原 著

慢性ベリリウム肺発生に関する酸化ベリリウムの
純度, 煅焼温度の影響について

島 正 吾*, 吉 田 勉*, 立 川 壮 一*
加 藤 保 夫*, 渡 辺 清 博*, 高 亀 良 治*
三 木 知 子*, 栗 田 秀 樹**

STUDIES ON THE EFFECTS OF BERYLLIUM OXIDE IN PURITY
AND FIRED TEMPERATURE TO THE OCCURRENCE OF
CHRONIC PULMONARY BERYLLIOSIS

Shogo SHIMA,* Tsutomu YOSHIDA,* Souichi TACHIKAWA,*
Yasuo KATO,* Kiyohiro WATANABE,* Yoshiharu KOGAME,*
Tomoko MIKI* and Hideki KURITA**

Among various beryllium (Be) compounds, beryllium oxide (BeO) has so far been noted as a causative substance which introduce chronic pulmonary berylliosis.

In our study, chronic pulmonary berylliosis was experimentally evoked by using two species of BeO with individual purity and fired temperature (A group: 95.0% in purity, and 1,300°C or above in fired temperature, B group: 99.9% in purity, and 800-1,000°C in fired temperature), and demarcation of prepared Be concentration involving in the genesis of the disorder was examined.

BeO with various concentrations ranging from 200 μ g to 0.1 μ g were mixed with 0.1% agar solution and infused into right thorax cavity of male guinea pig, following which variation of the body weight was checked and pulmonary histo-pathological findings, peripheral hematological tests, and sero-biochemical tests were carried out on a periodical basis at 8 weeks, 16 weeks, and 32 weeks. The results obtained are outlined herein.

1) Body weights of test animals in both A group and B group were significantly decreased as compared with that of the control.

2) Pulmonary histo-pathological findings revealed the genesis of epitheloid-cell granuloma in the lungs where non-infusion sides were included, which resembled to non-caseating granuloma in the human pulmonary berylliosis.

3) The frequency in the genesis of epitheloid-cell granuloma was 1/36 (2.8%) in A group and 4/35 (11.4%) in B group, granuloma formation being marked in the latter.

4) Examination of the frequency in terms of BeO dosages revealed no results suggesting the dose-response relationship between pulmonary granuloma formation and the dosage.

5) There were no changes worthy of note in peripheral hematological tests.

6) Sero-biochemical tests revealed that alkaline phosphatase value together with total protein in each was significantly decreased in B group at 32 weeks following the infusion.

* 名古屋保健衛生大学医学部公衆衛生学教室

** 名古屋保健衛生大学医学部衛生学教室

昭和57年8月18日受付

* Department of Public Health, School of Medicine, Fujita-Gakuen University

** Department of Hygiene, School of Medicine, Fujita-Gakuen University

Received for publication, August 18, 1982

I. 緒 言

ベリリウム（以下 Be と略記）およびその化合物による健康障害は、皮膚、粘膜、呼吸器系を中心とした急性障害^{1,2)}と、肺びまん性間質性肉芽腫の形成による慢性ベリリウム肺（chronic pulmonary berylliosis）および皮下肉芽腫の発生が知られている³⁾。

従来 Be による急性障害の成因については、つとにその発症には Be による生体感作が関与するとする臨床的、実験的成績は多くみられた^{4,5)}。

一方慢性障害、ことに慢性ベリリウム肺の成因については、近年、免疫血清学的進歩にともない、その発症には急性 Be 障害と同様に、Be による生体に対する antigenicity⁶⁾, persistency⁷⁾ および adjuvant activity⁸⁾ の影響が注目されるようになり、二、三の疫学的、実験的成果がみられている。ことに慢性 Be 肺の成因にかかわる曝露 Be 化合物の種類については、BeO が最重視され、またさらに、BeO の化合物の精製過程における煅焼温度の影響と、さらにはそれら化合物の純度の如何が、本症の発生に重大な影響を与えることが、島ら⁹⁾による労働衛生学的研究によってよく示唆されている。

以上のことから、本実験的研究では、慢性 Be 肺の発症に関して、純度および煅焼温度を異にする BeO 海潟胸腔内投与実験を行い、本症の発生にかかわる曝露 BeO の病因論的意義を究明せんとし、また、併せて曝露 BeO 濃度と肺肉芽腫性病変の発生との関連性についても検討せんとした。

II. 実験方法

実験動物は、400~500 g の雄性海潟を用い、また実験用 Be は、慢性 Be 肺症例の発生をみたベリリウム磁器製造原料のうち、純度 95%、煅焼温度 1,300°C 以上（普通純度、高温度煅焼）BeO と、純度 99.9% 以上、煅焼温度 800~1,000°C（高純度、低温度煅焼）BeO の 2 種類を用いた。

実験方法はあらかじめ設定した各種濃度の BeO を、1%寒天懸濁液（ヘキスト社製アガロース使用）として、21 G 注射針、5 ml 注射筒を用いて、海潟右胸腔内におのおの 2 ml を注入した。なお、普通純度 BeO については、Be 以外に Al₂O₃-0.084%, Fe₂O₃-0.112%, MgO-0.056%, Na₂O-0.307%, F-1.453%, P-0.028%, CO-0.196%, その他 2.765% を含むことを確認している。また、実験に供した、二種類の BeO の粒度分布は、いずれも 5 μm 以下 (0.3~8 μm) の微小粉塵粒子が、ほぼ 60% を占める。

実験群の種類は、普通純度：高温度煅焼 BeO 投与群（以下、A 群と呼称）と、高純度：低温度煅焼 BeO 投与群（以下、B 群と呼称）に大別した。

ついでこれら A, B 両実験群において投与 BeO 量を 200 μg (A 200, B200), 100 μg (A 100, B 100), 10 μg (A 10, B 10), 1 μg (A 1.0, B 1.0) および 0.1 μg (A 0.1, B 0.1) の各 5 群に細分し、合計 10 実験群とし以下の実験に供した。

実験用海潟は 1 群 9 匹とし、実験の進行とともに、それぞれ 8 週, 16 週, 32 週に各 2~3 匹を屠殺した。

全実験動物は胸腔内 BeO 投与後、経時的に体重および一般状態の推移を観察し、また前記各週において、実験動物について病理組織学的検査を行った。また併せて、各実験動物について血液学的検査（赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数）、生化学的検査（GOT, GPT, γ-GTP, LDH, アルカリホスファターゼ（以下 Al-p と略記）、アルブミン量（以下 Alb と略記）、A/G 比、総コレステロール量（以下 T-cho と略記）、尿素窒素（以下 Bun と略記）、総ビリルビン量（以下 T. bil と略記）、および尿酸値を測定し、投与 BeO による実験動物への全身的影響についても検討した。

III. 成 績

1. 体重の推移

各実験群における BeO 投与前海潟の平均体重は、A 200 群 443.6±44.2 g, A 100 群 460.0±42.0 g, A 10 群 461.1±35.3 g, A 1.0 群 433.9±24.8 g, A 0.1 群 440.5±50.8 g であり B 200 群 435.6±37.4 g, B 100 群 463.3±54.3 g, B 10 群 431.7±46.2 g, B 1.0 群 459.4±52.6 g, B 0.1 群 435.0±55.8 g であって、対照群の 430.7±47.1 g に対していずれも統計学的に有意な差は認めなかった。

BeO 胸腔内投与後における体重の推移は、投与直前体重を 100(%) とし、それぞれの増加率を求めた。

普通純度：高温度煅焼 BeO 投与の A 群では、Fig. 1 のように、対照群に比較して各群とも体重の増加率は低下している。32 週においては、A 200 群がもっとも著しく、A 100, A 10, A 1.0 の 3 群はほぼ同様の傾向を示し、また A 0.1 群は 5 群中最も低下率は小さいが、対照 12 群との比較では、なお明らかに低下傾向がつかった。対照群においては、ほぼ実験開始 12 週頃より海潟体重増加率は、200 となるに対して、A 200 群は、全経過中 200 には達せず、一方 A 100 群は 23 週で A 10, A 1.0, A 0.1 群は、18 週で 200 となり、32 週におい

Fig.1. Average body weight curves of guinea pigs (A group-95% BeO).

ではA 0.1群 238, A 1.0群 221, 10群 220, A 100群, A 200群 193であって, BeO 投与量によって体重増加率に差を認めた。

次に, 高純度・低温度煅焼 BeO 投与のB群では, Fig. 2のように, BeO 投与群はすべて, 対照群の増加率より低下しており, また投与各群では, 実験 10 週目頃より, B200, B100, B10, の各群と, B1.0, B0.1群の2群の間の増加率に差を認めた。ただし, B1.0, B0.1群においても, 全実験観察日を通して, 体重増加率は対照群をいずれも下回っていた。

次に, 体重増加率が対照群 200 と同じになるのは, B 200, B100, B10の3群では, ほぼ, 19 週, B1.0群では 15 週, B0.1群は 16 週であり, A 群と同様に BeO 投与量により体重増加率に差を認めた。

2. 病理組織学的所見

A, B 各5群および対照群について, 実験 8 週, 16 週, および 23 週において, 各投与群あたり海犬 2~3 匹を屠殺し, 肺病理組織学的検討を行った。

1) BeO 胸腔内投与による肉眼的所見

BeO 投与側の肺は萎縮性で硬く, 胸膜には, ときに浅い陥凹を呈する瘢痕様形成を認め, また部分的に, 胸

膜の軽度の線維性癒着や点状うっ血斑を見た。反対側には著変を認めなかった。

2) BeO 胸腔内投与による肺病理組織学的所見

BeO 胸腔投与により, 実験海犬において主たる肺病変として肉芽腫形成, 肉芽腫様病変, リンパ小節形成, および間質性肺炎所見を認めた。

a) 肉芽腫の病理組織所見

Fig.3 のごとく比較的胸膜側に近い部分に, 紡錘型胞体を有する類上皮細胞が密, 層状構造を形成して配列し, その中に1~2個の巨細胞が混在していた。その巨細胞は核の形態からみても, Langhans 型に類似しているものから, 異物型に類するものが観察された。その外側には線維芽細胞を示唆する集簇があり, それに接してリンパ球が存在していた。しかし Schauman 小体, asteroid 小体等は認められなかった。また壊死巣も観察しえなかった。

これらの所見はヒトの granuloma に類似しており, sarcoidosis 様の pattern と大差はなかった。

未熟な肉芽腫と思われる病変では Fig.4 のごとく beryllium の微細粒子を貪食細胞が貪食した状態で集簇化して, 相互に密着傾向を呈していた。その中に線維芽

Fig.2. Average body weight curves of guinea pigs (B group-99.9% BeO).

Fig.3. Pulmonary epidermoidal granuloma. Mature, H.E.

Fig.4. Pulmonary epidermoidal granuloma. Immature, H.E.

Fig.5. Pulmonary granulomatous lesion. H.E.

細胞に類似する紡錘型細胞の混在が認められ、さらに少数のリンパ球の混在も検索された。前述のごとき成熟型の肉芽腫に比べ類上皮細胞の介在は乏しい。類上皮細胞の発達がこれら貪食細胞に起因すると考えれば、興味ある現象のひとつであろう。

その周辺の肺胞はむしろ気腫性で、とくに炎症反応は伴っていない。

b) 肉芽腫様病変の病理組織所見

Fig.5 のごとく肺胞中隔を背景に類結節様に増生する貪食細胞と、多数のリンパ球および線維芽細胞よりな

Fig. 6. Lymphonodules of the lung. H.E.

Fig. 7. Interstitial pneumonia. H.E.

り、中心に小血管が含まれ、同部では肺胞腔が崩壊されている。貪食細胞内の beryllium 粒子の存在は明らかでなかった。周辺にある小血管は拡張し、うっ血が著しい。明らかな類上皮細胞形成は確認できなかった。

また、その病変の周辺にある肺胞は中隔が断裂し、気

腫様構造をなしていた。いずれの場所にみられる肺胞内にも滲出や、炎症性細胞浸潤、貪食細胞の出現等は認められなかった。以上の所見から、この病変には類上皮細胞はなく、それに反し、リンパ球の浸潤が著しく、貪食細胞の混在は乏しい。さらにその貪食作用の活性も低い

Table 1. Histo-pathological findings at the 8th week.

Group	Dose	N	Granuloma	Granulomatous lesion	Lymphonodulus	Interstitial pneumonia
A group	200 μ g	2	0	1	2	2
	100 μ g	2	0	0	2	2
	95.0%	10 μ g	0	0	2	2
	BeO	1 μ g	0	1	2	2
	0.1 μ g	3	0	0	3	3
	Total	11	0	2	11	11
B group	200 μ g	2	0	0	2	2
	100 μ g	3	0	0	3	3
	99.9%	10 μ g	0	0	3	3
	BeO	1 μ g	1	0	2	2
	0.1 μ g	2	0	0	2	2
	Total	12	1	0	12	12
Control		2	0	2	0	2

ことなどから未熟な肉芽腫の成熟段階のひとつでなく、いわゆる炎症に基づく、二次的肺病変の形態像として理解される。これらが肉芽腫となる過程は、本実験等においては観察されなかった点も含めて、この病変は肉芽腫への形成機序には直接関連のない現象と推論したい。

c) リンパ小節（濾胞）の病理組織所見

一般的刺激時には血管周囲、気管支周囲等の間質にリンパ小節の形成がみられることがあるが、本実験では肺実質内に Fig.6 にみられるごとく規則性はないが、被膜を有しないリンパ球の集簇病変が多発している。そこには明らかな胚中心の形成は認められず、その細胞形態と集簇像よりリンパ小節の形成と考えられる。その周辺の肺胞中隔には軽度の線維化が認められ、後述のごとき間質性肺炎の像を併発していた。

それらのリンパ小節の融合はなく長期にわたって存在していた。

d) 間質性肺炎の病理組織所見

Fig.7 のごとく、肺胞間質は円形および紡錘形を呈する間質細胞の増生によりびまん性に肥厚し、肺胞腔は消失傾向が著しく、一部は小嚢胞状の拡張を呈している所もある。増生している肺胞中隔内に存在する小血管壁周辺にはリンパ球の浸潤が著しい。またうっ血も認められる。さらに肺胞中隔内には大型単核細胞も潜在している部分もある。残存する肺胞腔には滲出現象や、炎症性細胞の浸潤は認められない。Ⅱ型肺胞上皮細胞は剝離、消失している。

3) 実験各群における肉芽腫形成、およびその他の病理組織学的所見の比較

A, B 各 5 群および対照群について、実験 8 週, 16 週, および 32 週において、各群当り海馬 2～3 匹を屠殺し、肺病理組織学的所見を検討した。

a) BeO 投与 8 週群 (Table 1)

肉芽腫形成は A 群にはなく、B 1.0 群には 1/2 認められた。これに対して肉芽腫様病変は、A 200 群 1/2, A 1.0 群 1/2 に認めたが、B 群には認められなかった。リンパ小節形成および間質性肺炎は、対照群を含めて程度の差はあるが、全例に認められた。

b) BeO 投与 16 週群 (Table 2)

肉芽腫形成は、A 群になく、B 0.1 群に 1/2 認められた。肉芽腫様病変は、A 群 8/12, B 群は全例に認められ、またリンパ小節は、A 群 7/12, B 群 9/12 に認められたが、これらの所見は、投与 BeO 量との間に特定の傾向は認められなかった。間質性肺炎は、A, B 群、および対照群の全例に認められた。

c) BeO 投与 32 週群 (Table 3)

肉芽腫形成は、A 200 群 1/3, B 100 群 1/2, B 1.0 群 1/3 に認めた。

肉芽腫様病変は、A 群は全例、B 群は 10/11 リンパ小節形成は、A 群 11/13, B 群は 8/11 また間質性肺炎は A, B 群、および対照群ともに全例に認められた。

d) 各実験群の比較検討

全実験群を通して、肉芽腫形成は、A 群では、1/36

Table 2. Histo-pathological findings at the 16th week.

Group	Dose	N	Granuloma	Granulomatous lesion	Lymphonodulus	Interstitial pneumonia
A group	200 μ g	3	0	3	3	3
	100 μ g	2	0	1	0	2
	95.0%	10 μ g	2	2	2	2
	BeO	1 μ g	3	1	2	3
	0.1 μ g	2	0	1	0	2
	Total	12	0	8	7	12
B group	200 μ g	2	0	2	2	2
	100 μ g	3	0	3	3	3
	99.9%	10 μ g	3	3	2	3
	BeO	1 μ g	2	2	0	2
	0.1 μ g	2	1	2	2	2
	Total	12	1	12	9	12
Control		2	0	2	0	0

Table 3. Histo-pathological findings at the 32nd week.

Group	Dose	N	Granuloma	Granulomatous lesion	Lymphonodulus	Interstitial pneumonia
A group	200 μ g	3	1	3	3	3
	100 μ g	2	0	2	1	2
	95.0%	10 μ g	2	2	2	2
	BeO	1 μ g	3	3	2	3
	0.1 μ g	3	0	3	3	3
	Total	13	1	13	11	13
B group	200 μ g	2	0	2	2	2
	100 μ g	2	1	2	1	2
	99.9%	10 μ g	2	2	1	2
	BeO	1 μ g	3	2	3	3
	0.1 μ g	2	0	2	1	2
	Total	11	2	10	8	11
Control		2	0	2	2	2

(2.8%) に, またB群では 4/35(11.4%) に認められ, B群に肉芽腫形成は強い傾向を認めた.

次にこれを BeO 投与量別にみると, A 200 群 1/8 (12.5%), B100 群 1/8 (12.5%), B1.0 群 2/7 (28.6%), B 0.1 群 1/6 (16.7%), 合計B群 4/21 (19.0%) に認め, 投与 Be 量とは関係なく, 肉芽腫形成がめだった.

3. その他の検査所見

1) 末梢血液学的検査所見

A, B実験群において, Table 4 のように屠殺8週, 16週, および32週の各群間, A, B両群間, A群5群, およびB群5群間における赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値は, いずれも特定の傾向は認めなかった.

Table 4. Average values of hematological tests for 8 weeks, 16 weeks and 32 weeks.

Group	Dose	8 weeks				16 weeks				32 weeks			
		N	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb(g/dl)	Ht(%)	N	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb(g/dl)	Ht(%)	N	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb(g/dl)	Ht(%)
A group	200 μg	2	521 $\pm$ 31	16.1 $\pm$ 0.7	52.0 $\pm$ 2.0	3	477 $\pm$ 29	14.9 $\pm$ 0.7	51.5 $\pm$ 1.9	3	607 $\pm$ 8	16.1 $\pm$ 0.1	51.5 $\pm$ 0.5
	100 μg	2	481 $\pm$ 68	14.3 $\pm$ 1.4	48.5 $\pm$ 2.5	2	466 $\pm$ 22	14.8 $\pm$ 0.2	49.0 $\pm$ 0	2	681 $\pm$ 20	17.9 $\pm$ 0.8	59.5 $\pm$ 4.5
	95.0%	2	529 $\pm$ 11	16.2 $\pm$ 0.4	51.0 $\pm$ 2.0	2	483 $\pm$ 32	15.2 $\pm$ 1.4	50.0 $\pm$ 3.0	2	570 $\pm$ 6*	15.4 $\pm$ 0.7	54.5 $\pm$ 3.5
	BeO	2	515 $\pm$ 19	15.4 $\pm$ 0.2	50.0 $\pm$ 0.5	3	433 $\pm$ 26	14.9 $\pm$ 0.5	53.3 $\pm$ 2.6	3	633 $\pm$ 9	16.0 $\pm$ 2.5	55.3 $\pm$ 1.3
	0.1 μg	3	501 $\pm$ 4	14.9 $\pm$ 1.8	51.3 $\pm$ 3.4	2	495 $\pm$ 15	15.1 $\pm$ 1.3	51.0 $\pm$ 4.0	3	651 $\pm$ 33	16.5 $\pm$ 0.8	46.7 $\pm$ 5.0
	Total	11	508 $\pm$ 42	15.3 $\pm$ 1.4	50.7 $\pm$ 2.7	12	470 $\pm$ 33	15.0 $\pm$ 0.9	51.2 $\pm$ 3.0	13	629 $\pm$ 59	16.3 $\pm$ 1.5	52.5 $\pm$ 4.9
B group	200 μg	2	550 $\pm$ 8	16.6 $\pm$ 0.2	52.5 $\pm$ 0.5	2	470 $\pm$ 51	13.8 $\pm$ 1.5	47.0 $\pm$ 6.0	2	637 $\pm$ 31	16.4 $\pm$ 0.8	52.5 $\pm$ 3.5
	100 μg	3	578 $\pm$ 25	16.8 $\pm$ 0.6	51.7 $\pm$ 1.7	3	548 $\pm$ 8	15.8 $\pm$ 0.3	46.7 $\pm$ 4.5	2	668 $\pm$ 12	17.7 $\pm$ 0.3	55.0 $\pm$ 2.0
	99.9%	3	516 $\pm$ 5	15.5 $\pm$ 0.3	50.5 $\pm$ 0.5	3	471 $\pm$ 20	17.0 $\pm$ 0.7	47.3 $\pm$ 2.4	2	710 $\pm$ 55	17.6 $\pm$ 1.6	54.0 $\pm$ 4.0
	BeO	2	481 $\pm$ 3	14.9 $\pm$ 0.1	50.5 $\pm$ 1.5	2	489 $\pm$ 11	14.7 $\pm$ 0.2	50.5 $\pm$ 0.5	3	652 $\pm$ 6	16.8 $\pm$ 0.5	53.3 $\pm$ 1.3
	0.1 μg	2	511 $\pm$ 21	15.4 $\pm$ 0.7	50.5 $\pm$ 1.5	2	489 $\pm$ 3	14.8 $\pm$ 0.4	50.0 $\pm$ 0.1	2	656 $\pm$ 14	16.8 $\pm$ 0.3	53.0 $\pm$ 1.0
	Total	12	532 $\pm$ 39	15.9 $\pm$ 0.9	51.2 $\pm$ 1.4	12	496 $\pm$ 39	14.9 $\pm$ 1.0	48.1 $\pm$ 3.9	11	663 $\pm$ 37	17.0 $\pm$ 1.0	53.5 $\pm$ 2.7
	Control	2	522 $\pm$ 31	16.0 $\pm$ 0.1	53.5 $\pm$ 0.5	2	486 $\pm$ 29	15.2 $\pm$ 0.4	54.5 $\pm$ 0.5	2	673 $\pm$ 19	17.5 $\pm$ 0.3	56.8 $\pm$ 0.8

* $p < 0.05$

Table 5. Average values of serum enzymes

Group	Dose	8 weeks					16	
		N	GOT (KU)	GPT (KU)	γ -GTP (IU/l)	LDH (wro. U)	N	GOT (KU)
A group	200 μ g	2	74.0 $\pm$ 0**	28.0 $\pm$ 3.0	17.0 $\pm$ 1.0	175 $\pm$ 32	3	130 $\pm$ 50
	100 μ g	2	74.0 $\pm$ 4**	26.5 $\pm$ 4.5	16.0 $\pm$ 0	159 $\pm$ 3	2	110 $\pm$ 13
	95.0% BeO	2	67.5 $\pm$ 1.5**	26.0 $\pm$ 1.0	20.0 $\pm$ 1.5	196 $\pm$ 36	2	83 $\pm$ 10
	1 μ g	2	64.0 $\pm$ 6.0	28.0 $\pm$ 8.0	18.0 $\pm$ 1.0	187 $\pm$ 7	3	82 $\pm$ 3
	0.1 μ g	3	53.0 $\pm$ 3.0	28.3 $\pm$ 9.7	18.0 $\pm$ 1.4	158 $\pm$ 17	2	83 $\pm$ 3
	Total	11	65.3 $\pm$ 8.4	27.5 $\pm$ 0.9	17.8 $\pm$ 1.3	173 $\pm$ 15	12	99 $\pm$ 20
B group	200 μ g	2	70.5 $\pm$ 14.5	29.5 $\pm$ 3.5	15.0 $\pm$ 1.0	143 $\pm$ 35	2	140 $\pm$ 40
	100 μ g	3	93.7 $\pm$ 10.2**	30.3 $\pm$ 4.5	16.0 $\pm$ 1.0	221 $\pm$ 28	3	92 $\pm$ 7
	99.9% BeO	3	65.7 $\pm$ 15.9	29.3 $\pm$ 7.1	17.0 $\pm$ 0	155 $\pm$ 40	3	159 $\pm$ 50
	1 μ g	2	70.5 $\pm$ 0.5**	31.5 $\pm$ 1.5	18.0 $\pm$ 1.0	209 $\pm$ 10*	2	96 $\pm$ 37
	0.1 μ g	2	64.5 $\pm$ 0.5**	28.5 $\pm$ 1.3	15.0 $\pm$ 1.0	144 $\pm$ 13	2	105 $\pm$ 3
	Total	12	74.1 $\pm$ 11.5	29.8 $\pm$ 0.9	16.3 $\pm$ 1.1	180 $\pm$ 34	12	120 $\pm$ 28
Control		2	51.0 $\pm$ 0.5	26.5 $\pm$ 3.5	15.5 $\pm$ 1.5	138 $\pm$ 12	2	73 $\pm$ 10

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Fig. 8. Relative activities of serum Al-p, administrated to BeO.

2) 血清学的検査所見

Table 5 における, GOT, GPT, γ -GTP, LDH の検査成績の比較では, A, B 両群とも対照群に比し, 各検

査値は高値化する傾向を認めたが, A 群 5 群, B 群 5 群の各群間, および屠殺 8 週, 16 週, 32 週の実験期間相互の間には, 特記すべき傾向は認めなかった。

次に, Al-p 値については, Table 6, Fig. 8 のように, 週齢の経過とともに各群が低値下を認めるが, 実験 32 週において, 対照群に比較して, A 群には差はなく, B 群および B 200 群, B 100 群, B 10 群の 3 群において, Al-p 値は有意に低下を認めた。

T.P. Alb, A/G 比については, 対照群に比較して, T.P. は, B 群の各実験週日において, いずれも有意に低下する傾向を認めた (Table 7)。

その他, T. cho, Bun, T. bil, 尿酸については, 各群とも対照群に比較して, 特記すべき変化はなかった。

IV. 考 按

慢性 Be 肺の病理組織学的所見は基本的にはサルコイドーシス, 過敏性肺臓炎と同様に, 肺肉芽腫性間質性肺炎とみられている^{10,11)}。

一方, Be 化合物によるヒトにおける肉芽腫形成条件には, Be のもつ antigenicity⁶⁾ と, 生体に対する処理の困難性に関する persistency⁷⁾ からなる, 両面性が強調されている。また BeSO₄ のような, 可溶性 Be 化合物は, 生体に対して, adjuvanticity⁸⁾ を誘起する能力をもつことが知られており, このこともまた肉芽腫形成に

for 8 weeks, 16 weeks and 32 weeks.

weeks				32 weeks			
GPT (KU)	γ -GTP (IU/l)	LDH (wro. U)	N	GOT (KU)	GPT (KU)	γ -GTP (IU/l)	LDH (wro. U)
42.6 $\pm$ 8.2	14.0 $\pm$ 2.9*	225 $\pm$ 3*	3	143 $\pm$ 45	37.0 $\pm$ 13.9	10.7 $\pm$ 0.9	175 $\pm$ 11**
48.0 $\pm$ 1.0	12.0 $\pm$ 3.0	156 $\pm$ 34	2	136 $\pm$ 26	43.0 $\pm$ 16.0	11.0 $\pm$ 1.0	184 $\pm$ 3**
34.5 $\pm$ 6.5	18.0 $\pm$ 6.0	198 $\pm$ 22	2	105 $\pm$ 25	25.0 $\pm$ 2.0	9.5 $\pm$ 1.5	188 $\pm$ 47
37.0 $\pm$ 5.7	16.7 $\pm$ 5.4	167 $\pm$ 14	3	110 $\pm$ 32	32.7 $\pm$ 1.9	8.3 $\pm$ 0.5	185 $\pm$ 14**
41.5 $\pm$ 7.5	12.0 $\pm$ 3.0	166 $\pm$ 26	3	99 $\pm$ 25	29.5 $\pm$ 1.5	7.3 $\pm$ 0.5*	137 $\pm$ 37
40.6 $\pm$ 4.4	14.7 $\pm$ 2.3**	185 $\pm$ 27	13	118 $\pm$ 18	33.4 $\pm$ 5.6	9.2 $\pm$ 1.4	172 $\pm$ 20**
45.5 $\pm$ 9.0	15.0 $\pm$ 1.0*	196 $\pm$ 60	2	111 $\pm$ 9	33.5 $\pm$ 1.5	12.0 $\pm$ 1.0	178 $\pm$ 22
38.3 $\pm$ 1.7	9.3 $\pm$ 0.9*	188 $\pm$ 15	2	85 $\pm$ 22	30.5 $\pm$ 0.5	11.0 $\pm$ 1.0	105 $\pm$ 9
43.0 $\pm$ 10.0	9.0 $\pm$ 1.6	172 $\pm$ 49	2	99 $\pm$ 19	32.5 $\pm$ 3.5	11.5 $\pm$ 0.5	139 $\pm$ 23
35.5 $\pm$ 7.5	7.0 $\pm$ 1.0	179 $\pm$ 57	3	74 $\pm$ 9	25.7 $\pm$ 3.3	9.3 $\pm$ 1.7	93 $\pm$ 8
39.5 $\pm$ 0.5	11.0 $\pm$ 1.0*	188 $\pm$ 26	2	79 $\pm$ 2	26.0 $\pm$ 7.0	13.0 $\pm$ 0*	98 $\pm$ 18
40.3 $\pm$ 3.2	10.1 $\pm$ 2.5	184 $\pm$ 8**	11	88 $\pm$ 14	29.3 $\pm$ 3.3	11.2 $\pm$ 1.3	120 $\pm$ 32
35.5 $\pm$ 5.5	5.5 $\pm$ 0.5	141 $\pm$ 19	2	72 $\pm$ 9	25.0 $\pm$ 3.0	10.5 $\pm$ 0.5	92 $\pm$ 5

Table 6. Average values of serum Al-p for 8 weeks, 16 weeks and 32 weeks.

Group	Dose	8 weeks		16 weeks		32 weeks	
		N	Al-p (KAU)	N	Al-p (KAU)	N	Al-p (KAU)
A group 95.0% BeO	200 μ g	2	10.5 $\pm$ 3.9	3	9.2 $\pm$ 1.0	3	6.2 $\pm$ 3.3
	100 μ g	2	10.7 $\pm$ 0.1	2	11.4 $\pm$ 1.1	2	6.1 $\pm$ 2.6
	10 μ g	2	16.8 $\pm$ 3.8	2	15.4 $\pm$ 5.4	2	8.4 $\pm$ 3.1
	1 μ g	2	10.0 $\pm$ 0.9	3	10.8 $\pm$ 3.3	3	4.7 $\pm$ 1.5
	0.1 μ g	3	12.0 $\pm$ 1.4	2	8.3 $\pm$ 0.5	3	4.6 $\pm$ 1.0
	Total	11	11.8 $\pm$ 2.6	12	10.9 $\pm$ 2.3	13	5.8 $\pm$ 1.3
B group 99.9% BeO	200 μ g	2	11.6 $\pm$ 1.9	2	7.0 $\pm$ 0.5	2	3.7 $\pm$ 0.1*
	100 μ g	3	11.0 $\pm$ 1.8	3	6.9 $\pm$ 0.5	2	3.6 $\pm$ 0.3*
	10 μ g	3	10.7 $\pm$ 0.8	3	7.1 $\pm$ 0.5	2	3.8 $\pm$ 0.2*
	1 μ g	2	10.5 $\pm$ 0.4	2	8.8 $\pm$ 0.8	3	4.2 $\pm$ 1.8
	0.1 μ g	2	11.9 $\pm$ 0.3	2	9.2 $\pm$ 0.1	2	4.6 $\pm$ 0.1
	Total	12	11.8 $\pm$ 1.0	12	7.7 $\pm$ 1.0	11	4.0 $\pm$ 0.4**
Control	2	2	10.8 $\pm$ 0.8	2	9.2 $\pm$ 1.5	2	5.7 $\pm$ 0.3

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 7. Average values of serum composition for 8 weeks, 16 weeks and 32 weeks.

Group	Dose	8 weeks				16 weeks				32 weeks			
		N	T.P. (g/dl)	Alb. (g/dl)	A/G	N	T.P. (g/dl)	Alb. (g/dl)	A/G	N	T.P. (g/dl)	Alb. (g/dl)	A/G
A group	200 μ g	2	6.8 $\pm$ 0.2	2.6 $\pm$ 0.2	0.60 $\pm$ 0.03	3	6.2 $\pm$ 0.3	2.5 $\pm$ 0.1	0.68 $\pm$ 0.04	3	5.9 $\pm$ 0.1	2.4 $\pm$ 0.1	0.70 $\pm$ 0.05
	100 μ g	2	6.8 $\pm$ 0.3	2.5 $\pm$ 0.1	0.57 $\pm$ 0.05	2	6.2 $\pm$ 0.4	2.5 $\pm$ 0	0.67 $\pm$ 0.05	2	5.9 $\pm$ 0.4	2.5 $\pm$ 0.1	0.74 $\pm$ 0.19
	10 μ g	2	7.2 $\pm$ 0.3	2.6 $\pm$ 0.1	0.55 $\pm$ 0.01	2	7.0 $\pm$ 0.7	2.4 $\pm$ 0.1	0.52 $\pm$ 0.05	2	6.0 $\pm$ 0.2	2.6 $\pm$ 0.1	0.77 $\pm$ 0.06
	1 μ g	2	7.1 $\pm$ 0.1	2.8 $\pm$ 0.1	0.66 $\pm$ 0.04	3	7.0 $\pm$ 0.7	2.6 $\pm$ 0.1	0.59 $\pm$ 0.06	3	5.9 $\pm$ 0.1	2.5 $\pm$ 0.1	0.75 $\pm$ 0.06
	0.1 μ g	3	6.6 $\pm$ 0.3	2.7 $\pm$ 0.2	0.71 $\pm$ 0.19	2	6.9 $\pm$ 0	2.6 $\pm$ 0.1	0.58 $\pm$ 0.03	3	6.2 $\pm$ 0.3	2.6 $\pm$ 0.2	0.73 $\pm$ 0.03
	Total	11	6.9 $\pm$ 0.2	2.6 $\pm$ 0.1	0.63 $\pm$ 0.06	12	6.7 $\pm$ 0.4	2.5 $\pm$ 0.1	0.61 $\pm$ 0.06	13	6.0 $\pm$ 0.1	2.5 $\pm$ 0.1	0.74 $\pm$ 0.02
B group	200 μ g	2	6.6 $\pm$ 0	2.8 $\pm$ 0.1	0.71 $\pm$ 0.02	2	6.3 $\pm$ 0.2	2.6 $\pm$ 0.1	0.69 $\pm$ 0.04	2	5.5 $\pm$ 0.1	2.5 $\pm$ 0.1	0.82 $\pm$ 0.04
	100 μ g	3	6.6 $\pm$ 0.3	2.9 $\pm$ 0.1	0.78 $\pm$ 0.08	3	6.5 $\pm$ 0.2	2.7 $\pm$ 0.2	0.71 $\pm$ 0.09	2	5.6 $\pm$ 0.4	2.5 $\pm$ 0	0.81 $\pm$ 0.11
	10 μ g	3	6.7 $\pm$ 0.3	2.9 $\pm$ 0.2	0.77 $\pm$ 0.1	3	6.6 $\pm$ 0.3	2.8 $\pm$ 0.1	0.75 $\pm$ 0.04	2	5.6 $\pm$ 0.2	2.6 $\pm$ 0.1	0.86 $\pm$ 0.02
	1 μ g	2	6.7 $\pm$ 0.1	2.8 $\pm$ 0.2	0.72 $\pm$ 0.07	2	6.6 $\pm$ 0.1	2.7 $\pm$ 0.1	0.70 $\pm$ 0.03	3	5.7 $\pm$ 0.3	2.6 $\pm$ 0.1	0.82 $\pm$ 0.06
	0.1 μ g	2	6.6 $\pm$ 0.2	2.9 $\pm$ 0	0.80 $\pm$ 0.02	2	6.5 $\pm$ 0.1	2.9 $\pm$ 0	0.78 $\pm$ 0.02	2	5.7 $\pm$ 0.1	2.7 $\pm$ 0	0.90 $\pm$ 0.02
	Total	12	6.6 $\pm$ 0.1**	2.9 $\pm$ 0.1	0.76 $\pm$ 0.03*	12	6.5 $\pm$ 0.1**	2.7 $\pm$ 0.1	0.73 $\pm$ 0.03**	11	5.6 $\pm$ 0.1**	2.6 $\pm$ 0.1	0.84 $\pm$ 0.03
Control		2	7.2 $\pm$ 0.4	2.8 $\pm$ 0.1	0.64 $\pm$ 0.11	2	7.2 $\pm$ 0.3	2.7 $\pm$ 0	0.61 $\pm$ 0.02	2	6.0 $\pm$ 0.2	2.7 $\pm$ 0	0.82 $\pm$ 0.07

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

とって有力な条件の一つとなりうると考えられる。

次に慢性 Be 肺の発生に関する実験的方法については、従来の多くの研究は Be 化合物の気道吸入実験¹²⁾や、経気管支注入実験¹³⁾によって行われ、その成果として病理組織学的にヒトの慢性 Be 肺類似の肉芽腫形成に成功した実験成績は、ほとんどみることがない。この点笠原¹⁴⁾は、BeO を 3% 寒天に混じて実験動物の胸腔内へ注入し、Be 粒子の集合体を一定期間肺組織内に貯留させる実験モデルの作業に成功し、肺実質内に類上皮細胞よりなる肉芽腫形成と、lysosomal enzyme の活性上昇を認める肺胞貪食細胞、II 型細胞の出現を認めている。そこでこの笠原の方法に準拠して、BeO による肺肉芽腫を形成させ、ついで本症の発生に関する BeO の種類の影響ならびに、量-反応関係について、一連の実験的研究を試みたものである。

BeO の種類については、ことに高純度：低温度煅焼の有害性がつとに注目されており^{15,16)}、わが国の自験例を含む 15 例の慢性 Be 肺の症例の大部分が、この種の BeO との接触曝露下において発症していることは、注目すべき事実である¹⁷⁾。

今回の実験的研究において、BeO 曝露によるヒトの生体影響と比較対応せしめるため、普通純度：高温度煅焼 BeO (A 群) と、高純度：低温度煅焼 BeO (B 群) の 2 群を設定した意図はここにあった。

本実験群における肉芽腫形成は、A 群 1/36 (2.8%) に対して、B 群では 4/35 (11.4%) であり、後者に肉芽腫形成例が多い傾向を認めた。また、BeO 投与量との関係では、B 群では 1.0, 0.1 μg の比較的低濃度群にも肉芽腫の発生をみるにもかかわらず、A 群においては、わずかに高濃度 200 μg 投与群にのみ肉芽腫形成をみている。このことは A 群に使用した普通純度：高濃度 BeO において、高濃度域では B 群と同様に肺肉芽腫の形成は認めるが、その影響ははるかに B 群より生物学的反応が弱いと推論することが可能といえよう。

次に慢性 Be 肺の発生と曝露 Be 量との関連については、自験例 5 名の慢性 Be 肺の成績にみるように、全症例とも発症にいたる曝露 Be 累積量はきわめて微量であることが特異的である¹⁸⁾。

したがって、本実験ではこれらの臨床的、疫学的事実に準拠し、海浜投与 Be 量の決定に際して投与 BeO を 200 μg から 0.1 μg まで 5 段階濃度とし、さらに A, B 両群の実験成績を対比させることによって、BeO 投与による肺肉芽腫の形成に関して、そこに認むべき量-生体反応が存在するか否かについて検討を試みたものである。

投与 BeO 量からみた肉芽腫形成の頻度は、B 群 (高純度：低温度煅焼 BeO 投与) において、100 μg から 0.1 μg まで幅広く肉芽腫形成を認めており、この成績からは、BeO による肉芽腫形成に関する、量-反応関係の存在を指摘しうる成績はえられなかった。

今日知られている Be の許容濃度は、2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ¹⁹⁾ であり、一方、島らの臨床的疫学的検討では本症発生に関する曝露 Be 濃度はこれよりはるかに低濃度であることを想定させる成績を認め、また Be 化合物によるヒトパッチテスト陽性限界濃度は 0.1~0.03 μg 以下にあることも指摘されている^{20,21)}。

この点、今回実験に供した最低投与量海浜 1 匹当たり、0.1 μg という濃度が、果たして実験動物に対してどのような病因論的意義をもつかについては、さらに今後より低濃度の Be 投与による検討が必要であると考えられる。

また、次に Be に対する生体影響の一つとして、Vorwald ら^{13,22,23)}、Schepers^{12,24)} による BeSO₄ や BeO の aerosol 吸入、または、経気管支性注入により、ラット、サルに肺癌の発生をみたとの報告がある。

1972 年、Stokinger²⁵⁾ は、Be 化合物の種類によって、実験動物における肺腫瘍発生のパターンが異なることを指摘した。すなわち、Be metal, BeO (低温度煅焼), Be(OH)₂, BeSO₄ 等では、実験動物に肺腫瘍の発生を認めるが、一方、BeO (高温度煅焼), Be-Cu 合金等においては、動物に対する発癌性はないとしている。

ヒトに対する Be による発癌性の問題は、つとに注目されてきたところであるが、1966 年米国 National Academy of Science の協議会報告²⁶⁾ では、「ある種の Be 塩および酸化物は、静注により、ウサギの骨肉腫、吸入によってラット、サルに肺癌をつくるが、産業における曝露が、ヒトにおける癌の発生率の増加に結びついているという証左はない」と述べている。

また、1972 年 Bayliss²⁷⁾ は、1942~1967 年における、2 Be 工場従業員 3,921 名の死亡調査を行い、死因の明らかな 602 名の検討から、とくに Be 暴露集団に肺癌の発生率の差は認めないとしている。

本実験においては、BeO 胸腔内投与により、いずれの実験海浜にも、肺胞-気管支系上皮に、肺腫瘍もしくは、これに準ずる上皮変化の発生は認められず、このことは、BeO 投与方法、実験期間等を含めて、今後の検討として、重大な関心をもつものである。

その他、Be による生体影響については、血液について、赤血球プロトポルフィリンおよびグロブリンの形成阻害と、大赤血球性貧血がみられ²⁸⁾、また骨髓では、赤芽球系細胞生成の亢進をみるとされている²⁹⁾が、本実験

では、8週、16週および32週の各実験日において、赤血球系には認むべき変化はなかった。

また、Beの生体酵素系への影響としては、Al-p活性の抑制が著しいことが知られており^{30,31)}、ほかにリン酸加水分解酵素、ATPase、ヘキソキナーゼ、乳酸脱水素酵素、マレイン酸脱水素酵素、コハク酸脱水素酵素等主として、糖質代謝系酵素への阻害作用が知られている³²⁾。

本実験では、B群、16週、32週において対照群に比して有意にAl-p値の低下を認め、投与BeO量との関係では、B群、200、100 μ g、および10 μ gの比較的高濃度にこの傾向がつよく、一方A群および、B群10、0.1 μ gの低濃度群では、いずれもこの種の傾向を認めなかった。

蛋白質および核酸代謝への影響では、Beの蛋白結合体は、抗体として作用し³³⁾、また核酸代謝において、有糸分裂中期の細胞分裂を阻害し、DNA呈色反応である、ホイルゲン反応を極度に弱める³⁴⁾。この影響は、DNAに特異的であり、RNA生合成系には影響しない。Beはまた、ラット再生肝のDNA複製上、DNA翻訳時の核酸代謝系へ干渉して、生体における蛋白生合成を阻害する³⁵⁾ことが知られている。本実験では、T.P.量がB群の各実験週日において、いずれも有意な低下を認めたが、A群では認められず、BeOの種類による蛋白質代謝の差異を窺わせる結果を得たが、これらに関してさらに慎重な検討が必要であると考えらる。

V. 結 論

雄性海溟を用い、純度、煅焼温度の異なる2種類のBeOの胸腔内注入により、肺肉芽腫症の発症実験を行い、次の結論をえた。

1) 体重の推移では、普通純度：高温煅焼BeO(A群)、および、高純度：低温煅焼BeO(B群)の両群で、対照群に比較して体重の増加率の有意な低下を認めた。

2) 肺病理組織学的所見において、Beによる肉芽腫、肉芽腫様病変、リンパ小節の形成、間質性肺炎の発生をみた。

本実験における肺肉芽腫は、類上皮細胞が密、層状構造を形成して配列し、その中に1~2個の巨細胞の混在をみる。Schaumann小体、asteroid小体等は認められず、壊死巣も観察しえなかった。これらの所見はヒト肺berylliosisの肉芽腫に類似していた。

3) 肉芽腫の発生頻度は、A群では、1/36(2.8%)に、またB群では、4/35(11.4%)に認められ、B群に肉芽腫形成が強い傾向をえた。

BeO投与量別発生頻度は、A群では200 μ g投与群に1/8(12.5%)に対して、B群では、100 μ g投与群に1/8(12.5%) 1.0 μ g投与群に2/7(28.6%) 0.1 μ g投与群に1/6(16.7%) 合計4/21(19.0%)に認められ、B群では投与Be量とは関係なく肉芽腫形成がめだち、Be投与量と肉芽腫形成の間に量-反応関係は認められなかった。

4) その他の検査所見では、特記すべき成績は認めなかったが、血清学的検査において、GOT、GPT、 γ -GTP、LDH値は、A、B両群ともに対照群に比較して、各検査値は高値化する傾向を認めた。Al-p値については、週齢の経過とともに各群が低値下傾向を認めるが、実験32週において対照群に比較して、A群には差がなく、B群全体および、B群の200、100、10 μ g各投与群の3群において、Al-p値は、有意な低下を認めた。

また、T.P.は、B群の各実験週日においていずれも有意に低下する傾向を認めた。

なお、本論文の要旨は、第51回日本衛生学会総会(昭和56年)、第52回日本衛生学会総会(昭和57年)において発表した。

文 献

- 1) Tepper, L.B., Hardy, H.L. and Chamberlin, R.I.: Toxicity of Beryllium Compounds, 75-77, Elsevier Publishing Co., New York, 1961.
- 2) Van Ordstrand, H.S., Hughes, R., DeNardi, J.M. and Carmody, M.G.: Beryllium Poisoning, J. Am. Med. Assoc, 129, 1084-1090, 1945.
- 3) Hardy, H.L. and Tabershaw, I.R.: Delayed chemical pneumonitis occurring in workers exposed to beryllium compounds, J. Ind. Hyg. Toxicol., 28: 197-211, 1946.
- 4) DeNardi, J.M., Van Ordstrand, H.S., Curtis, G.H. and Zielinski, J.: Berylliosis—Summary and survey of all clinical types in a 12 years' period, Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., 8: 1-24, 1953.
- 5) Curtis, G.H.: Cutaneous hypersensitivity due to beryllium—A study of 13 cases, Arch. Dermatol. Syphilol, 14: 470-476, 1951.
- 6) Shima, S.: Beryllium hazards on the sensitization phenomenon due to beryllium exposure, with special reference to the patch test, Proc. XVth Int. Congr. Occup. Health. A-III, 208, 901, 1966.
- 7) Vacher, J.: Immunological responses of guinea pigs to beryllium salts, J. Med. Microbiol., 5: 91-108, 1972.
- 8) Unanue, E.R.: Thymus dependency of the immune response to hemocyanin—An evaluation of the role of macrophages in thymectomized mice, J. Immunol., 105: 1339-1343, 1970.
- 9) 島 正吾: 慢性ベリリウム障害予防管理への提言, 労働衛生, 8: 12-24, 1974.
- 10) Freiman, D.G. and Hardy, H.L.: Beryllium

- disease—The relation of pulmonary pathology to clinical course and prognosis based on a study of 130 cases from the U.S. beryllium case registry, *Human Pathol.*, 1: 25-44, 1970.
- 11) Hardy, H.L.: Differential diagnosis between beryllium poisoning and sarcoidosis, *Am. Rev. Tuberc.*, 74: 885-896, 1956.
 - 12) Schepers, G.W.H., Dukan, T.M., Delahaut, A.B. and Creedoni, F.T.: The biological action of inhaled beryllium sulfate—A preliminary chronic toxicity study on rats, *A.M.A. Arch. Ind. Health*, 15: 32-58, 1957.
 - 13) Vorwald, A.J.: Adenocarcinoma in the lung of albino rat exposed to compound of beryllium—Cancer of the lung, *Ann. Am. Cancer Soc. Ann. Meet.*, Detroit, 1953.
 - 14) 渡辺 裕, 笠原正男, 島 正吾: 慢性ベリリウム肺の成因に関する研究, 肺肉芽腫形成機序についての病理組織学的検討, *藤田学園医誌*, 2: 109-114, 1978.
 - 15) Reeves, A.L.: Beryllium in environment, *Clin. Toxicol.*, 10: 37-48, 1977.
 - 16) Sanders, C.L.: Toxicology of inhaled low-fired and high-fired beryllium oxides in rat and hamster, *Battle NW Lap. Rept*, No. 1818, Richard, 1974.
 - 17) 島 正吾: ベリリウム中毒と健康管理, *産業医学ジャーナル*, 3(5): 14-22, 1980.
 - 18) 島 正吾: じん肺症, その他の職業性肺疾患, *新内科学大系*, 286, 呼吸器疾患 BⅢb, 267-312, 中山書店, 東京, 1979.
 - 19) AEC Memorandum: Recommendations for the Control of Beryllium Hazards, Issued to All Contractors by Division of Biology and Medicine, Washington, D.C.
 - 20) 島 正吾: 健康情報と環境情報をどう結びつけ活用するか(上)(下), *労働衛生*, 17: 62-67, 18: 62-66, 1976.
 - 21) Nishimura, M.: Clinical and experimental studies on acute beryllium disease, *Nagoya J. Med. Sci.*, 28: 17-44, 1966.
 - 22) Vorwald, A.J. and Reeves, A.L.: Pathologic changes induced by beryllium compounds, *A.M.A. Arch. Ind. Health*, 19: 190-199, 1959.
 - 23) Vorwald, A.J.: Experimental pulmonary cancer induced by compounds of beryllium and other test agents, *Am. Cancer Soc. Prog. Rept*, E 253 F, 1962.
 - 24) Schepers, G.W.H.: Neoplasia experimentally induced by beryllium compounds, *Prog. Exp. Tumor Res.*, 2: 203-244, 1961.
 - 25) Stokinger, H.E.: Experimental toxicology; The toxicology of beryllium. III. 17, U.S. Dept. Health Education, and Welfare, Public Health Service Publication, No. 2173, 1972.
 - 26) National Academy of Science: Air Quality Criteria for Beryllium and Its Compounds, Committee on Toxicology and Advisory Center on Toxicology, National Research Council, Washington, D.C., March, 1966.
 - 27) Bayliss, D.: Results of a paper presented at the American industrial hygiene association convention, Division of field studies and clinical investigation, National Institute for Occup. Safety and Health, Thursday, May 18, 1972.
 - 28) Stokinger, H.E., Sprarue, G.F., Hall, R.H., Ashenbrug, N.J., Scott, J.K. and Steadman, L.T.: Acute inhalation toxicity of beryllium, I. Four definitive studies of beryllium sulfate at exposure concentrations of 100, 50, 10 and 1 μ g per cubic meter, *A.M.A. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, 1: 379-397, 1950.
 - 29) Stokinger, H.E., Spiegl, C.J., Root, R.E., Hall, R.H., Steadman, L.T., Stroud, C.A., Scott, J.K., Smith, F.A. and Gardner, D.E.: Acute inhalation toxicity of beryllium, IV. Beryllium fluoride at exposure concentration of one and ten milligrams per cubic meter, *A.M.A. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, 8: 493-506, 1953.
 - 30) Dubos, K.P., Cochran, K.W. and Mazur, M.: Inhibition of phosphates by beryllium and antagonism of inhibition by manganese, *Science*, 110: 420-422, 1949.
 - 31) Klemperer, F.W., Miller, J.M. and Hill, C.J.: Inhibition of alkaline phosphatase by beryllium, *J. Biol. Chem.*, 180: 281-286, 1949.
 - 32) 前田 聡: Beryllium の生体内作用機序に関する実験的研究, *名市大医誌*, 16: 1153-1179, 1966.
 - 33) Belman, S.: Beryllium binding of epidermal constituents, *J. Occup. Med.*, 11: 175-183, 1964.
 - 34) Chevremont, M. and Firket, H.: Action of beryllium on cell cultivated *in vitro*, *Nature*, 167: 772-778, 1964.
 - 35) Witschi, H.P. and Aldridge, W.N.: Uptake distribution and binding of beryllium to organelles of the rat liver cell, *Biochem. J.*, 120: 623-634, 1970.

著者への通信先: 島 正吾, 〒470-11 豊明市沓掛町 名古屋保健衛生大学医学部公衆衛生学教室
 Reprint requests to Department of Public Health, School of Medicine, Fujita-Gakuen University,
 Kutsukake-cho, Toyoake, 470-11 Japan (S. Shima)