

白蟻防除処理剤クロルデンの公衆衛生学的研究

第 2 報

クロルデン暴露ラットの生体内運命について

岡山大学医学部公衆衛生学教室（指導：緒方正名教授）

野 口 信 行

（昭和60年2月28日受稿）

Key words: クロルデン, 暴露ラット, 生体内運命
生物学的半減期

緒 言

クロルデン（工業製品）は、白蟻の防除処理剤として、木造住宅に広範に使用されている¹⁾。このため、白蟻防除作業、防除家屋に居住する人のクロルデンによる健康障害が危惧されている。また前報において²⁾、作業中及び防除処理後の経過日数に伴う居住空間のクロルデン濃度を測定した結果、防除処理直後が特に高く、それ以降緩やかな減少を示しながら長期間にわたり汚染が継続すること、使用されていた薬剤のクロルデンの組成は、trans, cis-chlordane, trans, cis-Nonachlor, γ -chlordene, Heptachlor が主な成分であり大気中の濃度は、Heptachlor が最も多く、cis-Nonachlor が最も少なかったことを明らかにした。

一方、クロルデンの毒性との関係として生体内運命の研究が必要となった。即ち空气中に浮遊したクロルデンの吸入による暴露を被る。吸入されたクロルデンの一部は肺に留まり、一部は呼出される。肺におけるクロルデン保持量は69%といわれており、肺に保持されたものは血液中に取り込まれ、血液中に取り込まれると経口投与の場合と同様の生体内挙動を示すことが確認されている³⁾。また、Tashiro⁴⁾らは、体内に取り込まれたクロルデンは、Oxychlordane や Heptachlorepoxyde になり最終的には水酸化物を形成することを明らかにしている。

そこで、クロルデンをラットに暴露し、暴露

後の経過日数に伴う各組織中における生体内運命について実験を行なったので報告する。

材料及び方法

試薬：クロルデン薬剤は、白蟻防除業者から提供された2%油剤（主使用剤）を、溶媒類は残留農薬分析用のものを、カラムクリーンアップ用のフロリジルは和光純薬KK製フロリジル（60～100メッシュ）を130℃で8時間活性化したものを使用した。

実験動物：ドンリユー系雄性ラット（体重約200g）を用いた。飼育には市販の固形飼料を与え、水は吸引瓶で自由に摂取させた。

暴露方法：Fig. 1 に示す暴露装置を用いて流量(0.3l/min)を一定にした定量ポンプを使ってクロルデン薬剤を揮散させデシケーター中のラットに暴露した。

暴露装置内のクロルデン蒸気は2本のインピンジャー中のn-ヘキサンへ捕集した。実験は、18匹のラットを6匹ずつ3群に分け各々3.5時間暴露した。

試料の採取：暴露後、1時間、1日、4日、8日、16日、32日目に3群から各1匹ずつ計3匹を屠殺し、各組織を摘出し、1匹毎の各組織を試料とした。

クロルデンの定量：暴露捕集液の測定は、前報²⁾の大気中の定量法と同様に行なった。また、ラットの各組織の測定はFig. 2 に示す方法で精製し、Fig. 3 に示すGC-ECD条件で定量した。

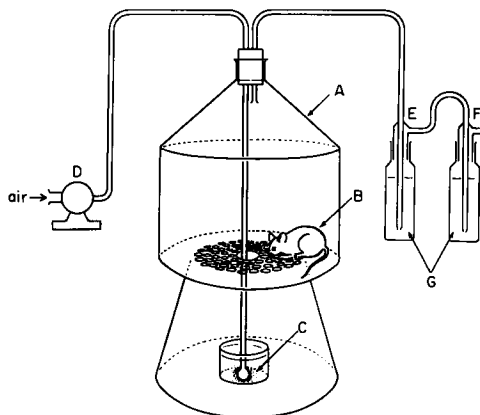


Fig. 1 Exposure apparatus of the chlordane
A : Decicator (25l) B : Rats
C : Chlordane D : Rotary pump
E, F : Impinger (30ml)
G : n-Hexane (20ml)

Sample (tissues and blood)
Homogenate
1) Extracted twice with each 25ml of acetone-n-hexane (1:2)
2) 25ml of 5% Na₂SO₄ added and shaken
Hexane layer
1) Dry over anhyd. Na₂SO₄
2) Conc'd. to final 15ml
Liquid-liquid extraction
Extracted twice with each 30ml acetonitrile saturated with n-hexane
Acetonitrile layer
1) Added to 200ml 5% Na₂SO₄
2) Extracted twice with each 50ml n-hexane
Hexane layer
1) Dry over anhyd. Na₂SO₄
2) Concentrated to about 5ml in vacuo
Florisil column chromatography (florisil 10g)
1) Eluted with 100 ml 6% (v/v) ethyl ether-hexane
2) Concentrated to about 5ml in vacuo
GC-ECD

Fig. 2 Analytical procedure of chlordanes.

結 果

1. 使用薬剤の組成と暴露濃度及び組成

使用したクロルデン薬剤の組成、暴露濃度と組成は、Table 1 に示すごとくであった。暴露装置で3.5時間暴露した捕集液中のクロルデン量は、3群の平均0.179 μ gで暴露濃度に換算すると2.84 μ g/m³であった。また、暴露実験に使用したクロルデン薬剤の組成は、trans-Chlordane > trans-Nonachlor > cis-Chlordane > γ -Chlor-

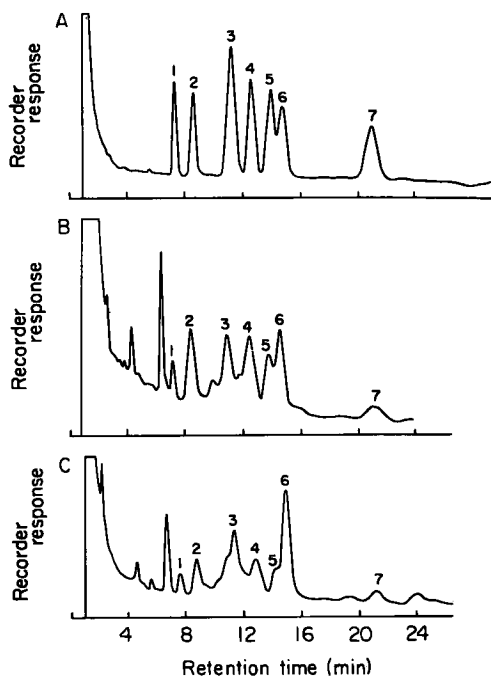


Fig. 3 Gas chromatograms of the chlordanes in standard (A) and that absorbed in adipose tissue (B) and liver (C) one hour after exposure of technical chlordane, 5: cis-chlordane, 6: trans-nona-chlor, 7: cis-nonachlor. GC, Shimadzu 6AM equipped with detector (Ni⁶³ ECD), condition: column, 3mm $\times$ 2m glass column packed with liquid phase (2% OV-1) on Gaschrom Q (80/100 mesh), injector and detector temp.: 230°C, column temp.: 190°C, carrier gas, N₂ (80ml/min)

dene > Heptachlor, cis-Nonachlor の順であったが、暴露捕集液の組成は、Heptachlor > trans-Nonachlor > trans-Chlordane, cis-Chlordane, γ -Chlordene > cis-Nonachlor の順であって、前報²⁾の白蟻防除家屋の大気中のクロルデン組成と一致し、クロルデン成分のうち Heptachlor が特に暴露されていることが示唆された。

2. クロルデンの生体内運命

クロルデン暴露ラットについて、経過日数に伴う各組織の濃度は、次に示すごとく成分毎に検討した。

Heptachlor

Table 1 Component of the technical chlordane and exposure chlordane

Sample							Total
	Heptachlor	γ -Chlordane	Trans-Chlordane	Cis-Chlordane	Trans-Nonachlor	Cis-Nonachlor	
Technical chlordane Chlordane 2% (w/v)	10.1	16.8	23.5	19.7	20.2	9.7	100
Exposure chlordane	21.5 (0.81)	15.5 (0.44)	16.9 (0.48)	16.2 (0.46)	18.3 (0.52)	11.6 (0.33)	100 (2.84)

(); concentration($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

Table 2 Metabolic fate of Heptachlor in various tissues of Rat

day		0 *	1	4	8	16	32
Adipose tissue	Range	65-130	18-14	8.2-12	1.8-2.7	ND	ND
	Mean	90	21	8.9	2.3		
	SD($\pm$)	42	3.1	2.7	0.5		
Liver	Range	8.3-10	0.9-2.7	ND	ND	ND	ND
	Mean	9.2	1.6				
	SD($\pm$)	1.2	1.0				
Kidney	Range	5.5-6.8	1.0-3.2	ND	ND	ND	ND
	Mean	6.3	2.0				
	SD($\pm$)	0.7	1.1				
Heart	Range	3.8-9.5	1.8-3.3	ND	ND	ND	ND
	Mean	6.9	2.3				
	SD($\pm$)	2.9	0.8				
Lung	Range	3.5-8.9	1.6-2.5	ND	ND	ND	ND
	Mean	6.1	2.0				
	SD($\pm$)	3.6	0.5				
Spleen	Range	2.9-5.6	1.1-2.0	ND	ND	ND	ND
	Mean	4.3	1.5				
	SD($\pm$)	1.9	0.5				
Pectoral muscle	Range	3.5-8.8	1.2-2.5	ND	ND	ND	ND
	Mean	4.1	1.7				
	SD($\pm$)	4.4	0.7				
Brain	Range	0.9-2.5	0.5-1.2	ND	ND	ND	ND
	Mean	1.6	0.8				
	SD($\pm$)	0.8	0.4				
Blood	Range	0.7-0.8	ND	ND	ND	ND	ND
	Mean	0.8					
	SD($\pm$)	0.1					

* 0 : 1 hour after exposure

ND: none detected

Table 2, Fig. 4 に示すごとくであり、脂肪組織を除いて各組織とも 4 日後には不検出であった。脂肪組織では暴露 1 時間後、90ng/g 検出されたが、それ以降急速に減少し 16 日後は不検出であった。

組織毎にみると、暴露 1 時間後の濃度は、脂肪組織>肝臓>心臓>腎臓>肺臓>脾臓>筋肉>脳>血液の順であったが、暴露 1 日後は、他の組織に比べて肝臓での減衰が顕著であり、ま

た、特に血液においては不検出であった。

γ -Chlordane

Table 3, Fig. 5 に示すごとくであり、Heptachlor と同様に、脂肪組織を除いて 4 日後にはすべての組織で不検出であった。脂肪組織では暴露 1 時間後には 284ng/g であったのが 8 日後には 2.3ng/g と急減した。組織毎にみると暴露 1 時間後の濃度は、脂肪組織>肝臓、腎臓>心臓、肺臓>脾臓>筋肉、脳>血液の順であり、

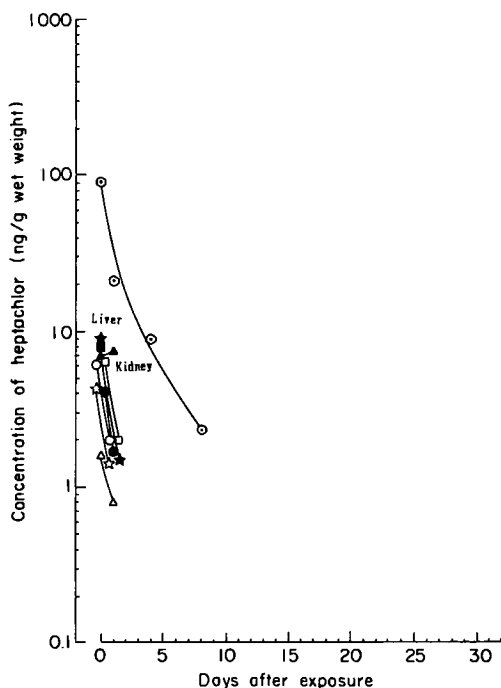


Fig. 4 Time course of heptachlor concentration in various tissues.

Exposure: exposed to $2.84\mu\text{g}/\text{m}^3$ of technical chlordane vapor for 3.5 hours.

○ : adipose tissue ● : muscle
★ : liver ○ : lung △ : brain
□ : kidney ▲ : heart ■ : blood
☆ : spleen

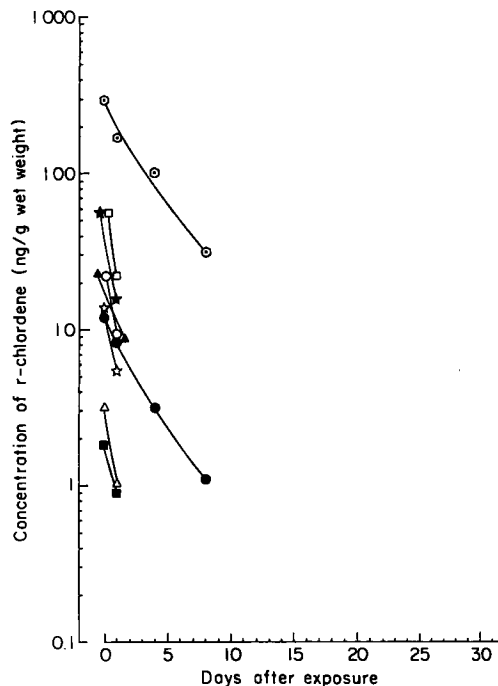


Fig. 5 Time course of γ -chlordene concentration in various tissues.

Exposure: exposed to $2.84\mu\text{g}/\text{m}^3$ of technical chlordane vapor for 3.5 hours.

○ : adipose ● : muscle ★ : liver
○ : lung △ : brain □ : kidney
▲ : heart ■ : blood ☆ : spleen

Table 3 Metabolic fate of γ -Chlordene in various tissues of Rat

		(ng/g wet weight)					
day	day	0 *	1	4	8	16	32
Adipose tissue	Range	280-290	18-14	6.7-12	1.8-2.7	ND	ND
	Mean	284	21	8.9	2.3		
	SD(±)	5.5	3.1	2.7	0.5		
Liver	Range	22-91	11-21	ND	ND	ND	ND
	Mean	56	16				
	SD(±)	48	5.0				
Kidney	Range	40-68	13-37	ND	ND	ND	ND
	Mean	56	16				
	SD(±)	17	13				
Heart	Range	15-26	6.6-12	ND	ND	ND	ND
	Mean	23	8.9				
	SD(±)	5.9	2.8				
Lung	Range	18-26	7.1-13	ND	ND	ND	ND
	Mean	22	9.4				
	SD(±)	4.9	2.8				
Spleen	Range	11-16	4.0-7.3	ND	ND	ND	ND
	Mean	14	5.5				
	SD(±)	2.6	1.7				
Pectoral muscle	Range	3.5-8.0	1.2-2.5	ND	ND	ND	ND
	Mean	4.1	1.7				
	SD(±)	4.4	0.7				
Brain	Range	2.7-8.3	0.7-1.6	ND	ND	ND	ND
	Mean	3.3	1.1				
	SD(±)	0.6	0.5				
Blood	Range	1.5-2.1	0.7-1.6	ND	ND	ND	ND
	Mean	1.8	0.9				
	SD(±)	0.4	0.3				

* 0: 1 hour after exposure

ND: none detected

Table 4 Metabolic fate of trans-Chlordane in various tissues of Rat

day		0 *	1	4	8	16	32
Adipose tissue	Range	110-290	22-29	ND	ND	ND	ND
	Mean SD(±)	210 97	26 3.6				
Liver	Range	ND-41	ND	ND	ND	ND	ND
	Mean SD(±)	41 43					
Kidney	Range	9.3-10	ND	ND	ND	ND	ND
	Mean SD(±)	9.7 0.5					
Heart	Range	2.8-7.2	ND	ND	ND	ND	ND
	Mean SD(±)	5.0 3.1					
Lung	Range	3.0-27	ND	ND	ND	ND	ND
	Mean SD(±)	15 12					
Spleen	Range	2.0-4.2	ND	ND	ND	ND	ND
	Mean SD(±)	3.1 1.6					
Pectoral muscle	Range	4.0-20	ND	ND	ND	ND	ND
	Mean SD(±)	12 8.0					
Brain	Range	1.4-29	ND	ND	ND	ND	ND
	Mean SD(±)	2.4 0.8					
Blood	Range	1.6-2.6	ND	ND	ND	ND	ND
	Mean SD(±)	2.1 0.7					

* 0 : 1 hour after exposure

ND : none detected

Table 5 Metabolic fate of cis-Chlordane in various tissues of Rat

day		0 *	1	4	8	16	32
Adipose tissue	Range	40-110	ND	ND	ND	ND	ND
	Mean SD(±)	77 35					
Liver	Range	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Mean SD(±)						
Kidney	Range	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Mean SD(±)						
Heart	Range	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Mean SD(±)						
Lung	Range	ND-17	ND	ND	ND	ND	ND
	Mean SD(±)	11 9.5					
Spleen	Range	N	ND	ND	ND	ND	ND
	Mean SD(±)	ND					
Pectoral muscle	Range	ND-13	ND	ND	ND	ND	ND
	Mean SD(±)	8.6 7.5					
Brain	Range	ND-1.0	ND	ND	ND	ND	ND
	Mean SD(±)	0.7 0.5					
Blood	Range	ND-0.4	ND	ND	ND	ND	ND
	Mean SD(±)	0.2 0.2					

* 0 : 1 hour after exposure

ND : none detected

Table 6 Metabolic fate of trans-Nonachlor in various tissues of Rat

		(ng/g wet weight)					
day		0 *	1	4	8	16	32
Adipose tissue	Range	560-630	470-600	350-740	370-510	330-490	230-350
	Mean	600	550	570	440	400	290
	SD(±)	36	70	200	70	81	60
Liver	Range	150-200	810-190	53-91	19-32	8.8-28	1.9-3.7
	Mean	180	130	68	24	15	2.6
	SD(±)	26	56	20	6.8	11	1.0
Kidney	Range	50-65	26-86	8.3-42	9.8-23	7.4-13	1.9-3.2
	Mean	60	50	24	15	9.3	2.4
	SD(±)	8.7	32	17	7.1	3.2	0.7
Heart	Range	79-85	47-89	22-32	9.9-16	2.4-9.5	0.7-1.4
	Mean	83	62	26	13	5.5	0.8
	SD(±)	3.2	23	5.5	3.1	3.6	0.4
Lung	Range	52-64	47-70	28-41	15-22	6.4-11	2.7-4.9
	Mean	59	56	34	18	8.1	3.9
	SD(±)	6.4	13	6.6	3.8	2.5	1.1
Spleen	Range	50-56	29-54	12-19	5.9-9.6	1.3-5.5	ND
	Mean	53	38	15	7.8	3.2	
	SD(±)	3.0	14	3.8	1.9	2.1	
Pectoral muscle	Range	27-35	19-25	8.3-16	4.5-7.4	2.3-5.7	0.6-0.8
	Mean	30	21	12	6.2	4.4	0.7
	SD(±)	4.3	3.2	3.9	1.5	1.9	0.1
Brain	Range	9.0-16	8.8-19	7.0-15	5.2-8.4	3.9-6.9	1.6-2.3
	Mean	13	13	9.7	7.1	5.0	2.0
	SD(±)	3.8	5.3	4.6	1.7	1.7	0.4
Blood	Range	4.4-4.6	3.5-6.4	2.1-4.4	2.2-3.5	1.1-1.3	0.3-0.6
	Mean	4.5	4.6	3.1	2.7	1.2	0.4
	SD(±)	0.1	1.6	1.2	0.1	0.0	0.2

* 0: 1 hour after exposure

ND: none detected

暴露1日後もほぼ同様の傾向を示した。

trans-Chlordane

Table 4 に示すごとくであり、脂肪組織を除いて各組織とも1日後には不検出であった。脂肪組織では暴露1時間後210ng/gであったが1日後には26ng/gと急減し、4日後には不検出であった。

組織毎にみると暴露1時間後の濃度は、脂肪組織>肝臓>肺臓>筋肉>腎臓>心臓>脾臓>脳>血液の順であった。

cis-Chlordane

Table 5 に示すごとくであり、暴露1時間後の濃度は、脂肪組織>肺臓>筋肉>脳>血液の順で検出され、その他の組織では不検出であった。暴露1日後には、すべての組織で不検出であった。

trans-Nonachlor

Table 6, Fig. 6 に示すごとくであり、暴露32日後において脾臓を除いてすべての組織で検出された。

組織毎にみると暴露1時間後の濃度は、脂肪組織600ng/g、血液4.5ng/gで、脂肪組織>肝臓>心臓>腎臓、肺臓>筋肉>脳、脾臓>血液の順であった。暴露32日後においては、脂肪組織

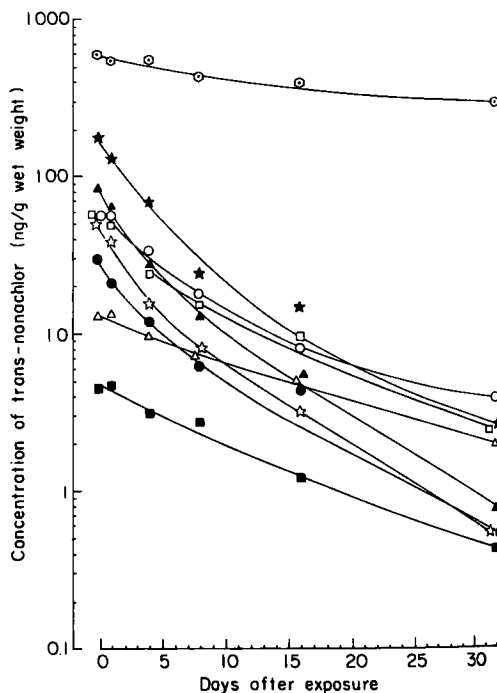


Fig. 6 Time course of trans-nonachlor concentration in various tissues.
Exposure: exposed to 2.84 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ of technical chlordane vapour for 3.5 hours.
○: adipose ●: muscle ★: liver
○: lung △: brain □: kidney
▲: heart ■: blood ☆: spleen

Table 7 Metabolic fate of cis-Nonachlor in various tissues of Rat (ng/g wet weight)

day		0 *	1	4	8	16	32
Adipose tissue	Range	179-190	100-130	70-140	59-87	50-64	22-35
	Mean SD(±)	190 21	120 15	110 35	76 15	59 7.6	28 6.5
Liver	Range	16-22	6.5-19	5.8-7.3	1.8-2.9	0.3-0.7	ND
	Mean SD(±)	20 3.5	12 6.5	6.4 0.8	2.3 0.6	0.5 0.2	
Kidney	Range	11-12	3.9-15	1.3-5.8	1.1-3.0	0.7-1.3	ND
	Mean SD(±)	11 0.6	8.5 5.8	3.5 2.3	1.9 1.0	0.9 0.3	
Heart	Range	16-22	9.4-16	2.5-4.8	1.1-9.0	0.4-1.0	ND
	Mean SD(±)	19 4.2	12 3.4	3.6 1.2	3.8 4.5	0.6 0.4	
Lung	Range	16-19	13-18	3.4-7.0	1.4-1.8	0.6-1.2	ND
	Mean SD(±)	18 2.1	15 2.9	4.8 1.9	1.6 0.2	0.8 0.3	
Spleen	Range	11-13	5.7-9.7	1.4-2.9	0.5-0.7	0.2-0.6	ND
	Mean SD(±)	12 1.2	7.5 2.0	2.1 0.8	0.6 0.9	0.3 0.2	
Pectoral muscle	Range	9.2-12	4.8-5.8	1.6-2.4	0.6-1.3	0.3-0.7	ND
	Mean SD(±)	11 2.0	5.3 0.5	2.0 0.4	0.6 0.4	0.6 0.3	
Brain	Range	3.0-3.8	1.9-2.5	1.1-2.6	0.7-1.0	0.3-0.5	ND
	Mean SD(±)	3.5 0.5	2.2 0.3	1.6 0.8	0.8 0.2	0.4 0.1	
Blood	Range	1.1-1.6	0.8-1.9	0.5-0.8	0.3-0.6	0.1-0.1	ND
	Mean SD(±)	1.4 0.3	1.2 0.6	0.6 0.1	0.4 0.2	0.1 0.0	

* 0: 1 hour after exposure ND: none detected

で暴露1時間後の濃度と比べて約50%の減少、
脳で約85%の減少、と他のクロルデン類と比
べて減衰が緩やかなのが特徴的であった。

cis-Nonachlor

Table 7, Fig. 7 に示すごとくであり、暴露
16日後にはすべての組織で検出され、32日後に
は、脂肪組織を除いてすべて不検出であった。

脂肪組織では暴露1時間後190ng/gであった
が、暴露32日後には28ng/gであった。組織毎の
濃度順位は、trans-Nonachlor とほぼ同様の傾
向を示した。

クロルデンの代謝産物 (Heptachlorepxide Oxychlordane)

Table 8, Fig. 8 に示すごとくであり、各組織
とも、暴露1時間後よりも暴露1日後に最も濃
度は高く、その後、緩やかな減衰を示し、暴露
32日後においてもすべての組織で検出された。

組織毎にみると、その濃度は、脂肪組織で最
も高く、血液で最も低く、各組織の濃度順位は
trans-Nonachlor の濃度順位とほぼ同様の傾向
を示した。

3. クロルデンの生物学的半減期

Heptachlor, γ -Chlordene, trans, cis-Chlor-
dane は Table 2~5 に示すごとくすべての組織

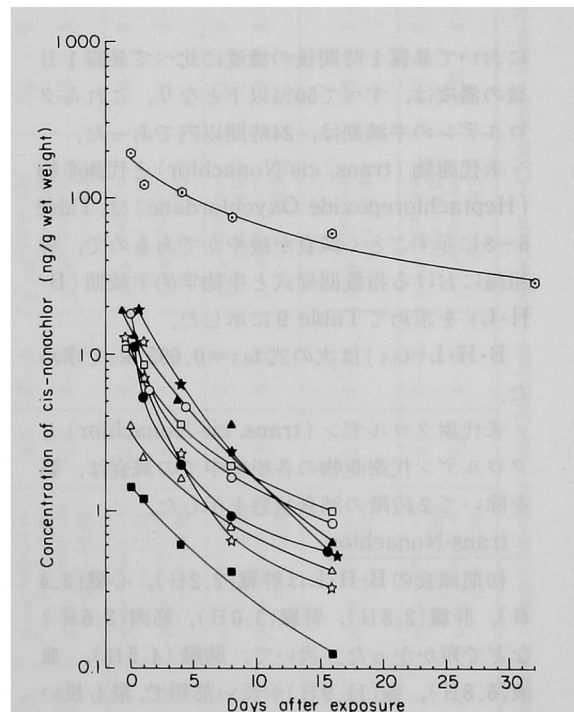


Fig. 7 Time course of cis-nonachlor concentra-
tion in various tissues.
Exposure: exposed to 2.84 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ of
technical chlordane vapour for 3.5 hours.
○: adipose ●: muscle ★: liver
○: lung △: brain □: kidney
▲: heart ■: blood ☆: spleen

Table 8 Metabolic fate of Metabolites in various tissues of Rat

		(ng/g wet weight)					
day		0 *	1	4	8	16	32
Adipose tissue	Range	400-640	1300-1700	1020-1420	920-1360	680-1020	380-500
	Mean	520	1500	1320	1160	860	420
	SD(±)	170	200	260	220	174	64
Liver	Range	150-240	300-760	180-320	68-96	26-68	4.0-8.8
	Mean	180	540	240	86	40	6.6
	SD(±)	60	240	72	15	24	2.4
Kidney	Range	66-98	460-1220	200-600	140-240	78-140	16-30
	Mean	82	740	400	190	100	22
	SD(±)	22	420	200	50	34	7.2
Heart	Range	64-94	150-200	86-100	34-40	14-30	2.6-5.8
	Mean	80	170	94	36	24	4.2
	SD(±)	22	26	8.0	3.0	8.4	1.6
Lung	Range	50-78	140-150	82-120	48-62	17-34	9-15
	Mean	64	148	100	54	24	12
	SD(±)	22	16	19	7.2	8.8	3.0
Spleen	Range	38-70	96-120	50-62	20-24	8.4-17	1.4-3.4
	Mean	54	110	54	22	14	2.4
	SD(±)	16	13	6.4	2.0	4.8	1.0
Pectoral muscle	Range	16-32	42-50	26-36	7.9-20	3.6-11	1.8-2.3
	Mean	22	46	30	16	8.0	2.0
	SD(±)	8.5	4.2	5.0	2.4	3.8	0.3
Brain	Range	6.6-19	40-74	24-58	22-28	11-19	4.4-7.0
	Mean	13	56	40	26	14	6.0
	SD(±)	9.4	17	17	3.0	4.4	1.4
Blood	Range	2.6-4.0	6.6-13	8.4-17	5.0-13	3.6-5.6	1.2-2.3
	Mean	3.4	12	12	8.6	4.6	1.6
	SD(±)	0.5	7.2	4.3	4.2	1.0	0.6

* 0: 1 hour after exposure

において暴露1時間後の濃度に比べて暴露1日後の濃度は、すべて50%以下となり、これらクロルデンの半減期は、24時間以内であった。

未代謝物 (trans, cis-Nonachlor) と代謝産物 (Heptachlorepoxy Oxchlordane) は、Table 6-8に示すごとく減衰が緩やかであるので、各組織における指数回帰式と生物学的半減期 ($B \cdot H \cdot L$) を求めて Table 9に示した。

$B \cdot H \cdot L$ ($t_{0.5}$) は次の式 $t_{0.5} = 0.693/k_2$ で求めた。

未代謝クロルデン (trans, cis-Nonachlor) とクロルデン代謝産物の各組織中での減衰は、脳を除いて2段階の減衰状態を示した。

trans-Nonachlor

初期減衰の $B \cdot H \cdot L$ は脾臓(2.2日)、心臓(2.4日)、肝臓(2.8日)、腎臓(3.0日)、筋肉(3.6日)などで短かった。次いで、肺臓(4.5日)、血液(6.8日)、脳(11.9日)が長い部類で、最も長いのは、脂肪組織の20.4日であった。

後期減衰の $B \cdot H \cdot L$ は、5.5~38.5日で初期減衰の $B \cdot H \cdot L$ と比べて長くなっている。このうち最も短いのは、脾臓(5.5日)、心臓(5.5日)、次に肝臓(7.3日)、筋肉(7.4日)の順であった。一方、長いのは腎臓(8.7日)、血液(9.1日)、肺臓

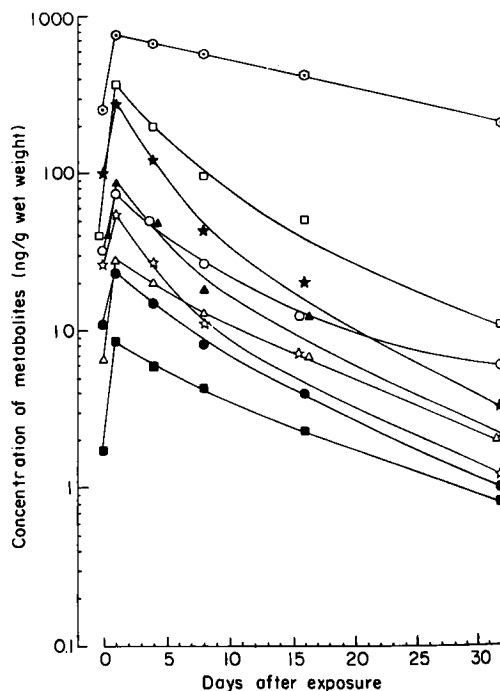


Fig. 8 Time course of metabolites concentration in various tissues.
Exposure: exposed to $2.84 \mu\text{g}/\text{m}^3$ of technical chlordane vapour for 3.5 hours.
○: adipose tissue ●: muscle ★: liver
○: lung △: brain □: kidney
▲: heart ■: blood ☆: spleen

Table 9. Biological Half Life (B.H.L.) of Chlordanes in Rat Tissues

	trans-Nonachlor			cis-Nonachlor			* Unchanged chlordanes			Metabolites		
	Duration (day)	Regression equation	B.H.L. (day)	Duration (day)	Regression equation	B.H.L. (day)	Duration (day)	Regression equation	B.H.L. (day)	Duration (day)	Regression equation	B.H.L. (day)
Adipose tissue	0-8	$y=e^{-0.034x+6.40}$ ($r=-0.89$)	20.4	0-8	$y=e^{-0.096x+5.08}$ ($r=-0.92$)	7.2	0-8	$y=e^{-0.103x+7.10}$ ($r=-0.91$)	6.7	1-4	$y=e^{-0.043x+7.36}$ ($r=-1.0$)	16.0
	8-32	$y=e^{-0.018x+6.24}$ ($r=-0.99$)	38.5	8-32	$y=e^{0.042x+4.70}$ ($r=-1.0$)	16.5	8-32	$y=e^{-0.023x+6.49}$ ($r=-1.0$)	30.1	4-32	$y=e^{-0.041x+7.36}$ ($r=-1.0$)	16.9
Liver	1-8	$y=e^{-0.247x+5.17}$ ($r=-1.0$)	2.8	0-1	$y=e^{-0.511x+3.00}$ ($r=-1.0$)	1.4	0-8	$y=e^{-0.281x+4.59}$ ($r=-0.99$)	2.5	1-8	$y=e^{-0.028x+6.54}$ ($r=-1.0$)	2.6
	8-16	$y=e^{-0.095x+4.05}$ ($r=-1.0$)	7.3	1-16	$y=e^{-0.213x+2.66}$ ($r=-1.0$)	3.3	8-32	$y=e^{-0.100x+4.20}$ ($r=-0.99$)	6.9	8-32	$y=e^{-0.066x+4.20}$ ($r=-0.86$)	10.5
Kidney	0-4	$y=e^{-0.233x+4.12}$ ($r=-1.0$)	3.0	0-4	$y=e^{-0.288x+2.41}$ ($r=-1.0$)	2.4	0-4	$y=e^{-0.397x+4.90}$ ($r=-1.0$)	1.7	1-8	$y=e^{-0.194x+6.79}$ ($r=-1.0$)	3.6
	4-32	$y=e^{-0.080x+3.45}$ ($r=-1.0$)	8.7	4-32	$y=e^{-0.112x+1.45}$ ($r=-0.99$)	6.2	4-32	$y=e^{-0.083x+3.62}$ ($r=-1.0$)	8.3	8-32	$y=e^{-0.091x+6.00}$ ($r=-1.0$)	7.6
Heart	0-4	$y=e^{-0.290x+4.42}$ ($r=-1.0$)	2.4	0-4	$y=e^{-0.413x+2.92}$ ($r=-1.0$)	1.7	0-4	$y=e^{-0.377x+4.91}$ ($r=-1.0$)	1.8	1-8	$y=e^{-0.223x+5.39}$ ($r=-1.0$)	3.1
	4-32	$y=e^{-0.126x+3.69}$ ($r=-0.98$)	5.5	4-32	$y=e^{-0.131x+2.01}$ ($r=-0.98$)	5.1	4-32	$y=e^{-0.120x+3.83}$ ($r=-1.0$)	5.8	8-32	$y=e^{-0.093x+4.46}$ ($r=-0.99$)	7.5
Lung	0-8	$y=e^{-0.153x+4.13}$ ($r=-1.0$)	4.5	0-8	$y=e^{-0.312x+2.92}$ ($r=-1.0$)	2.2	0-8	$y=e^{-0.105x+4.58}$ ($r=-0.72$)	6.6	1-8	$y=e^{-0.146x+5.17}$ ($r=-1.0$)	4.7
	8-32	$y=e^{-0.061x+3.26}$ ($r=-1.0$)	11.4	8-32	$y=e^{0.118x+1.51}$ ($r=-1.0$)	5.9	8-32	$y=e^{-0.065x+3.40}$ ($r=-0.98$)	10.7	8-32	$y=e^{-0.060x+4.34}$ ($r=-0.97$)	11.6
Spleen	0-4	$y=e^{-0.314x+3.96}$ ($r=-1.0$)	2.2	0-4	$y=e^{-0.433x+2.47}$ ($r=-1.0$)	1.6	0-4	$y=e^{-0.391x+4.41}$ ($r=-1.0$)	1.8	1-4	$y=e^{-0.237x+4.94}$ ($r=-1.0$)	2.9
	4-32	$y=e^{-0.112x+3.04}$ ($r=-0.98$)	6.2	4-32	$y=e^{0.094x+0.65}$ ($r=-0.95$)	7.1	4-32	$y=e^{-0.111x+3.15}$ ($r=-1.0$)	6.2	4-32	$y=e^{-0.104x+4.21}$ ($r=-0.99$)	6.7
Pectoral muscle	0-8	$y=e^{-0.090x+3.31}$ ($r=-0.99$)	3.6	0-8	$y=e^{-0.297x+2.13}$ ($r=-0.97$)	2.3	0-8	$y=e^{-0.267x+4.11}$ ($r=-0.98$)	2.6	1-8	$y=e^{-0.151x+3.99}$ ($r=-1.0$)	4.6
	8-32	$y=e^{-0.094x+2.74}$ ($r=-0.98$)	7.4	8-32	$y=e^{0.094x+0.79}$ ($r=-0.95$)	7.4	8-32	$y=e^{-0.104x+3.05}$ ($r=-0.99$)	6.7	8-32	$y=e^{-0.087x+3.47}$ ($r=-1.0$)	8.0
Brain	1-32	$y=e^{-0.058x+2.54}$ ($r=-1.0$)	11.9	1-32	$y=e^{-0.105x+0.92}$ ($r=-0.99$)	6.2	1-32	$y=e^{-0.075x+2.98}$ ($r=-0.97$)	9.2	1-32	$y=e^{-0.071x+3.94}$ ($r=-0.98$)	9.8
Blood	0-4	$y=e^{-0.102x+1.56}$ ($r=-0.96$)	6.8	0-4	$y=e^{-0.216x+0.36}$ ($r=-1.0$)	3.2	0-4	$y=e^{-0.238x+2.31}$ ($r=-0.98$)	2.9	1-32	$y=e^{-0.069x+2.67}$ ($r=-1.0$)	10.0
	4-32	$y=e^{-0.076x+1.48}$ ($r=-1.0$)	9.1	4-16	$y=e^{0.153x+0.18}$ ($r=-0.95$)	4.32	4-32	$y=e^{-0.076x+1.67}$ ($r=-0.99$)	9.1			

(11.4日), 脳(11.9日)で, 最も長かったのは, 脂肪組織の38.5日であった。

cis-Nonachlor

初期減衰のB・H・Lは, 肝臓(1.4日), 脾臓(1.6日), 心臓(1.7日), 肺臓(2.2日), 筋肉(2.3日), 腎臓(2.4日)などで短かった。血液(3.2日), 脳(6.6日)で長く, 最も長いのは, 脂肪組織の7.2日であった。

後期減衰のB・H・Lは3.3日~16.5日と初期減衰のB・H・Lと比べて長くなっている。このうち最も短いのは, 肝臓(3.3日), 次に血液(4.3日), 脾臓(4.6日), 心臓(5.1日), 肺臓(5.9日)の順であった。一方, 長いものは, 腎臓(6.2日), 脳(6.6日), 筋肉(7.4日)で最も長いのは脂肪組織の16.5日であった。

なお, cis-Nonachlorの組織毎のB・H・Lの減衰傾向は, trans-Nonachlorとほぼ同様の傾向を示した。

以上の結果から, 末代謝のtrans-Nonachlorとcis-Nonachlorとでは, trans-NonachlorのほうがB・H・Lが長いことが明らかであった。

クロルデンの代謝産物

クロルデンの代謝産物は, 暴露1時間後に比べて暴露1日後に各組織ともその濃度が最高値となるので, 指数回帰式とB・H・Lは暴露1日後からのデータを使用して求めた。

初期減衰のB・H・Lは, 肝臓(2.6日), 脾臓(2.9日), 心臓(3.1日), 腎臓(3.6日)が短い部類であり, 筋肉(4.6日), 肺臓(4.7日), 脳(9.8日), 血液(10.0日)で最も長いのは, 脂肪組織の16.0日であった。後期減衰のB・H・Lは, 6.7日~16.9日と初期減衰のB・H・Lに比べてやや長くなっており, このうち最も短いのは, 脾臓(6.7日), 次に心臓(7.5日), 腎臓(7.6日), 筋肉(8.0日)であり, 一方長いものは, 脳(9.8日), 血液(10.0日), 肝臓(10.5日), 肺臓(11.6日)で, 最も長いのは, 脂肪組織の16.9日であった。

考 察

ラットへの暴露濃度($2.84\mu\text{g}/\text{m}^3$)は, 白蟻防除家屋(既存既住宅居住空間)の防除処理後100日目の大気中濃度に匹敵し, 防除処理後の濃度に比べて1/9以下の低値であった²⁾。クロルデン

は, 沸点が低く蒸気圧が高い物質であり呼気暴露の機会が高い。一方, クロルデンと同様な殺虫剤の静脈注射, 吸入, 経口投与, 皮膚吸収実験にみられるように, 化学物質の毒性や生体との反応速度は, 暴露経路が血管, 呼吸器, 口, 皮膚の順に減少し, 暴露吸入は, 経口投与や皮膚吸収よりも毒性の発現が強くあらわれている⁵⁾。

今回のラット暴露濃度($2.84\mu\text{g}/\text{m}^3$)よりも白蟻防除処理家屋の大気中クロルデン濃度が高いことは²⁾, そこに居住する人への暴露吸入が懸念され, 今後, 居住者の健康障害が危惧される。従って, 居住者の血液検査についての追跡調査が必要であろう。

吸入されたクロルデンの一部は, 肺にとどまり, 一部は呼出されるが肺への保持量は69%であり, その後血液中に入ると経口投与の場合と同じような生体内運命をたどることが確認されている³⁾。体内に取り込まれたクロルデンは, Oxychlordane (Heptachlorepoxyde) 1,2-dichlorchlordeneとなり, 最終的に水酸化体を形成し, 5%は尿中に, 残りは糞中に排泄され, 未変化体での検出が少ないことを見出している³⁾。従って, 変化しない経路, エポキシ化, 脱塩素後のヒドロキシル化の3つの経路があるといわれている³⁾。生体内汚染物質が, 胆汁中(糞中)あるいは腎臓(尿中)排泄されるかどうかの分岐点は, 臨界分子量によってきまるといわれ⁶⁾, クロルデンは, 分子量(γ -chlordene 339~Nonachlor 444)の範囲にあり, 高分子量のものに属し, PCB, BHCなどと同様の傾向を示した⁷⁾。

暴露量に対する未変化体の検出量は, cis, trans-Chlordane, γ -chlordene, Heptachlorの順に低く, これらでは, 暴露1日目に, 各組織において代謝産物が増加することに見られるように, majorな解毒, 排泄臓器である肝臓で短期間に代謝されるものと考えられた。また, ラット体内の主な最終残留物(terminal residues)は, trans, cis-Nonachlor, Heptachlorepoxyde, Oxychlordaneの4種であったが, これらは, 作業従事者の血中クロルデン類と一致した²⁾。

クロルデンとその代謝産物の生体内分布は, 脂肪組織に高く, 他の報告とよく一致し^{3), 8)}, BHC, DDT, ドリン剤等の塩素系農薬, PCB⁷⁾,

ブロモベンゼン⁹⁾と同様な傾向が認められた。他方、PCTやPCQでは投与終了後、初期にクロルデンとは逆に高塩素(7Clと8Cl)が肝臓に高濃度の蓄積を示し、50日後に肝臓と脂肪組織の濃度は、同程度になると報告している^{10),11)}。

両者の相違は、生体内における代謝及び移動、特に、クロルデンは、PCQに比べて脂溶性(オクタノール/水)が低く、また、体内で脂溶性の低い代謝産物となり、移動しやすくなるためであろう。

暴露後1日目の分配(脂質/血液)は、trans-Nonachlor 120, cis-Nonachlor 100, 代謝産物 125であり、一方PCB(KC-400) 150⁷⁾と同様に血漿中トリグリセライドによりtransportされ血液と各組織(臓器)の間は、単純な分配により脂肪組織に多く蓄積されるのであろう。

喜多村ら⁷⁾は、ラットにKC-400(140mg/匹、腹腔内投与)を投与したときのB・H・Lは、各組織とも10~20日、BHCでは18日であると報告している。PCQ(1.26mg/匹 10日、10日間経口投与)をしたところ、そのB・H・Lは肝臓14日、脂肪組織41日であった。

Atallah. Y.H.ら³⁾は、ラットにHeptachlor-epoxide, trans-Nonachlor, Oxychlorane(1~0.001ppm, 200日間給餌試験)を投与したところ、60日間で脂肪組織中の残留が平衡状態に達し、その時の生物濃縮係数をみると約1~4となり、その、B・H・Lは、それぞれ30~40日、35~45日、60~100日であった。

Jerry. R.B.ら⁸⁾は、同様にクロルデン(1~25ppm, 56日間給餌試験)を投与したところ、脂肪組織のB・H・Lは、45~72日であった。

今回の実験で暴露ラットから得た脂肪組織のB・H・Lは、trans-Nonachlorが38.5日、cis-Nonachlorが16.5日、代謝産物が16.9日と短かった。このことは、低濃度短時間暴露実験と長期給餌実験の差と考えられ、長期暴露の場合は、代謝しにくい脂肪組織に十分移行するため、排泄が遅くなるものと考えられる。

クロルデンは、底質¹⁾、魚介類^{12),13)}からの検出の報告例が多くあり、魚への濃縮テストで濃縮係数が11400倍と非常に高いこと¹⁴⁾が認められている。また、母乳からの検出¹⁵⁾もあること

から、食物連鎖が示唆されている。更に、作業防除者の血中からも検出され、人への蓄積が憂慮される。このため、今後この物質の取り扱いと管理については、厳重な対処が必要であると考ええる。

結 論

クロルデン(工業製品)をラットに暴露し、暴露後の経過日数に伴うラット各組織中のクロルデン濃度を測定し次の結論を得た。

1. クロルデン薬剤の3.5時間暴露実験でのクロルデンの暴露濃度は、 $2.84\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。この濃度は、白蟻防除処理家屋の居住空間で、防除処理後100日以上を経過した大変低い濃度であった。

しかし、ラットのすべての組織中からクロルデンは検出され、その代謝産物も検出された。

2. 各組織中におけるクロルデン濃度は、暴露1時間後が最も高値を示し、その後、Heptachlor, γ -Chlordane, trans, cis-Chlordaneは極めて排泄性が高いのに対し、trans, cis-Nonachlorは極めて排泄性が遅かった。

また、クロルデンの代謝産物(HeptachlorepoideとOxychlorane)は、各組織すべてにおいて、暴露1日後に最高値を示し、その後緩やかな排泄性を示した。

3. クロルデンの生体内分布は、脂肪組織が最も高値であり、次に肝臓、腎臓、肺臓、筋肉、心臓等に多く検出され、脾臓、脳では比較的小なく、血液中が最も低値であった。

4. 排泄性の悪いクロルデンの脂肪組織での生物学的半減期は、2次排泄でみると、trans-Nonachlor 38.5日、cis-Nonachlor 16.5日、代謝産物で16.9日であった。

以上の結論から、trans, cis-Nonachlorと代謝産物は、今後、慢性毒性についての検討の必要性が示唆された。

謝 辞

本稿を終えるにあたって、御指導、御校閲賜った恩師緒方正名教授に心から感謝いたします。また、実験にあたり、御協力いただいた岡山県環境保健センター、荻野泰夫博士に謝意を表します。

文 献

1. 環境庁環境保健部保健調査室編：化学物質と環境。東京，pp. 8—72, 1983.
2. 野口信行：白蟻防除処理家屋のクロルデン残留量と作業者の血液検査成績について。岡山医学会誌，投稿中。
3. Atallh, Y.H.: クロルデンの環境中の安全性並びに毒性評価。木材化学，21，12—35, 1982.
4. Tashiro, S. and Matumura, F.: Metabolism of trans-Nonachlor and related chlordane components in rat and man. *Arch. Environm. Contam. Toxicol.* 7, 113—127, 1978.
5. Freed, V.H. and Chiou, C.T.: *Physical Chemical in Routes and Rates of Man's Exposure to Chemicals*, 178th ACS nationalmeeting, Washington, D.C., 9, 9—14, 1979.
6. Matthew, H.: *Introduction to Biochemical Toxicology*, Blackwell Scientific Publication, London, pp. 162, 1980.
7. 喜田村正次：蓄積性からみた慢性毒について。食品衛生研究，23，571—599, 1975.
8. Jerry, R.B. and Dorough, H.W.: Metabolism of chlordane in rats. *J. Agric. Food Chem.* 22, 612—619, 1974.
9. 荻野泰夫：臭素化ベンゼンの生体内挙動について。岡山医学会誌，96，579—577, 1984.
10. 堀伸一郎，榎本 隆，国田信治：ラットにおけるPCQ (Polychlorinated Quaterphenyl) の生体内分布及び排泄。食衛誌，21，501—507, 1981.
11. 堀伸一郎，榎本 隆，国田信治：PCB, PCT 及びPCQのラット胎仔及びマウス乳仔への移行並びに体内分布。食衛誌，22，501—507, 1981.
12. 環境庁環境保健部保健調査室編：化学物質と環境。東京，pp. 119—121, 1984.
13. 宮崎奉之，秋山和幸，金子誠二，堀井昭三，山岸達典，村上 一：魚介類中のクロルデンとその近縁化合物の分離同定と定量法。東京衛研年報，31，161—165, 1980.
14. Eugene, E.K.: Correlation of bioconcentration factors of chemicals in aquatic and terrestrial organisms with their physical properties. *Env. Sci. Tech.* 14, 553—556, 1980.
15. Heikkip, K.W. and Martti, S.: Levels of chlordane, hexachlorobenzene, PCB and DDT compound in finnish human milk in 1982. *Bull. Environm. Contam. Toxicol.* 31, 251—256, 1983.

Epidemiological studies of chlordane for termite prevention

Part 2. Metabolism of chlordane in exposed rats

Nobuyuki NOGUCHI

Department of Public Health, Okayama University Medical School

(Director: Prof. M. Ogata)

I exposed rats to chlordane (industrial product) and measured the concentration of chlordane in various tissues of rats over time. Exposure to chlordane for 3.5 hours approximated the exposure to chlordane in a house a hundred days after treatment for termites. However, chlordane and metabolites were detected in all the tissues of rats. The concentration of chlordane in various tissues showed highest level one hour after exposure. After that, heptachlor, γ -chlordane, trans-chlordane and cis-chlordane were excreted fast, while trans-nonachlor and cis-nonachlor were excreted extremely slowly. The metabolites of chlordane (heptachlorepoxy and oxichlordane) showed the highest level one after exposure in the various tissues, and after that they were excreted slowly. Chlordane had the highest level in the adipose tissue and the second highest level in the liver, kidney, lung, pectoral muscle and heart. In the spleen and brain it showed a relatively low level. The lowest level was in the blood. As for Biological Half Life (B.H.L.), the number of days in the secondary excretion in the adipose tissue of chlordane excreted late was as follows: trans-nonachlor 38.5 days, cis-nonachlor 16.5 days, and metabolites 16.9 days. It is suggested that the chronic toxicity of trans-nonachlor, cis-nonachlor and metabolites should be investigated in future.