総説

有機スズ化合物の分析法, 毒性, 代謝
および健康影響に関する最近の知見和田 攻*, 真鍋 重夫*, 岩井 秀明*
荒川 泰昭*RECENT PROGRESS IN THE STUDY OF ANALYTICAL METHODS,
TOXICITY, METABOLISM AND HEALTH EFFECTS OF
ORGANOTIN COMPOUNDSOsamu WADA,* Shigeo MANABE,* Hideaki IWAI*
and Yasuaki ARAKAWA*

Over the years, a variety of uses has been found of organic tin compounds as fungicides, as stabilizers in plastics and for other industrial uses. The purpose of this article is to summarize and review the results so far obtained as to the analytical method for organotins in biological samples, the toxicity, metabolism, and biochemical and health effects of organotin compounds.

1) Many methods have been developed for analysis of organotin compounds by spectrophotometry, polarography, gas- or liquid-chromatography, etc. These methods, however, are mainly for analysis of organotins in standard solutions or in water, and are not suitable for organotin compounds in biological samples. Recently, we have developed several methods for analysis of various kinds of organotin compounds in biological samples. These methods are able simultaneously to separate and determine trace amounts (at nanogram order) of organotin compounds and their metabolites in the same biological samples.

2) Acute toxicity of organotin compounds which appeared on the literature are summarized. Trialkyl and triaryl compounds seem to be more toxic than the tetra-, di-, or mono-compounds of the same chain length. With an increase in the number of C atoms the toxicity of alkyl compounds decreases. Aryltin compounds are less toxic than alkyltin compounds.

3) Intestinal absorption sites for tetra-alkyltins are jejunum and duodenum, and those for trialkyltins are ileum and jejunum. A considerable amount of orally administered tetra- and trialkyltins of low molecular weights are absorbed, but only very little of the other organotin compounds seems to be absorbed from the gastrointestinal tract. Absorbed organotin compounds rapidly undergo dealkylation by the microsomal mono-oxygenase system dependent on cytochrome P-450 in the liver, brain or other organs, and the compounds and their metabolites distribute to the whole body, ultimately being excreted into urine, bile and faeces. The biological half life of organotin compounds in mammals is usually short, a half of the amount of tributyl- and triphenyl-tins deposited in the body disappearing in several days. A part of organotin compounds excreted into bile is demonstrated to have been absorbed from the intestine and to circulate in the body via entero-hepatic circulation.

4) Specific effects of organotin compounds on the biological systems and health include disturbance of the structure and function of the central nervous system (interstitial edema of white matter), inhibited oxidative phosphorylation in mitochondria of cells, atrophy of the thymus and thymus dependent lymphoid tissues resulting in the dysfunction of T cells for immunity, inhibited

* 群馬大学医学部衛生学教室
昭和56年7月6日受付

* Department of Hygiene, Gunma University School of Medicine
Received for publication, July 6, 1981

enzyme activity, lesions in the liver and bile ducts etc., although some specificity is observed among species of animals and organotin compounds. Recently we found that a single oral administration of triphenyltin fluoride to rabbits induces transient diabetes and diabetic lipemia by inhibiting insulin secretion from morphologically normal pancreatic B-cells. Furthermore, the compound inhibits the aggregation of platelets *in vivo* and *in vitro*.

5) There are several reports on human organotin poisoning. The symptom indicates that organotin compounds affect mainly the central nervous system, producing cerebral edema. Other manifestations include irritation and inflammation of skin and mucous membrane, liver and bile duct dysfunction, keratitis, anosmia, etc. Health effects of organotin compounds are usually observed among workers exposed to the compounds and are the same as observed in experimental animals.

I. はじめに

有機スズ化合物は、1852年に初めて記載されて以来、多くの基礎研究がなされ、1936年にポリ塩化ビニルの安定剤として用いられることがわかってから、さらに各種の誘導体の合成とその応用が急速に拡大、近年、急速に増大しつつあるスズ生産量の約1割程度が有機スズ化合物として扱われている。

産業界の使用用途では、ハロゲン含有樹脂用安定剤としての使用が最も多く¹⁾、さらにポリウレタン発泡体製造・オレフィンの低圧重合・エステル化・シリコンテトラマーの製造時の触媒としての使用のほか、ガラス強化を目的とした表面処理剤、絹の増量剤・耐摩耗剤、塩素化誘導電流体の痕跡塩化水素の除去などがある。

一方、昆虫、真菌、細菌、藻類などの生物に対しては²⁾、アルキルスズのうちトリブチルスズやトリプロピルスズが最も毒性が強く、また農作物に対してはトリプロピルスズが毒性が大であるのに対し、哺乳類に対しては、トリエチルスズが最も毒性が強く、これより炭素数が多くなると毒性は急激に減少し、トリブチルスズやトリフェニルスズの毒性は比較的低いこと、これらの有機スズは、各種生物および紫外線その他の非生物学的機序により分解されやすく、さらに毒性の少ないジ-、モノ-体および無機スズになることから、他の有機金属や無機金属化合物に代わって、農用殺菌剤（トリフェニルスズ、トリシクロヘキシルスズ）、殺虫、殺ダニ剤（トリフェニルスズ、トリブチルスズ、トリシクロヘキシルスズなど）、殺軟体動物剤（淡水産巻貝など寄生虫の中間寄生宿主に対し、トリブチルスズ）、駆虫剤（鶏用で、ジブチルスズが用いられる）、木材防腐剤（トリプロピルスズ、トリブチルスズ）、製紙工場でのスライム生成防止剤（トリブチルスズ）、塗料の防黴剤（トリブチルスズ、トリフェニルスズ）、船底防汚剤（トリフェニルスズ、トリブチルスズ）、病院などの消毒剤（トリブチルスズと四級アンモニウムなどの合剤）など広く一般環

境下でトリフェニルスズ、トリブチルスズを中心として用いられている。

このように有機スズは、有機スズ製造過程のみならず、その産業界での利用過程および一般環境下でヒトと接触する機会は増えつつあり、その代謝、毒性および影響などについて多くの研究が望まれる時期に到達している。

本編では、現時点までの有機スズに関する論文を、測定法、毒性、生体内代謝、生体影響、ヒトの中毒例に分けてまとめた。

II. 有機スズ化合物の測定法

有機スズ化合物の測定法については Table 1 にまとめたごとく、比色法、ガスクロマトグラフィー法 (GLC)、ポーラログラフィー法など多くの試みがなされている（詳細は Table 1 の文献を参照されたい）。

測定に関して、まず問題となるのは、試料からの有機スズ化合物の抽出法であり、各種有機溶媒、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー (TLC) などが応用されている。これらは、各種の有機スズ化合物間の分離にも応用されている。

最終的には、GLC 法では分離した各有機スズそのものを、他の方法ではスズ含量を原子吸光法 (AAS)、ポーラログラフィー法で測定している。

しかし、比色法では亜鉛や鉛などの妨害の問題、また GLC 法では分解、再分配などの問題、TLC 法では感度の問題、ポーラログラフィー法では、分別、精製の問題など、いずれの方法でもいまのところ完全なものはない。

また、Table 1 にみられるごとく、ほとんどの開発された方法は、標準品ないし水中の含量の測定法で、生体試料での分析法に関しては、最近報告がみられるのみである。

感度に関しても、1970 年以前は、標準品の分析でさえも ppm オーダーであったが、その後 ppb オーダー、

Table 1. Analytical methods for organotin compounds.

Author	Organotin	Analytical method	Specimen	Determination limit or range	Recovery	Remarks
Gorbach & Bock (1958) ³⁾	triphenyltins (Ph_3SnX)	polarography	plant (tomato etc.)	0.6ppm	90-110%	separation from mono-, di-, tetra-butyltin and inorganic tins
Skeel & Bricker (1961) ⁴⁾	dibutyltin dichloride (Bu_2SnCl_2)	spectrophotometry	standard solution containing other butyltins	3-150 g	93-103%	separation by extraction
Steinmeyer <i>et al.</i> (1965) ⁵⁾	$\text{Bu}_n\text{SnBr}_{4-n}$ $\text{Me}_n\text{SnBu}_{4-n}$ ($n=4-1$)	gas liquid chromatography (GLC)	mixture of standard solution	0.072-2.5 g/dl	98.5-101.3%	separation, simultaneous
Jitsu <i>et al.</i> (1969) ⁶⁾	$\text{Bu}_n\text{SnCl}_{4-n}$ $\text{Ph}_n\text{SnX}_{4-n}$ Octyltins ($\text{Oc}_n\text{SnX}_{4-n}$)	GLC	mixture of standard solution	10.6-90 wt%	62.3-148%	separation
Akagi <i>et al.</i> (1970) ⁷⁾	$\text{Bu}_n\text{SnCl}_{4-n}$ $\text{Oc}_n\text{SnCl}_{4-n}$ $\text{Ph}_n\text{SnCl}_{4-n}$	thin-layer chromatography (TLC)	standard solution	0.01-0.5 μg	—	color spot
Booth & Fleet (1970) ⁸⁾	Ph_3SnCl	anodic stripping voltammetry (ASV)	standard solution, potato	10 ppb	90-110%	—
Freeland & Hoskinson (1970) ⁹⁾	Bu_3SnCl $\text{Me}_3\text{Sn acetate}$ Ph_3SnCl	atomic absorption spectrometry (AAS)	standard solution, wool	$0.45 \times 10^{-3} \text{ M}$	—	extraction and separation by extraction
Woggon & Jehle (1973) ¹⁰⁾	$\text{Bu}_n\text{SnX}_{4-n}$ $\text{Ph}_3\text{Sn acetate}$	TLC→ASV	standard solution	0.01ppm	68.2-118.3%	separation by TLC→elution by 12% salt solution
Freitag & Bock (1974) ¹¹⁾	Ph_nSnX	TLC→radiometry, photometry	standard solution	2-100 μg	94-103%	separation by TLC→elution
Neubert & Wirth (1975) ¹²⁾	$\text{alkyl}_n\text{SnX}_{4-n}$	GLC	standard solution	—	87-101%	—
Kanetosshi <i>et al.</i> (1976) ¹³⁾	$\text{Bu}_n\text{SnX}_{4-n}$ Ph_3SnCl	polarography	standard solution	Bu_2SnCl_2 -10 ppb others-0.5 ppm	—	partial separation

Brinckman <i>et al.</i> (1977) ¹⁴⁾	Ph_3Sn^+	high pressure liquid chroma- tography-graphite AAS	standard solution	100 ng	—	separation→Sn determination
Soderquist & Crosby (1978) ¹⁵⁾	Ph_3SnOH and degradation products	GLC (EC)	standard solution (in water)	0.003-0.015 $\mu\text{g/ml}$ 0.2-5 ng	60-108%	separation by extraction, simultaneous
Blunder & Chapman (1978) ¹⁶⁾	Ph_3SnCl	fluorimetry	standard solution (in water)	0.004-2.0 ppm	74-93.6%	—
Meinema <i>et al.</i> (1978) ¹⁷⁾	$\text{Bu}_n\text{SnX}_{4-n}$ ($n=3-1$)	GLC/MS	aqueous system	0.01-5.0 ppm as Sn	70-95%	simultaneous
Sherman & Carlson (1980) ¹⁸⁾	bis- Bu_3Sn oxide	spectro photometry	water, soil, aquatic life	100 ng-25 μg	90-110%	separation from inorg. Sn
Kimmel <i>et al.</i> (1980) ¹⁹⁾	^{14}C -cyclohexyl Ph_nSn ($n=3-1$)	TLC→ counting	standard <i>in</i> <i>vivo</i> , <i>vitro</i> products	—	—	—
Yo <i>et al.</i> (1980) ²⁰⁾	dialkyltins (Bu -, Propyl)	GLC	rat organs	1 ng	91-99%	simultaneous
Iwai <i>et al.</i> (1981) ²¹⁾	$\text{Bu}_n\text{SnCl}_{4-n}$ ($n=4-0$)	1) Silica gel column→AAS 2) GLC (Bu_i -, Bu_o -Sn)	rat organs	1.5 ng	72.7-80.6%	simultaneous
Manabe <i>et al.</i> (1981) ²²⁾	$\text{Ph}_n\text{SnX}_{4-n}$ ($n=3-0$)	Al_2O_3 column →AAS	rat organs	0.1 ppm	75-99%	simultaneous
Arakawa <i>et al.</i> (1981) ²³⁾	tetraalkyltins (Et -, Pr -, Bu)	GLC	biological samples	0.1 ppm	97-104%	simultaneous
Arakawa <i>et al.</i> (1981) ²⁴⁾	trialkyltins (Me -, Et -, Pr -, Bu)	GLC	biological samples	1 ng	98-102%	simultaneous

For other methods, see "Crompton, T.R., Chemical Analysis of Organometallic Compounds, Vol. 3, Academic Press, New York, 1974."

Fig.1. Analysis of tri-, di-, mono-butyltins and inorganic tin in tissues.²¹⁾

a. *n*-hexane : toluene (8 : 2) for liver and brain, b. *n*-hexane : toluene (5.5 : 4.5) for kidney, c. isopropylether : *n*-butylacetate (8.5 : 1.5) for liver and kidney, d. isopropylether : *n*-butylacetate (6 : 4) for blood, e. CCl₄ : ethylacetate (19 : 1) containing 10 mmol/l oxine

ないしナノグラム (ng) オーダーの分析が可能になりつつある。回収率に関しても、一部の方法を除いて、ほぼ満足できる結果が得られつつある。

ここでは、生体試料からの有機スズ化合物の測定法のおもなものについてまとめておく。

1. ブチルスズ (トリ-, ジ-, モノ-) および無機スズ化合物の分別同時分析²¹⁾

本法は臓器ないし組織中のスズ化合物を塩酸酸性下で酢酸エチルで抽出後、シリカゲルカラムにのせ、適切な有機溶媒で、段階的にトリ体、ジ体を分別し、さらにモノ体と無機スズを有機溶媒と水層で分別する方法である (Fig.1)。

臓器の脂質含有量などの性質により、溶出有機溶媒の組合せを変える必要があるという難点はあるが、同一検

体から ng オーダーで同時に分別定量できるという利点を有している。テトラ-, およびトリ-ブチルスズに関しては、GLC 法で測定してもよいとしている。

2. テトラアルキルスズ (エチル-, プロピル-, ブチル-) 化合物の GLC 法による測定²³⁾

この方法は、生体試料中の各種のテトラアルキルスズを迅速に、かつ同時に分析可能な方法である。臓器より *n*-ヘキサン抽出後、シリカゲルカラムで精製し、PEG 20 M カラムを用いた GLC 法 (水素炎型) で測定している。内部標準としては、四エチル鉛を用い、検出限界は 10⁻⁸ g, 回収率は 97~104% である。

3. トリアルキルスズ (メチル-, エチル-, プロピル-, ブチル-) 化合物の GLC 法による測定²⁴⁾

組織からのスズ化合物の分離は、Fig.2 のごとくで、

Fig. 2. Preparation of trialkyltin compounds from tissues.²⁴⁾

同時にテトラアルキルスズの測定も可能である。内部標準としてメチル水銀を用い、DEGS-HG カラムを用いた GLC 法である。検出限界は 10^{-9} g であり、回収率は 98~102% と良好である。添加実験では、10 ng 以上の測定が可能としている。Fig. 3 にクロマトグラムおよび条件を示す。

4. ジアルキルスズ (ブチル-, プロピル-) 化合物の GLC 法による測定²⁰⁾

従来 GLC 法では困難とされていたジアルキルスズの測定を、担体として Uniport HP (珪藻土担体)、液相として 2% カーボワックス 300 M を用い、同時にこれらを 150°C , N_2 気流下でシラン処理をすることで、可能としたものである。検出限界は 1 ng 以下で、回収率は 95~99% と良好である。

5. フェニルスズ (トリ-, ジ-, モノ-) 化合物および無機スズの同時分別定量法²²⁾

組織よりのスズ化合物を 20% メタノール-クロロホルムで抽出し、以後 Fig. 4 のごとく分別し、おのおのについて原子吸光法でスズを測定する方法である。0.1 ppm 以上測定可能で、回収率は 75~98% と良好である。

有機スズ化合物の毒性機構、代謝などを研究する場

合、一部はラベルしたスズ化合物でも可能であるが、感度よく投与スズ化合物およびその代謝物を分別して定量する必要がある、これらの方法は使用可能であり、さらに今後改良が望まれる。

III. 有機スズ化合物の毒性

有機スズの毒性に関しては、古くから多くの研究があり、また優れた総説もいくつか^{25~28)} 出されている。

有機スズ化合物は、その持つ有機基の性質により、脂質に親和性を有し、またその親和性の程度により生体膜の通過および生体機能への影響に差がみられる。ここでは、有機スズ化合物の一般毒性につき論じ、特異的影響、毒性機構については、他章にまとめることにする。

1. 急性毒性

現在までに報告された動物の急性毒性値を Table 2, 3 にまとめた。

一般的に、毒性の強さはトリ体 $\geq$ テトラ体 $>$ ジ体 $>$ モノ体の順であり、アルキルスズ $>$ アリルスズ、アルキルスズでは、炭素鎖の短いもの $>$ 長いもの、の傾向がみられる。さらに、一般的に、腹腔内投与のほうが、経口投与よりも毒性は強くみられるが、トリエチルスズとトリメチルスズでは、その逆の傾向がみられる。これは、上記 2 物質以外は、腸管吸収が不良のためと考えられる。また動物差では、ラットより、モルモットやウサギのほうが感受性が大である。

2. 一般毒性所見

一般に投与してから、毒性発現ないし死亡までは時間があり、標的臓器の確定は困難なことが多いが、中枢神経系への影響が重視されている。

高分子量スズ化合物の投与では、ほぼ共通して食欲不振、体重減少、下痢、呼吸困難、筋力低下、後肢麻痺、体温低下がみられる²⁷⁾。

1) ジアルキルスズ

ジアルキルスズは、皮膚、粘膜に対する刺激作用、および消化管刺激による腸炎や嘔吐をおこすことが知られている。ジブチルスズでは、胆管炎、胆汁うっ滞、肺炎、肝線維化をおこすことが知られている。また、胸腺・リンパ系細胞の障害も知られている。ジブチルスズやジオクチルスズは、一般には胆管障害で高値を示す血清中ロイシンアミノペプチダーゼ、アルカリフォスファターゼ活性を逆に低下させることも知られている。これらについては後述する。

2) トリアルキルスズ

最も特徴的なものは、中枢神経系白質のミエリン内の浮腫に基づく神経症状で、とくに、トリエチルスズやト

Fig.3. Gas chromatogram of trialkyltin compounds.²⁴⁾

Peak : 1. Et_3SnCl , 2. Pr_3SnCl , 3. Bu_3SnCl , 4. CH_3HgCl , column : 20% DEGS-HG (On Chromosorb W, 80-100 mesh) 1.0×3 mm i.d., temperature : column (A) 120°C , (B) $100^\circ\text{C} \rightarrow 120^\circ\text{C}$ ($2^\circ\text{C}/\text{min}$), ECD 180°C , injection port 180°C , carrier gas : N_2 (A) 90 ml/min, (B) 70 ml/min, sens. : 100, range : 8

リメチルスズに著明である。四肢脱力、後肢麻痺、全身の振戦、けいれん（ウサギ）などがみられ、投与中止で回腹する。腹腔内投与では、意識消失もみられる（イヌ）⁴³⁾。

トリブチルスズは、*in vitro* での酸化的リン酸化障害などは、トリエチル-、トリメチルスズ化合物より著しいが、投与実験では、後二者に比べ毒性は低く、吸収の問題と思われる。亜急性の飼料混合投与では、体重減少、食欲不振、下痢、運動不活発、貧血、肝障害がみられている。また、肝細胞の脂肪変性、消化管、腎の出血をみた報告もある⁴⁴⁾。トリブチルスズクロライドを $1 \sim 3.7$ mg/kg 腹腔内注射では、脳重量の増加、脾、腎の腫大がみられている（マウス）。

ビス-（トリブチルスズ）オキシドのウサギに対する経皮毒性では、体重減少、軽度の後肢筋力低下がみられている。また眼に対する影響として眼瞼紅潮、浮腫、出血、潰瘍形成がウサギでみられている⁴⁵⁾。

3) テトラアルキルスズ

一般にトリアルキルスズと同じ毒性を示すが、潜伏期間がトリアルキルスズに比べ長く、また同じ所見を得るのに大量を要する。これは、テトラアルキルスズが体内でトリ体に脱アルキルされて作用するためと考えられている。また、*in vitro* では、トリアルキルスズと異なって、活性はほとんどない。

4) モノアルキルスズ

現在のところ、毒性実験の報告はほとんどない。

5) トリフェニルスズ

一般にアルキルスズよりも毒性は低い。飼料中 50 ppm 添加のラットでは 276 日間飼育で著変はみられていない。急性経口投与実験（ラット）では、体重低下、下痢、食欲不振、喘鳴がみられ、またウサギではそのほかに鼻出血がみられている。モルモット腹腔内投与では衰弱と後肢麻痺がみられる。

食飼中 25 ppm 添加食で 8 週間飼育したイヌでは、白

Fig.4. Isolation of triphenyltin and its metabolites from rat tissues.²²⁾

血球，赤血球数の減少，体重減少，肝の組織学的変化がみられている。また，5～10 ppm 添加食で2年間飼育したイヌでは，脳，腎，肝の重量増加がみられたが，組織学的には変化を認めなかった⁴⁶⁾。

白血球ないしリンパ球の軽度の低下は，そのほかラット，モルモットでもみられている⁴⁶⁾。

ウサギでの糖尿病性高脂血症，血小板凝集阻害については後述する。

最近の報告では，催奇性や皮膚感作性は否定されている。

6) トリシクロヘキシルスズ

イヌを用いての長期投与実験（添加食実験）でハイドロキサイドの無影響レベルは，3 mg/kg/日，2年投与で直接の中毒所見はみられないが，軽度の体重減少のみられる値は，6 mg/kg/日とされる⁴⁷⁾。ただし，体内スズ含量の増加はみられる。ラットでも2年間の投与実験で12 mg/kg/日摂取で体重増加の停止がみられているが，他の生化学的，組織学的所見は，まったくみられていない⁴⁶⁾。本物質の腸管吸収は，きわめて悪く，経口投与では全量が10日間で糞中に検出されるという。

ただし，皮膚，粘膜刺激作用は認められている。

ヒツジに対しての毒性実験では，25 mg/kg 以上経口

投与で影響がみられ，500～750 mg/kg 投与で，心拍数増加，血圧低下，心電図にQRS振幅の増加がみられ，剖検では気管の出血，肺うっ血，血管系の変化がみられている⁴⁸⁾。

IV. 有機スズ化合物の体内代謝

有機スズ化合物の体内代謝に関しては，微量測定法の確立が遅れたこともあって，あまり研究されていない。最近，その一部が明らかにされつつある。Table 4 に代謝に関する研究をまとめた。

1. 吸収および分布，排泄

有機スズの腸管吸収部位に関しては，経口投与後の腸管壁の分析から，テトラアルキルスズ（エチル-，プロピル-，ブチル-）は，空腸>十二指腸>回腸で，プロピル->ブチル->エチル-の順であり，トリアルキルスズでは，回腸>空腸>十二指腸で，アルキル基の順は同様であった⁶¹⁾。

トリエチルスズを餌にまぜて，89日間で総量11 mg 摂取させたラットでは，直後の分析で，0.7 mg のみが体内で検出され，血中に40%，肝に28%，筋に29%であり，正常食として12日後では，体内からはもはや検出されなかった³²⁾。吸収率が悪いのか，排泄がすみ

Table 2. Toxicity of organotin (1). Tetra- and tri-organotin.

Organotin	Animal	Sex	Route	Toxicity value (mg/kg • body weight)			Author
				LD ₅₀	LD	LDL ₀	
tetraethyltin	mouse		IP			32	Ikeda (1977) ⁴¹⁾
	rat		oral	16			Ikeda (1977)
	rabbit		oral	7			Ikeda (1977)
	guinea pig		oral	37			Ikeda (1977)
trimethyltin acetate	rat	F	oral	9.1			Barnes & Stoner (1958) ³⁰⁾ , Elsea & Paynter (1958) ³¹⁾
hydroxide sulfate	mouse		SC			1.8	Ikeda (1977)
	rat		oral		30		Stoner <i>et al.</i> (1955) ²⁹⁾
	rat		IP		16		Stoner <i>et al.</i> (1955)
	rat	F	oral	4.0			Barnes & Stoner (1958), Elsea & Paynter (1958)
triethyltin acetate	rat	M	oral	7.6			Barnes & Stoner (1958)
bromide chloride sulfate	rat	F	IV	4.2			Barnes & Stoner (1958)
	mouse		Inh			1,640*	Ikeda (1977)
	rat		IP	5			Barnes & Stoner (1958)
	rat		oral		10		Stoner <i>et al.</i> (1955)
tributyltin acetate	rat		IP		10		Stoner <i>et al.</i> (1955)
	rat		IP		10		Stoner <i>et al.</i> (1955)
	rat		IP	5.7			Stoner <i>et al.</i> (1955)
	rabbit		oral		10		Stoner <i>et al.</i> (1955)
	rabbit		IP		10		Stoner <i>et al.</i> (1955)
	guinea pig		oral		5-10		Stoner <i>et al.</i> (1955)
	guinea pig		IP	3			Stoner <i>et al.</i> (1955)
	mouse		oral			100	Ikeda (1977)
bromide chloride	rat		oral		50-100		Stoner <i>et al.</i> (1955)
	rat	F	oral	380.2			Barnes & Stoner (1958), Elsea & Paynter (1958)
	rat		oral				Ikeda (1977)
	rat		IP	99		10	Ikeda (1977)
	rabbit		oral			40	Ikeda (1977)
	guinea pig		oral			20	Ikeda (1977)
	mouse		Inh			1,030*	Ikeda (1977)
	rat		oral	129			Ikeda (1977)

hydroxide	mouse	Inh			1,460*	Ikeda (1977)
iodide	mouse	Inh			1,340*	Ikeda (1977)
linolate	rat	oral	1,305			Ikeda (1977)
bis(tributyltin) oxide	rat	oral	148-194			Elsa & Paynter (1958)
	rat	oral	234			Engelhart & Sheldon (1975) ³⁷⁾
	rabbit	dermal	11,700			Elsa & Paynter (1958)
tri <i>n</i> -propyltin acetate	rat	F oral	118.3		>40	Elsa & Paynter (1958)
	rat	oral				Stoner <i>et al.</i> (1955)
bromide	mouse	Inh			1,650*	Ikeda (1977)
tri iso-propyltin acetate	rat	F oral	44.1			Barnes & Stoner (1958), Elsa & Paynter (1958)
	rat	oral			80	Stoner <i>et al.</i> (1955)
tricyclohexyltin hydroxide	mouse	IP	661 mg/kg/48 h			Ahmad & Knowles (1972) ³⁸⁾
	rat	oral	235-650			Gray (1968) ³⁹⁾
	rat	diet	200 ppm-2 w			Gray (1968)
	dog	oral	>800			Knowles (1976) ³⁹⁾
	monkey	oral	>800			Knowles (1976)
	cat	oral	>800			Knowles (1976)
	spider	contact	150 ppm			Ahmad & Knowles (1972)
	fly	local	630			Ahmad & Knowles (1972)
		contact				Knowles (1976)
	quail	M oral	390			Knowles (1976)
	quail	F oral	300			Barnes & Stoner (1958), Elsa & Paynter (1958)
tri <i>n</i> -cyclohexyltin acetate	rat	F oral	1,000			Stoner <i>et al.</i> (1955)
	rat	oral			>100	Barnes & Stoner (1958), Elsa & Paynter (1958)
trioctyltin acetate	rat	F oral	>1,000			Stoner (1966)
	mouse	oral	81.3			Ikeda (1977)
triphenyltin acetate	mouse	SC	44			Malcolm (1965) ³³⁾
	mouse	IP	7.9			Stoner <i>et al.</i> (1955)
	rat	oral			>150	Ikeda (1977)
	rat	oral	125			Stoner (1966), Malcolm (1965)
	rat	oral	429-491			Ikeda (1977)
	rat	IV	18			Stoner (1966), Malcolm (1965)
	rat	IP	8.5-11.9			Stoner <i>et al.</i> (1955)
	rabbit	oral			>40	

Table 2. (continued)

Organotin	Animal	Sex	Rout	Toxicity value (mg/kg • body weight)			Author
				LD ₅₀	LD	LDL ₀	
triphenyltin fluoride	guinea pig		oral		10		Stoner <i>et al.</i> (1955)
	guinea pig		oral			10	Ikeda (1955)
	guinea pig		oral	23.5-41.2			Malcolm (1965)
	guinea pig		IP	3.7			Ikeda (1977)
	guinea pig		dermal			180	Ikeda (1977)
	mouse		oral	460			Wada (1976) ⁴⁰⁾
	rat		oral	1,170			Engelhart & Sheldon (1975)
	rabbit		dermal	1,000-3,000			Engelhart & Sheldon (1975)
	mouse		oral	100			Ikeda (1977)
	mouse		IP	700			Ahmad & Knowles (1972), Ikeda (1977)
triphenyltin hydroxide	rat	M	oral	171			Winek <i>et al.</i> (1978) ⁴²⁾
	rat	F	oral	268			Winek (1978)
	rat		oral	240			Gaines & Kimbroug (1968) ³⁴⁾
	rat		oral	46			Ikeda (1977)
	rat		feeding	mortality	1 ppm-100	8.3%	Winek (1978)
			90 days		500	83.3%	
					>1,000	100%	
	spider		contact	355 ppm/48 h			Ahmad & Knowles (1972)
	fly		local	950			Ahmad & Knowles (1972)
			contact				
triphenyltin trimetacrylate copolymer	mouse		oral	2,000			Wada (1975) ³⁸⁾
triphenyltin dimethyl dithio carbamate	mouse		oral	731			Wada (1975)
triphenyltin monochloro acetate	mouse		oral	203			Wada (1975)
triphenyltin nicotinic acid	mouse		oral	359			Wada (1975)
bis(triphenyltin) 2,2'-dichloro succinate	mouse		oral	710			Wada (1975)

SC : subcutaneous, IV : intravenous, IP : intraperitoneal, Inh : inhalation, LD₅₀ : lethal dose 50%, LD : lethal dose, LDL₀ : lowest lethal dose, F : female, M : male, *Inh-mg/m³

Table 3. Toxicity of organotin (2). Di- and mono-organotin.

Organotin compound	Animal	Sex	Route	Toxicity value (mg/kg • body weight)			Author
				LD ₅₀	LD	LDL ₀	
dimethyltin dichloride	rat		oral			160	Ikeda (1977) ⁴¹⁾
	rat		IV	40			Ikeda (1977)
diethyltin dichloride	rat		oral		40		Stoner <i>et al.</i> (1955) ²⁰⁾
	rat		oral			160	Ikeda (1977)
diethyltin dichloride	rat		IV	25			Ikeda (1977)
	rat		oral		100		Stoner <i>et al.</i> (1955)
	rat		IP		26		Stoner <i>et al.</i> (1955)
diethyltin phenyl dichloride	rat		oral		50-100		Stoner <i>et al.</i> (1955)
dibutyltin dichloride	rat		oral		100		Stoner <i>et al.</i> (1955)
	rat		oral		150		Stoner <i>et al.</i> (1955)
	rat		IV	5			Ikeda (1977)
	rat		IP			7.5	Ikeda (1977)
	rat		oral			50	Ikeda (1977)
dibutyltin diacetate	rabbit		oral	110			Ikeda (1977)
dibutyltin didecanoate	rat		oral	153			Ikeda (1977)
dibutyltin diformate	rat		oral	61			Ikeda (1977)
dibutyltin dilaurate	rat		IP		85		Ikeda (1977)
dibutyltin dioxide	rat		oral	45			Ikeda (1977)
	rat		IP	40			Ikeda (1977)
dibutyltin dipropionate	rat		oral	71			Ikeda (1977)
dibutyltin dibutanoate	rat		oral	91			Ikeda (1977)
dibutyltin dihexanoate	rat		oral	94			Ikeda (1977)
dibutyltin dioctanoate	rat		oral	130			Ikeda (1977)
dibutyltin dipentanoate	rat		oral	134			Ikeda (1977)
diphenyltin dichloride	rat		oral			410	Ikeda (1977)
	rat		oral	>256-410			Stoner (1966) ³²⁾
	rat		IP	<15.3			Stoner (1966)
dioctyltin mercaptide	rat		oral	750			Ikeda (1977)
di <i>n</i> -propyltin dichloride	rat		oral			160	Ikeda (1977)
di iso-propyltin dichloride	rat		IV	7			Ikeda (1977)
monoethyltin trichloride	rat		IV	15			Ikeda (1977)
monobutyltin trichloride	rat		IP		200		Stoner <i>et al.</i> (1955)
	rat		oral	2140			Ikeda (1977)

SC : subcutaneous, IV : intravenous, IP : intraperitoneal, Inh : inhalation, LD₅₀ : lethal dose 50%, LD : lethal dose, LDL₀ : lowest lethal dose, F : female, M : male, *Inh-mg/m³

Table 4. Studies on the metabolism of organotin compounds.

Author	Organotin	<i>in vivo</i> or <i>in vitro</i>	Animal, material tested	Metabolism, metabolite study	Remark
Cremer (1958) ⁴⁹⁾	tetraethyltin	<i>in vivo</i>	rat organs	triethyltin	converting system is in microsomes plus soluble material of liver cells, requires NADPH etc., and is inhibited by SKF 525-A
	tetraethyltin	<i>in vitro</i>	liver slice, liver microsome (rat, rabbit)	triethyltin	
Bridges <i>et al.</i> (1967) ⁵⁰⁾	monoethyltin trichloride	<i>in vivo</i>	rat	not metabolized	oral ad.→excreted in faeces, IP ad.→ excreted in urine, no biliary excretion
	diethyltin dichloride	<i>in vivo</i>	rat	monoethyltin in urine & faeces (50% of inject- ed diethyltin)	IP ad.→excreted in urine and faeces (1 : 2), also excreted in bile, not convert- ed into ¹⁴ CO ₂
	diethyltin dichloride	<i>in vitro</i>	rat caecal contents	monoethyltin	not by liver homogenate
Casida <i>et al.</i> (1971) ⁵¹⁾	tetra-, tri-, and di-alkyltins	<i>in vitro</i>	rabbit, mouse, rat liver microsome system	2-10 metabolites	extent of metabolism : Et ₃ Sn ⁺ , Pr ₃ Sn ⁺ , Bu ₃ Sn ⁺ > Pen ₃ Sn ⁺ > Cy ₃ Sn ⁺ > Hex ₃ Sn ⁺ > Oct ₃ Sn ⁺ > Ph ₃ Sn ⁺
Freitag & Bock (1974) ⁵²⁾	triphenyltin chloride	<i>in vivo</i>	rat	more than 90% is ex- creted in urine (88%) and faeces (3%) within 1 week	urine : Tri-25%, Di-17-19%, Mono- 20-29%, Inorg-29-33% faeces : Tri-31-81%, Di-7.1-26%, Mono-4.4-13%, Inorg-6.2-28 %
Mazaev <i>et al.</i> (1976) ⁵³⁾	diethyltin dichloride tetraoctyltin	<i>in vivo</i>	rat	Sn contents in organs for 3 hrs to 10 days	
Fish <i>et al.</i> (1976) ⁵⁴⁾	tributyltin derivatives	<i>in vitro</i>	rat liver P-450 dependent mono- oxygenase enzyme system	α (24%), β (50%), γ (4%) δ (8%)-hydroxybutyl-Bu ₂ Sn	hydroxylation by P-450, monooxygenase in microsome, followed by dealkylation
Brown <i>et al.</i> (1977) ⁵⁵⁾	bis-tributyltin oxide	<i>in vivo</i>	mouse	whole body counting of ¹¹³ Sn	initial half life = 4 days, later 29 days (same as inorganic Sn)
Kimmel <i>et al.</i> (1977) ⁵⁶⁾	tributyltin acetate	<i>in vitro</i>	microsomal monooxygenase system (rat, mouse, rabbit)	→ α OH→butanol → β -OH→butane → γ -OH→ketone	tetraethyltins→ β , α hydroxylation→tri- butyl Sn→dibutyltin→monobutyltin triphenyltin : more resistant to monooxy- genase

	tributyltin acetate dibutyltin diacetate	<i>in vivo</i>	mouse	several metabolites formed <i>in vitro</i>	other trialkyltins (Et, Pr, Pen, Hex, Cy) undergo analogous monooxygenase reaction
Nagamatsu <i>et al.</i> (1978) ⁵⁷⁾	triphenyltin acetate (¹¹³ Sn)	<i>in vivo</i>	guinea pig	¹¹³ Sn counting in skin, organs and faeces	percutaneous absorption: 3.04%/day SC ad.: biological half time=9.4 days 83% excreted in faeces within 20 days
Iwai <i>et al.</i> (1979) ⁵⁸⁾	tributyltin	<i>in vivo</i>	rat	tri-, di-, mono-butyltins in organs following tri-administration	remarkable monobutyltin retention in brain, rapid dealkylation in rat, biological half time of tributyltin: liver 4.4 days, kidney 3.7 days, brain 6.6 days, blood 4.6 days
Iwai <i>et al.</i> (1979 and 1980) ⁵⁹⁾	tetra-, tri-, di-, mono-butyltins	<i>in vivo</i>	rat	incorporation into organs, esp. into brain	incorporation into brain: tri- >> tetra- > di-, mono-, di-, mono-scarce incorporated into brain, gray matter contained much more metabolites than white matter
Manabe <i>et al.</i> (1979) ⁶⁰⁾	triphenyltin fluoride	<i>in vivo</i>	rat	tri-, di-, mono-phenyltins in organs following tri-administration	biological half time of triphenyltin in liver: 1.07 days
Kimmel <i>et al.</i> (1980) ¹⁹⁾	cyclohexyltri-phenyltin	<i>in vitro</i>	rat liver microsomal monooxygenase	<i>trans</i> -2-, <i>cis</i> -2-, <i>trans</i> -3-, <i>trans</i> -4-hydroxylated	faeces of rat, mice, guinea pig contained similar metabolites following oral administration
Iwai <i>et al.</i> (1981) ⁶¹⁾	tetra-, trialkyltins (Et, Pr, Bu)	<i>in vivo</i>	rat, rabbit	contents in intestinal wall and organs after oral administration detection in bile and intestine after SC or intra-intestinal injection contents in urine and faeces	uptake site: tetraalkyltins-jejunum and duodenum, trialkyltins-ileum and jejunum, enterohepatic circulation was demonstrated trialkyltins were found in urine and faeces following tri-, tetraalkyltin administration. no tetraalkyltin was found in urine and faeces

Fig. 5. Contents of tributyltin and its metabolites in the liver of rats after a single oral dose of tributyltin fluoride (40 mg/kg)⁵⁸⁾ ($M \pm SD$ of three rats).

やかなのか、あるいは両者が関与していることを示すものと考えられる。

トリブチルスズを1回経口投与したラットの肝、腎、脳、血液中のトリブチルスズおよびその代謝物であるジ-、モノ-ブチルスズの経時的变化を Fig. 5, 6 に示した⁵⁸⁾。投与量は40 $\mu\text{g/g}$ であることから推定して、吸収率は少なくとも25~30%と思われる。投与したトリブチルスズは血液を除いて他臓器では含量が低く、代謝物のほうが大である。これは、トリ体として吸収され、各臓器で脱アルキル化を受けることを示している。総含量では腎が最も多く、ついで肝であるが、脳での含量も、かなり大であり、かつ、脳ではモノブチルスズの高値がつづくことが観察された。トリ体として脳へとり込まれ、脱アルキル化されるが、代謝産物は、脳血液関門を通過しにくいことを示していることも考えられる。なお、モノ-、およびジブチルスズ投与では、脳中へのとり込みは、ほとんどみられていない。

^{113}Sn -トリフェニルスズ 185 mg/kg を1回経口投与したラット⁶²⁾は、7日までにその88%が糞尿中に排泄され、その半量はトリフェニルスズとしてであった。2日後では体内分布は、消化管 1,200 $\mu\text{g/g}$ 、肝・腎 22~25 $\mu\text{g/g}$ 、脳 11 $\mu\text{g/g}$ で、3日後では、消化管 4 $\mu\text{g/g}$ 、肝 3.1 $\mu\text{g/g}$ 、腎 7.5 $\mu\text{g/g}$ 、脳 3.3 $\mu\text{g/g}$ であった。これは、トリフェニルスズの腸管吸収はきわめて低いこと、吸収されても、かなりの速度で排泄されることを示している。この実験では、 ^{113}Sn のカウントで換算しており、その代謝(分解)については不明であるが、300

Fig. 6. Contents of tributyltin and its metabolites in the brain of rats after a single oral dose of tributyltin fluoride (40 mg/kg)⁵⁸⁾ ($M \pm SD$ of three rats).

$\mu\text{g/g}$ 経口投与したラットの肝の代謝をみた実験では、かなりの速度でトリ体は脱アルキル化されることを示している²²⁾。

^{113}Sn -トリフェニルスズを用いた代謝実験として、1回経口投与後1週間以内に90%以上が排泄され、糞へは88%、尿へは3%であったとする報告もある。以上、いずれも腸管吸収は低く、かつ代謝も早いことを示している⁶³⁾。

トリヘキシルスズに関しては、 ^{110}Sn ラベル化合物を用いた実験で、10日までに100%が排泄され、糞中へ97.5%、尿中へ1.8~2.5%であった⁶⁴⁾。これからも、トリヘキシルスズの腸管吸収はきわめて低いことが示されている。

非経口的に投与した有機スズの排泄に関しては、モノエチルスズの腹腔内投与ではすべて尿中に排泄され、胆汁中への排泄はみられていない。ジエチルスズでは尿と糞(1:2)および胆汁中排泄がみられる。この場合、50%はモノエチルスズに代謝されていた⁵⁰⁾。

トリ-、およびテトラアルキルスズを皮下注射されたラットでは、テトラ体の排泄はまったくみられず、トリ体として排泄されていた。ただし、ジ-、モノ-、無機スズの排泄は測定されていないが、トリ体としての排泄は、糞尿にみられるものの、投与量に比べきわめて少ない。このことは、体内で、すみやかに代謝されることを示している⁶¹⁾。

以上、一部を除いて、とくに高分子量側鎖を有する有機スズの腸管吸収は、通常低く、かつ、体内に吸収され

Table 5. The half-life of organotin compounds in mammals.

Organotin compound	Analytical method	Animal	Organ	Half-life	Author
tributyltin fluoride (TBTF)	determination of TBTF by GLC	rat	liver kidneys brain blood	4.4 days 3.7 days 6.6 days 4.6 days	Iwai <i>et al.</i> (1979) ⁵⁸⁾
bis-tributyltin oxide	¹¹³ Sn determination by whole body counter	mouse	whole body	initial $\pm$ 4 days later = 29 days* (*same as in-organic ¹¹³ Sn)	Brown <i>et al.</i> (1977) ⁵⁵⁾
triphenyltin acetate	¹¹³ Sn determination by whole body counter	guinea pig	whole body	9.4 days (¹¹³ SnCl ₄ : 26.5 days)	Nagamatsu <i>et al.</i> (1978) ⁵⁷⁾
triphenyltin fluoride (TPTF)	separation of TPTF by Al ₂ O ₃ column and determination of TPTF by AAS	rat	liver	10.7 days	Manabe <i>et al.</i> (1979) ⁶⁰⁾

た有機スズは、かなり早く脱アルキル化され、排泄されることを示している。

2. 生物学的半減期

現在までに報告されている有機スズ化合物の生物学的半減期を Table 5 にまとめた。いずれも生物学的半減期は短いことを示している。また、いまのところ標的蓄積臓器は明らかにされていない。

なお、アイソトープを用いた実験では、代謝物も同時に測定していること、無機スズの生物学的半減期は 26～29 日であることに注意されたい。また、他の方法では、トリブチルスズおよびトリフェニルスズのための生物学的半減期が示され、その代謝物は含まれていないことにも注意されたい。

3. 腸肝循環

テトラ-, およびトリアルキルスズを皮下注射されたラットの腸管および腸内容物からはある程度の量のそれらの化合物が検出される。また、ウサギを開腹して、小腸を両端で結紮し、その中へテトラアルキルスズを注入した場合、かなりの量のテトラ-, およびトリアルキルスズが胆汁中に検出される⁵⁸⁾。これらのことは、経口投与による腸管吸収の事実と組み合わせて考えて、これらの有機スズ化合物は明らかに腸肝循環を行っていることを示す。有機スズ化合物の吸収・排泄などを研究するうえで重要と思われる⁵⁸⁾。

4. アルキルスズ化合物の脱アルキル化

上述のごとく、体内に吸収されたアルキルスズは、すみやかに順次脱アルキル化される。その機構に関しては、いくつかの研究がある。現在までの知見をまとめると Fig. 7 のごとくなる^{54, 56)}。すなわち、主として肝の薬物代謝系で代謝が行われ、ミクロゾームにあるチトクローム P-450 依存型の酸素添加酵素 (モノオキシゲナーゼ) で、アルキル基の $\beta > \alpha > \gamma$ 炭素が水酸化を受け、その後脱アルキル化がおきるとされる。たとえば、トリブチルスズであれば、 β 炭素の水酸化が最も多く、脱アルキル化されて、ジブチルスズとブテンを生ずる。 α 位水酸化であれば、ブタノールとして脱アルキル化される。これらの機構は、テトラ体からトリ体、ジ体からモノ体、さらには無機スズへの変化にも同様に関与しているとされる。また、他のアルキルスズでも同様である。事実、サイクロヘキシルトリフェニルスズでも証明されている。一方、トリフェニルスズの脱フェニル反応は、脱アルキル化反応に比べ、*in vitro* の実験では、遅いことが示されているが、やはり、モノオキシゲナーゼ系によることが証明されている。

一般にこの薬物代謝系は、生理的な条件および他の薬

a, hydroxylation

b, dealkylation

Fig.7. Hydroxylation and dealkylation of tributyltin by rat liver microsomal mono-oxygenase enzyme system.^{54,56)}

物により大きく影響を受けることが知られており、有機スズの代謝も同様に影響を受けることは当然であり、その中毒ないし生体への影響を考える場合、十分考慮しなければならない。たとえばテトラアルキルスズ中毒では、トリアルキルスズが最も重視されているが、テトラ体からトリ体への変化、およびトリ体からジ体およびモノ体、さらに無機スズへの変化によって大きく影響されると推定されるからである。

また、この脱アルキル化は、肝のみでなく、Fig.6に示したように脳その他の臓器で行われていることは明らかで、有機スズ化合物の標的臓器とその取り込みおよび取り込まれてからの毒性発揮を考えるうえで重要と考えられる。

なお、モノオキシゲナーゼ系による代謝産物は、全体の流れとしては、テトラ→トリ→ジ→モノ有機スズ→無機スズと考えてよいが、その途上には数多くの代謝産物が生ずることはTable 6をみてもわかる⁵¹⁾。有機スズの毒性を考えるうえで、これらの代謝物のうち、どれが

最も中毒と関係しているかを調べることは今後重要な問題と考えられる。

V. 有機スズ化合物の生体影響

一般的な生体影響に関しては、毒性およびヒトの中毒症例の項でまとめたので、ここでは特徴的な生体影響につき述べる。

1. 中枢神経系に対する影響 (Table 7)

トリアルキルスズ中毒動物の最も著しい変化は中枢神経系の水含量の著しい増加である⁶⁵⁾。一般に脳よりも脊髄で著しい。病理学的検索(光顕および電顕)では、神経細胞の変化は一次的でなく、白質のミエリン内の浮腫である。最も著しいのは、トリエチルスズで、そのほかトリプロピルスズ、トリブチルスズの大量投与で惹起される。トリメチルスズや、より高分子量側鎖有機スズでは、いまのところ証明されていない。浮腫液は浸出液でなく、濾出液であり、Na⁺レベルの相当する増加を伴う^{66,67)}。これらのことから、脳血液関門の透過性の亢進

Table 6. Number of organotin metabolites detected from various trialkyltins in the rabbit liver microsome-soluble-NADPH system.⁵¹⁾

Substrate	Triorganotin metabolites		Mono- and di-organotin metabolites	Total number of metabolites
	Acid-labile	Acid-stable		
Et ₃ Sn ⁺	1	0	2	3
Pr ₃ Sn ⁺	1	0	1	2
Bu ₃ Sn ⁺	1	1	3	5
Pen ₃ Sn ⁺	3	2	5	10
Hex ₃ Sn ⁺	1	2	2	5
Cy ₃ Sn ⁺	2	3	2	7

が推定されるが、色素、スルフォナミドなどを用いた検索では、透過性の亢進は証明されていない。Na-K-ATPase, Na-Mg-ATPase など脳機能に関する酵素の直接の変動も証明されていない⁶⁷⁾。

一方、重金属中毒の神経症状発現に、中枢神経系トランスミッターの機能を仲介するサイクリック AMP ないしその合成に関与するアデニレートシクラーゼの変化が伴うことが知られており、有機スズに関してもその方面の検索がなされており、トリエチルスズやトリフェニルスズで脳ホモジネートのアデニレートシクラーゼ活性の抑制が証明されている⁷⁰⁾。しかし、この場合ノルエピネフリンやドーパミンで刺激された本酵素活性に対しては抑制作用がみられず、また、*in vivo* での抑制は明確なものでなく、サイクリック AMP 系の変動は、中枢神経症状ないし浮腫出現に直接関係しているとは考えられていない。

なお、トリエチルスズによる脳浮腫に関しては、常温下では直接に出現するが、低環境温度下では、その出現が遅れること、1回量と投与回数に依存してその程度が決まること、投与中止で比較的急速な完全な回復がみられることが知られている⁷¹⁾。

以上のように、トリアルキルスズによる脳浮腫は、いまのところ、中枢神経系の白質、とくにミエリン内への血漿成分の滲出であることは形態学的、生化学的に証明されているが、その機序に関しては明確でない。なお、¹⁴C-ラベルしたアミノ酸の脳タンパクへの取込み実験からとくに白質のタンパク合成低下を示した報告があるが、そのより深い意義は不明である。

なお、中枢神経系へのブチルスズの取込みについては、経口投与後含量は白質よりも灰白質のほうが大であること、脱アルキル化されたモノブチルスズ含量の高値が長くつづくことが示されている^{58,59)}。このモノブチルスズの中枢神経系に対する影響の有無については、今後

の問題である。

2. 酸化的リン酸化の抑制

有機スズ化合物、とくにトリ体の酸化的リン酸化の抑制が、トリエチルスズ (10^{-5} M) で *in vitro* で証明されて以来、多くの研究がある (Table 8)。

その作用は、酸化的リン酸化が行われるミトコンドリアないしその膜を中心に *in vitro* で主として検索され、上述のトリエチルスズ以外のトリ体有機スズによる抑制は、トリブチルスズ>トリプロピルスズ>トリフェニルスズ>トリメチルスズの順である。

まず、これらの有機スズとミトコンドリア膜との結合が検索され、トリアルキルスズが、正常で酸化的リン酸化が行われる膜部位と強く結合することが示され、その結合により、電子伝達と ATP 形成の間のエネルギー伝達系が抑制されることが明らかとなった⁷⁴⁾。

その阻害の機序に関しては、いまのところいくつかの説が出されている。一つは、その抑制の性質が、オリゴマイシンの抑制作用と類似する (ヒ酸塩による刺激呼吸の抑制と、ジニトロフェノール刺激による呼吸の抑制の欠如、オリゴマイシンとの相加的作用) ことで⁷⁹⁾、次に述べる陰イオン交換の存在なしでも発生することから、まったく別の抑制作用と考えられているものである。

次の説は、ある種の陰イオンの存在下で、ミトコンドリア膜を通して、陰イオン-ヒドロキソドの交換の仲介を膜に結合した有機スズが行うというものである^{78,81)}。これにより、ミトコンドリア内の陰イオンの減少がおき、腫張、膜の変化、酸化的リン酸化抑制がおきるとするものである。事実、ミトコンドリアの腫張は抑制時に常にみられる。同様に有機スズはミトコンドリア内膜の陰イオン特異的イオノフォアとして作用し腫張をおこすこと、膜への有機スズの結合によりミトコンドリア膜の透過性の広範で非特異的な変化が出現するという報告もある⁸¹⁾。

Table 7. Studies on the effect of organotin compounds on the structure and function of the brain.

Author	Organotin	Material	Remark
Magee <i>et al.</i> (1957) ⁶⁵⁾	triethyltin (diethyltin for comparison)	rat brain and spinal cord (20 ppm diet)	interstitial edema of white matter without apparent neuronal damage, increased water content in brain, no abnormality in blood-brain barrier
Smith <i>et al.</i> (1960) ⁶⁶⁾	triethyltin	rat & dog	interstitial edema of white matter, edema is a transudate rather than an exudate
Katzman <i>et al.</i> (1963) ⁶⁷⁾	triethyltin	rabbit	water content of white matter increased 91% with corresponding increase of Na, ²⁴ Na uptake was depressed, Na tl/2 decreased, no change in Na-Mg-ATPase, edema fluid is not extracellular, but intramyelinic
Wender <i>et al.</i> (1974) ⁶⁸⁾	triethyltin (4 mg/kg)	rat	spongy changes in white matter, diminished protein synthesis in myelin
Lijinsky & Aldridge (1975) ⁶⁹⁾	triethyltin	rat	increase in cerebral water, delays at lower temperatures but does not involve ATPase.
Leow <i>et al.</i> (1979) ⁷⁰⁾	triethyltin triphenyltin	rat brain <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i>	<i>in vitro</i> : inhibit basal adenylate cyclase activity (at 1 μ M) but not catecholamine-stimulated activity <i>in vivo</i> : decrease cyclic AMP content of cerebrum, no inhibition of adenylate cyclase
Squibb <i>et al.</i> (1980) ⁷¹⁾	triethyltin bromide	rat	dose-dependent intramyelinic edema of white matter with decreases in limb grip strength, but complete recovery after cessation of dosing
Iwai <i>et al.</i> (1980) ⁵⁹⁾	Bu _n SnCl _{4-n} (n=3-1)	rat	gray matter contained higher Sn contents than white matter, dealkylated monobutyltin showed a remarkable retention in brain, tributyltin (15 mg/kg) did not affect O ₂ uptake of brain <i>in vivo</i>

Table 8. Studies on the effect of organotins on oxidative phosphorylation and mitochondria.

Author	Organotin	Material	Remark
Aldridge & Cremer (1955) ⁷²⁾	diethyltin dichloride	rat brain homogenate,	diethyltin dichloride (6.7×10^{-5} M) inhibits alpha-keto acid oxidation, triethyltin (10^{-5} M) uncouples oxidative phosphorylation
Cremer (1957) ⁷³⁾	triethyltin	rat brain slice	decreased O ₂ uptake, increased lactic acid/pyruvic acid ratio
Aldridge (1958) ⁷⁴⁾	seven trialkyltins (Me, Et, <i>n</i> -Pr, iso-Pr, Hex, Oc)	rat liver mitochondria	lower MW trialkyltins induce ATPase activity, trialkyltins inhibit a step in energy-transferring chain between electron transport and ATP formation
Cremer (1962) ⁷⁵⁾	triethyltin	rat brain slice	triethyltin (1.3×10^{-6} M) inhibits O ₂ consumption and CO ₂ output when glucose is substrate, but not when pyruvate is substrate, it does not inhibit glucose entry and increases lactic acid production
Aldridge & Street (1964) ⁷⁶⁾	trialkyltins (Me, Et, Pr, Bu)	rat liver mitochondria	stimulate ATPase activity, cause mitochondrial swelling
Cremer (1970) ⁷⁷⁾	triethyltin	rat, <i>in vivo</i>	inhibited glucose oxidation, decreased ¹⁴ C-glucose incorporation into amino acid, but did not change ¹⁴ C-acetate incorporation in treated-rat brain
Selwyn <i>et al.</i> (1970) ⁷⁸⁾	trialkyl-, triphenyltins	mitochondria, erythrocyte lipid membrane	mediate a coupled chloride-, hydroxide antiport transport across membrane
Stockdale <i>et al.</i> (1970) ⁷⁹⁾	triphenyltin	mitochondria	inhibits respiration coupled to phosphorylation (oligomycin effect), inhibition, being secondary to mitochondrial swelling, is attributed to anion-hydroxide exchange followed by leakage of anion out of mitochondria
Byington (1971) ⁸⁰⁾	triphenyltin	beef heart submitochondrial particles	inhibits ATPase activity noncompetitively (inhibitor constant = 2.8×10^{-8} M)
Wulf & Byington (1975) ⁸¹⁾	tetra-, tri-, di-, mono-alkyltins	rat liver mitochondria	act as anion specific ionophore, saturation of mitochondrial binding site results in extensive and nonspecific alteration of permeability of membrane
Gould (1976) ⁸²⁾	triphenyltin chloride	spinach chloroplast	inhibits phosphorylation, $ATP \rightleftharpoons P_i$ exchange and membrane ATPase by specifically blocking the transport of protons through membrane carrier or channel
Aldridge <i>et al.</i> (1977) ⁸³⁾	trialkyltins	rat liver mitochondria	increase ATP hydrolysis and O ₂ uptake, exchange external Cl ⁻ for intramitochondrial OH ⁻ and have Cl ⁻ -dependent and independent effects on mitochondrial function
Cain <i>et al.</i> (1977) ⁸⁴⁾	dibutyltin dichloride	ox heart mitochondria	inhibits oxidative phosphorylation and energy-linked reaction, reacts with dihydroliophate involved in phosphorylation
Rotenberg <i>et al.</i> (1978) ⁸⁵⁾	alkyltins	rat liver mitochondria	bis-tributyltin-oxide acts at the terminal step of respiratory chain but other alkyltins act in the site located before cytochrome C

Table 9. Studies on the effect of organotin on thymus and lymphatic tissues.

Author	Organotin	Animal	Remark
Ishaaya <i>et al.</i> (1976) ⁸⁶⁾	triorganotins (Ph, Cy, Bu)	mouse 260-780 μ Eq/kg $\times$ 4 or 7 days	markedly reduced spleen weight, reduced numbers of lymphocytes and total leucocytes, mono-, diphenyltins are much less toxic
Seinen & Willems (1976) ⁸⁷⁾	di- <i>n</i> -octyltin dichloride	rat 50-150 ppm $\times$ 4 weeks	atrophy of thymus and thymus-dependent lymphoid tissues (to 16-48%), lymphocyte depletion in these tissues, decreased number and viability of thymocytes
Seinen <i>et al.</i> (1977) ⁸⁸⁾	di- <i>n</i> -octyltin di- <i>n</i> -butyltin	rat <i>in vivo</i> <i>in vitro</i>	same finding as above. diethyltin and dipropyltin showed similar but less pronounced effect, other di-, mono-, tri-, tetra-alkyltins showed no effect, no atrophy in mice, guinea pig and quail
Seinen <i>et al.</i> (1977) ⁸⁹⁾	di- <i>n</i> -butyltin di- <i>n</i> -octyltin	rat	IV and <i>in vitro</i> incubation showed same tendency, dose-dependent decrease in delayed type hypersensitivity, other thymus dependent immunity was suppressed
Hennighausen & Lange (1979) ⁹⁰⁾	di- <i>n</i> -octyltin dichloride	mouse 30-120 mg/kg IM	dose-related decrease of thymus and thymocytes, CCl ₄ increased the effect, depressed thymus-dependent antibody formation
Penninks & Seinen (1980) ⁹¹⁾	dialkyltins (Me, Et, Bu, Oc)	rat thymocyte (<i>in vitro</i>)	oxidative metabolism of glucose, lactate and pyruvate by TCA cycle was inhibited, but glycolytic pathway was not affected, α -keto acid dehydrogenase complexes were affected
Yamazaki <i>et al.</i> (1980) ⁹²⁾	di- <i>n</i> -butyltin	rat 180 ppm $\times$ 4 weeks	reversible atrophy of thymus and spleen, reduced number and viability of thymocytes
Arakawa <i>et al.</i> (1980) ⁹³⁾	di- <i>n</i> -butyltin	rat 100 ppm $\times$ 4 weeks	good relationship between thymus atrophy and dibutyltin contents in thymus
Arakawa <i>et al.</i> (1981) ⁹⁴⁾	di- <i>n</i> -butyltin	rat	decreased cellular immunity, decrease in DNA synthesis and cAMP content in thymocytes

光合成に関係したクロロプラストのリン酸化に対するトリフェニルスズの影響に関する研究⁸²⁾では、トリフェニルスズは、共役因子の機能的結合部位にある膜結合チャンネルを通してのプロトンの輸送を特異的に阻害することによって、リン酸化、ATP $\rightleftharpoons$ Pi 交換、および膜結合 ATPase 活性を阻害するとされている。

また、外液中のクロロイオンに依存性の障害と非依存性の障害を示した報告もある。依存性のものでは、ATP の水解と酸素摂取の増加をきたすという⁸³⁾。

最近では、ジブチルスズによる酸化的リン酸化の抑制も報告されている⁸⁴⁾。また、同じ有機スズであっても作用部位が異なること、これはこれらの有機スズ化合物中に二つの親電子部位があることによるとする報告⁸⁵⁾もある。

なお、*in vivo* の実験では、有機スズは、解糖系の阻害は示さないが、Krebs サイクルでのピルビン酸の酸化は抑制することが示されており、酸化的リン酸化抑制との関係で注目されている⁷⁵⁾。

以上、多くの有機スズの *in vitro* での生化学的所見は、酸化的リン酸化の抑制であるが、この機序およびその毒性への関与については今後の問題であろう。

3. 胸腺およびリンパ系に対する影響 (Table 9)

有機スズが胸腺ないしリンパ系に対し抑制的に作用することが知られたのは 10 年くらい前からで、最初はトリフェニルスズによるラットおよびモルモットの脾の萎縮、末梢血リンパ球減少および免疫抑制作用である^{86,87)}。その後、トリブチル-, トリシクロヘキシルスズにも同様の作用があること、モノ-, ジ-, テトラフェニルスズでは、この作用が弱いことが明らかとなった。すなわち、最初はトリ体の作用が最も強いという結果が出されたのである。この場合、酸化的リン酸化抑制、脳浮腫よりも、より鋭敏である。

しかし、その後、ジオクチルスズが胸腺萎縮、胸腺細胞の数およびバリエリティーの低下を著明に惹起することが知られ、最近では、ジアルキルスズ、とくにジオクチルスズやジブチルスズによる胸腺細胞抑制およびそれによる細胞性免疫の低下が研究の対象となっている^{87~94)}。

現在までの知見をまとめると次のごとくとなる (表も参照されたい)。

第一義的な影響は、胸腺細胞および胸腺依存性のリンパ組織であって、骨髄系に対しては影響はない。副腎皮質ホルモンの影響はない。胸腺では皮質の著明な萎縮がみられる。ジオクチルスズ、ジブチルスズ以外にジプロピルスズ、ジエチルスズにも同様の作用があるが、ジメ

チルスズ、モノオクチルスズ、トリオクチルスズにはその作用がない。有効な有機スズ化合物の部位でも、量に依存した萎縮がみられる。効果は可逆性である。ラットが最も鋭敏で、マウス、モルモット、ウズラでは惹起しない (ただし、マウスについては後にジオクチルスズで胸腺萎縮がみられることが証明されている)⁹⁰⁾。 *in vitro* でも胸腺細胞に対し同様の効果がみられるが、骨髄細胞に対しては作用はない。T細胞依存性の細胞性免疫の遅延はみられるが、非依存性の抗体産生には影響しない^{89, 90)}。マクロファージの貪食能には影響しない。B細胞とTヘルパー細胞の共同作用を必要とするヒツジ赤血球に対する液性免疫も抑制される。すなわち、T細胞依存性の免疫機能のみが抑制されることが明らかとなった。

ジオクチルスズのマウス胸腺萎縮作用は、静注で明らかに認められ、経口投与では、やや大量投与が必要である⁹⁰⁾。この場合、肝細胞毒である四塩化炭素の前投与で、萎縮が著明となる (これは、肝による有機スズの代謝の遅延によるものと考えられる)。

最近では、有機スズによる胸腺細胞への直接の影響、萎縮の機序に関する研究が行われつつある^{91~94)}。胸腺細胞の酸化的糖代謝抑制、以前に他の細胞でも示された α -ケト酸脱水素酵素への抑制が見いだされ、かつ、胸腺中のジアルキルスズ含量と萎縮が関係することから、胸腺細胞に対する直接影響と考えられている。

また、PHA によるリンパ球の芽球化に伴うチミジンの取込みの低下 (*in vitro*)、胸腺細胞中 cAMP 含量の低下 (*in vivo*) も証明されている⁹⁴⁾。

以上のように有機スズの多くは直接胸腺細胞に抑制的に作用し、T細胞依存性の免疫機能低下をもたらす。動物種および有機スズの種類による抑制度の差は、胸腺細胞への有機スズの接触量によるものとも考えられる。今後、ヒトへの暴露による免疫能の影響がみられるか、およびその量、抑制の機序解明による免疫細胞機能への応用、動物モデルへの応用などが考えられよう。

4. 糖および脂質代謝に対する影響

トリブチルスズ、その他の有機スズ投与動物 (家兎) で、血清中トリグリセリド、 β -リポタンパクの増加がみられることはよく知られている。これらは、いずれも現象観察的な報告であるが、最近トリフェニルスズフルオリドを用いて、その糖・脂質代謝に対する影響が、くわしく調べられている¹⁰⁵⁾。

ウサギにトリフェニルスズフルオリドを 5~100 mg/kg 1 回経口投与により、空腹時血糖、血漿トリグリセリドの著明な増加 (Fig.8)、耐糖能 (ブドウ糖負荷試験) の著しい低下がみられ、10日ほどで正常化する。血漿脂

Fig.8. Changes of total cholesterol, phospholipid and triglyceride contents in plasma and fasting blood glucose levels after TPTF administration. Each value represents the mean $\pm$ S.E.M. of five rabbits. Blood was taken after 12 hours' fasting.¹⁰⁵⁾

—TPTF administration group ($n=5$), — control (sesame oil administration group) ($n=5$), * $p<0.05$ as compared with control, ** $p<0.02$ as compared with control

質はカイロミクロンと超比重リポタンパク (VLDL) の増加で、高脂質血症V型に分類される。ブドウ糖負荷試験時の血漿中インスリン分泌 (IRI) は正常ウサギに比し分泌が著明に抑制される。インスリン依存性である血漿および脂肪組織のリポタンパクリパーゼ活性の著しい低下がみられる (Fig.9)。

以上の変化は、途中でインスリン注射により、いずれも正常化がみられることが明らかとなった。この場合、電顕的に膵島を調べてみても、形態学的にはまったく異常がみられない。それにもかかわらず、膵島の β 細胞

からのグルカゴンおよびインスリン分泌反応を示すアルギニン注射によっても、両ホルモンの分泌がみられない。以上の結果から考えると、トリフェニルスズフルオリドは、まず膵島ホルモ分泌細胞に作用して、形態学的変化をおこさない影響により、ホルモ分泌過程を阻害し、インスリンの欠乏すなわち糖尿病状態を惹起し、一方では高血糖、もう一方では脂肪組織リポタンパクリパーゼ合成 (インスリン依存性) を抑え、V型の高脂血症をおこすと考えられる。なお、トリフェニルスズおよびその代謝物であるジ-, モノフェニルスズおよび

Fig. 9. Decrease of the perirenal adipose tissue LPL activity after TPTF administration. Each point shows the value for one rabbit.¹⁰⁵⁾

無機スズは、直接リポタンパクリパーゼ活性に対しては抑制作用を示さない。今後は、ヒトに対する同様の影響の有無、その量、などの検索が必要となるが、いずれにしても、糖尿病性高脂血症のモデル動物、およびインスリン分泌研究のモデル動物としての価値は高いものと考えられる¹⁰⁸⁾。

また、他の有機スズによる糖・脂質代謝異常の検索の手がかりとなるものと思われる。

5. 有機スズのその他の影響

その他のおもな影響については、Table 10 にまとめた。

酵素系に対する影響については、有機スズ化合物が、抗微生物剤として農薬その他に広く用いられていることから、その作用機序としての研究が行われている。最近、リガンディン (GSH-S-アリルトランスフェラーゼ) に対する影響に関心を集めている^{97,98)}。リガンディンは、肝機能検査に用いられる BSP やビリルビンなどの陰イオン化合物の肝内輸送系として古くから知られている物質であるが、事実、トリアルキルスズ投与動物の BSP 排泄遅延がみられている⁹⁹⁾。

肝・胆道系に対する有機スズ、とくにジブチルスズの影響も古くから知られているもので、胆道の肥厚、胆汁うっ滞、ラットなど膵管と胆管が共通してファーター乳頭に出る動物での膵炎、二次的な肝線維化をおこす^{99,102)}。この場合、胆道系障害による臨床検査指標として、通常は高値を示すロイシンアミノペプチダーゼ (LAP)、アルカリフォスファターゼなどは、逆に低下を示すので、指標としては、血清ビリルビン、 γ -GTP がよく、膵障害の指標としてはアミラーゼよりもリパーゼのほうがよいことが示されている¹⁰¹⁾。

また、みずからもそれにより脱アルキル化される肝薬物代謝系のチトクローム P-450 含量の低下が、ジ-, およびトリ有機スズ投与動物でみられることは¹⁰³⁾、他の薬物の代謝、ひいてはその効力に影響することが考えられ、今後の問題であろう。

その他、溶血作用¹⁰⁶⁾、カテコラミン含量および分泌との関係¹⁰⁷⁾などの報告がある。

トリフェニルスズ投与動物では、鼻出血がときにみられ、また血液凝固の遅延がみられるが、最近、*in vitro* および *in vivo* でトリフェニルスズが鋭敏に血小板凝集を抑制することが見いだされている。血小板凝集に関しては近年多くの知見があり、プロスタグランジン系、cAMP、カルシウムイオンなどの役割が徐々に明らかにされつつあるが、一つのモデルとして凝集機序解明、ひいては、血管系病変対策などへの応用への道が開かれるものと思われる。

最近わが国でも問題となったトリフェニルスズ化合物の受精および生殖に対する影響は、もともとは、殺虫剤としての応用機序の研究中、イエバエに対し産卵抑制作用のあることが明らかにされて、ついでラットに対する影響が研究されたもので、まず 20 mg/kg/日のトリフェニルスズアセテートを 19 日間経口投与されたラットで著しい体重減少と睾丸の壊死が証明されたことに始まる¹⁰⁹⁾。また、同量を投与された雌ラットの卵巣の萎縮、成熟卵胞の減少もみられた¹¹⁰⁾。三世代にわたる実験では、5 ppm 添加食以下では、明らかな変化はみられていない (トリフェニルスズハイドロキシド)⁴⁶⁾。また、100~200 ppm 添加食ラットでは、初期には食餌摂取拒否による体重減少とおそらくそれによると思われる受精力低下がみられているが³⁴⁾、後には食欲回復とともに受精力も回復している。50 ppm では 276 日間の観察で変化を認めていない。以上のようにいまのところ低濃度トリフェニルスズ化合物による受精、生殖機能への影響については一定の見解がないが、WHO は、1971 年ラットの無影響量を食餌中 2 ppm、すなわち、0.1 mg/kg 体重として、それに基づいた規制を勧告している⁴⁶⁾。ヒトの一日許容摂取量は、0.0005 mg/kg となる。トリシクロヘキシルスズハイドロキシドの影響はトリフェニルスズのそれよりも弱く、無作用量として、イヌで 0.75 mg/kg/日、ラットで 3.0 mg/kg/日、ヒトの推定量 (一日許容摂取量) として 0.0075 mg/kg という数字をあげている⁴⁶⁾。生殖および催奇形性に対する影響は、重要な問題で、今後の十分な検討が必要と思われる。

Table 10. Studies on the miscellaneous effect of organotin.

Author	Organotin	Material	Remark
1. Enzymes			
Davidoff & Carr (1973) ⁹⁵⁾	triethyltin	pyruvate kinase (<i>in vitro</i>)	low conc. activates activity, high conc. inhibits it
Ishaaya & Casida (1975) ⁹⁶⁾	Ph _n SnCl _{4-n} (n=4-1)	digestive enzymes of <i>Tribolium confusum</i> larvae (<i>in vivo</i> and <i>in vitro</i>)	<i>in vivo</i> inhibitory activity: Ph ₃ SnCl ₁ ≫ Ph ₂ SnCl ₂ ≫ PhSnCl ₃ <i>in vitro</i> sensitivity: protease > amylase > invertase
Henry & Byington (1976) ⁹⁷⁾	trialkyltins triphenyltin	rat liver GSH-S-aryl- transferase (<i>in vitro</i>)	K _i values is in μM range, BAL protects inhibition by triphenyltin
Byington & Hansbrough (1979) ⁹⁸⁾	triethyltin bromide	enzymatic activity of rat liver ligandin (GSH-S-aryltransferase) (<i>in vivo</i>)	inhibited biliary excretion of BSP
2. Liver and biliary ducts			
Barnes & Magee (1958) ⁹⁹⁾	dibutyltin dichloride	rat (<i>in vivo</i>)	periportal fibrosis, hepatic inflammation, bile duct injury
Pelikan & Cerny (1970) ¹⁰⁰⁾	monobutyltin	mouse (<i>in vivo</i>)	steatosis of hepatocytes
Ishizu (1975) ¹⁰¹⁾	octyltins	mouse (<i>in vivo</i>)	decreased LAP activity in serum
Yermakoff <i>et al.</i> (1979) ¹⁰²⁾	dibutyltin dichloride	rat (<i>in vivo</i> and <i>in vitro</i>)	fibrosis is a result of biliary damage or inflammatory processes rather than direct stimulation of fibroblasts
Rosenberg <i>et al.</i> (1980) ¹⁰³⁾	di-, tri-alkyltins triphenyltin	rat (<i>in vivo</i>)	prolonged induction of hepatic hem oxygenase and decreased in cytochrome-P 450 content
Iwai <i>et al.</i> (1981) ¹⁰⁴⁾	dibutyltin dichloride	rat (<i>in vivo</i>)	distension and hypertrophy of biliary canals, cholestasis, elevated GOT, GPT, γ-GTP and bilirubin in serum, concentration in bile: BuSn ³⁺ > Bu ₂ Sn ²⁺
3. Glucose and lipid metabolism			
Manabe & Wada (1981) ¹⁰⁵⁾	triphenyltin fluoride	rabbit (<i>in vivo</i>)	triphenyltin is a diabetogenic agent and induces diabetic lipemia by inhibiting insulin secretion from morphologically intact B-cell
4. Others			
Yoshikawa & Ishii (1962) ¹⁰⁶⁾	Bu _n SnCl _{4-n} (n=4-2)	rabbit blood cells (<i>in vitro</i>)	hemolytic action at 10 ⁻⁴ M: Bu ₃ SnCl ≫ Bu ₂ SnCl ₂ ≫ Bu ₄ Sn (<i>in vitro</i>)
Robinson (1969) ¹⁰⁷⁾	tri-, di-, alkyltins (Et, Bu, Oc)	rat (<i>in vivo</i>)	lowered brain and heart noradrenaline, brain serotonin levels, increased heart adrenaline levels, toxicity paralleled with cate- cholamin release from adrenals

Table 11. Human cases of organotin poisoning.

Author	Organotin	Remark
White (1880-1881) ¹¹¹⁾	triethyltin salts inhalation of fume	symptom : severe headache, nausea, generalized weakness, diarrhea, albuminuria
Alajouanine <i>et al.</i> (1958) ¹¹²⁾	Stalinon as used for treatment of skin infection etc. (di-ethyltin diiodide and 10% triethyltin iodide)	affected : 217/1000. death 110/217 estimated lethal dose for adult : 70 mg/day for 8 days symptom : appeared after 4 days latent period, headache, vomiting, urine retention, vertigo, abdominal pain, photophobia, loss of weight, hyperthermia, paresis and paralysis, papilloedema, convulsion recovery : slow, but mostly complete necropsy finding : severe edema in white matter of brain and in meninges
Lyle (1958) ¹¹³⁾	tributyltin salts	symptom : superficial skin damage (erythema and swelling) which healed in a week
	volatile trialkyltins	symptom : irritation of nose and respiratory tract, nausea, general discomfort
Nishikawa <i>et al.</i> (1965) ¹¹⁴⁾	tera-, tri-, di-ethyltins occupational exposure	25 years old, male, engaged in manufacturing tetraethyltin compounds symptom : severe headache, nausea, vomiting, high CSF pressure, papilledema findings : slight liver dysfunction, abnormal EEG, desquamation of bile duct epithel recovery : much improvement after 6 months
Ishizu (1976) ¹⁰¹⁾	octyltin sulfide occupational exposure	workers showed a decreased activity of leucine-aminopeptidase in serum
Others	Irritation of upper respiratory tract, liver-dysfunction, diffuse superficial keratitis and anosmia are reported in workers exposed to organotins.	

VI. 有機スズ化合物の中毒例

現在までに報告された症例を Table 11 にまとめた。

White は、みずからトリエチルスズを合成中、フュームを吸入した自験を述べているが¹¹¹⁾、あるいは無機スズのフュームによる症状も含まれていると思われる。

最も有名な事件は、1954年フランスでみられた“スタリオン”事件である¹¹²⁾。スタリオンは、フランス全土で、皮膚化膿症、骨髓炎、にきびなどの感染症に有効な薬剤として用いられたもので、1カプセル中15mgのジエチルスズジイオダイドと混入物トリエチルスズイオダイドを10%程度含むもので、それにリノール酸100mgを入れたものである。平均服用量は患者1人につき有機スズで3g/8週とされ、約1,000人が服用し、そのうち217名が症状を呈し、そのうち100~110人が死亡している。推定中毒量は、成人で8日間で70mgのトリエチルスズとされた。なお、中毒を示したのは、主としてトリエチルスズと考えられている。症状は4日くらいの潜伏期のあとみられ、激しい頭痛、嘔吐、尿閉、眩暈、腹痛、視力障害、羞明、体重減少、高体温、髄膜炎症状、一過性不全麻痺および長期にわたる完全麻痺であった。重症例では、けいれんがみられている。髄液では、圧の上昇が最も著しい所見であり、また局所脳症状はみられていない。さらに眼底の乳頭浮腫がみられている。これらの症状は、すべて中枢神経系の障害、とくに脳浮腫による頭蓋内圧亢進で説明可能である。回復は遅ったが、一部を除いて完全な回復がみられている。

もう一つの典型例は、西川らにより報告されたものである¹¹⁴⁾。10年来有機スズ化合物の製造研究に従事してきた25歳の男子で、所見は、トリエチルスズによると考えられる脳浮腫症状と、ジエチルスズによると考えられる胆道および肝障害を主としていた。生体試料からスズの高値を検出している。高張ブドウ糖液、尿素、および腰椎穿刺のくり返しによる脳圧亢進の改善で6ヵ月で回復している。

その他、接触による皮膚障害、吸入による気道、鼻粘膜刺激などの報告や、び慢性表層、角膜炎、嗅覚障害、肝障害などの報告が見られる。これらは、いずれも産業労働者でみられている。多くの場合、一過性で、回復している。なお、ブチルスズの眼への影響に対する予防および治療に関しては、川目の実験的研究がある¹¹⁵⁾。

動物実験で、ジブチルスズや、オクチルスズで胆道障害ないし、肝障害の所見、すなわち、高ビリルビン血症、血清 γ -GTP、GOS、GPT高値などがみられるが、奇妙なことにこれらの場合、とくに胆道障害で血清中活

性が上昇するロイシンアミノペプチダーゼやアルカリホスファターゼ活性は、逆に低値をとることが見いだされている¹⁰¹⁾。実際のオクチルスズ労働者でも、血清中ロイシンアミノペプチダーゼ活性の低下がみられている。その指標化および機序の解明は今後の問題である。

いずれにしろ、有機スズ中毒は、今後、職業病として重要な課題となるとと思われる。

VII. お わ り に

以上、有機スズ化合物について、現在まで得られた知見につき、当教室で得られた結果をまじえて、内外の文献を網羅してまとめた。有機スズ化合物は、その特性により現在広く環境中に存在し、一方、生体作用の面でも、すでに述べたごとく、特殊な作用を有する物質であり、毒性学的見地のみならず、代謝的見地からも今後追求すべき化学物質の一つと考えられる。今後の研究の発展が期待される。

本稿の作成にあたっては、一部労働省より災害科学に関する委託研究費の援助を受けた。

文 献

- 1) 新川泰利, 小高邦明: 有機スズ化合物について, 科工, 49: 1-9, 1975.
- 2) 三宅守治, 藤田早苗: 有機スズ化合物の安定剤としての毒性と産業用毒剤としての利用, 科工, 49, 10-17, 1975.
- 3) Gorbach, S. and Bock, R.: Die Bestimmung kleiner Mengen von Triphenylzinnacetat in Pflanzenmaterial, Z. Anal. Chem., 163: 429-432, 1958.
- 4) Skeel, R. T. and Bricker, C. E.: Spectrophotometric determination of dibutyltin dichloride, Anal. Chem., 33: 428-431, 1961.
- 5) Steinmeyer, R. D., Fentiman, A. F. and Kahler, E. J.: Analysis of alkyltin bromides by gas liquid chromatography, Anal. Chem., 37: 520-523, 1965.
- 6) 実 裕三, 工藤教寛, 佐藤 聖, 手島豊彦: 有機スズ化合物のガスクロマトグラフィーによる分析, Jpn. Anal., 18: 169-175, 1969.
- 7) Akagi, H., Takeshita, R. and Sakagami, Y.: Separation and detection of inorganotin and organotin compounds by thin layer chromatography, 公衆衛生院研究報告, 19: 185-193, 1970.
- 8) Booth, M. D. and Fleet, B.: Electrochemical behavior of triphenyltin compounds and their determination at submicrogram levels by anodic stripping voltammetry, Anal. Chem., 42: 825-831, 1970.
- 9) Freeland, G. N. and Hoskinson, R. M.: Non-aqueous atomic-absorption spectrometric determination of organometallic biocides, Analyst, 95: 579-582, 1970.
- 10) Woggon, H. and Jehle, D.: Zur inversvoltammetrischen Bestimmung von bioziden Organozinn-

- verbindungen, *Nahrung*, 17: 739-748, 1973.
- 11) Freitag, K. D. and Bock, R.: Degradation of triphenyltin chloride on sugar beet plants and in rats, *Pestic. Sci.*, 5: 731-739, 1974.
 - 12) Neubert, G. and Wirth, H. O.: Zur Analytik von organozinnstabilisatoren, *Z. Anal. Chem.*, O273: 19-23, 1975.
 - 13) 兼俊明夫, 本間正一, 丹川義彦: 家庭用品中の有機スズ化合物の定量法について (第2報), *北海道立衛生研究報*, 26: 129-131, 1976.
 - 14) Brinckman, F. E., Blair, W. R., Jewett, K. L. and Iverson, W. P.: Application of a liquid chromatograph coupled with a flameless atomic absorption detector for speciation of trace organometallic compounds, *J. Chromatogr. Sci.*, 15: 493-503, 1977.
 - 15) Soderquist, C. J. and Crosby, D. G.: Determination of triphenyltin hydroxide and its degradation products in water, *Anal. Chem.*, 50: 1435-1439, 1978.
 - 16) Blunden, S. J. and Chapman, A. H.: Fluorimetric determination of triphenyltin compounds in water, *Analyst (London)*, 103: 1266-1269, 1978.
 - 17) Meinema, H. A., Wiersma, T. B., Hann, G. V. and Gevers, E. C.: Determination of trace amounts of butyltin compounds in aqueous systems by gas chromatography/mass spectrometry, *Environ. Sci. Technol.*, 12: 288-293, 1978.
 - 18) Sherman, L. R. and Carlson, T. L.: A modified phenylfluorine method for determining organotin compounds in the ppb and sub-ppb range, *J. Anal. Toxicol.*, 4: 31-33, 1980.
 - 19) Kimmel, E. C., Casida, J. E. and Fish, R. H.: Bioorganotin chemistry—Microsomal monooxygenase and mammalian metabolism of cyclohexyltin compounds including the miticide cyhexatin, *J. Agric. Food Chem.*, 28: 117-122, 1980.
 - 20) 余 泰宏, 荒川泰昭, 山崎信行, 長橋 捷: ジアルキル錫化合物の微量定量法, *Jpn. J. Hyg.*, 35: 192, 1980.
 - 21) Iwai, H., Wada, O. and Arakawa, Y.: Determination of tri-, di-, and monobutyltin and inorganic tin in biological materials and some aspects of their metabolism in rats, *J. Anal. Toxicol.*, 5: 300-306, 1981.
 - 22) 真鍋真由美, 和田 攻, 岩井秀明, 松井寿夫, 真鍋重夫, 小野 哲: 生体試料中のトリフェニル・スズおよび代謝物の同時微量分析法, *産業医学*, 23: 312-313, 1981.
 - 23) Arakawa, Y., Wada, O., Yu, T. H. and Iwai, H.: Rapid method for the determination of tetraalkyltin compounds in various kinds of biological material by gas chromatography, *J. Chromatogr.*, 207: 237-244, 1981.
 - 24) Arakawa, Y., Wada, O., Yu, T. H. and Iwai, H.: Electron capture—Gas chromatographic determination of trialkyltin homologues in various kinds of biological material, *J. Chromatogr.*, 216: 209-217, 1981.
 - 25) Barnes, J. M. and Stoner, H. B.: The toxicology of tin compounds, *Pharmacol. Rev.*, 11: 211-231, 1959.
 - 26) McCollister, D. D. and Schober, A. E.: Assessing toxicological properties of organotin compounds, *Environ. Qual. Safe., Suppl.* 4: 80-95, 1975.
 - 27) Piver, W. T.: Organotin compounds; Industrial applications and biological investigation, *Environ. Health Perspect.*, 4: 61-79, 1973.
 - 28) Thayer, J. S.: Organometallic compounds and living organisms, *J. Organomet. Chem.*, 76: 265-295, 1974.
 - 29) Stoner, H. B., Barnes, J. M. and Duff, J. I.: Studies on the toxicity of alkyl tin compounds, *Br. J. Pharmacol.*, 10: 16-25, 1955.
 - 30) Barnes, J. M. and Stoner, H. B.: Toxic properties of some dialkyl and trialkyltin salts, *Br. J. Ind. Med.*, 15: 15-22, 1958.
 - 31) Elsea, J. R. and Paynter, O. E.: Toxicological studies on bis(tri-*n*-butyltin)oxide, *A.M.A. Arch. Ind. Health*, 18: 214-217, 1958.
 - 32) Stoner, H. B.: Toxicity of triphenyltin, *Br. J. Ind. Med.*, 23: 222-229, 1966.
 - 33) Malcolm, D.: Industrial control of personnel, *Ann. Occup. Hyg.*, 8: 35-42, 1965.
 - 34) Gaines, T. B. and Kimbrough, R. D.: Toxicity of tin hydroxide to rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 12: 397-403, 1968.
 - 35) Gray, H. E.: Plictran miticide—New approach to mite control, *Down to Earth*, 23: 3-5, 1968.
 - 36) Ahmad, S. and Knowles, C. O.: Biochemical mode of action of tricyclohexylhydroxytin, *Comp. Gen. Pharmacol.*, 3: 125-133, 1972.
 - 37) Engelhart, J. E. and Sheldon, A. W.: Organotin antifoulants; Their toxicology and environmental impact. Guidelines for safe handling in chemical and paint manufacturing and paint removal, 15th Annual Marine Coating Conference, 1975.
 - 38) 和田 攻: 船舶の防食防汚方法の開発に関する研究, 1975.
 - 39) Knowles, C. O.: Chemistry and toxicology of quinoxaline, organotin, organofluorine, and formamidine acaricides, *Environ. Health Perspect.*, 14: 93: 102, 1976.
 - 40) 和田 攻: 船舶の防食防汚方法の開発に関する研究, 1976.
 - 41) 池田正之(編): トリメチル錫化合物, トリエチル錫化合物, トリ-*n*-ブチル錫化合物, 及びトリフェニル錫化合物, 産業中毒便覧, 医歯薬出版, 1977.
 - 42) Winek, C. L., Marks, M. J., Shanor, S. P. and Davis, E. R.: Acute and subacute toxicology and safety evaluation of triphenyltin hydroxide (Vandicide KS), *Clin. Toxicol.*, 13: 281-296, 1978.
 - 43) Hine, C. H.: Studies on the mechanism of action of DOWCO 213, Unpublished report, 1969, DOWCO 213 reproduction and teratology studies in rats, Unpublished report, 1969.
 - 44) Pelikan, Z. and Cerny, E.: Toxic effects of some mono-*n*-butyl compounds in white mice, *Arch. Toxicol.*, 27: 79-90, 1970.
 - 45) Pelikan, Z.: Effects of bis(tri-*n*-butyltin)oxide on the eyes of rabbits, *Br. J. Ind. Med.*, 26: 165-

- 170, 1969.
- 46) FAO/WHO Monographs, 1970 evaluations of some pesticide residues in food, 1971.
 - 47) Hine, C. H.: Results of two years dietary feeding study with tricyclohexyltin hydroxide (DOWCO 213) in dogs, Unpublished report, 1970.
 - 48) Jonson, J. H., Younger, R. L., Witzel, D. A. and Radeleff, R. D.: Acute toxicity of tricyclohexyltin hydroxide to livestock, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 31: 66-71, 1975.
 - 49) Cremer, J. E.: The biochemistry of organotin compounds; The conversion of tetraethyltin into triethyltin in mammals, *Biochem. J.*, 68: 685-692, 1958.
 - 50) Bridges, J. W., Davies, D. S. and Williams, R. T.: The fate of ethyltin and diethyltin derivatives in the rat, *Biochem. J.*, 105: 1261-1267, 1967.
 - 51) Casida, J. E., Kimmel, E. C., Holm, B. and Widmark, G.: Oxidative dealkylation of tetra-, tri-, and dialkyltins and tetra- and trialkylleads by liver microsomes, *Acta Chem. Scand.*, 25: 1497-1499, 1971.
 - 52) Freitag, K. D. and Bock, R.: Analyse von Gemischen aus Tri-, Di-, und Monophenylzinnverbindungen und anorganischem Zinn (IV), *Z. Anal. Chem.*, 270: 337-346, 1974.
 - 53) Mazaev, V. T., Tikhonova, Z. I. and Shlepina, T. G.: Distribution and elimination of tin taken up into the organism in the form of organotin compounds, *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.* 20: 392-385, 1976.
 - 54) Fish, R. H., Kimmel, E. C. and Casida, J. E.: Bioorganotin chemistry; Reactions of tributyltin derivatives with a cytochrome P-450 dependent monooxygenase enzyme system, *J. Organomet. Chem.*, 118: 41-45, 1976.
 - 55) Brown, R. A., Mazario, C. M., Tirado, R. S., Castrillon, J. and Agard, E. T.: A comparison of the half-life of inorganic and organic tin in the mouse, *Environ. Res.*, 13: 56-61, 1977.
 - 56) Kimmel, E. C., Fish, R. H. and Casida, J. E.: Bioorganotin chemistry. Metabolism of organotin compounds in microsomal monooxygenase system and in mammals, *J. Agric. Food Chem.*, 25: 1-8, 1977.
 - 57) Nagamatsu, K., Kido, Y., Urakubo, G., Aida, Y., Ikeda, Y. and Suzuki, Y.: Absorption, distribution and excretion of triphenyltin acetate and stannic chloride in the guinea pig, *Jpn. J. Hyg.*, 33: 486-496, 1978.
 - 58) Iwai, H., Manabe, M., Ono, T. and Wada, O.: Distribution biotransformation and biological half-life of tri-, di-, monobutyltin in rats, *J. Toxic. Sci.*, 4: 285, 1979.
 - 59) Iwai, H., Manabe, M., Matsui, H., Ono, T. and Wada, O.: Effects of tributyltin and its metabolites on brain function, *J. Toxic. Sci.*, 5: 257, 1980, 有機錫の生体内代謝に関する研究, プチル錫化合物の脳内代謝と脳機能へ及ぼす影響, *Jpn. J. Hyg.*, 35: 194, 1980.
 - 60) Manabe, M., Iwai, H., Ono, T. and Wada, O.: A new analytical method for phenyltin compounds in biological samples and its application to the study of their metabolism, *J. Toxic. Sci.*, 4: 284, 1979.
 - 61) Iwai, H., Wada, O., Arakawa, Y. and Ono, T.: Intestinal uptake site, enterohepatic circulation, and excretion of tetra- and trialkyltin compounds in mammals, *J. Toxicol. Environ. Health*, 9: 41-49, 1982.
 - 62) Heath, D. E.: Radiation and radioisotopes applied to insects of agricultural importance, *International Atomic Energy Agency*, 188-193, 1963.
 - 63) Herok, J. and Gotle, H.: The radiometrical estimation of the distribution and excretion of [^{113}Sn] triphenyl tin acetate in ruminants, *Animal Biol. Med. Sci. Proc. Conf.*, Mexico, 1961, 177-178, 1962.
 - 64) Smith, J. F.: Metabolism of Plictran miticide observations on the absorption, distribution and excretion of tricyclohexyltin compounds, Unpublished report of the Dow Chem. Co., 1970.
 - 65) Magee, P. N., Stoner, H. B. and Barnes, J. M.: The experimental production of edema in the cerebral nervous system of the rat by triethyltin compounds, *J. Pathol., Bacteriol.*, 73: 107-124, 1957.
 - 66) Smith, J. F., McLaurin, R. L., Nichols, J. B. and Asbury, A.: Studies in cerebral edema and cerebral swelling, I. The changes in lead encephalopathy in children compared with those in alkyl tin poisoning in animals, *Brain*, 83: 411: 427, 1960.
 - 67) Katzman, R., Aleu, F. and Wilson, C.: Further observations on triethyltin edema, *Arch. Neurol.*, 9: 88-98, 1963.
 - 68) Wender, M., Zgorzalwicz, B. and Piechowski, A.: Cell-free protein synthesis by rat brain in triethyltin intoxication, *Acta Neurol. Scand.*, 50: 103-108, 1974.
 - 69) Lijinsky, W. and Aldridge, W. N.: Increase in cerebral fluid in rats after treatment with triethyltin, *Biochem. Pharmacol.*, 24: 481-484, 1975.
 - 70) Leow, A. C. T., Towns, K. M. and Leaver, D. D.: Effect of organotin compounds and hexachlorophene on brain adenosine cyclic 3',5'-monophosphate metabolism, *Chem. Biol. Interact.*, 27: 125-132, 1979.
 - 71) Squibb, R. E., Carmichael, N. G. and Tilson, H. A.: Behavioral and neuromorphological effects of triethyltin bromide in adult rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 55: 188-197, 1980.
 - 72) Aldridge, W. N. and Cremer, J. E.: The biochemistry of organotin compounds; diethyltin dichloride and triethyltin sulphate, *Biochem. J.*, 61: 406-418, 1955.
 - 73) Cremer, J. E.: The metabolism *in vitro* of tissue slices from rats given triethyltin compounds, *Biochem. J.*, 67: 87-96, 1957.
 - 74) Aldridge, W. N.: The biochemistry of organotin compounds; trialkyltins and oxidative phosphoryla-

- tion, Biochem. J., 69 : 367-379, 1958.
- 75) Cremer, J. E. : The action of triethyl tin, triethyl lead, ethyl mercury and other inhibitors on the metabolism of brain and kidney slices *in vitro* using substrates labelled with ^{14}C , J. Neurochem., 9 : 289-298, 1962.
 - 76) Aldridge, W. N. and Street, B. W. : Oxidative phosphorylations; Biochemical effects and properties of trialkyltins, Biochem. J., 91 : 287-297, 1964.
 - 77) Cremer, J. E. : Selective inhibition of glucose oxidation by triethyltin in rat brain *in vivo*, Biochem. J., 119 : 95-102, 1970.
 - 78) Selwyn, M. J., Dawson, A. P., Stockdale, M. and Gains, N. : Chloride-hydroxide exchange across mitochondrial, erythrocyte and artificial lipid membranes mediated by trialkyl- and trihexyltin compounds, Eur. J. Biochem., 14 : 120-128, 1970.
 - 79) Stockdale, M., Dawson, A. P. and Selwyn, M. J. : Effects of trialkyltin and triphenyltin compounds on mitochondrial respiration, Eur. J. Biochem., 15 : 342-351, 1970.
 - 80) Byington, K. H. : Effects of triphenyltin compounds on the adenosine triphosphatase activity of beef heart submitochondrial particles, Biochem. Biophys. Res. Commun., 42 : 16-22, 1971.
 - 81) Wulf, R. G. and Byington, K. H. : On the structure-activity relationships and mechanism of organotin induced, non-energy dependent swelling of liver mitochondria, Arch. Biochem. Biophys., 167 : 176-185, 1975.
 - 82) Gould, J. M. : Inhibition by triphenyltin chloride of a tightly-bound membrane component involved in photophosphorylation, Eur. J. Biochem., 62 : 567-575, 1976.
 - 83) Aldridge, W. N., Street, B. W. and Skilleter, D. N. : Oxidative phosphorylation; Halide-dependent and halide-independent effects of triorganotin and triorganolead compounds on mitochondrial function, Biochem. J., 168 : 353-364, 1977.
 - 84) Cain, K., Hyams, R. L. and Griffiths, D. E. : Studies on energy-linked reactions; inhibition of oxidative phosphorylation and energy-linked reactions by dibutyltin dichloride, FEBS Lett., 82 : 23-28, 1977.
 - 85) Rotenberg, J. S., Mazaev, V. T. and Shlepnina, T. G. : Peculiarities of tin alkyl effect on respiration and oxidative phosphorylation of the rat liver mitochondria, Ukr. Biochem. J., 50 : 695-700, 1978.
 - 86) Ishaaya, I., Engel, J. L. and Casida, J. E. : Dietary triorganotins affect lymphatic tissues and blood composition of mice, Pestic. Biochem. Physiol., 6 : 270-279, 1976.
 - 87) Seinen, W. and Willems, M. I. : Toxicity of organotin compounds. I. Atrophy of thymus and thymus-dependent lymphoid tissue in rats fed di-*n*-octyltin dichloride, Toxicol. Appl. Pharmacol., 35 : 63-75, 1976.
 - 88) Seinen, W., Vos, J. G., Spanje, I. V., Snoek, M., Brands, R. and Hooykaas, H. : Toxicity of organotin compounds. II. Comparative *in vivo* and *in vitro* studies with various organotin and organolead compounds in different animal species with special emphasis on lymphocyte cytotoxicity, Toxicol. Appl. Pharmacol., 42 : 197-212, 1977.
 - 89) Seinen, W., Vos, J. G., Krieken, R. V., Penninks, A., Brands, R. and Hooykaas, H. : Toxicity of organotin compounds. III. Suppression of thymus-dependent immunity in rats by di-*n*-butyltin dichloride and di-*n*-octyltin dichloride, Toxicol. Appl. Pharmacol., 42 : 213-224, 1977.
 - 90) Hennighausen, G. and Lange, P. : Toxic effects of di-*n*-octyltin dichloride on the thymus in mice, Mechanism of toxic action on some target organs, Arch. Toxicol., Suppl. 2 : 315-320, 1979.
 - 91) Penninks, A. H. and Seinen, W. : Toxicity of organotin compounds, IV. Impairment of energy metabolism of rat thymocytes by various dialkyltin compounds, Toxicol., Appl. Pharmacol., 56 : 221-231, 1980.
 - 92) 山崎信行, 荒川泰昭, 長橋 捷, 余 泰宏 : 有機スズ化合物の免疫機能に及ぼす影響, ジブチルスズ化合物によるラット胸腺の萎縮, Jpn. J. Hyg., 35 : 206, 1980.
 - 93) Arakawa, Y., Yamazaki, N., Yu, T. H. and Nagahashi, M. : Effects of organotin compounds on the immune functions; Atrophy of thymus by di-*n*-butyltin dichloride, J. Toxicol. Sci., 5 : 258, 1980.
 - 94) 荒川泰昭, 余 泰宏, 長橋 捷, 山崎信行, 藤田俊一, 日原真理子, 林 修 : ジブチル錫化合物のリンパ球に対する影響, Jpn. J. Hyg., 39 : 299, 1981.
 - 95) Davidoff, F. and Carr, S. : Interaction of triethyltin with pyruvate Kinase, Biochemistry, 12 : 1415-1422, 1973.
 - 96) Ishaaya, I. and Casida, J. E. : Phenyltin compounds inhibit digestive enzymes of *Tribolium confusum* Larvae, Pestic. Biochem. Physiol., 5 : 350-358, 1975.
 - 97) Henry, R. A. and Byington, K. H. : Inhibition of glutathione-S-aryltransferase from rat liver by organogermanium, lead and tin compounds, Biochem. Pharmacol., 25 : 2291-2295, 1976.
 - 98) Byington, K. H. and Hansbrough, E. : Inhibition of the enzymatic activity of ligandin by organogermanium, organolead or organotin compounds and the biliary excretion of sulfobromophthalein by the rat, J. Pharmacol. Exp. Ther., 208 : 248-253, 1979.
 - 99) Barnes, J. M. and Magee, P. N. : The biliary and hepatic lesion produced experimentally by dibutyltin salts, J. Pathol. Bacteriol., 75 : 267, 1958.
 - 100) Pelikan, Z. and Cerny, E. : Toxic effects of some "Mono-*n*-butyltin compounds" on white mice, Arch. Toxicol., 27 : 79-84, 1970.
 - 101) 石津澄子 : 職業性疾患と血清酵素活性測定による肝機能検査, 日本医師会雑誌, 76 : 713-720, 1975.
 - 102) Yermakoff, J. K., Fuller, G. C. and Rodil, J. V. : An experimental model of hepatic fibrosis induced by the administration of dibutyltin dichloride, Toxicol. Appl. Pharmacol., 49 : 31-40, 1979.

- 103) Rosenberg, D. W., Drummond, G. S., Cornish, H. C. and Kappas, A.: Prolonged induction of hepatic haem oxygenase and decreases in cytochrome P-450 content by organotin compounds, *Biochem. J.*, 190: 465-468, 1980.
- 104) 岩井秀明, 真鍋真由美, 真鍋重夫, 小野弘子, 山本昭子, 松井寿夫, 呉 国用, 小野 哲, 和田 攻: 有機スズの生体内代謝に関する研究, 11) ジブチル錫による胆道, 膵系障害について, *Jpn. J. Hyg.*, 36: 298, 1981.
- 105) 真鍋重夫, 和田 攻: トリフェニル錫フルオライド, 1 回経口投与家兎にみられる一過性糖尿病性高脂血症及び可逆性耐糖能低下について, *糖尿病*, 24: 669-677, 1981.
- 106) Yoshikawa, H. and Ishii, M.: Experimental studies on the toxicity of alkyltin compounds. Reportd II. The effects of butyltin salts on haemolysis *in vitro*, *Bull. Natl. Inst. Ind. Health*, 7: 7-13, 1962.
- 107) Robinson, I. M.: Effects of some organotin compounds on tissue amine levels in rats, *Fd. Cosmet. Toxicol.*, 7: 47-52, 1969.
- 108) Manabe, S. and Wada, O.: Triphenyltin fluoride (TPTF) as a diabetogenic agent; TPTF induces diabetic lipemia by inhibiting insulin secretion from morphologically intact rabbit B-cell, *Diabetes*, 30: 1013-1021, 1981.
- 109) Pate, B. D. and Hays, R. L.: Histological studies of testes in rats treated with certain insect chemosterilants, *J. Econ. Entomol.*, 61: 32-34, 1968.
- 110) Newton, D. W. and Hays, R. L.: Histological studies of ovaries in rats treated with hydroxyurea, triphenyltin acetate, and triphenyltin chloride, *J. Econ. Entomol.*, 61: 1688-1689, 1968.
- 111) White, T. P.: Über die Wirkungen des Zinns auf thierischen Organismus, *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, 13: 53-69, 1880-1881.
- 112) Alajouanine, T., Derobert, L. and Thieffery, S.: Etude clinique d'ensemble de zlo cas d'intoxication par les sels organique d'étain, *Rev. Neurol.*, 98: 85-96, 1958.
- 113) Lyle, W. H.: Lesions of the skin in process workers caused by contact with butyltin compounds, *Br. J. Ind. Med.*, 15: 193-196, 1958.
- 114) 西川光夫, 築山一夫, 松本一郎, 吉永徹夫, 石崎雅行: アルキル錫化合物中毒の1例, *臨床神経学*, 5: 88-94, 1965.
- 115) 川目延彦: 眼科領域におけるブチル錫中毒とその予防及び治療に関する実験的研究, *東京医科大学雑誌*, 17: 2191-2243, 1959.

著者への通信先: 和田 攻, 〒371 前橋市昭和町 3-39-22 群馬大学医学部衛生学教室 *Reprint requests to* Department of Hygiene, School of Medicine, Gunma University, 3-39-22 Showa-machi, Maebashi, 371 Japan (O. Wada)