原 著

三エチル鉛の行動毒性に関する実験的研究

岸 玲子*, 原 洸 泉*, 池 田 聰 子*
三 宅 浩 次*

THE EFFECTS OF TETRAETHYL LEAD ON BEHAVIOR IN RATS

Reiko KISHI,* Izumi HARABUCHI,* Toshiko IKEDA*
and Hirotugu MIYAKE*

The effects of 10 mg/kg and 5 mg/kg intraperitoneally administered triethyl lead on rats were observed through measurement of the following: changes in body weight, passive aggressiveness, wheel running activity, the performance level of Rota-Rod Treadmill, and emotional responses in the open field.

The results obtained were as follows:

1. Weight losses of TEL-treated rats were recorded from 2 days after injection to 20 days after injection.
2. Scores of passive aggressiveness were drastically increased following administration of TEL. Maximum passive aggressiveness was observed 4 days after injection and it continued until 13 days after injection.
3. Wheel running activity was decreased for 2 days after injection. It was observed that TEL-treated rats showed extreme reaction on the wheel running activity test for about 30 days after administration.
4. Endurance on the Rota-Rod Treadmill was significantly reduced in the 10 mg/kg group.
5. The amount of defecation, ambulation and rearing of the treated group as measured by covariance analysis did not differ from that of the controls.
6. The whole time course of intoxication and the precise measurement of neurotoxicity due to TEL could be followed using the techniques of behavioral toxicology.

I. 緒 言

有機鉛は、従来アンチ・ノッキング剤としてガソリンに微量 (0.08~0.1%) の割合で混入されていたが、水に不溶、揮発性が高いため主として呼吸器、皮膚、消化器などの経路を経て急速に体内に侵入し、生体に猛毒性を有することは古くから知られている^{1,2)}。

わが国では、1938年に森崎³⁾により初めて中毒事例が報告され、第2次大戦中、中毒例が頻発し、更に、戦後、米軍の放出による中毒事例が多発したことが赤塚⁴⁾によって詳細に報告されている。また、近年、ガソリン貯蔵タンクの清掃作業や運搬中のタンカーにおける中毒

例などが報告されている^{5,6)}。

四エチル鉛中毒の初期症状としては、不眠、倦怠感があり、進行すると手指の振せん、腱反射亢進、記憶力減退がみられ、幻覚妄想状態、精神運動亢奮、痙攣発作、高熱などを生ずると致命率が高いといわれる⁵⁾。

四エチル鉛の代謝と毒性については、体内に吸収された四エチル鉛は、肝で速やかに水溶性の三エチル鉛に代謝され、主に二エチル鉛または無機鉛の形で尿や糞便中に排泄される^{7,8)}。一般に、四エチル鉛中毒の場合、無機鉛中毒の典型的症状は欠けているため、中毒の発症機序は異なると考えられている⁹⁾。しかし、有機鉛がどのような機序で毒性をあらわすのかといった毒性発現のメカニズムや最小作用量はどのくらいなのか、低濃度で長期間暴露を受けた場合の毒性などについては、まだよくわかっていない⁴⁾。

有機鉛中毒において、最も強い障害が現われるのは中枢神経系であることから症状の精密な分析や毒性の検討

* 札幌医科大学公衆衛生学教室

昭和59年11月12日受付

* Department of Public Health, Sapporo Medical College

Received for publication, November 12, 1984

に関して、行動中毒学的方法が近年いくつか試みられている¹⁰⁻¹³⁾。行動中毒学的手法は毒性の鋭敏な指標の一つとして許容濃度やいわゆる no-effect-level の設定にも利用されつつある¹⁴⁾。いくつかのパフォーマンス・テストを組み合わせて用いることにより毒性の定量化や、中毒の発現および消失についての経時的な観察が可能になる。

本研究は、アルキル鉛急性中毒の場合の量反応関係について明らかにすることを目的として、四エチル鉛の代謝産物で中枢神経毒性を有する本体と考えられている三エチル鉛を用いて、三エチル鉛を1回投与した場合の毒性を行動中毒学的手法を用いて検討した。

II. 方 法

1. 実験動物と投与方法

ウィスター系雄性ラット (平均体重 431.7±33.5 g) を用い、体重あたり 0 mg (生食投与, 対照群, $n=9$), 5 mg/kg ($n=9$), 10 mg/kg ($n=10$) の triethyl lead を腹腔内に1回投与した。動物は室温 25±1°C の飼育室で 7:00~19:00(暗), 19:00~7:00(明) の昼夜逆転リズム下で2~3匹ずつ飼育し、水と飼料は自由摂取させた。

2. 行動中毒学的検索

以下の5項目について観察を行った。①体重, ②Passive Aggressiveness¹⁵⁾ (被刺激性), ③Rota-Rod-Treadmill による平衡機能テスト, ④Activity Wheel (回転輪) による自発的行動量, ⑤オープン・フィールド・テスト (情動性のテスト)

(1) Passive Aggressiveness (被刺激性) のスコア

Passive Aggressiveness の指標としては、外部刺激として①背中に空気を吹きつける、②ヒゲをガラス棒で触れる、③背中をガラス棒で触れる、④身体を片手でつかむの4刺激を用い、それぞれに対する動物の反応を0から3までの4段階にスコア化して測定した。たとえば、①背中に空気を吹きつけた場合、①反応なしを0点、②体を硬直させるか耐えるが1点、③鳴き声を上げ跳び上がり走るが2点、④激しく跳び上がり恐慌状態を示し姿勢を保てないが3点とした。したがって4刺激に対する反応性としては最高が12点、最低は0点の間の点数で動物の被刺激性を表した。

(2) Activity Wheel Test (活動性テスト)

Activity Wheel Test は、金網製の幅 7 cm, 直径 60 cm の回転輪を用い、車輪には5極のカムがついており動物が輪の中を移動すると、回転ごとにマイクロ・スイッチの回路が閉じて回転数が記録される。Activity

Wheel は3台用意し、対照群と投与群(2用量)の3群を常に同時刻に測定した。測定は1日30分間、11日間行って Activity Wheel に動物を馴化し安定した回転数が得られるようになったところで三エチル鉛の投与を行った。

(3) Rota-Rod Treadmill による平衡機能テスト

UGO Vasile 社製の Rota-Rod Treadmill により 8 rpm の回転数でラットがシリンダーから落下するまでの時間を測定した。この場合も投与前にそれぞれのネズミが安定したスコアを示すようになるまで訓練してから三エチル鉛を投与し、毎日一定時間に1匹あたり3試行のテストを行ってその平均を求めた。

(4) オープン・フィールド・テスト

動物の情動性に関する指標の一つとして Broadhurst¹⁶⁾ の方法によりオープン・フィールドにおける探索行動を通過区画数と後肢立ち上り回数で測定した。使用したオープン・フィールドは直径 65 cm, 灰白色の円形テーブルで1区画 133 cm² の面積の等しい 25 区画から成り、100 W の白色光でテーブル面のみを照らした。ハンドリングした動物を毎日一定の時間に装置中央部に実験者の手によって静かに置いてから2分間における通過区画数と後肢立ち上り回数を測定した。投与前の成績は2日間の平均値でまた投与群も1日目と2日目、5日目と6日目の2日間の平均値で求めた。

以上の(1)~(4)の行動中毒学的観察は、それぞれ暗期(動物の活動期)の決まった時刻に行った。

3. 病理組織学的検索

三エチル鉛を投与し、行動学的検索を30日間続けた後、動物を屠殺し病理組織学的に検索を行った。動物は Pentobarbital Sodium 麻酔下、脳、脊髄、肝、腎を剥出した。各臓器はパラフィン包埋法にて切片を作製し、Hematoxylin-Eosin 染色および水 Klüver-Barrera 髄鞘染色、Bodian 染色を行った。

III. 結 果

1. 一般的行動

投与の24時間後、投与群のうちとくに 10 mg/kg 投与群では動きが不活発でじっとうずくまっていることが多かった。しかし、明らかな歩行障害や失調などの所見は、投与群のいずれのラットでも認められなかった。10 mg/kg 投与群のうち10匹中1匹が20日目に死亡した。

2. 体 重

それぞれのネズミの投与前の前値と比較して2日目より体重減少が顕著に認められた。5 mg/kg 投与群では5%位の減少、10 mg/kg 投与群では体重減少のピーク

Fig. 1. Changes of body weight of rats exposed to TEL.

Fig. 2. Effect of TEL on aggression.

は投与後8日目で、約13.8%の減少を示した (Fig. 1)。

3. Passive Aggressiveness (被刺激性の亢進)

10 mg/kg 投与群では、2日目以降スコアが上昇し始め、4日目のピーク時には平均スコア 5.8 を示した (Fig. 2)。経過中に最高スコアが8を示したラットも10匹中4匹おり、この場合、背中に空気を吹きつけると激しく跳び上がり恐慌状態を示す。身体を片手でつかむと逃げまわり歯をむき出してかむなど、実験者が手で動物をつかむのが困難なほどの攻撃性が観察された。スコアを対照群と比較検定すると、投与後第2日目から第13日目まで対照群の平均 0.6~0.9 に比較すると有意の高値を示した (Fig. 2)。

これに対し、5 mg/kg 投与群では経過中スコア3からスコア4を示すネズミが9匹中4匹いたが、群全体としてみると、対照群との差はそれほど大きくはなく、第2日目のみスコアが 1.7 ± 0.8 で有意の差を示した。

4. Activity Wheel Test による活動性の変化

対照群では、全観察期間 (30日間) の9匹の平均活動

量の95%信頼限界を求めると、対照群では投与前に比べ平均91.7%, 標準偏差38.3%で、変動幅は比較的小さく安定したパーセンテージを示した (Fig. 3)。これに対し投与群では、とくに第1日目と第2日目の自発的な activity は非常に低く、10 mg/kg 投与群では第1日目は前値の $14.5 \pm 13.1\%$ 、第2日目は前値の $50.2 \pm 41.3\%$ であった。また5 mg/kg 投与群では第1日目 $31.5 \pm 15.7\%$ 、第2日目 $94.9 \pm 51.4\%$ で投与前値に比べて第1日目のみ低下を示した。投与群のうち比較的低濃度の5 mg/kg 投与群では、投与直後自発行動の抑制が観察された後、投与後第4日目から第9日目までは対照群に比べ逆に有意の上昇が認められた。10 mg/kg 投与群では、10匹の平均の活動性では第3日目以降、有意差は認められなかった。

平均値では差は認められなかったものの、個々の動物の活動性を詳細に検討してみると、対照群の動物は、前述のように活動性の変動幅が小さいのに対し、投与群では極端に高い活動性や低い活動性を示す個体の数が多く、全観察期間 (30日) を通じて、信頼限界の幅から逸脱する個体数が有意に多い日がみられた (Table 1 および Fig. 3)。

5. Rota-Rod Treadmill による平衡機能

Rota-Rod Treadmill の成績は、投与前の成績を100%とした場合の投与後のパーセント、パフォーマンスで表わしている (Fig. 4)。

対照群では、平均すると $99.5 \sim 138.6\%$ と投与前より投与後のほうがむしろよい成績を示した。5 mg/kg 投与群も対照群とはほぼ同様の傾向が観察された。これに対し10 mg/kg 投与群では、10匹の平均で第1日目 $75.1 \pm 40.3\%$ 、第2日目 $72.4 \pm 33.7\%$ 、第3日目 84.4 ± 33.7

Fig.3. Treadmill activity of rats as difference from baseline.

Table 1. Number of rats with outskirt of 95% control confidence limits in Treadmill test.

Group	Days after exposure															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	13	15	20	25	30
Control (n=9)	0	1	2	0	2	1	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0
5 mg/kg TEL (n=9)	8***	3	5	6***	6	5	2	4	6***	4	5	4	7***	6*	4	5**
10 mg/kg TEL (n=10)	10***	5	6**	6**	8**	5	5	7**	7***	3	3	6**	3	4	3	1

Significantly different from control animals by the Fisher exact probability test : *, $p < 0.05$; **, $p < 0.02$; ***, $p < 0.005$.

Fig.4. Effect of TEL on Rota-Rod Performance.

%, 第4日目 $79.7 \pm 33.8\%$ と, -30% 近いパフォーマンスの低下を示し, 対照群と比較して有意の低下が認められた。

6. オープン・フィールド・テストによる情動性

オープン・フィールドにおける2分間の区画通過数は個体差が非常に大きかった。対照群, 投与群ともに, 投与前に比べ投与後第1日目と第2日目の平均値はやや低く, 第5, 第6日目は投与前とほぼ同じという結果を示し, 投与前値を共変量として共分散分析を行ったが有意の差は認められなかった。脱糞数, 身づくろい数, 後肢立ち上がり回数でも有意差はなかった (Table 2)。

7. 病理組織学的検索

各臓器とも肉眼的には著変は認められなかった。肝・腎には, とくに組織学的に病変は認められなかった。神経系では, 大脳皮質では対照群に比べて特別な神経細胞

Table 2. Effects of triethyl lead on open field behavior.

	TEL dose	Ambulation	Rearing	Preening	Defecation
0 mg/kg	pre injection	25.1±15.1	0.5±0.6	0.1±0.2	2.0±1.6
	1-2 days after inj.	17.4±12.3	0.4±0.8	0.0±0.0	0.6±0.7
	5-6 days after inj.	24.2±21.2	0.4±0.8	0.1±0.2	0.3±0.8
5 mg/kg	pre injection	24.1±15.1	0.6±0.2	0.6±0.2	1.7±1.0
	1-2 days after inj.	13.1±10.8	0.3±0.5	0.2±0.5	0.2±0.3
	5-6 days after inj.	24.2±21.2	0.4±0.6	0.4±0.6	0.0±0.0
10 mg/kg	pre injection	25.8±14.8	0.4±0.5	0.1±0.2	1.2±0.8
	1-2 days after inj.	22.8±32.8	0.3±0.6	0.1±0.3	0.2±0.6
	5-6 days after inj.	33.6±15.8	0.8±0.9	0.1±0.2	0.6±0.8

Summary of 4 open field measures : ambulation (i.e., locomotor activity) ; rearing (i.e., vertical activity) ; preening (i.e., grooming behavior) ; and defecation (i.e., number of fecal boluses). All values are presented as mean±S.D.

の障害は認められなかった。大脳白質、小脳、脳幹部の核、脊髄にも著変は認められなかった。

IV. 考 察

有機鉛は揮発性であることにより蒸気として容易に呼吸器より吸収される。また液体として消化管よりの吸収も容易である。吸収された有機鉛は、最初は無機鉛とは全く異なった形式で身体各組織に沈着する。すなわち有機鉛は血液脳関門を容易に通過し、脳に高濃度に移行する。三エチル鉛の場合も、肝、血液、腎、脳の濃度が高く、これらの臓器からの消失の速度は遅いといわれる⁷⁾。

Cremer^{17,18)} は、アルキル鉛の代謝と毒性について四エチル鉛が、体内ですみやかに分解されて三エチル鉛に変わること、四エチル鉛から三エチル鉛への分解は肝細胞の滑面小胞体で生ずること、三エチル鉛はぶどう糖酸化、ピルビン酸酸化を強く抑制すること、四エチル鉛投与ラットで三エチル鉛の臓器分布は三エチル鉛そのものの投与と類似していることなどを観察し、四エチル鉛の毒性は四エチル鉛の代謝産物である三エチル鉛によるものと考えた。四エチル鉛自身にも中枢神経障害作用があるという報告もあるが¹⁹⁾、本実験でみられるような特徴的な神経症状は四エチル鉛暴露後発現までに一定期間を要することから、中枢神経系の毒性は主として三エチル鉛の中枢神経系への蓄積によるものではないかと考えられている。

本実験では、水溶性の三エチル鉛そのものを腹腔内投与し、量反応関係を検討した。実験に先だち、予備実験として三エチル鉛 20 mg/kg、および 15 mg/kg 1 回投

与を行ったが、いずれの動物も、投与後 24 時間以後、動作が非常に不活発になり急激な体重減少を経て 48 時間以内に全例死亡した。この場合、痙攣や被刺激性の亢進は全く観察されなかった。また 5 mg/kg 3 日連続(合計 15 mg/kg) 投与した動物では、数日後から激しい全身痙攣、振せんを示し、両下肢の麻痺を呈し、投与後数十日以内に死亡した。

それらに対して、本実験の 10 mg/kg 投与群では、第 2 日目以降、体重減少傾向があり、Activity Wheel Test でも、初めの数日は活動性が顕著に抑制されていたが、その後被刺激性の亢進の出現とともに動物によっては極端な活動性の上昇あるいは低下が顕著に認められた。また Rota-Rod Treadmill による平衡機能テストにおいては、対照群と三エチル鉛 5 mg/kg 投与群では、暴露後も練習効果によるとと思われるテスト成績の向上が見られたのに対し、10 mg/kg 投与群では三エチル鉛投与後第 1 日目から第 4 日目までパフォーマンスの有意な低下が認められた。10 mg/kg 投与群に比べ 5 mg/kg 投与群では平衡機能の障害も観察されず、被刺激性の亢進の程度もかなり軽いが、Activity Wheel Test では、投与初期の自発行動の抑制に引き続いて以後、むしろ活動性の亢進が認められこの影響は投与後 2 週間以上にわたって観察された。

アルキル鉛中毒の臨床症状として Kehoe^{1,2)} は軽症では、頭痛、興奮、不穏、不安、倦怠、悪夢、不眠、消化器症状として食欲不振、嘔吐、下痢などをあげ、重症例では上記の前駆症状に続いて幻覚、譫妄、強烈な恐怖体験、自殺企図などがみられると報告している。また神経

症状としては、四肢粗大振せん、腱反射亢進が特徴的で、末期には全身痙攣、錯乱状態で死亡するという。われわれの実験結果をヒトの中毒例に対応させて考えると5 mg/kg 群が人体の場合の軽症例、10 mg/kg は中等度の症例、15 mg/kg 以上では重症例に相当すると言える。

Schroeder らは²⁰⁾、四エチル鉛のLD₅₀についてラットの経口投与ではLD₅₀は12.3 mgで、16 mg/kg 投与では致死率100%、10 mg/kg 投与では18匹中2匹が死亡、8 mg/kg 以下では死亡動物はいないと報告している。われわれの今回の実験でも10 mg/kg 投与では10匹中1匹が死亡し、15 mg/kg 以上では全例死亡していることから、四エチル鉛も三エチル鉛もラットのLD₅₀にはそれほど大きな違いはないのではないと思われる。しかしSpringman らは²¹⁾、動物に四エチル鉛を投与すると他覚症状として振せんが現われるが、振せんの発現は三エチル鉛のほうが四エチル鉛より少量の投与で出現すると報告しており、四エチル鉛と三エチル鉛の毒性の差異については今後更に検討を要する。

四エチル鉛中毒で24時間以内に死亡した事例では、すでに血中鉛の約60%が三エチル鉛であったとされる²¹⁾。一方四エチル鉛は一たん代謝されて三エチル鉛になると、その排泄は遅く、投与後数日間でも臓器中三エチル鉛の量の変化がないことが示されている^{22,23)}。本実験でも、Rota-Rod Treadmillによる平衡機能は、投与後比較的早く、5日目には回復していたものの、「被刺激性の亢進」は、投与後かなり日数を経ても、対照群に比べて有意差があったこと、Activity Wheel Test でみられた極端な活動性の亢進や低下が1か月近く続いていることなどから、三エチル鉛の中樞神経系への影響は一回投与の場合でもかなり長くまで残るのが特徴のように思われる。

松本らは²⁴⁾、四エチル鉛を投与したラットで睡眠覚醒サイクルに及ぼす影響について脳波学的に検討し、四エチル鉛10 mg/kg 投与ではslow wave sleep (徐波睡眠期) paradoxical sleep (逆説睡眠期) とともに、投与後5日目までは減少し、徐波睡眠期については、その後回復傾向がみられたが、逆説睡眠期については、投与後30日間を経過しても投与前値に比較して有意に少なく、完全には回復しないと報告している。今回の実験でも、極端な活動性の上昇や低下が1か月近くも続いたのは松本らの指摘した睡眠、覚醒像の変化と何らかの関係があるのかも知れない。

有機鉛を投与した実験動物で、行動中毒学的方法による毒性の検討がこれまでいくつか試みられている¹⁰⁻¹³⁾。

Bulloch らは¹⁰⁾、四エチル鉛を連続8日間、合計で15 mg/kg 投与し、最終投与の4日後から水中T字型迷路テストを行っている。四エチル鉛投与動物では最初の4日間の訓練試行でのみ有意差が認められたが、その後の平均逃避時間に差は認められなかったと報告している。一般に「水中におけるT字型迷路テスト」の場合、学習行動とは言っても運動機能が大きく関与しているので、運動系の機能障害の影響も無視できない。Bulloch らの成績は、われわれのRota-Rod Treadmillによる平衡機能テストで、パフォーマンスの低下が三エチル鉛投与後数日間観察された後、投与前の成績まで回復している実験結果と符合する。

またAvery らは¹¹⁾、四エチル鉛2, 4, 6, 8, 10 mg/kg を胃内に1回投与後、FR 5 (定率強化学習) と負強化による弁別回避学習の習得過程および保持に及ぼす影響とオープン・フィールド・テストによる情動性の変化を検討している。その結果、四エチル鉛投与群では、対照群に比較して、弁別回避学習の習得過程に遅延が見られ、学習の保持過程でも誤反応の多発がみられたことを報告し、一方、オープン・フィールド・テストによる情動性には差がないことから、四エチル鉛が、動物の情動性に影響を与えることなく、実験動物の学習や記憶そのものに影響を与えていると結論している。しかしこの場合、動物の例数が少ないいうに、著者らの実験では、オープン・フィールド・テストでは対照群との間に有意の差は認められないが、Passive Aggressiveness のスコアでは大きな差があり、Activity Wheel Test においても極端な活動性の亢進や減少などがみられた事実から、オープン・フィールド・テストだけで動物の情動性に影響はないと結論づけることはできないと思われる。

本実験では、比較的高濃度の三エチル鉛を投与し、明らかな行動上の変化を認めたにもかかわらず、病理学的検索では、光顕レベルでは特記すべき所見は認められなかった。

中野ら²⁵⁾は、石油タンクの清掃作業に従事し、幻覚妄想状態など典型的な四エチル鉛による中枢神経症状を呈して発病後19日目に死亡した1剖検例の病理所見について報告し、病理学的に最も特徴的な所見として、中枢神経系全般の小血管、毛細血管の中膜の障害をあげ、次にそれに付随する散在性または巣状の海綿様変性が、とくに海馬周辺部、小脳白質および胸髄の後索に顕著に認められたと記述している。致死量または致死量に近い四エチル鉛を投与された実験動物でも、大脳辺縁系、とくに海馬回と梨状葉に選択的に神経細胞の壊死性の病変が顕著であったという報告がNiklowitz²⁶⁾および赤井

ら²⁷⁾によってなされている。

有機鉛の神経組織に対する作用の本態については、現在まではほとんど解明されてはいない。最近 Hong ら²⁸⁾は、三エチル鉛 2.5 mg/kg を 5 日間連続投与されたラットの海馬、中隔、前頭葉では、投与後 8 日間、メタエンケファリン、Substance P の低下が認められることから、三エチル鉛による中枢性の痛覚鈍麻は、これら大脳辺縁系の神経ペプチドの変化が関連しているのではないかと報告している。一般に、海馬、中隔、扁桃核等を含めた大脳辺縁系は、大脳皮質や視床下部への線維連絡を介して動物の情動性や、外部環境刺激に対する反応性などと密接な関係があるといわれている^{29,30)}。したがって、本実験で観察された三エチル鉛投与動物の「被刺激性の強い亢進」や「活動性の極端な変化」など、三エチル鉛による特徴的な神経症状も、それらの部位の機能的障害と何らかの関連があるものと推察される。

V. ま と め

本研究では、三エチル鉛の急性中毒を、行動中毒学的方法を用いて行い、病理組織学的には中枢神経系に器質的な変化を認めなかったにもかかわらず、「Passive Aggressiveness」や、「Activity Wheel Test における活動性の極端な亢進や低下」などの三エチル鉛による特異な影響を検出した。

量-反応関係からみると、三エチル鉛 5 mg/kg 1 回投与群では、Rota-Rod Treadmill による平衡機能の障害は認められなかったが、Activity Wheel Test で活動性の亢進が観察された。10 mg/kg 投与群では、平衡機能障害と被刺激性の著しい亢進および活動性の極端な亢進と低下を認めた。15 mg/kg および 20 mg/kg 投与群では特有の中枢神経症状を示さないうちに、急激な体重減少後、投与後数日内に死亡した。

行動中毒学的手法を用いることにより三エチル鉛の中毒症状の発現および消失等の経時的な過程についての定量的な把握を行いうることを示した。

本研究の実施にあたり、聖マリアンナ医科大学公衆衛生学教室から三エチル鉛をご提供いただいた。ご助言、ご援助を賜った山村行夫教授、荒井二三夫先生、吉田稔先生に感謝いたします。

また、病理組織学的検索にご協力をいただいた北海道大学医療技術短期大学部中村仁志夫助教授および貴重なご示唆をくださった産業医学総合研究所藤平八郎博士に感謝いたします。

文 献

- 1) Kehoe, R.A.: Tetra-ethyl lead poisoning, clinical analysis of a series of nonfatal cases, J.A.M.A., 85: 108-110, 1927.
- 2) Kehoe, R.A.: Toxicity of tetraethyl lead and inorganic lead salt, J. Lab. Clin. Med., 12: 554-560, 1927.
- 3) 森崎英夫: 四エチル鉛の臨床例, 精神神経学雑誌, 42: 572-579, 1938.
- 4) 赤塚京治: 四エチル鉛中毒, 産業医学, 15: 3-66, 1973.
- 5) 山村行夫, 高倉 淳, 平山二三夫, 山内 博, 吉田 稔: 航空機用燃料タンク清掃作業において発生した四エチル鉛中毒, 産業医学, 17: 223-235, 1975.
- 6) 兵庫労働基準局: 四アルキル鉛中毒に関する調査研究 (B 丸における中毒事例報告), 1969.
- 7) Bolanowska, W.: Distribution and excretion of triethyl lead in rats, Br. J. Ind. Med., 25: 203-208, 1968.
- 8) 荒井二三夫, 山村行夫, 吉田 稔: 四エチル鉛投与とウサギにおける尿および糞便中三エチル鉛, ニエチル鉛, 無機鉛排泄について, 産業医学, 23: 496-504, 1981.
- 9) Buck, J.S. and Kumro, D.M.: Toxicity of lead compounds, J. Pharmacol. Exp. Ther., 38: 161-172, 1930.
- 10) Bullock, J.D., Wey, R.J., Zaia, J.A., Zarembok, I. and Schroeder, H.A.: Effect of tetraethyl lead on learning and memory in the rat, Arch. Environ. Health, 13: 21-22, 1966.
- 11) Avery, D.D., Cross, H.A. and Schroeder, T.: The effects of tetraethyl lead on behavior in the rat, Pharm. Biochem. Behavior, 2: 473-479, 1974.
- 12) 川森正夫, 松本一弥, 松井知子: 四エチル鉛中毒に関する実験的研究 (第 1 報) 急性中毒症状の発現状況と自発行動量の変化, 杏林医会誌, 14: 3-11, 1983.
- 13) 松井知子, 松本一弥, 川森正夫: 四エチル鉛中毒に関する実験的研究 (第 2 報) ラットのオペラント行動に及ぼす影響, 杏林医会誌, 14: 129-135, 1983.
- 14) Xintaras, C., Johnson, B.L. and de Groot, I. (eds.): Behavioral Toxicology—Early Detection of Occupational Hazards, NIOSH, 1974.
- 15) 中村圭二, G. ツビンデン, L.O. ランドール: 向精神薬の薬理, 78-86, 朝倉書店, 東京, 1971.
- 16) Broadhurst, P.L.: Application of biometrical genetics to the inheritance of behaviour, in Personality, H.J. Eysenck (ed.), Vol. 1, 3-102, Routledge & Kegan Paul, London, 1960.
- 17) Cremer, J.E.: Biochemical studies on the toxicity of tetraethyl lead and other organolead compounds, Br. J. Ind. Med., 16: 191-199, 1959.
- 18) Cremer, J.E. and Callaway, S.: Further studies on the toxicity of some tetra and triethyl lead compounds, Br. J. Ind. Med., 18: 277-282, 1961.
- 19) 長谷川弘道: 公害関連物質の毒性, 159-162, 講談社サイエンティフィク, 東京, 1974.
- 20) Schroeder, D., Avery, D. and Cross, H.A.: Tetraethyl lead dose response curve for mortality in laboratory rats, Experientia, 28: 923-924, 1972.
- 21) Springman, F., Bingham, E. and Stemmer, K.L.:

- The acute effects of lead alkyls, *Arch. Environ. Health*, 6: 469-472, 1963.
- 22) Hayakawa, K.: Microdetermination and dynamic aspects of *in vitro* alkyl lead compounds (Part 2) Studies on the dynamic aspects of alkyl lead compounds *in vitro*, *Jpn. J. Hyg.*, 26(6): 526-535, 1972.
 - 23) Bolanowska, W., Pitrowski, J. and Ganczynski, H.: Triethyl lead in the biological materials in cases of acute tetraethyl lead poisoning, *Arch. Toxikol.*, 22: 278-282, 1967.
 - 24) 松本一弥, 松井知子, 川森正夫: 急性四エチル鉛中毒の実験的研究 (第1報) 四エチル鉛がラットの睡眠-覚醒サイクルに及ぼす影響について, *日衛誌*, 34: 670-676, 1979.
 - 25) 中野隆雄, 今枝 実, 竹内知夫, 猪瀬 正: 急性四エチル鉛中毒の1例—臨床病理学的検討, *神経研究の進歩*, 22: 376-385, 1978.
 - 26) Niklowitz, W.J.: Ultra structural effects of acute tetraethyl lead poisoning on nerve cells on the rabbit brain, *Environ. Res.*, 8: 17-36, 1974.
 - 27) 赤井契一郎, 山田和昭, 内ヶ崎新也, 河口礼子, 渡辺和美, 川森正夫, 松井知子, 松本一弥: 実験的急性四エチル鉛中毒の中樞神経系病変について, *杏林医会誌*, 13: 303-313, 1982.
 - 28) Hong, J., Tilson, H.A., Hudson, P., Ali, S.F., Wilson, E.W. and Hunter, V.: Correlation of neurochemical and behavioral effects of triethyl lead chloride in rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 69: 471-479, 1983.
 - 29) Isaacson, R.L.: *The Limbic System*, New York, Plenum Press, 1974.
 - 30) Kimble, D.P.: The effects of bilateral hippocampal lesions in rats, *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 56: 273-283, 1963.

著者への通信先: 岸 玲子, 〒060 札幌市中央区南1条西17丁目 札幌医科大学公衆衛生学教室
Reprint requests to Department of Public Health, Sapporo Medical College, Minami 1-jo
 Nishi 17-chome, Chuo-ku, Sapporo, 060 Japan (R. Kishi)