

# 駆虫剤四塩化エチレンによる脳症状とその実験的考察

岡山大学医学部神経精神医学教室（主任：奥村二吉教授）

助 教 授 高 坂 睦 年  
副 手 薄 井 省 吾  
大学院学生 深 井 延 浩  
同 寺 田 宏 元

〔昭和 33 年 8 月 23 日受稿〕

## 1. 序

駆虫剤四塩化エチレン  $\left(\begin{array}{c} \text{Cl} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{Cl} \end{array}\right)_2 \text{C} = \text{C} \left(\begin{array}{c} \text{Cl} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{Cl} \end{array}\right)_2$  の臨床的応用の際、配慮すべき副作用として、耳鳴、難聴等の音感系<sup>1)2)3)4)</sup>の障害、悪心<sup>5)6)</sup>、嘔吐<sup>5)</sup>、胃腸管系刺激症状<sup>5)7)</sup>、肝障害<sup>8)9)</sup>、一過性の高血圧、稀に末梢神経麻痺<sup>10)</sup>、眩暈<sup>6)7)11)</sup>、失神<sup>11)</sup>等があるとされているが、精神科領域の中毒症状に対しては、あまり注意が払われていないようである。我々は次の如き 2, 3 の症例に遭遇したので、改めて我々の領域に於ける四塩化エチレンの影響を考え、ついでに脳肝組織呼吸系への影響を実験的に追求し多少の考察を加えてみようと思う。

## 2. 症 例

症例 1. 30才, ♂, 教員.

約 2 年前, 十二指腸虫駆除のため, 四塩化エチレン 3 cc を服用したところ, 数日を経ずして後頭部頭重感, 眩暈, 悪心, 嘔吐, 耳鳴等を伴う急性中毒症状を呈したが, この急性症状の経過後, 今日に至るまで, 頭重, 睡眠障害, および思考, 記憶に対する主観的難澁感, 感情の不安定性を遺すに至つた。

症例 2. 28才, ♂, 僧侶.

約 1 年前, 症例 1 と同様の急性中毒症状経過後, 心窩部圧迫感, 動悸, 眼瞼, 指尖の震顫, 不眠, これに伴う種々の精神不安定症状, 神経質症状を呈している。

症例 3. 68才, ♂, 司法書士.

血圧最高 170 mm Hg を示し, これに伴つて, 多少の臨床的高血圧症状を呈していたが, 偶々四塩化エチレンを用いて, 約 1 昼夜後卒中発作を誘発し, 強度の感覚性失語症を後遺症として残した。

以上, 3 例を一括記載してみると, 神経精神科領域に於ける障害としては頭痛, 眩暈, 悪心嘔吐, 耳鳴, 胃腸障害等の一過性急性中毒症状の経過後に, 頭重, 不眠, 心悸亢進, 心窩部圧迫感, 眼瞼, 指尖等の震顫を主とする身体衰弱感及び感情易変, 思考, 記憶不全を主とする主観的難澁, 困難感を長期に亘つて遺す場合があり, 又第 3 例に見られた如く, 直接脳血管系損傷に附随して起つたと思われる脳局所症状を惹起する如き場合も想定し得る。

## 3. 実 験

四塩化エチレンの大黒鼠脳肝組織呼吸に及ぼす影響を, Warburg 検圧法により検してみた。

### a. 実験方法

対照群として, 同一条件下に飼育した成熟大黒鼠を用い, 四塩化エチレン急性中毒 A 群 (5 cc/kg 体重を 1 回背部皮下に注射後, 2 時間にて断頭せるもの) 及び四塩化エチレン急性中毒 B 群 (2 cc/kg 体重を連続 3 日間, 背部皮下に注射し, 第 3 回の注射後, 4 時間後に断頭せるもの) の脳, 肝組織呼吸を比較検討したものである。即ち, 断頭後手早く脳髄及び肝臓を取り出し, Potter-Elvehjem のホモチナイザーを用い, 冷 0.2% 葡萄糖加 Krebs-Ringer-Phosphate による 15 倍 homogenate (湿重量約 66 mg/cc) を調整した。この際, 脳は全脳を用い, 肝は右葉, 左葉より大体同量を切除して homogenise し, 断頭後測定開始までの時間は 40 分, Warburg 検圧計容器は副室, 側室を有する円錐容器で, 主室に 2.0 cc の前記 homogenate, 副室に 20% KOH 0.2 cc, 脳の homogenate の場合は R. Q 算出に必要な貯留値測定用として, 側室に 1.5 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0.4 cc を入れた容器 2 ケを追加し, 気相としては空気をを用いた。恒温槽温度は 38°C, 予備振盪は 10 分

間、実験は可及的に複試験を用い、60分間の酸素消費量 ( $XO_2$ ) を測定した。

脳の場合の手續を图示すれば図Aの如くである。

図 A

容器番号	I	II	III	IV
瓦斯腔	空気	同	同	同
15倍脳ホモジネート (主室)	2cc		2cc	2cc
0.2%葡萄糖加 Krebs-Ringer-phosphate (主室)		2.2cc		
20% KOH (副室)	0.2cc			
1.5 N $H_2SO_4$ (側室)			0.4cc 予備振盪 直後混入	0.4cc 60分振盪 後混入
	$XO_2$	温度気圧 補正測定用	R. Q. 測定用	R. Q. 測定用

## b. 実験成績

以下  $XO_2$  は15倍 homogenate (湿重量 ca 66mg/cc) 2cc の60分間の酸素消費量である。

脳の場合は対照群11例 B.  $XO_2$  (Brain  $XO_2$ ) 最大175  $\mu$ l, 最小132  $\mu$ l, 平均150.5  $\mu$ l (これを100%として取扱う) R. Qは総て0.9以上, 平均0.953であつた。その内、同時に肝酸素消費を測定せるもの7例, 最大 L.  $XO_2$  (Liver  $XO_2$ ) 44  $\mu$ l, 最小33  $\mu$ l, 平均39.7  $\mu$ l (これを100%として取扱う), 肝, 脳組織呼吸比 (L.  $XO_2$ /B.  $XO_2$ ) は0.20乃至0.31の範囲内にあり, 平均0.25である (図表1)。

図表 1

対 照 Rat. No.	脳 15倍ホモヂネ ート (2cc)		肝 15倍ホモヂネ ート (2cc)	
	$XO_2$ $\mu$ l	R. Q.	$XO_2$ $\mu$ l	L $XO_2$ / B $XO_2$
1	175	0.94	42	0.24
2	165	0.96	40	0.24
3	157	0.97	39	0.25
4	157	0.98	33	0.20
5	151	0.94		
6	150	0.95		
7	148	0.93		
8	147	0.92	44	0.29
9	141	0.97		
10	133	0.97	38	0.31
11	132	0.96	42	0.24
平均	150.5	0.953	39.7	0.25

急性中毒 A 群11例の脳に於ては B.  $XO_2$ , 最大150  $\mu$ l, 最小108  $\mu$ l, 平均125.5  $\mu$ l (83%に相当), R. Q は0.83乃至0.95, 平均0.895, 0.9以下のもの5例を数える。同時に肝酸素消費 L.  $XO_2$  を測定したものの6例でその最大61  $\mu$ l, 最小33  $\mu$ l, 平均45.3  $\mu$ l (114%となる) である。肝脳組織呼吸比 (L.  $XO_2$ /B.  $XO_2$ ) は0.30乃至0.44の範囲内にあり, 平均0.36となる (図表2)。

図表 2

急性中毒 A 群 Rat. No.	脳 15倍ホモヂネ ート (2cc)		肝 15倍ホモヂネ ート (2cc)	
	$XO_2$ $\mu$ l	R. Q.	$XO_2$ $\mu$ l	L $XO_2$ / B $XO_2$
1	150	0.89	61	0.41
2	139	0.90		
3	129	0.95		
4	128	0.93	43	0.34
5	128	0.92	42	0.33
6	126	0.91		
7	126	0.84		
8	120	0.85	45	0.37
9	114	0.94		
10	112	0.83	33	0.30
11	108	0.89	48	0.44
平均	125.5	0.895	45.3	0.36

急性中毒 B 群4例では脳に於ては B.  $XO_2$  最大159  $\mu$ l, 最小145  $\mu$ l, 平均150  $\mu$ l (100%となる), R. Q は0.86乃至0.93, 平均0.902内0.9以下のもの1例であつた。本群は全例同時に肝酸素消費を測定しており, L.  $XO_2$  最大70  $\mu$ l, 最小47  $\mu$ l, 平均57.5  $\mu$ l (145%) となる。肝脳組織呼吸比 (L.  $XO_2$ /B.  $XO_2$ ) は0.32乃至0.47の範囲内にあり, 平均0.38であつた (図表3)。

この成績を検討すると, 急性中毒 A 群に於ては

図表 3

急性中毒 B 群 Rat. No.	脳 15倍ホモヂネ ート (2cc)		肝 15倍ホモヂネ ート (2cc)	
	$XO_2$ $\mu$ l	R. Q.	$XO_2$ $\mu$ l	L $XO_2$ / B $XO_2$
1	159	0.86	62	0.39
2	149	0.90	70	0.47
3	148	0.93	51	0.34
4	145	0.92	47	0.32
平均	150	0.902	57.5	0.38

B.  $XO_2$  平均値は対照正常群のそれに比して明らかに低下しており、その平均値の差は1%の危険率で統計的に有意義である。又肝組織呼吸平均値は対照群のそれに比し上昇の傾向を示しているが、その平均値の増大は統計的に有意義ではない。然し肝、脳組織呼吸比の増大は2%の危険率で統計的に有意義である。R. Q は平均0.895で0.90以下のもの5例を数え、対照群の全例0.90以上で平均0.95に比しやや低下の傾向を認め得る。

急性中毒B群の値を統計処理により、その傾向を抽出すれば、B.  $XO_2$  平均値は対照群のそれと同値を示し不変である。しかしR. Q 平均0.902内0.86のもの1例を含んでいる。L.  $XO_2$  値は明らかに増大しており、対照群は勿論、急性中毒A群のそれをも凌駕しており、1%の危険率で統計的に有意である。

次に V. B<sub>1</sub>, V. B<sub>2</sub>, パントテン酸, コカルボキシラーゼ (商品名メタボラーゼ), 又肝臓庇護解毒及びSH 保護剤たるグロンサン, d. l-メチオニン (商品名ゼリアであり成分としてヒョンドロイチン硫酸 0.4 mg, d. l-メチオニン 0.8 mg, V. B<sub>12</sub> 0.08 mg を含む) 及びチステイン等を *in vitro* に於て添加実験を施行してみたが、脳に於ては V. B<sub>2</sub> を除き総て  $XO_2$  の低下を来し、肝  $XO_2$  はチステインに於て著明な上昇を見せ、d. l-メチオニンも上昇傾向があり、他は著変を示さなかつた。

### 5. 考按及び要約

四塩化エチレンはその分子内に85.5%の塩素を含有するが、不溶性<sup>14)</sup>で、臨床的用法である経口投与時には、腸管内よりの吸収は極く少量<sup>13)</sup>で、副作用も比較的稀であるが<sup>13)14)15)16)</sup>、その発生する場合に於ては、大体肝に対しては四塩化炭素<sup>14)</sup>と、脳神経系に対してはクロホルム<sup>12)14)</sup>と類似するとされている。具体的には序に述べた如く、音感系、肝に対する障害、胃腸管系刺激症状、一過性高血圧、稀に末梢神経麻痺、眩暈、失神等の中枢神経症状であるが、本症例に見る如き一次的急性症状消失後長く固定する、心気、神経衰弱症候群の発生は報告されておらず、注目すべき事と考えられる。此所に我々は、前記の実験の結果より、吸収された四塩化エチレンに対する脳、肝の態度を整理し、考察を加えてみた。

1) 脳組織呼吸に関しては、急性中毒A群は対照群に比し、17%の  $XO_2$  の低下 (統計的に有意義な)

を示し、急性中毒B群は対照群と差を見ない。R. Q は対照群平均0.953, 全例0.90以上, 急性中毒A群平均0.895, 0.90以下のもの5例, 急性中毒B群は平均0.902, 内0.86のもの1例を含んでいる。急性中毒A群に於て R. Q 値の低下を認めてもよい。

2) L.  $XO_2$  平均値に関しては、急性中毒A群はやや増加の傾向を示し、急性中毒B群では明らかな増加を示した。

3) 肝、脳組織呼吸比は対照群(0.26), 急性中毒A群(0.36), 急性中毒B群(0.38)の順に、統計的に有意の増大を示している。この急性中毒A群に於ける脳組織呼吸の障碍と、中毒両群に於ける肝、脳組織呼吸の相対的変調は、興味を以て指摘し得るであろう。特に B.  $XO_2$  が急性中毒A群に於いて低下し、急性中毒B群に於いて正常対照群と不変である点、L.  $XO_2$  は急性中毒A群、同B群の順に増大している点は注目すべきで、これが如何なる意味を有するかは軽々しく推定し得ないが、毒物四塩化エチレンに対する生体の反応機構の肝、脳に於ける差異を暗示し、かつ使用量と肝、脳組織の耐性限度に示唆を与えるものとして興味深いものがあると思う。

以上の中毒群肝、脳呼吸系に対する V. B<sub>1</sub>, V. B<sub>2</sub>, パントテン酸, コカルボキシラーゼ, グロンサン, d. l-メチオニン, チステイン等を *in vitro* に於いて添加実験した成績では、チステインが著明に、d. l-メチオニンが軽度に、肝ホモジネート  $XO_2$  の上昇を来した。 *in vitro* の添加実験が生体内機構と距る事頗る大で、中毒鼠に及ぼす薬剤の奏効機序は少くとも生体に投与した後の組織呼吸を検討すべきであるが、この成績は四塩化エチレン中毒症に対する治療面に一つの暗示を提供することにはなるかも知れない。なお症例第3例の卒中発作後の強度の運動性失語症が、果して四塩化エチレン服用による直接事故であるか否かについて、多少の実験的補足を行つてみた。すなわち、成熟大黒鼠6匹を選び、2匹宛の3群に分ち、夫々対照群、急性中毒A群、同B群とした。A群、B群の作製方法は前述の通りである。各群共成可瞬間的に断頭して、肝及び脳の肉眼的並びに顕微鏡的検索をなしたが、その結果は次の如きものであつた。

1. 急性中毒A群では、何れも脳全体として毛細血管の血液充盈を見、特に脳室周囲では、浮腫状部と多くの出血巣を認めた。肝では実質細胞に極めて軽度の萎縮傾向を認めた外は著変がなく、小葉内では Disse 腔がやや拡大、瀰漫性の出血を認める部

があり、Glisson 氏鞘には肥厚はないが小出血巣が散見せられた。

2. 急性中毒 B 群では、脳全般に毛細血管の充血がかなり著しかつたが、実質には、特に変化は認められなかつた。肝では大体 A 群に類似する変化であつたが、その程度は頗る軽かつた。

すなわち、四塩化エチレンの大量使用によつて、脳毛細血管は充血し、特に脳室周辺部には、浮腫や出血巣を見、肝では、B 群量では著変を欠くも、A 群量では、肝実質の軽度の萎縮傾向を起している事である。以上の所見より、多量に吸収された四塩化エチレンは、脳血管に先行せる障碍の有無に拘わらず、出血その他の損傷を惹起する事を証明するもので、臨床的用量といえども、老人性高血圧症の如き慢性血管障碍の存在する場合には、出血を惹起する可能性を有するものと考えられる。又急性中毒 A 群の  $B \cdot XO_2$  は低下し、B 群  $B \cdot XO_2 > A$  群  $B \cdot XO_2$ 、B 群  $L \cdot XO_2 > A$  群  $L \cdot XO_2$  である事が、組織所見の比較に於いても、或程度了解され得る所で、対照

群  $L \cdot XO_2 < B$  群  $L \cdot XO_2$  である事は、肝に於ける解毒機転の一面を示唆するものであらう。

## 6. 結 語

駆虫剤四塩化エチレンの使用が、耳鳴、悪心、眠気、眩暈等一過性急性症状の消失後に相当長期に亘る頭重、不眠、振顫、身体衰弱感、感情易変、思考記憶力減退等の、心気、神経衰弱症候群を遺す事があり、時に脳出血を惹起する例さえある事を報告した。又大黒鼠を使用した実験に於いて、四塩化エチレンが脳組織呼吸を低下せしめ、かつ脳、肝内に出血せしめる事を示し、前述の慢性脳症状のよつて来る所以に一つの資料を提供した。なおステイン等の S. H. 保護剤<sup>12)</sup> は肝解毒機転を促進するものと考えられる。臨床的には、高年者、又は肝、血管系に異常ありと考えられるものには、その使用は極めて慎重にすべきであり、特に動脈硬化の著しい者には禁忌である。

## 参 考 文 献

- 1) 泉、長沼：耳鼻咽喉科、24巻、309
- 2) 高藤、野本、石井：耳鼻咽喉科、25巻、1号、12.
- 3) 久米：耳鼻咽喉科臨床：48巻、3号、213.
- 4) 坂本、伊藤：診断と治療、38巻、8号、466.
- 5) 岩田、中村、島田、三浦、緒方：新薬と臨床、2巻、7号、354.
- 6) 小宮、佐藤、相崎、塚越、田島 日本寄生虫学会一記事、20年、85.
- 7) 有馬：鹿児島医学会雑誌、23年、6号、12.
- 8) 山崎：共済医報、3巻、3号、117.
- 9) 尾辻、松山：鹿児島医学会雑誌、6～7、196、昭和26年.
- 10) 高原、松村 日本気管食道科学会会報、2、57 (1951)
- 11) Goodmann and Gilmann. The Pharmacological Bases of Therapeutics.
- 12) Torald Sollmann. A Manual of Pharmacology and its Application to Therapeutics and Toxicology. 225 (1957)
- 13) 山崎：駆虫薬の臨床薬理.
- 14) P. D. Lamson, B. H. Robbins and C. B. Ward. A. J. Hyg. 9, 430 (1929)
- 15) 山田：臨床内科、小児科、5巻、2号、52.
- 16) 藤沢：横浜医学、4巻、3～4号、113.

The Psychiatric Symptoms induced by Tetrachloro-ethylene, an  
Insecticide, and Supplementary Experiments with Animals

Mutsutoshi KOSAKA, M. D. \*  
Seigo USUI  
Nobuhiro FUKAI  
Kogen TERADA

Department of Neuro-Psychiatry Okayama University Medical School

The authors made a report on one case which had cerebraal hemorrhage and residual motoric aphasia after using an insecticide, tetrachloro-ethylene, and on two cases with mental weakness mainly consisting of persistent systemic emaciation, hypersensitivity, and deficient thinking and memory.

In the observations of the brain and liver of mature *Rattus* injected with tetrachloro-ethylene (5cc/kg), the congestion of blood was observed in the blood capillaries of the brain as a whole, especially around the ventricles the edematous part and many hemorrhagic foci were recognized. In the liver there was an atrophic tendency of parenchymal cells, and hemorrhagic foci occasionally in the Disse cavity and Glisson's sheath, all these being only very slightly.

In the *in vitro* experiment to see the effects of addition of vitamins B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, panthotenic acid, co-carboxylase, glucuronic acid, d. l-methionine, and cystein on the tissue respiration of the liver and brain of the rats intoxicated by tetrachloro-ethylene, cystein brought a marked rise of XO<sub>2</sub> in the liver and d. l-methionin slightly. None of these, however, seemed to improve the fall of XO<sub>2</sub> in the brain.

Clinically the use of tetrachloro-ethylene to the person of advanced age or to those who have disturbances in the liver and blood vessels are dangerous, especially its use is prohibitive to those with a distinct arterial sclerosis.

\* Assist. Prof. of the Dept. of Neuro-Psychiatry, Okayama University Medical School, Okayama, Japan.