顆粒として、Golgi装置から遊離されるのかも知れない。しかし、この顆粒の化学的性質は不明で、PCBを含むものかどうか不明である。PCB投与により、何故にこのような顆粒が増加するのか、PCBとどのようなかわり合いがあるのか、今後の研究にまたねばならない。これに加えて、PCBが気管支粘膜に大量に蓄積するという事実が、いかなる形態学的要因によるものか、組織学および細胞学レベルで解明される必要がある。

3. 末梢神経に及ぼす影響

油症患者では、何らかの神経学的な訴えがしばしば見られた。しかし、運動麻痺は見られないが、求心性の伝導速度が低下しており、PCBによつて、知覚神経が侵されている可能性が示唆された⁸⁾。さらに、ラットにPCB (KC-400) を大量（体重 kg 当り 0.3

～0.5 ml）経口投与して、坐骨神経の運動神経伝導速度を測定した実験では、伝導速度が低下し、その際、Ranvier 絞輪近傍の空洞化、絞輪の拡大、限局性ミエリン崩壊などが、光顕的に見られている¹¹⁾。

我々の実験においては、坐骨神経の神経線維に、軸索の変化や、Ranvier 絞輪、髄鞘などに、油のみの投与例と比較して、何等の変化をも超微構造レベルで認めなかった。また、Schwann 細胞や無髄線維、神経周膜や外、内膜等にも何等の変化を認めなかった。したがって、この実験で投与した PCB の量では末梢神経に超微形態レベルの構造変化を与えないことは明らかである。

しかし、先のラットの実験において、最大運動神経伝導速度が中等度に低下しながら、組織学的変化は軽度か、あるいは全く認められなかったものも見いだされているので、今回実験したマウスにおいて、形態変化が見られなくても、神経伝導速度の低下はあるかも知れない。この点については、我々は測定を行っていないので否定も肯定もできないが、少なくとも電顕的観察による限りでは、機能的変化はないであろうと考えられる。投与 PCB の量が少ないが、投与回数を更に加えて行き、慢性化した場合、恐らく、脂質を大量に含む髄鞘にも何等かの形態変化が見られるようになるかも知れない。

む す び

マウスに PCB (KC-400) を体重 kg 当り 50 mg, 1 日 1 回、連続 3 回および 6 回経口投与した後、肝細胞、終末細気管支無線毛細胞、大型肺胞上皮細胞、坐骨神経を電子顕微鏡的に観察し、次のような結果を得た。

1) PCB 3 回投与では、肝細胞に著明な変化は認められなかった。しかし、6 回投与では、グリコーゲンが著明に減少するとともに、滑面小胞体が増殖していた。Golgi 装置は、扁平嚢状の形態を主とし、小胞や空胞にも、脂質小球を含んでいなかった。しかし、細胞質の基質には、膜に包まれない粗大な脂肪滴が出現した。

2) PCB 投与により、肺胞大型上皮細胞に、層板小体が増加した。投与 6 回例では、この小体の異型性が著明となった。終末細気管支の無線毛上皮細胞では、PCB 投与により、滑面小胞体が増殖する傾向を示した。しかし、通常の分泌顆粒にはほとんど変化が見られなかった。その他、PCB 投与によると思われる微細な、電子密度高い顆粒が、1 枚の膜に包まれて

出現した。この顆粒の性質は不明で、PCBとの関係も明らかではない。

3) 坐骨神経においては、PCBの影響と思われる超微形態レベルでの変化はほとんど認められなかった。

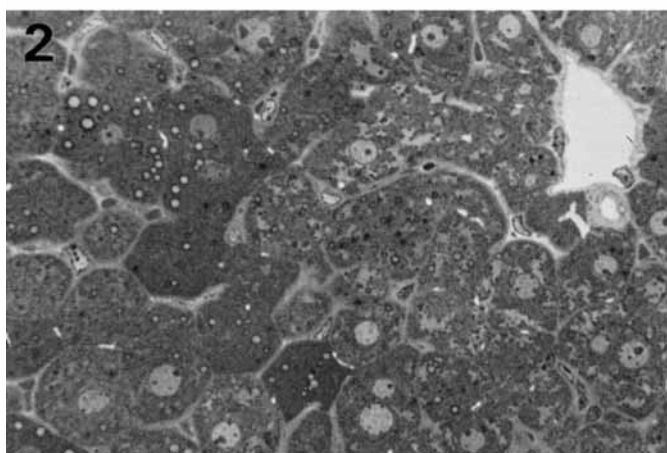
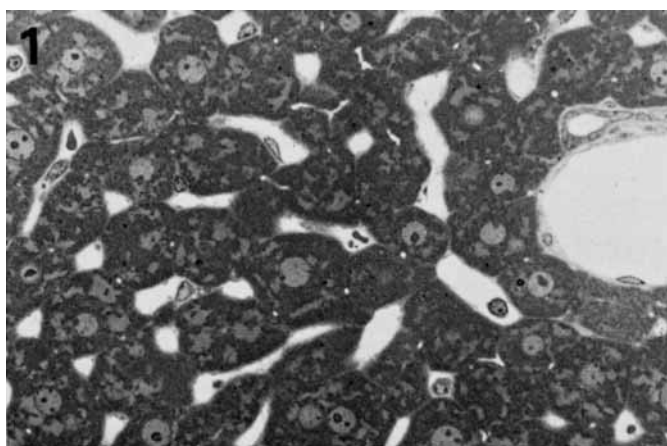
4) 本研究において、肝細胞が最もPCBに対して超微形態的反応を示し、肺泡大型上皮細胞、終末細気管支無線毛細胞がこれに次ぎ、末梢神経(坐骨神経)はほとんど反応を示さなかった。

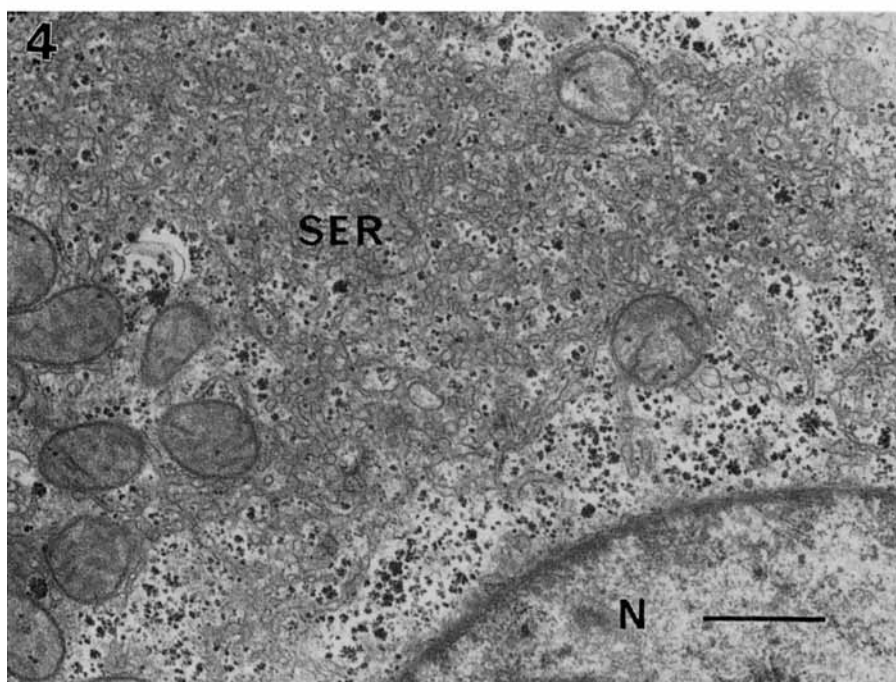
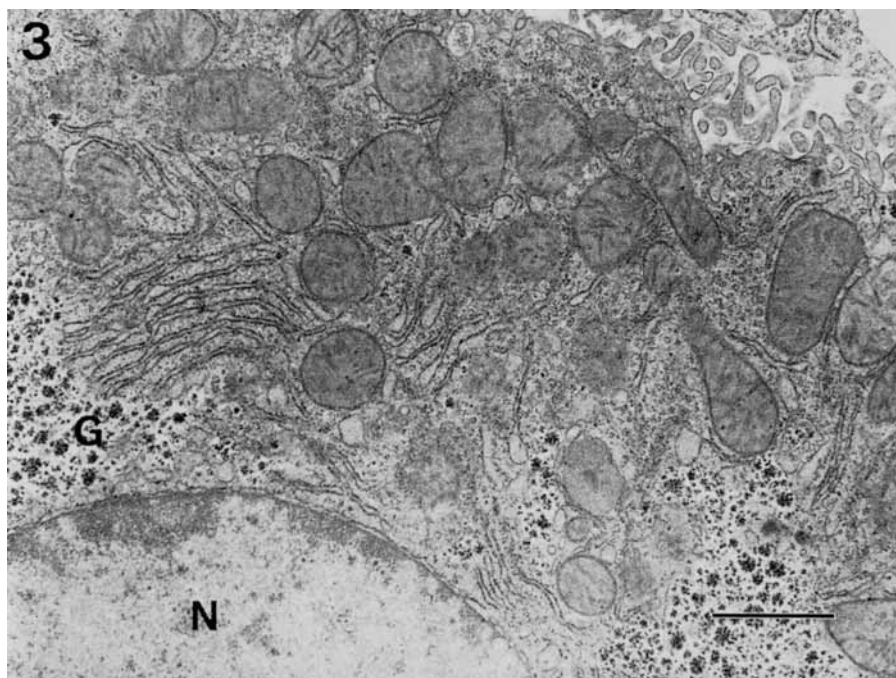
文 献

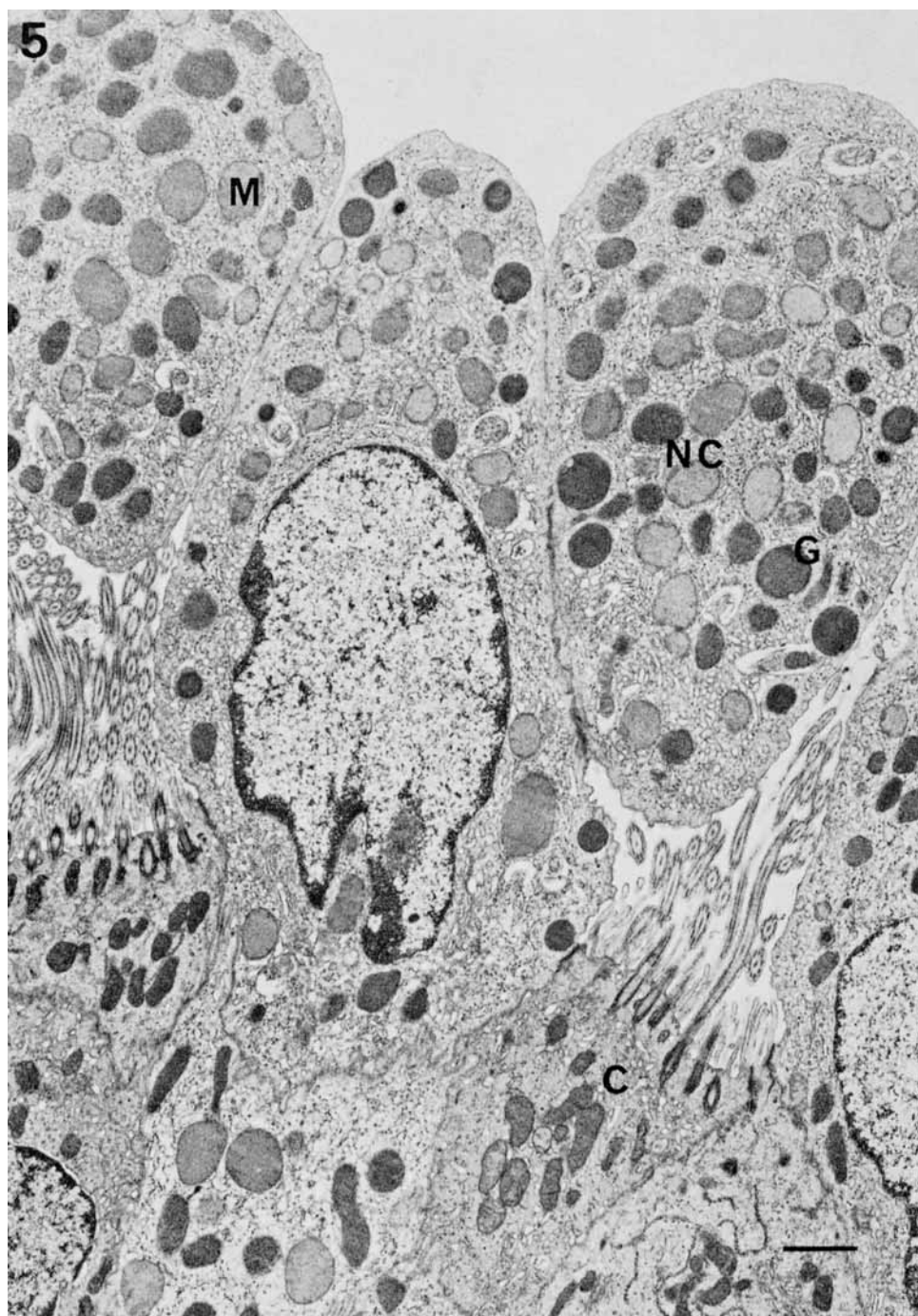
- 1) Boyd, R. M.: Evidence for the Clara cell as a site of cytochrome P 450-dependent mixed-function oxidase activity in lung. *Nature* 269: 713-715, 1977.
- 2) Brandt, I.: Tissue localization of polychlorinated biphenyls. Chemical structure related to pattern of distribution. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 40: Suppl. 11: 7-108, 1977.
- 3) Cutz, E. and Conen, P. E.: Ultrastructure and cytochemistry of Clara cells. *Am. J. Pathol.* 62: 127-142, 1971.
- 4) 藤田 守, 山元寅男: PCBおよびPCDFのサル肝細胞におよぼす影響に関する電子顕微鏡的研究. 福岡医誌 70: 135-171, 1979.
- 5) Hinton, D. E., Glaumann, H. and Trump B. F.: Studies on the cellular toxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs) I. Effect of PCBs on microsomal enzymes and on synthesis and turnover of microsomal and cytoplasmic lipids of rat liver. A morphological and biochemical study *Virchows Arch. B Cell Path.* 27: 279-306, 1978.
- 6) 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.
- 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 62: 25-29, 1971.
- 8) 黒岩義五郎, 村井由之, 三田哲司: 油症患者における神経学的所見. 福岡医誌 60: 462-463, 1969.
- 9) Niden, A. H.: Bronchiolar and large alveolar cell in pulmonary phospholipid metabolism *Science* 185: 1323-1324, 1967.
- 10) 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.
- 11) 小川道子: 塩化ビフェニールによるニコ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.
- 12) Remmer, H. and Merker, H. J.: Drug induced changes in the liver endoplasmic reticulum: Association with drug-metabolizing enzymes. *Science* 142: 1657-1658, 1963.
- 13) 重松信昭, 乗松克政, 石橋几雄, 吉田 稔, 末次 勸, 河津武俊, 池田東吾, 斉藤玲子, 石丸秀三, 白日高歩, 城戸優光, 江森浩三, 利光 央: 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.
- 14) Shigematsu, N., Ishimura, S., Saito, R., Ikeda, T., Matsuba, K., Sugiyama, K., and Masuda, Y.: Respiratory involvement in polychlorinated biphenyls poisoning. *Environm. Res.* 16: 92-100, 1978.
- 15) Sorokin, S.: A morphologic and cytochemical study on the great alveolar cell. *J. Histochem. Cytochem.* 14: 884-897, 1967.
- 16) 山元寅男: 塩化ビフェニールと肝細胞滑面小胞体. 細胞生物学シンポジウム 21: 87-97, 1970.
- 17) 山元寅男: 小胞体 endoplasmic reticulumの構造と機能: 肝滑面小胞体(解毒その他). 第18回日本医学会総会誌 315-318, 1971.

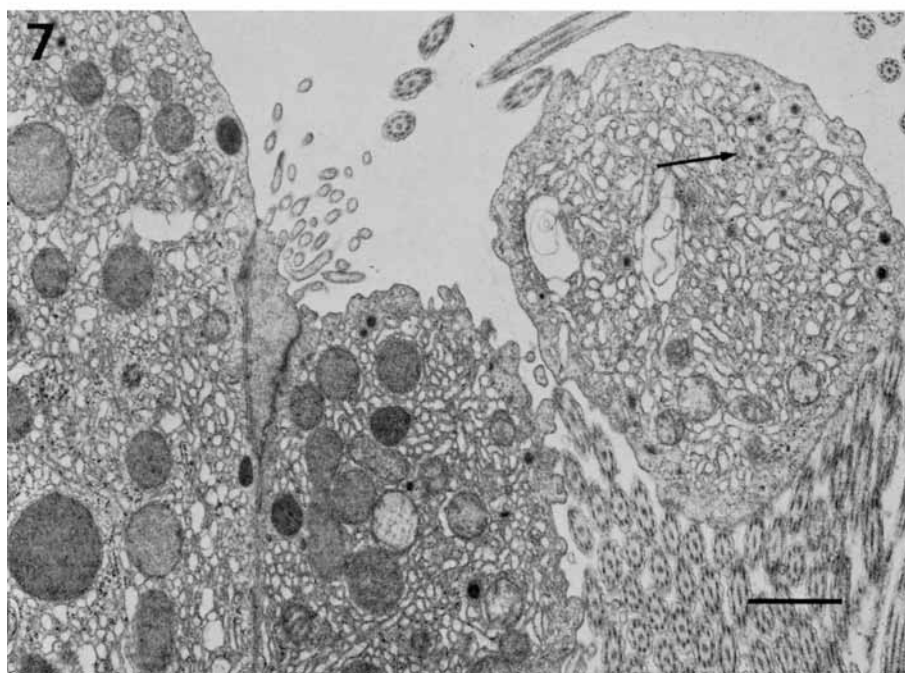
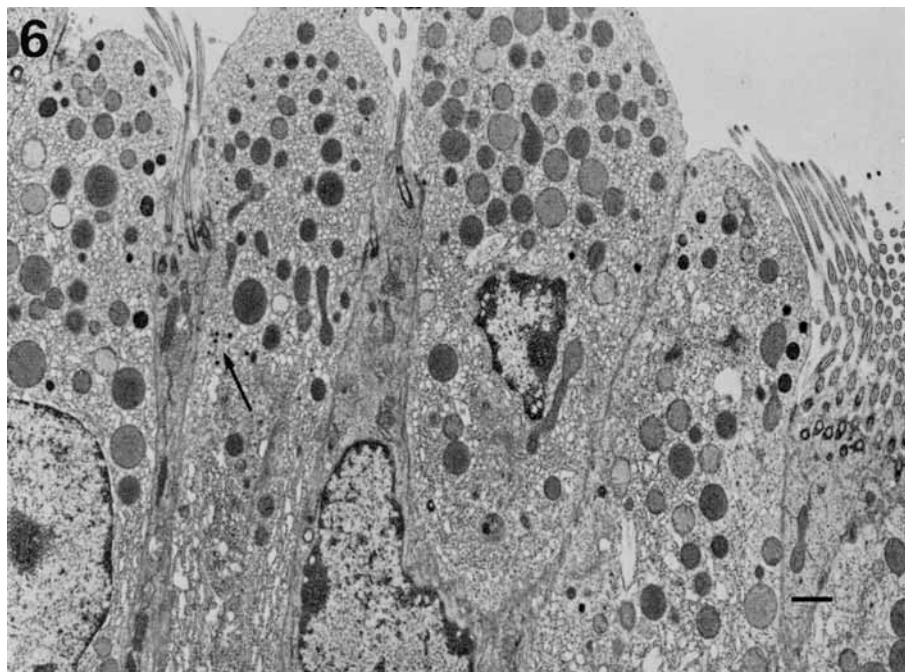
付 図 説 明

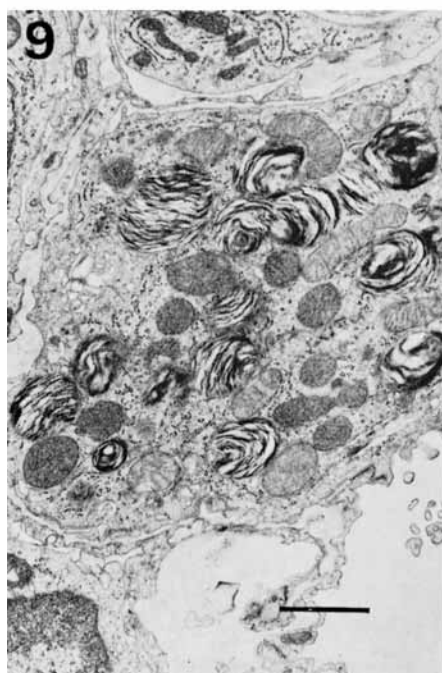
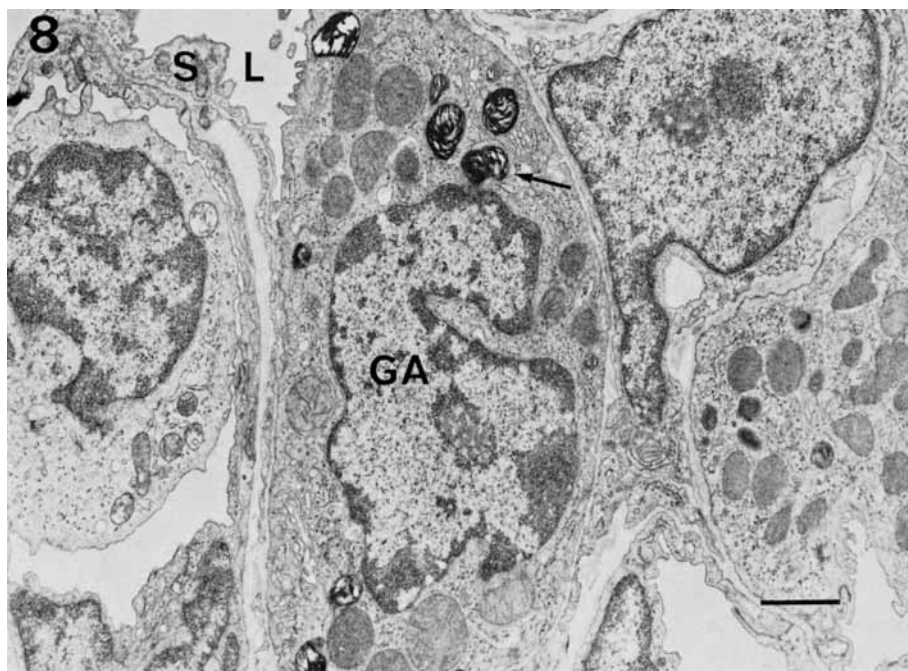
- 図 1. オリーブ油 0.2 ml を 1 日 1 回, 6 日間投与後の肝組織, 肝小葉辺縁帯の光顕像, 肝細胞質の明調部はグリコーゲン沈着部, かなり広い部分を占める. 脂肪滴は存在しない. エポソ包埋切片, トルイジンブルー染色.
- 図 2. PCB を含むオリーブ油投与 6 日間後の肝小葉辺縁帯を示す光顕像, 肝細胞のグリコーゲン沈着部は著しく減少または消失している. 肝細胞の細胞質に脂肪滴が出現沈着しているのが見える. エポソ包埋切片, トルイジンブルー染色.
- 図 3. 図 1 と同じく, オリーブ油のみ投与例の肝細胞電顕像, 核 (N) の周りの細胞質には, 層板状に配列する槽状粗面小胞体, ミトコンドリア, グリコーゲン野 (G) などが見える. 右上部は微絨毛を有する細胞表面で, Disse 腔に面している. 全く正常像である. スケールは 1μ を示す.
- 図 4. PCB を含むオリーブ油 6 日間投与後の肝細胞電顕像, 肝細胞核 (N) の周りに, 滑面小胞体 (SER) が増殖し, グリコーゲン顆粒は集塊を作らず, 分散して存在する. スケール 1μ
- 図 5. オリーブ油のみ 6 日間投与後の終末細気管支上皮を示す電顕像, 小胞体, ミトコンドリア (M), 分泌顆粒 (G) に富む無線毛細胞 (NC) と, 線毛を有する線毛細胞 (C) が見える. スケール 1μ .
- 図 6. PCB を含むオリーブ油を 6 日間投与後の終末細気管支上皮を示す電顕像, 無線毛細胞の滑面小胞体が増加しているが, その他にはあまり変化は見られない. 細胞質に電子密度高い細顆粒が出現 (矢印), スケールは 1μ .
- 図 7. PCB を含むオリーブ油を 6 日間投与後の, 終末細気管支無線毛細胞の上部を示す電顕像, 滑面小胞体が増殖している様子がわかる. 1 枚の膜に包まれた細顆粒も見える (矢印). スケールは 1μ .
- 図 8. オリーブ油のみ 6 日間投与後の大型肺胞上皮細胞を示す電顕像, 大型肺胞上皮細胞 (GA) は, 特有の層板小体 (矢印) を細胞質にもっている. S: 扁平肺胞上皮細胞 L: 肺胞腔. スケールは 1μ .
- 図 9. PCB を含むオリーブ油を 3 日間投与後の大型肺胞上皮細胞に増加した層板小体を示す. 図 8 と比較のこと. スケールは 1μ .
- 図 10. PCB を含むオリーブ油を 6 日間投与後の大型肺胞上皮細胞, 層板小体は濃縮したものが増加している. スケールは 1μ .
- 図 11. オリーブ油のみ 6 日間投与後の坐骨神経横断の電顕像, 2 本の有髄神経の横断像を見る. 髄鞘は規則正しい周期性を示す. その周りをシュワン細胞 (SC) が取巻いている. AX: 軸索, スケールは 1μ .
- 図 12. PCB を含むオリーブ油 6 日間投与後の坐骨神経横断面, 軸索 (AX) と髄鞘と Schwann 細胞 (SC) に異常は認められない. 有髄神経線維の上方には, 無髄神経線維の軸索 (A) が Schwann 細胞に包まれて見えるが, 形態異常を認めない. スケールは 1μ .
- 図 13. オリーブ油のみ 6 日間投与後の坐骨神経有髄線維の Ranvier 絞輪縦断面を示す電顕像, 絞輪部では, 軸索 (AX) の周りの髄鞘が消失し, Schwann 細胞 (SC) の突起が, 間隙をもつてこれを蔽っている. スケールは 1μ .
- 図 14. PCB を含むオリーブ油を 6 日間投与後の同神経線維の Ranvier 絞輪縦断面像, 軸索 (AX) も Schwann 細胞 (SC) にもほとんど変化が見られない. スケールは 0.5μ .

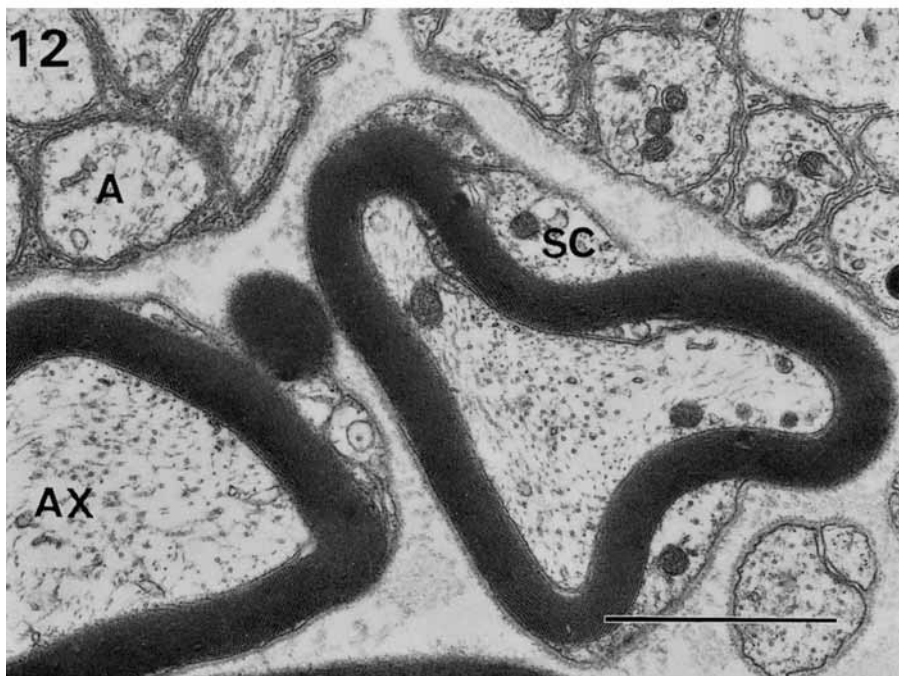
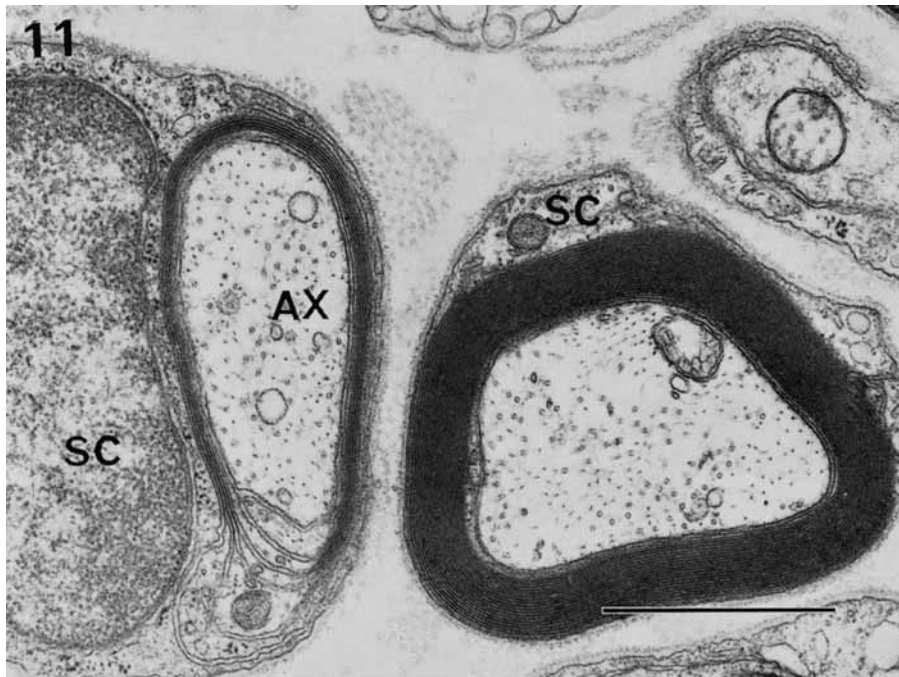


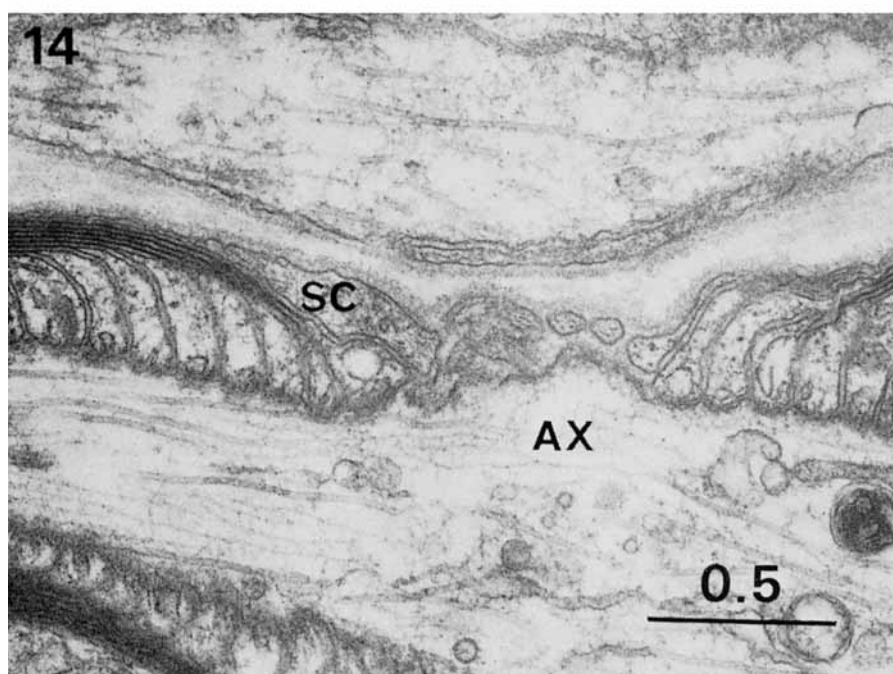
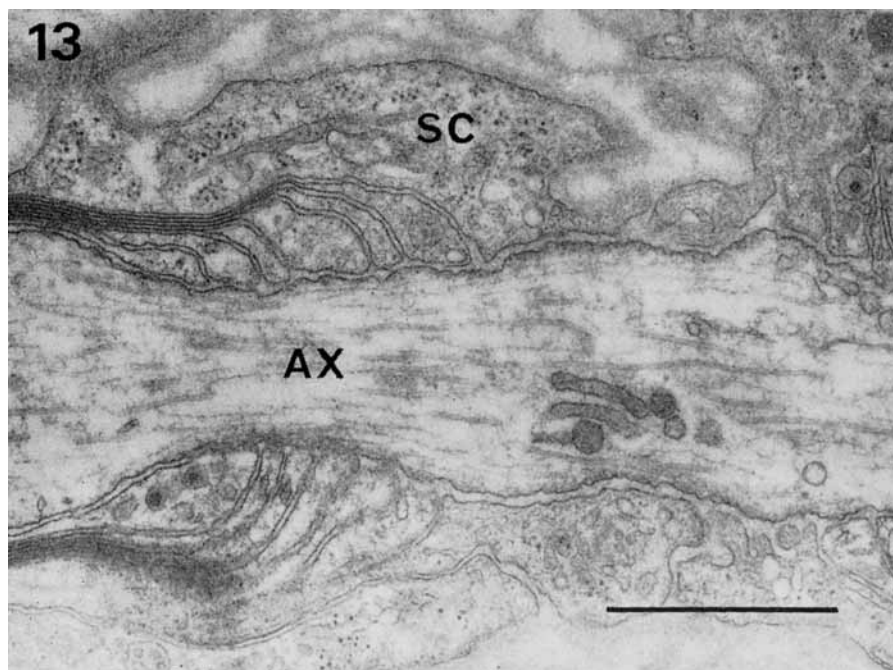












サル の PCB 中毒症に関する予備的研究

九州大学薬学部衛生化学・裁判化学教室

吉原 新一・小沢 直記・吉村 英敏

第一薬科大学物理分析学教室

増田 義人・山領 智子・黒木 広明

九州大学医学部第二内科学教室

村井 宏一郎・赤木 公博

山中 正義・尾前 照雄

福岡大学医学部第一内科学教室

奥 村 恂

九州大学医学部解剖学教室

藤田 守・山元 寅男

九州大学医学部附属脳神経病研究施設

大西 晃生・岩下 宏

九州大学医学部眼科学教室

向野 利彦・大西 克尚

九州大学医学部病理学教室

石 橋 達 朗

福岡大学医学部病理学教室

菊 池 昌 弘

九州大学歯学部歯科保存学第一教室

福山 宏・阿南 ゆみ子

赤峰 昭文・青野 正男

Preliminary Studies on the Experimental PCB Poisoning in Rhesus Monkeys

Shin'ichi YOSHIHARA, Naoki OZAWA and Hidetoshi YOSHIMURA

*Department of Hygienic and Forensic Chemistry, Faculty of Pharmaceutical
Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812, Japan*

Yoshito MASUDA, Tomoko YAMARYO and Hiroaki KUROKI

Daiichi College of Pharmaceutical Sciences, Fukuoka 815, Japan

Koichiro MURAI, Kimihiro AKAGI, Masayoshi YAMANAKA
and Teruo OMAE

*Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Kyushu University, Fukuoka 812, Japan*

Makoto OKUMURA

*First Department of Internal Medicine, Fukuoka University
Medical School, Fukuoka 814, Japan*

Mamoru FUJITA and Torao YAMAMOTO

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

Akio OHNISHI and Hiroshi IWASHITA

*Departments of Neuropathology and Neurology, Neurological Institute,
Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka 812, Japan*

Toshihiko KOHNO and Yoshitaka OHNISHI

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

Tatsuro ISHIBASHI

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

Masahiro KIKUCHI

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

**Hiroshi FUKUYAMA, Yumiko ANAN, Akifumi AKAMINE
and Masao AONO**

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

In order to develop an experimental model of PCB poisoning like a "Yusho", Kanechlor 400 (KC-400) and KC-400 added with polychlorinated dibenzofurans (PCDF) were fed chronically to rhesus monkeys at daily doses of 0.5 mg KC-400/kg with or without 2.5 μ g PCDF/kg and 0.25 mg KC-400/kg with or without 1.25 μ g PCDF/kg, respectively. Throughout the experimental period, animals were observed daily for any physical change and were weighed and bled monthly. Finally all animals were examined by autopsy for morphological and biochemical examinations.

The results obtained were as follows:

1) Within a month all animals fed either KC-400 or KC-400 plus PCDF lost their body weight and some of animals became mortal. During 2 to 4 months from the start of the experiment, the animals fed KC-400 began to show swelling of eyelids and loss of their hair from the head, neck and arms. However, by 1 to 2 months after stopping the administration of PCB, their hair as well as body weight were recovered gradually.

2) The blood of monkeys given KC-400 plus PCDF was periodically analyzed for PCB by gas chromatography. In most cases, increasing PCB concentration during the feeding period and decreasing after stopping of the feeding were observed. Gas chromatograms of the blood PCB demonstrated disappearing of low boiling point PCB and retaining particular PCBs in the blood after stopping of the feeding. The internal organs of the monkeys were also analyzed for PCB showing different levels among the monkeys due mainly to difference of the feeding conditions.

3) Blood chemical analysis was performed on 22 specimens of rhesus monkeys with PCB poisoning. It was observed with a trend towards hypoalbuminemia, decreased A/G ratio, hypocholesterolemia, a decrease in leucine aminopeptidase and γ -glutamyl transpeptidase activities, anemia and leucocytosis under PCB administration.

4) It was found by an electronmicroscope study that in the monkeys received KC-400 alone, the hepatic cells showed focal proliferation of agranular endoplasmic reticulum, a slight increase of lysosomes, and depletion of glycogen particles in the

cytoplasm. In the monkeys received KC-400 plus PCDF, however, the hepatic cells were characterized by remarkable proliferation of agranular endoplasmic reticulum in tubular or vesicular form and an increase of autophagosomes which were bounded by a single membrane and contained mitochondria, endoplasmic reticulum, and glycogen particles. Glycogen particles not depleted or did not disappear from the cytoplasm, but were dispersed in close association with proliferated agranular endoplasmic reticulum. These findings resembled quite well those of the biopsied hepatic cells from the patient with Yusho.

The present study demonstrated that the simultaneous administration of PCDF and PCB induce more strongly proliferation of agranular endoplasmic reticulum in the hepatic cells of the rhesus monkey than PCB alone, and suggested the possibility that these two chemicals together may be responsible for causing Yusho.

5) Liver microsomal cytochrome P-450 (448) were remarkably increased in the animals fed either KC-400 or KC-400 plus PCDF. Both activities of aminopyrine N-demethylase and aniline hydroxylase were also enhanced in these animals. These findings suggested that a long-term administration of KC-400 plus PCDF caused a mixed type induction of liver microsomal drug metabolizing enzyme systems in monkeys.

6) The central and peripheral nervous system of monkeys intoxicated with daily oral administration of 0.5 mg KC-400/kg for 28, 32 and 101 days or daily oral administration of 0.5 mg KC-400 with 2.5 μ g PCDF/kg for 26, 29, 32 and 39 days were studied histopathologically with conventional light microscopic methods. In addition, the morphometric evaluation of myelinated fibers of the sural nerve obtained at ankle and midhigh levels was performed, considering the possibilities of the preferential involvement of sensory peripheral nerves indicated by the clinical and experimental data in the previous studies.

In qualitative observations of representative preparations of cerebrum, midbrain, pons, cerebellum, medulla oblongata, spinal cord, lumbar spinal roots, lumbar spinal dorsal root ganglia, peroneal nerve and sural nerve, no definite abnormalities were found in intoxicated monkeys compared with controls. The density of myelinated fibers and the number of myelinated fibers per nerve at ankle level of the sural nerve were definitely decreased only in one monkey, severely emaciated, intoxicated with daily oral administration of 0.5 mg/kg of KC-400 for 28 days, but not in other monkeys intoxicated with the same daily dose of KC-400 for 32 and 101 days. Therefore it was concluded that no definite histological abnormalities were produced in the central and peripheral nervous system of the monkeys intoxicated with PCBs in this experimental conditions.

7) Several ocular signs of Yusho Patients have been described as important diagnostic manifestations of PCB poisoning, but the histology of the lesion has not been precisely studied. In this report the histologic changes of the tarsal (Meibomian) gland induced by PCB were investigated in experimental animals and compared with those of an autopsy case of Yusho patient. Fifteen rhesus monkeys were used as the experimental model of PCB poisoning. Typical swelling of tarsal glands and edema of eyelids as shown in Yusho patients appeared within several months after oral administration of PCB with or without PCDF. All monkeys except a control group showed characteristic changes of the gland which were divided in four stages.

In the initial or early stage the gland represented hyperplasia and hyperkeratosis of the duct epithelium with slightly dilated lumen, but no apparent changes of the surrounding alveoli were found. The second stage was characterized by accumulated keratin in the duct lumen and atrophic alveoli showing a decrease of sebaceous cells with squamous metaplasia. Following the second stage the gland revealed the most

characteristic histology of the lesion: keratinous cyst, which exhibited abundant keratin plugs in the remarkably dilated lumen and thin wall of the duct with disappearance of the surrounding alveolar project. The stage was classified as the third or keratinous cyst stage. In the last or collapse stage only the atrophic wall of the cyst remained, probably due to a discharge of the contents spontaneously or by squeezing.

The eyelid of a 25-year-old male with one year duration of Yusho symptoms was examined on autopsy. The tarsal glands showed dilation of the duct with accumulated keratin and atrophy of the alveoli with squamous metaplasia. These findings resembled those of the second stage of the experimental model. From the fact it was suggested that the tarsal gland of Yusho patients might take the same process as that described in rhesus monkeys of PCB poisoning on histology. Pathological changes of the tarsal glands in Yusho patients were regarded as the process of keratinous cyst formation of the duct.

Hypersecretion of the tarsal gland had been described as one of the main ocular signs of Yusho patients. In this report it was clarified that keratinous cyst of the duct with atrophy or disappearance of the alveoli of the tarsal glands were the fundamental changes, so the clinical sign seemed to be not an enhanced activity of the gland but discharge of keratinous plugs.

8) Male and female rhesus monkeys exposed to KC-400 with or without PCDF were clinicohistopathologically evaluated for toxic effects on the dental tissue. The principal changes were gingival bleeding and gingivitis or periodontitis. Oral pigmentations were not observed clinically but histopathologically. The major histological changes in the dental tissue of the affected monkeys were the hyperkeratotic and proliferative invasion of the gingival epithelium, the formation of keratocyst in the lamina propria, squamous epithelial change and microcyst formation in the enamel epithelium, and hyperkeratosis of the epithelial cell rests of Malassez. Gingivitis or periodontitis in the experimental groups did not show any specific type of inflammation. Clinical and pathological significance of these changes were discussed.

緒 言

1968 年カネミ油症発生以来、油症の発症機構の解明並びに治療法の確立に関して多くの努力がそそがれてきたが、現在に至るもいまだこれらに対する確固たる結論は得られていない。発症後 10 年を経過する今日、油症患者の血中 PCB レベルは徐々に低下する傾向を見せているにもかかわらず、カネクロール 400 (KC-400) 中の 6- および 7-塩素化ビフェニールを主体とする患者固有の血中 PCB パターンは、依然として持続していることが指摘されている⁴⁾⁷⁾¹¹⁾。更に、血清中の中性脂肪量⁶⁾や呼吸器症状⁶⁾⁴⁾⁶⁵⁾は PCB 濃度と、また眼症状⁵⁹⁾や皮膚症状⁴¹⁾⁴²⁾においては濃度およびパターンとの関連性も示唆されている。したがって患者の血中 PCB 濃度およびパターンの改善をはかることは、油症治療法の第一歩とも考えられる。

従来の研究は主として患者についての臨床的および基礎医学的検討と、マウス、ラットなどの小実験動物を用いた研究の両面から進められてきた。しかし、ヒ

トとこれら小実験動物との間には大きな生物学上のギャップが存在するため、動物実験における結果はそのままヒトに適用し得ず、また油症の症状は必ずしもこれらの小動物では再現し得ないなど、治療研究上の難点も少なくなかった。

最近、Allen らは赤毛ザルに PCB (Aroclor 1248) を長期連続投与することにより、アクネ形成や紅斑、脱毛などの皮膚症状、低脂肪血症や SGPT の上昇等の血液生化学的異常をはじめ、雌サルにおいては月経異常や異常出産などの中毒症状を認めたと報告している。このような症状は 2.5~5.0 ppm のような低濃度の Aroclor 1248 を混入させた餌を投与した場合にも認められた。これらの症状のいくつかは油症患者における所見と比較的よく対応しているが、低脂肪血症など一部は油症患者における知見と必ずしも一致していない。

一方、油症患者が摂取したライスオイル中には、高毒性不純物と考えられているポリ塩化ジベンゾフラン (PCDF) が市販の KC-400 に比し対 PCB 比率とし

て約250倍もの高濃度で存在していることが明らかにされ、油症原因の一部をなしているのではないかと推定されるに至っている⁴³⁾。

そこで今回、このような背景をもとに、ヒトに最も近い実験動物であるサルを用いて、PCB中毒症の総合的解明ならびに原因油中に存在する高毒性不純物と考えられるPCDFの毒性学的評価を明らかにするとともに、サルの中毒症状を油症の病像と対比することにより油症モデルとしての位置付けを行う目的で本研究に着手した。

実験方法

1. 実験動物

バングラディッシュ産12匹（雄：No. 1～6，雌：No. 7～12）およびインド産3匹（雌：No. 13～15）の検疫済み赤毛ザル（Rhesus monkey，体重：3.0～6.5 kg）を入手し、一定期間餌付、観察を行ったのち、下記の通り3群に分け実験に供した。

A：対照群（雄：No. 1, 2，雌：No. 7, 8, 13, 14, 15）

B：KC-400投与群

B₁ 0.5 mg KC-400/kg/day（雄 No. 3, 4, 5，雌：No. 9, 10, 11）

B₂ 0.25 mg KC-400/kg/day（雄：No. 1，雌：No. 7）

C：KC-400+PCDF投与群

C₁ 0.5 mg KC-400+2.5 μg PCDF/kg/day（雄：No. 6，雌：No. 12）

C₂ 0.25 mg KC-400+1.25 μg PCDF/kg/day（雌：No. 14, 15）

なお、対照群のうちNo. 1, 7 および 14, 15 は一定期間対照例として利用したのち KC-400 又は KC-400+PCDF の投与を行った。

これらのサルの飼育は、空調を施した飼育室にて一匹ずつスチール製ケージ中で、0.05 ml/kg のサラダ油を注入したバナナ（約 50 g/day）を与え、固型飼料（オリエンタル製サル用，200 g/day）および水を自由に摂取させることにより行つた。

2. KC-400 および KC-400+PCDF の投与

KC-400投与群のうちB₁のサルには、KC-400 1 g をサラダ油に溶して 100 ml としたものを KC-400 として 0.5 mg/kg/day あて、B₂ のサルには 0.5 g KC-400/100ml サラダ油を KC-400 として 0.25 mg/kg/day あて投与した。また、KC-400+PCDF投与群のうちC₁のサルには、KC-400 1 g

および PCDF 5 mg をサラダ油に溶かして 100 ml としたものを、KC-400 として 0.5 mg/kg/day，PCDF として 2.5 μg/kg/day あて、C₂ のサルには、上記混合溶液を倍希釈したものを、KC-400 として 0.25 mg/kg/day，PCDF として 1.25 μg/kg/day あて投与した。投与方法は、約 50 g のバナナの中心部にコルクボーラーを用いて棒状の穴をあけておき、上記のサラダ油を注入後、別に作った棒状のバナナで栓をして与えた。対照群には体重当り、投与群と同量（0.05 ml/kg）のサラダ油を注入したバナナを与えた。なお、投与は休日を除き毎日1回、死亡もしくは剖検に付す直前まで、あるいは顕著な中毒症状（脱毛）が発現するまで継続して行つた。発症後は投与を中止し対照群と同様に処置した。これらの投与経過および各個体に対する全投与量は表1に一括して示す。

3. 体重の変化の観察

投与開始後、ほぼ1か月ごとにケタラル（塩酸ケタミン）約 50 mg を大腿部に筋注し、麻酔下に体重測定を行つた。

4. 採血

体重測定時に合わせて大腿部静脈より麻酔下に真空採血管を用いて採血を行つた。ただし、剖検に付したサルのうちNo. 8, 12, 5 および 6 については、開腹前に心臓穿刺により採血した。

5. 剖検

全例につき最終的には病理解剖を施し、合わせて臓器中のPCB濃度の測定、形態学的、病理学的および生化学的検討のための試料の採取も行つた。ただし、4例（No. 1, 4, 9, 11）は死亡後に、4例（No. 5, 6, 12, 15）は極度の衰弱下に行つた。

実験結果

1. KC-400 および KC-400+PCDF 連続投与サルの体重変化並びに一般的観察（吉原新一，吉村英敏）

KC-400投与群（B₁, B₂群）および油症患者が摂取したPCB組成に近似していると考えられるKC-400+PCDF投与群（C₁, C₂群）に注目して、実験期間中の体重変化を示したのが図1である。

これから明かなように、KC-400として0.5 mg/kg/dayを投与したB₁, C₁群では、No. 4(B₁)の例を除きPCDFの有無にかかわらず他のすべてのサルにおいて投与開始後1か月間で対照群（A群）に比し、かなり急激な体重減少が認められた。この傾向は、KC-400として0.25 mg/kg/day投与のB₂,

表 1. 赤毛サルに対する KC-400 および KC-400+PCDF 投与経過

サ ル	No. 性	投与期間 (日)	総 投 与 量		投与中止後 生 存 期 間 (日)	転 帰			
			KC-400 (mg)	PCDF (μg)					
A : 対 照 群	2 M 8 F 13 F					屠 屠 屠	殺 殺 殺		
B : KC-400 投 与 群	B ₁	3 M	145	231.8	57	屠	殺		
		4 M	101	253.6	0	自 然	死		
		5 M	32	86.6	0	瀕	死		
		9 F	28	79.2	0	自 然	死		
		10 F	55	136.7	149	屠	殺		
		11 F	100	188.1	91	自 然	死		
	B ₂	1 M	39	39.6	14	自 然	死		
		7 F	39	39.6	18	屠	殺		
	C : KC-400 +PCDF 混合物投与群	C ₁	6 M	32	86.0	430	0	瀕	死
			12 F	29	88.1	440.5	0	瀕	死
C ₂		14 F	39	36.6	182.9	82	屠	殺	
		15 F	26	30.3	151.3	0	屠	殺	

C₂ 群の場合でもほぼ同様であつた。このうち投与開始後 1 か月余で極度に衰弱した No. 9 および 5 (B₁ 群), No. 6 および 12 (C₁ 群) のサルは、剖検前 10 日間ほどは全く餌を摂取しなかつたが、外見上特に異常は認められず急性毒性によつて衰弱もしくは死に至つたものと考えられた。B₁ 群中 1 か月以上投与を継続した No. 3, 4, 10 および 11 のサルにおいては、1.5 か月から 4 か月後にはいずれも眼瞼の浮腫とともに頭部、上腕部の脱毛が観察されるに至つたが、特に早期に発現した雌サル (No. 10 および 11) においては脱毛が上半身全域におよぶなど極めて顕著であつた。

しかし、これら両者においても投与中止後 1~2 か月目ごろから体重回復のきざしが認められるとともに徐々に発毛してきたことは、注目に値する。

B, C 両群間の比較については、C 群の例数が少なく、しかも 4 匹中 3 匹が投与後 1 か月余で極度に衰弱し剖検に付さざるを得なかつたため厳密には行えないが、この急性毒性から判断すると C 群 (KC-400+PCDF 群) の方が、やや強い毒性を有するものと思われる。一方、性差に関しては、B₁ 群における脱毛症状の発現の時期および強さから判断すると雌の方が、より PCB に対して感受性が強いことが示唆された。

先に Barsotti¹²⁾ らは、2.5 および 5 ppm の Aroclor 1248 を雌雄の赤毛サルに連続投与した場合、雌においては投与開始後 2 か月後ですでに一部にアクネ形成や脱毛、紅斑などの症状が観察され始め、6 か月後ではすべての雌サルにおいてこれらの症状とともに体重減少が観察されたと報告している。一方、雄サルにおいては、5 ppm を 1 年間投与してもわずかに眼窩周辺部の軽度の浮腫や紅斑の出現を認めたにすぎなかつたとしている。今回用いた 0.5 mg/kg/day および 0.25 mg/kg/day という PCB レベルは、体重 5 kg のサルの場合、1 日 200 g の餌を摂取するとすれば 12.5 および 6.25 ppm にそれぞれ相当するが、今回の実験ではアクネ形成など脱毛以外の皮膚症状は必ずしも明確ではなかつた。

2. 血液および臓器中の PCB 濃度 (増田義人, 山領智子, 黒木広明)

(1) 材料と方法

a) 血液および臓器

血液は 5~10 ml を分析用試料とし、臓器は剖検時に採取したもの 1~20 g を試料とした。

b) 分析方法

前報^{46) 47)} と同様に処理し、ガスクロマトグラムのピーク高さの和による方法で PCB の定量をした。

c) ガスクロマトグラフィー

島津 GC-4BM に ^{63}Ni 電子捕獲型検出器がついたものを使用。カラムは 5% SE-30 をクロモソルブ W (AW-DMCS) にコーティングし、2 m のガラスカラムに充填したものを用いた。

(2) 結果と考察

サルに KC-400 または KC-400 + PCDF を与えた期間および普通餌で飼育した期間を図 2 下部に示す。その期間に採取した血液中の PCB 濃度の変化を図 2 上部に示す。KC-400 を与えると血中 PCB 濃度は急激に増大する (No. 1, 3, 7, 10 および 11)。また、KC-400 投与を中止すると血中 PCB 濃度は徐々に低くなる (No. 10 および 11) しかし、No. 3 のサルでは KC-400 投与を中止後に血中 PCB 濃度が増大し、特異な状態を示した。KC-400 と PCDF を同時に投与したサル (No. 14 および 15) においてもその投与により血中 PCB 濃度は高くなつたが、KC-400 のみを投与したサルのようには高くならなかった。KC-400 を投与していないコントロールのサル (No. 2 および 13) の血液を他のサルと同じ時に採取して調べたが、PCB 濃度はいずれも 5 ppb 以下であつた。

No. 10 のサルを例にとつて、KC-400 を摂取後血中 PCB が減少して行く過程における血中 PCB のガスクロマトグラムパターンの変化を図 3 に示す。KC-400 の投与を中止した直後の血中 PCB のガスクロマトグラム (B) は KC-400 のそれ (A) に近いパターンを示しているが、低沸点の PCB は比較的多く消失している。その後も時間が経つにつれて、低沸点の PCB はだんだんなくなり、高沸点の特定のピークのみがガスクロマトグラムに見られる (F)。このガスクロマトグラムで保持時間 12.7, 14.7 および 24.5 分のピークはそれぞれ 2, 4, 5, 3', 4'-pentachlorobiphenyl, 2, 4, 5, 2', 4', 5'-hexachlorobiphenyl および 2, 3, 4, 5, 3', 4'-hexachlorobiphenyl の保持時間と一致した。

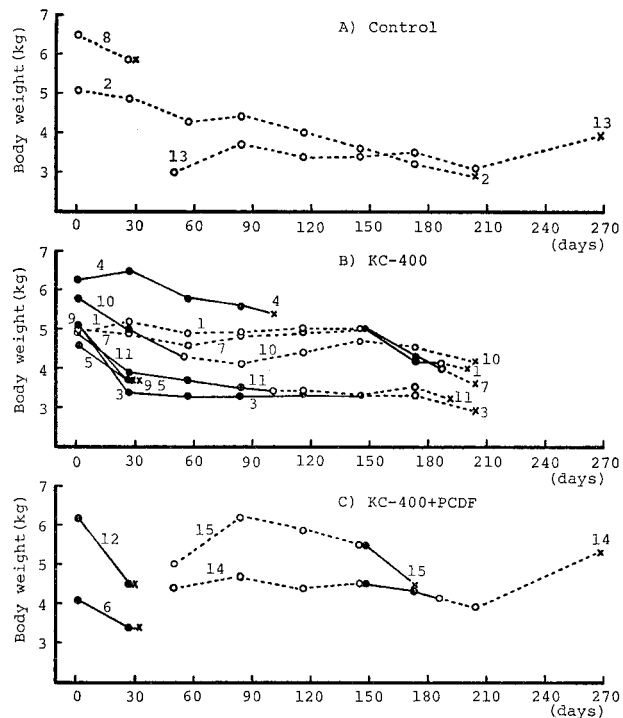


図 1. 実験期間中における赤毛サルの体重変化

A) サラダ油投与 (No. 2, 8, 13)

B) KC-400 投与

B₁ 0.5 mg KC-400/kg/day (No. 3, 4, 5, 9, 10, 11)

B₂ 0.25 mg KC-400/kg/day (No. 1, 7)

C) KC-400+PCDF 投与

C₁ 0.5 mg KC-400/kg/day + 2.5 μg PCDF/kg/day (No. 6, 12)

C₂ 0.25 mg KC-400/kg/day + 1.25 μg PCDF/kg/day (No. 14, 15)

○……○ 非投与期間, ●——● 投与期間, × 剖検

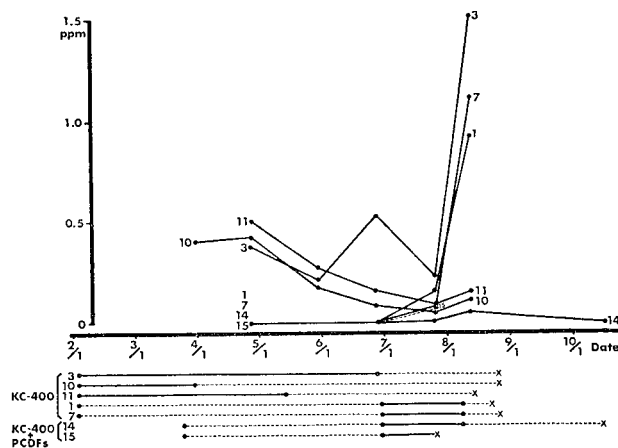


図 2. KC-400 および KC-400+PCDF 投与 サルの血中 PCB 濃度

●……● 非投与期間, ●——● 投与期間, × 剖検

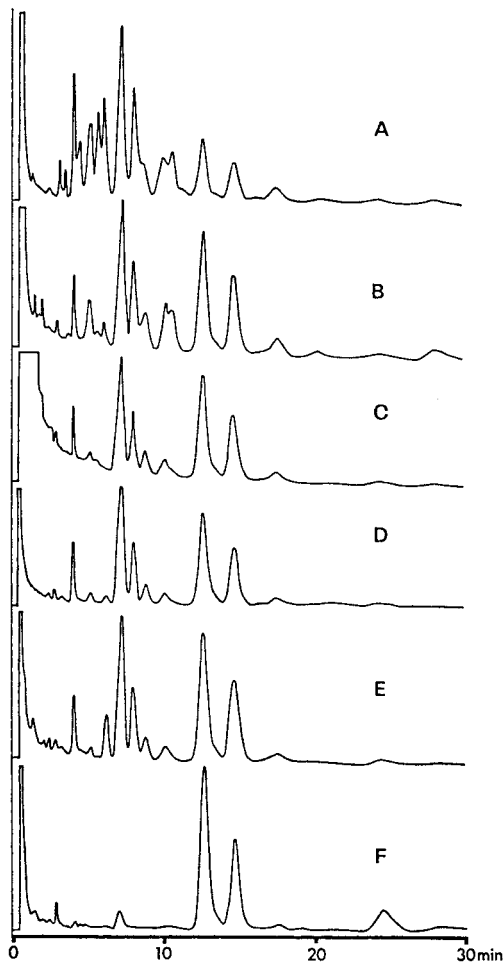


図3. KC-400 投与サル (No. 10, 55日間投与) の血中 PCB パターンの経時的変化

A: KC-400 B: 投与中止後 2日目
C: 投与中止後29日目 D: 投与中止後 61日目
E: 投与中止後90日目 F: 投与中止後118日目

KC-400 または KC-400 と PCDF を投与したのちに死亡または屠殺したサルの血液、脂肪組織および臓器に含まれる PCB の分析結果を表2に示す。それによると、KC-400 を投与したサルは明らかにコントロールのサルよりも高いが、例外的にコントロールのサルの PCB 濃度と同程度かわずかに高い程度の濃度を示すサル (No. 14) もあった。KC-400 を投与したグループ内および KC-400 と PCDF を投与したグループ内において、サルが違えばその臓器や組織中の PCB 濃度は非常に異なる (表2)。その原因は PCB の投与期間、投与量および投与中止後の死亡までの期間が異なるためと考えられるが、同じ様な PCB 投与

条件のサルの間においても臓器や組織中の PCB 濃度が異なるので、サルの個体差も PCB 濃度のバラツキの原因と推定される。

(3) 小 括

サルに KC-400 (0.25~0.5 mg/kg/day) または KC-400+PCDF (0.25~0.5 mg/kg/day+1.25~2.5 µg/kg/day) を投与して、血液および臓器中の PCB を測定した。

a) 血液中 PCB 濃度は KC-400 を投与した時期に上昇し、投与を中止すると徐々に減少するサルが多かったが、例外的な血中 PCB 濃度の変動を示すサルもあった。

b) KC-400 投与中止後の血中 PCB のガスクロマトグラムは、時間の経過と共に KC-400 の低沸点部分が徐々に消失し、高沸点の特有なピークが残留する傾向を示した。

c) 死亡時のサルの臓器中 PCB 濃度は、KC-400 の投与条件がサルによつて異なるためおよびサルの個体差のために、種々に異なる濃度を示した。

3. 実験的 PCB 中毒サルの血液生化学的所見 (村井宏一郎, 赤木公博, 山中正義, 奥村 恂, 尾前照雄)

(1) 材料および方法

赤毛サルは投与した PCB の種類および投与時期により次の5群に分けられた。①コントロール群 (PCB 投与をしなかった No. 13. PCB 投与前の No. 1, No. 7, No. 14, No. 15 および本実験とは別の PCB 投与前の赤毛サル12匹の計17匹, 57回採血)。②KC-400 投与中群 (No. 1, No. 3, No. 4, No. 5, No. 7, No. 11 の計6匹, 7回採血)。③KC-400 投与中止後群 (No. 3, No. 7, No. 10, No. 11 の計4匹, 11回採血)。④KC-400+PCDF 投与中群 (No. 6, No. 14, No. 15 の計3匹, 3回採血)。⑤KC-400+PCDF 投与中止後群 (No. 14 の1匹, 1回採血)である。採血は赤毛サルの股静脈より行い、血液生化学検査26項目および血液検査4項目を日本医学研究所 (九州) で測定した。各検査項目の平均値は各 PCB 投与群の匹数が少なく、また経時的な採血が必ずしも成功しなかつたため、すべて検査回数あたりで計算された。

(2) 結 果

各群の血液生化学および血液検査項目の平均値±SD を表3に示した。PCB 投与により、④血清アルブミン値および A/G 比の低下、⑥コレステロール値の低下、⑦LAP および γ-GTP 値の低下、⑧貧血、

表 2. KC-400 および KC-400+PCDF 投与サルの血中および臓器中 PCB 濃度

サル No.	性	体重 (kg)	ppm/組織当り (ppm/脂質当り)						
			血 液	脂肪組織	心 臓	肝	肺	気 管	脳
Control									
No. 2	M	5.1	0.002	0.074 (3.1)	0.023 (0.98)	0.005 (1.9)	0.005 (0.36)	0.094 (—)	0.014 (0.12)
No. 8	F	6.5	0.002	0.080 (0.55)	0.017 (2.6)	0.010 (7.0)	0.016 (1.5)	—	—
No.13	F	3.0	0.004	0.046 (0.077)	0.049 (0.91)	0.003 (1.0)	0.037 (0.45)	0.031 (0.27)	0.037 (1.4)
KC-400									
No. 1	M	5.2	0.91	2.3 (440)	2.1 (460)	0.48 (47)	1.6 (110)	0.13 (6.0)	6.3 (62)
No. 3	M	3.4	1.5	1.7 (120)	2.3 (144)	1.6 (500)	1.7 (35)	3.4 (32)	1.6 (17)
No. 4	M	6.5	—	610 (7300)	5.4 (220)	0.17 (21)	16 (350)	—	3.2 (32)
No. 5	M	3.7	0.76	2.5 (230)	2.7 (80)	0.09 (31)	0.75 (71)	—	—
No. 7	F	4.9	1.1	2.1 (64)	7.3 (99)	1.5 (180)	0.78 (35)	—	—
No. 9	F	3.7	—	25 (35)	0.87 (18)	2.3 (1100)	0.10 (8.5)	—	—
No.10	F	5.0	0.11	0.27 (1.1)	5.0 (77)	0.53 (126)	0.42 (29)	5.9 (94)	0.43 (6.7)
No.11	F	3.9	0.15	0.048 (5.6)	0.94 (150)	0.98 (120)	0.47 (30)	—	1.1 (11)
KC-400+PCDFs									
No. 6	M	3.4	0.25	8.6 (140)	20 (1700)	1.7 (130)	0.48 (36)	—	—
No.12	F	4.5	0.25	25 (78)	4.9 (87)	0.76 (110)	0.30 (37)	—	—
No.14	F	4.4	0.016	1.6 (2.4)	0.007 (0.23)	0.010 (1.1)	0.046 (2.0)	0.16 (2.1)	0.013 (1.9)
No.15	F	5.0	0.071	1.2 (23)	0.13 (5.4)	0.04 (5.0)	0.16 (5.9)	—	0.58 (7.6)

◎白血球増多の傾向が認められた。一方、その他の血液生化学検査値には、各グループともに PCB 投与前後で、一定した変動傾向はみられないようであった。また、KC-400 投与中群と KC-400+PCDF 投与群との間にも明らかな差異は認められなかった。

(3) 考 察

赤毛サルに PCB を投与し、血液生化学検査 26 項目、血液検査 4 項目の変動を観察した。サルの匹数が少なく、かつ採血回数も非常に少ないため、本実験からのみでは充分な結論とはなし得ないが PCB 投与により血清アルブミン、A/G 比、コレステロール値の低下、貧血および白血球増多傾向が認められた。これらは Barsotti ら¹²⁾ が先に報告した成績 とほぼ一致した結果であった。しかし本実験では彼らの言う

GPT の上昇、TG の低下は、認められなかったが、その他の血清酵素の異常として γ -GTP、LAP の低下傾向がみられた。今回なされた血液生化学検査では明らかな肝細胞障害、腎機能障害および電解質異常を示唆する結果は得られなかった。一方、油症サルでは、体重減少がみられるとの報告があるが、本実験でも著しい低下が認められている (実験 1, 図 1 参照)。

この体重減少は、相対的な食餌の摂取不足に起因するものと考えられ、観察された血液生化学値の変動は、その低栄養状態を反映しているのかも知れない。今後は、蛋白および脂質代謝異常が PCB それ自体によるものか、または体重減少等による二次的な変化なのかどうかを明らかにする必要がある。

表 3. KC-400 および KC-400+PCDF 投与サルの血液検査および血液生化学検査結果

項 目	投 与 前		KC-400				KC-400+PCDF		
	(対照群)		投 与 中		投与中止後		投 与 中	投 与 中	投 与 中
	n=17 (57)*		n=6 (7)		n=4 (11)		n=3 (3)		n=1(1)
Total Bil. (mg/dl)	0.24±	0.09	0.17±	0.05	0.18±	0.06	0.17±	0.06	0.2
GOT (U)	26.2 ±	6.5	23.6 ±	6.5	29.6 ±	10.0	23.3 ±	8.1	20
GPT (U)	33.7 ±	29.2	21.0 ±	10.8	56.5 ±	59.1	23.0 ±	14.7	26
Total Prot. (g/dl)	7.5 ±	0.4	6.9 ±	0.7	7.0 ±	0.6	7.4 ±	0.4	7.5
Alb.	4.1 ±	0.4	2.9 ±	0.8	3.3 ±	0.5	3.4 ±	0.8	4.0
A/G	1.25±	0.24	0.92±	0.25	0.90±	0.18	0.90±	0.35	1.1
ZTT	1.68±	1.42	3.29±	2.63	3.36±	2.01	2.33±	2.52	5
TTT**	0.28±	0.13	0.23±	0.13	0.45		0.2		
ChE**	13.0 ±	3.6	10.2 ±	6.0	11.1 ±	3.8	9.9 ±	5.0	15.9
AlP (U)	16.4 ±	9.7	15.5 ±	6.6	11.3 ±	4.5	12.2 ±	7.6	14.7
LAP (U)	281 ±	143	235 ±	132	441 ±	248	201 ±	70	230
γ-GTP (mU/ml)	37.8 ±	8.3	24.0 ±	9.6	34.3 ±	15.8	23.0 ±	5.0	27
LDH (U)	448 ±	198	548 ±	307	578 ±	195	566 ±	324	490
Amylase (U)	264 ±	37	210 ±	52	264 ±	37	297 ±	11	281
Glucose (mg/dl)	81.4 ±	23.4	70.0 ±	14.6	106.1 ±	31.3	87.7 ±	17.0	53
Chol. (mg/dl)	158 ±	29	74 ±	18	106 ±	31	88 ±	17	124
T.G. (")	66.0 ±	19.8	64.7 ±	25.2	109.3 ±	77.2	91.3 ±	45.8	52
β-LP (U)	3.2 ±	1.5	3.4 ±	2.3	4.6 ±	1.4	4.9 ±	2.0	4.9
BUN (mg/dl)	17.2 ±	3.7	21.9 ±	5.3	23.8 ±	6.0	18.3 ±	2.5	15
Creat. (mg/dl)	0.79±	0.21	0.91±	0.12	0.87±	0.19	0.90±	0.17	0.7
Uric Acid (mg/dl)	0.54±	0.26	0.51±	0.28	0.64±	0.19	0.47±	0.06	0.5
Na ⁺ (mEq/l)	144.9 ±	2.9	140.3 ±	6.8	144.5 ±	3.2	142.0 ±	7.2	145
K ⁺ (")	4.01±	0.28	4.17±	0.42	4.26±	0.41	4.87±	0.42	5.0
Ca ⁺⁺ (mg/dl)	9.9 ±	0.5	8.6 ±	0.7	9.4 ±	0.7	9.3 ±	0.5	9.5
Pi (mg/dl)	4.5 ±	1.3	4.4 ±	0.6	4.3 ±	1.2	3.5 ±	0.3	5.3
Hb** (g/dl)	12.8 ±	1.2	10.5 ±	1.4	10.7 ±	1.2	10.6 ±	0.9	10.8
RBC** (×10 ⁴)	528.5 ±	48.0	437.0 ±	55.7	450.5 ±	93.7	452.0 ±	39.6	398
WBC**	7639 ±	1950	10120 ±	3593	8364 ±	3578	12950 ±	3889	8500
Ht** (%)	37.6 ±	3.0	34.4 ±	5.4	35.9 ±	5.4	35.2 ±	2.5	32.3

* かつこ内は検査回数を表わす。

** 測定回数は variable (1~45 回)

4. PCB および PCDF のサル肝細胞に及ぼす影響に関する電子顕微鏡的研究 (藤田 守, 山元寅男)

(1) 材料と方法

対照群 (No. 2, 8), KC-400 投与群 (No. 3, 4, 5, 7, 10, 11) および KC-400+PCDF 投与群 (No. 6, 12, 15) のサルよりそれぞれ肝組織を採取し, 0.1 M カコジル酸緩衝液で pH 7.4 に調整した 3% グルタルアルデヒド溶液で 2 時間固定を行った。その後, 同じ緩衝液で pH 7.4 に調整した 1% オスミウム酸で 2 時間, 後固定を行った。エタノール系列で脱水後, エポキシ樹脂に包埋した。電顕用超薄切片を

Porter-Blum 型マイクロームで作製し, 鉛染色を施して, JEM 100B 型電子顕微鏡で観察した。

(2) 結 果

a) 対照群

肝細胞の核, 粗面小胞体, 滑面小胞体, ミトコンドリア, グリコーゲン顆粒などの細胞小器官はなんらの変化も示していなかった (図 4)。

b) KC-400 単独投与群

投与 1 か月例では, 肝細胞の粗面小胞体の層板配列が乱れて, さらに, 滑面小胞体が肝細胞内で局所的に小塊状に増殖しているのが認められた (図 5)。滑面小胞体が増殖している細胞では, グリコーゲン顆粒の

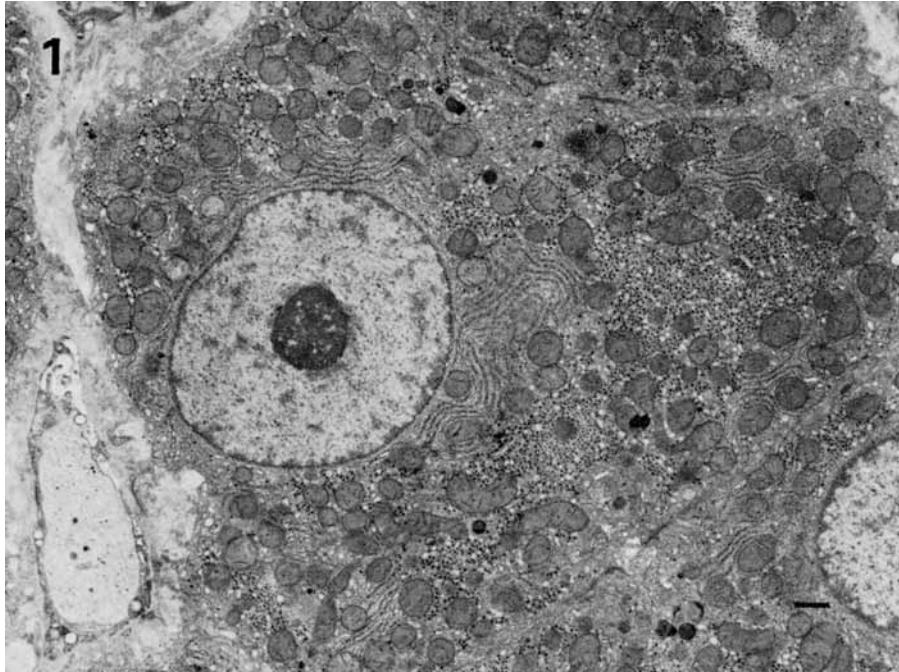


図 4. 対照群サル肝細胞（スケールはすべて 1μ ）（No. 8）.

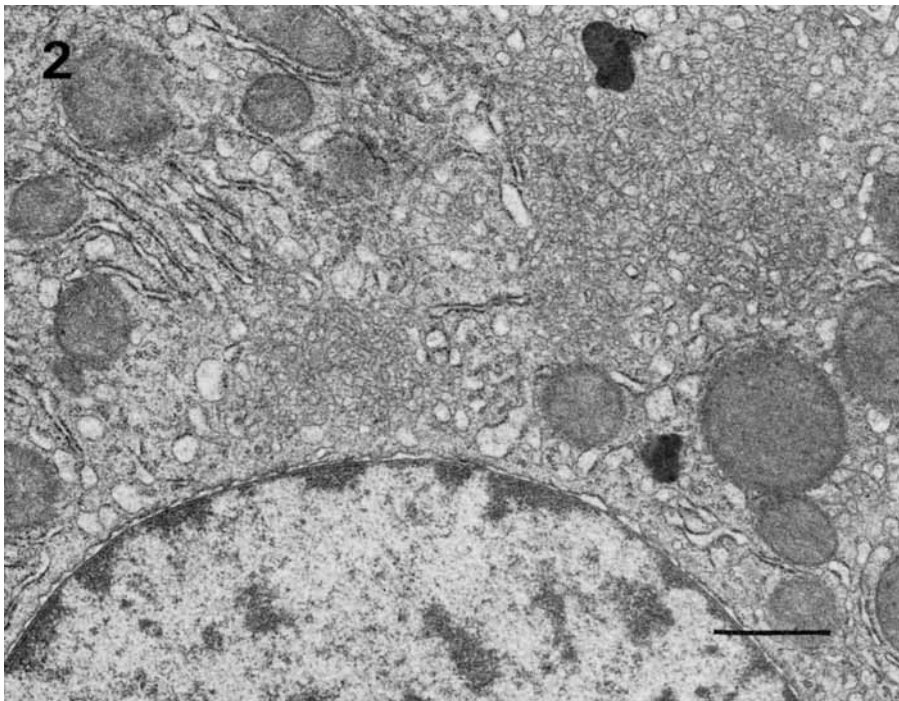


図 5. KC-400 (0.5 mg/kg/day) を1か月間投与した肝細胞. 滑面小胞体が増殖し, グリコーゲン顆粒は消失している (No. 5).

減少または消失が見られ、互いに反比例している様な印象を受けた。それらの所見は肝小葉の辺縁帯よりも中心帯の肝細胞の細胞質に著明であつた。ライソゾームがわずかに増加しているのが見られた。その他の細胞小器官にはあまり変化が認められなかつた。

投与 3 か月例では投与 1 か月例と同様滑面小胞体の増殖を認めたが、投与 1 か月例で減少または消失していたグリコーゲン顆粒がかなり出現し、細胞内に散在していた。脂肪滴の増加やその他の小器官にはあまり変化を認めなかつた。

連続投与を 5 か月間行い、そのあと、投与中止 2 か月のサルの肝細胞では、電子顕微鏡の弱拡大で観察すると、対照群の肝細胞像に近いように思われるが、やや細胞が丸味をおびているという印象を受けた（図 6）。しかし、少し強拡大にして観察すると、粗面小胞体はわずかに肝細胞の周辺部と細胞の辺縁部のみに観察された。さらに滑面小胞体は小胞状を呈し、投与中止期間を置いてもおお増殖しているのが認められた。グリコーゲンの顆粒は、かなり散在しているのが認められた（図 7）。

投与 2 か月間、そのあと中止期間 5 か月および投与 3 か月間ののち、中止期間 3 か月のサル肝細胞では、わずかながら滑面小胞体の増殖を認めたが、その他の小器官の変化はあまり認めなかつた。

KC-400 の濃度を 1/2 にして 1 か月投与し、0.5 か月中止期間を置いた例では細胞小器官はじめ、肝細胞の微細構造には著明な変化は形態的に認めることができなかった。

c) KC-400+PCDF 混合投与群

混合投与 1 か月例では、雌雄 2 例とも肝小葉全体に粗面小胞体の層板配列が乱れて先端が拡大したのが見られた。さらに、滑面小胞体は小管状小胞状のものが KC-400 単独投与例に比し明らかに異常に増殖し、細胞質の大部分を占めていた。それらの小胞体腔内には電子密度の低い物質が観察された（図 8）。KC-400 単独投与 1 か月例では、滑面小胞体が増殖するとグリコーゲン顆粒が減少、または消失したが、混合投与群の 2 例とも滑面小胞体が異常に増殖したにもかかわらず、グリコーゲン顆粒は減少せず、増殖した滑面小胞体の間に散在して分布しているのが認められた。さらに特徴ある所見として、自家食胞およびライソゾームの異常な増殖が認められた（図 9）。膜に囲まれた自家食胞内には、障害を受けたと思われるミトコンドリア、粗面小胞体、滑面小胞体、グリコーゲン顆粒などの細胞小器官が認められた。それらの小器官

を取り込んだ自家食胞は、電子密度の高い二次ライソゾームに移行して行くと思われる像がかなり認められた。KC-400 単独投与群では、前記のような細胞小器官を含んだ自家食胞やライソゾームはあまり出現しなかつた。

KC-400 および PCDF の濃度を 1/2 にして、9 日間投与して、投与中止後 7 日例では、わずかながら滑面小胞体が増殖しているような印象を受けるが、その他の細胞小器官や細胞内の構造物にはあまり変化を認めなかつた。

(3) 考 察

動物に KC-400 を投与すると滑面小胞体が増殖し^{53) 54) 82)}、薬物代謝酵素の活性が上昇することが知られている^{10) 20)}。今回のサルの実験においても、KC-400 を経口投与した場合、同様の滑面小胞体増殖の所見が得られた。さらに、KC-400 と PCDF を混合投与した場合、KC-400 のみの投与の場合よりも、投与量、投与期間が同じであると、より強い滑面小胞体の増殖が見られた。さらにミトコンドリアや小胞体を含む自家食胞の増加が著明であつた。これらのことは、PCDF を加えたことにより、より強い酵素誘導を起したことを意味する。事実、薬物代謝酵素誘導能力を麻酔短縮作用の面から比較した研究において、PCDF が PCB の約 170 倍も強いことが報告されている⁹⁾。したがって、PCDF の強い酵素誘導力が、今回のサルの実験においても、滑面小胞体の異常増殖に反映されていると考えられる。さらに、PCB と他の脂溶性薬剤、たとえば、DDT などを同時に投与すると、毒性は減弱するが、酵素誘導は増強され、相乗効果を現すといわれている¹¹⁾。したがって、PCB と PCDF 混合投与のように、滑面小胞体の増殖の程度が高度なことは、PCDF 自体の作用に加え、PCB との相乗的效果によることも否定できない。この点は、今後更に検討されるべきであろう。

次に、PCDF を PCB とともに投与した場合に、PCB 単独投与では見られなかつた自家食胞の増加は注目すべきであろう。Clophen A 60 や Phenoclor DP 6 の毒性が強いことは知られているが、その理由として、PCDF が存在していることが挙げられている^{78) 79)}。また、PCDF の毒性は、ウサギの致死実験から、PCB の約 500 倍と考えられている¹³⁾。さらに、PCDF をウサギに塗布した実験にもとづいて、西住ら⁸⁵⁾ は、塗布第 3 週でウサギが死亡したことを、PCDF が PCB に比し肝に対しても毒性が強いことによると考えている。

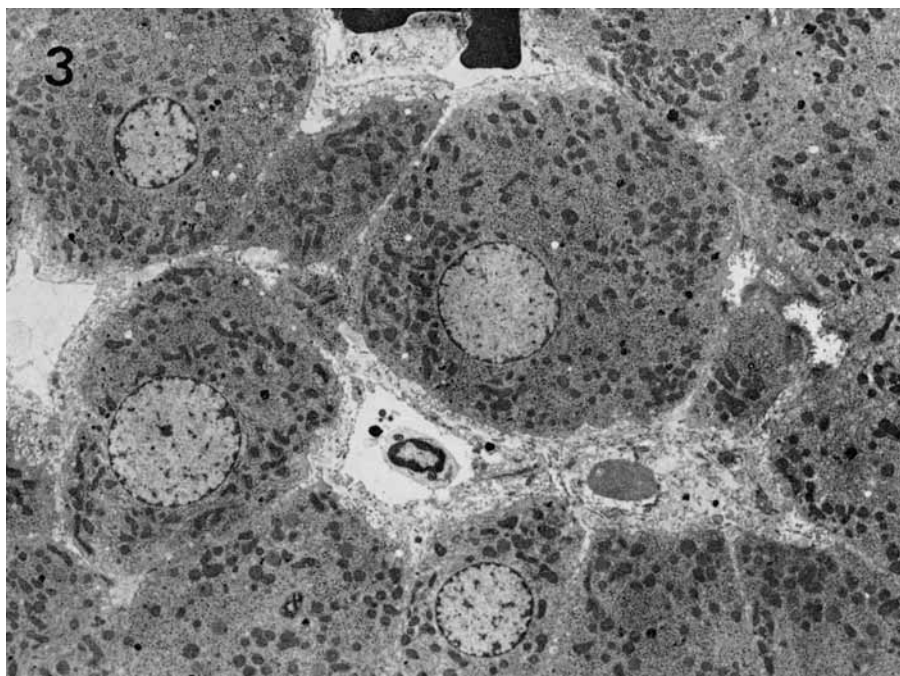


図 6. KC-400 (0.5 mg/kg) を 5 か月間投与して、その後 2 か月間投与を中止した肝細胞の弱拡大 (No. 3).

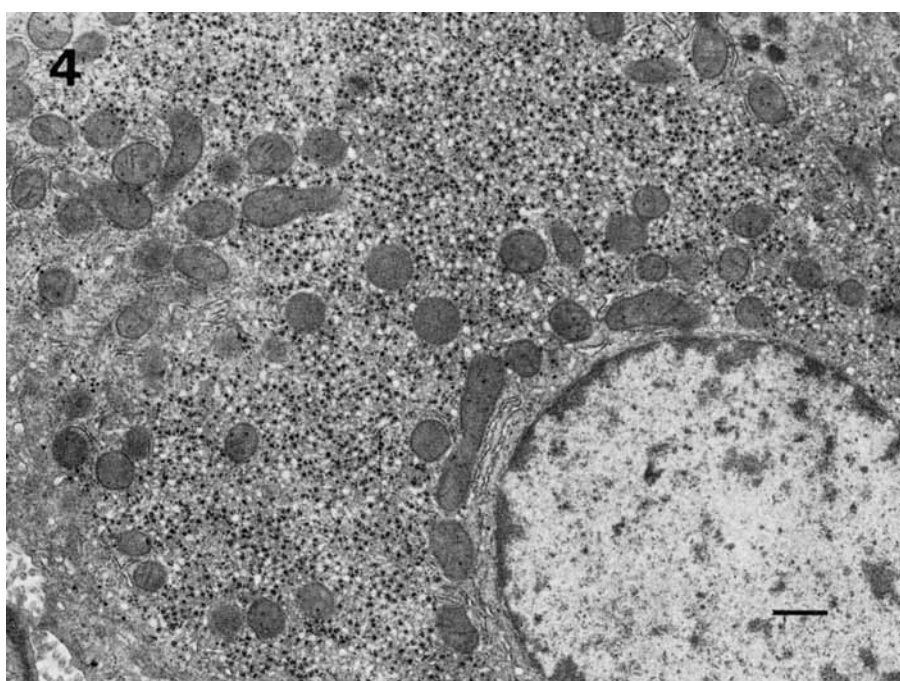


図 7. 図 6 の強拡大. 滑面小胞体は投与中止期間を置いてもお増殖が持続している. グリコーゲン顆粒も見られる (No. 3).

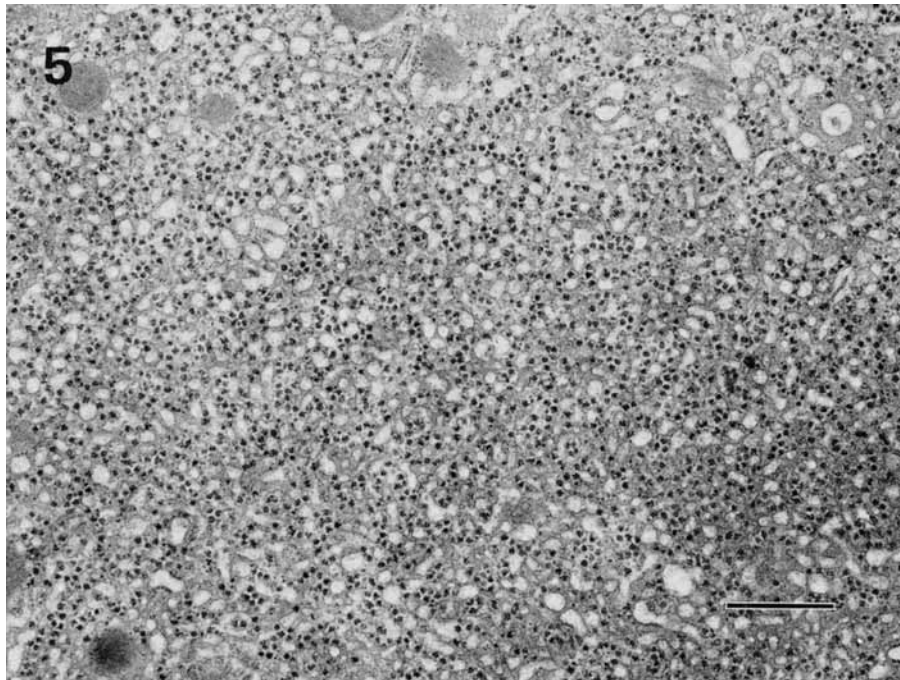


図 8. KC-400 (0.5 mg/kg) と PCDF (2.5 μ g/kg) を混合して, 1 か月間投与した肝細胞. 小胞状, 小管状の滑面小胞体が異常に増殖している. グリコーゲン顆粒は散在している (No. 12).

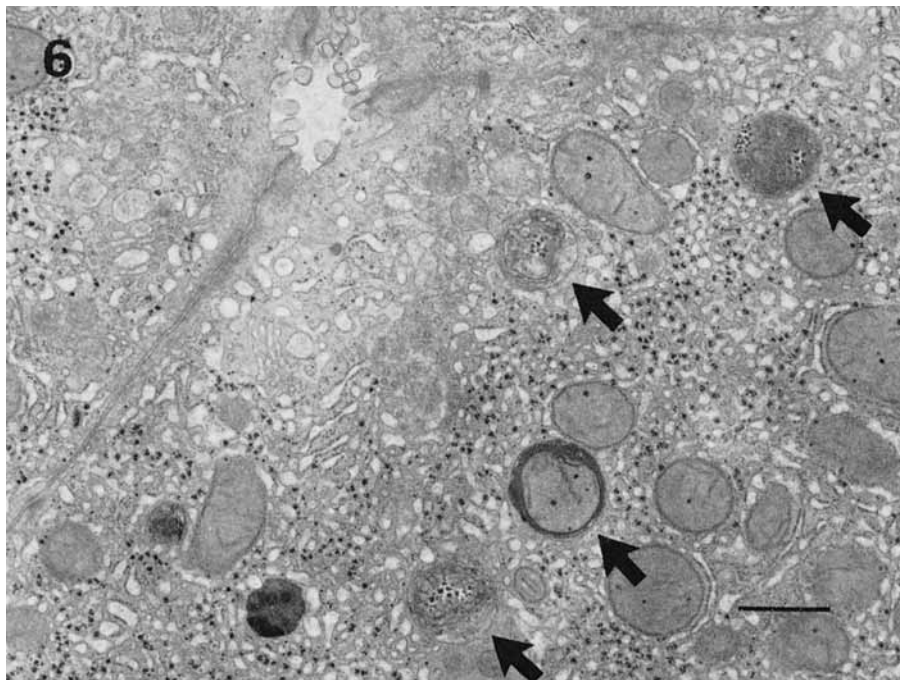


図 9. KC-400 (0.5 mg/kg) と PCDF (2.5 μ g/kg) を混合して, 1 か月間投与した肝細胞. ミトコンドリア, 小胞体, グリコーゲン顆粒などを含んだ自家食胞 (矢印) が増加している (No. 12).

肝細胞に対する毒性の形態的表現としては、肝細胞の胞体内における脂肪沈着や、細胞内局所壊死などが挙げられよう。PCDFを投与した本実験で、細胞内食胞の増加は、PCDFによる細胞内小器官の障害と考えられる。したがって、更に投与を続けていけば、早晚、細胞の壊死は招来されるであろう。

次に興味のあることは、KC-400のみの投与例では、グリコーゲンが消失するが、PCDFを混合投与すると、グリコーゲンは減少はするが、消失しないということ、また、小胞体とグリコーゲンの分布形態が、ヒト油症患者の生検肝細胞で観察された²⁴⁾⁸⁴⁾ものに、きわめて類似していることである。

一般に、KC-400のみを投与し、滑面小胞体が増殖する際には、グリコーゲンは著しく減少するか、消失することが知られている⁸²⁾⁸³⁾。これは、滑面小胞体膜の新生に必要なエネルギー源として、グリコーゲンが消費される⁸⁴⁾ものと考えられる。しかし、本実験においてPCDFを混合した際に、投与1か月でも、グリコーゲンは消失していない。しかも、小胞状の滑面小胞体の周りに、ほぼ均質に分布するという、ヒト油症の肝細胞に見られる所見を呈したことは、その理由がよくわからない。PCDFのために、糖代謝系が影響を受けたためであろうか、もし、グリコーゲンが膜新生のためのエネルギー源として利用されるのであれば、PCBよりもPCDFを混合して投与した方が、滑面小胞体の増殖が著明であるから、グリコーゲンは全く消失しても良いはずである。しかしPCDF投与の場合にグリコーゲンが残ることは、糖の代謝系にPCDFが何等かの変化をもたらしている可能性がある。この点も今後精査すべきであろう。

また、PCDF混合投与の例で、ヒトの油症肝細胞²⁴⁾⁸⁴⁾に類似のパターンが見られたことは、ヒトの油症が、PCBのほかにPCDFの作用をも受けている可能性が高いことを示唆する。

KC-400のみを長期投与後、投与を中止した例では、かなりの間、滑面小胞体の増殖が持続することが知られているが、サルの場合にも同様の所見が得られている。PCDF混合投与例では、投与後どれくらいの期間、小胞体の増殖が持続するかは本実験からは結論できない。

また、投与量を、それぞれ半分に減じた実験では、ほとんど肝細胞に超微形態的な変化をおよぼさなかった。これは19日間投与、その後7日目に肝細胞を検索した例である。おそらく、1回の投与量と投与期間とにより、肝細胞の形態におよぼす影響も異なるもの

と思われるが、この実験に関しては、性差はあまり見られていない。

(4) 小 括

サルにKC-400およびKC-400+PCDFを投与し、肝細胞の微細構造の変化を電子顕微鏡を用いて観察した。

KC-400単独投与およびKC-400+PCDF混合投与群すべて肝細胞の滑面小胞体の増殖が認められた。

KC-400投与、1か月例では上記の所見のほかにライソゾームの増加とグリコーゲン顆粒の減少および消失が観察された。連続投与後中止期間を置いた例でも滑面小胞体は増殖し残留性を認めたがグリコーゲン顆粒の減少および消失は見られなかった。

KC-400+PCDF混合投与1か月例では小胞状や小管状の滑面小胞体の増殖が単独投与例より著明で、ミトコンドリア、小胞体、グリコーゲン顆粒など含んだ自家食胞およびライソゾームが異常に増加していた。これらの所見より混合投与群が単独投与群よりも薬物代謝酵素の誘導作用が強いことを示唆し、肝細胞の所見としては、油症患者の肝生検像に類似した結果が得られた。

5. KC-400 および KC-400+PCDF 連続投与のサル肝ミクロゾーム薬物代謝酵素系におよぼす影響（吉原新一、小沢直記、吉村英敏）

(1) 材料および方法

剖検時に採取したNo. 2, 8 (A群)、No. 3, 5, 7, 10, 11 (B群) および No. 6, 12 (C群) の肝約10gを氷冷下、3倍量の1.15%KClを用いてホモジナイズし、得られたホモジネートから常法に従って肝ミクロゾームを調製した⁸⁵⁾。アミノピリンN-脱メチル化活性およびアニリン水酸化活性は、いずれも各基質1mMを用い、0.33mM NADP, 8mM glucose-6-phosphate, 0.1 unit の glucose-6-phosphate dehydrogenase, 6mM MgCl₂ および 0.1mM EDTA の存在下に、得られたミクロゾーム懸濁液0.2ml (約1mg 蛋白相当) を加え80mM phosphate buffer (pH 7.4) で最終容量を1mlとしたのち、37°C, 15min 好氣的にインキュベートした。アミノピリンおよびアニリンの各反応生成物であるformaldehyde および p-aminophenol は既報に従い定量した⁸⁶⁾。Cytochrome P-450量は、大村ら⁸⁷⁾の方法に従い、CO-差スペクトルから求めた。また、蛋白定量は牛血清アルブミンを標準物質として用い、Lowryら⁴⁵⁾の方法に従って行った。

(2) 結果および考察

表 4. KC-400 および KC-400+PCDF 連続投与のサル肝ミクロゾーム薬物代謝酵素系におよぼす影響

サ ル No.	性	体重 (kg)	ミクロゾーム ^{a)} 蛋 白 量	アミノピリン ^{b)} N-脱メチル化	アニリン ^{c)} 水 酸 化	Cyt. P-450量 ^{d)}
A) Control						
No. 2	M	2.9	19.4	50.4	6.0	0.71
No. 8	F	5.9	11.8	90.3	4.9	0.90
B) KC-400						
No. 3	M	2.9	15.6	100.3	10.0	1.73
No. 5	M	3.7	11.0	97.8	9.8	1.54
No. 7	F	3.6	14.3	99.9	7.7	1.83
No. 10	F	4.2	15.2	72.0	6.4	1.65
No. 11	F	3.2	15.1	76.9	6.7	1.13
C) KC-400+PCDF						
No. 6	M	3.4	17.3	90.2	10.0	1.64
No. 12	F	4.5	22.8	123.6	13.5	2.72

a) ミクロゾーム蛋白量: mg/g 肝湿重量

b) アミノピリン N-脱メチル化反応: n moles formaldehyde/mg 蛋白/15 min

c) アニリン水酸化反応: n moles *p*-aminophenol/mg 蛋白/15 min

d) Cytochrome P-450 量: n moles/mg 蛋白

カネクロールや Aroclor などの PCB 混合物が、互いに性質の異なる代表的な薬物代謝酵素誘導剤として知られているフェノバルビタール (PB) と 3-メチルコラントレン (MC) との混合型の誘導作用を示すことは、すでに多くの研究者によつて報告されている⁴⁾。²⁰⁾ 今回のサルにおける結果でも、表 4 に示すように B および C 群ともに薬物代謝酵素系の中でも中心的な役割を担っている cytochrome P-450 の著しい増加とともに、PB 型誘導剤によつて誘導を受けやすいアミノピリン N-脱メチル化および MC 型誘導剤によつて増加するアニリン水酸化の両活性ともに高められていることがわかる。すなわち、KC-400 投与群、KC-400+PCDF 投与群ともに PB 型および MC 型の混合型の誘導が起こっていることを示している。

このような酵素誘導現象は、この種の酵素が局在している小胞体の著しい増加という肝細胞の微細構造の変化 (実験 4 参照) によつても裏付けられている。両群間の差については、例数が少なく結論的な言及はできないが、強いていえば C 群において cytochrome P-450 の CO-差スペクトルの極大吸収の位置が、KC-400 投与群のもの (450 nm) よりもやや低波長側 (449 nm) に移行していること、およびアニリン水酸化活性の増加の程度がやや大きいことなどから、PCDF の添加により幾分 MC 型としての性質が強められているのではないかと推察される。もしこれが事実であれば、先に吉村ら⁸⁷⁾ が明らかにしたように

MC 型 PCB の方が PB 型 PCB に比し毒性が強く、MC 型 PCB 間では、その誘導能の強さと毒性の強さとの間に一定の平行関係が認められるという知見と関連して興味深い。

一方、性差や総投与量の多少による差などについては、個体差による変動や例数不足のために、この結果からは結論するに至らなかった。

6. PCB 投与サルの神経病変 (大西晃生, 岩下 宏)

(1) はじめに

Polychlorinated biphenyls (PCB) はヒトに感覚障害を主体とした末梢神経障害を惹起し、実験的にはラットに PCB を慢性投与することにより末梢神経障害が惹起されたとする報告⁵²⁾がみられる。一方、PCB によつて明らかな中枢神経障害がヒトに生じたとする報告はみられない⁵⁶⁾。今回 PCB の長期投与を受けたサルにおける末梢および中枢神経障害の有無、特に末梢感覚神経障害の有無を明らかにすること、神経障害が認められるならばどのような臨床的および病理学的特徴がみられるかを明らかにし、数多い中毒性神経障害において PCB による神経障害がどのような病理学的位置を占めうるかを検討することを目的とした。

(2) 材料と方法

対照群 (No. 8, 13), KC-400 投与群 (No. 4, 5, 9) および KC-400+PCDF 投与群 (No. 6, 12, 14, 15) を検索対象とした。KC-400 投与群の No. 4 および

表 5. 腓腹神経の有髄線維密度，神経束総横断面積，総有髄線維数

項 目		対照群	実 験 群					
サ ル No. PCB 投 与 期 間 (日)		8	9	5	4	15	12	6
		—	28	32	101	26	29	32
mid thigh	有髄線維密度 (数/mm ²)	10,470	13,708	10,517	10,632	11,554	10,609	10,916
	神経束総横断面積 (mm ²)	0.29	0.24	0.20	0.39	0.23	0.37	0.26
	総有髄線維数 (数/神経)	3036	3290	2103	4146	2657	3925	2838
Ankle	有髄線維密度 (数/mm ²)	10,793	6808	11,384	9294	8635	10,071	9889
	神経束総横断面積 (mm ²)	0.29	0.25	0.21	0.32	0.32	0.26	0.27
	総有髄線維数 (数/神経)	3130	1702	2391	2974	2763	2618	2670

9 の 2 匹は本実験前すでに死亡していたものである。各サルの剖検に際し，腓腹神経，腓骨神経，腰部脊髄根，腰部脊髄後根神経節，脊髄，脳幹，大脳および小脳の代表的部位をエポキシ樹脂またはパラフィンに包埋し，トルイジンブルー染色または H E 染色，Klüver-Barrera 染色，鍍銀染色標本を作製し光学顕微鏡学的観察を行った。特に腓腹神経病変の検討では，同一腓腹神経の足関節部と大腿中央部の二つのレベルで腓腹神経を採取し，それぞれの一部よりエポキシ樹脂包埋標本を，他の一部よりときほぐし線維標本を作成し光学顕微鏡による観察を行った。エポキシ樹脂包埋標本を用いて有髄線維密度 (数/mm²)，神経束総横断面積 (mm²)，神経あたりの総有髄線維数 (数/神経)，有髄線維直径分布を算定した⁵⁷⁾。

(3) 結 果

サルの一般臨床観察において明らかな動揺性歩行，麻痺性歩行などの異常を認めなかった。腓腹神経，腓骨神経，腰部脊髄根，腰部脊髄後根神経節，脊髄，脳幹，大脳および小脳の定性的な組織学的観察では，実験群に明らかな異常が認められず，実験群と対照群の間に差が認められなかった。腓腹神経ときほぐし線維標本の観察では，実験群，対照群ともに明らかな異常は認められなかった。

腓腹神経の足関節部と大腿中央部の二つのレベルにおける有髄線維密度，神経束総横断面積，神経あたりの総有髄線維数を表 5 に示した。実験群 No. 9 のサルの足関節部腓腹神経にのみ明らかな有髄線維密度の減少，神経あたりの総有髄線維数の減少がみられたが，他の実験群サルには明らかな有髄線維密度，神経あたりの総有髄線維数の減少はみられなかった。

有髄線維直径分布の分析では図 10 に示すように No. 9 のサルでのみ対照に比較して大径有髄線維の減少がみられ，他の実験群サルでは大径有髄線維の減少

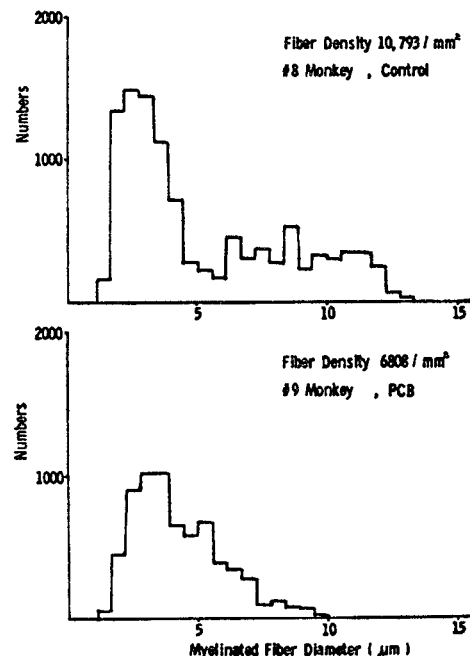


図 10. 有髄線維直径分布ヒストグラム。下段の No. 9 のサルでは No. 8 のサルに比較して大径有髄線維の減少が明らかである。

は明らかでなかった。

(4) 考 察

カネクロール 400 (KC-400) 0.5 mg/kg/day 投与を 28 日間受けた No. 9 のサルの足関節部腓腹神経でのみ認められた大径有髄線維密度および大径有髄線維数の減少は，このサルが高度のりいそうを呈したと，KC-400 投与を 32, 101 日間受けたサルには同様の異常所見が認められなかったことより，KC-400 投与により生じたとは判断されなかった。

本実験条件下では PCB 投与による末梢神経および

中枢神経障害は生じなかつたと結論された。

(5) 小 括

KC-400, 0.5 mg/kg/day 投与を 28, 32, 101 日間受けたサルおよび KC-400, 0.5 mg/kg/day と PCDF, 2.5 µg/kg/day 投与を 26, 29, 32, 39 日間受けたサルの中枢および末梢神経系の組織病理学的検査では明らかな異常が認められなかつた。

(立石 潤, 黒岩義五郎両教授のご校閲を深謝いたします。)

7. 実験的 PCB 中毒サルおよび油症患者剖検例における瞼板腺(マイボーム腺)の病理組織学的研究(向野利彦, 大西克尚, 石橋達朗, 菊池昌弘)

(1) はじめに

1968 年 6 月以来西日本一帯に発生した油症は, PCB 製品の一つであるカネクロール 400 (KC-400) の混入した米ぬか油を摂食したことによる PCB 中毒症であることは明らかとなつて⁷⁴⁾。この PCB 中毒症は多彩な全身症状, 皮膚粘膜症状を呈したが, 眼症状は瞼板腺(マイボーム腺)肥大, 眼脂過多, 眼瞼浮腫, 結膜色素沈着などが記載されており²⁷⁾, とくに眼脂の増加, 眼部不快感が油症の初発症状のひとつであつた²³⁾。その後油症患者の眼症状については, 加納ら³⁵⁾, 大西ら³⁸⁾, 青木³⁾, 大西ら⁵⁹⁾の報告がなされてきた。

しかし眼症の病理組織学的検討は十分なされておらず, 油症患者に関しては生井ら²⁷⁾の生検結膜の電子顕微鏡組織学的所見の記載と菊池ら³⁹⁾の剖検例の眼瞼に瞼板腺導管上皮の過角化がみられたとの記載のみであつた。他に実験動物において武内ら⁷³⁾は瞼板腺に関して, 青木³⁾は眼瞼結膜に関して記載しているが, 油症患者の眼症状を病理組織学的に説明するには不十分であつた。

今回油症の治療法の確立を目標に赤毛サルに KC-400 を投与し, 油症モデルの作製に努めてきた。そして予備実験の段階においてこの疾患モデルに比較的早期より眼瞼浮腫, 瞼板腺腫大, 眼脂過多など, 油症患者の眼症状に相似の症状がみられた。この実験的 PCB 中毒サルの剖検時に切除した眼瞼を病理組織学的に検討し, 瞼板腺の変化の過程に関し興味ある知見を得た。

また油症患者の 1 剖検例の眼瞼についても病理組織学的検討を加え, 実験的 PCB 中毒サルの瞼板腺の変化に相応する所見を得た。

今回は以上の実験的 PCB 中毒サルおよび油症患者

剖検例の瞼板腺の病理組織学的所見について記載し, 臨床所見との関連において検討を加えた。

(2) 実験的 PCB 中毒サル

a) 材料と方法

今回の病理組織学的検討の対象とした眼瞼はいずれも剖検時に切除した下眼瞼で, 10% 中性ホルマリンに投入し, パラフィンに包埋した。また一部は顕微鏡観察に供するため, 4% 緩衝グルタールアルデヒドおよび 1% 緩衝オスミウス酸にて二重固定し, 通常の方法で脱水, エポキシに包埋した。

今回の顕微鏡観察には主に皮膚面に直角で瞼板腺導管と平行(矢状断)に作製した切片を用い, とくに皮膚面に平行(前額断)あるいは瞼板腺導管を横断する切片を得た。

パラフィン包埋切片の染色は主に HE 染色を用い, 一部にケラチン染色を併用した。

No. 13, 15 サルは脂肪を染めるため, 凍結切片にてズダンⅢ染色を行つた。エポキシに包埋した試料は超ミクロトームにて厚めの切片を作製し, 1% トルイジンブルーで染色し, 顕微鏡観察に供した。

b) 結 果

顕微鏡観察の結果, 実験群の全例の瞼板腺になんらかの変化を認めた(表 6)。それを記す前に対照群で観察した瞼板腺の組織所見を述べておく。

i) 対照群の瞼板腺

赤毛ザルの瞼板腺は, 上下眼瞼結膜面に容易に観察でき, ヒトのそれに比べて顕著な印象があり, 瞼縁に垂直に互いに密接して配列し, 開口部は瞼縁にあつた。瞼板腺のひとつの単位は, 中央を走る導管とそれを取り巻く多数の腺房により構成されていた。矢状断にした顕微標本では結膜下に腺房が密集して走行し, 導管はあまりめだたなかつた(図 13)。前額断では導管が各単位の中央に瞼縁に向かって走行し, その周囲に腺房が配列されていた。瞼板腺の各単位は相互に平行に走つていた(図 14)。導管は数層の扁平上皮より成り, 軽度の角化がみられた。腺房は周辺に胞体が濃染する扁平な細胞(周辺細胞)が一層に配列し, その内部(導管側)には比較的大きな明るい細胞(腺房細胞)が重なつて存在し, 導管へ開口するところでは核は消失し, 細胞膜も崩壊していた(図 15, 16)。これは他部の皮脂腺にみられる構造と同じであり, 周辺細胞が分裂により腺房細胞を供給し, 腺房細胞は胞体内に脂肪を貯溜しつつ変性におちいり, 崩壊して分泌物を形成するという, 全分泌腺の特徴を示していると考えられた⁷⁰⁾。

なお、対照群の3頭のうちNo. 2には軽度の導管上皮の肥厚および管腔の拡張が認められたが、導管上皮の過角化、角化物蓄積はみられなかった（図17）。またNo. 13には導管上皮の肥厚と嚢胞形成がみられた（図18）。これらの変化は実験群の病変の程度の軽いものとの区別が困難であった。

ii) 実験群の腺板腺

実験群においては長期間生存したサルでは肉眼的にすべての腺板腺が各単位毎に紡錘形に腫大・隆起した所見がみられた（図11）。また組織所見も長期間生存したサルに強い変化がみられ、早期に死亡したサルでは毒性がつよく発現したと考えられるにもかかわらず、組織学的変化は比較的軽微であった。

今回の実験においては、腺板腺の病理組織学的変化を導管と腺房の所見の程度に応じて配列すると、およそ4段階に分けることができた。これはPCB中毒症の腺板腺の変化の進行過程にほぼ一致すると考えられるので、初期、進行期、角化嚢胞期、虚脱期に分けて組織所見を記載する。なお、同じサルの腺板腺でも少しずつ変化の程度に差があることは留意すべき点であった。

① 初期：実験群の中で、病理組織学的変化が最も軽いサルはNo. 9であった。変化は主に腺板腺導管にみられ軽度の導管上皮の肥厚、管腔拡張、角化物の著積がみられたが、腺房に明らかな変化はみられなかった（図19）。これらの変化は対照にもみられた所見であったが、導管上皮に過角化が生じていることで鑑別できた。拡張した管腔の内容物はケラチン染色でケラチンと証明された。No. 12においても、開口部近傍では導管上皮の肥厚・過角化がみられたが、腺房には著変がなかった（図20）。しかし、同じ標本の結膜嚢側には進行期の所見が明らかにみられた（図21）。

② 進行期：No. 12の一部には導管上皮の肥厚、過角化、管腔の拡張、角化物蓄積が顕著であり、周囲の腺房は萎縮しはじめ、淡明な腺房細胞の占める部分が減少していた（図22）。この変化をエポン包埋した標本で顕微鏡観察すると、腺房が萎縮するとともに扁平上皮細胞が置き換わっていくようであり、腺房の扁平上皮化生と考えられた（図23, 24）。

眼瞼を水平断して腺板腺の輪切面に脂肪染色を施した標本では、対照（図25；No. 23）と比べて腺房の萎縮、中央導管の拡張が顕著であった（図26；No. 25）。

導管の一部にみられた導管上皮の肥厚、過角化、管腔拡張、角化物蓄積が、腺板腺全体におよぶと、管腔

は紡錘状に拡張し、導管壁はやや菲薄となる。周囲の腺房は萎縮し、扁平上皮化生が完成した腺房は導管壁に比べて厚い壁をなしていた（図27, 28）。

③ 角化嚢胞期：管腔はさらに角化物で充満され嚢胞状に拡張した（図29）。扁平上皮化生の完成した腺房は導管への開口部から開大して嚢胞壁の一部を構成したと考えられた。この嚢胞は対照にみられたそれとは壁の過角化、内容物が角質であることなどにより明らかに区別できた。

嚢胞壁は菲薄化し一部に腺房の痕跡とおもわれる所見もみられた（図30）。

この時期に相当する所見を得たサル5頭のうちNo. 3にのみ、腺板腺に一致して著明な炎症細胞浸潤、嚢胞壁の変性・脱落を認めた。浸潤した細胞は一部に好中球がみられる他は、大部分が形質細胞、リンパ球であり、異物巨細胞はみられなかった（図31, 32）。これらの所見は二次感染による腺板腺炎と考えられた。なお同様の細胞浸潤は進行期に相当するNo. 14の眼瞼にも軽度にもみられた。

④ 虚脱期：No. 10, 11においては導管上皮が一部円柱上皮様を呈する他にはとくに異常がなく、管腔内にも内容物はみられなかった。しかし周囲に腺房は全くみられなかった（図33）。これらを連続切片を作製して検討してみると近傍に嚢胞の形成がみられた（図34）。嚢胞の内容物が自然排出、あるいは圧迫排出されたあとと考えられた。

以上の病理組織所見のまとめを表6に示した。

(3) 油症患者剖検例の腺板腺の組織所見

本症例の剖検所見はすでに菊池ら³⁹⁾によつて報告された。しかし油症患者眼瞼の剖検は本症例のみであり、実験的PCB中毒サルの腺板腺の組織所見と関連して、油症患者の眼症状を検討するうえに必要と考え、再検討を行った。

症例：25歳男，トラック運転手

数年来米ぬか油を家族6名で月に1.8lぐらいの割合で使用していたが、昭和43年夏頃から顔面、頸部をはじめ皮膚に多数の面皰様ないし痂癬様皮疹を生じ、顔面では皮膚が黒味をおびてきた。43年11月に油症第3～4度と診断され、治療を受けていたが皮膚病変にはとくに変化はみられなかった。

昭和44年6月19日、急性腹症によるショックにおちいり、開腹し胃空腸吻合を行つた。しかし術後回復悪く死亡したため剖検が行われた。

剖検診断：1. PCB中毒①頭部、顔面、頸部、前胸部、腋窩部、陰囊皮膚を主とする多発性痂癬または

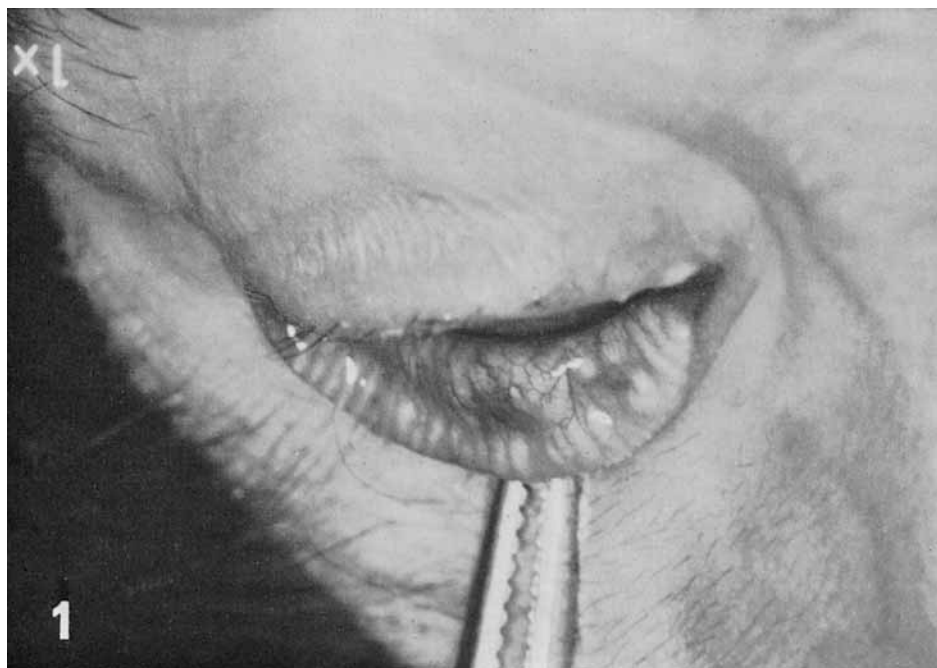


図 11. No. 10 (B群) サル下眼瞼, KC-400 を 55 日間投与. 投与中止後 2 か月. 瞼板腺が一樣に腫大.

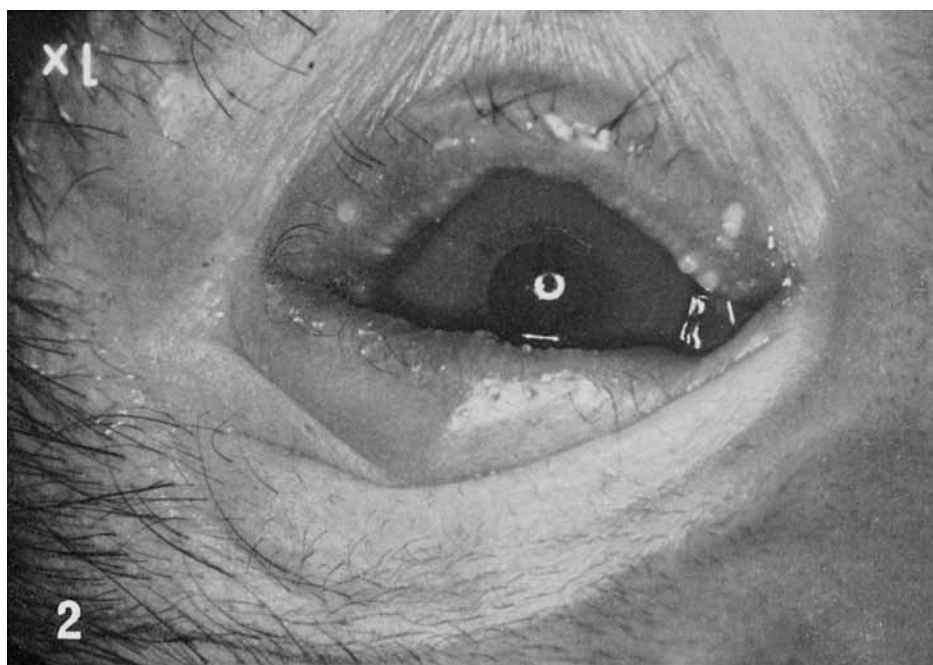


図 12. No. 3 (B群) サル外眼部, KC-400 を 145 日間投与. 眼瞼発赤, 腫脹, 顕著な瞼板腺炎を呈す.

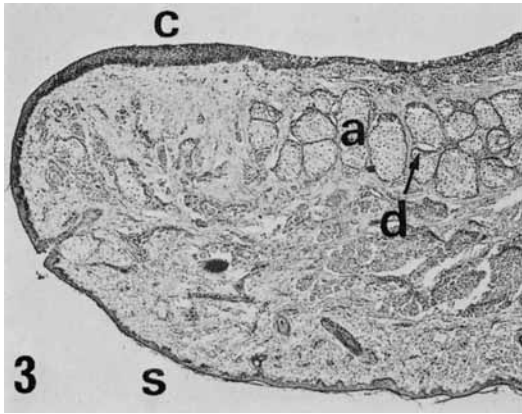


図 13. No. 8 (対照群) 下眼瞼矢状断, 結膜 (C) に正常瞼板腺の腺房 (a) と導管 (d), S: 皮膚面. (HE 染色, $\times 32$)

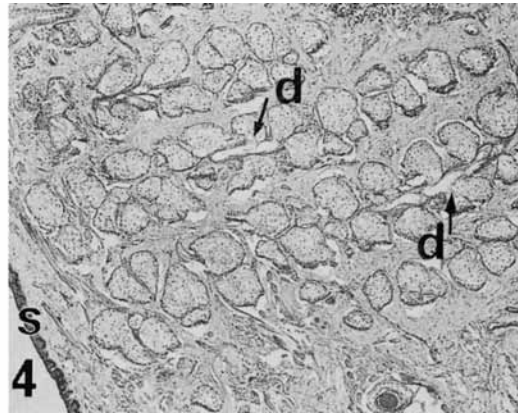


図 14. No. 8 (対照群) 下眼瞼前額断, 5 本の瞼板腺が平行に走行して開口している瞼縁皮膚 (S) に接近している. d: 導管 (HE 染色, $\times 32$)



図 15. No. 2 (対照群) 結膜下に瞼板腺導管とその周囲の腺房. 腺房より導管への排出がみられる (矢印) (エポソニ包埋, トルイジンブルー染色, $\times 100$)

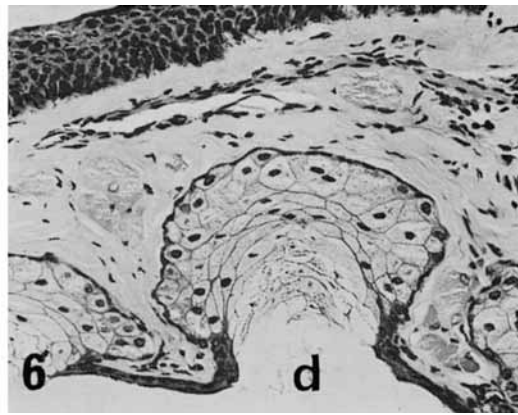


図 16. No. 2 (対照群) 導管 (d) に開口した腺房細胞は開口部に近づくとともに核を失って変性している (HE 染色, $\times 200$)

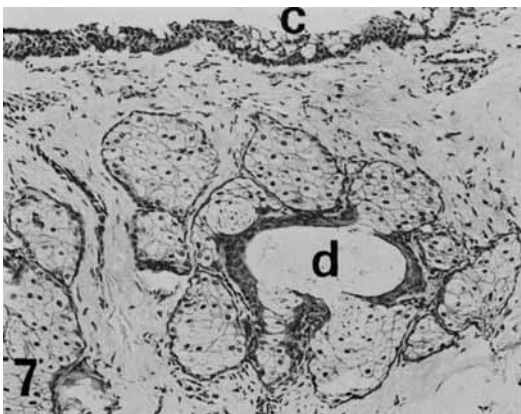


図 17. No. 2 (対照群) 導管 (d) は拡張し, 導管上皮の肥厚がみられる. しかし過角化, 角化物蓄積は明らかでない. c: 結膜 (HE 染色, $\times 100$)

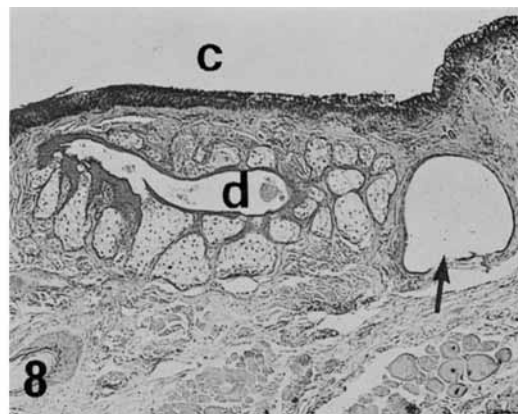


図 18. No. 13 (対照群) 右方に嚢胞形成 (矢印) 左方に皮膚開口部近くの拡張した導管 (d), 導管上皮の肥厚がみられる. c: 結膜 (HE 染色, $\times 50$)

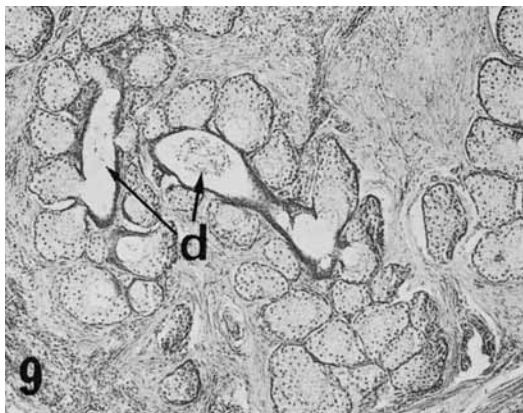


図 19. No. 9 (B 群) 前額断, 導管 (d) は拡張し, 角化物軽度蓄積. 導管上皮の軽度肥厚あり, 腺房には変化なし. 初期 (HE 染色, $\times 50$)

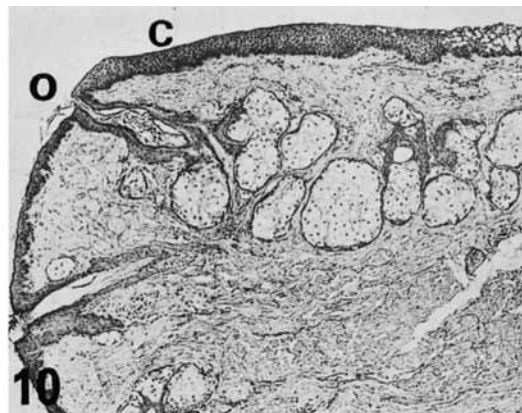


図 20. No. 12 (C 群) 導管開口部 (o) 近くで導管上皮の肥厚, 角化物蓄積. 腺房に変化なし. c: 結膜 初期 (HE 染色, $\times 50$)



図 21. No. 12 (C 群) 右方の導管 (矢印) に進行期の変化 (図 22 参照) 左方は図 10 と連続切片. 初期 (HE 染色, $\times 32$)



図 22. No. 12 (C 群) 図 21 の拡大. 導管上皮の肥厚・過角化, 管腔拡張, 角化物蓄積. 周囲の腺房は萎縮. 進行期 (HE 染色, $\times 75$)

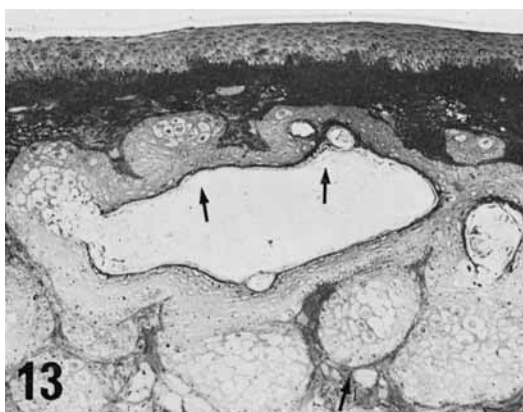


図 23. No. 12 (C 群) 導管上皮の過角化, 肥厚, 管腔拡張, 腺房の萎縮, 扁平上皮化生が始まっている (矢印). 進行期 (エボン包埋, トルイジンブルー染色, $\times 100$)

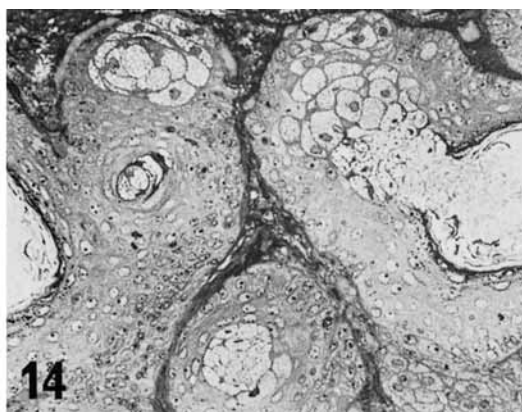


図 24. No. 12 (C 群) 腺房は萎縮し腺房細胞は減少, 扁平上皮細胞で置換されている (扁平上皮化生) 進行期 (エボン包埋, トルイジンブルー染色, $\times 100$)



図 25. No. 13 (対照群) 脂肪染色. 導管の横断切片. 周囲の腺房は染色され, 導管へ注入するところもある (Sudan III 染色, $\times 75$)

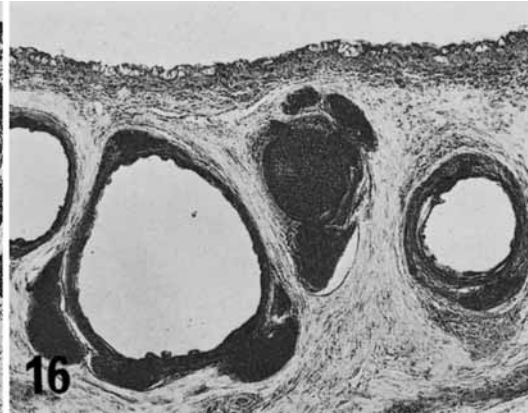


図 26. No. 15 (c 群) 図 25 と比較して導管は拡張し, 腺房は萎縮 (Sudan III 染色, $\times 75$)

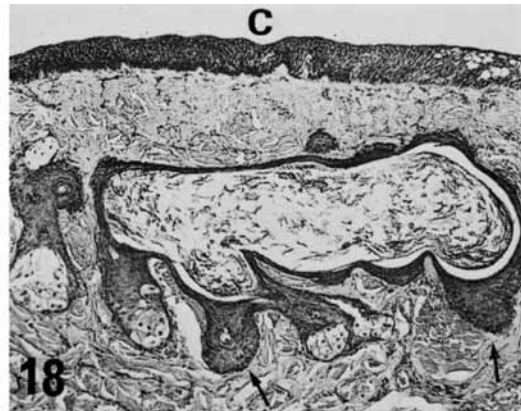
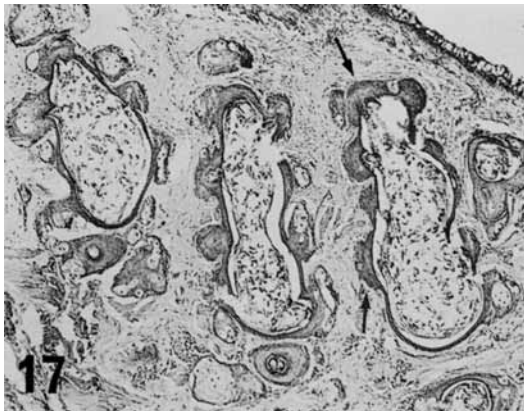


図 27, 28. No. 15 (C 群) 導管は紡錘状に拡張し, 角化物著明に蓄積, 腺房の扁平上皮化が完成したものもみられる (矢印) が, 一部に腺房細房残存. c: 結膜, 進行期 (図 27: 前額断, HE 染色, $\times 50$. 図 28: 矢状断, HE 染色, $\times 75$)

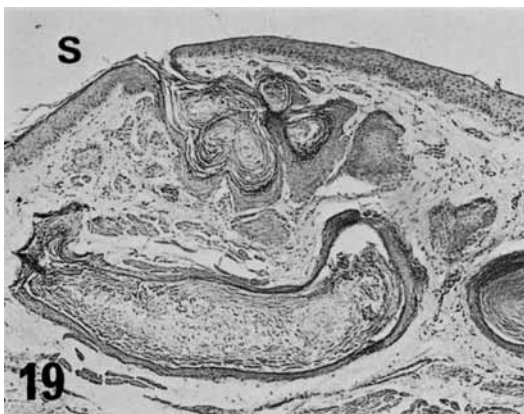


図 29. No. 6 (C 群) 導管上皮の肥厚, 角化物蓄積著明. 腺房はみられない. 皮膚 (s) に開口しているところもある. 角化嚢胞期 (HE 染色, $\times 50$)

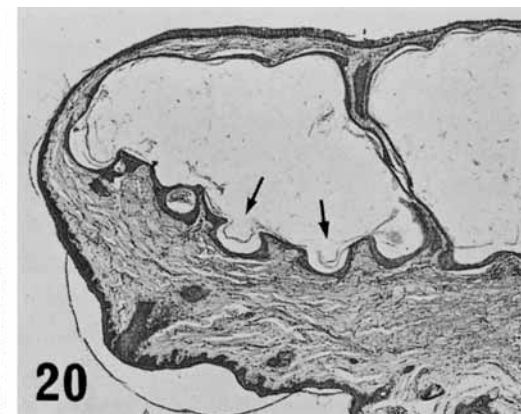


図 30. No. 7 (B 群) 大きな腺板嚢胞を形成し, 腺房の痕跡がみられる (矢印). 嚢胞壁の菲薄化あり. 嚢胞期 (HE 染色, $\times 32$)

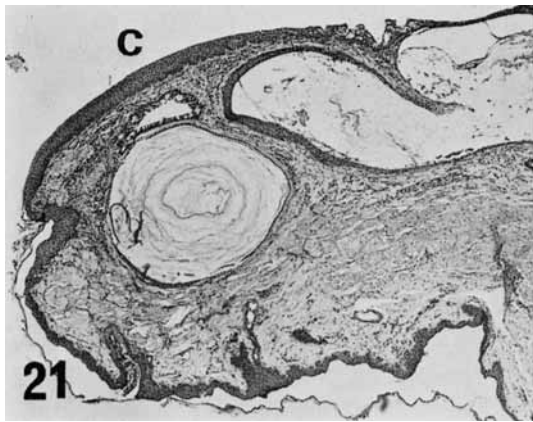


図 31. No. 3 (B 群) 嚢胞の周囲に炎症細胞浸潤がみられる. c: 結膜 (H E 染色, ×32)

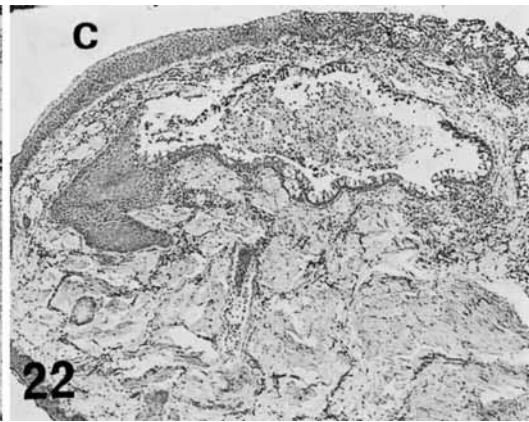


図 32. No. 3 (B 群) 図 31 の連続切片. 嚢胞壁の変性, 脱落, 炎症細胞浸潤が著しい. c: 結膜 (H E 染色, ×50)

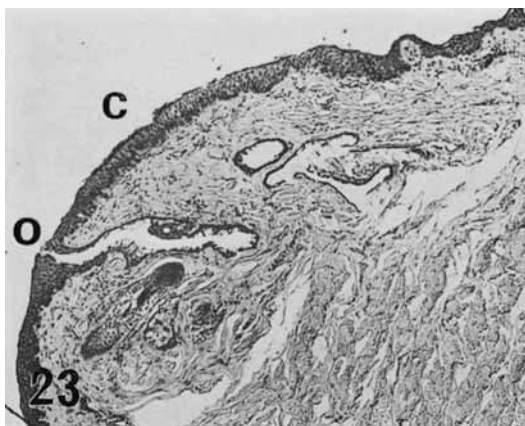


図 33. No. 10 (B 群) 導管上皮を認めるのみで腺房消失. c: 結膜, o: 開口部, 虚脱期 (H E 染色, ×50)

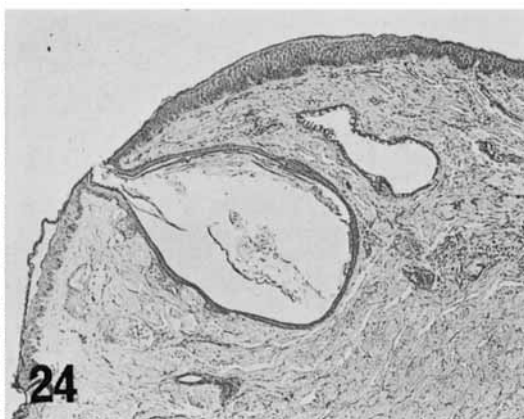


図 34. No. 10 (B 群) 図 33 の連続切片. 嚢胞形成している (H E 染色, ×50)

面皰様皮疹, ②顔面, 手背ならびに爪床を主とする軽度のメラニン色素沈着増加, 2. 線維素性心外膜炎ならびに多発性心筋層内小線維化巣, 3. 食道腺輸出管上皮増生.

上眼瞼の組織学的所見: HE 染色を施された上眼瞼パラフィン包埋標本を検討した (図 35). 瞼板腺導管は著明に拡張し, 管腔内容物が充満していた. 腺房は萎縮し, 淡明な腺房細胞はほとんど消失し, 扁平上皮化生が認められた. 一部には管腔側に凹面を向けた腺房の痕跡が認められた (図 36).

実験的 PCB 中毒サル組織所見の進行期末期に相当する所見と判断した.

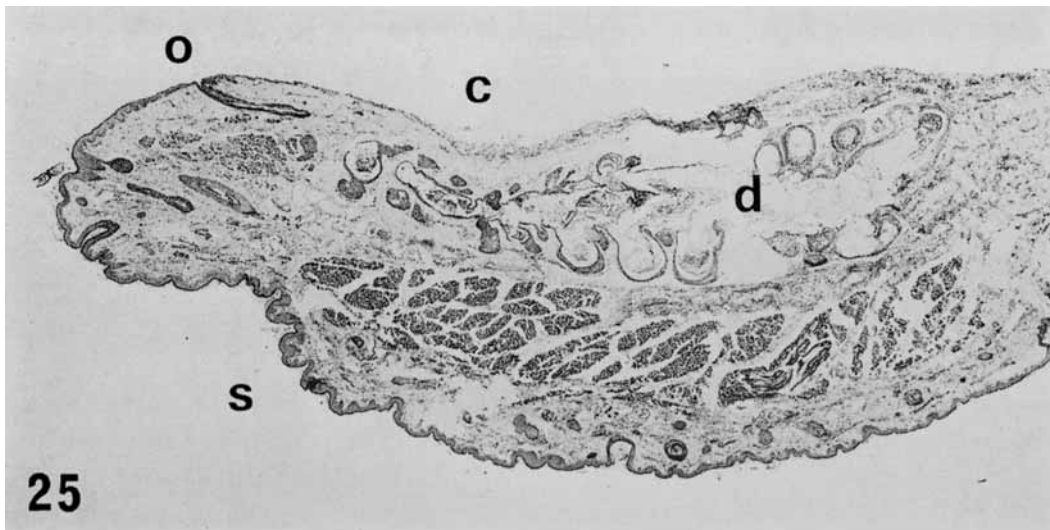
(4) 考 察

実験的 PCB 中毒サルの瞼板腺を病理組織学的に検討した結果, 変化の過程を次の 4 段階に想定することができた (図 37).

初期: 病変の主体は導管にあり, 導管上皮の肥厚・過角化, 管腔の拡張がみられるが, 光顕下では腺房の変化は明らかでない.

進行期: 拡張した管腔に角化物の蓄積が明らかとなり, 腺房の萎縮, 扁平上皮化生が始まる. 次いで管腔の拡張は瞼板腺全体におよび, 腺房では淡明な腺房細胞は消失し扁平上皮化生が完成する.

角化嚢胞期: 瞼板腺全体は嚢胞状に拡張し内腔は角化物で充満する. 扁平上皮化生の完成した腺房は導管への開口部で開大して嚢胞壁の一部を構成する. さら



▲図 35. 油症患者剖検例（25才男）上眼瞼矢状断．瞼板腺（d）は全体に著明に拡張し，角化物蓄積，腺房細胞はほとんど消失しているが，腺房の痕跡は明らかである．c：結膜，s：皮膚，o：瞼板腺開口部（HE染色，×17）



◀図 36. 図 35 の一部．腺房の痕跡（HE染色，×50）

▼図 37. （模式図）油症（PCB中毒症）瞼板腺の病理組織学的変化．

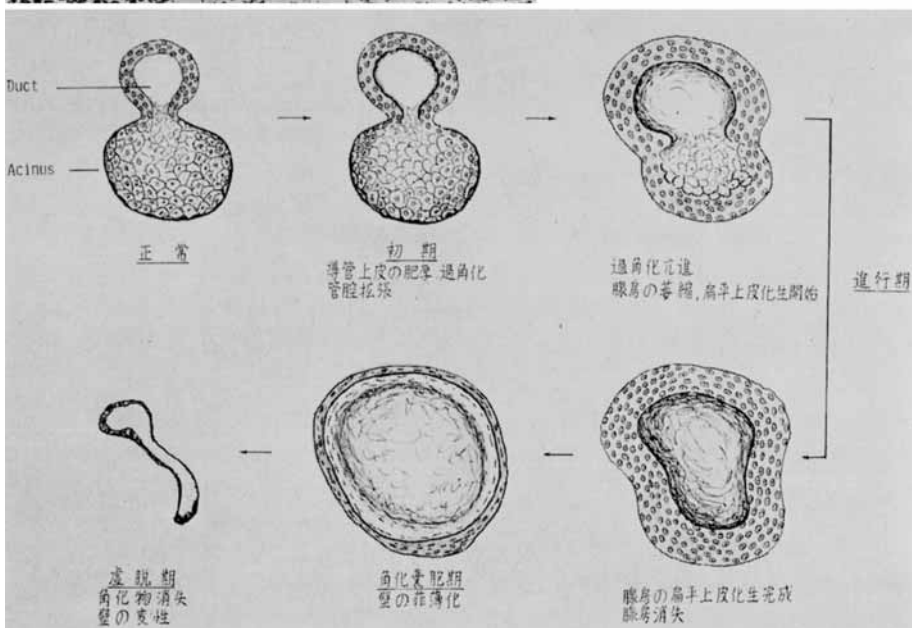


表 6. 実験的 PCB 中毒サル腺板腺の病理組織所見

サル No. 性	導 管			腺 房			
	導管上皮の肥厚、過角化	管腔の拡張、角化物蓄積	嚢胞形成、嚢胞壁菲薄化	扁平上皮の増殖	腺房細胞の消失	腺房の開大消失	
A : 対照群	No. 2 M	±*1	±*2				嚢胞形成した部あり
	No. 8 F						
	No. 13 F	±*1					
B : KC-400 投与群	No. 3 M		+			+	嚢胞期，腺板腺炎 嚢胞期 進行期 初 期 虚脱期 虚脱期 嚢胞期 嚢胞期
	No. 4 M		+			+	
	No. 5 M	+	+				
	No. 9 F	±	±	+	+		
	No. 10 F					+	
	No. 11 F					+	
	No. 1 M		+		+	+*3	
	No. 7 F		+		+	+*3	
C : KC-400 + PCDF 混合物 投与群	No. 6 M	+	+	+		+*3	嚢胞期 初期+進行期 進行期，一部に腺板腺炎 HE にて検討できず
	No. 12 F	+	+		+		
	No. 14 F	+			±		
	No. 15 F						

*1 過角化(－) *2 角化物蓄積(－) *3 腺房の痕跡(+)

に病変が進行すれば嚢胞壁は菲薄化・萎縮し，腺房は痕跡すらみられなくなる。

虚脱期：嚢胞の内容物が排出された後は，萎縮した壁のみが残存し，周囲に腺房は全く消失している。

また油症発症後 1 年における 25 才男子 剖検例の腺板腺の組織所見は，ほぼ進行期末期に相当していた。これは実験モデルにみられたと同様の変化の過程を油症患者の腺板腺にも想定しうることを示していた。

油症初期の眼症状は以下のように記載された⁷⁹⁾。

- ① 眼瞼，特に上眼瞼の浮腫
- ② 腺板腺（マイボーム腺）の分泌亢進

眼脂の増加，腺板腺開口部に白色チーズ様分泌物付着，開口部は隆起し瞼縁は凹凸不整，腺板腺は嚢胞状に腫大し黄白色梗塞様分泌物が存在，軽度圧迫にてチーズ様分泌物圧出。

- ③ 瞼結膜に充血と混濁（腺板腺性結膜炎）
- ④ 結膜の褐色色素沈着

今回のサルの油症モデルでは，ほぼ同様の臨床症状を呈したが，色素沈着に関してはサルの生理的色素沈着に個体差が大きいと，明らかでなかった。

腺板腺の分泌亢進に関しては，眼脂の増加，腺板腺の腫大，黄白色梗塞様分泌物の存在などの臨床所見から判断されたものであるが，組織学的には腺房は萎縮しており，むしろ分泌低下を示唆した。黄白色梗塞様

分泌物は組織学的に嚢胞内に蓄積した角化物に相当し，容易に排出されうようであった。排出された角化物は結膜を刺激して結膜炎をひきおこすと考えられたが，組織学的には結膜炎の所見は軽微であった。著明な眼脂の増加の原因は排出された角化物以外明らかでなかった。また 2 頭のサル (No. 3, 14) に腺板腺炎の所見を得たが，眼瞼浮腫 (図 12) の原因の一つと考えられた。

結論として言えることは，腺板腺の変化は組織学的に導管における角化嚢胞の形成とそれに基づく変化であり，発症初期の油症患者には腺板腺角化嚢胞が多数出現したと考えられた。通常みられる腺板腺嚢胞 (Meibomian cyst) のほとんどが導管の閉塞による停滞嚢胞 retention cyst であり¹⁹⁾²⁵⁾⁶⁹⁾，角化嚢胞に言及した著者は少ない⁶⁶⁾⁸⁵⁾ことからみて，腺板腺に一樣に多発する角化嚢胞は油症の初期に特徴的な所見と考えてよいと思われた。

ところで，油症患者の剖検および生検時の皮膚の組織所見の特徴は，皮膚毛包の嚢胞状拡張と過角化，色素沈着とされた³⁸⁾。またマウスの実験では皮脂腺は主に導管上皮の増殖と角化亢進を示すと記載された⁷⁹⁾。今回の腺板腺の組織所見も導管上皮の肥厚・過角化，角化嚢胞形成という点で皮膚の所見とよく一致した。

しかし腺板腺においては他に腺房の萎縮，扁平上皮

化生がみられた。この腺房の変化は他の皮脂腺には記載されておらず、あまり顕著ではないようであった。この差異は腺板腺に対する PCB の障害が皮脂腺よりも強く出現するためか、あるいは腺板腺自体の脆弱性のためか、今後の検討を要する。

さらに虚脱期以降、腺板腺はどうなるのかについては明らかでない。しかし発症 10 年後の油症患者の腺板腺がやや不規則な配列であったが、肉眼的には正常者と同様の所見を有する人が多くみられた⁵⁰⁾ことからみて腺板腺が再生したことは十分考えられた。

(5) 小 括

a) 赤毛サル 15 頭を用い、PCB を投与して油症 (PCB 中毒症) のモデルを作り、眼瞼を病理組織学的に検討した。その結果腺板腺の変化を初期、進行期、角化嚢胞期および虚脱期の 4 段階に分けて系統的に把握できた。

b) 油症発症 1 年後の剖検例の眼瞼を病理組織学的に検討し、腺板腺の所見が実験モデルの進行期末期に一致することを確認した。これは実験モデルにみられたと同様の変化の過程を油症患者の腺板腺に想定できしことを示唆していた。

c) 油症患者の眼症状と対比して考察し、腺板腺腫大は組織学的には腺板腺の角化嚢胞に一致すると判断した。この腺板腺を一樣に侵す多発性角化嚢胞は PCB 中毒症の特徴的所見と思われた。また腺板腺の分泌機能は低下していると考えられた。

d) 病理組織学的には、腺板腺腺房の萎縮、扁平上皮化生が、PCB 中毒症の他の皮脂腺および通常の腺板腺嚢胞と比べて顕著である点を指摘した。PCB の作用機序、腺板腺の他の皮脂腺に対する特異性などに関連して今後の検討を要する問題である。

8. 実験的 PCB 中毒サルにおける口腔病変について (福山 宏, 阿南ゆみ子, 赤峰昭文, 青野正男)

(1) はじめに

PCB 摂取に起因する油症の症状として、歯科領域の病変に色素沈着、歯牙の萌出遅延、歯根の形態異常、石灰化遅延、早期生菌などが認められると報告されて来た⁶⁾⁷⁾⁸⁾²²⁾⁶²⁾⁶⁷⁾⁶⁸⁾。また症例報告における病理組織学的な所見では、歯肉の過角化、錯角化、色素沈着程度の所見で、歯牙硬組織をはじめ歯周組織には特異ないしは非特異的所見は認められていない⁴⁰⁾。

したがって病理発生に関してはさらに詳細な研究が必要と思われる。臨床像との関連を追求せねばならない。

今回、実験的 PCB 中毒サルの臨床的観察および口腔組織の病理組織学的検討を行ったので報告する。

(2) 材料および方法

観察動物の数は、対照群 (3 匹)、KC-400 投与群 (8 匹)、KC-400+PCDF 投与群 (4 匹) で、そのうち病理組織学的検索を施したのは、対照群 (1 匹)、KC-400 投与群 (3 匹)、KC-400+PCDF 投与群 (1 匹) で、常法に従ってセロイジン包埋後 15~20 μ の連続切片を作製し、ヘマトキシリン-エオジン重染色、ワンギーソン染色を行って観察した。検索部位は下顎骨の小臼歯より大臼歯部を対象としたが、顎摘出時に X 線写真を撮影し、放射線学的にも検索した。

(3) 結 果

a) 肉眼的所見

(i) 対照群 (3 例, 雄: No. 2, 雌: No. 8, 13)

3 例中 2 例は歯垢、歯石の沈着が上下顎前歯、小臼歯の顔面側に主としてみられ、その程度は著しく、辺縁性の歯肉炎から軽度の歯周炎症状がみられた。歯牙の弛緩動揺は認められなかった。齶蝕は上下顎前方および後方歯群とも時々散見された。X 線学的に骨組織には著変がなく、下顎第 1、第 2 小臼歯の歯根が軽度に変曲を示していた。口腔内色素沈着は全例とも観察されなかった (図 38)。

(ii) KC-400 投与群 (8 例, 雄: No. 1, 3, 4, 5, 雌: No. 7, 9, 10, 11)

対照群と同様に歯垢および歯石の沈着がさらに著しく認められ、いずれも歯肉炎ないし歯周炎が 6 例 (75%) 認められ、歯肉出血がやや著しかった。歯牙の弛緩動揺は病的なものではなかった。歯牙は、齶蝕が対照群と同様に散見されたが、色調がやや帯黄褐色を帯びてくるような印象を与えた。X 線学的に検索 (3 例) を行った 2 例において下顎第 1 大臼歯近心根に歯根の変曲を認めた。残り 1 例 (No. 3) は混合歯列期の症例で、下顎第 1 大臼歯、中切歯、側切歯 (永久歯) の萌出が完了していた。しかし、代生歯歯胚には X 線学的に異常な所見は認められなかった。また、口腔内色素沈着も全例認められなかった (図 39, 40)。

(iii) KC-400+PCDF 投与群 (4 例, 雄: No. 6, 雌: No. 12, 14, 15)

KC-400 投与群の結果とほぼ類似した所見が観察された。ただ歯肉出血は KC-400 投与群よりもやや軽度の印象を受けた。歯牙の変色も KC-400 投与群と比較すると軽度であった。X 線学的には下顎小臼歯部が歯根未完成で、第 3 大臼歯は未萌出であり、その時点での歯根の変曲は認められなかった。また歯牙の



図38 対照例 (No.15) 歯間乳頭歯肉に軽度の発赤をみる。比較的口腔内は清潔な例。サルによっては歯苔歯石の沈着の著しいものもあり、歯肉炎から軽度の歯周炎を認めるものもある。口腔内色素沈着は認められない。



図40 図39と同じサルで、マイボーム腺の腫大が認められ、脱毛も認められた (No.11)。



図39 KC-400投与例 (No.11) 投与中止後45日目で歯肉炎ないし歯周炎が認められ歯肉出血が著しい。口腔内色素沈着は認められない。



図41 KC400+PCDF投与例 (No.15) 軽度辺縁性に歯肉炎が認められた。口腔内色素沈着は認められない。

歯冠形態も、肉眼的には著変化は無いようであつた (No. 15). 口腔内色素沈着もこれまた同様、全例に認められなかつた (図 41).

b) 病理組織学的所見

(i) 対照群 [No. 2]

歯牙における、エナメル質、象牙質、セメント質、歯髄では著変像はなく、歯間隣接面は歯垢、歯石の沈着を認め、とくに歯間乳頭部歯肉に慢性炎症所見が認められた。すなわち、リンパ球、形質細胞を主とした軽度の円形細胞浸潤があり、上皮脚および上皮が塊状ないしは島状を呈して固有層へ増殖する所見が認められた。歯根膜およびマラッセ上皮遺残とも著変化はなく、歯槽頂部の歯槽骨にも著しい吸収所見などは観察されなかつた (図 42, 43, 44).

(i i) KC-400 投与群 [No. 3, 7, 10]

歯牙硬組織 (象牙質、セメント質) には、軽度であるが以後に述べる角質嚢胞と接する所で象牙質に達する吸収所見が認められた。一方この嚢胞壁は破壊しつつある像を示していた。この歯根吸収は第 1 大臼歯歯根にも認められたが、症例としてはこの 2 歯根であつた。歯髄においては特記すべき所見は認められなかつた。一方、歯肉においては、炎症所見は比較的軽度であつたが、上皮脚の伸長や、上皮組織の島状、球状、不正円形状の塊を示しつつ増殖し、角質嚢胞を形成したり、またその破壊を示し、内容物 (角質) が固有層

ないしは口腔内へ排泄される所見もあり、多くは歯周組織の深部へ侵入するような所見が得られた。歯根膜にも過角化を示しつつ増殖するような上皮組織塊が認められ、マラッセ上皮遺残にも同様な所見が観察された。特に No. 3 は永久歯 (小臼歯) が歯冠形成後期から歯根形成期にあたり、顎骨に埋伏している所から、エナメル上皮を主として観察した結果、エナメル芽細胞の萎縮、角質様物質を内腔に含んだ microcyst 形成、エナメル上皮の鱗状上皮化が観察された (図 43, 46, 47).

歯肉の粘膜上皮では部分的にメラニンを胞体を含んだ melanocyte が基底細胞層に配列する所見が得られた。しかしその部の粘膜上皮は錯角化を示していた程度で歯肉類粘膜移行部上皮に関して特記すべき所見は観察されなかつた。

(iii) KC-400+PCDF 投与群 [No. 15]

この群の所見は、歯牙および歯周組織に観察された KC-400 投与群の所見とはほぼ類似し、大なる差を認めなかつた。しかし、歯肉粘膜上皮の変化の程度は、KC-400 投与群が、やや重篤な印象を与えた。さらに歯髄に関しては、本群の所見にて変性所見 (象牙芽細胞の空胞変性) が多いような印象を与えた。歯肉の病変部には、軽度の慢性炎症性細胞の浸潤は KC-400 投与群と同様に認められたし、また多核巨細胞などの出現も観察されなかつた。歯槽骨の吸収所見はほ

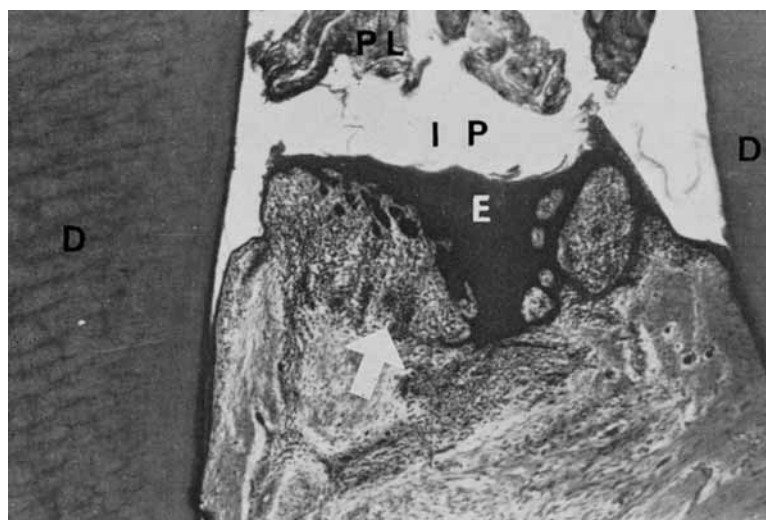


図 42. 対照群 (No. 2).

歯間部には歯垢 (PL) が認められ、歯間乳頭部歯肉 (IP) には軽度の炎症所見 (白矢印) がある。粘膜上皮 (E) は elongation を示している。(D): 象牙質、以後この表記は同様に使用する。

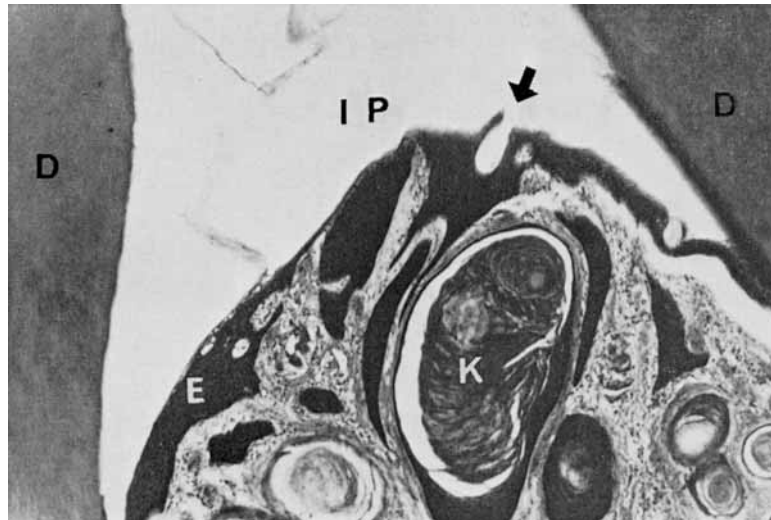


図 43. KC-400+PCDF 投与群 (No. 15).
KC-400 投与群と同じく 歯間乳頭部歯肉の粘膜上皮が過角化を起こし、深部歯周組織へ増殖しつつ侵入している所見. Keratocyst を形成している. (K) ケラチン. 一部は口腔内へ排泄 (黒矢印) されている. 固有層内炎症性細胞の浸潤は少ない.

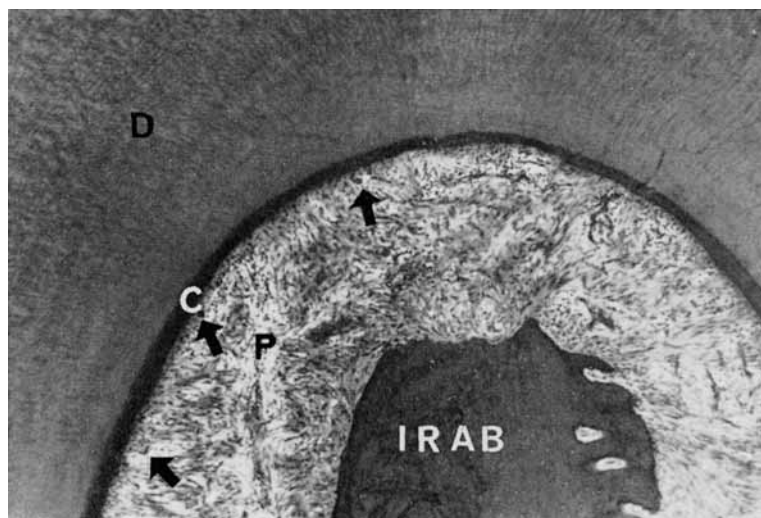


図 44. 対照群 (No. 2).
歯根分岐部の歯周組織, (P): 歯根膜, (C): セメント質, (IRAB): 根管中隔の歯槽骨, (黒矢印): マラッセ上皮遺残.

とんど認められないか、または極軽度であつた (図 39, 45, 48, 49)。

以上の結果をまとめてみると、口腔病変としては歯肉炎ないし軽度の歯周炎が認められ、歯肉出血が KC-400 投与、KC-400+PCDF 投与の群に強く認められた。しかしその重篤さについては両群間に大き

な差は無いようであつた。X線学的検索によれば、歯根の彎曲が対象を含め数歯に認められた。齶蝕に関しては、対照群との差はないようであつた。また口腔内色素沈着は肉眼的に投与群でも認められなかつた。組織細胞レベルでの検索では、KC-400 投与、KC-400+PCDF 投与群では、あきらかに歯肉粘膜上皮の

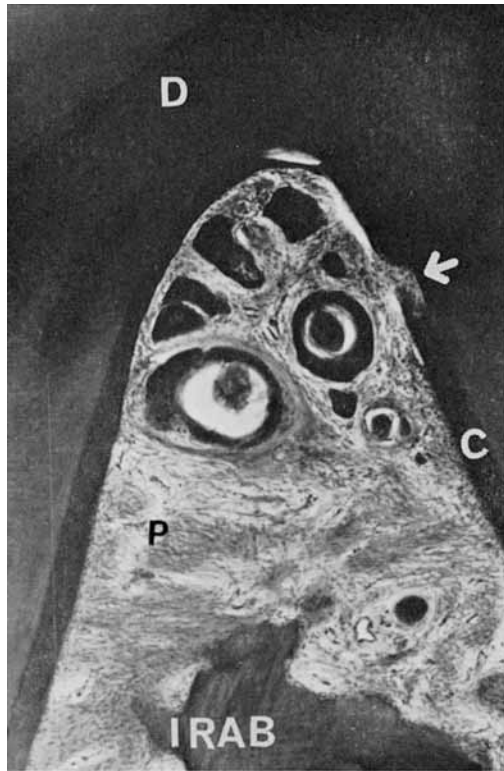


図 45. KC-400+PCDF 投与群 (No. 15).

歯根分岐部の歯と歯周組織。歯根膜には増殖した上皮塊が侵入し、過角化や角質嚢胞を形成している。このように microcyst をつくっており、マラッセ上皮遺残以外の由来と考えられた例。(白矢印)：歯根の吸収で odontoclast は認められない。

深部組織へ過角化をともなつて増殖したり、角質嚢胞化を示しながら歯根吸収を部分的には起こさせ、マラッセ上皮遺残にも過角化が認められた。また、エナメル上皮にも角質化とともに鱗状上皮化を生じさせたり、microcyst 形成が認められた。色素沈着については、歯槽粘膜には melanocyte が認められたが、増殖するような所見は得られなかった。

(4) 考 察

油症の口腔病変について病理組織学的に追求した報告は少ない⁴⁰⁾。今回の発症実験の結果、口腔病変として、歯肉粘膜上皮の過角化を伴った深部組織への侵入性増殖、角質嚢胞形成、エナメル上皮の microcyst 形成および鱗状上皮化が得られたが、今日まで報告されたヒトでの病変^{22) 37) 39) 40)}、実験動物〔ヘアレスマウス²⁸⁾・ウサギ⁵⁵⁾・サル^{1) 48) 49)}〕の皮膚、粘膜の所見と類似するところがあるように思われる。PCB 中毒

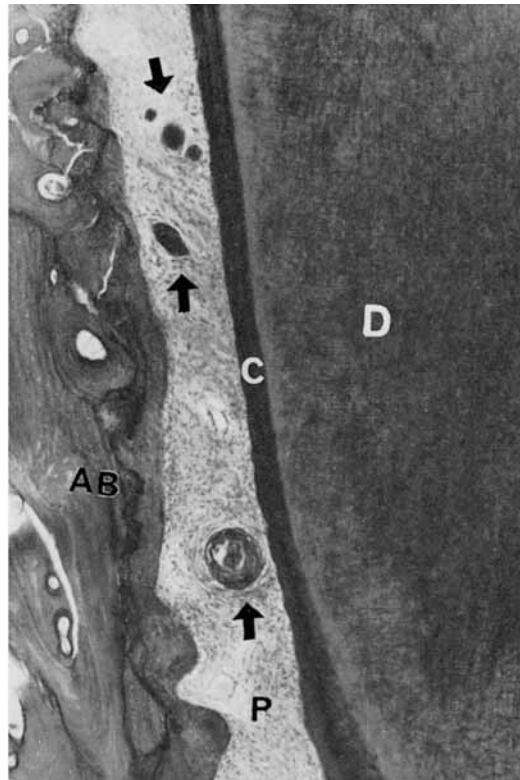


図 46. KC-400 投与群 (No. 3).

投与中止後 39 日目の歯周組織の所見で、歯根膜内には(黒矢印)で示すような過角化を示して増殖した上皮塊。位置的にマラッセ上皮遺残由来と考えられるものや、マラッセ上皮遺残自体の増殖など、由来は種々の様相を呈していた。(AB)：歯槽骨。

(急性)は、一般に肝の肥大や脂肪変性、脂質代謝の異常を起こし、皮脂腺、マイボーム腺、胃や気管支の腺などで PCB 排泄が起こる結果、局所に脂質代謝の異常が起こつて、油症の臨床像として認められるのかも知れない⁷⁴⁾。しかしながら腺組織(脂腺など)は、一般に歯間乳頭部の歯肉には認め難く、この上皮の病変は腺組織とは限らない上皮組織の PCB に対する反応性変化と考えられる。この実験結果の上皮系病変とでもいえるような病理像は、Vitamin A 欠乏症と対比出来るかも知れない^{14) 18) 30) 33) 36)}。印南ほかは²⁹⁾ PCB 投与により体内 Vitamin A の不足が生じている可能性を示唆しているのは興味深い。口腔領域の病変の中で角質嚢胞をつくるものに、歯肉嚢胞、歯源性角化嚢胞などがあり⁸⁰⁾、その病変の母組織由来として増殖した上皮脚も一つに考えられており、その可能性を本実験の結果は示唆しているかも知れない。歯肉嚢胞は

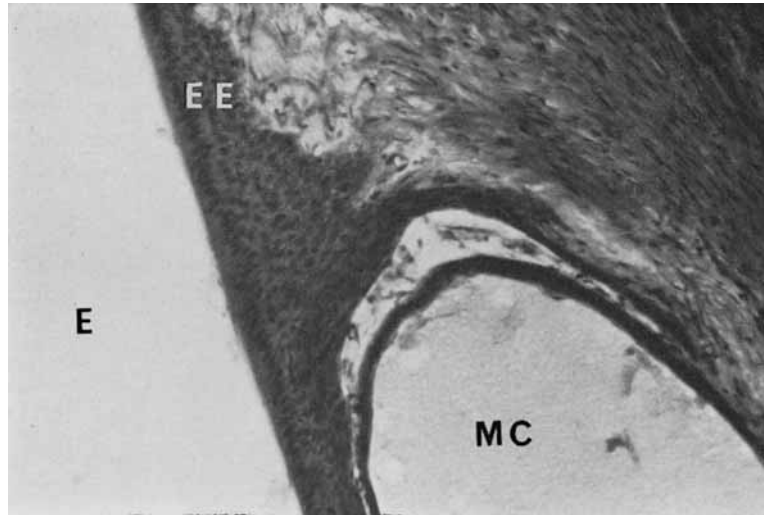


図 47. KC-400 投与群 (No. 3)
エナメル上皮 (EE) の metaplasia による上皮の扁平化と microcyst 形成 (MC) を示す所見. (E): エナメル質 (脱灰により空白になっている.)

一般に口腔内に開孔しない³⁰⁾と述べられているが、本実験の結果では開孔を認めている。本実験の上皮組織には異型像を認めてはいないが、角質嚢胞について組織学的な分類を行った Browne¹⁶⁾ は、malignant change の可能性を報告している¹⁷⁾ ので侵入性増殖については、発癌性並びに育癌作用などの観察も必要と考えられる。

次にエナメル上皮への影響は、cystic change と鱗状上皮化であるが、McNulty および Griffin⁴⁹⁾ が脂腺、胃粘膜の metaplasia を報告した結果と共通するところがあり、エナメル上皮の廃用性変化とは異なっているようであったことや、PCB の無機成分 (Ca, P, Mg) に対する影響も示唆されている⁸¹⁾ ので、エナメル質、象牙質形成に対する為害性、歯根形態、萌出異常とあわせて詳細な検討が必要であろう。また他面では、セメント質が、keratocyst により破壊を受けている所見 (図 45) も、セメント質吸収と肝機能障害の関係からも考察された事があり (Kronfeld および Mueller)⁴²⁾、マラッセ上皮遺残にも過角化の変化を受けている結果から、cystic change の可能性とくに感染疾患とからまった病態として (例えば歯根嚢胞形成など)、多彩な影響を与えたりする可能性を持っている¹⁵⁾³⁰⁾⁷⁵⁾ ので関心がもたれる。

次に歯肉出血をはじめとする歯肉炎または歯周炎が発症した事に対して、一般に systemic な原因が無い限り、局所原因 (歯垢の原因物としての固型飼料、

口腔内不潔) による所が多いと考えられ、対照群でも有所見であつた点は納得される。しかし本実験は sytemic な影響 (脂質代謝に関連する) として発症の可能性のある事から、Allen¹⁾ 一派の結果や、脂質代謝に関する研究⁸⁰⁾ をはじめ、歯周疾患と脂質代謝との関係³²⁾⁷⁶⁾⁷⁷⁾ も検討を要すであろう。近年、Iatropoulos ほか²⁶⁾ は、2,5,4'-三塩化ビフェニールを 5 ppm の量で、84 日間にわたり若いサルに投与した結果、血管内皮障害を認めたという報告は本実験の歯肉出血を十分支持しうるものとする。

最後に口腔内色素沈着については、本実験では、ヒトの場合程観察されていない。組織レベルでは melanocyte を検出しても、発色とは必ずしも限らない¹⁸⁾。その他の原因としても、例えば、年齢による差²¹⁾、動物とヒトの差なども考えられる。ちなみに今回使用の赤毛サルは年齢不詳で、歯牙萌出状況から推定年齢⁶³⁾ を出せば 3 歳から 7~8 歳で、雌、雄間にも PCB に対する反応の差も考えられることから、実験方法にもこの点の考慮が必要であつたのではと考える。色素沈着について付言すれば、口腔領域では、歯周疾患と歯肉の色素沈着について研究されている³¹⁾ 状態で、今後とも PCB の systemic な組織への影響としての口腔病変については更に詳細な研究が要求されている。

(5) 小 括

今回の PCB 中毒発症実験において、KC-400 投

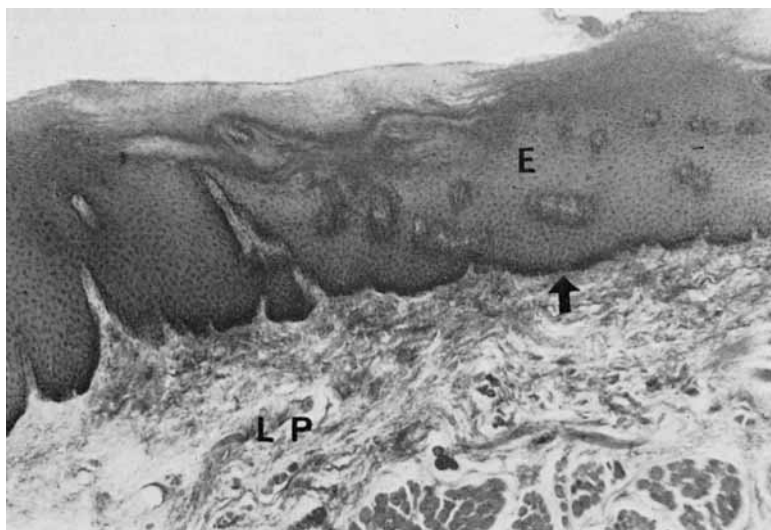


図 48

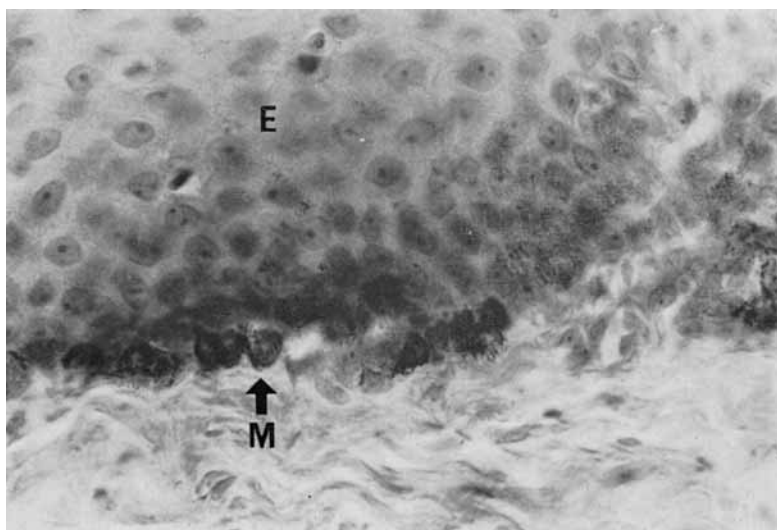


図 49

図 48, 49. KC-400+PCDF 投与群 (No. 15).

肉眼的な観察では色素沈着を認め得ないが、付着歯肉から歯槽粘膜にかけての上皮の基底層（黒矢印）にはメラニン含有の melanocytes（黒矢印M）が認められる。同部の上皮（E）は Parakeratosis を示している。

与群, KC-400+PCDF 投与群の赤毛サルの口腔病変は次のような所見が観察された。

a) 投与群 (KC-400, KC-400+PCDF) に出現した口腔病変は、歯肉炎、歯周炎に伴う歯肉出血が肉眼的に観察された。その二者間における所見の重篤さについては、ほとんど大きな差を認めなかった。

b) 病理組織学的には、歯肉粘膜上皮の角化の亢進、角質嚢胞、上皮の深部増殖侵入、エナメル上皮の metaplasia による扁平上皮化、microcyst 形成、角質嚢胞による歯根吸収、歯根膜の破壊が観察された。

c) 上皮の過角化、角質嚢胞化と metaplasia が口腔領域でも確認された。

d) これら実験結果と口腔病変に関与しうる可能性について考察した。

e) 色素沈着は観察できなかったが melanocytes は確認され、ヒト症状との差について考察した。

総 括

今回、赤毛サル 15 匹を用いて対照群、KC-400 投与群および KC-400+PCDF 投与群に分け、サルに対する実験的 PCB 中毒症の発現を試み、油症モデルとしての位置付けについて検討した。その結果の詳細および各実験に対する総括は、各実験の項にゆずり、ここには今回の実験結果の概括を記すにとどめる。

赤毛サルに対して KC-400 および KC-400+PCDF を長期連続投与することにより、体重減少や脱毛および眼瞼の浮腫など、明らかに PCB に起因すると考えられる異常が観察された。これらの異常は、剖検による形態学的並びに生化学的検討の結果によっても確かめられた。特に、患者が摂取した PCB 組成に近い KC-400+PCDF 投与群において観察された肝細胞の微細構造の変化や眼瞼マイボーム腺の異常などは、歯肉上皮の過角化とともに油症患者のそれらとよく一致した所見であった。一方、連続投与サルの血中および臓器中 PCB 濃度は、投与中止によつて徐々に減少する傾向を示し、その経時的 PCB パターンの変化は、高塩素化体が残留して行くという患者特有のパターンへの移行をうかがわせた。血液生化学的变化は、例数が少なく必ずしも明確ではないが、血清アルブミンの低下、トリグリセリドの上昇、貧血など、患者の所見と一致する傾向もうかがえたが、これらに関しては更に検討の余地がある。

今回の実験は、サルの個体差を考慮した場合、例数が充分でなかったこと、開始後 180 日目ごろから不測の事態により飼育環境が悪化し実験の継続が困難になったことなど、必ずしも満足の行く実験条件ではなかったが、上述のごとくサルにおいて実験的 PCB 中毒症を発現させ得ること、およびその症状は、患者のそれらとかなり近似していることが示唆され、PCB 中毒症サルが充分に油症モデルとなり得ることを明らかにすることができた。今後、更に PCB 慢性中毒サルの症状を総合的に解明することにより、治療法開発への手掛りを得ることが期待され、現在これらについて検討中である。

(本研究は厚生省油症治療研究費にもとずき、九州大学油症治療研究班の共同研究の一環として実施され

たものである。研究費を支弁された厚生省に対し厚く感謝する。)

文 献

- 1) Allen, J. R.: Response of the nonhuman primate to polychlorinated biphenyl exposure. *Fed. Proc.* 34: 1675-1679, 1975.
- 2) Allen, J. R., Abrahamson, L. J. and Norback, D. H.: Biological effects of polychlorinated biphenyls and triphenyls on the subhuman primate. *Environ. Res.* 6: 344-354, 1973.
- 3) Allen, J. R., Carstens, L. A. and Barsotti, D. A.: Residual effects of short-term, low-level exposure of nonhuman primates to polychlorinated biphenyls. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 30: 440-451, 1974.
- 4) Alvares, A. P., Bickers, D. R. and Kappas, A.: Polychlorinated biphenyls. A new-type of inducer of cytochrome p-448 in the liver. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 70: 1321-1325, 1973.
- 5) 青木昭彦: 油症患者の眼所見および PCB 投与サルの眼瞼結膜の組織所見. 福岡医誌 66: 642-645, 1975.
- 6) 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.
- 7) 青野正男, 福山 宏: 油症 PCB 中毒研究の現状. 歯界展望 52: 1003-1016, 1978.
- 8) 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.
- 9) 荒木泰典: Chlorinated dibenzofuran および chlorinated dibenzodioxin の酵素誘導作用. 福岡医誌 65: 61-64, 1974.
- 10) Araki, Y. and Tanaka, K.: A simple screening method of enzyme-inducing agents of PCB type. 福岡医誌 65: 47-52, 1974.
- 11) 荒木泰典, 田中 潔: PCB と DDT, BHC との複合作用—酵素誘導現象における協力—. 福岡医誌 65: 65-68, 1974.
- 12) Barsotti, D. A., Marlar, R. J. and Allen, J. R.: Reproductive dysfunction in rhesus monkeys exposed to low levels of polychlorinated biphenyls (Aroclor 1248). *Food Cosmet. Toxicol.* 14: 99-103, 1976.
- 13) Bauer, H., Schulz, K. H. und Spiegelberg, U.: Berufliche Vergiftungen bei der Herstellung von Chlorphenol-Verbindungen. *Arch. Gewerbe-path. Gewerbehyg.* 18: 538-555, 1961.
- 14) Bhasker, S. N.: Synopsis of oral pathology, 2nd ed. C. V. Mosby, St. Louis, U. S. A., 1965.
- 15) Bhasker, S. N.: Orban's oral histology and embryology, 8th ed. p. 215-217, C. V. Mosby, St. Louis, U. S. A., 1976.
- 16) Browne, R. M.: THE ODONTOGENIC

KERATOCYST. Histological features and their correlation with clinical behaviour. *Br. Dent. J.* 131: 249-259, 1971.

17) Browne, R. N. and Gough, N. G.: Malignant change in the epithelium lining odontogenic cysts. *Cancer* 29: 1199, 1972.

18) Dolby, A. E.: *Oral mucosa in health and disease*, Blackwell Scientific Pub., Great Britain, 1975.

19) Duke-Elder, S. S. and MacFaul, P. A.: *System of ophthalmology*, Vol. 13, Part 1. p. 398, Henry Kimpton, London, 1974.

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) 福山 宏, 日高雄一, 佐野 茂, 青野正男: 油症患者の血中 PCB と口腔内色素沈着の関係について. 福岡医誌 68: 128-132, 1977.

22) 船津維一郎, ほか: Chlorobiphenyls による胎児症. 福岡医誌 62: 139-141, 1971.

23) 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.

24) 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.

25) Hogan, M. J. and Zimmerman, L. E.: *Ophthalmic pathology. An atlas and textbook*, 2nd ed. p. 194-195, Saunders, Philadelphia, 1962.

26) Iatropoulos, M. J., Felt, G. R., Adams, H. P., Korte, K. and Coulston, F.: Chronic toxicity of 2, 5, 4'-trichlorobiphenyl in young rhesus monkeys. II. Histopathology. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 41: 628-638, 1977.

27) 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.

28) 稲神 馨, 古賀友英, 菊池昌弘, 橋本美智雄, 高橋 等, 和田恭子: ヘアレスマウスにおける油症患者使用油投与実験. 福岡医誌 60: 548-553, 1969.

29) 印南 敏, 東条仁美, 宇津木良夫, 中村敦子, 永山スミ子: PCB の毒性と栄養. I. PCB の毒性とビタミンA (1). *栄養学雑誌* 32: 58-66, 1974.

30) 石川梧郎, 秋吉正豊: *口腔病理学 I・II*, 永末書店, 東京, 1972.

31) 石北 裕, ほか: 歯周疾患患者歯肉の色素沈着について. 第2報 歯周疾患の病変および病因との関連について. *日歯周誌* 18: 150-151, 1976.

32) 伊藤公一: 慢性辺縁性歯周炎の進行度別にみた歯肉中の遊離コレステロール, コレステロールエステル, および総コレステロール量の変動について. *日歯周誌* 18: 165-171, 1971.

33) Jenkins, G. N.: *The physiology and biochemistry of the mouth*, 4th ed. Blackwell Scientific Pub., Great Britain, 1978.

34) Jones, A. L. and Fawcett, D. W.: Hy-

pertrophy 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.

35) 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.

36) 河村 洋二郎, ほか（訳）: 全身疾患と口腔症状. 歯科臨床家のための病理学, Gardner, A. F. ed. 医歯薬出版, 東京, 1970.

37) 菊池昌弘, 橋本美智雄: いわゆる油症患者の皮膚生検所見について. 福岡医誌 60: 484-488, 1969.

38) 菊池昌弘, 栗原憲二, 樋口勝規, 梅田玄勝: 1975年における油症患者の二剖検例. 福岡医誌 68: 156-161, 1977.

39) 菊池昌弘, 御鍵観治, 橋本美智雄, 小嶋 享: いわゆる油症患者の2剖検例. 福岡医誌 62: 89-103, 1971.

40) 古賀久保, ほか: 油症（塩化ビフェニール中毒症）2例の口腔所見について. *日本口外会誌* 18: 126-128, 1972.

41) 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.

42) Kronfeld, R. und Mueller, E.: Ein Fall von generalisierter Zahnresorption. *Z. Stomat.* 29: 276, 1931.

43) Kuratsune, M., Masuda, Y. and Nagayama, J.: Some of the recent findings concerning Yusho. Report of national conference on polychlorinated biphenyls, p. 14-29, 1976.

44) 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.

45) Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J.: Protein measurement with the Folin Phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193: 265-275, 1951.

46) 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.

47) 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.

48) McConnell, E. E., Moore, J. A. and Dalgard, D. W.: Toxicity of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rhesus monkey (*Macaca mulatta*) following a single oral dose. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 43: 175-187, 1978.

49) McNulty, W. P. and Griffin, D. A.: Possible polychlorinated biphenyl poisoning in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *J. Med. Primatol.* 5: 237-246, 1976.

50) 向野利彦, 山名泰生: 油症患者の眼症状（第4報）—発症10年後の検討—福岡医誌（本報告集掲載

予定)

51) Murai, Y. and Kuroiwa, Y.: Peripheral neuropathy in chlorobiphenyl poisoning. *Neurology* 21: 1173-1176, 1971.

52) 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.

53) 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.

54) Nishizumi, M.: Light and electron microscope study of chlorobiphenyl poisoning. *Arch. Environ. Health* 21: 620-632, 1970.

55) 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.

56) 小川道子: 塩化ビフェニールによるニューロパシ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.

57) Ohnishi, A., Schilling, K., Brimjoin, W. S., Lambert, E. H., Fairbanks, V. F. and Dyck, P. J.: Lead neuropathy. 1) Morphometry, nerve conduction, and choline acetyltransferase transport: new finding of endoneurial edema associated with segmental demyelination. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 36: 499-518, 1977.

58) 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.

59) 大西克尚, 吉村健清: 油症検診受診者の血中 PCB と眼症状との関連について. *福岡医誌* 68: 123-127, 1978.

60) 奥村 恂, 増田義人, 中牟田澄子: 油症患者における血中 PCB と血清トライグリセライドとの関係. *福岡医誌* 65: 84-87, 1974.

61) Omura, T. and Sato, R.: The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. II. Solubilization, purification, and properties. *J. Biol. Chem.* 239: 2379-2385, 1964.

62) 六反田篤, ほか: 油症患者の口腔診査について. 1. 色素沈着. *九州歯会誌* 30: 109-129, 1976.

63) Schultz, A. B.: 歯の研究法. 構造と組織, 佐々木哲ほか編集, p. 741, 医歯薬出版, 東京, 1973

64) 重松信昭, 石丸秀三, 池田東吾, 増田義人: 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. *福岡医誌* 68: 133-138, 1977.

65) Shigematsu, N., Ishimaru, S., Saito, R., Ikeda, T., Matsuba, K., Sugiyama, K. and Masuda, Y.: Respiratory involvement in polychlorinated biphenyls poisoning. *Environ. Res.* 16: 92-100, 1978.

66) 菅沼定男: 眼病理学. 下巻, p. 443-444, 南山堂書店, 東京, 1933.

67) 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.

68) 曾我宏世, 水摩敏雄, 小林 保: 油症の歯科学的検討, 昭和51年度カネミ油症班研究報告書. 長崎油症研究班, p. 9-10, 1977.

69) Straatsma, B. R.: Cystic degeneration of the Meibomian glands. *Arch. Ophthalmol.* 61: 918-927, 1959.

70) Strauss, J. S. and Pochi, P. E.: Histopathology, histochemistry, and electron microscopy of sebaceous glands in man. *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Vol. 1, Part 1* (eds. Gans, O. and Steigleder, G. K.), p. 184-223, Springer Verlag, Berlin, 1968.

71) 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.

72) 高松スミ子, 丸田宏幸, 井上義人, 阿部純子, 高松 誠: PCB 汚染油摂取者の皮膚所見と血中 PCB との関係. *福岡医誌* 68: 145-151, 1977.

73) 武内忠男, ほか: カネクロール(塩化ジフェニール化合物)混入米ぬか油中毒に関する実験病理学的研究. *熊本医誌* 43: 63-86, 1969.

74) 田中 潔: PCB と複合汚染の医学, 九州大学出版会, 福岡, 1976.

75) Ten Cate, A. R.: The epithelial cell rests of Malassez and the genesis of the dental cyst. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 34: 956-964, 1972.

76) 戸枝一夫: コレステリン投与ラット歯周組織の変化について. *口病学会誌* 33: 322, 1966.

77) 上野和文: コレステリン投与ラットの組織学的研究. とくに歯周組織の変化について. *口病学会誌* 32: 368, 1965.

78) Vos, J. G. and Beems, R. B.: Dermal toxicity studies of technical PCBs and fractions thereof in rabbits. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 19: 617-633, 1971.

79) Vos, J. G., Koeman, J. H., Van der Mass, H. L., Ten Noever de Brauw, M. C. and de Vos, R. H.: Identification and toxicological evaluation of chlorinated dibenzofuran and chlorinated naphthalene in two commercial PCBs. *Food Cosmet. Toxicol.* 8: 625-633, 1970.

80) 八木典子, 糸川嘉則: PCB 中毒ラットの肝臓脂質代謝に関する研究. *日衛誌* 32: 115, 1977.

81) Yagi, N., Kimura, M. and Itokawa, Y.: Sodium, potassium, magnesium and calcium levels in polychlorinated biphenyl (PCB) poisoned rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 16: 516-519, 1976.

82) 山元寅男: 塩化ビフェニールと肝細胞滑面小胞体. *細胞生物学シンポジウム* 21: 87, 1970.

83) 山元寅男: 薬物代謝, 肝小胞体を中心として(佐藤 了編) p. 18, 1973.

84) 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.

85) Yanoff, M. and Fine, B. S.: Ocular pathology. A text and atlas, p. 202, Harper and Row, New York, 1975.

86) Yoshimura, H., Ozawa, N. and Saeki, S.: Inductive effect of polychlorinated biphenyls mixture and individual isomers on the hepatic microsomal enzymes. Chem. Pharm. Bull. (To-

kyo) 26: 1215-1221, 1978.

87) Yoshimura, H., Yoshihara, S., Ozawa, N. and Miki, M.: Possible correlation between induction modes of hepatic enzymes by PCBs and their toxicity in rats. Ann. N. Y. Acad. Sci. (in press)

油 症 の 皮 膚 症 状

10 年 間 の 推 移

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・占部治邦

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

Dermatological Symptoms of Yusho

Alterations in this Decade

Masakazu ASAHI, Hiromu KODA and Harukuni URABE

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

Shoji TOSHITANI

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

Changes in the skin symptoms of Yusho during these ten years were surveyed and the dermatological problems about Yusho were reviewed.

Following chapters were discussed respectively.

- (1) Skin symptoms in the acute intoxication period.
- (2) Changes of the skin symptoms during this decade.
- (3) Pathogenesis of the skin eruptions.
- (4) Skin severity index and the diagnostic criteria.
- (5) Relationships between the skin severity and the peripheral PCB patterns.
- (6) Treatment.

As a whole, skin symptoms have diminished gradually, while, on the other hand, continual subcutaneous cyst formation with secondary infection are still occurring in relatively small number of the severe grade patients.

As to the gas-chromatography analysis of the patient's peripheral blood PCB, the severe grade patients (skin severity index III or IV) showed almost exclusively A or B patterns. The PCB pattern of each individual patient showed no tendency to progress in the direction of the C (normal) pattern although skin eruptions have markedly diminished during these four years. PCB concentration have decreased to the normal range and PCB patterns stay unchanged.

We have no essentially effective treatment for the skin changes of Yusho and only some consolatory prescriptions of drugs or surgical treatment are available.

は じ め に

油症の最初の症例が九大皮膚科を受診したのは、1968年（昭和43年）6月7日であり、食品による中毒であることが分かちて社会的注目を集めたのは10月になってからであった。それからちょうど10年が

経過したことになる。最初の数週間で、ライスオイルに混入したカネクロールの摂取による中毒であることが確認されてからは、急速に診療体制が整って、九大を中心に油症治療研究班が発足し、油症（Yusho）という病名も認められた。翌1969年6月発行の福岡医学雑誌には、早くも油症研究報告の第1集が特集され

ており、初期の油症研究の成果が集約されている。それ以後今日まで6回にわたって研究報告書が発行されており、油症の診療・研究についての研究班の歩みは、この6冊の報告書に尽くされている。それらの内容と重複する部分もあるが、本稿では、テーマを油症の皮膚症状に限定して、過去10年間のわれわれの経験をいくつかの項目にわけて要約し、油症の皮膚科学的研究の概説となるようにまとめた。

急性期の皮膚症状

油症の初期の皮疹については、五島らの論文²⁾に詳細に記載されている。その内容を略記する。

まず皮膚症状よりやや先行して眼症状（眼脂増加、上眼瞼浮腫）が現れ、次いで皮膚症状とともに多彩な全身症状が現れてくるという経過を示すものが多い。皮膚症状としては、痤瘡様皮疹、毛孔の著明化、色素沈着、掌蹠の限局性角化、発汗異常、囊腫形成その他がみられる。

1) 痤瘡様皮疹

痤瘡様皮疹の名称のもとに一括されているが、主なものは帽針頭大からエンドウ大くらいの範囲の囊腫で、いわゆる白色面皰の大型のものといえる。痤瘡というよりむしろ粉瘤 *atheroma* に似ている。この囊腫に黒色面皰がまじり、長期間持続して治癒傾向がない。小児では黒色面皰が主体となつている。部位としては、頬、耳介、耳後部に多く、そのほか肩甲部、腹部、そけい部、外陰部などである。しばしば化膿を起こす点も痤瘡や粉瘤と同様である。この痤瘡様皮疹が無数に浮き出た外観は、一見してそれと分かる印象的なもので、油症の皮疹のなかで最も目立つものといえる。

2) 毛孔の著明化

毛孔が開き、そこへ角化物がたまつて黒点となつて見える状態で、黒ゴマをふりまいたような特有の外観を呈する。腋窩、そけい部、肘窩、膝窩に多く、次いで軀幹、上下肢にもみられる。これも痤瘡様皮疹と並んで多い皮疹である。

3) 皮膚の乾燥

主に小児にみられ、乾燥、毛孔性角化など、乾燥型小児湿疹に類似した所見となる。

4) 色素沈着

指趾の爪が最も多く、次いで角膜輪、歯肉、顔面（ことに鼻背）、結膜、口唇の順で、そのほか四肢、軀幹にもあるが頻度は少ない。全身のびまん性の色素沈着でなく、このような特定部位に局限しているため、

かなり特徴的な所見を形成している。

5) その他の皮膚所見

① 発汗異常：掌蹠および関節窩部が発汗過多で湿っている傾向がある（全例の1/3くらい）。

② 爪変形：爪に色素沈着をみるほか、扁平化（ことに拇指）をみる症例が1/4くらいあつた。

③ 掌蹠の過角化：蹠部の前方や踵部など圧迫・摩擦の加わるころの角質肥厚が一部の症例でみられる。

④ 毛髪の変化：下肢などの生毛が黒くなる。あるいは頭髮の脱毛増加を訴える症例が少数みられた。

⑤ 関節部の腫大：肘・膝・足などの関節部に粘液をみたした囊腫を生ずる症例が1割くらいにみられた。

⑥ 二次感染：痤瘡様皮疹から化膿を起こす傾向がよい。

主な皮膚症状を略記したが、全体的にみると、何といても痤瘡様皮疹によつて形成される特有の外観が印象的で、初期のうちは、これらを中心とする皮膚粘膜症状のものすごさに圧倒されて、全身所見はあまり目立たない感じがえあつた。

皮膚病変のその後の変化

油症の発生から年数がたつにつれて皮膚症状も次第に変化し、現在では初期とはずいぶん違つたものになつている。

概括的にいうと、次の2項に集約される。

① 皮膚症状は全体的に減少・軽快の傾向をたどっている。

② 初期になかつた新しい皮疹の出現はなく、皮疹の数や程度の変化と、各種の皮疹のバランスの変化がおこっているにすぎない。

1) 痤瘡様皮疹

急性期の皮膚症状の最大の特徴であつた多数の囊腫形成は、3～4年で激減し、ごく一部（耳介・耳後部・外陰部・臀部）のみに残っている。これは現在でも一部の症例では持続しており、切開すると臭気のない粥状の内容物を排出するが、やがてふたたび腫大してくることを繰り返している。しばしば化膿するなど、粉瘤に似た症状を示す。

黒色面皰は顔面・胸背部にみられ、囊腫形成よりも減少がおくれる傾向を示したが、次第に減少して5～6年でほとんどなくなつた。現在でも数個の黒色面皰をみるようなことは多いが、健康者にみられるものと、もはや鑑別しがたい。



図1. 初期の痤瘡様皮疹



図2. 同じ症例の最近の皮疹

2) 毛孔の著明化

大部分の症例では3～4年で消失したが、一部の重症者のみは最近まで持続していた。毛孔に角栓がつまったようになっており、絆創膏を貼って一気に剥がすと円錐形の角栓が一時にとれて皮膚がきれいになるが、数日で角栓が再生してくるという状態が続いたが、最近1～2年はどうやら消失したようである。

3) 皮膚の乾燥

これは、元来あまり目立つ症状ではなかったが、その後も同様である。皮膚がガサガサして痒いと訴える人は現在でもかなりみられるが、「正常者」群でも乾燥性湿疹はしばしばみられるので、明らかに油症群に多いとは断定できない。

4) 色素沈着

これも年月とともに減少し、現在では大部分の症例では消失している。最後まで残る傾向を示した部位は、爪（ことに第Ⅰ趾）、歯肉、鼻のわきで、重症例では現在でもこの部分にはうすい色素沈着がみられる。



図3. 初期の痤瘡様皮疹および毛孔の著明化

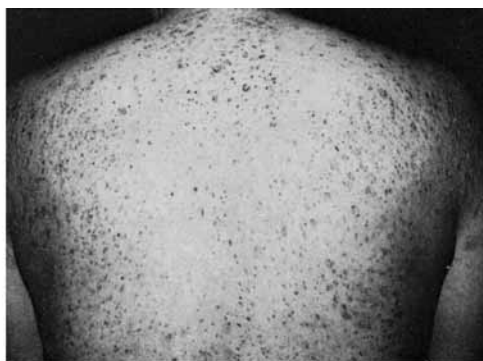


図4. 同じ症例の最近の皮疹

5) その他の皮膚所見

① 発汗異常：掌蹠・関節窩部などの発汗過多は初期2～3年のみであつたようである。

② 爪変形：初期にみられたものは第Ⅰ指趾の扁平化であつたが、これは2～3年でほとんどなくなり、その後は *ingrown nail*（爪刺入）が目出つて多い。現在でも半数近くにみとめられる。圧倒的に第Ⅰ趾に多い。入浴後に爪の側方を深く切つてしのいでいる人が多いが、疼痛がつよく根治術の施行を要する症例も時々ある。また爪先がくずれやすいという訴えが時々ある。

③ 掌蹠の過角化：これも頑固に持続している皮疹で、蹠部（「土ふまず」）には生じない）のあちこちに鶏眼ないし「歩きだこ」を生じる。

④ 毛髪の変化：生毛の黒化はその後にはみられないが、髪が抜けやすいという訴えは現在でもかなりある。重症者に明らかな脱毛傾向を認めるという印象はなく、他覚的には目出たないが、問診で抜け毛が多い傾向があるというくらいのところである。

⑤ 関節部の腫大：初期のみに観察されている。その後はほとんど訴えをきかない。

⑥ 二次感染：化膿をくりかえす傾向は現在もなお残っているが、頻度は大分少なくなってきた。腋窩・鼠蹊部・外陰部・臀部が多い。これらの部位に残っている痤瘡様皮疹（囊腫）が化膿するというケースが多いようである。

⑦ 陥凹性瘢痕：痤瘡様皮疹の治癒後に陥凹性瘢痕（いわゆる「あばた」）を残している症例が多い。深い小さな陥凹を多数形成して月面の噴火口状を呈する。顔面に多いので美容的な苦痛が大きい。一種の後遺症ということができる。

さて10年たった現在の皮膚症状を大ざっぱにまとめると、まず軽症群では皮疹が完全に消失し、正常者と差がない。中等度のグループは略治状態であるが、第Ⅰ趾の爪刺入と多少の色素沈着、囊腫残存があつて時々化膿し、面皰も出没する。頬に陥凹性瘢痕の残る人がかなりある。重症群では色素沈着が明らかに残り、面皰形成、第Ⅰ趾爪刺入もある。囊腫も少数が頑固に残り、絶えず化膿に悩まされている。また陥凹性瘢痕が目立つ。このグループは、まだ当分は完治の見込みが立たない。重症例の1例について初期と最近の皮疹を図1～4に示した。

皮疹の成因について

油症の痤瘡様皮疹は、塩素痤瘡の記載とよく一致する⁹⁾。すなわち、顔面とくに頬・あご・耳後部に皮疹が多く、鼻にはできにくい。0.1～1 cm の皮下囊腫と面皰の混合性皮疹であるなどの点である⁹⁾。臨床的観察からこのことが指摘されたことも、PCB 汚染がすみやかに証明された原因のひとつであつた。

塩素痤瘡は有機塩素（おもに芳香族炭化水素）との接触や経口摂取でおこることが記載されているが、本

症の場合は明らかに経口摂取による発病である。痤瘡様皮疹や毛孔の著明化は、いずれも毛孔部の角化異常にもとづくと考えられ⁹⁾、皮疹の生検組織像⁹⁾ もそれを裏づけているが、摂取した PCB が皮脂腺から排出され、その直接刺激で毛孔部の角化がおこると考えられる。皮脂腺の活動のさかんな部位・年齢層に高度の皮疹が生じていることは、この考えと一致する。動物実験でもウサギの耳介にカネクロール含有軟膏を反復塗布して痤瘡の発生をみている⁹⁾。皮脂腺そのものは PCB で破壊的影響を受けないようである⁹⁾。

色素沈着が特定の部位におこる理由は不明であるが、塩素痤瘡に色素沈着を伴うことは報告があるので、やはり PCB の刺激によつておこる現象であろう。そのほか角質肥厚・爪変形なども角化異常という点から説明できそうである。化膿や発汗異常については説明が困難である。これは PCB の直接作用ではなく、全身の変化にもとづく間接的影響かも知れない。

PCB は水溶性がなく脂溶性の物質であるため、油症の初期には PCB が皮脂に溶けて毛孔から多量に排出されたと思われるが、そのため初期のすさまじい皮膚粘膜症状がおこつたものであろう。その後の皮疹の消褪傾向は、カネクロールのうち排泄されやすいものは体外へ出てしまい、皮脂腺からの PCB 排泄が減少・停止してきたことの反映であろうと考えられる。

皮膚重症度と診断基準

油症の皮膚重症度については、油症発生後まもなく五島らが重症度分類基準を示している（表1）。これは油症の急性中毒期の皮疹の評価法としては、非常にすぐれたものであつた。当時は皮膚粘膜症状のすさまじさに目をうばわれて、他の症状などはやや軽視され

表 1. 油症の皮膚重症度基準原案（五島ら）

重症度	決 定 的 所 見	参 考 的 所 見
第 1 度 (ごく軽症)	マイボーム腺よりのチーズ様眼脂の排泄 色素沈着(爪)	発汗過多 口腔粘膜歯肉の色素沈着 皮膚の乾燥
第 2 度 (軽 症)	面 皰	関節部四肢伸側の毛孔性角化
第 3 度 (中 等 症)	痤瘡様皮疹 外陰部脂腺に一致した囊腫 頸部、項部、前胸部の毛孔の著明化	眼瞼の腫脹 関節部の腫脹
第 4 度 (重 症)	全身の毛孔の著明化 広汎に分布する痤瘡様皮疹	顔面、下腿の腫脹 高度の二次感染

た感もあることや、内科的症状や臨床検査所見に特異的なものが少なく診断の明確な根拠を求めにくかった事情もあつて、皮膚重症度がそのまま油症自体の重症度であるかのごとく取り扱われていた。このことは、急性中毒期の油症については、ある程度は認めてよい考えかたと思われるが、その後油症が慢性期に移行するにつれて、皮疹は軽快して内科的症状が次第にクローズアップされてきたので、皮膚重症度と全身的重症度には多少のずれが生じてきた。この重症度はあくまで皮膚症状のみの重症度であつて、全身的な重症度とは別個のものであることを強調しておく。

さて表1に示した重症度の分類基準は、項目がやや多く、決定的所見と参考的所見に分かれていて、実際にもちいるには煩雑で不便な意味があるので、利谷ら¹²⁾はその点を考慮して簡略化した基準をつくり、年次検診などの重症度判定にはこの簡略化した基準がもちいられてきている(表2)。

表2. 簡略化した油症の皮膚重症度基準(利谷ら)

0度	皮膚症状がほとんどなく、内科的訴えのみのもの
1度	主として色素沈着(皮膚、粘膜とも)のみのもの
2度	面皰の形成をみるもの
3度	痤瘡様皮疹をも伴うもの
4度	以上の皮膚症状が広汎かつ高度で化膿傾向の強いもの

これらの基準は、色素沈着、面皰、痤瘡様皮疹などのあるなしで判定するので、いわば定性的なものであり、皮疹が減少しても重症度は変化しない。また近年のように皮疹が減少してしまうと、わずかな数の皮疹が出没するにつれて皮膚重症度が毎回「増悪」したり「軽快」したりするというような実情に合わないことが起こる。慢性中毒期の皮疹の評価には、もう少し定量的表現をとり入れた基準が適当なのではないかという考えから、われわれ¹⁾は点数表示法による皮膚重症度の基準試案をつくつた。ただしこの試案は、かなり詳細な皮疹の観察を要し、過去のカルテや検診カードを見て点数を算出するのは無理で、この試案をつくつた昭和50年以前の診察には適用できない。慢性期になつてからの皮膚症状は、この点数法のほうが実際の経過を正確に反映すると思われる。

油症発生後の10年間に、皮膚重症度(表2に示した簡略化基準による)がどのように変化したかについては、昭和44年以来ずつと行われている一斉検診

(追跡調査)における重症度の推移をみるのが、最も適当であろう。すでに過去5回にわたつて報告しているが^{1)5)10)~12)}、それを簡単にまとめると次のようになる。

a) 44年度→45年度ではかなり改善がみられ、重症者が減少して軽症者が増加する傾向を示した。

b) 45年度→46年度→47年度では、ほとんど変化がみられなかった。軽症群が軽快にむかう一方で、重症群は改善傾向が少なかった。

c) 47年度→48年度でもほとんど変化はなかったが、48年度→49年度には明らかな改善の傾向をみとめた。

d) 49年度から52年度までは、毎年ほとんど同じ結果で、わずかに改善の方向であるが、はつきりした有意差はない。

このように、毎年の検診結果を、その前年で比較するという方法でみてゆくと、初期(44年度→45年度)と中期(48年度→49年度)の2回に改善(重症度の低下)をみとめ、他は有意の改善なしという結果であるが、実感としては初期に比べると大幅に皮疹は減少している。前に述べたように、この皮膚重症度は定性的表現法なので、皮疹が減少しても完全消失しないかぎり重症度が変わらないことや、判定者による個人差もかなりあり得ることなどで、改善傾向が数字となつて出にくい意味もあるようである。そこで、前年と比較するだけでなく、時期をさらにへだてて比較するため、昭和44年度と50年度(昭和51年1月施行)の共通受診者50名について比較したところ¹³⁾、改善(重症度減少)32例、不変11例、増悪7例となり、初期からみるとずつと軽快してきていることが示された。

すなわち油症の皮膚症状全体としてみれば明らかに治癒しつつあるが、一部の重症例では重症度Ⅲ、Ⅳにあたる囊腫形成や化膿傾向が頑固に持続しているという状態といえる。

次に油症の診断基準にとりあげられている皮膚症状であるが、最初の基準は表3のような12項目をとりあげているが、47年10月の改訂では表4のようになり、初期のみにみられた所見や、あまりに特異性に欠けるとされる所見をけずり、なるべく簡潔な分りやすいものにしようという努力がなされている。つづいて51年6月に再改訂が行われて、現在はこの診断基準が使われているが、表5に示すように、重要な所見4項目(皮膚症状は2項目)参考になる所見15項目(皮膚症状は1項目)となつている。色素沈着と痤瘡

様皮疹、参考所見として爪の変形がとりあげられているわけであるが、先にのべたようにこれらの所見は現在非常に少なくなっているため、軽症例で近年になつてから受診したような症例の診断が非常に困難である

表 3. 最初の油症診断基準

1. 眼 所 見 (略)
 2. 皮 膚 所 見
角化異常を主とし、次のような種々の所見が認められる。
 - 1) 爪の変色、時に扁平化をみるが、明らかな変形は認められない。
 - 2) 毛孔に一致した黒点 (著明化)。
 - 3) 手掌の発汗過多。
 - 4) 角性丘疹。特に、皮膚汗脂分泌の多い部を侵す (例、腋窩部など)。
 - 5) 痤瘡様皮疹。面皰より集簇性痤瘡とみられる重症型まで、さまざまである。
 - 6) 脂腺部に一致した嚢胞 (外陰部に多くみられる)。
 - 7) 小児の場合も上記症状をしめすが、若干症状を異にすることもある。すなわち、全身特に四肢屈側に帽針頭大の落屑性紅斑の多発を認める場合があり、多少の痒みを訴える。
 - 8) 掻痒は多くの例にはない。また、あつても軽度であり、掻痕は認めない。
 - 9) 皮膚は、多少汚黄色を呈するが、著明な色素沈着はない場合が多い。
 - 10) 乾 性 脂 漏。
 - 11) 口腔粘膜および歯肉に着色をみることがある。
 - 12) 耳垢の増加を認める。
 3. 全身所見 (略)
- その他多少の付記あり

表 4. 油症診断基準 (昭和47年10月26日改訂)

1. 発 病 条 件 (略)
2. 全 身 症 状 (略)
3. 皮膚粘膜症状
 - 1) 痤瘡様皮疹
顔面、臀部、その他間擦部などにみられる黒色面皰、痤瘡様皮疹とその化膿傾向
 - 2) 色 素 沈 着
顔面、眼瞼粘膜、歯肉、指趾爪などの色素沈着
 - 3) 眼 症 状
マイボーム腺肥大と眼脂過多、眼瞼浮腫など

表 5. 油症診断基準 (昭和51年 6 月14日補遺)

- 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、眼瞼粘膜、歯肉、指趾爪などの色素沈着 (いわゆる“ブラックベイベー”をふくむ)
 3. 4. 略。
- 参考となる症状と所見
1. 自 覚 症 状
1)~7) (略)
 2. 他覚的所見
2) 爪 の 変 形
1)~8) (略)
- 註 1~3 (略)

ことは、容易に想像されるであろう。

皮膚重症度と血中 PCB 分析の関連性

末梢血中の PCB をガスクロマトグラフィーで分画定量する方法は、増田ら⁷⁸⁾ によつて昭和 48 年からおこなわれるようになり、クロマトグラムの波形から A, B, C の 3 パターンを区別することが実用の域に入ってきた。A パターンは油症特有のもの、C パターンは正常人型のもの、B パターンは両者の中間型ということである。この血中 PCB パターンと皮膚症状の関連性については、すでに幸田ら⁸⁾ が報告しており、皮膚重症度Ⅲ、Ⅳの重症グループは大部分が A ないし B パターンで、かなり密接な相関関係を認めている。

このパターン分析が日常の診療や検診に際して実用的におこなわれるようになってからすでに 5 年余となつたので、今回は、分析のはじまつた最初の年度である昭和 48 年の 1 年間 (おもに九大油症外来) と昭和 52 年度一斉検診 (昭和 53 年 1 月施行) の両方を受診して、この両年について重症度と PCB 分析のデータが利用できる症例をえらび出し、この 4 年余の間にみられた変化を比べることにした。

まず PCB パターン分析結果についてみると、表 6 に示したように、全 53 例のうちパターンが変わらなかつたもの 36 例、増悪 14 例、改善 3 例で、ほとんど改善がみられなかつた。皮疹の消褪傾向などからみると、これは一見意外な結果といえるだろう。増悪が 14 例と非常に多いのは問題であるが、これには真の

変動以外に、パターンの判定の個人差による違いも考えられる。48年のものは先に引用した増田らの研究室のもの、53年のものは福岡県から委託した衛生試験所のデータで、測定を行つた施設がことなっている。A、B、Cパターンの区別は、クロマトグラムの波形のうちの特定の2、3のピークの高さから判定が行われるので⁸⁾、ボーダーラインのパターンをいずれと判定するかについては、ある程度の個人差があると考えられる。上記の増悪も、そのような意味の変動がいくらか加味されて生じた可能性がある。いずれが正しいということは決められないが、このような差は多少は起こり得るのではないかと想像される。同一施設で行つた測定結果であれば、こういった変動は考慮しなくてよいだろう。そのような問題はあがあるが、とにかく表6の結果から、血中PCBパターンは変動しにくいこと、すなわち皮疹の軽快につれてA→B→Cと改善してゆくような傾向がほとんどないことは、はつきり示されている。

表 6. 昭和48年と昭和53年の血中PCBパターンの変化

改 善	不 変	増 悪
A → B 1	A → A 26	B → A 10
B → C 2	B → B 2	C → A 1
	C → C 8	C → B 3
計 3	計 36	計 14

矢印の左が昭和48年、右が昭和53年のパターンを示す。数字は例数。

次に血中のPCB濃度についてみると、表7にみるように、A、B、Cパターンのいずれも濃度が下がってきている。ただし濃度には相当大きい個人差があり、高濃度の症例ほど低下も著しいようである（最高値の例では56→21 ppb）。現在ではカネクロール以外にもPCBはいろいろに使われており、油症と無関係な「正常人」でも血中PCBは0ではない。ふつうppb単位で2けたに達しない位の数値であることが多いといわれている。そこでこれらの症例のうち、48年にすでに9 ppb以下の低濃度であつた症例のみをとつて表7とおなじ処理を行うと表8となり、平均値でわずかな減少はあるが、もはや有意の低下とはいえないようである。表7、表8からは、一応次のような結論が考えられる。すなわち、PCB濃度が高いうちは、年とともに濃度が低下してくるが、現在の正常対照者と同じ1けたのレベルまで下がると、あとはあま

表 7. 昭和48年と昭和52年の血中PCB濃度の変化
その1（全症例）

	昭 48		昭 53	
パターン	総計・人数	平均	総計・人数	平均
A	288/27	10.7	280/37	7.6
B	89/14	6.4	18/7	2.6
C	59/12	4.9	24/9	2.7

数値の単位は ppb/ml.

表 8. 昭和48年と昭和52年の血中PCB濃度の変化
その2（低濃度群）

	昭 48		昭 53	
パターン	総計・人数	平均	総計・人数	平均
A	119/19	6.3	154/26	5.9
B	43/11	3.9	11/4	2.8
C	36/10	3.6	24/10	2.4

昭和48年にすでに9 ppb以下のもののみ集計
数値の単位は ppb/ml

り変化しないという経過をたどるようである。

これらの結果から油症初期の血中PCBの分析結果を推測してみると、パターンは現在とおなじで濃度が高かつたであろうと考えられる。

次に皮膚重症度とPCBパターンの関係であるが、表9に相関関係を示した。多少複雑で読みとりにくいですが、まずAパターンの欄について、昭44、昭48、昭53の3年度を比較してみよう。B、Cパターンも順次おなじように見てゆくと、おおよその傾向が理解されたいと思う。

まずAパターンを見ると、昭48→昭53において、IVが6→1と減少し、0が1→7と増加している。つまり全体としては、重症度の少ないほうへ移動しているとみることができる。B、Cパターンも同様に重症度0の症例が増加して、重症度の減少傾向を示している。昭44と昭48の比較では、A、B、Cいずれのパターンも重症度の変化はないと見てよいようで、この間に改善傾向があまりないことはやや意外であつた。このことの意味を考えてみると、昭44（初期）から昭48（中期）にかけては、皮疹の数や程度が減少していったが、前に述べたように重症度の基準に定量的意味がないので、重症度そのものはあまり変化しなかつた。昭48（中期）から昭53（後期）にかけては、皮

表 9. 血中 PCB パターンと皮膚重症度の関係

重 症 度	昭 44				昭 48				昭 53			
	A	B	C	計	A	B	C	計	A	B	C	計
0	0	0	0	0	1	1	1	3	7	6	4	17
I	7	5	2	14	10	5	4	19	7	2	1	10
II	6	4	1	11	3	3	2	8	1	3	2	6
III	4	1	0	5	3	4	1	8	7	3	1	11
IV	3	0	0	3	6	1	0	7	1	0	0	1
計	20	10	3	33	23	14	8	45	23	14	8	45

昭和 48 年における PCB パターンによつて、A, B, C の 3 群に分類し、おのおの昭 44, 48, 53 の 3 時期における皮膚重症度を示した。昭和 44 年は受診していない症例があるため、症例数がやや少ない。

疹がさらに減少消失してきたために、重症度も低いほうへ移動してきた、ということであろう。また幸田らが報告したように、重症群（Ⅲ, Ⅳ）はほとんど A, B パターンであること、いいかえれば C パターンの重症者はほとんどないことは、表 9 から明らかに読みとることができる。

本項において表 6～9 から考察を行つた結論を簡条書きで示しておく。

- 1) 年月がたつても PCB パターンは変わりにくい。
- 2) 年月とともに PCB 濃度は低下してくる。
- 3) 皮膚重症度の高い症例（Ⅲ, Ⅳ）は、A あるいは B パターンを示し、C パターンはほとんどない。

治療について

油症の本質的な治療は、PCB の体外排泄をはかることであるが、いろいろと試みられたにもかかわらず結局よい方法は確立されていない。九大油症外来でも投薬は対症療法のみといつてよい状態である。本稿では皮膚症状にたいする治療の現状を簡単に記載する。

1) 色素沈着

薬物療法として Vit. C やグルタチオン剤の内服、リプロンローション（胎盤エキス）外用などを行っているが、ほとんど効果を認めていない。

2) 痤瘡様皮疹

面皰の多いときは、尋常痤瘡と同様な投薬を行つたが、現在そのような症例はほとんどない。現在も残る膿腫にたいしては、希望によつてあるいは化膿を繰り返す場合などに局麻で摘出を行っている。単なる切開・内容圧出では間もなく再発する。また化膿のつよいときは抗生物質の投与を行う。

3) 陥凹性瘢痕

おもに顔面に生ずるので美容的苦痛が大きい。数例にプレーニング（皮膚剝削術）をおこなつたが、深く削らないと残るため完全除去がむずかしく、施術部にのちに稗粒腫を生じやすいなど、あまり成績はよくない。一つ一つの陥凹部をたんねんに切除縫合してゆく方法のほうが美容的には有効であるが、あまりに皮疹が多数であつたり大きく複雑な形状のものには実施できないこともある。

4) 爪刺入

ほとんど第 I 趾爪にみられ、疼痛のため歩きにくいと訴える。入浴後に爪の側方を深く切り取っている人が多いが、あまりに症状高度な場合は根治術を行っている。刺入のみられる部分の爪と爪床を深くまで切除して縫縮する方法で、ふつう入院の上で伝達麻酔で実施しているが、外来手術も可能である。

5) 臍部の角質肥厚

「たこ」や「うおのめ」がよく生じる。なるべく入浴後に削り取るようにし、除去しきれないものはスピール膏貼布で浸軟させ削除している。

6) 痒性皮疹・脱毛など非特異的なもの

このような症状にたいしては、それぞれ湿疹・脱毛症と同様な投薬を行っている。

お わ り に

油症の皮膚症状について、これまでの知見を概説したが、今後の問題について少し考えてみたい。まず皮疹の今後の経過については、油症の本来の皮疹はこれまでの通りにさらに軽快消失してゆくと思われる。一部の重症者に頑固に持続している膿腫や化膿はいつになったら完全に消失するか不明である。今後は爪刺入や陥凹性瘢痕、湿疹様皮疹といった後遺症的なものが主にみられることになるとと思われる。どちらかといえ

ば、皮膚症状が軽快して内科的愁訴が主体となる傾向を示すであろう。

治療については、これまで行ってきたような対症療法的な薬物投与や手術的療法をさらに工夫するというところであろう。これまではまったく別個の画期的な方法の開発は当分のぞめないと思われる。動物実験などで、油症の皮疹形成の様子を病理学的に研究する方向は今後も進展が期待される。

総 括

油症発生以来10年間の皮疹の臨床的研究についてまとめた。①初期の皮疹、②10年間の皮疹の変化、③皮疹の成因、④皮膚重症度と診断基準、⑤治療の各テーマについて概説したほか、血中 PCB の分析結果と皮膚重症度の関連性について最近4年間の変化を考察した。

文 献

- 1) 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.
- 2) 五島応安, 樋口謙太郎: 油症 (塩化ビフェニール中毒症) の皮膚科学的症候論. 福岡医誌 60: 409

-428, 1969.

- 3) 菊池昌弘, 橋本美智雄: いわゆる油症患者の皮膚生検所見について. 福岡医誌 60: 484-488, 1969.

- 4) 幸田 弘: 未発表

- 5) 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.

- 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.

- 7) 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.

- 8) 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.

- 9) Textbook of dermatology, Rook, A., et al. ed. 2nd ed. p. 1555, Blackwell Scientific Pub., Oxford-London-Edinburgh-Melbourne, 1972.

- 10) 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.

- 11) 利谷昭治, 旭 正一, 幸田 弘: 昭和50年度一斉検診における油症患者皮膚所見の推移. 福岡医誌 68: 152-157, 1977.

- 12) 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.

油 症 患 者 の 眼 症 状 (第 4 報)

発 症 10 年 後 の 検 討

九州大学医学部眼科学教室

向 野 利 彦・山 名 泰 生

Ten-year Follow-up Study on Ocular Manifestations
of "Yusho" (Accidental Polychlorinated
Biphenyls Poisoning)

Toshihiko K. KOHNO and Yasuo YAMANA

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

Follow-up study on ocular manifestations of "Yusho" (accidental polychlorinated biphenyls poisoning) during the period of ten years (1968-1978) was reported. The data were obtained from clinical examinations on 75 patients (31 were male and 44 were female), who were diagnosed as Yusho. Particular attentions were paid to check following four major points of important ocular manifestations in the disease: complaint of eye discharge, edema of the eyelid, pigmentation of the eyelid and conjunctiva, and cystic swelling of the tarsal gland.

Eye discharge was still complaint by 46 (64%) out of the 75 patients, although it became extremely less severe. Edema of the eyelid was seen in 3 patients (4%). Pigmentation of the eyelid and conjunctiva was found in 32 (43%), but 9 (12%) showed extraordinarily heavy pigmentation in the inferior conjunctival fornix and lacrimal caruncle. Cystic swelling of the tarsal gland, which might be clinical appearance of keratinous cyst formation, was seen in only 3 patients (4%). However, other 63 patients (84%) showed somewhat abnormal changes of the tarsal gland such as irregularity or disappearance of the gland pattern, infarction and lithiasis.

The result indicated that the ocular manifestations of Yusho had remarkably subsided during the last ten years.

緒 言

PCB (polychlorinated biphenyls の略) が製造工程において混入した米ぬか油を、不幸にも摂食したことにより発生した油症 (PCB 中毒症) において、眼症状は瞼板腺の分泌亢進、結膜の異常色素沈着などと極めて顕著であつた³⁾。また眼脂の増加、上眼瞼の腫脹、視力の減弱、眼痛などの眼に関する訴えを初発症状とした油症患者が数多くみられた²⁾。

1968 年油症発生時より九州大学油症治療研究班は、症状の把握と治療法の確立のため、PCB およびその毒性に関する基礎的研究とともに、油症外来を継続しつつ年一回油症患者の経過観察を行つてきた。この間

の眼症状の推移に関しては加納ら⁴⁾ (昭和 45 年度)、大西ら⁵⁾ (昭和 49 年度)、青木¹⁾ (昭和 49 年度) の報告があり、急性期に記載された眼症状が徐々に軽快していることをうかがわせた。また大西ら¹⁰⁾ は昭和 50 年度の検診の際、血中 PCB 濃度およびパターンと眼症状との関連を統計学的に検討し、結膜色素沈着と瞼板腺分泌亢進が血中 PCB 濃度およびパターンと密接な関連性を有することを示した。

一方眼症の基礎に関する研究としては、生井ら⁹⁾ は油症患者の生検結膜を電顕下に検討し、結膜の基底細胞内にメラニン顆粒が多量に含まれ、このメラニン顆粒は未熟なものが多いこと、他にメラニン微粒子とも考えられる電子密度の高い微粒子が基底細胞の細胞質

中にびまん性に存在することを記載し、油症患者の結膜異常着色はメラニンの過剰生成に基づくものであるとした。同様に青木¹⁾は PCB 投与ラットの結膜を電顕下に観察し、多数のメラニン顆粒が細胞質中にびまん性に存在していることを示した。また大西²⁾は結膜に対する PCB の直接の影響を観察するため、結膜の培養細胞に PCB を投与し、その変化を報告した。

他方菊池³⁾は剖検例の眼瞼を組織学的に検討し、瞼板腺導管上皮の過角化を報告した。さらに 1977 年より研究班が行ったサルの実験的 PCB 中毒症の研究において、眼瞼を組織学的に検討した結果、瞼板腺の病変が瞼板腺角化嚢胞の形成とそれに基づく変化であることが明らかとなった⁴⁾。またこの嚢胞を形成した瞼板腺を圧迫し、排出された内容物から PCB が検出された⁵⁾。

今回は現在までの眼症に関する研究成果をふまえて、昭和 53 年度の油症患者の検診の結果を検討したので報告する。

昭和 53 年度油症検診の報告

1. 対象

1978 年 12 月に行われた昭和 53 年度油症患者の一斉検診（追跡調査）において、九州大学附属病院に受診した油症認定患者 75 名を対象として検討した。年齢別、性別患者数は表 1 に示した。

2. 結果

検診は眼脂過多、眼瞼浮腫、眼瞼・結膜色素沈着、瞼板腺病変について問診と前眼部検査を行い、(+)、(±)、(-) の判定とその詳細について記載した。その年齢別、性別分布を表 2 に示した。

(1) 眼脂過多

自覚症状として油症の急性期には視力低下、眼痛などの訴えが多くみられたが、現在ではもっぱら眼脂の増加が続いている訴えのみであった。その程度は以前に比べて軽く、起床時にのみ自覚するという例が大部分であった。

(2) 眼瞼浮腫

表 1. 年 齢 別 ・ 性 別 患 者 数

年 齢	0～10	11～20	21～30	31～40	41～50	51～60	61 ～	計
男	3	1	6	3	9	3	6	31
女	0	5	3	9	11	9	7	44
計	3	6	9	12	20	12	13	75

表 2. 眼 症 状

年 齢		0～10	11～20	21～30	31～40	41～50	51～60	61 ～	計
		男 女 3 0	男 女 1 5	男 女 6 3	男 女 3 9	男 女 9 11	男 女 3 9	男 女 6 7	
眼 脂 過 多	+			1		2			3
	±	1		3 2	2 3	7 8	1 7	5 6	45
	-	2	1 5	2 1	1 6	2 1	2 2	1 1	27
眼 瞼 浮 腫	+					1 1			2
	±					1			1
	-	3	1 5	6 3	3 9	8 9	3 9	6 7	72
眼瞼・結膜色素沈着	+			1		3 4	1		9
	±				2 3	5 4	3	1 5	23
	-	3	1 5	5 3	1 6	1 3	3 5	5 2	43
瞼板腺の病変	+	1			1	1			3
	±	2	1 3	4 2	2 8	8 10	3 7	6 7	63
	-		2	2 1	1	1	2		9

眼瞼浮腫が多少ともみられたのはわずか3名で、その程度も比較的軽度であつた。いずれも眼瞼圧迫により白色チーズ様物が排出されるなど、瞼板腺病変が残っている例であつた。

(3) 眼瞼・結膜の色素沈着

本症候は加齢による生理的色素沈着との区別が困難であつたが、瞼縁皮膚、輪部結膜、結膜円蓋部、涙丘部に顕著な色素沈着を呈した例を(+)とし、生理的色素沈着と区別し難い例を(±)と記載した。全体として色素沈着は軽減していた。しかし結膜囊、涙丘部にみられるびまん性色素沈着は、生理的色素沈着との区別を容易にする所見であり、この所見が残存している例がかなりみられた。

(4) 瞼板腺の病変

瞼板腺の病変は油症の急性期には分泌亢進・腫大と記載された³⁾。しかしその後、瞼板腺の組織学的検討により、瞼板腺導管上皮の過角化による角化嚢胞の形成が本症候の主体であることが明らかとなつた⁶⁾。そこで今回の検診に際しては、角化嚢胞の形成に相当する所見を認めた例に瞼板腺病変(+)とし、その他の所見を(±)とした。

角化嚢胞の形成以外に瞼板腺に観察できた所見は、瞼板腺の不規則な配列、瞼板腺一部または全部の消失と、その部結膜の瘢痕化、瞼板腺の梗塞・結石、眼瞼圧迫による瞼板腺開口部からの白色チーズ様物排出などであり、その患者数は表3に示した。

3. 症例

ここで油症の重篤な1例の急性期(10年前)の所見、前眼部写真と今回のそれを示しておく。

43歳 主婦

1965年ごろより米ぬか油を使用していた。

1968年2月ごろより顔面に皮疹を生じ、3月末上眼瞼浮腫、眼脂の増加を来した。6月(33歳)来院時、典型的な油症の皮膚症状とともに上眼瞼浮腫、瞼球結膜の混濁、色素沈着、圧迫による瞼板腺よりチーズ様分泌物排出などの所見がみられた(写真上図)。

その後継続して治療を受けていた。

今回(1978年12月)みられた眼所見は次の通りである。眼脂分泌はつづいているもののその程度は軽く、眼瞼には軽度の浮腫が認められた。結膜円蓋部には色素沈着が残存し、結膜は混濁し、瞼板腺は肉眼的に観察できず、完全に瘢痕化しているようであつた。しかし眼瞼圧迫にてチーズ様分泌物の排出が一部に認められた(写真下図)。

考 察

1968年夏以来、西日本一帯に発生した油症(PCB中毒症)の急性期の眼症状については、すでに詳細な記載がある²⁾³⁾。またこの眼症状が徐々に軽快していることは、その後の報告からも明らかである¹⁾⁴⁾⁸⁾。

以下においては現在までの研究成果をふまえて、発症10年後の眼症状を急性期に記載された眼症状と比較検討した。

1. 自覚症状

油症の初発症状として、眼脂の増加、上眼瞼の腫脹、視力の減弱、眼痛などの眼症状の訴えは136例中52例にみられた²⁾。また「典型例では起床時に瞼縁が膠着して開瞼できないほどの著しい眼脂の増加と眼瞼の腫脹(浮腫)、結膜の充血、異和感、熱感、視力低下などを自覚するものが多く、軽症例でも眼脂の増加と結膜の充血、軽度の上眼瞼の腫脹(特に発症の初期)を訴えるものが多い³⁾と記載された。発症6年

表 3. 瞼 板 腺 の 病 変

	0~10	11~20	21~30	31~40	41~50	51~60	61 ~	計
	男 女	男 女	男 女	男 女	男 女	男 女	男 女	
	3 0	1 5	6 3	3 9	9 11	3 9	6 7	
瞼板腺の不規則配列	2	2	1 1	1 4	6 7	2 5	5 5	41
瞼板腺の消失・結膜 瘢痕化	2	1 1	4 1	2 6	9 9	3 6	5 6	55
瞼板腺の梗塞・結石	1		2 1		2 1		3 1	11
眼瞼圧迫による瞼板 腺からのチーズ様分 泌物排出					3 4		2 2	11



重篤な油症患者（本文中症例）の左眼前眼部写真

上図は1968年（33歳）油症の急性期。眼瞼皮膚、結膜円蓋部に強い色素沈着。瞼結膜は混濁、色素沈着を呈し、瞼板腺は明らかでない。瞼縁の混濁著明。下図は1978年（43歳）油症発症10年後。結膜円蓋部の色素沈着は残存。瞼板腺は肉眼的に観察できず、瞼縁近くの結膜は混濁、癬痕化。

目の検診の際行われた問診では、147名中137名が「眼やにが出ますか」という質問に「はい」と答えた。しかし一日中眼脂が出ると答えた例は56名と約1/3であった⁶⁾。今回の検診では眼脂が多くて苦痛を訴えた例はごく少数で、ほとんどが「朝だけ」あるいは「時々」と答えた。また発症当初にみられたような強い訴えを眼症状に関してする例はみられなかった。

当初自覚症状の原因は瞼板腺の分泌亢進と考えられていた。しかし実験的 PCB 中毒サルの瞼板腺を組織学的に検討した限りでは、分泌亢進の所見は明らかでなく、瞼板腺の腺房は萎縮していた。眼脂過多は瞼板腺に蓄積した角化物が排出されたためではないかと考えられた⁶⁾。その他に、排出された角化物の刺激による結膜炎、結膜の過角化、瞼板腺以外の分泌腺の障害などが眼脂過多の原因として想定できるが、現在のところ明らかでない。

2. 眼瞼浮腫

10年前の報告では、眼瞼浮腫は228例中36例(16%)³⁾、138例中24例(17%)²⁾の頻度であった。しかし1974年の検診では147例中4例(3%)⁸⁾、今回は3例(4%)と著しく減少している。

瞼板腺病変が明らかであった例に眼瞼浮腫がみられたことから、瞼板腺の病変に続発した症候と考えられる。

3. 眼瞼・結膜の色素沈着

色素沈着は油症患者の皮膚・粘膜に認められ、特徴的な所見であった²⁾。眼部では瞼結膜、球結膜のいずれにもみられたが、一般に下瞼結膜、下円蓋部結膜に強く、典型例では瞼結膜全体に褐色の色素沈着がみられ、下円蓋部、球結膜、涙丘、輪部球結膜などにも認められた³⁾。

発症初期には228例中瞼結膜色素沈着110例(48%)、輪部球結膜色素沈着103例(45%)、円蓋部色素沈着67例(29%)であった³⁾。今回は部位別に統計をとらなかつたが、32例(43%)に色素沈着が認められ、そのうち生理的色素沈着と明らかに区別できたのは9例(12%)であった。色素沈着の程度が急性期に比べて軽減していることは明らかであった。

結膜色素沈着の電顕的検討で、とくに基底細胞内のメラニン顆粒の増加が示された³⁾。しかしメラニン顆粒を形成するメラノサイトにメラニンの過剰生成があるか否かは明らかにされていない。さらに油症患者の異常色素沈着は、軽快しているとはいえ現在も認められるため、急性期の症状が残存しているのか、現在もメラニン色素の過剰生成が続いているのか明らかに

する必要があると考えられる。

4. 瞼板腺の病変

油症の発生当初、特徴的な他覚的眼所見の一つとして瞼板腺の分泌亢進が記載された。すなわち、患者の角膜は油膜に覆われた状態を呈し、典型例では瞼板腺の開口部に一致して瞼縁に白色チーズ様分泌物が付着、瞼板腺は嚢腫状に腫大し、黄白色の梗塞様分泌物が存在、腺の開口部は隆起し瞼縁は凹凸不整となつてゐる。このような症例では上眼瞼を軽く反転するだけで、例外なくチューブの内容物を押し出すように白色の比較的硬いチーズ様分泌物が圧出される。そして瞼板腺分泌亢進とされた例は228例中120例(53%)であった³⁾。

その後実験的 PCB 中毒サルの眼瞼を組織学的に検討した結果、瞼板腺の分泌亢進は明らかでなく、瞼板腺は角化嚢胞を形成し、腺房は萎縮していくことが認められた。さらに油症患者の剖検例の眼瞼が組織学的に検討されて、実験モデルと同様の変化を示すことが明らかとなつた⁶⁾。すなわち油症(PCB中毒症)の急性期の瞼板腺の変化は角化嚢胞の形成とそれに基づく病変であり、臨床的には角化嚢胞が瞼板腺に一樣に多数形成されることが pathognomonic と考えられた。さらに実験モデルでは嚢胞内容物が自然に排出されると、虚脱した嚢胞壁のみが残存し、症状が改善した⁶⁾。これは油症患者の角化嚢胞形成期に眼瞼マッサージにより嚢胞内容物が排出されると症状が改善することを裏づけた³⁾。

今回観察した瞼板腺の病変のうち、急性期のようにすべての瞼板腺の腫大(角化嚢胞形成)は認められなかった。一部に腫大が明らかであった例は3例(4%)であった。しかし大多数において瞼板腺は肉眼的に観察できたが配列是不規則で(41例:55%)、結膜の一部に瞼板腺が観察できない個所があり、そこは癬痕化した結膜でおおわれていた(55例:73%)。これらの症例のうち眼瞼圧迫により瞼板腺からチーズ様分泌物が排出された例が11例(15%)みられたが、肉眼的に瞼板腺の腫大を伴わない例もみられた。また瞼板腺の梗塞、結石として記載した例は、急性期の瞼板腺の腫大とは明らかに異なつてゐた。

現在みられる瞼板腺病変の大部分は、必ずしも油症患者に特徴的ではなく、瞼板腺を侵す他の疾患にもみられる変化であつたが、以前瞼板腺に病変が存在したことを示す二次的病変として興味深いものであつた。

また、実験動物においては瞼板腺の角化嚢胞の内容物から PCB が検出できた⁷⁾。今後、油症患者になお

みられるチーズ様分泌物から **PCB** が検出できるか否かが、瞼板腺の病変の現状を判定する一つの手がかりとなると考えられた。

結 語

1978 年 12 月に行われた昭和 53 年度油症患者の一斉検診（追跡調査）の結果を報告し、現在までの研究成果をまとめ、発症 10 年後の眼症状を検討した。

主な眼症状は眼瞼・結膜の色素沈着と瞼板腺の病変である。急性期における主要な自覚症状は、瞼板腺の角化嚢胞の形成に基づくものと考えられ、現在ではこの瞼板腺病変は明らかに軽快している。しかし色素沈着がなお残存している例が多くみられた。

稿を終るにあたり、生井浩名誉教授、谷口慶晃教授、猪俣孟助教授の御指導、御校閲に感謝いたします。

文 献

1) 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。

2) 五島応安，樋口謙太郎：油症（塩化ビフェニール中毒症）の皮膚科学的症候論。福岡医誌 60：409-431, 1969。

3) 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。

4) 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。

5) 菊池昌弘，御鍵徹治，橋本美智雄，小嶋 亨：いわゆる油症患者の 2 割検例。福岡医誌 62：89-103, 1971。

6) 向野利彦，大西克尚，石橋達朗，菊池昌弘：実験的 **PCB** 中毒サルおよび油症患者剖検例における瞼板腺（マイボーム腺）の病理組織学的研究。福岡医誌 70：135-171, 1979。

7) 向野利彦，広中博見：未発表データ

8) 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。

9) 大西克尚，荒川哲夫：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。福岡医誌 68：109-122, 1977。

10) 大西克尚，吉村健清：油症健診受診者の血中 **PCB** と眼症状との関連について。福岡医誌 68：123-127, 1977。

油症患者における口腔病変の推移

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・阿 南 ゆみ子
赤 峰 昭 文・青 野 正 男

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

Hiroshi FUKUYAMA, Yumiko ANAN,
Akifumi AKAMINE and Masao AONO

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

Chronological alteration of blood PCB levels and oral lesions (oral pigmentation and retarded eruption of permanent teeth) was examined for 10 years from the onset of Yusho (PCB poisoning) in 1969.

The results were summerized as follows:

- 1) It was suggested that the blood PCB levels and the oral pigmentations were gradually decreasing year by year.
- 2) The alteration of blood PCB levels, however, was not always in alignment with that of oral pigmentations. It was suggested that the role of PCB to the oral pigmentary lesions was some "trigger".
- 3) The retarded eruption of permanent teeth, the anomalies in number of the teeth and in the shape of the root were discussed of Yusho patients. It was suggested that such lesions were indirectly affected with PCBs. However, further observations, research and treatment are needed.

緒 言

昭和43年にPCB中毒が発症して以来、九大油症治療研究班は、その発症の機序および治療法について研究を重ね、第1～第6集^{20)~25)}にわたって報告してきた。要約すれば、原因物質のPCBの血中濃度をはじめ、皮膚症状、内科的徴候、その他眼や呼吸器症状も軽度ながら改善のきざしを認めるといえるだろう。しかし治療は対症療法の域を脱してはいない。いわゆる油症の症状の一つとして、歯科領域では色素沈着と歯牙の萌出遅延が関連症状として検診時に主として調査されてきたが、文献ではカルシウム代謝の異常が示唆されている（船津ら¹⁴⁾、Yagi et al.⁴⁶⁾、曾我ら³⁹⁾）。発症10年目の、いわゆる歯科領域での症状の推移について今回まとめて報告し、合わせて今後の問題点について考察する。

対象ならびに検討事項

この検索の対象には、昭和44年度、46、47、48、49、51、52、53年度一斉検診のカルテ、X線写真および口腔写真を資料として用いた。検討事項は次の通りである。

(1) 油症患者における血中PCBの濃度とパターンの一斉検診時の経年的変化。

経年的な血中PCB濃度とパターンの全体レベルでの推移について比較する。

(2) 油病患者における口腔領域での色素沈着の発現率の経年的変化について。

(3) 油症患者における血中PCBの濃度の経年的な変化と口腔領域の色素沈着の経年的な変化との関係。

(4) 歯牙に関する検討

萌出遅延、歯胚欠損、過剰歯、歯根の彎曲などに対し、パントモグラフ、石膏模型をもとに考察する。対

表 1. 昭和47年度検診時における油症患者の血中 PCB の濃度と性状

Patterns	PCB concentrations (ppb)																					Total (%)	Averages (ppb)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	19	20	22	27	31			
A		4	12	7	7	11	4	11	3	4	4	2	3	1	2	4	2	1	1	1	84 (65)	8.4	
B		2	2	3					1					1							9 (7)	5.0	
B-C		1		2	1		1	2													7 (5)	5.4	
C	1	7	13	1	3	3			1												29 (23)	3.4	
Total	1	14	27	13	11	14	5	13	5	4	4	2											

表 2. 昭和52年度検診時における油症患者の血中 PCB の濃度と性状

Patterns	PCB concentrations (ppb)																		Total (%)	Averages (ppb)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	17	21			
A	1	8	4	6	6	8	7	5	2	1	4	1	2		1	1	1	58 (56)	6.6	
B	2	1	4	1	2													10 (10)	3.0	
B-C	2	1	1	1														5 (5)	2.2	
C	3	10	11	2	2		1	1										30 (29)	3.0	
Total	8	20	20	10	10	8	7	6	2	1	4	1	2		1	1	1	103	5.0	

象は油症発症時の年齢 (0~14 歳, 油症新生児) を基準としてサンプリングを行った。

(5) 色素沈着除去の臨床結果 (2 例) について順次述べる。

結 果

1. 油症患者における血中 PCB の濃度とパターンの一斉検診時の経年的変化

対象患者は福岡, 北九州および久留米地区のものである (表 1, 2)。

昭和 47 年度対象患者は 129 名で各パターン別の比率は A: 65%, B: 7%, B-C: 5%, C: 23% で, 各々の平均 PCB 濃度は順に 8.4, 5.0, 5.4, 3.4 ppb で, 全体としての血中濃度の平均は 6.9 ppb であった。昭和 51 年度は表には示していないが, A (8.2 ppb), B (2.9 ppb), B-C (2.3 ppb), C (3.6 ppb), で平均 5.7 ppb であった。昭和 52 年度患者対象 103 名, A (56%), B (10%), B-C (5%), C (29%) で, 濃度は順に 6.6, 3.0, 2.2, 3.0 ppb で, 平均は 5.0 ppb であった。これらのことから経年の検診時の患者血中 PCB 濃度は減少しつつあることを示していた。

2. 油症患者における口腔領域での色素沈着の発現率の経年的変化について

上記の同年度一斉検診結果のもので比較した (表

3, 4)。カルテには, 色素沈着の程度が記載されているが, 有 (+), 無 (-) ということでの発現率で歯肉, 口唇, 頬粘膜に分けて比較してみた。

昭和 47 年度検診では患者 148 名, 未認定者 (対照) 17 名であった。その結果患者群では有色素沈着が表 3 に示すように, 歯肉に関しては患者内でも発現率は高く 72% で, 対照群では 47% であることからかなりの差として認められた。口唇, 頬粘膜については患者でも有所見者が少ないが, 少ない中に対照群と比べ

表 3. 昭和47年度検診時における油症患者の口腔領域における色素沈着の発現率

Findings	Patients		Control	
	+	(%)	+	(%)
Location				
U. &/or L. Gingiva	107(72)	41(28)	8(47)	9(53)
U. &/or L. Lip	63(43)	85(57)	3(18)	14(82)
L. &/or R. Buccal Mucosa	13(9)	135(91)	1(6)	16(94)

(+ : Pigmentation
- : No findings
Total number

(Patient : 148
Control : 17

(U : upper
L : lower

(L : left
R : right

表 4. 昭和52年度検診時における油症患者の口腔領域における色素沈着の発現率

Findings Location	Patients		Control	
	(%)		(%)	
	+	-	+	-
U. &/or L. Gingiva	65(65)	36(34)	12(32)	25(68)
U. &/or L. Lip	47(47)	54(53)	1(3)	36(97)
L. &/or R. Buccal mucosa	19(19)	82(81)	2(5)	35(95)

(+ : Pigmentation
- : No findings

Total number

(Patient : 101
Control : 37

るとやや高い発現率を示していた。昭和52年度一斉検診では、患者101名、未認定者37名であったが、歯肉に関しては患者内でも発現率は高く、65%で他の部位での色素沈着の発現率は、昭和47年度と同じ傾向を示した。しかし、その比率は口唇、頬粘膜ではやや増加していた。

次に口腔領域の色素沈着を発症時年齢からの経年的変化について検討を加えてみた。ここでは、歯肉、口唇、頬粘膜の色素沈着の色調、形状、範囲については分類が困難であり、検診者による判定の差もかなりの比重を占めること、特に歯肉では2歯の中間に点状

にある色素沈着をどの様に表現するのかが問題となる。カルテにおける図示の場合は両方の歯牙にかかわると解釈し、いわゆる範囲を重視した点数制による表現を試案的にこころみ、1歯につき頬側と舌側を問わず1点、口唇は上下各々1点、頬粘膜は左右各々1点を与え数量化した。このスコアの合計が変化する場合、先に述べた部位記載のあいまいさを考えて、少なくとも3以上変化したものを増大ないしは減少として判定した。かつ一斉検診のデータの中で、昭和46年度は歯肉の色素沈着の部位を記入されたものは少なく、すなわち次年度のもの以後を基準として判定を下し、この年度を基準年度と定めた。昭和46年のデータは参考とした。また、色素沈着のスコアも経年的に次第に変化したり、ある年度では急増あるいは急減したり、そして再び増大ないしは減少するといった動きを示すものがあつた。そこで、その基準となつたスコアに対して、昭和53年度までの油症患者の色素沈着までを含めて増減の有無の判定をした(表5-A, B, C)。なお油症新生児群とは、油症発症年度を含め以後に生まれた者を対象とした。

この結果によれば、色素沈着が増大した群(45%)、無変化群(27%)、減少群(28%)となり、増大した群の年代層で高率を占めた年代群は20~40歳代、男子では10歳代と30歳代であり、女子では30歳~40歳代であつた。

また減少した群では、男子では20歳代、女子も20歳代であつた(患者総数119名)(図1, 2)。

表 5-A. 口腔領域の色素沈着の経年的推移と油症発症時年齢との関係

色素沈着	増大(↑)	変化なし(—)	減少(↓)	↑ — ↓
性別	(♂ ♀)	(♂ ♀)	(♂ ♀)	< % >
発症時年齢				
油症新生児	3 (1・2)	4 (2・2)	1 (0・1)	6 13 3
0—3 (才)	4 (3・1)	4 (1・3)	1 (1・0)	7 13 3
4—9	6 (3・3)	4 (1・3)	3 (1・2)	11 13 9
10—19	7 (3・4)		2 (1・1)	13 6
20—29	6 (4・2)	7 (1・6)	10 (5・5)	11 22 31
30—39	15 (4・11)	2 (1・1)	6 (4・2)	28 6 18
40—49	11 (5・6)	8 (4・4)	4 (1・3)	20 25 12
50—59	2 (1・1)	3 (1・2)	5 (3・2)	4 8 15
60—69			1 (1・0)	3
計	54 (24・30)	32 (11・21)	33 (17・16)	119 (52・67)

↑ : 54/119 (45%) — : 32/119 (27%) ↓ : 33/119 (28%)

{ ♂ : 24/52 (46%) { ♂ : 11/52 (21%) { ♂ : 17/52 (33%)
{ ♀ : 30/67 (45%) { ♀ : 21/67 (31%) { ♀ : 16/67 (24%)

表 5-B. 色素沈着の経年的推移における油症発症時年齢に占める男女別の割合

色素沈着 発症時年齢	増大		変化なし		減少	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
油症新生児	4	7	18	10	6	6
0—3 (才)	13	3	9	14	6	
4—9	13	10	9	14	6	13
10—19	13	13			6	6
20—29	16	7	9	29	29	30
30—39	16	37	9	5	24	13
40—49	21	20	37	18	6	19
50—59	4	3	9	10	17	13
60—69					6	

表 5-C. 油症発症時年齢別にみた色素沈着の推移に占める割合と男女別の割合

色素沈着 発症時年齢	増大		変化なし		減少	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
油症新生児	38(33・40)		50(67・40)		12(0・20)	
0—3 (才)	44(60・25)		44(20・75)		12(20・0)	
4—9	46(60・38)		31(20・38)		23(20・24)	
10—19	78(75・80)				22(25・20)	
20—29	26(40・15)		30(10・46)		44(50・39)	
30—39	65(44・79)		9(11・7)		26(45・14)	
40—49	48(50・46)		38(40・31)		14(10・23)	
50—59	20(20・20)		30(20・40)		50(60・40)	
60—69					100(100・0)	

3. 油症患者における血中 PCB 濃度の経年的な変化と口腔領域の色素沈着の経年的変化との関係

昭和 47 年度には血中 PCB 濃度が記載されているので、発症後 4 年目であるが一応の基準とし、その濃度が如何に変化してきたかを昭和 52 年度の一斉検診時までのデータを用い、先の表 5 の患者から無作為に経年的に検診を受けた患者 66 名（男 26 名，女 40 名）を抽出した。ちなみにそれらの発症時年齢別を表 5 に準じてその構成をみると、油症新生児群 1 名（男：0，女：1）以後カッコ内を含めて記載すると、0～3 歳は 7 名（3，4）4～9 歳は 2 名（0・2）10～19 歳は 4 名（1・3），20～29 歳は 7 名（3・4），30～39 歳は 18 名（6・12），40～49 歳は 14 名（6・

8），50～59 歳は 11 名（4・7），60～69 歳は 2 名（0・2）であつた。色素沈着の変化は先に述べたスコア化に準じて、各々増大，変化なし，減少とに分類した。それらの結果は表 6—A・B のようである。

PCB の濃度の変化と色素沈着が平行すると仮定した場合のその比率は $12+14+5/66$ (46%) で、連合による χ^2 検定，イエーツ修正しても 30% の危険率でやつと有意となる程度で、むしろ相関とするには危険である結果であつた。PCB の増減と逆の態度をとった色素沈着群は 21%，PCB の変動はなくても色素沈着が変動する群が 14% で、減少を示した群は 3% であつた。また、PCB が変動しても色素沈着の変動を示さなかつた群は 19% であつた。

表 6-A. 油症患者血中 PCB 濃度の経年的推移とその口腔領域色素沈着の経年的推移との関係。患者数の分布。

PCB 濃度変化 色素沈着の変化	増大		変化なし		減少		計
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	
増大	12	6	7	1	9	4	28
変化なし	3	0	5	1	9	4	17
減少	5	4	2	1	14	5	21
計	20	10	14	3	32	19	66

表 6-B.

PCB 濃度変化 色素沈着の変化	増大		変化なし		減少	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
増大	18%		11%		14%	
変化なし	5		7		14	
減少	7		3		21	

表 1～4 までの結果から血中 PCB と色素沈着は減少の傾向があると述べた結果に合致する群は 21% という結果を示した。

4. 歯牙に関する検討

(1) 歯牙萌出遅延について（表 7）

遅延と判定する基準については，Logan and Kronfeld²⁶⁾ (1933)，藤田⁷⁾，Van der Linden &

Duterloo¹⁵⁾ (1976) の統計報告や所見から、歯牙萌出が明瞭に遅れのあるものを(+)と判定した。サンプリングでは、パントモグラフと石膏模型が経年的にそろった患者で、しかも発症時の年齢が14歳までの計51名(男:20, 女:31名)を無作為に抽出した。

表 7. 油症患者 (51名) の歯牙萌出遅延傾向と発症時年齢との関係

歯牙萌出遅延 発症時年齢	+	-	+
	(♂・♀)	(♂・♀)	群 (単位%) (♂・♀)
油症新生児	2 (1・1)	4 (3・1)	2/6 (25・50)
0—2 (才)		10 (5・5)	
3—5	3 (1・2)	10 (4・6)	3/13 (20・25)
6—8	3 (0・3)	11 (4・7)	3/14 (0・30)
9—11	1 (0・1)	4 (1・3)	1/5 (0・25)
12—14		3 (1・2)	
計	9 (2・7)	42 (18・24)	

有所見(+)……9/51 [18%]

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{♂: } \frac{2}{20} \text{ [10\%]} \\ \text{♀: } \frac{7}{31} \text{ [23\%]} \end{array} \right.$$

これによると油症患者 51 名中 9 名 (18%), 男性 (10%), 女性 (23%) で、油症新生児 6 名中 2 名 (33%) に萌出の遅延所見がみられた。年齢別では 3～8 歳までの群に多くみられ、男性では 3～5 歳、女性では 3～11 歳までに占める割合が多かった (図 3, 4)。

表 8. 油症患者 (43名) における永久歯歯根欠如保有者と発症時年齢との関係

歯根欠損 性別 発症時年齢	有		無	
	♂	♀	♂	♀
油症新生児		1 (1/6)	4	1
0—2 (才)			5	5
3—5		1 (1/13)	5	7
6—8		2 (2/14)	5	7
計	0	4	19	20

患者数 $\left[\begin{array}{c} \text{♂} \\ \text{♀} \end{array} \right] \begin{array}{c} 19 \\ 24 \end{array}$ 計 43 名

永久歯歯根欠損保有率
4/43 (9%)

[♂: 0/19 ♀: 4/24 (17%)]

(2) 永久歯歯根欠損と油症発生時年齢について (表 8)

この分析のためのサンプリングは (1) と同様な方法であるが、歯根の数の確認のためのデータ集計では、対象数と発症年齢群の範囲が狭められた。その結果、油症患者 43 名中 4 名 (9%) に認められ、しかも女性患者では 24 名中 4 名 (17%) であった。

また、この欠損所見とは逆に過剰歯所見については 43 名中 2 名 (5%) で男女各々 1 名づつ 0～2 歳群 (男性), 3～5 歳群 (女性) にあり、特に女性群の患者は、2 本の過剰歯が上顎前歯部に存在していた (図 5, 6)。

(3) 歯根の彎曲 (異常な歯根形成) (表 9)

(1) の場合とサンプリングの方法は同様であるが、経年的経過が重要となる。またこの歯根の彎曲 (異常な歯根形成) はパントモグラフによる所見のため、近遠心的な方向に限られている。それらの有所見者と、特に発症時年齢との関係ということで、15 歳ごろには第二大臼歯も萌出傾向を示すところからサンプリングの対象として無作為に抽出した結果、患者総数 47 名中に 36 名 (77%) 存在し、そのうち男性 (63%), 女性 (86%) であり、かなり平均して彎曲する歯根をもつものが多いことがわかった。この歯根彎曲はとくに上顎側切歯と下顎第 1, 第 2 小臼歯, 第一大臼歯, 犬歯の順にその彎曲歯根がみられ、その発症時年齢の

表 9. 油症患者 (47名) における永久歯歯根彎曲を保有する者と発症時年齢との関係

歯根彎曲 性別 発症時年齢	+		-	
	♂	♀	♂	♀
油症新生児			3	1
0—2 (才)	3 (6/9)	3	2	1
3—5	2 (9/12)	7	2	1
6—8	5 (13/15)	8		1
9—11	1 (5/5)	4		
12—15	1 (3/3)	2		
計	12	24	7	4
	36		11	

患者総数 47 名 (♂: 19 名, ♀: 28 名)

<永久歯>

歯根彎曲保有率:

36/47 (77%)

{ ♂: 12/19 (63%)
♀: 24/28 (86%) }

表中の () は年代別有所見率

群の分布も3～8歳までの群に大半を占めていた(図7)。

5. 色素除去療法の治験例(2例)

症例1. 27歳女性. 認定患者. PCB 血中濃度については不明. 主訴: 歯肉の色素沈着除去. サンドペーパーコーンと眼科用鋭匙にて物理的な除去療法を行う(図8). 手術時の生検の病理組織学的所見は, **para-keratosis** と **melanin pigmentation** がみられた(図9, 10). 術後3か月(上顎)と術後2か月(下顎)の所見では上顎右側中切歯と側切歯間に軽度の色素沈着が認められる(図11).

症例2. 43歳女性. 血中 PCB 濃度は 32 ppb で A パターンを示している. 症例1と同様に歯肉の **grinding and scratching** を行い, さらに **curettage** を行ったが, 術後1年で再発がみられる(図12, 13, 14).

考 按

昭和43年に油症事件が起こり, 九大油症研究班のもとに口腔病変について検診に参加し, おおよそ口腔病変として最初に注目したのは口腔領域の色素沈着であった(青野ら¹⁾, 青野・岡田²⁾). すなわち, この色素沈着は歯肉, 口唇, 頬粘膜において未認定者の7倍もみられ, やや女性患者に多く若年者(0～10歳)に高頻度(62.5%)にみられた. 部位的には, 歯肉, 口唇, 頬粘膜の順に多くみられた. 歯肉では特に前歯部の顔面側に多く, また付着歯肉部に種々の形状で発現している. 当時の自覚症状には, 粘膜の剥離, 口渇, 歯牙の挺出感なども認められた. その後, 検診時に一般口腔診査とともに色素沈着を主として記録してきた. 発症後10年が経過し, その途中年度の色素沈着については年度ごとの油症研究班の報告が行われてきた. 研究班以外にも, 六反田ら³⁵⁾が色素沈着について報告し, ほぼわれわれの報告と類似する旨を述べている. ところでこれらの色素沈着と血中 PCB の濃度および性状が関係しているかについては, ガスクロマトグラムによつて, 増田ら²⁸⁾, 高松ら⁴²⁾がその有用性を発表して以来, 油症の臨床症状や, 皮膚症状とかなり相関することが明らかとなった(幸田・増田¹⁸⁾, 重松ら³⁸⁾, 高松ら⁴³⁾). 一方, 口腔内色素沈着との関係も考察してみたところ, 血中 PCB 濃度および性状がかなり関係していることを示唆することができた(福山ら¹³⁾). これらのことより10年目を迎えるに当たり, 血中 PCB 濃度の経年的推移と口腔領域の色素沈着の経年的推移について検討を行った. そ

の結果血中 PCB レベルと他科症状(皮膚, 呼吸器, 眼症状)はわずかながら一斉検診によれば改善, 減少の傾向がみられている(福岡県衛生部^{9)・12)}, 旭ら⁴⁾, 重松ら³⁸⁾, 利谷ら⁴⁵⁾, 大西ら³³⁾). われわれも, この PCB 濃度の低下傾向を確認した.

さて口腔領域の色素沈着については, 曾我⁴⁰⁾は PCB との関連性を見いだせなかつたと発表しているものの, 同じ年内の観察であるが色素沈着の比率がやや減少していたことを報告している. 年度ごとの一斉検診でのわれわれの集計においても, 一応の減少傾向を認めることができた. 対照の数が少ないのは, その年度の未認定者の数であるが, 他の年度の対照者の有所見者の比率は, 大きくは差がなかつたので患者と比較するには無益でないであろう. また峯²⁹⁾, 黒田・唐住¹⁹⁾の報告とも, 大きくは差がなかつたので対照群の値はほぼ信頼できよう. しかしながら, 油症患者において総体的レベルでは確かに色素沈着は減少しつつあるものの, 個別的にも全体と平行して色素沈着の推移が移動する患者の比率はいかなるものか, 藤林⁶⁾のいう年齢的要素は本症発症時における患者においても無視できず, 発症時年齢との関係を検討することにした. 皮膚症状の経年的推移は旭ら⁴⁾が点数化して検討している.

口腔色素沈着は先にも述べたが, 複雑な形状を呈しているため沈着範囲を重視した. ただ, 歯肉の歯間乳頭部に点状に存在する色素沈着の範囲表現は, 図示されたデータではより遠心側の歯牙まで含めた. 歯式表示の場合はそのまま点数化した. 色素沈着の経年的変化の判定では, 基準年度から最終年度値の変化が3点以上を増大, 減少と区別し, その結果, 減少したものの28%, 不変27%で, 表3, 4の結果とはやや逆の結果を得ている. これは, 記録による誤差を防ぐに3点以上としたこと, 色調の変化や口唇, 頬粘膜の変化(形状, 範囲)は正確に加味してはいないので, そのような結果になつたのでないと思われる. しかし, 本当に範囲に関して減少したと判定される患者は以外に少ないし, その男女間の差もほとんどなかつた. だが発症時年齢との関係では若干性差とともに差があるようであつた. 増大群は43%と高い値を示した.

さて, 血中濃度との関連をみると, 口腔領域の色素沈着は必ずしも同調して推移していないらしい, ということは, 発症する以前のデータが得られていないこと, 血中 PCB 濃度が発症年度から測定できなかつたことなどが断定を困難にさせているかもしれないが PCB が急性ないしは, 亜急性に経口的に体内に摂取

され、一部は排泄されるものの蓄積した PCB が再度血中に溶出するなどの代謝による影響で、色素沈着の発現頻度が高められたとする PCB の中毒発症時における一種の trigger の役割が考えられる。

したがって経年的に少しずつ血中 PCB 濃度は減少しつつあるものの、色素沈着は一度沈着を起こすとただその色素沈着の発現機序は不明の今日であるけれども、沈着を解消させるほどの関係を PCB とはもたなかったかもしれない。また色素沈着が油症の内因的原因の部分症状ならば内分泌系の関与も推測される。しかし、それらを確実に支持する報告も得られていないような現況からは、色素沈着の消長については、その性状、色調、分布について更に詳細かつ普遍化のできるようなシステムを考えて検診に望むことが必要である。

近年、歯肉の色調を光の三原色を使って色彩工学的に感知器を使うことにより、数値化がされている(西田ら³¹⁾)。これらの手段などを加味すれば、色素沈着の推移を正確に反映させることができるであろう。

次に、これら色素沈着の病的な意義は、Addison 病、Peutz-Jeghers 症候群、Albright's 症候群、神経線維腫症、黄疸などの内因性的原因や、外因性的原因(蒼塩、鉛、銀、水銀)によって色素沈着が起こるといわれている(前田²⁷⁾)。

この色素沈着が、炎症や新生物とかかわりがないとすれば、審美的な障害が問題となる。これに対する療法は、岡木ら³²⁾、伊藤ら¹⁷⁾も述べているように、歯肉の乱切法、歯肉表面の削除、切除法、凍結腐蝕法、フェノール・アルコールによる化学的腐蝕法が現在考えられている。フェノール・アルコール法を使つての1年後の色素沈着は12名中7名にみられたと宮崎ら³⁰⁾は発表している。伊藤ら¹⁷⁾は電気メス、ダイヤモンドポイントによる歯肉表層部を切除ないし削除を行い、6か月では再発なしと述べている。われわれの2例の治験結果では2名とも、やはり再発を認めている。これらの療法に、Vitamin C 剤の貼布などを宮崎ら³⁰⁾は試案に出しているが、更に根治療法の開拓が要求される。

次に歯牙病変についてであるが、特定疾患における歯牙の萌出遅延に関する報告はほとんど皆無のようである。一般に永久歯の萌出遅延を判断するには、乳歯の脱落遅延などの影響を全く受けない第一大臼歯が選ばれる(石川・秋吉¹⁶⁾)。一般に永久歯の萌出遅延は、永久歯歯胚の位置不正、萌出嚢胞などによる局所原因や、遺伝疾患が関与するといわれ、永久歯全歯に遅延が及ぶ場合、ビタミン欠乏病(クル病)内分泌障

害(下垂体、甲状腺、副甲状腺、副腎、性腺)先天梅毒などが関与するといわれている¹⁶⁾。全身性の病変とすれば、歯牙のみならず他の臓器への影響も考えられる。しかし、臨床的には吉村⁴⁸⁾が、発症後2年までの経過であるが若干ながら成長発育障害を認めた報告にとどまっている。油症患者の血中 PCB 濃度の高かった患者では、いわゆる全身性の病変と考えられるが、多数歯の萌出遅延例は少なかった。しかし、発現頻度としては高い印象を受け、発症時年齢が3~8歳という顎骨および歯牙の発育に重要な年代層に主として集中し、性差がやや認められ、かつ油症認定の母親から経胎盤による PCB の移行と考えられる群においても33%みられたことの意義は深いと思われる。

永久歯胚の欠損は主として下顎の小臼歯で、以下、下顎側切歯、第二大臼歯などであった。ちなみに日本人の場合2.7%(斎藤³⁷⁾)から8.6%(寺崎・塩田⁴⁴⁾)といわれ、頻度としてはほぼ平均的であるが、女性群にのみみられ、かつ血中 PCB 濃度の高い患者(発症時年齢3歳から8歳の群)に主として認められ、歯牙の萌出遅延を関連付けられるであろう。多数歯欠如例では、歯牙以外に爪の形成異常も合併していたと山下⁴⁷⁾が述べ、外胚葉組織の形成異常(毛髪・汗腺など)との関連において本症の侵襲部位も全くかけ離れてはいないようである。しかし、PCB の直接的な影響とするには、遺伝的な影響もありうることから、今後の検討課題ともいえる。

過剰歯も2%(患者43名中)であり、従来の報告(Stafne⁴¹⁾、Dolder⁵⁾)では0.9~0.3%であるとされている。これらのデータの被検者数が本症の場合よりかなり大きいことから、断言はできないが5%(患者43名中)と若干高い。その成因についても不明であるが審美的に悪く、歯列不正をきたしやすく、齲蝕、歯周炎の原因ともなる。更に附記すれば1名(女性)は上顎前歯部に2本の過剰歯をもち、順性と逆性埋伏が認められた。船津ら⁴⁴⁾によれば早期萌出歯を認めている。

次に歯根の彎曲、屈曲などについて、一般に歯牙は歯根が遠心に曲る傾向があり、前歯では近心に曲る傾向も少なくないと成書に記載されている(藤田⁸⁾)。しかし、それらが近心、遠心、S状などに歯根の途中から、あるいは歯頸部からいびつに曲つていれば異常と思われる。正常の彎曲も含めて特に永久歯歯根の形成に関与しうる年代の患者(47名)について検討したら、77%(男・63%、女・86%)であった。個人当たりの彎曲根を有する頻度や歯牙の数に対する報告は見

当たらないが、曾我ら³⁹⁾の報告でも、歯根石灰化の遅延(33.3%)や、過剰歯、倭小歯などを報告していることなど、また動物実験において Yagi ら⁴⁰⁾、大塚ら³⁴⁾が Ca 代謝に PCB が何らかの影響を与える可能性があること、顎骨中にも PCB がかなり蓄積されること、またわれわれ九大油症治療研究班の赤毛サルを使った実験から、粘膜上皮の過角化やエナメル上皮に microcyst 様構造がみられた点を考えると、いわゆる歯根形成期の Hertwig の上皮鞘に何らかの異常が起こり、かつ石灰化に関しても何らかの異常が生じたと推察できるかも知れない(青野・福山³⁹⁾)。いずれにしても歯根の形態異常は、歯科治療(歯内療法・歯周療法・口腔外科)領域で種々の問題をきたすことはいままでもない。今後更にこれら歯根の異常を始め、歯牙の石灰化について更に精細な分析が必要であろう。

以上の歯科領域の病変をまとめると、油症患者(一般人より血中 PCB 濃度が高い)に口腔領域の色素沈着や、若い患者(歯牙発育期)に歯牙の萌出遅延、歯胚欠如、過剰歯、歯根の形態異常が所見として得られた。血中 PCB 濃度は経年的に減少しつつあるが、色素沈着も若干減少しつつある。しかし、必ずしも血中 PCB 濃度の変化と色素沈着とは、10年目であるがその消長は連動していない。すなわち PCB が色素沈着の発現機構で trigger の役を演じているかもしれない。歯牙病変についても、PCB が脂質代謝の異常を来とし、これもまた機序は未知であるが角質化の異常を始めとするいわゆる上皮系組織に、多分に間接的(内分泌障害、神経病変、栄養障害など)に影響を与えた病変として色素沈着とあいまって発現し、さらに石灰化へも何らかの影響を与えたかも知れない。さらに二次病変であるかも知れないが、油症患者は一般に感染に対する抵抗が弱いといわれているところから(斉藤ら³⁶⁾)、断定は出来ないが歯周疾患を二次的に起こしやすいかもしれぬ(図15)。

結 論

油症患者の10年間にわたる歯科病変(色素沈着、歯牙萌出遅延)の推移と、血中 PCB 濃度の推移との関係について検討した。

- 1) 血中 PCB 濃度は経年的に減少しつつあるようである。
- 2) 口腔領域の色素沈着の発現も経年的に減少しつつあるようである。
- 3) 色素沈着は、血中 PCB 濃度の変化に必ずしも

同調していないようである。PCB の役割は、色素沈着に対する trigger であるかも知れない。

4) 歯牙萌出遅延、歯胚の欠損、過剰歯、歯根の形態異常について検討したところ、PCB により間接的な影響を受ける可能性が示唆された。

5) しかしながら、いずれも断定するには更に検診体系の強化、follow up の継続と、症状発現機序を究明するための動物実験による詳細な分析と体系化が要求され、そして油症に対する早急な根治療法の開発が切望される。

検診ならびに資料整理に御協力を賜りました久留米大学医学部口腔外科学教室の諸先生、九州大学歯学部歯科保存学第一教室員各位に感謝いたします。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 青野正男, 福山 宏: 油症 PCB 中毒研究の現状. 歯界展望 52: 1003-1016, 1978.
- 4) 旭 正一, 幸田 弘, 利谷昭治: 昭和48年度, 昭和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.
- 5) Dolder, E.: Zahn-unterzahl, Schweiz. Mschr. Zhk. 46: 663, 1936.
- 6) 藤林 平: 邦人に於ける口腔粘膜色素沈着殊に歯齦及び口蓋粘膜色素沈着に就て. 口腔病学会誌 12: 33-44, 1938.
- 7) 藤田恒太郎: 歯の話. p. 67-79, 岩波書店. 東京, 1965.
- 8) 藤田恒太郎: 歯の解剖学. 9版. 金原出版, 東京, 1964.
- 9) 福岡県衛生部: 昭和47年度油症一斉検診実施報告, 1973.
- 10) 福岡県衛生部: 昭和49年度油症一斉検診実施報告, 1975.
- 11) 福岡県衛生部: 昭和51年度油症一斉検診実施報告, 1977.
- 12) 福岡県衛生部: 昭和52年度油症一斉検診実施報告, 1978.
- 13) 福山 宏, 日高雄一, 佐野 茂, 青野正男: 油症患者の血中 PCB と口腔内色素沈着の関係について. 福岡医誌 68: 128-132, 1977.
- 14) 船津維一郎, ほか: Chlorobiphenyls による胎児症. 福岡医誌 62: 139-149, 1971.
- 15) Frans P. G. M. van der Linden and Herman S. Duterloo: Development of the human dentition. An Atlas. Harper & Row, New York, 1976.

- 16) 石川 梧朗, 秋吉正豊: 口腔病理学. I. 増補 3 刷. 永末書店, 東京, 1972.
- 17) 伊藤輝夫, 曾我宏世, 前川尚文, 水摩敏夫, 小林 保: A-IV 油症の歯科学的検討. (昭和 52 年度油症と PCB (塩化ビフェニール) に関する研究報告書. 長崎油症研究班): 37-50, 1978.
- 18) 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: 78-82, 1975.
- 19) 黒田嘉一郎, 唐住 巖: 歯肉沈着症の研究. 第一報 山村学童に多発する歯肉色素沈着症. 医学と生物学 39: 56-59, 1956.
- 20) 九大油症治療研究班: 第 1 集. 油症 (塩化ビフェニール中毒) 研究報告集. 福岡医誌 60: 401-553, 1969.
- 21) 九大油症治療研究班: 第 2 集. 油症 (塩化ビフェニール中毒) 研究報告集. 福岡医誌 62: 1-181, 1971.
- 22) 九大油症治療研究班: 第 3 集. 油症と PCB (塩化ビフェニール) に関する研究報告集. 福岡医誌 63: 347-418, 1972.
- 23) 九大油症治療研究班: 第 4 集. 油症と PCB (塩化ビフェニール) に関する研究報告集. 福岡医誌 65: 1-95, 1974.
- 24) 九大油症治療研究班: 第 5 集. 油症と PCB 研究報告. 福岡医誌 66: 547-648, 1975.
- 25) 九大油症治療研究班: 第 6 集. 油症と PCB (塩化ビフェニール) に関する研究報告. 福岡医誌 68: 93-161, 1977.
- 26) Logan, W. H. G. and Kronfeld, R.: Development of the human jaws and surrounding structures from birth to the age of fifteen years. J. Am. Dent. Assoc. 20: 379, 1933.
- 27) 前田栄一 (訳): 口腔粘膜疾患の診断と治療. McCarthy, P. L. & Shklar, G. (edit.) 医歯薬出版. 東京. 1973.
- 28) 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.
- 29) 峯 正意: 日本人にお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: 325-381, 1928.
- 30) 宮崎三雄, ほか: 歯肉 Melanin 沈着に対する Phenol-Alcohol 法の臨床例. その二. 再沈着について. 福岡歯学会誌 5: 189-193, 1978.
- 31) 西田尚道, 目 岩男, 橋本幸一, 弥源治 晋, 吉田 皓, 丸山剛郎, 下総高次: 歯肉に関する測色学的研究. 第 2 報. 正常歯肉について. 補綴誌 19: 251-260, 1975.
- 32) 岡木秀生, 長谷川 明, 西村恒一: メラニン沈着の除去療法. 日本口科学会誌 22: 258, 1973.
- 33) 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.
- 34) 大塚喜久雄, 馬場 資, 馬場強三: PCB 連続投与における PCB の生体内分布. 昭和 52 年度油症と PCB (塩化ビフェニール) に関する研究報告書. 71-87, 1978.
- 35) 六反田 篤, ほか: 油症患者の口腔診査について. I. 色素沈着. 九州歯会誌 30: 107-129, 1976.
- 36) 齊藤玲子, 重松信昭, 石丸秀三: 油症における免疫グロブリン値について. 福岡医誌 63: 408-411, 1972.
- 37) 齊藤利世: 乳歯の退化現象に関する遺伝学的研究. 人類遺伝学雑誌 4: 27, 1959.
- 38) 重松信昭, 石丸秀三, 池田東吾, 増田義人: 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. 福岡医誌 68: 133-138, 1977.
- 39) 曾我宏世, 水摩敏雄, 小林 保: 油症の歯科学的検討. 昭和 51 年度カネミ油症研究報告書. 長崎油症研究班, 9-10, 1977.
- 40) 曾我宏世: 塩化ビフェニール中毒症 (油症) の口腔現象 第一報 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.
- 41) Stafne, E. C.: Supernumerary teeth. Dent. Cosmos. 74: 653, 1932.
- 42) 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.
- 43) 高松スミ子, 丸田宏幸, 井上義人, 阿部純子, 高松 誠: PCB 汚染油摂取者の皮膚所見と血中 PCB との関係. 福岡医誌 68: 145-151, 1977.
- 44) 寺崎太郎, 塩田研二: 先天性欠如歯. 日本口科学会誌 3: 88, 1954.
- 45) 利谷昭治, 旭 正一, 幸田 弘: 昭和 50 年度一斉検診における油症患者皮膚所見の推移. 福岡医誌 68: 60-63, 1977.
- 46) Yagi, N., Kimura, M. and Itokawa, Y.: Sodium, Potassium, Magnesium and Calcium Levels in Polychlorinated Biphenyl (PCB) Poisoned Rats. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 16: 516-519, 1976.
- 47) 山下 浩: 小児歯科臨床で観察される異常例. 歯界展望 19: 762, 1962.
- 48) 吉村健清: 油症児童, 生徒の発育調査. 福岡医誌 62: 109-116, 1971.

付 図 説 明

- 図 1. 昭和 50 年度検診時の女性 (10 歳). 血中 PCB 濃度と性状 (16 ppb A). 歯肉の色素沈着を示す.
- 図 2. 昭和 52 年度検診での同一女性の色素沈着. 血中 PCB の濃度と性状 (14 ppb A). 色素沈着の色調は淡くなりつつあるが, 点数值としては増加であった.
- 図 3. 14 歳女性 (パントモグラフ所見). 歯牙萌出遅延, 歯牙 (歯胚) の位置異常が著しい (発症後 8 年目での所見).
- 図 4. その口腔写真. 歯肉の色素沈着もみられる.
- 図 5. 永久歯歯胚の欠如. 1 歳女性患者. $\overline{5|5}$ の歯胚がレントゲン診査では確認できない. $\overline{7|7}$ の歯胚も欠如の疑いがもたれている.
- 図 6. 油症患者 14 歳女性. $\overline{2|2}$ の欠如. 歯根形態の異常 (いびつな, 曲った歯根) と過剰歯 ($\overline{1|1}$ 部). 過剰歯は中切歯のより内側 (口蓋側) に埋伏し, 一方は捻転し, 他方は通常の萌出方向とは逆の方へ歯冠部をむけている.
- 図 7. 油症患者 11 歳女性. 発症時は 3 歳であつたが, 上顎前歯から小臼歯にかけて, 下顎も前歯から第 1 大臼歯にかけて歯根形態の異常所見がみられる.
- 図 8. 色素沈着 (歯肉) の除去手術. 27 歳女性. 血中 PCB 濃度と性状は不明の認定患者で, 術前の状態 (重症度Ⅲ型).
- 図 9. 手術時に得られた歯肉の病理組織所見で, parakeratosis と基底細胞層に melanocytes がみられる.
- 図 10. melanocytes と固有層にみられた melanophage. 特異的な所見は得られなかった. いずれもトルイジン青染色による.
- 図 11. 上顎前歯部は術後 3 か月, 下顎前歯部は術後 2 か月で, 下顎では色素沈着の再発は肉眼的にはみられなかったが, 上顎では $\overline{1}$ の付着歯肉部に再発をみた.
- 図 12. 油症患者 (血中 PCB 濃度は 32 ppb で A パターン.) 43 歳の女性. 術前の色素沈着 (上下顎唇側歯肉部).
- 図 13. 手術時, $\overline{3|3}$ までを, ペーパースクラッパーと鋭匙により削除した.
- 図 14. 術後 1 年, 再発をみた例.
- 図 15. 油症患者の全顎 X 線写真 (10 枚法). 感染しやすく, 歯周炎の炎症所見としては肉眼的には著しくないが, 時々歯周膿瘍を起こし, 骨吸収はかなり著しい.



図 1



図 5



図 2



図 6



図 3

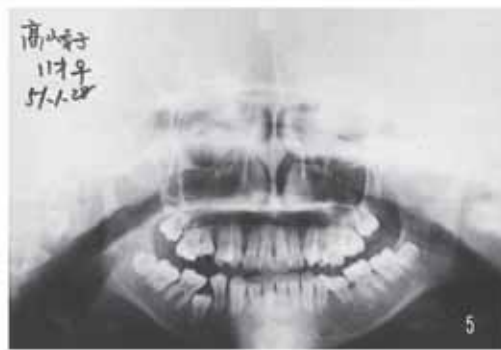


図 7



図 4



図 8

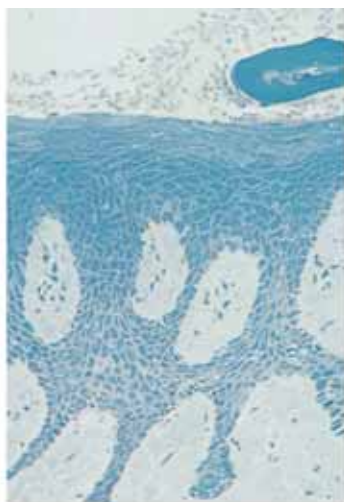


図 9



図12



図13

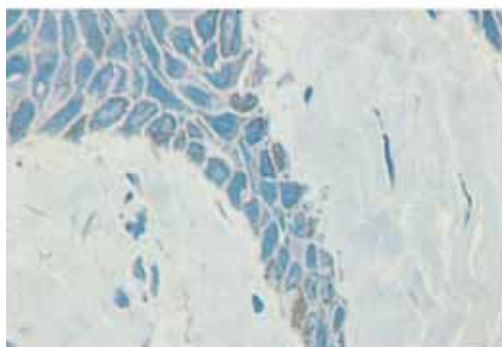


図10



図14



図11

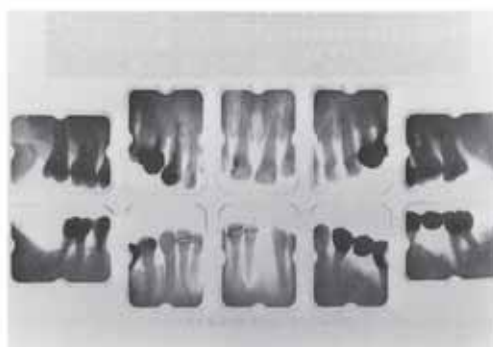


図15

油症 (PCB 中毒) における臨床検査所見の推移

福岡大学医学部第一内科学教室 (主任: 奥村 恂教授)

奥 村 恂

九州大学医学部第二内科学教室 (主任: 尾前照雄教授)

村 井 宏一郎・赤 木 公 博

山 中 正 義・尾 前 照 雄

Laboratory Examination of the Patients with PCB Poisoning

Makoto OKUMURA, Koichiro MURAI, Kimihiro AKAGI,
Masayoshi YAMANAKA and Teruo OMAE

*First Department of Internal Medicine, Fukuoka University
Medical School, Fukuoka 814 and Second Department
of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu
University, Fukuoka 812, Japan*

Laboratory data such as polychlorinated hydrocarbons (PCB) levels and patterns in blood, blood pictures, and blood chemistry in the adult patients with PCB poisoning (Yusho) were studied. Blood samples were obtained from the patients at the annual examination of PCB poisoning in 1974, 1967 and 1977. Number of patients examined was 127 in 1974, 79 in 1976, and 92 in 1977 respectively. Patients were classified into four groups, A (characteristic for Yusho patient), B and B-C (intermediate), and C (normal), with blood PCB patterns and each group was compared with laboratory data in each year examination. Remarkably elevated PCB levels were still observed in A group patients, composed 52 to 58 % of the total patients in each year survey, though a gradual decrease was suggested. No other definite findings were observed except nonspecific abnormalities encountered occasionally in the patients with some complications.

緒 言

油症 (PCB 中毒) が北部九州に発生しはじめたのは、昭和 43 年 (1968 年) 4 月ごろからである。発症当初の主な臨床像は黒色面皰、眼脂過多、口腔粘膜や爪の黒色素沈着、毛孔の著明化、瘡瘡様皮疹、四肢関節部の疼痛と腫脹などの特有な皮膚所見²⁾、全身倦怠感、視力障害、食欲不振、体重減少、軽度の発熱、咳、喀痰、上腹部痛、頭重感、四肢末梢のしびれ感などの症状がみられた¹⁾。典型例における検査所見の主なものは、貧血、白血球増多、赤沈促進、血清トリグリセライドの増量、アルカリ性フォスファターゼの軽度上昇、血清蛋白像における α_2 -グロブリンの増量などであつた¹⁾。

その後油症は長崎県五島列島にも発生していること

が明らかにされ、1978 年現在では計 1,600 名を超えろといわれる。本症中毒の原因物質が塩化ビフェニール (PCB) であり、PCB は脂溶性で水に溶けず、一たん体内に取り込まれると体外への排泄は極めて緩徐であり、まだ適確な治療法も確立されていないのが現状である。

発症の翌年 (1969 年) から、九大油症治療研究班が中心となつて、福岡県下 (福岡市、北九州市、大牟田市、久留米市、田川市) において、油症一斉検診が開始された。その後 1976 年からは福岡市、北九州市、および久留米市で毎年実施されている。

はじめの数年間、検査項目数も限られており、測定法も必ずしも統一されていなかったため、その成績の年次的な比較検討は困難であつた。1972 年ごろから血中 PCB の分析が可能となり¹⁴⁾、1974 年度から

血中 PCB の定量ならびにそのパターンの解析が、一斉検診の検査項目のひとつとして採用された。発症以来4年余を経て、油症の自他覚所見が次第に漠然となりつつあった時期であつただけに、血中 PCB の解析は油症の診断、経過観察などにおける客観的情報源として大きな期待が寄せられた⁶⁾⁷⁾¹⁴⁾。一方では末梢血液検査、血液化学定量に AutoChemist による多チャンネル化学分析が実施されるようになった⁹⁾。このようにして1974年度からの油症一斉検診の精度は格段に向上した。本研究は1974年以降の一斉検診における検査成績のうちから、代表的ないくつかを選んで検討したものである。

対象ならびに方法

1974年、1976年、1977年度に行われた福岡県油症一斉検診を受診し、血液による検査成績の揃った油症確症患者を対象とした。対象者の総数は1974年度148名(男66名、女82名)、1976年度96名(男36名、女60名)、1977年度101名(男47名、女54名)であつた。15歳を境にして成人と若年者とに分けて

観察した。

採血は午前中空腹の状態で行われ、一部は血中 PCB 測定、他の一部は赤血球沈降速度測定(赤沈)、一般血液検査、および生化学検査などに用いられた。血液のほか、検尿、胸部レ線写真撮影、内科、小児科、眼科、歯科による診察が行われた。

血液 PCB 分析は福岡県衛生公害センター、北九州市環境衛生研究所、福岡市衛生研究所、久留米大学医学部環境衛生教室で分担して行われ、同一試料による cross test により再現性の正確が期されている。血液化学の分析定量は日本医学研究所(JML)一九州において AutoChemist (Sweden AGA 社製)⁹⁾を用いて実施された。検査項目は赤血球数、ヘマトクリット、白血球数、赤沈のほか、化学では総ビリルビン、直接ビリルビン、GOT、GPT、総蛋白、アルブミン、A/G 比、ZTT、TTT、コリンエステラーゼ(ChE)、アルカリ性フォスファターゼ(ALP)、LAP、 γ -GTP、LDH、アミラーゼ、ブドウ糖、総コレステロール、トリグリセライド(TG)、 β -リポ蛋白、尿素窒素(BUN)、クレアチニン、尿酸、Na、K、

Table 1. Laboratory data in blood from the patients with PCB poisoning in 1974, 1976 and 1977

	PCB Pattern	(Normal Range)	Sex (M/F) and Age			Blood PCB (<4 ppb)	
		Year	1974	1976	1977	1974	1976
Adult	A	n M $\pm$ S D range	73(32/41) 39.4 $\pm$ 13.3 15-73	43(18/25) 46.3 $\pm$ 13.4 17-79	53(25/28) 46.1 $\pm$ 14.8 16-79	73 8.7 $\pm$ 5.9 2-31	43 8.5 $\pm$ 5.2 2-32
	B	n M $\pm$ S D range	8(3/5) 40.8 $\pm$ 16.0 16-53	9(3/6) 44.9 $\pm$ 7.3 31-55	8(2/6) 42.3 $\pm$ 11.2 25-56	8 5.4 $\pm$ 4.1 2-14	9 3.1 $\pm$ 1.1 3-4
	B-C	n M $\pm$ S D range	7(5/2) 32.0 $\pm$ 4.5 27-39	5(4/1) 29.4 $\pm$ 11.2 17-44	4(2/2) 48.5 $\pm$ 19.0 22-65	7 5.4 $\pm$ 2.3 2-8	5 2.8 $\pm$ 1.3 2-5
	C	n M $\pm$ S D range	28(9/19) 46.6 $\pm$ 10.9 26-62	22(4/18) 42.1 $\pm$ 12.4 16-60	27(13/14) 43.6 $\pm$ 13.4 17-62	28 3.5 $\pm$ 1.7 1-9	22 3.7 $\pm$ 2.2 1-11
	N. E. *	n M $\pm$ S D range	11(5/6) 54.5 $\pm$ 14.3 29-75				
	Total	n M $\pm$ S D range	127(54/73) 42.0 $\pm$ 13.6 15-75	79(29/50) 43.9 $\pm$ 13.0 16-79	92(42/50) 45.1 $\pm$ 14.2 16-79	116 7.0 $\pm$ 5.4 1-31	79 6.2 $\pm$ 4.7 1-32
Juvenile		n M $\pm$ S D range	21(12/9) 9.1 $\pm$ 3.6 3-14	17(7/10) 9.0 $\pm$ 3.1 3-14	9(5/4) 10.7 $\pm$ 3.5 4-14	13 5.8 $\pm$ 5.1 2-19	17 3.5 $\pm$ 3.7 1-16

* N. E. denotes "not examined for blood PCB".

Ca, P など 30 項目である。

各検査項目のうち、過去 10 年間ほとんど変動のみられなかったものや、正常範囲内の変動にとどまったものは割愛し、今回は血中 PCB, 赤沈 (1 時間値), 赤血球数, 白血球数, 総ビリルビン, GPT, AIP, γ -GTP, 総蛋白, A/G 比, コレステロール, BUN, 尿酸, Ca, P などを中心に検討した。

成人を血中 PCB パターンより⁷¹⁴⁾, A (油症患者に特有のもの), B (A に近いもの), B-C (中間型), C (一般人に近いもの) の 4 群にわけた。ただし 1974 年度は PCB の解析ができなかったものが 11 例あったので 5 群に分けた。各群について上述の各項目の例数 (n), 平均値 (M) $\pm$ 標準偏差 (SD), その群の最小値—最大値などを検討した。AutoChemist による成績は、今日までに上記のように 1974, 76 および 77 年の計 3 回得られているが, PCB 濃度を除いては, 74 年と 77 年の 4 年間の 2 点をとって比較検討した。 γ -GTP については 74 年度は組み込まれていなかったため, 76 年と 77 年度分に限って検討した。

成 績

対象油症患者のうち 15 歳以上の成人の数, 性別, 平均年齢は, 1974 年度 127 (男 54, 女 73) 名で 42.0 歳, 1976 年度 79 (男 29, 女 50) 名で 43.9 歳, 1977 年度 92 (男 42, 女 50) 名で 45.1 歳であった。各年度の平均年齢はほぼ年度に比例して加齢が認められた。若年者においては上記年次の数と年齢はそれぞれ 21 名で 9.1 歳, 17 名で 9.0 歳, 9 名で 10.7 歳であった。

血中 PCB パターンによる A, B, B-C, および C 群の人数構成は, 各年次とも A 群がもつとも多く, それぞれ 127 名中 73 名 (57%), 77 名中 43 名 (54%), 92 名中 53 名 (58%) といずれも過半数であった。PCB パターンによる各群の年齢構成では, 1974 年度の PCB 解析のできなかった N. E. 群の 54.5 歳を除いては, いずれも平均 29.4 歳より 46.6 歳までの間にあつて各項目の成績に影響するような年齢の偏りはみられなかった。

血中 PCB 濃度: 各年次とも A 群でもつとも高く,

	ESR (mm/1 hr)		RBC ($\times 10^4$ /mm ³)		WBC (/mm ³)	
	1974	1977	1974	1977	1974	1977
53 7.0 $\pm$ 3.9 2-21	73 12 $\pm$ 13.3 1-62	53 11 $\pm$ 10.8 1-42	73 431 $\pm$ 50 242-528	51 444 $\pm$ 39 373-536	73 6300 $\pm$ 1210 3100-8700	51 5880 $\pm$ 1820 3400-15700
8 3.4 $\pm$ 1.3 1-5	8 18 $\pm$ 14.3 1-38	8 17 $\pm$ 12.2 2-32	8 435 $\pm$ 33 389-479	8 426 $\pm$ 34 375-468	8 6490 $\pm$ 1010 4500-7400	8 5430 $\pm$ 1070 3700-7400
4 2.5 $\pm$ 1.3 1-4	7 12 $\pm$ 12.4 1-32	4 34 $\pm$ 27.3 10-66	7 456 $\pm$ 38 410-526	4 487-77 420-592	7 6140 $\pm$ 890 5000-7600	4 6530 $\pm$ 3480 3400-11500
23 3.0 $\pm$ 1.6 1-8	28 17 $\pm$ 14.4 1-57	27 7 $\pm$ 8.0 1-38	28 451 $\pm$ 63 314-531	27 468 $\pm$ 51 367-580	28 6780 $\pm$ 660 5700-8300	27 6010 $\pm$ 1120 4200-8700
	11 21 $\pm$ 17.6 1-48		11 452 $\pm$ 76 328-560		11 6110 $\pm$ 930 4200-7400	
92 5.3 $\pm$ 3.7 1-21	127 14 $\pm$ 14.0 1-66	91 12 $\pm$ 12.3 1-66	127 439 $\pm$ 55 242-560	91 446 $\pm$ 66 367-592	127 6390 $\pm$ 1070 3100-8700	91 5840 $\pm$ 1770 3400-15700
9 2.2 $\pm$ 1.9 1-7	15 9 $\pm$ 10.7 1-28	9 8 $\pm$ 5.1 1-15	20 433 $\pm$ 45 350-535	9 461 $\pm$ 53 386-545	20 6650 $\pm$ 1180 4400-8700	9 5870 $\pm$ 1320 3700-7700

C群ではもつとも低かった。年度毎の各パターン別の平均値をみると、A群は8.7, 8.5, 7.0 ppb, B群は5.4, 3.1, 3.4 ppb, B-C群5.4, 2.8, 2.5 ppb, C群3.5, 3.7, 3.0 ppb, 若年者群5.8, 3.5, 2.2 ppbで、C群を除いた各群では年を経るにつれて低下する傾向がみられた。しかしながら、A群の平均値が各年次を通じて、なおC群の約2.5倍の濃度を保持している点は注目すべきであろう。

赤沈, 赤血球数, 白血球数: 赤沈は、各群、各年次ともそれぞれ中等度ないし高度に促進した例が含まれているため、平均値も7ないし34 mmとばらつきが大きく、SDの値も非常に大きい。特定の群に促進しているという傾向はみられない。赤血球数については、個々には200万台の例もみられるが、あまり大きなばらつきはみられず、平均値は各群、各年次とも426ないし487万の間にあつた。白血球数については、増多を示す数例が77年度にみられているが、平均値はいずれも5,400ないし6,800の範囲内にあつた。(Table 1.)

総ビリルビン, GPT, AIP, γ -GTP: 74, 77両年度の総ビリルビンの平均値は 0.65 ± 0.47 および 0.55 ± 0.23 mg/dlであつたが、両年のA群とC群とを比べるといずれもA群の方が平均値でそれぞれ0.26, 0.25 mg/dl低くなっている点が注目された。いわゆる逸脱酵素のうち、GPTについてみると、74年度A群のなかに肝炎を思わせる1例が含まれているが、その他の群には90単位を越える症例はみられず、平均値はすべて正常範囲にあつた。AIPについてみると、1974年の成人平均値 6.9 ± 2.8 K. K. (n=126)に比べると77年は 6.1 ± 1.9 K. K. 単位でやや値下の傾向がみられた。若年者でもほぼ同様の傾向がみられた。 γ -GTPについては、74年度は測定されていないので、76年、77年と比べてみると各群とも両年で差はみられず、成人の場合それぞれ 16 ± 13 (n=79)と 23 ± 22 単位 (n=92)でいずれも正常範囲内であつた。

総蛋白, アルブミン, ChE, A/G比など: 総蛋白の値は比較的一定しており、平均値では両年度とも

Table 2. Blood chemistry in the patients with PCB poisoning in 1974 and 1977 (part 1)

	PCB Pattern	(Normal Range)	Total Bilirubin (≤ 1.1 mg/dl)		GPT (≤ 30)		AIP (2.8-10.5)
		Year	1974	1977	1974	1977	1974
Adult	A	n M $\pm$ SD range	72 0.51 ± 0.18 0.2-1.2	53 0.47 ± 0.18 0.3-1.2	72 23 ± 50 7-419	53 15 ± 8 7-47	72 6.8 ± 2.5 4-15
	B	n M $\pm$ SD range	8 0.83 ± 0.44 0.4-1.6	8 0.50 ± 0.27 0.3-1.1	8 21 ± 19 11-65	8 12 ± 5 5-20	8 6.1 ± 1.7 4-10
	B-C	n M $\pm$ SD range	7 0.78 ± 0.24 0.5-1.2	4 0.56 ± 0.25 0.4-0.6	7 33 ± 28 8-82	4 15 ± 6 10-23	7 5.8 ± 1.0 5-8
	C	n M $\pm$ SD range	28 0.77 ± 0.31 0.4-2.0	27 0.72 ± 0.22 0.4-1.3	28 17 ± 12 7-67	27 16 ± 11 8-55	28 6.5 ± 2.2 4-12
	N. E.	n M $\pm$ SD range	11 1.00 ± 1.33 0.3-4.9		11 24 ± 19 9-58		11 $9.5-5.4$ 4-20
	Total	n M $\pm$ SD range	126 0.65 ± 0.47 0.2-4.9	92 0.55 ± 0.23 0.3-1.3	126 22 ± 39 7-419	92 15 ± 9 5-55	126 6.9 ± 2.8 4-20
Juvenile		(Normal Range)					(11-30)
		n M $\pm$ SD range	18 0.53 ± 0.18 0.3-0.9	9 0.48 ± 0.21 0.3-1.0	18 21 ± 7 13-41	9 10 ± 2 9-12	18 18.2 ± 5.2 6-27

7.7 ないし 8.1 g/dl の範囲にあつた。血清アルブミン値は、74 年、77 年受診者の中に、正常下限の 3.6 g/dl 未満のものは 1 例もみられず、両年とも各群の平均値は 4.6 ないし 5.0 g/dl の狭い範囲内にあつた。ChE も平均値は各群とも正常範囲内にあつた。

TTT, ZTT: 表には省略したが、TTT で正常上界の 5 単位を超えるものが、A, B, B-C, C, 各群に散発的に数例みられたが、平均値はいずれも 1.2 ないし 3.6 単位の間にあつた。ZTT でも平均値は 5.6 ないし 7.8 単位 (正常範囲 2—12 単位) 内にあつた。

脂質: 総コレステロールの平均値は、各年次とも各群の間に大きな差はみられず、いずれも 189 ないし 229 mg/dl の間にあつた。血清 TG については、74 年度は定量に組みこまれていないため表示していないが、76 年度、77 年とも必ずしも A 群が高いとは限らず、各群の平均値は 96 ないし 146 mg/dl の間に分布し、76 年度計 79 名の $M \pm SD$ は 110 ± 37 , 77 年度計 92 名は 117 ± 53 mg/dl で、いずれも正常範囲内にあつた。若年者は成人よりもむしろやや低い平均値で

あつた。

空腹時血糖値: 74 年度に 300 mg/dl を示す糖尿病と思われる例のほか、各群に 110 mg/dl を越えるものがみられた。74 年の平均値は 100.6 ± 20.9 mg/dl であつたが、77 年は 87.8 ± 22.4 mg/dl で少し低くなっているが、それほど著しい差ではないようである。

BUN, 尿酸, Ca, P など: 74 年度に BUN で 36 mg/dl を示すものがあつたが、74 年、77 年とも平均値はそれぞれ 14.1, 14.4 mg/dl で SD も小さかつた。尿酸についてもほぼ同様の傾向であつた。Ca は各群に正常上限をわずかに越えるものもみられるが、SD は小さい。P についても、成人、若年者いずれも正常範囲内にあつた。(Table 2 および 3)。

考 察

油症 (PCB 中毒) の原因物質である PCB は、化学反応性のない物質で一たん体内に沈着すると排泄が極めて緩徐であることが知られている。したがって体

	γ -GTP (0-50)		Total Protein (6.4-8.4 g/dl)		A/G Ratio (1.1<)	
1977	1976	1977	1974	1977	1974	1977
53 6.3 ± 2.0 4-12	43 19 ± 15 3-90	53 20 ± 17 8-109	72 7.6 ± 0.4 5.8-8.6	53 7.9 ± 0.4 7.1-8.7	72 1.7 ± 0.3 1.1-2.4	53 1.6 ± 0.2 1.1-2.0
8 5.2 ± 1.3 3-7	9 10 ± 6 3-23	8 20 ± 14 8-51	8 7.8 ± 0.5 7.1-8.8	8 7.7 ± 0.3 7.2-8.1	8 1.6 ± 0.2 1.5-1.8	8 1.6 ± 0.2 1.3-1.8
4 5.7 ± 2.7 3-8	5 9 ± 3 4-13	4 18 ± 12 12-36	7 7.8 ± 0.3 7.5-8.3	4 8.1 ± 0.2 7.9-8.3	7 1.8 ± 0.2 1.5-2.2	4 1.4 ± 0.2 1.1-1.6
27 5.9 ± 1.6 3-9	22 16 ± 11 3-35	27 32 ± 30 8-134	28 7.8 ± 0.6 6.8-10.0	27 7.8 ± 0.4 7.1-8.8	28 1.7 ± 0.3 0.7-2.4	27 1.5 ± 0.2 1.0-1.9
			11 7.7 ± 0.5 7.0-8.5		11 1.5 ± 0.3 1.0-2.1	
92 6.1 ± 1.9 3-12	79 16 ± 13 3-90	92 23 ± 22 8-134	126 7.7 ± 0.5 5.8-10.0	92 7.8 ± 0.4 7.1-8.8	126 1.7 ± 0.3 0.7-2.4	92 1.5 ± 0.2 1.0-2.0
9 14.2 ± 4.2 9-22	14 7 ± 3 4-16	9 8 ± 1 7-11	18 7.3 ± 0.3 6.7-8.0	9 7.4 ± 0.5 6.8-8.6	18 1.8 ± 0.2 1.5-2.3	9 1.7 ± 0.2 1.3-2.0

Table 3. Blood chemistry in the patients with PCB Poisoning (part 2)

	PCB Pattern	(Normal Range)	Triglyceride (35-150 mg/dl)		Urea N (6-21 mg/dl)	
		Year	1976	1977	1974	1977
Adult	A	n M±SD range	43 116±36 58-218	53 128±54 51-269	72 14.4±4.5 8-36	53 14.4±3.7 8-24
	B	n M±SD range	9 109±28 74-169	8 96±45 54-183	8 13.1±2.8 9-8	8 14.9±2.8 11-19
	B-C	n M±SD range	5 113±54 58-201	4 146±59 96-227	7 14.7±3.2 11-19	4 12.0±3.3 8-16
	C	n M±SD range	22 98±37 62-189	27 96±44 53-265	28 13.3±2.8 9-18	27 14.2±3.3 8-21
	N. E.	n M±SD range			11 14.7±2.9 10-20	
	Total	n M±SD range	79 110±37 58-218	92 117±53 51-269	126 14.1±3.9 8-36	92 14.3±3.4 8-24
Juvenile		(Normal Range) n M±SD range	14 91±18 64-139	9 108±50 53-217	18 11.9±2.3 9-16	9 11.2±2.7 8-15

内の PCB がこの 10 年の経過でどのような状態にあるかということは重大な関心事である。発症後 5 年を経過してはじめて PCB の定量、分析が可能となり、当時の報告によると油症患者の脂肪組織の PCB 濃度は脂肪ベースで 6.3 ppm、一般のそれは 2.5 ppm で、油症組織は約 2.5 倍の濃度であった⁶⁾。当時の血漿中濃度は油症では 6.3 ppb、健常者は 3.0 ppb (高松ら)¹⁴⁾、全血中では油症患者の平均 7 ppb に対し、健常対照平均は 3 ppb であった (増田ら)⁶⁾。脂肪組織と血中では PCB 含有濃度のオーダーが違っているが、油症患者と健常対照者との PCB 濃度の比は、組織でも血中でもほぼ 2.5:1 である。したがって血中 PCB 測定によつて、体内 PCB の濃度の推測が可能であるということができよう。

本研究の 1974~77 年の一斉検診は、発症後 6 年を経過してからの成績であるが、油症成人の血中 PCB 濃度の平均値は 74 年 7.0、76 年 6.2、77 年 5.3 ppb で 4 年間で約 20% の低下がみられている。この傾向は 15 歳未満の若年者ではより顕著で、5.8 ppb か

ら 2.2 ppb へと著明な低下がみられている。

さらに成人をパターン別に観察すると、A 群では 8.7 より 7.0 ppb へ、B 群では 5.4 より 3.4 ppb へ、B-C 群では 5.4 より 2.5 ppb へ、C 群では 3.5 より 3.0 ppb へとそれぞれ低下している。各年度を通じていえることは、A 群が依然としてもつとも高濃度であり、C 群に比べて常に 2.5 倍くらいのレベルにあり、B 群はその中間に位する。過去にも A パターンの方が皮膚症状⁵⁾、眼症状⁸⁾、口腔粘膜色素沈着¹⁾などの強いことが示されている。疫学的にも汚染油摂取量が増すにつれて重症者の占める割合が増加しているのも¹⁷⁾、A 群には今日でもなお PCB の排泄されにくい一部が残留していて、何らかの悪影響を及ぼしていることが考えられる。

油症患者とくに A パターンを示すものでは 10 年を経てもなお、健常者に比べて高いレベルの血中 PCB 濃度がみられるにもかかわらず、年次的にみると徐々に低下傾向がみられた。しかしながら、本研究の場合年次ごとの平均値のみで、油症一般の経過を論じるこ

Uric Acid (2.3-7.3 mg/dl)		Ca (8.7-10.4 mg/dl)		P (2.3-4.5 mg/dl)	
1974	1977	1974	1977	1974	1977
72 4.7±1.0 2.7-7.1	53 4.5±1.1 2.6-8.7	72 9.8±0.4 9.0-10.8	53 10.0±0.3 9.2-10.6	72 3.5±0.5 2.1-4.5	53 3.4±0.4 2.7-4.1
8 4.4±0.5 3.8-5.0	8 4.4±1.2 2.7-6.5	8 10.0±0.4 9.4-10.5	8 10.0±0.4 9.6-10.7	8 3.9±0.5 3.1-5.0	8 3.6±0.3 3.3-4.2
7 5.5±1.5 3.5-7.7	4 4.4±1.1 3.1-5.8	7 9.9±0.5 9.3-10.7	4 10.1±0.4 9.5-10.5	7 3.5±0.4 2.8-3.8	4 3.4±0.7 2.8-3.7
28 4.8±1.2 3.1-8.2	27 4.8±0.9 3.4-6.9	28 10.0±0.4 9.1-11.2	27 10.0±0.4 9.4-10.6	28 3.7±0.6 2.6-5.2	27 3.5±0.5 2.5-4.4
11 5.6±1.2 3.2-7.4		11 9.7±0.4 9.0-10.0		11 3.5±0.6 2.9-4.5	
126 4.8±1.1 2.7-8.2	92 4.6±1.0 2.6-8.7	126 9.9±0.4 9.0-11.2	92 10.0±0.3 9.2-10.7	126 3.6±0.5 2.1-5.2	92 3.5±0.4 2.5-4.4
18 4.7±0.7 3.6-6.3	9 3.9±0.4 3.3-4.5	18 10.1±0.3 9.6-10.7	9 10.1±0.4 9.6-10.7	(4-7 mg/dl)	
				18 4.9±0.5 4.1-5.7	9 4.7±0.4 3.9-5.3

とは危険である。なぜならば、たしかに対象はすべて一斉検診受診の油症患者であるが、年度ごとの構成集団は同一ではない。受診者数にも差があるし、いくらかの患者の入れ換わりもあるはずである。さらには、発症以来10年間には加齢現象もみられるし、いろいろな合併症を併発している例も含まれている。本研究では、このような個々の事情を考慮せずに一括して論じているので、その平均値の読み方には極めて慎重であらねばならない。

一方では、対象はすべて油症の確症患者であること、成人についていえば各年度の年齢構成もほぼ一定していること、性比も1.2ないし1.7で女性がやや多く年次による極端な偏りがなく、PCBパターン構成で、油症に最も特徴的なA群の占める比率が74～77年間で54～58%と過半数でほぼ一定していることなどから、年度ごとに例数は異なつていても、かなり共通点の多い母集団であることもまた事実である。いろいろな解釈はありえても、いずれにしても、それぞれの検査項目の平均値の差をt検定で比較する

ことは適当でないので、年次ごとの平均値 ± SD からこの4年間の傾向を推測することにした。

各種検査成績のうちで、油症発症直後の典型的な重症例に認められたもののうち、とくに目についたものは次のようなものであつた。貧血傾向、白血球の軽い増加、赤沈の中等度促進、AIPの軽度上昇、血清蛋白分画のうちアルブミン低下とα₂グロブリンの上昇のほか、血清脂質のうちコレステロールは正常であるのにTGの著明な上昇で、ことに若年者に著明であつた¹¹⁾。これらがその後6ないし10年の間にどのような推移をとつたであろうか。

赤沈については、各群74年、77年の両年次とも一定の傾向はみられていないが、分布をみると各群とも両年に20 mm/hrを越える中等度促進例がみられるのが注目される。しかしPCB各パターン群間に目立つた差がないことから、油症に特徴的所見というよりもむしろ合併症などの非特異的所見とした方が理解しやすいようである。しかし、今後なお個々の症例についての検討の必要があろう。

赤血球数は各群とも平均420万を越えていて、貧血はみられない。白血球数は、平均値でみる限り一定の傾向はない。したがって、発症初期の典型例にみられた貧血、白血球増多傾向は今日では認められなかった。

血清ビリルビン値は74年の全例(126例)の $M \pm SD$ は $0.65 \pm 0.47 \text{ mg/dl}$ 、77年の92例では $0.55 \pm 0.23 \text{ mg/dl}$ であった。ところがA群とその他の群とを比べると、両年次ともA群のビリルビン値がやや低いような印象をうける。PCBの作用のひとつに滑面小胞体の増加または薬物代謝酵素の誘導が知られている³⁾。この酵素誘導作用は外因性物質のみならず、内因性物質の代謝も亢進させる。たとえばフェノバルビタールは薬物代謝酵素とともにUDP glucuronyl transferaseも同時に誘導すると考えられていて、新生児黄疸患者やGilbert症候群の血清ビリルビンを低下させることが知られ、治療にも応用される。

油症治療研究班員の平山ら⁴⁾は1972年当時の油症例の血清総ビリルビン値 $0.48 \pm 0.26 \text{ mg/dl}$ が、健常対照の $0.87 \pm 0.33 \text{ mg/dl}$ に比べて有意に低いことに着目し、血清ビリルビン値が血清TGやPCB濃度と逆相関することを認めた。このような所見から血清ビリルビン値が一時油症診断の参考所見として注目されたが、今回の成績からは必ずしもそのようにはいえないようである。ただし、両年度ともC群に比べるとA群がそれぞれ平均値で 0.26 、 0.25 mg/dl 低い値となっているのは、A群のPCB濃度がいずれもC群の2.5倍であることから推測しても、単なる偶然の所見とはいえないように思われる。

血清 γ -GTP活性も酵素誘導のある程度の指標となりうると考えられているが、以前の成績と同様で¹⁰⁾、両年各群とも正常範囲にあり、とくに上昇している所見はみられない。

肝障害時の逸脱酵素GOT、GPT、LDHなども測定されているが、代表としてGPTをみると、74年のA群に400単位を越えた1例がある以外に上昇例はみられない。すべて正常範囲の動きしか認められなかった。

血清AIPについては発症直後に軽度上昇のみられたものもあったが、今回の成績では成人、若年者ともそれぞれの正常域内にあった。

発症当時、典型例の重症にみられた低アルブミン血症については、74年および77年では正常下限以下のものは1例もみられず、平均値もすべて正常域にあった。α₂-グロブリンは今回検査できなかったが、A/G

比およびZTTでみる限り γ -グロブリンも正常域にあると判断される。

生化学検査のうち、発症当初からもつとも目立ったのが高TG血症であった¹⁰⁾。その経過についてはすでに数回にわたって報告されている¹²⁾¹³⁾¹⁶⁾。同一症例について、10年にわたり追跡しえたわれわれの成績でも、この数年来低下傾向が明らかで、今日ではほとんどのものが正常範囲にある¹⁰⁾。本研究でも、個々に200 mg/dlを越えるものが散見されるが、平均値に各群ともすべて正常範囲内にあり、発症当初注目された特徴的な高TG血症は、あまり見られなくなった。

本研究では、油症の自覚症状、身体的所見などには言及せず、血液を試料とした検査成績の推移について観察したものである。しかも発症後6ないし10年を経てからの成績であるため、10年間を通しての経過について論じるには不十分である。現在、油症に特異的な検査所見は血中PCB濃度とそのパターンの特徴を除くと、もはや見出すことが困難な状態になっている。発症当初注目され、数年にわたって持続していた血清TG値上昇も、今日ではほとんどが正常範囲になっている。年月の経過とともに臨床症状も不明瞭になってきているので、今後は血中PCBの分析がもっとも重要な追跡項目となるであろう。もつとも、症状の明らかな例や、異常所見のみられる個々の例の治療と追跡とが必要なことは論ずるまでもないことである。

総 括

1974年、76年、77年に福岡県で実施された油症一斉検診を受診し、血液を試料とする検査成績の揃った油症患者を対象として、15歳以上の成人と未満の若年者に分け、成人をさらに血中PCBパターンによってA、B、B-C、Cの4群に分けて検討した。血中PCB濃度のほか赤沈、末梢血液像、血液化学所見(AGA AutoChemist)などが主な項目である。油症発症以来6年を経た時点からの4年間の推移であるため、油症一般の経過像をとらえることは困難であるが、発症直後に認められたいくつかの特徴的な所見の、その後の状態をみることは意味のあることと思われる。得られた成績を要約すると、次のようになる。

1) 発症直後の典型的な油症例にみられた軽い貧血、白血球増多、赤沈促進のほか、血清トリグリセライド増加、アルカリ性フォスファターゼの上昇などはほとんど目立たなくなっている。ただし赤沈促進を示す例が散見されるがPCBパターン、PCB濃度、年度との関係は見られない。その原因については各症例

についての検討が必要であろう。

2) かつて **PCB** 中毒に注目された低ビリルビン血症は1974年以降では不明瞭になっている。しかし **PCB** 濃度の高いA群の平均値が他の群より明らかに低い点は、なお **PCB** と低ビリルビン血との何らかの因果関係を示唆するもののようである。

3) 1974年から一斉検診に採用された血中 **PCB** 濃度とそのパターンの解析によると、その後の4年間に平均濃度は各群とも徐々に減少しているように見えるが、なおA群はC群の約2.5倍のレベルを保っている。

4) 年月の経過とともに、油症の臨床症状、検査所見は特徴が消褪してきている。血中 **PCB** の解析を中心とする臨床検査は、油症の実態の解明と経過観察の上から今後とも検討を続ける必要がある。

文 献

- 1) 福山 宏, 日高雄一, 佐野 茂, 青野正男: 油症患者の血中 **PCB** と口腔内色素沈着について. 福岡医誌 68: 128-132, 1977.
- 2) 五島応安, 樋口謙太郎: 油症 (塩化ビフェニール中毒症) の皮膚科学的症候論. 福岡医誌 60: 409-431, 1969.
- 3) 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.
- 4) Hirayama, C., Okumura, M., Nagai, J. and Masuda, Y.: Hypobilirubinemia in patients with polychlorinated biphenyls poisoning. Clin. Chim. Acta 55: 97-100, 1974.
- 5) 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.

6) 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.

7) 増田義人, 香川梨絵, 島村京子, ほか: 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.

8) 大西克尚, 吉村健清: 油症検診受診者の血中 **PCB** と眼症状との関係について. 福岡医誌 68: 123-127, 1977.

9) 奥田 清: 多チャンネル化学分析装置—AGA Auto Chemist. 総合臨床 21: 623-631, 1972.

10) 奥村 恂: いわゆる油症 (塩化ビフェニール中毒) の臨床的研究—血液化学とくに血清酵素所見について. 福岡医誌 63: 396-400, 1972.

11) 奥村 恂, 勝木司馬之助: いわゆる油症 (塩化ビフェニール中毒) の臨床的研究. とくに内科的所見について. 福岡医誌 60: 440-448, 1969.

12) 奥村 恂, 山中正義, 中牟田澄子: 油症 (**PCB** 中毒) 患者における血清トリグリセライド値の10年間の推移. 福岡医誌 70: 208-210, 1979.

13) 奥村 恂, 山中正義, 中牟田澄子, 鷗沢春生: 油症 (**PCB** 中毒) 患者における血清トリグリセライドの6年間の推移. 福岡医誌 66: 620-623, 1975.

14) 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.

15) 鷗沢春生, 伊東靖夫, 納富昭光, 勝木司馬之助: 塩化ビフェニールによる高グリセリド血症. 福岡医誌 60: 449-454, 1969.

16) 鷗沢春夫, 納富昭光, 中牟田澄子, 池浦泰子: 油症患者における血清トリグリセライドの3年間の推移. 福岡医誌 63: 401-404, 1972.

17) 吉村健清: 油症における重症度の解析ならびに摂取油量調査. 福岡医誌 62: 104-108, 1971.

油症 (PCB 中毒) 患者における血清トリグリセライド 値の10年間の推移

福岡大学医学部第一内科学教室 (主任: 奥村 恂教授)

奥 村 恂

九州大学医学部第二内科学教室 (主任: 尾前照雄教授)

山 中 正 義・中牟田 澄 子

Ten Year Follow-up Study on Serum Triglyceride Levels in 24 Patients with PCB Poisoning

Makoto OKUMURA, Masayoshi YAMANAKA
and Sumiko NAKAMUTA

*First Department of Internal Medicine, Fukuoka University Medical
School, Fukuoka 814 and Second Department of Internal
Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University,
Fukuoka 812, Japan*

Serum triglyceride concentrations of 24 patients (9 males and 15 females) with PCB poisoning were determined annually for 10 years from the onset of poisoning in 1969. It was observed persistent hyperglyceridemia reported previously lowered into normal range since 1973 in females and 1975 in males, respectively.

1968年(昭和43年)5月ごろより九州北部を中心として集団発生したいわゆる油症(塩化ビフェニールまたはPCB中毒)も、発生以来10年を経過した。油症患者では定型的な皮膚所見、眼所見のほか、頑固な多彩の自覚症状がみられる³⁾。これらの他覚症状も10年の歳月とともに徐々に消滅し、自覚症状も漠然となってきた印象を受ける。

発症初期にみられた検査所見のうち、注目されたのは血清の乳様混濁で¹⁾⁶⁾、これはトリグリセライド(TG)の高値によるものであった。本症にみられる高TG血症の持続について、すでに3年後⁸⁾、6年後⁵⁾のものがそれぞれ報告されているが、本稿ではその後の観察を加え10年間の血清TG値の推移について報告する。

対象ならびに方法

九州大学医学部附属病院油症外来および毎年実施される油症一斉検診を受診した本症患者のうち、1969年より1978年にいたる10年間に、少なくとも毎年1回は血清TGの測定を行えたものを対象とした。血清TGの測定回数は、はじめの数年間は年間10回に及

ぶものもあつたが、年を経るにつれて急速にその測定回数は減少した。そのようなことから最近の4年間については、2か年間に1回しか測定できなかった数例もあるため、1975年と76年、および1977年と78年の2か年ずつをそれぞれまとめて、平均値を出し比較することにした。1969年より1974年までは年間、その後は2年間ずつについて、複数回測定されているものはそれぞれの平均値をとった。このようにして検討しえた対象例は24例であつた。

採血は原則として午前中空腹時に肘静脈より行い、血清分離後冷凍保存し、定量に臨んで融解した。血清TGの測定法はすでに報告したとおりである⁷⁾。数例については、一斉検診でえられた値を参考にした。これは、AutoChemist (Sweden-AGA社製、1973年型)を用いて日本医学研究所—九州によつてえた値と従来の用手法との換算式より求めた値である。血清TGの正常範囲は47~162 mg/dlであつた。

成 績

対象24例を男子9例と女子15例にわけて、各年度別における血清トリグリセライド(TG)の平均値と

Table 1. Ten year follow-up determination of serum triglyceride levels in 24 patients with PCB poisoning

	Case No.	Name	Age*	Triglyceride (mg/dl)							
				1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975~76	1977~78
Male	1	H. Y.	13	237	97	128	152	141	124	119	160
	2	M. K.	35	182	181	161	197	121	132	153	84
	3	T. S.	39	86	96	98	118	151	53	72	72
	4	M. S.	41	84	172	90	65	91	78	104	43
	5	A. M.	44	120	199	209	194	204	102	136	164
	6	H. M.	44	212	260	202	260	353	488	140	237
	7	C. K.	48	153	259	256	232	195	305	139	220
	8	T. H.	55	164	166	211	166	149	122	121	144
	9	U. T.	73	89	186	145	160	146	95	140	163
	Total	Mean S. D.	43.6	147 57	180 58	167 57	172 59	172 76	167 140	125 25	143 66
Female	10	K. M.	7	389	296	217	275	133	127	87	121
	11	M. K.	9	185	206	171	159	98	80	95	106
	12	K. M.	12	279	312	258	197	226	204	130	211
	13	K. T.	32	139	165	137	146	118	90	187	157
	14	M. Y.	35	80	61	63	61	51	67	112	57
	15	Y. M.	37	253	249	260	225	185	135	129	177
	16	A. K.	40	136	126	153	135	137	93	110	126
	17	M. S.	40	112	136	129	105	110	86	111	50
	18	C. M.	44	240	281	450	307	208	264	228	224
	19	K. N.	46	101	67	103	62	64	37	61	75
	20	A. N.	49	49	71	64	62	78	68	133	108
	21	M. T.	54	101	177	212	221	165	139	103	117
	22	H. H.	56	131	186	171	146	126	173	92	119
	23	A. T.	57	100	178	167	150	142	61	100	114
	24	S. M.	59	72	89	95	135	98	78	83	66
	Total	Mean S. D.	38.5	171 94	173** 84	177** 98	159 75	129 51	114 61	117 42	122 52

* Age in 1969 is shown. ** Mean values of the latest observation (1977-1978) are lower ($0.1 > p > 0.05$) than those of 1970 and 1971.

標準偏差 (S. D.) を示したものが Table 1 である。1969 年当時の平均年齢は男子 43.6 歳と女子 38.5 歳で、男子の方が約 5 歳高かった。

男子 9 例について年度毎の推移をみると、TG 平均値の下降傾向のみられるものは、症例 No. 1, 2, 3, 4, 8 など、上昇傾向のみられるものが No. 7, 9 などであった。10 年間の経過を 9 例の平均値でみると、147, 180, 167, 172, 172, 167, 125 (1975~76), 143 (1977~78) mg/dl で、1974 年と 75 年を境界にして下降しているようである。最近 2 年間の平均値 $\pm$ S. D. 143 ± 66 mg/dl と、以前の各年次の値を比べて

みたが有意の差とはいえなかつた。

一方女子 15 例については、年度ごとに大きな変動を示す No. 21 のような例もみられたが、下降傾向を示すものが大部分で、1973 年度からその平均値は正常域にはいり、以来ほぼ安定した状態にある。最近の平均値 $\pm$ S. D. 122 ± 52 mg/dl と 1970 と 1971 年のそれぞれの平均値を比較するとその差の有意性は $0.1 > P > 0.05$ で、最近の下降傾向が示唆された。

考 察

油症 (PCB 中毒) の成因がまだ明らかになる前、

1968年7月ごろすでに本症にかかった小児血清の乳様混濁が注目されていた⁹⁾。これは高グリセライド(TG)血にもとづくものであることが明らかにされ、すでにいくつかの報告がなされている¹⁰⁾。しかしPCB中毒によつてなぜこのような脂質代謝異常がもたらされるのか、その発生機序については残念ながらまだ明らかにされてはいない。

本症における高TG血症は、発症後3年を経過した時点ではほとんど変化がみられず高いレベルにあり⁹⁾、6年後の時点では、男子は依然として下降傾向がみられなかったが、女子においては有意の低下傾向がみられていた⁹⁾。今回の10年後の値では、男子9例中2例になお200 mg/dlを越えるものがみられたが、9例の平均値は143 mg/dlであった。例数が少なく、以前の平均値との有意差は認められないが、1975～76年の平均値も正常域にあり、大部分の症例では正常範囲への下降がみられるといつてよいであろう。

女子の場合、No. 10は6歳で発症したものであり、当時は600 mg/dlを越える値が記録された例である。10年後も211 mg/dlとなお高いレベルにあるものの、その間の年次的な推移をみれば下降傾向は明らかである。本研究と同じ定量法を用いた中村、鶴沢らの一般住民の成績によると²⁾、男子では20歳から69歳までは年齢に関係なく、その平均値は120ないし140 mg/dlの範囲にあつたが、女子では20歳台後半の103 mg/dlより年齢とともに直線的に上昇し50才台後半では140 mg/dlであつた、という。今回の15例の1978年の平均年齢は48歳であるから、TG平均値の122 mg/dlは決して高い値とはいえない。したがって女子の場合発症以来約5年間は高いレベルにあつた血清TG値も、平均値でみる限り1973年ごろからは正常範囲にはいつているといふことができる。

血清TG値は食事そのほかの影響を受けやすく、生理的にかなり変動することが知られているので、本研究のように極めて限られた例数の一時点の値で、PCB中毒一般についてのTG値を論ずることは危険である。しかし、同じ症例について、10年にわたり追跡しえたものの経過を観察すれば、ある程度の推論は可能と思われる。本症におけるPCB(カネクロール)血中濃度と血清TG値とが相関することはすでに報告したとおりであるので⁹⁾、血清TGが、本症の病態の一面を反映していることは間違いない事実と思われる。したがって、10年の経過を追跡しえた1群の症例で、経過とともに男女とも血清TGの平均値が正常範囲に下降した事実は、本症の基本的代謝異常の

一つである脂質代謝異常の改善がみられつつあることを示すもので、本症の経過としては好ましい所見といふことができよう。

総 括

油症(PCB中毒)患者のうち、発症直後の1969年以来10年間にわたつて、血清トリグリセライド(TG)を毎年少くとも1回以上(ただし1975年以降は2年に1回以上測定しえた数例を含め)測定しえた症例は24例であつた。24例のうちわけは男子9例、測定開始当時の平均年齢43.6歳と女子15例、平均年齢38.5歳であつた。

男女それぞれ2例ずつなお200 mg/dlを越える症例もみられた。しかし、10年間のTG平均値の変動をとつてみると、男子では147, 180, 167, 172, 172, 167, 125 (1975～76年), 143 (1977～78年) mg/dlで、はじめの6年間は高いレベルを保つていたが、その後は正常範囲への下降がみられた。女子では、171, 173, 177, 159, 129, 114, 117, 122 mg/dlで、はじめの4年間は高いレベルにあつたが、その後は正常範囲内への下降がみられた。

したがって、油症において発症以来注目されていた高TG血に代表された脂質代謝異常は、この数年間に明らかな改善がみられたといふことができる。

文 献

- 1) 永井諄爾, 古川ミチヨ, 八戸義明, 池田宜久: 油症患者の臨床生化学検査, とくに血清脂質分析に重点を置いて, 福岡医誌 60: 475-488, 1969.
- 2) 中村勇久, 鶴沢春生: Current status of serum total cholesterol (TC) and triglycerides (TG) in Japanese, 第10回国際栄養学会, 京都, 1975.
- 3) 奥村 恂, 勝木司馬之助: いわゆる油症(塩化ビフェニール中毒)の臨床的研究, とくに内科的所見について, 福岡医誌 60: 440-446, 1969.
- 4) 奥村 恂, 増田義人, 中牟田澄子: 油症患者における血中PCBと血清トリグリセライドとの関係, 福岡医誌 65: 84-87, 1974.
- 5) 奥村 恂, 山中正義, 中牟田澄子, 鶴沢春生: 油症(PCB中毒)患者における血清トリグリセライドの6年間の推移, 福岡医誌 66: 620-623, 1975.
- 6) 鶴沢春生, 伊東靖夫, 納富昭光, 勝木司馬之助: 塩化ビフェニールによる高グリセライド血症, 福岡医誌 60: 449-454, 1969.
- 7) 鶴沢春生, 中牟田澄子: トリグリセライド, 臨床化学 1: 35-41, 1971.
- 8) 鶴沢春生, 納富昭光, 中牟田澄子, 池浦泰子: 油症患者における血清トリグリセライドの3年間の推移, 福岡医誌 63: 401-404, 1972.

油症（塩化ビフェニール中毒症）患者における 血清 Ribonuclease について

九州大学医学部第二内科学教室（主任：尾前照雄教授）

赤木 公博・村井宏一郎・志方 建

山中正義・尾前照雄

Serum Ribonuclease in Patients with PCBs Poisoning

Kimihiro AKAGI, Koichiro MURAI, Tatsuru SHIKATA,
Masayoshi YAMANAKA and Teruo OMAE

Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Kyushu University, Fukuoka 812, Japan

High activity of serum alkaline RNase than normal was observed in patients with PCBs poisoning and its activity was sequentially measured in 67 patients for more than 4 years. The initial activities were tended to be lowered in 19 (28.4%), unchanged in 44 (65.7%), and elevated in 4 cases (6.0%) during the investigation period, indicating that the increased serum RNase activity was decreased gradually. The ratio of serum acid and alkaline activities were 0.62 ± 0.05 which was comparable to the normal value of 0.63 ± 0.08 . The elevation of RNase activity was thus shown to be associated with increment of alkaline RNase but acid one.

ま え が き

人血清中には酸性 RNase とアルカリ性 RNase が存在し²⁾³⁾、主に後者の血清中の活性が諸種疾患で測定されている。アルカリ性 RNase は膵臓に多く存在する酵素であるが⁹⁾、臨床的に膵疾患で特異的な変動を示すというわけではなく、腎障害、悪性新生物を伴う場合、その他の消耗性疾患で著明に増加することが報告されている⁹⁾。一方、Albanese ら⁵⁾ は血清アルカリ性 RNase 活性は、体の蛋白代謝の異常を知る指標として有用であると述べている。つまり、窒素出納が陽性になると酵素活性は低下し、陰性になれば上昇する。その活性値の変動は古典的な方法より窒素出納を正確に表わす指標になり得るという。前回、われわれは油症患者で血清アルカリ性 RNase 活性を測定し、その活性が健常者に比し有意に上昇していることを報告した¹⁰⁾。今回は、油症発症後 10 年の間に油症患者血清 RNase 活性がどの様に変化したかを経時的に観察し、さらにその変動機序について若干の考察を加えたので報告する。

対象ならびに方法

対象は 1972 年から 1978 年までの油症追跡調査を受けた油症患者のうちで、血清 RNase 活性を 4 年間以上経過観察し得た女性 40 例、男性 27 例、計 67 症例である (Table 2)。測定開始時の 1972 年の平均年齢は 37.1 歳であつた。対象例の血清 PCB パターンでは、A パターンが 51 例と最も多く、B、C パターンはそれぞれ 6 例、10 例であつた (Table 2)。

血清アルカリ性および酸性 RNase 活性の測定は先に報告した方法によつた¹⁾⁹⁾。なお酵素単位は先の条件下で $A_{260nm} \times 10^2$ を 1 単位とした。

個々の症例の血清アルカリ性 RNase 活性の年ごとの変化を次の 3 群に分類した (Table 2, Fig. 1)。すなわち (a) 低下 (改善) 群; 4 年以上の経過中に RNase 活性が 2 単位以上低下した群、(b) 不変群; 2 単位以内で変動した群、(c) 上昇 (悪化) 群; 2 単位以上上昇した群である。

成 績

血清アルカリ性 RNase 活性 (平均値 $\pm$ S D) の年

度ごとの変動を Table 1 に示した。油症発症から4年後はじめて RNase 活性を測定した1972年には健康者に比し高い活性値がみられたが、年ごとに低下傾向を示している。個々の患者について RNase 活性の年ごとの変動を Table 2 および Fig. 1 に示した。各群の中で (b) 不変群が44例 (65.7%) で最も多い。この群の中で2例に著明な高 RNase 血症を示す症例がみられたが、残りの症例は少数例を除き、正常範囲内で経過中変わらない活性を示した。一方、RNase 活性測定開始時に群の平均活性が17.6単位と高値を示し、経過中に13.8単位に低下した群 (改善群) が19例 (28.4%) に認められた。しかし、悪化群4例 (6.0%) もみられた。また経過中に正常値よ

Table 1. Serum alkaline RNase activity in patients with PCBs poisoning

	No. of case	Alkaline RNase activity units (mean $\pm$ SD)
1972	34	16.2 $\pm$ 4.4
1973	48	16.5 $\pm$ 4.9
1974	7	15.5 $\pm$ 2.6
1975	38	15.4 $\pm$ 5.3
1976	34	15.9 $\pm$ 6.1
1977	50	15.5 $\pm$ 4.3
1978	49	14.7 $\pm$ 3.1
Normal control	103	15.1 $\pm$ 3.6

Table 2. Follow-up study of serum alkaline RNase activity in patients with PCBs poisoning

Group	No. of case (%)	Age (year) (mean $\pm$ SD)	Blood PCBs pattern A, B, C			Serum alkaline RNase units (mean $\pm$ SD)	
(a) improved	19 (28.4%)	34.3 $\pm$ 18.9	16	1	2	initial 17.6 $\pm$ 3.7	last 13.8 $\pm$ 3.1
(b) unchanged	44 (65.7%)	38.6 $\pm$ 14.5	32	5	7	15.9 $\pm$ 5.1	15.3 $\pm$ 5.3
(c) aggravated	4 (6.0%)	33.7 $\pm$ 27.1	3	0	1	13.8 $\pm$ 2.7	18.8 $\pm$ 3.4
Total	67 (100.0%)	—	51	6	10	—	—

initial; data at initial examination. last; data at last examination.

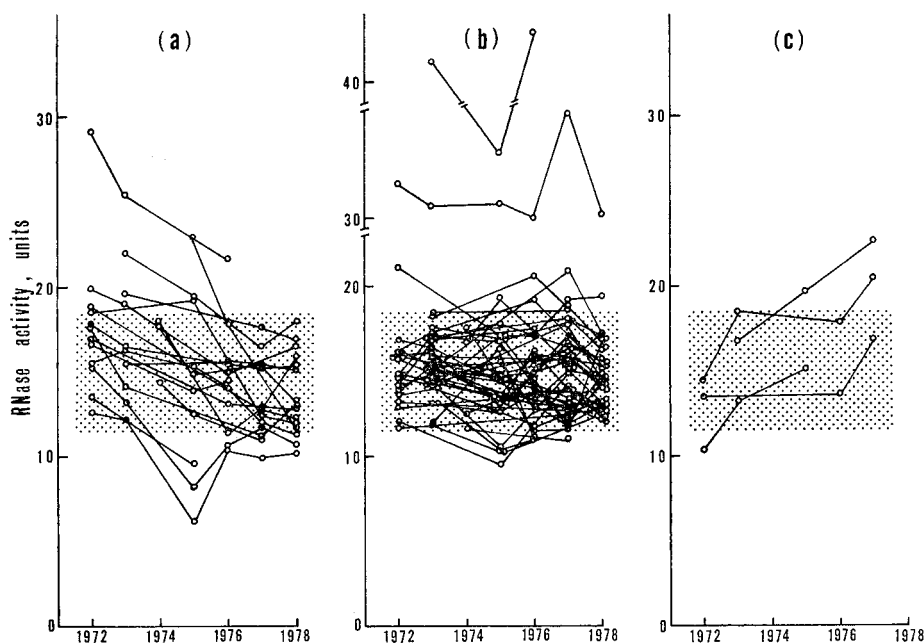


Fig. 1. Follow-up study serum alkaline RNase activity in patients with PCBs poisoning

(a) improved, (b) unchanged and (c) aggravated groups. Shaded area shows normal range (mean $\pm$ SD).

Table 3. Acid and alkaline RNase activities in patients with PCBs poisoning

Case No.	Sex	Age	Acid RNase units	Alkaline RNase units	Acid/Alk. ratio
1	M	61	12.5	22.3	0.65
2	M	79	23.5	36.4	0.56
3	F	60	10.1	15.8	0.64
4	M	42	11.5	17.2	0.67
5	M	52	12.3	17.4	0.71
6	F	62	12.7	20.0	0.64
7	F	46	11.9	21.1	0.56
8	F	34	13.8	22.6	0.61
9	M	12	10.3	17.7	0.58
(N=9)					0.62±0.05
Normal controls (N=12)					0.63±0.08

り低い活性を示す症例も認められた。

血液 PCB パターンは 3 群ともに A, C, B パターンの順に高頻度でみられ, 各群間で差異は認められなかった (Table 2)。

無作為的に選んだ油症患者 9 例について, 酸性およびアルカリ性 RNase 活性を測定し, 酸性/アルカリ性 RNase 活性比をみると 0.62 ± 0.05 で健常者の値 0.63 ± 0.08 との間に差異は認められなかった (Table 3)。すなわち, 油症では主にアルカリ性 RNase が増加していることを示している。

考 察

昭和 47 年から 4 年間に上経過観察し得た油症患者の血清アルカリ性 RNase 活性は, 年ごとに低下傾向を示した。個々の患者について経過をみると約 2/3 の症例で経過中に酵素活性の変動はみられなかったが, 19 例 (28.4%) では明らかに RNase 活性の低下が認められた。本酵素活性は加齢とともに増加するので¹⁰⁾, この群で観察された経過中の RNase 活性値の低下は有意な変動と考えられた。一方, 不変群でみられた高 RNase 血症を示す 2 例のうち 1 例は尿蛋白が陽性で, クレアチニン 1.7 mg %, 尿素窒素 38 mg/dl と明らかな腎障害がみられ, 他の 1 例では血液生化学検査で特に異常はないが, 血沈が中等度異常を示した。また 4 例 (6.0%) の上昇群の中で, 2 例に RNase 活性の異常上昇が認められた。この症例では共に LDH 活性に明らかな異常値がみられている。このような症例では RNase 活性の上昇を来す他疾患の合併も考慮する必要がある。

Allen らは⁹⁾ 赤毛ザルに PCB を投与すると, 体

重減少, 血清蛋白およびアルブミン値の低下, 血清コレステロールおよび中性脂肪の低下がみられることを報告している。彼らの実験結果は, 窒素出納が PCB の直接の作用によるものかまたは二次的な現象であるかは明らかでないが, 負に傾いている可能性を示唆している。油症患者で血清アルカリ性 RNase 活性が健常者に比し高値を示すが¹⁰⁾, これは油症患者で前記の 4 例以外, 検診および他の血液生化学的検査から明らかな他疾患との合併も考えられにくいことから, 人における PCB 中毒症でも蛋白の異化作用が亢進した病態を反映している可能性が考えられる。さらに, 年ごとに血清アルカリ性 RNase 活性が低下する群では, 油症によるこれらの蛋白代謝の異常が改善したことを示すものかも知れない。

一方, 人血清中に存在する酸性 RNase も油症患者で測定された。本酵素は脾臓を除く他の臓器で, アルカリ性 RNase とほぼ同程度に存在しており⁹⁾, 細胞破壊の強い場合に血中に増加するものと考えられるが, 臨床的には骨髓性白血病で有意に変動するのみである⁹⁾。油症患者でみられる高 RNase 血症は酸性 RNase の変化によるものではなく, アルカリ性 RNase の増加によるものと考えられた。

結 語

1972 年より 1978 年までに行われた油症追跡調査を受診した油症患者のうち, 4 年間に上経過観察し得た 67 症例について血清 RNase 活性を測定した。

1) 血清アルカリ性 RNase 活性の経過を, 低下(改善)群, 不変群および上昇(悪化)群に分けると, それぞれ 19 例 (28.4%), 44 例 (65.7%), 4 例

(6.0%)であつた。

2) 無作為に選んだ油症の9症例について酸性およびアルカリ性 RNase 活性を同時に測定し、酸性／アルカリ性 RNase 活性比をみると、 0.62 ± 0.05 で健常人と変化なく、油症にみられる血清 RNase 活性上昇はアルカリ性 RNase の増加によるものと考えられた。

稿を終るにあたり御協力いただいた小淵麻理子女史に感謝します。

文 献

- 1) 赤木公博, 村井宏一郎, 山中正義, 尾前照雄, 増田義人: 油症患者(塩化ビフェニール中毒症)における血清 γ -Glutamyl Transpeptidase について. 福岡医誌 67: 297-300, 1976.
- 2) Akagi, K., Murai, K., Hirao, N. and Yamanaka, M.: Purification and properties of alkaline ribonuclease from human serum. Biochim. Biophys. Acta 442: 368-378, 1976.
- 3) Akagi, K., Yamanaka, M., Murai, K. and Omae, T. Purification and properties of acid ribonucleases in human serum and leukocytes. Cancer Res. 38: 2163-2167, 1978.
- 4) Akagi, K., Yamanaka, M., Murai, K., Niho, Y. and Omae, T. Serum ribonuclease in myelogenous leukemia. Cancer Res. 38: 2168-2173, 1978.
- 5) Albanese, A. A., Lorenze, E. J., Orto, L. A., Wein, E. H., Zarattaro, D. N. and Carlo, R.: Nutritional and metabolic effects of some newer steroids. VI Serum ribonuclease. N. Y. State J. Med. 19: 1595-1600, 1972.
- 6) Allen, J. R., Abrahamson, L. J. and Norback, D. H.: Biological effects of polychlorinated biphenyls and triphenyls on the subhuman primate. Envir. Res. 6: 344-354, 1973.
- 7) Barsott, D. A., Marlar, R. J. and Allen, J. R.: Reproductive dysfunction in rhesus monkeys exposed to low levels of polychlorinated biphenyls (Aroclor 1248). Fd. Cosmet. Toxicol. 14: 99-103, 1976.
- 8) Fink, K., Adams, W. S. and Skoog, W. A.: Serum ribonuclease in multiple myeloma. Am. J. Med. 50: 450-457, 1971.
- 9) Neuwelt, E. A., Boguski, M. S., Frank, J. J., Procter-Appich, K. and Levy, C. C.: Possible sites of origin of human plasma ribonucleases as evidenced by isolation and partial characterization of ribonucleases from several human tissues. Cancer Res. 38: 88-93, 1978.
- 10) 山中正義, 赤木公博, 平尾修恭, 村井宏一郎: 油症における血清酵素化学的異常とくに RNA 分解酵素を中心に, 福岡医誌 66: 617-619, 1975.

発症後9年目に死亡した油症患者の2剖検例

福岡大学医学部病理学教室第一講座

菊 池 昌 弘

九州大学医学部胸部疾患研究施設

重 松 信 昭

健和会新中原病院

梅 田 玄 勝

Autopsy Report of Two Yusho Patients Who Died Nine Years after Onset

Masahiro KIKUCHI, Nobuaki SHIGEMATSU
and Gensho UMEDA

*Department of Pathology, School of Medicine, Fukuoka University,
Fukuoka 814, Japan, Research Institute for Diseases of the
Chest, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka
812, Japan and Kenwa General Hospital,
Kitakyushu 804, Japan*

Two further Yusho patients were autopsied in 1977, nine years after the accidental onset of the disease.

Case 1. A 59-year-old male noticed hypersecretion of the Meibomian glands, epigastric discomfort and increase of coughing with sputum in April, 1968. He and his family were diagnosed as Yusho in October, 1968. The respiratory symptom was gradually increased and tracheotomies were performed because of episodes of severe dyspnea with unconsciousness in both 1969 and 1970. Clinically chronic bronchiolobronchitis, probably related to PCB discharge from bronchiolar and alveolar wall with secondary infection was considered by continuous proof of PCB and *Pseudomonas aeruginosa* in sputum. Continuous inhalations of antibiotics were done until December, 1976. After cessation of the antibiotics due to renal complication, his respiratory symptom got worse and he died of pulmonary insufficiency on March 17, 1977. At autopsy diffuse fibrous adhesion of bilateral pleurae was present, and a large cavity encapsulated by thick hyalinofibrous wall in the left contains a fragile necrotic material. In the lung were mild chronic tracheo-broncho-bronchiolitis and severe edema. Mild hyperkeratosis of the hair follicles in the axilla and stratification of duct epithelium of the esophageal glands was also detected. The amount of PCB in the liver, fatty tissue and brain was not increased, but the chromatogram pattern was particular to Yusho patients.

Case 2. A 69-year-old male had complained of headache and abdominal discomfort since September 1970. In June 1977 multiple round shadows were found in lung fields. He died of suspicious metastatic pulmonary carcinoma on September 4, 1977. He was recognized clinically as having Yusho, but clinical manifestations and a gaschromatogram of blood for PCB were not particular to Yusho patients. At autopsy, a 9×6 cm in diameter, a lobular fibroncrotic mass was found in the right lobe of the liver. Histologically hepatocellular carcinoma was confirmed. Multiple metastatic foci were found in both lungs. Mild follicular hyperkeratosis in the axilla and stratification of duct epithelium of the esophageal glands were also found. The amount of PCB in the

liver, fatty tissue and brain was not increased and the chromatogram pattern was nearly the same as in the control.

いわゆる油症は昭和43年にその発症をみて以来すでに10年が経過し、今日までに約1,300名の患者が認定され、そのうち約30名が死亡している。これら死亡例のうちの6名と、患者の分娩した死産児2名が昭和50年までに剖検され、その病理解剖学的所見についてはすでに報告されている。ここでは、その後剖検された2名について所見の概略について報告する。

症 例

症例1 59歳 男 薬品会社職員

住所 福岡市

既往歴 昭和18年(26歳のとき)胸膜炎

家族歴 家族全員が油症認定患者である。

現病歴 昭和43年2月知人からカネミ油2升もらい3月下旬から使用していたところ、4月上旬になり眼脂過多、下旬から胃部不快感、食欲不振、喀痰増加をみるようになった。7月には足先のしびれ、9月には歩行困難を来した。同年10月に九大で検診を受け、油症と診断された。その後喀痰と咳が増強した。また昭和44年になり両肘部に水腫様腫脹を来し、前後3回貯留液の排出がなされた。昭和45年2月には、呼吸器症状が悪化し、呼吸困難、意識不明に陥り、重篤な気管支炎によるものとして気管切開を受けた。その後は大過なく経過していたが、昭和50年7月胸部圧迫感に次いで呼吸困難、意識不明となり、再び気管切開、人工呼吸を行い回復をみた。その後 Gentamycin, Carbenicillin, などの抗生物質療法を慢性気管支炎に対して行っていた(喀痰より緑膿菌を検出)が、昭和46年1月3度目の呼吸不全発作を来し、この際も回復をみた。その後 Gentamycin, Carbenicillin に対し菌が耐性となつたので、Colistin の継続吸入を続けていたが、腎症状をみるようになったので中止したところ Klebsiella, E. coli を常時喀痰中にみるようになった。昭和46年12月には PCO_2 が 50.2 mmHg であったが、昭和47年2月には PCO_2 70 mmHg 以上、 PO_2 40 mmHg 以下となり福岡記念病院に入院したが、次第に血中 BUN の上昇、呼吸困難の増強を来し、3月17日死亡した。なお本患者の昭和50年における血中 PCB (1975年)はAパターンで 27 ppb、昭和51年2月の痰中 PCB もAパターンで 8.7 ppb であった。³⁾⁴⁾

各種検査成績(昭和47年3月7日)血液像、赤血

球数 489×10^4 、白血球数 6600 (分類: 桿状核球 2%, 分節核球 69%, 好塩基球 1%, 単球 3%, リンパ球 25%)。血液化学的検査, GOT 68 u, GPT 83 u, LDH 472 u, Na 145 mEq/l, K 6.0 mEq/l, 総脂質 577 mg/dl, 中性脂肪 156 mg/dl, リン脂質 281 mg/dl, 遊離脂酸 829 mg/dl, 総蛋白 8.2 g/dl, アルブミン 51.6%, α_1 3.9%, α_2 13.9%, β 10.0%, γ 20.6%。

剖検所見(福岡大 AN 77-034, 執刀者 菊池昌弘) 死後7.5時間で剖検。

身長 165 cm, 体重 58 kg, 骨格中等度, 栄養中等度の男性屍, 頭髪はやや粗, 前頸部皮膚には数個の粟粒大黒褐色小結節を認め、これは組織学的に脂漏性角化症であつた。皮膚にはとくに面皰様あるいは痤瘡様皮疹は明らかでないが、組織学的に腋窩部に軽度の毛包過角化はみられる (Fig. 1)。腹腔内に異常液の貯留はない。左胸膜は全面的に強く線維性に癒着し、側方中部では、軟骨様硬の厚さ 3 mm の壁を有する長さ 14 cm, 厚さ 5 cm, 幅 10 cm の嚢胞を形成し、内腔は黄色のもろい泥状物質が充満している (Fig. 5)。右胸膜は部分的索状に線維性癒着がみられ、胸膜内に線維素性液 100 cm を容れる。

心は 460 g と、左右両心室の肥大と左心の拡張がみられるが、弁にはとくに異常はない。左肺は全般的に含気量に乏しく、液体成分に富む。断面にはとくに限局性病変はないが圧するに大量の液性成分をみる。気管支は充血性であり、粘膜は比較的薄い。粘膜は豊富である。右肺もほぼ同様であるが、液体成分は中等度である。組織学的にみて肺では、気管支ならびに細気管支壁に軽度のリンパ球浸潤、壁の肥厚を認め、軽度の慢性気管支炎ならびに細気管支炎の存在は明らかである (Fig. 2)。しかし上皮の扁平上皮化生や線維化はあまり明らかでない。気管粘膜にも軽度慢性炎症をみる (Fig. 3)。その他一部気管支では壁に小肉芽様突出像をみる (Fig. 4)。これとともに多数の大食球を肺胞内に認めるとともにうつ肺水腫像がつよい。また所々の肺動脈には血栓塞栓がみられる。食道は肉眼的には著変をみないが、組織学的には食道腺周囲や粘膜上皮下に軽いリンパ球浸潤をみるとともに食道腺導管の一部上皮の重層化も軽度ながらみられる (Fig. 6)。肝は 1,290 g, 中等度のうつ血をみるとともに、一部に結節状の胆管腺腫を見る (Fig. 7)。脳は 1,400

g と軽度に腫大し、基底核部に小出血巣を認める。その他大動脈の硬化が著しい。

主要剖検診断：(1) 慢性気管支細気管支炎，(2) 左胸膜被包性胸膜炎ならびに右胸膜線維性癒着，(3) 心肥大，重量 460 g (両室肥大と右心拡張)，(4) 肺うつ血水腫，(5) 肺動脈多発性血栓栓塞，(6) 動脈硬化症，(7) 脳基底核部小出血。

死因：呼吸不全

体内 PCB 分布：剖検は凍結材料について増田らの方法^{3,4)}により，血液，肺，肝，腸間膜脂肪織，左下肢脂肪織，左胸膜，気管，心臓，脳について測定した。その成績は Table 1 に示す。

症例 2 69 歳 男 無職

住所 福岡県北九州市

家族歴 家族は油症認定患者

既往歴 22 歳のとき虫垂炎，49 歳のとき胃潰瘍

現病歴 昭和 50 年 9 月頭痛，腹痛らを訴え，慢性肝炎と診断され治療していた。昭和 52 年 5 月右踵骨骨折で健和会新中原病院に入院したが，これは治癒し退院した。しかし 6 月末になり両肺野は多発性の結節性陰影を発見し，転移性肺癌として同院内科に入院，輸液ならびにイントラリビット投与を続けたが，全身状態は急速に悪化し同年 9 月 4 日死亡した。

主要検査成績：血液像 赤血球数 326×10^4 ，血色素量 11.4 g/dl，Ht 34.8%，白血球数 7,100 (分類桿状核球 8%，分節核球 49%，単球 7%，リンパ球 36%) 血沈値 1 時間 12 cm，2 時間 37 cm，血液化学的検査 血清蛋白 7.0 g/dl，黄疸指数 4.0，GOT 27 u，GPT 22 u，アルカリフォスファターゼ 37.0 u，LDH 46.3 u，LAP 39.2 G. R. U. 尿素窒素 18.9 mg/dl，血中アミラーゼ 236 IU，クレアチニン 1.0

mg/dl，Na 127 mEq/L，K 4.3 mEq/L，Ca 8.2 mEq/L，Cl 93 mEq/L，総コレステロール 140 mg/dl，中性脂肪 76 mg/dl，リン脂質 199 mg/dl，遊離脂酸 50 mg/dl，コレステロールエステル 64.3 mg/，生化学的検査，アルブミン 55.6%， α_1 3.8%， α_2 9.8%， β 9.0%， γ 21.8%，血糖 123 mg/dl，Au 抗原陰性，Au 抗体陰性， α -フェトプロテイン 25.0 mg/dl，喀痰細胞診，Papanicolaou Class I，肝シンチグラムで右葉の一部の取り込みは良いが，他は非常に悪い。

剖検所見 (福岡大 AN 77-100，執刀者，菊池昌弘) 死後 29 時間で剖検。

身長 158 cm，栄養中等度の一男性屍。皮膚は蒼白，全身に皮下水腫が著明で腹部は膨隆する腹壁正中線上に剣状突起より臍下部にかけて 1 条の手術痕をみる。面疱状ないしは痙攣状の皮疹はみられないが組織学的に腋窩部，皮膚に軽い毛包過角化をみる (Fig. 8)。腹腔内には血性腹水 2,500 ml を容れ，肝は右鎖骨中線で 2 横指径肋骨弓を越える。胸腔内には左 470 ml，右 1,000 ml の黄色やや混濁した液を容れる。

心は 200 g とくに著変をみない。肺は左 550 g，右 620 g で共に重量を増し，うつ血水腫をみる。両肺共にえんどう大から母指頭大の灰白色一部赤色の結節を多発性に認める。組織学的には分化度の比較的低い肝癌の転移であつた。癌転移は血管内ばかりでなくリンパ管内増殖も明らかである。肺動脈の一部には血栓形成もみられる。

肝は 1,30 g，表面は比較的平滑赤褐色調を呈する。右葉は硬度をまし色調がやや淡い。割面で右葉に 9×6 cm の境界比較的明瞭，灰白色調の分葉状結節を認める (Fig. 9)。組織学的には柵状構造のあまり明ら

Table 1. PCB in tissues

	Case 1			Case 2		
	Whole basis (ppm)	Fat basis (ppm)	Type*	Whole basis (ppm)	Fat basis (ppm)	Type*
Liver	0.0056	1.7	A	0.023	0.65	C
Brain	0.0045	0.13	B	0.0017	0.016	C
Fat tissue (mesentery)	1.2	1.4	A	0.81	1.1	C
Fat tissue (subcutis)	1.4	1.6	A	0.27	0.70	C
Trachea	0.017	0.83	A			
Pleura (left)	0.023	2.9	A			
Heart	0.045	0.13	B			
Blood	0.0047					

* Pattern of gas chromatogram

かでない肝細胞癌で、間質における結合組織反応が高度であり、一部は壊死に陥っている (Fig. 10). 肝実質には高度の線維化とともに肝細胞の萎縮をみる。胆嚢は摘出されており、肝外胆管内に色素石を2個認める。脾は80gで全般的にうつ血性、散在性に異型核を有する腫瘍細胞を少数静脈洞内、脾静脈内にみる。その他軽度の髄外造血をみる。食道は肉眼的に著変はないが、組織学的に食道腺導管上皮の軽度重層化をみるとともに内腔は拡張している (Fig. 11). その他臍頭部から後腹膜リンパ節はえんどう大から拇指頭大に腫大せるものを多数認め、断面は灰白色一部壊死出血を伴い、組織学的に癌転移をみる。

主要剖検診断 (1) 原発性肝癌 (右葉 6×6 cm, 肝細胞癌), 転移: 両肺, 脾, 胃周囲, 臍頭部, 後腹膜ならびに肺門リンパ節, (2) 全身高度貧血, (3) 腹水 (血性 2,500 ml) と胸水 (左 470 ml, 右 1,000 ml), (4) 肝線維化, (5) 肺うつ血性水腫ならびに左肺動脈血栓形成, (6) 胆管内胆石形成, (7) 胆嚢摘出ならびに虫垂切除術後の状態, (8) 右肺リンパ管平滑筋腫, (9) 全身皮下水腫, 高度。

死因: 腫瘍死

体内 PCB 分布: 剖検時, 未固定凍結材料について症例1と同様な方法で測定した。その成績は Table 1 に示す。

考 察

油症患者ならびに患者分娩死産児の剖検所見については、著者ら8例の報告がなされている¹⁾²⁾, それらの報告によれば、発症後5年以内の死亡例では、皮膚毛包の囊胞状拡張、過角化、さらに表皮における色素沈着増強などとともに、食道腺輸出管上皮の重層化をみる例が多いが、7年目に死亡した例では皮膚変化も軽度であり、内臓においても PCB と直接結びつけることの出来る組織学的変化はみられず、カネクロール摂取による長期的影響についての形態学的な変化を明らかにし得なかつたとしている。これまでの剖検例をまとめて Table 2 に示す。

今回報告する2例はいずれも発症後9年目に死亡した例である。第1例では生前血液ならびに喀痰から増田ら³⁾⁴⁾のAパターンを示す PCB が検出されているが、第2例では PCB はCパターンを示し、とくに一般対照例との間に明確な区別をつけにくかつた。剖検時検査された時、脂肪織らの PCB についても、生前とほぼ同様で、第1例では、主にA型を、第2例では、C型を示した (Table 1). このことから第2例は油症患者と認定されているが、油症としての PCB の影響はあまり明らかなようであつた。

油症患者において慢性気管支炎様の症状がみられ、これが細気管支炎ないしは Small airway disease

Table 2. Autopsy cases of Yusho

Case	Age (yrs)	Sex	Survival from onset	Severity*	Dose of rice oid	Date of death
1.	0	m	4 mos. (mother)	III (mother)	1.8 l/m (5 persons) 1.8 l/m (6 persons)	1968. 10. 14
2.	13	m	1 y.	III		1969. 7. 8
3.	25	m	1 y.	IV		1969. 7. 9
4.	73	m	1 y. 4 mos.	III		1969. 11. 7
5.	48	f	2 yrs. 10 mos.	I		1970. 12. 29
6.	46	m	3 yrs. 10 mos.	III	Kanechlor 1.6 g	1972. 10. 14
7.**	0	f	6 yrs. 9 mos. (mother)	III (mother)		1975. 3. 5
8.	72	m	7 yrs.	II		1975. 4. 30
9.	59	m	9 yrs.	II		1977. 3. 18
10.	69	m	9 yrs. 6 mos	I		1977. 9. 4

Note: *Severity of the lesion is divided into 4 groups (Grade IV of severest to Grade I of mild).

の状態と考えられることが報告され、また血中 PCB が肺の脂質代謝経路とくに肺胞Ⅱ型細胞を介して肺胞内ないしは細気管支に排泄されることがその発症に関連している可能性が述べられている⁵⁾⁶⁾。第 1 例においては、臨床的には慢性気管支炎ないしは細気管支炎として比較的典型的な、呼吸器症状を認めているが、剖検上本症例には、高度の被包性胸膜炎ならびにびまん性線維性胸膜癒着があり、肺実質は全体として拡張が悪いことが長期にわたる呼吸症状に関係している可能性もあり、組織学的にみて、気管、気管支ならびに細気管支に慢性炎症像はあるとはいえ、その病変の程度は軽く、これらの肺病変をすべて PCB に結びつけるには問題がある。

第 2 例は油症例にみられた肝癌¹⁾の 2 例目の剖検例であり、PCB 大量投与により肝腫瘍発生をみるという報告があることから興味深いところである⁷⁾。しかしながら剖検で肝癌と確められた 2 例はいずれも体内 PCB パターンは C 型を示し、対照とした一般人のそれを区別し難く、また臨床的にも油症としての症状が、きわめて軽度であつたことからみて、両者の関係については明らかでなかつた。しかし発癌との関係については今後さらに長期にわたる多数の油症患者の、追跡調査が必要であることは当然であろう。

なお今回剖検の 2 例ともに 5 年以内死亡例に多くみられた食道腺輪出管上皮の重層化がみられ、周囲に慢

性炎症反応を伴っていたことは興味深い所見であつた。

ま と め

油症発病時 9 年目に死亡した患者 2 名の剖検所見を述べ、剖検上みられた肺病変ならびに肝癌と PCB 投与との関係について論じた。

稿を終えるにあたって、剖検組織よりの PCB についての分析を行っていただいた第一薬科大学増田義人教授に感謝いたします。

文 献

- 1) Kikuchi, M. and Masuda, Y.: Pathology of Yusho. In PCB Poisoning and Pullusion (Higuchi, K. ed.) p. 69-86, Kodansha-Academic Press, Tokyo-New York-San Francisco-London, 1976.
- 2) 菊池昌弘, 栗原憲二, 樋口勝規, 梅田玄勝: 1975 年における油症患者の二剖検例. 福岡医誌 68: 156-161, 1977.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 重松信昭, 石丸秀三, 池田東吾, 増田義人: 油症における呼吸障害と血中ならびに喀痰中の PCB

Autopsy diagnosis	Skin lesion Pigmentation	Follicular hyperkeratosis	Esophagus Hyperplasia of duct epithelium	Cause of death
Stillborn Brown boby	severe	moderate	absent	Coiling of umbilical cord
Liquor sanguinus	mild	moderate	absent	Acute heart failure
Multiple tiny myocardial necrosis	moderate	severe	moderate	Acute heart failure
Generalized amyloidosis	very mild	mild	absent	Heart failure
Liver ca. with cirrhosis	very mild	mild	absent	Rupture of liver carcinoma
Osteitis fibrosa generalizata	very mild	moderate	mild	Heart failure
Stillborn	absent	very mild	absent	Uncertain
Pulmonary carcinoma	absent	very mild	absent	Pulmonary ca
Chronic obronchiolitis & pleuritis	very mild	very mild	moderate	Pulmonary insufficiency
Liver ca.	absent	very mild	mild	Rupture of liver carcinoma

** Younger sister of Case 1.

濃度との関係. 福岡医誌 68: 133-138, 1977.

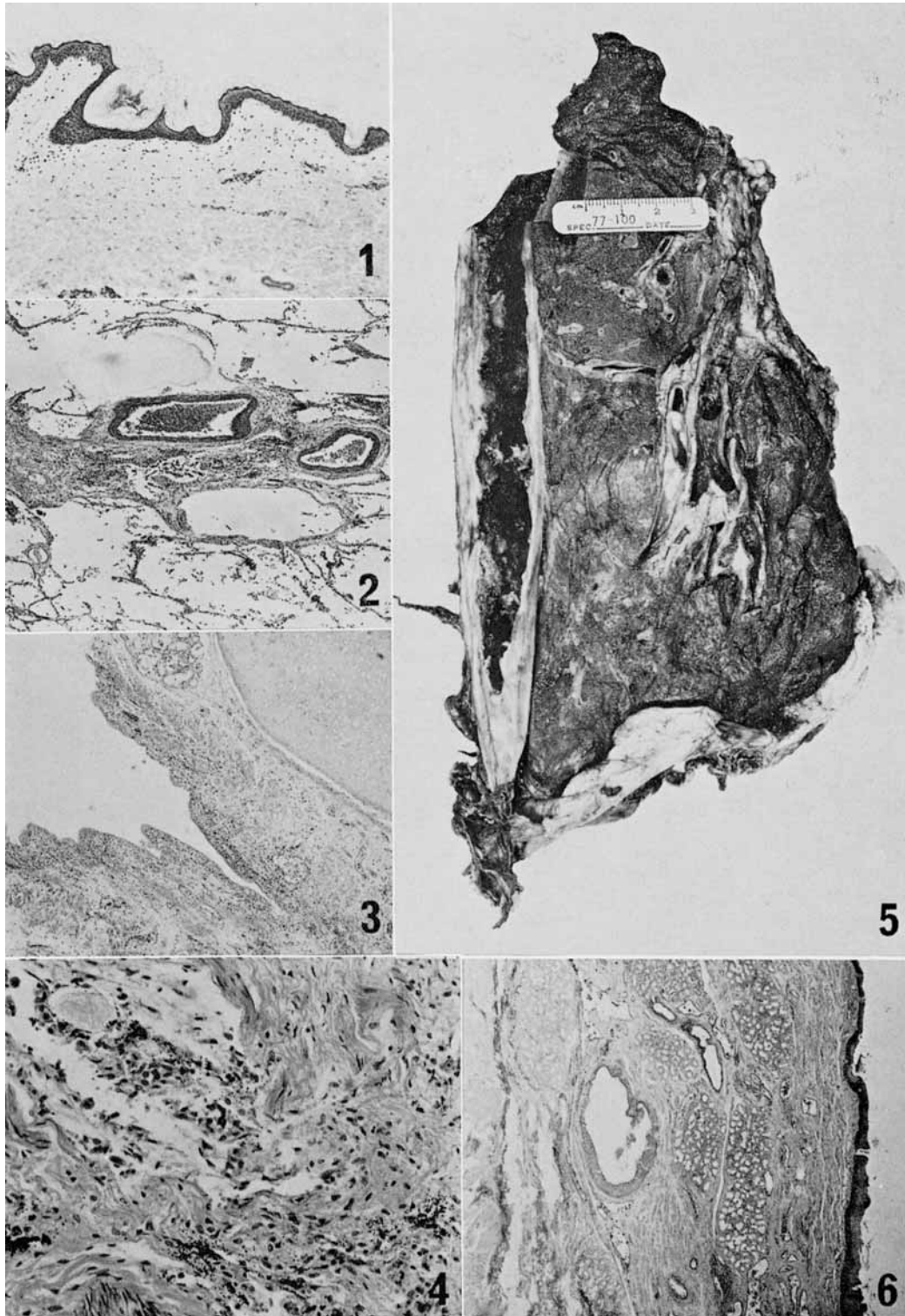
6) Shigematsu, N., Ishimaru, S., Saito, R., Ikeda, T., Matsuba, K., Sugiyama, K. and Masuda, Y.: Respiratory involvement in polychlori-

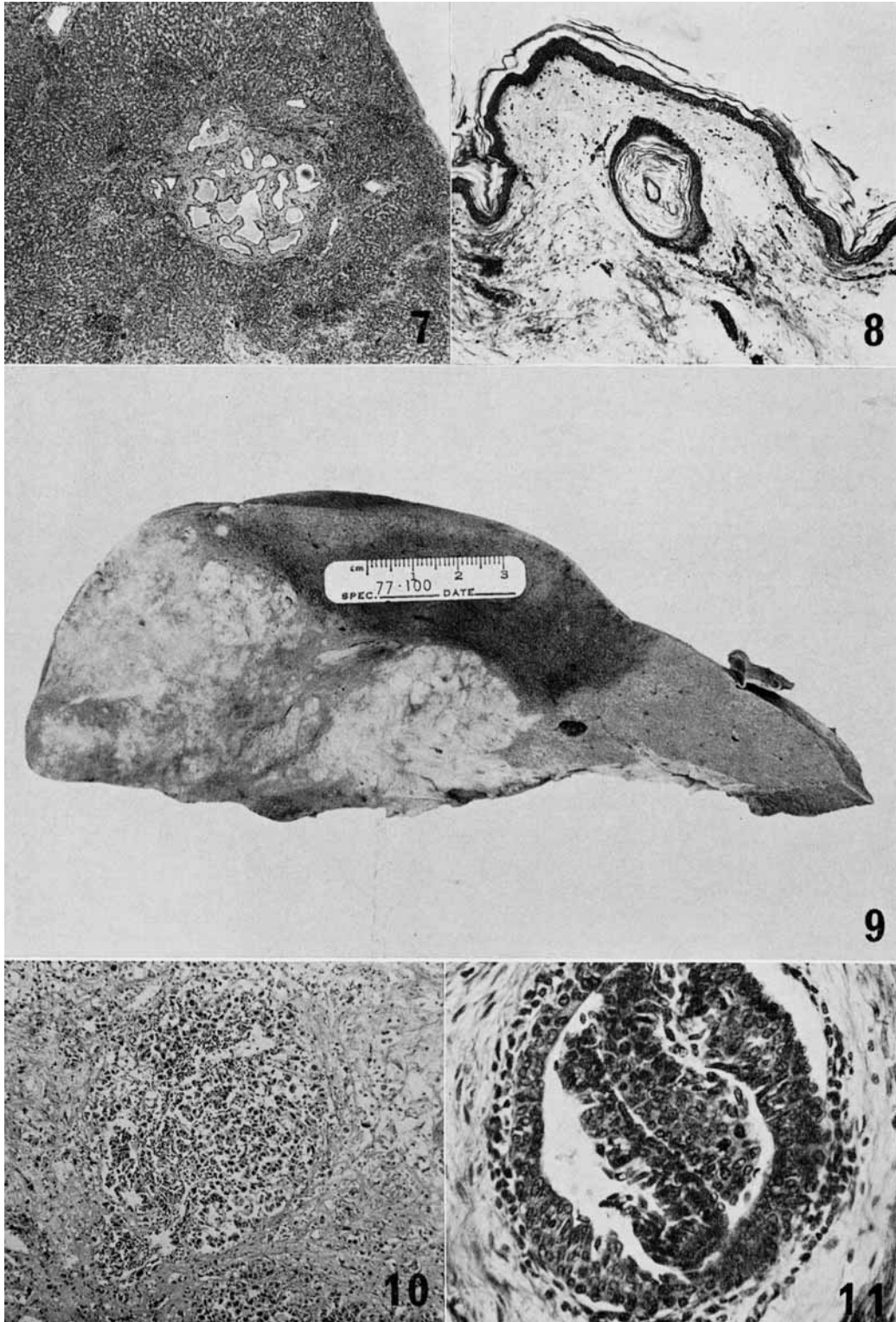
nated biphenyls. *Environmental Res.* 16: 92-100, 1978.

7) 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 65: 1-4, 1974.

Legends of Figures

- Fig. 1. Case 1. Skin in the right axilla. Hyperkeratosis of the epidermis with mild follicular hyperkeratosis. H & E stain. $\times 11$.
- Fig. 2. Case 1. Left lung. Mild chronic inflammatory infiltrates in the wall of the bronchus and bronchiolus. H & E stain. $\times 20$.
- Fig. 3. Case 1. Left lung. Chronic inflammatory infiltrates in fibrous wall of the main bronchus. H & E stain. $\times 20$.
- Fig. 4. Case 1. Left lung. Small granulomatous protrusion of the bronchial wall. The lumen is filled with a mucinous exudate and desquamated epithelium. H & E stain. $\times 202$.
- Fig. 5. Case 1. Left lung. A large pleural cavity encapsulated by thick hyalinofibrous wall. The pulmonary parenchyma is edematous.
- Fig. 6. Case 1. Esophagus. Dilated ducts of the esophageal glands with mild stratification of the epithelium. H & E stain. $\times 5$.
- Fig. 7. Case 1. Liver. Proliferation of bile ducts with dilated lumen and abundant stroma in portal area. H & E stain. $\times 11$.
- Fig. 8. Case 2. Skin in the left axilla. Follicular hyperkeratosis. H & E stain. $\times 20$.
- Fig. 9. Case 2. Liver. Nodular lesion of liver cell carcinoma in the right lobe.
- Fig. 10. Case 2. Liver. Hepatocellular carcinoma accompanying fibrous stroma. H & E stain. $\times 50$.
- Fig. 11. Case 2. Esophagus. Stratification of duct epithelium of the esophageal gland. H & E stain. $\times 202$.





漁民油症患者の血漿中PCB濃度と ガスクロマトグラムパターンの特徴的所見

久留米大学医学部環境衛生学教室

高 松 誠・溝 口 敬 子
平 山 八 郎・井 上 純 子

Characteristics of PCB Level and Gaschromatogram Pattern in Blood Plasma of Yusho Patients among Fishermen

Makoto TAKAMATSU, Keiko MIZOGUCHI, Hachiro HIRAYAMA
and Sumiko INOUE

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

As we reported elsewhere, PCB levels in the blood plasma of Yusho patients among the fishers in Tamanoura-cho of Nagasaki Prefecture were higher than those of the patients among non-fishers in Fukuoka Prefecture. Our hypothesis in the present study is that the high PCB level in the fishers' Yusho is caused by their taking PCB-contaminated fishes in large amount.

PCB level and the gaschromatogram pattern were measured among the following five groups:

1) healthy non-fishers, 2) healthy fishers whose fishing-grounds were same as the fishers' in Tamanoura-cho, 3) Yusho patients among the fishers in Tamanoura-cho, 4) Yusho patients among non-fishers, and 5) workers exposed to KC-600 in a factory producing paints for ship bottom.

From the results, the following were revealed:

1) The PCB level and the gaschromatogram pattern of Yusho patients among the fishers were like the sum of healthy fishers and Yusho patients among non-fishers. 2) The PCB level and the gaschromatogram pattern of the healthy fishers were similar to those of the workers exposed to KC-600.

ヒトの血中 PCB の濃度およびピークパターンは、それぞれの居住地域の PCB による環境汚染や食生活内容などを反映して地域差が認められる。福岡県と長崎県五島においても、健康者および油症患者ともに血中 PCB に明らかな違いが見られた。特に五島玉之浦地区の漁業従事者で油症に罹患した者（以下漁民油症患者と呼ぶ）の血中 PCB 濃度は福岡県下の油症患者に比べて顕著に高く、ピークパターンにも違いがみられた。それでこの問題を解明するため、カネミ油症と関連のない地域の漁業従事者の実態や漁民の血中の残留 PCB と性状が類似した KC-600 取扱者などの血液性状とを比較しながら解析を試みた。

対象および方法

1. 対象

(1) 油症患者

ここではことわりがない限り福岡県下の油症患者をさす。福岡県下に居住し、県衛生部が行った油症一斉検診を受診した A タイプの油症患者 23 名（採血：昭和 50 年 1 月～昭和 53 年 1 月）

(2) 漁民油症患者

PCB の混入したカネミラيسオイルを摂取した長崎県五島玉之浦町の漁業従事者のうち、血液 PCB のガスクロマトグラムで A タイプを示すもの 17 名、（採

血：昭和 52 年 7 月)

(3) 長崎漁民

カネミライスオイルを摂取していない長崎県五島の遠海漁業従事者 28 名 (採血：昭和 50 年 7 月)

(4) 宮崎漁民

宮崎県日南市の遠洋、遠海漁業従事者 40 名 (採血：昭和 50 年 12 月)

(5) コントロール群

福岡県筑後地区の農村および都市に居住する健康者 28 名 (採血：昭和 50 年 7 月～昭和 52 年 5 月)

(6) KC-600 汚染者

大阪府の塗料工場に勤務し船底塗料の製造に従事し KC-600 の汚染を受けたもの 7 名 (採血：昭和 51 年 11 月)

2. 血漿中 PCB の分析法

血漿を用い、Jensen 法の変法によって実施した。すなわち、血漿 4 ml にアセトニトリル、ギ酸、n-ヘキサンを加え、振とう後遠心分離をしてヘキサン層を分離する。下層を n-ヘキサンで再度抽出した後、n-ヘキサン層を合して発煙硫酸を加え、転倒混和後 n-ヘキサンを分離し、1 ml に濃縮する。n-ヘキサン濃縮液は 2 g シリカゲルドライカラムに添加し、n-ヘキサンおよびエチルエーテル・n-ヘキサン (1:9 v/v) で溶出させて、それぞれ PCB, PP'-DDE と β -BHC, PP'-DDE, PP'-DDT に分離する。溶出液は適当量に濃縮して ECD ガスクロマトグラフィーにかけた。

ガスクロマトグラフィーの充填剤には、1.5% SE-30、および 2% Apiezon L を用い、標準物質には KC-500、および KC-500:600=1:1 を使用した。

ピークナンバーは、SE-30 による分析では、PP'-DDE の直後のピークをピーク 1 とし、順次ピーク 2, 3...7 とした。また Apiezon L カラムでは、SE-30 のピーク 1 に相当するピークをピーク 25 とし、順にピーク 27, 29...59 とした。

成 績

1. 血漿中 PCB 濃度

漁民、油症患者、漁民油症患者、コントロール群、KC-600 汚染者の血漿中 PCB 濃度を表 1 と図 1 に示した。

長崎および宮崎漁民の血漿中 PCB 濃度の平均値はそれぞれ、 10.9 ± 4.50 ppb, 12.2 ± 8.49 ppb, 油症患者は、 11.1 ± 11.60 ppb で、いずれもコントロール群の 5.3 ± 2.60 ppb よりも高かった。また、漁業従事

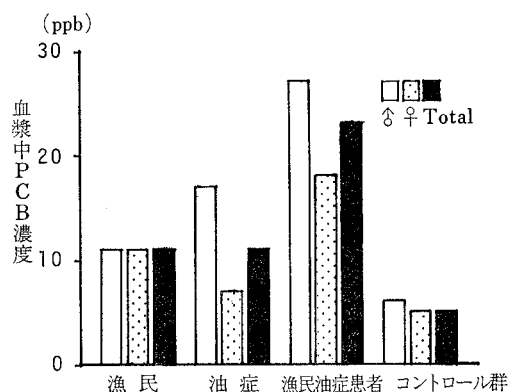


図 1. 漁民、油症患者、漁民油症患者、コントロール群の血漿中 PCB 濃度

者でカネミライスオイルを摂取した漁民油症患者の血漿中 PCB 濃度は、平均 22.9 ± 11.37 ppb で、漁民や油症患者とくらべると約 2 倍の高値を示した。

船底塗料製造中に PCB 汚染を受けた KC-600 汚染者の血漿中 PCB 濃度は、汚染の度合によって 26 ~ 252 ppb という広い範囲の分布を示していた。

2. SE-30 カラムによるピークパターン

各対象の、SE-30 によるガスクロマトグラムパターンのピーク 2 に対する各ピークのパーセンテージを表 1 および図 2 に示した。

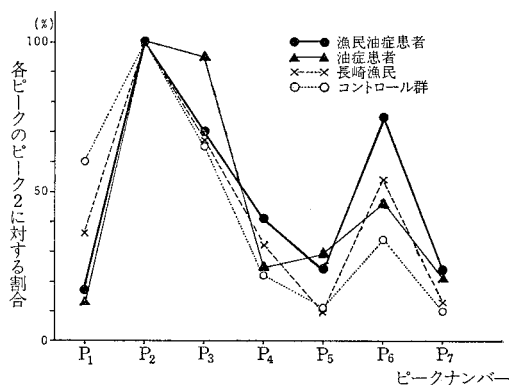


表 1. 各対象の血漿中 PCB 濃度および PCB ピークパターン

	Sex	n	PCB level (ppb)	1/2(%)	3/2(%)	4/2(%)	5/2(%)	6/2(%)	7/2(%)
長崎漁民	M	13	10.9±4.49	25±9.5	66±9.5	33±5.4	10±2.8	57±12.0	15±3.5
	F	15	11.0±4.68	46±10.9	69±6.4	31±2.2	9±2.4	51±8.3	12±3.3
	Total	28	10.9±4.50	36±14.9	67±7.8	32±4.1	10±2.6	54±10.5	13±3.6
宮崎漁民	M	20	17.6±8.66	20±9	60±5	36±5	10±2	59±7	17±2
	F	20	6.9±3.54	38±12	56±5	30±5	8±2	49±7	13±2
	Total	40	12.2±8.49	29±13.7	58±4.9	33±5.4	9±2.1	54±8.3	15±2.6
油症患者	M	10	16.5±15.49	7±6.5	98±27.1	21±9.3	32±13.8	47±11.3	23±8.2
	F	13	6.9±4.84	16±11.6	93±27.4	26±8.7	27±8.7	46±12.2	19±3.9
	Total	23	11.1±11.60	13±10.6	95±26.8	24±9.0	29±11.2	46±11.5	21±6.2
漁民油症患者	M	10	26.6±12.31	16±8.3	66±7.0	41±7.6	22±4.5	75±12.7	22±3.7
	F	7	17.6±7.85	18±6.7	75±12.4	40±5.3	28±17.7	75±6.8	25±9.2
	Total	17	22.9±11.37	17±7.5	70±10.4	41±6.6	24±11.8	75±10.3	24±6.4
KC-600 汚染者	M	7	26 ~252	17±11.3	54±3.7	36±8.3	11±2.1	54±7.7	15±2.2
control	M	13	6.1±3.24	47±23.8	61±6.7	23±6.3	10±2.6	37±9.3	11±3.0
	F	15	4.6±1.68	70±18.4	68±5.8	22±2.5	12±3.7	33±4.9	10±1.8
	Total	28	5.3±2.60	59±23.9	65±7.1	22±4.6	11±3.3	34±7.4	11±2.4

ほぼ同レベルであったが、油症患者および漁民の両方がコントロール群より高いピーク、すなわちピーク 4, 6 が特異的に高くなっていた。

これらのピークのうち特徴的なピークについてピーク 1 と関連づけて図 3 と図 4 に図示した。図 3 では油症に特徴的なピーク 5 とピーク 1 との関係をプロットしたが、油症患者群と漁民油症患者群は似た分布を示しており、コントロール群、漁民群とは明らかな違いが見られた。また図 4 には漁民に特徴的なピーク 6 とピーク 1 との関係を表した。各対象はそれぞれ特徴のある異なつた分布を示していた。

図 5 に、長崎漁民、宮崎漁民、KC-600 汚染者のピークパターンを比較し図示したがこれら 3 群のピークパターンの間には非常に高い類似性が見られた。特に長崎漁民と宮崎漁民の間にはどのピークについて見ても有意差は認められなかつたので、図 2 における他対象との比較には長崎漁民の成績を用いた。

3. Apiezon L

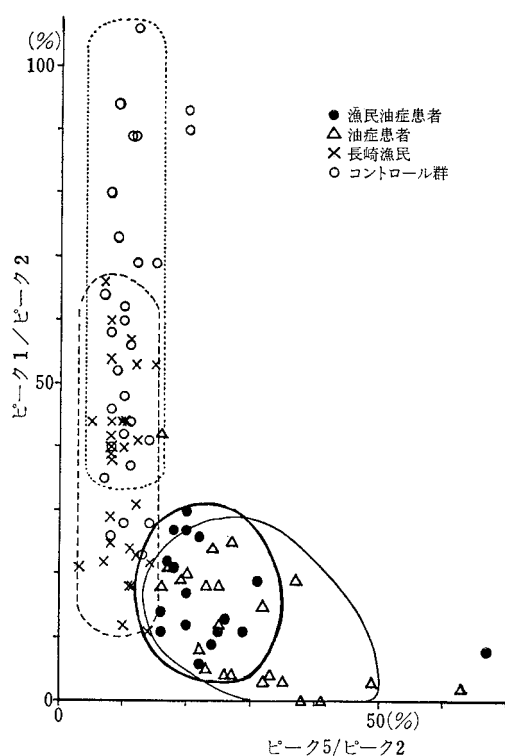


図3. 血漿中 PCB ガスクロマトグラムの相対ピーク高(ピーク1/ピーク2とピーク5/ピーク2)の分布

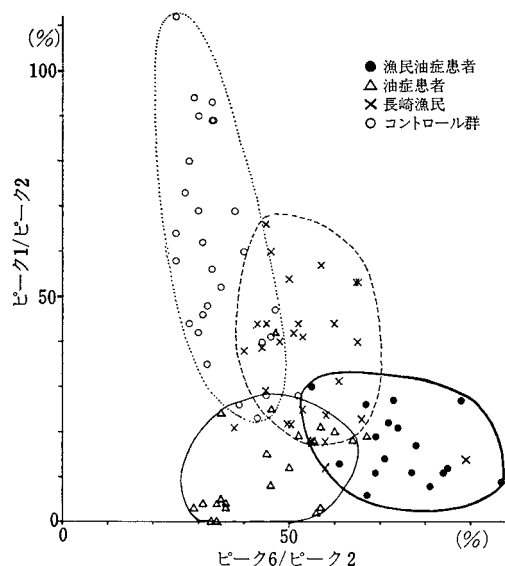


図4. 血漿中 PCB ガスクロマトグラムの相対ピーク高(ピーク1/ピーク2とピーク6/ピーク2)の分布

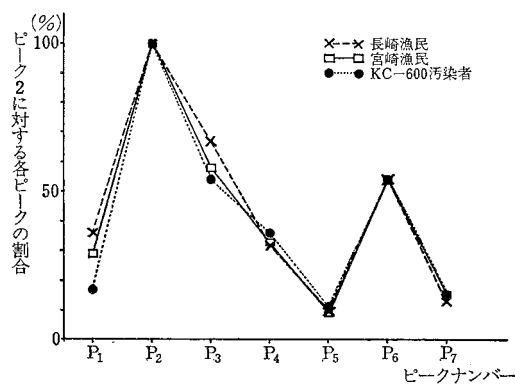


図5. 長崎漁民, 宮崎漁民, KC-600汚染者のPCB ピークパターン (SE-30 カラム)

ターンにも相違がみられた。今回はこれを漁民, 油症患者, コントロール群との比較のもとに Apiezon L カラムも併用してさらに解析を進めてみた。

一般に漁民は都市居住者や農業従事者にくらべて血中 PCB 濃度が高く, それは食物の中でも PCB 濃度の高い魚類を多量に摂取するためであろうといわれていた¹⁶⁾。1976年, 著者らが大分県の漁民の血中 PCB 値と魚摂取量の関係を調査した結果においても, 両者の間には相関がみられ, 魚を多く摂取する者ほど血中 PCB 値も高かった⁴⁾。

ここでは, 同じ五島の漁民であるがカネミラيسオイルを摂取していない長崎の漁民および宮崎の漁民について分析を行ったが, いずれもコントロール群の約2倍の高い血中 PCB 濃度を示していた。

またこれら二群の漁民の SE-30 カラムにみられるピークパターンは非常によく類似しており, すべてのピークおよび血中 PCB 濃度において両者の間には有意差は認められなかった。この長崎漁民, 宮崎漁民はどちらも遠洋(太平洋上南洋諸島)または遠海(五島周辺, 種ヶ島周辺)漁業を営んでおり, 両者の摂取した PCB は同じ種類のものであろうと推測される。また KC-600 汚染者のピークパターンも漁民とよく類似しているが, この両者の関係については, 船底塗料(KC-600)→魚→漁民の経路が考えられている⁵⁾。一方漁民油症患者の魚からの摂取 PCB についても, 漁場が同じであることから同じ経路の PCB 汚染を受けた可能性が大きい。

漁民, 油症患者, 漁民油症患者, コントロール群の血漿中 PCB 濃度を比較してみると, 油症患者と漁民はほぼ同レベルにあるが, 漁民油症患者ではその約2倍の値を示していて, 漁民と油症とが複合した値に

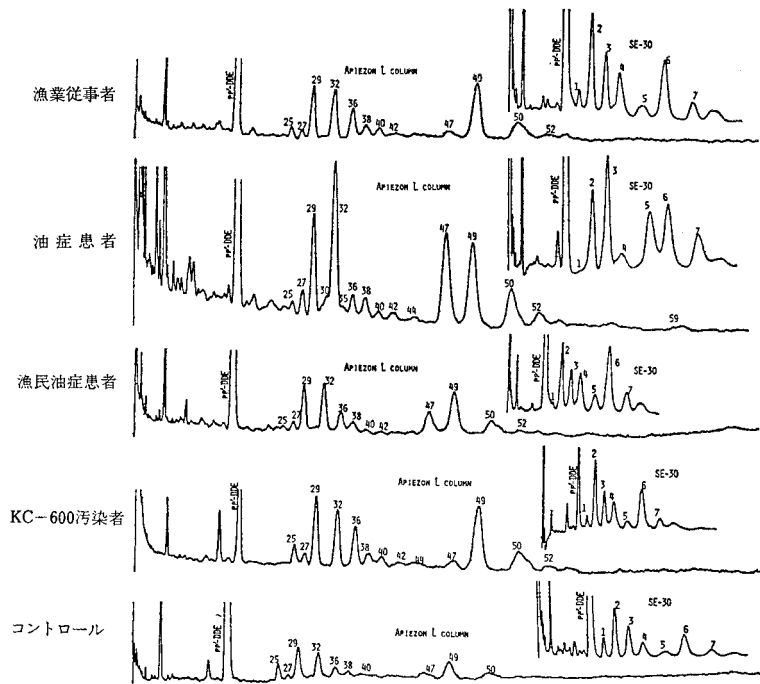


図 6. 血漿中 PCB のガスクロマトグラム

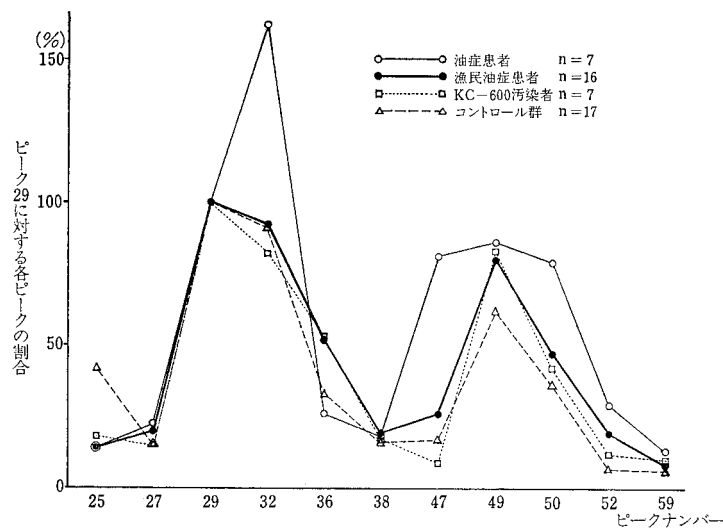


図 7. 油症患者、漁民油症患者、KC-600 汚染者、コントロール群の PCB ピークパターン (Apizon L カラム)

近かった。

またピークパターンの面からみると、長崎漁民とコントロールとがほぼ同じ相対ピーク高を示すピーク 5 については、漁民油症患者は油症患者に近い値を示すが、油症患者、漁民がともにコントロールよりも高いピーク 4, 6, 7 では、漁民油症患者はさらに高い値を示しており、特にピーク 6 についてそれは顕著に現

れている。渡辺ら⁷⁾の報告によれば、KC-600 の 1 ピーク成分および 5 ピーク成分には蓄積性成分をほとんど含んでいない。前に述べたように、遠洋および遠海漁業に従事する漁民が KC-600 汚染者と同じ PCB 汚染を受けていると仮定するならば、漁民油症患者のピークパターンは、蓄積性のあるピーク 4, 6, 7 についてのみ、油症患者に漁民のパターンが加算され増

加したものと思われる。

濃度、ピークパターンの両面から、漁民油症患者に残留する PCB の性質は、油症と漁民の両方の影響が重なって現れたものであると推察される。

次に Apiezon L カラム による結果では、ピーク 25 が、油症患者、漁民油症患者ともに低い。これは油症に特徴的なピークである⁸⁾。堀ら²⁾は、油症原因油から分離した PCB と同時に PCDF をマウスに投与すると、ピーク 9, 25, 28 が減少することを報告しており、漁民油症患者はこの点では油症の特徴を示している。

油症患者に特徴的なピークとしては他に、ピーク 47, 49, 50 が高いという報告³⁾⁸⁾がある。著者らの結果においてもピーク 47, 49, 50, 52 が高くなっており、塩素数が 6 から 8 の高塩化ビフェニールが相対的に多くなっていた。

それら油症特有のピークのうちピーク 32 を除くすべてのピークで、油症患者ほど顕著ではないが漁民油症患者にも、油症類似のパターンを示す傾向が見られ、漁民油症患者は Apiezon L カラムでも油症の特徴を示している。

また、漁民油症患者、KC-600 汚染者だけに特徴的なピークとして、ピーク 36 がある。渡辺ら⁸⁾は、油症患者および職業的 PCB 取扱者の血中 PCB の成分を Apiezon L カラムで解析した時、よく類似している油症患者と KC-600 取扱者の相違点として、油症に特異的に高い成分にピーク 47 (48) を、KC-600 取扱者に特異的に高い成分としてピーク 36, 37, 49 をあげて、この点で両者の判別が可能だといっている。漁民油症患者のピーク 36 が特異的に高く KC-600 汚染者と近い相対 CB% をとっていたこと、またピーク 49 も漁民油症患者、KC-600 汚染者ともに他のピークより高くなっており男性では油症患者より高かったことから、漁民油症患者はライスオイル由来の PCB の他に KC-600 も摂取していることが示唆されよう。そしてそれは SE-30 カラムによるピークパターンの類似から、漁民および漁民油症患者が KC-600 汚染者と同じ PCB 汚染を受けたのではないかというさきの推測を裏づける。

このように、Apiezon L カラムにおいても SE-30 カラムのように明らかではないが、漁民油症患者のピークパターンは、油症の特徴と KC-600 汚染者の特徴を兼ね備えていた。

以上述べた成績からして、漁民で油症に罹患したものは、血中 PCB の残留量のみでなく質的面の分析を

も合わせて行えば、油症患者か否かの鑑別は可能である。

ま と め

長崎県五島玉之浦町の漁業従事者で油症に罹患した患者の血中 PCB 濃度は福岡県下の油症患者に比べて顕著に高く、ガスクロマトグラム上のピークパターンにおいても違いがみられたので、その特徴的所見について種々の対象をとって解析をすすめたところ、漁民油症患者の血中 PCB 濃度とピークパターンには油症と遠洋漁業に従事する漁民の両方の影響が重複した形で現れていた。

また漁民と漁民油症患者は、KC-600 汚染者と同じ汚染の姿が見受けられた。

本論文を書くにあたり、貴重な資料を提供して下さいました京都市衛生研究所の藤原邦達主幹、並びに大阪府公衆衛生研究所の国田信治先生、榎本隆先生に厚く御礼を申し上げます。

文 献

- 1) 阿部純子：油症患者と健常者の血漿中ポリ塩化ビフェニール (PCB) に関する研究，日本衛生学雑誌，31，662-678，(1977)。
- 2) 堀伸二郎，宮田秀明，前田浩一郎，村上保行，榎本 隆：油症原因油投与マウスにおける PCB の質的变化，大阪府公衛研所報，食品衛生編，101-110，(1977)。
- 3) 桑原克義，薬師寺積，渡辺 功，吉田精作，児山健策，国田信治：油症患者の血中 PCB について (第 2 報)—Apiezon L カラムによる解析—，大阪府公衛研所報 食品衛生編，97-105，(1976)。
- 4) 溝口敬子，平山八郎，井上純子，高松 誠：漁村住民の血中 PCB について，第 50 回日本産業衛生学会講演集，270-271，(1977)。
- 5) 溝口敬子，平山八郎，高松 誠：漁村住民と魚類の PCB 汚染に関する研究，第 48 回日本衛生学会講演集，192，(1978)。
- 6) 西本孝男，上田雅彦，田植 栄，近沢紘史，西内 徹，近藤慶二：人体脂中有機塩素農薬，PCB の蓄積，医学のあゆみ，8

総 説

油症を起こしたライスオイル中の毒性物質

第一薬科大学物理分析学教室

増 田 義 人

九州大学医学部公衆衛生学教室

倉 恒 匡 徳

Toxic Compounds in the Rice Oil which Caused Yusho

Yoshito MASUDA

Daiichi College of Pharmaceutical Sciences, Fukuoka 816, Japan

Masanori KURATSUNE

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

The rice oil which caused Yusho has been analyzed for toxic compounds, identifying polychlorinated biphenyls, polychlorinated dibenzofurans, and polychlorinated quaterphenyls in it. This paper describes the gas chromatographic pattern, structure, and concentrations of these compounds.

油症事件が発生して今年で10年経過する。いまだに多くの患者がその慢性症状に悩まされているのが現状である。油症の原因物質はカネクロール・400 (KC-400) すなわち、ポリ塩化ビフェニール (PCB) であると事件当時は考えられていた。しかし、その後ライスオイル中には PCB のほかにポリ塩化ジベンゾフラン (PCDF) やポリ塩化クォーターフェニール (PCQ) が検出され、原因物質が何であるのか簡単に断定できなくなってきた。ここに、今までに行われた油症の原因物質に関する研究をそれぞれの成分に分けて記述し、それに多少の考察を加えた。

1. PCB

油症事件発生当時、油症患者が摂取したライスオイル中にかなりの濃度の PCB が検出されたので、油症の原因物質は PCB であるとされ、油症患者の皮下脂肪⁵¹⁾、胎盤⁵¹⁾、胎児⁵¹⁾、喀痰¹⁶⁾、脂肪組織¹³⁾¹⁵⁾ などに PCB の存在が証明された。しかし、PCB は塩素の数および置換位置の異なる多くの異性体の混合物であるため、その正確な定量分析は難しく、行われていなかった。その後、PCB は生活環境をも汚染していることが分かり⁴⁴⁾⁵⁰⁾、社会問題となり、厚生省が主体となつて、微量 PCB の統一分析法が考えられた¹²⁾⁴⁹⁾。すなわち、電子捕獲型検出器がついたガスクロマトグラフを用いて PCB の各ピークの高さの和で定量する方法である。この方法はさらに改良されて各ピークの PCB 濃度まで定量可能になった⁵²⁾。

著者は統一分析法を用いて、油症患者組織中の PCB を定量した²¹⁾。その結果の一部を Table 1 に示す。比較のために、福岡地区で油症以外の病気により死亡した患者の組織の PCB 分析結果⁴⁵⁾ も Table 1 に示す。それによると、事件以来1年以上経過した油症患者の組織中の PCB 濃度は一般人のそれと同等かわずかに高い程度で、大きな差は見られなかった。事件当時の患者組織中の

Table 1. Concentration of PCB in tissues of patients with Yusho

Case	Age	Sex	Time of death (Time of operation)	PCB concentration* (ppm)			Gas Chromatogram pattern
				Adipose tissue	Liver		
				Whole basis	Fat basis	Whole basis	
Case 1	Still-born		Oct., 1968	0.02	0.1	0.07	—
Case 2	17	Male	July, 1969	1.3	3.7	0.14	A
Case 3	25	Male	July, 1969	2.8	15	0.2	A
Case 4	73	Male	Nov., 1969	3.8	8.4	0.07	A
Case 5	48	Female	Dec., 1970	0.7	0.9	0.07	C
Case 6	46	Male	May, 1972	4.3	6.5	0.08	A
Case 7	33	Female	(Sept., 1972)	1.9	2.9	—	A
Case 8	72	Male	April, 1975	0.2	0.4	0.07	A
Case 9	59	Male	March, 1977	1.2	1.4	0.006	A
Case 10	69	Male	Sept., 1977	0.8	1.1	0.02	C
Other disease (31 persons)	0~61	Male & Female	1973	Average 1.0	2.3	0.05	

* Calculated as Kanechlor 500+600 (1:1)

PCB 濃度が測定されていないので、結論づけるのは難しいが、PCB 摂取によりかなりの高濃度であったと考えられる。患者脂肪組織中の PCB 濃度はその後急激に減少し、1年後には 1~4 ppm となった。それ以来 PCB 濃度の減少は非常に小さくなり、ほとんど同じレベルで今日まで推移しているものと考えられる。

以上のように油症患者と一般人とで、組織中の PCB 濃度に大きな差は見られなかったが、症状の顕著な患者においては PCB のガスクロマトグラムパターンが一般人のそれと異なる特有なクロマトグラムを示した²¹⁾。この現象は血液中の PCB においても見られた²³⁾⁴⁸⁾。1973年に九州大学油症外来に来院した認定油症患者 41名の血液を摂取して PCB を調べたところ、油症特有のパターン (Aパターン) を示すもの 24名、それに近いパターン (Bパターン) のもの 15名であり、一般人と同様のパターン (Cパターン) のもの 2名であった²³⁾。それらの患者の血中 PCB 濃度は Aパターンのものに高く、Cパターンのものに低かったが、大きな濃度差は見られなかった。そのガスクロマトグラムを Fig. 1 に示す。この血中 PCB のパターンおよび濃度は油症患者のいろいろな症状、例えば血清トリグリセライド濃度⁴⁹⁾、血清ビリルビン濃度⁷⁾、臨床症状¹⁴⁾、眼症状³⁸⁾、口腔色素沈着⁸⁾、呼吸器症状⁴⁶⁾⁴⁷⁾、および頭痛、四肢異常感⁹⁾との関連において調べられた。また、このパターンおよび濃度は油症患者診断の一つの指標として現在も使われている。

油症患者の組織および血液中の PCB を Jensen ら¹⁰⁾ が報告した分離能のよい Apiezon L カラムを用いたガスクロマトグラフにかけると Fig. 2 のようになる。これらの主なピークに相当する PCB 異性体を合成して、その構造を推定した結果¹⁸⁾ Table 2 のようであった。また、各 PCB 異性体の血中 PCB 濃度の測定例も Table 2 に示した。油症患者ではピーク 1 に相当する 2,4,5,3',4'-pentachlorobiphenyl の濃度が一般人よりも低く、ピーク 5 に相当する 2,3,4,5,3',4'-hexachlorobiphenyl の濃度が高いのが特徴的である。2,3,4,5,3',4'-hexachlorobiphenyl の酵素誘導作用は比較的高いとの動物実験の結果⁵⁶⁾ もあるので、油症の病因を知る上でこれら PCB 異性体の動物に対する作用を十分に研究しておく必要がある。

油症患者体内の高濃度の PCB が短期間で急激に減少し、その後、一般人の PCB 濃度より多少

Table 2. Concentrations of PCB isomers in the blood of Yusho patients and normal persons

Peak No.	Assigned PCB	Concentration in blood*	
		Yusho patient (N=9)	Normal person (N=7)
1	2, 4, 5, 3', 4'-Pentachloro-	0.13±0.05	0.22±0.09
2	2, 3, 4, 3', 4'-Pentachloro-	ND	0.05±0.02
3	2, 4, 5, 2', 4', 5'-Hexachloro-	0.52±0.22	0.15±0.07
4	2, 3, 4, 2', 4', 5'-Hexachloro-	0.65±0.21	0.17±0.07
5	2, 3, 4, 5, 3', 4'-Hexachloro-	0.28±0.07	0.04±0.02
6	2, 3, 4, 5, 2', 4', 5'-Heptachloro-	0.44±0.15	0.12±0.07
7	2, 3, 4, 5, 2', 3', 4'-Heptachloro-	0.28±0.09	0.11±0.04

* Mean Standard deviation (ppb).
ND: less than 0.01 ppb.

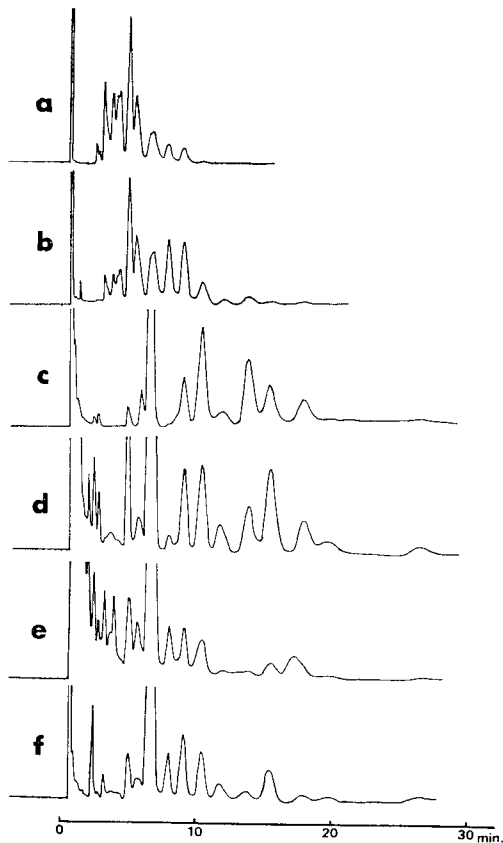


Fig. 1. Gas chromatograms of PCB on 5% SE-30

a: Kanechlor 400
b: From the rice oil
c, d and e: From the blood of Yusho, pattern A, B and C
f: From blood of a normal person.

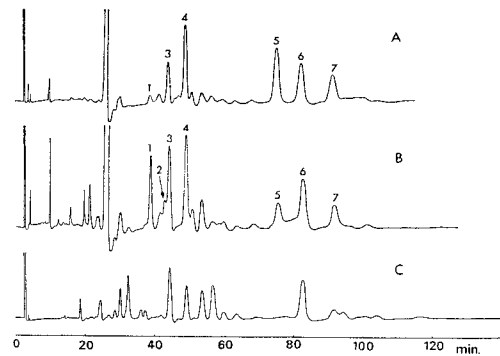


Fig. 2. Gas chromatograms of PCB on 1.5% Apiezon L

A: From fatty tissue of a Yusho patient.
B: From fatty tissue of a normal person.
C: Kanechlor-600.

高い程度で現在にいたつているだろうと前に述べた。それは KC-400 が性質の異なる PCB 異性体の混合物であるためと考えられる。油症患者が KC-400 を摂取したのち、KC-400 の大部分の成分である蓄積性の低い PCB（主に 3～5 塩化物）は短期間のうちに排泄されてほとんどなくなり、小部分の成分である蓄積性の高い PCB（主に 5～7 塩化物）はいつまでも排泄されないで残っている。現在患者の組織や血液中で定量されている PCB の大部分はその蓄積性の高い PCB によるものである。油症患者において、ライスオイルの摂取量と現在の血中 PCB 濃度との間に有意な相関関係が認められること²⁸⁾ はこの現象を示唆しているもの

と考えられる。また、PCB 異性体により生体内の蓄積性が非常に異なることは動物実験によつても見られている³⁾²²⁾⁴¹⁾。

2. PCDF

油症患者が摂取したライスオイルの量およびその中に含まれる PCB 濃度より計算して、油症患者は平均 2 g の PCB を摂取したと報告されている¹⁶⁾⁵⁷⁾。また、油症患者の最低発症 PCB 量は 70 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{day}$ と推定されている⁵⁸⁾。この計算はライスオイル中の PCB 濃度を 2000~3000 ppm としてなされている。しかし、その後の研究により、実際の PCB 濃度は 1000 ppm 程度であると報告されているので²⁵⁾³³⁾、上記 PCB の平均摂取量 および最低発症量は上記の値の半量以下と考えるのが正しいことになる。一方、種々の動物実験の結果より求めた一般食品中の PCB 規制値は PCB 摂取量が一人当たり 250 $\mu\text{g}/\text{day}$ 以下になるように作られている²⁰⁾。1 人の平均体重を 50 kg とすると規制値は PCB 摂取量を 5 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{day}$ 以下となる。この値は安全率を 100 倍見込んだ数字であるが、安全と考える PCB 摂取量と油症になると考える前記最低発症量が比較的接近していることに疑問を感じる。油症には PCB 以外の毒性の強い化合物が関与していると考えるところは説明されやすい。というのは、PCB 以外の有機塩素化合物、塩化ジベンゾジオキシン (PCDD) および PCDF は毒性が非常に強く²⁴⁾、PCB 製品中に PCDF が検出されていたからである⁵³⁾。そこで、油症患者が使用したライスオイルを分析したところ、約 5 ppm の PCDF が検出された³²⁾。カネクロールや油症の原因となつたライスオイル中の PCDF は他の研究機関においても検出され¹⁾²⁾²⁷⁾⁴³⁾、その存在は確認された。

ライスオイル中の PCDF 濃度 (5 ppm) はライスオイルに混入した KC-400 に含まれる PCDF 濃度 (20 ppm) より計算した値の 250 倍に相当する¹⁷⁾ (Table 3)。このように高濃度になつた原因はしばらく分からなかつたが、森田らが KC-400 を 300° 以上の高温で加熱した場合に PCDF の生成が著しく増大することを見だし³⁰⁾、他の研究者も PCB の加熱による PCDF の生成を認めているので⁴⁾³¹⁾³⁵⁾、KC-400 の高温加熱により多量に生じた PCDF が KC-400 とともにライスオイルに混入されたためと考えられている。

死亡した油症患者の脂肪組織や肝臓などを分析した結果、いずれからも PCDF が検出された³⁴⁾。分析された臓器のうちでは、肝臓において PCDF が PCB と同じ程度の高濃度に蓄積されていたことが特徴的であつた。PCDF は KC-400 中では非常に低濃度 (20 ppm) であつたものが、加熱、ライスオイルへの漏れ、人体摂取などの過程を経て、患者の肝臓では PCB と同程度になつた様子¹⁷⁾ を Table 3 に示す。

油症患者組織中に残留する PCDF 異性体の構造がガスクロマトグラフィー およびガスクロマトグラフィー・マススペクトロメトリーにより究明された¹⁹⁾。その主な PCDF の構造およびその組織中の濃度を Fig. 3 および Table 4 に示す。ライスオイル中には 40 種以上存在した PCDF 異性体⁵⁾のうち、油症患者には限られたわずか数種類の PCDF 異性体が残留しており、PCDF も異性体により体内残留性が異なることを示している。Table 4 に示した PCDF 異性体のうちで、

Table 3. Concentrations of PCB and PCDF and their ratios in various materials

Materials	PCB (ppm)	PCDF (ppm)	PCB PCDF
Kanechlor-400	1,000,000	ca. 20	50,000
Yusho oil*	ca. 1,000	5	200
Patient with Yusho			
Adipose tissue	1.3	0.009	144
Liver	0.05	0.013	4

* Produced on February 5 or 6, 1968.

Table 4. Concentrations of PCDF isomers in the liver and mesentery adipose tissue of Yusho patients

Case	Time of death	Tissue	Concentration of PCDF isomer (ppb)					Total
			A	B	C	D	E	
2	July, 1969	Liver	0.7	0.3	7.1	6.9	2.6	17.6
3	July, 1969	Liver	0.08	0.02	0.4	1.2	0.3	2.0
		Adipose	0.6	0.3	1.0	5.7	1.7	9.3
6	May, 1972	Liver	0.03	tr	0.09	0.3	0.03	0.45
		Adipose	0.08	nd	0.2	0.8	0.2	1.28
8	April, 1975	Adipose	0.4	nd	0.8	0.1	0.5	1.8
9	March, 1977	Liver	nd	nd	0.02	0.1	0.04	0.16
		Adipose	nd	nd	0.2	0.5	nd	0.7
10	Sept., 1977	Liver	nd	nd	nd	nd	nd	—
		Adipose	nd	nd	nd	nd	nd	—

A: 2, 3, 6, 8-tetra-CDF,
D: 2, 3, 4, 7, 8-penta-CDF,
tr: 0.005~0.01 ppb,

B: 2, 3, 7, 8-tetra-CDF,
E: hexa-CDF
nd: less than 0.005 ppb

C: 1, 2, 4, 7, 8-penta-CDF,

2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzofuran および 2, 3, 4, 7, 8-pentachlorodibenzofuran は非常に毒性が強く, 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin と同程度である⁴²⁾と考えられていることは注目に値する. 今後これら残留している PCDF の毒性に関する研究を十分にする必要があるのである.

なお, 油症における PCDF の役割を無視できなくなったことは, 以下述べるような諸条件が重なったためと考えられるので, ここにこれらを箇条書きにまとめてみた.

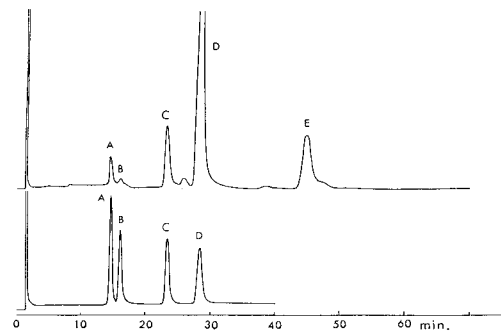
(1) ライスオイルを加熱する工程で, 数種類あるカネクロールのうち, 最も PCDF 濃度の高い KC-400 を使用した.

(2) KC-400 を熱媒体として使用する際に高い温度で加熱されたために PCDF の生成が増大した.

(3) PCDF を含む KC-400 がライスオイルに混入され, 脱臭塔で減圧加熱される時に, PCDF が PCB より沸点が高いために, PCB の方が比較的多く蒸留され, PCDF の濃度は PCB に比べて, 高くなった.

(4) PCB および PCDF を含むライスオイルが患者により数か月の長期にわたって摂取されたので症状が重くなった. 動物実験で PCDF の 1 回投与による急性毒性はそれほど強いものではないが³⁷⁾, PCDF を長期間に少量ずつ与えれば, 非常に少い量の PCDF でひどい皮膚, 胸腺などの障害を起こしたことより類推される³⁶⁾³⁹⁾.

(5) ライスオイル中に含まれる PCDF には毒性の高い異性体が多く存在し, それが患者体内に長期間蓄積されている.



3. PCQ

油症発生当時、ライスオイル中の有機塩素が化学的分析法および放射化分析法により定量され、その濃度は 1000~1500 ppm であると考えられた⁵¹⁾。この有機塩素は 50 %塩素を含む PCB に基づくものと考え、ライスオイル中の PCB 濃度を 2000~3000 ppm と推定した。その後、ガスクロマトグラフィーにより PCB の定量が可能になり^{12) 49)}、この方法を用いて、同じライスオイルを分析したところ約 1000 ppm の PCB を検出したにとどまった^{25) 33)}。これらの分析法の定量値が正しいとすれば、ライスオイルには PCB 以外に 1000~2000 ppm に相当する有機塩素化合物が含まれていることになる。この化合物に関して、大阪府公衆衛生研究所およびアメリカの食品医薬品局のグループが別々にライスオイルを分析して、それぞれ PCQ を検出した^{11) 26)}。その濃度は放射化分析による塩素の定量値から推定して約 1000 ppm 程度であると考えられる。ライスオイルには PCB と同程度の PCQ が含まれていたわけで、油症患者はかなりの量の PCQ も摂取していたことになる。したがって PCQ の毒性および生体内蓄積性を調べ、油症との関係を研究しておく必要がある。

この多量の PCQ はどこで生成されライスオイルに混入したものであろうか。KC-400 をいろいろな温度で加熱して PCQ の生成状態を検討した結果⁵⁵⁾、加熱されていない KC-400 および 200°C に加熱された KC-400 から PCQ が出されたが、その濃度はわずかであった。しかし、300°C 以上に加熱された KC-400 には高濃度の PCQ が検出され、多い場合で KC-400 の 10 %程度の PCQ が生成されているものもあつた。加熱温度および時間の条件が強められれば、PCQ の生成は更に増えるものと考えられる。300°C 以上に加熱された KC-400 からは PCQ のほかに PCQ エーテル (PCQE) も検出された。ライスオイルにおいても PCQ のほかに PCQE の存在が認められているが^{26) 55)}、それはライスオイルに混入された KC-400 が 300°C 程度の高温に加熱されたことを示していると考えられる。このようにして生成された PCQ および PCQE を含む KC-400 がライスオイルに混入され、脱臭工程で減圧下に加熱される時 PCB の方が PCQ よりも多く蒸発するために PCQ の割合がだんだんと多くなり、ライスオイル中では PCB と同程度になったものと考えられる。

KC-400 の加熱により生成される PCQ 量は、300°C 以上の加熱で増大することは、KC-400 からの PCDF 生成量とも平行している³⁵⁾。このようなことを考え合わせると、PCB の加熱による PCQ、PCQE および PCDF の生成は次のように推定される (Fig. 4)。2 分子の PCB の間で脱塩化水素または脱塩素の反応が加熱により進行して PCQ となる。その途中で酸素を介して、2 分子の PCB が結合して PCQE となる。脱塩化水素および脱塩素が分子内で起き、酸素を介して結合したものが PCDF である。この時に酸素を取り入れないで分子内結合したものの、すなわち、ポリ塩化ビフェニレン (PCBP) の生成も考えられる。

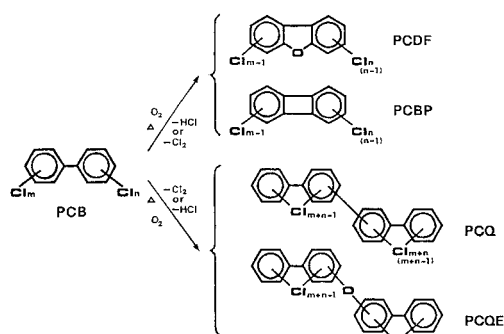


Fig. 4. Formation of PCDF, PCBP, PCQ and PCQE by pyrolysis of PCB

4. その他の有機塩素化合物

オイル中に検出されているものは、ポリ塩化ターフェニール (PCT)²⁶⁾、ポリ塩化ナフタリン^{25) 29)} およびポリ塩化セキシフェニール²⁹⁾ がある。したがって、油症患者はこれら有機塩素化合物も摂取しているであろう。PCT に関しては、現在までのところ、油症患者の組織中から検出された報告はないが、油症に関係ない一般人の組織など^{6) 54)} から検出されているので、油症患者においても PCT が蓄積されているであろう。

PCBP は PCDF や PCDD と同様に毒性の強い化合物と考えられており、PCB が加熱されて PCDF や PCQ が生成される過程で一緒に生成される可能性もある。ライスオイル中の PCBP の分析が試みられたが、現在のところ検出されていない⁹⁾。

文 献

- 1) Bowes, G. W., Mulvihill, M. J., Simoneit, B. R. T., Burlingame, A. L. and Risebrough, R. W.: Identification of chlorinated dibenzofurans in American polychlorinated biphenyls. *Nature* 256: 305-307, 1975.
- 2) Bowes, G. W., Mulvihill, M. J., DeCamp, M. R. and Kende, A. S.: Gas chromatographic characteristics of authentic chlorinated dibenzofurans; identification of two isomers in American and Japanese polychlorinated biphenyls. *J. Agr. Food Chem.* 23: 1222-1223, 1975.
- 3) Brandt, I., Bergman, A. and Wachtmeister, C. A.: Distribution of polychlorinated biphenyls: Structural requirements for accumulation in the mouse bronchial mucosa. *Experimentia* 32: 497-498, 1976.
- 4) Buser, H. R., Bosshardt, H. P. and Rappe, C.: Formation of polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) from the pyrolysis of PCBs. *Chemosphere* 7: 109-119, 1978.
- 5) Buser, H. R., Rappe, C. and Gara, A.: Polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) found in Yusho oil and in used Japanese PCB. *Chemosphere* 9: 439-449, 1978.
- 6) Doguchi, M., Fukano, S., Ushio, F.: Polychlorinated terphenyls in the human fat. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 11: 157-158, 1974.
- 7) Hirayama, C., Okumura, M., Nagai, J. and Masuda, Y.: Hypobilirubinemia in patients with polychlorinated biphenyls poisoning. *Clinica Chimica Acta* 55: 97-100, 1974.
- 8) 福山 宏, 日高雄一, 佐野 茂, 青野正男: 油症患者の血中 PCB と口腔内色素沈着の関係について. *福岡医誌* 68: 128-132, 1977.
- 9) 岩下 宏, 志田堅四郎, 増田義人: 慢性油症患者における頭痛, 四肢異常感と血中 PCB. *福岡医誌* 68: 139-144, 1977.
- 10) Jensen, S. and Sundström, G.: Structures and levels of most chlorobiphenyls in two technical PCB products and in human adipose tissue. *AMBIO* 3: 70-76, 1974.
- 11) Kamps, L. R., Trotter, W. J., Young, S. J., Carson, L. J., Roach, J. A. G., Sphon, J. A., Tanner, J. T. and McMahon, B.: Polychlorinated quaterphenyls identified in rice oil associated with Japanese "Yusho" poisoning. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 20: 589-591, 1978.
- 12) 川城 巖ほか: PCB の分析方法に関する研究. *食品衛生研究* 22: 238-251, 1972.
- 13) 菊池昌弘, 御鍵観治, 橋本美智雄, 小嶋 享: いわゆる油症患者の 2 剖検例. *福岡医誌* 62: 89-103, 1971.
- 14) 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.
- 15) 小嶋 享: 喀痰および組織中の塩化ビフェニール. *福岡医誌* 62: 25-29, 1971.
- 16) Kuratsune, M.: Epidemiologic studies on Yusho. PCB poisoning and pollution. 9-23, Kodansha and Academic Press, Tokyo and New York, 1976.
- 17) Kuratsune, M., Masuda, Y. and Nagayama, J.: Some of the recent findings concerning Yusho. National Conference on Polychlorinated biphenyls. p. 14-29, Chicago, Environmental Protection Agency, 1976.
- 18) Kuroki, H. and Masuda, Y.: Structures and concentrations of the main components of polychlorinated biphenyls retained in patients with Yusho. *Chemosphere* 6: 469-474, 1977.
- 19) Kuroki, H. and Masuda, Y.: Determination of polychlorinated dibenzofuran isomers retained in patients with Yusho. *Chemosphere* 7: 771-777, 1978.
- 20) 前田恒子: PCB の安全基準について. *食の科学* No. 8: 96-103, 1972.

- 21) 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.
- 22) Masuda, Y., Kagawa, R., Kuroki, H., Tokudome, S. and Kuratsune, M.: Transfer of polychlorinated biphenyl isomers to the fetuses and offsprings of mice. Unpublished, 1979.
- 23) 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.
- 24) 宮田秀明: ポリ塩化ダイベンゾパラダイオキシンとその関連物質について. 食衛誌 15: 135-146, 1974.
- 25) Miyata, H., Kashimoto, T. and Kunita, N.: Detection and determination of polychlorodibenzofurans in normal human tissues and Kanemi rice oil caused "Kanemi Yusho". J. Food Hyg. Soc. 18: 260-265, 1977.
- 26) Miyata, H., Kashimoto, T. and Kunita, N.: Studies on the compounds related to PCB (V). Detection and determination of unknown organochlorinated compounds in Kanemi rice oil caused the "Yusho". J. Food Hyg. Soc. 19: 364-371, 1978.
- 27) Miyata, H., Nakamura, A. and Kashimoto, T.: Separation and detection of polychlorodibenzofurans (PCDFs) on Japanese commercial PCBs (Kanechlors) and their heated preparation. J. Food Hyg. Soc. 17: 227-230, 1976.
- 28) 毛利仁美, 吉村健清, 倉恒匡徳: 油症患者における摂取油量と血中 PCB 濃度との関係. 日衛誌 32: 110, 1977.
- 29) 森田昌敏: カネミライスオイル中の有害成分. 第5回環境汚染物質とそのトキシコロジー シンポジウム. p. 15-16, 静岡, 1978.
- 30) Morita, M.: Polychlorinated dibenzofurans their formation, occurrence and the potent toxicity in the environment. IUPAC, p. 361, Tokyo, 1977.
- 31) Morita, M., Nakagawa, J., Akiyama, K., Mimura, S. and Isono, N.: Detailed examination of polychlorinated dibenzofurans in PCB preparations and Kanemi Yusho oil. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 18: 67-73, 1977.
- 32) Nagayama, J., Kuratsune, M. and Masuda, Y.: Determination of chlorinated dibenzofurans in Kanechlors and "Yusho oil". Bull. Environ. Contam. Toxicol. 15: 9-13, 1976.
- 33) Nagayama, J., Masuda, Y. and Kuratsune, M.: Chlorinated dibenzofurans in Kanechlors and rice oils used by patients with Yusho. Fukuoka Acta Med. 66: 593-599, 1975.
- 34) Nagayama, J., Masuda, Y. and Kuratsune, M.: Determination of polychlorinated dibenzofurans in tissues of patients with "Yusho". Fd. Cosmet. Toxicol. 15: 195-198, 1977.
- 35) 長山淳哉, 増田義人, 倉恒匡徳: カネクロール400の加熱による塩化ジベンゾフランの生成について. 日本産業衛生学会. p. 558-559, 松本, 1978.
- 36) 長山淳哉, 西住昌裕, 増田義人: マウスにおける塩化ジベンゾフランの亜急性毒性. 福岡医誌 70: 109-113, 1979.
- 37) Nishizumim M.: Acute toxicity of polychlorinated dibenzofurans in CF-1 mice. Toxicol. App. Pharmacol. 45: 209-212, 1978.
- 38) 大西克尚, 吉村健清: 油症検診受診者の血中 PCB と眼症状との関連について. 福岡医誌 68: 123-127, 1977.
- 39) Oishi, S., Morita, M. and Fukuda, H.: Comparative toxicity of polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in rats. Toxicol. App. Pharmacol. 43: 13-22, 1978.
- 40) 奥村 恂, 増田義人, 中牟田澄子: 油症患者における血中 PCB と血清トライグリセライドとの関係. 福岡医誌 65: 84-87, 1974.
- 41) Örberg, J.: Placental and mammary transfer of two PCBs (2,4',5-TCB and 2,2',4,4',5,5'-HCB) and their effect on reproductive capacity in mice. AMBIO 6: 278-280, 1977.
- 42) Poland, A., Glover, E. and Kende, A. S.: Stereospecific, high affinity binding of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin by hepatic cytosol. J. Biol. Chem. 251: 4936-4946, 1976.
- 43) Rappe, C., Gara, A., Buser, H. R. and Bosshardt, H. S.: Analysis of polychlorinated dibenzofurans in Yusho oil using high resolution gas chromatography-mass spectrometry. Chemosphere 6: 231-236, 1977.
- 44) Risebrough, R. W., Rieche, R. L., Peakall, D. B., Herman, S. G. and Kirven, M. N.: Polychlorinated biphenyls in the global ecosystem. Nature 220: 1098-1102, 1978.
- 45) 重松逸造ほか: PCB の体内蓄積濃度の分布に関する研究. PCB 等調査研究委員会, 1974.
- 46) 重松信昭, 石丸秀三, 池田東吾, 増田義人: 油症における呼吸器障害と血

- 47) Shigematsu, N., Ishimaru, S., Saito, R., Ikeda, T., Matsuba, K., Sugiyama, K. and Masuda, Y.: Respiratory involvement in polychlorinated biphenyls poisoning. *Environ. Reserch* 16: 92-100, 1978.
- 48) 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.
- 49) Tanabe, H.: PCB microanalysis. *PCB poisoning and pollution*, p. 127-145, Kodansha and Academic press, Tokyo and New York, 1976.
- 50) Tatsukawa, R.: PCB pollution of the Japanese environment. *PCB poisoning and pollution*, p. 147-179, Kodansha and Academic Press, Tokyo and New York, 1976.
- 51) 塚元久雄ほか: 油症患者が使用したライスオイル中の有毒物質の化学的検索. *福岡医誌* 60: 496-512, 1969.
- 52) 鵜川昌弘, 中村彰夫, 樫本 隆: PCB の数値化方法に関する研究. *食衛誌* 14: 415-424, 1973.
- 53) Vos, J. G., Koeman, J. H., van der Maas, H. L., ten Noever de Brauw, M. C. and de Vos, R. H.: Identification and toxicological evaluation of chlorinated dibenzofuran and chlorinated naphthalene in two commercial polychlorinated biphenyls. *Fd. Cosmet. Toxicol.* 8: 625-633, 1970.
- 54) Wright, L. H., Lewis, R. G., Crist, H. L., Sovocool, G. W. and Simpson, J. M.: The identification of polychlorinated terphenyls at trace levels in human adipose tissue by gas chromatography / mass spectrometry. *J. Anal. Toxicol.* 2: 76-79, 1978.
- 55) 山領智子, 宮崎徳光, 増田義人, 長山淳哉: ポリ塩化ビフェニールの加熱によるポリ塩化クォーターフェニールの生成. *福岡医誌* 70: 88-92, 1979.
- 56) 吉原新一, 内野泰治, 河野希世志, 吉村英敏, 黒木広明, 増田義人: PCB の構造と毒性 (2). 油症患者体内に特に高濃度で残留する PCB の毒性について. 第5回 環境汚染物質とそのトキシコロジーシンポジウム, p. 9-10, 1978.
- 57) 吉村健清: 油症における重症度の解析ならびに摂取油量調査. *福岡医誌* 62: 104-108, 1971.
- 58) 吉村健清, 倉恒匡徳: 油症患者の摂取したカネクロールの推定量. *日本公衛誌* 19: 351, 1972.

総 説

PCB 中毒と肝細胞機能

鳥取大学医学部第二内科学教室

平 山 千 里

Hepatocellular Dysfunction in Patients with PCB Poisoning

Chisato HIRAYAMA

*Second Department of Internal Medicine, Tottori University
School of Medicine, Yonago 683, Japan*

Enzyme induction in patients with PCB poisoning involves an increased rate of metabolism of exogenous and endogenous substances, resulted in the diminished circulating drugs and bilirubin. Theretically the patients may have a reduced bone mass through a lowered 25-hydroxycalciferol, and secondary porphyria, which have not yet been proved.

有機塩素系の化学製品のうち、ヒトに対する障害作用をもつ物質として注目されているのは、農薬系の hexachlorobenzene (HCB), benzene hexachloride (BHC), dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT), dieldrin などのほか、工業製品の polychlorinated biphenyls (PCB) などがあげられる¹²⁾¹⁴⁾。これらの物質はいわゆる環境汚染物質として注目されているが、その中毒の主症状はいわゆる塩素座瘡と、神経症状である。ただ臨床症状の発現は製品の種類や量によって大きく支配されている。

PCB の生体に対する作用を油症患者における臨床的な観察結果からまとめてみると、最も目立つのは皮膚症状であり、次に問題になるのは、神経障害である¹⁵⁾。しかし、当初予想されたような肝障害はきわめて軽度であつた。たとえば、油症患者についての血清ビリルビン、GOT、GPT などのスクリーニング試験では異常が認められず、また BSP 試験でも異常は認められていない²²⁾。

油症患者の生検材料（1例）についての観察によると、光学顕微鏡レベルでは異常は認められなかったが、電顕の観察によると滑面小胞体は著明に増加しており、また糸粒体の形状や大きさは不均一であつた¹¹⁾¹³⁾。この成績から考えると、少なくとも肝細胞機能の異常が推定された。筆者は当時この電顕所見の解釈に困惑したが、これは肝細胞の変性所見とみるよりも、適応を示すものと考えた。この所見はそのあと、剖検時の肝の電顕所見でも確認されている¹⁹⁾。

油症事件と前後して、環境汚染物質として PCB が注目を集めるようになり、PCB は最も強力に薬物代謝酵素を誘導することが報告されてきた²⁴⁾²⁷⁾。すなわち油症患者の肝生検所見は、いわゆる酵素誘導の形態学的特徴と考えられるようになった。すなわち、PCB は確かにルーティンの肝機能障害を起こさないが、肝細胞レベルでは肝機能の異常があると推測されるのである。本稿では、PCB 中毒にみられる肝機能異常を油症患者に関する臨床的観察結果から考察し、御参考に供したいと思う。

薬物代謝の変動

PCB の大量投与実験によると、脂肪肝、小葉中心帯の壊死、変性などを含む中毒性肝障害像が

みられる⁷⁾。ただ、どの実験条件下でもみられるのは肝重量の増加である。この肝重量の増加は、卵巣量の増加と並んで、肝細胞容積や肝血流の増加によるものと考えられる。この場合、肝細胞には滑面小胞体、糸粒体、微小体など肝細胞小器官の増加がみられる。大量投与実験では血清トランスアミナーゼの上昇がみられる場合があるが、油症患者では、PCBによると推定されるトランスアミナーゼの上昇例は記録されていない。

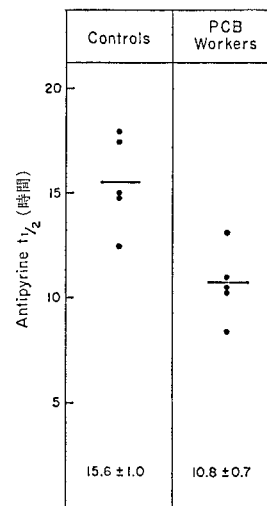
PCBによる滑面小胞体の増加は、主として薬物代謝酵素 (mixed function monooxygenase, Arylhydrocarbon hydroxylase) の誘導によるものである。この酵素系の基本的作用は脂溶性物質を水溶性物質に代謝するものである。たとえばフェノバルビタールは P_{450} を誘導し、多数の基質の代謝を促進するが、メチルコラントレンは P_{448} を誘導し、環式炭化水素の代謝を亢進することが知られている。PCBは、 P_{450} 、 P_{448} の両者を誘導すると報告されているので、誘導のスペクトルは広く、またその程度も強い²⁾。PCBはさらに cytochrome b_5 , NADPH cytochrome C reductase なども誘導することが報告されている。

薬物代謝酵素は肝のほか、全身に広く分布している¹⁶⁾。PCB中毒時には、肝のほか、肺、腎、腸、睪丸、副腎などの薬物代謝酵素の誘導もみられる。たとえば、薬物代謝酵素は白血球にも存在しているので、PCB中毒時には白血球の薬物代謝酵素の誘導を観察しうる可能性がある。一般に薬物代謝酵素は外因性物質のみならず、内因性物質の代謝にも関与しているので、PCB中毒時には生体における代謝は一般に亢進するものと考えなければならない。さらに油症患者では、神経症状に対する治療薬剤として、各種の向精神薬、鎮痛剤などが投与されている場合が多いため、これら薬剤によって薬物代謝酵素はさらに誘導された状態にあるものと考えられる。

臨床的に薬物代謝能を検査する目的には、各種の薬物の血中半減期が用いられている。現在、この目的のために広く普及しているのはアンチピリンの半減期である。Alvares ら¹⁷⁾は、コンデンサー製造プラントで Aroclor 1016 (2~3 塩化物の PCB を含む) に4~16年間汚染された従業員のアンチピリン代謝能を調査した結果、アンチピリン半減期は対照の15.6時間に対して、従業員では10.8時間であったと報告している (図1)。このようなアンチピリン半減期の短縮は、DDT、Lindane 製造工場の従業員においても報告されているので²⁰⁾、PCBがヒトにおいても薬物代謝酵素を誘導することは確実であろう。油症患者では、各種の鎮痛剤が効きにくい印象を受けるが、この理由の一つに、投与された薬物の代謝の亢進をあげることができると思う。

油症患者にみられる症状の一つに、骨発育の障害があげられる¹⁵⁾。一般に油症患者では、血清カルシウム、磷は正常に保たれているので、カルシウム代謝異常を証明することはできなかった。しかしながら、最近、薬物代謝酵素と脂溶性ビタミンの代謝の関連が明らかにされ、薬物代謝誘導によりビタミンDの代謝異常が招来されることが報告され、話題となつている。

たとえばビタミン D_3 (cholecalciferol) は、肝の糸粒体の $NADH$, O_2 を必要とする酵素系で活性体のビタミンD (25-hydroxycholecalciferol) に転換される。Anast ら³⁾は抗テンカン薬使用中の小児について、骨容量、血清の25-hydroxycholecalciferol、カルシウムを検索した結果、対照に比べ有意に低下していることを報告した。これは抗テンカン薬による糸粒体の酵素誘導の結果



果、ビタミンDの代謝が異常に亢進した結果であると推定される。したがって油症患者、とくに乳児患者にみられる化骨障害や小児期の発育障害などの成因の1つに、PCBによるビタミンDの代謝亢進を考えることも可能であろう。

一般に薬物代謝酵素は、肝における解毒機構の一環を形成しており、発癌物質などを非活性化し、または弱毒性物質に転換させる可能性が考えられる。しかしながら反面、この酵素系の誘導は、毒性物質や発癌性物質を新生する可能性も考えられる¹⁶⁾。たとえば、ある種の環式炭化水素の毒性は、薬物代謝酵素活性に比例しており、この酵素系の抑制は、その中毒作用を軽減すること、またその発癌性を抑制することなどが報告されている⁸⁾。油症患者の癌罹患率が高いとすれば、このような観点からの解析も必要であろう。

一方、ある種の薬剤の肝障害作用は、その中間代謝産物によることが報告されている。たとえば、麻酔薬のハロセンによる肝障害は、薬物代謝酵素の誘導によつて促進される。Reynoldsら²⁶⁾は、Aroclor 1254(主として5塩化物のPCBを含む)で前処置したラットにハロセンを吸入させると、2時間後血清トランスアミナーゼは明瞭に増加し、肝の電顕像では、小胞体を中心とする肝障害像がみられたと報告している。一般にハロセンの肝障害は、薬物代謝酵素による酸化、環元代謝物と推定されているので、PCBがこのようなタイプの肝障害を促進することは十分考えられるところであろう。すなわち、油症患者は外科手術時に、ハロセンによる肝障害をうけやすいことを念頭におくべきであろう。

低ビリルビン血症

PCBによる酵素誘導は、外因性物質のみならず、内因性物質の代謝も亢進させる。たとえば、フェノバルビタール、DDTなどの酵素誘導剤は、ヒトにおいてもコーチゾールの代謝を亢進させることが知られている⁶⁾。これはコーチゾールの6β位の水酸化を促進するためである。事実、酵素誘導時には6β hydroxycortisolの尿中排泄が増加する。たとえば、DDT製造工場の従業員では、フェニルベタゾンの代謝亢進と並んで、尿中6β hydroxycortisolの排泄が増加すると報告されているが²⁵⁾、油症患者における変動については現在まで不明である。ただ、ニワトリのPCB中毒時には、テストステロン、androstenedione, estradiolの肝における代謝が亢進しているので、ヒトにおいてもこれらステロイドホルモンの代謝が亢進しているのは確実であろう。

一方フェノバルビタールによる酵素誘導時には、薬物代謝酵素とならんで、UDP glucuronyl-transferaseも同時に誘導されると推定されるため、ビリルビンの代謝が促進する。たとえば、フェノバルビタールを新生児黄疸患者に投与すると、血清ビリルビンの低下がみられるが、同時にサリチル酸のグルクロン酸抱合体の尿中排泄が増加すると報告されている³⁰⁾。また、フェノバルビタールはGilbert症候群やRotor症候群の血清ビリルビンを低下させる¹⁶⁾。バルビタールによるグルクロン酸抱合系の誘導は、正常状態でもみられることが実験的に確かめられている。

初めに述べたように、油症患者では、ルーティンの肝機能に障害をみなかったもので、筆者の関心はもっぱら酵素誘導状態の臨床的検索法に集中していた。たとえば尿中6β-hydroxycortisolや白血球の薬物代謝酵素の検索などを考えていたが、方法が簡単でないため着手できなかった。血清γGTP活性が酵素誘導のある程度の指標となることが推定されているが、奥村²³⁾の検索では有意の上昇は認められていない。ただ、バルビタールによる黄疸患者の治療の経験から、あるいは油症患者に血清ビリルビンの変動があるのではないかと考え、具体的に血清ビリルビンの調査をしたのは、油症患者が発生してから4年経った1972年のことである。

油症患者12例について血清ビリルビンを観察すると、 0.48 ± 0.26 (S. D.) mg/dlであり、検

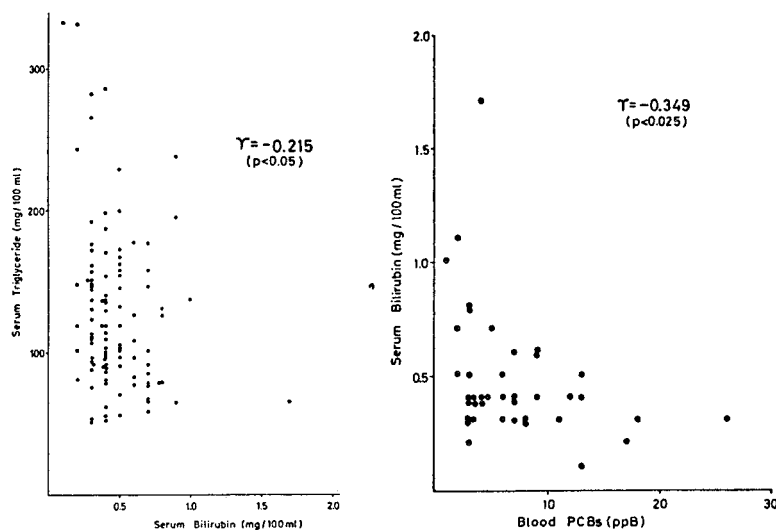


図 2. 油症患者における血清ビリルビン濃度と血清中性脂肪, PCB 濃度との関係¹³⁾

査部の対照値 $0.87 \pm 0.33 \text{ mg/dl}$ に比べると 0.1% の危険率で有意差があった。油症患者にみられた血清中性脂肪の増加との関係を見ると 101 例で、相関係数 -0.215 、また 40 例で血清 PCB との関係を見ると、相関係数 -0.349 となり、いずれも有意の逆相関がみられた (図 2)。すなわち、油症患者では、低ビリルビン血症が認められた。これは、おそらく PCB による UDP glucuronyl transferase の誘導によるものと考えられた。

しかしながら、PCB が UDP glucuronyl transferase を誘導しうるか否かについては現在なお疑問点が多い。Grote ら¹⁰⁾ は Aroclor 1248, 1260 をラットに投与し、p-nitrophenol, 4-methyl umbelliferone を基質として肝の UDP glucuronyl transferase 活性を測定した結果、これら酵素活性は 2 日後より上昇し始め、14 日後には数倍に上昇し最高値を示したと報告している。彼等はこの成績から、PCB は肝におけるグルクロン酸抱合系を誘導するが、その誘導の時期は薬物代謝酵素におくれるものと推定している。

このようなデータに基づいて、1 時油症患者の診断に、血清ビリルビン濃度が注目されていた。しかしながら、血清ビリルビンの正常値は、生理的にも $0.2 \sim 1.0 \text{ mg/dl}$ と大きく変動すること、また、油症患者では治療薬剤による酵素誘導なども加わるので、病態的には興味があっても、診断的意義はそれほど高くないと考えられる。

一方、私どもの報告に基づき、Bastomsky ら⁴⁾ は、DDT, PCB (Aroclor 1254) 処置ラットにおける UDP glucuronyl transferase (基質ビリルビン) を検索した。一般に UDP-glucuronyl transferase は基質特異性があるので、ビリルビン代謝に関してはビリルビンを基質に用いる必要があるためである。その結果、ビリルビン UDP glucuronyl transferase は、DDT 群では明瞭に増加したが、PCB 群では有意に増加しなかったと報告している。また、通常の酵素誘導剤に反応しない Gunn ラットに PCB を投与すると、血清ビリルビンは低下したという興味ある成績を得ている。

一般に PCB による酵素誘導は、実験動物や PCB の種類、PCB の投与量、観察期間などによって大きな差異がみられる。たとえば、Goldstein ら⁹⁾ の成績によると、PCB (Aroclor 1242 と 1016 の混合物) をラットに投与した場合、薬物代謝系酵素の誘導はすでに 1 週後明瞭に認めら

れるが, glucuronyl transferase は6か月後に最大となり, 対照の13倍に達すると報告している. Bastomsky の研究は, PCB 投与4日後の短期間の実験なので, 油症患者と対比するためには, 長期観察が必要であろう.

ただ彼らの成績は, PCB による血清ビリルビンの低下は必ずしもビリルビン抱合酵素の誘導によらないことを示唆している. 彼らは Gunn ラットで, PCB 同様 Sulphadiazine が血清ビリルビンを低下させた事実から, おそらく PCB は, ビリルビンと血清蛋白との結合を阻害し, 血清ビリルビンの肝における摂取を亢進したものと考えている. 事実 Gunn ラットではビリルビンは肝において水酸化され胆汁中に排泄されているらしい⁵⁾.

この実験が示すように, Gunn ラットで薬物代謝酵素や UDP glucuronyl transferase を誘導することはほとんど不可能である²⁸⁾. しかし最近 Kapitunlik ら¹⁸⁾ は, 薬物代謝酵素, とくに P₄₄₈ の強力な誘導剤である 2,3,7,8,-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) を Gunn ラットに投与すると, 血清ビリルビンが低下し, 同時にビリルビンの代謝の亢進がみられたと報告している. この場合, 肝の UDP glucuronyl transferase は増加していないが, benzpyrene hydroxylase は16倍に増加している. 胆汁中にはビリルビン, グロクロン酸抱合体は検出されていないところから, おそらく, ビリルビンは P₄₄₈ でビリルビン水酸化物質となり, 胆汁中に排泄されるものと推察している. 一般に PCB は, P₄₄₈ の誘導物質である点を考慮すると, PCB による低ビリルビン血症は, 薬物代謝酵素の誘導によるビリルビン代謝の亢進による可能性もあげられよう.

以上のような成績から, PCB は血清蛋白におけるビリルビンの遊離を促進し, 肝におけるビリルビンの摂取を亢進するが, さらに肝細胞ではビリルビンのグルクロン酸抱合, 水酸化などを促進することが考えられる. PCB はそのほか パルピタールなどにみられる利胆作用もある程度認められる¹⁰⁾. いずれにせよ PCB は, アルブミンと結合することによって, ビリルビンのみならず各種の内因性, 外因性物質とアルブミンとの結合を阻害し, 二次的にこれら物質の処理能を亢進させることも考慮に入れる必要がある.

ただ Yap ら³²⁾ は微量の PCB は脳や腎とならんで肝の Mg⁺⁺ ATPase, Na⁺ K⁺ ATPase の活性を低下させる報告をしている. この成績は, 肝細胞膜における機能障害を示唆しており, とくに胆汁流出機構の障害を予想させるものである. 従つて油症患者では内因性, 外因性物質の毛細胆管レベルにおける排泄が障害されていること, たとえば代謝された PCB の排泄が障害されることを示唆している. 事実, 油症患者では血清アルカリ性フォスファターゼの上昇がみられるが, この理由の一つに毛細胆管膜の障害の可能性があげられる.

続発性ポルフィリン症

有機塩素のうち HCB は, ヒトにポルフィリン症を引き起こすことが報告されている¹⁴⁾. すなわち, HCB を含む小麦の食品中毒では, 約12か月以内に中毒症状が現れるが, 主症状は塩素痤瘡のほか, 肝腫大, 日光過敏症などである. 塩素痤瘡は, 有機塩素中毒症にみられる共通の症状であるが, 肝腫大, 日光過敏症は続発性肝性ポルフィリン症, 晩発性皮膚ポルフィリン症の臨床像と類似している. PCB が有機塩素系物質であること, またわれわれの油症患者の肝の電顕的観察で糸粒体の変化が明瞭に出現していることなどから, PCB 中毒では肝性ポルフィリン症が存在する可能性も考えてみる必要がある. 事実, 既述したように PCB 中毒ではビタミンDの糸粒体における水

ている。図3に示すように、 δ ALA synthetase は糸粒体所属酵素であり、その増加は肝性ポルフィリン症成立の前提条件である。その後Goldsteinら⁹⁾は、ラットに Arocler 1242 または 1016 の混合物を投与した結果、1週目では肝の δ ALA synthetase の増加は軽度であるが、6か月では数倍に増加したことを報告している。この場合尿中のポルフィリン体の排泄は1週後著明に増加しないが、6か月後では δ ALA, ポルフォビリノーゲン, コプロポルフィリンは数倍に増加し、ウロポルフィリンは200倍に増加したと報告している。

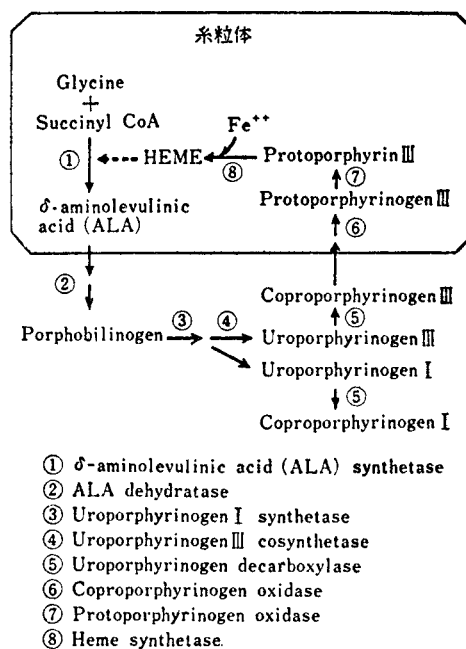
以上の成績から考えてみると、PCBはたしかにポルフィリン症を誘起する物質の一つであることがわかる。ただその発現は薬物代謝酵素の誘導に比べかなり時間がかかることも確実であろう。一般に続発性ポルフィリン症は δ ALA synthetase と尿中コプロポルフィリン排泄の増加が特徴であり、その主症状は皮膚の日光過敏症である¹⁷⁾。ただ実験的 PCB 中毒では、 δ ALA, ポルフォビ

リノーゲン, コプロポルフィリンなどの尿中排泄が増加しているの、肝性ポルフィリン症のうち急性間歇性ポルフィリン症または異型ポルフィリン症の代謝異常に相当している。これらの肝性ポルフィリン症は、皮膚症状よりも急性腹症、ニューロパチーなど比較的激しい全身症状が主徴となるものである。

いつのころか忘れたが、油症治療研究班で油症患者にポルフィリン症が存在する可能性が討議されたことがある。具体的には、油症患者にみられる皮膚所見にポルフィリン症の所見が加味されていないか、また尿中にポルフィリン体の排泄が増加していないかなどであった。ただその時点では、いずれもそれを支持する所見はないとの意見が大勢を占めた。特に問題となる尿中のポルフィリンは、少なくとも定性試験で陰性であったと検査部(永井淳爾先生)から報告されたのを記憶している。

以上のような成績に基づいて、筆者は油症患者には、肝性ポルフィリン症の存在を支持する所見は得られていないと紹介した¹⁵⁾。ところが一昨年オランダのある動物学者から便りを戴いた。その要旨は、自分は PCB 中毒にかかった牛で確かにポルフィリン症を観察した。理論的に考えても油症患者では何らかの意味でポルフィリン症が起こっているはずである。油症患者で尿中のポルフィリン体はどのように定性、定量したかの詳細を知らせてほしい。何なら尿を送ってもらえば小生が分析を引き受けてもよいとの添え書きがついていた。

この便りを戴いた時、筆者は再度油症患者の症状を考え直してみた。一般に PCB 中毒では、発症当初から皮膚症状が前面に立つたので、全身症状は非特異的な印象が強かったのである。ただ思い返してみると、研究班でよく問題にされた症状の一つに原因不明の腹痛があった。たとえば、菊池ら¹⁹⁾が報告した6例の剖検例のうち、2例は急性腹症が主因となつて死亡している。しかしこれらの症例の消化管を含む腹腔内臓器には、急性腹症に対応する所見は見いだされていない。この腹痛は小児でよくみられたので、放射線科でかなり多数例の油症患者について、消化管のレントゲ



ン検査を行っていただいた。しかし結果はすべて異常はなかった。ただ一部の症例に消化管の蠕動亢進が記録されている。すなわち、油症の急性腹症の症状は単なる消化管障害では説明できないのである。

HCB などを含む各種薬剤により誘起される続発性ポルフィリン症で尿中に増加するポルフィリン体はコプロポルフィリンである。その主症状は軽い日光過敏症であり、通常全身症状を欠いている。すでに述べたように、実験的 PCB 中毒症では、SALA、ポルフォビリノーゲンなどが尿中に増加するので、この変化に対応するヒトの病型としては、激烈な全身症状を伴う急性間歇性ポルフィリン症または異型ポルフィリン症を考えなければならない。

たとえば、急性間歇性ポルフィリン症では、uroporphyrinogen 1 synthetase の欠損により、ヘム生成系が障害される結果、ヘムによる δ ALA synthetase の制御がおこらず、 δ ALA の合成亢進をみるものとされている（図3）。すなわち、その本態は、糸粒体外の酵素系の欠損によるものであるが、PCB 中毒時における肝の uroporphyrinogen I synthetase, uroporphyrinogen III cosynthetase などの検索は現在まで行われていない。しかし Alvares ら²⁾ は、PCB 中毒時に肝の ALA dehydratase の有意の低下を報告している。したがって油症患者にポルフィリン症が成立するとすれば、急性間歇性ポルフィリン症型を示す可能性も十分考慮しなくてはならない。少なくとも腹痛を訴える油症患者については、今後ポルフィリン代謝系に関する精細な再検討が必要であらう。

ま と め

PCB 中毒時における肝細胞の変化は、主として、小胞体、糸粒体における酵素系の誘導増加であるが、細胞膜の機能異常や一部酵素系の抑制も推定される。このような肝細胞の機能異常の結果、内因性、外因性物質の代謝が亢進し、また中間代謝産物の生成が増加するものと推定される。これらの肝細胞の変化は、従来からの肝細胞の単純な障害像にあてはまらない。しかし肝細胞機能の変調を意味するものであり、二次的に生体機能の異常を誘発しているように推定される。その意味から PCB 中毒は、肝細胞の機能を考える上でユニークな研究領域を提供するものであろう。

文 献

- 1) Alvares, A. P., Fischbein, A., Anderson, K. E. and Kappas, A.: Alterations in drug metabolism in workers exposed to polychlorinated biphenyls. Clin. Pharmacol. Ther. 22: 140-146, 1977.
- 2) Alvares, A. P. and Kappas, A.: Heterogeneity of cytochrome P-450s induced by polychlorinated biphenyls. J. Biol. Chem. 252: 6373-6378, 1977.
- 3) Anast, C. S.: Anticonvulsant drugs and calcium metabolism. New Engl. J. Med. 292: 587-588, 1975.
- 4) Bastomsky, C. H., Solymoss, B., Zsigmond, G. and Wyse, J. M.: On the mechanism of polychlorinated biphenyl-induced hypobilirubinaemia. Clin. Chim. Acta 61: 171-174, 1975.
- 5) Berry, C. S., Zarembo, J. E. and Ostrow, J. D.: Evidence for conversion of bilirubin to dihydroxyl derivatives in the Gunn rat. Biochem. Biophys. Res. Commun. 49: 1366-1375, 1972.
- 6) Conney, A. H. and Burns, J. J.: Metabolic interactions among environmental chemicals and drugs. Science 178: 576-586, 1972.
- 7) Fishbein, L.: Toxicity of chlorinated biphenyls. Ann. Rev. Pharmacol. 14: 139-156, 1974.
- 8) Gelboin, H. V., Kinoshita, N. and Wiebel, F. J.: Microsomal hydroxylase: Induction and role in polycyclic hydrocarbon carcinogenesis and toxicity. Fed. Proc. 31: 1298-1309, 1972.
- 9) Goldstein, J. A., Hickman, P., Burse, V. W. and Bergman, H.: A

of two polychlorinated biphenyl mixtures (aroclers 1242 and 1016) containing 42 % chlorine on induction of hepatic porphyria and drug metabolizing enzymes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 32: 461-473, 1975.

10) Grote, W., Schmoldt, A. and Dammann, H. G.: The metabolism of foreign compounds in rats after treatment with polychlorinated biphenyls (PCBs). *Biochem. Pharmacol.* 24: 1121-1125, 1975.

11) 平山千里, 入佐俊武, 山元寅男: 油症患者肝臓の形態学的所見. 福岡医誌 60: 455-461, 1969.

12) 平山千里: 有機塩素中毒症—BHC およびPCB—. 日本臨牀 31: 2000-2007, 1973.

13) Hirayama, C., Okumura, M., Nagai, J. and Masuda, Y.: Hypobilirubinemia in patients with polychlorinated biphenyls poisoning. *Clin. Chim. Acta* 55: 97-100, 1974.

14) 平山千里: 有機塩素中毒症. 「あすへの内科展望 '75」. 吉利 和, 常岡健二, 村尾 覚編 p. 64-80, 金原出版, 1975.

15) Hirayama, C.: Clinical aspects of PCB poisoning. "PCB poisoning and pollution". Ed. Higuchi, K. p. 87-104, Kodansha, 1976.

16) 平山千里, 川崎寛中, 有村勝彦: 薬物代謝とその変動因子. 最新医学 31: 680-688, 1976.

17) 平山千里, 堀江 裕: 膠原病および代謝異常; ポルフィリン症. 総合臨牀 26: 2189-2193, 1977.

18) Kapitulin, J. and Ostrow, J. D.: Stimulation of bilirubin catabolism in jaundiced guinea rats by an inducer of microsomal mixed-function monooxygenases. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 75: 682-685, 1977.

19) Kikuchi, M. and Masuda, Y.: The pathology of Yusho, "PCB poisoning and pollution." p. 69-86, Kodansha, 1976.

20) Kolmodin, B., Azarnoff, D. L. and Sjoqvist, F.: Effects of environmental factors on drug metabolism: Decreased plasma half-life of antipyrine in workers exposed to chlorinated hydrocarbon insecticides. *Clin. Pharmacol. Ther.* 10: 638-642, 1969.

21) Nowicki, H. G. and Norman, A. W.: Enhanced hepatic metabolism of testosterone, 4-androstene-3, 17-dione, and estradiol-17 in chickens pretreated with DDT or PCB. *Steroids* 19: 85-99, 1972.

22) 奥村 恂, 勝木司馬之助: いわゆる油症 (塩化ビフェニール中毒) の臨床的研究, とくに内科学的所見について. 福岡医誌 60: 440-446,

総 説

ポリ塩化ビフェニール (PCB) の組織分布と
その障害について

呼吸器分布を中心として

九州大学医学部附属胸部疾患研究施設

重 松 信 昭・石 丸 秀 三

Tissue Distribution and Biological Effects of Polychlorinated
Biphenyls (PCBs) Components, Especially to
the Respiratory Tract

Nobuaki SHIGEMATSU and Shuzo ISHIMARU

*Research Institute for Diseases of the Chest, Faculty of
Medicine, Kyushu University, Fukuoka 812, Japan*

Toxic effects produced with PCBs in human and various animal species, especially to the respiratory tract, have been observed in clinico-pathological, physiological and immunological studies. The incidence and severity of the respiratory involvement correlated well with the concentration of PCBs in the blood and sputa. Predominantly involved areas in the patients and experimental animals were proved to be bronchioles, and pulmonary edema and hemorrhage were seen in the initial stage of the disease. These findings seem to correlate with the following two problems indicated in other reports.

(1) The recent studies have shown great differences in the distribution pattern of a number of different discrete PCBs and in the remarkable accumulation and retention of certain PCBs in the bronchial mucosa. The bronchial accumulation was shown to be directly linked to specific structural patterns of the PCB molecule. In addition to the bronchi, the fulfillment of these structural requirements seemed also to imply a long term retention in specific sites of the renal cortex. The biological significance of these PCB localization remains to be evaluated.

(2) Another evaluation of the above findings is, however, complicated by the fact that this PCB preparation is known to have been contaminated with traces of the highly toxic chlorinated dibenzofurans. Non-ciliated bronchiolar (Clara) cells are a specific cellular target of furan derivative and primary locus of P450-dependent mixed function oxidase activity. Pathological features of furan derivative poisoning, including pulmonary edema and hemorrhage were not assumed to be primary events.

は じ め に

油症患者の病態とくに呼吸器罹患の実態と経過の把握およびその発生病理について、私達は昭和44年より臨床病理学的ならびに生理学的に^{24) 25) 26) 27)}、また免疫学的に²²⁾ 検討して来た。まず半数以上の患者が慢性気管支炎様症状を有し、喀痰中に PCB が検出されることを明らかにした。次いで、血中 PCB と症状との関係、気道感染所見との関係、喀痰中 PCB 濃度や組織内濃度との関係を調べ、さらに喀痰中濃度の経時的变化をみた。血中濃度は、1973 年以降検討され⁶⁾、その経時的变化も観察されている。また油症患者の呼吸器症状は、全体として次第に改善傾向であるが、そ

の間既往症のための機能低下のあった症例においては、呼吸器罹患が直接死因となつたと思われることも報告した。さらに剖検所見、動物実験および患者の生理学的検索より、主たる病態の推定を行い、また患者の感染の反復については、免疫学的検討も加えた。

さてこのような10年近い研究の間に、世界各国においても、PCBあるいはその類似の物質の生体内分布、代謝、排泄さらにその biological effect について多くの研究が行われており、とくに Brandt ら⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾を始めとする研究は、PCBの構造と生体内分布を呼吸器系を中心にして詳細に検討しており、この方面の研究に大きな発展をもたらしていると思われるので、それらの内容と私達の研究とを総合して、PCBの生体に与える影響を考察し、残されている問題解明へのstepとしたい。

呼吸器病変の実態

油症患者の40%に咳嗽、喀痰が観察され、35%の例にX線上線状網状影（または網状影主体）を認め、10%の例にはその上に細葉性や小葉性あるいは無気肺性陰影が加わっているのを認めた²⁶⁾²⁷⁾。肺機能所見としては、small airways diseaseの所見を示した²⁶⁾。これらの呼吸器所見は、喫煙者を除くと血中PCB濃度と関係し、さらに気道感染所見の持続傾向もPCB濃度と関連しており、うち1例は陳旧性肺結核ならびに両側肋膜肺脈による発症前よりの肺機能低下があつたため、気道感染症状反復ののち死亡した²⁵⁾²⁶⁾。

これらの例について、慢性気管支様症状という表現を用いて来たのは、喀痰が粘稠でなく、理学的にも水泡音がほとんどの例において聴取されないこと、生検例がなく、また剖検例において気管支上皮や粘液腺に粘液産生過剰像が認められていないためである。

8例の剖検例の呼吸器系の病理所見としては、肺胞腔における食細胞の存在と局在性無気肺があり²⁶⁾（肺の脂質代謝異常による可能性もある²⁴⁾）、細気管支およびその周囲の慢性炎症性細胞浸潤と線維増殖性変化が認められているが²⁶⁾、PCB中毒に一次的な変化かあるいは引つづく感染によるかが考えられる。一次的な変化については、PCB自体によるかあるいは次のようなもの、すなわち油症患者摂取の汚染食用油には、PCBと共にポリ塩化ジベンゾフラン(PCDF)が存在したことは既に検出されており¹⁷⁾²⁰⁾、フラン誘導体が呼吸器系の細胞のうちの特定のものととりこまれ、その部に障害を来すこと（後述）が明らかになりつつある⁹⁾。現在までに発見されたのは、Clara細胞という細気管支に存在する細胞であるので、これによる一次的变化であることも考えられる。私達のラットおよびマウスを用いた実験では、PCB(PCDFは含まぬ)が用いられ、気管支および細気管支の壁および周囲に細胞浸

PCB の構造と臓器分布について

私達の研究において、喀痰中に PCB の存在を認め、それは血中 PCB 濃度の 1/3 ないし 1/10、脂肪組織内濃度の 1/100~1/1000 であることを述べたが²⁵⁾、そのような喀痰中への排泄経路として、私達は従来脂溶性である PCB が肺における脂質代謝の主体として知られる肺胞表面活性物質の代謝とともに、肺胞腔、次いで気道内へと排出されると考えていた²⁷⁾。小島¹⁶⁾ は油症患者発症初期の剖検例の PCB 組織内分布を検討したが、そのガスクロマトグラフィーを私達が再検討の結果、肺全体の PCB 濃度は皮膚や脂肪組織の 1/15 から 1/40 であり²⁶⁾、気管は脂肪組織と同程度という成績を得た。この気管における成績は当時説明困難であつたが、Brandt⁹⁾ によると、多くの PCB は肺実質に均等に分布するが、またある構造のものは気管支、気管、副鼻腔に特に分布すること、特別の dose dependence のあることを明らかにしている。

Brandt⁹⁾ はさらに、各 PCB の分子内 chlorination の pattern と組織内分布との関係を詳しく調べて、これら物質の生体内 action の場を知ろうと試みた。¹⁴C にラベルされた 8 つの異なる PCB と PCB 混合物 (Aroclor 1242 と 1254) および非塩化のビフェニル核のものが用いられ、次のような点が明らかにされた。

1) 従来の生体内分布の報告と異なり、現在人体脂肪内蓄積の PCB や PCB mixture の major component とされる 2, 2', 4, 4', 5, 5'-6 塩化ビフェニル (CB) をはじめ、2, 4, 5-3 CB あるいは 2, 2', 4, 5, 5'-5 CB⁴⁾ は徐々ではあるが、著明に気道粘膜に増し (胎児においても)、この 6CB はこの 3CB より遅く、しかも量に関係した kinetics を示すので、気管支における蓄積は metabolized PCB (methylsulfone metabolites^{21,31)}) を現している。この蓄積の機序はなお不明であるが、4 塩化炭素前処置実験において、肺への取り込みの dramatic な低下があり、非代謝 PCB は肺に増加しているので、この代謝物生成は少なくとも一部は肝で行われると考えられる。そしてこの蓄積は気管支におけるある PCB や PCB 代謝物の特別の排出経路の可能性を示すと考えられる。

2) 気管支に取り込みの著明な PCB には、「ビフェニル分子内の 2, 4', 5 の位置に Cl が存在、各リングの 1 つの ortho とその対角に位置する meta-carbon 原子 (positions 3, 3', 6, 6') が H で置換されている」という 2 つの構造上の要求があり、それは気道組織と著明な affinity

7) 1) と構造上異なる 6CB や 8CB は黄体や副腎皮質にも (胎児の同部にも) 取り込みがみられるが, 3CB, 4CB は内分泌系には認められなかった。

8) 非塩素化ビフェニールは, 注射後短期間生体に残ると考えられるが, yolk sac や胎盤に代謝物の取り込みと貯留がみられる。また子宮内液に多量の排泄がある。妊娠 12~17 日に胎児内濃度は増大し, すべての PCB が体脂肪に選択的局在を示すが, この取り込みと貯留は, PCB の代謝の早さに関係していた。例えば 8CB は静注後 1 か月まで peak に達しなかった。

以上のように commercial PCB の component をなす各 PCB の生体内各臓器への親和性が明らかにされて来たので, 病態の理解がより容易になったが, なお各臓器に与える障害についての実態とその機序が明らかでない。

他方, PCDF が油症患者の摂取油と生体内に検出されることおよび PCB と異なり, 肝と脂肪組織とに同程度の濃度に存在することが報告され²¹⁾, その biological activity が検討されつつある。そのような furan 誘導体に生ずる代謝物は, 細気管支の Clara 細胞において特別に作られ, 結合して細胞の壊死を来すことが知られている⁵⁾。また, Clara 細胞は肺における cytochrome P-450 依存の mixed-function oxidative enzyme (MFO) の primary locus であることが考えられていて (xenobiotics の oxidative metabolism の重要な役割を担う部である), PCDF と同様の furan 誘導体である他の物質の中毒における病理像, 肺水腫, うつ血, 出血は一次的でなく二次的なものとする人もある⁵⁾。以上の変化も量依存であり, Clara 細胞の変化は, 細胞質の cap という滑面小胞体 (SER) の principal location に主に濃縮されている⁵⁾。

PCB による immunosuppression について

油症患者には, 発症以来屢々 viral または bacterial infection による呼吸器その他の症状の増悪がみられており, とくに上述のように, 血中 PCB 値の高い例ほど気道感染の持続傾向が認められている²⁵⁾。油症患者発症約 2 年後より 2 年間患者の免疫グロブリン値を検討し, 検討初期には血清 IgA および IgM の低下, IgG の上昇が見いだされた。その後少数を除き正常値に復したが, 呼吸器症状を有する例では, IgA 値の特に低いものが多い傾向であつた。喀痰中の IgA は, 相対的に増加の傾向であつた²²⁾。

文 献

- 1) Allen, J. R. and Carstens, L. A.: Light and electron microscopic observations in Macaca Mulatta monkeys fed toxic fat. *Am. J. Vet. Res.* 28: 1513-1526, 1967.
- 2) Bergman, A., Brandt, I. and Jansson, B.: Accumulation of methylsulfonyl derivatives of some bronchial-seeking polychlorinated biphenyls in the respiratory tract of mice, *Toxicol. Appl. pharm.*, 48: 1979, in press.
- 3) Bergman, A., and Wachtmeister, C. A.: Synthesis of methylthio- and methylsulfonyl-polychlorobiphenyls, *Chemosphere* No. 12: 949-956, 1978.
- 4) Berlin, M., Gage, J. and Holm, S.: Distribution and metabolism of 2, 4, 5, 2', 5'-pentachlorobiphenyl. *Arch. Environ. Health* 30: 141-147, 1975.
- 5) Boyd, M. R.: Evidence for the Clara cell as a site of cytochrome P450-dependent mixed-function oxidase activity in lung. *Nature* 269: 713-715, 1977.
- 6) Brandt, I.: Distribution of 2, 2', 4, 4', 5, 5'-hexachlorobiphenyl in mice and chinese hamsters: Dose dependent accumulation in the mouse bronchial mucosa. *Arch. Toxicol.* 34: 111-119, 1975.
- 7) Brandt, I.: The distribution of 2, 2', 3, 4, 4', 6' and 2, 3, 4, 4, 5, 6-hexachlorobiphenyl in mice studied by whole-body autoradiography. *Toxicology* 4: 275-287, 1975.
- 8) Brandt, I., Bergman, A. and Wachtmeister, A.: Distribution of polychlorinated biphenyls: Structural requirements for accumulation in the mouse bronchial mucosa. *Experientia* 32: 497-498, 1976.
- 9) Brandt, I.: Tissue localization of polychlorinated biphenyls. Chemical structure related to pattern of distribution. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 40 Suppl. 11: 1977.
- 10) Deichmann, Wm. B., Kitzmiller, K. V., Dierker, M. and Witherup, S.: Observations on the effects of diphenyl, o- and p-aminodiphenyl, o- and p-nitrodiphenyl and dihydroxy-octachlorodiphenyl upon experimental animals. *J. Indust. Hygiene and Toxicol.* 29: 1-13, 1947.
- 11) Flick, D. F., O'Dell, R. G. and Cihilds, V. A.: Studies of the chick edema disease: 3. Similarity of symptoms produced by feeding chlorinated biphenyl. *Poultry Sci.* 44: 1460, 1965.
- 12) Iatropoulos, M. J., Felt, G. R., Adams, H. P., Korte, F. and Conlston, F.: Chronic toxicity of 2, 5, 4', -trichlorobiphenyl in young rhesus monkeys. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 41: 629-638, 1977.
- 13) Jensen, S. and Sundström, G.: Structures and levels of most chlorobiphenyls in two technical PCB products and in human adipose tissue. *Ambio*

- 24) 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.
- 25) 重松信昭, 石丸秀三, 池田東吾, 増田義人: 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. 福岡医誌 68: 133-138, 1977.
- 26) Shigematsu, N., Ishimaru, S., Saito, R., Ikeda, T., Matsuba, K., Sugiyama, K. and Masuda, Y.: Respiratory involvement in polychlorinated biphenyls poisoning. *Environ. Res.* 16: 92-100, 1978.
- 27) 重松信昭, 乗松克政, 石橋凡雄, 吉田 稔, 末次 勸, 河津武俊, 池田東吾, 齊藤玲子, 石丸秀三, 白日高歩, 城戸優光, 江森浩三, 利光 央: 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.
- 28) Thomas, P. T. and Hinsdill, R. D.: Effect of polychlorinated biphenyls on the immune responses of rhesus monkeys and mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 44: 41-51, 1978.

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）、徳永皓一（心外）、栗山 照（薬理）、渡辺英伸（病理）

昭和54年4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