

毒 性 学

— その生化学的側面

吉村英敏

毒 性 学

—— その生化学的側面

吉 村 英 敏 編

有吉敏彦	黒岩幸雄
辰巳 淳	山本郁男
渡部 烈	

講談社サイエンティフィク

編 者

吉 村 英 敏 (九州大学薬学部・教授)

著 者 (50 音順)

有 吉 敏 彦 (長崎大学薬学部・教授)

黒 岩 幸 雄 (昭和大学薬学部・教授)

辰 巳 淳 (九州大学薬学部・助教授)

山 本 郁 男 (北陸大学薬学部・教授)

渡 部 烈 (東京薬科大学薬学部・教授)

NDC 499 424 p 23 cm

毒 性 学 定価 4200 円
——その生化学的側面

1979 年 4 月 1 日 第 1 刷発行

編 者 吉 村 英 敏

発行者 野 間 省 一

発行所 株式会社 講 談 社

〒 112 東京都文京区音羽 2-12-21
電話 (03) 945-1111 (大代表)
振 替 東 京 8-3930

印刷所 新日本印刷株式会社

製本所 黒柳製本株式会社

落丁本・乱丁本はお取りかえいたします

© Hidetoshi Yoshimura, 1979

編集 講談社サイエンティフィク

Printed in Japan

3047-392848-2253(0) (KS)

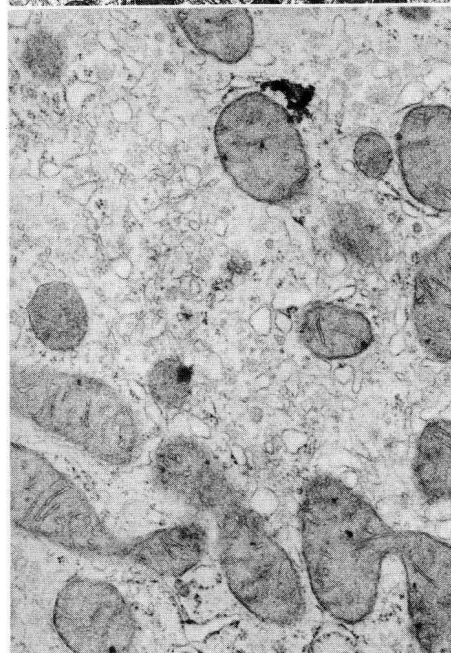
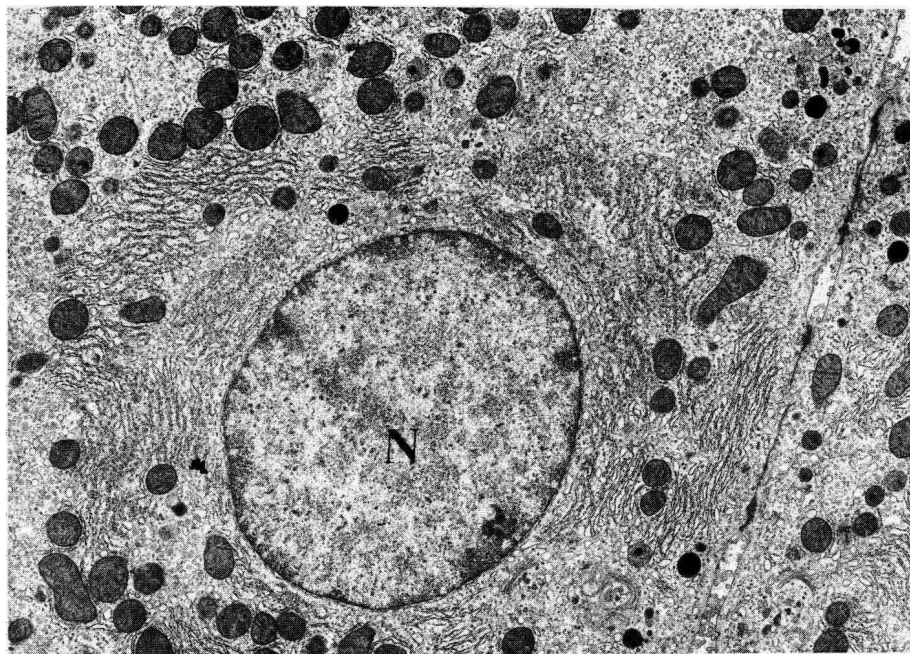


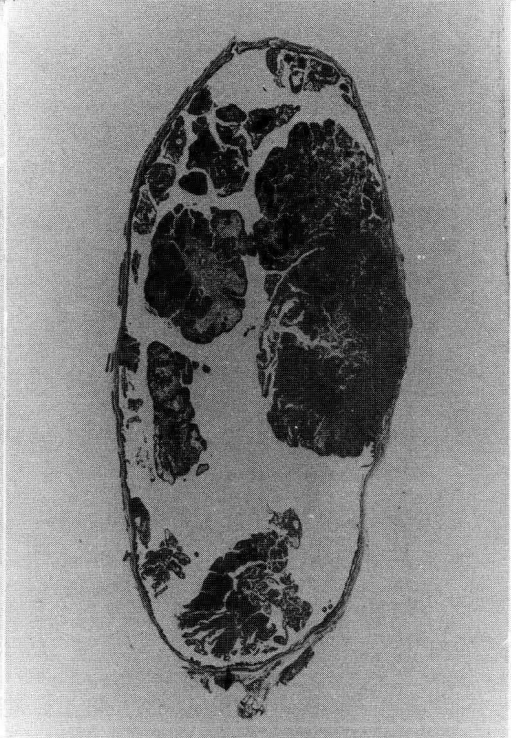
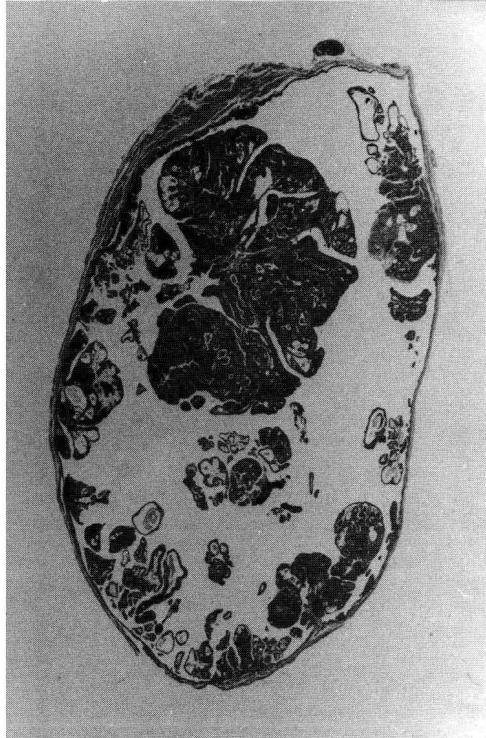
写真 I ラット肝細胞像

上：中央の大きな核(N)と周囲に電子密度の濃いミトコンドリアと粗面小胞体，滑面小胞体(上方右にみえる)がみえる (×5,350)

下左：滑面小胞体拡大図 (×20,000)

下右：並列走向した粗面小胞体 (×17,000)

(写真は昭和大学薬学部 黒岩幸雄教授の厚意による)



BBN

BCPN

写真 II ラット膀胱癌の形成

写真左側は *N*-ブチル-*N*-(4-ヒドロキシブチル)ニトロソアミン(BBN)によるもの、右側は BBN の活性代謝物 *N*-ブチル-*N*-(3-カルボキシブチル)ニトロソアミン(BCPN)によるもの。

上段は発癌剤経口投与後、ラット膀胱を切断したもの、下段はその切片顕微鏡写真。正常動物においては滑らかな膀胱上皮組織が癌組織で満たされている。

(写真は東京生化学研究所 岡田正志博士の厚意による)

序 文

最近のめざましい毒性学の進歩により、従来何の疑いもなく摂取していた食物の中にも、強い発癌性を示唆する成分の存在が少なからず指摘されている。栄養源として必須のタンパク質ですら、焙焼という調理プロセスにより、強力な変異原性を有する化合物を生成することも見いだされた。これらの天然物、あるいはその調理品に加えて、われわれの日常生活の周辺には、これまた無数の人工化合物がひしめき、見えざる毒性への一層の不安をかきたてている。研究方法がしだいに精緻をきわめるにつれ、思わぬ化合物についての毒作用の指摘もなされるようになったが、これらの研究には細胞、あるいは細胞下レベルまでの *in vitro* 研究も含まれており、それらにより判定される有害作用の、いったいどこまでが現実の生体レベルで有害であるのか、あるいは許容しうるのか、を決定することはそれほど容易なことではない。いいかえれば、毒作用の発現に当たっては、生体を取りまく多くの因子がそれほど複雑にからみ合っていると考えるべきであろうか。これらの問題解決は当然のことながら、「毒性学」が将来にわたって分担すべき重要課題といえることができる。

このように、現在なお不明瞭な内容を多く含んでいるとはいえ、従来の現象論的毒性学は、現在徐々にではあるが、分子レベルでの作用機序解明の方向へと進展しつつある。近年さまざまな薬害・公害事件が相ついで発生し、社会的にも強い関心を呼んでいるが、これらの発生防止、さらにはこれらにより発生した病気の治療法確立のためには、この作用機序解明はまずなすべき必要なことの1つであろう。

毒性学に関してはこれまでも多くの著作が出版されているが、単に毒作用の現象面のみでなく、その生化学的側面に立ち入った手頃な解説書は見当らない。本書はそのような生化学的機序を強調して、多分に仮説的なものであってもあえてこれを紹介し、毒性学の理解と発展の緒口となることを願って企画さ

れた。そのため、内容的にはむしろ網羅的となることを意識的に避け、前記の主張を加えて特色とし、たとえば、現在毒性学分野で最も力が注がれている化学発癌、およびその大きな基盤となっている薬物代謝については、かなりの部分をさいてこれに当てた。また、専門的内容といえども、なるべくわかりやすく解説することを旨としたが、十分意に満たぬ箇所も少なくないように思われる。この点読者諸賢の忌憚のないご批判を仰ぎたい。

本書の執筆者はすべて 故 塚元久雄 九州大学名誉教授のご薫陶をうけたものであり、本書をご霊前に捧げ、心からご遺徳を偲びたい。最後に本書作成に当たって、各組織原図を提供され、これらを心よく利用させて下さった東京医科大学の小田嶋教授に衷心よりお礼申し上げるとともに、本書の刊行に当たって格別のご協力を得た講談社サイエンティフィクの高畠氏に心から感謝したい。

1979 年 2 月

執筆者を代表して

吉 村 英 敏

目 次

序 文 ix

第 1 章 毒性学概論

1.1 毒とは何か.....(吉村英敏).....	1
1.1.1 毒と薬.....	1
1.1.2 毒作用の特性.....	3
1.1.3 許容量.....	4
1.1.4 毒性学への期待.....	5
1.2 毒性試験と研究方法.....(辰巳 淳).....	6
1.2.1 一般毒性試験.....	7
1.2.2 特殊毒性試験.....	10
1.3 毒性発現を規制する因子.....	14
1.3.1 吸 収.....	15
1.3.2 体内分布.....	16
1.3.3 代謝, 排泄.....	17
1.4 薬物代謝と毒性.....(渡部 烈).....	18
1.4.1 薬物の吸収・代謝・排泄のアウトライン.....	19
1.4.2 肝ミクロゾーム.....	21
1.4.3 肝ミクロゾーム P-450 による薬物の酸化.....	24
1.4.4 P-450 による薬物酸化の立体化学.....	39
1.4.5 肝ミクロゾームによる薬物の還元.....	40
1.4.6 抱合反応.....	42
1.4.7 腸内細菌による薬物の代謝.....	51
1.4.8 肝ミクロゾーム P-450 の性状.....	52
1.4.9 薬物代謝活性の変動.....	66

第2章 神経障害

2.1 神経系の構造と機能	(有吉敏彦)	94
2.1.1 神経系の構成		94
2.1.2 中枢神経系の構造と機能		96
2.1.3 末梢神経系の構造と機能		99
2.2 神経系を障害する化学物質		105
2.2.1 聴覚障害をおこす化合物		107
2.2.2 視覚障害をおこす化合物		111
2.2.3 キノホルム		117
2.2.4 有機塩素化合物		123
2.2.5 有機水銀化合物		131
2.2.6 有機リン化合物		139
2.2.7 青酸およびその誘導体	(黒岩幸雄)	148

第3章 肝障害

3.1 肝の形態と機能	(黒岩幸雄)	151
3.1.1 肝の形態		151
3.1.2 肝の機能		163
3.2 薬物による肝障害		154
3.2.1 肝障害の分類		154
3.2.2 薬物性肝障害をおこす医薬品の分類		156
3.2.3 ハロゲン化アルキル		160
3.2.4 アルコール		167
3.2.5 アゾ色素		170
3.2.6 その他の肝障害作用を有する化合物		171

第4章 腎障害

4.1 腎の形態と機能	(黒岩幸雄)	176
4.1.1 腎の形態		176

4.1.2 腎の機能	178
4.2 薬物による腎障害	178
4.2.1 下熱鎮痛薬	178
4.2.2 サルファ剤	180
4.2.3 抗生物質	181
4.2.4 重金属	182

第5章 肺 障 害

5.1 肺の構造と機能	(有吉敏彦) 185
5.1.1 肺の構造とガス交換機能	185
5.1.2 肺のタンパク質および脂質の機能と代謝	187
5.2 異物による肺のおよび呼吸器疾患とその代謝	189
5.2.1 じん肺症	189
5.2.2 重金属	191
5.2.3 ガス	196
5.2.4 有機溶剤	198
5.2.5 薬物	199
5.2.6 肺の薬物代謝酵素	200

第6章 皮 膚 障 害

6.1 農薬	(山本郁男) 205
6.2 PCB 中毒症(油症)	208
6.3 金属および金属塩	211
6.4 中性洗剤	213

第7章 血 液 障 害

7.1 血液の成分と機能	(黒岩幸雄) 215
7.1.1 有形成分	216
7.1.2 液体成分	218

7.2 薬物による血液および造血器障害	218
7.2.1 溶血性貧血	219
7.2.2 再生不良性貧血	221
7.2.3 その他の貧血	222
7.2.4 顆粒球減少症	222
7.2.5 血管壁機能障害による出血	224
7.3 メトヘモグロビン血症 (渡部 烈)	225
7.3.1 無機化合物によるヘモグロビンの酸化	226
7.3.2 薬物の代謝的活性化によるメトヘモグロビン血症	227
7.3.3 メトヘモグロビン血症の成因	234
7.3.4 薬物によるメトヘモグロビン血症生成機構	236
7.4 一酸化炭素 (黒岩幸雄)	238

第8章 発 癌 性

8.1 化学発癌の歴史 (渡部 烈)	242
8.2 化学発癌剤の作用別分類	243
8.3 一次 (直接作用性) 発癌剤	246
8.4 二次発癌剤	249
8.4.1 多環状芳香族炭化水素	252
8.4.2 エポキシドが活性本体となるその他の発癌剤	264
8.4.3 その他の天然物質	282
8.4.4 ニトロソ化合物	287
8.4.5 芳香族アミンならびに関連物質	306

第9章 催 奇 形 性

9.1 ヒトにおける薬物による催奇形性 (渡部 烈)	320
9.2 胎児の発達と奇形の相関性	324
9.3 妊娠後期の胎児に対する薬物の影響	326
9.4 薬物の催奇形性試験法	326

第 10 章 薬物アレルギー

10.1 薬物アレルギーの頻度……………(山本郁男)……	339
10.2 薬物アレルギーの症状および型……………	341
10.2.1 薬物アレルギーの症状……………	341
10.2.2 薬物アレルギーの型……………	342
10.3 薬物アレルギーの発症機序……………	344
10.3.1 薬物側の要因……………	344
10.3.2 生体側の要因……………	353
10.4 薬物アレルギーと抗体産生機構……………	354
10.5 薬物アレルギー……………	356
10.5.1 ペニシリン……………	356
10.5.2 ビラゾロン系鎮痛下熱薬……………	362
10.5.3 パルビツレート……………	366
10.5.4 サルファ剤……………	367

第 11 章 薬物の耐性・依存性

11.1 耐性と依存性……………(山本郁男)……	371
11.1.1 耐性と依存性の定義……………	372
11.1.2 交叉耐性と交叉依存性……………	374
11.2 耐性・依存性形成の機構……………	375
11.2.1 みかけの耐性と真の耐性……………	375
11.2.2 耐性・依存性形成機構の学説……………	377
11.3 モルヒネ型の耐性・依存性……………	381
11.3.1 吸収, 分布, 代謝, 排泄との関連性……………	383
11.3.2 神経伝達物質との関連性……………	386
11.3.3 核酸, タンパク質, 脂質などの物質代謝との関連性……………	387
11.3.4 受容体の構造と機能との関連性……………	388
11.4 パルビツレート型の耐性・依存性……………	388

11.4.1	吸収, 分布, 代謝, 排泄との関連性	390
11.4.2	神経伝達物質との関連性	392
11.4.3	糖, タンパク質代謝との関連性	392
11.5	アンフェタミン型の耐性・依存性	393
11.6	大麻(マリファナ)型の耐性・依存性	396
11.7	幻覚薬型の耐性・依存性	399
索引		404

Ⅱ 毒性学概論

1.1 毒とは何か

1.1.1 毒と薬

「毒」という言葉から、どんなものがまず想起されるであろうか。ヘビ毒、フグ毒のような動物起源のもの、矢毒として用いられたクラレやアコニットなどに含まれる植物起源のアルカロイド、重篤な肝障害をもたらすアフラトキシンなどのカビ毒、致死性の食中毒をおこすボツリヌス菌などの細菌毒素、さらには亜ヒ酸や昇汞のような無機毒、あるいは金属毒；これらはいずれも強力な毒作用を示す自然毒である。これに対し、近年では予想を上まわる新規の公害物質が産生され、これらは人工毒として大きなグループを形成して登場してきた。死の灰とも呼ばれる放射性降下物中の ^{90}Sr をはじめ、1976年ミラノ近郊の化学工場でおきた爆発事故により一躍有名になった猛毒 2, 3, 7, 8-テトラクロロジベンゾジオキシンなど、その最たるものである。これほど特殊なものをあげるまでもなく、病気の治療や予防に不可欠の医薬品、食品の加工や保存の目的で使用される食品添加物、カやハエを駆除し、また農作物の収獲向上に利用される農薬なども、条件いかんによっては、本来の目的を裏切って思わぬ毒作用を人体に及ぼす。催眠薬サリドマイドによるアザラシ症や、パラチオン

1. 毒性学概論

などの農業により多発した中毒死などはその好例の例といえる。工業薬品や産業廃棄物も直接、間接に人の健康をおびやかす、人工毒の範ちゅうに入れられる。

「毒と薬は紙一重」という言葉があるが、これは妙薬も適切に使用されなければ一転して毒となるということで、薬の性格の重要な一面を示している。このことから推察されるように、薬の作用点はけっして単一ではなく、現われる作用も多様である。たとえば、代表的鎮痛薬としてよく知られているモルヒネの薬理作用は、けっして鎮痛作用のみではなく、このほかにも呼吸抑制、鎮静、抗利尿、便秘、血圧降下、気管支筋収縮、胆管収縮、体温低下など、きわめて多彩な作用が知られている。モルヒネの場合、より選択的に現われる鎮痛作用を薬として利用しているにすぎず、副作用として区別される他の作用もまちがいなくモルヒネの薬理作用であり、用い方によってはその呼吸抑制作用によって死に至る。つまり、毒と薬は本質的に異なるものではなく、それが投与される条件によって有用な作用（薬）を現わし、また有害な作用（毒）を発揮する（図 1.1 参照）。



図 1.1 一般薬の用量と作用の関係

上記の化合物は、自然毒であれ、人工毒であれ、いずれも人体中には通常存在もせず、また人体が通常必要とする化合物でもない。そのため、これらは生体異物と総称されている。この世に存在する生体異物の莫大な数に対し、一応の毒作用が把握されている数は、残念ながらきわめてわずかである。しかし、これらのいずれもが条件によっては生体に何らかの有害作用を及ぼす可能性は十分に推察される。このように考えてみると、「毒とは何か」と定義することがはなはだ困難となる。なぜなら、生体に対し直接、間接に有害作用（毒作用）を現わす物質を毒と規定すると、この世のすべての化学物質は毒ということになりかねないからである。人体が必須とする水や栄養素といえども、多ければよいというものではなく、摂取過多による種々の障害が知られている。だからといって水や糖質、脂質、あるいはタンパク質自体を毒と呼ぶことはない。毒

と薬の区別が不可能であるのと同じく、毒を物として定義することがどだい無理で、むしろ性質として規定せざるを得ないことが理解されるであろう。つまり、毒性学とは、毒という物質を研究するのではなく、むしろその物質が現わす毒性（毒作用）を研究する学問といえる。もっとわかりやすくいえば、化学物質の直接、間接の有害作用とその機作を明らかにし、これを予防、除去するための学問ということができる。

1.1.2 毒作用の特性

生体が化学物質の暴露を受ける場合、現われる毒作用の強さや種類は、その暴露の時間、回数、用量とともに、いかなる経路により暴露が行なわれるかが重要な因子となる。すなわち、化学物質が強い反応性をもつ腐食性や刺激性のものであれば、それらがはじめに接触する部位で局所的な障害をおこす。経口的に行なわれれば食道、胃、腸が、経気道的には気管支や肺が、また経皮的には皮膚、粘膜がそれぞれ障害を受ける。しかし、一般の化学物質では接触部位から吸収され、血流により全身を循環して種々の組織に至り、はじめて障害を惹起させる。もちろん、両型の障害をもたらすものも存在する。臓器障害として最もしばしばみられるのは中枢神経系、特に脳であろう。これに次いで血液循環系、造血器系、さらに肝、腎、肺、皮膚などの諸臓器の障害が多くみられる。筋肉や骨の障害は最も少ない。

毒作用発現において近年特に注目されているのは、いわゆる活性代謝物の関与である。化学物質が何らかの毒作用を示す場合、生体構成成分ともかくも相互作用する必要があるが、通常はイオン結合、水素結合、van der Waals 力などの弱い結合を行なって、可逆的な毒作用を現わしているものと考えられる。このような毒作用は、投与された母化合物そのものによって発現するが、体内で生成する代謝物と標的器官との親和性がより強く、代謝物が毒作用の本体となることもけっして少なくない。いずれの場合も結合は可逆的で、したがって作用も通常は一過性である。しかし、作用物質の量が多く反応が激烈となれば、その相手たる生体側に大きな変化を与え、死をもたらすことにもなる。

これに対し、一部の例では非常に反応性に富む代謝物が生成し、これが生体にとって重要な高分子、たとえば核酸（DNA、RNA）やタンパク質などと共

1. 毒性学概論

有結合し、それによって種々重篤な毒作用を発揮することが明らかにされてきた。このような共有結合はいったん形成されれば容易に切れることはなく、その高分子化合物の性質を不可逆的に変え、その結果、発癌、突然変異、細胞壊死、薬物アレルギー、メトヘモグロビン血症、溶血性貧血、胎児毒性など多種類の強力な毒作用を示すことになる。これらについてはそれぞれの章において詳述されるが、その毒作用が重篤であるだけに、いかなる種類の活性代謝物が毒作用を媒介し、またいかなる種類であれば毒作用を示さないかを明らかにする方法の確立が切望される。

このように代謝物を介して毒作用が現われる場合、特に注意すべき点は、この種の毒作用の発現が生体側の因子により非常に変動しやすいということである。なぜなら、毒作用の本体となる代謝物の生成が種々の因子で強く弱く亢進し、また逆に抑制されたりするからである（1.4 参照）。

1.1.3 許 容 量

毒作用の強さは、アレルギーのような免疫反応を除けば、一般に用量に依存する。正確には作用点における作用物質の濃度が毒作用の強さを規制するのであるが、この濃度はまた用量に依存するからである。しかし、このことは組織の障害が必ずしも作用物質の濃度の高い部位でおこるということではない。非特異的な局所作用を示す腐食・刺激物質を別とすれば、通常の化学物質は特異的な親和性をもつ作用点で相互反応して毒作用を現わすと考えられ、作用点での濃度の大小によって作用の強弱が決まる。同時に、生体側には吸収、分布、代謝、排泄など種々の要因があり、作用点に到達する化学物質の量は強い規制を受ける（1.3 および 1.4 参照）。また到達した毒作用物質のわずか1分子が生体構成成分と反応しても、通常これが直ちに生体全体としての作用を現わすことにはならない。つまり、用量-反応曲線は原点を通る直線とはならず、一定用量以下では反応がおこらない、閾値といわれる量が存在する（図 1.2 参照）。

化学物質として有用性の全くない絶対的な毒物が例外的にあるとしても、すでに述べたように（1.1.1）、一般の化学物質は相対的毒物といえる。人間に利益をもたらす面が多く、障害をもたらす面が少なれば有用性ありと認め、障害をもたらさない条件下でこれらが利用される。食品添加物や農薬の場合、こ