油症研究——この10年間の推移

吉原新一,^{1a)} 吉村英敏^{1b)}

広島大学医学部総合薬学科^{1a)}

九州大学薬学部^{1b)}

Study for "Yusho" — The Progress in this Decade

SHIN'ICHI YOSHIHARA^{1a)} and HIDETOSHI YOSHIMURA^{1b)}

Institute of Pharmaceutical Sciences, Hiroshima University School of

Medicine,^{1a)} 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734, Japan

and Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University,^{1b)}

3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

A subacute poisoning, called Yusho, which occurred in Japan in 1968, was caused by the ingestion of specific lots of Kanemi rice bran oil which had been accidentally contaminated with large amounts of Kanechlor 400 (a commercial preparation of PCB mixture with a chlorine content of about 48%). During this decade, most of the clinical symptoms of Yusho has diminished gradually along with a decrease in PCB levels in the blood of patients. However, some of them such as subcutaneous cyst formation, pigmentation of the skin, eyelid and gingiva, eye discharge and abnormal changes of the tarsal gland were still continuing in relatively small number of the severe grade patients.

Since the additional contaminants, polychlorinated dibenzofurans (PCDF) and polychlorinated quaterphenyls (PCQ), were also detected in the causal oil, their synergetic effects on the PCB poisoning have become of great concern to understand the etiology of Yusho. In this paper, studies for Yusho during these ten years were briefly reviewed dividing in the following chapters; (1) Toxic compounds in the rice bran oil, (2) Alterations in the clinical symptoms of Yusho, (3) Relationship between the gas chromatographic patterns and levels of PCBs in the blood and the clinical symptoms, (4) Toxicological assessments of PCBs and PCDFs and (5) Treatments for Yusho.

Keywords—Yusho ; PCB poisoning ; clinical symptoms ; kanechlor 400 ; PCDF ; PCQ

1. はじめに

1968年夏、痤瘡様皮疹をともなう特異な皮膚症状を訴える患者が九州大学付属病院を訪れたことが、いわゆる油症発見の発端であった。それから12年を経過する今日、この油症は届出患者約14000名、そのうち認定患者だけでも約1700名に達する一大食品事故となっている。その症状の一部は現在もお訴えられているが、病像の全体像や発症機作に関してはまだ不明の点が多く、確たる治療法も見出されないままである。

この油症は食用ライソイルの製造工程で熱媒体として使用されていたカネクロール 400 (KC-400) [塩素含量約48%の四塩素化ビフェニルを主成分とする polychlorinated biphenyl (PCB) 混合物] によって強度に

汚染されたライソイルを食したために起った PCB およびその関連化合物による亜急性中毒である。PCB 中毒は PCB 製造従事者や製品取扱者に強度の塩素痤瘡や肝障害が認められることから職業病としては以前から知られていた。しかしそれらは主として経皮的または経気道的に摂取された PCB による中毒であり、経口的に、しかも非職業病的に食品汚染を通して起った PCB 中毒としては、このカネミ油症がはじめての経験であった。この事件は世界的環境汚染物質として PCB が注目されつつあった時期に発生したこともあって、一躍大きな社会的関心を集める結果となった。その後1972年にはわが国をはじめ世界各国でも PCB の生産はもちろん、特殊な用途を除いてはその使用もほぼ全面的に中止されるに

至り、もはや再びこのような食品汚染を通しての非惨な PCB 中毒事件は起るまいと思われた。ところが一昨年秋、カネミ油症と極めて類似した中毒事件が台湾において再発生したことが報じられ、多くの人々の中に薄れつつあった PCB 中毒の恐しさが改めて呼びさまされることとなった。

著者らは油症発生以来、九州大学油症治療研究班の一員として原因物質の究明やその毒性発現機作の解明に関する研究に従事してきた。その初期の油症研究の概要については既に事件発生後間もない時点で本誌に紹介している。²⁾ また最近では PCB およびその関連物質の毒性などについて、一般的視点から詳しい総説も行なった。³⁾

そこで今回は油症の症状のその後の推移や新たに究明された原因物質の毒性評価の問題などを中心に、できるだけ油症を取りまく話題に限定して、現在に至る10年間におよぶ油症研究の到達点と今後に残された課題について改めて整理し、これからの参考に供したい。

2. 油症原因物質の究明および患者摂取量の推定について

油症事件発生後間もない時点で、問題のライスオイル中から多量の PCB が検出されたことから、原因物質として PCB が大きくクローズアップされ、逸早くその患者摂取量なども推定された。しかし最近になって、このライスオイル中には PCB のほかにも高毒性の polychlorinated dibenzofuran (PCDF) や、PCB の2量体である polychlorinated quaterphenyl (PCQ) なども混在していたことが明らかとなり、初期に推定された原因物質の摂取量などについても見直しが必要となってきた。そこで、ここでは油症原因物質の検索に関するその後の知見と合せて、最近改めて推定された各原因物質の患者摂取量などの話題について紹介する。

油症患者の発生状況が家族発生的であり、しかも患者家族相互の生活環境などにも特に共通した要因が認められないことから、事件発生後かなり早い時期から食品にその原因があるのではないかと疑われた。やがて患者に共通した食品としてカネミ倉庫(株)製ライスオイルが浮び上り、その後の詳細な疫学調査などから、それが1968年2月初旬に製造、販売された特定のロットのライスオイルであることがほぼ確実となった。そこでこの問題のライスオイル中の毒性物質の検索が精力的に進められた結果、脱臭工程で使用された熱媒体の塩素化ビフェニル(KC-400)が検出確認され、ついで患者の脂肪組織や胎盤などの生体試料中からもこの物質が検出されるにおよび、油症原因物質の一つとしての PCB が証明され

た。²⁾

その後(1970年)ヨーロッパで製造されていた2社の PCB 製品(クロフエンおよびフェノクロール)中に、微量ながら PCDF の混在が明らかにされた⁴⁾のをきっかけとして、次第にこの高毒性不純物としての PCDF が注目されることになった。早速、内外の研究者⁵⁾によって KC-400 や原因ライスオイル中の PCDF の検出が試みられた結果、果して未使用の KC-400 中に約 20 ppm^{5c)}の、また典型的な患者使用油(缶入)中に約 5 ppm^{5e, d)}の PCDF が存在していることが明らかとなった。この原因ライスオイル中約 5 ppm という値はその中の PCB 濃度(約 1000 ppm)の 1/200 に当り、対 PCB 比に換算すると未使用の KC-400 中の値(1/50000)の実に 250 倍もの高濃度となっている。この理由としては原因油中に漏出した KC-400 は熱媒体として使用されたものであり、したがってその間の高温加熱処理によって PCB から PCDF の生成をみたこと、⁶⁾ さらにライスオイル中の PCB はその低沸点部分(低塩素化体)が減圧留去され、結果的に高沸点の PCDF の濃縮が起ったこと⁷⁾によるものと考えられている。PCDF には理論的に 135 種の異性体が存在するが、原因油中には、このうち約40種が確認され、⁸⁾ それらの幾つかは死亡した患者の脂肪組織や肝臓中からも検出され、⁹⁾ 第2の油症原因物質として注目されるに至った。

さらに最近第3の原因油中混在物質として PCB が2分子重合した構造を有する PCQ の存在がクローズアップされてきた。この PCQ の検出に至る過程には次のようなエピソードがある。油症発生当時、典型的な原因ライスオイル中には 2000—3000 ppm の PCB が含まれているとされた。この値は実は原因油中における PCB 以外の通常検出されうる有機塩素系農薬などの量が、無視しうる程度であったことから、化学的分析法ならびに放射化分析法によって求められた原因油中の有機塩素量 1000—1500 ppm をもとに算出されたものであった。²⁾ その後間もなくして原因油中の PCB 量がガスクロマトグラフィー(GC)により直接的に定量可能となってから、この方法を用いて上記原因油について分析を行なったところ、その中の PCB 濃度は約 1000 ppm にしかすぎないことが判明した。^{5c, d)} つまり前記2つの異なる定量法から得られる原因油中 PCB 濃度には丁度2倍の差が生じることになり、当時この説明困難な結果の意味するところは謎とされた。

最近に至り、完全塩素化した原因油抽出物を PCB 分析条件よりもさらに高温下で GC を行なうと、PCB ピークに比しかなり大きな保持時間を与える有機塩素化

Fig. 1. Structures of Polychlorinated Biphenyl (PCB), Polychlorinated Dibenzofuran (PCDF) and Polychlorinated Quaterphenyl (PCQ)

物の新たなピークが出現することが明らかとなり、GC-質量分析法などにより、これが PCB の 2 量体である PCQ であることがはじめて確認された。¹⁰⁾ さらに前記原因油中に存在するこの PCQ の量が PCB とほぼ同程度 (約 1000 ppm) であることが判明するに至り、ここにはじめて前述の 2 つの異なる定量値の謎に対する解答が与えられることとなった。

この PCQ も PCDF と同様に、PCB の高温加熱により生成されることが実験的に確かめられており、¹¹⁾ 原因油中における高濃度も恐らく前述の PCDF の場合と同様の理由によってもたらされたものと考えられる。この PCQ は現時点でも患者血中に検出され、しかも環境由来の PCB を摂取している一般健常者では、その量は極めて少ないか、もしくは検出限度以下であることも明らかにされた。このことから、患者血中における PCQ の検出は高温にさらされた PCB、すなわち原因ライソオイルの摂取を裏付けうる有力な証拠として現在大きな関心が寄せられている。

Fig. 1 に現在までに明らかにされた以上 3 種の油症関連物質の化学構造を示すが、これら各物質はいずれも塩素化度を異にする多くの異性体からなる。

このほかにも原因油中には微量ながら polychlorinated quaterphenyl ether や polychlorinated terphenyl, polychlorinated naphthalene などの有機塩素化合物も検出されているが、それらが患者組織中から検出されたという報告は今のところ見当たらない。⁷⁾

このように当初考えられていた PCB 以外に、PCDF や PCQ などの混入成分の存在も明らかとなり、旧分析値 (PCB として約 2500 ppm) をもとに推定された原因物質の患者摂取量 (PCB として平均約 2 g)¹²⁾ も当然見直しをせまられた。そこで前述の缶入油 (PCB ; 約 1000 ppm, PCDF ; 約 5 ppm, PCQ ; 約 1000 ppm) を摂取したことが明らかな患者 141 名につき、年齢、性別、食事回数なども考慮したうえで改めて詳細な疫学的検討が行なわれた。¹³⁾ その結果、Table I に示すようにこれらの患者が摂取した各原因物質の平均総量は、PCB 633

TABLE I. Amounts of PCB, PCDF and PCQ taken by the Yusho Patients^{a)}

	Amounts of the contaminants taken ^{b, c)}		
	PCB	PCDF	PCQ
Average of the total amounts (mg)	633	3.4	596
($\mu\text{g/kg/day}$)	157	0.9	148
Average of the amounts taken during the latent period, 71 days (mg)	466	2.5	439
The smallest amounts taken during the latent period (mg)	111	0.6	105
($\mu\text{g/kg/day}$)	29	0.16	27

a) The data were quoted from ref. 13).

b) The concentrations of PCBs, PCDFs and PCQs in the canned oil used for this survey were 920, 5 and 866 ppm, respectively.

c) The average of the total amounts of oil consumed by the 141 patients was 688 ml (195–3375 ml).

mg, PCDF 3.4 mg, PCQ 596 mg となり、発症までの平均摂取量 (平均 71 日間) は、PCB 466 mg, PCDF 2.5 mg, PCQ 439 mg であると推定されるに至った。

さらに最小発症量は、PCB 111 mg, PCDF 0.6 mg, PCQ 105 mg の摂取であり、これらは体重 1 kg 当り 1 日摂取量としては、それぞれ 29 $\mu\text{g/kg/day}$, 0.16 $\mu\text{g/kg/day}$, 27 $\mu\text{g/kg/day}$ となり、当初考えられていた値よりもかなり低用量で発症したことが推測された。同時に、これらの患者の中毒初期における皮膚症状の重症度と摂取量との間には、体重当り 1 日摂取量とよりは、むしろ全摂取量と高い正の相関が成立するという興味ある点も明らかにされた。

以上のように、油症原因油中には、当初確認された PCB 以外にも PCDF や PCQ など無視出来ない混入成分の存在が明らかになり、これらの毒性評価も重要な課題となった。

3. 油症の初期症状とその後の推移について

油症患者の特徴的な初期症状¹⁴⁾としては眼脂の増加、上眼瞼の浮腫、視力低下などの眼症状をはじめとして、痤瘡様皮疹、毛孔の著明化、色素沈着、嚢腫形成などの皮膚症状が最も顕著な例として指摘された。そのほか咳や喀痰の増加などの呼吸器症状、月経異常や性欲減退などの内分泌症状および全身倦怠感や頭痛、腹痛、四肢の感覚異常などほぼ全身におよぶ症状が訴えられた。また臨床検査所見としては血清トリグリセリドの異常な増加や貧血傾向などが見出された。さらに油症患者の妊婦からは“黒い赤ちゃん”と呼ばれた強度の色素沈着を示す新生児も産れ、母体を通して胎児への影響も明らかにされた。

これらの初期症状の多くはその後1—2年の急性期を経て、やがて徐々にではあるが回復の傾向を示している。しかし全身症状をはじめ一部の症状は現在もなお持続している。

そこで以下幾つかの特徴的症狀について油症治療研究班による10年間にわたる追跡調査の概略を紹介する。ただし、この間同一観察者による診断が不可能となり、診断基準の改定なども行なわれたため初期から現在に至る経年推移を厳密に論ずることには無理があるのはやむを得ない。

1) 皮膚症状¹⁵⁾

初期の最も著明な皮膚症状の一つであった顔面や背部などにおける痤瘡様皮疹（塩素ニキビ）は、発症後1—2年の急性期には多数の大型嚢腫を形成し多くは黒色面皰を伴い、しばしば化膿する傾向を示したが、発症後3—4年後にはかなりの回復を見た。しかし重症度の高い患者の一部では現在もその症状は持続している。一方、爪、歯肉などに認められたメラニン色素の強い沈着も経年的に減少し、現在大部分の症例では消失してきているが重症例ではまだ残存する。皮膚所見のうちむしろ現時点で顕著なものは、顔面などにおける痤瘡様皮疹の治療後に認められる陥凹性瘢痕（いわゆる「あばた」）である。このもの自体は一種の後遺症的なものと考えられるが、それがもたらす患者の精神的苦痛は決して軽くはないといえよう。

2) 眼症状¹⁶⁾

油症の初発症状として高頻度に認められた眼脂の増加や眼瞼浮腫などの眼症状も、最近ではいずれも急性期に比し明らかに軽減傾向を示しているが、依然として眼脂が出易い傾向を示すものや、色素沈着がなお残存する例も多く見られる。また初期の特徴的所見の一つであったマイボーム腺の病変（角化嚢胞形成など）も現在では回

復してきているが、多くの場合不規則な配列を示したり、瘢痕化を思わせる後遺症的所見が認められる。

3) 臨床検査所見¹⁷⁾

発症直後の典型例における検査所見の主なものは貧血傾向、白血球の軽度の増加、赤沈の中等度促進、アルカリ性ホスファターゼの軽度上昇、血清蛋白像におけるアルブミンの低下と α_2 -グロブリンの上昇などであった。しかし最も注目されたものは血清トリグリセリドの著明な増加であり、この傾向は特に若年者において顕著であった。そのほか初期には検査されなかったが、発症後4年目の時点においては血清ビリルビンレベルも健常人に比し有意に低いことが明らかにされた。

これらの検査所見のうち高トリグリセリド血症以外のものは、発症後6年の時点で既に不明瞭になる傾向を示し、10年後ではほとんど目立たなくなっている。一方、高トリグリセリド血症については、発症後3年を経過した時点でもほとんど変化を見せず高いレベルを与え、6年目では女性にやや低下傾向が見られたものの男性では依然として下降傾向は認められなかった。しかしこのものもそれ以後は徐々に低下を示し、10年後の時点では少数例を除けばほぼ正常域へもどってきている。

4) その他の症状

油症患者に見られたその他の初期症状としては、歯肉の色素沈着や歯芽発育期にある若年者における歯芽萌出遅延など、歯科領域の病変¹⁸⁾や喀痰の増多などの呼吸器症状¹⁹⁾があった。

これらの諸症状も経年的に回復の方向をたどってはいるが、その一部は現在でも残存しており、特に呼吸器症状に関しては慢性気管支炎様症状を思わせる所見が多くみられるなど依然として注目すべき点も多い。¹⁹⁾

また一方、母親の胎盤あるいは母乳を通して原因物質に被曝した新生児油症患者の場合には、学齢期に入った今日依然としてその影響は深刻なものがある。

4. 血中PCB濃度およびそのガスクロマトパターンと症状との関連について

PCBによる広範な環境汚染の進行の結果、現在では油症患者以外の一般健常人の体内にも一定レベルのPCBの蓄積が認められる。しかし油症が高濃度のPCBによって汚染されたライソオイルを食することによってもたらされた亜急性中毒であることを考慮すれば、患者体内には健常人を大きく上回るPCBが存在するであろうことは容易に想像しうる。これを裏付ける患者血中PCB濃度の測定は、残念ながら油症発生直後には実施可能な状況ではなく、本格的にこれが実施されはじめたのは発症後5年を経た1972年からであった。しかしなが

ら、この時点においてもなお患者の血中 PCB 濃度は平均 7 ppb を与え、当時の健常人の平均値 3 ppb の 2 倍を遙かに越えるものであった。²⁰⁾

その後現在に至るまでの追跡調査の結果、患者の平均血中 PCB レベルはほぼ指数関数的な減少を示し、発症後 10 年以上を経た今日では多くの場合、最早健常人のそれ (約 4 ppb) と区別し難いところまで低下してきていることがわかった。²¹⁾ 得られた減衰曲線から逆に発症当時の患者の平均血中レベルを推定すると 20 ppb を上回っていたと推測されるが、この値は発症後比較的時間もない時点で測定された患者血漿中レベル (22 ppb, 35 ppb)²²⁾ とよく一致する。

一方このような体内 PCB の量的把握と平行して、患者体内残留 PCB の質的性状についても検討が加えられた結果、油症を特徴付ける上で極めて興味ある重要な知見が明らかにされた。^{20, 23)} それは一般健常人の体内 PCB の GC におけるピークパターンが、ほぼ例外なく KC-500 と KC-600 の 1:1 混合物のそれによく類似しているのに対し、典型的な油症患者のそれは Fig. 2 に示すように、塩素数 5 個以上の高塩素化 PCB の組成において健常人のパターンとはやや異なっているという点である。

すなわち油症患者ではピーク 1 に相当する 2,4,5,3',4'-pentachlorobiphenyl (Pen CB) の濃度が一般人よりも低く、逆にピーク 5, 6 および 7 に相当する 2,3,4,5,3',4'-hexachlorobiphenyl (HCB), 2,3,4,5,2',4',5'-heptachlorobiphenyl (Hep CB) および 2,3,4,5,2',3',4'-Hep CB の濃度が高いという特徴的ピークパターンを与える。このような両者におけるピークパターンの差は、主に前者が環境中の PCB を生物濃縮した魚介類を食することによりもたらされたパターンであるのに対し、後者は既に述べたように、KC-400 が加熱処理や減圧蒸留に付された質的に異なる PCB を摂取したこと起因すると考えられる。認定患者の血中 PCB パターンをさらに詳細に検討して行くと、それらはおよそ次の 3 つのグループに分類しうることが判明した。すなわち最も典型的な患者に特有のパターン (A)、健常人とほとんど区別がつかないもの (C)、両者の中間的パターン (B) である (Fig. 2)。これらのピークパターンは、同一患者では例え組織が異なってもほとんど同一パターンを与える。^{23a)} さらに Table II に示すように、各グループにおける発症後 5 年目の時点での平均血中 PCB 濃度は (A) で最も高く、(B) がこれに次ぎ (C) では健常人のそれとほとんど差が認められない。²⁰⁾ このように患者特有のピークパターンと体内残留 PCB 濃度との

Fig. 2. Gas Chromatograms of PCB in the Blood of Yusho Patients²⁰⁾

- 1) Kanechlor 400.
- 2) The rice oil (Yusho oil).
- 3) Blood of Yusho patient (Pattern A).
- 4) Blood of Yusho patient (Pattern B).
- 5) Blood of Yusho patient (Pattern C).
- 6) Blood of ordinary person.
- 7) Kanechlor 500+Kanechlor 600 (1:1).

間には、一定の相関性があることも示唆された。

しかしながら、この患者個有のピークパターンは前述の血中濃度における経年的減少傾向とは異なり、その後現在に至るも (A) → (B) → (C) というような質的変化は認められず、この点では必ずしも濃度の変化とは同調しないようである。¹⁵⁾

以上のように患者の血中 PCB パターンが 3 つに大別されることが明らかにされた時点で、これら血中 PCB パターンおよび濃度と各症状との関連性の有無に関して

TABLE II. PCB in the Blood of the Yusho Patients and Ordinary Persons²⁰⁾

Group		Number of persons																Total number (%)	Average conc. (ppb)
		PCB concentration (ppb)																	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	17	18	26		
Yusho patient	A			4	3	1		5	3	2				2	1	2	1	24 (59)	9
	B		2	6	4	1	1					1						15 (37)	4
	C		2															2 (5)	2
A + B + C			4	10	7	2	1	5	3	2		1		2	1	2	1	41(101)	7
Ordinary person		7	12	9	3	4		2										37	3

TABLE III. Relationship between PCB Levels or Its Patterns in Blood and Clinical Symptoms in Yusho Patients^{a)}

Clinical symptoms	Prevalence (%)			
	A pattern (43 cases)	B pattern (26 cases)	C pattern (3 cases)	Total (72 cases)
Pigmentation				
Skin	51	0	0	31
Palpebra	72	19	0	50
Gingiva	95	58	67	81
Nail	74	35	0	57
Acneform eruption	35	0	0	21
Comedon	35	23	0	29
Deformation of nail	65	38	0	53
Hypersecretion of Meibomian gland	93	81	100	89
PCB in blood (ppb) (mean±SD)	7.2±4.9	4.3±3.1	1.7±0.2	5.9±4.5

a) The data were based on the Yusho patients who had visited the Outpatient Department of Kyushu University Hospital from April 1973 to March 1974.^{24a)}

興味を持たれ、幾つかの顕著な症状についてこの面からの検討が加えられた。その結果、皮膚症状（色素沈着や痤瘡様皮疹）、²⁴⁾ 眼症状（結膜色素沈着やマイボーム腺肥大）、²⁵⁾ 口腔内色素沈着²⁶⁾ などにおいては、いずれもそれらの出現率は(A)>(B)>(C)の順となり、患者血中 PCB パターンおよび濃度とこれらの他覚症状との間には一定の相関性の存在が強く示唆された。その一部を Table III に示す。

一方呼吸器症状に関しては、ピークパターンとよりはむしろ濃度との関連がより強く示唆され、²⁷⁾ また全身倦怠感や手足のしびれ感といった自覚症状に関しては見るべき関連性は認められていない。^{24a, 28)} ピークパターンと各症状との関係にみられるこのような複雑な様子は、各症状が必ずしも同じ発症機作によってもたらされるものではないであろうことを考慮すれば容易に納得しうる。しかし、前述のように発症後5年目の時点では強い相関性が示唆された皮膚症状においても、その後の推移を見る限り必ずしも同調した変化を示していない¹⁵⁾ など、これらの関係はそれほど単純なものではないことが

うかがえる。

5. 油症原因物質の毒性評価について

油症の複雑な病像の全体像を把握する上でも、また最も緊急かつ重要な課題である適切な治療法の確立をはかるためにも、油症の真の原因物質は何か、その毒性発現機作は如何なるものであるかといった毒性学的課題の究明は極めて重要である。そこでこれらの点について主に著者らの動物実験の結果を中心に、内外の研究者による知見も合せて考察したい。

1) 生体内運命と毒性

医薬品に限らず種々の化学物質の生物活性（薬効、毒性）を考える場合、それらの生体内動態の問題を抜きにしては理解しえないことは、今では常識となってきた。このことは油症関連物質についても例外ではない。このような観点からまず PCB についてその生体内運命の解明がはかられた。多くの研究者により種々の塩素置換を有する PCB の代謝研究が行われた結果、²⁹⁾ 四塩素化体以下の低塩素化 PCB は、塩素置換の位置により代謝速度に差はあるもののほとんどすべての場合、対応

するフェノール体に代謝され、やがては排泄されることが明らかとなった。一方、これよりも塩素置換数が多い高塩素化 PCB は代謝、排泄が極めて遅く、したがって体内に残留し易い傾向を示すことも判明した。これらの結果は、油症患者の体内残留 PCB のピークパターンが原因油中 PCB のそれと比較した場合、低塩素化体が少なく、高塩素化体が多いという事実とよく一致する^{20,23)} (Fig. 2 参照)。

PCB の生体内運命に関しては、そのほかにも毒性との関連で興味ある幾つかの知見が報告されている。その一つは、2,5,2',5'-tetrachlorobiphenyl (TCB) の代謝物として 3,4-epoxide (arene oxide) が、ラット肝ミクロソームを用いた *in vitro* 実験で証明されたことである。³⁰⁾ これはかつてウサギにおける 2,5,2',5'-TCB の尿中代謝物として、*trans* 3,4-dihydrodiol 体が見出されて以来、³¹⁾ その前駆体として推定されていたものである。この種の代謝中間体は、ベンゾピレンなど発癌性多環式芳香族化合物において、反応性に富む活性中間体として一般によく知られている。

もう一つの興味ある知見は、含硫アミノ酸またはそのペプチドとの相互作用を裏付ける代謝物として、PCB のメチルチオ体やその酸化成績体、メチルスルホン体がマウスの糞中に見出された³²⁾ ことである。この含硫型代謝物は、実験動物以外にもアザランの体脂肪中³³⁾ や PCB 取扱者の母乳中³⁴⁾ から検出された。また最近、ラットを用いた実験では肺細気管支にもこの種の代謝物がしばしば見出されることが示され、³⁵⁾ 患者に見られる慢性気管支炎様症状との関連の上から注目されている。¹⁹⁾

一般的には、代謝により化合物の極性が高まれば、体外への排泄が促進されるため作用部位における濃度は低下し、その結果薬効や毒性は減少する。しかし代謝物中に新生された官能基によって作用部位との反応性が母化合物よりもかえって高くなる場合には、この代謝物は母化合物よりもむしろ強い生物活性を示すようになる。このような例は医薬品や化学発癌剤などにしばしば見られる現象であり、代謝活性化として知られている。

PCB についてもこのような代謝活性化を示唆する幾つかの実験例が報告されている。例えば KC-400 中の主成分の一つである 2,4,3',4'-TCB と、その主代謝物 5-hydroxy TCB のマウスにおける LD₅₀ (i.p.) を比較したところ、後者の方が約 5 倍も強い急性毒性を有することが明らかとなった。³⁶⁾ さらに致死時間についても代謝物を投与した方が母化合物投与の場合よりも明らかに短く、これらは 2,4,3',4'-TCB の毒性の少なくとも一部

は体内で生成される 5-hydroxy 体による可能性を示唆するものである。

このほか、代謝（水酸化）され易い PCB は、代謝活性化を通して蛋白などの生体高分子と結合し易いことも明らかにされている。³⁷⁾ この種の反応は主として活性中間体である前述の epoxide を経由して起ると考えられるが、最近化学的に合成した 2,5,2',5'-TCB の epoxide が、母化合物よりも確かに強い毒性を有することを示唆する報告もなされた。³⁸⁾

しかしつぎに述べるように、PCB の毒性はむしろ代謝されにくい高塩素化 PCB において遙かに強いという事実からすると、PCB の毒性発現の本質を単にこのような低塩素化 PCB と生体高分子との相互作用にのみ求めることには疑問が残る。

一方 PCB 以外の油症関連物質である PCDF や PCQ の生体内動態については、一部を除きまだほとんど解明されていない。わずかに PCDF については、後に述べるように塩素置換の数および位置の異なる種々の異性体をラットに投与した場合、肝における残留率は各異性体間で大きく異なることが明らかにされている。³⁹⁾ 同様のことは赤毛サルにおいても認められた。⁴⁰⁾ このことは PCDF の生体内動態も PCB の場合と同様、塩素置換の位置や数によって大きく異なることを示唆しているが、急性毒性の強さは必ずしも肝における残留性とは関連するものではないようである。最近 PCDF の代謝に関して興味ある報告がなされた。⁴¹⁾ すなわち肝残留性が低い高毒性 PCDF の一つである 2,3,7,8-¹⁴C-tetrachlorodibenzofuran (TCDF) をラットに投与した場合、その放射能の 90% 以上は胆汁を介して速かに糞中に排泄されることが示された。この排泄放射能のほとんどすべてが、TLC 上母化合物の TCDF より高い極性を与えることから、代謝物（複数）であると考えられているが、その構造については目下不明である。

PCB の 2 量体である PCQ は、その高分子性により PCB や PCDF に比し腸管からの吸収は悪いと思われるが、事実 PCB と同用量をサルに投与した場合、その血中濃度は PCB よりもかなり低い値しか示さない。⁴²⁾ しかし一旦吸収されたものについては、その排泄も容易ではないと考えられるため、このものの毒性評価も早急に解明されねばならない。

2) 酵素誘導作用と毒性

PCB が肝ミクロソームに存在する薬物代謝酵素系に対して強い酵素誘導作用を示すことは油症発生当時から知られており、このことに関しては既に多くの知見が集積されている。⁴³⁾ 現在この種の酵素誘導剤としては、種

々の医薬品や農薬をはじめ発癌性多環式芳香族化合物に至るまで多くのものが知られており、それらは誘導パターンの特徴からフェノバルビタール (PB) 型と 3-メチルコランスレン (MC) 型とに大別されうる。⁴⁴⁾

KC-400 などの PCB 混合物による誘導パターンは両者の混合型を示すが、これは PB 型 PCB と MC 型 PCB との混在によることが明らかにされた。⁴⁵⁾ さらにこのような PCB による酵素誘導の型とその構造との間には、一定の構造活性相関が存在することも明らかになった。ところでこのような外因性物質による薬物代謝酵素系の誘導現象は、それら自身の排泄を促進するための一種の適応現象とも考えられる。しかし一方では、この酵素系は生体異物のみならずステロイドや脂肪酸、ビタミンなど生体にとって重要な物質の代謝をも触媒することが知られており、このような物質の代謝亢進が長期間持続することになれば、当然生体に対する種々の弊害も危惧される。また既に述べたように、化学発癌剤や医薬品の中

には薬物代謝酵素系によって代謝活性化を受け、発癌性や毒性を発揮するようになるものも多い。したがってこの点から見ると、長期にわたる強い酵素誘導状態はこの種の物質に対して生体を危険な状態にさらすことにもなりかねない。

そこでまず、各種 PCB の毒性評価を明らかにする研究の一環として、PB 型 PCB と MC 型 PCB のラットにおける酵素誘導能と急性毒性との関連について比較検討が行なわれた。⁴⁶⁾ その結果、ペンツピレン水酸化酵素 (AHH) 活性や DT-ジアホラーゼ活性を著明に増大させる 3,4,5,3',4'-Pen CB や 3,4,5,3',4',5'-HCB など、3,4,3',4'-TCB を基本構造とする MC 型 PCB においては、脂肪肝を伴う肝肥大や胸腺、脾臓の萎縮など PB 型 PCB には見られない特徴的毒性が認められることが明らかとなった。また MC 型 PCB 間では MC 型としての誘導能の強さと、毒性の強さとの間に正の相関が示唆された。さらに実際に油症患者体内に残留する高塩素化

Fig. 3. Effect of Pretreatment with PCDF Congener on Weights of Thymus and Liver of Rat⁸⁹⁾

The open bars represent the relative weights to the control in each experiment and the solid bars represent the relative weights of group treated with 1 mg/kg of 2,3,4,7,8-PenCDF, which was used as a positive reference in each experiment. The vertical lines represent the standard deviations of the mean of four rats per group. The shaded areas represent the average standard deviation of the means of control groups in three experiments.

* Significantly different from the control, $p < 0.05$.

** Not identified in the Yusho oil.

PCB のうち、健常人に比し特に高濃度で残留する 2, 3, 4, 5, 3', 4'-HCB (Fig. 2 のピーク 5) などにおいても、MC 型誘導能と一致して特徴的毒性が認められることも判明した。^{46b)}

つぎに PCDF の毒性評価を明らかにするため、原因ライソイルあるいは患者体内に存在することが確かめられた 9 種の異性体を含む合計 13 種の PCDF について同様の検討が加えられた。³⁹⁾ その結果、Fig. 3 に示すように原因油中に存在する PCDF のほとんどすべてに、肝肥大や胸腺の萎縮など MC 型 PCB に見られたと同様の特徴的急性毒性が観察され、これらによる毒性の強さも MC 型としての誘導能の強さとよく対応することが明らかとなった。なかでも患者体内に明らかに残留が認められる 2, 3, 7, 8-TCDF、2, 3, 4, 7, 8-pentachlorodibenzofuran (Pen CDF)、1, 2, 3, 7, 8-Pen CDF および 1, 2, 3, 4, 7, 8-hexachlorodibenzofuran (HCDF) などは、いずれも PCB よりも遙かに強い毒性を示し、その強さは患者に持続する症状との関連を想像するに十分であると思われた。

さらに原因油中の主要 PCDF である 2, 3, 7, 8-TCDF と 2, 3, 4, 7, 8-Pen CDF の 2 者について種々用量を変え詳細な検討を行なったところ、いずれも 1 回投与量 (*i. p.*) 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で有意な誘導作用が、また 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ では有意な毒性が認められ、両者の極めて強い毒性が示された。また Fig. 3 から明らかなように、強い毒性、すなわち強い MC 型誘導能を示す PCDF の構造はジベンゾフラン環の 2, 3, 7, 8- 位に少なくとも 3 個以上の塩素置換を有するものに限られるという構造活性相関も示唆された。同様の関係は、鶏胚肝における AHH 誘導能に関しても得られている。⁴⁷⁾

一方 Table IV に示すように、これら各 PCDF のラット肝中への残留性は各異性体間で大きく異なる。³⁹⁾ ラットにおけるこの残留性は、原因油中における上記 9 種の PCDF の存在量と患者肝中残留量との比較から類推される患者における蓄積性⁹⁰⁾と比較的よく一致している。例えばラットにおいて最も高い残留性を示す 2, 3, 4, 7, 8-Pen CDF は、投与量の 65—96 % が投与後 5 日目の肝中に見出されるが、この時 2, 3, 7, 8-TCDF の残留性は僅かに 4 % 程度にしか過ぎない。これは、この 2 種の PCDF が原因油中にはほぼ同程度の濃度で存在するにもかかわらず、患者肝中では後者に比し前者が遙かに高い濃度として検出される事実とよく一致する。⁹⁰⁾ この 2, 3, 7, 8-TCDF の低残留性は先に紹介した 2, 3, 7, 8-¹⁴C-TCDF を用いた実験⁴¹⁾の結果からすれば、代謝に続く速かな胆汁中への排泄にもとづくことが示唆される。ま

TABLE IV. Concentration of PCDF Congener retained in the Livers of Rats 5 Days after a Single *i. p.* Injection³⁹⁾

PCDF congener	(kg/mg) Dose	Concentration ^{a)} (ppm)	Retained ^{a)} (% of dose)
(Exp. 1)			
2, 3, 4, 7, 8-	1	15.8 $\pm$ 3.7	69.5 $\pm$ 19.7
2, 3, 7, 8-	1	0.9 $\pm$ 0.2	3.8 $\pm$ 0.5
1, 2, 3, 7, 8-	10	93.7 $\pm$ 13.8	44.0 $\pm$ 4.4
1, 2, 3, 4, 7, 8-	10	41.7 $\pm$ 9.0	19.5 $\pm$ 3.7
(Exp. 2)			
2, 3, 4, 7, 8-	1	13.4 $\pm$ 2.0	65.2 $\pm$ 12.4
1, 2, 7, 8- *	1	nd ^{b)}	—
2, 3, 6, 7-	1	nd	—
1, 2, 6, 7, 8-	1	0.03 $\pm$ 0.01	0.12 $\pm$ 0.06
2, 3, 4, 6, 7-	1	1.5 $\pm$ 0.3	7.4 $\pm$ 1.0
1, 2, 3, 4, 6, 7-	1	0.14 $\pm$ 0.09	0.59 $\pm$ 0.39
(Exp. 3)			
2, 3, 4, 7, 8-	1	17.9 $\pm$ 3.5	96.5 $\pm$ 12.0
2, 8- *	10	nd	—
1, 3, 6, 7- *	5	nd—0.03	<0.02
1, 3, 6, 8- *	5	nd—0.2	<0.15
1, 2, 4, 6, 8-	5	0.31 $\pm$ 0.29	0.21 $\pm$ 0.20

a) The values represent the mean $\pm$ SD of four rats.

b) nd; less than 0.001 ppm.

* Not identified in the Yusho oil.

たこの両 PCDF は、先にも述べたようにほぼ同等の強い急性毒性を示すものであることを考慮すると、これら PCDF の急性毒性の強さは、必ずしもそれらの肝蓄積性とは関連するものではないと考えられる。

ラットを用いた上記実験を通じて示された PCB や PCDF による MC 型酵素誘導能と急性毒性との関連性は、マウスでもほぼ同様に認められるが、これらが果して如何なる機序によるのかという点については残念ながら目下のところ明かではない。しかしながら、これらの諸結果から少なくとも油症が PCB と PCDF、さらには PCQ なども加えた複合的要因によってもたらされたこと、および患者に依然として持続する症状の一部は、高残留性、高毒性の PCB や PCDF などに起因する可能性があることなどが示唆された。また多くの異性体からなる PCB や PCDF の毒性の強さは、個々の異性体の構造と密接に関連していることも明らかにされた。このことは、油症をその原因物質の面から把える場合、原因油中に存在する総量はもとより、如何なる構造のものが、どの程度存在していたかという点での把握が極めて重要であることを意味している。

6. 治療法について

如何なるたぐいの健康障害においても、最も重要かつ緊急を要することは適切な治療法の確立であろう。油症に関しては結論からいえば、発生以来12年以上を経過する今日、多くの努力にもかかわらずまだその確立を見るに至っていない。そこでここでは、この間実際に患者に対して試みられてきた幾つかの治療の実態と、治療法開発に関する若干の実験的試みの現状について簡単にふれることにする。

油症患者発生後直ちに、つぎのような対症療法がそれぞれの初発症状に対して試みられた。例えば皮膚科領域では、主として解毒や代謝改善などの基礎治療を目指して、還元型グルタチオンやシステインなどのSH剤、ビタミンB₂、E およびA、あるいはエストロゲンや蛋白同化ホルモンなどが投与された。¹⁴⁾ 一方、眼科領域ではサルファー剤、抗生物質、ステロイド含有点眼液などが主として二次感染防止や消炎の目的で適用された。¹⁴⁾ しかしながら、初期におけるこれらの薬物療法はいずれも著明な治療効果を認めるに至らなかった。また当時一部に試みられた絶食療法は、僅かに頭痛や吐き気などの神経症状には有効ではないかとされたが、皮膚症状など他の症状に対しては効果は認められなかったという。⁴⁸⁾

その後現在に至るまで、前記薬物療法のほかに皮膚科領域では、囊腫に対する切開や陥凹性瘢痕に対する剝削術¹⁵⁾などの、また歯科領域でも色素沈着部(歯肉)の削除¹⁶⁾などの外科的療法も試みられたが、これらも一時的には効果を認めてもやがて再発を見る例が多いなど根本的療法とはなりえなかった。

一方、このような困難な状況を何とか打開すべく、治療法の開発を目指して、この間幾つかの実験が試みられた。まず原因物質の体外排除をはかるという最も原則的な考えから、体内蓄積PCBの排泄促進が試みられた。体内蓄積PCBの排泄ルートとしては、前述のように代謝され易いPCBでは極性化を受けて糞や尿中に排泄されるが、代謝されにくい高塩素化PCBに関しては僅かながらも皮脂や母乳、あるいは喀痰中への排泄が知られていた。その後これらに加え、小腸壁から消化管腔への

排泄も重要な経路となりうることが示唆された。⁴⁹⁾

そこでまず消化管内に排泄されるPCBの再吸収を抑えることにより糞中への排泄を促進する試みとして、マウスにPCBと同時に投与して、その吸収を抑制するといわれるコレステラミン⁵⁰⁾(脱コレステロール剤)の適用がはかられた。この新たな実験ではPCB中毒を起させた赤毛サルが用いられたが、まだ十分な結論をうるには至っていない。⁵¹⁾

一方皮脂腺からの排泄促進に関して、特殊な毛髪処理液が有効との報告が最近なされた。⁵²⁾ これもまだ予備的検討の段階にあるとはいえ、実際に油症患者に適用された貴重な経験の一つであろう。

また排泄促進以外の実験的試みとしては、初期の患者に対しては効果を認めなかったとされたビタミンA投与により、PCB処理ラットの体重減少が有意に抑えられたという報告⁵³⁾もあるが、その機序についてはまだ明らかではない。

以上のように油症に対する有効な治療法の確立はまだ実現していない。このような困難な状況のもとで追求されるべき一つの方法としては、かつて発症初期に試みられた種々の対症療法を、実施可能な原因物質の体外排除法と組合せてみることなどが当面考えられるであろう。

7. おわりに

いわゆる油症の発生から12年以上を経過した今日、その主要原因物質と考えられるPCBやPCDFの毒性評価などについては、かなりの知見の集積を見るようになったとはいえ、治療法の確立はおろかまだ油症の発症機作も明確にはなしていない。したがって油症事件の真の解決を見るにはなお多くの努力が必要であり、それによって油症の総合的解明をはかるとともに、一日も早く有効な治療法の確立を急がねばならない。

謝辞 本総説をまとめるに当っては九州大学油症治療研究班による多くの研究成果を引用させて戴いた。研究推進に資金面で多大の援助を与えられた厚生省ならびに北九州市とともに、ここに厚く感謝します。

引用文献および注

- 1) Location: a) 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734, Japan (〒734 広島市南区霞1-2-3); b) 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan (〒812 福岡市東区馬出3-1-1).
- 2) 塚元久雄, 吉村英敏, 衛生化学, 15, 213 (1969).
- 3) 吉原新一, 吉村英敏, “環境汚染物質と毒性. 有機物質篇,” 化学の領域増刊129号, 南江堂, 東京, 1980, pp. 57-68.
- 4) J.G. Vos, J.H. Koeman, H.L. van der Maas, M.C. ten Noever de Brauw, R.H. de Vos, *Food Cosmet. Toxicol.*, 8, 625 (1970).

- 5) a) J.A.G. Roach, I.H. Pomerantz, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **12**, 338 (1974); b) G.W. Bowes, M.J. Mulvihill, M.R. De Camp, A.S. Kende, *J. Agr. Food Chem.*, **23**, 1222 (1975); c) J. Nagayama, M. Kuratsune, Y. Masuda, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **15**, 9 (1976); d) H. Miyata, T. Kashimoto, N. Kunita, *J. Food Hyg. Soc.*, **18**, 260 (1977).
- 6) a) M. Morita, J. Nakagawa, K. Akiyama, S. Mimura, N. Isono, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **18**, 67 (1977); b) H.R. Buser, H.P. Bosshardt, C. Rappe, *Chemosphere*, **7**, 109 (1978).
- 7) 増田義人, 倉恒匡徳, 福岡医誌, **70**, 229 (1979).
- 8) H.R. Buser, C. Rappe, A. Gara, *Chemosphere*, **7**, 439 (1978).
- 9) a) J. Nagayama, Y. Masuda, M. Kuratsune, *Food Cosmet. Toxicol.*, **15**, 195 (1977); b) H. Kuroki, Y. Masuda, *Chemosphere*, **7**, 771 (1978); c) C. Rappe, H.R. Buser, H. Kuroki, Y. Masuda, *ibid.*, **8**, 259 (1979).
- 10) a) L.R. Kamps, W.J. Trotter, S.J. Young, L.J. Carson, J.A.G. Roach, J.A. Sphon, J.J. Tanner, B. McMahon, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **20**, 589 (1978); b) 宮田秀明, 榎本 隆, 国田信治, 食衛誌, **19**, 364 (1978).
- 11) 山領智子, 宮崎徳光, 増田義人, 永山淳哉, 福岡医誌, **70**, 88 (1979).
- 12) 吉村健清, 福岡医誌, **62**, 104 (1971).
- 13) H. Hayabuchi, T. Yoshimura, M. Kuratsune, *Food Cosmet. Toxicol.*, **17**, 455 (1979).
- 14) a) 五島應安, 樋口謙太郎, 福岡医誌, **60**, 409 (1969); b) 田中 潔, "PCBと複合汚染の医学," 九州大学出版会, 福岡, 1976.
- 15) 旭 正一, 幸田 弘, 占部治邦, 利谷昭治, 福岡医誌, **70**, 172 (1979).
- 16) 向野利彦, 山名泰生, 福岡医誌, **70**, 181 (1979).
- 17) a) 奥村 恂, 村井宏一郎, 赤木公博, 山中正義, 尾前照雄, 福岡医誌, **70**, 199 (1979); b) 奥村 恂, 山中正義, 中牟田澄子, 福岡医誌, **70**, 208 (1979).
- 18) 福山 宏, 阿南ゆみ子, 赤峰昭文, 青野正男, 福岡医誌, **70**, 187 (1979).
- 19) 重松信昭, 石丸秀三, 福岡医誌, **70**, 246 (1979).
- 20) 増田義人, 香川梨絵, 高村京子, 高田真由美, 倉恒匡徳, 福岡医誌, **65**, 25 (1974).
- 21) 梅田玄勝, 中島裕而, 八木邦子, 天野松男, 竹原令宣, シンポジウム "今日の PCB 問題," 大阪, 1980年7月, 要旨集 pp. 6-12.
- 22) S. Jensen, *AMBIO*, **1**, 123 (1972).
- 23) a) 増田義人, 香川梨絵, 倉恒匡徳, 福岡医誌, **65**, 17 (1974); b) 高松 誠, 井上義人, 阿部純子, 福岡医誌, **65**, 28 (1974).
- 24) a) 幸田 弘, 増田義人, 福岡医誌, **66**, 624 (1975); b) 高松スミ子, 丸田宏幸, 井上義人, 阿部純子, 高松 誠, 福岡医誌, **68**, 145 (1977).
- 25) 大西克尚, 吉村健清, 福岡医誌, **68**, 123 (1977).
- 26) 福山 宏, 日高雄一, 佐野 茂, 青野正男, 福岡医誌, **68**, 128 (1977).
- 27) 重松信昭, 石丸秀三, 池田東吾, 増田義人, 福岡医誌, **68**, 133 (1977).
- 28) 岩下 宏, 志田堅四郎, 増田義人, 福岡医誌, **68**, 139 (1977).
- 29) a) H. Yoshimura, S. Yoshihara, "PCB Poisoning and Pollution," ed. by K. Higuchi, Kodansha, Tokyo and Academic Press, New York, 1976, pp. 41-67; b) G. Sundström, O. Hutzinger, S. Safe, *Chemosphere*, **5**, 267 (1976).
- 30) S.T. Forgue, B.D. Preston, W.A. Hargraves, I.L. Reich, J.R. Allen, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **91**, 475 (1979).
- 31) A.M. Gardner, J.T. Chen, J.A.G. Roach, E.P. Ragelis, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **55**, 1377 (1973).
- 32) T. Mio, K. Sumino, T. Mizutani, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 1958 (1976).
- 33) S. Jensen, B. Jansson, *AMBIO*, **5**, 257 (1976).
- 34) 吉田精作, 中村彰夫, 食衛誌, **18**, 387 (1977).
- 35) A. Bergman, I. Brandt, B. Jansson, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **48**, 213 (1979).
- 36) H. Yamamoto, H. Yoshimura, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 2237 (1973).
- 37) a) J.L. Seymour, S.P. Schmidt, J.R. Allen, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **152**, 621 (1976); b) T. Shimada, R. Sato, *Biochem. Pharmacol.*, **27**, 583 (1978); c) S. Hesse, M. Mezger, T. Wolff, *Chem. -biol. Interact.*, **20**, 355 (1979).
- 38) S.S. Stadnicki, J.R. Allen, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **23**, 788 (1979).
- 39) S. Yoshihara, K. Nagata, H. Yoshimura, H. Kuroki, Y. Masuda, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, in press.

- 40) H. Kuroki, Y. Masuda, S. Yoshihara, H. Yoshimura, *Food Cosmet. Toxicol.*, **18**, 387 (1980).
- 41) L.S. Birnbaum, G.M. Decad, H.B. Matthews, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **55**, 342 (1980).
- 42) 堀 伸二郎, 尾花裕孝, 榎本 隆, 大竹 徹, 西村公志, 池上信子, 国田信治, 宇多弘次, 第7回環境汚染物質とそのトキシコロジーシンポジウム, 神戸, 1980年11月, 要旨集 pp. 66—68.
- 43) 吉村英敏, 吉原新一, 変異原と毒性, **6**, 46 (1979).
- 44) A.H. Conney, *Pharmacol. Rev.*, **19**, 317 (1976).
- 45) a) J.A. Goldstein, P. Hickman, H. Bergman, J.D. McKinney, M.P. Walker, *Chem. -biol. Interact.*, **17**, 69 (1977); b) H. Yoshimura, N. Ozawa, S. Saeki, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 1215 (1978).
- 46) a) H. Yoshimura, S. Yoshihara, N. Ozawa, M. Miki, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **320**, 179 (1979); b) S. Yoshihara, K. Kawano, H. Yoshimura, H. Kuroki, Y. Masuda, *Chemosphere*, **8**, 531 (1979).
- 47) a) A. Poland, E. Glover, A.S. Kende, *J. Biol. Chem.*, **251**, 4936 (1976); b) A. Poland, W.F. Greenlee, A.S. Kende, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **320**, 214 (1979).
- 48) 今村基雄, 福岡医誌, **63**, 412 (1972).
- 49) H. Yoshimura, H. Yamamoto, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **13**, 681 (1975).
- 50) K. Tanaka, Y. Araki, *Fukuoka Acta Medica*, **65**, 53 (1974).
- 51) 九州大学油症治療研究班, 未発表.
- 52) 山崎伊久江, シンポジウム “今日の PCB 問題,” 大阪, 1980年7月, 要旨集 pp. 13—16.
- 53) 印南 敏, 東条仁美, 宇津木良夫, 中村敦子, 永山スミ子, 栄養学雑誌, **32**, 58 (1974).