

石灰窒素-アルコール併用による急性中毒の 実験的研究 (人体実験)

赤羽治郎* 伊古美文雄** 河野元** 河村敏郎**
丹羽源之助***

(信州大学医学部薬理学教室)

1 緒 言

石灰窒素はその製造工場の従業員や、これを畑に撒布する農夫らにある種の害作用を及ぼすことは以前から知られている。私どもは某石灰窒素製造工場の従業員に一般臨床検査¹⁾を施行し、その中毒ないし健康障害について研究し、すでに発表するところがあつた。そのさいとくに興味のある現象として、石灰窒素を取扱う従業員が、就業以前に比して著しく飲酒量の低下していることについて述べた。このことは製造工場にて石灰窒素を最も多く取扱う精品係、ついで窒化係作業員にとくに著しい現象で、石灰窒素を取扱うことの比較的少いカーバイト係従業員においても明らかに認められる。

上記三係従業員について就業以前の飲酒量を100%とし現在のそれと比較すると、精品係26.5%、窒化係56.7%、カーバイト係70.5%となつている。かくのごとく飲酒量の低下は石灰窒素を取扱う程度にはほぼ比例してみられるのは興味のあることであり、この点石灰窒素中毒研究上みのがせない現象と思われる。

元来石灰窒素を取扱う人々にて、そのみで激しい急性中毒をおこした例はほとんどみられず、石灰窒素を取扱つたあとでアルコールを飲用して重篤症状に陥つた例は報告されている。しかし研究の目的でこれを人体について実験的に確めた例は未だこれを知らない。私たちは動物実験によりその毒性を研究したる後、初めて人体に²⁾応用してその毒性を試験したのでここに報告する。(私どもの発表の³⁾後に藤田の人体応用実験が報告された。)

2 実験方法

1) 飲酒に慣れている健康青年(協同研究者各自)4名をえらび、実験に先立つ数日前、20%アルコール300~700ccを飲用させて各種検査を行つて適量をきめ、次の実験を行つた。即ち空腹時に次のごとく調製した石灰窒素水浸液を経口的に与え、約1時間後に20%アルコールを60~100cc同じく経口的に与えた。さらに約24時間後40~60cc、48時間後(1例を除く3例に)60~250ccの同アルコールを与えた。なおこの際のアルコール投与量は被検者の欲するところによりきめた。

石灰窒素水浸液:某工場製粗製(肥料用)石灰窒素(総窒素約30%)0.3gを水15ccにて水浸液とし(PH:8.9)水200ccとともに飲用した。

2) 諸検査:石灰窒素投与の前後、第一回アルコール投与後は約3~4時間に到るま

*信州大学教授 **同医学部助手 ***同附属病院薬局員

で数回、第二回アルコール投与の前後の各時期に血圧、脈搏、呼吸、心悸亢進、悪心、嘔吐、頭痛、皮膚潮紅、握力、体位反射（ロンベルグ氏症状）、歩行、利尿、体温その他について検査を行った。

3 実験成績

石灰窒素のみの投与後約5～10分後に顔面に軽度の潮紅がおこり、軽い心悸亢進、悪心を訴える。血圧、脈搏、呼吸にはこの量では変化は来さない。約1時間後アルコールを飲用させたが、味が悪く、少量の飲用にてそれ以上飲む意欲がなくなり、かつ平常の飲酒の耐量に達したとき感を覚える。辛うじて100ccに達したが1例ではようやく60ccを飲み得たにすぎなかつた（平素は300～700ccに耐える）。アルコール飲用後2～10分後に顔面のみならず、上半身その他著しく潮紅し、顛顛動脈その他の搏動を感じ、温感を覚える。脈搏、呼吸ともに頻数となり、呼気にアルコール臭を自覚するが、いわゆる熟柿様臭気はない。心悸亢進及び劇しい頭痛が続く。また強い脱力感があつて、起座にたえず横臥する。意識は明瞭、初めやや酩酊感があるが、愉快的気持はなく、発揚症状は全くない。やがて睡気を催し、嗜眠状態となるが、迷朦状態に陥ることはない。

血圧は一時的に上昇する例があるが、多くは1時間前後には下降し、後漸次回復する。とくに最小血圧の低下の度は著しい。悪心嘔吐も数回くり返して起つて来る。嘔吐内容物は弱酸性で、軽いアルコール臭があるが、熟柿様臭気はない。1時間30分ないし2時間後に至つて漸く皮膚の潮紅は減退し、あるいは却つて蒼白となり悪感を覚える。心悸亢進も軽快する。睡気は消失し、気分はほぼ平常に戻る。このさい軽い腹痛、下痢を来すものがある。利尿効果はない。1例では乏尿を来した。尿は赤褐色、Hb反応(-)、糖(-)、蛋白(-)、赤血球その他の有形成分(-)。平常酒量多く耐性の高い被検者は中毒のおこり方ならびにその症状も軽度である。

被検者の感想を聞くと、あたかも焼酎とブドウ酒のごときをチャンポンで1升位飲んで、しかも心地良い時期を抜きにして、直ちに悪酔に入つたような気分並びに症状であると述べている。

第2日(24時間後)、アルコールを飲用せしめると嫌悪感が強く、恐怖心も伴つて飲む意欲が全くない。またこれを口にしても味が悪い。辛うじて40～60cc飲用すると皮膚潮紅し、心悸亢進及び頭痛があるが、その程度は第一日に比して遙かに軽い。第3日(48時間後)もアルコール嫌悪感があり味は悪い。酒量は増加して100～200ccに耐え、皮膚潮紅その他の症状も軽度である。第4日にもなおアルコール嫌悪感が軽度ながら存する。

以上は全例を通じて観察せられたところであるが、以下1例を挙げてやや詳しく記す。

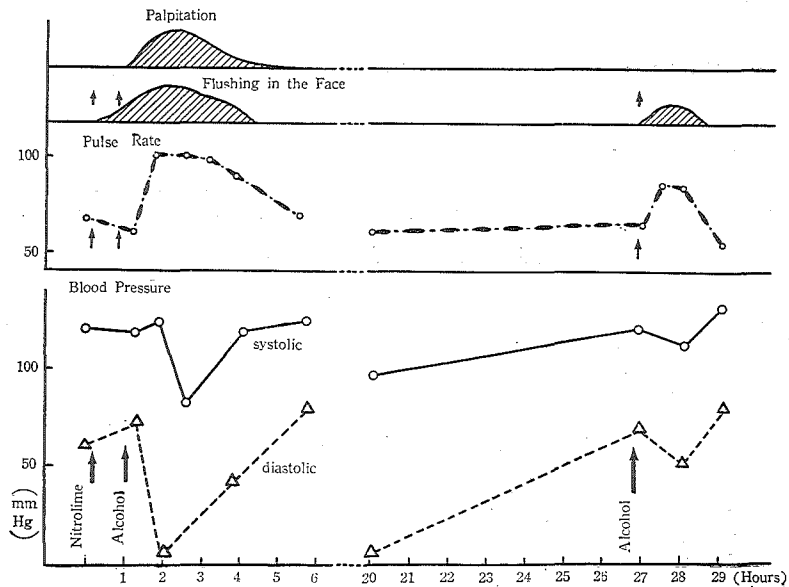
【第1例】26才、男子、平常酒量(清酒)2～3合、耐量5～6合。

空腹時に前記石灰窒素液を飲用。約30分を経て軽度の悪心、頭痛、顔面潮紅が出現。血圧は著しい変化なく、脈搏数やや減少、緊張亢進。約1時間後にアルコール液を飲

	15.50	55'	80	98小												ねむけ	脱力感甚しくあらゆる活動意慾なし	
	16.30	1°35'		96中	卅卅													
	17.20	2°25'	120	90大	卅+	卅	++											
	17.30	2°35'			+	-	卅		(メテオリスム)	+	+	+			睡気覚める		起き上り便所へ行く	
	19.00	4°05'	124	80	68小	-	-	+	+	+								
27/Ⅲ	9.20		98	0	60中	-	-	+	-	-								
	16.20		120	70	62中	-	-	頭重	-	-								
	16.30	アルコール投与	20%アルコール 40cc飲用															恐怖心、嫌悪感強くやつと我慢して飲む
	16.40				84大	卅												
	17.15			112	50	84	卅	+								ねむけ		
	17.40						+										ねむけ消失	
28/Ⅲ	19.00		20%アルコール 60cc飲用、依然嫌悪感強く味も不良															

Fig. 1. Symptoms after Oral Administration of Nitroime and Alcohol

F. I. 26years, 50kg, Male. Nitroime:0.3g.
Alcohol (20%): 1st. day 60cc, 2nd. day 40cc.



他の3例については煩わしさをさけて記述を省略し、表2, 3, 4として示したから参照されたい。

表2. T. K. 24才, 男子, 平常酒量4~5合, 耐量8合~1升. 石灰窒素0.3g.
20%アルコール: 第1日目100cc, 第2日目60cc

実験日	時間		血圧		脈搏 数	心 悸 性	皮 膚 潮 紅	頭 痛	嘔 吐	腹 痛	下 痢	食 欲	流 涎	欠 伸	意 識	備 考
			大	小												
26/Ⅲ	13.40	投与前	104	60	75	中										
	14.05	石灰窒素 投与	0.3g石灰窒素水浸液を水200ccとともに飲用													
	14.10															
	14.55		100	0	64											
	14.55	アルコー ル投与	20%アルコール100cc飲用													
	15.10	アルコー ル投与後 15'					++	++	-	-						
	15.30	35'	104	0	124		++	++								脳貧血の様な気分, 体温 36.4°C 酪氨酸分なし, 燒酎 5合位のんで悪酔いしたよ うな気分
	16.00	1°05'			106		++		+							ねむ け
	16.30	1°35'			104	小	++	-		++						睡気さめて, さむけがする
	17.30	2°35'			90	中	-	+	+	-	-	-				ねむ け
18.30	3°35'			90		-	-	+	-	-	-	++			気分良好	
19.00	4°05'														平常に回復	
27/Ⅲ	9.20		104	60	78	中			-	-						気分良好, 平常と変りなし
	16.50	アルコー ル投与	20%アルコール60cc飲用													
	16.50		78	46	69	中										アルコール嫌悪感強く, 不 味い
	17.00	アルコー ル投与後 10'			75											
	17.50	1°	80	54	68	中		±								
	18.35	1°45'	69	0	72	中										

表3. G. K. 24才, 男子, 平常酒量4~5合, 耐量8合~1升, 石灰窒素0.3g,
20%アルコール: 第1日目100cc, 第2日目60cc

実験日	時間		血圧		脈搏 数	心 悸 性	皮 膚 潮 紅	頭 痛	嘔 吐	腹 痛	下 痢	食 欲	流 涎	欠 伸	意 識	備 考
			大	小												
	13.50	投与前	116	76	68	中										
	14.10	石灰窒素 投与	0.3g 石灰窒素水浸液 水200ccとともに飲用													
	15.05		112	74	66											
	15.05	アルコー ル投与	20%アルコール 100cc飲用													

	18.50	3°35'	118	0	57	大	-	+	+	-	-	±		
	19.00	3°45'	120	60	57	小	±	±				+		平常気分にもどる
27/Ⅲ	10.00		132	70	60	大								
	16.30		110	60	54	中								
	16.35	アルコール投与	20%アルコール約 60cc飲用											喉頭, 食道に灼熱感あり 飲みたくない
	17.00	アルコール投与後 25'										+		
	17.25	50'	88	50	52	中								
	18.30	1°55'	112	76	48	中								
28/Ⅲ		飲みたくないが 20%アルコール200cc飲用, 酔わない(常態)												

4 考 察

石灰窒素は単独に少量を服用しても、ほとんど著明な中毒徴候を呈することはないがそのあとでアルコールを飲用すると極めて劇しい一連の中毒症状を惹起し、生体はアルコールに過敏となつたことを示す。私どもの今回の経験からすると今後同様の実験にはアルコール量はもつと少量とするがよろしい。しかしこの過敏現象もふつう短時日しかつづかず、石灰窒素の投与を中止すれば漸次軽度となり数日後はほぼ平常にもどる。また石灰窒素製造工場従業員にても離職後はしだいに平常の飲酒量に復帰することは従来から経験せられているところである。

さてかかる特異な現象は石灰窒素中に含まれるカルシウムシアナミドによりアルコールの生体内酸化過程が重大な影響をうけるためであることは種々の実験から明らかであるが、そのメカニズムの詳細についてはなお充分明らかとなつていない。

1948年に E. Jacobsen らが Disulfiram (Tetraethylthiuram disulfide, Antabuse) を慢性アルコール中毒患者のアルコール禁断の目的で利用しはじめてより、本療法は広く各国で用いられてきており、私どももその薬理作用なかならずアルコール代謝との関係について種々実験を行い、一部すでに発表した。この Disulfiram の体内アルコール酸化過程への影響が、石灰窒素のそれと極めて酷似していることは興味のあることである。即ち Disulfiram を予め与えられた生体では、しからざるコントロールに比し、生体内アルコールの酸化過程のうち、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遅延し、体内には異常なアセトアルデヒドの蓄積を生ずる。また体内アルコール分布も変化をうけ大脳内アルコール量の増加と筋肉内アルコール量の減少が認められる。

石灰窒素-アルコール併用中毒現象が Disulfiram のそれと同類の現象であり、アセトアルデヒドの体内過剰蓄積にのみ由来するかは未だ実験的には十分明らかではない。また Skelton らによると、少量ずつのカルシウムシアナミドと Disulfiram を併用すると、アルコール酸化は抑制されアセトアルデヒド値も高くなる、しかもこれはそれぞ

れ単独投与時にみられるアルコール酸化抑制作用の4倍以上であり、この点よりみてもカルシウムシアナミドと Disulfiram の高アセトアルデヒド値発生の機序は異なるのではないかといっている。この高アセトアルデヒド発現の機序の解明にはなお幾多の試験管内及び動物実験にまたねばならない。

私どもの実験からみてもカルシウムシアナミドは理論的には嫌酒薬として利用される可能性はあるが、1) 比較的毒性が高いこと、2) アルコールとの併用症状が劇しすぎることで、3) 造製工程が困難で、しかも純品が得がたいこと、4) 石灰窒素のままでは不快な味、臭気を有すること等の欠点があり、現在のところ嫌酒薬として応用されるに到っていないが、今後の研究にまつところが多い。

5 結 論

石灰窒素は合成農業肥料として広く用いられている。その中毒の一つの特徴は生体がアルコールに対し過敏となることである。本実験の被検者は協同研究者自身で、すべて健康な男性であり、多少ともアルコール飲料には慣れている。

本実験では石灰窒素0.3gを服用し、30分後に20%アルコール 60~100ccを飲用したのであるが、その症状はかなり劇しく、高度の血管拡張、頻脈、心悸亢進、血圧下降(最小血圧はしばしば0に下降)、睡気、頭痛、嘔吐等が発現し約2時間後に症状は軽快した。第4日目においてもアルコールにたいする耐性はなお十分もとへもどらず、アルコール飲用に強い嫌悪感が残った。

かかる症状は Disulfiram とアルコール併用摂取後にみられるものに酷似しているがそれより遙かに劇しかった。カルシウムシアナミドを嫌酒薬の目的に用いるにしても、飲酒テストで用いるアルコールの量は上記の量より小量(1/3~1/5)をえらぶがよい。これら石灰窒素とアルコール併用による症候は血中アセトアルデヒドが増加することによつておこるであろうと推察されるが、これについては研究続行中である。

(本論文の要旨はさきに昭和26年4月2日、第24回日本薬理学会総会において口演発表した。)

参 考 文 献

- 1) 赤羽治郎：信州大学紀要，第4号，141 (1954)。
- 2) 赤羽，河野，松田：信州医学雑誌投稿中 (第3巻，1954予定)。
- 3) 赤羽，伊古美，河野：日薬理誌，47-2，87 § (1951)。
- 4) 藤田繁雄：日薬理誌49，148 § (1953)。
- 5) Hald, J., Jacobsen, E. and Larsen, V.: abst. in Quart. J. stud. Alc. 10, 518 (1950)。
- 6) Jacobsen, E., and Martensen-Larsen, O.: J. A. M. A. 139-14, 918 (1949)。
- 7) 赤羽，伊古美，河村，河野：日薬理誌 48-3，203 § (1952)。
- 8) Skelton, F. R., McConkey, H. M., and Grant, G. A.: abst. in Quart. J. stud. Alc. 13, 643 (1952)

Summary

AN EXPERIMENTAL STUDY ON THE CALCIUM CYANAMIDE-ALCOHOL SYNDROME IN HUMAN VOLUNTEERS

J. AKABANE,* F. IKOMI, T. KONO,
T. KAWAMURA and G. NIWA

(Department of Pharmacology, Faculty of Medicine)

Many cases of poisoning of nitrolime (one of the most important fertilizers, the chief constituent of which is calcium cyanamide Ca CN_2) have often occurred among the people engaged in the production. The most noticeable is the fact, that the person inhaled the dust of nitrolime become hypersensitive to ethyl alcohol.

We have recently studied experimentally on the symptoms followed the intake of alcohol combined with calcium cyanamide on the human volunteers (our four colleagues). Experiments in these laboratories with calcium cyanamide, showed that subjects who had ingested 0.3g of nitrolime (an otherwise inert dose) developed characteristic symptoms when they subsequently drank a small amount of alcohol (about 60 cc of 20% ethyl alcohol). These symptoms include a feeling of heat in the face, followed by an intense flushing, especially in the face, neck and upper part of the chest. These are followed a little later by palpitations, slight dyspnea, and fall of blood pressure. Nausea and vomiting also developed, and flushing gave away to pallor. These symptoms were accompanied by increasing headache. These unpleasant symptoms disappeared, however, within a few hours, generally leaving the person rather sleepy, and all complaints were almost relieved by a short nap.

The sensitizing effect of calcium cyanamide to ethyl alcohol lasted for several days thereafter. These symptoms resembled to those caused by disulfiram (Antabuse) and alcohol closely.

* Professor of Shinshu University.