

昭和29年11月5日第三種郵便物認可
昭和47年10月25日（毎月25日発行）
第614号

Vol. 63, No. 10
October 1972

FUKUOKA ACTA MEDICA

福岡医学雑誌

第 63 卷 第 10 号 (614)

昭和 47 年 10 月 25 日

特 集 号

油 症（塩化ビフェニール中毒）

研 究 報 告 第 3 集

The Third Reports of the Study on
"Yusho" (PCB Poisoning)

福岡医誌

Fukuoka Acta med.

油 症 研 究 報 告 第 3 集

(福岡医学雑誌 第 63 卷 第 10 号, 昭和 47 年 10 月)

目 次

1. 序 言..... 田中 潔…(1)
2. 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
..... 西原 英徳・山元 寅男…(6)
3. 微量塩化ビフェニール (PCB) によるラットの麻酔短縮現象..... 田中 潔・小松富美子…(14)
4. 塩化ビフェニール (PCB) のラット脂質代謝におよぼす影響 (第 1 報) 皮膚脂質について
..... 永井 諄爾・樋口かをる・八戸 義明…(21)
5. 塩化ビフェニール (PCB) の女性ホルモン増強作用 小松富美子…(28)
6. 坐骨神経刺激による大脳皮質誘発電位に及ぼす塩化ビフェニール (PCB) の影響… 福田 健夫…(32)
7. 塩化ビフェニール (PCB) 投与ラットの脳内セロトニン量..... 古賀 利枝…(36)
8. 結晶 Tetrachlorobiphenyl 塗布によるウサギ皮膚の変化..... 小松富美子・菊池 昌弘…(38)
9. 肝硬変症ならびに肝癌を伴ったいわゆる油症患者の 1 剖検例..... 菊池 昌弘…(41)
10. 昭和46年度一斉検診による油症患者の皮膚所見..... 利谷 昭治…(46)
11. 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
..... 奥村 恂…(50)
12. 油症患者における血清トライグリセライドの 3 年間の推移
..... 鵜沢 春生・納富 昭光・中牟田澄子・池浦 泰子…(55)
13. 油症患者とオーストラリア抗原..... 平山 千里・中村 正憲・吉成 意之…(59)
14. 油症における免疫グロブリン値について..... 齊藤 玲子・重松 信昭・石丸 秀三…(62)
15. 油症患者に対する絶食療法の効果..... 今村 基雄…(66)
16. 塩化ビフェニール (PCB) の体内消失に及ぼす高圧酸素 (OHP) の影響
..... 林 皓・合馬 絃…(70)

**The Third Reports of the Study on
"Yusho" (PCB Poisoning)**

CONTENTS

1. Foreword K. Tanaka ... (1)
2. An Electron Microscope Study on the Proliferation of Agranular Endoplasmic Reticulum in the Hepatic Cell Induced by PCB
..... H. Nishihara and T. Yamamoto ... (6)
3. Shortening of Hexobarbital Sleeping Time after Small Doses of PCB in Rats
..... K. Tanaka and F. Komatsu ... (14)
4. The Influence of the Oral Administration of PCB on the Lipid Metabolism of Rat
(I) Skin Lipid J. Nagai, K. Higuchi and Y. Yae... (21)
5. Estradiol-potentiating Action of PCB F. Komatsu ... (28)
6. Effect of PCB on the Cortical Evoked Responses Elicited by Sciatic Stimulation
..... T. Fukuda ... (32)
7. Serotonin Content in the Brain of PCB-treated Rats T. Koga ... (36)
8. Skin Lesion by 3,4,3',4'-Tetrachlorobiphenyl in Rabbits
..... F. Komatsu and M. Kikuchi ... (38)
9. An Autopsy Case of PCB Poisoning with Liver Cirrhosis and Liver Cell Carcinoma
..... M. Kikuchi ... (41)
10. Dermatological Findings of the Patients with Yusho (PCB Poisoning) in General
Examination in 1971 S. Toshitani ... (46)
11. Course of Serum Enzyme Change in PCB Poisoning M. Okumura ... (50)
12. Consecutive Three Year Follow Up Study of Serum Triglyceride Concentrations
of 82 Subjects with PCB Poisoning
..... H. Uzawa, A. Notomi, S. Nakamura and Y. Ikeura ... (55)
13. Australia Antigen in Patients with PCB Poisoning
..... C. Hirayama, M. Nakamura and M. Yoshinari ... (59)
14. Immunoglobulin Levels in Serum and Sputum of Patients with PCB Poisoning
..... R. Saito, N. Shigematsu and S. Ishimaru ... (62)
15. Fasting Therapy of Yusho..... M. Imamura ... (66)
16. Effect of OHP (Oxygenation under High Pressure) upon Elimination of PCB in
Rats K. Hayashi and H. Ooma ... (70)

(Fukuoka Acta Medica Vol. 63, No. 10, 1972)

序 言

—油症研究報告第3集発行にあつての PCB 中毒研究の展望—

昭和46年度油症治療研究班長, 九州大学医学部教授

田 中 潔

Foreword

Kiyoshi TANAKA

Chief of the Study Group for the Therapy of "Yusho"
Professor of Pharmacology, Faculty of Medicine,
Kyushu University, Fukuoka, Japan

This is the third report consisting of collected papers on PCB poisoning (Yusho). The first report appeared in June 1969 as a special issue of Fukuoka Acta Medica Vol. 60, No. 6, and the second in the same journal Vol. 62, No. 1, January 1971.

The papers in the third report deal with the results obtained from October 1970 to June 1972. Other original papers written by the members of this study group and not included in this report are as follows:

1. Murai, Y. and Kuroiwa, Y.: Peripheral neuropathy in chlorobiphenyl poisoning. *Neurology* 21: 1173-1176, 1971.
2. Kusuda, M.: Female sexual functions in the patients with Yusho. *Sanka Fujinka* 38: 1063-1072, 1971 (in Japanese).
3. Yoshimura, H., Yamamoto, H. and Saeki, S.: Metabolism of 2,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl in rats: Formation of more toxic metabolite. (A manuscript for "Science")
4. Kimura, N. T. and Baba, T.: Neoplastic changes in the rat liver induced by PCB. (A manuscript for "Gann")

油症事件発生以来約4年の歳月が流れた。この間われわれ治療研究班のみならず、多くの臨床家の献身的努力にもかかわらず、いまだに適確な油症治療法が発見されないことは、原因物質 PCB がいかに難物であり、したがって油症がいかに難病であるかを物語っている。わずかに一部の症状に絶食療法の有効なことが認められたが、これとてすべての患者に適用できるものではない。

近年 PCB は世界的汚染物質として注目を浴び、油症に関する研究は PCB 問題と密接に結び付くことになった。さきに発刊した油症研究報告第1集(福岡医学雑誌第60巻6号, 1969)と第2集(同誌62巻1号, 1971)は、世界の PCB 研究者より得がたい業績として注目され、米国では第1集および第2集の全文を英訳する作業が進められているほどである。

今回発行する第3集は、1970年10月より1972年6月までの油症および PCB に関する研究成果をまとめたものである。なお油症治療研究班員でなくてもこの研究に協力した方々の業績も加えてある。

班員または協力者の業績で、すでに他の雑誌に掲載済または投稿中のものがあるが、それらは本報告集に載せないのて、以下にその要旨を記しておく。

(1) 楠田雅彦: 油症と女性一米ぬか油中毒症婦人の性機能に関する研究. 産科と婦人科 38: 1063-1072, 1971.
(要旨: 婦人油症患者の約60%が月経異常等の性機能変化を訴えた。尿中 estrogen, gestagen の排泄も低い。)

(2) Murai, Y. and Kuroiwa, Y.: Peripheral neuropathy in chlorobiphenyl poisoning. *Neurology*

21: 1173-1176, 1971. (要旨: 油症患者でしびれ感など末梢神経症状をもつ者には, 知覚神経伝導速度が正常人の下限以下の低値を示す場合が多い. 運動神経の方には異常がない.)

(3) Yoshimura, H., Yamamoto, H. and Saeki, S.: Metabolism of 2, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl in rats: Formation of more toxic metabolite. (Science に投稿中) (要旨: カネクロール 400 の主成分である 4 塩化物純品をラットに経口応用すると, 12 日間に糞中に約 43 %が未変化のまま排泄, 約 10 %が 5-OH 体となつて発見された. この代謝物はマウス LD₅₀ でみると, 原化合物に比べて 5 倍の急性毒性を示す.)

(4) Kimura, N. T. and Baba, T.: Neoplastic changes in the rat liver induced by PCB. (Gann に投稿中) (要旨: カネクロール 400 を最高 400 日経口投与したラットで, 総量 1.2 g 以上に達した雌の肝に良性腺腫様の結節性変化を生じた.)

油症と PCB に関しては, 新聞記事等であまりにも多くの憶測や俗説が流され, 科学者の中にも想像で物をいう人があつて, どこまでが真実で, どこからが想像なのか, 判断に苦む状況になりつつある. そこで以下, われわれ研究班の成果のほか, 国外国内の文献から判断して, 現在 (1972 年 7 月) までに真実と認められる事項と, これからなお研究を要する事項をまとめてみようと思う.

1. 現在までに判明している事実

1) 油症の初期症状は皮膚と粘膜に顕著に現われる. 皮膚症状は, 毛孔一致の黒点 (面皰), 痤瘡, 過角化, 毛包拡大, 皮脂腺嚢胞化, 一部化膿, 色素沈着, 爪の着色と扁平化, 手掌発汗過多, 耳垢増加等である. 眼瞼マイボーム腺からのチーズ様分泌物, 眼瞼浮腫, 結膜や口腔歯肉の色素沈着等が粘膜症状として知られている.

2) 動物に PCB をのませても, 外観上人間の皮膚症状と同一のものは生じにくい, 組織標本では過角化, 毛包拡大, 皮脂腺嚢胞化など類似の所見をみる. ウサギの耳に PCB を塗布すれば, いつそう人体皮膚症状に近い病変が得られる. この場合 4 塩化ジフェニールの純品結晶を用いても, カネクロール 400 と同様の変化を生ずるので, 不純物 (塩化 dibenzofuran など) の存在は皮膚症状発現に必要でない.

3) PCB をのませたラットの皮膚脂質代謝は著しく変化する. すなわち皮膚の中性脂肪と遊離脂肪酸は減少し, 酢酸の中性脂肪への取込みは抑制され, コレステロール生合成の主経路が変更されるなど, 多彩な変化をみる. これら脂質代謝異常が各種皮膚症状の根源となる可能性が強い.

4) 血清トリグリセライドの高値は, 初期油症患者の大多数にみられ, 平均値は 3 年後もなお高い. これも PCB による脂質代謝異常の一表現である.

5) 油症患者には咳と痰の呼吸器症状がなおつづいている者がある. 痰の中に PCB が証明されたことが示すように, これも脂質に関係のある細胞の変調による可能性が強い.

6) 末梢神経症状 (しびれ, 感覚異常) を訴える患者では, 他覚的にも知覚神経伝導速度遅延を証明できる者がある. その他がんこな頭痛をもつ者があるが, 脳波異常はない. 動物実験では大量の PCB でのみ, 坐骨神経刺激による大脳皮質誘発電位の変化をみる.

7) 女性患者の半数以上が月経異常その他の性機能変調を訴えた. 動物実験では PCB が女性ホルモンの分解を促進する証拠はなく, むしろ女性ホルモンに協力的に働く. それがフィードバックされてホルモンのバランスをみだすことが考えられる.

8) PCB に対する生体反応として最も鋭敏なのは, 肝ミクロゾーム系薬物代謝酵素の誘導現象である. これは形態学的には, 肝細胞内滑面小胞体の増殖として認められ, 患者の肝臓でも実験動物でも電顕的に証明された. 化学的には phenobarbital 型の誘導である. 薬理的に誘導現象をみるには, ラットにおける hexobarbital 麻酔短縮効果を検する方法が有用である. これを利用して PCB の体内消失などを推定する実験を行なうことができる.

9) 動物実験では PCB の連用で容易に肝肥大が現われ、それが次第に脂肪肝に移行して障害をおこす。大量長期投与の実験では♀ラット肝に良性腺腫様結節発生をみた。油症患者では肝を触知する例は少なく、肝機能検査でも大部分が正常範囲に属し、異常値を示したのはまれであった。しかし GOT の軽度上昇、チモール混濁試験の高値、血清 LDH₅ 分画の増加、血清アルカリフォスファターゼの上昇など、潜在性異常の存在を否定できない例は少なくなかった。

10) 油症患者には免疫グロブリンことに IgA の低下を示すものがあり、これが気管支炎や皮膚化膿性炎症の発生に関与する可能性がある。しかしオーストラリア抗原陽性率は正常者と比べて変化がなかった。

11) 妊婦油症患者から生れた新生児は、出生時体重小、皮膚の色素沈着などの特徴を示す。胎盤を通じて PCB が胎児に移行することはほぼ確実である。油症の児童についても、発育がやや悪く体格が小さい傾向がある。

12) 皮膚症状は、皮脂腺の活動性の低い小児と老人では一見軽い。発病後年月の経過とともに、一般的にいつて皮膚露出部と粘膜の症状は軽快の方向にあるが、被覆部の皮膚にはなお皮疹、化膿が残り、趾爪の色素沈着も残っている者が多い。痒瘡にはビタミン A 酸の局所応用が有効であった。

13) 一部の症状ことに頭痛などの神経症状には絶食療法が有効である。実験的にも絶食で PCB の体内移動がおこることが推定され、排泄促進の可能性もある。

14) 4 例の油症患者剖検例に共通の内臓所見はない。しかし 1 例（未発表）の心臓にカルシウム沈着をみたのは注目すべきことである。

15) カネクロール 400 の中には多数の PCB 化合物が存在するが、そのうち 4 塩化物の異性体 4 種と、5 塩化物の 1 種が化学構造決定をみた。

16) 体内に吸収された PCB の分布は、脂肪組織と皮膚に最も多く、他の臓器はずつと少ない。蓄積残留するのも脂肪が主である。

17) PCB の排泄は、大便、皮脂腺、粘膜（眼脂、痰）、乳汁などから行なわれ、尿中排泄はきわめて少ない。

18) PCB は体内で一部水酸基がついて代謝される。4 塩化物の水酸化物は、原化合物より急性毒性が強い。

19) 油症患者が発病までに摂取したカネクロール 400 の量は、数カ月合計で平均 2g と計算され、最も少量で発病した人は 0.5g とみなされる。

20) 正常人母乳中にも脂肪組織中にも PCB は検出される。それは主として 5 塩化物である。油症患者の脂肪に残っているのも 5～6 塩化物であり、これら高塩化物が残留性が高い。それに対し近海魚に発見されるのは 3 塩化物が比較的多く、これは哺乳類には蓄積性が少ない。

21) PCB にも多種類があり、カネクロール (KC) 300 (3 塩化物が主成分)、KC-400 (4 塩化物が主成分)、KC-500 (5 塩化物が主成分) は次のように使い分けされる。すなわち感圧紙は全部 KC-300、コンデンサーは主として KC-300、熱媒体、印刷インクは主として KC-400、トランス、防炎用には主に KC-500 が使われる。蓄積性（したがって慢性毒性）の面から、これらを同一視すべきでない。

22) 蓄積性の高い 5 塩化物でも、実験的にこれを一時に与えたときと、同じ量を分割して長期に与えたときでは、後者の毒性が明らかに少ない。また微量を長期にわたって摂取すると、蓄積するのは主に脂肪組織で、他の組織への分布は非常に少ないが、大量を一時にとると全身の組織に比較的平等に分布するという差異もある。

2. 今後研究を要する事項

1) PCBの毒性はそれ自身によるのか代謝産物(水酸化物)によるのか。代謝されると毒性が強くなること、PCB自身は化学反応をおこしにくい物質であること等から、生体においても代謝されたものが反応をおこすのでないかという疑いがある。

2) PCBが体内から消失すれば油症は全快するだろうか。それとも不可逆的な後遺症が残るであろうか。油症患者の体内PCB残存率は相当低くなっていることが推定されるので、一部の症状は後遺症でないかというおそれが出てきた。これは治療方針にも影響する問題である。

3) カルシウム代謝への影響。新生児油症(歯と骨の変化)や剖検例(心と腎のカルシウム沈着)から、PCBがカルシウム代謝に異常をおこす可能性がある。

4) 血液中PCBの定量。近時微量定量が可能になったので、正常人の範囲が判明すれば(アメリカの調査では正常人0~0.029 ppm, 通常0.002 ppm程度)、油症の診断、予後判定などに有用であろう。

5) 催奇性、発がん性、突然変異性。これらはPCBの普通量では否定されているが、非常な大量ではおこることがあるかもしれない。

6) PCBの種類による毒性の差異。蓄積性の少ない3塩化物は慢性毒性が少ないが、一面水酸化物を作りやすければ、急性毒性は大きくなる可能性もあり、なお検討を要する。

7) 脂質代謝異常を回復する方法はないか。油症の病因として根本的な脂質代謝異常が、何とかして回復させられるならば、症状の大半は消失するはずである。

8) 色素沈着の原因。油症特有の色素沈着は、脂質代謝異常だけでは説明しにくい。ホルモンの関与など他の原因も考えねばならない。

9) 内分泌との関係。油症患者には女性性機能の変化のほか、17-OHCSの排泄増加傾向など、ホルモンの変動を疑わせる材料がある。系統的検索が必要であろう。

10) 中枢作用の有無。今のところPCBによる脳の変化を思わせる資料はないが、分布としては脳にも発見されるので、中枢作用の存否を確かめねばならない。

11) 薬物代謝酵素誘導現象の功罪。酵素誘導はPCBの代謝を進めようとする生体防御反応である。それは一方では解毒につながるが、他方では毒性増加にもつながる。また生体内生理的物質の分解促進という副作用も考えられる。

12) 油症の不定愁訴の原因。患者の大多数が訴える全身倦怠、食欲不振はどうして起るのか。また不定の腹痛、嘔吐などもPCBと関係があるのか。これら臨床上の漠然とした症状を、きれいに説明する方法はないものだろうか。

13) 微量PCBによる生体反応。酵素誘導以外にも微量で生体機能に変化するものがあるはずである。班員の一人からも(未発表)、細胞内リソゾーム膜の不安定化を思わせる実験的データが出されているが、今後多方面からの研究が期待される。

14) PCBの早期排泄法と吸収抑制法。油症の場合のほか、PCB汚染食品を食べたと判つたとき、すみやかに排泄、または腸内にあるときは吸収を防ぐ方法をみつけておくことが、今後PCB汚染から身を守るため必要であろう。

15) DDT, BHCとPCBとの相互作用。有機塩素農薬とPCBの共存が、毒性に相乗的であるという説と、単に相加的であるという説がある。相乗的であるならば危険は倍化するので早急に確かめねばならぬ。

16) 油症に絶食療法の有効な理由。今までの治療法の中で確実に効いた例の多いのは絶食療法であるが、その有効な理由にはなお漠然とした所がある。より科学的な方法で有効性を確かめ、

その機転を解明することを要する。

17) 油症と PCB 汚染との関係. 油症は PCB の亜急性中毒とその後遺症であり、環境汚染で少しずつ入る場合の慢性中毒は、起つたとしてもおそらく油症のような形をとらないと想像されるが、なおこの点をあらゆる面から検討し、汚染による危険の程度を判断しなければならない。

18) その他の有機ハロゲンの毒性. PCB は化学工業界有毒物質の氷山の一角にすぎないといわれる。他にも有毒性、残留性物質がいくらかあるにちがいない。PCB を契機として、それらにも研究の手がつけられねばならない。

この報告集発行にあたり財団法人工藤学術財団より刊行補助金を受けた。記して感謝の意を表する。

この序言は昭和 47 年 7 月 14 日（研究班長辞任の日）に記した。PCB の研究は日日新たな資料を提供しているので、ここに述べた展望の内容は、早晚変更を要することになる。読者は“1972 年 7 月現在”であることに留意してお読み願いたい。

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

九州大学医学部解剖学教室

西原英徳・山元寅男

An Electron Microscope Study on the Proliferation of Agranular Endoplasmic Reticulum in the Hepatic Cell Induced by PCB

Hidenori NISHIHARA and Torao YAMAMOTO

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

It has been suggested that the remarkable hypertrophy of agranular endoplasmic reticulum in the hepatic cell of mammals is induced by oral administration of PCB. This hypertrophy may be at least in part attributed to the increased synthesis of membrane proteins by ribosomes attached to granular endoplasmic reticulum.

The present study was carried out to clarify the effects of cycloheximide, inhibitor of protein-synthesis, on the proliferation of agranular endoplasmic reticulum in the hepatic cells induced by PCB. In addition, the study was also made on the duration of hypertrophy of agranular endoplasmic reticulum after a single oral administration of PCB.

Male guinea pigs and rats were used for the present studies.

Experiment I: The guinea pigs and rats received PCB (100 mg/kg KC-400) by a single oral administration, and simultaneously, cycloheximide (a total dose of 0.8 mg/kg) was injected intraperitoneally to these animals 4 times at intervals of 12 hr. Forty-eight hours after administration of PCB, small pieces of livers were removed and, then, fixed for 2 hr in an ice cold 2% OsO₄ buffered with s-collidine at pH 7.4.

Experiment II: Guinea pigs and rats received PCB (for guinea pigs 100 mg/kg of KC-400, and for rats 200 mg/kg) by a single oral administration. Small pieces of livers were removed from the guinea pigs (2 months after administration of PCB) and from the rats (1 month after administration).

After embedded in Epoxy resin, specimens were examined in an electron microscope.

The results obtained were as follows:

1. The proliferation of agranular endoplasmic reticulum was slightly inhibited by injection of cycloheximide both in guinea pigs and rats; however, the inhibition in guinea pigs was more prominent than in rats. Glycogen particles were deposited dispersely in close relation to agranular endoplasmic reticulum in all the cases of guinea pigs, but disappeared completely in the rats.

2. The proliferation of agranular endoplasmic reticulum was still encountered in the guinea pigs at 2 months after a single administration of PCB, whereas this reticulum recovered to normal appearance in rats at 1 month after administration.

フェノバルビタールをはじめ、ステロイドおよびあ
る種の発癌剤など、一般に脂溶性薬物の反復投与によ
り、肝細胞の滑面小胞体が著明に増加し、同時に、薬

物代謝酵素の活性も上昇することが知られている。
(Remmer and Merker, 1963, 1965; Herdson,
Garvin and Jennings, 1964; Orrenius, Ericsson

and Ernster, 1965; Jones and Fawcett, 1966; Conney, Schneidman, Jacobson and Kuntzman, 1965; Porter and Bruni, 1959).

われわれは、脂溶性薬物である PCB も同様に動物に投与されると肝細胞に滑面小胞体を異常に増殖させ、これらは PCB に対する肝細胞の解毒反応の高まりを示す像であることを報告した (山元, 1970). 事実, PCB 投与により動物肝における薬物代謝酵素の活性が上昇することが報告されている (藤田ら, 1971).

また山元 (1970) は, PCB 投与の際に既存の粗面小胞体の一端から滑面小胞体が増殖していくことを示唆し, 小胞体膜の少なくともタンパク部分が粗面小胞体リボゾームによって生成されるものと推論した.

今回は, 第 1 にタンパク合成抑制剤が PCB による滑面小胞体膜の増殖を抑制するかどうかを検索する目的でこの研究を行なった. 第 2 には, PCB はかなり長期にわたり体内に残留することが知られており, 投与後 9~10 週後もなお残留が認められ, 残留した微量の PCB の代謝は困難であると推定された報告にもとづき, PCB 投与後 2 カ月の肝における滑面小胞体の形態を検索した.

材料および方法

材料はモルモット雄 (体重 400 g) およびラット雄 (体重 160 g) を用いた.

第 1 の実験として, タンパク合成抑制剤であるサイクロヘキシミド投与の PCB による滑面小胞体増殖に対する抑制を観察する目的で, モルモットおよびラットにオリーブ油に溶かした PCB (KC-400) 100 mg/kg を 1 回投与し, 同時にサイクロヘキシミド 0.2 mg/kg を 12 時間ごとに 4 回, 計 0.8 mg 腹腔内に投与, PCB 投与後 48 時間で肝小片を摘出, 固定した.

第 2 の実験として, モルモットに 100 mg/kg の KC-400 を 1 回, ラットに 200 mg/kg の KC-400 を 1 回, いずれもオリーブ油に溶かし, 経口的に投与した. モルモットは 2 カ月後, ラットは 1 カ月後に肝小片を採取, 固定した.

材料はいずれも 0.2 M コリヂンで pH 7.4 に調整した 1% オスミック酸で固定し, エタノールで脱水後, エポキシ樹脂に包埋, 超薄切片作製ののち, 鉛染色を施し, 電子顕微鏡で観察した.

結 果

1. PCB 投与とサイクロヘキシミドの小胞体にお

よぼす影響

PCB 投与後, 48 時間で肝細胞の滑面小胞体が増殖することはすでによく知られている. 滑面小胞体の増殖はグリコーゲンの消失を伴うのが普通である (Fig. 1).

モルモットに KC-400 とサイクロヘキシミドを投与した例では, 滑面小胞体の増殖は見られるが, サイクロヘキシミド非投与群に比しかなり増殖は抑制されていると考えられ, 滑面小胞体は小管状を呈し, グループをなして存在する (Fig. 3). しかも, グリコーゲン顆粒の減少傾向は認められるとしても, まだ, 滑面小胞体と密接するグリコーゲン顆粒も存在している. 粗面小胞体も層状配列を示すものもあるが, 粗面小胞体領域では脱リボゾームの像がしばしば認められる (Fig. 3).

ラットにおいては, 滑面小胞体の増殖はやや抑制された程度で, モルモットの場合に比し弱い. 小胞体は小胞化の傾向を示し, 脱リボゾームを認める. グリコーゲンは消失したままである. 肝小葉内の部位にかかわらず暗調細胞がしばしば出現し, 滑面小胞体はほとんど小胞化し, 比較的密に胞体内を満たしているのが印象的である (Fig. 2).

2. PCB 1 回投与後, 1~2 カ月後の肝細胞滑面小胞体

モルモットに KC-400 を 1 回投与後 2 カ月の肝細胞では, 滑面小胞体が増殖したままの状態がつづき, ミトコンドリアの大小不同, クリスタの不整が認められ, 微小体の増加傾向が見られる. 粗面小胞体は僅少で胞体内に分散しているのが観察される (Fig. 4, 5).

滑面小胞体の増殖部位には, 時に 5~6 層状配列を示す滑面小胞体が認められる.

グリコーゲン顆粒は胞体内からほとんど消失している (Fig. 4, 5).

ラットに KC-400 を 1 回投与し, 1 カ月後の肝細胞では (Fig. 6) モルモットの 2 カ月後の場合に比し, 著明な差異が認められる. すなわち, 肝細胞はほぼ正常の微細構造を呈する. 滑面小胞体は肝細胞内に分散し, 特に細胞の辺縁部に認められる. 粗面小胞体は正常のものと同様で, 集合した層状配列をなしている. ミトコンドリアにも異常を認めず, グリコーゲン野も出現している (Fig. 6).

考 察

フェノバルビタール投与による肝細胞滑面小胞体の増殖は, 粗面小胞体が関与して新生されることが

Jones and Fawcett (1966) により報告されている。同様の所見は、PCB 投与の際の滑面小胞体の増殖の場合にも得られており、新生小胞体膜のタンパク部分が粗面小胞体リボゾームで生成されることが示唆されている (山元, 1970)。

このことは、滑面小胞体膜を構成するタンパクである薬物代謝酵素活性の上昇から考察しても、タンパク合成が盛んになつていることから理解できよう。

したがって、もし滑面小胞体の増殖がタンパク合成と不可分の関係にあるならば、タンパク合成抑制剤であるサイクロヘキシミドにより、滑面小胞体膜の増殖が抑制されるであろう。今回の実験の結果は、モルモットおよびラットともに完全に増殖を抑制するに至らなかつたが、モルモットの場合に抑制効果は強く、ラットの場合にやや抑制されたとの印象が得られた。すなわち、種による差異が認められた。

モルモットの場合、サイクロヘキシミド投与後もグリコーゲン顆粒がわずかながら存在しており、ラットの場合に消失しているという事実は、もしグリコーゲンが膜新生に必要な合成作業のエネルギー源として利用されるのであれば (Jones and Fawcett, 1966)、膜増殖の抑制効果の大きいモルモットでグリコーゲンが存在することの説明は可能であろう。

PCB と薬物代謝酵素誘導の点で同じ型に属するフェノバルビタールによる滑面小胞体の増殖は、サイクロヘキシミドで強く抑制される (波多江ら, 1971) ことと、PCB に関する今回の実験結果から、滑面小胞体の異常増殖は膜タンパクの合成の盛んなことを裏づけている。ただ、膜増殖のサイクロヘキシミドによる抑制作用は、膜増殖を惹起する薬剤の種類、量、動物種により異なるものと考えられる。また、タンパク合成抑制剤であるピュロマイシン、アクチノマイシン D によるラットの実験で、フェノバルビタール投与により誘導される滑面小胞体の増殖は、前者の方が強い阻害を受けるが、後者はいくらか阻害を受ける程度で、これに対し、薬物代謝酵素の誘導はともに阻害されるとの報告もある (Orrenius ら, 1965)。

したがって、滑面小胞体膜の増殖と薬物代謝酵素活性の上昇とは必ずしも平行するものではないわけで、サイクロヘキシミド投与による滑面小胞体の形態変化と酵素活性の検索が望まれる。

次に、PCB 1 回投与後、長期間後に滑面小胞体の増殖が認められるかどうかについての観察で、モルモットとラットの間にかかなりの差があることがわかった。すなわち、PCB の肝細胞におよぼす影響には、形態

学的に見て動物の種により差異が認められるということである。

モルモットの場合、ラットに投与した PCB (KC-400) 量の半量 (体重 Kg 当り) を投与したにもかかわらず、2 カ月後にも肝滑面小胞体は増加しており、ラットでは投与 1 カ月後にほぼ正常像に復していた。

ラットは実験動物中では特に薬物を胆汁中に排泄することの多い動物であるといわれている (Abou-El-Makarem ら, 1967)。このようなラットにおける性質が、滑面小胞体の正常像への回復と密接な関連を有するものと考えられる。これに対し、モルモットではおそらく体内からの PCB の排泄はかなり遅く、体内の脂質に捕捉されている PCB がたえず滑面小胞体の増殖を誘導しているのであろう。

また、ラットを用いた実験で PCB 投与後 2、3 日の糞中には次第に未変化の PCB の量が減少し、これに対してフェノール性代謝物の量が増加するといわれている (吉村ら, 1971)。したがって、投与後の体外排泄は、PCB の代謝産物の形で行なわれる可能性が高く、一方、モルモットの場合には PCB の肝内代謝の割合がきわめて低いことも考えられる。代謝を受けやすいフェノバルビタール投与の場合にも肝滑面小胞体は増殖するが、投与を中止すると肝の微細構造は正常に復することが知られている (Herdson ら, 1964) ことから、ラットの場合、徐々ではあるが PCB がフェノール代謝物となつて胆汁中に排泄されることにより体内の PCB 量も漸減し、滑面小胞体が正常に復するものであろう。

もし、肝からの PCB 排泄がフェノール代謝物のような代謝産物の形で行なわれるとすれば、モルモットとラットでは代謝能に差異が存在するわけで、兩種動物の間に、同じ滑面小胞体の増殖という形態像を示すとしても、PCB により誘導される薬物代謝酵素に、質的あるいは活性の量的差異が存在する可能性がある。この点について、今後の生化学検索が望まれる。

また、モルモットの副腎皮質細胞ではラットのものに比して、滑面小胞体の発達が著しく (Christensen, 1965)、これは、モルモット副腎皮質ではステロイド合成に利用されるコレステロールの半分近くを自ら生成し、これに対し、滑面小胞体のあまり発達していないラット副腎では、ステロイド産生に必要なコレステロールを血漿中に依存しているといわれている。

PCB が膜脂質に含まれて存在することを考え合せると、モルモットの場合、副腎皮質細胞も PCB の貯蔵所の役割を果しているのではないかと考えられる。

いずれにしても、モルモットとラットの PCB に対する反応を、滑面小胞体の態度から眺めただけでも、かなり問題点が浮かび上ってくるが、両者の差異についての実体を解明するには今後の研究が必要であろう。

む す び

1. モルモットおよびラットに PCB を投与し、サイクロヘキシミドが肝滑面小胞体の増殖におよぼす影響を電子顕微鏡的に観察した。

2. PCB による肝滑面小胞体の増殖は、サイクロヘキシミド投与により多少抑制されるが、その程度は、モルモットがラットよりも大きい。また、モルモットではグリコーゲン顆粒が滑面小胞体域に存在するが、ラットでは消失する。

3. PCB による増殖肝滑面小胞体の長期残存性をモルモットとラットについて検索した結果、モルモットの方がはるかに長期間残留することが明らかとなった。

文 献

- 1) Abou-El-Makarem, M. M., Millburn, D., Smith, R. L. and Williams, R. I.: Biliary excretion of foreign compounds. Species differences in biliary excretion. *Biochem. J.* 105: 1289, 1967.
- 2) Christensen, A. K.: The fine structure of testicular interstitial cells in guinea pigs. *J. Cell Biol.* 26: 911, 1965.
- 3) Conney, A. H., Schneidman, K., Jacobson, M. and Kuntzman, R.: Drug-induced changes in steroid metabolism. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 123: 98, 1965.
- 4) 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, 1971.
- 5) 波多江種宣, 中村幹男, 山元寅男: ラットに

おけるサイクロヘキシミド投与肝の微細構造. *日本電顕会第27回講演予稿集*, 125, 日本電顕学会, 東京, 1971.

6) Herdson, P. B., Garvin, P. J. and Jennings, R. B.: Fine structural changes in rat liver induced by phenobarbital. *Lab. Invest.* 13: 1032, 1964.

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

8) Orrenius, S., Ericsson, J. L. E. and Ernster, L.: Phenobarbital-induced synthesis of the microsomal drug-metabolizing enzyme system and its relationship to the proliferation of endoplasmic membranes. A morphological and biochemical study. *J. Cell Biol.* 25: 627, 1965.

9) Porter, K. R. and Bruni, C.: An electron microscope study of the early effects of 3'Me-DAB on rat cells. *Cancer Res.* 19: 997, 1959.

10) Remmer, H. and Merker, H. J.: Drug induced changes in liver endoplasmic reticulum associated with drug-metabolizing enzymes. *Science* 142: 1657, 1963.

11) Remmer, H. and Merker, H. J.: Effect of drugs on the formation of smooth endoplasmic reticulum and drug-metabolizing enzymes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 123: 79, 1965.

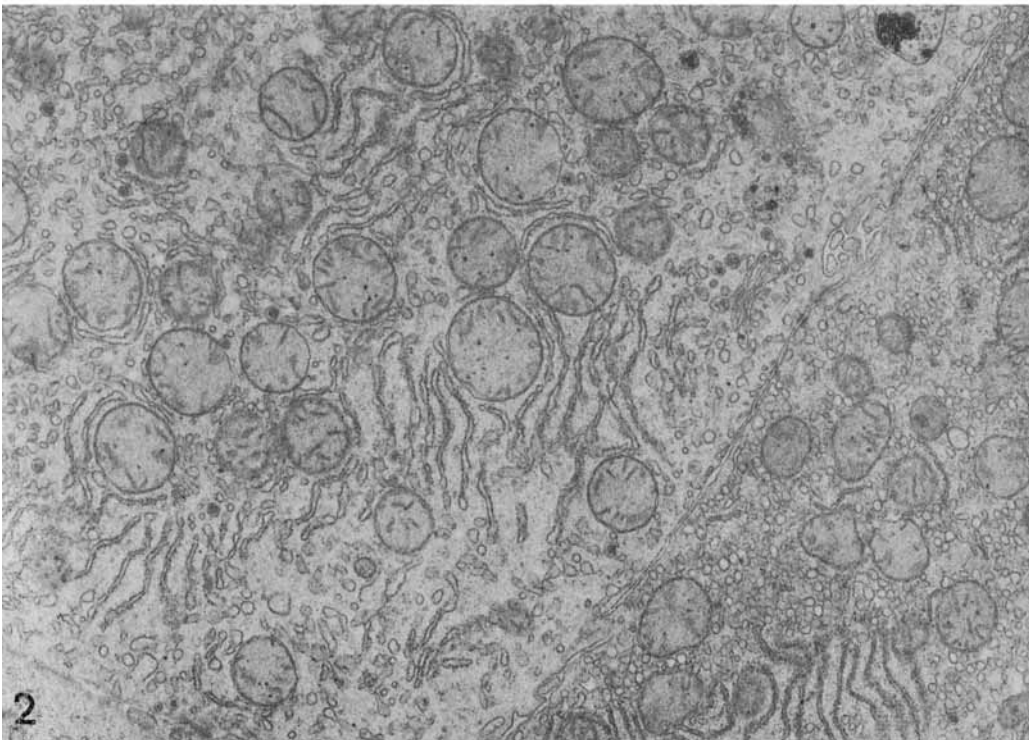
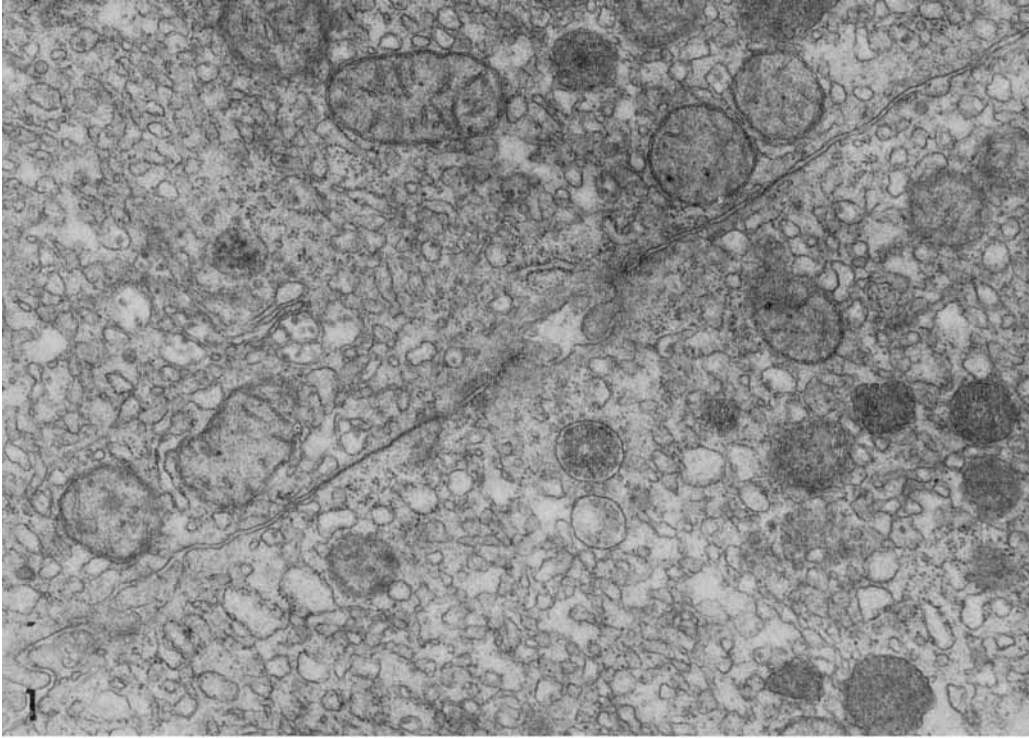
12) 山元寅男: 塩化ビフェニールと肝細胞滑面小胞体. *細胞生物学シンポジウム*, 第21集, 87, 1970.

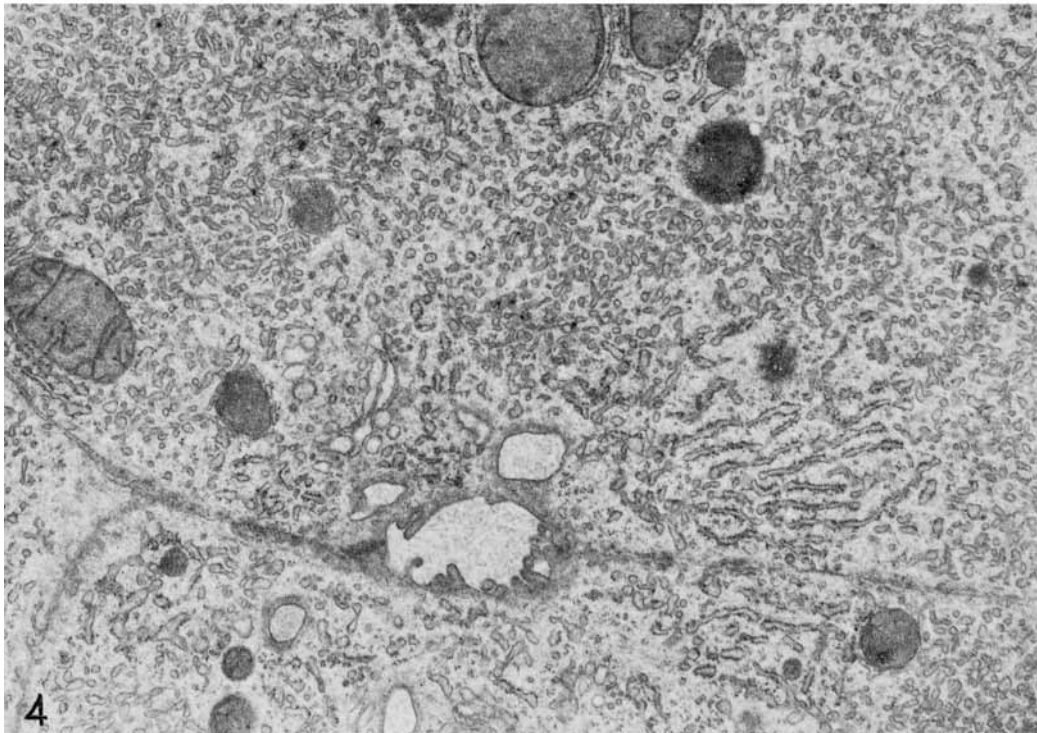
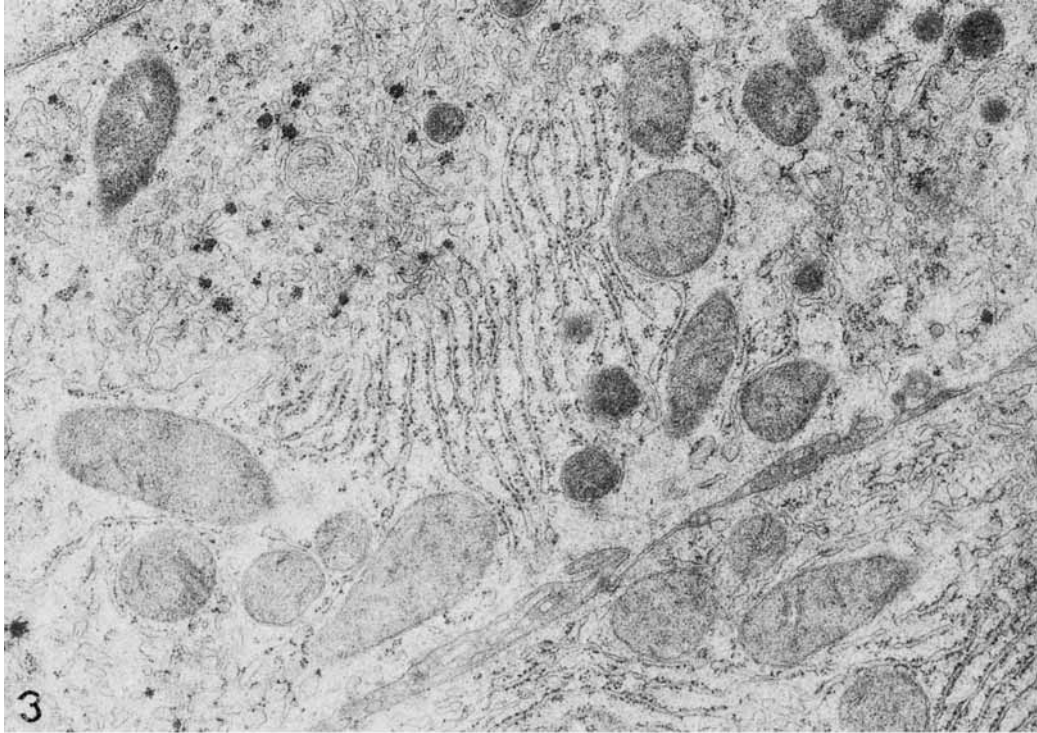
13) 吉村英敏, 大島美奈子: カネクロール成分のマウスにおける残留性について. *福岡医誌*, 62: 5, 1971.

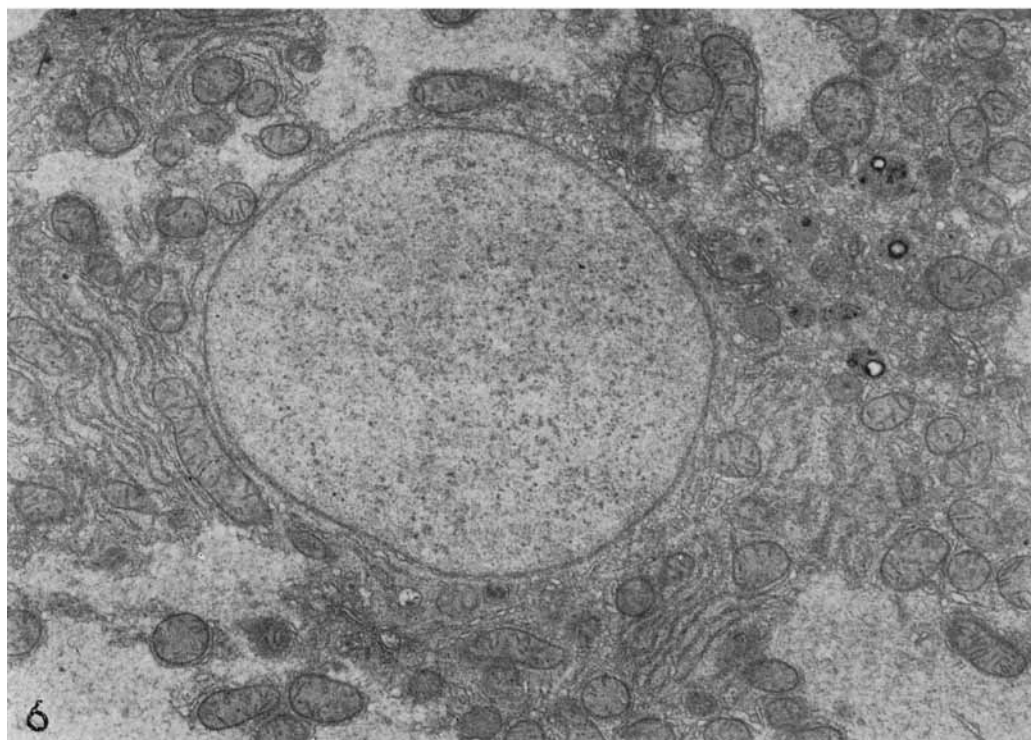
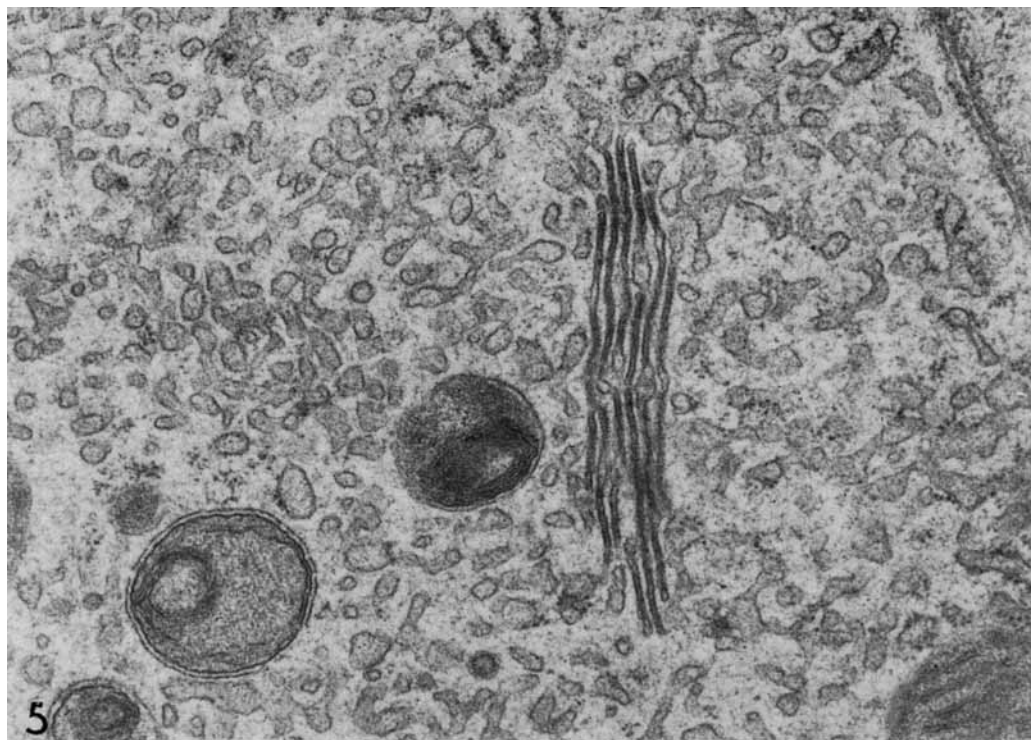
14) 吉村英敏, 山本弘明, 永井諄爾, 八戸義明, 鶴沢春生, 伊藤靖夫, 納富昭光, 水上茂樹, 伊藤明夫, 加藤敬太郎, 辻 宏: ^3H -カネクロールのラットにおける体内分布および排泄について. *福岡医誌*, 62: 12, 1971.

Explanation of Figures

- Fig. 1.** Hepatic cells of the rat at 48hr after a single oral administration of PCB (KC-400 100 mg/kg). The cytoplasm is occupied with proliferated agranular endoplasmic reticulum, most of which are vesicular in profile. $\times 20,000$.
- Fig. 2.** Hepatic cells of the rat at 48hr after a single oral administration of PCB, and simultaneously injected intraperitoneal cycloheximide (a total dose of 0.8 mg/kg). A hepatic cell at left hand shows almost normal appearance of agranular endoplasmic reticulum, but, the cell at right hand exhibits a remarkable accumulation of agranular endoplasmic reticulum with vesicular form. $\times 13,000$.
- Fig. 3.** Hepatic cells of the guinea pig under the same experimental condition as mentioned in Fig. 2. The cytoplasm contains cell organelles which are normal in appearance, and no proliferation of agranular endoplasmic reticulum is recognized. Glycogen particles are present to form several clusters in close relation with agranular endoplasmic reticulum. Ribosomes are frequently observed detached from the membrane of granular endoplasmic reticulum. $\times 14,000$.
- Fig. 4.** Hepatic cells of the guinea pig at 60 days after a single oral administration of PCB (KC-400 100 mg/kg). Agranular endoplasmic reticulum in vesicular form is distributed diffusely throughout the cytoplasm. A few of granular endoplasmic reticulum are also seen singly or in group among agranular endoplasmic reticulum. $\times 16,000$.
- Fig. 5.** Hepatic cells of the same guinea pig as Fig. 4. Among the proliferated agranular endoplasmic reticulum is seen an unusual profile of agranular endoplasmic reticulum which is arrayed in parallel and contains dense materials. $\times 34,000$.
- Fig. 6.** The hepatic cell of the rat at 30 days after a single oral administration of PCB (KC-400 200 mg/kg). Cell organelles show normal appearance, and no proliferation of agranular endoplasmic reticulum is recognized in the cytoplasm. Glycogen areas, which are encountered here as pale structureless portions, are also present. $\times 9,500$.







微量塩化ビフェニール (PCB) による ラットの麻酔短縮現象

九州大学医学部薬理学教室

田 中 潔・小 松 富美子

Shortening of Hexobarbital Sleeping Time after Small Doses of PCB in Rats

Kiyoshi TANAKA and Fumiko KOMATSU

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

Hexobarbital sleeping time in female rats was reduced to 49% of control, when Kaneclor-500 (KC-500) was administered in the dose of 2 mg/kg/day for 3 days (in total 6 mg/kg). When 0.4 mg/kg/day of KC-500 was given for 15 days (in total 6 mg/kg), no reduction of sleeping time was recognized. When this small dose was repeated for 30, 45 and 53 days, and the total dose reached 12, 18, 21.2 mg/kg respectively, the sleeping time became 82, 87 and 88 % of the control respectively. This indicates that small divided doses of PCB show less activity than short term administration.

KC-400, in the dose of 0.1 g/kg for 3 days, reduced the sleeping time equally in female, castrated female, castrated male, castrated and testosterone-treated male, and castrated and estradiol-treated female rats.

Starvation in the recovery course of hexobarbital sleeping time reduced by one shot administration of KC-400 or KC-500 before 2-4 weeks, induced a definite shortening of sleeping time temporarily, possibly indicating that deposit PCB in fatty tissue was mobilized by starvation.

われわれは先に、PCB による生体反応のうち最も鋭敏なものは肝ミクロゾーム系酵素誘導現象であり、それを検するにはラットの hexobarbital 麻酔時間を利用するのが便利なることを報告した(小松・田中)。

今回はこの方法を使つて、いろいろの条件下の変化を検討した。

実 験 方 法

実験動物は Wistar 系ラットで、多くの場合若い雌を用いた。空調室で飼育し、固型飼料と水を自由に与えた。

PCBとしてはカネクロール 400 (KC-400) または同 500 (KC-500) を、アラビアゴムで水性懸濁液とし、金属ゾンデで胃内に注入した。

麻酔時間は、hexobarbital Na 150 mg/kg (ときどき 130 mg/kg) 腹腔内注射による立直り反射の消失

から自然回復までの時間(分)で測定した。1群10匹(まれに5匹)において、麻酔に入らなかった例および極端な値を示した例を除外して、平均値と標準誤差(S.E.)を求め、有意差の判定には2群平均値の t 検定により、 $P < 0.05$ の場合を有意差があるとした。図を作成する場合は、対照群の麻酔時間を100とし、PCB 応用群の麻酔時間を百分率にして表わした。

実 験 成 績

1. PCB 微量反復応用による麻酔短縮現象

さきの実験では、KC-500 を 2 mg/kg 3日間経口応用したときの麻酔時間は、対照群に比して49%の短縮を示したので、そのときの合計 6 mg/kg を分割して、毎日 0.4 mg/kg ずつ15日間与える実験を行なった。その結果は対照群と全く同じ麻酔時間を示し、短縮作用はみられなかった。

Table 1. Hexobarbital* sleeping time in the rats which received 0.4mg/kg/day of KC-500

Days from the beginning	Group	Total PCB dose (mg/kg)	No.	Average body weight (g)	Average sleeping time±S.E. (min)	PCB cont. ratio (%)
15	cont.	0	7	148	97.9±13.01	100
	PCB	6	9	146	98.0± 8.78	
30	cont.	0	9	176	158.3± 4.76	82
	PCB	12	7	178	129.7±10.72	
45	cont.	0	10	192	152.7± 4.17	87
	PCB	18	8	193	133.0± 5.93	
53	cont.	0	10	199	145.2± 5.78	88
	PCB	21.2	7	202	128.3± 8.84	

* hexobarbital Na 150 mg/kg i.p.

そこで同じ 0.4 mg/kg をさらに 15日間つづけ、計 30 日、投与量合計 12 mg/kg になったとき麻酔時間を測定すると、やや短縮し対照の 82% で有意差があつた ($P=0.02$)。さらに 15 日、計 45 日つづけて合計 18 mg/kg のときには対照の 87% を示し、これも有意差があつた ($P<0.02$)。しかし 53 日間合計 21.2 mg/kg のあとでは、対照の 88% で有意差がなかつた ($P>0.1$) (Table 1)。

別の 10 匹のラット (体重平均 164 g) に KC-500 を 21.2 mg/kg 1 回投与し、42 時間後に麻酔時間を測定したところ、89.9±7.45 分の値を得た。この場合対照群をおこなつたが、Table 1 の対照群における 30 日以後の 3 回平均 152.1 分を 100 とすれば 59% となる。いずれにしても 1 回で応用した方が、長期に分割して応用した場合よりも、麻酔短縮現象は顕著に現われる。以上の結果をまとめて図示したのが Fig. 1 である。

2. 去勢および性ホルモンの影響

(1) 雄性ラット

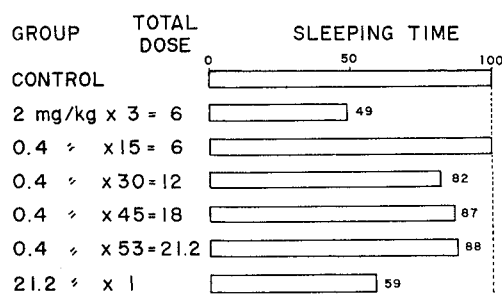


Fig. 1. Hexobarbital sleeping time (control=100%) in rats which received small doses of KC-500 for different days.

体重 35~40 g の幼若ラットの去勢手術を行ない、2 週間放置してから testosterone propionate 2 mg/kg 1 回、5 mg/kg 1 回 (第 1 回注射後 4 日目) 腹腔内注射し、その後 3 日目に麻酔時間を測定して、それが終つてから精嚢を取り出し湿重量を計測した。KC-400 は第 1 回ホルモン注射前の 3 日間 0.1 g/kg ずつ経口応用し、第 2 回ホルモン注射と同時に再び 0.1 g

Table 2. Influence of castration and testosterone on hexobarbital sleeping time in male rats

Group*	No.	Average body weight (g)	Average weight of seminal vesicle±S.E. (mg/100g)	Average sleeping time±S.E. (min)
Control	11	135	43.7±3.00	46.8±4.23
Castrated	10	108	6.7±0.22	88.8±7.03
" +TS	8	136	8.1±0.18	80.7±7.11
" +TS+KC	10	130	9.4±0.44	20.8±1.52

* TS: testosterone propionate 2 mg/kg i.p.×1 + 5 mg/kg i.p.×1
KC: KC-400 0.1 g/kg p.o.×4

Table 3. Influence of inducing agents on the effect of male hormone in castrated rats

Group*	No.	Average body weight (g)	Average weight of seminal vesicle ± S.E. (mg/100g)	Average sleeping time (min)
Castrated+TS	7	113	11.6 ± 0.85	90.8
" +TS+KC	7	91	13.4 ± 1.16	26.3
" +TS+PB	4	97	11.7 ± 1.03	24.3

* TS: testosterone propionate 5 mg/kg i.p. × 5
 KC: KC-400 0.1 g/kg p.o. × 3
 PB: phenobarbital Na 80 mg/kg i.p. × 3

/kg を 1 回応用した。

その結果は Table 2 のように、雄ラットの麻酔時間は雌の約半分で、去勢により雌に近づくが、testosterone の使用量ではそれを去勢前に戻すことはできず、また KC-400 併用では著しい短縮を示した。精嚢重量は去勢により著しく減少し、ホルモン応用でわずかに回復、それに KC-400 を併用すると回復に協力する傾向があった。

次に testosterone を増量して 5 mg/kg を 5 日間腹腔内に注射する実験を行なった。KC-400 は 0.1 g/kg ずつ、ホルモン注射の前日から 3 日間経口応用した。誘導性薬物として phenobarbital 80 mg/kg の腹腔内注射を、KC-400 の代りに 3 日間与えた群も作つた。

結果は Table 3 のように、KC-400 も phenobarbital も麻酔時間を著明に短縮させたが、精嚢重量には有意の差がなく、両誘導性薬物は男性ホルモン検定に影響を与えない。

(2) 雌性ラット

女性ホルモン検定に対する PCB の影響については別の論文 (小松) で詳述するが、ここではそのとき行なつた麻酔時間測定の結果を述べる。

体重 30~40 g の幼若雌ラットに去勢手術を施し、2 週間後に KC-400 0.1 g/kg 経口応用を 3 日つけて麻酔時間を測定すると、去勢しない場合と同様の短縮を示した (Table 4)。

Table 4. Hexobarbital sleeping time in castrated female rats

Group	No.	Average body weight (g)	Average sleeping time ± S.E. (min)
Castrated	6	93	92.2 ± 7.89
" +KC*	7	89	20.1 ± 0.34

* KC: KC-400 0.1 g/kg p.o. × 3

次に去勢雌ラットに estradiol benzoate 6 μg/kg 1 回腹腔内注射して、翌日麻酔時間を測定した。PCB 応用はホルモン注射の 3 日前から KC-400 0.1 g/kg 経口 3 日間つけた。結果は Table 5 のように、去勢だけでも、それに女性ホルモンを与えても、対照と有意差のない麻酔時間であつたが、KC を加えた群では著しい短縮を示した。

Table 5. Hexobarbital sleeping time of the rats subjected to female hormone assay

Group*	No.	Average body weight (g)	Average sleeping time ± S.E. (min)
Control	10	100	99.0 ± 13.19
Castrated	9	99	86.3 ± 9.16
" +ED	7	112	81.3 ± 10.56
" +ED+KC	10	102	19.4 ± 0.91

* ED: estradiol benzoate 6 μg/kg i.p. × 1
 KC: KC-400 0.1 g/kg p.o. × 3

また KC-400 0.1 g/kg 3 回と、phenobarbital Na 80 mg/kg 3 回の効果を比較すると、去勢ラットに estradiol 与えた群でも、両者は同程度の短縮効果を示した (Table 6)。

Table 6. Influence of inducing agents on the sleeping time of female castrated rats

Group*	No.	Average body weight (g)	Average sleeping time (min)
Castrated+ED	7	101	99.7
" +ED+KC	2	103	18.0
" +ED+PB	5	102	15.2

* ED: estradiol benzoate 6 μg/kg i.p. × 1
 KC: KC-400 0.1 g/kg p.o. × 3
 PB: phenobarbital Na 80 mg/kg i.p. × 3

3. 蛋白合成阻害薬の影響

蛋白合成阻害薬として cycloheximide (CH) を応用し, PCB による誘導現象に対する影響をみた. KC-400 を 0.2 g/kg 1 回経口応用し, CH をその前日から 12 時間間隔で 0.2 mg/kg ずつ 4 回皮下注射した. CH 単独では麻酔時間に影響なく, KC による著しい麻酔短縮は, CH の併用でも阻止できなかった (Table 7).

Table 7. Influence of cycloheximide on the hexobarbital sleeping time

Group*	No.	Average body weight (g)	Average sleeping time ± S.E. (min)
CH only	5	62	110.8 ± 8.51
KC only	10	66	20.4 ± 2.18
CH+KC	10	60	20.2 ± 0.71

* CH: cycloheximide 0.2 mg/kg i.p. × 4
 KC: KC-400 0.2 g/kg p.o. × 1

CH はラットに対する毒性が特に強く, これ以上の量を応用することは困難であった. また CH を KC-400 の前日から 12 時間間隔で 5 回 (合計 1 mg/kg) 皮下注射したラットの肝臓を, 本学解剖学教室西原助教授に電子顕微鏡でみてもらったところ, KC-400 単独では滑小面胞体が著しく増殖しているのに対し, CH を併用した例では小胞体増殖がやや軽いという程度で, 形態学的にも抑制効果は不明瞭であった.

4. 絶食の影響

KC-400 を 0.2 g/kg 1 回経口応用して 1 カ月経過した 1 群のラットでは, 麻酔時間が対照の約 80% に回復していたが, これに絶食を課すると, 対照群では絶食の影響がないのに, KC 群では対照の 56% に短縮した (Table 8). この場合の絶食は, まず 46 時間絶食して 10 時間給餌, そのあと 65 時間絶食して 22 時間給餌の方法をとった.

Table 8. Influence of starvation on the hexobarbital sleeping time

Group	Starvation	No.	Average body weight (g)	Average sleeping time ± S.E. (min)
Control	before	6	155	105.8 ± 7.51
	after	5	132	104.0 ± 14.56
KC*	before	10	142	80.5 ± 6.56
	after	10	134	57.8 ± 5.16

* KC: KC-400 0.2 g/kg p.o. × 1 before 1 month

そこで次に条件をかえて, 体重約 100 g の♀ラットにおいて, KC-400, 0.1 g/kg 1 回経口応用し, hexobarbital-Na をこの実験では 130 mg/kg 腹腔内注射で応用して, 麻酔時間の短縮が次第に回復する途中で絶食を課する実験を行なった. 絶食は KC 後 23 日と 24 日目の 48 時間とし, 26 日目に麻酔時間を測定すると, 絶食によつて再び強い短縮がおこつたが, 対照群では反対に延長した. 以後 KC 群の麻酔時間は次第に回復し, 69 日で正常値と差がなくなつたが, 絶食後特に急速に回復する傾向はない. この実験の経過を图示すると Fig. 2 となる.

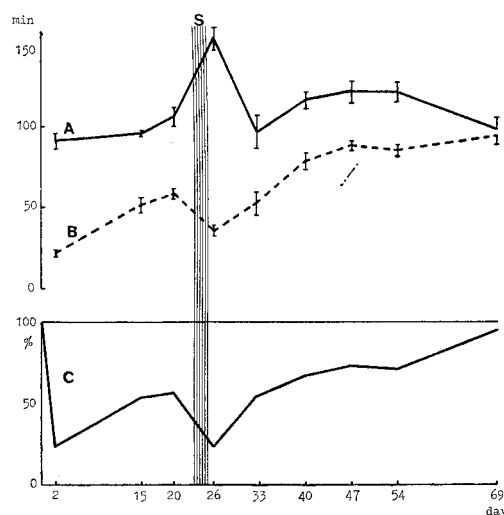


Fig. 2. Influence of starvation for 48 hours on the recovery course of hexobarbital sleeping time reduced by KC-400 (0.1 g/kg × 1).

A: sleeping time (min) of control group, B: PCB group, C: ratio (%) of PCB/control, S: fasting period.

次に類似の実験を KC-500 について試みた. すなわち体重約 120 g の♀ラットにおいて, KC-500 を

0.1 g/kg 1 回経口応用し, hexobarbital は 130 mg/kg を用いて, 麻酔短縮が回復する経過を観察, 実験の第 20 日朝から 48 時間絶食を課した. なお DDT の排泄促進に活性炭内服が有用との文献 (Cook) に従い, 絶食第 1 日の夕方, 第 2 日の朝, 昼, 夜の計 4 回, 活性炭 0.5 g/kg ずつ (計 2 g/kg) を経口投与した.

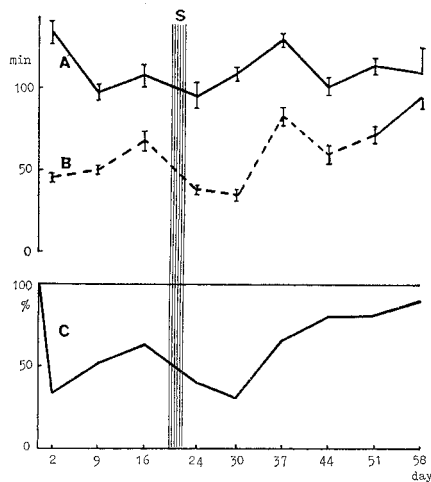


Fig. 3. Influence of starvation for 48 hours combined with administration of activated charcoal on the recovery course of hexobarbital sleeping time reduced by KC-500 (0.1 g/kg \times 1).

A: sleeping time (min) of control group, B: PCB group, C: ratio (%) of PCB/control, S: fasting period with activated charcoal (0.5 g/kg \times 4).

その結果は Fig. 3 に示すとおりで, 絶食により麻酔短縮が再びおこることは前 2 回の実験と一致し, その後 1 週間目にはまだ短縮がつづいているが, それよりあとの回復は順調で, KC-400 の場合よりむしろ早い位に正常値に近づき, 58 日目に対照群と有意差がなくなった.

考 察

1. 短期間応用と長期間微量応用の効果の差

PCB を 1 回または 3 回の短期間に応用した場合にみられる麻酔短縮現象は, 同じ量またはそれ以上の量を分割して長期間に与えた場合には全く現われないか, または著しく減弱して現われることが, 今回の実験で判明した.

この説明として第一に考えられるのは, 微量長期応

用では排泄が毎日行なわれて蓄積しないのではないかとということである. 実際ラットで KC-400 を与えると, 比較的排泄が早い (吉村 a・b), 今回使用したのは KC-500 であつて, その残留性が KC-400 よりはるかに高いことが知られている (吉村 a, 小松). マウスにおける半減期を調べた喜田村 (未発表) によると, 4 塩化物 (KC-400 の主成分) が 6 日であるのに対し, 5 塩化物 (KC-500 の主成分) は 20~25 日であるという. したがつて今回行なつた 30~53 日の連用によつては, 相当量の体内蓄積が予想され, 排泄の要因だけで説明することは困難である.

今回の実験に用いたラットはすべてその脂肪組織を保存してあり, PCB 定量を将来行なうつもりであるが, おそらく長期応用例の脂肪組織には, 短期応用例よりも多くの PCB が蓄積していると予想する. Curley らは PCB 蓄積に関する広範な実験をしたが, その中で次のような興味ある結果を得ている. すなわち Aroclor 1254 (KC-500 とほぼ同成分) をラットに 1 回 1.6 g/kg 経口応用して 24 時間後の PCB 量は, 脂肪組織 1147, 肝 141, 脳 138 ppm であつたが, 1,000 ppm の飼料で約 100 日飼つたあとでは脂肪組織に実に 11,278 ppm もたまり, 急性の 10 倍におよんだのに, 肝 155, 脳 111 など他臓器は急性実験と同程度であつた. このように PCB が脂肪組織に圧倒的に多く蓄積するのは, PCB の物理的性質として大いに考えられるところである.

そこで今回の長期微量応用では, 麻酔短縮現象が現われにくいことを, どう説明するか. これから先は想像の域を出ないが, 次のようなことが考えられる.

麻酔短縮現象を発揮するためには, 吸収された PCB が肝臓を通過し, そこである量がとらえられて滑面小胞体の増殖をおこさなければならない. それには当然ある濃度の閾値があるはずで, 1 日 0.4 mg/kg では閾値以下にあり, 15 日間程度の応用では作用が現われないのであろう. しかし与えた PCB の大部分が脂肪組織に沈着し, 30 日くらいになると血液中にも少量が遊出して, かすかに誘導現象をおこすようになる. 以後脂肪組織への蓄積はふえても, 血中遊出量は増加せず, 誘導現象すなわち麻酔短縮も進行しないのではなからうか.

なお今回用いた 0.4 mg/kg 連日応用は, 飼料として食べさせた場合にはおよそ 5 ppm にあたり, これで 30~45 日後に麻酔短縮がわずかでも起つたとすれば, やはり麻酔短縮が PCB の生体影響中最も鋭敏な反応といえる.

2. 性差および蛋白合成阻害薬の影響

hexobarbital 麻酔時間には、雄ラットの方が雌より短いという性差があることは有名な事実で、古くから知られている (Holck, 堀永)。今回の実験でも無処置雄ラットの麻酔時間 (Table 2) は、同条件下の雌ラット (Table 5) の 1/2 以下であり、雌では去勢しても変わらないが (Table 5)、雄では去勢により雌に近づく (Table 2)。

KC-400 の 0.1 g/kg 3 日間応用による麻酔短縮は、正常雌雄、去勢雌雄、去勢動物+性ホルモンのすべての群において現われ、いずれも 20 分前後に短縮した。したがって正常麻酔時間の長い雌の方が短縮率としては大きい。

別の論文 (小松) が示すように、KC-400 は女性ホルモンの子宮重量増加作用をはつきり増強するが、男性ホルモンの精囊重量増加作用は、KC-400 によってかすかに協力を受ける程度で、明瞭な影響はない。しかしいずれのホルモンも、検定上の効力が PCB によって減弱される事実は全くなく、酵素誘導が起ればホルモンの分解が促進されるのでないかという心配は、性ホルモンに関するかぎり不要のようだ。

PCB による酵素誘導に対して cycloheximide が抑制的影響を発揮することは、西原らが滑面小胞体の電顕像でみているが、小胞体増殖の抑制程度はモルモットで大きく、ラットでは小さいという。われわれの場合のラット肝の電顕像も、小胞体増殖がやや抑制された程度で、cycloheximide の影響は少なかった。西原らの場合と薬物使用量は同じであるが、ラットの性と体重が異なるので、量的差異が出たのかもしれない。

いずれにしても、小胞体増殖抑制が多少あつても、麻酔短縮の方は少しも抑制されないことは、形態学的所見と薬理学的観察が完全には平行しないことを意味し、この点はモルモットの実験でさらに確かめることが必要であろう。

3. 絶食の影響

KC-400 または KC-500 の短期間応用で著しく短縮した麻酔時間は、放置すれば次第に回復する。先の報告¹¹⁾では、hexobarbital 150 mg/kg 腹腔内注射による麻酔時間の短縮が、KC-400 40 mg/kg 3 日間 (計 0.12 g/kg) 応用後、2 週間で対照と有意差がなくなるくらい早く回復したが、今回 hexobarbital を 130 mg/kg に減量したところ、KC-400 0.1 g/kg 1 回応用後 20 日経っても対照の 56% の麻酔時間を示し (Fig. 2)、回復が遅い傾向が顕著である。これは麻

酔薬の減量によって、わずかな酵素誘導も鋭敏に差として現われたものと解される。何となれば、一定量だけ増加した酵素によって代謝される麻酔薬の量も一定とすれば、比較的小量の麻酔薬を使つたときの方が、代謝される割合が大きいからである。

いずれにしても麻酔時間が回復する過程において、2 日間くらいの絶食を課すると、PCB 群においては必ず著しい麻酔短縮現象が再び現われた。それに対し対照群では、絶食により麻酔時間は不変 (Table 8, Fig. 3) または延長 (Fig. 2) し、短縮の傾向は全くなかった。

肝ミクロゾーム系酵素活性を調べる *in vitro* の実験では、絶食による影響がいろいろ報告され、条件によって異なるようである (Gram ら)。♀ラットでは絶食により酵素活性が増大し、♂では減少するので両性の差が少なくなるともいわれるが⁹⁾、麻酔時間の方からみれば、絶食単独で酵素誘導がおこる証拠はない。Gram らもむしろ麻酔延長を認めている⁹⁾。Kato は phenobarbital による酵素誘導現象が、絶食によって著しく増強されることを *in vitro* の実験でみているが、PCB においてもそれと共通のことが今回の *in vivo* の実験でみられたことになる。

この現象の説明としていろいろの要因が考えられるが、脂肪組織に沈着した DDT が、絶食によって移動をおこし、筋肉などに多く分布する事実 (Findlay) から考えると、PCB の場合も一旦脂肪などに沈着したものが、絶食により再び血中に現われ、肝臓を通過したためと思われる。油症患者でがんこな頭痛などの神経症状を訴える場合に、絶食療法がしばしば著効を奏する (今村) のは、神経に含まれる脂肪に沈着した PCB が、絶食によって脂肪とともに移動するためでなかろうか。

この移動によって肝臓を通過する PCB がふえれば、それだけ排泄促進に役立つはずであり、DDT についてはラットで絶食後排泄が増加するという報告もある (Dale)。しかし麻酔短縮の回復過程を示す Fig. 2 からは、絶食を契機として急速に排泄が行なわれたとは思われない。それについて Cook は、胆汁を経て出た DDT が腸内で再び吸収されるためでなかろうかと考え、それを防ぐため活性炭で吸着する方法が有効といっている。PCB についても絶食のあと活性炭を内服させる実験を試みたところ、そのため急速に回復したとはいえないが、全体の経過が KC-500 にしては短い傾向を示したので、多少効果があつたと認めてよいかもしれない。

総 括

1. PCB をラットに経口応用したあとにみられる生体反応の変化として最も鋭敏なのは、肝ミクロソーム系薬物代謝酵素誘導現象の結果としての hexobarbital 麻酔短縮作用である。

2. この麻酔短縮を目標にして検すると、PCB の 1 回または 3 回応用で明瞭に現われた効果は、同量またはその 2~3 倍量を 15~53 日に分割して与えると、全く消失するかまたは微弱となる。

3. PCB による麻酔短縮は、雄ラット、去勢雌雄ラット、去勢ラットにホルモン与えた群などのいずれにも現われる。正常雄ラットは hexobarbital 麻酔時間短いので、麻酔短縮率は雌の方が大きい。

4. 蛋白合成阻害薬 cycloheximide 0.2 mg/kg 4 回応用では、PCB の麻酔短縮作用を阻止できなかった。

5. PCB 1 回応用後短縮した麻酔時間が 1~2 カ月かかって回復する途中において、48 時間の絶食を課すると、強い麻酔短縮が再び一時的に現われた。これは体内に沈着した PCB が動員されて肝臓を通過したことが一因であると考えられる。それが排泄促進につながる証拠はないが、絶食と活性炭の併用によつて、多少回復を早める傾向がうかがえた。

文 献

- 1) Cook, R. M. and Wilson, K. A. : Removal of pesticide residues from dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 54: 712-718, 1971.
- 2) Curley, A., Burse, V. W., Grim, M. E., Jennings, R. W. and Linder, R. E. : PCB, distribution and storage in body fluids and tissues of Sherman rats. *Environm. Res.* 4: 481-495, 1971.
- 3) Dale, W. E., Gaines, T. B. and Hayes, W. J. : Storage and excretion of DDT in starved rats. *Toxic. appl. Pharmacol.* 4: 89-106, 1962.
- 4) Findlay, G. M. and De Freitas, A. S. W. : DDT movement from adipocyte to muscle cell during lipid utilization. *Nature* 229: 63-65, 1971.
- 5) Gram, T. E., Guasino, A. M., Schroeder, D. H., Davis, D. C., Reagan, R. L. and Gillette, J. R. : The effect of starvation on the kinetic of drug oxidation by hepatic microsomal enzymes from male and female rats. *J. Pharmacol.* 175: 12-21, 1970.
- 6) Holck, H. G. O., Kanan, M. A., Millo, L. M. and Smith, E. L. : Studies upon the sex difference in rats in tolerance to certain barbiturates and to nicotine. *J. Pharmacol.* 60: 323-346, 1937.
- 7) 堀永忠次郎：麻酔剤に対する感度の性別的差異について。福岡医誌, 34: 17-41, 1941.
- 8) 今村基雄：油症患者に対する絶食療法の効果。福岡医誌, 63: 412-415, 1972.
- 9) Kato, R. and Gillette, J. R. : Effect of starvation on NADPH-dependent enzymes in liver microsomes of male and female rats. *J. Pharmacol.* 150: 279-284, 1965.
- 10) Kato, R. : Effect of phenobarbital treatment on the activities of NADPH-dependent enzymes of liver microsomes in fasted or sucrose fed rats. *Jap. J. Pharmacol.* 17: 181-198, 1967.
- 11) 小松富美子・田中潔：Chlorobiphenyls による hexobarbital 麻酔短縮現象と血清中性脂肪の変動。福岡医誌, 62: 35-41, 1971.
- 12) 小松富美子：PCB の女性ホルモン増強作用。福岡医誌, 63: 374-377, 1972.
- 13) 西原英徳・山元寅男：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.
- 14) 吉村英敏・大島美奈子：カネクロール成分のマウスにおける残留性について。福岡医誌, 62: 5-11, 1971a.
- 15) 吉村英敏ほか 10 人：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, 1971b.

塩化ビフェニール (PCB) のラット 脂質代謝におよぼす影響

第1報 皮膚脂質について

九州大学医学部附属病院中央検査部

永井 諄爾・樋口 かをる

八戸 義明

The Influence of the Oral Administration of PCB on the Lipid Metabolism of Rat. I. Skin Lipid.

Junji NAGAI, Kaoru HIGUCHI and Yoshiaki YAE

Central Clinical Laboratory of Kyushu University
Hospital, Fukuoka, Japan

The rats weighing 140-160g at the start of the experiment received PCB (Kaneclor 400) in doses of 1mg *per capita* over a four week period. At the end of the experiment the rats were injected with [^{14}C] acetate intraperitoneally and killed after two hours. The back skin was stripped off, chopped and extracted with chloroform-methanol mixture. The skin lipid thus obtained were analyzed by thin-layer and gas-liquid chromatography.

The oral administration of PCB to rat resulted in the reduction of free fatty acids and triglyceride in the skin lipid, but not phospholipid and total sterols. It revealed the reduction of incorporation of labeled acetate into triglyceride and free fatty acids, but the incorporation into total sterols was promoted.

Squalene, lanosterol, dihydrolanosterol, Δ^7 -cholestenol, desmosterol and cholesterol were found in the nonsaponifiable matters of the rat skin by thin-layer and gas-liquid chromatography. The amount of cholesterol was at the highest among those and lanosterol and dihydrolanosterol were so little as unable to determine those amount. The incorporation of labeled acetate into squalene was at the highest among the skin nonsaponifiable matters of the normal rat, and Δ^7 -cholestenol and desmosterol followed. Cholesterol was incorporated at the lowest.

By the oral administration of PCB the incorporation of labeled acetate into squalene was reduced to one third of the control group. When the incorporation into Δ^7 -cholestenol and desmosterol was compared in the control group, Δ^7 -cholestenol was incorporated more than desmosterol, but this relation turned to reverse by the administration of PCB. The incorporation into cholesterol was the same in the PCB-treated and control groups.

The incorporation into fatty acids of sterol esters was enhanced by the PCB administration, suggesting that the chain elongation and desaturation of those fatty acids were activated by PCB.

マウスに PCB を含む米ヌカ油を経口投与するとき、全身的に皮疹を生じ、皮膚毛嚢の拡張や過角化をおこすなど、ヒトの油症に類似した皮膚変化が観察された⁹⁾。またラットに [^3H] 標識 カネクロール 400

(鐘淵化学工業製塩化ビフェニール、ビフェニール1分子に平均4原子の塩素が化合する)を経口投与し、その体内分布および臓器滞留時間を測定するとき、皮膚は脂肪組織と並んでその組織内濃度が最も高く、か

つ最も長期にわたって停滞することが観察された¹⁴⁾。これらの観察からヒトにおいても、経口的に摂取された PCB は皮膚において著しい障害を与えることが予想され、また生理的にも皮膚は皮脂を分泌し、皮膚の脂質量は他の諸組織のそれにくらべて高い部類に属することなどから、油症の最も顕著な症状である皮膚の痤瘡様皮疹は、PCB による皮膚脂質の代謝障害が、その原因の大きなひとつであろうことが推察された。

事実われわれはすでに、油症患者の皮疹面皰から脂質を抽出し、その総脂酸を尋常性痤瘡のそれと比較するとき、前者においてはオレイン酸やリノール酸などの不飽和脂酸の構成比率が高く、総コレステロールもまた尋常性面皰の数倍に達しているのを認めた¹⁰⁾。

ここでわれわれは、PCB が皮膚脂質代謝にどのように影響を与えるかを検索するために、ラットに微量の PCB を連日長期間にわたって投与したのち皮膚脂質を分析して、PCB がその量をどのように変化させるかを定量し、また [¹⁴C] 酢酸ナトリウムを注射し、[¹⁴C] が皮膚の各脂質にどのように取りこまれるかを測定して、PCB の皮膚脂質代謝におよぼす影響を検索した。

実験材料と方法

1. ラット飼育試験

平均体重 150 g の Wistar-King 系雌ラット 4 匹を 1 群とし、1 mg のカネクロール 400 を食用サラダ油 0.5 ml に溶かして、連続 30 日間、コマゴメペットで強制的に経口投与した。また 4 匹の対照群には食用サラダ油だけを同様に投与し、実験群対照群ともに、それ以外はオリエンタル固型飼料と水とを自由に摂取させた。この飼育条件で、対照群の体重増加は平均 72 g であったのに対し、実験群のそれは平均 30 g であった。

こうして 30 日間飼育後、実験群対照群ともに 18 時間絶食させ、[¹⁴C] 酢酸ナトリウム (第一化学薬品製、比放射能 45.4 mCi/mM) 20 μ Ci を生理的食塩水 0.5 ml に溶かして腹腔内に注射し、2 時間後に頭部を打って殺し、主として肩胛骨間の皮膚を剥ぎとり、実験に供した。

2. 皮膚脂質の抽出

Folch 法⁹⁾を基礎として、皮膚脂質を抽出した。すなわち平均 5 g の皮膚を鋏で細かく切り、クロロホルム・メタノール (2 : 1) 混合液少量を加えて乳鉢中で組織をすりつぶし、抽出液を合計 100 ml 加えて脂質を抽出した。抽出液に 0.1 M 食塩溶液 50 ml を加

え、分液ロートでよく振盪し、静置したのちクロロホルム層を分離し、無水硫酸ナトリウムを加えて 1 夜脱水し、40° の回転エバポレーターで溶媒を溜去し、残渣を適当な溶媒に溶かしてそれぞれの分離測定を行なった。

3. 薄層クロマトグラフィ (TLC)

常法に従って 20×20 cm のガラス板に Kiesel Gel H (Merck) を 0.25 mm の厚さに拡げ、120° に 3 時間乾燥させたものを使用した。適当な溶媒 (それぞれ実験結果の項で述べる) で試料を展開したのち、2', 7'-dichlorofluorescein のアルコール溶液を噴霧して、マナスライト水銀燈の 2536 Å の紫外線を照射し、分離された脂質の蛍光からその位置をきめ、シリカゲルを掻きとり、リン脂質だけはクロロホルム・メタノール混合液 (1 : 1) で、それ以外の脂質はエーテルで抽出した。特別な TLC は、それぞれ実験の項で述べる。

4. 脂質の定量

Cholesterol は遊離型 (Ch) およびエステル型 (ChE) いずれも、Liebermann-Burchard 法を簡易化した Zurkowski の方法¹⁵⁾ によつて定量した。遊離脂酸 (FFA) は Duncombe 法²⁾ のキレート試薬 diethyldithiocarbamate の代りに、Dotite TAC [同仁薬化学研究所製 2-(2-thiazolylazo)-p-cresol] を使用する自家法 (詳細は別に発表の予定) で定量した。triglyceride (TG) は Fletcher の方法³⁾ の改良法で定量した。リン脂質 (PL) はわれわれの微量法¹¹⁾で定量した。

なお試料が微量の際には、Ch を含めてステロール (St) 類および FFA を含む脂酸 (FA) は、ガスクロマトグラフィによつて、前者は cholestane を、後者はアラキジン酸 (C20:0) をそれぞれ内部標準にして定量した。

5. ガスクロマトグラフィ (GLC)

装置は島津製ガスクロマトグラム GC-5A を使用した。脂酸分析は常法によつて、ジアゾメタンで脂酸をメチルエステルに転化し、10% DEGS-Shimalite カラム (0.4×225 cm)、カラム温度 185°, N₂ 流速 30 ml/min, H₂ 流速 30 ml/min で分析した。ステロールは 1.5% SE 30-Chromosorb カラム (0.4×225 cm)、カラム温度 235°, N₂ 流速 30 ml/min, H₂ 流速 20~30 ml/min で分析した。いずれの場合も、range (×0.01v) 3.2, sensitivity (M Ω) 10² であった。

6. 放射能の測定

適量の試料（多くの場合クロロホルム溶液）をトルエン系シンチレーター（1 l のトルエンに DPO 4 g と POPOP 0.1 g とを溶かしたもの）とよく混合したのち、Beckman DPM 型 scintillation counter で [^{14}C] の放射能を測定した。

実験結果

1. PCB の皮膚脂質におよぼす影響

皮膚脂質のクロロホルム溶液を、シリカゲル TLC で、石油エーテル・エーテル・酢酸（85:15:2）の溶媒で展開し、Rf の大きい順からステロールエステル（StE）（溶媒先端）TG, FFA, Ch および PL（原点）の5帯に分離し、各分離帯をそれぞれ定量した。

結果は Table 1 に示すように、PCB 投与によって FFA および TG は著しく減少したのにたいし、PL, Ch および ChE では対照との差が認められなかった。

つぎに上記の各脂質分画への、腹腔内注射で与えた酢酸ナトリウムの [^{14}C] の取りこみを測定し、比放射能 (dpm/ μM) でそれぞれを比較すると、Table 2 に示される結果をえた。すなわち PL と St とでは、実験群と対照群との間に差は認められず、FFA の比放射能は PCB 投与によって低下し、TG においてはその低下のさらに大きいことが観察された。なお特異的なのは StE であつて、PCB 投与によってその比放射能の増加が認められた。

上述の各脂質はしかしながら、TLC によってだけ分離されたものである。したがって分離された St, FFA および TG はほぼ純粋に近いことが推測されるが、TLC によって原点にとどまる PL と、溶媒先端まで展開される StE とは、前者はアミノ酸などの極性物質を混入し、後者は Ch 以外に炭化水素やエ

ステルなどの非極性物質⁵⁾を含む。そのため、Table 2 の PL の測定にあつては、そのクロロホルム溶液からアセトン沈澱を3回くりかえし、精製したものをを用いた。

St ならびに StE 画分については、皮膚においては squalene から cholesterol までの間のいろいろの中間物質の存在が知られている⁵⁾。この個々のものを比較検討するため、まずさしあたり皮膚を直接鹼化したのち、その不鹼化物の分析を行なつた。

2. ラット皮膚不鹼化物の分別

細切した皮膚に約10倍量のエタノール性15%水酸化カリウムを加え、還流冷却器をつけて3時間煮沸した。組織が完全に溶解したのち、ヘキサンで不鹼化物を抽出し、GLC で分析した。結果は Fig. 1 に示されるように、停滞時間の短い順に、squalene, cholesterol, desmosterol + 4^7 -cholestenol, dihydrolanosterol および lanosterol が証明された。ピー

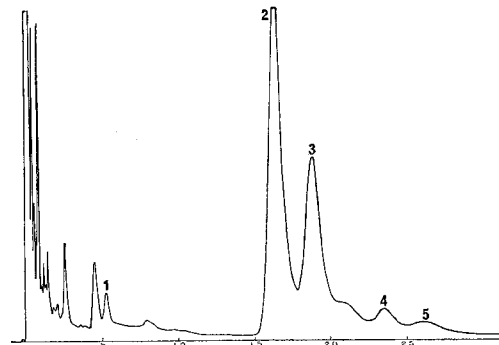


Fig. 1. Gaschromatographic pattern of nonsaponifiable matters of skin lipid of normal rat

Peak 1: squalene, 2: cholesterol,
3: 4^7 -cholestenol+desmosterol,
4: dihydrolanosterol, 5: lanosterol

Table 1. The quantitative change of skin lipid of PCB-treated rat (mg/g wet tissue)

Lipid fraction	Phospholipid	Sterol, free	Free fatty acid	Triglyceride	Sterol, esterified
Control	1.1 \pm 0.2	0.9 \pm 0.2	12.1 \pm 2.1	141.7 \pm 20.4	0.4 \pm 0.2
PCB	1.5 \pm 0.2	1.3 \pm 0.3	6.1 \pm 1.5	57.1 \pm 12.7	0.6 \pm 0.2

Table 2. The specific radioactivity of incorporated [$1\text{-}^{14}\text{C}$] acetate into skin lipid of PCB-treated rat (dpm/ μ mole)

Lipid fraction	Phospholipid	Sterol, free	Free fatty acid	Triglyceride	Sterol, esterified
Control	577 \pm 125	313 \pm 75	690 \pm 135	183 \pm 31	930 \pm 227
PCB	736 \pm 148	327 \pm 86	488 \pm 103	87 \pm 14	1370 \pm 316

クの高さから判定すれば, cholesterol の量が最大で, ついで desmosterol と Δ^7 -cholestenol であり, squalene, dihydrolanosterol および lanosterol はその量が少なかった. 図に示されるように, GLC では desmosterol と Δ^7 -cholestenol とは重なるため, 後述の TLC で分離したのち定量し, 少量ではあつたが squalene は定量可能であり, dihydrolanosterol と lanosterol とはそれが不可能であつた.

不鹼化物の分析定量には, まず digitonin 添加によつてステロール類を沈澱させ, 沈澱しない squalene および他の非極性物質と分離した. すなわちヘキサンで抽出した不鹼化物 15 mg をアセトン・エタノール混合液 (1:1) 4 ml に溶かし, 4 ml の 50% エタノールに 70 mg の digitonin を溶かしたものを加え, 4° に一夜放置した. 生じた白色の沈澱を遠心して集め, 上清は別の容器に入れ, 沈澱はアセトン・エタノール混合液 (1:1) を加えて 3 回, 攪拌と遠心沈澱をくりかえして洗滌した. 遠心分離した上清を洗液と合わせ, 溶媒を減圧で溜去したのち, 残渣を 3 回エーテルで洗い, エーテル可溶分を non-digitonide fraction とした.

エーテル不溶分の残渣は白色沈澱の digitonide と合わせ, 1~2 ml のピリジンに溶かし, これに大量のエーテルを加えて析出した digitonin を濾過して除き, 濾液を減圧濃縮して遊離のステロールをえた. 15 mg の不鹼化物から, 平均 8 mg (6.5~8.5 mg) の St fraction がえられた.

3. PCB の皮膚不鹼化物におよぼす影響

AgNO₃-Kiesel Gel G (3:7) の, 厚さ 0.5 mm の TLC 板に St fraction 5 mg を含むクロロホルム溶液をスポットし, クロロホルム・エーテル・酢酸

(97:2.3:0.5) で展開し¹⁾, 2', 7'-dichlorofluorescein のエタノール溶液を噴霧して, 紫外線で発生する蛍光からその分離帯を同定すると, Rf の大きい順に lanosterol, Δ^7 -cholestenol, cholesterol と desmosterol とが確認された. それぞれの分離帯を掻きとり, そのシリカゲルから dichloromethane で St を抽出した. それぞれの St を少量のアセトンに溶かし, cholestane を内部標準として加え, GLC に注入してそのピークの高さを求め, あらかじめ作製した検量線から, それぞれの St の mg 数を計算した.

non-digitonide fraction は Kiesel Gel G 板 (20×20 cm, ゲルの厚さ 0.5 mm, Kiesel Gel G 40 g に水 75 ml を加え slurry として搦げ, 110° で 1 時間乾燥し, 常法よりやや湿つたもの) に約 7~10 mg を spot し, ヘキサン・ベンゼン (97:3) で展開した²⁾. 溶媒先端には炭化水素と推察されるもの, Rf 0.7~0.8 に少量の未知物質, Rf 0.5 附近に squalene, 原点に fatty alcohol と推察されるものが分離された. squalene の部分のシリカゲルを掻き取り, エーテルで抽出して St fraction と同様に GLC によつて, cholesterol を内部標準として squalene を定量した.

結果は Table 3 に示すとおり, squalene, Δ^7 -cholestenol および desmosterol の量は PCB 投与によつて影響を受けなかつたが, Ch だけは PCB 投与によつて有意義の増加が認められた.

つぎに TLC 板からそれぞれ分離抽出した squalene および St 群を, 15 ml のトルエン系シンチレーターと混合して, それぞれの比放射能 (dpm/ μ M) を測定計算すると, Table 4 に示す結果がえられた.

Table 3. The quantitative change of sterols and squalene in skin lipid of PCB-treated rat (mg/g wet tissue)

Nonsaponifiable matters	Squalene	Δ^7 -Cholestenol	Desmosterol	Cholesterol
Control	0.026±0.008	0.17±0.04	0.06±0.02	1.06±0.23
PCB	0.017±0.008	0.29±0.06	0.11±0.03	1.69±0.28

Table 4. The specific radioactivity of incorporated [¹⁴C] acetate into sterols and squalene in skin lipid of PCB-treated rat (dpm/ μ mole)

Nonsaponifiable matters	Squalene	Δ^7 -Cholestenol	Desmosterol	Cholesterol
Control	4060±1350	280±60	125±35	62±23
PCB	1280±560	90±25	245±64	40±18

すなわち Ch 生合成の前駆段階にあるものほど比放射能が高く, squalene において最高であった。実験群と対照群とを比較すると, squalene は PCB 投与によつてその比放射能が著しく低下し, Δ^7 -cholesterol は減少し, desmosterol はやや増加し, Ch については差が現われなかった。

4. PCB の皮膚エステル脂酸ならびに遊離脂酸におよぼす影響

Table 2 に示されたように, 皮膚の遊離 St の比放射能は実験群と対照群とで差は認められなかったが, StE については対照群の比放射能が高かった。この高比放射能の原因は, StE のエステル脂酸における ^{14}C の取りこみの高いことが推測された。そこで TLC によつて分離した StE をエタノール性 15%水酸化カリウムで1時間鹼化し, 不鹼化物をヘキサンで抽出して GLC (SE-30) で検討すると, Fig. 1 と同じ St が証明された。さらに AgNO_3 -Kiesel Gel G TLC で分離すると, desmosterol の量が, 皮膚をそのまま鹼化した場合 (実験2) にくらべて, 著しく少なかった。このことは desmosterol が他の St にくらべて, 主として遊離型で存在し, エステル型で存在することの少ないことを示すものであった。

StE 画分を鹼化して不鹼化物を抽出したのち, 残液を硫酸酸性にして石油エーテルでさらに抽出すると, エステル脂酸がえられた。これらの脂酸を GLC で分析すると, 血漿や肝臓の場合と異なつた多数の脂酸が証明された。水素添加をして脂酸をすべて飽和化し再 GLC を行ない, また炭素数と GLC 停滞時間 (分) の片対数相関¹³⁾から, これらの脂酸の同定を行なうと, Table 5 に示すように, 多数の有枝脂酸の存在が証明された。

このような有枝脂酸は PL 脂酸においても若干認

Table 5. The saturated, mono- and dienoic fatty acids in sterol esters of rat skin, detected by GLC

Carbon number	Fatty acid
C _{14:0}	Myristic
C _{15:0}	branched
C _{16:0}	branched
C _{16:0}	Palmitic
C _{16:1}	Palmitoleic
C _{17:0}	branched
C _{18:0}	branched
C _{18:0}	Stearic
C _{18:1}	Oleic
C _{19:0}	branched
C _{18:2}	Linoleic
C _{20:0}	branched
C _{20:0}	Arachidic
C _{20:1}	straight
C _{21:0}	branched

められたが, TG 脂酸と FFA では全く証明されなかった。しかし StE 脂酸の量的組成は, PCB 投与によつて影響を受けなかった。

StE, PL および TG のエステル脂酸ならびに FFA を, それぞれ AgNO_3 -Kiesel G (1:4) TLC にスポットし, 石油エーテル・エーテル (90:10) 混合液で展開すると, 飽和 ($\Delta=0$), monoenoic ($\Delta=1$), dienoic ($\Delta=2$)……の脂酸群に分離¹³⁾, それぞれの群の放射能 (dpm) の%分布を測定計算すると, Table 6 に示される結果がえられた。すなわち PL と TG のエステル脂酸, および FFA においては, 放射能の各群における分布が PCB 投与によつて影響を受けなかったが, StE 脂酸に限つて, 不飽和

Table 6. Percent distribution of radioactivity in fatty acids of skin lipid of PCB-treated rat (%)

Fatty acids		$\Delta=0$	$\Delta=1$	$\Delta=2$	$\Delta=3$
Sterol ester	Control	76±10.1	22±3.3	2±0.2	0.5±0.1
	PCB	60±4.2	16±3.3	18±2.6	5±0.7
Free fatty acid	Control	68±8.3	18±1.6	5±1.8	9±2.2
	PCB	63±4.4	20±3.4	5±1.5	12±2.0
Phospholipid	Control	82±8.8	10±1.7	2±0.3	6±0.8
	PCB	79±5.3	10±2.1	1±0.2	10±2.2
Triglyceride	Control	84±6.7	11±1.6	3±0.5	2±0.3
	PCB	82±7.2	9±2.1	5±0.7	4±0.3

度の高い脂酸への ^{14}C の取りこみが多くなっていることが観察された。

このことは StE 脂酸だけが PCB 投与によつて、その炭素鎖の延長と不飽和とが促進されることを示唆するものであつた。

考 案

皮膚は他の臓器組織と異なつて、特異的な脂質代謝、とくにステロール代謝を営むことは古くから知られていることである⁷⁾。われわれの研究でも明らかにされたことであるが、 ^{14}C 酢酸から Ch までの生合成において、squalene にとくに ^{14}C の取りこみの大きいことが知られている。このことから squalene は Ch 生合成の律速を支配する、重要な意味をもつといわれている。PCB 投与ラットの皮膚において、squalene の量は変化しないが、その比放射能は約 1/3 に低下している。そしてそれにもかかわらず、Ch の量は PCB 投与によつてやや増加し、その比放射能には大差がない。このことの解釈は現時点ではまだ不可能である。PCB によつて代謝が影響変化を受けるだけではなく、皮囊、皮脂腺などの PCB による器質的変化による皮脂分泌障害も考慮に入れて、考察する必要がある。

desmosterol と Δ^7 -cholestenol については、PCB

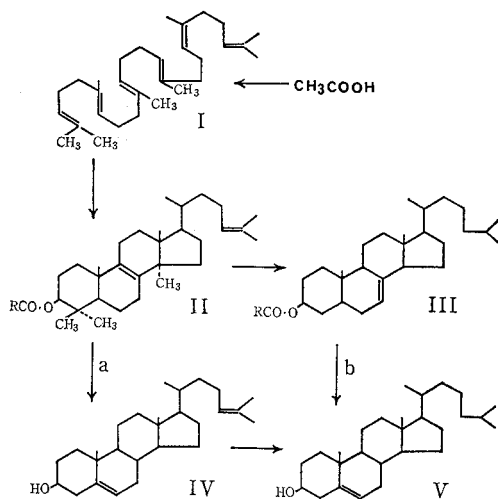


Fig. 2. Metabolic pathway of cholesterol from acetate

- I: squalene, II: lanosterol,
 III: Δ^7 -cholestenol, IV: desmosterol,
 V: cholesterol
 a: Bloch's pathway,
 b: Kandutsch-Russel's pathway

投与によつて量的変化はいずれも受けなかつた。しかし前者については、PCB 投与によつて比放射能が増加し、後者についてはそれが減少している。このことは Fig. 2 に示す代謝図⁹⁾において、対照群では Δ^7 -cholestenol を経る路、すなわち Kandutsch-Russel の経路が主道であるのにたいし、PCB 投与によつてこの関係が逆転し、desmosterol すなわち Bloch の経路を通過するのが主道となつたことを示す。

なお本研究において、皮膚の desmosterol が他の St に比較して、エステルを作ることの少ないことが証明された。これは皮膚の St 生理において興味あることと思われる。

TG および FFA については、PCB 投与によつてその量の減少とともに比放射能の低下が認められた。つぎの報告において、われわれは脂肪組織および肝脂質にたいする PCB の影響を発表する予定であるが、これらの諸組織においても TG 量は、PCB 投与によつて減少している。すなわち一般的に PCB の少量を長期投与するときは、TG の合成、とくにその脂酸合成の障害されることが認められる。

これに反して StE では、その脂酸合成が PCB 投与によつて、逆に促進されることが証明された。皮膚においては TG の脂酸合成と、StE の脂酸合成は異なつた機構によつて行なわれることが推測される。

結 論

ラット(雌)に比較的微量の PCB を長期にわたつて連続投与し、ラット皮膚脂質におよぼす影響を検索した。その実験成績を要約すると、つぎのとおりである。

(1) PCB 投与によつて皮膚の triglyceride (TG) と遊離脂酸 (FFA) の量が減少し、リン脂質 (PL) と総ステロール類 (St) には大きな影響はみられなかつた。 ^{14}C 酢酸のそれぞれの脂質への取りこみは、PCB 投与によつて TG と FFA とは減少し、PL への取りこみには影響がなく、総 St ではやや増加が認められた。

(2) 皮膚の不飽和物質をガスクロマトグラフィと薄層クロマトグラフィで分析して、squalene, lanosterol, dihydrolanosterol, Δ^7 -cholestenol, desmosterol および cholesterol (Ch) の存在を証明した。これらの St のうち、PCB 投与によつて Ch 量のやや増加が認められた。 ^{14}C の取りこみを測定すると、squalene が最も多く、ついで Δ^7 -cholestenol と desmosterol とであり、Ch が最少であつた。こ

の取りこみにたいする PCB 投与の影響は, squalene への取りこみを大きく低下させ, 比放射能について比較すれば, 対照群では 4^{α} -cholesterol > desmosterol であったが, PCB 投与群ではそれが逆転し, 4^{α} -cholesterol < desmosterol となった. Ch の [14 C] 取りこみは PCB 投与によつて影響を受けなかつた.

(3) 皮膚脂酸のうち FFA および PL, TG, エステル型 St (StE) の各脂酸群の組成は PCB 投与によつて影響を受けなかつた. しかし FFA および TG の脂酸への [14 C] の取りこみは, PCB 投与によつて減少したのにたいし, StE 脂酸ではより長鎖, より不飽和脂酸への取りこみが増加した.

文 献

- 1) Copius-Peereboom, J. W. and H. W. Beekes: The analysis of mixtures of animal and vegetable fats. V. Separation of sterol acetates by thin-layer chromatography in reversed-phase systems and on silica gel G-silver nitrate layers. *J. Chromatogr.* 17: 99-113, 1965.
- 2) Duncombe, W. G.: The colorimetric micro-determination of non-esterified fatty acids in plasma. *Clin. Chim. Acta* 9: 122-125, 1964.
- 3) Fletcher, M. J.: A colorimetric method for estimating serum triglyceride. *Clin. Chim. Acta* 22: 393-397, 1968.
- 4) Folch, J., M. Lees and G. H. Sloane-Stanley: A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J. Biol. Chem.* 226: 497-509, 1957.
- 5) Frantz, I. D. and G. J. Schroepfer: Sterol biosynthesis. *Ann. Rev. Biochem.* 36: 691-726, 1967.
- 6) Goodman, D. S.: Squalene in human and rat blood plasma. *J. Clin. Invest.* 43: 1480-1485, 1964.
- 7) Horlick, L.: Effect of diethylstilbestrol on skin sterols of the male rat. *J. Lipid Res.* 9: 773-781, 1968.
- 8) Horlick, L. and J. Avigan: Sterols of skin in the normal and tripananol-treated rat. *J. Lipid Res.* 4: 160-165, 1963.
- 9) 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: 548-551, 1969.
- 10) 永井諄爾・古川ミチヨ・八戸義明・池田宣久: 油症患者の臨床生化学検査, とくに血清脂質について. *福岡医誌*, 60: 475-483, 1969.
- 11) 永井諄爾・樋口かをる: 薄層クロマトグラフィによる血清リン脂質の分析定量. *臨床病理*, 18: 9-12, 1970.
- 12) Privett, O., M. L. Blank and O. Romanus: Isolation of tissue fatty acids by ultramicro-ozonolysis in conjugation with thin-layer chromatography and gas-liquid chromatography. *J. Lipid Res.* 4: 260-265, 1963.
- 13) 高橋善弥太・田中圭・深沢俊男: 脂質実験法 (生物化学実験法 VI), 共立出版, p. 30-58, 1969.
- 14) 吉村英敏, 他 10 名: 3 H- 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.
- 15) Zurkowski, P.: A rapid method for cholesterol determination with a single reagent. *Clin. Chem.* 10: 451-453, 1964.

塩化ビフェニール (PCB) の女性ホルモン増強作用

九州大学医学部薬理学教室 (主任: 田中 潔教授)

小 松 富 美 子

Estradiol-potentiating Action of PCB

Fumiko KOMATSU

*Department of Pharmacology (Director: Prof. K. Tanaka),
Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan*

PCB pretreatment potentiated the action of estradiol to increase uterine wet weight in castrated rats, whereas phenobarbital treatment failed to show the same effect. PCB alone did not manifest any estrogenic activity in castrated rats. However, PCB increased uterine weight and uterine glycogen content in intact immature rats. It was concluded that PCB itself was not estrogenic but PCB potentiated the uterotrophic action of estradiol.

油症患者の中には女性ホルモンの異常を思わせる症状が多い (楠田)。一方 PCB は微量でも肝臓の薬物代謝酵素の誘導をおこすから (小松, 藤田), それが女性ホルモンの代謝を促進して生体内濃度の減少をきたす疑いもある。これらの点を確認するために女性ホルモン検定における PCB の影響を動物実験で検討することにした。

実 験 方 法

1. Wistar King 系雌ラット (九大純系動物飼育室) を用い, 25°C の恒温室でオリエンタル固型飼料と水を与えて飼育した。幼若ラットとしては体重 30~40 g のものを使用した。卵巣摘出は体重 30~40 g または 150 g 前後のとき, ether 麻酔下に手術し, 約 2 週間後に実験に供した。

2. 薬物の応用

PCB 中毒処置には, カネクロール (KC) 400, KC-300, KC-500 をアラビアゴム懸濁液とし, 体重 100 g につき 0.4 ml となるように濃度を調整して, 金属ゾンデを用いて 1 日 1 回経口的に投与した。女性ホルモンとしては estradiol (帝国臓器オバホルモン, 17 β -estradiol benzoate) を用い, 6 μ g/4 ml になるように水で希釈して, 体重 100 g につき 0.4 ml 腹腔内または皮下に注射した。

3. 子宮湿重量測定

ホルモンまたは KC 投与して 20 時間後に, ether

麻酔下に瀉血致死させ, 子宮をとり出す。付着組織をきれいに取除き生理食塩液で洗った後, ろ紙で水分を除き, 直ちに自動天秤で秤量した。

4. 子宮 glycogen の定量

子宮をとり出して直ちに冰冷生理食塩液中に入れ, 総子宮を秤量後, 30~50 mg の小片 (幼若ラットの場合はそのまま) に切り, Lo らの方法により glycogen 量を測定した。すなわち 30% KOH で子宮組織を分解後, 95% EtOH で glycogen を沈澱させ, 沈澱物を水にとかし, 濃硫酸と 5% phenol で発色させ, Coleman の分光光度計で比色定量した。

実 験 成 績

1. 卵巣摘除ラット子宮湿重量に及ぼす PCB と estradiol の影響

Table 1 に示すように, 体重 100 g 前後のラットの平均子宮湿重量は, 両側卵巣摘除によつて約 1/8 に萎縮し (第 2 群), これに estradiol (ED) 6 μ g/kg を注射すると, 注射後約 20 時間で萎縮した子宮の約 1.7 倍に増大した (第 3 群)。去勢したラットに KC-400 0.1 g/kg を 3 日間前処置し, ED 6 μ g/kg を注射すると子宮重量は ED 単独より増大率が増した (第 4 群)。しかし KC-400 のみを与えても, 去勢群とは有意差がない (第 5 群)。また去勢ラットを phenobarbital Na 80 mg/kg で 3 日間前処置し, 最終投与後に ED を与えても, KC の場合のような協効効果はない (第

Table 1. Effects of estradiol and PCB on uterine wet weight in castrated rats

Group	No.	Average body weight (g)	Average uterine weight (mg/100 g b.w.)
1. Intact	10	100.1	269.8±26.72*
2. Ovariectomized	16	96.2	32.9±1.68
3. " +ED	25	110.4	55.0±2.76
4. " +KC+ED	26	106.2	94.1±6.09
5. " +KC	7	88.9	32.4±1.14
6. " +PB+ED	8	102.6	56.7±9.72

ED: 17 β -estradiol benzoate (6 μ g/kg i.p. or s.c.) injected 20 h before sacrifice
 PB: Phenobarbital-Na 80 mg/kg i.p. \times 3 days
 KC: KC-400 0.1 g/kg p.o. \times 3 days
 * means \pm SE

6群).

次に Table 2 に示すように、卵巣摘除ラットに KC-400 0.1 g/kg と ED 6 μ g/kg を同時に1回だけ投与し、20時間後に子宮湿重量を測定すると、ED 単独の群に比べて KC と ED 併用群の方がわずかながら増加する傾向にあるが有意差ではない。

Table 2. Effect of estradiol on uterine wet weight in castrated rats

Group	No.	Average body weight (g)	Average uterine weight (mg/100 g b.w.)
1. Ovariectomized+ED	6	118.5	42.1±2.05
2. " +KC+ED	10	115.5	49.8±2.80

ED: Estradiol benzoate (6 μ g/kg s.c.) 20 h before sacrifice
 KC: KC-400 0.1 g/kg p.o. simultaneously with ED

Table 4. Effects of PCB on uterine wet weight, uterine glycogen content and serum alkaline phosphatase activity in castrated rats

Group	No.	Average body weight (g)	Average uterine weight (mg/100 g b.w.)	Average glycogen content (μ g/100mg uterus)	Average alkaline phosphatase activity (unit/100 ml)
1. Ovariectomized	8	192.3	81.3±2.06	53.5±2.45	23.8±3.84
2. KC 0.1 \times 3	8	192.0	81.9±1.62	51.5±2.43	20.6±4.16
3. KC 0.3 \times 1	8	180.8	87.7±9.11	63.5±4.16	

KC 0.1 \times 3: KC-400 0.1 g/kg p.o. \times 3 days
 KC 0.3 \times 1: KC-400 0.3 g/kg p.o. 20 h before sacrifice

2. 幼若ラット子宮湿重量に及ぼす KC の影響
 生後約 25 日体重 30~40 g の幼若ラットを用いて、KC-500, KC-400, KC-300 0.1 g/kg 3日間経口投与し、最終投与後 24 時間目に子宮湿重量を測定した。3者の間には全く差がなくまた対照群に比べても有意差はなかつた (Table 3)。

Table 3. Effects of three kinds of PCB on uterine wet weight in intact immature rats

Group	No.	Average body weight (g)	Average uterine weight (mg/100g b.w.)
1. Control	7	42.3	74.3±2.27
2. KC-500	8	37.6	72.5±3.54
3. KC-400	7	36.7	73.6±3.57
4. KC-300	8	38.1	69.7±3.67

KC-500: KC-500 0.1 g/kg p.o. \times 3 days
 KC-400: KC-400 " "
 KC-300: KC-300 " "

3. 卵巣摘除ラットの子宮 glycogen 量に及ぼす PCB の影響

estrogen の子宮に対する作用の指標として、子宮湿重量よりも鋭敏な子宮 glycogen 量を測定する実験を試みた。動物は体重約 150 g のときに両側卵巣摘除を行ない、2週間後に実験に供した。KC 投与後約 20時間後に子宮を摘出秤量し、その湿重量を測つたのち glycogen 量を測定した。なおついでに血清中のアルカリフォスファターゼ量を King-King の方法で測定した。結果は Table 4 に示すように、KC-400 0.1 g/kg 経口投与を3日間続けた群も、KC-400 0.3 g/kg 1回投与した群も、子宮湿重量には対照の去勢群との間に有意差は認められなかつた。

子宮 100 mg 当りの glycogen 量についても、第2, 第3群は対照群との間に全く有意差はなかつたが、

Table 5. Effects of PCB and aminophylline on uterine wet weight and glycogen content in intact immature rats

Group	No.	Average body weight (g)	Average uterine weight (mg/100 g b.w.)	Average glycogen content (μ g/100 mg uterus)	Average glycogen content in whole uterus (μ g)
1. Control	10	47.3	76.3 \pm 2.83	107.0 \pm 6.28	36.7 \pm 1.80
2. KC 0.3	13	45.5	86.1 \pm 4.00*	121.8 \pm 5.45	47.2 \pm 2.63*
3. KC 0.3+AM	11	46.9	93.0 \pm 3.42*	143.1 \pm 6.23*†	62.5 \pm 4.37*†
4. AM	9	48.7	85.3 \pm 5.92	111.3 \pm 3.97	45.4 \pm 2.28*
5. KC 0.6	5	43.9	88.9 \pm 3.82*	130.8 \pm 6.50*	49.8 \pm 2.17*

* significant difference between control and this value

† significant increase compared to the 2nd or 4th group

KC 0.3: KC-400 0.3 g/kg p.o.

KC 0.3+AM: KC-400 0.3 g/kg p.o.+aminophylline (3mg+1.5 mg/rat i.p.)

AM: aminophylline 3 mg+1.5 mg/rat i.p.

KC 0.6: KC-400 0.6 g/kg p.o.

第2群 (KC 3回応用) と第3群 (KC 1回応用) との間には有意の差が認められ ($0.02 < P < 0.05$), 後者の方が増加していた. 血清アルカリフォスファターゼは第1, 第2群のみについて測定したが, 両者の間に有意差はなかつた.

4. 幼若ラットの子宮 glycogen 量に及ぼす PCB の影響

幼若ラットに KC-400 を1回投与した場合の子宮 glycogen 量の変化を調べた. なおこの実験には cyclic AMP に関係のある aminophylline との併用も試みた.

結果は Table 5 に示すように, KC-400 0.3 g/kg 1回経口応用して 20 時間後に殺した第2群は, 平均子宮湿重量, 子宮 glycogen 量のいずれも, 対照の第1群に比べて増加した. KC-400 0.6 g/kg 1回応用の第5群では, 同様の変化が一層顕著に現われた.

一方 aminophylline を1匹につき 3 mg と 8 時間後 1.5 mg を腹腔内に注射し, 最初から 20 時間後に殺した第4群では, 子宮重量は対照と有意差がなく ($0.05 < P < 0.1$), glycogen 量も子宮 100 mg 当りの量では差がなくて, 全量においてのみ有意の増加を示した. aminophylline の同じ量を KC-400 0.3 g/kg と併用した第3群では, 両者の協力関係がみられ, 子宮重量については第2群と有意とはいえないが, glycogen 量は単位当たりも総量も第2群より増加が著しかった.

考 察

PCB は薬物代謝酵素誘導作用が強い物質であるか

ら, それが体内性または体外から与えた性ホルモンを速やかに分解する疑が第一に持たれた. 酵素誘導性物質として知られた phenobarbital が estradiol の子宮作用を減弱することは, 正常動物 (Levin) でも去勢動物 (Singhal) でもみられると報告され, 男性ホルモン検定効果も phenobarbital (Levin) または PCB (Platonow) で減弱するという.

今回 PCB を用いて女性ホルモン検定に対する影響をみたのであるが, 予想に反してホルモン効果を減弱せず, かえって増強した. PCB の代わりに phenobarbital を用いた実験では, 減弱も増強もせず, また別に報告するように PCB は男性ホルモン検定に対しても影響がなかつた (田中・小松). このように先人の報告と一致しないのは, 一つには実験条件の差異によるのであろうが, PCB のもつ estrogen 増強作用 (後述) が大きく影響するものと思う.

PCB と類似点の多い有機塩素化合物 DDT が, 女性ホルモン様作用を示すという報告は多い (Heinrichs, Welch, Bitman). ことに Bitman らは, o, p'-DDT が肝臓で代謝され OH 化されたものが estrogenic になると考え, この場合も p, p' 位が Cl で占拠されたものが無効なことから, この位置が OH 化されることが必要と考えている. 同様に phenolphthalol, 2, 2-bis (p-hydroxyphenyl) propane など, 2 個の OH の間の距離が estrogen に似ている物質にもその作用があるという. また Bitman らは PCB にも estrogenic な作用があるとし, KC-400 とほぼ等しい Aroclor 1248 の最小有効量は 8 mg/rat (ほぼ 0.2 g/kg) 皮下注射で, 幼若ラットの子宮

glycogen 量増加を認めている。

今回の実験結果からみると、去勢ラットに PCB を単独で応用しても、子宮重量増加も子宮 glycogen 量増加も認めることはできなかつた (Table 1, 4)。もし PCB が OH 化して直接 estrogenic な作用を発揮するならば、去勢ラットにおいても何らかの影響があるはずである。また幼若ラットの実験でも、OH 化が比較的容易な KC-300 と、OH 化が困難な KC-500 との間に差がなかつた。こういうことから PCB の OH 化されたものが直接 estrogenic になるという考えには疑問がある。

去勢ラットで estradiol と PCB を併用すると、子宮重量増加作用が明らかに PCB によつて増強された (Table 1)。幼若ラットでは estradiol が微量ながら分泌されているはずで、それに PCB を応用すると、子宮 glycogen 量増加が著明である (Table 5)。これらの事実は、PCB がそれ自身 estrogenic でなくて、共存する女性ホルモンの作用を強める働きをもつて示している。

ではどういう機転で女性ホルモンに協力するのかということは、今の段階ではほとんどわからない。ただ cyclic AMP 分解酵素抑制剤として知られている theophylline が、estrogen 効果増強作用をもち (Lafreniere)、今回の実験でも PCB の子宮 glycogen 増加作用が、theophylline の誘導体 aminophylline で増強される事実は、cyclic AMP と何らかの関係があると思われる。おそらく estradiol が直接または間接に cyclic AMP を増加させた後、それが蛋白質合成、glycogen 増加をきたす幾段階かの過程において、PCB が何らかの機転で増強作用を発揮するのであろう。

総 括

1) 去勢雌ラットにおいて、PCB (KC-400) の前処置は estradiol の子宮湿重量増加作用を増強するが、他の誘導性物質 phenobarbital 前処置によつては estradiol の作用に変化を与えなかつた。去勢ラットに PCB を単独で応用しても、子宮湿重量と子宮 glycogen 量の増加をきたさなかつた。

2) 幼若ラットにおいて、KC-500, KC-400, KC-300, 各 0.1 g/kg 3 日間応用は子宮湿重量に変化を与えなかつた。しかし KC-400 0.3 g/kg または 0.6 g/kg 1 回投与により子宮湿重量および子宮 glycogen 量は増加した。この作用に対して aminophylline は

協力作用を示した。

3) 以上を要するに、PCB は単独では女性ホルモン様作用を発揮しないが、estradiol と共存すればその作用を増強する。

文 献

- 1) Bitman, J., and Cecil, H. C.: Estrogenic activity of DDT analogs and polychlorinated biphenyls. *J. Agr. Fd. Chem.* 18: 1108-1112, 1970.
- 2) 藤田節治, 辻 宏, 加藤敬太郎, 佐伯清太郎, 塚元久雄: Biphenyl chloride 誘導体の肝ミクロゾームに与える影響. *福岡医誌*, 62: 30-34, 1971.
- 3) Heinrichs, W. L., and Gellert, R. J.: DDT administered to neonatal rats induces persistent estrus syndrome. *Science* 173: 642-643, 1971.
- 4) 小松富美子, 田中 潔: Chlorobiphenyls による Hexobarbital 麻酔短縮現象と血清中性脂肪の変動. *福岡医誌*, 62: 35-41, 1971.
- 5) 楠田雅彦: 油症と女性. *産科と婦人科*, 38: 1063-1072, 1971.
- 5) Lafreniere, R. T., and Singhal, R. L.: Theophylline-induced potentiation of estrogen action. *Steroids* 17: 323-329, 1971.
- 6) Levin, W., Welch, R. M., and Conney, A. H.: Effect of chronic phenobarbital treatment of the liver microsomal metabolism and uterotrophic action of 17β -estradiol. *Endocrinology* 80: 135-140, 1967.
- 7) Levin, W., Welch, R. M., and Conney, A. H.: Inhibitory effect of phenobarbital or chlordane pretreatment on the androgen-induced increase in seminal vesicle weight in the rat. *Steroids* 13: 155-161, 1968.
- 8) Lo, S., Russell, J. C., and Taylor, A. W.: Determination of glycogen in small tissue samples. *J. Appl. Physiol.* 28: 235-236, 1970.
- 9) Platonow, N. S., and Funnell, H. S.: Antiandrogenic-like effect of polychlorinated biphenyls in cockerels. *Vet. Record* 88: 109-110, 1971.
- 10) Singhal, R. L., Valadares, J. R. E., and Ling, G. M.: Influence of chronic phenobarbital treatment on uterine phosphofructokinase induction. *J. Pharm. Pharmacol.* 19: 545-547, 1967.
- 11) 田中 潔, 小松富美子: 微量 PCB によるラットの麻酔短縮現象. *福岡医誌*, 63: 360-366, 1972.
- 12) Welch, R. M., Levin, W., and Conney, A. H.: Estrogenic action of DDT and its analogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 14: 358-367, 1969.

坐骨神経刺激による大脳皮質誘発電位に及ぼす 塩化ビフェニール (PCB) の影響

九州大学医学部薬理学教室 (主任: 田中 潔教授)

福 田 健 夫

Effect of PCB on the Cortical Evoked Responses Elicited by Sciatic Stimulation

Takeo FUKUDA

Department of Pharmacology (Director: Prof. K. Tanaka)
Faculty of Medicine, Kyushu University Fukuoka, Japan

Cortical evoked responses elicited by sciatic nerve stimulation were recorded in unanesthetized immobilized rats. Rats were divided into three groups: control (Group 1), pretreated with PCB (Kaneclor 400) 0.1 g/kg p. o. for 12 days (Group 2), and pretreated with PCB 0.3 g/kg p. o. for 6 days (Group 3).

The patterns of responses were essentially same among these three groups. However, large N_2 and lack of N_2' wave were frequently observed in cases of the PCB-treated groups. The latency of P_1 was significantly prolonged in Group 3.

The effect of hexobarbital 5mg/kg i.v. on the responses was mostly same in these three groups. Recovery time from the change by hexobarbital was shorter in the cases of Group 3 than other two groups.

油症 (PCB 中毒) 患者の訴えのうち、手足のしびれ感、頭痛など神経症状のあるものが多いこと⁷⁾、そのような症状のある患者では知覚神経伝導速度が低下していることが報告された⁸⁾。さらに小川⁹⁾はカネクロール (KC-400) の大量連続投与ラットの実験で、運動神経伝導速度も低下することをみた。また吉村ら¹⁰⁾は $^3\text{H-KC-400}$ 投与ラットの体内分布実験で、脳内にも血漿レベルの 1/2 程度の分布を認めた。これらのことは、KC-400 が末梢神経から中枢神経まで冒す可能性を示すと考えられるので、今回の実験では、坐骨神経刺激による大脳皮質の誘発電位に対する KC-400 の影響について観察した。

実験方法

実験動物として体重 150~200 g の Wistar 系ラットを用い、次の 3 群に分けた。

第 1 群: 正常対照群 (16 匹)。

第 2 群: KC-400 0.1 g/kg 12 日間, 合計 1.2 g/kg 経口投与群 (9 匹)。

第 3 群: KC-400 0.3 g/kg 6 日間, 合計 1.8 g/kg

経口投与群 (7 匹)。

坐骨神経刺激による大脳皮質の誘発電位の記録は、ラットを decamethonium で不動化し、人工呼吸の下に、銀製双極電極を刺激電極として、4~6V, 2 msec の矩形波を 3 秒ごとに一側の坐骨神経に与え、これに応じた電位の変化を対側大脳皮質の感覚運動領の一定部位、すなわち König⁶⁾ の脳図譜 A 7, L 2 の硬膜上より銀球電極で導出し、on-line で電算機 (MEDIAC, 三栄測器製) により加算平均化した。平均化の analysis time は 125 msec, 加算数は 35~40 回の反応である。

実験結果

左側坐骨神経刺激に対する右側大脳皮質の感覚運動領より得た誘発電位について、正常対照群と KC-400 投与群を比較した。

第 1 群のラット 16 例についてみると、一般的に Fig. 1 A に示すような波形が得られる。刺激から約 10 msec の潜伏でまず小さな陽性の電位 (P_1) が現われ、これに引きつづいて陰性 (N_1) および陽性の

電位 (P₂) が刺激から 20 msec 以内に出現し、さらに潜時約 30 msec にピークもつ急峻な陰性電位 (N₂) と、潜時約 70 msec の比較的ゆるやかな陰性電位 (N₃) がこれに続いて記録された。また 16 例中 10 例で N₂ と N₃ の間にもう一つ陰性のピークがみられ、これを N₂' とした。これらのピークの潜時の平均は Table 1 に示すとおりである。

第 2 群 (KC-400 0.1 g/kg) 9 例および第 3 群 (KC-400 0.3 g/kg) 7 例の誘発電位も基本的波形は第 1 群とほぼ同様であつたが、N₂ が異常に大きいものが第 2 群で 3 例に、第 3 群で 2 例にみられた。しかしこのような例は第 1 群でも 1 例に認められた。N₂' の陰性電位は、第 2 群でただ 1 例に認められただけで、第 3 群では出現した例がなかつた。第 3 群のう

ち異常に大きい N₂ をもち N₂' のない 1 例を Fig. 1 B に示す。

第 2 群、第 3 群の各ピークの平均潜時は Table 1 に示すとおりであるが第 3 群の P₁ の潜時だけが第 1 群と比較して有意に延長した。その他のピークについては有意の差を認めなかつた。

次に、これら誘発電位に及ぼす hexobarbital 5 mg/kg 静脈内投与の影響を、各群についてしらべた。hexobarbital の静注によつて、約 1 分後より皮質脳波上に高振幅徐波が出現し、3~5 分間持続してその後次第に減少していくが、この高振幅徐波の見

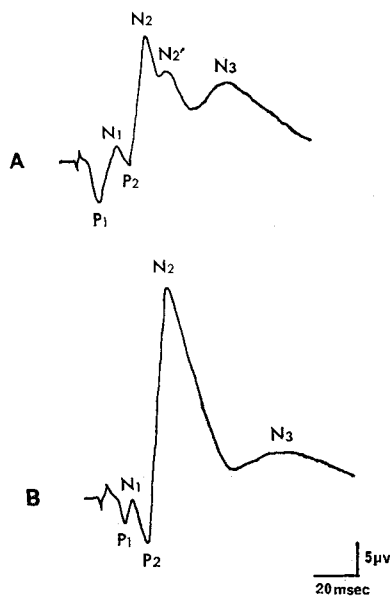


Fig. 1. Cortical evoked potentials elicited by stimulation of sciatic nerve.

A: a representative response in the control rat. B: a response in PCB-treated (0.3 g/kg x 6) rat.

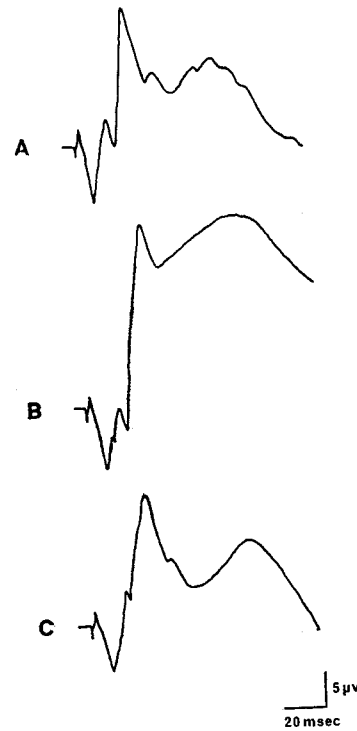


Fig. 2. Effect of hexobarbital on the evoked potential of control rat.

A: before, B: 5 min after injection of hexobarbital 5 mg/kg, C: 45 min after injection.

Table 1. Latency of each peak in the evoked potential

Group	No.	Latency (msec) ± S. E.					
		P ₁	N ₁	P ₂	N ₂	N ₂ '	N ₃
Control	16	9.14 ± 0.22	14.88 ± 0.87	18.9 ± 1.02	29.01 ± 0.69	43.49 ± 1.85	73.13 ± 2.90
KC-400 0.1g/kg x 12	9	9.08 ± 0.17	14.50 ± 0.66	16.37 ± 1.05	27.66 ± 0.51		74.22 ± 2.32
KC-400 0.3g/kg x 6	7	10.1 ± 0.29*	13.13 ± 0.23	16.70 ± 1.04	30.64 ± 1.16		73.26 ± 2.58

* significant difference from the control group (p < 0.02)

られる時期に坐骨神経刺激による誘発電位を記録すると、第1群では P_1, P_2, N_2 の増大、とくに N_2 の電位の著しい増大がみられる (Fig. 2). N_2 の陰性電位が薬物投与前の2倍以上に増大したものが14例中10例にあり、このうち N_3 の増大も同時にみられたものが4例あった。

潜時については、hexobarbital の影響はほとんどなく、各ピークとも投与前とほぼ同じ値を示した。このような波形の変化は時間とともに回復し、25~60分後には14例中12例が投与前の波形にもどった。

第2群、第3群のラットでも hexobarbital 5 mg/kg の静注によつて、第1群とほぼ同様の变化をうけた。すなわち、 P_1, P_2 および N_2 の増大、ことに N_2 の増大が著明であり、約半数の例で N_3 の増大もみられたが、潜時には影響がなかった。このような変化の回復時間は、第2群では第1群と同様に20~60分であったが、第3群では回復が早く、7例中4例が20分以内に薬物投与前の波形にもどった。

考 察

今回の実験では、坐骨神経刺激によつておこる大脳皮質誘発電位のうち、潜時が125 msec までの変化、Cigánek のいわゆる一次反応についてのみ観察し、より潜時の長い二次反応や後発射については記録しなかった。KC-400 0.1 g/kg 12日間または 0.3 g/kg 6日間の投与群では、坐骨神経刺激による誘発電位の基本的波形は、非投与対照群と同様であったが、 N_2 の電位が大きいものがあり、大多数の例で N_2' が欠如していた。 N_2 の増大は対照群にも1例認められたので、これが KC-400 投与による変化であるかどうか疑わしい。 N_2' の欠如も対照群の約1/3に認められるが、KC投与群では両群を併せて16例中15例に欠如したから、KCの影響である可能性が強い。

潜時については、 P_1 の潜時のみが KC-400 投与群で有意に延長した。 P_1 は他のピークに比べて、潜時のばらつきが少なく、おそらくは末梢からの求心性 impulse が、視床特殊核から特殊感覚経路を経て大脳皮質に到達し、錐体細胞の apical dendrite に電位変化を生じさせたためであろう³⁾。この P_1 に潜時の延長が認められることは、Murai ら⁸⁾ が臨床的に、また小川⁹⁾ が実験的に証明しているごとく、末梢神経線維伝導速度の遅延によると思われる。その他のピークでは対照群との間に有意の差がなかったことは、これらのピークの潜時にばらつきが大きかったことに起因すると思われる。この点については脳内シナプスの

伝導遅延が PCB でおこるかどうかが、脳の一部刺激による誘発電位の実験を試みる必要がある。

誘発電位に対する麻酔薬の作用については多くの報告があり¹⁴⁾¹⁰⁾、今回の実験の結果もそれらの報告と矛盾しない。KC-400 投与の第3群において、hexobarbital の影響からの回復が対照群より早いことは、PCB による薬物代謝酵素の誘導現象⁵⁾ で容易に説明できる。すなわち肝ミクロゾーム系酵素の増加によつて hexobarbital の分解が早くなるためである。

総 括

無麻酔不動化ラットにおいて、坐骨神経刺激によつておこる誘発電位を大脳皮質感覚運動領の一定部位より記録し、カネクロール (KC-400) 0.1 g/kg 12日間投与群、0.3 g/kg 6日間投与群の成績を対照群と比較した。

KC-400 投与群の誘発電位の波形は、基本的には対照群のものと同様であったが、 N_2 の増大と N_2' の欠如が認められた。また P_1 の潜時は 0.3 g/kg 投与群で有意に延長した。誘発電位に対する hexobarbital の影響は、対照群と大差はなかったが、0.3 g/kg 投与群では回復時間の短縮がみられた。

文 献

- 1) Abrahamian, H. A., Allison, T. Goff, W. R. and Rosner, B. S.: Effects of thiopental on human cerebral evoked responses. *Anesthesiology* 24: 650-657, 1963.
- 2) Cigánek, L.: The EEG response (evoked potential) to light stimulus in man. *EEG Clin. Neurophysiol.* 13: 165-172, 1961.
- 3) Creutzfeldt, O. D. and Kuhnt, U.: The visual evoked potential: physiological, developmental and clinical aspects. *In* Cobf, W. and Morocutti, C.: The evoked potentials. 29-41, Elsevier, Amsterdam, 1967.
- 4) Domino, E. F.: Effects of preanesthetic and anesthetic drugs on visually evoked responses. *Anesthesiology* 28: 184-191, 1967.
- 5) 小松富美子・田中潔: Chlorobiphenyls による hexobarbital 麻酔短縮現象と血清中性脂肪の変動. *福岡医誌*, 62: 35-41, 1971.
- 6) König, J. F. R. and Klippel, R. A.: The rat brain. Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1963.
- 7) 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.
- 8) Murai, Y. and Kuroiwa, Y.: Peripheral neuropathy in chlorobiphenyl poisoning. *Neu-*

rology 21 : 1173-1176, 1971.

9) 小川道子：塩化ビフェニールによるニューロパチーの電気生理学的ならびに形態学的研究。福岡医誌, 62 : 74-78, 1971.

10) 武下浩：麻酔と誘発電位。臨床脳波, 14 : 125-134, 1972.

11) 吉村英敏・山本弘明・永井諄爾・八戸義明・鵜沢春生・伊東靖夫・納富昭光・水上茂樹・伊藤明夫・加藤敬太郎・辻宏： ^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.

塩化ビフェニール (PCB) 投与ラットの 脳内セロトニン量

九州大学医学部薬理学教室 (主任: 田中 潔教授)

古 賀 利 枝

Serotonin Content in the Brain of PCB-treated Rats

Toshie KOGA

*Department of Pharmacology (Director: Prof. K. Tanaka),
Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan*

PCB (Kaneclor 400) was orally administered to rats in the dose of 0.1 g/kg/day for 3 or 12 days. Serotonin content of whole brain was assayed with fluorophotometric method. No significant change of serotonin level was noted after PCB-treatment.

油症 (PCB 中毒) 患者にはがんこな頭痛を訴える者がある。頭痛と serotonin (5-HT) が関係をもつことは有名な事実であり、偏頭痛の場合には 5-HT 代謝の障害があると想像される (Curzon)。一方油症患者の皮膚や粘膜には色素沈着がおこりやすい。色素と関係の深い melatonin は 5-HT の誘導体であり、5-HT 自身も皮膚色素増加作用をもつ (Kahr), melatonin は脳内 5-HT をふやし脳機能に影響する (Antón-Tay)。

このような関係にあるので、PCB 投与によつて脳内 5-HT が変動する可能性を考え、以下の実験を試みた。

実験方法

体重 140 g 前後の雌ラットを用い、カネクロール (KC-400) 0.1 g/kg を毎日 1 回水性懸濁液として経口応用した。投与期間は 3 日間 (計 0.3 g/kg) の群と、12 日間 (日曜を除く 2 週間、計 1.2 g/kg) の群を作り、前者は 5 日目、後者は 15 日目に殺して、す

ばやく全脳を取出して冷凍した。以下 Bogdanski の原法を一部改良した Furukawa の法により 5-HT を抽出、蛍光分光光度計 (日立 204 型) を用いて定量した。

実験成績

KC-400 0.1 g/kg 3 日間投与群とそのときの対照群とを比較すると、脳内 5-HT 量は両者ほとんど同程度で、t 検定では $P > 0.5$ となり有意差がない (Table 1)。

12 日間投与群は 3 カ月の間隔をもつ 2 期に分けて

Table 1. Influence of KC-400 0.1 g/kg×3 days on 5-HT level of the rat's whole brain

Group	No.	Average body weight (g)	5-HT level ($\mu\text{g/g} \pm \text{S.E.}$)
Control	9	143	0.314 \pm 0.015
KC-400 0.1g/kg×3	9	147	0.340 \pm 0.035

Table 2. Influence of KC-400 0.1g/kg×12 days on 5-HT level of the rat's whole brain

Exper. series	Group	No.	Average body weight (g)	5-HT level ($\mu\text{g/g} \pm \text{S.E.}$)
1	Control	4	220	0.492 \pm 0.043
	KC-400 0.1g/kg×12	4	202	0.523 \pm 0.058
2*	Control	4	170	0.681 \pm 0.047
	KC-400 0.1g/kg×12	4	168	0.666 \pm 0.039

* There was an interval of 3 months between 1st and 2nd series.

実験したので、5-HT の絶対量は期ごとに多少異なるが、各期の PCB 群と対照群を比較すれば、いずれも $P > 0.5$ で有意差がない (Table 2)。

すなわち使用した KC-400 の量では、脳内 5-HT に有意の変動がおこらなかった。

考 察

使用した PCB (KC-400) の 0.1 g/kg 3日間 (総量 0.3 g/kg) 応用は、薬物代謝酵素誘導をおこすには十分な量である (小松)。しかし今回の実験では脳内 5-HT は全く変化しなかった。またその4倍にあたる 0.1 g/kg 12日間 (総量 1.2 g/kg) 投与でも、脳内 5-HT には影響がなかった。

福田によれば、0.1 g/kg 12日間という用量では、ラットの坐骨神経刺激による大脳皮質誘発電位に影響がなく、0.3 g/kg 6日間 (総量 1.8 g/kg) という量で初めて誘発電位の変化をきたした。したがって脳内 5-HT の変化も、それくらい大量の PCB を使用しなければ現われないのかもしれない。あるいは PCB が血液脳関門を通過しにくいものであるならば、中枢作用を全く欠く可能性もないことはない。福田も誘発電位の変化は主として末梢神経への作用と解している。

PCB と種々の点で類似性の高い DDT は、ラットの脳内 5-HT 量に変化を与えないけれども、その代謝産物 5-HIAA の濃度を著しく増し、また MAO 抑制剤を併用すれば脳内 5-HT の増加も認められるという (Peters)。DDT は PCB と異なり直接の中枢作用 (けいれん, 振戦, 発熱) を有するから、その点別問題かもしれないが、いずれにせよ PCB の中枢作用の有無に関しては、化学的にも電気生理学的にもなお研究を要する所であろう。

結 語

PCB (カネクロール 400) 0.1 g/kg/day 3日間の経口応用でも、また 12日間総量 1.2 g/kg 投与でも、ラットの脳内 serotonin 量には有意の変動がおこらなかった。

文 献

- 1) Antón-Tay, F., Diaz, J. L. and Fernández-Guardiola, A.: On the effect of melatonin upon human brain. *Life Science (Part 1)*. 10: 841-850, 1971.
- 2) Bogdanski, D. F., Pletscher, A., Brodie, B. B. and Udenfriend, S.: Identification and assay of serotonin in brain. *J. Pharmacol.* 117: 82-88, 1956.
- 3) Curzon, G.: 5-Hydroxyindoles and migraine. *Adv. Pharmacol.* 6B: 191-200, 1968.
- 4) 福田健夫: 坐骨神経刺激による大脳皮質誘発電位に及ぼす塩化ビフェニールの影響. *福岡医誌*, 63: 378-381, 1972.
- 5) Furukawa, T., Sano, T., Koga, S., Hotokezaka, H. and Nagasaki, N.: A modification of the butanol extraction method for the fluorometric assay of 5-hydroxytryptamine in the brain. *Kurume Med. J.* 15: 15-20, 1968.
- 6) Kahr, H. u. Fischer, W.: Die Wirkung des 5-Oxytryptamin auf das Pigmentsystem der Haut. *Klin. Wschr.* 35: 41-44, 1957.
- 7) 小松富美子, 田中潔: Chlorobiphenyls による hexobarbital 麻酔短縮現象と血清中性脂肪の変動. *福岡医誌*, 62: 35-41, 1971.
- 8) Peters, D. A. V., Hrdina, P. D., Singhal, R. L. and Ling, G. M.: The role of brain serotonin in DDT-induced hyperpyrexia. *J. Neurochem.* 19: 1131-1136, 1972.

結晶 Tetrachlorobiphenyl 塗布による ウサギ皮膚の変化

九州大学医学部薬理学教室 (主任: 田中 潔教授)

小 松 富美子

九州大学医学部病理学教室 (主任: 遠城寺宗知教授)

菊 池 昌 弘

Skin Lesion by 3, 4, 3', 4'-Tetrachlorobiphenyl in Rabbits

Fumiko KOMATSU and Masahiro KIKUCHI

Department of Pharmacology (Prof. K. Tanaka) and Department
of Pathology (Prof. M. Enjoji), Faculty of Medicine,
Kyushu University, Fukuoka, Japan

Pure crystalline 3, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl was dissolved into olive oil and was applied to inner surface of depilated rabbit's ear. Hyperkeratosis, dilatation of hair follicles, and formation of cysts filled with keratinous material were evidenced histologically. These pathological changes were identical to those produced by Kaneclor 400, a commercial preparation of impure PCBs.

油症における皮膚変化は、PCB が皮脂腺から排泄される時障害を与えるためと考えられ、本質的には皮膚表面に有機塩素を接触させたときにおこる塩素痤瘡と同一である (五島)。油症の皮膚症状に特徴的な角質増殖、毛包拡大、角質充満嚢胞形成などは、ウサギ (鶴沢)、マウス (西住)、ヘアレスマウス (稲神) などに PCB を経口応用しても、ある程度は現われるが、とくに不純の PCB をウサギの耳の内面に塗布すると典型的に出現する (Vos & Beems)。

Vos らは不純の PCB 中には塩化 dibenzofuran が含まれていて、これが皮膚症状をひどくするほか、その他の毒性も著しく増加させるという (Vos, Koe-man et al.)。それと類似の物質に塩化 dibenzodioxin があり、これはさらに猛烈な毒性を皮膚にも (Bauer)、ニワトリ胚子にも (Higginbotham) 発揮する。PCB 中毒の場合には、これら猛毒性不純物の存在を考慮に入れなければならないと、一部の学者は考えている (磯野)。

今回九大薬学部佐伯清太郎博士が合成した 3, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl の結晶の分譲を受けたので、これと PCB の 4 塩化物を主とした混合物カネクロール 400 (KC-400) を、皮膚に塗布して比較する実験を行なった。この結晶は他の 4 塩化異性体とともに、

KC-400 の中の主要な成分とみなされるものである (佐伯)。

実験方法

成熟ウサギの耳の内側の毛をハサミで短く刈り、脱毛ワックスで毛を除く、その後 2~7 日放置して、PCB を直径約 2 cm の面積に 1 日 1 回塗布し、2~4 日間つづける。それ以後は放置して毎日皮膚症状を観察、作用がピークに達した 2 週間目に耳を切りとつて病理組織標本を作成した。

KC-400 と KC-500 は原液またはオリーブ油希釈液をガラス棒につけて塗布した。結晶 3, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl は 50 mg をとつて n-hexane を加え、0.2 ml のオリーブ油中に注入して hexane を揮発させると、完全にとけないので白濁した 25% の懸濁液を得る。これをガラス棒につけて塗布した。

実験成績

KC-400 と KC-500 の原液を左右の耳内面に 1 日 1 回塗布し、3 日間つづけると、どちらの耳も 1 日後から発赤をきたし、3~4 日でピークに達した。そのころから表皮の角質増殖が始まり、白い大きな鱗片状の落屑が表面に密着した形を呈した (Fig. 1a)。そ

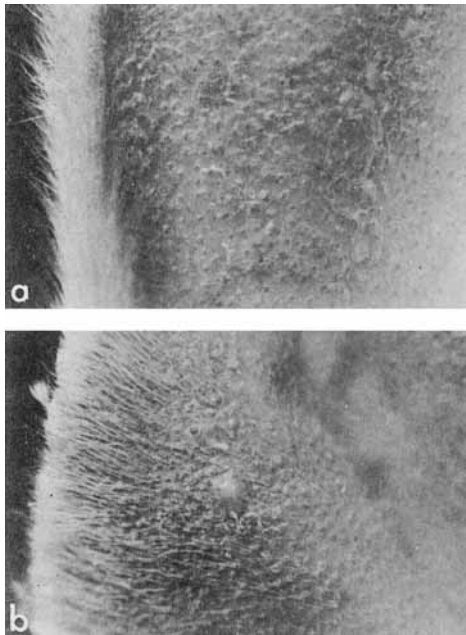


Fig. 1. Skin lesion of rabbit's ear after smearing of PCBs

- a: Hyperkeratosis produced by Kaneclor 500 (100%×2 times, 1 week later)
 b: Cyst formation after Kaneclor 400 (100%×2 times, 2 weeks later)

れとともに発赤は消退して赤茶色になった。約1週間後には毛孔のふくらみが一面に現われ、その間に径2 mm程度の大きな囊胞が孤立して存在するのを見た (Fig. 1 b)。これらの変化は2週間前後がピークで、以後徐々に回復したが、1カ月後もなお残存した。KC-400とKC-500を比較すると、両者による変化はほとんど同様で、特に差異を認めなかった。

次に純品 tetrachlorobiphenyl (25%) と KC-400 原液を左右の耳に1日1回4日間塗布する実験を行なった。純品による変化も、前記 KC-400 または KC-500 の場合と同様で、発赤、角化、毛包拡大、囊胞形成が全く同じようにみられた。2週間目に作成した組織標本によると、純品の場合 (Fig. 2 a, b) も、KC-400 の場合 (Fig. 2 c) も全く類似の変化で、標本採取の部位による差以上の差はなかった。

KC-400 をオリーブ油で 20 vol% (29 w%) に希釈し、純品 25% と比較する実験を次に行なったが、KC-400 の方が発赤、角化などの変化がやや弱いという傾向があった。

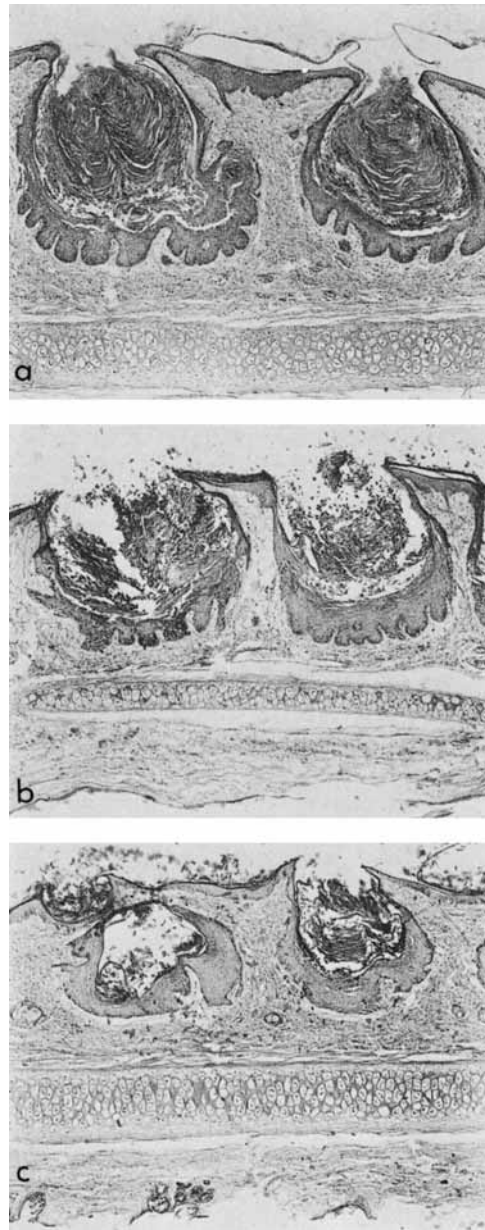


Fig. 2. Histological findings of rabbit's ear after smearing of PCBs

- a: Changes after pure 3,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl (25%×4 times, 2 weeks later, peripheral site of smearing)
 b: Same as above (central part of smearing)
 c: Changes after Kaneclor 400 (100%×4 times, 2 weeks later)

Each preparation shows hyperkeratosis and dilatated follicles filled with keratinous material. (H. E. 30×)

考 察

PCB による皮膚変化が、不純物の dibenzofuran 等によるものであるという説は、今回の純品結晶使用実験によつて打破された。KC-400 塗布によつておこる皮膚変化と全く同じものが、純品塗布でおこるのであるから、不純物の存在が皮膚変化ないしは PCB の毒性発揮に必要なだという考えは完全に否定できる。

また量的にいつても、純品 25% 塗布による変化は、KC-400 29 w% よりも強く感じられ、KC-400 原液の場合に匹敵するものであつたから、不純物の存在で皮膚反応が強くなるという説も当たらない。ただ純品が油に完全にとけないため、一部は結晶のまま皮膚についたことが強い変化をおこした疑いは残るが、KC-400 (油状) の 100% を使用しても同程度の変化しか起していないから、少なくとも純品が KC-400 より皮膚毒性が弱いとはいえない。

もう一つ疑えば、PCB が生体で毒作用を発揮するためには、多少とも酸化を受けて OH 化した代謝産物、あるいは塩化 dibenzofuran になつて効くという想像もできないことはない。PCB 自身が化学的に反応しにくい物質であるため、生体成分との結合もおこりにくいと考えられること、皮膚に塗つても 2 週間後にピークに達するほど遅い作用であること等は、皮膚の中で徐々に有毒物質に変る可能性を思わせる。しかしこれも、油症患者の皮脂腺分泌物から PCB 自身のパターンが得られたことから考えると (塚元ら)、無理な想像であろう。

結 論

3, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl の結晶をオリーブ油にとかして、ウサギの耳の内側に塗布すると、カネクロール 400 と全く同じ皮膚変化を生じた。これは PCB に含まれる不純物が皮膚毒性発揮に必要なだという説を否定するものである。

文 献

- 1) Bauer, H., Schulz, K. H. u. Spiegelberg, U.: Berufliche Vergiftungen bei der Herstellung von Chlorphenol-Verbindungen. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 18: 538-555, 1961.
- 2) 五島応安, 樋口謙太郎: 油症の皮膚科学的症候論. 福岡医誌, 60: 409-431, 1969.
- 3) Higginbotham, G. R., Huang, A., Firestone, D., Verrett, J., Ress, J. and Campbell, A. D.: Chemical and toxicological evaluations of isolated and synthetic chloro derivatives of dibenzo-p-dioxin. Nature 220: 702-703, 1968.
- 4) 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.
- 5) 磯野直秀, 藤原邦達: PCB による汚染 II. 科学, 42: 396-406, 1972.
- 6) 西住昌裕, 河内清司, 倉恒匡徳: 油症の実験病理学的研究. 福岡医誌, 60: 539-543, 1969.
- 7) 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.
- 8) 塚元久雄ほか 27 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.
- 9) 鶴沢春生, 伊藤靖夫, 納富昭光, 堀澄子, 池浦泰子, 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の臨床的および実験的研究. 福岡医誌, 62: 66-73, 1971.
- 10) Vos, J. G. and Beems, R. B.: Dermal toxicity studies of technical polychlorinated biphenyls and fractions thereof in rabbits. Toxic. Appl. Pharmacol. 19: 617-633, 1971.
- 11) 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.

肝硬変症ならびに肝癌を伴つたいわゆる 油症患者の1剖検例

九州大学医学部病理学教室第二講座 (主任: 遠城寺宗知教授)

菊池昌弘

An Autopsy Case of PCB Poisoning with Liver Cirrhosis and Liver Cell Carcinoma

Masahiro KIKUCHI

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

The patient, 48 year old female, had been suffering from skin eruptions, especially on the face since May 1968. She noticed symptoms of liver disturbance on January 1968 and was admitted to the Kokura National Hospital on March 13, 1968. Based on the clinical findings and laboratory examinations she was diagnosed as a liver cirrhosis. During the admission she was treated with liver protecting drugs, but her condition was not improved. On December 29, 1970 she died after the onset of severe abdominal pain.

On autopsy the liver showed multilobular cirrhotic changes and many nodules of hepatic cell carcinoma, some of which fell into necrosis and were covered by blood coagula. The cause of her death was considered the rupture of liver cell carcinoma with hemorrhage in abdominal cavity, because of the presence of ca 3000 ml of hemoperitoneum and 310 g of blood clot below the liver. The skin changes presented on the face, neck and axilla resembled those of Yusho (PCB poisoning) which had been shown in the previously autopsied patients. By gas chromatographic analysis only a very small amount of PCB was detected in the mesenteric fatty tissue and skin.

いわゆる油症患者の剖検報告は、菊池らの成人2例¹⁾ならびに死産児1例²⁾があるのみで、カネクロールの生体に及ぼす影響については、いまだ不明の点が多い。著者は発病後2年7カ月に死亡した油症認定患者を剖検する機会を得たので、その成績を報告する。

症 例

1. 臨床的事項

48才、女性。主婦。

主訴：腹部膨満感ならびに顔面皮疹。

既往歴：14才頃腸チフス、35才頃より慢性胃炎。

現病歴：昭和43年5月頃から顔面、頸部に面皰様皮疹を生じ、昭和44年7月油症患者と認定された。

その後皮膚症状は多少軽快したが、著しい改善はみられていない。昭和44年1月19日肝機能検査で黄疸指数8.0 u, ZTT 14.5 u, SGPT 41 u, アルカリフォ

スファターゼ2.8 u という成績から肝障害を指摘されている。その頃から腹部膨満感に気付くとともに腹部の膨隆もみられるようになった。2月中旬小倉市立病院内科で肝障害と腹水とを指摘され、3月12日国立小倉病院内科に入院した。

入院時検査所見では、Kunkel 20.4 u, C. C. F. (卅), コバルト反応 R_s, 血清黄疸指数 9 u, 血清ビリルビン量 1.2 mg/dl, 直接型 0.7 mg/dl, 間接型 0.5 mg/dl, アルカリフォスファターゼ 2.5 u, コリンエステラーゼ 0.3, SGOT 90 u., SGPT 22 u, LDH 670 u, CRP+, RA+, ASLO 125 u, 血清総蛋白 5.3 gm%, アルブミン 55.2%, グロブリン α₁ 3.0%, α₂ 6.0%, β 9.0%, γ 26.8%。腹水：比重 1.010, 蛋白量 0.1 g/dl, リパルタ反応 (-), 線維素析出 (-), 白血球数 313×10⁴, 血色素量 11.4 g/dl, 白血球数 2800, St 5%, Sg 39%, E 15%, B 2

%, No 4 %, Ly 35 %. 糞便：潜血 (-), 寄生虫卵 (-). 尿：蛋白 (-), ウロピリノーゲン正, 沈査赤血球 1~2/Pf, 白血球 0~1/Pf, 上皮細胞 0~1/Pf, という成績が得られている。

これらの成績から肝硬変症が疑われ, 入院後肝被護療法をつづけたが肝症状にはとくに変化がなかった。しかし死亡前日より腹痛を認めるようになり, 全身状態が悪化し, 意識混濁, 血圧下降, 腹部膨隆が高度となり, 昭和 45 年 12 月 29 日午後 3 時 30 分死亡した。

なお本人の言によれば, 昭和 40 年 5 月頃から家族 4 人で 2~3 カ月に 1 升くらいの割合でカネミライスオイルを使用していたとのことである。

2. 剖検所見 (国立小倉 651) 死後 3 時間で剖検

身体外観：屍体は栄養状態は不良であり, 全身皮膚ならびに眼球結膜には中等度の黄疸がみられる。顔面は他の部位にくらべてやや褐色調が強くなり, 左右頰部から頸部にかけて少数の粟粒大黒色調の面疱状皮疹ならびに癬痕を認める。その他の部位には明らかな皮疹はないが, 両腋窩部における落屑が多い。腹部は高度に膨隆し波動が著明である。その他身体外表にはとくに異常はない。

腹部諸臓器所見：腹腔内には血液腹水を 3000 ml 容れ, とくに右上腹部肝下面に約 310 g の凝血塊を認める。肝は 1450 g, 表面は凹凸不整で, 小豆大からえんどう大の褐色の小結節が全体にあり, 小結節間には比較的幅の広い結合織が認められる。右葉ではこの結節の部分は黄色調を示すものが多い。剖面では表面と同様に偽小葉の形成が明らかであり, 右葉ではこの偽小葉に混じて, 黄色調を呈する軟かい結節状の増殖部位が多数存在し, これらの結節内には出血を認めるものもある。さらに門脈内にも同様な組織が充満している。その他腹部諸臓器では脾, 腎の腫大ならびに胃, 回腸結膜下点状出血, 副腎の萎縮等が認められる。

胸部諸臓器所見：右胸腔内にやや赤味を帯び混濁した胸水 500 ml が存在するとともに, 両胸膜の索状線維性癒着が認められる。右肺下葉にはえんどう大黄色の小結節 1 個を認める。心臓は 290 g あり, 左心房前壁に点状出血をみるのみである。その他頸部臓器には著変は認められない。

頭部臓器所見：脳は全体として軽度浮腫状である他とくに著変なく, その他髄液, 下垂体等にも著変はない。

3. 組織学的所見

皮膚：頰部, えきか部, ならびに頸部皮膚において軽度毛包過角化と嚢胞状拡張ならびに基底層における

メラニン沈着増加を認める。

肝：偽小葉形成, 胆管増生, リンパ球を主とする細胞浸潤を認める続発性肝硬変像を示す。肉眼的に黄色調を呈した結節部では, 索状構造を示す癌細胞の増殖を認める。これら癌細胞は門脈, 肝静脈内にも浸潤している。

肺：左右ともに血管内ならびにリンパ管内に癌細胞を認め, 右肺下葉には結節状転移巣がある。

その他脾における線維化, 副腎皮質萎縮, 脾における小壊死巣等がみられる。

4. 剖検診断

主病診断

① 続発性肝硬変に伴った肝細胞癌
浸潤転移：門脈, 肝静脈, 両肺

② 顔面, 頰部, えきか部, 皮膚の面疱様皮疹
副病変

① 血性腹水 (3000 ml) ならびに腹腔内凝血塊貯留 (310 g)

② 軽度脾腫 (200 g)

③ 全身の軽度黄疸

④ 胸水 (500 ml)

⑤ 副腎皮質萎縮

死因：肝癌組織破綻による腹腔内出血にもとづく失血死

5. 総括

本例は昭和 43 年 5 月頃から顔面頰部に面疱様皮疹を来し, 昭和 44 年 7 月 9 日油症と診断されている。昭和 44 年 1 月 20 日頃から腹部膨満感ならびに腹部膨隆を来し, 昭和 44 年 3 月 12 日国立小倉病院に入院し治療していたが, 12 月 28 日に急に激しい右季肋部痛を起しショック症状を来して死亡している。剖検で続発性肝硬変症ならびに原発性肝細胞癌が認められるとともに, 腹腔内に血性液 3000 ml, 右上腹部肝下面に 310 g の凝血塊が認められたことにより, 本例は肝癌から出血して死亡したものと考えられる。

油症としての病理学的所見は, 顔面, 頰部, えきか部にそれを疑わせる軽度の変化を認めるのみで, 内臓諸臓器にはとくに直接関係を疑わせる所見はみられなかった。諸臓器よりの PCB の検出は, 法医学教室で行なわれたが, 腸間膜ならびに皮下脂肪織から, きわめて微量のものが検出されたにすぎなかった⁹⁾。

考 察

昭和 43 年夏頃福岡県を中心とする西日本地方に発生したいわゆる油症が, 米ぬか油製造工程中に混入し

たカネクロールによるものであることは、すでに九大医学部油症研究班の報告で明らかにされている¹⁰⁾。菊池らは⁴⁾⁵⁾、これら油症患者の剖検所見について報告しているが、成人例2例ならびに死産児1例について認められた病変のうち共通した変化としては、毛包の過角化を併う嚢胞状の拡張のみで、その他内臓病変には共通した変化はみられないとしている。ただ成人例については、心外膜炎ならびに食道腺輸出管上皮の重層化がとりあげられるが、このうち心外膜炎については、1例では重篤な心筋障害に伴い、他の1例では心アミロイド沈着が高度にみられており、これら心筋の変化との関連が考えられ、単に心外膜炎という病変だけで、これを共通した病変とはいえないとしている。しかしながら食道腺輸出管上皮の変化は、カネクロールの経口摂取と何らかの関係があるのではないかの疑問を提出している。

本例においては、心外膜にはとくに病変は認められず、また食道腺においても軽度の内腔の拡張のみで、とくに上皮細胞の重層化はみられていない。しかしながら本例にあつては、皮膚変化も菊池らの報告した成人例2例にくらべて軽く、また、組織内にみられた PCB 量も少ないことからみて、菊池らの述べている食道腺の変化に関する疑問を解明する手がかりにはなりえなかつた。

平山ら⁹⁾は、いわゆる油症患者の肝生検の電顕的観察として、肝細胞に粗面小胞体の減少、滑面小胞体の増加、lipofuscin 顆粒ならびに microbody の増加をみられることから、これらの変化を PBC 中毒に対する肝の適応現象と考えている。さらに山元ら⁹⁾はミトコンドリアに大小不同や、封入体の高頻度出現などの形態異常をみとめ、これが肝細胞とくにミトコンドリアにおける代謝異常にもとづくものであらうと考察している。一方 PBC による肝変化については、急性中毒としての肝萎縮や肝壊死の報告もみられ¹¹⁾²⁾、PBC が肝に病変を起しうることは多くの実験報告⁹⁾とともに明らかである。

本例では、続発性肝硬変症とともに肝細胞癌が認められており、これらの病変と、カネクロールとの関係が当然問題とされる所である。臨床経過からみて皮膚症状発現後7カ月目に急性症状をみることなく肝障害が気付かれ、10カ月後の検査では肝硬変症を考えさせる成績が得られている点、さらに剖検時にみられた肝硬変症が、静止型に近い像をしめしていることからみて、カネミ油の使用と肝障害との関係を完全に否定はし得ない。しかしながら急性肝障害の症状がみられ

ない点や、カネミ油使用から臨床的に肝硬変症を疑わせる症状の発現までの期間が比較的短い点、さらに他の油症患者に検査の上からみて肝障害の発現頻度が高くない点⁷⁾は、カネミ油と肝硬変症とを結びつけるのには問題がのこる所である。また一方では、すでに存在していた肝病変にカネクロールが促進的に作用したことも充分考慮すべき所であらう。

本例は、その臨床症状ならびに組織中の PCB 量からみて、いわゆる油症としては比較的軽症と考えられ、病理学的にみて皮膚の変化の他にはとくにそれを疑わしめる変化を見出し得なかつたものと考えられる。

む す び

続発性肝硬変症に伴った肝細胞癌よりの出血で死亡した、いわゆる油症患者の剖検所見を述べ、肝硬変症といわゆる油症との関連性について考察を加えた。

遠城寺宗知教授のご校閲を感謝するとともに、臨床事項について御教示いただいた国立小倉病院高根栄一先生に感謝いたします。

文 献

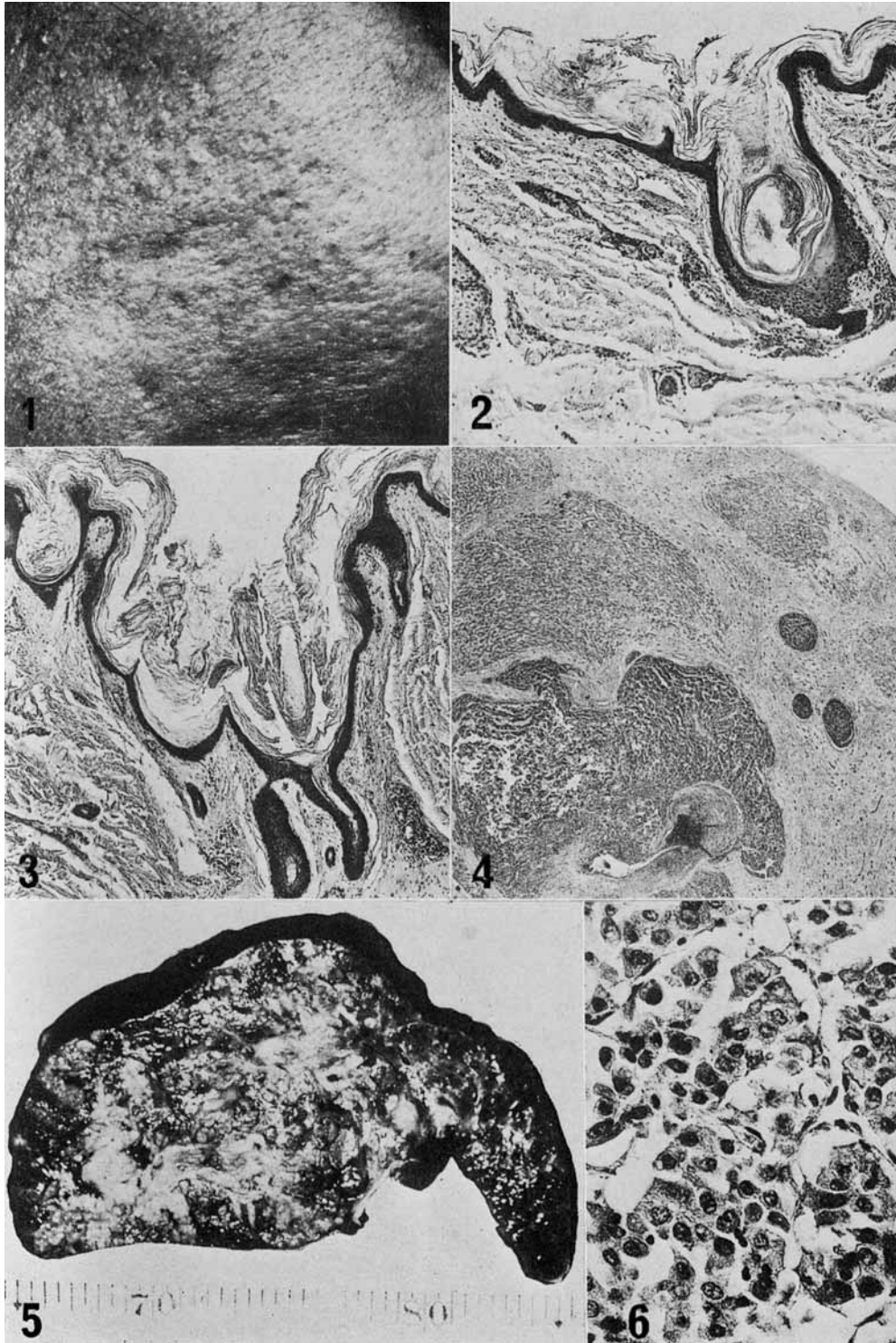
- 1) Drinker, C. K., Warren, M. F. and Bennet, G. A.: The problem of possible systemic effects from chlorinated hydrocarbons. *J. Indust. Hyg. Toxicol.* 19: 283-311, 1937.
- 2) Greenburg, L., Mayers, M. R. and Smith, A. R.: The systemic effects resulting from exposure to certain chlorinated hydrocarbons. *J. Indust. Hyg. Toxicol.* 21: 29-38, 1939.
- 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) 菊池昌弘, 橋本美智雄, 宝角衛, 古賀康八郎, 大吉繁男, 永川正敏: いわゆる油症(塩化ビフェニール中毒)死産児の1剖検例. *福岡医誌*, 60: 489-495, 1969.
- 5) 菊池昌弘, 御鍵観治, 橋本美智雄, 小嶋亨: いわゆる油症患者の2剖検例. *福岡医誌*, 62: 89-103, 1971.
- 6) 小嶋亨氏よりの私信
- 7) 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.
- 8) 武内忠男, 富尾延江, 衛藤光明, 松本英世, 児玉光昭, 須古修二: カネクロール(塩化ジフェニール化合物)混入米ぬか油中毒に関する実験病理学的研究. *熊本医誌*, 43: 63-86, 1969.
- 9) 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.

10) 塚元久雄, 牧角三郎, 広瀬広, 小嶋亨, 倉恒匡徳, 西住昌裕, 柴田紀子, 永井諄爾, 八戸義明, 沢田啓, 古川ミチヨ, 吉村英敏, 辰巳淳, 小栗一太, 占野広司, 上野景平, 小林宏, 矢野太陸, 伊藤敦子, 園田登志江, 稲神馨, 古賀友英, 富田裕一郎, 古賀民穂,

山田芳雄, 宮口平男, 菅野道広, 堀康二, 竹下健次郎, 真子憲治, 中村幸男, 重森伸康: 油症患者が使用したライスオイル中の有毒物質の化学的検索—油症研究班分析部会報告書一. 福岡医誌, 60: 496-512, 1969.

Explanation of Photography

- Fig. 1.** Cheek. Acneform eruption, residual scarring and hyperpigmentation.
Fig. 2. Cheek. Follicular hyperkeratosis and hyperkeratosis of epidermis. H-E stain. $\times 68$.
Fig. 3. Axilla. Follicular hyperkeratosis. H-E stain. $\times 51$.
Fig. 4. Liver. Secondary cirrhosis showing wide septa and nodules of liver cell carcinoma. H-E stain. $\times 15$.
Fig. 5. Liver. Secondary cirrhosis and nodules of hepatocellular carcinoma.
Fig. 6. Liver. Hepatocellular carcinoma, well differentiated type. H-E stain. $\times 340$.



昭和46年度一斉検診による油症患者の皮膚所見

九州大学医学部皮膚科学教室（主任：占部治邦教授）

利 谷 昭 治

Dermatological Findings of the Patients with Yusho (PCB Poisoning) in General Examination in 1971

Shoji TOSHITANI

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

The general examination of the patients with Yusho in Fukuoka prefecture has been done in summer of 1971. Total of 129 cases were distributed as follows; 4 cases in grade 0, 49 cases in grade 1, 32 cases in grade 2, 31 cases in grade 3 and 13 cases in grade 4.

It was remarkable that a persistence of the so-called acneiform eruptions existed in covered areas as the pudendal area although improvement was seen in exposed areas as the face.

There was a parallel relation between cutaneous symptoms and ocular symptoms, but was not a certain relation between hyperpigmentation of mucous membranes and cutaneous symptoms. Also there was no significant difference in the grading according to severity of skin lesions in 1971 compared with that of 1970 and 1969.

は し が き

油症患者の natural history を詳細に追求，記載する目的で，毎年1回，油症患者の多くが全身症状の悪化をみる夏季に一斉検診が行なわれている。

昭和44年度および昭和45年度に行なわれた一斉検診の皮膚重症度の変動成績については，すでに昭和46年1月発行の福岡医学雑誌第62巻1号，油症（塩化ビフェニール中毒）研究報告第2集132頁において発表した。結論だけを簡単にまとめると，昭和44年度に比べて昭和45年度は，油症患者の皮膚症状は一般にかなりの改善がみられたということである。

昭和46年度の一斉検診は，8月17日，18日筑豊地区の患者を田川市立病院において，8月19日，20日北九州地区の患者を城野および小倉保健所において，8月24日，25日福岡近郊の患者を九大病院において，8月31日久留米，大牟田地区の患者をそれぞれ久大病院，大牟田市立病院において実施され，わたくしも検診班員の1人として参加した。筑豊地区は前年度に引きつづき検診拒否を決議したため，僅か1世帯と1人という受診結果となり，北九州地区でも一部のトラ

ブルのため，144名中受診者は26名（受診率18%）という低率に終った。従つて昭和46年度の総受診者数は129名（内訳は男子60名，女子69名）で，昭和45年度の受診者数203名に比較してもほぼ半数にすぎない。

昭和46年度検診時の皮膚科的所見

今回は前々回，前回の検診時よりも，顔面などの露出部はもちろん，外陰部，臀部などの被覆部の皮疹の有無について極めて詳細に診察した。その結果，顔面などの露出部においては，皮疹の著明な改善をみているにもかかわらず，上述の被覆部においては，意外に頑固な皮疹の存続と，それらの化膿傾向の強いことが印象的であつた。

今回も油症研究報告第2集において仮称した皮膚重症度基準（0度：皮疹形成をみないもの，1度：主として色素沈着のみのも，2度：面皰形成を主とするもの，3度：瘰癧様皮疹を主とするもの，4度：皮疹が広汎に分布し化膿傾向の強いもの）に則つて検診を行なつた。

受診者総数129名の皮膚重症度分布は Table 1 の

とおりであり、0, 1, 2度までの軽症者が全症例の約66%を占める。

Table 2 は油症患者の多数が訴え、発症初期からみられた眼脂過多の原因とみられる上下眼瞼のマイボム腺肥大と、それに伴う分泌過多の有無と、皮膚重症度との関係をみたものであるが、皮膚重症度が増すにつれて、肥大と分泌過多を呈する症例は増加し、分泌過多の方がより著明にその傾向がうかがえた。

Table 3 は、眼瞼結膜や歯肉粘膜などの可視粘膜における色素沈着と皮膚重症度との関係をみたものであるが、眼瞼結膜の色素沈着では、軽症者で色素沈着のないものが多い傾向にあるほかは、重症者では色素沈着に一定の傾向はみられない。歯肉粘膜の色素沈着は軽症、重症とも相半ばし、一定の傾向はみられない。

Table 4 では指爪と趾爪の色素沈着の有無と皮膚重症度との関係をみたが、軽症群では、指爪の色素沈着のないものが多いのに反して、趾爪では色素沈着のあるものが逆に多く、重症群でも趾爪の方はあるものが圧倒的に多いところから、趾爪の方に色素沈着が頑

Table 1. Distribution of the patients with Yusho classified by the grading according to severity of the skin lesion in the general examination in 1971.

Grading of skin lesion	No. of cases	%
Grade 0	4	3.2
1	49	37.9
2	32	24.8
3	31	23.9
4	13	10.2
Total	129	100.0

Table 2. Relationship between hypertrophy and hypersecretion of Meibom's glands and the grading of skin lesion

Grading of skin lesion	Hypertrophy of Meibom's glands		Hypersecretion of Meibom's glands	
	yes	no	yes	no
Grade 0	0	4	0	4
1	14	35	17	32
2	13	19	22	10
3	12	19	20	11
4	12	1	13	0

Table 3. Relationship between hyperpigmentation of conjunctiva and gingiva and the grading of skin lesion

Grading of skin lesion	Hyperpigmentation of conjunctiva		Hyperpigmentation of gingiva	
	yes	no	yes	no
Grade 0	1	3	1	3
1	9	39	21	27
2	10	21	15	16
3	13	18	16	15
4	12	1	10	2

Table 4. Relationship between hyperpigmentation of finger-nail and toenail and the grading of skin lesion

Grading of skin lesion	Hyperpigmentation of finger-nail		Hyperpigmentation of toenail	
	yes	no	yes	no
Grade 0	0	4	1	3
1	14	35	30	19
2	12	20	25	7
3	12	19	23	8
4	12	1	11	2

固に存続していることがわかる。

皮膚重症度の経年変化

1) 昭和45年度と昭和46年度との比較

油症患者の皮膚重症度が昭和45年から1年間ですのように変化したかを検討する目的で、昭和45年、46年度ともに油症患者一斉検診を受けたもの91名(男子42名、女子49名)を対象に、同一人の皮膚重症度の変化をみた(Table 5)。

91名全例のうち、54名(59%)は皮膚重症度の如何を問わず症状は変らない。また軽快したもの17名(19%)、悪化したもの20名(22%)で、両群に有意差はみられない。

皮膚重症度のうち、0, 1, 2度を軽症群、3, 4度を重症群とすると、Table 5のように、軽症例に悪化したものも多く、重症例に軽快したものが多いようにみえるが、統計学上有意差なく、群別にみて、悪化傾向が強いか、軽快傾向が強いかは考えられない。

2) 昭和44年度と昭和46年度との比較

昭和44年度と昭和46年度の一斉検診をともに受けている78名(男子36名、女子42名)について、2

Table 5. Change of the grading of skin lesion in the general examination from 1970 to 1971.

Change	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Improved	—	2 (6%)	9 (28%)	4 (33%)	2 (20%)	17 (19%)
		11 (16%)		6 (27%)		
No change	1	25 (73%)	14 (44%)	6 (50%)	8 (80%)	54 (59%)
		40 (58%)		14 (64%)		
Worse	2	7 (21%)	9 (28%)	2 (17%)	—	20 (22%)
		18 (26%)		2 (9%)		

Table 6. Change of the grading of skin lesion in the general examination from 1969 to 1971.

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Improved	—	2 (11%)	12 (43%)	7 (50%)	5 (36%)	26 (33%)
		14 (28%)		12 (43%)		
No change	1	11 (58%)	11 (39%)	5 (36%)	9 (64%)	37 (47%)
		23 (46%)		14 (50%)		
Worse	2	6 (31%)	5 (18%)	2 (14%)	—	15 (20%)
		13 (26%)		2 (7%)		

年間でどのように変化するかを調べた (Table 6)。

78名全例中、不変が37名 (47%)、軽快したもの26名 (33%)、悪化したもの15名 (20%)であるが、軽快、悪化例を χ^2 検定すると有意差はなく、軽快者がとくに多いとはいえない。

軽症群と重症群とに大別して、軽快、悪化の傾向をみても (Table 6)、軽症群では有意差はなく、重症群では軽快傾向にあるように見えるが、重症度4度が14名を占め、これはさらに悪化することはないので、統計的に問題があり、有意差があるとはいえない。

皮膚重症度の0および4度を除く1, 2, 3度のもので変動をみても、軽快21名 (34%)、悪化13名 (22%)で有意差をみとめない。

かんがえ

昭和46年度の一斉検診受診者総数は129名で、皮膚重症度0, 1, 2までの軽症群は85名 (66%)、3, 4の重症群は44名 (34%)である。昭和44年度の総数は352名で、軽症群217名 (62%)、重症群134名 (38%)、昭和45年度の総数は205名で、軽症群168名 (83%)、重症群37 (17%)と比較すると昭和45年度に軽快したものが、昭和46年度で再び昭和44年度に戻つたような感じをうける。これは先述したように、外陰部などの被覆部ではまだかなり皮疹の存続、再燃がみられており、露出部の皮疹の改善

のみで判定することは判断を狂わせる可能性が高いことを示唆する。

主要な眼科症状と皮膚症状との関係では、両者に平行的関係がみられる。可視粘膜の色素沈着と皮膚症状との関係では、眼瞼結膜では軽症群に色素沈着のないものが多く、歯肉粘膜では油症独特の色素沈着と積極的にいえないような成績であつた。爪の色素沈着と皮膚重症度との関係では、軽症群で指爪と趾爪に逆の関係がみられたことに興味がある。

皮膚重症度の逐年変化であるが、昭和45年と昭和46年の比較では、全体の6割が不変であり、軽快19%、悪化22%で有意差がみられず、昭和44年と昭和46年との比較でも、不変47%、軽快33%、悪化20%と有意差にいたらない。この点に関しては、129名という受診集団が油症患者全体をどの程度代表するものか、また皮膚重症度の0度と4度は一方にしか動く可能性がないため、軽症と重症の群別にわけて比較する点に無理があるなどの種々な問題点が考慮される。

ま と め

昭和46年度油症患者一斉検診総数は129名で、顔面など露出部では皮膚症状はかなり改善がみとめられるにかかわらず、外陰部などの被覆部では、なお頑固な皮疹の存続をみる。皮膚症状と眼科症状は平行的関

係をもつが、粘膜の色素沈着は必ずしも皮膚症状と一定の関係がなく、とくに歯肉粘膜で著明である。爪の色素沈着と皮膚重症度との関係では趾爪になお高率の色素沈着の存続をみている。

皮膚重症度の逐年変化は、昭和46年と昭和45年、昭和46年と昭和44年について比較したが、いずれ

も、軽快、悪化の両群に有意差がみられなかった。

公衆衛生学教室吉村健清博士に Table 5, 6 の推計学的処理と考察についてご教示いただいた。ここに記して謝意を表す。

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

九州大学医学部第二内科学教室（主任：尾前照雄教授）

奥 村 恂

Course of Serum Enzyme Change in PCB Poisoning

Makoto OKUMURA

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

Total of 38 patients with Yusho (PCB poisoning), 12 males and 26 females, who still complain of general fatigue, expectation, headache and numbness and/or pain in the extremities have been traced. They were subjected to serum enzyme analysis including isoenzymes. The patients were divided into the juveniles and adults and the latter was subdivided into light, medium and severe cases according to the dermatological severity criteria.

Accelerated erythrocyte sedimentation rate in severe cases may be related to the secondary infection in skin and in respiratory system. High titer in thymol turbidity test in severe cases is likely to be due to the sustained hyper-glyceridemia and increased M fraction of lactate dehydrogenase (LDH-5) to enzyme release from skin lesion, though the role played by the possible associated liver damage can not be denied. Slightly elevated alkaline phosphatase level was still found in a few cases without particular change in the isoenzyme pattern. The nature of osteogenic alkaline phosphatase isoenzyme fraction in juvenile patients is still undefined and necessitates further investigation.

緒 言

1968年の春から夏にかけて、北部九州一円に集団発生した汚染米ぬか油中毒、いわゆる油症（塩化ビフェニール中毒）は、罹患後約半年の時点において特有の皮膚、眼症状とともに、全身倦怠、食欲不振、発熱、咳嗽、喀痰、腹痛、頭痛、四肢しびれ感などを訴え、重症例では貧血、白血球増多、赤血球沈降速度の促進、血清トリグリセライドの異常高値、アルカリ性フォスファターゼおよび血清蛋白像の変化などがみられることをすでに報告した⁶⁾。

その後、塩化ビフェニール（PCB）による食品の汚染が国際的公害問題となり、新たな注目を集めるようになった。この4年間に油症の軽症例では自覚症状の軽快をみたものが多いが⁹⁾、中等症以上のものに皮膚症状の軽減にもかかわらず、上記自覚症状のいくつかが頑固に持続するものがある⁷⁾。

現在までのところ、マウス、ラットを用いた実験成績からも体内に摂取された PCB のかなりの部分は徐々に排泄されていると推定されるが¹³⁾¹⁴⁾、その代謝経路や各臓器組織における動態、影響などについては不明の点が多く、治療の決め手も見出されていない。しかも皮膚所見を除いてはこれらの多彩な自覚症状に対する他覚的指標の乏しいことが、本症研究の大きな課題となってきた。

この報告は、発症以来3年半ないし4年を経た塩化ビフェニール中毒の病態の一端を明らかにしようとして行なった血液化学的所見、ことに血清酵素の二、三についての検索成績である。

対象ならびに方法

1971年11月より1972年4月までの半年間に九大油症外来を受診した患者のうちから、無作為的に選んだ38例（男12例、女26例）を対象とした。

症例を15才以上の成年者28例と15才未満の若年者10例とにわけ、成年者をさらに油症重症度分類基準²⁾にしたがつて、重症度2.5~4度の比較的重症群(以下A群)10例、重症度1.5~2度の中等症群(以下B群)10例、重症度1度の軽症群(以下C群)8例にわけて検討した。

観察項目は赤血球沈降速度(赤沈)のほか、血清における総ビリルビン、総蛋白、チモール濁濁反応(TTT)、総コレステロール、トリグリセライド(TG)など、さらに血清酵素としてグルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、乳酸脱水素酵素(LDH)、アルカリ性フォスファターゼ(AlPase)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(γ -GTP)およびLDHとAlPaseの各アイソザイムである。

アイソザイムの分離はスライドグラスを用い、寒天ゲル電気泳動によつた。LDH活性値はWróblewski単位に換算して表わし、LDHアイソザイムは長嶺³⁾の方法によつた。AlPase活性値はBessey-Lowry法、そのアイソザイムの検出は、基質にNaphtol-AS-MX(和光試薬工業取扱)を用い、Fast Blue BBで発色させ、デシトメトリーには595m μ のフィルターを用いた。 γ -GTPの活性値は石津製薬のキットを用いて測定した。

成 績

各群の検査成績は一括してTable 1に示した。油症重症度の平均値は、A群3.1度、B群1.9度、C群1.0度、若年者群1.8度であつた。性別および平均年齢はそれぞれA群が男3例、女7例で38.7才、B群が男4例、女6例で37.6才、C群が男2例、女6例で41.9才、若年者群が男3例、女7例で9.4才であつた。

赤沈値で1時間20mmを超える症例は、A群の2例(いずれも女性)とC群の1例(70才男性)であつた。各群の平均値はA群13.3mm、B群5.0mm、C群7.0mm、若年者群4.3mmであり、A群とB群およびA群と若年者群との差はそれぞれ有意($p < 0.05$)であつた。したがつて重症群では赤沈値の促進傾向がうかがわれる。

血清ビリルビン値は全例0.8mg/100ml以下であり、黄疸例は見出されなかつた。血清総蛋白量は6.5mg/100ml以下のものはなく、すべて正常範囲にあつた。TTT試験で4.0単位を超えるものはA群に1例みられた。各群の平均値は、A群2.17単位、B群1.61単位、C群1.65単位、若年者群1.72単位で、

重症群では他の3群に比べて上昇の傾向がみられる。

脂質のうち総コレステロールの各群の平均値はいずれも近似しており、200~230mg/100mlであるが正常範囲では上界に分布している。著明な上昇がみられるのは血清トリグリセライド(TG)である。A群10例中7例、B群10例中5例、C群8例中4例、若年者群8例中5例がいずれもTG110mg/100mlを超え、各群の平均値もすべて正常上限を大きく超えている。平均ではA群が最も高いが重症度分類との相関は明らかでなく、各群相互の差は有意とはいへなかつた。

血清GOT活性値はいずれも正常範囲内にあり、40単位を超えるものはなかつた。

LDHで上昇を示したものはB群の1例(48才男性)の625単位のみであり、他はいずれも正常範囲内にあつた。LDHアイソザイム分画をみると、LDH₁よりLDH₄までの各分画は、各群とも正常範囲内にあつた。しかしLDH₅の分画に関しては10%を超えた症例がA群に4例、B群に2例、C群と若年者群に1例ずつ見られ注目された。各群のLDH₅の平均値についてみるとA群が9%を示して正常上限を超えているが、他の群との差は有意とはいへなかつた。

成年者のなかでAlPase軽度上昇を示すものが、A群に3例、C群に1例それぞれ見出されたが、各群の平均値はいずれも正常域にあり、群相互の差はみられなかつた。若年者群の平均値は5.6B.L.単位で、成人の各群に比べると有意($p < 0.001$)に高いが、10B.L.単位を超えるものは1例(13才、女性)だけであつた。AlPaseアイソザイムをみると、成人の各群とも、AlP₁(肝起源)が60%内外を占め、AlP₂(骨起源)は35.1~41.5%であつた。若年者群ではこの関係は逆になり、AlP₁47.9%、AlP₂52.1%であつた。

γ -GTP活性値については各群の平均値はいずれも正常範囲にあるが、A、B、Cの各群にそれぞれ1例ずつ20~25単位の僅かな上昇を示すものがみられた。

考 察

油症(塩化ビフェニール中毒)の集団発生をみたのは1968年であり、以来4年間に特有の重篤な皮膚症状も徐々に改善しているものが多い⁴⁾。しかし当初の中等症ないし重症例の中に今なお咳嗽、咯痰⁵⁾のほか全身倦怠感、腹痛、頭痛、四肢末梢部のしびれ感などの症状が多少の消失をみながらも頑固に続いているものがある。このようなことから、皮膚症状を重視した油症重症度分類基準²⁾を今日適用することには多少の

躊躇もある。しかし他に適切な量的基準がないので、本稿においても当初の基準によつて成年者症例を3群にわけ、若年者は1群として観察することにした。

対象が九大油症外来受診者であるので、成績の解釈には、二、三の制約がある。すなわち、福岡周辺の在住者で、しかも通院可能な状態にあるものに限られている。したがつて西日本一帯に拡がっている油症患者の全貌をつかみ得ないうらみがあるが、今回の検索によつて発症以来3年半～4年の時点における塩化ピフェニール中毒症の平均的な血液化学あるいは血清酵素の所見の把握は可能であろうと考えられる。

まず、赤沈値については、比較的重症のA群の平均値は13.3 mm/hrで、中等症以下の群の値より有意に促進していることがわかつた。すでに報告したとおり、発症初期の重症群の平均値が27 mm/hrであつたので⁶⁾、ある程度の改善がみられている。油症患者に免疫グロブリン濃度の低下をみるものがあり^{6,8)}、感染のリスクが大きい。瘡瘍様皮膚病変の二次感染は最近減少する傾向がみられるが、呼吸器症状を呈する頻度は皮膚重症度の高いものに多く⁹⁾、これらが今なお赤沈促進に一役かつている可能性がある。

チモール濁濁試験(TTT)は、免疫グロブリンおよびリポ蛋白の沈降をみるもので、びまん性肝疾患の機能検査として今日でも用いられている。本反応の抑制因子には、アルブミン、 α -グロブリンまたは α -リポ蛋白が考えられ、促進因子にはカイロマイクロンまたは β -リポ蛋白が考えられている。したがつて複雑な因子のバランスが濁濁度を支配しているが、高脂血症では仮性陽性を呈するといわれる¹⁾。4.3単位を示した油症例(36才女性)は重症度4で、血清TG値も

344 mg/100 mlであつた。A群のTTT値の平均が他の群よりも高く、かつTG値も最も高い事実から、本症のTTT値には高脂血症の関与が大きいといえる。沈降すべき免疫グロブリン濃度の低下にもかかわらず、このような傾向のみられる機序の解明には今後なお検討の余地が残されている。

油症におけるきわめて特徴的な血清TGの上昇については、すでに繰り返し油症研究班によつて報告されてきた^{10,11)}。長期にわたつて高いTG血が持続している事実は¹²⁾、本症の脂質代謝異常のみでなく、病態の慢性経過を示す一証左であろうと考えられる。

検索しえた血清酵素のうち、陽性所見が得られたものは重症群におけるLDHアイソザイムのLDH₅分画の軽度の上昇である。A群においては半数例のLDH₅が正常上限を超え、しかもそのLDH₄平均値も各群の中では最も高い。したがつて本症の重症群ではLDH₅₋₄へのシフトがうかがわれる。その由来は何であろうか。LDH₅分画の比率が最も高い生体内臓器は肝臓であり、次いで骨格筋、皮膚組織などである³⁾。一般的に本分画の上昇はこれら組織からの遊出によると理解されている。他の群に比べて重症群にやや高いLDH₅分画の病因は、もちろん肝障害あるいは骨格筋異常を否定するわけにはいかないが、重症患者にみられる皮膚病変に由来すると考えることもできよう。この詳細な機序の解明は今後の問題として残された。

油症におけるAIPaseは、軽い上昇傾向を示すことを病初に指摘したが⁹⁾、その傾向は4年を経た今日でもあるようである。AIPaseのアイソザイムパターンは、成年者では肝型、若年者では骨型であり、今回のパターンはほぼ正常と思われる。しかし重症の油症

Table 1. Laboratory data* in sera from patients with PCB poisoning

Group	Sever-ity	Age (yr)	Number of cases	ESR (mm/hr)	Bilirubin (mg/100 ml)	Total proteins (g/100 ml)	Thymol turbidity (u)	Total cholesterol (mg/100 ml)	Triglycerides (mg/100 ml)	GOT (u)
Normal Range					<1.0	6.4-8.2	<4.0	130-230	60-110	<40
A	3.1 (2.5-4)	38.7 (20-55)	10	13.3 (2-24)	0.34 (0.3-0.5)	7.4 (6.6-8.1)	2.17 (1.1-4.3)	201.6 (104-238)	182.1 (76-369)	23.7 (13-32)
B	1.9 (1.5-2)	37.6 (18-55)	10	5.0 (1-14)	0.39 (0.2-0.7)	7.3 (7.0-8.0)	1.61 (1.0-2.2)	210.9 (100-300)	127.0 (58-225)	18.4 (8-25)
C	1.0	41.9 (15-70)	8	7.0 (1-24)	0.47 (0.2-0.7)	7.2 (6.6-7.7)	1.65 (1.5-1.8)	228.6 (155-300)	156.3 (69-315)	20.9 (17-32)
Juveniles	1.8 (1-4)	9.4 (6-13)	10	4.3 (1-12)	0.56 (0.3-0.8)	7.5 (7.0-8.4)	1.72 (1.1-3.7)	200.5 (177-227)	153.3 (53-377)	23.3 (17-33)

* Mean values in each group are presented. Ranges are shown in parenthesis. Adult A, severe; B, mild; C, faint. **Normal range is undefined.

児童については成長遅延の危惧も指摘されていて¹⁵⁾、成長期における骨芽細胞機能の反映ともいわれる骨源性 AIPase の意義は重要である。今回の成績からそれを論じることは到底不可能であるので、今後の検討にまたねばならない。

血清 γ -GTP 値の上昇は、肝・胆道系疾患で上昇するが⁴⁾、今回の成績からそれらの病変を示唆する所見は得られず、皮膚重症との関係も明らかではなかつた。

総 括

1968年に発生したいわゆる油症(塩化ビフェニール中毒)は、今日でもなお全身倦怠、喀痰、頭痛、四肢しびれ感などを訴えるものがある。本報告は長期にわたる本症の病態の一端を明らかにしようとして、1971年11月より1972年4月にわたり九大油症外来を受診したもののうち38症例(男12例、女26例)について、血液化学なかでもアイソザイムを含めた二、三酵素の変化を検討したものである。成年者と若年者に関し、成年者を皮膚重症度によつて重症、中等症、軽症の3群にわけた。得られた結果を要約すると以下のようになる。

1. 重症群における他群より促進した赤血球沈降速度には、皮膚および気管支などの二次感染の存在が関与する可能性がある。

2. 重症群にみられたチモール濁濁反応高値、あるいは血清 LDH₅ 分画の増加などから、潜在性肝機能異常を否定するわけにはいかないが、前者には持続した高グリセライド血症、後者には皮膚病変からの酵素の逸脱の影響も考慮されねばならない。

3. 今なお血清アルカリ性フォスファターゼの軽い上昇を示す例があるが、そのアイソザイムパターンに特別の変化はみられなかつた。ただし若年患者における骨源性本酵素分画の実態についてはなお検討を要する。

血清酵素の検索に協力いただいた福岡市医師会病院長嶺光隆博士、教室宮崎正剛学士および吉野マリ子嬢にお礼申上げる。

文 献

- 1) Combes, B. and Schenter, S.: Laboratory test. Diseases of the liver. 3rd ed. edited by Schiff, L. Lippincott Co. Philadelphia, 1969.
- 2) 五島忠安, 樋口謙太郎: 油症(塩化ビフェニール中毒症)の皮膚科学的症候論. 福岡医誌, 60: 409, 1969.
- 3) Latner, A. L. and Skillen, A. W.: Isoenzymes in biology and medicine. Academic Press, London and New York, 1968.
- 4) Miyazaki, S. and Okumura, M.: Change of serum γ -glutamyl transpeptidase level and isoenzyme pattern in hepatobiliary pancreatic disease. Clin. Chim. Acta in press.
- 5) 長嶺光隆: 乳酸脱水素酵素(LDH)アイソエンザイムの測定法に関する研究. 臨床病理, 19: 627, 689, 1971.
- 6) 奥村 洵, 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, 1969.
- 7) 奥村 洵, 平山千里, 鷗沢春生: いわゆる油症(塩化ビフェニール中毒)の臨床的研究, 一斉検診を中心とした内科所見について. 福岡医誌, 62: 123, 1971.
- 8) 重松信昭, 乗松克政, 石橋凡雄ほか: 油症に

LDH (u)	LDH fractions (%)					Alkaline phosphatase (AIP) (B.L.u)	AIP fractions (%)**		γ -Glutamyl transpeptidase (u)
	LDH ₁	LDH ₂	LDH ₃	LDH ₄	LDH ₅		AIP ₁	AIP ₂	
200-450	18-34	31-44	19-31	4-9	2-8	0.8-2.3	55-70	20-55	4-12
314 (240-410)	28.0 (27-31)	33.7 (29-44)	21.1 (18-27)	8.4 (3-12)	9.0 (3-15)	2.0 (1.1-2.6)	58.6 (48-69)	35.1 (19-52)	11.8 (5-25)
338 (220-625)	31.4 (24-32)	33.3 (25-44)	21.2 (16-25)	7.6 (3-13)	7.3 (4-17)	1.9 (1.1-2.7)	58.6 (49-69)	41.5 (31-51)	11.2 (5-22)
341 (255-440)	30.5 (26-35)	32.6 (26-38)	23.5 (18-28)	7.4 (5-11)	6.5 (3-10)	1.9 (0.7-3.0)	61.2 (56-64)	38.8 (36-60)	8.6 (3-12)
354 (255-460)	33.8 (28-41)	26.5 (29-32)	23.7 (20-27)	7.3 (4-12)	6.0 (5-12)	5.6 (1.9-10.8)	47.9 (44-64)	52.1 (36-60)	6.6 (4-11)

patients are classified into three groups according mainly to the dermatological severity⁴⁾;

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, 1971.

9) 利谷昭治, 北村公一: 油症(塩化ビフェニール中毒)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, 1971.

10) 鷗沢春生, 伊東靖夫, 納富昭光, 勝木司馬之助: 塩化ビフェニールによる高グリセライド血症. 福岡医誌, 60: 449, 1969.

11) 鷗沢春生, 伊東靖夫, 納富昭光ほか: 塩化ビフェニールによる高グリセライド血症の臨床的および実験的研究. 福岡医誌, 62: 66, 1971.

12) 鷗沢春生, 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三年間の推移. 福岡医誌, 63: 401, 1972.

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

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

15) 吉村健清: 油症児童, 生徒の発育調査. 福岡医誌, 62: 109, 1971.

油症患者における血清トライグリセライド の3年間の推移

九州大学医学部第二内科学教室（主任：尾前照雄教授）

鵜沢 春生・納 富 昭 光
中牟田 澄子・池 浦 泰 子

Consecutive Three Year Follow Up Study of Serum Triglyceride Concentrations of 82 Subjects with PCB Poisoning

Haruo UZAWA, Akimitsu NOTOMI, Sumiko NAKAMUTA
and Yasuko IKEURA

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

Serum triglyceride concentrations of 82 subjects (39 males and 43 females) with PCB poisoning were determined every year from 1969 to 1971. The determination of triglyceride was carried out under the supervision of cooperative triglyceride standardization program, Atlanta, Georgia, U. S. A.. In 29 cases serum triglyceride was determined once every year while in the other cases more than once a year. Thus total number of determinations were 275 in 1969, 198 in 1970 and 235 in 1971. The mean values and standard deviations of the results were 151 ± 74 in 1969, 140 ± 56 in 1970 and 136 ± 53 in 1971. The difference of mean values of 1969 and 1971 was 15 mg/100 ml which was statistically not significant. It was concluded that the serum triglyceride levels of subjects with PCB poisoning remained elevated through out the term of this study.

Kaneclor 400 は polychlorinated biphenyls (PCB) の commercial mixture のひとつである。1968年これに汚染された食用油を使用したひとにいわゆる“油症”が発生した。このような患者には典型的な皮膚症状のほか、検査でいくつかの異状所見がみられた。血清の生化学的変化のうち最も著明なものは高グリセライド血症であった。その臨床的検索および動物実験の成績についてはすでに報告した¹⁾²⁾。今回はこれらの油症患者のうち、1969年、1970年および1971年の3年にわたって少なくとも年に1回は血清トライグリセライド (TG) を定量した82例について、その追跡成績を報告し、二三の検討を加えた。

材料および方法

対象となった症例は九大附属病院油症再来（毎週土曜日）を受診した患者および毎年夏に行なつた検診を

受診した患者のうち、1969年、1970年および1971年の3年間に、毎年すくなくとも1回は血清TGの定

Table 1. Age and sex composition of the 82 subjects with PCB poisoning.

Age group	Sex		Total
	M	F	
0 - 9	7	7	14
10 - 19	5	7	12
20 - 29	4	6	10
30 - 39	11	9	20
40 - 49	5	10	15
50 - 59	5	4	9
60 -	2	0	2
Total	39	43	82

量をおこない得た 82 例である。年齢（初診時）と性は Table 1 に示した。血清 TG の定量回数は 1969 年 275, 1970 年 165, および 1971 年 235 回であった。

採血は食事条件等は考慮せず、随時おこなった。肘静脈より採血し、血清分離後はこれをただちに凍結保存し、定量に臨んでこれを融解した。再度凍結した場合には成績が信頼出来ないので一度融解した血清は再使用しなかつた。

定量法は、フロリジル吸着、グリセロールアルデヒド化、クロモトローブ酸による発色を用いた手法で²⁾、米国 Atlanta, Georgia の Cooperative Triglyceride Standardization Program に加入して常にその監督下におかれて精確を期した。特に 1971 年 6 月から 1972 年 6 月の間は、TG の測定成績に関してその精度および確度を証明する証明書を交付された。同一人に同じ年 2 回以上 TG を測定した場合には、その年の平均をもつてその症例の TG 値とした。

成 績

Table 2 に典型的な重症例, 42 才女の TG 測定成績を列挙した。1969 年に 19 回, 1970 年に 8 回, 1971 年には 26 回採血, TG 定量の機会があつた。各年における平均値は極めて接近しているが、個々のデータをみると最低 71 から最高 269 までの相当なばらつきがみられた。

Table 3 には一家 4 人の典型的な重症例についての TG 値を示したが、両親にくらべて、10 才以下の女兒の TG 値の変動が非常に大であることが注目される。

Table 4 に対象となつた 82 例の各年における血清 TG 値の平均, 標準偏差, 標準誤差を示した。1969 年と 1971 年の差は 15 mg/dl であるが差の標準誤差は $\sqrt{8^2+6^2}$ で 10 となり, $15/10=1.5$ で、この差は有意義ではなかつた。私どもの研究室における健常者の平均は 24 ± 29 で、S.E.M. は 2.9 であるので、油症患者の TG 値は高値であり、発症 3 年後の今日でも高値を維持しているといえる。

考 按

血清 TG の上昇が臨床的に問題とされるのは、coronary disease における risk factors のひとつとしてとりあげられている事実である。家族性高脂血症で本症にみられるような内因性 TG の増加のみがみられる場合には、必ずしも重大な疾患を来すとは記載されていない。

Table 2. Results of serum triglyceride concentrations of a 43 year old female subjects with typical PCB poisoning.

	1969	1970	1971	
	112	173	188	212
	140	151	200	147
	170	97	181	153
	117	236	172	228
	178	71	166	151
	113	154	95	147
	251	179	189	187
	164	205	218	
	175		123	
	237		93	
	149		118	
	150		146	
	147		179	
	174		162	
	115		94	
	107		127	
	137		176	
	158		111	
	133		269	
Mean	154	158	159	
S.D.	39	54	46	
S.E.M.	9.2	19	9	

しかし血清 TG の上昇が coronary disease の risk factors のひとつであるという所から、血清 TG の代謝についての研究は主に米国において多数の学者によつてなされつつある。

今日では鶴沢の綜説⁴⁾にみられるように、肝における合成と末梢における清浄化のかねあいが血中レベルを調節するものとされている。家兎の PCB 中毒では肝に強い酵素誘導がみられるとともに、滑面小胞体の内腔にリポ蛋白と考えられる密度の高い粒子が存在することから、肝におけるリポ蛋白の合成亢進が推定されている(山元⁵⁾)。しかし上述の綜説中にも引用しているように、高脂血症の機構を研究している諸家の実験成績は、むしろ末梢におけるとりこみの障害というメカニズムを支持するものであつた。今日までのところ、カネクロール中毒における末梢での TG 処理について、その障害の有無を明らかにした実験は行なわれていない。

私どもは家兎の脂肪組織と心臓における組織 lipoprotein lipase を調べたが、飢餓や摂食による影響

Table 3. Results of serum triglyceride concentrations of the members of a family suffered from PCB poisoning.

Year	Date	37M	33F	7F	5F	Year	Date	37M	33F	7F	5F
1968	10/25	284	233	617			10/3	199	346		
1969	2/20		219				10/17	512	265		
	3/15	263	77				11/14		274		
	3/22			356			11/21		296		328
	4/5	166		298			11/28		292	186	
	4/26	292					12/5		216		
	5/17		504				12/12		110		
	5/24	201	418				12/19		394		
	5/31		250	141			12/26		205	255	218
	6/14				400	1971	1/16	221	368		
	6/21		165				1/23		242		
	7/12			200			1/30		160	231	240
	7/19		127				2/6		218		
	7/26	112	193	222	196		2/13	199	242		
8/16	216	133				2/20		278			
8/25	342	130	372	143		3/6		322			
9/27	289	281				3/13	274	258		175	
10/18		250		>930		4/24	428	273			
11/27	272					5/1		247			
11/1		382				5/15		246			
11/7	130					5/22		286	226	120	
11/6	280					6/12		195			
11/25	182					6/19		380		371	
11/15		218	282	274		7/17		285			
12/20		313				7/24		280			
1970	2/28	324	156	232	335		9/11		210		
	4/25				402		10/23	193			
	6/13		281				11/13		186		
	6/20	190					12/18		223		177
	6/27			690		1972	1/24		237		
	7/11	315	229				2/19		297	174	304
	8/3	289	197	198	246		3/11	176			
	8/29		242				3/25		344	465	377
	9/19		220		183		4/22		234		
	9/26		175				5/20		204		
9/28				196		6/17			238	428	

が極めて大きく、中毒動物と対照との間には差がみられなかった。このような方法では検知し得ない変化があるのではなからうか。

人にみられた、このように長期にわたる高グリセライド血症は、以上のような文献のおよび実験的な考察の結果、脂肪組織、肝、腸管と、これをリンクする血液という系のどこかに、容易にはもとにもどらない変化が生じて、高脂血症を来したものと考えざるを得な

い。

総 括

油症患者 82 例 (男 39, 女 43) につき血清トライグリセライドの定量を 3 年間毎年実施した結果、平均値 (mg/dl) は最初の年 151, 2 年目 140, 3 年目 136 で、これらの値の間に有意差がなく、3 年経過してもなお高値を維持していることがわかった。

Table 4. Mean values, standard deviations (S. D.) and standard errors of means (S.E.M.) in the three year follow up study for serum triglyceride concentrations in 82 subjects with PCB poisoning.

Year	Number of patients	Number of determinations	Serum triglyceride (mg/100 ml)		
			Mean	S. D.	S.E.M.
1969	82	275	151	74	8
1970	82	165	140	56	6
1971	82	235	136	53	6

文 献

- 1) 鷗沢春生, 伊東靖夫, 納富昭光, 勝木司馬之助: 塩化ビフェニールによる高グリセライド血症. 福岡医誌, 60: 449-454, 1969.
- 2) 鷗沢春生, 伊東靖夫, 納富昭光, 堀澄子, 池浦泰子: 塩化ビフェニールによる高グリセライド血症の臨床的および実験的研究. 福岡医誌, 62: 66-73, 1971.
- 3) 鷗沢春生, 中牟田澄子: トリグリセライド. 臨床化学, 1: 35-41, 1972.
- 4) 鷗沢春生: 血清リポ蛋白の代謝—特に内因性TGの代謝について. 最新医学, 27: 476-481, 1972.
- 5) 山元寅男: Personal communication.

油症患者とオーストラリア抗原

九州大学医学部第三内科学教室 (主任: 井林 博教授)

平山千里・中村正憲

福岡赤十字血液センター (吉成意之所長)

吉成意之

Australia Antigen in Patients with PCB Poisoning

Chisato HIRAYAMA, Masanori NAKAMURA
and Motoyuki YOSHINARI

Third Department of Internal Medicine (Director: Prof. Hiroshi Ibayashi), Faculty of Medicine, Kyushu University, and Blood Transfusion Service (Director: Motoyuki Yoshinari), Fukuoka Red Cross, Fukuoka, Japan

Australia antigen and antibody were detected in patients with PCB poisoning by an immunoelectroosmophoresis. The antigen and antibody were found in 3 cases and none out of 115 patients respectively, indicating no difference in the incidence between the patients and healthy blood donors.

一般に動物における実験的ポリ塩化ビフェニル (PCB) 中毒症においては、感染に対する抵抗性の低下や免疫抑制状態が報告されている。すなわち、PCB 中毒のアヒルで、アヒル肝炎ウイルス感染による死亡率の増大がみとめられており¹⁾、また、PCB 中毒モルモットでは、破傷風毒素感作による免疫細胞の出現が抑制される所見²⁾がえられている。

油症患者においても、その主症状とみなされる瘡瘻の二次感染性や、治療薬剤に対する抵抗性が指摘されており³⁾、また、非特異的気管支炎の合併や、血清免疫グロブリン量の低下などが観察されている⁴⁾。われわれは、油症患者における感染性を検討する目的で、肝炎病原体の関連物質とみなされるオーストラリア抗原 (HAA) を検索しえたのでここに報告する。

研究方法

観察対象となつた油症患者は、1971年度患者検診時福岡地区患者 77 名と、九大油症外来患者 48 名の計 125 名である。対照となつた症例は、福岡赤十字血液センターにおける健康供血者 8606 名である。採取された血液は、血清分離後 -20°C に保存した。

オーストラリア抗原 (HAA) および抗体 (HAAb) は、免疫電気浸透泳動法によつた⁴⁾。検出用の抗血清

および抗原は、油症患者では東大輸血部大河内博士の御好意によるヤマカワ血清および No. 8563 を用い、供血者では東京標準血清製の抗血清および抗原を用いた。免疫電気浸透泳動法は、バルビタール緩衝液 (pH 8.6, $\mu=0.05$) を溶媒とした 1% 寒天ゲルで蔽つた載物ガラスを用い、2 mm 径の小孔を 5 mm 間隔におき、陽極から陰極にかけ抗血清、被検血清、抗原の順におき、1 cm 当り 15V, 2.5 mA で 1 時間泳動し、24 時間後沈降線を観察した。

研究結果

Table 1 に示すように、油症患者 125 名における HAA, HAAb の陽性者は、それぞれ 3 名、0 名であり、検出率はそれぞれ 2.4%、0% であつた。一方、健康供血者 8606 名における HAA, HAAb の陽性者は、それぞれ 194 名、84 名であり、検出率はそれぞれ 2.25%、0.98% であつた。これからみると油症患者および健康供血者における HAA および HAAb の検出率には、有意の差がみとめられなかつた。

次に Table 2 に、HAA 陽性油症患者の主要臨床所見を示した。3 症例中、2 名は女性であり、いずれも 10 才代、20 才代前半の若年者であつた。これらの症例の皮膚重症度、血清中性脂肪量については一定の

Table 1. Hepatitis-associated antigen (HAA) and antibody (HAAb)* in patients with PCB intoxication

Group	No. of cases	HAA positive		HAAb positive	
		No.	%	No.	%
Healthy blood donors	8606	194	2.25	84	0.98
PCB patients	125	3	2.4	0	0.0

* An immunoelectroosmophoresis was used.

Table 2. Clinical notes in 3 PCB patients with positive HAA

Patient	H.H.	N.K.	K.K.
Age; Sex	12; f	12; f	21; m
Grade of skin lesion	2	1	4
Laboratory findings			
Serum triglyceride (mg/100 ml)	94	140	118
Serum alkaline phosphatase (K.A. unit)	—	35.4	19.6
GOT (unit)	—	26	47
GPT (unit)	—	21	43
Serum protein (g/100 ml)	—	6.6	7.8
Albumin (%)	—	63.7	62.0
Globulin (%)			
α_1	—	4.0	5.4
α_2	—	9.1	7.2
β	—	9.1	7.2
γ	—	14.1	18.2

傾向がみとめられなかつた。また、2症例においては、血清アルカリ性フォスファターゼの上昇をみとめたが、トランスアミナーゼ活性、血清蛋白像はほぼ正常範囲内にあり、肝障害や低ガンマグロブリン血症を示唆する成績はえられなかつた。

考 按

HAA は、一般にB型肝炎ウイルスの病原体と関連する抗原として広く認識されており、本邦における健康供血者の陽性率は、およそ1~3%程度である。免疫電気浸透泳動法によると、福岡地区での陽性率は2.3%であり、油症患者の陽性率2.4%との間に有意の差がみとめられなかつた。一方 HAAb の検出率は、福岡地区で1.0%程度であつたが、125名の油症患者では検出されなかつた。この両者の陽性率は有意の差を示さなかつた。

一般に著者ら⁴⁾の成績によると、供血者、肝疾患患者の HAA 陽性者では、陰性者に比べ免疫グロブリンの増加がみとめられる。たとえば、健康供血者にお

ける HAA 陽性者では、陰性者に比べ IgA が高値を示す場合が多い。一方、重松ら⁷⁾の成績によると、油症患者においては一般に免疫グロブリンの低下がみとめられる。免疫グロブリンのうち、とくに IgA の低下がみとめられるが、この IgA の低下は、おそらく本症患者に特有な気管支炎の成因の一部と関連するものと推定されている。従つて、油症患者にみられる免疫グロブリン異常は、かなり本症に特異的なものであり、おそらく気管支や皮膚などの局所的免疫反応の異常を示唆する所見ではないかと推定される。事実、小鶴ら⁵⁾によると、本症患者の骨髄像においては、細網細胞および形質細胞の増加がみとめられており、本症における非特異的炎症像を支持する所見がえられている。

ところで既述したように、Friend ら¹⁾は、アヒルのアヒル肝炎ウイルス感染実験において、PCB 中毒群では死亡率が高い成績をえているが、この成績は、侵襲に対する抵抗力の弱いことを示唆するものである。すなわち、西住ら⁶⁾によると、PCB 中毒マウスでは

肝腫大とならんで、肝の微細構造の変化がみとめられる。また、著者ら³⁾⁹⁾の成績によると、油症患者の肝生検像では、滑面小胞体の異常増加や、糸粒体の変化がみとめられ、酵素誘導を示唆する所見がえられた。従つて、PCB中毒時にウイルスなどの侵襲をうけると、肝臓や全身の障害がより強くおこることが予想され、当然死亡率が増大するものと考えられる。

結 論

油症患者 125 例について、免疫電気滲透泳動法を用いて、オーストラリア抗原および抗体を検出した。その結果、抗原陽性者は 3 例 (2.4%)、抗体陽性者はみとめられなかった。福岡地区における健康供血者における抗原、抗体陽性率は、それぞれ、2.25%、0.98%であるので、油症患者におけるオーストラリア抗原および抗体の検出率は、対照群との間に有意の差異をみとめなかった。

文 献

- 1) Friend, M. and Trainer, D O. : Polychlorinated biphenyl : interaction with duck hepatitis virus. *Science* 170 : 1314-1316, 1970.
- 2) 五島応安, 樋口謙太郎 : 油症 (塩化ビフェニ-

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., Tominaga, K., Irisa, T. and Nakamura, M. : Serum γ -globulins and hepatitis-associated antigen in blood donors, chronic liver disease and primary hepatoma. *Digestion* (in press).

5) 小鶴三男, 本村正治, 酒井好古, 平岩広司, 八田喜弘, 竹内和昭, 井上国昭, 檜本千鶴子 : 塩化ビフェニール中毒症の血液学的所見. 福岡医誌, 62 : 163-166, 1971.

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

7) 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, 城戸優先, 江森浩三, 利光央 : 油症における呼吸障害の臨床的ならびに実験的研究. 福岡医誌, 62 : 150-156, 1971.

8) Vos, J. B. and DeRoij, T. : Immunosuppressive activity of a polychlorinated biphenyl preparation on the humoral immune response in guinea pigs. *Toxic. Appl. Pharm.* 21 : 549-555, 1972.

9) 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.

油症における免疫グロブリン値について

九州大学医学部胸部疾患研究施設 (指導: 杉山浩太郎教授)

齊藤 玲子・重松 信昭

石丸 秀三

Immunoglobulin Levels in Serum and Sputum of Patients with PCB Poisoning

Reiko SAITO, Nobuaki SHIGEMATSU and
Shuzo ISHIMARU

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

Immunoglobulin levels in 149 samples of serum of 72 patients (59 adult and 13 children) were determined from March 1970 to March 1972. IgA in sputum of 9 adult patients were also examined.

1) IgA and IgM levels in serum of the patients were decreased and IgG level increased in 1970. They were restored to normal range in 1972, except a few cases, of which IgA remains still in lower level.

2) IgA level in a few cases with respiratory symptoms was less than 50 mg/dl, though no statistically significant relationship between IgA level and clinical symptoms was detected.

3) IgM level was significantly lower in the patients with severe dermatological symptoms (Grade IV).

4) IgA level in sputum of the patients was not lowered.

油症患者の血清免疫グロブリン値に関して、先に昭和45年3月より8月までの成績を検討し、IgGの増加、IgMおよびIgAの減少を報告した³⁾が、その後さらに例数を増し、一部の例ではその変動をfollow upし得たので、今回は昭和47年3月までの検査値について検討を行なった。

対象と方法

検討症例は九大油症外来を受診した油症患者72名で、うち成人は59名(男24名、女35名)、13才未満の小児が13名(男6名、女7名)であった。年齢構成は成人では、20才未満9名、20~29才10名、30~39才21名、40~49才9名、50~59才8名、60才以上2名であり、小児では4才3名、6才2名、7才2名、8才3名、9才1名、10才2名であった。

測定法はBehringwerke社製Partigenを用いて、radial single immunodiffusion法により、45年3月より47年3月までの2年間にわたり、のべ149

回の測定を行なった。

なお45年5~7月の間に、成人患者9名について、喀痰中免疫グロブリンを同方法により測定した。

結 果

1. 血清免疫グロブリン値

(1) 成人(表1)

昭和45年3月より6月までに測定した28例については、IgG 1655±414(単位はmg/dl、平均値と標準偏差を示す。以下同様) IgM 127±57、IgA 151±77であった。この値は対照として測定した健康成人57名(男43名、女14名、20才代の若年者)の値と比較すると、IgGで有意の増加を示し、IgMとIgAでは有意の減少を示していた。

45年7月より10月までの27例については、IgG 1843±628、IgM 186±92、IgA 286±100であり、IgGとIgAでは対照に比し、また前期と比較しても増加していた。

Table 1. Serum immunoglobulin levels in adult patients with PCB poisoning (mg/dl, mean±S. D.)

Date of exam.	Cases	IgG	IgM	IgA
Mar.~June 1970	28	1655±414*	127± 57**	151± 77**
July~Oct. 1970	27	1843±628*	186± 92	286±100*
Jan.~Mar. 1971	9	1516±471*	225±103*	253±149
June~Aug. 1971	13	1571±341*	185± 65	203± 64
Oct.~Dec. 1971	24	1586±604*	172± 88	232± 70
Jan.~Mar. 1972	29	1340±447	166± 91	206± 97
Control	57	1243±329	170± 54	207± 96

* Significant increase ($P<0.01$) compared with control** Significant decrease ($P<0.01$) compared with control

46年1~3月の9例では、IgG 1516±471, IgM 225±103, IgA 253±149 であり、46年6~8月の13例では IgG 1571±341, IgM 185±65, IgA 203±64 であり、10~12月の24例では IgG 1586±604, IgM 172±88, IgA 232±70 であった。46年には引き続き IgG の増加が見られるほかに、1~3月では IgM も増加していたが、IgA は正常範囲であった。

47年1~3月の29例では IgG 1340±447, IgM 166±91, IgA 206±97 で、いずれも対照に比し差が見られなかった。

次に、皮膚症状および呼吸器症状と血清免疫グロブリン値との関連について検討した。

皮膚症状で症度Ⅰ~Ⅲ度の40例では、IgG 1599±520, IgM 183±85, IgA 204±91 であり、症度Ⅳの7例では IgG 1433±433, IgM 104±37, IgA 155±70 であつて、IgM のみⅠ~Ⅲ度に比して、Ⅳ症度の症例が有意に低下していた。呼吸器症状に関しては、咳嗽喀痰等のほとんど、あるいは全く見られない24例では IgG 1603±439, IgM 198±81, IgA 201±99 であり、症状を有する29例では IgG 1622±366, IgM 155±90, IgA 196±94 であつて、各免疫グロブリンとも有意差が見られなかった。ただ個々の症例については有意差を疑わせる所見があり、小児の例についての所見と共に考察の項で詳述する。

(2) 小児 (表2)

45年には、4才の1例は IgG 500, IgM 60, IgA 40 であり、6~8才の5例の平均値は IgG 802, IgM 78, IgA 34 であり、9~11才の3例の平均値は IgG 713, IgM 98, IgA 20 であつた。

46年には、4才3例の平均値は IgG 893, IgM 173, IgA 128 であり、6~8才の3例の平均値は、IgG 1340, IgM 137, IgA 139 であつた。

Table 2. Serum immunoglobulin levels in juvenile patients with PCB poisoning (mg/dl)

Age (yrs.)	Date of exam.	Cases	IgG	IgM	IgA
4	1970	1	500	60	40
	1971	3	893	173	128
	normal*		929±228	58±17	93±27
6~8	1970	5	802	78	34
	1971	3	1340	137	139
	1972	2	780	116	84
	normal*		923±256	65±23	124±45
9~10	1970	3	713	98	20
	normal*		1124±235	79±33	131±60

* Normal values quoted from Stiehm & Fudenberg⁴⁾

47年に測定した6~8才の2例では IgG 780, IgM 116, IgA 84 であつた。Stiehm ら⁴⁾の正常値と比較すると、45年に IgA の低下が著明であるが IgG もやや低値のものが多し。46年には6~8才児で IgG がやや高い。また、46年以降測定した全小児で IgM は高値の傾向が見られている。

なお、45年前半期に始まつて、2回以上経過を追つて測定し得たものについては、図1に示すごとく、各免疫グロブリンとも、3カ月より8カ月の間に一過性に、かなりの上昇を示したものがあつたが、漸次正常範囲に回復する傾向が見られている。ただ一部成人および小児では、なお IgA と IgM の低値の傾向を示すものがあつた。

2. 喀 痰

材料は生理食塩液で希釈し均質化して測定したため、各成分の比率で表わしている。IgA の総蛋白

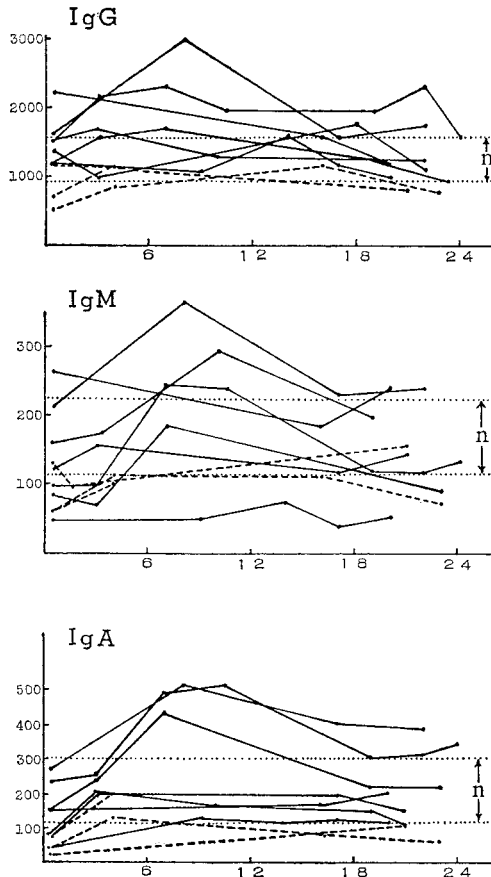


Fig. 1. Serum immunoglobulin levels in ten patients

Ordinate: concentration (mg/dl) of Ig, abscissa: months from the first examination, n: normal range, solid line: adult, dotted line: juvenile.

(Lowry 法で測定) に対する比 (IgA/T. P.) は 13% であり, Albumin に対する比 (IgA/Alb) は 2.38 であり, IgG と IgA との比 (IgG/IgA) は 0.58 であつた。

考 察

油症患者は気道感染を来し易い傾向があり, 重松らが検討した 203 名中約 40% に慢性気管支炎類似の臨床像を呈する呼吸器症状を認め, また検討中の約半数で喀痰中に好中球の増多が認められている³⁾. かかる呼吸器障害の原因として, PCB による気管支・肺自浄機能の低下の可能性が考えられる。

一方, 個体の免疫学的反応性は感染に対する抵抗において重要な地位を占めるものであるが, 最近動物実

験において, PCB による免疫抑制効果が報告されており⁸⁾, 油症患者においても, 全身性および局所性の免疫能の指標として, 血清および喀痰中の免疫グロブリンの検討が必要と考えられる。

約 2 年間にわたる我々の検討成績では, 血清 IgG 値の軽度増加が, 47 年以降の測定例を除く全期を通じて認められたが, これは, 本症患者の多くに, 反復する, あるいは慢性に持続する気道感染が存在する結果であるのかも知れない。

血清 IgM 値は 45 年の前半期には軽度の低値を示しているが, その後増加し, 一時正常以上の高値を示したあと, 正常域に達している。血清 IgA 値も IgM とほぼ同様の経過をとっている。反復する気道感染と IgA の欠如, ないし低下との関連について, 従来より報告が見られているが⁷⁾, 本症患者では初期に IgA の減少が見られており, 特に小児で著明であつた。しかし, 45 年後半の成人測定例では, 対照と比較しても有意の高値を示しており, 46 年以降は正常域に留まっている。

次に各免疫グロブリンとも呼吸器症状の有無によって, 推計学的有意差は見られなかつたが, 呼吸器症状のない 24 例中では, IgA 値 100 以下のものが 3 例で 50 以下の例はなかつたのに比し, 呼吸器症状を有する 29 例中, 100 以下のものが 5 例あり, うち 2 例は 50 以下であつた。また成人の 1 例および小児 2 例で, 46 年と 47 年に至つてもなお IgA の低値を示しているものが見られた。IgA は正常人においても, 高度の低下を示すことがあり得るが, 油症による免疫能抑制の結果であることも否定出来ない。

いずれにせよ検討を開始した時期は, すでに油症発生後 2 年近く経過しているもので, 発症早期にはかなり免疫能の抑制があつて気道感染に関与した可能性は否定出来ない。その後感染による抗原刺激の持続, ないしは反復のため, IgG や IgA の高値を一時的に來したが, 治療後徐々に回復に向つている課程として, 本成績を考えることも可能かと考えられるが, 少なくとも永続的な血清免疫グロブリンの減少を來すような変化は, 大多数の例では生じていなかったといつてよいであろう。

さらに気道感染の抵抗には, 血清中よりも局所の分泌性 IgA が重要であるといわれているが⁵⁾⁶⁾, 本症患者の喀痰中 IgA の, IgG および total protein との比を, 正常人についての従来の報告と比較すると, むしろ IgA は相対的に増加している。すなわち IgA/T. P. は本症例では平均 13% で, Falk ら¹⁾ の正常人

6例での平均は7.5%であり、また正常人のIgG/IgAはKeimowitz²⁾によると0.72, Tomasi³⁾によるとほぼ1であるが、本症例では0.58であった。少なくとも検索した時期、症例においては、局所免疫機構の低下を示唆する所見は認められなかった。

ま と め

油症患者72名(成人59名小児13名)について、体液性免疫能の指標として、血清免疫グロブリンを延べ149回測定し、また局所防禦機能の指標として、成人患者9名について喀痰中IgAの検討を行った。

1) 油症患者においては、検討開始初期において血清IgAおよびIgMの低下、IgGの増加などの異常所見が認められたが、現在は各免疫グロブリンとも大多数において正常値を示しており、一、二の例を除いては、永続的な免疫能の抑制を示唆する所見は認められていない。

2) 呼吸器症状の有無とIgA値との関係は、症状の有無別によつて推計学的有意差は見られなかったが、症状を有する29例中IgA値の特に低いものが多い傾向がみられた。

3) 皮膚症状との関係は、Ⅳ症度のものではIgMのみ有意に低下していた。

4) 喀痰中のIgAは低下していなかった。

文 献

1) Falk, G. A. et al.: Immunoglobulins in the bronchial washings of patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Amer. Rev. Resp. Dis.* 105: 14, 1972.

2) Keimowitz, R. I.: Immunoglobulins in normal human tracheobronchial washings. A qualitative and quantitative study. *J. Lab. Clin. Med.* 63: 54, 1964.

3) 重松信昭他: 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, 1971.

4) Stiehm, E. R. and Fudenberg, H. H.: Serum levels of immunoglobulins in health and disease: A survey. *Pediatrics* 37: 715, 1966.

5) Tomasi, T. B. Jr.: Human immunoglobulin A. *New Eng. J. Med.* 279: 1327, 1968.

6) Tomasi, T. B. and Bienenstock, J.: Secretory immunoglobulin. *Advan. Immunol.*, 9: 1, 1968.

7) Vassallo, C. L. et al.: Recurrent respiratory infections in a family with IgA deficiency. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 101: 245, 1970.

8) Vos, J. G. and De Rou, Th.: Immunosuppressive activity of a polychlorinated biphenyl preparation on the humoral immune response in guinea pigs. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 21: 549, 1972.

油症患者に対する絶食療法の効果

兵庫県津名郡五色町 都志診療所

今 村 基 雄

Fasting Therapy of Yusho

Motoo IMAMURA

Tsushi Clinic, Goshikicho, Tsunagun, Hyogoken

Twenty patients of Yusho complaining of several neurological and dermatological symptoms were subjected to fasting therapy for 8-14 days. This therapy consisted of absolute fast except water for 2 days and of feeding of fruits and vegetable juice during the subsequent days. Occasionally milk was also supplied. A dramatic effect was observed in some patients with stubborn headache, bronchitis or emesis. In general, fasting therapy was effective against neurological symptoms, whereas dermatological symptoms were rather resistant to this therapy.

油症の治療法について決定的方法のない現在⁵⁾⁶⁾, 絶食療法も試みるべき一法と考え、1970年10月から1972年5月まで油症患者20人に対して絶食療法を施行し、予想以上の好成績を得たので報告する。

被 験 者

20人の患者を出身地区別に分類すれば、北九州地区12人、福岡市5人、長崎県1人、広島県2人である。

性別は男性8人、女性12人、年齢は16才より50才までで、全例の年齢と臨床症状の程度はTable 1に示す。

絶食療法を行なう前には適否を決める必要がある。一般診察のほか胸部X線写真、心電図、必要に応じて胃腸のX線検査を行ない、結核性疾患、癌はもちろん、心臓、肝臓、腎臓その他に高度の病変を併発している者は適応なしとして除外する。軽労働(事務的な仕事、家庭内の仕事、通院、通学、通勤)に堪え得るだけの体力を保持している者のみに行なう。また標準体重の80%に満たないやせた者はさける。年齢は一応中学生(12才以上)から60才までの者とし、小学生以下と高齢者は除外する。しかしこれら一般的適応に合わなくても、障害の程度の軽い場合は緩法(後述)で行なえば堪えることが多い。油症患者の来院者中、適応なしと判断して絶食療法を断念したのは1例だけであつた。

絶食療法の方法

(1) 絶食前(準備期)の2日間はカユ食(平常量の1/2~1/3 Cal)を与える。

(2) 絶食期間は体力、病状、年齢に応じて通常10~15日とする。油症患者の場合は8~14日(平均10.9日)であつた。

(3) 絶食期の初めの2日間は水だけ1日量1500~2000 ml 与える。

(4) 3日目よりジュース(数種の生野菜と果実の絞り汁)を200 ml ずつ1日2~3回与える。

(5) 絶食の経過を観察して、体重減少の激しい者や、併発症があり体力が弱っている者には、絶食3~5日目よりジュースのほかに牛乳を朝、夕2回200 ml ずつ与える(緩法)。

(注) 体重減少率は個人差があるが、平均して5日間で約6~8%、10日間で10%前後、14日間で12%前後である。5日間で9~10%減少する者は、同日から絶食を中止し復食すべきである。20人の油症患者中には中止した者は一人もなかつた。

(6) 絶食1日目に下剤を与え、その後便通のない場合は、2日ごとに緩下剤または浣腸によつて排便を促す。

(7) 復食期には流動食、半流動食、軟食を経て徐々に常食に戻す。常食は1日量約1800~2000 Cal とする。

(8) 絶食期、復食期を通じて、体力に応じた軽い運動(散歩, 釣), または読書, テレビ, 編み物などを適宜許可する。入浴は絶食期と復食3~4日目まで禁ずる。

(9) 絶食患者の80%位は絶食2日目ごろに軽い吐き気を訴えるが、吐き気が強い者または不安状態にある者には chlorpromazine 12.5 mg の皮下注射を行なう(20人中2人に行なつた)。

(10) 復食期に入れば毎食後複合ビタミンB剤を与える。

(11) 復食期間は10~15日とし、退院後も10日間くらいは過食せぬよう注意を与えておく。

絶食療法全期を通じての変化

(1) 前述のように絶食2日目には大多数の者が軽い吐き気, 脱力感を訴えるが、多くは放置してよい。3日目以後はかえって一般状態良好となり、飢餓感も軽くなる。

絶食5~6日以後になると、いわゆる宿便と称する

黒褐色または黒色の排便があるが、これは血便ではなく、潰瘍、慢性胃炎以外の者の宿便は潜血反応(-)または(±)程度である。黒色、黒褐色は胆汁色素によるものと思われる。

(3) 絶食2~3日目に黒便が出るのは血便で潜血反応も(++)であり、潰瘍患者によく見られる。そういう場合は直ちに絶食を中止する。これにあたる例は油症患者には1人もなかつた。

(4) 油症患者は神経症状(頭痛, 頭重, 吐き気, 関節痛, しびれ感, 疲労感等)を訴える者が多いが、絶食2~3日目には一時的に増悪することがある。しかし4~5日目ごろより徐々に、あるいは急速に軽快, 消失し始める。絶食期間中は消失しなくても復食期になつて軽快消失する例もある。一方入院中に神経症状がほとんど消失していたのに、退院後再発した例もあった(これは無効例とする)。

(5) 皮膚症状は1回の絶食では著明な好転は見られないが、発疹, 色素沈着, 毛孔の黒点, 爪の変色, 歯肉の着色等の症状がごく徐々に軽快し、退院後もな

Table 1. Survey of 20 cases

Case No.	Severity*	Age and Sex	Fasting period (day)	Body height (cm)	Body weight (kg)		Blood pressure (mmHg)		Clinical effect**	
					before	after	before	after	Neurol.	Dermat.
1	III	32 ♀	10	161	47.2	41.8	110-70	90-60	++	++
2	III	34 ♀	10	153	52.3	47.0	120-75	92-60	+	+
3	III	28 ♀	10	155	58.0	52.1	105-70	95-70	+	--
4	II	25 ♀	12	150	50.0	44.4	120-75	100-70	++	+
5	II	23 ♂	10	163	49.0	44.1	105-65	90-60	++	+
6	III	46 ♀	12	150	66.8	61.0	125-85	95-70	++	+
7	III	26 ♀	12	148	52.0	46.2	110-65	90-60	--	--
8	I	22 ♀	10	154	50.5	46.0	115-75	95-65	++	+
9	II	25 ♂	12	160	73.6	67.8	128-80	105-75	++	+
10	II	23 ♂	10	174	59.0	54.2	110-75	92-65	++	+
11	I	17 ♂	8	160	44.6	41.0	105-60	90-55	+	+
12	III	47 ♀	14	156	62.0	56.0	130-80	95-70	++	+
13	II	22 ♀	12	162	60.4	54.5	115-70	92-60	++	+
14	III	40 ♂	12	155	52.0	45.9	130-82	95-70	++	--
15	III	50 ♀	12	152	52.2	46.0	135-80	85-50	++	+
16	II	21 ♀	10	166	53.2	48.5	120-70	85-60	++	+
17	II	19 ♀	10	152	51.0	46.2	105-70	85-55	+	+
18	II	19 ♂	10	169	55.2	49.0	105-70	80-58	+	--
19	I	16 ♀	12	151	47.0	42.2	110-80	90-72	++	+
20	II	39 ♀	10	147	42.6	37.8	128-82	95-70	+	+

* Severity was judged by clinical symptoms; III: severe, II: moderate, I: light.

** Clinical effect, ++: marked effect, +: slight effect, --: no effect.

No. 1 had twice fasting experiences before this time, No. 2 and No. 4 were subjected to another fasting therapy after this time.

お少しづつ軽快していく例もある。しかし中には全く変化しない例もある。

著効のあった症例

(1) 症例 No. 1 発病当初は北九州の油症患者中でも重症の方であつたが、10日間の絶食を3回繰り返して、神経症状も皮膚症状もほとんど全快の域に達している。47年7月油症発病後始めて出産の予定である。

(2) 症例 No. 6 発病後3年間毎日少量の子宮出血が続いていたが、絶食7日目より止つた。退院後1年3カ月の今日まで異常出血なく、その他の症状も著明に好転している。

(3) 症例 No. 12 発病当初より3年間、慢性気管支炎が治らず、咳、痰、喘鳴が続き、ラッセルが著明に聴取されていたが、絶食4日目ごろより軽快し始め、10日目ごろには咳と痰は約1/10に減少、ラッセルは全く消失した。同様に激しい頭痛発作(数分間続く)も頭重も徐々に軽快消失した。退院後約8カ月の現在も快調で、顔面のどす黒い色と鼻翼の青黒い色素沈着もやや軽快した。

(4) 症例 No. 14 発病後間もなく昼夜激しい頭痛発作におそわれ、そのつど鎮痛剤の注射を受けたが止まず、脳腫瘍の疑いで手術を受けることになつたが、その当日手術を断り、長崎から当院に入院した。絶食4~5日目までは毎日激しい頭痛に悩まされたが、本人の希望で注射も投薬もしなかつた。絶食7日目の朝の回診の時「3年半ぶりに昨夜は頭痛発作が来ませんでした」と欣喜して報告した。その前日まで連日苦しんでいた発作が突如として消失したのである。絶食は12日で終り、復食1日目までは頭重が僅かに残っていたが、復食2日目に夜おそくまで読書したためか、また発作が起つた(約10分間)。しかしそれが最後で、退院後4カ月の今日まで1度も起らず、頭のしびれ感も完全に消失した由。ただし軽度ながら存在する皮膚症状はほとんど変化がないという。

(5) 症例 No. 15 強度の吐き気、手足のしびれ、顔面や下肢の浮腫、頭痛、色素沈着等を訴えて入院した。絶食2日目は、すべての症状が増悪したが、4日目より次第に回復し始め、ことに強度の嘔気が急速に消失した。絶食12日

目には神経症状のほとんどすべてが消失した。皮膚症状は退院までは不変であつたが、退院後1カ月ころより手の爪の色が徐々によくなつた。3カ月後には、それまで全く消失していた嗅覚が僅かながら出現した。一般状態は相変わらず快調という。

治療成績の総括

20人の油症患者に絶食療法の厳法(水とジュース)で13人、緩法(水、ジュース、牛乳)で7人治療した結果は次のようにまとめられ、詳細はTable 1に示す。なお厳法と緩法の治療成績の間には明確な差異は認められなかつた。

(1) 神経症状を主として判定すると、次のように有効例19人で奏効率は95%となり、特に著効例が多い。

著効例	13
軽快例	6
無効例	1

(2) 皮膚症状を主として見る場合には、有効例16人で奏効率は80%となるが、この場合はやや軽快する程度の者が多い。

著効例	1 (3回反復)
軽快例	15
無効例	4

(3) 6例について中性脂肪の変動を検査したが、いずれも最も増加する時期は絶食終了後、すなわち復食10日から25日ごろで、その後次第に減少し、40~70日ごろに最低となつた(Fig. 1)。

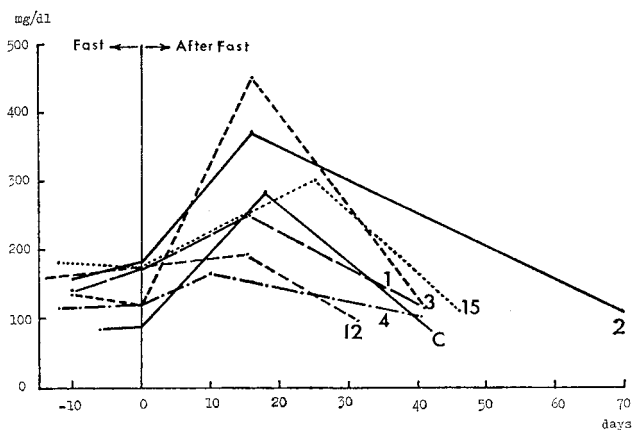


Fig. 1. Serum triglyceride level during and after fasting therapy.

Ordinate: triglyceride level (mg/dl), abscissa: days (0=end of fasting), C: control (a healthy person), Number of the line: case number of patients.

健康体である筆者自身が7日間絶食を行なつて中性脂肪の変動を検討した場合も、油症患者と同様に最高値を示したのは復食18日目で、その後漸減し42日目には絶食前の正常値に戻つた。

考 察

私は三十数年間の絶食療法の経験をもつので、治療困難のため患者も医師も苦しんでいる油症の治療に役立てばと思つて、患者の希望者に施行してみたところ、予想以上に好転する場合が多かつた。患者はその結果を聞き伝えて次々と来院し、20人に達したので一応まとめて報告することにした。

結果で述べたように、この療法が特に良好果を示すのは神経症状で、1回の絶食療法でも多年の頭痛が消失するほど著効を奏した例がある。それに対して皮膚症状は1回ではわずかに好転する程度に留まり、著効例は3回くりかえした1例のみである。いうまでもなく本法はすべての油症患者に適用されるものではなく、慎重に患者を選出し、周到な注意をもつて指導しなければならぬ。

油症に対する効果の説明としては、神経などに蓄積したPCBを動かす可能性が動物実験で考えられている(田中⁴⁾)。PCBと性質の似たBHCの体内蓄積が絶食で減少するという報告(大柴³⁾)や、血中および尿中のBHCが絶食で増加するという報告(甲田²⁾)、さらにDDTの排泄が絶食で増加する報告(Dale¹⁾)などから推察して、油症原因物質PCBが絶食によつて排泄を促されるか、少なくとも症状をおこす部位から移動することが第一の有効原因であろう。一方飢餓という強烈な刺激と新陳代謝の大変調が、自律神経系、ホルモン系に強い影響を与えて、二次的に奏効することも第二の要因になると思われる。

近年PCB、DDT、BHCなどの蓄積性有機塩素が体脂肪にたまり、それらがエネルギーの急激な要求の

とき脂肪から放出されて、急性中毒をおこすかもしれないという記事を読んだことがある。もしその可能性があるならば、正常人でも有機塩素蓄積の多い日本人では絶食療法が危険ということになるが、私は電話で日本絶食療法研究会の3人の医師に問合せたところ、過去5年間にそれを思わせる事例は1例もないという返事であつたし、私自身も経験しない。私を加えて4人で5年間に指導した絶食患者は4000人を越すので、まず心配はいらないと思う。しかし初期の油症患者など、PCBの移動が有害と思われる場合には避けるべきであろう。

結 語

油症患者20人につき絶食療法を施した結果、頭痛などの神経症状はよく改善され、著効例は13例に及んだ。しかし皮膚症状はやや軽快する程度で、著効例は3回の絶食療法を経た1例のみであつた。

御助言いただいた九大田中潔教授、倉恒匡徳教授、平山千里助教授、福大利谷昭治教授、第一薬大増田義人助教授に感謝いたします。

文 献

- 1) Dale, W. E., Gaines, T. B. and Hayes, W. J.: Storage and excretion of DDT in starved rats. *Toxic. appl. Pharmacol.* 4: 89-106, 1962.
- 2) 甲田光雄: 断食者の血液、尿中のBHC量。阪大有害食品研究会口演(1971-9-14)。
- 3) 大柴恵一: 連続摂取による生体内 β および γ -BHCの消長に関する実験的研究。阪市大医誌, 21: 1-9, 1972.
- 4) 田中潔・小松富美子: 微量PCBによるラットの麻酔短縮現象。福岡医誌, 63: 360-366, 1972.
- 5) 油症研究報告第1集: 福岡医誌, 60: 6号(特集号), 1969.
- 6) 油症研究報告第2集: 福岡医誌, 62: 1号(特集号), 1971.

塩化ビフェニール (PCB) の体内消失に及ぼす 高圧酸素 (OHP) の影響

九州労災病院 高圧医療研究部

林 皓・合馬 紘

Effect of OHP (Oxygenation under High Pressure) upon Elimination of PCB in Rats

Ko HAYASHI and Hiroshi OOMA

Research Institute of Hyperbaric Medicine, Kyushu Rosai
Hospital, Kokura, Kitakyushu City, Japan

Hexobarbital sleeping time in rats was adopted as an indicator of PCB elimination from the body. Female Wistar King rats were divided into 3 groups: (1) Control, (2) treated with Kaneclor-500 (30 mg/kg p. o. × 1), and (3) Kaneclor-500+OHP. OHP was applied 3 hours every day for 22 days by putting the animal into hyperbaric chamber filled with pure oxygen of 2 atmosphere absolute. The recovery course of sleeping time reduced by PCB was not influenced by OHP, indicating that OHP was not effective to facilitate PCB elimination.

いわゆる油症 (PCB 中毒) の治療法としては、各種の薬物療法、温泉療法、絶食療法などが試みられ、一部に効果を挙げているが、なお充分適確な治療法が発見されていない。われわれはかねてより高圧酸素 (OHP = oxygenation under high pressure) の生体に対する影響、ことにその臨床応用について研究しているので、これを PCB の体内消失促進の目的で実験的に使用してみようと思った。

OHP は現在まで、絶対的適応として減圧症 (潜水病、潜函病) (Bennett and Elliott), 急性一酸化炭素中毒症 (林, 武谷), 嫌気性菌感染症などがあげられ、比較的適応としては麻痺性イレウス, 特発性脱疽, 熱傷 (池田) 等がある。そのほかにも催眠薬などの急性薬物中毒に対する応用があり、慢性中毒としてはキノホルム中毒症といわれる SMON にも効果があると報告され (鈴木), この点はわれわれの経験でもかなりの改善を認めた。このような文献から、OHP が PCB の代謝、排泄に促進的に働きはしないか、あるいは PCB 中毒の生体に何か有利な影響を及ぼしはしないかとの期待をもって、この実験に着手した。

PCB による生体の反応として最も鋭敏なのは、肝のミクロゾーム系薬物代謝酵素誘導であり、それを実

験的連続的に測定するにはラットにおける hexobarbital 麻酔時間の短縮をみるのがよいといわれる (小松・田中)。よって今回はその麻酔短縮現象を生体内 PCB 消失の指標として使用することにした。

実験方法

実験動物には Wistar King 系雌ラットで、実験開始時体重が 100 g 前後のものを使用した。

PCB としてはカネクロール 500 の 30 mg/kg を 1 回だけ経口応用した。本品は水にとけないのでアラビアゴムで 15 mg/ml の水性懸濁液を作り、金属ゾルデで胃内に注入した。

麻酔時間測定は、hexobarbital Na 130 mg/kg 腹腔内注射後、立直り反射の消失から自然回復までの時間を分単位で計測した。

OHP のスケジュールとしては、実験用円筒型高圧タンク (直径 85 cm, 長さ 224 cm, 耐圧能力 20 kg) の中に動物を入れ、純酸素を 10 分後に 2 絶対気圧 (atmosphere absolute = ATA) になるように加圧し、2 ATA を 3 時間維持した後、30 分かけて減圧し平圧に戻すようにした (Fig. 1)。

加圧中は充分な換気を行なつて CO₂ のタンク内蓄積を防ぎ、タンク内は室温に保つようにする。またタ

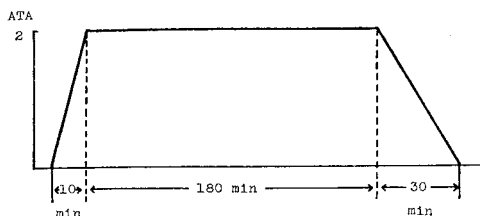


Fig. 1. Schedule of OHP

リンクのぞき窓から常時観察し、ラットの行動変化の有無を記録した。OHP は毎日同じ時刻に開始（午前10時）および終了（午後1時40分）し、ラットの生体リズムによる誤差を除くように努めた。

実験成績

ラット 24 匹を 3 分して 8 匹ずつの 3 群を作った。

A 群：対照群（無処置）

B 群：PCB 群（カネクロール 500 30 mg/kg 経口投与）

C 群：PCB+OHP 群（カネクロール同上、OHP を 2 日後から毎日 1 回 22 日間処置）

C 群の OHP 処置時において、加圧中の動物を観察すると、けいれんその他の異常所見はなく、加圧後の飼料摂取も正常であった。3 群の体重増加曲線は Fig. 2 のようにほとんど同じで、PCB の影響も、OHP の影響も認めることはできない。

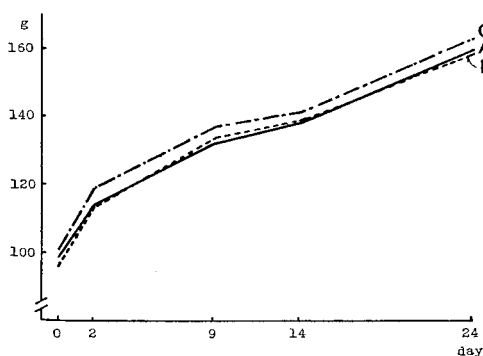


Fig. 2. Increase of body weight of rats during experimental period.

A: control group, B: PCB-treated group, C: PCB and OHP-treated group
Ordinate: body weight (g), abscissa: day

A, B, C 3 群について、PCB 投与前（3 日前）、2 日後、9 日後、14 日後、24 日後の合計 5 回 hexobarbital 麻酔時間測定を行なった。その結果、PCB 投与前は 3 群とも 80 分前後の麻酔時間を示していた

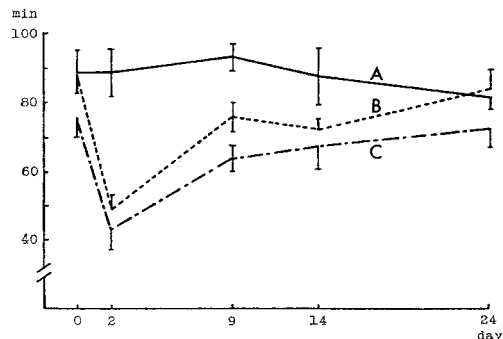


Fig. 3. Effect of PCB and OHP on hexobarbital sleeping time.

A: control group, B: PCB-treated group, C: PCB and OHP-treated group
Ordinate: Sleeping time (min), abscissa: day, vertical bars: standard errors

が、PCB をのませた B, C 群では、2 日後に麻酔短縮が著明におこり、PCB 応用前に比してそれぞれ 56%, 57% になった。この短縮は B 群では次第に回復し、24 日後には A 群と等しくなった。C 群は OHP を連日与えたのであるが、初めから B 群よりやや低い値を示していた麻酔時間は、終始 B 群の下に平行線として経過し、OHP の影響は全く認められなかった (Fig. 3)。

考 察

OHP を行なう場合注意を要する点は、第一に急性酸素中毒 (Paul-Bert 効果) の発生を防ぎ、第二に減圧症を予防することである。人体では 2.8 ATA 以下の純酸素吸入は、30~60 分程度ならば酸素中毒をおこすことはほとんどない。ラットの実験ではそれより低い 2 ATA を使用したし、実験中の行動観察でも、けいれん等急性酸素中毒を思わせる所見がなかった。また減圧症予防に関しては、一般に小動物は減圧症にかかりにくい性質があるし、実験後のラット行動にも全く異常がなかったため、この点も心配がなく、要するに OHP の直接の影響は無視できると思う。

PCB による麻酔短縮は、酵素誘導現象によるもので、その程度は大体生体内 PCB の量と平行的と考えられる (小松・田中, 田中・小松)。1 回のませた PCB がラットの体内から自然に消失して行くと、麻酔短縮は次第に回復して、われわれが使った条件 (♀ラット, 体重 100 g, カネクロール 500 30 mg/kg 1 回経口応用, hexobarbital 130 mg/kg i. p.) では、

24日で対照と等しくなった。Fig. 3におけるBの曲線は、この条件の standard となる回復経過である。

それに対して全く同じ条件に OHP を毎日3時間加えた群では、OHP の影響を認めることができず、B と平行的なCの曲線 (Fig. 3) を得た。これは OHP が PCB の生体内消失に対して、促進的にも抑制的にも作用しないことを意味する。PCB の体内消失には、排泄と分解 (代謝) があるが、ことによつたら OHP が代謝促進的に働くのでないかとの希望をもつたけれども、もともと代謝されにくい物質であるため (吉村)、やはり無効の結果が出たのは残念である。しかしながら油症患者の神経症状等に対する臨床効果については、SMON に有効と同じような意味で効く可能性があり、今後試みる価値は残されている。

結 語

PCB 投与ラットにおける hexobarbital 麻酔時間短縮現象を指標として、高圧酸素の影響を検したが、1日3時間ずつ3週間連日の高圧酸素処置でも、PCB 単独群との間に全く差異が認められなかつた。すなわち生体内 PCB の消失は、高圧酸素という物理的因子で促進されなかつた。

御指導と御校閲をいただいた九大田中潔教授、平山

千里助教授、および協力していただいた小松富美子助手に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Bennett, P. B. and Elliott, D. H.: The physiology and medicine of diving and compressed air work. Tindall and Cassell, London, 1969.
- 2) 林皓, 重藤脩, 宮崎募, 波多野貴治: 2, 3 のパラメーターによる急性一酸化炭素中毒症の治療と考え方. 日本高気圧環境医学会誌, 5: 38-42, 1970.
- 3) 池田晃治, 安喰弘, 長尾恒, 吉野勝美: 熱傷と高圧酸素療法. 外科, 31: 138-142, 1969.
- 4) 小松富美子, 田中潔: Chlorobiphenyls による hexobarbital 麻酔短縮現象と血清中性脂肪の変動. 福岡医誌, 62: 35-41, 1971.
- 5) 鈴木一, 齊藤春雄, 新津勝宏, 金谷春之, 池田嘉光ほか2名: SMON に対する高圧酸素療法について (第3報). 日本高気圧環境医学会誌, 6: 80-82, 1972.
- 6) 武谷敬之, 高野光子, 田村昭子, 北条泰, 安田耕一郎ほか2名: 一酸化炭素中毒に関する研究. 麻酔, 19: 172-179, 1970.
- 7) 田中潔, 小松富美子: 微量 PCB によるラットの麻酔短縮現象. 福岡医誌, 63: 360-366, 1972.
- 8) 吉村英敏ほか10名: ^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.

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、写真版代等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) 等、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）、著者名を記し、別刷所要部数を赤字で付記する。
7. 原著論文にはかならず総括（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、番号をつけて記載する。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、写植料等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かぎる。原稿の受付は福岡医学雑誌編集室（医学図書館1階）で行なう。

編集幹事：田中 潔（薬理）、中尾弘之（精神科）、遠城寺宗知（病理）

昭和47年10月25日発行

九州大学医学部内

発行所 福岡医学会

（日本出版協会準会員番号 B 211042 振替 福岡 2233）

編集兼発行者 田 中 潔
印刷者 間 茂 樹
印刷所 秀巧社印刷株式会社
福岡市南区塩原1194番地の1