BHC および PCB の生体内動態に関する実験的研究

Experimental Studies on the Dynamic Aspects of BHC and PCB in Vivo

神戸大学医学部公衆衛生学教室 (主任 喜田村正次教授)

柴 田 孝 子

Takako Shibata

Department of Public Health, Faculty of Medicine, Kobe University, Kobe

β -BHC and PCB are chemically stable compounds, and they are not metabolized very much in vivo. However, there are very few reports about the transfer rates to the next generation.

This paper describes the results of experiments on the accumulation, the decrease and the transfer to the next generation in carps, rats and mice.

The following results were obtained.

1. Under the condition that carps were bred in the water that contained BHC, the amount of BHC in carps was increased in proportion to period of breeding up to 5-6 weeks. However, after 6 weeks, unique phenomena were observed that BHC in carps decreased. As to the decrease, α , γ -BHC decreased within 1 week, to the level of 1.0-1.5 $\mu\text{g/g}$, and independent of quantity and accumulation period. On the contrary, the rate of decrease of β -BHC depended on quantity and period. Then, it was estimated that the maximum concentration of β -BHC in carps was about 500 times the concentration of breeding, and that of PCB in carps was about 6,000 times. In the decrease, the biological half time of PCB in carps was about 5 weeks.

2. In mice, the gastrointestinal absorption rates of β -BHC ranged from 80% to 90%, then, most of β -BHC absorbed was accumulated in the tissue of fat. However, γ -BHC had little tendency to be accumulated. The decrease of β -BHC continued through two stages, and the first stage continued within ten days. The biological half time of β -BHC was about 2.5 days for the first stage decrease, and about 18 days for the second stage.

3. By the administration of β -BHC in rats in pregnancy, the transfer rates to fetus through the placenta were measured, and the rate was estimated to be about 40%. On PCB to mice, the rates were 2.6% (by KC-400) and 1.3% (by KC-500), respectively.

4. By the administration of β -BHC in rats after delivery, the transfer rates for offsprings through lactation were measured, and the rate was estimated to be 64%. On PCB (by KC-400), the rate for mice was 10%.

5. β -BHC stored in the fat tissue of rats was transported to offsprings through lactation, and transfer rate was estimated 85.1%. On PCB (KC-400 and KC-500) for mice, the rates were estimated to be 64.3% and 75%, respectively.

I 緒 言

有機塩素系化学物質には、環境中において安定なものが多く、特に有機塩素系農薬の BHC, DDT, ディルドリン等は安定で残留性が高く、さらに安価なため世界各地で各種の農作物に長期間にわたり大量に使用されてきた。しかし、この残留性の高いことと、大量使用の影響は大きく、直接農薬等を使用したことのない南極のペン

ギンや北方のエスキモーからもある種の有機塩素剤が検出される等、全地球的広域汚染が問題視されるにいたった。

とくに我国においては、有機塩素系農薬のうち、主に BHC をニカメイチュウ、ウンカ等の駆除のため長年にわたり水田に大量に使用してきたが、これが残留性の高い β -BHC を 5~14% 含有する tech-BHC だったため、その残留汚染について強い関心が寄せられている。著者

等は以前種々の食品の α , β , γ -BHC を測定し、牛肉、牛乳、乳製品に β -BHC が多く、とくに牛脂肪には $6.2 \mu\text{g/g}$ と多量の β -BHC が濃縮されていることを指摘し、これは牛が飼料として稲わらを大量に摂取することに起因するものであると報告してきた¹⁾。また鎌田も稲わらが牛乳の主汚染源であると報告している²⁾。一方 BHC は 1969 年以来製造を中止し、農作物への使用も我国では 1971 年以来全面的に禁止されたので環境中 BHC も急速に減少してきた。上田の報告によると³⁾、使用規制はさんでの 1969 年から 1971 年の 2 年間で β -BHC は牛乳では約 1/10 に、牛肉では約 1/8 に減少している。しかし 1977 年 7 月の厚生省の発表によると母乳中にはいまだに平均 0.08 ppm (258 名の平均) の β -BHC が検出されると報告され残留 BHC の問題はまだ解決に至ったとはいえずとくに次世代への影響が懸念されている。

また、残留性が高く、次代世への影響が懸念されている物質に PCB がある。これは産業界において絶縁油、熱媒体、潤滑油、ノーカーボン紙等に広く使用されてきた物質であるが、1968 年に北九州を中心とする西日本一帯に発生したカネミ油症事件の原因物質とされたものである。PCB は油症事件との関連もあって動物実験も数多く、マウス、ラット等に対する毒性や吸収、排泄、体内分布や蓄積等に関する報告は多数なされているが⁴⁻⁸⁾、親から仔への移行に関する研究は少ない。しかしカネミ油症患者から生れた新生児に色素沈着のあったこと⁹⁾からも明らかなように PCB は親から仔に移行する。また 1977 年 7 月の厚生省報告によっても母乳中にまだ平均 0.025 ppm (258 名の平均) 残留するといわれる。

そこで本報においては、有機塩素化合物のうち我国でとくに関心が持たれている BHC, PCB をとり上げ、両物質の生体における動向を見極めるためマウス、ラット、コイ等を用いて蓄積・減衰実験を行い、さらに BHC についてはラット、PCB についてはマウスを用い胎盤ならびに乳汁を通じての仔への移行実験を行い、若干の知見を得たので報告する。

Ⅱ 実験方法

実験—1 BHC のマウスによる吸収、排泄および蓄積について

使用した実験動物は体重約 20 g の dd 系成熟雌マウスである。

なお本論文のとくにことわりのないかぎり 1 回の分析には 2 匹ずつ使用し図中または表中に 2 匹の平均値で示した。

実験1-(1) β , γ -BHC 各 50 mg/ml のアルコール溶液を蒸留水で 10 倍に希釈、懸濁液とし、 $500 \mu\text{g/匹}$ (0.1 ml) を胃ゾンデにより 1 回投与。投与後経時的に 2 匹ずつ屠殺、消化管と消化管を除く全身に分け、ホモゲナイズしてそれぞれの β , γ -BHC 量を測定し腸管吸収、減衰状況を見た。

実験1-(2) BHC の体内蓄積を見るため、マウスに β , γ -BHC を $25 \mu\text{g/匹/日}$ (0.1 ml) ずつ 40 日間連続投与し、経日的に 2 匹ずつ屠殺し前述と同様に処理した。

実験—2 ラットによる BHC の体内分布ならびに減衰

体重約 200 g のウイスター系雌ラット使用。実験—1 で使用したのと同じ β , γ -BHC 溶液を 2.5 mg/匹 (0.5 ml) ずつ胃ゾンデにて 1 回経口投与。2 日, 10 日, 20 日後に 2 匹ずつ屠殺し血液、肝、腎、脳、脂肪の各臓器、組織の BHC を測定しその体内分布を見るとともにそれらの減衰状況を検討した。

実験—3 BHC の親から仔への移行

本実験には体重約 200 g のウイスター系雌雄ラット、およびそれらより出生した仔ラットを使用した。ラットは投与期間によって、

①：出産前 4 週間連日投与、出産後中止。

②：出産前 4 週間連日投与、出産後 4 日間投与と休止、5 日目より 3 週間連日投与

の 2 群とし、雌成熟ラットに α , β , γ -BHC を連日各 3 mg/kg ずつ経口投与した。出産後仔を経日的に 1 匹ずつ屠殺、その全身を分析に供した。

実験—4 BHC のコイへの蓄積および減衰

実験4-(1) $45 \text{ cm} \times 30 \text{ cm} \times 30 \text{ cm}$ のガラス製水槽、および当教室で考案した全長約 15 m のアクリル樹脂製の人工河川を使用し、 α , β , γ -BHC が各 $0.05 \mu\text{g/ml}$ の一定濃度を保つよう常時チェックしながらコイ (体重 $5 \sim 10 \text{ g}$) を 8 週間飼育し、経日的に 2 匹ずつ屠殺、その蓄積傾向をみた。さらにその後 BHC 無添加の水道水中で飼育し、前記同様経日的に 2 匹ずつ屠殺、コイ体内からの減衰傾向をみた。

実験4-(2) α , β , γ -BHC 各 $0.02 \mu\text{g/ml}$ の水中でコイを飼育し、5 週間後の体内部位別分布を見た。さらに BHC 無添加の条件で 1 週間飼育しコイ体内各部位からの減衰状況を検討した。

実験—5 PCB の親から仔への移行

平均体重約 20 g の dd 系成熟雌マウスに、KC-400 および KC-500 の 1 mg/ml 懸濁液 (アルコールを含む水懸濁液) を 0.1 ml ずつ胃ゾンデにより連日経口投与。

本実験は親への投与期間により次の4群とし、各群とも1匹の雄に3匹の雌を同居させた。

- ① 出産前9週間投与、出産後中止。
- ② 出産後投与開始、授乳中3週間投与。
- ③ 出産前2週間投与、出産後3週間投与。
- ④ 妊娠以前に長期投与(20週間)、中止後妊娠出産。

なお①～③はKC-400、④はKC-500を投与した。出産後仔を経日的に屠殺、その全身のPCB量を測定し親から仔への移行をみた。

実験-6 PCBのコイ、金魚への蓄積および減衰

実験6-(1) 人工河川中に予め水藻を繁殖させこれにKC-300、KC-500の等量混合液(各35 mg/mlのアルコール溶液)を用い、河川濃度が0.03 $\mu\text{g/ml}$ の定濃度を保つようコントロールしつつコイ(体重5~10 g)を8週間飼育し、餌(水藻)および水中からの蓄積状況をみた。8週間後にコイをPCB無添加の水槽に移し定期的に屠殺、蓄積されたものの減衰をみた。なお水槽の水は毎日換水し、一たん魚体内から排泄されたPCBが再吸収されないよう考慮した。

実験6-(2) 実験6-(1)の蓄積実験後、PCBが蓄積された水藻は餌として残し、水のみを交換した後新たにコイ、金魚を飼育、餌による蓄積をみた。

なおBHCの分析は試料をホモゲナイズ後無水硫酸ナトリウム、および塩酸を添加、ペンゼンにて抽出後BHC濃度の高いものは直接、低いものについてはフロリジルでクリーンアップ後、ガスクロマトグラフ法で定量した¹⁾。

またPCBは、試料を1N-KOHアルコール溶液でケン化した後、n-ヘキサンで抽出、シリカゲルカラムでクリーンアップした後、ガスクロマトグラフ法で測定した¹⁰⁾。

III 実験結果

実験-1 BHCのマウスによる吸収、排泄および蓄積について

実験1-(1) 表1に消化管を除く全身、および消化管中の β 、 γ -BHC量を、図1に消化管を除く全身の β 、 γ -BHCの経時的变化を示した。表-1より γ -BHCでは投与3時間後でも約40%が体内から減少しており体内での代謝、排泄の早いことがうかがわれた。また全身の γ -BHC量は以後急速に減少し3日後には投与量のわずか1/250程度が残存するにすぎなかった。 β -BHCは吸収がおそく投与24時間後に最高の吸収を示し(吸収率80~90%)、以後10日迄は速やかに減少し(半減期約2.5日)、10日以後

Table 1 Decrease of β , γ -BHC in the mice (each 500 $\mu\text{g/g}$, by an oral administration)

Days after BHC administration	β -BHC (μg)		γ -BHC (μg)	
	whole body*	intestine	whole body*	intestine
3 (hrs)	229	263	182	117
6 (hrs)	213	210	92.2	139
1	430	20	73.5	7.5
2	270	28	11.0	5.8
3	286	13	2.0	0.2
5	180	11	($\pm$)	(-)
10	44	0.8	—	—
20	17	0.3	—	—
30	25	(-)	—	—
40	15	(-)	—	—

(each value is average of two mice)

*: except intestine

Fig. 1 Decrease of β , γ -BHC in the whole body of mice, except the intestine (each 500 μg , by an oral administration)

はきわめてゆるやかな減少を示した(10日以後の半減期約18日)。

実験1-(2) γ -BHCは表1、図1からも明らかなように体内からの減衰が速く蓄積はほとんど認められないが(図2) β -BHCでは30日後まで徐々に蓄積増加、その後はほぼ平衡状態になる。平衡状態になった時の蓄積量は約100 μg で1日投与量の約4倍である。

実験-2 ラットによるBHCの体内分布ならびに減衰

β 、 γ -BHCの体内分布および各部位からの減衰を表2に示した。排泄の早い γ -BHCでは2日後の腎に最も高く(79.8 $\mu\text{g/g}$)腎からの排泄がうかがわれた。脂肪には2日後で25.2 $\mu\text{g/g}$ と腎について多く分布していた

Fig. 2 Accumulation of β , γ -BHC in the whole body of mice, except the intestine (each 25 μ g per day, by oral administration)

が10日後には1.3 μ g/g と1/20程度であり、 γ -BHCは脂肪からの減衰も速かった。 β -BHC は脂肪組織に最も多く移行し、2日後でも52.8 μ g/g と移行速度は非常に早いが減衰はおそく、20日後にようやく半減した。他の臓器、組織への特異的移行はみられなかった。

実験—3 BHC の親から仔への移行

実験—1, 2よりマウス、ラット等の哺乳動物は β -BHC をかなり吸収すること、とくに脂肪に多く移行し、そこからの減衰は遅いことが判明したので、次にこの蓄積したものの次世代への移行について検討した。親から仔への移行結果は図3に示した。①, ②いずれのグループも β -BHC の移行が著しく、①グループでは β/α は2.5~10倍、②グループでは4~20倍であった。また α , β , γ とも授乳中も投与を継続したものに多く、乳のみから仔へ移行した量は β -BHC で親の吸収量の64%にも達した。また授乳中も投与を継続した②グループの親仔を出

Fig. 3 Accumulation of BHC in offsprings (rats)

.....: BHC amount in offsprings of group I rats.

——: BHC amount in offsprings of group II rats.

group I: By oral administrations of 3 mg α , β , γ -BHC/kg/head/day, and the duration period is 4 weeks before delivery

group II: By oral administrations of 3 mg α , β , γ -BHC/kg/head/day, and the duration period is 7 weeks (4 weeks before, 3 weeks after delivery)

産後25日目に屠殺し、体内残存量をみるとともに血液、肝、腎、脳の部位別分布をしらべた (図4)。出産後25

Table 2 Distribution of β , γ -BHC in tissues of rats (2.5 mg each, by an oral administration)

	control		days					
			2		10		20	
	β -BHC	γ -BHC	β -BHC	γ -BHC	β -BHC	γ -BHC	β -BHC	γ -BHC
Blood	(—)	(—)	0.12	0.09	0.11	0.11	0.04	(—)
Liver	(—)	(—)	2.00	1.80	1.00	0.01	0.70	0.02
Kidney	(—)	(—)	1.40	79.8	3.10	17.4	0.60	0.34
Brain	(—)	(—)	—	—	0.90	0.40	0.20	0.05
Fat	0.035	0.010	52.8	25.2	37.0	1.30	25.3	0.13

(Each value is the average of two rats)

Fig. 4 Distribution of α , β -BHC in mother and her offsprings (rats) at 25 days after delivery, in group II indicated in Fig. 3

日目の体内濃度分布は α , γ は親の方が濃度が高く, β は仔に高かった。また脳では親仔とも安定な β -BHCが検出限界の $0.005 \mu\text{g/g}$ 以下なのに反し α -BHCが $5 \mu\text{g/g}$ と仔の脳への顕著な移行が認められた。なお①グループについては親の体内濃度が低く部位別分布の検討は出来なかった。

実験—4 BHCのコイへの蓄積および減衰

実験4-(1) 哺乳動物では β -BHCの蓄積が高く, さらに母乳を通じて仔へ移行することが確認された。ついで日本人の食生活において主要な蛋白源となっている魚についてBHCの動向を検討した(図5, 6)。

図5より α , β , γ とも飼育期間が5, 6週に至る迄はほぼ直線的に増加し, それ以後は減少する傾向が認められた。 β -BHCが最も蓄積しやすいのはマウス, ラットと同様であるが, 哺乳動物にはほとんど蓄積をみなかった γ -BHCが β -BHCの約1/2程度蓄積したことが特異的である。また減衰傾向は図6に示す通りであり, 半減期は α , γ -BHCでは2週間目迄は約2.5日, それ以後は約

Fig. 5 Accumulation of α , β , γ -BHC in carp (breeding in $0.05 \mu\text{gBHC/ml}$ water)

Fig. 6 Decrease of α , β , γ -BHC in carp (breeding in fresh water)

35日, β -BHCでは2週間迄約3日, それ以後は約20日であった。

実験4-(2) BHCのコイにおける体内部位別分布とそれぞれの部位からの減衰の結果は表3に示した。5週後では α , β , γ とも脳に最も濃度が高く, ついで皮, 腸の

Table 3 Distribution of BHC in tissues of carp (breeding in 0.02 μg BHC/ml water)

	α -BHC			β -BHC			γ -BHC		
	A	B	$\frac{A-B}{A} \times 100^*$	A	B	$\frac{A-B}{A} \times 100^*$	A	B	$\frac{A-B}{A} \times 100^*$
Brain	6.5	0.8	87.7	15.1	3.7	75.5	7.7	0.9	88.3
Gill	2.8	0.2	92.9	5.8	0.9	84.4	3.2	0.3	90.6
Scale	0.9	0.1	88.9	1.7	0.6	64.7	1.1	0.1	90.9
Internal organs except intestine	3.0	0.4	86.7	4.7	1.9	59.6	3.3	0.5	84.8
Intestine	4.9	0.5	89.8	9.4	2.9	69.1	5.4	0.9	83.3
Skin	6.2	0.3	95.2	13.8	1.5	89.1	6.7	0.4	94.0
Muscle (back)	0.6	0.1	83.3	1.2	0.4	66.7	0.7	0.1	85.7
Muscle (abdomen)	2.1	0.1	95.2	3.7	0.6	83.8	2.4	0.1	95.8
Blood	3.0	0.2	93.3	3.4	0.5	85.3	3.3	0.3	90.9

(Each value is the average of two carp)

 A: 5 weeks after ($\mu\text{g/g}$)

 B: 5 weeks in water containing BHC, and 1 week in fresh water ($\mu\text{g/g}$)

*: % of decrease

順だった。無添加の水中で1週間飼育し減衰させた後では、皮、腹側の肉部など動きの激しい部位での濃度減少が最も大きく(95%)、背中側の筋肉部での減少が最も少なかった。

実験-5 PCBの親から仔への移行

①～④群の仔の体内PCB量の経時変化を図7に示す。体脂肪からの移行はかなり急速で(実験群①, ④), 約1週間後にピークに達するがそれ以後は親の体脂肪中PCBが減少するためかあまり変化しない。③群の体脂肪と授乳中授与による移行は①群と②群の合成に近い蓄積傾向を示した。いずれの場合も約3週間で離乳するため、3週以後の体内PCB量は低下している。また親の3, 4週後の体内残存量を図7にそれぞれの記号で示したが親に継続授与しているもの以外いずれも仔より少なかった。

実験-6 PCBのコイ・金魚への蓄積および減衰

多くの調査によってPCBが魚類および魚を餌料とする鳥類に多いことはよく知られており、また我国の調査でも、コンデンサー工場等のPCBを含む排水の流入する河川や沿岸の魚には高濃度に検出されている。著者等が以前各地の河川魚、沿岸魚を測定して得た結果からも魚種による差より採取地域の差が著しく、魚は水域の汚染指標となることが判明している。

実験-6ではコイ、金魚への蓄積および減衰状況を検討した。

実験6-(1) 蓄積結果を図8に減衰の結果を図9に示す。蓄積は迅速かつ大で、飼育1週間で16～21 $\mu\text{g/g}$, 5

週間で約200 $\mu\text{g/g}$ 蓄積し平衡状態となる。また人工河川中に餌として繁茂させた藻には平均30 $\mu\text{g/g}$, 水中濃度の約1,000倍の濃縮がみられた。一たん体内に蓄積したものの減衰傾向は非常に緩慢で、体内量が半減するのは約5週後であった。

実験6-(2) 結果は図8中の下部の2本の曲線で示した。餌のみからの摂取で体の中に入る量が少ないため、体内蓄積量は少ないが6-(1)と同様の蓄積傾向を示した。

IV 考 察

欧米においては環境中で分解が早く残留性の小さい γ -BHC 99%以上のリンデンを使用していたため、BHCの残留汚染はあまり問題にならず、したがって当該物質の実験報告も少ない。わずかにFilzhughら¹¹⁾のラットによる慢性毒性実験やDavidowら¹²⁾によるラット・犬における体内分布、蓄積、排泄に関する報告等がみられる位である。

我国では上田ら¹³⁾により牛乳の脂肪に7～8 $\mu\text{g/g}$ (牛乳としてはこの約1/30)の β -BHCが検出されたと報告されて以来社会問題となり、各地で種々の食品や母乳、人脂、人血等の汚染状況が調査、報告されその報文等はいくつか動物実験はそれに比較して少ない。ラット・サル等の哺乳動物による実験はなされているが¹⁴⁻¹⁷⁾、魚類への蓄積、減衰を定量的に実験したものはまだないようである。著者は前述の1～4の実験においてBHCのラット、マウスおよびコイでの生体内での動向を見てきた。

Fig. 7 Accumulation of PCB in offsprings (mice)

- ×—×: PCB amount in offsprings of group I mice
- △—△: PCB amount in offsprings of group II mice
- : PCB amount in offsprings of group III mice
- : PCB amount in offsprings of group IV mice
- group I: By oral administrations of 100 μg KC 400/head/day, and duration period is 9 weeks before delivery
- group II: By oral administrations of 100 μg KC 400/head/day, and duration period is 3 weeks after delivery
- group III: 100 μg KC400/head/day, per os, 5 weeks (2 weeks before, 3 weeks after delivery)
- group IV: 100 μg KC500/head/day, per os, 20 weeks before delivery

マウスへの一回投与による腸管吸収率は β -BHC が 80~90%, γ -BHC では約 37% であった。大柴ら¹⁴⁾は ^{14}C 標識 BHC を用い消化管吸収率を推定して β -BHC 約 95%, γ -BHC 約 85% と報告し著者の値よりかなり高い。この差は、著者の実験では体内に残存する未変化の BHC を測定していることによるものであると推察される。実験-1 より β -BHC は 2 段階減衰を示し 10 日目迄は 2.5 日、それ以後は約 18 日の半減期で減衰する。著者ら^{18,19)}は以前より有害物質の体内よりの減衰・蓄積を数式化することを試み報告してきた。それによると 2 段階減衰の場合 t_1 日迄の蓄積は、

Fig. 8 Accumulation of PCB in carp and goldfishes in an artificial stream

- : accumulation from 0.03 μg PCB/ml water and aquatic plants (carp)
- ▲—▲: accumulation from aquatic plants (goldfishes)
- : accumulation from aquatic plants (carp)

Fig. 9 Decrease of PCB in carp (breeding in fresh water)

$$y = \frac{y_0}{k_1} \times (1 - e^{-k_1 t_1}) \quad \dots\dots\dots (1)$$

t_1 日以後の蓄積は、

$$y = \frac{y_0}{k_1} \times (1 - e^{-k_1 t_1}) + y_0 e^{-k_1 t_1} \times \frac{1}{k_2} \times \{1 - e^{-k_2 (t - t_1)}\} \quad \dots\dots\dots (2)$$

(但し、 y_0 ……1 日投与量
 k_1, k_2 は半減期によって異なる定数で
 この実験では、
 $k_1 = \ln 2/2.5, k_2 = \ln 2/18, t_1 = 10$)

Fig. 10 Accumulation curve of β -BHC in mice

●—●: experimental value (25 μ g/day, by oral administrations)
 $\triangle$ — $\triangle$: theoretical value (calculated as absorption rate: 85%)

で計算できる。この式に実験-1で得られた値を用いて計算を行い図示すると図10のごとくなり実験の結果とよく一致した。

一方コイにおける蓄積・減衰はマウスの場合と非常に異なりマウスではほとんど蓄積をみなかった γ -BHC が β -BHC の約1/2程度蓄積した。また α , β , γ とも飼育期間が長くなるにつれ一たん蓄積した BHC が減少する傾向を示している。このような現象はラットを用いて行った大柴ら^{20,21)}の γ -BHC の蓄積実験でも見られており、これは生体が BHC に対して adaptation し解毒・排泄能が増加したためであろうと述べている。

本実験でもみられたこの現象を解明するために以下の実験を追加した。すなわち adaptation するものならその能力を獲得するのにどの位の期間を要するのか、またその適応力を獲得する以前と以後とでは蓄積・減衰に差が認められるかどうかをみるため、 α , β , γ -BHC 各0.05 μ g/ml の添加水中で蓄積期間を3日から8週間迄種々変えてコイを飼育、その後それぞれ1週間無添加の水に移し、蓄積期間の差による減衰のちがいを見た (図11)。 α , γ -BHC では蓄積期間に応じて4 μ g/g から16 μ g/g 迄蓄積したものが1週間後にはその蓄積量に関係なく1~1.5 μ g/g 迄減少し、 β -BHC のみ蓄積期間に応じて残留量も多く、真の蓄積が認められた。しかしこの結果からはコイでの adaptation の存在の有無は確認出来なかった。

一方 PCB のコイでの蓄積曲線はマウス⁵⁾と同様の傾向を示しており、BHC の場合のように直線的に蓄積増加後減少する傾向は認められない。また体内濃度は0.03

Fig. 11 Decrease of BHC in carp that had various exposure period in 0.05 μ gBHC/ml water

○—○: breeding period, 8 weeks
 ●—●: breeding period, 6 weeks
 ⊙—⊙: breeding period, 4 weeks
 □—□: breeding period, 2 weeks
 ×—×: breeding period, 1 weeks
 △—△: breeding period, 3 days

μ g/ml という希薄な環境でも約5週間で平衡となり最高約200 μ g/g まで濃縮した。餌として水藻から移行濃縮した分を考慮しても約175 μ g/g、水中濃度の約6,000倍で β -BHC のコイでの濃縮率(約500倍)の10倍以上である。PCB では体内からの減衰もゆるやかで体内量が半減するのに約5週を要し、この半減期はマウス⁵⁾の約5倍であった。また減衰傾向もラット・マウス等の哺乳動物の場合と異なり、片対数グラフで直線的に減少していた。これは蓄積形態や代謝能の差^{22,23)}によるものと推察される。

田川ら²⁴⁾は PCB を含む底泥からヒブナへの蓄積排泄をしらべ、底泥の濃度に比例して蓄積すること、蓄積が平衡に達する期間は底泥の濃度に関係なく約15日であったと報告し、また生物学的半減期は約25日であったといひ著者のコイでの実験よりやや短かいが、これは魚種による差と考えられる。

Hansen ら²⁵⁾はイシモチに似た spot という魚をアロクロール1254を1 ppb になるよう添加した海水中で飼育し、実験初日に100倍、3日で3,500倍、7日で7,200倍、28日で37,000倍に濃縮されると報告しておりコイ等の場合よりかなり高いが、これは稚魚であったことと水中濃度がかかなり希薄なことにもよるのであろう。

Hattura ら²⁶⁾は種々の濃度の PCB 溶液中で金魚を飼

育、飼育濃度に関係なく体内に一定濃度 (約 250 ppm) 蓄積すると死ぬと報告しているが、この実験では最も薄い溶液でも 0.5 ppm と比較的濃いので急性ないし亜急性の中毒を起したものと思われる。著者の実験では 0.03 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で 8 週間飼育し、体内濃度約 200 $\mu\text{g}/\text{g}$ になっても特に死亡率が増加することもなく外見上も異常を認めなかった。先の Hansen²⁵⁾ による spot の例でも蓄積倍率は高いが体内最高濃度は 37 ppm で平衡となり、また田川²⁴⁾ のヒブナの例でも環境濃度に応じて体内濃度は増加するが一定期間後は平衡状態になり、それ以上長期間飼育しても体内濃度が増加することはなかった。

以上のように魚類は環境中 PCB をとり入れやすく、短期間で高倍率に濃縮蓄積し、しかも蓄積したものは容易に減少しないことが明らかで、現在および過去の汚染の指標となる。

先に我国で BHC 汚染が社会問題となるきっかけになったのが牛乳からの β -BHC 検出であったように BHC は母乳や牛乳中に排出される。また、カネミ油症患者の子に見られたように PCB も親から子に移行する。乳児にとって母乳、牛乳は主食であり、その汚染は重大問題である。次に実験-3 および実験-5 の結果より親から胎盤を通しての仔への移行、母乳への排泄、仔への蓄積等について考察する (図 3, 7, 表 4, 5, 6 参照)。親から仔への移行実験は BHC ではラット、PCB ではマウスを用いており、実験動物が異なるが両物質の移行傾向を見るには十分と思われる。また BHC は α , β , γ の 3 種を投与したが、このうち体内蓄積および移行性が最も大きい β -BHC での結果と PCB との比較を中心に検討する。

表 4 は妊娠前、あるいは妊娠中に投与し、親の体脂肪中に予め蓄積していたものが胎盤を通してどの程度仔へ

Table 4 Accumulation rate of mother and transfer rate to fetus through the placenta (PCB, BHC)

	KC-400	KC-500	β -BHC
Dose before delivery (mg)	5.4	12.0	10.4
Amount in mother, at delivery (mg)	0.21	0.72	3.43
Accumulation rate of mother (%)	3.9	6.0	32.7
Accumulation amount in fetus (mg)	0.0055	0.010	1.36
Transfer rate to fetus (%)	2.6	1.3	39.7
Transfer amount in fetus			
Accumulation amount in mother (%)	0.10	0.08	13.1

Table 5 Transfer of PCB and β -BHC to offsprings, through lactation

	KC-400	β -BHC
Dose to mother in the lactation (mg)	1.8	8.45
Absorption amount in mother (mg)	0.9	7.2
Transfer amount in offsprings (mg)	0.092	4.62
Transfer amount in offsprings		
Absorption amount in mother (%)	10.0	64.0

$$\text{absorption amount} = \text{dose} \times \text{absorption rate}$$

移行するかをまとめたものである。KC-400, KC-500 の仔への移行率はそれぞれ 2.4%, 1.3% で β -BHC に比べて非常に少なかった。表 5 は出産後に投与を開始して親が吸収したものが乳汁を通して仔へ移行する割合を示したものである。出産後の親の総吸収量は β -BHC の吸収率 85%, KC-400 の吸収率 50%⁶⁾ として計算した。また仔への移行量は、3 週間までの各時期に屠殺した仔の体内量の合計に (3 週間目の仔の体内量) $\times$ (残りの仔の数) を加えたものから (出産時の仔の体内量) $\times$ (出産仔数) を減じたものとした。表 5 より β -BHC は 64% が仔に移行しているのに対し KC-400 では約 10% が移行するにすぎず β -BHC の約 1/6 の移行率であった。このように母乳による移行は胎盤による移行に比べて大きく、 β -BHC では約 2 倍、KC-400 では約 8 倍であった。表 6 は出産時親の体内に蓄積されていたものが仔へ移行する割合を見たもので、 β -BHC 85.1%, KC-400 64.3%, KC-500 75.0% と親脂肪中の両物質は授乳により大部分仔に移行していることを示している。仔への蓄積傾向をみると蓄積の高い β -BHC でも出産後約 10 日目でピークに達し、以後は β -BHC の供給がなくなったことがうかがわれ、出産時親体内に蓄積していたものは乳汁を通して急速に減少することが認められた。また、この群の親を出産 25 日後に屠殺した結果では α -BHC 14.2 μg , β -BHC 21.8 μg , γ -BHC 1 μg 以下しか残存せず、親が出産時体内に蓄積していたと推定される量の 0.5~1% であった。

Table 6 Transfer of PCB and β -BHC that originated in mothers fat, to offsprings through lactation

	KC-400	KC-500	β -BHC
Amount in mother, at delivery (mg)	0.21	0.72	3.43
Transfer amount in offsprings (mg)	0.135	0.54	2.92
Transfer rate (%)	64.3	75.0	85.1

この傾向は PCB でも同様であり、出産後 3, 4 週間後の親の体内残存量は出産時の体内量の約 1/10 で β -BHC の場合より残存率は高いがやはり非常に少なくなっており、その時の仔の体内量よりはるかに少なかった。一方授乳中も続けて投与された親の出産 25 日後の体内量は α -BHC 1,326 μg , β -BHC 2,020 μg , γ -BHC 275 μg , その時の仔の体内量は α -BHC 318 μg , β -BHC 1,348 μg , γ -BHC 13 μg といずれも親に多いが $\alpha : \beta : \gamma$ の比は親では 0.66 : 1 : 0.14, 仔では 0.24 : 1 : 0.01 で仔では β -BHC の占める割合が大きく、 β -BHC が選択的に仔に移行していた。

表 5, 6 の結果より、親の体脂肪に予め蓄積されていたものが授乳により仔へ移行する割合(A)と出産後に投与された親の授乳により仔へ移行する割合(B)を比べると β -BHC の場合は(A) : (B) = 100 : 77, KC-400 では(A) : (B) = 100 : 16 といずれも体脂肪からの移行の割合が大きい。さらに体脂肪からの移行について β -BHC, PCB を同量投与したと仮定し、吸収率を考慮して仔への最終移行率を計算すると β -BHC では 72%, KC-400 では 32.1% となり PCB は β -BHC の半量程度しか仔に移行しないといえる。

BHC の親から仔への移行については堀ら²⁷⁾や大柴ら¹⁵⁾の報告がある。堀らは胎仔には母体に蓄積されたものの 1.6~2.2% が移行し、出産後 1 週間の授乳では投与したものの 60~64% が乳仔に移行すると報告しており、仔に存在する BHC のほとんどが母乳に由来するとみている。大柴らの結果でも母乳：胎盤は約 10 : 1 と報告しており母乳から仔への移行が大きく、著者の実験の成果と同様の傾向を示している。

また増田ら²⁸⁾は KC-500 を含有する餌を与えたマウスで親から仔への移行をしらべ親が妊娠前に摂取した PCB 総量の約 1/10 が親体内に蓄積され、その約 1/100, すなわち摂取量の約 1/1000 が胎仔に移行し親から仔への移行は胎盤によりかなり制御されると報告しており著者とはほぼ同様の結果であった。

1977 年の厚生省報告では母乳中の β -BHC は 0.08 $\mu\text{g/g}$ (258 名の平均), PCB は 0.025 $\mu\text{g/g}$ (同) である。ここで体重 7 kg の乳児が平均 1 l/日の母乳を摂取するものとし、 β -BHC の 1 日摂取許容量を 0.05 mg/kg²⁹⁾, PCB では 5 $\mu\text{g/kg}$ ³⁰⁾ として計算すると、それぞれの汚染許容濃度は 0.35 $\mu\text{g/g}$, 0.035 $\mu\text{g/g}$ となり、厚生省報告の平均値はいずれもこれより低い。したがって母乳からの移行は大きいとはいっても現在では一般の生活環境においては人体におよぼす影響を懸念する必要はほぼなくなったと考えられる。

V 結 論

以上の実験結果および考察より次の結論を得た。

1. BHC を含む水中でコイを飼育した際、コイ体内における BHC 量は 5~6 週迄は蓄積期間に応じて直線的に増加したが、6 週後は体内量が減少するという特異的現象が認められた。一たん蓄積した α , γ -BHC の減衰は蓄積量、蓄積期間に関係なく 1 週間以内に 1.0~1.5 $\mu\text{g/g}$ 迄減少した。一方 β -BHC は蓄積量、蓄積期間に応じて減衰した。

またコイにおける β -BHC の最大蓄積濃度は飼育濃度の約 500 倍であり、PCB のそれは約 6,000 倍であった。PCB のコイにおける減衰は非常におそくその生物学的半減期は約 5 週間であった。

2. β -BHC のマウスにおける腸管吸収率は 80~90% であり、吸収されたものの大部分は脂肪組織に蓄積される。 γ -BHC ではほとんど蓄積傾向が認められなかった。

β -BHC のマウスにおける減衰は 2 段階で行われ、10 日目迄は第 1 段階減衰でその生物学的半減期は約 2.5 日、それ以後の第 2 段階では約 18 日であった。

3. 出産前にラットに投与された β -BHC が胎盤を通して仔に移行する割合は約 40% であった。PCB (マウス) では KC-400 で 2.6%, KC-500 で 1.3% で β -BHC の方が大きかった。

4. 出産後に投与された β -BHC (ラット) が授乳を通して仔へ移行する割合は 64%, KC-400 のマウスにおけるその割合は 10% で母乳による移行も β -BHC の方が大きい。

5. 出産時親の体脂肪内に蓄積されていたものが授乳を通して仔に移行する割合は β -BHC (ラット) 85.1%, KC-400 (マウス) 64.3%, KC-500 (マウス) 75% といずれも非常に大きかった。

謝 辞

稿を終るにあたり、御指導、御校閲をいただきました喜田村正次教授、ならびに実験に御協力下さいました早川清子助手および教室員の方々に深く感謝いたします。(なお本論文の要旨は第 28 回日本公衆衛生学会総会 (昭和 45 年), 第 43 回 (昭和 48 年), 第 45 回 (昭和 50 年), 第 46 回 (昭和 51 年) 日本衛生学会総会において発表した。

文 献

- 1) 喜田村正次, 早川清子, 柴田孝子: BHC について (第 1 報) 諸試料中の BHC, 日本公衛誌, 17, 692

- (1970).
- 2) 鎌田俊彦: 残留農薬の衛生学的研究, 第2報, 牛乳の BHC 汚染原因の探索, 日衛誌, **26**, 365-370 (1971).
 - 3) 上田雅彦: 残留農薬を追って, 科学, **42**, 553-560 (1972).
 - 4) 池田良雄: PCB の毒性, 食衛誌, **13**, 359-367 (1972).
 - 5) 平野郁雄: 塩化ビフェニールの生体内動態に関する研究, 神大医学部紀要, **34**, 第4号, 93-103 (1975).
 - 6) 吉村英敏, 山本弘明, 永井諄爾, 八戸義明, 鶴沢春生, 伊東靖夫, 納富昭光, 水上茂樹, 伊藤明夫, 加藤敬太郎, 辻 宏: ^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).
 - 7) 関田 寛, 大沢誠喜, 伊藤善志男, 田辺弘也: 塩化ジフェニールの動物組織からの抽出定量法ならびにシロネズミにおける体内分布, 食衛誌, **11**, 361-368 (1970).
 - 8) Curley, A., Burse, V. W., Grim, M. E., Jennings, R. W. and Linder, R. E.: Polychlorinated Biphenyls: Distribution and Storage in Body Fluids and Tissues of Sharman Rat, Environ. Res., **4**, 481-495 (1971).
 - 9) 滝 一郎, 久永幸生, 平ヶ瀬慶彦: 油症妊婦とその児に関する調査報告, 福岡医誌, **60**, 471-474 (1969).
 - 10) 厚生省環境局 PCB 分析班: 分析方法に関する研究, 環境保健レポート, No.14, 85-98 (1972).
 - 11) Filzhugh, O. G., Nelson, A. A. and Frawley, J. P.: The chronic Toxicities of Technical Benzenehexachloride and its Alpha, Beta, Gamma Isomers, J. Pharm. Exptl. Therap., **100**, 59-66 (1950).
 - 12) Davidow, B. and Frawley, J. P.: Tissue Distribution, Accumulation and Elimination of the Isomers of Benzene Hexachloride., Pro. Soc. Exptl. Biol. Med. **76**, 780-783 (1951).
 - 13) Uyeta, M., Taue, S. and Nisimoto, T.: Study on Pesticide Residues in Food (V), Residues of BHC Isomers and Other Organo-Chlorine Pesticides Fatty Foods of Japan, J. Food Hyg. Soc., **11**, 256-263 (1970).
 - 14) 大柴恵一, 川北兵蔵: 毒性物質と栄養との関係 (第6報), 食衛誌, **14**, 452-456 (1973).
 - 15) 大柴恵一, 藤田忠雄: 毒性物質と栄養との関係 (第7報), 食衛誌, **15**, 342-348 (1974).
 - 16) 鎌田俊彦: 残留農薬の衛生学的研究 (第1報), BHC (α , β , γ および δ) 異性体経口投与ラットの体内蓄積および尿中排泄, 日衛誌, **26**, 358-364 (1971).
 - 17) 降矢 強, 井本愛子, 堀内茂友, 池田良雄: β -BHC サルによる亜急性毒性に関する研究, 日薬誌, **70**(4), 85 (1974).
 - 18) 喜田村正次, 早川清子, 柴田孝子, 飯田幸男, 住野公昭: 有毒物質の生物学的半減期と蓄積性, 日衛誌, **26**, 35 (1971).
 - 19) 喜田村正次, 住野公昭, 早川清子, 柴田孝子, 飯田幸男: 有毒物質の生物学的半減期と蓄積性 (第2報), 日衛誌, **27**, 118 (1972).
 - 20) 大柴恵一, 川北兵蔵: 毒性物質と栄養との関係 (第2報), 食衛誌, **11**, 445-448 (1970).
 - 21) 大柴恵一, 川北兵蔵: 毒性物質と栄養との関係 (第3報), 食衛誌, **13**, 184-188 (1972).
 - 22) 吉村英敏, 山本弘明: PCB の代謝に関する研究 (第4報), 福岡医誌, **65**, 5-11 (1974).
 - 23) Hutzinger, O., Nash, D. M. and Safe, S.: Polychlorinated Biphenyls: Metabolic Behavior of Pure Isomers in Pigeons, Rats and Brook Trout, Science, **178**, 312-314 (1972).
 - 24) 田川専照, 高原悦子, 塩谷勝夫: 魚類の PCB 蓄積について——PCB 汚染底泥からの移行蓄積, 日本公衛誌, **23**, 359-366 (1976).
 - 25) Hansen, D. J., Parrish, P. R., Lowe, J. I., Wilson, Jr., A. J. and Wilson, P. D.: Chronic Toxicity, Uptake, and Retention of Aroclor 1254 in Two Estuarine Fishes, Bull. Environ. Contam. Toxicol., **6**, 113-119 (1971).
 - 26) Hattula, M. L. and Karlog, O.: Toxicity of Polychlorinated Biphenyls to Goldfish, Acta pharm. Toxic., **31**, 238-240 (1972).
 - 27) 堀伸二郎, 樫本 隆: β -BHC のマウス母体から新生仔への移行, 食衛誌, **15**, 446-450 (1974).
 - 28) 増田義人, 香川梨絵, 徳留信寛, 倉垣恒徳, 滝一郎: マウスにおける PCB の胎仔への移行, 日衛誌, **29**, 84 (1974).
 - 29) 林 路彰: 母乳および母体中における有機塩素剤の動態に関する研究, 環境保健レポート, No.6, 73-80 (1971).
 - 30) 厚生省環境衛生局: PCB 関係資料(Ⅲ), p. 54 (1972).

(受付 1977年9月21日)