

# 石灰窒素 (Calcium Cyanamide) に関する 薬理学的研究

## 第Ⅱ編 石灰窒素の長期投与によるイヌの血液像なら びに肝機能, および石灰窒素の毒性にたいす る Alcohol の影響

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 II Chronic Toxicity of Nitro-Lime in Dogs and Rats

Tsukasa Kōno

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine,  
Shinshu University

(Director: Prof. Jiro Akabane)

#### 緒 言

石灰窒素による中毒例は従来からしばしば報告されていたが, その中毒について深く医学的に研究されたことは少い。また一般にみられる中毒例も多くは急性中毒に属するもので, この研究も Siebert<sup>①</sup>, Gärtner<sup>②</sup>によりおこなわれている。著者も前編において主として急性中毒ならびに一般薬理作用について述べた。しかし石灰窒素製造工場従業員はたとえ急性中毒をおこすに到らない微量であつても, 長期にわたつて吸入されることが考えられるから長期微量吸入による慢性中毒の危険も生じてくる。実際赤羽<sup>③</sup>は石灰窒素製造工場従業員の調査で, 一般に脈博が緩徐で血圧の低いものが多く, 自覚的にも倦怠感, 疲労感や作業中息切れや心悸亢進を訴えるものが多いことを述べ, 慢性中毒の危険を指摘した。とくにほとんど全員に飲酒にたいする耐性の低下がみられたことを述べている。赤羽<sup>④</sup>はさらに石灰窒素 - Alcohol 併用中毒について人体実験をおこなつている。最近赤羽<sup>⑤</sup>は Alcohol 悪酔の観点から「Disulfiram 様血中 Acetaldehyde 蓄積作用」<sup>⑥</sup>と関連して, 石灰窒素の Alcohol 耐性低下について論じている。このように石灰窒素による Alcohol 耐性の低下は石灰窒素の全身作用のうちでも特異なものであり, 著者も石灰窒素前処置動物に Alcohol を投与すると, 特異な反応が生ずることを観察している。Cavallazzi<sup>⑦</sup>, Gärtner<sup>②</sup>, 久保田<sup>⑧</sup>も石灰窒素の中毒は Alcohol の併用によつて増強することを観察している。しかしながらこれまでおこなわれた実験は, 主として急性中毒ないし短期

間の投与による影響を研究したものが多く, 長期連続投与による研究は少い。これらの点から, 著者はイヌに長期にわたつて石灰窒素を投与し, 経過をおつてその血液像・肝機能その他への影響をしらべ, さらにこのさい Alcohol を併用したときの毒性の増強の有無, ならびにあらかじめ四塩化炭素による実験的肝障害をおこさせたイヌにおける, 長期投与の影響などについて研究をおこなつた。また併せてラットの体重増加曲線にたいする石灰窒素および石灰窒素・Alcohol 併用の影響についても観察をおこなつた。

#### 実験方法

実験動物: 体重7~13kgの雑種成犬9匹を雌雄を区別せず, 外見上健康と認められるものを用い, 食餌は普通食餌(残飯, 味噌汁, 魚肉等)を1日1回, 欲するだけの量を与えた。

さらに成長試験の目的で, 体重1.5~2.4kgの生後約2ヶ月の同腹幼犬4匹を用いた。同じく体重増加曲線を観察する目的で体重169~231gのラットを用いた。ラットの水, 食餌(穀類, 野菜, 魚粉などの混合食餌)は自由摂取とした。

被検薬物: 肥料用粗製石灰窒素を使用した。石灰窒素は主成分である Calcium Cyanamide (CaCN<sub>2</sub>) と黒鉛質炭素の混合物であり, その組成は製品により多少の差異がある。その化学的性質ならびに分析表は第1編で述べたごとくである。

実験操作: イヌに石灰窒素をカプセルまたはオブラートにつつんで, 週6回経口的に投与した。投与量は

1回0.05~0.5g/kgである。0.5g/kgを用いたさいは消化器障害が強烈で、嘔吐・下痢が激しく一般状態が著しく侵され、長期投与が困難となつたので、減量あるいは一時投与を中止した例が多い。薬物用量は成犬では主として0.3g/kg、幼犬では0.1~0.2g/kgである。

ラットには石灰窒素を水に溶解し、不溶性残渣を除いた濾液を、金属胃管を用いて投与した。投与量は前編の実験でえたLD<sub>50</sub> (430mg/100g)の約 $\frac{1}{20}$ に相当する20mg/100gを週6回投与した。

またAlcohol併用による石灰窒素の毒性増強を実験するために、石灰窒素とAlcoholを併用したが、そのAlcohol投与量はイヌでは20%v/v液5cc/kgで週2回経口投与をおこなつた。ラットには10%v/v液2cc/100gの割合で週3回経口投与をおこなつた。Alcohol投与はいずれも石灰窒素投与2ないし3時間後であつた。

さらにあらかじめ肝障害がある場合の石灰窒素の毒性を研究する目的で、石灰窒素投与前に四塩化炭素投与をおこなつた。その量は1cc/kgで、隔日に合計7~8回胃管を用いて投与した。実験にあつたのはイヌをつぎの4群にわけておこなつた。石灰窒素単独投与群、石灰窒素-Alcohol併用群、四塩化炭素前処置・石灰窒素投与群、四塩化炭素前処置・石灰窒素-Alcohol併用群。これらの4群につき、各処置をおこなう前および処置中ないし処置後に、つぎのごとき点を中心に検索した。赤血球・白血球・血色素および血液像検査は型のごとくおこない、肝機能検査法としてはHepatosulfalein試験、血液膠質反応では高田反応(Jetzler氏変法)・Weltmann反応・コバルト反応、その他チモール混濁試験をおこない、尿ではMillon反応・ウロビリノーゲン反応・ウロビリニン反応等を参考として用いた。腎機能検査としてはPSP(Phenolsulfonphthalein)を用い、その静注による膀胱内初発時間を測定した。その他尿では蛋白・糖・ビリルビン検査をおこない、同時に体重・食慾等の一般状態を併せて観察した。さらに肝および腎については病理組織学的検査をおこなつた。

## 実験成績

### 1. 幼犬における石灰窒素単独および石灰窒素-Alcohol併用経口投与の影響

成績は一括して第1表にまとめた(第1表)。

致死にいたるまでの経過は石灰窒素投与量の多い例ほど短かく、さらに石灰窒素単独投与例(以下単独例ないし単独群と記す)よりも、石灰窒素-Alcohol併用例(以下併用例ないし併用群と記す)のほうが短か

いことが観察された。併用群は単独群に比し、体重増加が少いか、あるいはかえつて減少した。

一般状態では両者にとくに著明な差が認められず、全例とも石灰窒素投与後胃内容とともに、投与石灰窒素のほとんど全量と思われる量を吐出することが多かつた。下痢も多く認められた。食慾はごく不良であつた。

Hb量・血球数では第2例を除いては、併用例・単独例に著しい差を認め難い。この第2例(併用例)ではHb量および赤血球数が、死亡数日前より著しく急激に減少した。この例では剖検により高度な腸重積が認められたが、石灰窒素に直接原因を有するかどうかは明らかにすることはできなかった。

小括：全例を通じて主として消化器障害が認められ、食慾不振・下痢・嘔吐・衰弱が強くなり、石灰窒素による胃腸粘膜のかなり高度の障害が考えられる。事実胃腸を剖見すると、肉眼的にも全例に高度なカタル性変化が認められ、組織学的にも粘膜の炎症像がみられた。併用例の第2例においては、Hb量・赤血球数の著しい減少が認められたが、この例では高度の腸重積が認められている。これらの実験では必ずしもAlcoholによる石灰窒素の毒性の増強はあまり著しいものを認めることはできなかった。

少数例であるので明確な結論をうることは困難であるが、以上の成績からみてつぎの点が考えられる。まず石灰窒素投与量が多ければ、死亡までの全経過日数が短縮するが、その他の点では著明な差がない。Alcohol併用例のほうが単独例より全経過が短かく、体重増加度が低く、赤血球・白血球減少がやや著明の傾向にある。即ちAlcoholが石灰窒素の毒性を増強する傾向が認められた。

### 2. 石灰窒素および石灰窒素-Alcohol併用投与がラット体重曲線におよぼす影響

3群に分け、I群(対照群)を4匹、II群(石灰窒素単独投与群)8匹、III群(石灰窒素-Alcohol併用投与群)8匹とした。各群とも雌雄ほぼ同数となるように、ままた各群の平均体重がなるべく一致するように配した。全経過90日間の観察をおこなつた。

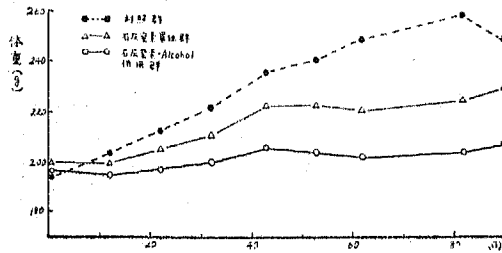
成績：第1図にみられるごとく、対照群ではほぼ順調の体重増加がみられるが、II群では著明に増加率が低く、さらにIII群ではほとんど増加が認められなかつた(第1図)。

なお各群とも経過中60~70日ごろ体重減少を示したのものもあるが、この変化は実験時期がたまたま夏の土用にあたり、気温が異常に高い時期であつたので、これは薬物投与の影響のほかにも考慮した。

第1表 石灰窒素単独および石灰窒素-Alcohol 併用投与後の血液像その他(幼犬)

幼犬	薬物	全経過(日) 帰	石灰窒素量 体重kg 当投与量	投与回数	Alc. 投与回数	体重(g)		一般状態				Hb (%)		赤血球 (×10 <sup>4</sup> )		白血球		備考
						前	後	食欲	便通	嘔吐	衰弱	前後	前後	前後	前後			
No.1♂	単独	70 生	0.1(g)	57	0	1500	2500	不振	軟	±	±	68	64	474	448	12100	12700	剖見所見: 壊死を来した腸 重積
No.2♀	Alc. 併用	37 死	0.1	25	9	1800	1500	不良	下痢	±	±	63	40	453	296	9700	7700	
No.3♀	単独	36 死	0.2	22	0	2300	2400	不良	下痢	±	±	70	52	521	421	11000	10800	
No.4♀	Alc. 併用	23 死	0.2	15	5	2400	2000	不良	下痢	±	±	67	65	444	398	12100	7700	

註: 前および後は石灰窒素投与前後を示す。



第1図 ラット体重曲線にたいする石灰窒素および石灰窒素-Alcohol 併用投与の影響

小括: 石灰窒素はラットの体重増加を阻害し、さらに Alcohol はその傾向を助長するものと認めた。

3. 成犬に石灰窒素単独および石灰窒素-Alcohol 併用経口投与した成績

成績は一括して第2表にまとめた(第2表)。  
 体重減少は著明で単独例(第3例: 0.1g/kg 13回, 0.5g/kg 4回, 0.3g/kg 32回)では、投与前の体重を100%とすれば100日後には41%の減少を示した。併用例中死亡例2例(第1例および第4例)において、その死亡までの経過日数と石灰窒素投与量とは併行関係を認めなかつた。また生存例の体重減少率も、単独例のほうがかえつて併用例より高かつた。これは経過日数の差にもよるが、石灰窒素投与量が過量で、胃腸障害が強烈であつたので比較を困難にした。

一般状態については幼犬における成績(第1表)と同様で、石灰窒素投与後の嘔吐・食欲不振・鼻尖の乾燥・下痢等が強く、石灰窒素投与回数が増えるにつれて、高度の衰弱を示し、自由運動は減少し常時横臥する。食餌にたいする関心も示さず、強制的に起立させても直ちに横臥する。また強制的に歩行させてもまんざく状である。球結膜の黄疸は全例とも認めなかつた。

Hb 量および血球数においては、一定の変化は認められず、その経過中各例によつて増減不定であつた。

白血球種類については、桿状核好中球がやや増え、核左方移動の傾向があるかのごとくであるが、著明な変化とは認め難い(第3表)。

肝機能検査では併用例1例のみに高田反応強陽性(卅)が認められた。この例(第2例)では石灰窒素 0.1g/kg 14回, 0.2g/kg 14回, Alcohol 20% 5cc/kg 10回投与後である。しかし本例における他の肝機能検査法では病的陽性成績を認めていない。また他のいずれの例においても、各機能検査法による病的成績はえられなかつた(第4表)。

腎機能の一端を知るためにおこなつた PSP 膀胱内初発時間は、全例とも全経過中正常値を示した。その他尿の蛋白・糖・ウロビリノゲン・ビリルビン・病的有形成分も陰性であつた(第4表)。

死亡例を剖検した結果、2例とも消化管のカタル性変化があつた。第1例は食道の背面、上部より1/3の部位に潰瘍を有する直径約4cmの腫瘍があり、該部が穿孔して縦隔洞に沿つて多量の出血が認められた。第4例においては高度の肺炎像が認められた。

小括: 幼犬における成績と同様にアルカリ性の石灰窒素は、胃腸粘膜を障害して食欲不振その他の消化器症状をおこし、全身を衰弱させる。しかしその消化器障害を Alcohol が助長するかという点では、確かな結果をえられなかつた。血液像におよぼす変化は特異的なものは認め難い。すなわち血球数・白血球種類・Hb 量からみて、石灰窒素は血液ないし造血臓器にたいして重大な毒作用は少いと思われる。また Alcohol を併用してもとくに著しい差は認められなかつた。

つぎに肝機能であるが、石灰窒素-Alcohol 併用例に1例高田反応強陽性(卅)が認められたが、本例においても他の検査法では陽性を示さなかつた。その他の全例においても各種検査法で肝機能障害を認めなかつた。従つて今回の実験から石灰窒素が肝の重篤な障害をもたらすという結論はえられず、また Alcohol がその障害作用を助長するという断定を下すことはで

第2表 石灰窒素単独および石灰窒素-Alcohol 併用投与後の一般状態その他(成犬)

成犬	薬物	全経過(日)	転帰	石灰窒素量		Alc.投与回数	体重(kg)			一般状態				備考
				体重kg当投与量	投与回数		前	後	減少率	食欲	便通	嘔吐	衰弱	
No. 3 ♂	単独	100	生	0.3(g)	43	0	13.5	8	41(%)	不良	下痢	+	+	剖見所見: 食道潰瘍, 縦隔洞に穿孔出血 肺炎
No. 1 ♀	Alc.併用	15	死	(0.1~0.5)	13	5	12.5	9	28	不良	軟	+	+	
No. 2 ♂	Alc.併用	51	生	0.1~0.2	27	9	8.2	6	27	不良	軟	+	+	
No. 4 ♂	Alc.併用	52	死	0.3	19	5	13	11	15	不良	下痢	+	+	
No. 5 ♂	Alc.併用	31	生	(0.1~0.5)	16	5	6.5	4.8	26	不良	下痢	+	+	

註: 前および後は石灰窒素投与前後を示す。投与量の( )内は短期間使用量を示す。

第3表 石灰窒素単独および石灰窒素-Alcohol 併用投与後の血液像(成犬)

成犬	薬物	Hb(%)		赤血球(×10 <sup>4</sup> )		白血球		白血球種類(%)										病的球	
		前	後	前	後	前	後	好酸球		好中球		好中球分葉核		リンパ球		その他		前	後
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
No. 3 ♂	単独	89	74	633	521	8900	9100	7	5	2	14	47	48	40	21	4	12	0	0
No. 1 ♀	Alc.併用	109	90	720	649	9100	11100	2	5	5	8	50.5	42	40	39	2.5	6	0	0
No. 2 ♂	Alc.併用	87	90	510	541	11200	5300	5	1	3	9	69.5	51	23	34	9.5	5	0	0
No. 4 ♂	Alc.併用	62	65	453	466	11700	14200	6.5	2	6	13	71.5	66	14	18.5	2	0.5	0	0
No. 5 ♂	Alc.併用	90	69	542	409	19100	16500	8	10	9	11	51.1	51	26	20.5	5.5	7.5	0	0

註: 前および後は石灰窒素投与前後を示す。

第4表 石灰窒素単独および石灰窒素-Alcohol 併用投与後の肝機能, 腎機能検査成績(成犬)

成犬	薬物	高田反応(血清)	Hepato-sulfalein(30m値)	Millon反応	ウロビリリン反応	ウロビリノーゲン反応	PSP初発時間	尿		
								蛋白	糖	ビリリン
No. 3 ♂	単独	(-)	2(%)	(-)	(-)	(-)	3/40"	(-)	(-)	(-)
No. 1 ♀	Alc.併用	(-)	痕跡	(-)	(-)	(-)	3/40"	(-)	(-)	(-)
No. 2 ♂	Alc.併用	(+)	3	(-)	(-)	(-)	3/18"	(-)	(-)	(-)
No. 4 ♂	Alc.併用	(-)	1	(-)	(-)	(-)	3/30"	(-)	(-)	(-)
No. 5 ♂	Alc.併用	(-)	2	(-)	(-)	(-)	3/20"	(-)	(-)	(-)

きなかつた。しかし石灰窒素単独では肝を障害することは少いが、Alcoholを併用すれば肝障害をおこす可能性があることを否定することはできないのでつぎの実験を行った。

4. 成犬をあらかじめ四塩化炭素で処置したのち、石灰窒素単独および石灰窒素-Alcohol 併用経口投与をおこなった成績

あらかじめ肝障害がある場合に石灰窒素単独、あるいは石灰窒素-Alcohol 併用投与すれば肝障害がさらに増強されるのではなからうかと考えて以下の実験をおこなった。

4匹のイヌを用い、四塩化炭素 1cc/kg を胃管で注入、1日1回隔日に7~8回投与した。肝機能検査は

処置前・四塩化炭素投与後および以後石灰窒素投与中に経過をおつておこなった。とくに50日後、100日後の成績を目標とした。肝機能検査法としては前記のごとく、Hepatosulfalein 試験・コバルト反応・Weltmann 反応・高田反応・チモール混濁試験・Millon 反応、その他尿ウロビリノーゲン反応等をおこなった。併せて体重測定・血球算定等もおこなった。この実験ではいずれの例でも四塩化炭素7~8回投与するまでに上記いずれかの検査法で病的陽性を示した。

また前述の実験では石灰窒素投与量が多く、症状が強烈で衰弱甚しく、予想外に早く死亡したり、あるいは石灰窒素の投与を中断せざるをえない例が多かつたので、この実験においては減量して(0.05g および

0.1g/kg) 投与した。なお四塩化炭素7~8回投与後、肝機能検査成績上の変化以外には、いずれの例においても全身のあるいは血液像にも変化を認めなかつた。

体重減少は併用例に著しかつた(第5表)。

一般状態については前述の実験とほぼ同様であるが、併用例では単独例に比して中毒症状の程度がやや著しく見うけられた(第6表)。

血液像では、Hb量が石灰窒素単独投与例もAlcohol併用例も全例に低下が認められた。赤血球数は全般にやや減少しているが、ごく軽度であつた。白血球数は変動が大きく明らかな変化は認めなかつた。白血球種類についても著変を認めなかつた(第6表)。

肝機能検査成績(第7表参照)

Hepatosulfalein試験: 単独例は実験終了時まで正常値であつたが、石灰窒素-Alcohol併用例は増悪を示した。

血清コバルト反応: 単独、併用いずれもほぼ同様に右側反応を認めた。

血清Weltmann反応: 全例とも右偏の傾向を示した。単独例のほうが右偏(増悪)の傾向が大であつたが、併用例では石灰窒素投与前の値がすでに右偏していたため比較は困難である。

血清高田反応: 全例とも石灰窒素投与前は(-)であつたが、石灰窒素投与後併用例においては弱陽性(+)に変化した。

チモール混濁試験: 併用例2例中1例が病的値を示した。

Millon反応・ウロビリソ反応・ウロビリノーゲン反応ではいずれも有意の変化を認めなかつた。

PSPの膀胱内初発時間検査では併用例のうち1例(第9例)において、石灰窒素-Alcohol併用投与100日後において遅延が認められた。しかし他はいずれも正常値であり、全例とも尿蛋白・糖・ビリルビンは陰性、病的有形成分も認めなかつた(第8表)。

以上を小括すると、前述の石灰窒素単独およびAlcoholとの併用実験では、後者が前者より肝障害をおこす可能性が大であろうと考えられたが、本実験によりAlcohol併用が石灰窒素の毒性を増強することが明らかとなつた。

5. 肝および腎の組織学的検査成績

死亡例においては死後に、四塩化炭素前処置群(全例生存)では実験経過100日以後に、臓器の試験切片をとり、これを組織学的に検査した。

死亡例(石灰窒素単独投与例1例、石灰窒素-Alcohol併用投与例4例)では全例とも同傾向、同程度の変化が認められた。すなわち肝は巣状の出血を伴つた肝細胞の壊死崩壊が目立ち、一般に肝細胞は高度の脂肪変性におちいり、空胞性で核が濃縮状態となり、さらには融解消失像がみられ、洞が拡張してみえ、全体として網状ないし泡状であつた。しかし細胞浸潤等

第5表 四塩化炭素前処置後、石灰窒素単独および石灰窒素-Alcohol併用投与後の一般状態その他(成犬)

成犬	薬物	全経過	転帰	石灰窒素 体重kg当 投与量	石灰窒素 投与回数	体重(kg)			一般状態			
						前	後	減少率	食慾	便通	嘔吐	衰弱
No. 6 ♂	単独	107	生	0.05(g)	88	7	5.8	17(%)	不振	軟	+	+
No. 7 ♂	Alc.併用	107	〃	〃	85	11	8.7	21	不振	軟	+	++
No. 8 ♂	単独	107	〃	0.1	88	10.5	8	24	不振	軟	+	+
No. 9 ♂	Alc.併用	107	〃	〃	82	13.5	9.2	32	不良	下痢	++	+++

註: 前および後は石灰窒素投与前後を示す。Alcohol 1回投与量は20%v/v 5cc/kg.

第6表 四塩化炭素前処置後、石灰窒素単独および石灰窒素-Alcohol併用投与後の血液像(成犬)

成犬	薬物	Hb(%)		赤血球 ( $\times 10^4$ )		白血球		白血球種類(%)											
		前	後	前	後	前	後	好酸球		好中球 桿状核		好中球 分葉核		リンパ球		その他		病的血球	
								前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
No. 6 ♂	単独	82	64	610	525	9400	5500	11	8	3	5.5	47	49	31	33.5	8	4	0	0
No. 7 ♂	Alc.併用	104	66	565	462	11000	16500	7	4	8	5	48.5	47	30.5	37	6	7	0	0
No. 8 ♂	単独	90	64	590	527	13600	10800	9	7	4	7	49	44	35	36	3	6	0	0
No. 9 ♂	Alc.併用	96	68	552	510	16500	7000	2	3	9	11	51	46	31.5	36	6.5	4	0	0

註: 前および後は石灰窒素投与前後を示す。(100日後)

第7表 四塩化炭素前処置後、石灰窒素単独および石灰窒素-Alcohol 併用投与後の肝機能検査成績 (成犬)

成 犬	肝 機 能 検 査 法	対 照	CCl <sub>4</sub> 投 与 後	石灰窒素 投与50日後	石灰窒素 投与100日後
No. 6 ♂ 石灰窒素 0.05g/kg 単 独 経 口	Hepatosulfalein (30分値)	2 %	3 %	2 %	4 %
	血清コバルト反応	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>8</sub>
	// Weltmann 反応	7	7	10	10
	// 高田 反応	-	-	±	±
	// チモール混濁試験	-	-	1	1
	尿 Millon 反応	-	-	-	-
No. 7 ♂ 石灰窒素 0.05g/kg Alcohol 併 用 経 口	Hepatosulfalein (30分値)	1 %	15%	27%	20%
	血清コバルト反応	R <sub>6</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>10</sub>
	// Weltmann 反応	7	9	9	9
	// 高田 反応	-	-	-	+
	// チモール混濁試験	-	-	-	6
	尿 Millon 反応	-	-	-	-
No. 8 ♂ 石灰窒素 0.1g/kg 単 独 経 口	Hepatosulfalein (30分値)	2 %	3 %	3 %	3 %
	血清コバルト反応	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>6</sub>
	// Weltmann 反応	6	7	8	8
	// 高田 反応	-	-	-	干
	// チモール混濁試験	-	-	1.5	1.5
	尿 Millon 反応	-	-	-	-
No. 9 ♂ 石灰窒素 0.1g/kg Alcohol 併 用 経 口	Hepatosulfalein (30分値)	3 %	2 %	6 %	6 %
	血清コバルト反応	R <sub>6</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>
	// Weltmann 反応	7	9	9	9
	// 高田 反応	-	-	+	+
	// チモール混濁試験	-	-	2	3
	尿 Millon 反応	-	-	-	-
No. 6 ♂	血清コバルト反応	-	-	±	-
	// ウロビリノゲン反応	-	-	±	-

第8表 四塩化炭素前処置後、石灰窒素単独および石灰窒素-Alcohol 併用投与後の腎機能検査 (成犬)

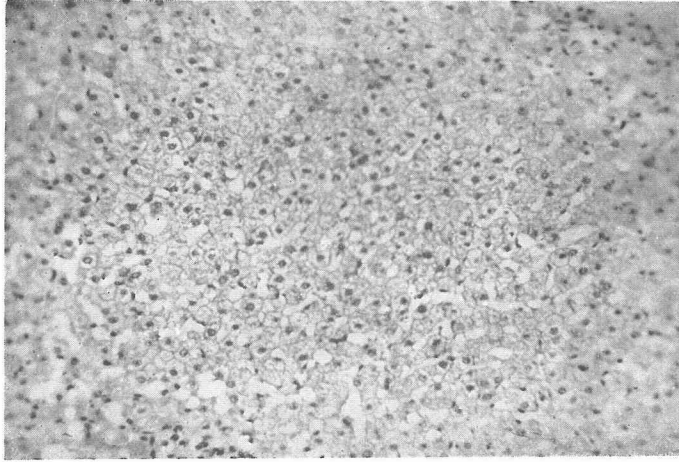
成 犬	薬 物	PSP 初発時間	尿			
			蛋白	糖	ビリルビン	病的有形成分
No. 6 ♂	単 独					
No. 7 ♂	Alc.併用	2' 56"	(-)	(-)	(-)	(-)
No. 8 ♂	単 独	2' 49"	(-)	(-)	(-)	(-)
No. 9 ♂	Alc.併用	6' 59"	(-)	(-)	(-)	(-)

の炎症性変化はなく、変性壊死像が主要変化であった(第2図)。

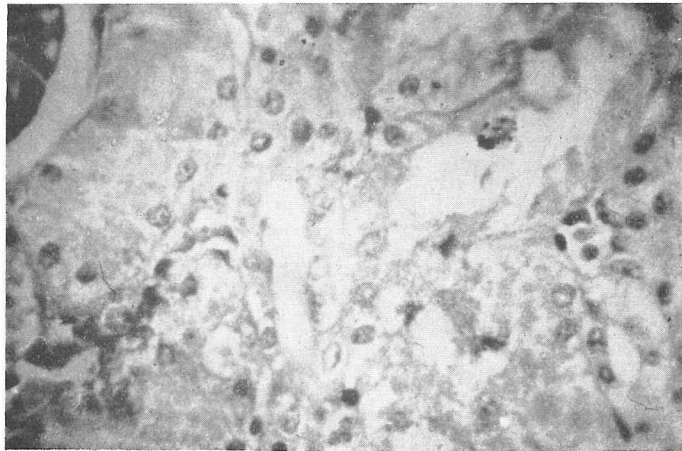
四塩化炭素前処置群では、石灰窒素-Alcohol 併用例に上記と同様の変化が認められたが、石灰窒素単独例では間質ことに血管周囲の結合織の膨化が目だつのみで、著明な変化を認めなかつた。

腎組織検査では死亡例の細尿管上皮の壊死変性が認められた(第3図)。さらに胃ならびに腸にも高度の炎症像がみられたが副腎の組織には著明な変化はみられなかつた。

第2図 石灰窒素・Alcohol併用投与後のイヌの肝臓組織所見



第3図 石灰窒素・Alcohol併用投与後のイヌの腎臓組織所見



### 考 察

今回の実験は石灰窒素を経口的に投与したさいの慢性中毒実験であり、製造工場で実際にみられる粉塵の経口・経鼻・経皮膚あるいはその他の経路による体内吸収とは多少趣を異にする点もあろう。今回の中毒症状でとくに目だつたものは嘔吐・下痢・食慾不振などの消化器障害であり、剖見によつてもかなり広汎にわたる消化器粘膜のカタル性変化が認められた。石灰窒素は水にあえば、かなり強いアルカリ性を呈し、このための局所刺激作用による消化器粘膜のカタルと思われる。赤羽<sup>③</sup>もウマの小腸粘膜にたいし、湿潤軟化などの局所障害作用のあることを認めている。多くの薬物がそうであるごとく、吸収された石灰窒素は肝で

処理されることが考えられる。かかる見地から今回は肝障害の可能性を考慮し、肝機能検査に主眼をおいた。事実、肝機能は石灰窒素の投与により障害され、このさい Alcohol を併用するとその障害は一層助長される傾向にあることがわかつた。

また体重増加試験に用いたラットは幼弱期を少しく過ぎており、本実験の目的からみてやや不適當であつた。しかしながら石灰窒素はラットの体重増加を明らかに抑制する成績がえられた。さらに Alcohol を併用すると、ラットの体重増加がほとんど阻止された。この実験成績からも、Alcohol は石灰窒素の毒性を増強するであろうことが認められた。かかるラットの体重増加阻害作用は、石灰窒素の全身作用とくに肝障害

に關係を有することは明らかであるが、胃ならびに腸管の高度のカタル性変化による食欲不振・嘔吐・下痢などによる食餌の摂取の減退による栄養障害もあずかつて大なる關係を有するものと思われる。

さらにすでに肝障害があるときは、石灰窒素の体内での処理能力が減弱し、石灰窒素の毒性はますますたかまるのではないかと考えて、四塩化炭素による肝障害イヌで実験をおこなつた。その結果、あらかじめ肝障害が存在するときは、石灰窒素によりその障害はますます高度となり、このさい Alcohol を併用すると極めて高度の障害がおこることが明らかとなつた。これらの機能障害は実際に肝の病理組織学的検査によつても裏づけられ、肝には肝細胞の変性壊死像が認められた。久保田<sup>④</sup>は石灰窒素を与えた動物で肝臓中のグリコーゲンの消失をみとめ、Alcohol もまた肝臓中の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症状をおこすのではないかと考察している。これらの事実からも石灰窒素による肝障害は、石灰窒素中毒においてかなり重要な役割を有すると思われる。一方腎にたいしては、その障害度は比較的少く、機能検査で色素排泄の遅延をみた例は1例にとどまり、また死亡例で腎細尿管上皮の変性をみとめた例もあつたが、例数も少く、石灰窒素による障害とは断定し難い。また血液像にたいしては、少数例で血球数および血色素量の減少がみられたが、大多数例では著変なく、石灰窒素は直接血液ないしは造血臓器に障害をおよぼすとは考えられない。Siebert<sup>①</sup>はウサギに石灰窒素の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、免疫力の低下と結論している。このことは石灰窒素が直接血液毒として働くというよりは、肝臓を含む生体内の網状内被系などの障害が関連しているのではなからうか。

以上の実験から、石灰窒素に長期間さらされた生体では、慢性中毒の危険はかなり大きいと考えられ、これが防止は工業中毒の対策の上からも重要なことと考えられる。このため作業環境の改善、とくに粉塵の飛散を最少限にとどめることが必要であり、事実吸塵装置の設置等によつて健康障害の発生が減少しつつある現状はこれを裏書きするものであろう。

### 総括

イヌに石灰窒素(主成分 Calcium cyanamide)を長期連続経口投与し、さらに Alcohol を併用し、血液像・肝機能等におよぼす影響を観察した。

1) 大量の石灰窒素を与えると消化器症状、全身状

態を著しく障害し、体重も著しく減少した。

2) 血液像には著明な変化を認めなかつた。

3) 肝機能は石灰窒素単独投与により障害されたが、これに Alcohol を併用するとさらに増悪した。ことに四塩化炭素によりあらかじめ肝を障害した場合は、その傾向が一層著明であつた。

4) 肝組織所見では、石灰窒素大量投与群ならびに Alcohol 併用群において肝細胞の変性が認められた。一方、四塩化炭素前処置群(石灰窒素少量投与群)では Alcohol 併用例に肝細胞の壊死変性が著明であつた。

5) 腎組織所見では細尿管上皮の変性が認められた例があつた。しかし腎機能検査では著しい変化を認めなかつた。

6) ラットに石灰窒素濾液を経口的に投与すると、体重増加が阻害された。さらに石灰窒素に Alcohol を併用すると、体重増加は一層著しく阻害された。

なお本論文の要旨は、第26回日本薬理学会(昭和28年)および第9回日本薬理学会関東部会(昭和28年)で発表した。

稿をおわるにあたり御指導・校閲をたまわつた赤羽治郎教授に深謝いたします。なお病理組織に関して御助力をたまわつた本学第一病理欠川助教授に感謝いたします。また本研究にあたり御援助をいただいた昭和電工株式会社に深甚な謝意を表します。

### 文 献

- ① Siebert, H.: Arch. Hyg. Bakt., 123, 335, 1939  
 ② Gärtner, H.: Münch. Med. Wochschr. 1939  
 ③ 赤羽治郎: 信州大学医学部紀要, 1, 141, 昭和29年  
 ④ 赤羽, 伊古美, 河野, 河村: 信州大学医学部紀要, 1, 157, 昭和29年  
 ⑤ 赤羽, 伊古美, 中西, 横川: 日本医事新報, 1852号, 昭和34年  
 ⑥ Jacobsen, E., and Martensen-Larsen, O.: J. Amer. Med. Assn., 139, 918, 1949  
 ⑦ Cavallazzi, D.: Zaccchia [2], 3, 581, 1940  
 ⑧ 久保田重孝: 最近の職業病, p.88, 東京東西出版社, 昭和23年