

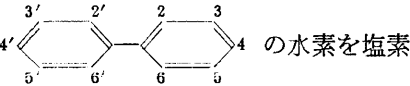
PCBの毒性の病理学的研究

宇内 玄* 岡部 悦子** 関 あや子**
 武田くらら** 丸若 和子** 邑上多恵子**
 森川 順子** 山本 理子**

A Pathological Study on the Toxicity of Polychlorinated Biphenyl

Gen Udai, Etsuko Okabe, Ayako Seki, Clara Takeda,
 Kazuko Maruwaka, Taeko Murakami, Junko Morikawa
 and Michiko Yamamoto

はじめに

PCBは Polychlorinated Biphenyl の略称であつて Biphenyl  の水素を塩素でおきかえたものである。Biphenyl は10個の水素 (2~6 と 2'~6') があるからPCBには1塩素化合物から10塩素化合物までである。市販のPCBはこのような化合物の混合物であつて、3~6の塩素化合物が普通に使われている。PCBには 1) 水に不溶、有機溶媒、油によく溶け、プラスチックともよく混合する。2) 化学的に安定で、各種薬剤によく耐え分解されにくい。3) 不燃性であること 4) non-drying であつて薄い膜状にしても乾燥しない。5) 電気的絶縁性が高い。などのすぐれた性質がある。そのため、PCBの用途はきわめて広く、日本の年間生産量は10,000~12,000 t といわれ、輸入品を含めると年間使用量はさらに大量となる。PCBの環境汚染は1966年に Jensen がワカマスおよびワシにPCBを見出しことから問題になったが、現今では先進工業国の各地が高度のPCB汚染をうけており、とくに急速に工業化の進んだ日本では甚しい。環境汚染、とくに生物汚染が進み、日本近海に産する魚介類のPCB含有量の高いことは周知のとおりである。蛋白資源の多くを魚介類に依存する日本人にとってPCBの生体影響を明らかにすることは

急を要する問題の一つである。たまたま、カネミ油症の問題もあつて国の内外においてPCBの毒性研究がとりあげられるようになったのは当然であり^{2~5)} わたしどもの研究室においても食品汚染の生体影響の研究の一環としてPCBの生体影響をとりあげた。現今まで^{6~15)} に若干の知見がえられたので、その概要について述べる。

実験成績

I. LD₅₀ について

dd系マウス(雌)にビニールゾンデーを用いてカネクロール300を経口的に1回投じた時のLD₅₀ すなわち半数致死量をLitchfield法¹⁶⁾で算出すると2.240 mg/kgであった。すなわち、60 kgの体重の成人で、124.4 gを1回にとると半数の人が死亡することになる。

II. 急性毒性について

体重90 g前後のWistar系シロネズミ40頭を対照群と実験群に分け、対照群(♂, ♀各10頭)は日本クレアCE-2の粉末飼料で飼育した。実験群(♂, ♀各10頭)は5000 ppmのPCB(カネクロール300)を含むCE-2粉末飼料で飼育した。なお、動物は二重底の金網ケージで飼育し、水および飼料は自由摂取とした。室温は23°±2°Cとした。

臨床経過: 対照群は実験期間中順調に体重増加を示した。毛並みもよくて光沢があり、外表所見に異常が観察されなかった。対照動物の摂取飼料量は1頭1日量で♀, 14.1 g, ♂14.7 gであった。実験群は実験3

* 本学栄養生理・病理学研究室

** 昭和47年度卒業生

日目から飼料摂取量が減少しはじめ、実験期間の1頭1日の平均摂取量は♀6.6g, ♂6.8gであった。従って1日のPCB摂取量は33mg(♀)34mg(♂), すなわち330mg/kg, および340mg/kgとなる。動物は2~3日頃からしだいに毛が立ってきて、光沢を失って毛並みが悪くなり、4日頃から死亡例が続出した。生存例(♀, ♂各5例)は9日目に屠殺した。9日目に殺したのは予備実験で10日目をすぎると全動物が死亡することが判っていたので病理組織学的検索に資するためであった。各群の体重曲線は図1に初体重および終体重の平均値を表1に示す。

図1

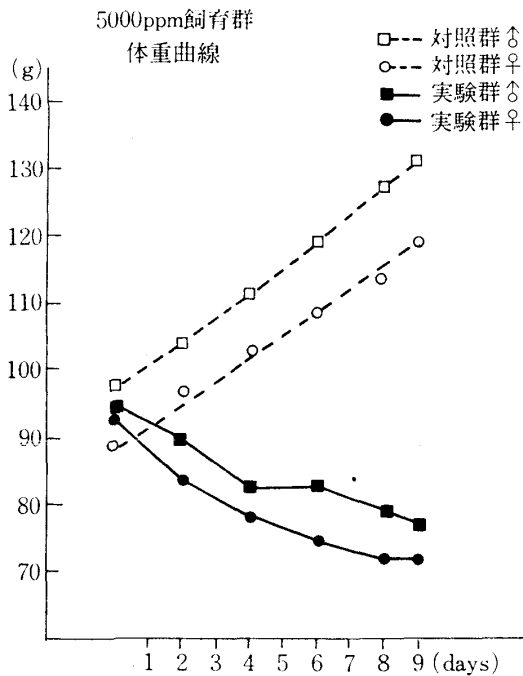


表1

		対 照 群	実 験 群
初体重	♀	88.70 ± 4.34g	91.22 ± 2.86g
	♂	97.90 ± 3.41	94.00 ± 5.09
終体重	♀	119.30 ± 12.16	73.11 ± 10.32 **
	♂	131.30 ± 9.44	77.12 ± 7.10 **
体 重 増加量	♀	32.60 ± 15.46	-(18.11 ± 12.04)**
	♂	33.40 ± 7.27	-(16.87 ± 2.28)**

(** P = 0.01)

剖検所見：対照群では外表所見に異常所見が観察されなかつただけでなく、内景所見においても全臓器に異常が認められなかつた。

実験群においては外表所見ではまず毛並みが悪くて

光沢がなく、対照群に比べて小さい。皮下脂肪、骨格筋の発育は悪かつた。胸部臓器では胸腺の萎縮が目立つた。心には異常はみられなかつた。肺は生存例では軽度のうっ血が認められたにすぎないが、死亡例では高度のうっ血と出血が観察された。腹部臓器では肝の腫脹肥大が著しく、例によっては黄色斑が認められた。胃では少数例に出血性びらんが観察された。脾は萎縮がみられ対照群より著しく小さかつた。腎では軽度の重量増加があり、精巣では重量の減少がみられた。脳は肉眼的に異常は観察されなかつた。各臓器の湿性重量の平均値および平均比体重重量は表2, 3に示した。

組織学的所見：対照群には全例異常が観察されなかつた。実験群には次のような変化が観察された。心、血管系には著変はみられなかつた。肺は死亡例では高度のうっ血および出血が観察された(写真3)。生存例では軽度のうっ血がみられた。肺胞上皮および気管枝上皮には剥離が観察された。肺胞腔内には空泡にとむ大食細胞が認められた。胃では少数例に出血性びらんを認めた。カタル性胃炎も観察された。胃腺は一般に分泌空泡にとみ分泌能の亢進がうかがわれた。小腸では吸収上皮内に多数の小空泡が観察され、さらに粘膜固有層にも空泡の集積や大食細胞の出現がみられた。これらの空泡はPCBが標本作製の操作によって有機溶媒によって抽出されて生じたものと思われる。Paneth細胞の分泌増加も観察された。大腸では粘膜層の盃細胞の増加が著しく、盃細胞自身の胞体の増加と空泡化が高度に認められた。肝では散在性に壊死巣がよくみられた(写真1)。この部位では肝細胞は崩壊消失し、好中球の出現がみられた。壊死巣以外の肝細胞では細胞質が小空泡で充満する泡沫様細胞が散在性に認められたり、また、円形の硝子様小体の出現も時に認められた(写真2)。後述の慢性変化と異り、脂肪変性は観察されなかつた。星細胞の変化は不著明であり、血管、胆管系には変化はなく結合織の増加もみられなかつた。脾の変化は比較的軽微であつた。腎では腎小体の変化は不著明であつたが尿管上皮の空泡出現、管腔内へのコロイド円柱様物質の出現がよく観察された。精巣では細精管の精子形成能の減弱がみられ、精細胞の著減、巨細胞の出現がよく認められた(写真4)。卵巣では卵胞数が少く、卵胞の顆粒層細胞の崩壊、好中球の出現がよく認められた(写真5)。脾はリンパ濾胞が著しく小さくなつてリンパ球が著減するのが観察された。脳には著変は観察されなかつた。下垂体では前葉の腺細胞に分泌空泡の増加が軽度みられるにすぎなかつた。甲状腺および上皮小体には著変は認められなかつた。副腎では皮質の延長および細胞の肥大が

表2

湿性臓器重量, 平均絶対重量

	脳	心臓	左肺	右肺	肝臓	脾臓	左腎	右腎	左精巣	右精巣	卵巣	胸腺	副腎	下垂体	甲状腺
対照 ♀	1.58 ±0.10	0.45 ±0.07	0.24 ±0.08	0.47 ±0.15	5.75 ±0.92	0.47 ±0.11	0.52 ±0.09	0.54 ±0.09			75.50 ±26.09	0.28 ±0.08	51.50 ±5.91	10.44 ±3.04	14.44 ±6.40
対照 ♂	1.62 ±0.05	0.56 ±0.05	0.39 ±0.10	0.55 ±0.13	6.06 ±0.55	0.62 ±0.13	0.63 ±0.06	0.65 ±0.06	0.93 ±0.15	0.93 ±0.15		0.40 ±0.07	45.10 ±0.07	9.60 ±1.71	19.66 ±5.6
5000ppm ♀	1.46** ±0.06	0.30** ±0.04	0.26 ±0.07	0.33* ±0.08	7.69** ±1.49	0.19** ±0.06	0.45 ±0.07	0.47 ±0.06			50.28* ±6.10	0.03** ±0.03	36.11** ±8.12	7.75 ±3.61	10.88 ±4.04
5000ppm ♂	1.53** ±0.11	0.36** ±0.06	0.32 ±0.12	0.40* ±0.12	7.76* ±2.22	0.19** ±0.05	0.45 ±0.05	0.48** ±0.04	0.66** ±0.09	0.65** ±0.09		0.07** ±0.03	30.50** ±3.31	7.50 ±3.96	9.37 ±3.11

* P=0.05 ** P=0.01 (○印mg, その他はg)

表3

平均比体重重量

	脳	心臓	左肺	右肺	肝臓	脾臓	左腎	右腎	左精巣	右精巣	卵巣	胸腺	副腎	下垂体	甲状腺
対照 ♀	1.340 ±0.171	0.384 ±0.052	0.203 ±0.079	0.398 ±0.131	4.805 ±0.414	0.352 ±0.082	0.439 ±0.062	0.456 ±0.078			0.063 ±0.023	0.238 ±0.056	0.043 ±0.003	0.009 ±0.002	0.012 ±0.006
対照 ♂	1.240 ±0.069	0.433 ±0.020	0.302 ±0.066	0.423 ±0.100	4.615 ±0.321	0.508 ±0.091	0.482 ±0.053	0.500 ±0.063	0.711 ±0.089	0.715 ±0.079		0.304 ±0.074	0.034 ±0.007	0.007 ±0.001	0.014 ±0.004
5000ppm ♀	2.055** ±0.427	0.433 ±0.124	0.378 ±0.187	0.476 ±0.196	10.042** ±1.309	0.250** ±0.080	0.628** ±0.120	0.660** ±0.148			0.067 ±0.013	0.051** ±0.044	0.051 ±0.020	0.011 ±0.005	0.014 ±0.004
5000ppm ♂	2.012** ±0.304	0.477 ±0.115	0.435* ±0.202	0.542 ±0.212	9.94** ±2.288	0.257** ±0.053	0.588** ±0.053	0.627** ±0.043	0.850** ±0.132	0.848** ±0.141		0.092** ±0.033	0.040 ±0.007	0.010 ±0.005	0.012 ±0.03

* P=0.05 ** P=0.01

みられ、とくに束状帯に著しかった。胸腺は萎縮が著しく、皮質は幅が著しく狭少となってリンパ球の減少が目立った。髄質においては細網細胞の膨大、空泡出現が観察された。

すなわち、上述の所見からPCBによる変化としては肝障害が著しく、巣状の壊死部位が認められたほか肝細胞には硝子様小体の出現、空泡変性や個々の細胞壊死が観察された。この他に肺の高度のうっ血および出血がみられ、これは死因となっている場合が多かった。これはPCBが肺胞腔をおよ肺胞表面活性物質に溶存して呼吸が障害されることが原因と思われる。さらに生殖腺の精子形成能の抑制および卵胞の崩壊などはPCBの生体影響の大きな面といえよう。また、胸腺の退縮、脾の萎縮などは抗体生産の問題とからむだけに、その影響するところも大きいと思われる。

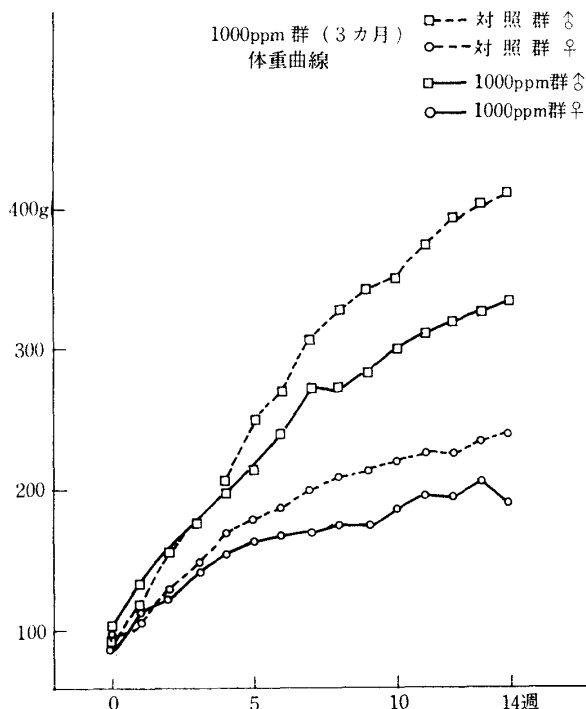
Ⅲ. 慢性毒性について

Wistar シロネズミ 200頭 (♂, ♀, 各100頭) を対照群と実験群に2大別し、対照群は♂, ♀ともに25頭を用い、日本クレアCE-2 粉末飼料で飼育した。対照群は実験開始3カ月後に1000 ppm 飼育群と同数の♂, ♀各10頭を殺した。その後は6, 9, 12月および2年後の実験群の屠殺数に併せて適宜に殺して観察に供した。実験群は50ppm, 500ppm および1000ppm の3投与量群を設定した。50 ppm 群および1000 ppm 群はPCBとしてカネクロール300を用いた。500 ppm 群は3群に分け、カネクロール200, 300, および600をそれぞれ与えた。これはPCB中のClの数による生体影響に差異があるかどうかをみるためである。従って実験群は5群で各群ともに♂, ♀各15頭を用いた。500ppm 群および50ppm 群はそれぞれ1年および2年慢性毒性として実験続行中ないし検索中であるので本篇においては1000 ppm 投与群を中心にした3カ月慢性毒性について述べる。

臨床経過：対照群は実験期間中を通じて順調に経過して異常が観察されなかった。実験群はやや毛が立っている程度であって外観ではとくに異常が認められな

かった。しかし体重増加は図2に示すように対照群に比べて悪かった。各群の始および終体重の平均値は表4のとおりで、♀で58g, ♂で76gの体重増加の減少がみられた。なお動物1頭のPCB総摂取量は平均♀1077.2mg, ♂1631.2mgであった。

図2



臨床検査所見：実験開始3カ月後の屠殺時における血液および血液化学の所見はつぎのとおりであった。実験群においては例によっては対照群に比べてヘマトリットの軽度の低下、赤血数の減少、ヘモグロビン量の減少がみられた。白血球の軽度の増多がみられる例もあった(表5)。これは剖検により肺に気管支肺炎または肺膿瘍のあることがわかった。従って白血球増多症は二次的感染によるものと考えられる。血液の生化学的検査としてはCa, 無機P, 血糖値, 血中尿素窒素, 尿酸, コレステロール, 総蛋白, アルブミン, 総ビリルビン, アルカリフォスファターゼ, GPT,

表4

	対 照 群		1000 ppm 群	
	♀	♂	♀	♂
初体重 (g)	88.22 ± 6.22	94.90 ± 4.68	92.00 ± 5.37	100.00 ± 6.24
終体重 (g)	236.89 ± 29.04	411.00 ± 47.66	183 ± 19.91**	330.30 ± 30.75**

** P = 0.01

表5 血液検査所見

動物番号	対 照 群				1000 ppm 群			
	ヘマトク リット %	白血球数	ヘモグロ ブリン量 mg/dl	赤血球数 ×10 ⁴	ヘマトク リット %	白血球数	ヘモグロ ブリン量 mg/dl	赤血球数 ×10 ⁴
♀								
1	49.5	6800	15.7	792	36.0	6600	11.3	604
2	41.5	5100	14.9	750	—	—	—	—
3	43.0	6100	14.5	722	—	—	—	—
4	43.5	7600	15.3	712	37.5	5600	12.2	594
5	—	—	—	—	32.5	6700	12.2	636
6	—	—	—	—	34.5	4600	11.8	618
7	—	—	—	—	39.5	7700	12.6	694
8	—	—	—	—	36.5	5200	12.6	660
9	—	—	—	—	40.5	6000	13.8	674
10	—	—	—	—	39.5	10500	13.8	670
♂								
1	45.5	8900	15.5	788	40.0	11100	13.1	656
2	49.0	7400	16.1	912	44.5	10600	14.2	704
3	47.0	9300	15.3	764	43.5	6500	14.2	682
4	44.5	8800	15.1	756	43.5	9200	14.2	748
5	44.0	10400	15.3	734	42.5	9100	14.0	778
6	42.5	11700	14.5	814	41.5	13200	13.4	674
7	46.0	10800	15.7	844	48.5	13400	15.0	730
8	45.5	11200	15.3	842	39.5	6600	12.4	700
9	47.5	9800	17.3	856	42.0	14700	13.4	658
10	45.5	13900	15.7	822	40.0	7900	13.0	694

GOTについて検索し、その成績は表6, 7に示した。これらの各値は対照群においてもかなりの個体差があって実験群と対照群の間に有意差を認めがたい。しかし、実験群においてGOT値の上昇が著しく、GPT値も実験群に高い傾向がみられた。アルカリ、フォスファターゼも対照群の1例の異常な高い値のほかは、実験群に高かった。

剖検所見：対照群には異常は観察されなかった。実験群においては肺には肺炎後無気肺、肺膿瘍がよく観察された。肺膿瘍はかなり高度のものも認められた。肝は対照群に比べると大きく、うっ血、ないし、にくづく肝を示すものも認められた。脾は実験群においてやや小さいものが多かった。その他の臓器は肉眼的に著変が観察されなかった。なお臓器の湿性重量および絶対重量は表8, 9に示した。

組織学的所見：対照群に異常は観察されなかった。実験群はつぎのような所見が認められた。肺では気管枝上皮の剝離がみられた。肺胞腔では胞体が大小の空泡で充満した大食細胞がよく観察された。実験群ではよく化膿性気管枝ないし肺炎が多数例にみられ、膿瘍

形成の高度なものも認められた。肝では大きな単状壊死は観察されなかったが、少数の肝細胞の壊死のほか、泡沬様を呈する胞体が空泡で充満する肝細胞がよく観察された。このものはズダンⅢ染色で脂肪滴が証明されるものが多かった。星細胞には異常はなく、結合織の増殖、血管系の変化など観察されなかった。消化管では胃腺細胞の軽度の分泌亢進、腸管の盃細胞の軽微な増加がみられるものがあった。脾には異常は観察されなかった。脾ではリンパ濾胞の萎縮とリンパ球の減少がみられた。精巣では間質細胞の増加はよくみられ、その他に精細管の精子形成能の減弱がみられるものもあった。卵巣では卵胞の崩壊、閉鎖がよく観察された。腎では尿細管上皮の変性が軽度ながらみられるものがあった。下垂体では前葉細胞の空泡出現、胸腺では軽度のリンパ球、前葉細胞の分泌空泡の増化が観察された。胸腺は皮質、髓質ともに幅員の減少がみられ、リンパ球の減少が著明であった。甲状腺の濾胞上皮の分泌空泡の増加が観察された。副腎では皮質の幅員の延長、胞体の脂肪球の増加が認められた。脳には異常は認められなかった。すなわち、3カ月慢性で

表6 血液生化学的検査成績 対照群

	Ca [#] mg %	Inor. Phos. mg %	Glu. mg %	BUN mg %	Uri. A. mg %	Chol. mg %	T. P. g %	Alb. g %	T.Bili. g %	Alk. Phos. mu/ml	GPT *	GOT mU/ml
♀												
1	9.1	5.0	186	28.0	2.6	90	7.0	4.0	0.2	70	60	310
2	10.7	5.6	232	32.2	2.7	70	7.9	4.8	0.2	144	46	254
3	10.2	6.3	192	26.0	3.1	76	7.2	4.1	0.2	80	46	254
4	9.3	6.0	200	25.0	2.4	74	7.2	3.9	0.2	136	60	254
♂												
1	9.5	8.2	186	21.0	2.3	156	7.0	3.7	0.4	160	42	236
2	9.4	7.4	152	19.0	1.6	88	7.2	3.1	0.2	150	58	294
3	9.0	7.4	166	26.0	1.4	84	7.1	3.0	0.2	146	50	260
4	9.1	8.0	148	18.4	3.2	70	6.8	2.8	0.2	104	42	406
5	9.2	7.4	164	20.4	2.2	80	6.8	2.6	0.2	110	42	226
6	8.8	8.2	156	19.6	2.2	68	6.6	2.8	0.1	146	34	244
7	8.8	6.8	148	22.0	2.6	78	6.4	3.0	0.1	160	42	344
8	9.5	7.8	190	22.0	2.8	158	7.0	3.2	0.2	230	48	270
9	9.2	6.4	186	19.0	1.6	80	7.1	2.2	0.1	100	48	240
10	9.0	7.0	186	24.4	2.4	66	6.8	2.8	0.1	116	40	294

* Karmen 単位

略注

Inor. Phos. 無機リン酸 T. P. 総蛋白量 Glu. : 血糖量
 Alb. アルブミン BuN : 血中尿素窒素 T. Bili. 総ビリルビン
 Uri. A. 尿酸 Alk. Phos. アルカリフォスファターゼ Chol. コレステロール
 GPT : glutamic pyruvic transaminase GOT : glutamic oxaloacetic transaminase

表7 血液生化学的検査成績 1000 ppm群

No.	Ca [#] mg %	Inor. Phos. mg %	Glu. mg %	BuN mg %	Uri. A. mg %	Chol. mg %	T. P. g %	Alb. g %	T.Bili. mg %	Alk. Phos. mu/ml	GPT *	GOT mU/ml
♀												
1	10.2	7.0	150	32.6	2.2	120	7.4	3.5	0.2	106	—	570以上
2	10.2	7.8	128	22.4	2.8	110	7.2	3.0	0.2	136	63	570以上
3	9.9	6.3	171	21.0	3.0	165	7.2	3.9	0.3	219	56	435
4	9.3	5.7	165	19.5	2.1	90	6.6	3.4	0.2	114	54	137
5	10.0	7.4	134	32.6	2.2	140	7.8	3.1	0.2	144	70	420
6	9.0	6.0	170	25.4	1.8	118	6.8	3.6	0.3	80	66	534
7	9.8	5.2	134	18.0	2.2	132	6.8	3.6	0.3	80	—	400
8	29.4	14.1	405	51.0	6.0	420	23.7	11.3	0.8	189	68	570以上
9	9.6	5.7	150	21.0	2.4	120	6.3	2.6	0.2	102	60	561
10	9.9	6.3	150	24.0	1.5	135	7.2	4.0	0.2	135	70	381
♂												
1	10.5	9.1	130	34.0	2.4	146	7.7	3.3	0.5	136	76	344
2	9.7	8.5	130	22.0	2.4	98	6.4	2.6	0.3	180	114	570以上
3	10.0	7.1	166	25.0	1.1	88	8.0	2.7	0.3	206	96	312
4	9.6	7.7	166	24.0	2.0	82	7.0	3.0	0.3	200	68	470
5	9.6	7.4	160	20.0	2.2	86	7.4	2.9	0.3	146	52	340
6	10.9	8.0	190	34.4	1.6	86	8.5	3.2	0.3	190	76	436
7	10.0	7.8	132	16.0	1.4	86	7.6	3.3	0.3	106	82	288
8	10.1	7.4	168	20.4	2.3	78	7.4	2.8	0.3	156	60	312
9	10.0	7.9	148	26.6	1.8	78	6.0	2.5	0.2	166	60	288
10	9.8	7.0	144	15.4	1.2	78	7.0	2.4	0.3	206	50	248

略号は前表と同じ

* Karmen 単位

表8

湿性臓器重量, 平均絶対重量

	脳	心臓	左肺	右肺	肝臓	脾臓	左腎	右腎	左 [○] 卵巣 [○] 精巣	右 [○] 卵巣 [○] 精巣	胸腺 [○]	副腎 [○]	下垂体 [○]	甲状腺 [○]
対照 ♀	1.85 ±6.22	0.80 ±0.11	0.48 ±0.14	0.59 ±0.11	7.92 ±1.22	0.46 ±0.08	0.91 ±0.09	0.90 ±0.11	137.00 ±27.92	137.00 ±27.92	0.37 ±0.09	80.55 ±11.40	9.67 ±1.73	18.78 ±7.21
対照 ♂	1.92 ±0.16	1.28 ±0.19	0.73 ±0.14	1.17 ±0.36	12.29 ±2.80	0.69 ±0.10	1.38 ±0.18	1.42 ±0.20	2.54 ±0.31	2.47 ±0.42	0.52 ±0.12	63.60 ±17.88	9.30 ±1.00	20.20 ±7.28
1000 ppm ♀	1.67** ±0.07	0.60** ±0.09	0.58 ±0.62	0.70 ±0.49	8.81 ±1.59	0.39* ±0.05	0.91** ±0.09	0.74** ±0.11	118.00 ±3.00	118.00 ±3.00	0.29 ±0.13	49.00** ±4.47	8.30 ±3.00	15.10 ±4.00
1000 ppm ♂	1.79* ±0.06	1.07** ±0.10	0.74 ±0.27	0.83 ±0.20	17.93** ±1.98	0.58* ±0.08	1.26 ±0.25	1.24 ±0.19	2.47 ±0.42	2.45 ±0.39	0.42 ±0.15	64.30 ±9.48	8.10 ±1.41	23.60 ±5.57

([○]印 mg, その他はg) * P=0.05 ** P=0.01

表9

平均比体重重量

	脳	心臓	左肺	右肺	肝臓	脾臓	左腎	右腎	左 [○] 卵巣 [○] 精巣	右 [○] 卵巣 [○] 精巣	胸腺	副腎	下垂体	甲状腺
対照 ♀	0.790 ±0.0968	0.339 ±0.0423	0.200 ±0.0477	0.254 ±0.0615	3.333 ±0.0477	0.194 ±0.0218	0.383 ±0.0360	0.384 ±0.0460	0.058 ±0.0119	0.058 ±0.0119	0.160 ±0.045	0.0346 ±0.0460	0.0041 ±0.0000	0.0081 ±0.0036
対照 ♂	0.472 ±0.0653	0.311 ±0.0366	0.179 ±0.0441	0.287 ±0.0929	3.010 ±0.681	0.171 ±0.0173	0.338 ±0.3360	0.346 ±0.0369	0.608 ±0.130	0.622 ±0.0824	0.125 ±0.0192	0.0155 ±0.0039	0.0022 ±0.0000	0.0049 ±0.0014
1000 ppm ♀	0.914 ±0.1031	0.325 ±0.0259	0.330 ±0.3772	0.384 ±0.2909	4.760** ±0.497	0.213 ±0.0313	0.395 ±0.0295	0.400 ±0.0263	0.0635 ±0.0198	0.0835 ±0.0198	0.160 ±0.077	0.0269** ±0.0041	0.0045* ±0.001	0.0083** ±0.0017
1000 ppm ♂	0.544 ±0.0532	0.326 ±0.0246	0.225 ±0.0979	0.253 ±0.0644	5.460** ±0.401	0.176 ±0.0246	0.380 ±0.0694	0.377 ±0.0479	0.720 ±0.100	0.746 ±0.1205	0.130 ±0.0410	0.0195** ±0.00265	0.0024 ±0.0000	0.0071** ±0.0010

* P=0.05 ** P=0.01

は肝の変化がもっとも著明であったほか、腎炎、肺膿瘍が合併症としてよく観察された。生殖腺においても精子形成能の低下、卵巣の卵胞成熟の抑制ないし崩壊がみられたのである。

Ⅳ. 性周期の影響について

P C Bを50, 500および1000 ppm 含む飼料で2~3ヵ月飼育した雌各5頭の陰膏の塗抹標本について性周期の変遷を検査して対照群のそれと比較した。

対照群は図3に示すように個体によって多少の不規則性はあるが、ほぼ4~9日の周期で静止期、発情前期、発情期、発情後期の4時期が規則的に交替するのが観察された。実験群では50 ppm 投与群から性周期の乱れが認められた。観察期間中を通じてサイクルの期間の短縮または延長がみられたり、発情期の短縮、または著しい延長がみられた(図4)。500 ppm 群においてもほぼ同様な変化が認められるとともに静止期、発情前期の延長、発情期の短縮が目立った(図5)。1000 ppm群では発情期の著しい短縮が認められ、そのため静止期、発情前期、発情後期のみが認められる期間がみられた(図6)。このような性周期の乱れは卵巣の組織学的所見から卵胞の崩壊、成熟異常による性ホルモンのアンバランスが影響していると思われる。また、肝細胞にも変性、壊死がみられているので肝細胞の性

図3

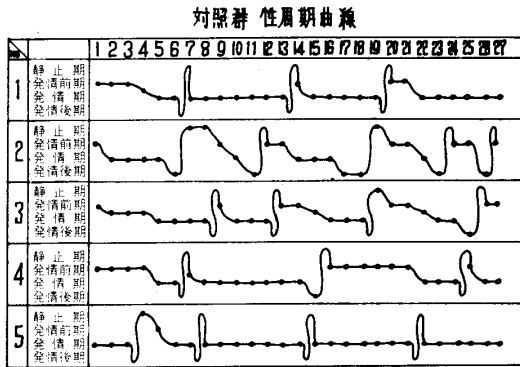


図4

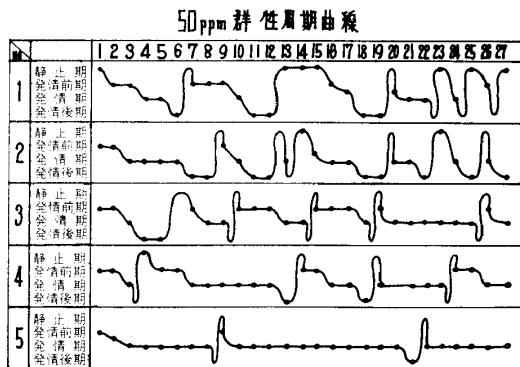


図5

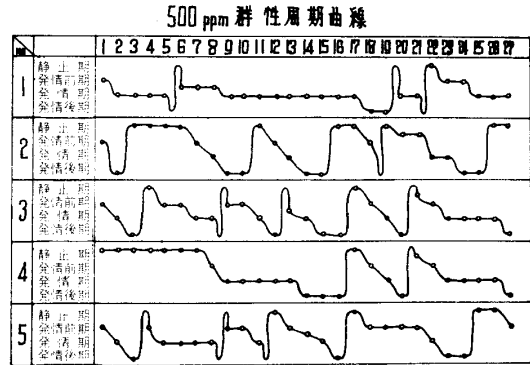
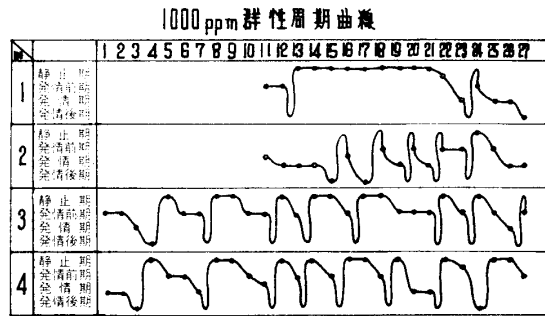


図6



ホルモン分解能の異常もあずかっているものと考えられる。

Ⅴ. 催奇性について

シロネズミを50, 500, 1000 ppm, P C B含有飼料で飼育し、それより出産するネズミにどんな影響が現われるかをみた。すなわち、上述の飼料で体重100g前後の雌雄のWistar系シロネズミを2~3ヵ月飼育したのちに雌雄のシロネズミを同じケージ内に入れて交尾させて生れ出る子ネズミについて肉眼形態学的観察を行なった。

対照群：対照群5腹の出生児数は7~12であった。死産例はなく、分娩状態にも異常はなかった。子ネズミは2腹においてそれぞれ2体および1体が親に食べられた他は順調に成育をとげ、17日目頃から開眼し、21日目に離乳させたが、その後も正常に発育した。親に食べられた子ネズミは前日までは異常が観察されなかった。これは恐らく観察中に親が興奮したためと思われる。3週目までの哺育率は事故死を含めて80~100%であった。

50ppm群：実験群は対照群に比べて妊娠動物を得るのが困難であった。これは性周期の乱れや、精巣の組織学的所見からも容易に理解されると思われる。そのため長期にわたって実験し、5腹の実験群を得た。出産数は7~11頭であって異常がなかった。しかし、対照群に比べて途中死亡数が多く、哺育率が悪かった。

表10 胎 児 影 響

		出産子数	死産数	途 中 死 亡 数	生存数	哺 育 率 %	奇 形	臨 床 経 過 剖 検 所 見
対 照 群	1	10	0	2	8	80	—	2例事故死, その他異常なし
	2	12	0	1	11	91	—	1例事故死, その他異常なし
	3	7	0	0	7	100	—	全例, 順調に成長した
	4	7	0	0	7	100	—	〃
	5	12	0	0	12	100	—	〃
50 ppm 群	1	8	0	2	6	75	—	子ネズミの体重増加の抑制
	2	10	0	3	7	70	—	〃
	3	7	0	6	1	14	—	〃
	4	8	0	2	6	75	—	〃
	5	11	11	0	0	0	—	母獣分娩中死亡
500 ppm	1	5	5	0	0	0	短尾症1 無脾症1	胎児の軟化 内臓披裂など
	2	0	0	0	0	0	—	母獣性器出血
	3	11	0	5	6	55	—	子ネズミの体重増加の抑制
	4	3	0	0	3	100	—	子数の減少
1000 ppm	1	7	2	5	0	0	無心体, 2	7日から子ネズミ死亡
	2	1	1	0	0	0	—	子数の減少
	3	11	0	11	0	0	—	12日から子ネズミ死亡

生存子ネズミは一般に対照にくらべて体重増加の減少がみられた。1腹(No.5)において分娩中に母獣が死亡した。剖検すると第一子は死亡後かなりの時間が経過し軟化していたが、他の10子は比較的短時間内に死亡したものであり、母獣の死亡とほとんど時を同じくしているものと推察された。正常飼育でシロネズミが分娩中死亡するのは著者の経験では今までになかった。これはやはりPCBの影響と思われる。

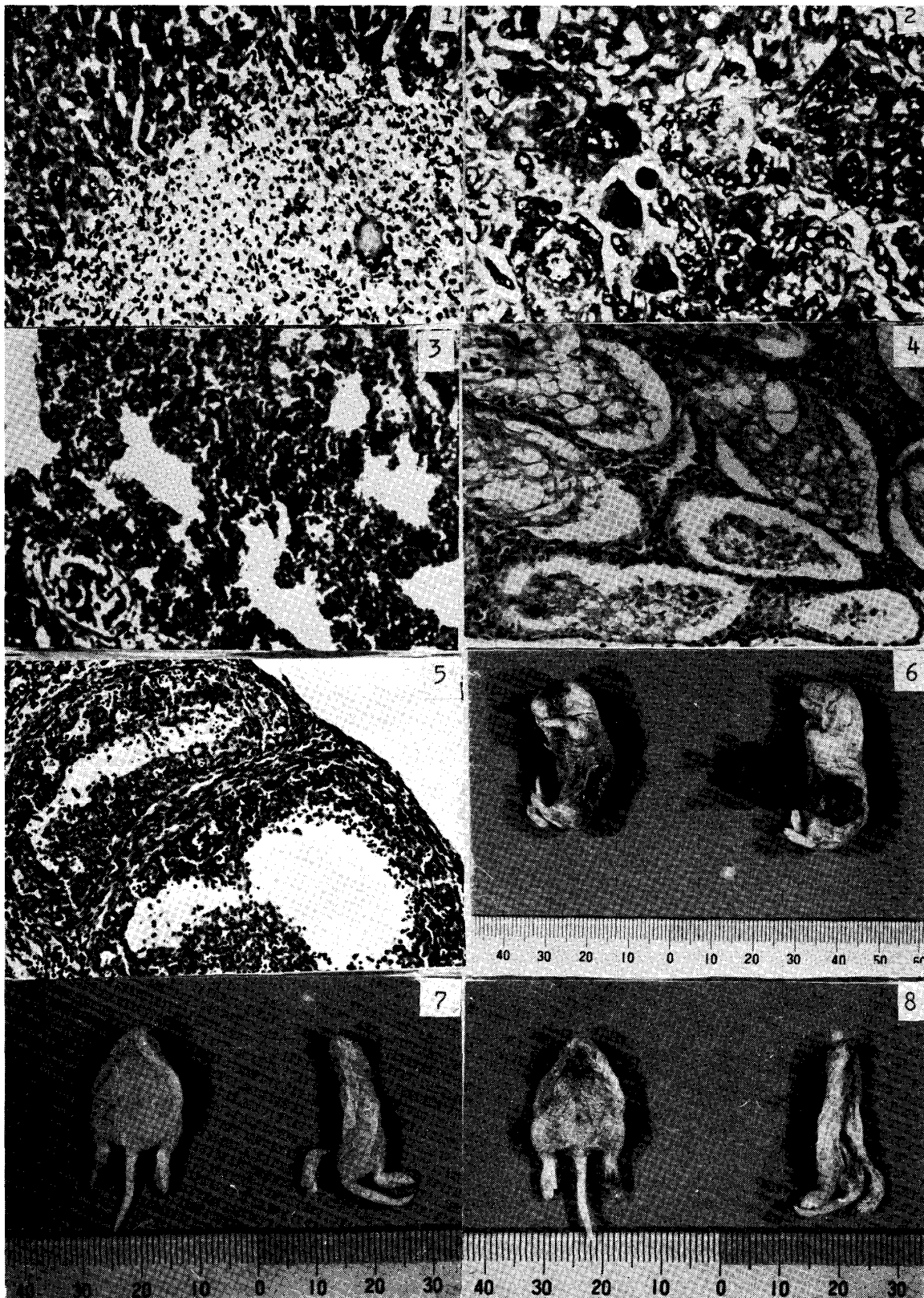
500 ppm 群：4腹のうち1腹は母獣が体重増加を示し肉眼的にも腹部の増大を認めたが、その後体重増加を示さず、腹囲も減少し、しかも母獣に性器出血が観察された。これは母体内で胎児が死亡して吸収され、一部出血塊となって排泄されたものと思われた。この群の出産子数は3~11におよんだ。11子の例を除くと3および5子で明らかに子数の減少がみられた。5子出産例は全例が死産であって体に軟化がみられ、腹壁の欠損、内臓の披裂が認められた(写真6)。また、1頭に短尾症がみられ、1頭には剖検上、無脾症が確認された。2腹のみネズミの生存例(哺育率55%および100%)から♂8頭、♀1頭が2世としてえられた。この動物の所見について稿を改めて報告する。しかし、著しく雌性動物の生存率の低下がうかがわれる。この雌は2回死産を経験し、3回の分娩中に死亡した。50 ppm群でも述べたようにPCB飼育群で分娩死亡例が

よく経験されるのである。

1000 ppm 群：3腹の出産例がえられた。第1腹は7子を出産し、そのうち2体の奇形(写真7, 8)がえられた。この2体はいずれも無心体であって頭、両上肢の形成がなかった。内臓の形成も認められなかった。性器の発育もなく、いずれも無性無頭無心体であった。他の5頭の子ネズミもいずれも哺育中に死亡し3週後に生存例をうるができなかった。第2腹は1頭の死産子のみを分娩した。シロネズミは幼若母獣を除けば1腹の子数は5~6頭以上が普通であるので著しく子数の減少がみられたことになる。第3腹は11子を出産したがいずれも成育がわるく、子ネズミは体重増加が悪く、腹部膨満を示しいずれも死亡した。すなわち、1000 ppm群で子数の著減、死産および奇形がみられたほか全子数が死亡したのである。

ま と め

PCBを含む飼料でシロネズミを飼育して病理学的に検索して上述のような結果がえられた。PCBのLD₅₀はマウスでは1回経口投与で、2.240mg/kgで従来の文献によく一致する。⁴⁻⁵⁾連続投与ではシロネズミで330~340 mg/kg/dayで動物は4日目頃から死亡しはじめ10日目位で全動物が死亡する。すなわち、連続投与で毒性が増強するのである。PCBの臓器におよぼ



1. 5000ppm群, 肝, H-E, 10×10, 中心静脈をかこむ壊死巣。
2. 同, 10×40, 壊死巣周辺部, 円形の硝子体がみられる。
3. 5000ppm群, 肺, H-E, 10×10, 肺胞内の出血。
4. 5000ppm群, 精巣H-E, 10×10, 間質細胞の増

- 加, 精細管の精子形成の著減。
5. 5000ppm群, 卵巣, H-E, 10×10, 卵胞の顆粒層の崩壊, 炎症細胞の浸潤。
6. 5000ppm群の死産児, 軟化胎児(左), 腹壁欠損(右)。
7. 1000ppm群の奇型2体, 無性無頭無心体, 背面。
8. 同, 腹面。

す変化としては肝病変がまずあげられる。肝はPCBの投与量に応じて散在性壊死、個々の肝細胞壊死および肝細胞の変性（空泡化、脂肪化、硝子様小体の出現など）が観察された。その他に、従来の文献では報告のなかった生殖腺の変化が重要であり、精巣では精子形成能の抑制が認められ、卵巣では卵胞の閉鎖の増加や崩壊がみられた。そのため雌動物では50 ppmの低濃度飼育群でも性周期の乱れが観察された。また、肺では高度の肺出血がみられ、これが致死性病変であることが多かった。長期飼育群では化膿性気管支肺炎および肺膿瘍の合併症がよくみられた。これはPCBの沈着による肺泡表面の変性により異物が排除されにくいことが原因の一つと思われる。また脾、胸腺の萎縮などリンパ球減少に伴う抗体産生の減弱も基因しているものと思われる。胎児におよぼすPCBの影響は大きく、50 ppm群で1例の分娩死亡例がみられた。また子数の減少、死産、奇形の発現、哺育率の低下などは500 ppm、1000 ppm群に著明に観察され、PCBの子孫に対する影響は大きいものと思われる。これらの組織学的検索結果については稿を改めて述べることにする。

む す び

PCBをシロネズミに経口投与してその影響を病理学的に検索した結果について述べ、かなり低濃度でも影響のあることが判った。とくに子孫への影響は大き

く将来の研究がのぞまれる。

（本研究は本学研究助成金によった。記して謝意を表する。）

参 考 文 献

- 1) Jensen, S.: *New Scientist* **32**, 612 (1966)
- 2) 油症治療研究班：報告第1集，福岡医学会(1969)
- 3) 同：報告第2集，福岡医学会(1971)
- 4) Proceeding of Interagency meeting on PCBs. U. S. A. (1971)
- 5) 油症の発生防止および診断治療に関する特別研究：科技厅(1970)
- 6) 陳震東：栄養と食糧 **25**, 724 (1972)
- 7) 武田くらら：京都女子大学食物学科，昭和47年度卒業論文要旨集 p. 22 (1972)
- 8) 関あや子：同上 p. 23 (1972)
- 9) 森川順子：同上
- 10) 邑上多恵子：同上
- 11) 岡部悦子：同上 p. 24
- 12) 山本理子：同上
- 13) 丸若和子：同上 p. 25
- 14) 陳震東：日本病理学会誌 **62** (印刷中) 1973
- 15) 陳震東：第12回日本公衆衛生学会近畿地方会口演集 p. 53 (1973)
- 16) Litchfield, J. T. Jr. and F. Wilcoxon: *J. Pharmacol.* **96**, 99 (1949)