

# 有機塩素系農薬の生体内における代謝に関する研究

## 第 2 編

### 全身 autoradiography による有機塩素系農薬の 生体内分布に関する研究

岡山大学医学部平木内科(指導:平木 潔教授)

副 手 吉 岡 洋 子

[昭和49年8月13日受稿]

#### I. 緒 言

有機塩素系農薬の残効性が強く、あらゆる食品がこれに汚染され、さらに食品を摂取する生体内への残留も著しいことは数多くの人々が発表しているところである。教室においても、すでに名和が<sup>311</sup>人体内における有機塩素系農薬の濃度を測定し、各種疾患におけるその汚染度の意義について発表し、肝障害あるいは腎障害の一部には、有機塩素汚染の問題があるのではないかと推測している。

著者は第1編において<sup>14</sup>C-DDT及び<sup>14</sup>C-Dieldrinを用いてそれらのマウス生体内における経時的分布の変動をみて、生体内諸臓器に、経口摂取された有機塩素剤の大部分が取り込まれ、とくに脂肪組織との親和度が高く、かなり長期にわたって残存した後、次第に排泄、消失して行くことを述べたが、本編ではさらにこの事実を視覚的に確かめる目的で、全身 autoradiography を行った結果、新しい知見が得られたので報告する。

#### II. 実験材料及び実験方法

実験動物:純系 ICR マウスで、生後4週の重量17~20gのものを使用した。

実験に使用した核種:<sup>14</sup>C-DDT [phenyl-ring-C 14(u)];code CFA 226 Batch 20 Specific Activity 67 $\mu$ ci/mg (The Radio chemical Centre Amersham), <sup>14</sup>C-Dieldrin; code CFA 210 Batch 15 Specific Activity 168 $\mu$ ci/mg (The Radiochemical Centre Amersham) を用いた。

その他の材料:

- ニチバン No 50絆創膏
- 7% Carboxy methyl Cellulose (片山化学工業株式会社)

- Acetone-Dryice (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO (片山化学工業株式会社)
- Cutter; ヤマト光機大型滑走式 # 1111型・工業用 X線フィルム (サクラ)
- Corn oil (片山化学工業株式会社)

実験方法:

純系 ICR マウスに <sup>14</sup>C-DDT, <sup>14</sup>C-Dieldrin をそれぞれ 5  $\mu$ ci (DDT 74.6 $\gamma$ , Dieldrin 29.8 $\gamma$ ) を Corn-oil にとしたものを経口的に投与して、マウスの各臓器におけるこれら薬剤の分布を経時的に追求すべく全身オートラジオグラフィーを作成した。

即ち、マウスをエーテルで麻酔したのち、Acetone Dryice 中に没入させて凍結せしめ、以下松岡の方法<sup>311</sup>によって全身凍結切片を作成した。切片の厚さは30 $\mu$ として、X線フィルム (サクラ type N) に接して20日間露出して、全身オートラジオグラフィーを作成した。

<sup>14</sup>C-DDT 及び <sup>14</sup>C-Dieldrin の投与量 5  $\mu$ ci は、これ以下の量の投与ではいずれの場合も、全身オートラジオグラフィーの描出が不十分であったので、中毒を起させないでかつ有効な最小量として 5  $\mu$ ci 投与を行なうこととした。又露出日数の決定は、日数をいくつにも変えた予備実験を行なって20日を最適露出日数としたものである。又全身オートラジオグラフィーの作成は第1編のLiquid Scintillation Counter による実験成績で、RI投与後12~48時間で各臓器内 RI 分布が最高値を示し、5日後まで漸減して以後ほとんど RI 分布濃度には変化なく長く残存することが判明したので、RI 経口投与後、12時間、3日、5日目を行なった。

#### III. 実験成績

##### 1) <sup>14</sup>C-DDT の分布

実験マウス No 1 ~ No 6 に  $^{14}\text{C}$ -DDT の経口投与を行ない、投与後 12 時間、3 日、5 日目でそれぞれ全身オートラジオグラフィーを作成したが、いずれの例でもほぼ同様の分布像が得られたので、説明する。

投与後 12 時間の全身オートラジオグラフィーでは、肝、脂肪組織及び骨髄への RI の取り込みが著明であり、脳への取り込みは比較的少量であった。(図 1)

投与後 3 日では、先の 12 時間後の全身オートラジオグラフィーにみられた肝や骨髄への著明な RI の集積はみられなくなって、RI 分布のこれら部分における減少が認められるが、脂肪組織への分布の状態にはあまり変化がなく、依然としてかなりの濃度の RI の集積が認められた。(図 2)

投与後 5 日目では、脂肪組織においても、分布の減少が認められ、他臓器への分布もさらに減少しているが、全く消失するにはいならず、依然として残存することが確認された。(図 3)

### 2) $^{14}\text{C}$ -Dieldrin の分布

実験マウス No 7 ~ No 12 に  $^{14}\text{C}$ -Dieldrin の経口投与を行ない、投与後 12 時間、3 日、5 日でそれぞれにつき全身オートラジオグラフィーを行なったが、いずれの例でもほぼ同じ結果を得たので、説明する。

投与後 12 時間の全身オートラジオグラフィーでは  $^{14}\text{C}$ -DDT と同様に肝、脂肪組織及び骨髄への RI の取り込みが著明であるが、脳への取り込みは比較的少量であった。(図 4)

投与後 3 日目の全身オートラジオグラフィーも、 $^{14}\text{C}$ -DDT の場合と同じで、12 時間後に著明にみられた肝、骨髄への RI の分布は著しく減少しており、脂肪組織への分布は減少しているが、さほど著明でなく、他臓器に比較すると多量の集積が依然として認められた。(図 5)

投与後 5 日目では  $^{14}\text{C}$ -DDT よりも残存が比較的多い傾向を示すが、特に脂肪組織への残存が多く、他臓器でも全くの消失は認められなかった。(図 6)

### 3) 小 括

全身オートラジオグラフィーによる実験成績では、 $^{14}\text{C}$ -DDT と  $^{14}\text{C}$ -Dieldrin は経口投与後 5 日目で  $^{14}\text{C}$ -Dieldrin の分布、残存がやや  $^{14}\text{C}$ -DDT より多いことを除けば、いずれもほぼ同様の分布の状態を示し、特に脂肪組織に強い残留性が認められた。

両者の 12 時間目の成績で骨髄への集積の多くみられたことも重要な所見と考えられる。

## VI. 考 按

本編で行なった実験は、第 1 編の Liquid Scintillation Counter による  $^{14}\text{C}$ -DDT 及び  $^{14}\text{C}$ -Dieldrin の分布をみた実験成績を基礎にしているが、その成績はよく第 1 編の実験で得られた成績に一致したものと考える。

すなわち、 $^{14}\text{C}$ -DDT、 $^{14}\text{C}$ -Dieldrin とともに臓器内 RI 濃度の時間的推移は 24 ~ 48 時間後を peak とし、以後 5 日目まで漸減を示すことを第 1 編で明らかにしたが、全身オートラジオグラフィーでも、RI の経口投与後 12 時間のものが最高の分布濃度を示し、3 日後、5 日後と漸減した。又臓器分布も第 1 編の実験と同様に肝、脂肪組織に最も多くの RI 集積がみられ、しかも時間の経過に従い、脂肪組織への集積が他臓器への集積よりも比較的著明となることが明らかにされた。

摂取 RI の排泄に関与する腎への RI 集積の状況も明らかにされたが、全身オートラジオグラフィーで得られた成績のうち注目すべきものは骨髄への RI 集積が肝、脂肪組織と比肩する程度にまで著しかったことであろう。

これは Loge<sup>27)</sup> や Sanchez-Medal らが<sup>28)</sup> 有機塩素系農薬により再生不良性貧血が発生したと報告している事実や、星崎<sup>29)</sup> が発表している有機塩素系農薬と白血病との関係に関する報告などにも関連して、有機塩素系農薬の骨髄造血機能に対する障害作用の機序の一編を示す事実かとも考えられることは興味深いところである。ただし、名和<sup>30)</sup> は再生不良性貧血、あるいは各種白血病患者の血清あるいは骨髄中の有機塩素系農薬の残留濃度を測定し、異常な高値は認められなかったとしているので、これらの問題の解明にはさらに詳細な実験と観察が必要と考える。

さらに動物実験ではあるが、Heuper ら<sup>30)</sup> は有機塩素系農薬の腫瘍誘発剤としての可能性を述べており、この骨髄内への分布の高い結果は注意すべき事実であろう。

脳内への RI 分布濃度が、他臓器への分布にくらべて低いことは、また重要な事実であるが、すなわち大量の有機塩素系農薬を投与して、あるいは比較的少量で中毒症状をおこした場合に、神経症状特に中枢神経症状を著明に示す事実からすると、相反する結果のようにみえるが、これら症状の発現には 20 分 ~ 1 時間を要するのみである事より、第 1 編の考按でも述べた如く、やはり脳内あるいは中枢神経には

非常に早期に侵入して、比較的にすみやかに排泄されるという機構が働いているために、全身オートラジオグラフィーをはじめて施行したのが12時間後であるから、すでにこの時間には脳内濃度がかなり減少して、このような結果を得たものと考えられる。

したがって有機塩素系農薬はあくまでも、神経毒として恐ろしい物質であることを再確認して、その取り扱いに注意を払うことが必要と考える。

全身オートラジオグラフィーによる実験報告はまだ数少く、わずかに Bäckström<sup>1)</sup> 妊娠マウスを、用いた <sup>14</sup>C-DDT と <sup>14</sup>C-Dieldrin の実験があるが、これでは筋注投与を行ない、RI 集積の状態は脂肪組織に最も著明で、ついで肝、腸、腎、乳腺、膀胱に高濃度に集積し、胆のうにも比較的高濃度に、血中、肺、脾、副腎、骨髄、胎盤などには中等度濃度に、脳、骨髄にはこれより低濃度に集積がみられたとしており、この成績は著者の実験成績に似ているが、著者の場合前述した如く、骨髄に著明な集積が認められた点は大いに異なる点である。

この相違を説明することには色々な問題があると考えるが、Bäckström<sup>1)</sup> の投与方法が筋注であったこと、さらに Bäckström 自身がその成績について解析している如く、筋注では吸収が遅く、一時間後では殆んど局所に残存し、注射後 8 日目でも筋肉内になお多くの <sup>14</sup>C がとどまっているなどのことが原因ではなからうか。

ところで、彼等は胎盤に関する観察では、DDT が容易に胎盤を通過して、胎児の肝や脂肪組織へ蓄積することを認めているのが、胎盤通過については、著者<sup>2)</sup> も別に人体例に加えて報告した如く、かなりの量の有機塩素剤が胎児に移行していることは事実であり、有機塩素剤の胎児の影響ということで重要な問題である。

しかし、著者の実験でも Bäckström らの実験でも解毒あるいは排泄機構の働いていると考えられる肝あるいは腎、腸、膀胱に RI が比較的高濃度に集積することは、やはりこれら臓器に機能異常のないかぎり、排泄機構は完全に働いて、これら有機塩素剤によってこむる障害を除去する努力がなされていることを証明するものと考えられる。

したがって、ある一定以上の濃度になってこのような排泄機構が間にあわなくなるような状態がおこれば、即ち、微量でも連続摂取の機会が続くといったことがあれば、臓器への有機塩素の集積、残留が強くなることは充分考えられ、かかることのない様に食物の有機塩素剤による汚染、その他の環境汚染のおこらぬよう完全な指導のとられることが必要である。

## V. 結 論

全身オートラジオグラフィーを用いて、<sup>14</sup>C-DDT 及び <sup>14</sup>C-Dieldrin のマウス体内での分布ならびにその時間的推移を考察したが、大体の結果は第 1 編の Liquid Scintillation Counter を用いた分布実験の成績と一致することがわかった。

すなわち、DDT、Dieldrin はいずれの場合も経口投与12時間後には、すべての臓器（肝、腎、心、肺、脳、大網脂肪組織ほか）に取り込まれ、とくに脂肪組織への取り込みが著明であるが、解毒、排泄に関係する肝、腎においても著明であった。脂肪組織への集積は、時間の経過と共に他臓器と比べて比較的に増加し、他臓器では排泄が行なわれて、時間と共に減少傾向が目立ってきた。

しかし、投与後 5 日を経てもこれら有機塩素系薬剤の各臓器への残留は認められ、とくに脂肪組織ではその傾向が著明であった。

さらに、本実験では骨髄への RI 集積が著明であることが明らかとなり、興味ある新知見を得た。

これらの成績は、これら有機塩素剤は、一旦生体内に入ると長期に亘り体内に残存することを示し、反復摂取し侵入のある場合には慢性中毒の発現あるいはその他の障害の発現の可能性が考えられ、これら薬剤による汚染の予防の重要なことを示唆するものと考えられる。

稿を終るにあたり、御指導御校閲いただきました恩師平木潔教授ならびに直接御指導を賜りました岩崎一郎助教授、名和英明博士、原昭則先生に感謝致します。

## 文 献

1) Hansen, D. L. & Bush, E. J. Improved solubilization for liquid scintillation counting of biolo-

- gical materials. *Anal. Biochem.* **18** : 320-322, 1967
- 2) 西本孝男, 上田雅彦, 田植栄: 人体脂質中有機塩素農薬の蓄積. *医学のあゆみ.* **73** : 275-277, 1970
  - 3) 平山千里: 有機塩素中毒症—BHC及びPCB. *日本臨床.* **31** : 84-91, 1973
  - 4) 上田喜一: 農薬—残留毒性, *内科.* **27** : 859-863, 1971
  - 5) 茂在敏司, 室隆雄, 吉野佳一, 島田幸彦: 農薬中毒について. *内科.* **27** : 870-881, 1971
  - 6) Peterson, J. E. & Robinson, W. H.; Metabolic products of p-p'-DDT in the rat. *Toxic. Appl. Pharmacology.* **6** : 321-327, 1964
  - 7) 平木潔, 岩崎一郎: 農薬中毒の臨床, *中外医学社.* **117**, 1973
  - 8) Hayes, W. J. Jr., Durham W. F., & Cueto C. Jr. The effect of known repeated oral dosis of chlorophenothane (DDT) in man. *J. Am. Med. Asc.,* **62** : 890-897, 1956
  - 9) Kazantzis, G. McLaughlin, A. I. G., and Prior, P. F. Poisoning in industrial workers by the insecticide aldrin. *Brit. J. Indust. Med.* **21** : 46-51, 1964
  - 10) Howell, D. E., A case of DDT storage in human fat. *Proc. Okurahoma Acad. Sci.* **29** : 31-32, 1948
  - 11) Bäckström, J., Distribution of <sup>14</sup>C-DDT and <sup>14</sup>C-Dieldrin in pregnant mice determined by whole body autoradiography. *Toxic. Appl. Pharmacol.* **7** : 90-96, 1965
  - 12) Dale, W. E., Gaines, T. B. and Hayes W. J. Jr., Poisoning by DDT relation between clinical signs and concentration in rat brain. *Science.* **142** : 1474-1476, 1963
  - 13) Morgan, D. P. and Roan, C. C., Chlorinated hydrocarbon pesticide residue in human tissues. *Arch. Environ. Health.* **20** : 452-457. 1970
  - 14) Matsumura, F. and Patik, K. C., Adenosine triphosphatase sensitive to DDT in synapses of rat brain. *Science.* **166** : 121-123, 1969
  - 15) Durham, W. F., The interaction of pesticides with other factors. *Residue Rev.* **18** : 21-103, 1967
  - 16) Stiff H. A. Jr and Castillo J. C., The determination of 2, 2-BIS (p-chlorophenyl)-1, 1, 1-Trichloroethane (DDT) in organs and body fluids after oral administration. *J. Biol. chem.* **159** : 545-548, 1945
  - 17) Lauger, P. and Pulver, R. and Montigel, C. Über die Wirkungsweise von 4-4'-Dichlorodiphenyl-trichlor-methyl-methene (DDT-Geigy) im Warmblüterorganismus. *Helv. Physic. Acta* **3** : 405-415, 1945
  - 18) Hayes, W. J. Jr. Review of the metabolism of chlorinated hydrocarbon insecticides, especially in mammals. *Ann. Rev. Pharmacol.* **5** : 27-52, 1965
  - 19) Hayes, W. J. Jr., Present status of our knowledge of DDT intoxication. *Amer. J. Pub. Health.* **45** : 478-485, 1955
  - 20) 菅谷彪, 人体における残留有機塩素量. *日農会誌抄録号*, **21**, 1971
  - 21) Durham, W. F. Armstrong J. F. & Quinby G. E., DDT and DDE content of complete prepared-meals. *Arch. Environ. Health.* **11** : 641, -647 1965
  - 22) Jager, K. W. Roberts, D. V. & Wilson, A. Neuromuscular function in pesticide workers. *Brit. J. Indust. Med.* **27** : 273-278, 1970
  - 23) Ludwig, G. & Korte, F. Metabolism of insecticides, x(1) detection of dieldrin metabolite by DLC-analysis. *Life Sci.* **4** : 2027-2031, 1965
  - 24) Hunter, C. G., Robinson, J. and Jager K. M. Aldrin and dieldrin, The safety of the present, exposures of the general populations of the United Kingdom and the United States. *Food Cosmet. Toxic.* **5** : 781-788, 1968
  - 25) Hunter, C. G. Robinson, J. Pharmacodynamics of dieldrin (HEOD) ingestion by human subje-

- cts for 18 to 24 months and postexposure for eight months. Arch. Environ. Health. 18:12-21, 1969
- 26) Brown, V.K.H., Hunter, C. G. and Richardson A: A blood test diagnostic of exposure to aldrin and dieldrin. Brit. J. Indust. Med. 21:283-286, 1964
- 27) Loge, J. P. Aplastic anemia following exposure to benzene hexochloride. (Lindane) J. Am. Med. Asc. 193:110-114, 1965
- 28) Sanchez-Medal, L., Castanedo J. P. & Garcia Rojas, F. Insecticides and aplastic anemia. New Engl. J. Med. 269:1365-1367, 1963
- 29) Hoshizaki, H. A case of leukemia following exposure to insecticides. Acta. Hematol. Jap., 32:672-677, 1969
- 30) Heuper, W. C. & Payne, W. W. Observations on the occurrence of hepatomes in rainbow trout. J. Natl. Cancer Inst. 27:1123-1143, 1961
- 31) 名和英明, 原昭則, 西岡康弘, 岩崎一郎, 人体臓器中の有機塩素系農薬. 医学のあゆみ. 74:375-377, 1970
- 32) 松岡理, マクロオートグラフィー, Radioisotopes. 18:47-56, 1969
- 33) 原昭則, 岩崎一郎, 名和英明, 吉岡洋子, 横尾忍, 妊娠血液及びその臍帯血液における有機塩素系殺虫剤の残留, 総合臨床. 22:1693-1698

---

## Studies on organo-chlorine pesticides Metabolism in animal tissues.

By

Yoko Yoshioka

Department of Internal Medicine, Okayama University  
Medical school

(Director: Prof. Kiyoshi Hiraki)

### PART II

**The ditribution of organo- chlorine-pesticides in mice using a whole body autoradiography**

The second part of this paper concerns whole body autoradiography and results obtained similar to those reported in the first paper.

Both <sup>14</sup>C-DDT and <sup>14</sup>C-Dieldrin were taken up by all tissues 12 hours after their oral administration with high concentrations in fat tissues, next in liver and kidneys.

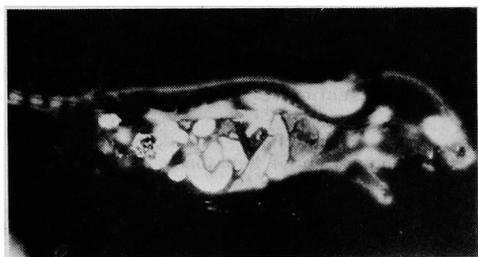
Deposition in fat tissues increased gradually and then decreased gradually, but even after 5 days, these compounds were found in all tissues, especially more in fat tissues.

Another interesting point is that these chemicals were also taken up by the bone marrow.

Therefore, hypoplastic anemia or other blood dyscrasias may have something to do with this observation.

These results suggest that once being taken up, organo-chlorine pesticides remain in animal tissues for a prolonged period of time, and the repeated, excessive exposure to them may, prodce chronic poisoning or various deleterious effects on human bodies.

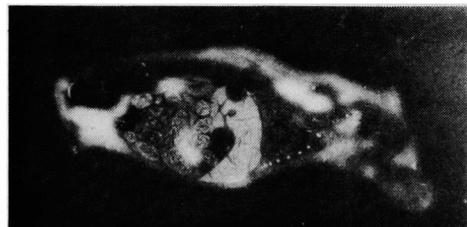
吉岡洋子論文附図



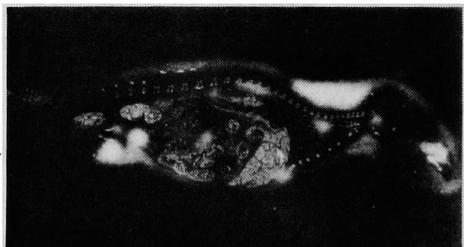
第1図 DDT12時間後



第4図 Dieldrin12時間後



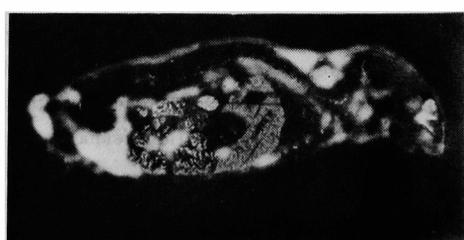
第2図 DDT3日後



第5図 Dieldrin3日後



第3図 DDT5日後



第6図 Dieldrin5日後