

# Trichloroethane 中毒に関する実験的研究

## 第 3 編

### 1, 1, 1- 或は 1, 1, 2-trichloroethane, carbon tetrachloride などの 塩素系有機溶剤投与後の肝 ATP, 肝 triglyceride などの変動

岡山大学医学部公衆衛生学教室 (主任: 緒方正名教授)

高 原 和 夫

(昭和61年9月8日受稿)

**Key words :** 1, 1, 1-トリクロロエタン  
1, 1, 2-トリクロロエタン  
四塩化炭素, 肝 ATP  
トリグリセライド

#### 諸 言

1, 1, 1- trichloroethane (1, 1, 1-TCE) 1, 1, 2-trichloroethane (1, 1, 2-TCE) の毒性を理解するために, 第 1 編<sup>1)</sup>, 第 2 編<sup>2)</sup> では生体内動態, ことに生体内代謝について研究報告してきた。

本報では, 両溶剤によっておこる代謝の乱れとして肝臓の変化, 特に脂肪肝に着目し, 暴露実験により毒性の比較検討を行なった。すなわち, マウスに両溶剤を暴露した後の, 肝 ATP, 肝 triglyceride (肝 TG), 血漿 triglyceride (血漿 TG), 血漿 GPT 活性の変動を経時的に測定した。

また, これとは別に, 数種の塩素系有機溶剤 (1, 1, 1- T C E · 1, 1, 2- T C E · 1, 1, 1, 2-tetrachloroethane · 1, 1, 2, 2-tetrachloroethane · trichloroethylene · tetrachloroethylene · carbon tetrachloride) をマウスに皮下注射した後の, 肝 ATP, 肝 TG の変動を経時的に測定し, 肝障害性の強さについて比較検討した。

#### 実 験 方 法

##### 1. 実験動物

8 ~ 12 週令の dd 系の雌マウス (平均体重

23.6 g) を 1 群 5 匹ずつ用いた。動物は温度調節した室内で飼育し, 固型試料 (オリエンタル製) を与え, 水は水呑瓶から自由に与えた。

##### 2. 投与方法

1) 暴露: 第 1 編<sup>1)</sup> で示した暴露装置を用いて上記動物に平均 800 ppm の濃度の 1, 1, 1- 或は 1, 1, 2- T C E を 3 時間暴露した。暴露中のガス濃度は, 10 分毎にガスを採取し F I D 付ガスクロマトグラフを用いて測定した。なお, 暴露中は餌および水をぬいた。

2) 皮下注射: それぞれの塩素系有機溶剤を, 3 milli mol/kg ずつマイクロシリンジを用いて, 背部に皮下注射した。

##### 3. 実験試料の調製法

1) 肝臓: 上述の方法にて各種溶剤をマウスに暴露して, 出室直後, 8 時間後, 20 時間後, また皮下注射して, 4 時間後, 8 時間後, 24 時間後に断頭により屠殺し放血後, 直ちに肝臓を取り出し正確に標量した後, 一部を肝 ATP の定量に, 他の一部を肝 TG の定量に供した。

2) 血液: 上記と同様に暴露した別のマウス群の眼より, ヘパリン処理毛細管を用いて採血し, 血漿 TG, 血漿 GPT の測定に供した。

##### 4. 肝 ATP の定量

luciferase 法<sup>3)</sup>により定量した。すなわち、上述の如く採集した肝臓の一部(約50~150mg湿重量)を、正確に1分後に煮沸蒸留水5ml中に投入して、肝ATPase活性を失活させ、30秒後に更に5mlの蒸留水を加え、Potter Evelyne型テフロンホモゲナイザーでホモゲナイズした。これを浴槽中で10分間煮沸した後、急激に水冷した。更に、3,000 r. p. m. で15分間遠沈し、その上澄0.1mlに蒸留水10mlを加え希釈し、その0.5mlにluciferaseに溶液〔FLE-50 (Sigma Co.)を蒸留水10mlに溶解し、10,000 r. p. m. で30分間冷凍遠沈して調製(10mM MgSO<sub>4</sub>, 0.05 M arsenate buffer (pH 7.4)を含む)] 0.2mlを添加反応させ、Bioluminescence Reader (BLR-101 B, Aloka Co.)にて、反応15秒後より60秒間の発光量を積分計測するようセットし、そのデジタルカウントされた積分値を求めた。この測定値より、検量線を用いてATP量を算出した。

なお、ATP溶液の代わりに、蒸留水にluciferase溶液を加えて測定した値をBlank値とし、それぞれの値からBlank値を差し引いた値を真の測定値とした。

#### 5. 肝TGの定量

Van Handel, E.の方法<sup>4)</sup>に基いて定量した。すなわち、上述の如く採集した肝臓の一部(約400~450mg湿重量)を20容の1/15 M phosphate buffer (pH 7.0)にて、Potter Evelyne型テフロンホモゲナイザーを用いてホモゲナイズした。予め、栓付き試験管(20ml)中に、Florisol 2gを入れ、これをchloroform 2mlで湿らせた後、ホモジネート0.5mlを加え吸着させ、更にchloroform 8mlを加えて混和した。これを一昼夜放置した後その濾液1mlを採り、chloroformを蒸発除去後、0.4% KOHアルコール溶液0.5mlを加え、60~70℃の浴槽中で20分間加温し鹼化した。その後0.2 NH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>0.5mlを加え、10~12分間煮沸後冷却した。次に、0.025M (0.5%) Na-periodate 0.05ml (1滴)を加えた後、10分後0.5M Na-arsenate 0.05ml (1滴)を加え、10分後更にchromotropic acid (0.2% in 60% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 5mlを加え攪拌した。これを30分間煮沸後、O. D. 570 m $\mu$ にて比色定量を行なった。0.05mg/mlのtriglyceride chloroform溶液1mlを採り、同様に処理したも

のをstandardとした。

#### 6. 血漿TGの定量

Van Handel, E.の方法<sup>4)</sup>に基いて定量した。すなわち、予め栓付き試験管(20ml)中に、Florisol 1gを入れ、これをchloroform 1mlで湿らせた後、血漿0.2mlを加え吸着させ、更にchloroform 7mlを加えて混和した。これを一昼夜放置した後その濾液2mlを採り、以下は前述の肝TGの定量と同様の操作を行ない定量した。

#### 7. 血漿GPT活性値の測定

S. TA-Test Wako製を用いReitman-Frankel法に基いて行なった。

### 実験成績

#### 1. 暴露

Fig. 1, Fig. 2はそれぞれ1,1,1-TCE, 1,1,2-TCEを暴露した後の、肝ATP, 肝TG, 血漿TG, 血漿GPT活性の変動を経時的に示したものである。

##### 1) 1,1,1-TCE

肝ATPは、暴露終了直後やや減少を示したが、8時間後には暴露前値に回復した。肝TGは、暴露終了直後に増加し、8時間後にはやや回復の傾向を示し、20時間後にはほとんど回復した。血漿TGは、暴露終了直後にわずかに減少したが、以後は回復傾向を示し、20時間後には暴露前値に回復した。血漿GPT活性は、暴露終了直後にはほとんど変化なく、8時間後には軽度の増加傾向を示したが、20時間後には回復した。

##### 2) 1,1,2-TCE

肝ATPは、暴露終了直後やや減少、8時間後でも減少を示していたが、20時間後には暴露前値に回復した。肝TGは、暴露終了直後に増加し、更に8時間後には最高値を示したが、20時間後にはほとんど回復の傾向を示した。しかし、暴露前値よりやや増加の傾向が残存した。血漿TGは、暴露終了直後にはほとんど変化なく、8時間後に減少を示したが、20時間後にはやや回復の傾向を示した。血漿GPT活性は、暴露終了直後には変化がなかったが、8時間後には著明に増加し、20時間後には更に増加傾向を示した。

#### 2. 皮下注射

Fig. 3 ((1)~(7))は、それぞれ1,1,1-TCE,

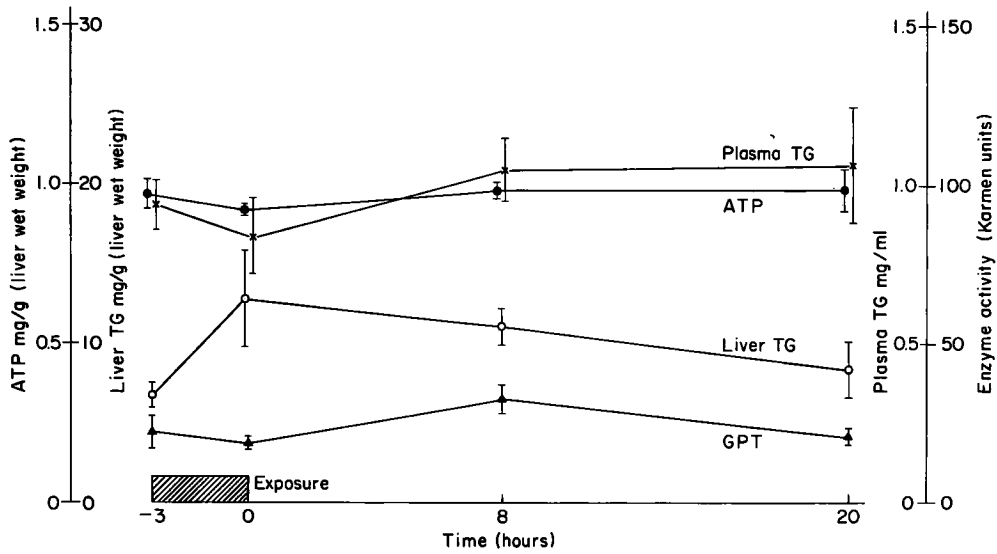


Fig. 1 Change in ATP or triglyceride (TG) levels in the liver of mice and in plasma triglyceride (TG) or GPT levels in the mice at appropriate intervals after exposure to 800 ppm of 1,1,1-trichloroethane for 3 hours. The vertical lines represent the mean  $\pm$  SEM.

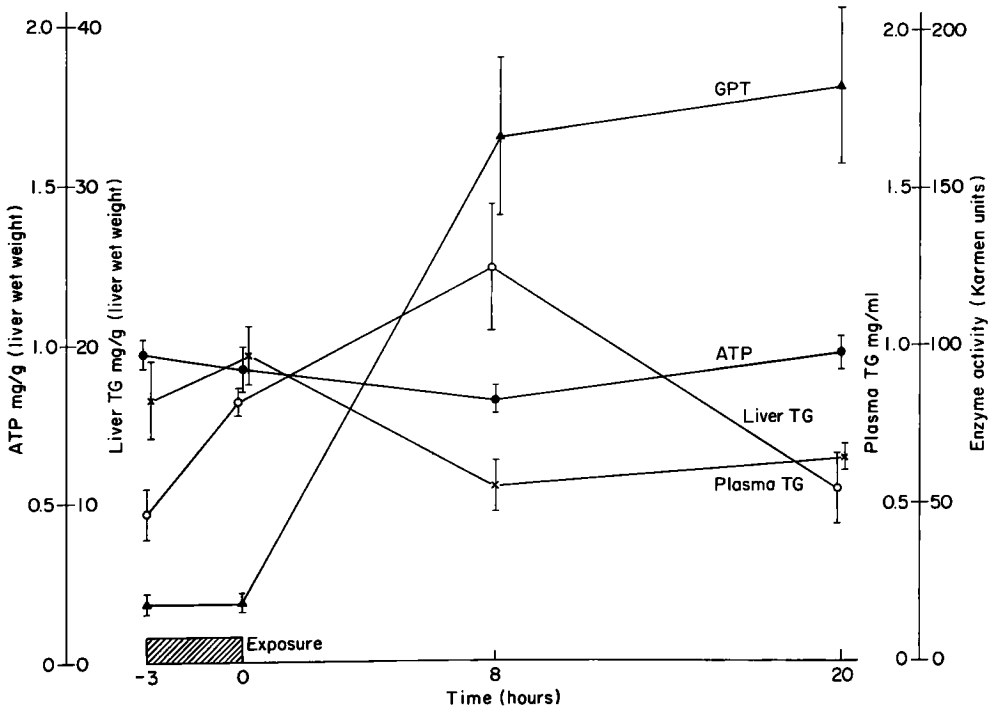
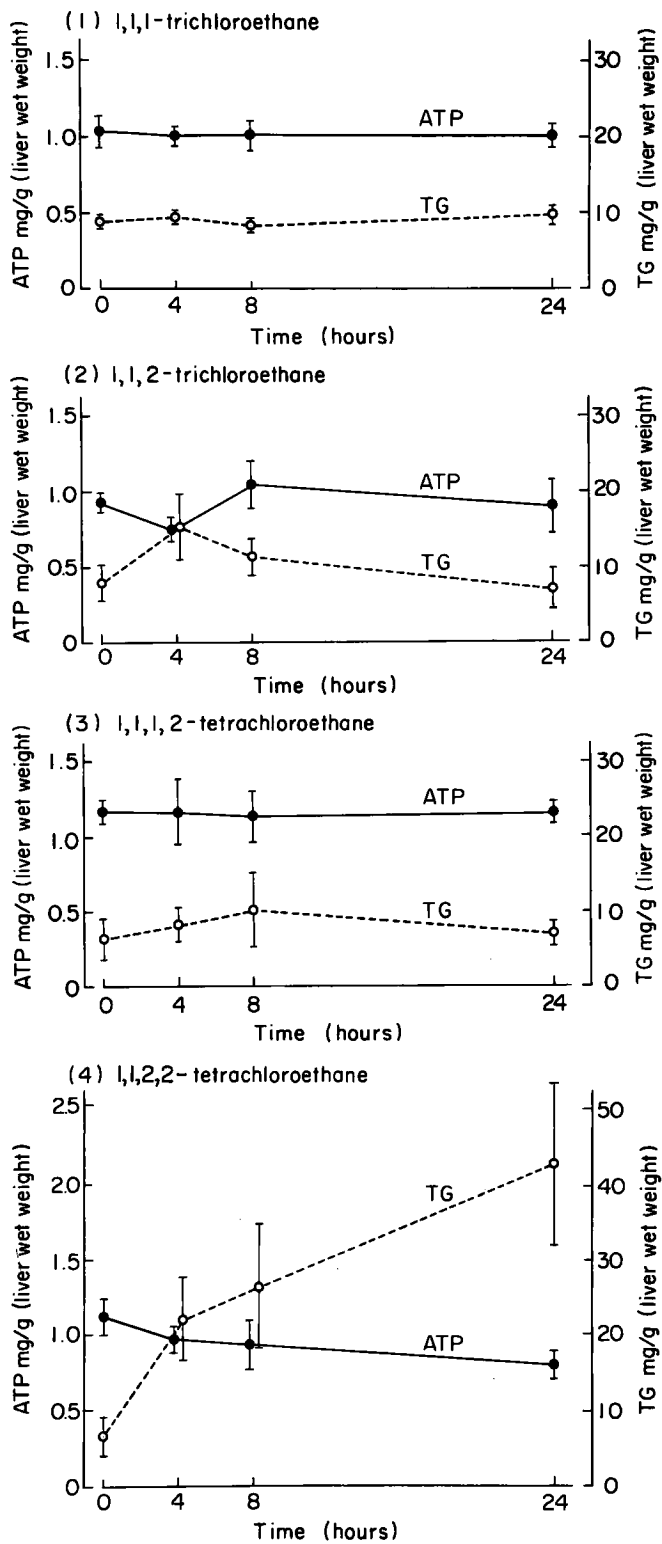


Fig. 2 Change in ATP or triglyceride (TG) levels in the liver of mice and in plasma triglyceride (TG) or GPT levels in the mice at appropriate intervals after exposure to 800 ppm of 1,1,2-trichloroethane for 3 hours. The vertical lines represent the mean  $\pm$  SEM.



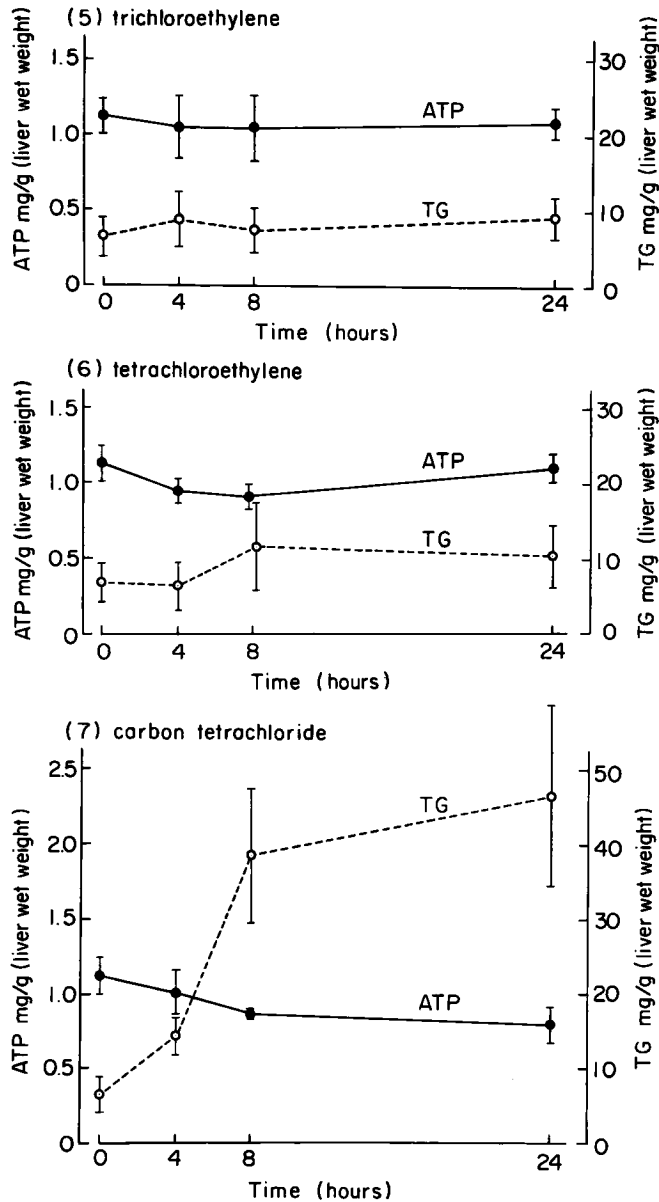


Fig. 3 Change in ATP and triglyceride (TG) levels in the liver of mice at appropriate intervals after injection of some chlorinated hydrocarbons.

1,1,2- T C E, 1,1,1,2- tetrachloroethane, 1,1,2,2- tetrachloroethane, trichloroethylene, tetrachloroethylene, carbon tetrachloride を皮下注射した後の肝 ATP, 肝 TG の変動を経時的に示したものである。

1) 1,1,1-T C E

肝 ATP の減少, 肝 TG の増加は軽微であった。

2) 1,1,2-T C E

肝 ATP は, 投与後 4 時間まで著しく減少し最低となったが, その後回復し, 投与後 24 時間には

投与前値に回復した。肝TGは、投与後4時間まで著しく増加し最高となったが、その後徐々に回復し、投与後24時間には投与前値に回復した。

### 3) 1,1,1,2-tetrachloroethane

肝ATP、肝TGともに、投与後8時間にそれぞれわずかに減少および増加を示したのみでほとんど変化はなかった。

### 4) 1,1,2,2-tetrachloroethane

肝ATPは、投与後4時間まで著しく減少し、その後は徐々にではあるが、更に減少傾向を示した。肝TGは、投与後4時間まで著しく増加し、その後も増加の過程をたどった。

### 5) trichloroethylene

肝ATPの減少、肝TGの増加があり、その程度は、1,1,1-TCEよりやや強かった。

### 6) tetrachloroethylene

肝ATPは、投与後より減少し、投与後8時間で最低となり、その後徐々に回復し、投与後24時間には投与前値に回復した。肝TGは、投与後8時間で最高となり、投与後24時間にはやや回復の傾向を示した。

### 7) carbon tetrachloride

肝ATPは、投与後8時間まで著しく減少し、その後は徐々にではあるが、更に減少傾向を示し

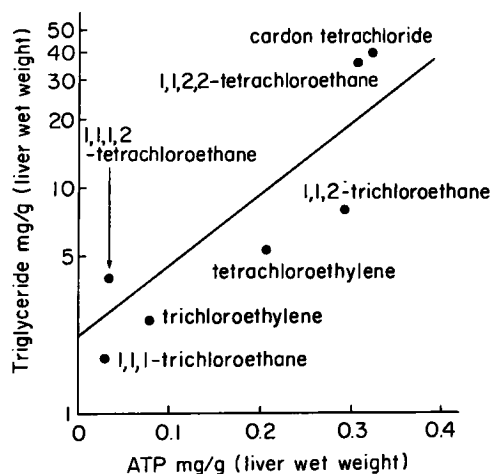


Fig. 4 Relationship between ATP and triglyceride levels in the liver of mice at appropriate intervals after injection of some chlorinated hydrocarbons.

た。肝TGは、投与後4時間まで著しく増加し、その後も増加の過程をたどった。

Fig. 4には、それぞれの塩素系有機溶剤について、皮下注射後24時間までにおける、肝ATP量の最大値と最小値の差を横軸に、これに対応する肝TG量の差を縦軸にとり、片対数グラフ上に示したが、両者の間には密接な正の相関関係が認められた。

## 考 察

1,1,1-TCEと1,1,2-TCEとは立体異性体であるが、その中毒学的性質は著しく異なっている。すなわち、1,1,2-TCEは1,1,1-TCEとは異なって肝障害作用が強く、急性高濃度暴露時には麻酔作用を示し、また慢性暴露では肝機能を中心とした強い中毒症状を呈すると考えられている<sup>5)</sup>。肝障害のほか発癌性の問題もあるが、本報では脂肪肝という観点から両溶剤の比較を行なった。

脂肪肝とは、生化学的にみた場合、肝重量の5%以上の脂質を含有し、組織学的には染色体陽性脂肪が過剰に存在する状態と定義されている。多くの場合、蓄積する脂質の主な組成は triglyceride である。脂肪肝の発症機構については、それぞれの原因物質により生化学的原因は非常に異なっており、これに関しては次のようないくつかの機構が提案されている。

- 1) 肝以外の臓器組織からの脂肪酸の過剰供給
- 2) リポ蛋白の合成または細胞内輸送の障害
- 3) 肝内での脂質前駆物質からの脂肪酸の過剰供給

### 4) 脂肪酸酸化の障害低下

などであるがまだ決定的な結論は得られていない。

今回は、肝障害、脂肪肝発症の指標として1,1,1-或は1,1,2-TCEの暴露実験で、肝ATP、肝TG、血漿TG、血漿GPTを測定した。その結果Fig. 1, Fig. 2に示すように、両溶剤の間で差異が認められた。特に暴露後8時間の成績 (Table 1) ではそれが顕著で、1,1,1-TCEでは変動が少ないの対して、1,1,2-TCEでは肝ATPの減少、肝TGの増加、血漿TGの減少、血漿GPTの増加が明らかである。これは、1,1,2-

Table 1 Levels of parameters of liver ATP and triglyceride, plasma triglyceride and GPT in mice after exposure to 1,1,1- and 1,1,2-TCE for 3 hours.

	1,1,1-TCE	1,1,2-TCE	Statistical tests
	m + SD	m ± SD	
liver ATP (mg/g)	0.99 ± 0.10	0.83 ± 0.09	p < 0.05 by t-test
liver TG (mg/g)	11.16 ± 2.61	25.05 ± 9.01	p < 0.05 by Welch's test
plasma TG (mg/ml)	1.05 ± 0.23	0.56 ± 0.13	p < 0.05 by t-test
plasma GPT (Karmen units)	32.8 ± 9.6	166.8 ± 76.2	p < 0.05 by Welch's test

Exposure level : 800 ppm.

TCEは脂肪肝の発生が強いことを表わしていると同時に、脂肪肝発症のメカニズムを示唆しているとも考えられる。すなわち、肝ATPの減少により lipoprotein の合成阻害が起こり、肝からのTGの遊出を阻害する。従って、肝臓にTGが蓄積してくると同時に、血漿中のTGが減少する。これらの変化に伴って肝細胞の障害が起こり、GPTが血中に遊出してくると推察される。Recknagelら<sup>6)</sup>は、四塩化炭素と表面活性剤であるTritonを用いてラットで実験し、Triton単独を注射すると血漿TGは約12倍に高まるのに対して、四塩化炭素も同時に投与すると血清TGの上昇は3倍弱にすぎなかったこと等より、本剤による脂肪肝発生は肝TGの血液中への放出低下によるという説をたてた。

Seakinsら<sup>7)</sup>は、四塩化炭素投与後2時間で、TGの担体である超低比重リポ蛋白の生合成が阻害され、一般蛋白の生合成の1/10以下に減少したとしている。

これらは、四塩化炭素による実験報告であるが、後述するように1,1,2-TCEもある程度共通性が考えられる。

今回の暴露実験で、変化率が最も大きかったのは、1,1,2-TCE暴露後の血漿GPTの変動であり、20時間後には他のほとんどの検査項目が暴露前値へ回復過程を示すのに対して、更に増加傾向を示している。

1,1,1-TCEの肝臓への影響は、一般に極めて少ないとされている。Kramerら<sup>8)</sup>は、織物工場の従業員の血液検査を行ない、肝機能に異常を認めなかったとしている。しかし、動物実験で、軽度の肝臓の変化を認めたとする報告もある。堀口<sup>9)</sup>は、1,000 ppm前後の1,1,1-TCE蒸気で、

1日2時間、隔日毎に3週間にわたって計9回、マウスに暴露したところ、肝の充血、肝のうっ血、或は胆道周囲の炎症像、脾の濾胞増生などの事実を認めた。またViolaら<sup>10)</sup>は、ラットに1,1,1-TCEを1日0.12ml、8日間暴露し、肝小葉内に炎症性浸潤とともに肝細胞の変化を認めた。Adamsら<sup>11)</sup>は、モルモットに1,1,1-TCE 5,000 ppmを1日7時間、44日31回暴露で脂肪嚢変性が見出されたが、ラットとウサギでは見出されなかった。モルモットに3,000 ppmを1日7時間、20回暴露した際に、脂肪変性が見出されたとしている。また症例報告では、Caplanら<sup>12)</sup>は、40才の女性が閉めきった浴室内で塗装し、1,1,1-TCE中毒で死亡した症例で、肝のうっ血と、肝の軽度の脂肪変性を認めたと報告している。Travers<sup>13)</sup>は、18才男性の意図的蒸気吸入による死亡事故例では、意識喪失中のGOTが160単位であったこと、またGerace<sup>14)</sup>は、4才男児の家庭内での急性中毒事故例で、GOTが80単位であったと報告し、更にHalevy<sup>15)</sup>は、55才の電気技師の急性中毒例で、6日後にGOTが287単位まで上昇したことを報告しており、1,1,1-TCEの高濃度暴露では、肝障害作用をおよぼす可能性があることを示している。しかし総じて、数百ppmのレベルの暴露では、著明な肝障害は見出されていないようである。

一方、1,1,2-TCEの肝臓への影響は、1,1,1-TCEに比べてかなり強いことは以前より知られている。Carlson<sup>16)</sup>は、肝薬物代謝酵素誘導を調べる実験で、ラットに1,1,1-TCE 11,600 ppm 2時間、または1,1,2-TCE 890 ppm 2時間暴露しても、血清GOT、GPT活性に著変を認めないが、phenobarbital前処置すると両溶剤ともに、

血清GOT, GPT活性は有意に上昇し, 1,1,2-TCEの場合はそれが著明であった。またTraiger<sup>17)</sup>は, 無処置のマウスに1,1,1-TCEを27.0 milli mol/kg腹腔内注射した際, GPTは82単位に上昇, 1,1,2-TCE 1.51 milli mol/kgの場合には117単位に上昇した。また, isopropyl alcohol 或は acetone 前処置した場合, 1,1,1-TCEではGPTの上昇はほとんどみられないが, 1,1,2-TCEでは197単位に上昇した, と報告している。

1,1,1-TCEは, 有機溶剤中毒予防規則第2種の有機溶剤であるが, 1,1,2-TCEは, 1種, 2種, 特化則のいずれにも属しておらず, 健康診断の対象になっていない。このことを考えると, 有機溶剤取扱い作業者の健康診断に, 血清GPT検

査を行うことは意義があることと思われる。

また脂肪肝生成という立場から, 塩素系有機溶剤の中における, 両溶剤の位置関係を理解するため, 皮下注射を行い検討した結果, その強さは carbon tetrachloride · 1,1,2,2-tetrachloroethane > 1,1,2-TCE > tetrachloroethylene > trichloroethylene · 1,1,1,2-tetrachloroethane > 1,1,1-TCEの順であると推定された。これらの塩素系有機溶剤の, 構造式および化学的性質などをまとめたのがTable 2である。Klassenら<sup>18)</sup>は, 塩化炭化水素系溶剤の肝障害性は, carbon tetrachloride > chloroform > 1,1,2-TCE > tetrachloroethane > trichloroethylene > tetrachloroethylene > 1,1,1-TCEの順に強いと述べており, 本実験とほぼ同様の結果となっている。すな

Table 2 Physical and chemical properties of the solvents.

Solvents	Structure	M.W.	B.P.(°C)	λ	TLVs (ppm)		
					JAIH	ACGIH	
						TWA	STEL
1,1,1-trichloroethane	$\begin{array}{c} \text{Cl} \text{ H} \\   \quad   \\ \text{Cl}-\text{C}-\text{C}-\text{H} \\   \quad   \\ \text{Cl} \text{ H} \end{array}$	133.4	74.0	3.3	200	350	450
1,1,2-trichloroethane	$\begin{array}{c} \text{Cl} \text{ Cl} \\   \quad   \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{H} \\   \quad   \\ \text{Cl} \text{ H} \end{array}$	133.4	113.5	38.6	10 (skin)	10	20
1,1,1,2-tetrachloroethane	$\begin{array}{c} \text{Cl} \text{ Cl} \\   \quad   \\ \text{Cl}-\text{C}-\text{C}-\text{H} \\   \quad   \\ \text{Cl} \text{ H} \end{array}$	167.9	129.2	30.4			
1,1,2,2-tetrachloroethane	$\begin{array}{c} \text{Cl} \text{ Cl} \\   \quad   \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{H} \\   \quad   \\ \text{Cl} \text{ Cl} \end{array}$	167.9	146.3	121.4	1	1	5
trichloroethylene	$\begin{array}{c} \text{Cl} \text{ Cl} \\   \quad   \\ \text{C}=\text{C} \\   \quad   \\ \text{Cl} \text{ H} \end{array}$	131.4	87.2	9.5	50	50	(150)
tetrachloroethylene	$\begin{array}{c} \text{Cl} \text{ Cl} \\   \quad   \\ \text{C}=\text{C} \\   \quad   \\ \text{Cl} \text{ Cl} \end{array}$	165.8	121.2	13.1	50	50	(-)
carbon tetrachloride	$\begin{array}{c} \text{Cl} \\   \\ \text{Cl}-\text{C}-\text{Cl} \\   \\ \text{Cl} \end{array}$	153.8	76.8	2.4	10	5,A2	20,A2

λ: Blood-air partition coefficients at 37°C.

TLVs: Threshold Limited Values.

JAIH: Japan Association of Industrial Health.

ACGIH: American Conference of governmental Industrial Hygienists.



わち、これらの溶剤の肝障害性は、carbon tetrachloride が最も強く、1,1,1-TCE が最も弱い。また、1,1,2-TCE が強いグループに属すると考えられる。しかし、すでに第1編<sup>1)</sup>で報告したように、1,1,1-或は1,1,2-TCE 暴露後の肝臓中濃度は、2週間以内において、常に1,1,2-TCE の方が1,1,1-TCE より低く、半減期にもほとんど差がみられていない。それにもかかわらず、1,1,2-TCE の方が肝障害作用がはるかに強いことを考えると、1,1,1-TCE 或は1,1,2-TCE そのものより、何かそれらの代謝産物が作用しているのではないかと考えられる。

生化学的経路による活性代謝物の生成には、種々の機構が関与しており、そのような活性代謝物の生成および肝臓の損傷を引き起こす引き金となる機構に関しては、直接或は間接的に多くの化合物について報告されている。carbon tetrachloride が強力な肝障害作用を呈する理由として、Slater<sup>19)</sup> は、carbon tetrachloride から生じた free radical metabolite が、肝の mitochondria と microsome に強力に作用するためと推測している。free radical が生成されると、膜系構成成分の多不飽和脂肪酸の過酸化が亢進するために、microsome は破壊されて、蛋白合成を含む機能停止を招来させると考えられる。しかし、この障害発現の機序に関しては、未だに論議が残されているところである。その他、epoxide を生成するものもあるが、二重結合をもたない trichloroethane にはたしてこのような反応に基く肝障害がおこるかどうかが問題である。また、産業現場において、1,1,1-TCE、1,1,2-TCE にみられるように、構造異性体でその毒性が異なる溶剤については、使用に際して充分注意すべきである。

## 結 論

マウスに1,1,1-trichloroethane (1,1,1-TCE)

或は、1,1,2-trichloroethane (1,1,2-TCE) 蒸気を暴露した後の、肝 ATP、肝 triglyceride (TG)、血漿 TG、血漿 GPT 活性の変動を、また両溶剤の他、数種の塩素系有機溶剤 (1,1,1,2-tetrachloroethane · 1,1,2,2-tetrachloroethane · trichloroethylene · tetrachloroethylene · carbon tetrachloride) を皮下注射した後の肝 ATP、肝 TG の変動を経時的に測定し、以下の結論を得た。

1) 暴露実験で、1,1,1-TCE、1,1,2-TCE とともに、肝 ATP の減少、肝 TG の増加、血漿 TG の減少、血漿 GPT の増加が認められたが、1,1,2-TCE は1,1,1-TCE よりその程度が強く、脂肪肝の程度が強いことが推定された。そして、脂肪肝発生のメカニズムとして、肝臓における血清 lipoprotein の合成阻害が推察された。

2) 1,1,1-或は1,1,2-TCE 蒸気を、マウスに暴露後に行なった検査項目、肝 ATP、肝 TG、血漿 TG、血漿 GPT の中で、マウスの生体内の変動は血漿 GPT が最も鋭敏に反応し、健康診断上、血漿 GPT 検査の必要性が示唆された。

3) マウスに各種の最機溶剤を皮下注射した後の肝 TG の上昇と ATP の減少は、carbon tetrachloride · 1,1,2,2-tetrachloroethane > 1,1,2-TCE > tetrachloroethylene > trichloroethylene · 1,1,1,2-tetrachloroethane > 1,1,1-TCE の順に強かった。

4) 1,1,2-TCE が1,1,1-TCE より肝障害作用が強い理由として、free radical の生成、或は epoxide の生成などが推測された。

稿を終えるにあたり、御懇意なる御指導、御校閲を賜りました緒方正名教授に深謝いたします。

本論文の要旨は、第53回日本産業衛生学会および第54回日本産業衛生学会において発表した。

## 文 献

1. 高原和夫：Trichloroethane 中毒に関する実験的研究，第1編 1,1,1-或は1,1,2-trichloroethane 投与後の臓器組織内分布，岡山医学会雑誌投稿中
2. 高原和夫：Trichloroethane 中毒に関する実験的研究，第2編 1,1,1-或は1,1,2-trichloroethane 投与後の呼気および尿への排泄，岡山医学会雑誌投稿中

3. 渡辺真策, 高原和夫, 緒方正名: Bioluminescence Reader を用いたハツカネズミ肝A T Pの微量定量法, 医学と生物学, **102**, 2: 69-73, 1981
4. Van Handel, E.: Suggested modifications of the micro determination of triglycerides. *Clin. Chem.* **7**, 249-251, 1961.
5. Torkelson, T. R. and Rowe, V. K.: Methyl Chloroform, 1, 1, 2-trichloroethane, In *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, Clayton and Clayton, Third Revised Edition, Vol II B, A Wiley-Interscience Publication, Jhon Wiley & Sons, New York, pp. 3502-3535, 1981.
6. Recknagel, R. O., Lombardi, B. and Schotz, M. C.: A new insight into pathogenesis of carbon tetrachloride fat infiltrarion. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **104**, 608-610, 1960.
7. Seakins, A., Robinson, D. S.: The effect of the administration of carbon tetrachloride on the formation of plasma lipoproteins in the rat. *Biochem. J.* **86**, 401-407, 1963.
8. Kramer, C. G., Geraldott, M., Fulkerson, J. E. and Hicks, N.: Health of workers exposed to 1, 1, 1-trichloroethane. *Arch. Environ. Health* **33**, 331-342, 1978.
9. 堀口俊一, 堀口一弥: ハツカネズミに対する1,1,1-trichloroethane 吸入暴露の影響, 産業医学, **13**, 226-227, 1971.
10. Viola, A., Sigon, M., Pittoni, G., Sarto, F. and Pennelli, N.: Serum enzyme activities and histological changes after percutaneous application of methylchloroform. *Med. Lav.* **5**, 410-415, 1981.
11. Adams, E. M., Spencer, H. C., Rowe, V. K. and Irish, D. D.: Vapor toxicity of 1, 1, 1-trichloroethane (methylchloroform) determined by experiments on laboratory animals. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* **1**, 225-236, 1950.
12. Caplan, Y. H., Backer, R. C. and Whitaker, J. Q.: 1, 1, 1-Trichloroethane: Report of a fatal intoxication. *Clin. Toxicol.* **9**, 69-74., 1976.
13. Travers, H.: Death from 1, 1, 1-trichloroethane abuse: Case report, *Military Med.* **139**, 889-890, 1974.
14. Gerace, R. V.: Near-fatal intoxication by 1, 1, 1-trichloroethane. *Ann. Emerg. Med.* **10**, 533-534. 1981.
15. Halevy, J., Pitlik, S. and Rosenfeld, J.: 1, 1, 1-trichloroethane intoxication: A case report with transient liver and renal damage. Review of the literature. *Clin. Toxicol.* **16**, 467-472, 1980.
16. Carlson, G. P.: Effect of phenobarbital and 3-methylcholanthrene pretreatment on the hepatotoxicity of 1, 1, 1-trichloroethane and 1, 1, 2-trichloroethane. *Life Sci.* **13**, 67-73, 1973.
17. Traiger, G. J. and Plla, G. L.: Chlorinated hydrocarbon toxicity. *Arch. Environ. Health* **28**, 276-278, 1974.
18. Klassen, C. D. and Plla, G. L.: Relative effects of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney function in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **9**, 139-151, 1966.
19. Slater, T. F.: Necrogenic action of carbon tetrachloride in the rat: A speculative mechanism based on activation. *Nature* **209**, 36-40, 1966.

**Experimental study on toxicity of trichloroethane**  
**Part 3. Changes in liver function of mice after exposure**  
**to 1, 1, 1-and 1, 1, 2-trichloroethane**

**Kazuo TAKAHARA**

**Department of Public Health, Okayama University Medical School,**  
**2-5-1 Shikata-cho, Okayama City, Japan.**

Variations in the levels of ATP and triglyceride (TG) in the liver and TG concentration and GPT activity in the plasma of mice exposed to 1, 1, 1-and 1, 1, 2-trichloroethane (TCE) were studied. The decrease in liver ATP, increase in liver TG, decrease in plasma TG and increase in plasma GPT were greater in mice exposed to 1, 1, 2- TCE than in mice exposed to 1, 1, 1-TCE. It was inferred that the biosynthesis of serum lipoprotein in the liver was inhibited, thus causing fatty liver. The increased level in plasma GPT is considered to be a sensitive and early indication of liver disturbance caused by TCE. The decrease in liver ATP, and the increase in liver TG in the mice were in the descending order of carbon tetrachloride, 1, 1, 2, 2-tetrachloroethane, 1, 1, 2-TCE, tetrachloroethylene, trichloroethylene, 1, 1, 1, 2-tetrachloroethane, and 1, 1, 1-TCE. The inhibitory effect of 1, 1, 2-TCE on the liver was stronger than that of 1, 1, 1-TCE, suggesting that the effect of 1, 1, 2-TCE is due to production of free radicals.