

## フタル酸エステル (DBP) 急性中毒マウスの肺障害 — 走査ならびに透過型電顕による観察 —

佐二木順子 福田 芳生

### Lung Injury Induced by Phthalic Acid Ester (Di-n-Butyl Phthalate; DBP) Pathological Observation by Scanning and Transparent Electron Microscope

Junko SAJIKI and Yoshio FUKUDA

はじめに

フタル酸エステルのなかでも毒性が強いと考えられている Di-n-butyl-phthalate (DBP) について in vitro, in vivo で種々の実験を重ねてきた<sup>1)2)3)</sup>。DBP を大量に投与したマウスでは、短時間のうちに斃死し、その際、肺の光学顕微鏡による病理組織学的観察ではうっ血を伴う水腫変化が顕著であった<sup>3)</sup>。

今回は、DBP によってひきおこされる肺障害について、走査ならびに透過型電子顕微鏡による観察を行なったのでその結果を報告する。

#### 材料ならびに方法

マウスは4週間令の dd-Y 系の雄マウスを用いた。

フタル酸エステルは、DBP (和光純薬 k. k 製) を用い5匹のマウスに200mg を胃ゾンデにて経口投与し、5匹を無処置対照群とした。投与5時間後に断頭屠殺し、肺を摘出し、グルタルアルデヒド、カコジル酸 Buffer (pH 7.4) にて固定した。

走査、透過型電顕のための試料の作成は常法に従った。走査型電顕は日立450型、透過型電顕は日本電子100Sにより観察した。

#### 結果

実験群マウスの主要臨床症状は、呼吸促進(粗励)、嗜眠等で投与7時間以内に斃死することはすでに述べた<sup>1)3)</sup>。この際、肺はうっ血水腫、胸水の増量を伴っていた。

この状態の走査型電顕による観察では、肺胞上皮細胞の浮腫による強い膨化が認められた(写真1)。その結果、肺胞腔は著しく狭窄し、肺胞壁表面は、無処置対照群のものと比較して、粗ぞう化していた。強い浮腫の認められた部位の細静脈腔では、網状にフィブリンが析出し、その一部が血管内膜表面に付着していた。(写真2) 又、その付近のうっ血部位には、コンペイトウ状に変型した血球が高頻度で認められた。(写真3)

透過型電顕による観察では、I型の肺胞細胞において上皮端の電子密度の低下、ミトコンドリアの空胞化、クリステの消失が観察された。II型の細胞では、ミトコンドリアの変性の他に、肺胞表面の界面活物質の供給源である層状封入体 (lamella body) のラメラが一方に偏在し、空隙が増大していた。又、一部の小型のものに不定型の脂肪滴が出現しているものもあった。(写真4)

#### 考察

フタル酸エステルの中で、毒性が比較的弱いという理由から医療器具に使用されている Di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) に関しては多くの研究がなされているが<sup>4)</sup>、DBP についてのそれは少ない。

我々は、フタル酸エステルの本来の毒性を観察する目的で、毒性の強いと考えられているDBPについて、これまで実験を重ねてきたが、経口投与の場合、肝、腎への障害は混濁腫脹を主体としたものであり、フタル酸エステルと類似の性質をもつPCBの中毒<sup>5)</sup>で観察されたような肝細胞の壊死、脂肪化、水腫等の重篤な所見はみられなかった。

反面、高濃度の場合、DBPの肺に与える毒性は強く、その死因も広汎にわたるうっ血性の水腫が原因と考えられた<sup>3)</sup>。

今回の走査型電顕像からも、水腫像が著明であった。

このように、肺に重篤な障害を与える原因を解明するためには、フタル酸エステルの消化、吸収形態について考慮する必要がある。

概して、経口薬物投与の場合、その毒性は、肝、腎が主体である場合が多い。

しかし、フタル酸エステルの吸収形態は脂質と類似しており、主としてすい臓のリパーゼにより消化され、モノエステルとして吸収され、血中における存在形態も大部分がリポタンパクと結合していると考えられている<sup>6)</sup>。さらに Nazir らは牛の心筋のトリグリセリン分画にフタル酸エステルが存在していたことを報告している<sup>7)</sup>。もし、フタル酸エステルが、トリグリセリドと類似の動態を示すものであれば、とりこまれたフタル酸エステルは、カイロミクロンとしてリンパ管を経、胸管に運ばれ、鎖骨下静脈に入り、心を経て肺に運ばれる可能性も考えられる。そのため、肝、腎の障害は肺に比べ軽度であるのかもしれない。

上述の肺胞細胞の浮腫、表面活性物質の消失に原因すると考えられる肺胞表面の粗ざう化、ならびに血栓の出現、赤血球の変形等の現象、DBPの肺との親和性を解明する上で興味深い。

これらの変化は、細胞膜の虚弱化という点に起因するところが大きく、とくに膜の構成成分であるリン脂質、コレステロールの供給が十分でないことによる考えられる。この点については、透過型電顕によるII型の肺胞細胞のリン脂質の供給の場であると考えられている層状封入体のラメラの乱れ、消失により証明されよう(写真4)。

このリン脂質の供給不足は、フタル酸エステルが、脂質様の動態をとるため、リボプロテインの構成に乱れが生じ、肝で生成された脂質の各組織への供給が満足にいかないという二次的な原因が考えられる。この点に関して、柳田<sup>8)</sup>は、肝におけるリン脂質合成はむしろ高まっていることを報告し、plasma中のリン脂質の低下は、肝から血中へのリン脂質の搬出が正常に行われていないためであろうと述べている。

又、フタル酸エステルがプラスチック bag 中の red cell に障害を与え<sup>9)</sup>、溶血現象をひきおこし<sup>1)</sup>、G-6-P-D を inhibit する<sup>10)</sup> という in vitro の実験結果も報告されており、フタル酸エステルの直接障害も見がせない。

Schultz ら<sup>11)</sup>は、DEHP を、Tween80 で溶解させ、rat に投与し、光顕レベルで我々と同様に肺の浮腫を認めているが、彼らは DEHP の毒性もさることながら Tween80 の影響を重視している。

しかし、今回 DBP の単独投与で肺の著変が認められたため、これらの肺における障害は DBP そのものによ

ると考えてよいのではないだろうか。

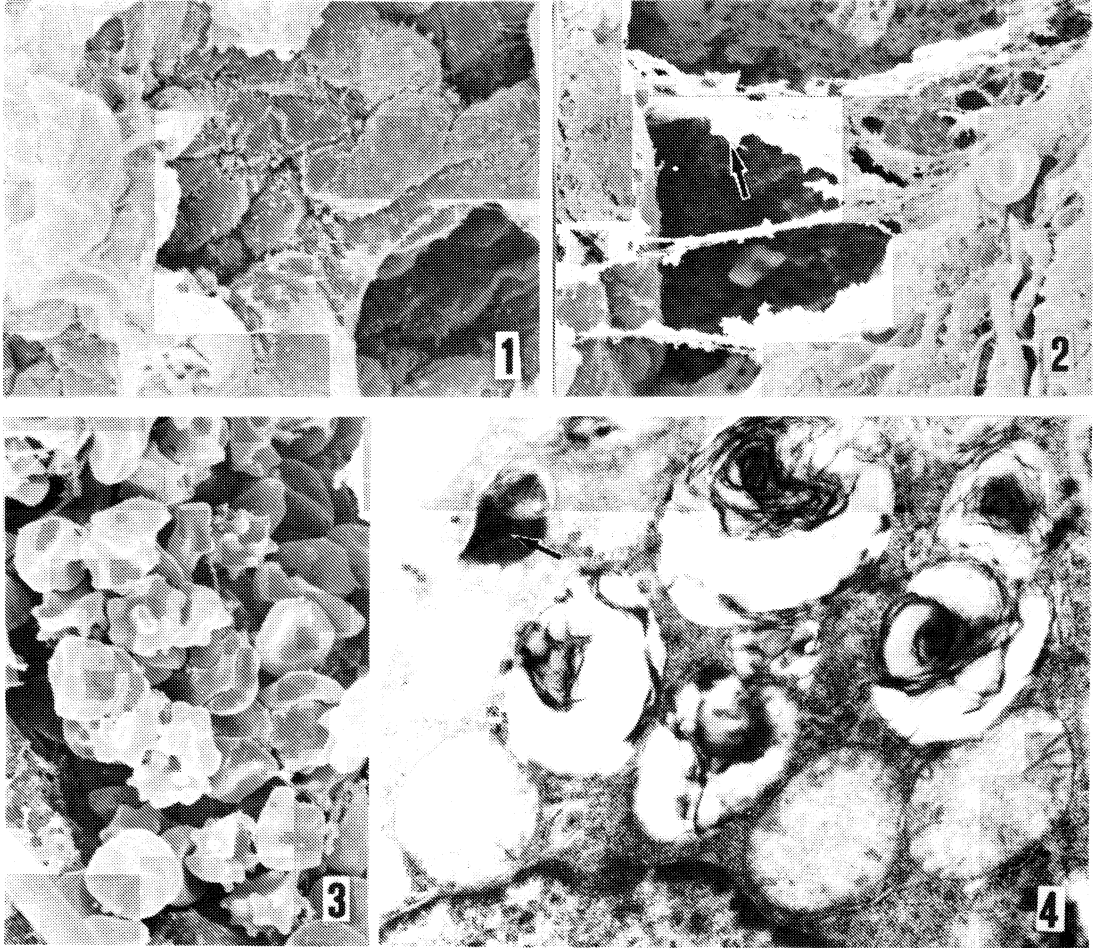
透過型電顕の標本作成に御協力いただきました農林水産省、畜産試験場故西尾重光博士に謝意を表します。

## 文献

- 1) 佐二木順子：フタル酸エステル (DBP) の溶血現象、医学のあゆみ、99：514-515, 1976.
- 2) 佐二木順子：フタル酸エステル (DBP) 投与マウスの血清および臓器中乳酸脱水素酵素 (LDH) について、医学のあゆみ、104：463-465, 1978.
- 3) Sajiki, J., Fukuda, Y., Yamagiwa, J.: Pathological Observations of the mouse intoxicated with phthalic acid ester (DBP), J. Pharm. Dyn., 3: (4), S-14, 1980.
- 4) Thomas, J. A., Darby, T. D., Wallin, R. F., Garvin, P. J., and Martis, L. A Review of the Biological Effects of Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate. Toxicol Appl Pharmacol, 45, 1-27, 1978.
- 5) Jaeger, R. J., and Rubin, R. J. Plasticizers from plastic devices: Metabolism and accumulation by biological systems. Science 170, 460-462, 1970.
- 6) Kimbrough, R. D and Linder, R. E. The Ultrastructure of the paraquat Lung Lesion in the Rat. Environmental Research 6, 265-273, 1973.
- 7) Nazir, D. J., Alcaraz, A. P., Bierl, B. A., Beroza, M., and Nair, P. O. Isolation, identification, and specific localization of di-2-ethylhexyl phthalate in bovine heart muscle mitochondria. Biochemistry 10, 4428-3232, 1971.
- 8) 柳田晃良, 葛原祥二, 榎本則行, フタル酸エステルによるラット肝臓リン脂質の増加; ethylhexanol および phthalate の影響, 医学のあゆみ, 108: 224-226, 1979.
- 9) Strumia, M. M., Colwell, L. S., and Mawr, K. E. B. The preservation of blood for transfusion. J. Lab. Clin. Med. 46, 225-233, 1955.
- 10) Ohshima, T. Effects of phthalate esters on glucose-6-phosphate dehydrogenase and other enzymes in vitro. Toxicol. Appl. Pharmacol. 40, 355-364, 1977.

11) Schulz, C. O., Rubin, R. J., and Hutchins, G. M.  
Acute lung toxicity and sudden death in rats  
following intravenous administration of the pl-

asticizer, di-(2-ethylhexyl) phthalate, solubilized  
with Tween surfactants. Toxicol. Appl. Pha-  
rmacol. 33, 414-525, 1975.



写真の説明

写真1：DBP投与により浮腫に陥り、膨化、粗ぞう化した肺胞壁像 (X4400)

写真2：細静脈の管腔内に析出したフィブリン、矢印はフィブリンに捕捉されたコンペイトウ状の赤血球 (X1600)

写真3：うっ血部位に高頻度で出現したコンペイトウ状の赤血球 (X3600)

写真4：浮腫に陥ったII型の肺胞細胞。層状封入体、ミトコンドリアの変性が著しく、左上方(矢印)の層状封入体に脂肪滴が出現している。(X22000)

写真1～3：走査型電顕像

写真4：透過型電顕像