Fukuoka Igaku Zasshi 68(3) 1977
JUN 15 1979

福岡医誌 68 (3): 133—138, 1977

油症における呼吸器障害と血中ならびに喀痰中の PCB 濃度との関係

九州大学医学部胸部疾患研究施設（指導：杉山浩太郎教授）
重松信昭・石丸秀三・池田東吾
第一薬科大学薬品分析学教室
増田義人

Further Studies on Respiratory Disorders in Polychlorinated Biphenyls (PCB) Poisoning

Relationship between Respiratory Disorders and PCB Concentrations in Blood and Sputum

Nobuaki SHIGEMATSU, Shuzo ISHIMARU and Togo IKEDA

Research Institute for Diseases of the Chest (Director: Prof. K. Sugiyama), Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka 812, Japan

Yoshito MASUDA

Daiichi College of Pharmaceutical Sciences, Fukuoka 815, Japan

Our previous studies on respiratory distress and secondary airway infections in patients with PCB poisoning appeared in the first and second reports of this study group. In the present study clinical course of the patients was followed up and the relationship between the respiratory symptoms with their course and PCB concentrations in both blood and sputum was investigated in 401 patients with PCB poisoning.

Frequency and severity of the respiratory symptoms correlated well to the concentration of PCB in blood, and were higher in smoking patients with PCB poisoning than in non-smokers. The majority of patients with high PCB concentration in blood, however, were non-smokers. Patients with respiratory symptoms, whose PCB concentration was high in blood, were complicated with chronic airway infections in about a half, and they were prone to superinfection with pseudomonas which was considered as an expression of severe bronchiolitis and impaired function. The fact implies that the patients with both respiratory symptoms and high PCB concentration should be examined at least monthly to receive an adequate indication. Average PCB concentration in sputa collected from the patients since 1975 was substantially at the same level as that after June 1970, and was between about one third and one tenth of average PCB concentration in blood. The PCB levels in sputa collected during a period from late 1969 to early 1970 were as low as in a range from one hundredth to one thousandth of those in adipose tissue taken from autopsied patients in 1969.

はじめに

九大油症研究報告第4集において polychlorinated biphenyl (PCB) の呼吸器系に与える影響，とくに慢性気管支炎様所見の5年間の経過と，慢性気道感染症の状態に陥っている症例の見られることを報告した[1]．今回はその後の経過のほかに，呼吸器系症状と血中や痰中 PCB との関連，其中 PCB の排泄，痰中

THIS MATERIAL MAY BE PROTECTED BY COPYRIGHT LAW (TITLE 17 U. S. CODE)
MONS 001133

PCB と組織内 PCB との比較および症状と治療との関連について観察を行った。

症例と研究方法

401 例の油症患者を対象とし，呼吸器症状と測定された血中 PCB との対比を行い，それらのうち慢性気道感染状態を呈する 2 例の経過の詳細を検討した。またそれらのうち昭和 44 年以来継続観察している 78 例について，症状の経過を追跡し，そのうち 1 週間分の喀痰を PCB を完全に除いた瓶に蓄積し提出した 6 例と，その対照として慢性気管支炎 2 例（九大呼吸器科入院）につき，喀痰中 PCB を検討した。さらに九大油症研究報告第 2 集の喀痰中 PCB[2] のガスクロマトグラムの再検討を行い，今回の成績と比較した。

研究成績

1. 呼吸器臨床所見と血中 PCB 濃度

油症患者の慢性気管支炎様症状の発生病理について，昭和 44 年末より約 1 年間，まず患者の喀痰中 PCB の検出を行い，検索した全例に検出されること，約 1 年間の経時的観察において量的減少を見たことを報告したが[1][19]，最近は米研究所において血中 PCB の測定[3] がなされるようになり，また痰中濃度も血中濃度と同じ方法で測定され，その両者の比較も可能になった。以上のような点から患者の慢性気管支炎様症状ないし肺炎像と血中 PCB との関連をまず検討した。

PCB 混入ライスオイル摂取ないしその疑いの者 401 名について，咳，痰の症状と胸部X線所見とを検討し，血中 PCB のパターンおよび濃度を比較した。Table 1 のような結果で，401 名中呼吸器症状がごく軽度（Table 1 には±とし，咳，痰 1 日 1 ～ 2 個程度）以上のものは 71.3 %，軽度（Table 1 には＋とし，咳，痰 1 日 3 ～ 9 個とする）以上は 47.9 %である。なお咳，痰 1 日 10 個以上を中等度 ##，30 個以上を高度 ### とする。喫煙者 112 例を除くと，± 以上および＋以上はそれぞれ 66.1 %および 40.1 %である。各パターンにおいては濃度の高いほど症状の出現は高い傾向にあり，パターン別の差異は明らかでない。また一般に各パターンの低濃度では，呼吸器症状の軽度以上のものは，PCB 高濃度に比し喫煙者の多い傾向があり，したがって喫煙の有無を除外すると，濃度別の差異は明らかでなくなることが考えられる。PCB 20 ppb 以上の者に喫煙者がないのは，女性が多く，男性の方が外食の機会が多いこととの関連が考えられる。

2. 慢性気道感染症状を呈する例について

以上のような血中 PCB 濃度と呼吸器症状との関係検討の結果より，痰量が多く慢性気道感染の合併を来していると考えられるのは，非喫煙者の場合血中 PCB 濃度の高い例により多いことが考えられる。

油症研究報告第 2 集において肺気管支炎に罹

Table 1. Respiratory symptoms in different blood PCB patterns and concentrations

PCB patterns and concentrations		Respiratory symptoms				Total
		−	±	＋～###	%	
A	～ 4 ppb	11 (1)	10 (1)	8 (7)	27.6	29 (9)
	5 ～	10 (1)	11 (1)	19 (12)	47.5	40 (14)
	10 ～	4 (1)	3 (3)	7 (3)	50.0	14 (7)
	20 ～	1	1	4	66.7	6
B	～ 4	3	2 (3)	3 (2)	37.5	8 (5)
	5 ～	2	1 (2)	2	40.0	5 (2)
	10 ～			2 (1)	100.0	2 (1)
B-C (c-b)	～ 4	8 (4)	7 (1)	13[1] (9)	46.4	28 (14)
	5 ～	5 (1)		3	37.5	8 (1)
C	～ 4	50 (8)	37 (6)	50[2] (35)	36.5	137 (49)
	5 ～	4	3 (2)	5 (8)	41.7	12 (10)
		98 (16)	75 (19)	119 (76)	40.1	289 (112)

( ): The number of patients with smoking habit excluded.
): Four and two patients had the past history of asthma in 13 and 50 patients, respectively.

MONS 001134

Table 2. Changes of arterial blood-gas in a patient suffering from infected bronchitis and CO_2 narcosis

Clinical course	Blood gas				
	pH	Po_2 mmHg	Pco_2 mmHg	$(HCO_3^-)p$ mEq/l	BE mEq/l
O_2 inhalation					
Intubation July 25, '75 10: 00 a.m.	7. 12	57. 3	119. 9	38. 2	+ 4. 5
Assisted ventilation 4: 00 p.m.	7. 50	188	53. 0	40. 0	+15. 6
26, 10: 00 a.m.	7. 47	120	73. 8	60. 2	+31. 6
Removal of an endotracheal tube					
27,	7. 29	91. 8	over 100		
Endotracheal intubation					
28,	7. 25	141	78. 0	32. 3	+ 3. 0
30,	7. 32	108	89. 9	45. 0	+15. 3
Aug. 1,	7. 33	132	69. 6	36. 2	+ 9. 2
Removal of an endotracheal tube					
2,	7. 40	24. 9	54. 8	33. 1	+ 7. 6
4,	7. 38	54. 6	44. 8	26. 4	+ 1. 4

患，呼吸困難，意識不明に陥つた1例を報告したが[15]，当該例はその後大過なく経過していた．しかし，下肢の動脈狭窄症状出現のため，1974年秋より食事中の脂質を制限したところ，1975年5月（57歳）より痰が次第に増加．当科外来において緑膿菌のごく少数を検出した．その後外来に受診せず，7月胸部圧迫感を訴え，心電図などには異常なしとされたが，その後から呼吸困難を来して見放入院．鼻腔カテーテルによる酸素吸入開始後次第に意識不明となり，翌朝には最高血圧 50，脈が微大するに至つた．前回の経験[15]すなわち気管切開，Bird による人工呼吸 約10時間で Pco_2 が 72 mmHg より 110 に上昇，心停止を来し，その後全身麻酔用人工呼吸器により manual の人工呼吸（呼吸数と深さの調節容易）を実施．2日間で Pco_2 を 50 にまで回復せしめたことより，今回も直ちに同様の人工呼吸を実施，その血液ガス所見の経過は Table 2 のとおりである．Gentamycin (GM) 80 mg/day, Carbenicillin (CBPC) 4～10 g/day 併用という現在における対緑膿菌最強力治療にもかかわらず，今回の方が改善が徐々であつたのは，緑膿菌という貴治性の菌によるものであつたためと思われる（前回は Chloramphenicol，次いで Cephalothin が有効の菌と考えられる）．

見放退院2か月後より再び毎月の検痰に緑膿菌少しという報告が出るようになり，GM 筋注によつても不変で，1976年1年3度目の呼吸不全，CO_2 narcosis に陥つた．この第3回目の入院では GM，CBPC の感受性テストは 冊，井であるにもかかわらず両者の全身性投与は約3週間無効で，Bird による GM，CBPC の吸入，次いで Bird による colistin (CL) の吸入により徐々に Pco_2 の改善を来し，現在 Pco_2 50～56 mmHg である．

本患者の 1975 年の血中 PCB は A パターン：27 ppb，1976 年 2 月の痰中 PCB は A パターン：8. 7 ppb であり，本患者の妻においてはそれぞれ A：12，B：3. 3 であつた．後者は 51 歳，痰には 1975 年の 6 か月間に 3 回インフルエンザ罹患を検出，胸部X線像におけるやや粗な網状影，肺機能における肺活量 2530 l (98 %)，1 秒率 74 %に対する flow-volume 曲線の最大呼気速度 $\dot{V}max_{50}$ 1. 86 l/sec（予測値[17] 3. 04 l/sec）および $\dot{V}max_{25}$ 0. 41 l/sec（予測値[17] 1. 22 l/sec），さらに外来受診時に 1970 年以降常に聴取される深吸呼気ともに均等な大きさ，長さの吹笛音は，明らかな small air-way disease ないし慢性細気管支炎を考えさせる所見と思われる．インフルエンザ罹患の治療により肺機能や理学的ならびに自覚症状の軽度の改善を認めたが，その後の痰には緑膿菌を少し検出することがあり，したがつて抗生剤を中止して経過を観察中である[1]．しかし，その最大は血中 PCB 14 ppb で，1日1～2個の痰を喀出するのみである．

過去5年間のうち，半年以上にわたつて喀痰中に同一菌を検出した例は，Table 3 のように血中 PCB 10 ppb 以上の9例中5例で，そのうちの3例は 50 歳以上である．残りの4例は全例 50 歳未満である．ま

MONS 001135

Table 3. Chronic airway infection and blood PCB concentration

Air-way infection	Age (years)	Blood PCB concentration ～9 (ppb)	10～ (ppb)
The bacteria in sputa persisted for more than a half year	～49		2
	50～		3
The bacteria in sputa without persistence	～49	2	4
	50～	1	

Table 4. Clinical course of respiratory symptoms (cough and sputa) in 79 cases, which were followed up for 5 years

Symptoms		1972—1973	1974—1975
Positive	Exacerbated	10(21%)	13(16%)
	Unchanged	18(38%)	39(49%)
	Improved	7(15%)	15(19%)
Negative		12(26%)	12(15%)

た同様の痰中細菌検索をした例で，血中 PCB 10 ppb 未満の3例は，全例一時期の菌検出に止まり，抗生剤投与後症状の再増悪，同一菌の再検出をみていない．

3. 油症患者の呼吸器障害の経過

前回の報告[1]において，昭和44年以来継続観察している患者47例について，その呼吸器症状の経過を見たが，今回はさらに同様の32例を追加したので，計79例について症状の経過を観察した．Table 4 のように，症状なし15%，症状ありのうち不変49%，改善19%，悪化16%で，全体として症状の量的改善は多少とも認められるが，なお症状の継続しているものが80%以上に認められる．このように昭和44年以来毎年あるいは偏年ごとに観察しているものには，症状ありの例が多く，最初の項で見た単年度の一般検診が多く含まれる401例より呼吸器症状保有率が高い傾向である．

4. 血中と痰中 PCB 濃度の比較

Table 5 のように，痰中濃度は血中濃度の 1/3～1/10 であった．このうち，上述の明らかな慢性気道感染所見のあつた2例が Table 5 の K. M., K. K. に相当し，その2例が他の4例に比し約 1/3, 1/4 と痰中濃度が比較的高いことは，感染によつて血中から気道内への漏出の増加とともに，血中から痰中への PCB 濃度も増加している可能性が考えられる．対照としての2例の慢性気管支炎（九大呼吸器科入院）の痰中 PCB 濃度は油症患者の最低値よりやや低く，C パターンであった．

5. 痰痰中 PCB 濃度の経過

1970年，小嶋が油症患者の臓器および組織中の PCB を分析した[2]，その当時は PCB の分析法が確立していなかつたので，ある油症患者が使用したライスオイルを標準として，PCB 濃度の比較をしたにとどまつていた．その後，ガスクロマトグラムのピークの総和により，PCB を定量する方法が厚生労により定められた[3]．この方法を適用して，小嶋が測定したガスクロマトグラムを再検討し，当時の臓器および組織中の PCB 濃度の算出を試みた．すなわち，患者が使用したライスオイル中の PCB 濃度を 1000 ppm として[3]，PCB の一定注入量に対するピークの総和を求め，この値を試料を処理して注入したガスクロマトグラムのピーク高の総和と比較して，その PCB 注入量を推定した．それをさらに試料の採取量，その試料を処理してガスクロマトグラフに注入する時の溶媒量，およびその溶媒の注入量より計算して試料中の

Table 5. Comparison of PCB concentration and pattern in serum with those in sputum

Patients		Serum Concentration (ppb)	Serum Pattern	Sputum Concentration (ppb)	Sputum Pattern
Yusho patients	K. M.	27	A	8.7	A
	K. K.	12	A	3.3	B
	M. Y.	31	A	3.0	A
	Y. M.	7	C	0.7	B-C
	Y. T.	4	C	0.9	C
	K. A.	7	C	0.9	C
Chronic bronchitis	S. H.			0.6	C
	S. M.			0.5	C

MONS 001136

Table 6. PCB concentration in sputa collected in 1969 to 1971 and in 1976 (10 patients)

Name \ Date	'69 12	'70 3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	'71 1	'76 2
Y. M.	4	15		7.8	0.8					7.1			3.0
Y. M.					0.4								
T. S.									0.5				
K. Ka.				1.7	0.6		1.4			1.6		0.3	3.3
K. Ku.			0.7	1.6			1.1						
G. K.					0.5	0.7	1.1					0.1	8.7
H. Ha.			13										
U. T.			0.9			0.8		1.6					
K. U.				2.3									
H. Hi.						0.3			1.1				

PCB 濃度を推定した。

この計算により求めたある油症患者の皮膚，腸間膜脂肪組織，肝臓および心臓の PCB 濃度はそれぞれ 1.2，3.0，0.3 および 3.1 ppm であり，この値は同じ患者の同じ組織の厚生省法による分析値[9] 1.2，2.8，0.2 および 5.2 ppm とそれぞれほぼ近い値を示した。すなわち，この計算法による値は大体正しい値を示すものと考えられる。

以上の 1970 年ごろの成績と最近 1975 年の成績とを比較すると，Table 6 のように 1970 年 3 月ごろまではやや高い値を示しているが，その後は 1975 年の値と大差なく，また下述のように痰採取時に慢性気道感染症の状態に陥っていた 1 例では最近の方が痰中濃度が数倍高い成績であった。

このような痰中濃度の 1970 年初めごろとその後の経過および考察で述べる組織内濃度との比較結果は，最近の経過における軽度の症状改善傾向との相関が考えられる。

考　　察

PCB による呼吸器障害の中心像は，上述のように細気管支炎[11,10] ないし small air-way disese[16] の状態と思われるが，その病像を形成する因子として，個々の患者では以上のように血中 PCB 濃度，喫煙，気管支喘息のような既往歴，さらに年齢が考えられる。またそのような因子による障害に続いて起こる二次的細菌感染症が，慢性に継続する形となった慢性細気管支炎[9] の場合は，通常インフルエンザ桿菌を第一とする各種のいわゆる弱毒菌[10] が検出されるが，治療継続中にいったんは菌不検出となり，間もなく緑膿菌検出という状態が見られるようになること[11] があり，その対策を誤ると，長期にわたる緑膿菌による細気管支炎，肺炎の[illegible]続き，年単位で観察すると胸部X線上の線網状[illegible]し，肺機能が低下し，数年内に死亡にいたる[illegible]が多い。

このような考察より，血中 PCB 高濃度者に対する経過観察は少なくとも月単位で行う必要が示唆される。

増田ら[illegible]患者の各組織内 PCB パターンは，一般人の[illegible]は異なる特有のもので，濃度は前者は後者の[illegible]度としている。この点は血中濃度さらに痰中濃度における油症患者と一般人との差異に相関している[illegible]も考えられる。

増田ら[illegible]した油症患者の剖検ならびに手術時除去脂肪組[illegible] PCB 濃度[9]と，患者よりのそれら材料採取[illegible]濃度（Table 6）とは，上記の喀痰中濃度の[illegible]において述べたように，比較可能と考えられる[illegible]ろん個々の患者により 10 倍以内の血中および[illegible]濃度の差異は見られる。1969 年 6 月から 11 月[illegible]例では脂肪組織内に 3.7～15.1 ppm，心臓に[illegible]0～18.3 ppm となっており，1970 年 1 月から[illegible]までの皮膚および呼吸器の症状の著明な 2 例[illegible] PCB は 4～15 ppb で組織内の約 1/100～[illegible]である。また 1970 年 5 月，12 月の 2 例の[illegible]は，0.8，6.5 ppm，心臓では 0.8，0.3 ppm[illegible]比し低値を示し，1970 年 5 月から 12 月まで[illegible]21 回の痰中 PCB 濃度は 0.3～7.8 ppb で[illegible]また前述のとおり，より低値を示しており[illegible]度はやはり組織の約 1/100～1/1000 である。[illegible]とは 1971 年以後の呼吸器症状改善が，[illegible]が次第に増加の傾向にあることとの関係が[illegible]る。

血中 [illegible]痰中への移行については，PCB が

MONS 001137

脂溶性であることより，肺の脂質代謝経路，よくその代表としての肺胞 II 型細胞を通つて肺胞内面[9][10]あるいは細気管支部[11]に排出され，気道を経て痰として喀出されると考えて来た．ただ第1報[12]の考察にも述べたように，剖検例において気管に PCB が脂肪組織に劣らぬ程度に検出された点を疑問としたが，最近 C^{14} によりラベルされた PCB を用い，マウス気管支，気管および咽頭結紮に体脂肪組織と同程度の PCB 蓄積を認め[13]，分泌された PCB は気管支に吸収されないが，肺胞には均等に分布していること，また PCB 注入後の経過中気管支および肺胞において体組織よりはるかに高濃度になること[14]が報告されている．動物によつて呼吸器系における脂質代謝細胞が異なるとされているので，今後大動物における検討が必要と考えられる．

総括

PCB 中毒症における呼吸器障害のその後の状態を観察するとともに，最近3年間に測定された 401 例の患者の血中 PCB 濃度と6例の喀痰中 PCB 濃度を測定比較し，呼吸器障害との関連を検討した．また 1969 年から 1971 年採取喀痰の PCB 濃度を再検討し，1976 年のものと比較した．

1) 呼吸器症状の出現は，PCB 濃度と関連しており，PCB パターンとの関連は見られない．

2) PCB 中毒症における呼吸器障害は，喫煙者においてより高頻度に出現する傾向であるが，血中 PCB 20 ppb 以上の高濃度者は1名を除き非喫煙者である．また年齢の要素も検討の要が示唆される．

3) PCB 濃度の高い呼吸器症状出現者には，慢性気道感染症の状態が約半数に出現しており，しかもその基本像である細菌感染の頻度が高くなる傾向にあるので，月単位の観察と早期対策の要が示唆される．

4) 喀痰中 PCB 濃度は血中濃度の 1/3～1/10 であり，1970 年6月以降の痰中濃度と同程度と考えられる．

5) 喀痰中 PCB 濃度は，剖検例脂肪組織の PCB 濃度に比し 1/100～1/1000 と考えられる．

6) 呼吸器症状の経過は，全体として軽度改善が認められる．

文献

1) Baum, G. L. and Loaria, D. B.: Textbook of Pulmonary Diseases, p. 168 Little Brown, Boston, 1975.

2) Brandt, I.,: Arch Toxic. Distribution of 2, 2^1, 4, 4^1, 5, 5^1-hexachlorobiphenyl in mice and Chinese hamsters: dose dependent accumulation in the mouse bronchial mucosa. 34: 111-119, 1975.

3) Brandt, I., Bergman, A. and Wachtmeister, C. A.: Distribution of Polychlorinated biphenyls. Structural requirements for accumulation in the mouse bronchial mucosa. Experimentia 15: 497-498, 1976.

4) 本間日臣：細気管支炎，特に閉塞性を中心として，呼吸と循環 25: 37-42, 1977.

5) 川城 巌ほか12名：PCB の分析方法，昭和46年度厚生科学研究，食品衛生研究，22: 238-251, 1972.

6) 菊池昌弘，御前洋志，野本美智雄，小松 学，いわゆる油症患者の2剖検例，福岡医誌 62: 87-103, 1971.

7) 小嶋 享：喀痰および組織中の塩化ビフェニール，福岡医誌 65: 25-29, 1971.

8) 増田義人，香川聖雄，倉恒尚徳：油症患者および一般人体内のポリ塩化ビフェニール，福岡医誌 65: 17-24, 1974.

9) 増田義人，香川聖雄，島村京子，高田直樹，倉恒尚徳：油症患者および一般人の血中のポリ塩化ビフェニール，福岡医誌 65: 25-27, 1974.

10) 松葉健一，重松信昭：細気管支炎，特に閉塞性を中心として，呼吸と循環 25: 47-54, 1977.

11) Nagayama, J., Masuda, Y. and Kuratsune K.: Chlorinated dibenzofurans in Kanechlors and rice oils used by patients with Yusho. Fukuoka Acta med. 66: 393-399, 1975.

12) Niden, A. H.: Bronchiolar and lung alveolar cells in pulmonary phospholipid metabolism, Science 158: 1323-1324, 1967.

13) 重松信昭，石丸義三，山高正士，平田重治，江森浩三，宮崎信義：油症における呼吸器病変の臨床的ならびに実験的研究(抄録)，福岡医誌 65: 88-95, 1974.

14) 重松信昭，松葉健一，石丸義三，平田重治，峰信義，白田高歩：慢性気道感染の問題点，呼吸と循環 31: 3035-3040, 1974.

15) 重松信昭，重松京子，石橋凡雄ほか10人：油症における呼吸器障害の臨床的ならびに病理学的研究，福岡医誌 62: 130-156, 1971.

16) 滝島 任：末梢気道病変と flow-volume curve，呼吸と循環 25: 19-24, 1977.

17) 玉谷直史：Flow-volume curve，呼吸と循環 24: 771-778, 1976.

MONS 001138