

石灰窒素 (Calcium Cyanamide) に関する 薬理学的研究

第I編 石灰窒素の毒性ならびに一般薬理作用

昭和34年12月28日 受付

信州大学医学部薬理学教室 (主任: 赤羽治郎教授)

河 野 元

Pharmacological Studies on Nitro-Lime (Calcium Cyanamide)

Report 1 Toxicity and Some Pharmacological Actions of Nitro-Lime (Calcium Cyanamide)

Tsukasa Kōno

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director: Prof. Jiro Akabane)

緒 言

石灰窒素は1896年はじめに合成されて以来、農業用肥料として硫酸とならんで重要な位置を占めている。しかしその製造工場従業員や、これを畑に散布する農夫にある種の害作用があることは一般に知られており、工業中毒の見地からもゆるがせにできないものとされている。

その毒作用は主として石灰窒素粉塵の吸入による全身障害と、皮膚粘膜への局所障害とに分けられる。全身作用については、Sollmann^①(1943)の教科書によれば血管拡張が主な変化で、軽症では一過性の顔面潮紅・頭痛があり、重症では皮膚・粘膜(とくに頭部・胸部・肺)のうつ血・呼吸促進・血圧下降・めまいがあり、30m~2hで回復するという。またその致死量は40~50gという。赤羽ら^{②③}も数年にわたって石灰窒素製造工場従業員について種々の臨床的検査をおこない、倦怠感・脱力感・息切れ・心悸亢進・めまい・頭痛・血圧下降などを観察している。Cavallazzi^④(1940)によると、石灰窒素により軽度の肝および副腎の障害があるといい、死亡する場合は中枢神経の麻痺によるという。つぎに局所障害では、Merck Index^⑤の記述には、とくに湿潤した皮膚に石灰窒素が附着すると局所刺激作用により膿瘍が形成されるとある。岸田^⑥(昭27)も石灰窒素袋詰作業員に、顔面・頸部・手掌などの露出部に掻痒・赤色発疹が形成され、ついにびらんするのを認め、粘膜症状として結膜炎・気管枝炎があつたと報告している。赤羽^②も実験的に石灰窒素溶液で皮膚・粘膜にたいする局所刺激作用を認めており、これにたいする予防措置にも言及している。なお同研究中で石灰窒素溶液(アルカリ性が強

い)のアルカリを中和した溶液でも、また Calcium cyanamide(石灰窒素の主成分)の分解産物である Dicyan diamide でも同様の局所作用があることを報告している。

つぎに石灰窒素の全身作用のうちで特異なことは、Alcoholにたいする耐性を低下させることである。このことは従来から石灰窒素を取扱つた後に飲酒すると、異常に酒に過敏となつたり、あるいは悪酔をおこしたりすることがあることから知られたところである^⑦。前記赤羽の石灰窒素製造工場従業員の調査でも、石灰窒素を直接取扱う機会が多い人ほど「酒に弱くなつた」と訴えていた。またこの点について赤羽ら^⑧は人体実験をおこなつて、特異な「石灰窒素—Alcohol反応」を観察している。さらに Cavallazzi^④は Alcoholは石灰窒素の毒性を増強させるといい、Gärtner^⑨はそれを実験的に証明し、久保田^⑩も Alcoholと石灰窒素の併用による毒性増強について述べている。さらに赤羽ら^⑪、松本ら^{⑫⑬}、Haldら^⑭は Alcoholの生体内代謝にたいする石灰窒素あるいは Calcium cyanamideの影響をしらべ、Cyanamide—Alcohol反応は Disulfiram—Alcohol反応^⑮と極めて類似していることを実験的に証明している。薄葉^⑯、森村^⑰、福田^⑱は慢性 Alcohol中毒患者の Alcohol禁断の目的に石灰窒素を応用している。

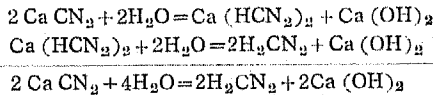
以上のごとくこれまで石灰窒素の毒性に関する報告は少くないが、主として急性中毒症状とくに工業中毒に関するものが多く、薬理作用について系統的に研究した報告はほとんどない。著者は赤羽らの石灰窒素製造工場従業員についての健康障害に関する研究に関連

して、石灰窒素の毒性ならびに一般薬理作用について実験的研究をおこない、さらに石灰窒素 - Alcohol 併用による特異症状についても研究をこころみた。第 I 編において石灰窒素の急性中毒、一般薬理作用について述べ、第 II 編において長期連続投与による慢性中毒について報告する。

実験方法ならびに成績

実験にもちいた薬物：肥料用としてもちいられている石灰窒素は、その主成分である Calcium cyanamide (CaCN₂) と黒鉛質炭素の混合物で、灰黒色粉末で、16~25% の N を含んでいる。純粋な Calcium cyanamide は白色で34.9% の N を含んでいる。

Calcium cyanamide は常温で水溶液とすると Cyanamide を生ずる。この Cyanamide は容易に重合して Dicyan diamide (HN: C (NH₂) NH·CN) となる。Dicyan diamide は白色の安定な物質で、水によくとけ反応は中性である。石灰窒素は常温において水にあえば、その一般反応は



このさい pH が 8 より大であれば、H₂CN₂ + H₂O = CO (NH₂)₂ …… 尿素となり、pH=9.6 のときは H₂CN₂ + HCN₂ → H₃C₂N₄ → H₄C₂N₄ …… Dicyan diamide となる。肥料用の石灰窒素の成分は会社製品により少しく差異があるが、実験当時の一製品の分析値は第 1 表のごとくである (第 1 表)。今回の実験には石灰窒素のほか、その主成分たる Calcium cyanamide ならびに反応生成物である Dicyan diamide についても実験をおこなった。なお Calcium cyanamide の精製は技術的に困難であつて若干の不純物を含んでいる。

第 1 表

1) 実験に使用した石灰窒素の分析表 (昭和電工, 酒井敏郎技師実験)	
N	15.94%
Ca CN ₂	45.54%
Ca O	31.44%
Si O ₂	5.81%
Al ₂ O ₃	2.80%
C	13.19%
Ca C ₂	微
Fe O	0.3%
Mg O	0.90%
2) Calcium Cyanamide 分析値	
Ca CN ₂	93.46%
3) Dicyan Diamide 分析値	
(CN · NH ₂) ₂	99.6%

1. カエルにたいする Calcium Cyanamide の LD₅₀ および急性中毒症状

Calcium cyanamide は石灰窒素より精製したものであるが、若干の挟雑物があり、これを溶解すると少量の不溶性残渣があるので、注射にはその濾液を用いた。この注射量は一匹につき 2cc をこえない量とし、これを胸部リンパ腔へ注射した。トノサマカエルは体重 20~30g の雄をえらび、1 群を 5 匹とした。

成績：各群の死亡数は第 2 表のごとくであつた (第 2 表)。そのうち 10mg/10g では中毒症状を認めず、18mg/10g で 1 匹、20mg/10g で 4 匹、22mg/10g 以上では全部が麻痺症状をおこし、自発運動は全く消失し背位にするも反転不能となり、22mg/10g 以上では続発する呼吸停止でたおれたが、20mg/10g 以下では回復した。Behrens-Kärber 法により LD₅₀ を算出すると (以下 LD₅₀ の算出は同法による)、21mg/10g であつた。确实致死量はほぼ 22mg~30mg/10g の間にあるものと推定した。

さらに Calcium cyanamide の不溶性残渣を含めた懸濁液について同様に実験をおこなつた。20mg/10g を 5 匹に注射したところ、3 匹は 30m 以内に麻痺症状のもとにたおれ、他の 2 匹は 60m 以内に同様麻痺症状のもとに死亡した。前記の濾液に比して懸濁液の毒性は強いと思われる。

第 2 表 カエルにたいする Calcium Cyanamide の致死量

注射量 mg/10g	動物数	生存数	死亡数	備 考
10	5	5	0	症状なし
18	5	4	1	麻痺症状
20	5	4	1	
22	5	1	4	
30	5	0	5	

LD₅₀ …… 21mg/10g (Behrens-Kärber 法)

2. マウスにたいする Calcium Cyanamide の LD₅₀ ならびに中毒症状

マウスは体重 10~15g のものを雌雄を区別せずえらび、Calcium cyanamide 濾液の所要量が 1 匹につき 1.5cc をこえない量とし、背部の皮下へ注射した。なお 1 群を 5 匹とした。

成績：各群の死亡数は第 3 表にみられるごとくであつた (第 3 表)。その中毒症状はカエルにおけると同様に麻痺症状をおこし、歩行困難、刺激に活発に応じなくなり、注射量が多くなると呼吸停止をおこして死亡した。LD₅₀ は 20mg/10g であつた。确实致死量は

22mg/10g と推定した。

第3表 マウスにたいする Calcium Cyanamide の致死量

注射量 mg/10g	動物数	生存数	死亡数	備考
16	5	5	0	症状なし
18	5	4	1	
20	5	3	2	麻痺症状
21	5	1	4	"
22	5	0	5	"

LD₅₀……20mg/10g (Behrens-Kärber 法)

3. ラットにたいする石灰窒素の毒性

前記の実験と異り肥料用の石灰窒素を用いた。このものは水溶液とした場合、遊離炭素などの不溶性残渣を多く含むので、その濃液を使用した。石灰窒素100gを蒸留水 200cc 中で 10^m 間攪拌し、その濃液 (pH=10.5) を原液とした。この原液からラット体重 100g 当り 2cc となるように各濃度の薬液を調製し、これを金属胃管を用いて投与した。体重 200~300g の成熟ラットを雌雄の区別なくとり、各群を 5 匹とした。

成績：第4表に示すごとくその LD₅₀ は 430mg/100g であつた (第4表)。確実致死量は 670mg/100g と推定した。中毒症状は Calcium cyanamide のカエル・マウスにたいすると同傾向ではあるが、麻痺症状は著明ではなく、自発運動は減弱、刺激にたいする反応も減退した。なお 290mg/100g 以下ではとくに症状を認めなかつた。330mg/100g 群の生存例 (4例) で 24^h 後の軽度の体重減少、48^h 後の体重回復を認めた。

第4表 ラットにたいする石灰窒素の致死量

注射量 mg/100g	動物数	生存数	死亡数	備考
250	5	5	0	特別の症状なし
290	5	5	0	
330	5	4	1	24 ^h 後死
400	5	3	2	運動不活発
500	5	1	4	3匹24 ^h 後死 1匹48 ^h 後死
670	5	0	5	4匹24 ^h 後死 1匹48 ^h 後死

LD₅₀……430mg/100g (Behrens-Kärber 法)

4. Dicyan Diamide のカエル・マウスにたいする毒性

前記 Calcium cyanamide と併行しておこなつたが、体重 10g 当り Calcium cyanamide と等量を注射したが、何らの症状を認めず、毒性は著しく低いも

のと思われる。

5. 石灰窒素および Calcium Cyanamide のカエル摘出心臓にたいする作用

実験方法：Straub 法にしたがい、カエル摘出心臓に Straub カニユールを挿入、心尖部にセルフィンをかけ、これを糸でヘーベルと連絡し、心運動を煤煙紙上に描記させた。薬液はカニユール内の Ringer 液と交換した。石灰窒素および Calcium cyanamide は Ringer 液に所要濃度に溶解し、その濃液を用いた。

成績：10,000倍 Calcium cyanamide で、振幅の増大を認めたが、搏動数には変化を認めなかつた。かかる振幅増大も Ringer 液と交換すると旧に復した (第1図)。5,000倍でもほとんど同様の変化であつた。

1,000倍の高濃度では、著明な振幅の増大、緊張の増加、搏動数の減少、収縮性停止が認められた。Ringer 液と交換すると回復の傾向はあるが、いぜん搏動数の減少が持続した (第1図)。なお Calcium cyanamide 濃液はアルカリ性で、10,000倍液は pH=8.2 であるので、Ringer 液に NaHCO₃ を加えて同一 pH にした液を用いたが、とくに Calcium cyanamide 液でみられたような変化は認められなかつた。

石灰窒素濃液を用いた実験でも Calcium cyanamide とほぼ同様の変化であつた (第2図)。

6. ヒキガエル摘出心臓にたいする石灰窒素および Calcium Cyanamide の作用

実験方法：ヒキガエル摘出心臓を Hartung-八木法にしたがい、カニユールを用いて Ringer 液を環流させ、その運動を前記同様に煤煙紙上に描記させた。

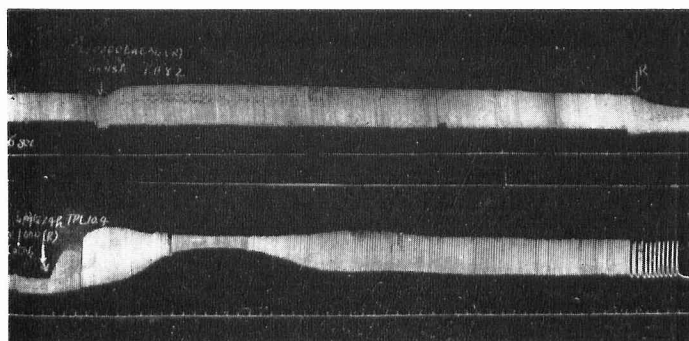
成績：20,000倍石灰窒素で振幅増大が認められ、搏動数には変化がなかつた (第3図)。また石灰窒素、Calcium Cyanamide の各種濃度においてもカエル摘出心臓におけるとはほぼ同様の変化が認められた。

7. カエル生体心臓にたいする石灰窒素、Calcium Cyanamide および Dicyan Diamide の作用

実験方法：体重 20~30g の雄カエルを Urethane 麻酔下に背位に固定し、心臓を露出し、心尖部にセルフィンをかけ、前記同様にヘーベルに連絡しその運動を煤煙紙上に描記させた。薬液の投与は大腿リンパ腔内または腹壁静脈内に徐々に (1cc/min.) 注射した。注射量は体重 10g 当り 0.5cc 以下となるように各濃度の薬液を調製した。

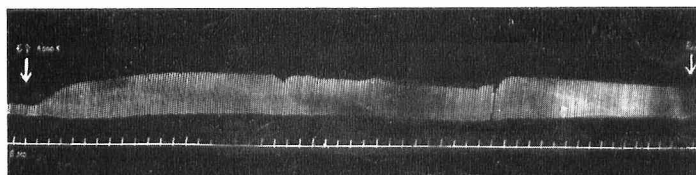
成績：石灰窒素 1mg/10g の静注で軽度の振幅増大を認めたが、搏動数には変化を認めなかつた。石灰窒素 5mg/10g のリンパ腔内注射では、約 10^m をすぎるころから振幅縮小の傾向を示しブロックにおちいる例も認められた (第4図)。

第1図 Calcium Cyanamide のカエル摘出心臓にたいする作用 (straub法)



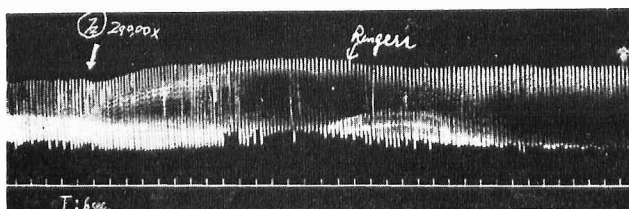
上段: CaCN_2 10,000 \times 。下段: CaCN_2 1,000 \times 。時記: 6sec.

第2図 石灰窒素のカエル摘出心臓にたいする作用 (straub法)



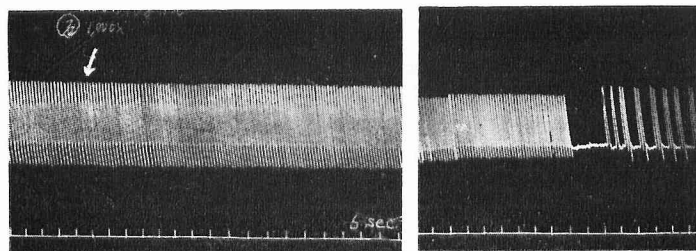
石灰窒素水浸液, 5 000 \times 。時記: 6sec.

第3図 石灰窒素のヒキガエル摘出心臓にたいする作用 (Hartung・八木法)



石灰窒素水浸液 20 000 \times , 時記: 6sec.

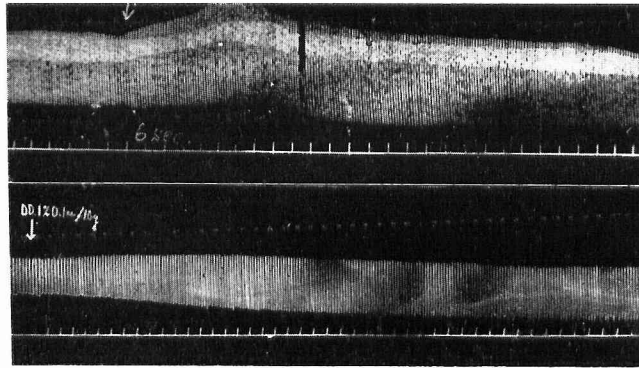
第4図 石灰窒素のカエル生体内心臓に対する作用 (Engelmann法)



石灰窒素 5mg/10g, リンパ腔内注射

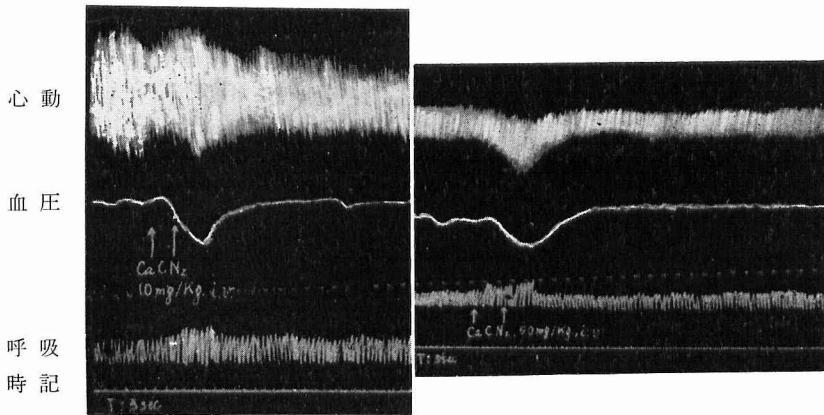
↑
10^m 後 (時記: 6sec)

第5図 Calcium Cyanamide ならびに Dicyan Diamide のカエル生体内心臓にたいする作用 (Engelmann 法)



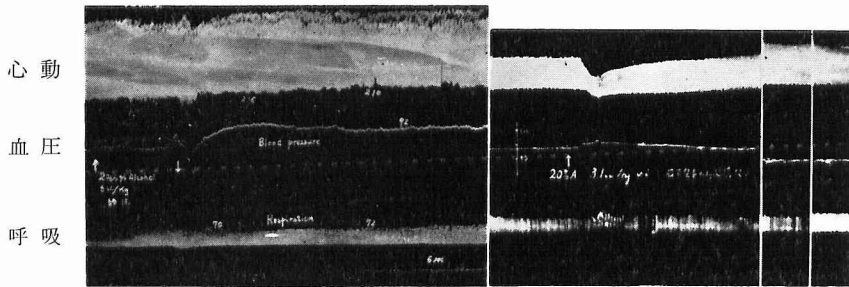
上段: Calcium Cyanamide 0.1mg/10g, i. v.
下段: Dicyan Diamide 1mg/10g, i. v. (時記: 6sec)

第6図 Calcium Cyanamide のウサギ呼吸・血圧・心動にたいする作用



A) Calcium Cyanamide 10mg/kg i. v., 時記: 3sec. B) Calcium Cyanamide 50mg/kg i. v., 時記: 3sec.

第7図 石灰窒素前処置ウサギの呼吸・血圧・心動にたいする Alcohol の作用



A) 石灰窒素 0.2g/kg, 8 回前処置 (i. m.)
Alcohol 20% 5cc/kg, i. v.
B) 石灰窒素 0.3g/kg, 当日 1 回前処置 (経口)
Alcohol 20% 3.1cc/kg, i. v.

Calcium cyanamide 0.1mg/10g の静注では、石灰窒素と同傾向の振幅増大が認められた。しかし 0.05 mg/10g ではほとんど認むべき変化がなかつた (第 5 図)。

Dicyan diamide 1mg/10g の静注では、著明に振幅が増大し、心搏動数もやや増加の傾向が認められた (第 5 図)。

8. Calcium Cyanamide のウサギ呼吸、血圧、心動にたいする作用

実験方法：2~3kg のウサギを Urethane 麻酔下に背位に固定する。呼吸は気管を切開し、これに気管カニユーレを挿入し、ゴム管で Marey のタンブールに連絡し、タンブールに装置したヘーベルで煤煙紙上に描記させた。血圧は一側頸動脈を露出切開し、動脈カニユーレを挿入し、Citrate を満したゴム管で水銀マノメーターに連絡し、水銀上の浮動子により煤煙紙上に描記させた。心動は胸骨左縁にそつて切開し、心臓を露出し心尖部にセルフィンをかけ、これを糸でヘーベルに連絡しその運動を煤煙紙上に描記させた。薬液は耳静脈内に注射した。

成績：Calcium cyanamide 3mg/kg で、血圧は著明な下降を示した。またその量を増すと下降は著しかつた。しかし血圧下降は比較的一過性であつた。また血圧下降に一致して、呼吸の振幅が増し、呼吸数もやや増加するがまもなく旧に復した。心動もこれに一致して増大するのを認めた。10mg/kg, 50mg/kg ではこれらの変化はさらに著明である (第 6 図)。

9. 石灰窒素前処置後の Alcohol のウサギ呼吸・血圧・心動にたいする作用

実験方法：A) 石灰窒素 0.2g/kg~0.5g/kg をウサギに経口投与、またはその瀉液を筋肉内に注射した。それを Alcohol 負荷実験前日まで 5~8 日にわたり連日投与した。Alcohol は 20% v/v 5cc/kg を耳静脈内に注射した。B) 石灰窒素投与を Alcohol 負荷実験当日におこなつた。すなわち石灰窒素 0.3g/kg を Alcohol 負荷の 2~3h 前に経口投与した。この実験では Alcohol 注射量を 20% 3.1cc/kg (Alcohol 1g/kg) とした。血圧・心動等の測定は前記実験と同じである。

成績：A) Alcohol 注射後呼吸は直ちに振幅・数ともにやや増加し、約 60^m 持続して旧に復する例が多かつた。血圧は直ちに一過性の下降を示し、まもなく回復しかえつて約 15mmHg の上昇を示し、約 60^m 持続した。心搏動数はやや増加したが、振幅は著変を認めなかつた (第 7 図 A)。B) 上記と異り、血圧の一過性下降がみられず、上記と同程度の血圧上昇が認めら

れ、心搏動数の増加はやや著しかつた (第 7 図 B)。

対照実験として前処置せずに Alcohol のみを注射した場合には、血圧の一過性下降も認められず、呼吸・血圧・心動ともに著しい変化は認められなかつた。

10. Calcium Cyanamide の末梢血管にたいする作用

実験方法：1) Kravkow-Pissemski 法による摘出ウサギ耳介血管灌流試験。37°C の恒温水槽内に Mariotte 瓶 2ヶを装置し、一方に Ringer 液を入れ、他方に Ringer 液に所要濃度に溶解した Calcium cyanamide 液を入れる。両者よりゴム管を誘導しこれを Y 字型ガラス管に接続。さらにそのガラス管の他端を短かいゴム管で動脈カニユーレに接続し、このカニユーレを耳介中心動脈内に挿入し固定する。最初 Ringer 液で耳介を灌流し、流出滴数が一定になるのを認めてから薬液灌流と交換した。

2) Låwen-Trendelenburg 法によるヒキガエル後肢血管灌流試験。mariotte 瓶その他の装置は前記と同様であるが、冷血動物であるので恒温槽による液の加温を必要としない。頸頭ヒキガエルの腹部大動脈にカニユーレを挿入し、毎分の灌流滴数を算定して実験をおこなつた。

成績：1) ウサギ耳介血管では、Calcium cyanamide 20,000 倍液では著明な変化は認められなかつた。10,000 倍液では流出滴数がやや増加する傾向が認められ、途中で Ringer 液と交換してもその傾向は持続した。1,000 倍液のごとき高濃度では急速に滴数が減少し、Ringer 液と交換しても旧に復さなかつた (第 8 図)。

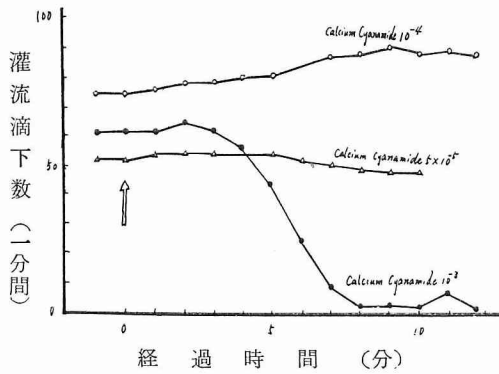
2) ヒキガエル後肢血管では、1,000,000 倍 Calcium cyanamide で明らかに灌流滴数の減少が認められ、Ringer 液と交換後回復の傾向を示した。また 150,000 倍液では著しい滴数の減少を示し、Ringer 液と交換するも回復を認めなかつた (第 9 図)。

11. 石灰窒素、Calcium Cyanamide および Dicyan Diamide のウサギ摘出腸管にたいする作用

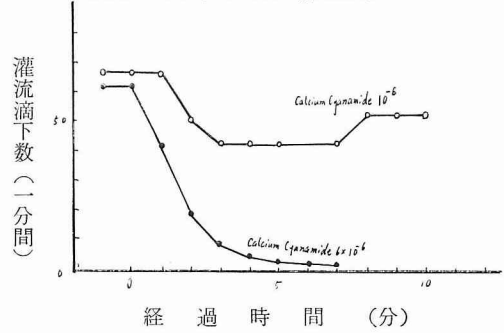
実験方法：Magnus 法にしたがひ、37°C の恒温水槽内に Tyrode 液を満したビーカーを入れ、この Tyrode 液内に摘出したウサギ腸管の一端を固定し、他端に糸を結びこれをヘーベルに連絡し、その腸管運動を煤煙紙上に描記させた。実験薬液は Tyrode 液内に所要濃度となるように静かに滴下した。

成績：石灰窒素は 10,000 倍以上の高濃度では、緊張は上昇し、腸運動はかえつて抑制の傾向が認められた (第 10 図)。Calcium cyanamide は 5,000 倍濃度ではほとんど変化が認められず、1,000 倍以上の高濃度で

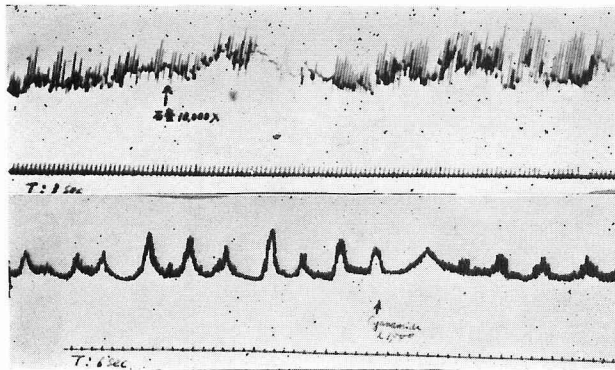
第8図 Calcium Cyanamide のウサギ耳介血管にたいする作用 (灌流法)



第9図 Calcium Cyanamide のヒキガエル後肢血管にたいする作用 (灌流法)

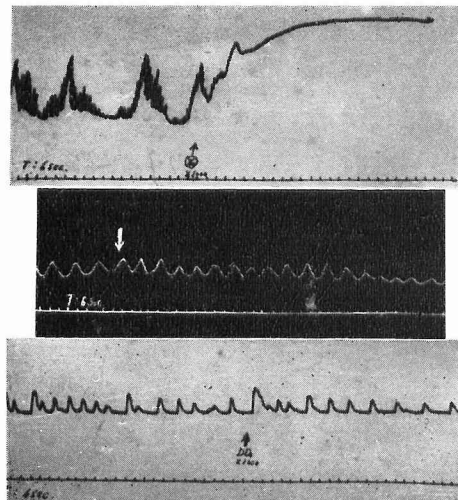


第10図 石灰窒素および Calcium Cyanamide のウサギ摘出腸管にたいする作用 (Magnus 法)



上段: 石灰窒素 10,000×, 時記: 3sec.
下段: Calcium Cyanamide 1,000×, 時記: 6sec.

第11図 石灰窒素, Calcium Cyanamide および Dicyan Diamide のウサギ摘出子宮にたいする作用 (Magnus 法)



上段: 石灰窒素 1000×, 中段: Calcium Cyanamide, 1000×,
下段: Dicyan Diamide 1000×. 時記: 6sec.

はじめて緊張が軽度に充進し、運動抑制の傾向が認められた(第10図)。Dicyan diamideは3,000倍で緊張を認めたが、腸運動にたいしてはほとんど変化を認めなかつた。

12. 石灰窒素, Calcium Cyanamide および Dicyan Diamide のウサギ摘出子宮にたいする作用

実験方法: 前記摘出腸管と同様である。

成績: 石灰窒素は1,000倍の高濃度ではじめて緊張上昇がおこり、蠕縮状態におちいり、運動が完全に停止するのを認めた(第11図)。なおこのさいの液性はつよいアルカリ性を呈した。

Calcium cyanamide は1,000倍でもほとんど変化を認めなかつた(第11図)。Dicyan diamide も同様に1,000倍でもほとんど変化を認めなかつた(第11図)。

考 察

石灰窒素は単一な物質ではなく、その主成分たる Calcium cyanamide と少量の黒鉛質炭素その他からなつている。その点を考慮して、今回の実験では石灰窒素と併行して Calcium cyanamide と、さらにその反応生成物である Dicyan diamide についても毒性ならびに一般薬理作用を研究した。石灰窒素および Calcium cyanamide の急性中毒はカエル・マウス・ラットのいずれにおいても鎮静・運動不活発・自発運動減弱などの麻痺症状が主で、痙攣その他の刺激症状はみられなかつた。Cavallazzi⁽⁴⁾ はこれを中枢麻痺作用であると指摘し、また赤羽⁽⁵⁾ の臨床的調査で倦怠感・疲労感・四肢筋の脱力感などの訴えの多いことからもうかがわれる。Sollmann⁽¹⁾ はヒトの致死量は40~50gと述べ、今回マウスでみられたLD₅₀も約2g/kgであり、致死量からみた毒性はいちぢるしく高いとはいえず、また急性中毒にて死をまぬがれた動物の回復はかなりすみやかで、吸収後の体内での分解ないし排泄は比較的速いと思われる。しかし急性中毒をおこすにいたらぬ微量にても、長期間連続して摂取したさいの生体の障害のおこる可能性は大で、この点については第Ⅱ編で述べる。

また一般薬理作用のうち Calcium cyanamide は末梢血管にたいし高濃度では収縮的に、低濃度では拡張的にはたらき、さらに血圧にたいしても下降作用が著明なことである。これらの事実は臨床的に石灰窒素中毒時に観察される顔面潮紅・血圧下降と関連するものと思われる。しかるに腸管・子宮などの平滑筋にたいしては高濃度では緊張上昇的にはたらく。さきに赤羽その他の学者⁽¹⁾⁽²⁾が指摘しているように、石灰窒素

はかなり強い局所刺激作用を有し、高濃度では摘出腸管にびらん・潰瘍形成をきたすことが報告されているが、今回の平滑筋臓器にたいする態度をあわせ考えてみても、ヒトにおける中毒のさいにも、また動物実験のさいにみられる食欲不振・嘔吐・下痢などの消化器障害の発生機序を説明づけられると思う。

石灰窒素が肥料として用いられるのは蒔つけ、植つけ以前であり作物の生育中には施肥されない。撒布された石灰窒素中の Calcium cyanamide は、土壌中で変化をうける過程において Dicyan diamide となるかながえられている。じつさい農夫にみられる中毒は施肥の時期が主であり、時日を経て畑に入つたさいはほとんど障害はみられない。今回の実験でも Dicyan diamide は石灰窒素(Calcium cyanamide をふくめて)とことなり毒性は著しく低く、石灰窒素と同量投与にては麻痺症状その他の中毒症状はまつたくみられなかつた。

つぎに石灰窒素の全身作用のうち重要なことは、Alcohol にたいする耐性の低下という問題である。このことは従来からしばしば報告⁽⁷⁾⁽⁸⁾されており、赤羽の某石灰窒素製造工場従業員の調査でも、約87%のヒトが「酒に弱く」なつたことを訴えていた。さらに赤羽ら⁽⁶⁾は人体実験により、石灰窒素—Alcohol 反応を研究し、あらかじめ石灰窒素を投与されたのちに Alcohol を摂取すると、極めて少量の Alcohol にたいしても過敏となり、高度の顔面潮紅にひきつづく顔面蒼白・心悸充進・呼吸促進・血圧下降・全身倦怠感・頭痛・悪心嘔吐をきたし、ときには意識消失・虚脱におちいる危険さもあることを観察している。Gärtner⁽⁹⁾ はかかる石灰窒素の Alcohol にたいする過敏性をひきおこす理由として、Alcohol の血中への吸収が促進されるためではなく、吸収された Alcohol の分解が抑制されるためであろうといっている。久保田⁽¹⁰⁾は石灰窒素と Alcohol はともに肝 Glycogen を移動消失せしめ、この両者が加重して強い急性症状をひきおこすのではないかと推察している。いずれにせよ石灰窒素と Alcohol の併用は生体に著しい作用をおよぼすことは疑いのないところである。著者⁽²⁾の行つた慢性中毒実験にても、石灰窒素と Alcohol の併用投与は単独投与時に比して成長阻害作用が強く、毒性は著しく増強されることを認めている。

さらに石灰窒素で前処置したウサギに、Alcohol を投与したときの呼吸・血圧ならびに心動にたいしても呼吸促進・心動抑制ならびに血圧の初期の動揺上昇にひきつづく比較的持続性の血圧下降が観察されている。しかしながらこの実験においては、経口にせよ筋

肉内注射にせよ、石灰窒素の前処置と Alcohol 投与とのあいだの時間的な関係が重要であり、石灰窒素の前処置後 12h 以上へて Alcohol が投与されるときは、ほとんど特異な呼吸・血圧ならびに心動の変化がみられないことである。このことはもちろん与えられる石灰窒素の量にもよるが、さきにもふれたように石灰窒素の体内分解は比較的速く、12h 以上をへたあとはもはや Alcohol と特異な反応をひきおこすに足る濃度には残存していないと考えられる。

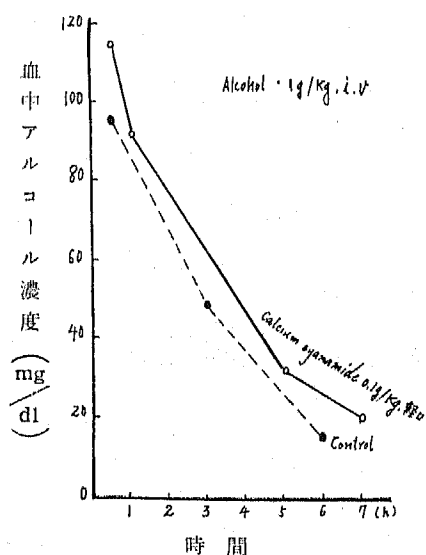
このような石灰窒素—Alcohol 反応ともよぶべき特異な急性症状の発現に関連して想起されるのは、Disulfiram—Alcohol 反応の問題である。Disulfiram は Jacobsen ら⁽¹⁶⁾⁽²⁰⁾によりはじめて研究されて以来、その特異な嫌酒作用が注目され、本邦においても、赤羽・伊古美⁽²¹⁾⁽²⁴⁾、藤原⁽²⁵⁾、松本ら⁽¹²⁾藤田⁽¹³⁾の研究がある。Disulfiram の作用は石灰窒素のそれに極めて類似しており、Disulfiram 前処置後に Alcohol が与えられると、生体は Alcohol にたいする耐性が低下し、かつ特異な一連の症候群をひきおこす。この作用の発現機序は Disulfiram により Alcohol 酸化の第2段階 (Acetaldehyde → Acetic Acid) が阻害され、その結果 Alcohol の中間代謝物としての Acetaldehyde の異常蓄積による急性症状であるとする説⁽²²⁾⁽²⁴⁾が最も有力である。

石灰窒素の Alcohol 代謝におよぼす作用についても赤羽ら⁽²⁴⁾、松本ら⁽¹²⁾、藤田⁽¹³⁾、Hald ら⁽¹⁴⁾の報告がある。これらによると石灰窒素—Alcohol 反応のさいにひとしく認められることは血中に異常に Acetaldehyde が蓄積することである。このことは前記のごとく Disulfiram—Alcohol 反応のさいにみられると同様に、特異な急性症状の発現にすなわち関係すると思われる。かかる Acetaldehyde の異常蓄積をきたす機序としては2つの可能性が考えられる。すなわち Alcohol 酸化の第1段階 (Alcohol → Acetaldehyde) の異常の促進による場合と、前記第2段階 (Acetaldehyde → Acetic Acid) の抑制との2つの場合である。前者の点にかんしては血中 Alcohol 濃度を追求した赤羽ら⁽²⁴⁾、松本ら⁽¹²⁾によつて「石灰窒素は Alcohol 自身の酸化を促進することなく、むしろ血中 Alcohol は Alcohol 単独投与時に比して高く、かつ横這いの傾向さえある」と報告されている (第12図)。従つて Acetaldehyde の蓄積は第2段階の抑制と考えられるのが至当であり、この点について *in vitro* で、Acetaldehyde 分解酵素の一つである Xanthine oxidase にたいして Cyanamide は著明な抑制をきたすという松岡ら⁽²⁶⁾の報告によつても

裏づけられる。ちなみに Disulfiram も Xanthine oxidase をつよく抑制することは Richert ら⁽²⁸⁾、松岡らによつて発表されている。さらに藤田は石灰窒素は体内 Alcohol 分布に変化をあたえ、大脳および肝臓内の Alcohol 濃度がいちぢるしく高くなり、一方筋肉内の Alcohol 分布が低下することを認め、これが石灰窒素による Alcohol 作用の増強の原因の一つと考えている。

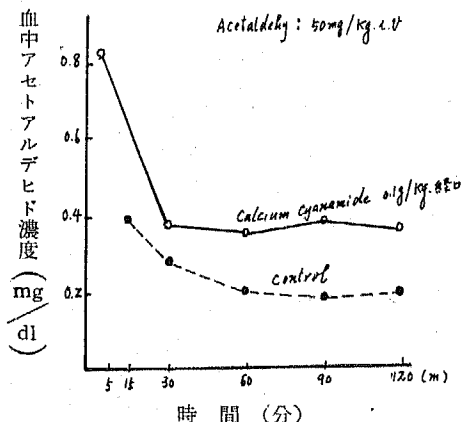
赤羽ら⁽¹¹⁾は石灰窒素を前処置した犬に Acetaldehyde を静注して、その血中よりの消失速度を測つた結

第12図 血中 Alcohol 消失速度におよぼす Calcium Cyanamide の作用



(赤羽, 伊古美, 河村, 河野: 1952, による)

第13図 血中 Acetaldehyde 代謝におよぼす Calcium Cyanamide の作用



(赤羽, 伊古美, 横川, 中西: 1957, による)

果, 対照に比し Acetaldehyde の消失は明らかに遅延することを認めている (第 13 図)。これらの事実から石灰窒素—Alcohol 反応もまた Disulfiram—Alcohol 反応と同様に中間代謝物としての Acetaldehyde の異常蓄積が大なる関係を有するものと考えられる。また前記藤田は血中 Acetaldehyde 蓄積よりみた石灰窒素の最大効果は経口投与後 30~90 分あらわれ, 12~16 後はほとんど作用がみられないといっているが, 著者のウサギで観察した石灰窒素—Alcohol 反応にてもほぼ同様のことがいえる。

さらに投与された石灰窒素は主として肝臓で Cyanamide となり, ついで尿素あるいは Creatinine に分解されて排泄されると考えられている。事実, 前記赤羽は石灰窒素製造工場従業員で血中残余窒素の上昇したものが多いたことを観察している。また石灰窒素中毒動物においても, 病理組織学的変化が著しいのは肝臓であることも著者の実験からも確かめられている。さらに肝臓はまた生体内の Alcohol 代謝に関与する酵素の分布の最も多い部位であり, このことは Alcohol の酸化とくに Acetaldehyde 酸化にあずかる酵素系が, 石灰窒素の主成分である Calcium cyanamide によって阻害されるために, Acetaldehyde の酸化が抑制されると考えるのが至当と思われる。

また前記松岡らは Cyanamide は血液 Catalase の活性度を著明に低下すると述べている。Catalase の Alcohol 代謝における役割については, Keilin および Hartree²⁶⁾はいわゆる "Peroxidative oxidation" に関与していると考えているが, Kinard ら²⁷⁾の反論もあり, 論議の多いところである。しかしながら Catalase が Alcohol の酸化に与るか否かは別としても, 生体内の酸化還元に関与する重要な酵素の一つであることは異論のないところである。このような点もおそらく石灰窒素の全身作用のうちの一つの要因とも考えられるが, 今回の実験ではこの問題にはふれなかつた。

総 括

石灰窒素ならびにその主成分である Calcium cyanamide およびその反応生成物である Dicyan diamide について, 毒性・一般薬理作用ならびに Alcohol 併用のさいの薬理作用を研究した。

1) Calcium cyanamide のカエル・マウス, 石灰窒素のラットにたいする LD₅₀ はそれぞれ 21mg/10g, 20mg/10g および 430mg/100g であり, 急性中毒症状はいずれも麻痺症状であつた。これに比し Dicyan diamide の毒性は極めて小であつた。

2) 石灰窒素および Calcium cyanamide はカエルならびにヒキガエルの摘出心臓にたいし, 1×10^{-4}

~ 5×10^{-6} 以上の濃度で振幅増大・搏動数の減少の傾向がみられるが, カエル生体内心臓には石灰窒素 1mg/10g, Calcium cyanamide 0.1mg/10g, Dicyan diamide 1mg/10g 以上で振幅増大がみられた。

3) Calcium cyanamide は 3mg/kg 以上でウサギの血圧を下降させ, 呼吸興奮・心運動の増大をきたした。

4) 石灰窒素を前処置したウサギに Alcohol を投与すると血圧下降・呼吸興奮が著明かつ持続的にみられた。

5) Calcium cyanamide はウサギの摘出耳介血管にたいし高濃度で収縮的にはたらく, ヒキガエル後肢血管にたいしてもほぼ同様であつた。

6) 石灰窒素・Calcium cyanamide および Dicyan diamide はウサギ摘出尿管にたいしては緊張上昇, 運動抑制的にはたらく, 摘出子宮にたいしても緊張を上昇させるが, Dicyan diamide の作用は最も弱かつた。

文 献

- ①Sollman, T.: A Manual of Pharmacology, p. 834, 1943 ②赤羽羽郎: 信州大学医学部紀要, 第 4 号, 141, 昭和 29 年 ③赤羽, 河野, 松田: 信州医誌, 4, 70, 昭和 30 年 ④Cavallazzi, D.: Zaccchia [2], 3, 581, 1940 ⑤Merck Index: p.185, 1952 ⑥岸田久: 臨床皮膚泌尿器科, 6, 83, 昭和 27 年 ⑦大阪朝日新聞, 昭和 4 年 6 月 9 日 ⑧赤羽, 伊古美, 河野, 河村, 丹羽: 信州大学医学部紀要, 第 4 号, 157, 昭和 29 年 ⑨Gärtner, H.: Munch. Med. Wochschr., 1939 ⑩久保田重孝: 最近の職業病, p.88, 東京東西出版社, 昭和 23 年 ⑪赤羽, 伊古美, 三谷, 横川, 中西: 日薬理誌, 53, 244, 1957 ⑫松本, 藤田: 日薬理誌, 51, 1, 昭和 30 年 ⑬藤田繁雄: 日薬理誌, 51, 7, 昭和 30 年 ⑭Hald, J., Jacobsen, E., Larsen, V.: Quart. J. Stud. Alc., 10, 518 より引用 ⑮Jacobsen, E.: Brit. J. Addict., 47, 26, 1950 ⑯薄葉光夫: 精神神経誌, 58, 93, 昭和 31 年 ⑰森村茂樹: 精神神経誌, 57, 131, 昭和 30 年 ⑱福田武雄: 治療, 40, 926, 昭和 33 年 ⑲鯉沼萌吾: 産業衛生講座, 第 5 巻, 「職業病と工業中毒」より引用 ⑳Fabri, E.: ⑩より引用 ㉑河野元: 信州医誌, 第 9 巻に発表予定 ㉒Jacobsen, E., and Martensen-Larsen, O.: J. Amer. Med. Assn., 139, 918, 1949 ㉓Ikomi, F.: Med. J. Shinshu Univ., 1, 233, 1956 ㉔Ikomi, F.: Med. J. Shinshu Univ., 1, 263, 1956 ㉕藤原栄一: 日薬理誌, 49, 370, 1953 ㉖赤羽, 伊古美, 河村, 河野: 日薬理誌, 48, 203, 1952 ㉗松岡, 伊古美: 日薬理誌, 55, 123, 1959 ㉘Richert, D. A., Vanderlinde, R. and Westfeld, W. W.: J. Biol. Chem., 186, 261, 1950 ㉙Keilin, D. and Hartree, E. F.: Biochem. J., 39, 293, 1945 ㉚Kinard, F. W., Nelson, G. H. and Hay, M. G.: Proc. Society Exp. Biol. and Med., 92, 772, 1956