

石灰窒素製造工場に発生する中毒ないし

健康障害に関する研究

赤 羽 治 郎*

(信州大学医学部薬理学教室)

1 職業病ないし工業中毒としての石灰窒素の有毒性について

石灰窒素はこれを製造する工場の従業員や、畑へ撒布する農夫にある種の害作用のあることは、以前から一般に知られている。職業病及び工業中毒表（昭和4年鯉沼博士調査）¹⁾、或は工場監督年報（昭和4～9年）中には、化学的害による疾患の原因として石灰窒素があげられている。しかしその害毒の程度はわりあい軽度と認められている。国際労働機関は1925年国際労働総会において、労働者職業病補償に関する条約を可決し、ついで1934年これに修正を加えて、国家の補償すべき職業病の範囲を明確に規定したのであるが、その指定附表中には石灰窒素は含まれていない。英・独・仏諸国の労働法（戦争前）中にも指定されていない。

スイスの疾病及び災害法（1920～1928年）²⁾には、職業性疾患をおこすおそれのある毒物として、「シアナミド」及び「カルシウムシアナミド」が明記されている。これは石灰窒素の主成分である。我国の現行法規には石灰窒素という名称をとくにあげてはいないが、労働規準法における業務上の疾病の範囲中に、「青酸その他のシアン化合物に因る並びにその続発症その他の疾病」という項がある。

職業病というのは、ある種の職場作業に従事していると、必然的に特殊な病気のおこってくる場合をいつている。従つて職業病は扶助の対象となる業務上の疾患にぞくするものである。しかし業務上の疾患とは、法施行の便宜のために定められるものであつて学問上の見解とは必ずしも一致しない。業務上の疾患としての取扱いを要するのは、医療を必要とするもの、或は作業能率障害の存する場合であつて、その軽症なものにおいてはこの問題は未だ発生しない。しかしはつきりした職業病症状が現れなくても、労働者各個人によつてはその体質や身体条件の弱いために、本人はもちろん周囲の人も気づかないで見過すような軽い程度の病的状態のおこつておることはしばしばである。こういうときに特別の検査をすると、中毒の初期症状の発見されることがある。職業病という特殊な顕著な障害があらわれなくても、内臓諸器官に肝臓病とか貧血症とかの慢性の普通の病気がおこりやすかつたり、あるいは身体抵抗力が減退するために肺結核その他の伝染病にかかりやすくなつたりすることがしばしばある。このような職業性慢性衰弱状態にある学者は職業老と名づけている（鯉沼博士）。石灰窒素の場合その中毒は業務上疾患としての職業病ではなくても、いわゆる職業老の状態をひきおこすか否かを確かめることは、産業衛生上大切なことである。

* 信州大学教授

2 従来報告された中毒患者の発生状況ならびに 中毒症状について

(大阪朝日新聞昭和4年6月9日⁵⁾), イタリア汽船ヒューメル号はシドニーより石灰窒素を満載して門司に入港し、一万袋を陸揚げしたが、陸揚げに従事した人夫約40名中25名は帰宅後晩酌したところ、発熱と同時に身体のしびれを感じ3名は重態であつた。原因は陸揚げの際石灰窒素粉末を吸入したためであると報告された。これは急性中毒症の例である。福岡県技師佐藤氏⁶⁾は某電気化学工場従業員の健康状態につき調査し、中毒症状のあるのを認めて記載し、その症状は粉塵吸入者が飲酒したときに顕著であるという。なお従業員50名についてしらべたところ、一般に入社後食慾不振を訴え、あるものは激動時心悸亢進、夏期は下肢の倦怠・胃疾患等を訴え、また多数において眼結膜及び咽喉等に充血等を認めたという。L. L. Linneberg (1933) によると一労務者についての「カルシウムシアナミド」中毒について次のようにのべている。3日間袋詰作業をしたところ呼吸促迫、顔面・頸部及び両手の腫張、上気道の刺戟症状等がおこり、次亜硫酸ソーダの注射でだいぶよくなつたが、頭痛はなお数カ月つづいたという。

鯉沼博士の著書(職業病と工業中毒 昭13)⁸⁾より中毒についての記載を引用すると、石灰窒素(CN・N₂Ca)は近来肥料として使用されること多く、其の製造・運搬及び使用において粉塵として吸入され、或は皮膚に局所的に毒作用を及ぼすものである。石灰窒素は湿気により分解して「シアナミド」(CN・NH₂)となり、血管運動神経を害し、さらに呼吸中枢にも作用すると考えられる。軽い場合には顔面潮紅し、強ければ上半身に猖狂熱様紅疹発生し、上気道粘膜の充血が起り、呼吸促迫・心悸亢進・血圧下降等の症状が現われる。これらの症状は1~2日継続して消退する。通常は同時にまたは以前にアルコールを摂ることにより中毒症状が現われる。皮膚はその成分である石灰の作用により皮膚炎が起ると。

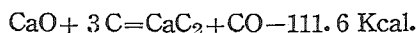
「カルシウムシアナミド」はかなり毒性の強いもので、皮下へ注射すればカエルは5~10mg、またウサギは0.1~0.3g/kgで中毒し、またカエルは20mg/50gでウサギは0.1~0.5g/kgで致死するといわれている。内服ならウサギは0.75gで致死するが、この量は肉食動物では更に少くこの1/5~1/6でたりるといわれている。

中毒の病理を究明するために動物実験も行われた。H. Siebert (1939)¹⁰⁾はウサギに粉塵を長時間吸入させると、白血球の喰菌作用・血清の殺菌力が低下することを認め、免疫能力の低下を結論している。H. Gärtner (1940)¹¹⁾はアルコール飲用によつて症状の悪化することを説明しようとし、血中アルコールの増加は、アルコールの血中吸収が促進されるのではなく、吸収されたアルコールが分解されるのが抑制されるのだといっている。労研の久保田博士⁹⁾は石灰窒素を与えた動物では、肝臓中のグリコーゲンの消失が甚だしいことを実験したうえ、アルコールもまた肝臓グリコーゲンを移動せしめることから、この両者の作用が加重して強い急性症状をきたすのではないかと考察している。又同博士はラットの皮膚に石灰窒素水溶液を毎日塗布し、同時に一部のラットにはアルコールを飲用させて体重および皮膚所見の変化を観察し、その結果アルコールを与えない

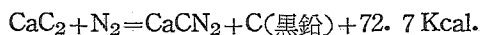
ものと与えたものとの間に差があることを認めている。

3 石灰窒素の化学的性状について

石灰窒素は1896年初めてつくられ、のち窒素肥料として硫酸とならんで重要な地位をしめている。原料は石灰と炭素である。その通常の製造工程を簡単に述べると、石灰と炭素（木炭・コークス・無煙炭）を電気炉で還元熔融してカーバイトをつくる。



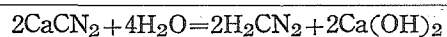
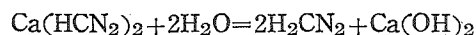
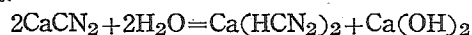
このカーバイト粉末を高温（1000°C）で窒素ガスを通ずる。（この工程を窒化といっている）。



この「カルシウムシアナミド」と黒鉛質炭素の混合物（ $\text{CaCN}_2 + \text{C}$ ）が石灰窒素である。このものは灰黒色粉末で、16～25%のNを含んでいる。純粋な「カルシウムシアナミド」（ CaCN_2 ）は雪白色で、N量は34.9%を含む。常温で水溶液とすると「シアナミド」を生ずる。「シアナミド」は容易に重合して「ジシアンジアミド」となる。「シアナミド」（ $\text{NH}_2 \cdot \text{CN}$ ）は無色針状結晶で、水及びアルコールに溶解する。鉍酸作用により尿酸に變じ、又 NH_3 と化合して「グア=ジン」（ $(\text{NH}_2)_2\text{C} : \text{NH}$ ）となる。

「ジシアンジアミド」 $\text{HN} : \text{C}(\text{NH}_2)\text{NH} \cdot \text{CN}$ は白色の安定な物質で、水によくとけ反応は中性である。このものは植物に有害であるといわれている。また石灰窒素を畑に施すと殺菌・殺虫作用があり有用とされる。

石灰窒素の空气中あるいは土壌中の変化は複雑である。¹⁴⁾ 常温において水にあえば一般反応は



このさい $\text{PH} > 8$ $\text{H}_2\text{CN}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{CO}(\text{NH}_2)_2 \cdots \cdots$ 尿素



$\text{PH} > 10$ 分解 ?

肥料用の石灰窒素の成分は会社製品によりすこしく差異はあるが、実験当時の一製品の分析値は次のごとくであつた。（別表参照）

実験に使用した石灰窒素分析表（昭和電工 酒井敏郎技師実験）

1. 石灰窒素（肥料）分析値

N	:	15.94%
CaCN_2	:	45.54
CaO	:	31.44
SiO_2	:	5.81
Al_2O_3	:	2.80
C	:	13.19
CaC_2	:	微
FeO	:	0.3
MgO	:	0.90

2. カーバイト分析値

アセチレンガス発生量：214l/kg		
SiO ₂	:	7.55%※
Al ₂ O ₃	:	6.70
Fe ₂ O ₃	:	0.75
CaO	:	22.33
CaC ₂	:	58.15
Free C	:	0.64
計		100.36

※ SiO_2 定量における弗酸不溶解性残渣4.34

3. 生石灰分析値

SiO ₂	:	2.13%
Al ₂ O ₃	:	2.85
Fe ₂ O ₃	:	0.35
CaO	:	92.27
MgO	:	1.84
計		99.41
灼熱減量		16.39

4. 「カルシウムシアナミド」分析値

CaCN ₂	:	93.46%
石灰石10g細粉について		
NH ₃	20mm	800°C
CO	15mm	10時間
H ₂	3mm	

5. 「ジシアンジアミド」分析値

(CN·NH ₂) ₂	:	99.6%
------------------------------------	---	-------

4 石灰窒素製造工場従業員についての臨床医学的検査成績

私は協同研究者とともに昭和22年6月以降S石灰窒素製造工場の依託をうけて、従業員の間には発生する中毒ないし健康障害の実状を調査し、さらに臨床的ならびに薬理学的の研究を行う機会を得たので、ここにその成績を総括して発表する。なおその検査のデータは別に報告したからこれを参照されたい。また毒性ならびに一般薬理作用に関しては、動物について実験薬理学的研究を行った。

S工場が終戦後石灰窒素の製造を再開したのは昭和21年11月であり、昭和22年検査当時の同工場の現場従業員総数（事務係職員を除く）は560名（男520名、女40名）であり、そのうちカーバイト係357名（男339名、女18名）、窒化係121名（男103名、女18名）、精品係82名（男78名、女4名）であつた。

1) 一般身体症状について

製造工場の従業員や、これを肥料として畑へ撒布する農夫に中毒が発生する。私達がS工場で石灰窒素をとくに多く取扱うためにこれを粉塵として吸入し、あるいは口腔より唾液に混じてえん下する危険の多い、精品係従業員（約80名）について調査したところ、これというはつきりした特別の症状を訴えるものは割合少い。

作業後倦怠感・疲労感が強く、作業中息切れや心悸亢進を訴えるものが約半数くらいある。頭痛やのぼせ感を訴えるものもある。四肢筋の脱力感があり、平常は気がつかないが、ハンマーをふるうとかピンポンをする時腕に力が入らないとか、かけ足をする時に以前より早くかけられないというものもある。もちろんこれらの症状をただちに石灰窒素の中毒とみることは早計であり、ことに終戦後の栄養状態の不良、体力低下の状況を考慮におかなければならない。特異体質とみられる人では非常に早くからはげしい急性症状をきたすものも稀にある。

ほとんど全員を通じて見られる奇異な現象は、従前多量の飲酒に耐えられたものが本作業に従うようになってからは、ごく少量にも耐えられなくなることである。33名の飲酒習慣者について問診したところ、酒量の減少したもの29名、酒量の変らないもの、またははつきりしないものは僅か4名であつた。あるものは従前一升の酒量が現在2合に減じ、あるものは5合のそれが盃3杯量に減じている。飲酒後ただちに顔面その他全身が真赤に潮紅し、以前は酒をのんでも赤くならなかつたものも今は真赤になるという。いずれも心悸亢進があり、呼吸が早くなつたりなどするので、それ以上飲むのをやめて

しまう。頭痛やはき気があつたり、胸がしめつけられる感じがあるものもある。酔心地は30名中13名は快いといい、14名は悪いという。これらの症状は1～2時間で消失するものが大多数であるが、翌日まで頭痛が続くものもある。作業場から数日はなれていると酒量が増すという。私たちは自ら石灰窒素とともにアルコールを同時に飲用して、はげしい急性中毒のおこることを実験的に研究したが、これについては後述する。

2) 作業員の血液検査成績¹⁵⁾

勤続6ヶ月以上3年くらいまでの精品係従業員29名について、血液像及び血液成分について検査した。赤血球数・血色素量・白血球数は多くは正常であるが、減少しているものがある。白血球種類では軽度のリンパ球増加がある。好酸球増加の著明なものがある。(後者は腸寄生虫その他のためであるかも知れない)。その他には異常はみとめない。

脈搏は一般に緩徐である。血圧は一般に低いものが多く、47名中23名は最大血圧110に満たない。赤血球抵抗・血液凝固時間・赤血球沈降速度は普通である。血清比重及び血清粘度も正常である。血液成分中血清Ca量は多くは正常であるが、やや増加しているものがある。注目すべきは血液残余窒素量が正常より増加しておるものが多く、45mg/dl以上のものが10名中6名であつた。そのうち最もはなはだしいものは90mg/dlである。石灰窒素は吸入後おそらく体内で分解されて、尿素となつて尿中へ排泄されるらしく、この血液残余窒素の増加値をただちに腎障害の兆とみるわけにはゆかない。

以上の諸検査は現在元気に作業に従事しているものについて施行したものであつて、これ等の検査成績と中毒との関連性については、今後の経過をみながら研究されなければならないと思う。

3) 皮膚及び粘膜に及ぼす局所作用について¹⁶⁾

実際現場でもつともしばしば必然的に発生し、作業能率を低下させるのは皮膚及び粘膜症状である。被害のもつとも多いのは精品係であつて、窒化係がこれにつぎ、カーバ이트係にも発生する。時期は夏の発汗の激しいときにもつとも甚だしい。皮膚では露出部ことに衣類等でこすれる部分、即ち手先・手指・足先・足趾等にもつとも甚だしく、腕関節屈面・頸部がこれにつぎ、顔面も好発部位である。手指であると背面の表皮がすりむいたように、また火傷のように赤くうすくなり、びりびり疼痛があり、き裂を生じあるいはポツポツと粟粒大のびらんもしくは小潰瘍を生じ、漿液を分泌する。潰瘍は融合拡大する傾向は少く、むしろ深く内部へ陥没する傾向が強い。化膿することはわりあい少いが、化膿するものもある。作業を続けると治癒はなかなかおそい。包帯をして保護していると潰瘍は痂皮を生じてやがて治癒する。後に瘢痕をのこす。

石灰窒素はアルカリ性で組織液化性があり、蛋白を凝固する性質がある。これからみると皮膚症状は化学的毒による腐蝕作用という形である。粘膜にも刺戟症状があり、炎症性変化を生ずる。眼結膜は充血し、鼻粘膜・咽喉頭・呼吸上気道は充血し、分泌増加し、すこしの刺戟にもむせたりせきを頻発したりする。

5 製造工場における衛生管理の方針について

1) 皮膚及び粘膜障害にたいする治療法

すでに述べたように石灰窒素は皮膚及び粘膜にたいして障害を生ずる。皮膚障害にたいしてはこれまでS工場診療所では、治療法としてカンフルチンキ・亜鉛華オリーブ油の塗布を行ってきたが、良い結果は得られなかつた。作業後粉塵を石鹼で洗いおとし、良質のクリームを塗布したこともあつた。又予防のために作業前テラボール軟膏を塗布し、作業後石鹼で洗いおとすようにこころみたこともあつたがあまり効果があがらなかつた。粘膜刺激にたいする予防法として、鼻口ヘガーゼまたはさらしのマスク(4~8枚重ね)をあてているがこれでもむせたり、せきが出たりするものもある。現場では不愉快だからといってマスクをしないものも少くない。眼結膜刺激にたいしては清水で洗うようにしている。現在のところ治療予防法としては以上の程度に止つており、今後はこの方面に改良すべき点が残されている。

2) 中毒症例の集計と従業員の身体検査について

さきにのべたように全身中毒症状としては、アルコールを飲用した場合に最も顕著であるが、その他の場合には通常かなり緩徐に慢性に起るもので、これといつてとくに目だつ症状は少い。しかし E. Fabri(1913)¹⁸⁾ は「シアナミド」工場従業員に肺炎の多いこと、神経炎などの多いこと、鼻・咽喉・扁桃腺・喉頭カタルの起ることに注意しているごとく、呼吸器系統の病人の発生が多いといわれている。また私達の調査でしらべたように血圧が一般に低いこと、血液成分にある変化があるなどのごとく表面に現われない症状もある。また久保田博士は動物実験で肝臓に強い変化のあることを確認しているごとく肝機能低下も考えられる。これについては私たちはイヌへ石灰窒素を長期間連続投与して肝機能を検査したがこれについては後述する。

各工場の診療所においては従業員の病歴を整理し、病名を統計して、石灰窒素を扱う従業員にとくに前記のごとき病気の罹患率の高いか否かをたしかめることは大切である。ことに肺結核その他の普通の病気についても考慮する必要がある。また関係従業員の身体検査を一定の診断方式のもとに定期に行い、病状を発見し、体重や血圧の経過を記録するようにしたい。ことに入社当時(または石灰窒素作業就務当時)の身体検査を入念に行い、入社後においては勤続年数や勤務の種類によつて罹患率が增大することがないか否かを長年月にわたり根気よくしらべる必要がある。一般工場と異りかかる重化学工業工場における診療所及び衛生管理者の担任すべき任務は、甚だ多岐ににわたりて重大であり、その活動を円滑ならしめるごとき地位や組織を設けることが大切であろう。

3) 中毒の早期発見について

中毒を早期に発見することができれば治療上及び予防上有益である。それには衛生管理者が現場において簡単に実施し得る方法が望ましい。肝機能検査・アルコール負荷試験等による中毒早期発見方法を研究しなければならない。

4) 特異体質について

作業員の体質や既疾患によつては毒作用がおこりやすく、また甚だしい。ある婦人は石灰窒素の袋詰作業を1日やつたのみでその夕刻に中毒し、恢復後人にすすめられて再

び同じ仕事に従事したところ、その日の昼ころ気持ちが悪くなり仕事が出来なくなつたという例がある。彼女は意識を失い、顔色蒼白、呼吸数少くなり、皮膚冷く脈搏ほとんどふれなくなつた。また聴診上肺に雑音を聞いた。かかる急性症は比較的まれであるがときに発生する。特異体質者を発見する診断方法を研究することにより、かかる人を作業につかせないようにすることは予防上必要である。

5) 工場衛生の管理について

健康なときはさほどではないが身体の調子の悪いときは、些少の有害条件にても過敏となるのは人間の肉体の常である。工場の衛生面を管理し、労働条件を改善し、施設を能率的に設備することにより作業員の健康を増進し、作業能率が向上すれば利益は意外に大きいものと期待され、おそらく改善のための経費を補つて余りあるであろう。作業場の環境のうち、採光・通風はもちろん温度・湿度は大きな影響を有する。皮膚・粘膜症状のみについても、夏季湿度の高いときに発生することが多く、かつ強度である。石灰窒素の中毒はその粉塵を吸入して全身症状を惹起し、皮膚・粘膜に附着して局所症状を發することは明かであり、従つて粉塵飛散を最小限に止めることが肝要である。さいきん吸塵装置がこの種の工場一般に設備されるようになったのは結構なことであり、事実このために皮膚症状のごときは著しく軽微となつた。また従来の製品は漸次粒状製品にかわりつつあることも、この意味において結構なことである。粉塵をできるだけ吸引しないために作業中の談笑を禁じ、食事前の洗面・手指の清拭を励行して、汚れた手指で食物をつまむ習慣を廃することも必要である。予防衣やマスクの着用はとかく怠りがちであるが、これを怠るわけに行かない。

6) 動物実験的研究の必要性について

粉塵何グラムを体内へ吸入されると中毒がおこるか、何グラム以下は無害であるかをきめることは大切であるが実際上は困難である。人では致死量は40~50gという (Sollmann)¹⁹⁾ が、もちろん確かではない。そこで中毒量あるいは致死量を定めるには動物について行い、これを人間にあてはめて大体のことを推測するほかはない。石灰窒素の毒性については私達は実験的に研究したから後述する。

中毒量の最少限度を決定することは、現場における粉塵の恕限度を決定するに役立つ。毒物が体内に入つたのち、血液中で如何なる化学的物質に変化し更にどの臓器にくつついて害作用を及ぼすかを研究することは、病理学上のみならず治療上・予防上大切である。

現在中毒にたいする特別の治療法としては、次亜硫酸ソーダの静脈内注射が試用された報告があるのみでこの方面の研究が必要である。また毒物が何処で分解・解毒され、どこから排泄されるかを研究されなければならない。「シアナミド」はおそらくそのままの形で体内にながくとどまつてはいないと考えられるが、これについては宮崎・小田切らの研究に詳しい。²⁰⁾⁻²³⁾ 私たちの研究で血液残余窒素の増加することがわかつた。おそらく大部分肝臓で尿素或はクレアチニンに変じたものと思われる。これらは無害である。毒物質が何時間で排泄されるかを研究することによつて労働時間と休憩時間、あるいは休日配置等の労働条件を適正にすることができる。これらの事項について私たちはさら

に実験薬理学的研究を行つている。

6 石灰窒素ならびに「カルシウム・シアナミド」 の毒性に関する実験的研究」

すでにこれまで述べたごとく、製造工場従業員についての臨床医学的検査により、石灰窒素の有毒性は人体皮膚・粘膜にたいする刺戟作用を主とするが、血中吸収後の全身の症状もこれを無視しえないことが明かとなつた。

しかしこれらの成績から、人体にたいする石灰窒素の毒力の程度や毒害の及ぶ範囲を確かにそれと定めることは困難である。ヒトにおける致死量は40~50gといわれているがこれも確実ではない。鈴木はマウスへ0.05mgの「シアナミド」を連日注射して1カ月間の体重及び肝組織像の変化を観察し、またウサギへ連日10.0mgを注射しながら注射開始10日、20日、30日後の3回にわたつて呼吸・血圧の変化を検べたが、健常動物との間にとくに変化を認めなかつた。私たちは石灰窒素及びその主成分である「カルシウムシアナミド」を使用して、種々の試験管内試験及び動物実験を行つて、石灰窒素の毒性を薬理学的に研究し、人体に及ぼす有毒性の実態を察知するに資さんと試みたので、その成績の概要をここに総括して発表したい。これらの実験の詳しいデータは協同研究者より別に報告するからこれを参照されたい。

1. 試験管内における血液にたいする作用について

1) 血液凝固時間に及ぼす作用

石灰窒素の水浸液を生理的食塩水で倍数稀釈し、その0.5ccを人血液20ccに混和、室温においてHowell氏法により凝固時間を測定した。その結果試験管内における血液凝固時間の延長を証明し、そのさい溶血のおこることを認めた。

2) 溶血作用

石灰窒素浸出液を生理的食塩水で倍数稀釈し、これに人血液1滴ずつ滴下混和し、3時間後及び24時間後に観察したところ、著明な溶血作用を認めた。256倍稀釈にてはじめて溶血は停止した。石灰窒素はアルカリ性強く、その溶血作用はアルカリ性に基くことが大であろう。そこでアルカリ性を塩酸又は硫酸で中和し、その中和液について同様実験したところ、溶血は著明に阻止されるのを認めた。

以上の成績により石灰窒素は試験管内においては、人血液にたいして強い溶血作用及び凝固時間の延長作用のあることを実験したが、既述のごとく実際に製造工場従業員についての観察では、かかる現象は認められなかつた。これは現場において吸入されるとき僅かの量の石灰窒素では体内でよく中和せられて、その毒作用が現れないためであろうと思われる。

2. 細菌にたいする毒性について

石灰窒素は植物にたいして、ことにその幼若なものに有害であることはよく知られている。またある種の昆虫類にたいしても有害であり、殺虫効果のあることも同様に知られている。さいきん宮本・大内氏は、糞壺中へ石灰窒素を0.1%の割合に混ぜると、人糞中の蛔虫卵を死滅せしめることを報告している。私たちは石灰窒素の微生物にたい

する毒性を検査する目的で次の実験を行った。

1) チフス菌及び大腸菌にたいする殺菌作用

腸チフス菌又は大腸菌のブイヨン培養中へ石灰窒素浸出液の倍数稀釈したものを加えると、10g/dlの浸出液では著明な殺菌作用を認めたが、5g/dlでは著しく減弱し、2.5g/dlでは24時間作用により始めて殺菌作用を認めた。

2) 「ジシアンジアミド」の殺菌作用

石灰窒素中の主成分「カルシウムシアナミド」は水にあい、或は土壤中では重合して「ジシアンジアミド」となる。石灰窒素の植物にたいする有害性ないし殺虫作用は従来「ジシアンジアミド」によるものを信ぜられていたので、私たちは「ジシアンジアミド」の殺菌作用を検査した。

前記同様の方法で実験したところ、予期に反してほとんど殺菌力を認めることができなかった。

3. 石灰窒素の皮膚及び粘膜にたいする局所作用の実験的研究

製造工場の従業においてもつともしばしば発生し、かつ直接被害を与えるのは、すべて皮膚及び粘膜の症状であることは既に述べたごとくである。私たちはこれを実験的にヒト及びウサギの皮膚について、その毒力の性質及び強さの程度を明かにし、その対策をたてるに資するため次の実験を行った。

1) ウサギ皮膚にたいする作用

ウサギの背部を剃毛し、ここへ各種濃度の石灰窒素生理的食塩水浸出液、又は濾過残渣の泥状混和物を連日塗布して局所の変化を観察した。それによると浸出液又は濾過残渣はいずれも皮膚を侵し、塗布第3～4日目に皮膚の肥厚、硬結を生じ、次いで痂皮を形成する。ウサギにおけるこの作用は表在性に止まり、後に瘢痕を生じない。毳毛の発育も正常である。

予防的処置として予めオリーブ油を塗布しておくと、絶対的ではないがかなり有効である。カーバイト及び生石灰について同様実験を行ったところ、やはり同様の皮膚変化を生じた。

2) ヒトの皮膚にたいする作用

私たちは自身の前膊及び上膊の屈面表皮を、紙やすりで軽く傷つけ、ここへ石灰窒素の生理的食塩水浸出液上清、又は濾過残渣泥状物を貼布して、3時間後これを剥離してその皮膚変化を観察した。局所の皮膚はすでに貼布物剥離20分後には発赤腫脹し、毛嚢部に一致して丘疹を生じ、水疱を形成する。ついで上皮は剥離して糜爛し、漿液を分泌する。しかし健全皮膚面の変化はごく軽度である。糜爛面の組織は軟化湿潤し、深部まで侵害する性質がつよく、容易に乾燥しない。数日を経て分泌物は乾燥し、痂皮を生ずるが、その下部はなお軟化湿潤しており、痂皮は剥離されやすく、容易に治癒しない。十数日を経てようやく治癒しても後に瘢痕を残す。

生石灰及びカーバイトについて同様実験を行ったところ、やはり同様強い局所刺激作用のあることを確かめた。石灰窒素のこの作用はアルカリ性によること大であるが、なお浸出液へ塩酸又は硫酸を加え中和したる中性液をもつて同様実験したところ、塗布当

日は炎症を生ぜず変化はないが、翌日に至り軽度の発赤腫脹を生じた。

3) 「カルシウムシアナミド」及び「ジシアンジアミド」の局所作用

前述のごとく石灰窒素のみならず、生石灰及びカーバイトはいずれも強い局所刺激作用を呈することを知つたので、とくに精製した「カルシウムシアナミド」及び「ジシアンジアミド」の生理的食塩水溶液上清について同様実験した。「カルシウムシアナミド」液の実験では、貼布剝離後30分前後にて発赤・丘疹を生じ、水疱を形成するがその程度は石灰窒素の場合よりもやや軽度である。

「ジシアンジアミド」液の実験でも同様皮膚作用を認めた。このものは中性であり、その点からみても、石灰窒素の皮膚作用はアルカリ性にのみよるものではないことを思わせる。

4) ウマ小腸粘膜にたいする石灰窒素の局所作用

石灰窒素、精製「カルシウムシアナミド」、生石灰、及びカーバイトの各水浸液をつくり、これをN/10 塩酸で滴定して、ほぼ同程度のアルカリ度を有するような濃度の各種溶液をつくり、これを被検液として、新鮮なウマ小腸粘膜切片へ塗布してその変化を観察した。同時に苛性ナトリウム、水酸化バリウムの同様溶液をつくり、これと比較した。上記の各種溶液の塗布3時間後、いずれの場合も粘膜面は白色化し、湿潤軟化し、各溶液はほぼ同程度の類似の粘膜変化をおこした。石灰窒素及び「カルシウムシアナミド」の水溶液を塩酸で中和した溶液も粘膜作用を呈する。中性である「ジシアンジアミド」水溶液も、ほぼ同様の粘膜作用を呈することを確めた。

4. 「カルシウムシアナミド」の毒性に関する一般薬理学的研究

1) 「カルシウムシアナミド」のカエルにたいする致死量

「カルシウムシアナミド」(CaCN_2 含有量78.28%)の水溶液濾液 (PH=9.2) をカエル (*Rana nigromaculata*) の胸部リンパ腔内へ注射した。10mg/10g ではとくに中毒症状を認めない。20mg/10gでは麻痺症状を呈した。30mg/10gでは呼吸停止により斃死した。LD₅₀は20.6mg/10gであつた。

2) 「カルシウムシアナミド」のマウスに対する致死量

前記同様の薬液をマウス (*Mus musculus* var. *albus*) へ皮下注射すると、16mg/10gでは中毒症状を認めず、20mg/10gでは麻痺症状をおこし、歩行困難不活潑となる。22mg/10gでは呼吸停止をおこして斃死した。LD₅₀は19mg/10gであつた。

3) 「ジシアンジアミド」のカエル及びマウスにたいする毒性について

カエル及びマウスへ「ジシアンジアミド」、 $(\text{CN} \cdot \text{NH}_2)_2$ 99.6%含有、の水溶液 (PH=7.0) を前記「カルシウムシアナミド」の場合と同量となるようにして注射したところ、何ら中毒症状をおこさなかつた。「カルシウムシアナミド」に比し毒性は著しく低いと認められる。

4) 石灰窒素のラットにたいする致死量

石灰窒素の水溶液濾液 (PH=10.2) をラット (*Rattus norvegicus* var. *albus*) へ経口投与した。その LD₅₀=4.3g/kgであつた。

以上からみると石灰窒素ないし「カルシウムシアナミド」の毒性は強くはない。とく

に「ジシアンジアミド」の毒性は著しく弱いと認められる。

5) 「カルシウムシアナミド」のカエル摘出心臓に及ぼす作用

「カルシウムシアナミド」をリンゲル液で所要濃度に溶解し、Straub 法によりカエルの摘出心臓に及ぼす作用を実験した。15,000倍溶液 (PH=8.4) で、すでに振幅の増大を認めた。PH=8.4 のNaHCO₃ 加リンゲル液では振幅増大はみられない。10,000倍及び 5,000倍 (PH=10.3) 溶液では著明に振幅を増大し、1,000 倍溶液 (PH=10.4) では著明に振幅を増大するが、ブロックをおこして収縮性静止に陥つた。

6) 「カルシウムシアナミド」の末梢血管に及ぼす作用

ガマ又はカエルの後肢血管還流法により実験すると、150,000 倍溶液にて滴数の減少を来し、末梢血管の収縮を生じた。

7) 「カルシウムシアナミド」のウサギ血圧・心動・呼吸に及ぼす作用

ウレタン麻酔下のウサギ (*Oryctolagus cuniculus* var. *domesticus*) へ、前記「カルシウムシアナミド」濾液を耳静脈内へ注射した。小量 (3 mg/kg) で血圧は下降し、呼吸はやや頻数となるが、作用はごく一過性である。10mg/kg では血圧下降は著明であり、呼吸は深く大きくなる。心搏動はその振幅を増大する。大量 (50mg/kg) では血圧下降、呼吸興奮、心搏動増大はいずれも著明であるが、作用の持続時間は比較的短く60秒以内にて回復した。

「ジシアンジアミド」は大量 (50~100mg/kg) でも血圧その他に認めるべき変化をきたさなかつた。「カルシウムシアナミド」及び「ジシアンジアミド」のその他の一般薬理作用については、目下実験継続中であり、次の機会にこれを報告したい。

5. 石灰窒素の長期投与による慢性中毒の動物実験

1) イヌへ石灰窒素を長期投与した場合の中毒症状

イヌ (雑種) へ石灰窒素の 0.1~0.5g/kg を、30~90日間にわたり、毎日連続的に経口投与して、その一般症状ならびに血液像及び肝機能に及ぼす影響を実験した。その成績を総括すると、流涎・嘔吐・下痢等の消化器症状が強く、食欲減退した。体重減少は著しく、ことに仔犬においては成長時の体重増加は不良であつた。これら消化器症状は石灰窒素の胃腸粘膜にたいする局所刺激作用によるものと考えられるが、死後剖検時の肉眼的所見並びに病理組織学的所見においても消化管のカタル性変化が著明であつた。

2) 石灰窒素とともに「アルコール」を併用投与した場合の中毒症状

イヌの前記同様の実験において、その経過中「アルコール」(20%液 5 cc/kg) を週2回ずつ経口投与したところ、前の場合に比し症状は強く現われ、全経過は短く、比較的早く死亡した。但し偶発症を發したので確言はできない。

3) 血液像に及ぼす影響について

石灰窒素のみの長期投与例、及びアルコール併用の投与例のいずれの場合においても、血液像の変化は必ずしも著しくはなかつた。少数の例において、下痢嘔吐による衰弱とともに著しい赤血球数の減少、血色素量の減少を来したのがあつたが、その他の例では概して著しい変化を認めなかつた。白血球像についても著しい変化はなく、少数例で軽度の核左方移動を認めた。

4) 肝機能及び腎機能に及ぼす影響について

石灰窒素の長期投与により少数例で肝機能の障害を疑わしめるものがあつた。しかし全例ではない。腎機能検査では PSP 法によると初発時間は正常であり、尿検査によると蛋白その他の病的成分は陰性であり、腎障害はとくに著しきものを認めなかつた。

5) 実験的肝障害をつくつたイヌへ、石灰窒素を長期投与した場合の中毒症状

血中へ吸収された石灰窒素はおそらく肝臓で処理され、分解して無害の尿素に変わるものと推測される。前実験により健康のイヌに石灰窒素を長期投与した場合に肝障害を来したと疑わしめる例があつたので、これを確かめるために予め四塩化炭素を投与して、実験的に肝障害をおこさしめたイヌに、石灰窒素を0.05~0.1g/kgを毎日連続投与して約100日間に及んだ。さらにその一部へは週2回ずつ「アルコール」(20% 5 cc/kg)を併用投与した。

その成績を総括すると、一般症状は不良で、とくに「アルコール」併用例に著しい。血液像は多くの例で赤血球数及び血色素量の減少を認めた。白血球にはとくに著しい異常は認めなかつた。肝機能については四塩化炭素を投与後、石灰窒素を長期投与すると肝機能障害がおこり、とくに「アルコール」併用例ではその程度が強かつた。腎機能は少数例にPSP 尿中初発時間の遅延を認めるものがあつたが、概して著しき変化はなかつた。

病理組織学的検査では、肝細胞索は細狭萎縮性となり、脂肪変性像を示した。さらに変化の高度の部分では巣状の無構造壊死を来しているのを認めた。

7 石灰窒素と「アルコール」の併用が 激しい急性中毒をおこすことについ ての実験的研究 (人体実験)

製造工場従業員の臨床的検査の結果をみると、一般全身症状としてはすくなくとも表面上はとくに著しいものは認められない。ただ奇異な現象としてはアルコールにたいする耐性が低下し、少量の飲酒にも耐えられなくなることである。この現象を確かめるために、私たちは実験的に私たち自身が被検者となりその急性中毒症状を研究した。その詳細は別に発表した。²⁷⁾

ここにその症状の概略を述べると、石灰窒素0.3gの水浸液を服用したのち、少量のアルコール(20%液60~100cc)を服用すると2~10分後にすでに顔面及び上半身の潮紅・温感を覚える。呼吸促迫・脈搏頻数をきたし、血圧が下降する。とくに最小血圧の下降が甚しい。激しい頭痛があり、嘔吐を催す。酩酊時にみられるごとき愉快的気持はなく、また発揚症状は全くない。やがて眠気を催し、嗜眠状態となる。1~2時間を過ぎて気分もようやく回復した。当座の数日間アルコールにたいする強い嫌悪感が残る。

この現象は Disulfiram (Tetraethylthiuram disulfide or Antabuse) の作用と酷似するが、それよりもなお一そう激しく、かつ迅速に経過する。そのメカニズムについて考察するにアルコールは生体内では、まずアセトアルデヒドに酸化され、ついでアセトアルデヒドは酢酸に酸化され、結局炭酸ガスと水になつて体外へ排泄される。

Disulfiram では第二段階のアセトアルデヒドより酢酸へ酸化される過程が障害されて、そのために血中アセトアルデヒドが蓄積して、アセトアルデヒド急性中毒を呈するものとみられている。²⁸⁾石灰窒素の場合もおそらく同様の機転によるであろう。これについて目下私たちは研究中である。

石灰窒素製造工場従業員は、勤務中はアルコール類の飲用はきびしくこれを禁じなければならない。少量のアルコール飲用も激しい急性中毒症状を呈する。そのみならず飲酒習慣者では肝機能その他の障害を来すであろうことは、これまた私たちが「イヌ」において実験的に研究証明したところである。

8 総 括

石灰窒素は重要肥料としてひろく施用されている。これまで製造工場従業員及び農夫の間に、しばしば中毒例が報道された。しかしその中毒については十分深く医学的に研究されていない。

私たちは某石灰窒素製造工場の従業員について、その一般臨床医学的検査を行つた。

1) もつともしばしばみられる症状は、患者の露出部皮膚にたいする刺戟症状であり、発赤・水泡形成、或いは潰瘍を生ずる。これらの症状は夏季湿潤の候にもつともしばしば発生する。

2) 多くは疲労・倦怠を訴え、一般に血圧が低く、脈搏数が少ない。

3) 血液中Ca量は正常であるが、残余窒素量はしばしば増加している。

4) 赤血球数、血色素量は一般に正常であるが、ときに軽い白血球増加と好酸球増加がみられた。

5) これらの症状は工場衛生管理が改善され、収塵装置が設備された後に著しく軽減した。

6) 興味あるのは従業員はアルコールに対して過敏性となり、アルコールに対する耐性が著しく低下することである。少量のアルコールを飲用すると不快な症状が現われる。

7) 従業員の健康を保持するためには、衛生管理面を改善することが重要であることを述べた。

さらに私たちは石灰窒素の毒性に関して薬理学的に実験研究した。その成績はつぎの如くである。

1) 試験管内試験において、石灰窒素は血液の凝固時間を延長し、溶血作用を呈する。

2) 試験管内試験において、チフス菌及び大腸菌に対して殺菌作用を呈した。ジシアンジアミドは殺菌作用がない。

3) 石灰窒素、「カルシウムシアナミド」、「ジシアンジアミド」、カーバイド、生石灰の水溶液はいずれも人及び動物の皮膚及び粘膜に強い局所刺戟性、腐蝕性作用があることを実験した。

4) 「カルシウムシアナミド」(CaCN_2) のカエル及びマウスに対する最小致死量はほぼ $20\text{mg}/10\text{g}$ である。石灰窒素のラットに対する LD_{50} は約 $4.3\text{g}/\text{kg}$ であつた。「ジシアンジアミド」($\text{CN}\cdot\text{NH}_2$)₂ の毒性ははるかに弱い。

5) ウサギへ「カルシウムシアナミド」溶液を、10mg/kg静脈注射すると、血圧は下降し、心搏動は増大し、呼吸は興奮した。

6) イヌへ石灰窒素を毎日0.1~0.5g/kg量を、長期間(30~90日間)連続投与すると、消化器障害をおこして、食欲減退し、体重減少した。

7) 四塩化炭素投与によつて肝障害を生じたイヌへ石灰窒素を長期間連続投与すると、肝機能の障害がおこつた。同時に「アルコール」を併用した場合は一層著明であつた。

8) 石灰窒素とアルコールを同時併用したときの急性症状の実験的研究(人体実験)：実験的に石灰窒素0.3gを内服後、アルコール(20%60cc)を飲用したところ血管拡張(ことに顔面)、頻脈及び心悸亢進、血圧下降(最小血圧はしばしば0にまで低下)、めまい、ひどい頭痛、嘔吐等の症状を呈した。この現象は Disulfiram (Tetraethylthiuram disulfide, Antabuse) の作用と酷似している。

附記：本研究には文部省科学試験研究費が支給され、また昭和電工本社ならびに関係各工場(塩尻・鹿瀬・富山・秩父・旭川)より補助金を支給されたことを記して感謝の意を表する。また終始深き御理解のもとに絶えざる御援助と御鞭撻を惜まれなかつた同社川島取締役・寛課長・酒井技師および同塩尻工場の別府工場長・福島次長・青木・笹部両課長、内久根医学士・横井・石井・丸山その他の諸氏ことに窒素課各係従業員の各位ならびに宮部前技師に深き感謝の意を表する。また種々御教示下さつた名大鯉沼教授、日大宮崎教授、労研久保田博士ならびに本学楠瀬薬局長に厚く御礼申上げる。

参 考 文 献

- 1), 2), 3), 4), 5), 6), 8) 鯉沼茆吾：産業衛生講座(第5巻)
「職業病と工業中毒」より引用
- 7) Linneberg, L.L. : Norsk. Mag. Laegeridenskap. 94, 734 (1933)
- 9) 久保田重孝：最近の職業病, p.88, 東京東西出版社(昭23)より引用
- 10) Siebert, H. : Arch. Hyg. Bakt. 123 : 335 (1939)
- 11) Gärtner, H. : Münch. Med. Wochenschr. (1939)
- 12) 亀山直人：電気化学工業, P.546, 新光社
- 13) Merck Index : P.185 (1952)
- 14) 庄司務：人造肥料工業, P.186, 新光社
- 15) 赤羽, 河野, 松田：日薬理誌44—3, 2 § (1949)
信州医学雑誌に投稿中(第3巻, 1954)
- 16) 赤羽, 河野, 松田：日薬理誌44—1, 73 § (1948)
信州医学雑誌に投稿中(第4巻, 1954予定)
- 17) Cavallazi, D. : Zaccchia [2], 3, 581 (1940)
- 18) Fabri, E. : 9)より引用
- 19) Sollmann, T. : A Manual of Pharmacology, p.834 (1943)
- 20) 小田切美文：日化70, 349 (1949)
- 21) 小田切：日大医誌9, 61 (1950)
- 22) 小田切：生化学25—2, 87 (1953)
- 23) 小田切：生体の科学5—4, 158 (1954)

- 24) 鈴木実 : 日大医誌12, 137 (1953)
25) 赤羽, 伊古美, 河野 : 日薬理誌47—2, 87 § (1950)
信州医学雑誌投稿中 (第4巻, 1954予定)
26) 赤羽, 河野 : 日薬理誌49—3, 146 § (1953)
信州医学雑誌に投稿中 (第4巻, 1954予定)
27) 赤羽, 伊古美, 河野, 河村, 丹羽 : 信州大学紀要第4号, 157 (1954)
28) Hald, J., Jacobsen, E. and Larsen, V. : Acta Pharmacol. et Toxicol. 5, 179 (1949)

Summary

STUDIES ON THE INDUSTRIAL POISONING OF CALCIUM CYANAMIDE (NITRO-LIME)

Jiro AKABANE*

(Department of Pharmacology, Faculty of Medicine)

Many cases of poisoning of nitrolime (one of the important fertilizers, the chief constituent of which is calcium cyanamide CaCN_2), that had often occurred among the people engaged in the production, have hitherto been rather superficially reported.

We have recently made general physical and clinical examinations on the people working in a certain nitro-lime factory. The toxicity and other pharmacological characteristics of nitro-lime were tested with animal experiments. Nitro-lime-alcohol syndrome was examined on the human volunteers.

Following results were obtained.

- 1) In cases of usual acute poisoning, erythema, vesicle and ulcer were seen on the skin and mucous membrane exposed to the fine dust of nitro-lime. Most of the workers complained of fatigue and weariness, and showed low blood pressure and bradycardia. The Ca content of sera was in normal level in most of them, but in some cases the slight increase of non-protein nitrogen was seen. The total red blood cell and leucocyte count and hemoglobin content was in normal level in most of them, but in some cases the slight increase of lymphocytes and eosinophiles were seen. These symptoms appeared more profoundly with the increase of the degree of exposure to the fine dust of nitro-lime.
- 2) i) In vitro test, nitro-lime causes the delay of clotting time and a little easier lysis of blood.

* Professor of Shinshu University.

ii) Nitro-lime has bactericidal activity on the typhoid bacilli and colon bacilli; dicyandiamide (CN-NH_2)₂ has not such an activity.

iii) Nitro-lime has local irritating and caustic action on the skin and mucous membrane.

iv) When admitted subcutaneously, the minimum lethal dosis of purified calcium cyanamide for both frogs and mice was approximately 20 mg per 10 g of body weight. LD₅₀ of nitro-lime for rats was 4.3 g per kg of body weight.

v) The intravenous injection of purified calcium cyanamide into anesthetized rabbits effected the transitory hypotension, respiratory excitement and tachycardia.

vi) Oral administration of 0.1-0.5 g of nitro-lime per kg of the body weight of dogs for 30~90 days caused the anorexia, disturbances of alimentary canal and the mild functional lesion of the liver.

3) In the experiment with human volunteers, administration of calcium cyanamide and alcohol caused the symptoms quite the same in quality, but more severe in quantity than those caused by disulfiram (Antabuse) and alcohol; i.e. flushing in the face, palpitation, tachycardia, fall of blood pressure, severe headache, vomiting and others.