バナデウム中毒についての実験的研究

第1報 (ラットにおけるバナデウムによる)肝障害について

賀来俊輔*, 星出道代*, 松尾サチ子*, 布谷弘光*
石田乃也*, 倉田誠一*, 松本久男*, 山口誠哉*
佐野充泰**, 河野康子**, 古賀鎮隆**, 古賀道衛**

EXPERIMENTAL STUDIES ON VANADIUM POISONING

(1) Vanadium-induced hepatic injuries in rats

Shunsuke KAKU† Michiyo HOSHIDE† Sachiko MATSUO†
Hiromitsu NUNOTANI† Nobuya ISHIDA† Seiichi KURATA†
Hisao MATSUMOTO† Seiya YAMAGUCHI† Takayasu SANO††
Yoko KONO†† Shizutaka KOGA†† and Michie KOGA††

Workers, who had worked in a power plant for cleaning up the inside of a fuel oil burner, were affected by a vanadium compound contained in the scale which adhered to the wall, manifesting several characteristic symptoms. Among them, the symptom in the upper respiratory organs due to local irritation has been predominant but the hepatic disorder during the course of poisoning, chiefly fatty metamorphosis, has attracted our attention. It has been reported by Lewis that the disturbances of lipid metabolism, mainly hypocholesterolemia, were observed among vanadium workers with chronic poisoning.

The objective of the present study is therefore to confirm the fact that the liver injuries observed among workers are the result of acute vanadium poisoning.

The dose response of rats due to vanadium (5mg-30mgV/kg) injection and its course during 4-72 hrs. after injection were observed, the injection being performed subcutaneously with 0.3% NH_4VO_3 aqueous solution.

In subacute poisoning, 0.03% NH_4VO_3 aqueous solution was administered subcutaneously in a dose

of 1mg V/kg daily for 30 days.

In acute oral poisoning, 0.3% NH_4VO_3 aqueous solution was administered by a gastric tube in a dose of 20mg V/kg.

The number of rats used (Donryu-Strain) was 125 of about 200g body weight. All rats, including the control group (10 rats) were sacrificed by decapitation, and lipid contents in both the serum and the liver and enzyme activity in the serum were assayed. Histological examinations of the liver were carried out by haematoxylin-eosin staining, and in some cases also by Sudan 3 staining.

The following results were obtained: The liver and serum triglycerides increased prominently depending on the dose of V. The highest level of the liver triglyceride level was reached also 48 hrs. after the injection and the high level was maintained for 4 to 48 hrs. after the injection, the level decreasing gradually after that. S-total cholesterol level decreased gradually to the lowest level after 24 hrs. and then gradually recovered to the level of the control. In other doses except that of 10mgV/kg, the correlation between the amount of cholesterol and the dose of vanadium administered was not recognized. S-free fatty acid level decreased gradually after 4 to 72 hrs., but the fluctuation of the level was not correlated to the dose of vanadium.

The ratio of S-ester cholesterol to S-total cholesterol showed almost the same pattern with that of S-total cholesterol level in both the dose response and the course after injection. S-GOT activity increa-

*久留米大学医学部公衆衛生学教室 (主任: 山口誠哉教授)

**久留米大学医学部薬理学教室 (主任: 長崎信行教授)

昭和46年1月16日受付

†Kurume University School of Medicine Department of Public Health (Director: Prof. S. Yamaguchi)

††Kurume University School of Medicine Department of Pharmacology (Director: Prof. N. Nagasaki)

Received for Publication, Jan. 16, 1971.

sed according to the dose of V and high activity was maintained after 4 to 48 hrs., and then decreased to the level of the control. S-GPT changed to almost the same extent as S-GOT in both the dose response and the course after injection. No remarkable changes were observed on the S-LAP activity. Histological changes found in the liver were congestion of blood vessels and accumulation of fat droplets. In some cases, necrosis of hepatic cells was observed. After 48 hrs. after the injection, at the time of the highest level of the liver triglyceride, fatty degeneration was observed in many cases. However, the histological changes was not always the same with respect to the dose or time factor.

Biochemically, no remarkable change except S-total cholesterol, S-cholesterol ester ratio and S-triglyceride, was observed in acute oral administration.

結 論

Vanadium (以下Vと略す)は高速特殊鋼、電極のコーティング、ガラス、窯業製品等の製造の際に用いられ、化学工業に於いて触媒としても使用される金属である。その化合物は主として、水に易溶の NH_4VO_3 と難溶の Vanadium Pentoxide であり、職業性中毒としては上述の作業過程においてV化合物に経気道的に暴露される場合が代表的なものである。その他 Colorado Plateau, ペルー、ローデシアにおいて鉱山労働の際に各種V化合物の経気道暴露により慢性中毒が認められるという¹⁾。特殊な場合として、中東原油よりの粗製重油中に含有されるV化合物によって、ボイラー内部の清掃労働者に経気道の中毒を認めることがある。この場合はボイラー内部に付着するスケール中になんかの濃度でVが含有されており、他の成分、たとえば硫黄化合物とともに清掃時に吸入して急性中毒をおこすものである。最近、某火力発電所において、ボイラー清掃者2名が急性V中毒におちいり、その治療の経過中に生検にて肝脂肪変性を主とした肝障害が認められた本中毒の初期症状は、気管、気管支、咽喉頭、眼の結膜等の刺激症状でありまた炎症々状であった²⁾。このような粘膜刺激症状、炎症々状は、わが国の数少ない文献に記載されているごとくであるが³⁾、脂肪変性を中心とする肝障害については記載はほとんどなく、果してこの症例の肝障害が急性V中毒によるものであるかどうかを実験中毒学的に解明する第一段階として今回の実験を行なった。

実験方法および材料

tion. In subacute administration, S-total cholesterol and S-cholesterol ester ratio showed more clear changes than those observed in the oral administration.

It has been speculated, however, that if the remarkable fatty accumulation were biochemically observed, this would eventually invite histological changes in the course of poisoning. Consequently, in omnivorous rats, hepatic injuries (chiefly fatty degeneration and hepatic cell necrosis with circulatory changes) might have surely been induced by vanadium compound. It is supposed from the results mentioned above that the hepatic injuries in vanadium workers might have been resulted from the vanadium exposure. However, further studies on the routes, frequency of vanadium exposures, should be carried out.

1. 実験動物

Donryu strain ラット♂体重200g 前後、125匹を用い、うち10匹を対照として使用、100匹は急性皮下投与群(dose response—50匹, time alteration—50匹)、5匹を急性経口投与群、10匹を亜急性非経口投与群として使用した。

2. 投与V化合物

0.3% NH_4VO_3 水溶液 (A液)、0.03% NH_4VO_3 水溶液 (B液) 以上のV化合物を後述の実験方法に応じて後述の動物群に使用した。

3. 急性非経口投与実験

(1) Dose Response

前述のラット50匹を各群10匹にわけA液を5mgV/kg, 10mgV/kg, 15mgV/kg, 20mgV/kg, 30mgV/kgの割合で皮下に投与し24時間後、放血と殺を行ない、同様にしてと殺した対照群10匹と後述の項目について比較検討した。

(2) Time Alteration

前述のラット50匹を各群10匹にわけ20mgV/kgのレベルでA液を皮下に投与し、投与後4, 8, 12, 24, 48, 72の各時間に放血と殺を行ない、前述の対照群と後述の項目につき比較検討した。なお24時間群は(1)の20mgV/kg群のデーターを利用した。

4. 急性経口投与実験

前述のラット5匹にA液を金属胃ゾンデを介して20mgV/kg投与し、24時間後、放血と殺3.と同様の検討を加えた。

5. 亜急性非経口投与実験

前述のラット10匹にB液を1日に1mgV/kgの割合で

Fig. 1 Dose Response In S-Total Cholesterol S-Cholesterol Ester Ratio

連続30日間皮下に投与した。同様にしてと殺3, 4と同様の検討を加えた。

6. 検査項目および方法

放血時採取した血液を遠沈し血清について下記の検査を行ない、一部の血液は血中V量の測定に用い、同時に剔出した肝については一部は組織学的検査に、また一部は中性脂肪の測定に使用しさらに一部はV量の測定に用いた。脳、心、肺、腎、脾、骨等の他臓器は一部を組織学的検査に残部をV量測定に用いた。

1) Serum

- ① S-total cholesterol—Rosenthal 法
- ② S-cholesterol ester ratio—digitonin 法
- ③ S-triglyceride—acethylacetone 発色法
- ④ S-free fatty acid—diacethylmonooxyme 法
- ⑤ S-LAP—p-dimethylaminobenzaldehyde 法
- ⑥ S-GPT, S-GOT—Reitman-Frankel 法

(2) Liver

- ① triglyceride—B.B.Brodie 法

(3) Histopathological Examination

- ① Liver—haematoxylin eosin staining

Fig. 2 Dose Response In Triglyceride

—sudan III staining

① Other Organs—haematoxylin-eosin staining

実験結果

急性非経口投与群は、間代性けいれん、流涎、喘鳴、大小便失禁等の症状を呈し、高濃度群程重篤であった。また数例は眼球、鼻部よりの出血をも認めた。経口投与群は上述の症状が軽く、亜急性非経口投与群には前述の症状をほとんど認めなかった。30mgV/kgを投与した急性非経口投与群は70%が24時間以内に死亡した。

1. 急性非経口投与群

(1) Dose Response

a) S-total cholesterol

投与群をのぞいて、各投与群の値は対照群の値より低い傾向があるが、dose と減少の程度との間に一定の関連はなかった。10mgV/kg 群は数例が高度の黄疸を呈し(血清の明白な黄疸色調を対照と比較)、この測定法にてはコレステロール値が高くでたのではないと思われる。

b) S-cholesterol ester ratio

S-total cholesterol とほぼ同じ傾向を示したが、10mgV/kg 群は対照群に比し偏差が大きくその下限値は対照群の下限値よりかなり低く、Vに対する個体変動が大

Fig. 3 Dose Response In S-Free Fatty Acid

であったと思れる。S-total cholesterol の変動に比しその変動はやや強い傾向にあるように思われたが、通常コレステロール合成への障害の場合、まず、エステル化の障害が先行すること*を考慮すればこの結果も当然の現象といえよう。

c) S-triglyceride

V 投与群は対照と比較すると dose とほぼ平行して直線的に増加を示すが 20mgV/kg 頃より横ばい状態を呈した。この傾向は liver triglyceride とよく類似していたが 5mgV/kg 投与群の変化は血清の中性脂肪増加の方が肝のそれよりも著明であった。高濃度群の値は対照の

約 2 倍の値を示した。

d) S-free fatty acid

dose との間に一定の変動関係はないが、15mgV/kg 群以外は対照に比しやや低い傾向を示した。

e) S-LAP

dose との間に一定の変動関係はなく、また対照値との間に差はほとんど認めなかった。

f) S-transaminase

dose に平行して、S-GPT, S-GOT ともにほぼ直線的に増加を示した。しかしながら必ずしも組織所見との一致はみなかった。

Fig. 4 Dose Response In S-LAP Activity

g) liver triglyceride

Fig. 2 に示すごとく S-triglyceride と類似した増加を示し, dose にはほぼ比例して直線的に増加を示したが, 15mgV/kg 頃よりほぼ横ばいとなった. また 5mgV/kg の値は対照とほぼ差がなかったが, このことは S-triglyceride とやや異なる点であった. 高濃度群の liver triglyceride は対照値の約 4 倍を示した.

(2) Time Alteration

a) S-total cholesterol

投与後 4 時間値はすでに対照値に比し低下の傾向にあり投与後 12 時間は対照値と大差ないが, この群においては黄疸を呈したラットが数例あり, このことが測定に影響したものと思われるが, 個体差も影響していると思われる. その後総コレステロール値はさらに低下し, 24 時

間値は対照値に比し大きく低下した. その後 72 時間に向けて回復の傾向があるが, 個体差の影響も無視できない.

b) S-cholesterol ester ratio

24 時間値を最低値とし, おおむね低下の傾向を示しその傾向は総コレステロールの変動に似かよってはいるが, やや著明のように思われた. 72 時間値においてはその偏差が著明で動物による個体差を示唆していると考えられる. また 12 時間値は前述のごとく総コレステロール値が他の時間の値に比し高いにもかかわらず, エステル比は対照と比較し低く, 以上のことはコレステロール合成に関してエステル化の障害が強くおこることを示唆するものと考えた.

c) S-triglyceride

Fig. 5 Dose Response In Transaminase Activity

投与後4時間値はすでに対照値の約2倍を示し、その後48時間まで多少の変動はあるが、ほぼ横ばい状態を呈しその後72時間値は対照とほぼ等しい値を示した。

d) S-free fatty acid

投与後4時間値より72時間値まで対照と比し軽度の減少傾向にあったが大差はなかった。

e) S-LAP

データ不足につき省略した。

f) S-transaminase

投与群の S-GPT 値は4時間値においてもすでに増加

の傾向を示し、その後48時間値まではほぼ横ばい状態で72時間値の平均値はコントロールと大差ない値を示したが、偏差が大きく動物による個体差が影響しているものと思われる。S-GOT 値は4時間値より72時間値まで S-GPT と同様の傾向を示したが増加の程度は S-GPT の場合よりも著明であった。投与群の偏差は個体差によると思われる大きなばらつきを示した。

g) liver-triglyceride

Fig. 7 に示すごとく投与後12時間値までは対照値とほぼ同じ値を示したが、24時間値は対照の約3倍に増加

Fig. 6 changes of S-total cholesterol, S-cholesterol Ester Ratio after Administration

し、さらに48時間値は対照値の約6倍を示し増加の極点に達した。72時間値は48時間値の約 $\frac{1}{2}$ に減少しているが、なおかつ対照値の約3倍の値を示した。このことは、血清中に増加した中性脂肪が24時間後にはかなりの程度で肝にとりこまれ、48時間後にはさらに著明にとりこまれ、72時間後にはその肝への取込みが極期をすぎたと解釈される。48時間を中心として24、72時間後と殺をおこなった実験群中に脂質代謝障害を中心とした肝の障害像をかなりの頻度で認めた事実と一致していた。

2. 急性経口投与群

Fig. 1, 2, 3, 4, 5に示すごとく s-total cholesterol, S-cholesterol ester ratio が対照値に比しかなり低下し S-GOT 値が軽度増加したが、その変動は急性非経口投与群より軽度であった。また S-triglyceride が対照値よりやや高い傾向を示したが、急性非経口投与群ほどではなかった。上記の所見の他は生化学的には対照値との間に大差を認めなかった。

3. 亜急性非経口投与群

Fig. 1, 2, 3, 4, 5に示すごとく S-total cholesterol, S-cholesterol ester ratio ならびに S-triglyceride が

対照値に比し著明な低値を示したが、他の生化学的所見は対照値と大差はなかった。

4. 病理学的所見

(亜急性非経口投与群については次報にて報告予定)

(1) 中枢神経系

V投与群と対照群との間に著差を認めなかった。

(2) 心臓

V投与群は筋層間血管に軽い congestion を認めた以外は対照群との間に著差を認めなかった。

(3) 肺臓

Fig. 10に示すごとくV投与群は肺泡、気管枝上皮の脱落、上皮の浮腫、細胞浸潤を認め、各所に実質細胞の壊死を認めた。肺泡、気管枝内出血、血管の congestion、ならびに肺泡内均等性物質(明るい桃色)の存在を所々に認めた。循環障害をとまら化学性肺炎と考えられる。

(4) 腎臓

V投与群は所々にボーマン氏のうの拡張、糸球体細胞数の増加、赤血球充足、介在部拡大等を認めた他は対照群との間に著差なく、かなりの循環障害の所見を呈した

Fig. 7 Changes of Triglyceride after Administration

が、腎炎、ネフローゼの所見は認めなかった。

(5) 脾臓

V投与群は対照群に比し軽い congestion を認めたが他の所見は著差を認めなかった。

(6) 肝臓

急性非経口、経口投与をとわず、投与例はほぼ全体的に中心静脈、グリソン血管拡張等の Congestion 像を認めた。多数の死亡例をみた、非経口大量投与群ではこの傾向が著明であった。異物反応と思われる星状細胞の活動化もほぼ全体的に認められた。

典型的中心性壊死像は 15mgV/kg, 24時間後と殺群の1例に認められ、巣状壊死が 20mgV/kg, 24時間後と殺群の1例に認められた。

かなりの程度の核分裂細胞を周辺にともなう核の濃

縮、脱落、胞体のエオジン好性化等を示す単細胞の壊死がV投与後48時間と殺群を中心として24時間、72時間群に多数認められたがこの場合、著明な細胞浸潤は認めなかった。細胞質染色不良、脱落、核の腫大、濃染等の実質細胞変性像が 5mgV/kg, 24時間後と殺群にも認められた。

小脂肪球による中心性、辺縁性、とくに辺縁性の脂肪変性像が、投与V量に関しては 15mgV/kg, 20mgV/kg 群に、投与後の時間的経過に関しては 48時間群を中心として24時間群、72時間群かなりの頻度で認められ、肝中性脂肪の変動とよく対応していた。もちろん個体差が関与すると思われるので必ずしも全例よく対応してはいなかった。すなわち肝中性脂肪値が対照値と比しかなりの増加を示したにもかかわらずヘマトキシリンエオジン

Fig. 8 Changes of S-Free Fatty Acid After Administration

染色にてはほとんど脂肪浸潤を認めないものが存在した。脂肪変性以外の肝の所見（前述）もまた投与V量、投与後時間経過による変化は必ずしも全例、組織所見、生化学所見の対応をみるとは限らなかった。しかしながら大体において、中等量以上のV投与群と投与後48時間前後の実験群に脂肪変性、その他の肝細胞変性が強くあらわれたということはできる。V投与における肝障害の病態を典型的肝臓毒として認められている四塩化炭素を体重あたり 0.1ml/kg の割合でオリーブ油に混和し腹腔内に投与し24時間後放血と殺した1例と比較したが、その組織所見はV投与群の最も強い変化をきたしたものと比較しても、中心性壊死に関しては、はるかに重篤で、

血清トランスアミナーゼ、LAPも問題にならぬ程の上昇を認めた。脂肪変性像もまたV投与群よりも著明であったが血清トランスアミナーゼ、中心性壊死における差程はなかった。しかも肝中性脂肪値はV投与群の24時間値はほぼ大差なく、脂肪滴の性状もきわめて類似していた。以上のごとく全体的肝障害の傾向は四塩化炭素がVよりも極度に強いが、この程度の四塩化炭素投与とそのと殺時期では、中性脂肪を中心とする脂質代謝障害はV投与例と似かよっていると思われる。もちろん、四塩化炭素投与例が、1例であり推測の域をでないが、組織標本を作成しなかった同様実験例の四塩化炭素投与群の中性脂肪値、血清トランスアミナーゼ値も、この1例とは

Fig. 9 Changes of S-Transaminase after Administration

ほぼ同程度であった。

以上病理組織学的に脂質代謝障害を中心とする各種の変性像，循環障害がV投与群に認められた。V投与後72時間以上の時間経過による変動はVによる障害が長期間におよぶかどうかという問題に対する解決の方法として今後の課題として研究をすすめてゆく必要がある。

考 察

V化合物の毒性，代謝，中毒メカニズム等については，一般的にその Toxicity が，注射，吸入，経口の順で強く，マウスで $\text{NaVO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ は LD₅₀ が 11mgV/kg (腹腔内)，ラットはやや多く，metavanadate の犬に対

する MLD は 3.7mgV/kg (筋注)，幼若ラットの LD は NaVO_3 で 4-5mgV/kg (腹腔内) であった^{4,5)}， V_2O_5 dust のウサギに対する吸入毒性は 205mg $\text{V}_2\text{O}_5/\text{cu. meter}$ (7時間暴露) が LD であった⁶⁾。この際，結膜，喉頭，気管，気管支の炎症，充血，肺水腫，肺炎，消化管の循環障害が認められている。高濃度の経気道的中毒の場合にウサギに肝の脂肪変性を認めたという⁶⁾。人体に対する急性実験としては $\text{Na}_2\text{V}_4\text{O}_{11}$ を初回量として 5.6mgV，3日後 11.2mgV，さらに4日後 11.2mgV を筋注したところ尿中に urea, purine N, neutral sulfate, total N, uric acid, phosphorous が増加し，大便中に phosphorous が増加したが total N と硫黄は増加しなかつ

た。経口急性実験として 6.9mgV を12日間連続投与した際、Vとして12%が尿中に、残り大部分は大便中に排泄された^{7,8,9,10,11,12}。1週間にわたり 18-24mgV を静注したところ、総投与量の 93%—89% が回収され、その 9% は大便に排泄され、約10% が身体に沈着したという¹³。また 60—120mgV が成人の致死量と推定されている。ラット、ウサギに腹腔内、静注にて投与されたV塩は大部分、腎より排泄され、subtoxic dose では60% が24時間中に排泄され、その内12% は腸より排泄されたという¹⁴。その際生体内分布は肝を1として骨14、腎7、肺4、脾4であり大部分骨に沈着したとされている¹⁵。

脂質代謝に対する影響として、超微量のVがウサギにおいて、血清の total cholesterol、肝の phospholipids を減少させ、aortic plaque のサイズを減少させたという^{16,17,18,19}。また微量のVが hydroxymethyl glutaric より methylcrotonic acid への転換を阻害し、結果的に mevalonic acid の利用を阻害し cholesterol 合成を妨げ血清 cholesterol 値を低下させたといわれている^{16,17,18,19}。人体においては Colorado Plateau におけるV作業者の血清 cholesterol が健常米人に比し低値を示すと報告されている^{16,17,18,19}。in vitro にて微量Vが肝 phospholipids の脂酸の酸化を触媒的に促進し結果的に phospholipids の減少をまねくとされ^{20,21,22,23}、蛋白代謝においてVが肝の SH content を減少させ蛋白の硫黄の turnover を増加させるという^{24,25,26,27,28}。また肝の依存性の succinic dehydrogenase を阻害するとの報告もなされている。以上 in vitro にても in vivo においてもVの暴露が肝の脂質代謝の障害をもたらす事実が海外で多く認められている。われわれの実験的V中毒においても測定法および動物の個体差によると思われる一部の例外はあるが投与群は対照群に比し血清の総コレステロール値の低下傾向を認め、エステル化障害と考えられるコレステロールエステル比の低下が認められ、とくに後者は量反応、時間変動の両者においてもその変化が前者よりも著明であったが、肝実質障害に伴うコレステロール量の変化はエステル化の障害が先行しかつその主たる原因をなすという事実とよく対応していたといえる。また総コレステロールの変動が対照値よりある場合は比較的高値を示したり差がない場合でも（肝実質障害以外に胆汁のウツ滞等による総コレステロールの上昇等）エステル化の障害は比較的良好に肝実質障害を反映するといわれるがわれわれの実験でもほぼ同じ傾向がみられ、とくに時間経過による変動においては顕著であっ

た。しかし必ずしもVの投与量と投与後の時間経過による総コレステロール等の変動は直線傾向を示さなかった。

脂質代謝の変動のうちでも中性脂肪なканずく肝中性脂肪は最も顕著な変化を示した。すなわち投与V量に比例的に増加を示し時間的には48時間をピークとして24時間、72時間と著増し肝への中性脂肪のとり込みを裏づけている。この事実は投与量にほぼ比例して増加し、時間経過の上では投与後4時間より48時間まではほぼ一定の高値を保つ血清中性脂肪が投与後24時間頃より顕著に肝にとりこまれるものと考えられる。すなわち血清中性脂肪の増加は肝のそれよりも先行し肝へのとり込みを上まわっている時間までは増加しつづけるが72時間頃にはその増加も肝へのとり込みも減じてくるものと推定されるが今回のV量および投与回数では72時間以降の状態を推測することはできなかった。この程度の量の単一暴露にては肝の予備力を考慮しV投与が排泄されてゆくことを考えると投与後72時間も経過すると回復することも考えられる。事実、72時間群は組織学的にもその脂肪変性その他の所見は48時間群よりもやや軽度であった。しかしながら生化学所見、とくに血清のみの所見に関していえば肝のみならず心の疾患においても必ずしも病理所見が対応せず、かつまた血清の所見が回復しても臓器の所見は進行中であつたり、さらに重篤である場合もあることは衆知の事実でありこのことは十分考慮に入れるべきである。今回の実験においてはしたがって血清の変動に加えて肝組織像および肝の中性脂肪を測定、検索したわけであるが、それでもなおかつ個々の検査間の完全一致をみず、たとえば肝中性脂肪が対照値に比しかなりの増加をみたにもかかわらず組織学的（ヘマトキシリンエオジン染色）には明白な脂肪変性を認めなかった例の存在をみたごとくと殺時期（投与後の経過時間）、個体差、暴露回数等も相当関係してくるのでいちがいに今回の実験ラットが72時間以後、完全に回復するとはいえず、ましてや投与方法等を考慮にいとるとVによる肝障害が一過性であるかは簡単に論ずるわけにはいかない。四塩化炭素中毒ラットにおいてもその投与方法、量によっては肝の障害の度合もまちまちで、場合によっては投与後数日～1週経過すると血清の生化学所見はもちろん肝組織像も極期に比較し相当改善されてくるというが、量をまして、投与方法をかえたり、反復投与によって、回復が著しく遅れたり、また回復しない恒久的変化を来すという事実があることはこの問題になんらかの示唆をもたらすと思われる。またこういう問題は各種の検査を総合して判

定するべきで一部のデーターのみの正常化もしくは正常化の傾向をもって軽々しく予後を判定すべきではないことはいうまでもない。

血清のトランスアミナーゼは投与V量が 15mg/kg を上まわるあたりより対照値に比し明白な増加傾向を示した。また S-GPT と S-GOT はほぼ相関して増加したが、個々の例をとると必ずしも投与量に比例してはいなかった。しかし各種の変性像を認めた 15mgV/kg 以上の群において増加の傾向があったといえる。投与後時間経過による変動においては S-GOT 値は投与後 4 時間より 48 時間に至るまでかなりの高値を維持し S-GPT 値は投与後 4 時間より 48 時間までかなりの高値を維持した。両トランスアミナーゼは 72 時間後は対照値近くまでなっているが、他の時間においても対照値と比し偏差が大きく、個体差を示すものと思われた。またその変動は必ずしも組織所見と一致をみなかった。肝の病理学的所見は 20mgV/kg 投与後、48 時間にてと殺した群が最も著明な脂肪変性像を呈しかつまた各種の変性像、肝細胞障害像を呈した。相前後してと殺した群、すなわち、24 時間群、72 時間群もまたほぼ同様の脂肪変性等の像を呈したが、48 時間群に比すと軽度であった。いずれの場合も脂肪変性をのぞく他の障害像は四塩化炭素投与例よりも軽度であった。しかし脂肪変性における脂滴の状態はごく類似しており肝中性脂肪量はほぼ等しいかまたは群によってははるかに上まわった。20mgV/kg, 24 時間群、48 時間群、72 時間群の組織像と肝及び血清の中性脂肪の変動は全体としてほぼよく対応した。

結 論

今回の V 中毒実験においては V による肝中性脂肪の著増、血清コレステロールの低下、とりわけ、エステル化の障害、小脂肪球による脂肪変性像の出現ならびに各種の変性、細胞障害像の出現は諸外国の文献によるとく、磷脂質を中心とする脂質を中心とする脂質代謝の過程の障害により誘発されたと考えられる。すなわち肝における磷脂質代謝のレベルにおいて V が代謝の障害をひきおこし、このことが肝におけるコレステロールの合成、エステル化の障害をもたらすとともに血清中性脂肪の増加ならびに肝へのとり込みが異常におこると考えられる。また SH 系の酵素阻害ならびに強い循環障害によって各種の変性を肝細胞にもたらすと思われる。V による肝細胞障害が一過性のものであるか否かは、投与後 72 時間以降の検索が必要であり、投与方法、暴露回数、投与量等を種々かえて行なう必要があり、軽々しく結論づけることはできない。

またウサギと異なり脂肪摂取の多い雑食性のラットを用い前述のような肝脂肪変性を主とする肝障害を V 投与により誘発させたことは、V 暴露により人間においてもかかる脂質代謝異常を誘発しうる可能性を示唆するものであるが、V の暴露の方法について今後の研究および検討を要する。

最後にこの研究に際し、久留米大学医学部薬理学教室の長崎信行教授、福岡大学薬学部の中川達雄教授、久留米大学医学部病理学教室の川崎宏講師ならびに九州大学医学部衛生学教室の方々のご助力を心から感謝致します。

Fig. 10 Chemical Pneumonia, Lung :
20mgV/kg, 24hours (Subc. Adm.)

Fig. 11 Central Necrosis, Liver :
15mgV/kg, 24hours (Subc. Adm.)

Fig. 12 Central Necrosis and Fat Droplet Accumulation, Liver : CCl_4O , 1ml/kg, 24 hours (Int. p.)

Fig. 13 Picnosis, Fat Droplet in Various Size, Liver : Same As Fig. 12

Fig. 14 Fat Droplet in Various Size, Liver : 20mgV/kg, 48hours (Subc. Adm.)

Fig. 15 Simple Necrosis with Prominent Mitosis, Liver : 20mgV/kg, 48hours (Subc. Adm.)

Fig. 16 Diffuse Necrosis with Cell Infiltration, Liver : 20mgV/kg, 24hours (Subc. Adm.)

Fig. 17 Diffuse Parenchymatous Degeneration with Circulatory Disturbance, Liver : 5mgV/kg, 24hours (Subc. Adm.)

Fig. 18 Sudan III Staining, Liver : CCl_4 0.1ml/kg, 24hours (Intra. Perit. Adm.)

Fig. 19 Sudan III Staining, Liver : 20mgV/kg, 48hours (Subc. Adm.)

文 献

- 1) Patty, F. A.: Industrial Hygiene and Toxicology, 2nd revised edition, 2: 1175-1179, Interscience Publishers, New York. London. Sydney, 1967.
 - 2) 山口誠哉・他: 未発表
 - 3) 多田 治: 有害物管理のための測定法, 第一部, 無機編(下): 147-158, 労働科学研究所, 東京, 1967.
 - 4) Mitchel, W. G. et al: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 85: 206, 1954.
 - 5) Franke, K. W. et al: J. Pharmacol. Exptl. Therap., 58: 454, 1936.
 - 6) Sjoberg, S. G.: Arch. Ind. Hyg. Occupational Med., 3: 631, 1951.
 - 7) Proescher, F. et al: Am. J. Syphylis, 1: 347, 1917.
 - 8) Larmuth: J. Anat. Physiol., 11: 251, 1877.
 - 9) Priestly: J. Phil. Trans., 166: 495, 1876.
 - 10) Jackson, D. E.: Am. J. Physiol., 29: 23, 1911.
 - 11) Riccardi, P.: Lavori. Congr. med. int., 19: 401, 1910.
 - 12) Ballotta, F.: Med. lavoro, 22: 250, 1931.
 - 13) Kent, N. L. et al: Biochem. J., 35: 837, 1941.
 - 14) Talvitie, N. A. et al: Arch. Ind. Hyg. Occupational Med., 9: 414, 1954.
 - 15) Stokinger, H. E. et al: Industrial Hygiene and Toxicology, 2nd revised edition, 2: 1178, Interscience Publishers, New York. London. Sydney, 1967.
 - 16) Mountain, J. T. et al: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 92: 582, 1956.
 - 17) Curran, G. L. et al: J. Clin. Invest., 38: 1251, 1951.
 - 18) Azarnoff, D. L. et al: J. Am. Chem. Soc., 79: 2968, 1956.
 - 19) Lewis, C.: A. M. A. Arch. Ind. Health, 19: 419, 497, 1959.
 - 20) Bernheim, F. et al: J. Biol. Chem. 127: 353, 1939.
 - 21) Synder, F. et al: Nature, 182: 462, 1958.
 - 22) Mountain, J. T. et al: A. M. A. Arch. Ind. Health, 12: 494, 1955.
 - 23) Barron, E. S. G. et al: Biochem. J., 41: 346, 1947.
 - 24) Stokinger, H. E. et al: Industrial Hygiene and Toxicology, 2nd revised edition, 2: 1179, Interscience Publishers, New York. London. Sydney, 1967.
 - 25) Bernheim, F. et al: J. Biol. Chem., 127: 353, 1939.
 - 26) Synder, F. et al: Nature, 182: 462, 1958.
 - 27) Mountain, J. T. et al: A. M. A. Arch. Ind. Health, 12: 494, 1955.
 - 28) Barron, E. S. G. et al: Biochem. J., 41: 346, 1947.
- * 柴田 進: 臨床生化学診断法, 改訂第4版: 80, 金芳堂, 東京, 京都, 1965.