原著

赤血球浸透圧抵抗に及ぼす芳香族

ニトロ・アミノ化合物の影響

西田典子*, 中村磐男*, 工藤吉郎*
鏡 光 長*EFFECTS OF AROMATIC NITRO AND AMINO COMPOUNDS
ON THE OSMOTIC FRAGILITY OF RED CELLSNoriko NISHIDA,* Iwao NAKAMURA,* Yoshiro KUDO*
and Mitsunaga KAGAMI*

Using the Coil Planet Centrifuge system, effects of single and repeated subcutaneous injections of *p*-nitrochlorobenzene [PNCB], aniline [AN] and phenylhydrazine [PH] on the osmotic fragility of red cell membrane in rabbits were studied. Methemoglobin [MHb] levels and appearance of Heinz bodies were also determined.

In the single injection experiment, the osmotic fragility was increased immediately after the subcutaneous injections of PNCB [50 mg/kg, 100 mg/kg and 200 mg/kg], AN [50 mg/kg, 250 mg/kg and 500 mg/kg] and PH [25 mg/kg and 45 mg/kg]. The increased MHb levels were observed first, and secondly the maximum changes of the osmotic fragility and appearance of Heinz bodies were observed nearly simultaneously after the injections of these three compounds.

In the repeated injection experiment, hemolysis starting point was shifted toward higher osmotic pressure immediately after the injections of PNCB [5 mg/kg/day and 10 mg/kg/day], AN [20 mg/kg/day and 30 mg/kg/day] and PH [1 mg/kg/day and 3 mg/kg/day], while it was shifted toward lower osmotic pressure after the last doses of PNCB and PH. Hemolysis ending point was shifted toward higher osmotic pressure after the injections of PNCB [10 mg/kg/day] and AN, while it was shifted toward lower osmotic pressure after the injections of PNCB [5 mg/kg/day] and PH. The injection of PNCB induced continuously the increased MHb levels and appearance of Heinz bodies. The injection of PH induced the continuous appearance of Heinz bodies and the transiently increased MHb levels. Although the injection of AN induced the transiently increased MHb levels, there were no appearance of Heinz bodies.

These findings show that the early and continuous changes in red cell membrane induced by these three compounds were able to be detected by the use of the Coil Planet Centrifuge system. The changes in red cell membrane induced by single and repeated injections of PH were able to be detected even when the increased MHb levels were not detected. Furthermore, the changes induced by the repeated injection of AN were able to be detected even when the increased MHb levels and the appearance of Heinz bodies were not detected. Thus, it seems likely that the Coil Planet Centrifuge method is useful to examine workers exposed to aromatic nitro and amino compounds.

I. は じ め に

赤血球浸透圧抵抗性の検査法として, Coil Planet

Centrifuge system (CPC 法) による方法が開発された。CPC 法は赤血球の脆弱度あるいは赤血球膜の状態を, その溶血曲線より知ろうとするものである。

CPC 法は, 血液疾患検査への応用をはじめとし, とくに肝・胆道疾患に関する研究^{1,2)} は多数報告されている。一方, 産業衛生の分野でも, 重金属中毒^{3,4)}, 白血病⁵⁾, 化学物質中毒⁶⁾, 農薬中毒⁷⁾ 等の影響に関する

* 聖マリアンナ医科大学衛生学教室
昭和56年10月12日受付

* Department of Hygiene, St. Marianna University
School of Medicine

Received for publication, October 12, 1981

この方法を応用した研究報告がなされている。

ところで芳香族ニトロ・アミノ化合物の中毒時にはメトヘモグロビン生成, Heinz 小体出現, 溶血性貧血等の血液変化が認められる⁸⁻¹¹⁾。また CPC 法は, 赤血球膜の変化を短時間に感度よく検出できる。そこでこれらの化合物が赤血球膜に及ぼす影響を知る目的から, 家兎にこれらの化合物である *p*-nitrochlorobenzene, aniline および phenylhydrazine を投与し, 赤血球浸透圧抵抗の経時変化を CPC 法により測定した。また同時にメトヘモグロビン生成, Heinz 小体出現について観察し, これら相互の関係等についても検討したので報告する。

II. 実験方法

1. 使用動物

体重 2~3 kg の雄性白色家兎を用いた。経時的変化を同時に観察するために 1 群 3~5 羽とした。

2. 使用化合物

芳香族ニトロ・アミノ化合物として, *p*-nitrochlorobenzene (PNCB), aniline (AN), phenylhydrazine (PH) の 3 種を使用した。なお, PNCB, AN はオリーブ油に, PH は生理食塩液にそれぞれ溶解して用いた。

なお, それぞれの投与量は, 1 回投与実験においては文献^{10,11)}の LD₅₀ あるいは LD₀ を参考に予備実験の結果から決定した。また反復投与実験においては, 1 回投与実験における赤血球浸透圧抵抗に変化の認められた最少量の 1/10 量を基準に, 1 回量を定めた。

3. 投与方法

1) 1 回投与

PNCB 50 mg/kg, 100 mg/kg および 200 mg/kg, AN 50 mg/kg, 250 mg/kg および 500 mg/kg, PH 25 mg/kg および 45 mg/kg をそれぞれ 1 回皮下投与した。

2) 反復投与

PNCB 5 mg/kg および 10 mg/kg, AN 5, 10, 20 mg/kg および 30 mg/kg, PH 1 mg/kg および 3 mg/kg をそれぞれ 1 日 1 回, 10 日間反復皮下投与した。

4. 測定項目とその方法

投与後はいずれも経時的に耳静脈より採血し, 以下の項目について測定した。

1) 赤血球浸透圧抵抗

CPC 法により測定した。150 mOsm から 30 mOsm の直線的濃度勾配を有する食塩液を満したコイルに, 高浸透圧側よりヘパリン処置した血液約 10 μ l を注入し, コイルの両端を封じる。これを 37°C, 10 分間インキュベートした後, CPC にて 10 分間遠心し, 溶血帯をデンストメーターで記録した。この CPC チャートより,

溶血開始点 (HSP), 溶血終了点 (HEP) を求め, また溶血パターンについても検討した。

2) メトヘモグロビン (MHb)

Hegesh ら¹²⁾の微量定量法により測定した。

3) Heinz 小体および網状赤血球

蛍光法¹³⁾により計数を行った。

その他ヘモグロビン (Hb) はシアノメトヘモグロビン法, ヘマトクリット (Ht) は毛細管法により測定した。

III. 結果

1. 1 回投与実験

PNCB 100 mg/kg, AN 250 mg/kg および PH 25 mg/kg 投与後の HSP, HEP, MHb 生成ならびに Heinz 小体出現の経時変化を 35 日後まで観察したが, その結果の一部を Fig. 1 に示した。なお各投与群における家兎の反応はほぼ同じ傾向を示したため, 代表的な個体の例で示した。

1) PNCB

100 mg/kg 投与では HSP, HEP はともに 1 時間後から高浸透圧側へ偏位し, 浸透圧抵抗減弱 (最高 2 日後で 22 mOsm) が認められたが 3~5 日後には回復した。MHb 濃度も 1 時間後から上昇し, Heinz 小体は 24 時間後から出現したが, ともに 5 日後には消失した。50 mg/kg および 200 mg/kg 投与でも同様の傾向を示した。

200 mg/kg 投与後の溶血パターンの経時変化を Fig. 2 に示した。3 時間後から HSP は高浸透圧側へ偏位し, 時間とともに山は平坦化し, 36 時間後には高浸透圧側の先端 (150 mOsm) からすでに溶血が認められ (既溶血帯), また HEP も高浸透圧側へ偏位した。しかし 8 日後からは回復傾向がみられ, 12 日後には HMP の右方偏位 (溶血パターンの型の変化: R 型) がみられるものの, HSP, HEP はほとんど回復し, 19 日後には投与前の状態に戻った。

2) AN

250 mg/kg 投与では, HSP は 1 時間後から, HEP は 3 時間後から, それぞれ時間とともに浸透圧抵抗減弱 (最高 18 時間後で 16 mOsm) がみられたが 2~5 日後には回復した。一方, MHb 濃度は 1 時間後から上昇したが, 12 時間後には投与前のレベルに戻った。Heinz 小体は 24 時間後から 5 日後まで出現したが, 最高でも 1.6% であった。500 mg/kg 投与でも同様の傾向を示したが, 3 例のうち 2 例は浸透圧抵抗の最も減弱した 1~2 日後に死亡し, 残りの 1 例も一時回復傾向を示したが 20 日後に死亡した。50 mg/kg 投与では 1~2 時間後に浸透圧抵抗減弱, および MHb 濃度の上昇がみられ

Fig.1. HSP, HEP, MHb levels and appearance of Heinz bodies after single subcutaneous injections of aromatic nitro and amino compounds. The dose of *p*-nitrochlorobenzene (●), aniline (▲) and phenylhydrazine (■) were 100 mg/kg, 250 mg/kg and 25 mg/kg, respectively.

たが、Heinz 小体は1例で 0.4% の出現をみたのみであった。

3) PH

25 mg/kg 投与では HSP, HEP はともに1時間後から顕著に高浸透圧側へ偏位し, MHb 濃度も1時間後から上昇がみられ, また Heinz 小体は9時間後から出現した。MHb 濃度は3~6時間後から回復に向かったが, 赤血球浸透圧抵抗はさらに減少し, 3~6時間後には正常な溶血曲線にみられる山型は消失して平坦化するとともに既溶血帯が出現し, HSP, HMP の測定は不能となった。また Heinz 小体も最高 60% 以上と顕著な増加を示すとともに著しい貧血 (Ht: 15~17%) が認められた。なお, この溶血曲線の平坦化した状態はさらに続き, 3例のうち1例は4日後に死亡したが, 残りの2例は7~9日後から回復に向かった。45 mg/kg 投与では 25 mg/kg 投与に比べてさらに浸透圧抵抗減弱, およ

び Heinz 小体出現は顕著であり, 3日後までに全例 (3羽) 死亡した。

なお control 群 (5例) では以上の変化は, いずれも認められなかった。

2. 反復投与実験

1) PNCB

5 mg/kg および 10 mg/kg を1日1回, 10日間反復皮下投与後の HSP, HEP, MHb 生成, Heinz 小体出現の経日変化を投与終了後 30 日目まで観察し, その結果の一部を Fig.3-A に示した。また HSP および MHb 生成については各投与直後の経時変化を Fig.3-B に示した。なお Fig.1 と同様各投与群における家兎の反応はほぼ同じ傾向であったため, Fig.3, 4, 5 とともに代表的な個体の例で示した。

10 mg/kg/day 投与により HSP は投与開始1日後から高浸透圧側へ偏位 (最高 2~4 日後で 10 mOsm) し

Fig. 2. Changes in the osmotic fragility of red cells after subcutaneous injection of *p*-nitrochlorobenzene (200 mg/kg).

たが、10日間の投与終了後第1日目からは逆に低浸透圧側へ偏位し、投与終了後10~15日目(投与開始19~24日後)に投与前のレベルに回復した。HEPも投与開始1~2日後から高浸透圧側へ偏位したが、投与終了後は速やかに投与前の値に戻った。MHb濃度は1回目投与1時間後から上昇がみられ、さらに投与回数を増すごとに上昇し最高2.7%を示したが、投与終了後1~2日目(同10~11日後)より徐々に低下し、投与終了後20日目(同29日後)に投与前のレベルに回復した。Heinz小体は投与開始2日後から出現し、投与中は30%以上の出現をみたが、投与終了後は速やかに減少した。網状赤血球(Ret)は投与開始3日後から増加し、9日後~投与終了後2日目(同11日後)に最大(32.7~49.4%)となり、投与終了後15日目(同24日後)にはもとの値に戻った。

5 mg/kg/day 投与では HSP および MHb 濃度は 10 mg/kg/day 投与とほぼ同様の傾向を示したが、HEPは投与開始3日後から低浸透圧側へ偏位し、最高7日後で12 mOsmの浸透圧抵抗増強がみられた。また Heinz 小体は4日後から出現はしたが、その出現率は最高でも0.6%であった。Ret はほとんど変化がみられなかった。

2) AN

20 mg/kg/day および 30 mg/kg/day 投与における経日変化を Fig. 4-A に、また経時変化を Fig. 4-B に示した。

30 mg/kg/day 投与では Heinz 小体は全例(3羽)に出現せず、MHb 濃度は投与1時間後には上昇(約1%)したが3時間後には低下し(Fig. 4-B)、1日1回同時刻の測定ではその変化はほとんどみられなかった(Fig. 4-A)。しかし、HSP、HEP はともに投与開始7~8日後から高浸透圧側への偏位(最高11日後で9 mOsm)が認められた。また 20 mg/kg/day 投与でも同様の傾向であったが、Ret は両投与量ともにほとんど変化はみられなかった。

なお AN については、1回投与実験で赤血球浸透圧抵抗に変化のみられた最少投与量(50 mg/kg)の1/10量である 5 mg/kg を1回の投与量の基準としたが、5 mg/kg/day および 10 mg/kg/day 投与では以上の変化は認められなかった。

3) PH

1 mg/kg/day および 3 mg/kg/day 投与における経日変化を Fig. 5-A に、また経時変化を Fig. 5-B に示した。

3 mg/kg/day 投与では、HSP は1回目投与1時間後から急激に高浸透圧側へ偏位(最高20 mOsm)したが、投与終了後5日目(投与開始14日後)より逆に低浸透圧側への偏位がみられ、投与終了後13~15日目(同22~24日後)にもとの値に戻った。また HEP は投与開始3日後から低浸透圧側への偏位がみられたが9日後には回復した。MHb 濃度は AN 投与時と同様に投与直後には上昇したが、3時間後には投与前のレベルまで低下した。Heinz 小体は投与開始1日後から投与終了後5~10日目(同14~19日後)まで出現し、個体によっては最高67%の出現をみた。Ret は投与開始2~3日後から増加し、7日後~投与終了後2日目に最大(48~67%)となり、投与終了後9~14日目(同18~23日後)にもとのレベルに戻った。

1 mg/kg/day 投与でも 3 mg/kg/day 投与と同様の傾向を示したが、MHb 濃度の変化は認められなかった。

Fig.3-A. HSP, HEP, MHb levels and appearance of Heinz bodies after repeated subcutaneous injections of 5 mg/kg/day (●) and 10 mg/kg/day (○) of *p*-nitrochlorobenzene, and vehicle (◐) in rabbits. The injections of *p*-nitrochlorobenzene were made at points indicated by arrows.

Fig.3-B. HSP and MHb levels immediately after first, third, fifth, eighth and tenth injections of 5 mg/kg/day and 10 mg/kg/day of *p*-nitrochlorobenzene, and vehicle in rabbits.

なお, control 群 (5 例) においては以上の変化は認められなかった (Fig.3-A・B).

IV. 考 察

CPC 法で赤血球浸透圧抵抗を検討する場合, HSP, HMP (最大溶血点), HEP, HW (溶血幅) および溶血パターンを測定するが (Fig.6), HEP が最も読みとりやすく, 再現性も高い. また溶血作用を有する物質はとくに HSP に与える影響が大きいと考えられることから, 主として HSP と HEP について検討した.

PNCB, AN および PH 1 回投与では, いずれも 1 ~ 3 時間後から赤血球浸透圧抵抗減弱が認められた. これは, これらの化合物により障害された赤血球が膜組成

に異常をきたし, 膜透過性が亢進することにより起こったものと思われる. ことに PH は強い赤血球破壊作用を有し, *in vivo* でも *in vitro* でも溶血を引き起こすことが知られているが^{10,14)}, 今回の CPC 法による結果からも, 投与後早期に顕著な抵抗減弱や溶血パターンの変化がみられ, 経時変化を定量的に観察できた. さらに既溶血帯がみられたことから血管内溶血を起こしていることが推測された.

MHb 生成に関しては, 3 化合物ともに投与直後から濃度上昇がみられ, それぞれのピークは PH が 0.5 ~ 1 時間後, AN が 2 ~ 3 時間後, PNCB が 3 ~ 12 時間後であった. PNCB, AN はそれぞれの代謝物である phenylhydroxylamine がおもな MHb 生成物質とされ

Fig.4-A. HSP, HEP, MHb levels and appearance of Heinz bodies after repeated subcutaneous injections of 20 mg/kg/day (▲) and 30 mg/kg/day (△) of aniline in rabbits. The injections of aniline were made at points indicated by arrows.

Fig.4-B. HSP and MHb levels immediately after first, third, fifth, eighth and tenth injections of 20 mg/kg/day and 30 mg/kg/day of aniline in rabbits.

ている^{10,11,15)}。一方, PH は *in vitro* でも MHb を生成する¹⁶⁾ことから, 代謝物ではなく PH が直接 MHb 生成に関与していると推定され, Nagel ら¹⁷⁾はその機構について, PH がオキシヘモグロビンをデオキシヘモグロビンに変えると同時に過酸化水素を生じ, このデオキシヘモグロビンと過酸化水素から MHb が生じると報告している。これらの MHb 生成機構の相違により MHb 生成のピークに時間的な差が生じたと思われる。

Heinz 小体生成に関して, 宮地¹⁸⁾は MHb のヘムとグロビンの結合が変化し, ヘムは E フェリックス 7 番目のヒスチジンと結合し, ヘミクロームを生成, これが沈澱して Heinz 小体を生成する経路と, MHb からヘムが脱落し, グロビン鎖が沈澱, これが Heinz 小体を生成する経路と, とともに MHb 由来の経路について述べている。われわれの実験結果からも MHb 濃度が減少後, Heinz 小体の出現を認めているが, 両者の濃度は一致せず, MHb 生成率に比べて Heinz 小体生成率は PNCB,

PH では 8~9 倍量, また AN では逆に 1/2 量となっており, Heinz 小体生成と MHb 生成とは必ずしも並行しないことが観察された。

以上のように 1 回投与では, 3 化合物ともに投与直後から MHb は顕著に上昇したが, AN, PH では低下も速やかであった。HSP, HEP も直後から高浸透圧側へ偏位したが, 最高値に達する時期は MHb が減少してからであり, Heinz 小体出現のピークとほぼ同じであった。

次に反復投与では, 赤血球浸透圧抵抗は 1 回投与と同様, 3 化合物ともに HSP において減弱が認められたが, PNCB, PH では投与後は逆に増強の傾向であった。これは PNCB, PH の溶血作用により損傷を受けた赤血球が細網内皮系で処理された結果, 抵抗の弱い血球が血中からなくなり, 比較的抵抗の強い血球が残ったため浸透圧抵抗が増強したものと思われる。また HEP は PNCB 5 mg/kg/day と PH 投与で抵抗増強が認められた。老化赤血球や膜に損傷をきたした赤血球は細網内皮系で捕

Fig. 5-A. HSP, HEP, MHb levels and appearance of Heinz bodies after repeated subcutaneous injections of 1 mg/kg/day (■) and 3 mg/kg/day (□) of phenylhydrazine in rabbits. The injections of phenylhydrazine were made at points indicated by arrows.

Fig. 5-B. HSP and MHb levels immediately after first, third, fifth, eighth and tenth injections of 1 mg/kg/day and 3 mg/kg/day of phenylhydrazine in rabbits.

- A: Hemolysis starting point (HSP)
- B: Hemolysis maximum point (HMP)
- C: Hemolysis ending point (HEP)
- D: Hemolysis width (HW)

Fig. 6. Pattern of hemolysis using the Coil Planet Centrifuge system.

捉され、代償的に血中には幼若赤血球が増加する。網状赤血球を含めた幼若赤血球は、リン脂質およびコレステロール含量が高く、浸透圧抵抗が強いことが知られ

ており¹⁹⁾、安藤ら²⁰⁾は赤血球膜コレステロール量とHEPとの間に相関があると報告している。そこでHEPにおける抵抗増強と網状赤血球の出現率について検討した。PNCB 5 mg/kg/day 投与では網状赤血球の出現率はほとんど変化しなかったが、PH 投与では網状赤血球の増加とHEPとの間に $r = -0.52$ ($p < 0.05$) と有意の相関が認められた。このことよりPHでは網状赤血球の増加がHEPの低浸透圧側への偏位と関係しているものと考えられる。

またAN, PHではMHb濃度は投与直後には上昇するが速やかに低下するのに対し、PNCBでは投与終了後もMHbが認められた。AN等の中毒時には血球MHb還元酵素(NADH-diaphorase)活性が高値を示すといわれており¹¹⁾、AN, PHでは生成されたMHbがその還元酵素により速やかに還元されるためと考えられる。し

かしニトロベンゼン類縁体の化合物では、排泄は比較的遅く、代謝物は脂肪組織に蓄積すると考えられており¹¹⁾、PNCB では蓄積代謝物が持続的に MHb を生成させているためと思われる。

一方、AN では Heinz 小体は認められず、MHb 生成も投与直後以外の変化はみられない投与量においても、赤血球浸透圧抵抗減弱が認められた。

AN 急性中毒では、MHb は発症数時間後では検出されないことが多く、常時取扱者でも MHb は検出されない場合が多い¹¹⁾。本実験からも AN、PH において同様な結果が得られた。また Heinz 小体は AN では認められず、PNCB、PH でもその出現は比較的遅く、少量では出現しない場合もあった。しかし CPC 法では早期から、かつ持続的に変化を認めえた。一方、芳香族ニトロ・アミノ化合物中毒時には従来 MHb 濃度および Heinz 小体の測定を行っているが、MHb 測定は操作が複雑であり、Heinz 小体も計数に時間を要する。しかし CPC 法は操作が容易で、短時間で測定でき、しかも再現性がよい。これらのことより CPC 法は芳香族ニトロ・アミノ化合物の影響による生体の変化を鋭敏に、かつ持続的にとらえる点から、従来にない指標になりうるものと思われる。

V. 総 括

PNCB、AN および PH を家兎に 1 回あるいは反復皮下投与し、赤血球浸透圧抵抗、MHb 生成、Heinz 小体出現等について検討したところ、以下の結果を得た。

1. 1 回投与実験

1) PNCB (50, 100, 200 mg/kg), AN (50, 200, 500 mg/kg) および PH (25, 45 mg/kg) 投与後いずれも赤血球浸透圧抵抗の減弱が認められた。MHb は 3 化合物ともに投与直後から顕著な生成がみられたが、AN、PH においては速やかに投与前のレベルに回復した。

2) PNCB、AN、PH ともに投与直後から MHb 生成および赤血球浸透圧抵抗の減弱が認められたが、最も減弱する時期は MHb 濃度が減少した後であり、Heinz 小体の最も出現する時期と一致した。

2. 反復投与実験

1) PNCB (5, 10 mg/kg/day), AN (20, 30 mg/kg/day) および PH (1, 3 mg/kg/day) 10 日間投与により、HSP は 1 回投与と同様いずれも高浸透圧側への偏位がみられたが、PNCB、PH では投与終了後は逆に低浸透圧側へ偏位した。HEP は AN では高浸透圧側への偏位、PH では低浸透圧側への偏位、また PNCB では高浸透圧側へ偏位する場合と、低浸透圧側へ偏位する

場合とがみられた。

2) PH 投与では、MHb は投与直後に一過性に検出されたのみであり、また Heinz 小体は投与開始 1 日後から出現がみられたが、赤血球浸透圧抵抗は 1 回目投与直後から、投与終了後 10 数日間持続的な変化が認められた。

3) AN 投与では、Heinz 小体は出現せず、投与直後以外には MHb 生成は認められない投与量においても、CPC 法による持続的な赤血球浸透圧抵抗の減弱が認められた。

以上のことより、CPC 法は PNCB、AN および PH の影響による生体の変化を、早期から、かつ持続的にとらえることができたとともに、MHb や Heinz 小体が検出されなかった場合にも変化を認めえた。さらに CPC 法は操作が容易であり、再現性もよいことから、芳香族ニトロ・アミノ化合物暴露による生体への影響を知るための従来にない指標になりうるものと思われる。

なお本研究の要旨は第 51, 52 回日本産業衛生学会総会において発表した。

文 献

- 1) Kitazima, K. and Shibata, S.: Coil planet centrifugation and its application to the observation of altered membrane properties of erythrocytes in hepatobiliary disorders, *J. Lab. Clin. Med.*, 85: 855-864, 1975.
- 2) 安藤 喬, 吉田 洋, 寺倉俊勝, 深沢俊男, 高橋善弥太: 肝, 胆道疾患における赤血球浸透圧抵抗, *日本消化器病学会雑誌*, 74: 55-64, 1977.
- 3) Horiguchi, S., Teramoto, K., Nakano, H., Shinagawa, K., Endo, G. and Kiyota, I.: Relationship between osmotic fragility of red blood cells by coil planet centrifuge and peripheral blood findings in lead workers, *Osaka City Med. J.*, 21: 55-58, 1975.
- 4) 唐井一郎, 福本紘一, 堀口俊一: 赤血球浸透圧抵抗に及ぼす各種金属 (Pb, Hg, Ca, Zn, Cd, Mn) の影響—Coil Planet 型遠心分離器を用いて—, *産業医学*, 22: 498-499, 1980.
- 5) 池田正之, 渡辺孝男, 鈴木芳彦: 林業労働者検診における CPC 所見, *産業医学*, 21: 687, 1979.
- 6) 市川久次, 小林博義, 中尾順子: ジブチルヒドロキシトルエン (BHT) のラット赤血球浸透圧抵抗におよぼす影響に関する研究, *東京衛研年報*, 27: 53-55, 1976.
- 7) 工藤吉郎, 中村磐男, 西田典子: 数種の農薬負荷によるウサギ末梢血の赤血球系細胞変化について, *産業医学*, 20: 543-544, 1978.
- 8) Hasegawa, H. and Sato, M.: Experimental study on *p*-chloronitrobenzene poisoning in rabbit, *J. Biochem.*, 54: 51-57, 1963.
- 9) Ishizu, S., Minami, M. and Yamamura, K.: Study on Heinz bodies, *Ind. Health*, 11: 95-104,

- 1973.
- 10) Patty, F. A.: Industrial hygiene and toxicology, 2nd rev. ed., Vol. II, Toxicology, 2105-2234, John Wiley and Sons, New York, 1962.
 - 11) 後藤 稔, 池田正之, 原 一郎 (編): 産業中毒便覧, 1274-1377, 医歯薬出版, 東京, 1977.
 - 12) Hegesh, E., Gruener, N., Cohen, S., Bochkovsky, R. and Shuval, H. I.: A sensitive micromethod for the determination of methemoglobin in blood, *Clin. Chim. Acta*, 30: 679-682, 1970.
 - 13) 小机弘之, 工藤吉郎, 山村恵彦: 蛍光顕微鏡による Heinz 小体の検出法, *慈医誌*, 81: 364-367, 1966.
 - 14) Jain, S. K. and Hochstein, P.: Generation of superoxide radicals by hydrazine; Its role in phenylhydrazine-induced hemolytic anemia, *Biochim. Biophys. Acta*, 586: 128-136, 1979.
 - 15) 吉田克己: pCNB によるメトヘモグロビン形成機構に関する研究 (第1報) pCNB の各種中間代謝物によるメトヘモグロビンおよび Heinz 小体形成について, *産業医学*, 8(9): 463-465, 1966.
 - 16) Miller, A. and Smith, H. C.: The intracellular and membrane effects of oxidant agents on normal red cells, *Br. J. Haematol.*, 10: 417-428, 1970.
 - 17) Nagel, R. L. and Ranney, H. M.: Drug-induced oxidative denaturation of hemoglobin, *Semin. Hematol.*, 10(4): 269-278, 1973.
 - 18) 宮地隆興: 異常ヘモグロビンの機能的分類と溶血メカニズム, *日本臨床*, 37(12): 3942-3946, 1979.
 - 19) 川越裕也: CPC 検査, *検査と技術*, 5: 765-771, 1977.

著者への通信先: 西田典子, 〒213 川崎市高津区菅生 2095 聖マリアンナ医科大学衛生学教室
 Reprint requests to Department of Hygiene, St. Marianna University School of Medicine,
 2095, Sugao, Takatsu-ku, Kawasaki, 213 Japan (N. Nishida)