

## Diphenylamin, o-Tolidin $\alpha$ -及び $\beta$ -Naphthylamin の經口的投與實驗

金 暢 槿

(長崎醫科大學病理學教室 指導 吉田富三)

余等は實驗的膀胱腫瘍發生の目的にて、一昨年來種々化合物の<sup>1)</sup>手術的膀胱内挿入實驗を行つて居るが、余は之と並行して Diphenylamin, o-Tolidin,  $\alpha$ -及び  $\beta$ -Naphthylamin の四種の物質を選択し、大黒鼠に經口的投與實驗を行ひ、全臓器の變化の有無を検査して下記の成績を得た。

**實驗方法：**實驗動物は大黒鼠(ラツテ)を使ひ、性別なく、體重 40-120g の健康なものを選んだ。飼育は o-Amidoazotoluol に因る實驗的肝癌發生の場合に做つた<sup>2)</sup>。Diphenylamin, o-Tolidin は 5g 宛取りオレーフ油 95g に、 $\alpha$ -及び  $\beta$ -Naphthylamin は 2.5g 宛取りオレーフ油 97.5g に夫々加温しつゝ溶解させ、この溶液 20g を取り豫め細く砕いた白米 980g と均等に混ぜ合せ、一回に 50g 宛與へ、5 日毎に残留米を測定し、同時に體重も測定した。(  $\alpha$ -及び  $\beta$ -Naphthylamin を特に他の半量づつとしたのは實驗一兩日にして中毒死を起すもの多數ありたるためなり)。之と共に毎日新鮮な野菜適當量を與へた。

**實驗成績：**イ)。Diphenylamin, 實驗日數 4 日乃至 266 日。例數 9 例。最高 266 日物質攝取量 2.23g に至る例、他 8 例、何れも各臓器に特記すべき變化を認め得ず。甲狀腺に於てコロイドが消失し、上皮細胞の Pyknose が散在せるものも見られたが著變とはなし難い。

要するに Diphenylamin は經口的投與實驗に於てはラツテに全く無害であつたことを證明した。

ロ) o-Tolidin, 實驗日數 24 日乃至 263 日。例數 5 例。甲狀腺は 5 例共に著しい障害を認め得。即ち實驗 24 日(1 號)にして既に臙胞は大小不同、不規則な形を示し、所々コロイド消失せるを認める他、間質には充血が強く起り、毛細血管は

1) 吉田、島内、金：癌。35 卷 (1941)：272。

2) Sasaki, T. u. Yoshida, T.: *Virchows Arch.* 295(1935)：175

擴張して血球に依り充満す。實驗 235 日(2 號)に至れば上記の所見は更に増強し、239 日(2 號)に至りコロイドは全く消失す。263 日(5 號)に至れば肉眼的に其大きさを増し、鏡檢するにコロイド消失は勿論、上皮細胞は膨大し管腔は狭くなり、所々上皮細胞の混例が崩壊されて居る。膀胱は 5 例中 3 例に變化を認めた、即ち 21



圖 1 o-Tolidin Nr. 5 263 日

膀胱上皮の化生的表皮化

甲状腺、臙胞上皮は高く増加し、臙胞の形不正、大小不同となりコロイドは著しく薄い、上皮の増殖性變化と認め得る。

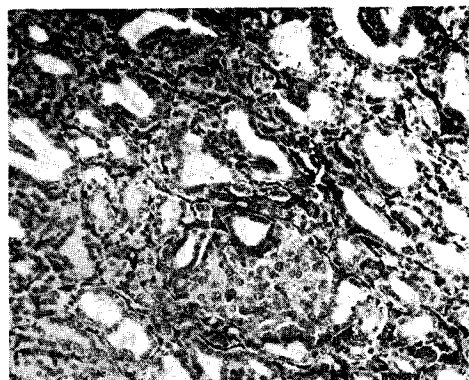


圖 2 o-Tolidin Nr. 5 263 日

に甲状腺の變化は大體に於て o-Tolidin に依る甲状腺の變化と畧同様なり。

膀胱は實驗 12 日(2 號)にして既に上皮は増殖し、明かに乳頭腫を形成す。28 日(1 號)に於ては粘膜下層に血管擴張更に著明な毛細血管新生を認め、上皮細胞の増殖に伴ひ、間質結締織も増強す。252 日(7 號)に於ては以上の所見の他に増殖せる上皮細胞層に所々分裂核の像が見受けられる。

日、235 日の例に於ては上皮細胞は數層乃至十數層に厚くなり、所々廣い或は狭い基底を有する乳頭腫の像を示す。263 日に至れば上皮は化生を起し、角化して居る部を認め。

其他の臓器に於ては特記すべき所見と認め得ず。肝臓は肝細胞が寧ろ輕度に変縮せるを認める。

ハ) Naphthylamin (i) α-Naphthylamin 實驗日數 3 日乃至 258 日、例數 9 例、其中甲状腺に變化を認めたもの 6 例、膀胱に變化を認めたもの 4 例あつた。甲状腺は 12 日目に斃死せるもの 2 例(2,3 號)共に甲状腺に充血が強く、其中 1 例は所々コロイド消失し、臙胞は大小不同、或者は崩壊して原形を止めないものもある。252 日(7 號)に至りては更に充血は強くなりコロイドは殆ど消失す。之を要する

尙以上の所見の他に本物質に於ては 2 號例にのみ肝臓に肝細胞の配列不同、核の大小不同、或は分裂核を呈する像が見受けられたがこれは各例に共通の變化ではなく、日數の多いものにも此變化が増強せる事實はなかつた。其他の臓器には特記すべき所見はなかつた。

ii)  $\beta$ -Naphthylamin 實驗日數 6 日乃至 258 日。例數 11 例。

其中 6 例に於て上記と同種類の甲狀腺の變化を認め得。膀胱は殆ど正常にして、唯二三例に於て粘膜下軽度の充血を認め得るのみなり。

甲狀腺の變化も前述  $\alpha$ -Tolidin,  $\alpha$ -Naphthylamin の夫との間に著しい差異は認めないが相當強い變化を認めた。即ち實驗日數 9 日 2 例 (2, 3 號) に於て既に甲狀腺腫胞の大小不同、形狀の異狀、崩壊、更にコロイドの一部消失等の變化を認め、18 日 (4 號) の例に於ても畧同様の所見あり。實驗日數 29 日 (5 號) の例に於てはコロイド含量全く無く、充血が強く起り、崩壊した腫胞の多數を認め、脱落した上皮細胞は不規則な配列をなす。但し實驗 146 日 (7 號) に至るも上述所見より進展した像は認め得ず、唯全面に互つて充血が更に強く現はれ、コロイドの一部消失等、前述せる所見の一進一退した像を呈す。甲狀腺を除く其他の臓器には殆ど障礙を來さず、肝細胞はやゝ萎縮せる感あり。

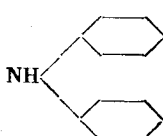
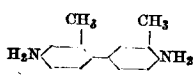

二種の Naphthylamin の中  $\beta$ -Naphthylamin は從來アニリン癌の場合、最も有害な物質として注目せられて居たが、余の經口的投與實驗の結果は、寧ろ  $\alpha$ -Naphthylamin の方が膀胱に對し有害に働く事實が認められた。

以上の成績を一括すると別表の如くである。臓器は肝臓、甲狀腺、膀胱を挙げ、+、- の記號にて變化の有無を記す。

### 總括

以上を要約すると、4 種の物質について何れも 8 ヶ月以上觀察したが、何れの物質も肝臓には全く作用がない事は明かである。 $\alpha$ -Tolidin 及び  $\alpha$ 、 $\beta$ -Naphthylamin は甲狀腺に相當に強い上皮増殖性の變化を認め得る。之は<sup>3)</sup>  $\alpha$ -Amidoazotoluol 等に於て記載されて居る所と同一種類の變化である。即ち今回余が試験した上記 3 物質に於ては、肝臓の變化はなく、甲狀腺にのみ單獨に上記の變化を示す事は注目すべきである。膀胱には  $\alpha$ -Tolidin 及び  $\alpha$ -Naphthylamin にて上皮の増殖及び化生が起る。但し  $\beta$ -Naphthylamin は膀胱に變化を來さなかつた。即ち同じ Naphthylamin で膀胱に對する作用に差異が認められた (物質は武田製: 純)。之は所謂アニリン癌に於て  $\beta$ -Naphthylamin の方が原因的に

3) 吉田富三: 日本病理學會會誌. 22 卷 (1932): 934.

物質名及び構造式	動物番號	性	體重 (g) (始終)	生存日數	攝取物質量 (g)	肝臟	甲狀腺	膀胱
<b>Diphenylamin</b> 	1	♀	{ 50 35	4	0.05	(+)	(+)	-
	2×	♂	{ 80 150	97	0.92	-	-	-
	3×	♀	{ 60 120	101	0.8)	-	-	-
	4×	♀	{ 100 170	143	1.13	-	-	-
	5×	♀	{ 105 135	168	1.44	-	-	-
	6×	♂	{ 80 115	168	1.22	-	-	-
	7×	♂	{ 65 150	219	1.82	-	-	-
	8×	♂	{ 90 180	265	2.33	-	-	-
	9×	♀	{ 55 120	266	2.08	-	-	-
<b>o-Tolidin</b> 	1	♂	{ 40 35	24	0.15	-	+	+
	2×	♂	{ 90 165	235	1.53	-	+	-
	3×	♀	{ 120 150	239	1.56	-	+	-
	4×	♀	{ 80 110	253	1.55	-	+	+
	5×	♂	{ 85 160	263	1.94	-	+	+
<b>α-Naphthylamin</b> 	1	♂	{ 80 70	3	0.05	-	-	-
	2	♀	{ 45 40	12	0.05	(+)	+	+
	3	♀	{ 45 45	12	0.06	-	-	-
	4	♀	{ 60 45	28	0.10	-	+	+
	5×	♀	{ 80 130	200	0.75	-	+	-
	6×	♀	{ 90 190	241	1.25	-	+	+
	7×	♀	{ 85 175	252	1.08	-	+	+
	8×	♀	{ 75 155	253	1.10	-	+	-
	9×	♀	{ 60 140	253	1.09	-	-	-
	1	♂	{ 75 65	6	0.03	-	-	-

$\beta$ -Naphthylamin



2	♂	{ 80 60	9	0.05	-	+	-
3	♂	{ 120 75	9	0.04	-	+	-
4	♀	{ 50 40	48	0.07	-	+	-
5	♀	{ 65 60	29	0.10	-	+	-
6	♂	{ 80 65	62	0.24	-	+	-
7×	♂	{ 115 135	146	0.53	-	+	-
8×	♂	{ 95 115	200	0.74	-	-	-
9×	♂	{ 55 140	253	1.07	-	-	-
10×	♂	{ 70 210	258	1.23	-	-	-
11×	♀	{ 50 165	257	1.05	-	-	-

×印ハ殺

一般に有力と認められて居る事實に反する成績とも云へる。膀胱の上皮増殖は可なり早い時期に於て見られるが、時と共に進行する傾向が殆どない。4種の中 Diphenylamin のみは何れの臓器にも全く變化を來さなかつた。

(受附：昭和17年3月6日)