Pentachlorophenol 中毒に関する研究

— 各種動物に於ける実験的研究 —

日本医科大学附属医院小児科学教室 (主任木田文夫教授)

岩 井 一 郎

Itirō Iwai

緒 言

戦后、建築用木材の需用が増加するにつれ、その防腐、防蟻の技術面も大いに改善され使用薬の種類、量も多く生産される様になって来た。

Pentachlorophenol (P.C.P.) は 1936 年以来、米国其他の国々で用いられ、我国でも最近対外的に輸出される木材製品が多くなり、又国内的にも高温、多湿の氣候の条件などにより用いられ、各方面で P.C.P. の使用が増加して来た。P.C.P. は木材の外、竹製品、パルプ、アート紙、糊、カゼイン、ペイント、皮革などの防腐、防蟻用として、農業用としては田畑の除草及び果樹の殺菌に、日本住血吸虫中間宿主の宮入貝駆除に、又工業用水などに発生する藻類、粘着物の防止に用いられ、その他木材の白蟻予防、駆除に、医療用として糸状菌症の治療、予防に使用されている¹⁾。最近ではゴムズック靴の中底に配合してその抗菌性を白川らにより報告している²⁾³⁾。

この様に各方面で多量に使用されているにも拘らず P.C.P. の人畜に対する有害性が一般に余り知られていないので、不注意に取扱つた結果、製造工場、取扱業者、誤用者に中毒を散見する様になり、Baader, Truhaut, 野村, 白川, 杉浦らにより、中毒症例、甚だしきは死亡例が報告されている³⁾⁻⁷⁾。著者もその中毒死亡の 2 例をさきに報告した⁸⁾。

P.C.P. の人体に対する中毒症状として、皮膚より極めて容易に吸収されて症状を起し、皮膚そのものにもクロルナフタリンと同様の痒癢、眼周囲の黒色沈着、湿疹状変化を生ずる⁹⁾。野村は自覚症状として頭重、頭痛、甚しい疲労倦怠感、食欲異常、心悸亢進、関節痛、眩暈、不眠を挙げ、初期には脚気又は神経衰弱症状に似るといふ。又その特徴的な点として発汗異常を挙げている。これは著者の経験した 2 例でも著明であつた。他覚的症状としては白血球減少、軽度の貧血、血圧上昇、血清 A/G 比低下、尿ウロビリン体の出現があり、重症例では血沈促進、血糖上昇、糖尿、尿イ

ンジカンの陽性を挙げている。死亡例では悪心、嘔吐、異常発汗、血圧下降により虚脱状態に陥る。その本態として間脳乃至自律神経系の障害、末梢血管の機能障害にありとしている。

中毒についての各種動物実験は、Kehoe, Boyd, McGavack, Deichmann, Machle, Goodnight, Stohlmann, 佐上, 永利, 猿田, 山田, 井関, 鈴木らにより報告されて居り¹⁰⁾⁻²⁴⁾ 何れもその有害性の大なることを認めている。

クロルフェノールの消毒、殺菌性に関しては、古く 1906 年頃よりその塩素置換数と殺菌性に関して、Bechhold 及び Ehrlich により研究され、クロールの置換数の増加と共に殺菌力の上昇することが報告されている²⁵⁾。クロールの 5 個結合した Penta-chlorophenol の細菌及び糸状菌に対する殺菌力、抗菌力について、その後 Carwell, Hubert, Furry, 宇都宮²⁶⁾⁻²⁹⁾、白川らにより報告され、実用性を認められている。

P.C.P. の物理化学的性状として、製法及び性状については 1841 年頃より Laurent, Schützberger 及び Benedikt³⁰⁾⁻³⁴⁾ らにより検討されている。(第 1 表)

その溶解性に関して、P.C.P. は油性のものによく溶けるが、NaOH と定量的に作用させて Na 塩を作り水溶性を得さしめ使用を便利にしている。P.C.P.-Na 塩の油溶性は余り良くないが、P.C.P. そのものの油溶性は Kehoe によれば、鉱物油よりも動植物油に溶解度が高く、26°C において鉱油に 4~5%, オリーブ油に 11%, 家児脂肪に 17% 溶解するという。又軽油に 2.5%, 灯油に 2.6%, テレピン油に 3% しか溶解しないのに、パイン油には 32.0% 溶けるという報告もある。工業的に木材に使用するときには鉱油に溶かすことが多いので、その使用中に人の皮膚を介して吸収され、中毒を起し得る可能性が大きいものと思われる。著者の報告した例もその吸収経路としてその環境状態より経皮吸収によるものと思われる。

第1表 P.C.P. 及び P.C.P.-Na の理化学的性質

名 称	P. C. P.	P.C.P.-Na
分子式	C_6Cl_5OH	C_6Cl_5ONa
構造式
分子量	266.36	288.36
融 点	190.2°C	—
沸 点	293.1°C	—
分解点	310°C	—
外 観	白色針状結晶	灰白色針状結晶
蒸気圧	0.00011 mm/Hg (20°C)	
水100 g に対する 溶解度	0°C に於いて 0.0005 g	4°C に於いて 20.8%
	27°C に於いて 0.0018 g	25°C に於いて 26.1%
	50°C に於いて 0.0035 g	35°C に於いて 28.1%
	70°C に於いて 0.0085 g	

P.C.P. は各方面で多量に用いられ、有害性も大きいので、以上の中毒報告例、動物実験より小児科的にも問題となることが予想されるので、此度以下について実験を行った。

1. P.C.P. のマウスに於ける致死量
2. P.C.P. の成熟及び幼若ラッテに於ける致死量
3. P.C.P.-Na. の成熟及び幼若家兔に於ける急性中毒
4. P.C.P.-Na. の成熟及び幼若家兔に於ける慢性中毒

第1報 P.C.P. のマウスに於ける致死量

P.C.P.-Na の致死量についての報告は、ラッテ、家兔については報告をみているが、マウスに於けるものは、井関らにより経口、腹腔内投与の致死量が報告されているに過ぎないので、50匹のマウスを用いてP.C.P.-Na の皮下注射による致死量を求めた。

飼育及び実験方法

体重 20~32 瓦の成熟鼠を用い、飼料は大麦、米、

野菜及び市販の固型飼料を給し、週2回総合ビタミンの少量を給水器を通して与えた。飼育箱は木製並びに金属製のものを用い、二分して一方に藁を敷き保温、遮蔽など居住性をよくし、他方は運動、摂食に便利なように開放した。藁は週3回取替え不潔に亘らぬ様にした。共喰いを防ぐため一箱の収容数は3匹を超えないようにした。

時期が1月中旬及び下旬であつたので、寒冷を避けるため 17~21°C の室内に於いて実験を行った。

体重の過小のもの、妊娠中、産後のものは実験に用いず、注射量の大概の量を決めるときに用いた。

本実験に於いては注射はすべて背部皮下に行い、20瓦のマウスに 0.5 cc 量をつベルクリン注射器及びなるべく細い注射針を用いて注射し、薬液の漏出を防ぐためセルロイド製小型洗濯挾で暫らく押えた。体重の差に対する注射量の差は液の増減によつて行つた。P.C.P.-Na の溶媒としては滅菌蒸留水を用い、実験に先立ち、5匹のマウスに蒸留水 0.5 cc 前後を注射したが死亡したものはなかつた。

投与量はプロキロに換算して 2.5 mg の間隔で 72.5 mg より 95 mg 迄注射した。20瓦のマウスとして 0.05 mg の間隔で 1.45 mg/0.5 cc より 1.9 mg/0.5 cc の量となる。

観察

観察は 12 時間続行した。注射後 2 時間迄は常時注意して観察し、その後は 5~10~30 分毎に観察した。終了迄マウスは絶食せしめ、屍体をたべるのを防ぐため死亡したものは速かに破棄した。

死亡したマウスは注射後、呼吸数を増加し静かになつて活動せず、時に四肢を延ばして腹臥位をとり他の鼠の蔭に隠れたりした。死亡時には拳縮、痙攣を起すものあり、腹臥位のまま静かに死亡するものもあつた。特徴的な事は頤下部に血腫を作ることであつた。死亡直前のものは刺激に対して緩慢に動き意識はある模様であつた。

死後解剖により、頤下血腫、肺、肝の鬱血を認める外、肉眼的に著変を認めなかつた。

致死量決定

致死量は Behrens 法により求めた²⁾。(第2表)
M.L.D.: P.C.P.-Na 82 mg/kg であり、純粋の P.C.P. に換算して約 76 mg/kg あつた。

小括

50匹のマウスを用いて、P.C.P.-Na の皮下注射により致死量を求め、82 mg/kg、P.C.P. そのものに換算

第2表 P.C.P.-Na のマウスに於ける致死量

注 射 量		実 験 例 数		最 短	最 長
mg/kg	mg/0.5 cc	生 存 例 数	死 亡 例 数	死 亡 時 間	死 亡 時 間
72.5	1.45	5	0	—	—
75.0	1.50	5	0	—	—
77.5	1.55	4	1	1 時間 30 分	—
80.0	1.60	4	1	1 " 2 "	—
82.5	1.65	2	3	28 "	2 時間 05 分
85.0	1.70	1	4	22 "	1 " 07 "
87.5	1.75	0	5	20 "	1 " 58 "
90.0	1.80	1	4	32 "	1 " 26 "
92.5	1.85	0	5	15 "	48 "
95.0	1.90	0	5	38 "	1 " 01 "

M.L.D. : 82 mg/kg

して約 76 mg/kg であつた。

第2報 P.C.P. の成熟及び幼若ラッテに於ける致死量

P.C.P.-Na の成熟ラッテに対する皮下注射の致死量は既に Deichmann によれば 66.3 mg/kg と報告されているが、幼若ラッテについては未だ報告をみていないので、体重 200 瓦前後の成熟ラッテ、100瓦前後の成長過程にあるもの、20~30 瓦の幼若ラッテについて致死量の検討を試みた。

飼育及び実験方法

飼料はマウスの場合とはほぼ同一のものをを用い、飼育箱には成熟及び中等大のものは同性各2匹を入れ、幼若鼠は母鼠と共に深い箱に入れた。

幼若鼠を得るために、成熟雌雄を交配せしめたが、交配の有無は vaginal smear を染色、検鏡し精子を認めて知つた。妊娠は vaginal plug の生成、腹部の触診により知り³⁶⁾、受胎の判明した場合は直ちに雄と分けて出産箱に入れた。

時期は7月上旬、気温は 24~31°C であつた。

本実験に於いては、注射はすべて背部皮下に行い、プロキロ 60 mg, 70 mg, 80 mg となる様、体重 200 瓦の場合と 50 瓦の場合の2種、即ち 12 mg/cc, 14 mg/cc, 16 mg/cc のものと 3.0 mg/cc, 3.5 mg/cc, 4.0 mg/cc のものを滅菌蒸留水を以つて溶媒として作つた。

これら3段階の注射液により 18 匹の病弱鼠、負傷鼠、産後の鼠などを用いて予備実験を行い、続いて 63 mg/kg より 69 mg/kg の薬液を作り、前の3段階のものと併せて実験を行つた。薬液は褐色瓶に入れて

保存した³⁷⁾。

観察

死亡する迄の時間は 24 時間とした。飼育期間はなるべく数を少なく飼育箱に収容したが、実験時は観察を便ならしめるため、同程度の大きさのものは大きい一箱に入れたので、観察間隔の長くなつた 12 時間以後は、屍体をたべたものが多少みられた。

死亡状態はマウスとは同様で、運動減退、四肢伸展、呼吸促進、線維性攣縮、全身痙攣、頤下血腫がみられた。

死亡時間はマウスに較べて一般に長く、1 時間以内に死亡したものは成熟ラッテではみられなかつた。

死後解剖により、マウスと同様の頤下血腫、肺、肝の鬱血以外は著変をみなかつた。

致死量決定

Behrens 注により求めた。(第3表)

M.L.D. : 成熟鼠では 65.3 mg/kg, 中等大鼠では、63.2 mg/kg, 幼若鼠では 64.4 mg/kg であり、純粋の P.C.P. に換算して約 60 mg/kg, 58 mg/kg, 59 mg/kg であり、3 者の間に大差を認めなかつた。

小括

各 50 匹の成熟、成長過程の中等大及び幼若ラッテを用いて、P.C.P.-Na の皮下注射による致死量を求め、それぞれ 65.3 mg/kg, 63.2 mg/kg, 64.4 mg/kg であり、P.C.P. そのものに換算して約 60 mg/kg, 58 mg/kg, 59 mg/kg であり、大差を認めなかつた。

第3報 P.C.P.-Na の成熟及び幼若家兎に於ける急性中毒

家兎に於ける急性中毒は既に Kehoe 以下多くの研

第3表 P.C.P.-Na の成熟及び幼若ラッテに於ける致死量

注 射 量 mg/kg	体重 200 g (死亡/生存)	死 亡 時 間		体重 100 g (死亡/生存)	死 亡 時 間		体重 20~30 g (死亡/生存)	死 亡 時 間	
		最 短	最 長		最 短	最 長		最 短	最 長
60	1.4	21.30	—	2/3	3.25	8.30	0/5	—	—
63	0.5	—	—	2/3	1.56	12.30	1/4	2.36	—
64	1/4	6.30	—	4/1	1.39	14.30	2/3	1.10	14.30
65	3.2	4.30	21.30	5/0	1.01	7.30	3/2	1.08	6.30
66	3.2	1.50	11.30	3/2	1.15	13.00	3/2	1.03	20.00
67	3.2	2.40	8.30	5/0	0.54	10.30	5/0	1.07	11.00
68	5.0	1.00	9.00	5/0	0.43	10.30	5/0	1.00	14.00
69	4.1	1.40	13.00	3/2	0.50	13.00	5/0	1.05	22.30
70	5.0	2.30	4.30	5/0	0.39	11.30	4.1	0.45	3.00
80	5.0	2.00	8.30	5/0	0.43	8.00	5.0	0.57	2.00

M.L.D. :

成熟ラッテ; 65.3 mg/kg

成長過途ラッテ; 63.2 "

幼若ラッテ; 64.4 "

究者により、経皮、経口、皮下、静脈内、腹腔内投与について、その毒性が検討され、報告されている。これらは皆成熟家兎についてであつて幼若家兎についての報告は未だみられないので、両者併せて数種の実験を行った。

飼育及び実験方法

成熟家兎及び幼若家兎は各々 12 羽兎を用い、成熟は 1900 瓦〜2620 瓦の正常発育を示し、食欲良好のもの、幼若は余り小さいものは侵襲に對し死亡し易いので、比較的大きい 730〜930 瓦のものを用い、連日体重を測定しその増加率の異常と思われないものを使用した。尚、家兎は購入後 10 日以上一定の飼料を以つて飼育した。

P.C.P. 投与法は、早朝空腹時皮下注射法で、使用した P.C.P.-Na は三井化工製、純度 95% 以上の三井-P.C.P.-W を用い、滅菌蒸留水を以つて溶解した。

P.C.P. は加温によつても分解することなく安定性が強く、殺菌力は各種消毒剤の数倍乃至数十倍もあつて強いが、一応溶解後直ちに水銀殺菌灯を装置した無菌箱の中でアンプルに封入し暗所に保存した。P.C.P.-Na 水溶液は長時間日光に曝露すると黄色に着色してその効力を減退するので、遮蔽する必要がある。

家兎は 3 羽及び対照 1 羽をもつて一群とし、成熟家兎、幼若家兎をそれぞれ、1/2 M.L.D., 1/4 M.L.D. 及び 1/10 M.L.D. 投与群に分ち、成熟 1/2 M.L.D. 群及び対照 1 羽を、C1, C2, C3, C4 とし、1/4 M.L.

D. 群、対照を、D1, D2, D3, D4, 1/10 M.L.D. 群対照を、E1, E2, E3, E4 とした。幼若群も同様に分けローマ字の小文字を以つて、(c) 1, d1, e1 の様にした。M.L.D. は Deichmann により純粋の P.C.P. に換算して 100 mg/kg とした。

個々の体重差に対する量の加減は水溶液量により、成熟家兎では 5 cc 前後、幼若家兎では 2 cc 前後を 1 回背部皮下に注射し、直ちに洗濯拭きを用いて局所を押え薬液の流出を防いだ。

検査は、一般状態、体重測定、血色素量、赤血球数、白血球数、網状赤血球数及び血糖について行い、注射前、1 時間目、2 時間目、3 時間目、6 時間目、12 時間目及び 24 時間目に測定した。

体重は 2 回測定しその平均値をとつた。血色素は小宮式ヘモグロビン計を用いた。赤血球数、白血球数は Bürger 計算盤を用い、赤血球は 2 回、白血球は 4 区画から 12 区画を算定した。網状赤血球は Pappenheim 法により、採血後直ちに検査した。血糖は Hagedorn-Jensen 法により行つた。採血後は直ちに除蛋白、濾過し、6 時間と 24 時間後の 2 回に分けて測定した。

これらの値については、実験開始前 2〜3 回測定し、安定した時期を選んで実験を開始した。

実験成績

一般状態及び体重。幼若 1/2 M.L.D. 投与の (c) 3 は注射直後より静止状態に陥り、呼吸促進、鼻汁過

多, 強直性痙攣を起して死亡した。強直は速かに強く現われ, 体温は暫らく温かかった。(c)1, (c)2 は軽度の呼吸促進, 活動減少がみられた様にも思われる。成熟 1/2 M.L.D. 群は変化なし。体重は成熟対照群 60~130 瓦減, C 群 100~170 瓦, D 群 30~60 瓦, E 群 10~140 瓦減, 幼若対照群 50~80 瓦減, (c) 群 10~100 瓦, d 群 20~60 瓦, e 群 40~80 瓦減であつたが, 排尿, 排便, 絶食の関係もあり, 投与量, 年令差の面で一定の関係はみられなかつた。

血色素量。(第 1 図)成熟群では対照と共に多少の低下を示すが, C3 に 89% ザーリーより 68% 迄の低下をみた。幼若群でも低下の傾向を示すが, その程度は成熟群に比して強く, 3 時間目迄に急速に低下する。(c)2 は 74% より 40% に低下した。これらは何れも採血の影響が大きいため, はつきりしないが, 投与量の多い群に低下の程度がやゝ大きい様にも思われる。

赤血球数。(第 2 図)大体血色素量と平行して居り, 成熟群では 1/2 M.L.D. 群に多少の減少がみられた。幼若群では明らかに減少し対照の (c)4 及び投与群の (c)1, (c)2, d2, e3 に 100 万/mm³ 以上の減少をみた。1/2 M.L.D. では明らかに相当減少したが, 1/4 M.L.D. 群と 1/10 M.L.D. 群との差は余りみられない様であつた。

白血球数。(第 3 図)成熟群では多くは 1~2 時間目に僅かに減少し, 6~12 時間で最高値に達する増多を認めた。1/2 M.L.D. 群では何れも 3000/mm³ 以上の増加を来した。1/4 M.L.D. ではやゝ増加の程度が小さい。幼若群では 1~6 時間, 比較的早期に最高値に達し, 1/2 M.L.D 群では死亡した (c)3 以外は直ちに上昇の傾向を現わしたが, (c)1 が 2 倍近くも増加したのに, (c)2 は 9800 より 2600 増加したに止まつた。1/4 M.L.D. 群では, d1 が 2 時間で 2 倍以上の 12800 に増加し, d2, d3 が 3 時間で 7100 より 4800, 6300 より 4300 増加した。1/10 M.L.D. 群は余り増加の傾向をみせず, 最高 e1 が 5900 より 2300 増加したのみであつた。成熟, 幼若を通じて, 白血球増加は大体幼若群に著明であつた。

網状赤血球。(第 4 図), 対照, 成熟, 幼若群何れも

第 1 図 ヘモグロビン (ザーリー%) (急性中毒)

第 2 図 赤血球 (10⁴/mm³) (急性中毒)

第 3 図 白血球 (mm³) (急性中毒)

増加した。増加は 12 時間目より著明となつた。対照との間に特に差は認められなかつた。

血糖値。(第 5 図)1/2 M.L.D. 1/4 M.L.D. 群は共に相当の上昇を示し, 前者は後者より上昇度がやゝ大きいようであつた。C1, D2 を除いて 3 時間値が最高であつた。但し幼若 (c)3 は殆んど上昇せずに死亡した。C3, D3, (c)1, (c)2 は 100 mg/dl 以上の増加がみられた。成熟と幼若の差は余りみられなかつた。

1/10 M.L.D. 群では成熟, 幼若を通じて, e1 が 1 時間目に急増を示した外は対照群とはほぼ同様の経過を

たどった。

小括

成熟及び幼若家兎を、対照、P.C.P.-Na 水溶液 1/2 M.L.D., 1/4 M.L.D., 1/10 M.L.D. 投与、各 3 羽の 4 群に分つて、背部皮下注射 1 回を行い、1 時間、2 時間、3 時間、6 時間、12 時間及び 24 時間目に体重及び一般状態、色素量、赤血球数、白血球数、網状赤血球、血糖値を測定した結果、体重測定及び一般状態では幼若 1/2 M.L.D. 群に外観上やゝ症状を現わし、1 羽は死亡したが、体重は一定の関係が得られなかつた。色素量及び赤血球では採血の影響のためか、一般に幼若群に低下が強く認められ、成熟、幼若群共に 1/2 M.L.D. 群に低下の程度が大きいように思われた。白血球数は、成熟群は 6~12 時間目に、幼若群は 1~6 時間目に最高値に達する増加を認めた。増加は投与量の多いものに著明であり、幼若群がやゝ著明であつた。1/10 M.L.D. は両群共、対照と較べて余り増加の傾向をみながつた。網状赤血球は対照と著明の差を認めなかつた。血糖値は投与量の差が認められ、1/2 M.L.D. 群 1/4 M.L.D. 群に相当の増加が認められたが、1/10 M.L.D. 群では余り増加しなかつた。成熟群と幼若群の差は余り認められなかつた。

第 4 報 P.C.P.-Na の成熟及び幼若家兎に於ける慢性中毒

成熟家兎についての慢性中毒は既に Kehoe, Boyd, McGavack, Deichmann, 佐上, 猿田, 鈴木及び永利らによつて研究されている。幼若動物に対して、少量の P.C.P. が徐々に与えられた場合、成長度にどんな差異が認められるか未だ記載がないので、今回幼若家兎を用いて実験を行い、その検討を行つた。

飼育及び実験方法

成熟家兎を 2 羽及び幼若家兎 2 羽づゝ 8 羽計 10 羽を以つて、成熟 1/2 M.L.D. 群、幼若 1/2 M.L.D. 群、幼若 1/4 M.L.D. 群、幼若 1/10 M.L.D. 群、幼若対照群の 5 群に分け、それぞれ A1, B1, a1, b1, a2, b2, a3, b3, a4, b4 とした。成熟家兎は 2175 瓦、2270 瓦のもの、幼若家兎は余り小さいものは数週に互る侵襲により早期に死亡することが多いので、1 週間前後のもの、1 羽は 1250 瓦のものも交えた。

P.C.P.-Na 投与は週 3 回早期空腹時に背部皮下注射

第 4 図 網状赤血球 (%) (急性中毒)

第 5 図 血糖 (mg/dl) (急性中毒)

を行つた。検査は 7 日目、注射実施前に行つた。使用した P.C.P.-Na 水溶液作製法、投与量増減法は急性中毒の場合と同様である。

検査事項は、一般状態、特に局所の症状、体重測定、色素量、赤血球数、白血球数、白血球分類、B.S.P.、血液残余窒素、血糖値について行つた。急性中毒と同じ検査は同様の方法をとって、白血球分類は小宮の家兎血液像分類³⁸⁾によりギームザ染色を行つた。血液塗抹標本は 3 枚引き 1 枚につき白血球 100 ケを数え、2 枚を読んだ。2 枚の値の差が大きいときは 3 枚目を読み、相似た百分率を示した 2 枚の平均をとつた。B.S.P. は肉眼比色により、プロキロ 10 mg 注射、45 分値をとつた³⁹⁾。血液残余窒素はアゾトメトリー法によつた。

実験成績

一般状態及び体重測定。成熟家兎はそれぞれ、5 週目 (1/2 M.L.D. 14 回注射)、7 週目 (1/9 回注射) に死亡した。その体重は何れも 4 週目に至り減少が目立ち、A1 はそのまゝ減少を続けて死亡、B1 は一度回復したがその後減少して死亡した。死亡時、体重はそれぞれ 9.0%, 9.3% 減であつた。幼若対照群は 10 週で 56.2%, 62.8% 増加したのに対して幼若 1/2 M.L.D.

群は体重増加が認められず、3日目(2回注射)及び4週目(10回注射)に各々3.2%, 9.0%の減少を来して死亡した。死亡時観察したa1は注射後2時間で急性中毒と同様、呼吸困難、鼻汁過多、強直性痙攣、牙関緊急を示した。幼若1/4 M.L.D. 群は緩慢な増加を示し、10週后それぞれ10.4%, 20.8%増加した。幼若1/10 M.L.D. 群は16.7%, 24.7%増で矢張り増加率は少ないが、後半期にやゝ増加の傾向が大きくなったように思われる。(第6図)

一般症状としては、a1は第2回目注射後2時間にして急性中毒死様症状で死亡、b1は特に初期、摂食減退、動作不活発を示し、次第に衰弱して流涎、呼吸促進を起し夜間死亡した。成熟家兎は注射直後は動作

目、6週目に皮膚肥厚を残して治癒した。対照群は変化をみなかった。

血色素量。A1は5週目に75%より70%に、B1は7週目に73%より55%になった。幼若群ではb1が4週目に80%より75%に、b2が10週后87%より58%に減少した外、10%以上の減少を示したものはなかった。対照群ではa4が却つて5%増加した。

赤血球数。(第7図) b2が $187 \times 10^4/\text{mm}^3$ の減少を示した外 $100 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上の減少をみせたものはなかった。対照群は増加の傾向を示し、a4は $95 \times 10^4/\text{mm}^3$ 増加した。

白血球数。(第8図) 各群共に注射個所に壊死、空

第6図 体重の変化(瓦)
(慢性中毒)

不活発を示す程度であつたがA1は摂食中痙攣を起すことなく静かに死亡したという。死亡した家兎は何れも死後硬直が著明であつた。幼若1/4 M.L.D., 1/10 M.L.D. 群は外觀上著変を示さなかつた。

局所症状としては B1, b1 及幼若1/4 M.L.D. 群が1週より3週で注射部位に壊死を作り B1, a2は空洞化して癒痕治癒を来した。A1は壊死を作らなかつた。幼若1/10 M.L.D. 群は何れも2週後に内容黄色の水疱1~2cmの水疱を形成したが、4週

第7図 ヘモグロビン(ザリー%)及び赤血球($10^4/\text{mm}^3$)
(慢性中毒)

第8図 白血球(mm^3)
(慢性中毒)
N:壊死形成
K:空洞化
B:水疱形成

洞、水疱を作り、その為めとも思われるが一時的増加をみる事が多かった。しかし 10 週間生存した群は対照群と比較すると減少の傾向を示した。幼若 1/4 M.L.D. 群と幼若 1/10 M.L.D. 群を比較すると、却つて 1/10 M.L.D. 群がやゝ減少の度は大きかった。成熟群 A1 は 200/mm³ 増加、B1 は 1500/mm³ 減で、幼若群 b1 は 400/mm³ 減で殆んど変化がなかつた。対照幼若群は 1900、500/mm³ 増であつた。

白血球分類。(第9図) 各群共仮性エオジン好性白血球増多及び比較的林パ球減少の傾向がみられた。成熟 A1, B1 は仮エ球 17.0%, 9.0% 増、リンパ球 20.0%, 10.0% 減を示した。幼若では b2, a3, b3 が 20% 以上の仮エ球増多及びリンパ球減少を示した。1/4 M.L.D. 群では 2~3 週目にこの傾向がみられたが、1/10 M.L.D. 群では後期にみられた。対照群では a4 が仮エ球増加 12.5%, リンパ球減少 14.0% をみ、3 週後と 8 週後にその傾向が強くなり、b4 では却つて仮エ球は 5.0% 減、リンパ球は 9.0% 増を示し、6 週後にその傾向がやゝ強かつた。

B.S.P. (第10図) 肉眼的比色法によつたので、正確を期し難いが、成熟 1/2 M.L.D. では 4 週目と 7 週目に増加し、幼若 1/4 M.L.D. では a2 が増加したが 5% 以上の上昇はみられなかつた。

血液残余素。(第11図) 各群共、一定した増加又

仮性エオジン球

リンパ球

第9図 仮性エオジン好性白血球及びリンパ球 (%) (慢性中毒)

は減少の傾向を示さず著変をみなかつた。

血糖値。(第12図) これも死亡した B1, b1 が上昇した外一定の傾向なく著変がなかつた。

小括

成熟及幼若家兎を、成熟 1/2 M.L.D. 幼若 1/2 M.L.D., 1/4 M.L.D., 1/10 M.L.D. 及び幼若対照、

第10図 B.S.P. (%) (慢性中毒)

第11図 血液残余素 (mg/dl) (慢性中毒)

第12図 血糖 (mg/dl) (慢性中毒)

各2羽宛の5群に分け、週3回 P.C.P.-Na 水溶液の皮下注射を行い、10週迄、毎週体重測定、血色素量、赤血球数、白血球数、白血球分類、B.S.P.、血液残余窒素及び血糖値について検査した結果、成熟家兎は体重を減少しつつ5週目と7週目に死亡し、幼若 1/2 M.L.D. 群も体重増加なしに3日目、4週目に死亡した。死亡時は急性中毒のときと同様に呼吸促進、痙攣を起した a1 と、摂食中痙攣を起すことなく死亡した A1 とがみられた。幼若 1/4 M.L.D.、1/10 M.L.D. 群は外観上著変を示さなかつた。局所症状は各群共に注射部位に壊死、空洞、水疱形成をみるものが多かったが、対照群は何んらの変化もみせなかつた。血色素量及び赤血球数は幼若 1/4 M.L.D. の b2 が強く減少した外、対照と比較すると多少の低下を示したが、採血の影響も大きいものと思われる。白血球数は局所の膿皮症状のため、成熟 B1 の外は時に著明の増加を認めたが、一般に減少した。幼若 1/4 M.L.D. と 1/10 M.L.D. では却つて後者が減少の程度がやや強かつた。白血球分類では仮エウ球増多及び比較的林パ球減少症がみられ、幼若 1/4 M.L.D. と 1/10 M.L.D. では前者が早目、後者が遅目に此の傾向がみられた。B.S.P. は正確を期し得ないが、投与量の多いものは成熟、幼若共に僅かに上昇する様である。血液残余窒素及血糖値に著変を認めなかつた。

考 按

P.C.P. のマウスに対する致死量の報告は少なく、経口及び腹腔内投与で P.C.P.-Na 199 mg/kg、63.7 mg/kg と井関によつて報告されているのみである。皮下注射によるものは未だみていない。著者の得た 82 mg/kg は腹腔内注射と経口投与の間の値で、先づ妥当な量と思われる。

ラッテに対する致死量は報告が多く Deichmann によれば経口投与では、0.5% Stanolex fuel oil に溶解した P.C.P. で 27.3 mg/kg、1% olive oil P.C.P. で 77.9 mg/kg、2% 水溶 P.C.P.-Na で 210.6 mg/kg であり、皮下注射では2% 水溶 P.C.P.-Na で 66.3 mg/kg であつたという。Stohlman は P.C.P.-Na 経口 125~200 mg/kg、Lehman⁽¹⁰⁾ は経口 78 mg/kg、Halawani⁽¹¹⁾ は経口 100 mg/kg と報告している。著者の得た成熟ラッテの P.C.P.-Na 皮下注射による値は 65.3 mg/kg、純粋の P.C.P. に換算して約 60 mg/kg であつた。中等大の成長過程にあるもの、幼若ラッテは成熟ラッテとそれぞれ 1~2 mg の差で大差を認めなかつたが、これはプロキロを考えず、同量又はそれに近い量を与

えられたときには幼若なものの程侵襲が強いことを意味し、成熟では中毒を起す程度に止まるのに、若いものの程致命率が高くなり危険の度が大きいことを意味するものと思われる。

家兎に於ける急性中毒は、Kehoe によれば最小致死量は P.C.P.-olive oil で経口 110 mg/kg、皮下 50 mg/kg、P.C.P.-Na で、P.C.P. に換算して経皮 257 mg/kg、経口 218 mg/kg、静注 22 mg/kg と測定し、呼吸促進、高体温を起し、死亡する例では急速に運動が不活発となり最後には心及び筋の虚脱をおこし、死後強直は早くしかも強く現われたという。Mc-Gavack は P.C.P.-Na による致死量は腹腔内 135.5 mg/kg、皮下 275.0 mg/kg、経皮 512.5 mg/kg、経口 550.0 mg/kg と測定して居り、症状は直腸温で 110°F に達する体温上昇、呼吸数増加、中毒が早く進んだときはこれらの変化は死の直前迄続く。血圧は上昇し呼吸数が減少すると血圧も下るといふ。Deichmann は致死量は P.C.P. に換算して経皮 250 mg/kg、経口 250~300 mg/kg、皮下 100 mg/kg、静脈内 22~23 mg/kg で、1.5 時間より 8 時間で死亡すると云い、各種動物に共通して、血圧上昇 104-114°F の体温上昇、蠕動促進、最初増加した後になつて減少する尿排泄及び急速な運動不活発、死亡するものは虚脱、窒息痙攣動作を示す。死後強直は矢張り直ちに強く起る。経皮的に作用せしめたとき、種々の形の強い症状を惹起すると報告している。我国では鈴木は P.C.P.-Na 50 mg 静注により呼吸数増加、血圧一過性下降、次いで上昇し、死亡するときに呼吸数減少、血圧下降を認めている。そして迷走神経、大動脈球切断の影響、平滑筋に及ぼす影響をみている。井関も同様のことを認めた。永利は 2.0% P.C.P.-Na 皮下注射の致死量が 130 mg/kg 前後であると、動作不活発、呼吸、心搏動増加、脱力状態、泥状便排出、尿失禁、流涎をみるものあり、死亡前全身痙攣を起し、5 時間以内に死亡するという。体重、体温には変化はないといつている。著者の行つた実験では体温、心搏数は測定しなかつたが、成熟 1/2 M.L.D. 群は外観上著変を認めず、幼若 1/2 M.L.D. 群の死亡した1羽は上記中毒と同様の症状を呈し、強直は早く強く現われ、体温も暫らく温かつた。他の2羽も軽度の症状を現わした。血色素量、赤血球数及び白血球数については、永利は致死量皮下投与の成熟家兎について特記すべきものなしとしているが、血色素及び赤血球は採血の影響のためとも思われるが成熟 1/2 M.L.D. で減少がやや認められ、幼若 1/2 M.L.D.

でも強く、他の幼若群でも低下の傾向がみられた。白血球は成熟群、幼若群共に増加が認められ投与量、年令差がみられた。網状赤血球については研究がないが著者の例では後期に増加するのか認められた。これも採血の影響が相当強いものと思われ対照と余り差を認めなかった。血糖値については Kehoe は 50 mg/kg P.C.P.-oil, 70 mg/kg P.C.P.-oil 経皮投与により 3 時間後にそれぞれ 128 mg/dl より 218mg/dl, 126 mg/dl より 264 mg/dl へと 2 倍前後の上昇をみた。McGavack も 160 分で 2 倍以上の増加をみ、Deichmann も同様の結果を認めている。永利は致死量皮下投与により、家兎の半数に 2~4 時間で 100 mg/dl 以上の上昇をみた。この際何れも糖尿を証明している。著者は尿糖は検査しなかったが、矢張り高血糖を証明した。投与量の差は認められたが、成熟、幼若の差はみられなかった。

慢性中毒。一般状態、体重については McGavack は死亡するものは急性の場合とほぼ同様の症状を報告し、永利は 1/10 M.L.D. 皮下注射の成熟家兎に体重の増加をみ、食欲、体位、運動性、活発性に变化をみなかったといっているが、著者の 1/2 M.L.D. 投与では体重減少し、数週にして死亡した。幼若群では他は何れも体重が増加し外見上著変を示さなかったのに対して、1/2M.L.D. では暫らく生存したものでも体重増加がみられず、死亡時に中毒の症状を示した。全群に局所症状は種々の膿皮症状が強く起つた。局所症状については慢性中毒の場合、殆んどの研究者が変化を認め、経皮投与でも紅斑より壊死に至る変化を認めている。腹腔内注射では無菌的化性性腹膜炎すらみられる。皮下注射によると 1/20 M.L.D. でも注射回数が多いと壊死を起すと報告されている。貧血については、一時的に貧血を起すというものあり、続発性貧血を起すというものあり、又は少量の注射では多血症を起すというもので種々の知見がみられるが、これは永利の如く採血の手技の相異、検査項目の多寡が大いに影響するものと思われる。白血球も増加、減少と様々で、仮エウ球増多及びリンパ球減少を示すというが、これも局所の影響を相当蒙る様である。B.S.P. は佐上、永利らが検討し、軽度の上昇を認める程度である様だが、著者もはつきりした上昇はみなかった。血糖値、血液残余窒素量は McGavack, Deichmann, 永利らが明らかに上昇したものはないといつて居り、幼若群を検討した著者の例でも死亡したもの以外は著変をみなかった。

体内に吸収された P.C.P. の検討は Deichmann, Machle, 永利らによりくわしく行われている。P.C.P.-Na の大部分は尿中に排泄され、その他胃、腸、筋肉、骨、皮膚及び血液に少量づゝ認められるという。永利は致死量を 1 回投与し 1 週間延命したものは約 70% が最初の 24 時間で排泄され、5 時間以内に死亡したものは、膀胱内尿、血液、腎、肺、肝、心筋、脳、胃内容、腸内容の順に濃厚に分布し、1 週後に屠殺したものは臓器から P.C.P. は殆んど検出されないと述べている。Machle は経口投与の場合、3 時間にして尿中に相当量排泄されることを確めている。

P.C.P. の耐性及び蓄積作用については McGavack, Deichmann, Carwell and Nason, 鈴木、山田が述べて居り、有無については諸説がみられる。死後強直の特異性は殆んどすべての研究者が認めている様である。死後解剖又は屠殺解剖により多くのものに中毒症状を認めている。肺、肝、腎の鬱血、出血、変性、小血管の浮腫、内層の増殖、拡張及び出血、胸腺の出血、心臓の拡大、神経、筋肉の変性などである。著者も経験した人体中毒死亡の 2 例に以上の様な変化をみた。死亡の原因として野村は間脳及び自律神経系の障害、末梢血管の機能障害によるものといっている。McGavack は心機能障害によると報告している。

結 論

Pentachlorophenol (P.C.P.) による中毒の研究をマウス、ラッテ、家兎について行い、Sodium pentachlorophenate (P.C.P.-Na) の皮下注射により、マウスに於ける致死量は 82 mg/kg. , 純粋の P.C.P. に換算して約 76 mg/kg であり、成熟及び幼若ラッテに於ける致死量は、体重 200 瓦の成熟ラッテでは 65.3 mg/kg, P.C.P. に換算して約 60 mg/kg, 体重 100 瓦前後の成長過程のラッテでは 63.2 mg/kg, P.C.P. に換算して約 58 mg/kg, 体重 20~30 瓦の幼若ラッテでは 64.4 mg/kg, P.C.P. に換算して約 59 mg/kg で大差を認めなかった。

次いで家兎に於ける成熟及び幼若の急性、慢性中毒につき検討した。

急性中毒では成熟及び幼若家兎を対照群と、M.L.D. を P.C.P. に換算して 100 mg/kg とした P.C.P.-Na 1/2 M.L.D. 投与群、1/4 M.L.D. 群、1/10 M.L.D. 群各 3 羽の 4 群に分ち、背部皮下注射を早朝空腹時 1 回実施し、1 時間、2 時間、3 時間、6 時間、12 時間及び 24 時間目に、体重及び一般状態、血色素量、赤血球数、白血球数、網状赤血球、血糖値を測定した。

体重は一定の関係が得られず、死亡した1羽以外は症状に著変をみず、血色素量及び赤血球数は成熟と幼若の差、投与量の差が僅かに認められ、白血球数にも多少の増加の差異を認めた。網状赤血球は対照との差を認めず、血糖値は成熟、幼若の差は認めなかつたが投与量の差が明らかに認められた。

慢性中毒では、各2羽宛、幼若群では急性の場合と同じ分類を行い、成熟群では1/2 M.L.D. の1群を用い、週3回皮下投与を行い、10週迄、週1回体重測定、血色素量、赤血球数、白血球数、白血球分類、B.S.P.、血液残余窒素及び血糖値を測定した。

体重は1/2 M.L.D. 群は成熟、幼若共死亡する迄減少し、生存した投与量の少ない群では増加率が少なく、一般症状は著変を示さなかつた。局所症状は殆んどが水泡、壊死、空洞化の皮膚症状を示した。これは投与量に関係して程度が異つた。貧血及び白血球一時増加、後に減少する傾向、仮性球增多、比較的リンパ球減少症がみられたが、採血の影響と膿皮症のためはつきりした結論は見出し得なかつた。B.S.P. は僅かに上昇するものもあつたが著変をみなかつた。血液残余窒素及び血糖値は大体正常範囲に属し著変を認めなかつた。

(終りに臨み御懇切な御指導御校閲を賜つた木田教授に深謝致します。)

文 献

- Mitsui-Pentachlorophenol 参考資料, 三井化学工業株式会社 (1956)
- 白川充他: ズック靴の中底中に配合された P.C.P. 剤の抗菌力に関する研究 (第1報), 医学と生物学, **38** (5), 147-151 (1956)
- 白川充: ズック靴の中底中に配合された P.C.P. 剤の抗菌力に関する研究 (第5報), 日本衛生学雑誌, **14** (1), 80 (1959)
- Baader, E.W. & Bauer, H.J.: Industrial intoxication due to pentachlorophenol, Ind. Med. Surg. **20**, 286-290 (1951)
- Truhaut, R., Vitte, G. & Boussemart, E.: Recherches sur la toxicologie du pentachlorophénol. Arch. Mal. Prof. **13**, 561-574 (1952)
- 野村茂: クロールフェノール中毒に関する研究 (第1報), 労働科学, **29** (9), 474-483 (1953)
- 白川充他: 某ゴム工場内 P.C.P. とり扱い作業者の健康に関する実態調査について, 労働科学, **34** (7), 556-568 (1958)
- 杉浦三郎他: パンタクロルフエノールナトリウム塩による急性中毒死の1例, 東京医事新誌, **73** (3), 161-162 (1956)
- 岩井一郎: Pentachlorophenol 中毒に関する研究, 中毒死亡例を中心とした臨床的観察, 臨牀内科小児科, **14** (10), 71-74, (1959)
- 久保田重孝, 野村茂: 日本の職業性皮膚障害, 労働科学研究所出版部, 228-231, 382-383 (1956)
- Kehoe, R.A., et al: Toxic effect upon rabbits of pentachlorophenol and sodium pentachlorophenate. J. Ind. Hyg. Toxicol. **21**, 160-172 (1939)
- Boyd, L.J., et al: Toxic effects following the cutaneous administration of sodium pentachlorophenate. Bull. New York Coll. Flower and Fifth Ave. Hosps. **3**, 323-329 (1940)
- McGavack, T.H., et al: Acute and chronic intoxications with sodium pentachlorophenate in rabbits, J. Ind. Hyg. Toxicol. **23**, 239-251, (1951)
- Deichmann, Wm., et al: Acute and chronic effects of pentachlorophenol and sodium pentachlorophenate upon experimental animals. J. pharmacol. Expl. Therap. **76**, 104-107 (1942)
- Machle, W. et al: Observations on the fate of pentachlorophenol in animal organism J. Ind. Hyg. Toxicol. **25**, 192-194 (1943)
- Goodnight, C.J.: Toxicity of sodium pentachlorophenate and pentachlorophenol to fish. Ind. Eng. Chem. **34**, 868-872, (1942)
- Stohlman, E.F.: The toxicity of some related halogenated derivatives of phenol. Publ. Health Reports. **66**, 1303-1312 (1951)
- 佐上英一: P.C.P. 中毒に関する実験的研究 (第1報), 労働科学, **32** (11), 957 (1956)
- 永利博美: P.C.P. 中毒に関する研究 (第1報) 労働科学, **33** (4), 285 (1957)
- 永利博美: P.C.P. 中毒に関する研究 (第3報), 日本衛生学雑誌, **12** (2), 197 (1957)
- 永利博美: P.C.P. 中毒に関する研究 (第4報), 労働科学, **34** (4), 66 (1958)
- 猿田南海雄他: P.C.P. 中毒に関する実験的研究 (第2報) 労働科学, **33** (7), 546 (1957)
- 山田旺: Pentachlorophenol-natrium 塩の病理作用に関する実験的研究, 神戸医大紀要, **12** (2), 236-260 (1958)
- 井関元八他: 防腐剤に関する研究 Pentachlorophenol-Na の薬理学的研究, 大阪市立医大誌, **5** (1), 119-121 (1956)
- 鈴木武彦: 五塩化石炭酸の薬理作用について, 日本薬理学会雑誌, **48** (3), 195 (1953)
- Bechhold, H. & Ehrlich, P.: Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Desinfektionswirkung. Ztschr. f. physiol. Chem. **47**, 173-199, (1906)
- Carwell, T.S. et al.: Properties and uses of

- pentachlorophenol. Ind. Eng. Chem. **30**, 622-626 (1938)
 - 28) Hubert, E.E. : The preservative treatment of millwork. Ind. Eng. Chem. **30**, 1241-1250 (1938)
 - 29) Furry, M.S. et al. : Mildew-resistant treatments of fabrics. Ind. Eng. Chem. **33**, 538 : 545 (1941)
 - 30) 宇都宮則久 : Penta Chloro Phenol の抗菌力に関する研究, 第 2 報, 日本衛生学雑誌, **8** (1), **9** (1948)
 - 31) Laurent, A. : Recherches sur l'indigo. Ann. Chim. Phys. **3**, III, 497-500, (1841)
 - 32) Schützberger, M.P. : Note sur l'acide phénigie triiodé. Bull. Soc. Chim. **4**, 102-104, (1865)
 - 33) Benedikt, R. et al. : Notigen über Halogen-derivate. Monatshefte, **4**, 604-609, (1883)
 - 34) Analytical methods for pentachlorophenol and its salts. Monsanto Chem. Co., (1955)
 - 35) Lawrence T.F. : Industrial toxicology second edition. 313-315, The Williams & Wilkins Co. (1957)
 - 36) 石崎有信 : 医学研究のための統計法, 4-6, 医歯薬出版株式会社 (1955)
 - 37) 小山良修 : 動物実験手枝, 72-78, 協同医書出版社 (1955)
 - 38) 永利博美 : P.C.P. 中毒に関する研究 (第 2 報) 労働科学, **33** (4), 285 (1957)
 - 39) 小宮悦造, 古庄乙彦 : 臨牀血液図説, 第 5 輯, 日本医書出版株式会社 (1955)
 - 40) 斎藤宏 : ウサギの肝機能検査法, 日本医事新報 (1751), 112, (1957)
 - 41) A.J. Lehman : Chemicals in Foods ; A report to the Association of Food and Drug Officials on current developments. Assoc. Food & Drug Officials U.S., Quart Bull. **15**, 82, (1951)
 - 42) A. Halawani, et al : Pentabromphenol and Pentachlorophenol as molluscicides in the prevetion of bilhaziasis, J. Roy. Egypt Med. Assoc. **34**, 163, (1950).
-