

Benzene 中毒に関する研究

第 I 編

吸入 Benzene の家兎血液像，尿中 Ether 硫酸比及び
Phenol に及ぼす影響並びにその中毒症状について

岡山大学医学部公衆衛生学教室（主任：大田原一祥教授）

助手 菅 原 澄

〔昭和33年8月21日受稿〕

目 次

第1章 緒 言	
第2章 実験材料及びに実験方法	
第1節 実験材料	
第2節 実験装置及び実験方法	
第1項 実験装置	
第2項 実験方法	
第3章 実験成績	
第1節 吸入 Benzene の呼出状況	
第2節 Benzene 吸入により起る中毒症状	

第3節 血液像の変化	
第1項 1回吸入による血液像の変化	
第2項 連日吸入による血液像の変化	
第4節 尿検査成績	
第1項 Ether 硫酸	
第2項 Phenol	
第4章 総括並びに考按	
第5章 結 論	
文 献	

第1章 緒 言

近年有機溶剤使用に伴う職業病の増加は工場衛生管理上極めて重要な問題である。工場，事業場等に於ける Benzene（以下“B”と略記す）中毒発生機軸は“B”が脂溶性であるために一部皮膚からの吸収も考えられるが，大部分は肺からの吸入に基く中毒であると云われている。

“B”の急性中毒は之の麻醉作用に基くものであり，Flury¹⁾は人が“B”に直接曝露された場合の濃度と危険度の関係につき次の如く述べている。即ち

3,000 p. p. m.	0.5~1 時間可堪
7,500 p. p. m.	0.5~1 時間後危険
20,000 p. p. m.	5~10 分後致死

即ち高濃度の“B”は極めて強い毒性を発揮するものであり，時には致命的な危険を招く事さえあるのである。

然し実際に工場中毒上重要な事はむしろ低濃度の“B”の連日吸入により起る慢性中毒である。従つて作業場に於ける“B”の気中濃度測定は重要な問題で，従来は作業場環境気中の最大許容量を 100

p. p. m. とし人体に毒性を及ぼす濃度の限界としていたが，最近はこの値を 50~35 p. p. m. 程度に引下げる傾向にある²⁾³⁾。しかし Schrenk, H. H. 等⁴⁾が述べている如く“B”の毒性は一般にその純度とは関係がないようである。

翻つて“B”中毒の実験的研究に関する古今の文献を繙くに，従来の研究は殆んど凡て注射によるものであり，実際に職場で発生する中毒の様相とは自ら多少共趣を異にするのは当然であり，之より実際の中毒に言及するのはやや早計と考えねばならぬし，吸入によつて起る中毒性変化こそ実際の職場で遭遇する中毒と密接な関係を有し，最も自然的で且つ実際の価値も高いものと考えられる。然るに吸入により動物に“B”中毒を起さしめる実験は技術的に相当困難な点が多く，古今の文献にも殆んどその例を見ず，本邦に於てもわずかに吉本等⁵⁾⁶⁾一，二の報告があるのみであり且つ吸入後の尿の生化学的变化についての検索は皆無という現況であり，又吸入“B”の経気道排泄についても一，二の報告⁷⁾⁸⁾があるのみである。

“B”の注射により起る血液像の変化については

Selling, L.⁹⁾ の報告を始めとし Neumann, W.¹⁰⁾, Pappenheim¹¹⁾, Silbersberg¹²⁾, 多田羅¹³⁾, 碇¹⁴⁾, 小山¹⁵⁾, 中村¹⁶⁾, 横山¹⁷⁾, 吉岡¹⁸⁾ 等古今幾多の業績相継いで報告せられ, “B” が強力な血液毒であり特に白血球を強く侵す事は一致せる所見であるが, 之等は何れも “B” の注射による中毒の場合であり吸入によるものではなかつた。

著者は以上の事実にかんがみ吸入による “B” 中毒症状を解明するため定常的 “B” 発生並びに吸入装置を新に考案作製し, 之を用いて各種の濃度の “B” を各時間海猿に吸入せしめ吸入 “B” の経気道的排泄状況につき, 又各種の濃度の “B” を毎日一定時間家兎に吸入せしめ, 吸入により起る生体の変化を臨床的, 血液学的並びに生化学的方面から詳細な観察を行い, 各種の濃度並びに吸入時間について比較考察して興味ある知見を得たのでここに報告する。

第2章 実験材料並びに実験方法

第1節 実験材料

第1項 実験動物

家兎及び海猿は第1編, 第2章に於て述べたと同様のものを使用した。

第2項 使用 “B”

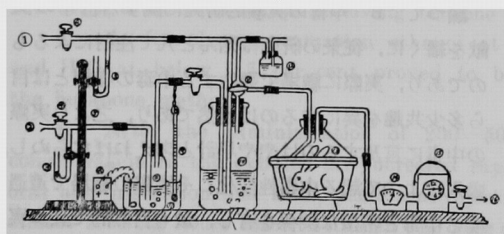
同上

第2節 実験方法

第1項 実験装置

1. “B” gas 発生並びに吸入装置

第1図 定常的 Benzene gas 発生及び吸入装置



- ①, ② 空気吸入口 ③, ③' マノメーター
- ④ 流入空気調節用コック ⑤ 鉄製スタンド
- ⑥ バッテリー及び加熱器 ⑦ 恒温槽 (16°±1°C)
- ⑧ “B” gas 発生瓶 (“B” 約 10 ml) ⑨ 寒暖計
- ⑩ “B” gas 空気混合瓶 (空気部分容積約 30 ml)
- ⑪ 三方コック ⑫ “B” gas 発生補助瓶
- ⑬ “B” gas 吸入器 ⑭ 流量計
- ⑮ ガスメーター ⑯ 吸引ポンプ (30 l/時吸引)

2. 呼吸捕集装置

径約 8 cm, 長さ約 15 cm の円筒形ブリキ製の容器で, 両端に径約 8 mm の管を取付け一方を空気流入口, 他方を呼吸採集口とす。円筒は中央部で上下に二分出来, 海猿を投入せる後直ちに Vinyltape で該部を密封す。

3. 呼吸吸収瓶は前編第2章に述べた如し。

4. 採尿器同上。

第2項 実験方法

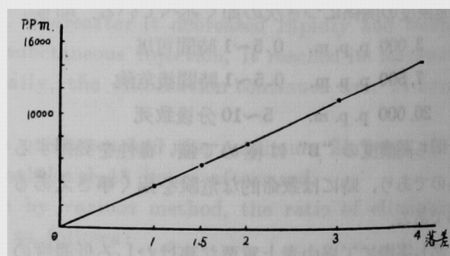
1. 定常的 “B” gas 発生並びに吸入法

第1図に於て⑯より吸引ポンプで吸引すれば①③から空気が流入する。その流入空気量はマノメーター③③'の読みに比例するが, 之は空気調節用コック④で調節出来る。②より入つて空気は一旦 “B” 発生瓶⑧に入りここの “B” を気化せしめ, ⑩より入つた空気と共に “B” gas 空気混合瓶で混和させる。この際 “B” は温度により蒸発量が変化するので, “B” gas 発生瓶は恒温槽⑦中に浸しておく。恒温槽はバッテリー⑥により 16°C±1°C に加温調節される。かくして得た “B” gas は “B” 吸入器⑬中に送り込まれ, そこの動物に一定時間吸入させる。吸入器に送り込まれる “B” gas の量は瞬間流量を流量計⑭で読みながら全通過量をガスメーター⑮で判定する。なお吸引開始後一定時間の間は吸入器中の “B” 濃度は所期の濃度に達しないのでこの濃度の欠損を除くため, 予め補助瓶⑫中の “B” を気化させ吸入器に送り込んでおく。

各種濃度の調製

マノメーター③の調節により “B” 蒸発量を変え所定の濃度の “B” gas を混合瓶中に調製する。マノメーターの落差と混合瓶中の “B” 濃度との関係は, コック④の調製具合に関係するが1例を示すと第2図の如くなる。

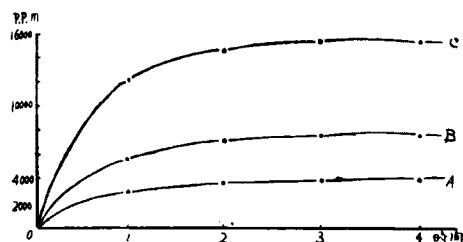
第2図 マノメーター落差と濃度との関係図



8 回の測定値の平均をみると 4,000~15,000 p. p. m. の濃度では落差と濃度の間にほぼ直線的関係が見出される。この図表を利用して適当な落差よ

り所期の濃度の“B” gas を得る事が出来る。この方法によると 15,000 p. p. m. 以内の濃度では±10%の誤差で所期の濃度を調製する事が出来た。

第3図 吸引時間と濃度との関係図



A, B 及び C はそれぞれ 1, 2 及び 4 落差を示す

混合瓶中の空気容積は約 300 ml でこの濃度は吸引を始めてより時間と共に次第に増加する。之は第3図に示す如くで吸引開始より1時間頃までは急激に濃度が増し、2時間目頃より次第に最高濃度に近くなり、3時間目頃より殆んど一定濃度に落付く。以上の事実より吸入器中の“B”濃度が一定になってより動物に吸入を開始させる事は不可能であり、当然正確な吸入時間並びに吸入量は測定し難い。この難点を除くために考案したのが第1図の“B” gas 発生補助瓶③である。ここには予め秤量した一定量の“B”を入れ之を加温して直接に吸入器中へ送入し、短時間の間に所期の濃度の“B”を吸入器中に調整し動物に吸入せしめるものである。かくする事により吸入時間及び吸入濃度を正確に知る事が出来る。

2. 呼出“B”測定法

動物は海狸を用い呼気捕集装置は実験装置の項で述べたものを用いた。呼気は第I編で図示した吸収瓶に吸収せしめ Butanone 法で発色せしめ比色定量した。

3. 血液像の検査方法

動物は家兎を用い、5,000 p. p. m. 2.5時間及び10,000 p. p. m. 2時間吸入せしめ、吸入前、吸入停止直後、1日後、2日後、……7日後の血液像を精査すると共に、2,000, 5,000, 10,000 p. p. m. の各濃度を連日短時間吸入せしめ、吸入により起る血液像の変化の検査を連日早朝“B”吸入直前に行つた。採血は家兎耳静脈を選び鋭い針で之を傷つけ湧出する血液を採り実験に供した。

測定項目

- ① 赤血球数
- ② 白血球数

同一動物には日本血液学会検定済の同一メランジュールを用い、Bürker-Türk 計算盤で3回測定平均値を求めた。

③ 血色素量

日血学会検定済のヒベットと比色管を用い、Sahli 氏法により2回測定平均値を求めた。

④ 網状赤血球数

予め1% Brilliantcresylblue-alcohol 溶液の薄層を載物ガラス上に作り、血液の一小滴を載せ被覆ガラスで被い赤血球を一層にして鏡検し赤血球対千幾何かを求めた。

⑤ 白血球百分率

載物ガラス上に血液の薄層を作り、Giemsa 氏染色をほどこし鏡検し白血球300個を分類した。

4. 尿の検査方法

採尿法及び尿中 Ether 硫酸並びに Phenol の定量法は第I編に於て述べた如し。“B”被毒動物の尿中に Coproporphyrin が陽性に現われる事が云われているが種々の事情のため之の検討は行えなかつた。

第3章 実験成績

第1節 吸入“B”の呼出状況

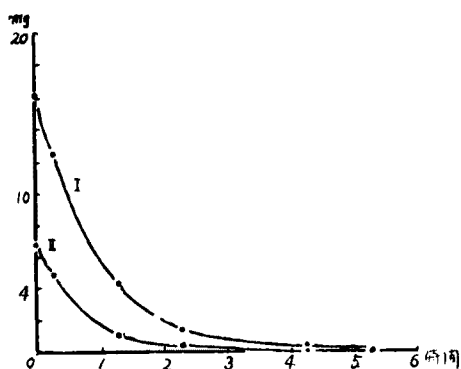
2,500 p. p. m. 及び 1,300 p. p. m. の濃度の“B”を各2.5時間海狸に吸入せしめた後、経気道的に排泄される“B”を時間的に捕捉定量した結果は第4図①に示す如くであつた。

呼出量は最初の1時間で 2,500 p. p. m. 吸入例では全呼出量の64.5%で 1,300 p. p. m. 吸入例では70.5%を示した。

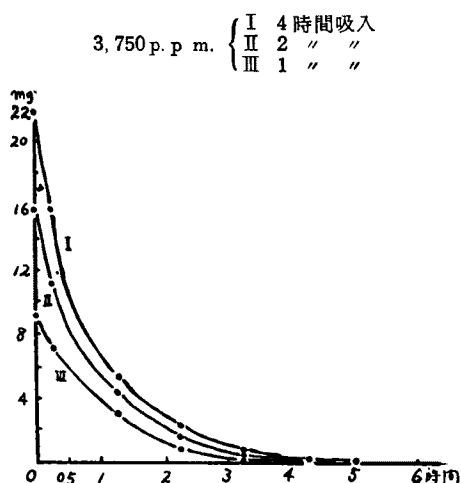
次に 3,750 p. p. m. の濃度の“B”を4時間、2

第4図① 吸入 Benz. の経気道的排泄曲線①

I 2,500 p. p. m. } 2.5時間吸入
II 1,300 p. p. m. }



第4図③ 吸入 Benz. の経気道的排泄曲線③



時間、1時間吸入せしめた後の経気道排泄状況について見ると第4図③に示す如くであつた。排泄は前と殆んど同様の経過を辿り最初の1時間で殆んど大部分が排泄せられ、5時間後には殆んど痕跡程度の排泄を認めるに過ぎなかつた。4時間、2時間、1時間吸入させた場合の最初の1時間の呼出率は全呼出量のそれぞれ63.5%、64.8%及び66.4%であつた。

第2節 “B” 吸入により起る中毒症状

“B” 吸入により起る臨床症状及び転帰につき一括すれば第1表に示す如くである。

“B” の毒性

下の表より“B”の毒性をまとめると以下の如くである。

① 15,000 p. p. m. 以上の濃度では凡て急性に死亡した。即ち吸入開始後1時間及び1.5時間で呼

第1表 Benzene 吸入により起る中毒症状

家兎番号	吸入“B”濃度 p. p. m.	中毒症状及転帰
No. 1 No. 2 No. 5	0~500	著変なし、gas 吸入口に背を向ける。
No. 1 No. 4	2,000	鼻翼を盛んに動かし眼裂を細くし静かにして余り動かない点の他著変なし、吸入30分後放尿、脱糞する事あり。
No. 1 No. 2	5,000	吸入直後より逃れんとして盛んに走り廻る。啼泣する事あり。吸入10分位後より瞬目、流涙、流涎を来し、鼻翼を盛んに動かし、不安状態となる。音触刺激に過敏。吸入30分頃より次第に戦慄、動揺、呼吸促進を来し、30分~1時間20分頃より体の平衡障害を来し、側倒、続いて四肢痙攣を来す。 開口し流涙、流涎激しく散瞳を来し、次第に麻酔状態となり時に瞬目反射も喪失す。 吸入を停止し新鮮な空気に当てれば30分位で起ち上り、1時間位で略々旧の状態に復帰する。 家兎 No. 2 は30日目に死亡。
No. 6 No. 7	10,000	吸入直後より鼻翼を動かし瞬目し逃れんとして暴れる。 2~3分。瞬目激しく、眼裂細くし流涙、流涎を来す。 啼泣、放尿、脱糞する事あり。 5分。戦慄、動揺を来し歩行障害が始まり次第に強くなる。音、触刺激に過敏。 8~15分。体動揺は次第に激しく呼吸数も多くなり平衡障害の結果遂に側倒。連日の吸入により側倒迄の時間は次第に遅くなる。 次第に四肢の激しい痙攣を来し、流涙、流涎激しく喘鳴を發し呼吸促進。吸入の続行により次第に麻酔状態となるも時に痙攣を来す。 口周囲は時にチアノーゼを示す。眼裂開裂散瞳を来し、角膜反射も消失するが、吸入を停止すれば1時間~1.5時間後略々旧の状態に歸る。 10日目及び21日目に死亡。

No. 1	15,000	吸入直後より鼻翼を動かし盛んに瞬目し、逃れんとして暴れる事は前と同じ。 体側倒迄の経過は 10,000 p. p. m. の場合と略々同様。 側倒してからは非常に激しい痙攣を来し、流涙、流涎激しくなるが次第に角膜反射も消失し麻酔状態となり、口周囲にチアノーゼを来し 1～1.5 時間後に呼吸麻痺を来し死亡。
No. 5		

(尚一度吸入せしめた家兎は放棄する事なく、20～30日間飼育して完全に健康状態を保持しているのを見届けてから次の実験に使用した)

吸麻痺を起し死亡した。

③ 10,000 p. p. m. では吸入開始 8～15分後四肢の麻痺のため側倒を来すが、吸入停止後 1～1.5 時間で回復する。第 1 例は 1 日 2 時間の吸入で 10 日目に、第 2 例は 21 日目に死亡した。この事より同一濃度の被毒でも可成り大きな個体差がある事を認めた。

④ 5,000 p. p. m. では吸入開始後 30分～1 時間 20 分頃より側倒を来すが、日と共に次第に抵抗力漸増のためか或は所謂馴れの結果か側倒するまでの時間が遅延したり、又は遂に側倒するに至らず、只粘膜刺激症状及び興奮状態のみを来す場合もあつた。側倒痙攣を来しても、取出して新鮮な空気に当てれば 30 分で元気を回復した。1 日 3 時間吸入により 1 例は次第に悪いよう、衰弱し 30 日目に死亡した。他の 1 例は 13 日間吸入したが死亡しなかつた。

⑤ 2,000 p. p. m. では 1 日 3 時間 30 日間吸入させたが死亡しなかつた。

⑥ 500 p. p. m. では 1 日 3 時間の吸入で殆んど見るべき変化はなかつた。

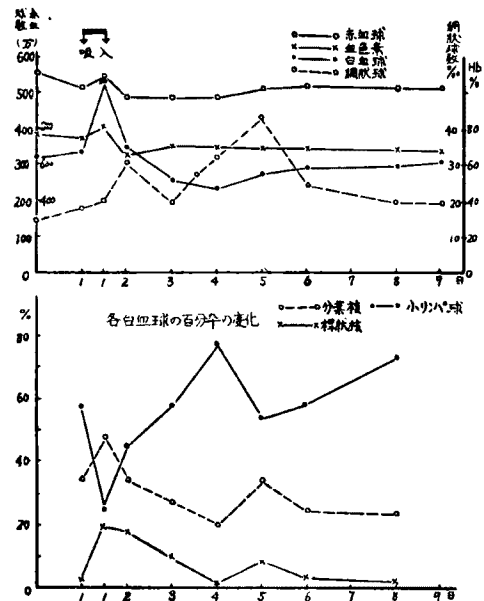
第 3 節 血液像の変化

第 1 項 1 回吸入による血液像の変化

第 5 図及び第 2 表は 5,000 p. p. m. 2.5 時間吸入

の 1 例を示し、第 6 図及び第 3 表は 10,000 p. p. m. 2.5 時間吸入の 1 例を示したものである。

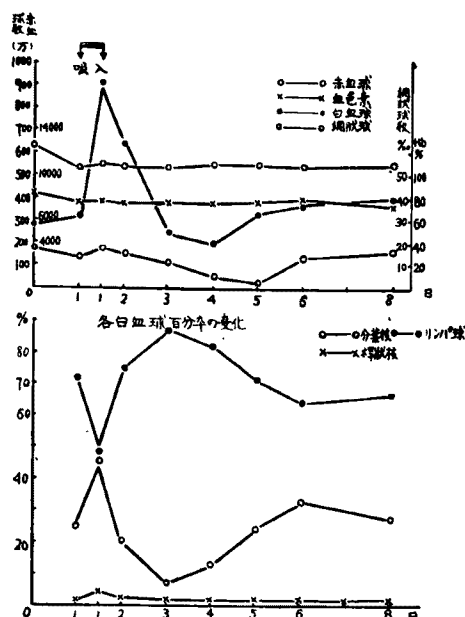
第 5 図 1 回吸入による血液像の変化①



第 2 表 家兎 No. 11, 5,000 p. p. m. 2.5 時間吸入

日	血色素量 (%)	赤血球数 (万)	網状赤血球数 (%)	白血球数	リンパ球		仮性エオジン細胞		好エオジン細胞 (%)	単核球 (%)	リンパ球 (実数)	「仮エ」細胞 (実数)
					小	大	桿状型	分葉型				
1	77	555	15	6,200	—	—	—	—	—	—	—	—
2	75	520	18	6,700	58.0	4.5	2.5	35.0	0	0	4187	2510
3	81	537	—	10,600	25.0	5.0	20.0	49.0	0	1.0	3180	7314
4	65	482	31	6,800	45.0	1.0	18.0	35.0	0.7	0.3	3128	3600
5	70	484	20	5,100	57.7	3.7	10.3	28.0	0.3	0	3031	1953
6	70	484	32	4,800	77.6	1.0	1.6	19.8	0	0	3770	1027
7	68	520	44	5,600	54.4	1.3	9.0	34.7	0	0.6	3119	2447
8	70	531	25	5,900	58.5	2.0	3.0	25.5	1.0	1.0	3570	1681
9	70	522	20	6,000	—	—	—	—	—	—	—	—
10	66	522	20	6,200	73.0	1.6	1.6	23.2	0.3	0.3	4625	1537

第6図 1回吸入による血液像の変化③



第3表 家兎 No. 13, 10,000 p. p. m. 2時間吸入

日	血色素量 (%)	赤血球数 (万)	網状赤血球数 (%)	白血球数	リンパ球		仮性エオジン細胞		好エオジン細胞 (%)	単核球 (%)	リンパ球 (実数)	「仮エ」細胞 (実数)
					小	大	桿状型	分葉型				
1	82	620	19	5,800	—	—	—	—	—	—	—	—
2	78	528	14	6,200	68.7	3.4	1.6	26.0	0.3	0	4770	1711
3	78	540	18	18,000	47.7	1.0	4.3	46.7	0	0.3	8766	9180
4	78	530	16	12,600	73.7	2.0	2.3	20.7	0.3	1.0	9538	2898
5	76	533	11	4,700	86.4	1.3	2.3	8.0	1.3	0.7	4122	484
6	77	540	6	4,400	81.0	1.0	2.5	13.5	1.0	1.0	3280	640
7	71	545	3	6,700	70.0	1.0	3.0	25.4	0.3	0.3	4757	1900
8	74	534	13	7,400	65.3	0	1.7	33.0	0	0	4832	2568
9	77	550	16	7,850	66.7	1.6	3.0	28.7	0	0	5361	2488

下「仮エ」細胞と略記す)の変化により左右され、リンパ球は大きな役割は果さない事は第2表及び第3表より見ても明らかである。「仮エ」細胞は百分率並びに実数共に吸入により一時増加し、以後次第に減少し、5～7日目にはほぼ正常値に復した。リンパ球は百分率は全く上と逆の経過を辿るが、その実数は「仮エ」細胞に比し吸入により余り大きな影響は受けないように思われた。

第2項 連日吸入による血液像の変化

1) 2,000 p. p. m. 吸入例 (家兎No. 4)

第4表は 2,000 p. p. m. 1日3時間、連続40日間吸入により起る血液像の変化を示したものである。

① 赤血球数

① 赤血球数

吸入により若干増加するか或は殆んど変化を認めず、以後若干減少する事があつたが少くとも吸入後4日目には正常値に復帰した。

② 血色素量

赤血球数の変化と殆んど平行した。

③ 網状赤血球数

吸入直後は殆んど変化が見られなかつたが、以後数日間一時的増加を見る事があつた。

④ 白血球数

吸入により異常な増加を来し、2.5時間吸入直後の値は正常値の2～3倍に増加した。この増加は一過性で24時間後には既に可成りの減少を見、以後引続いて減少を続け、3日目に最低値となり正常値を遙かに下廻るが、漸次毒力の衰退並びに体力の恢復と相俟つて増加を来し、5～7日目にはほぼ正常値に復帰する事が多かつた。

⑤ 白血球分類像

白血球数の変化は主として仮性エオジン細胞 (以

② 血色素量

共に吸入による変化は殆んど見られなかつた。吸入開始後4～5日目に一時減少が見られたが以後漸次増加し、10日～2週間目頃より造血機能の刺激の爲か次第に正常値以上になつてきた。

③ 網状赤血球数

吸入により一時50%に増加したが、直ちに旧値に復した。

④ 白血球数

吸入により一時的減少を来したが、直ちに旧値に復した。全経過を見て吸入による影響がそれ程強いとは思われなかつた。

⑤ 白血球分類像

第4表 家兎 No. 4, 2,000 p. p. m. 吸入

吸入 日数	吸入量 (p.p.m.)	吸入 時間 (時間)	体重 (g)	血色 素量 (%)	赤血 球数 (万)	網 状 赤血球数 (%)	白血球数	白血球百分率(%)				
								リンパ球	「仮エ」細胞		好エ オン 細胞	単核球
									桿状型	分葉型		
1	2,000	3	2,400	74	620	26	8,400	62	6	30	1	1
2	"	"		75	584	51	5,200	55	8	35	0	2
3	"	"		78	642	30	6,500	64	5	31	0	0
4	"	"	2,400	79	604	25	4,950	72	11	15	1	1
5	"	"		72	609	14	4,200	70	8	20	1	1
6	"	"		82	630	30	5,750	66	6	28	0	0
7	"	"		80	659	14	5,130	70	11	17	1	1
8	"	"		79	628	24	4,000	77	7	20	0	1
10	"	"		79	640	28	4,900	69	3	28	0	0
12	"	"		80	641	24	6,100	56	10	31	1	2
14	"	"	2,450	79	660	18	4,700	42	6	49	2	1
16	"	"		83	676	22	8,160	37	1	58	1	3
18	"	"		—	—	20	6,200	55	3	40	1	1
20	"	"		84	660	24	5,400	77	8	15	0	0
22	"	"		—	—	28	4,300	63	6	29	0	2
24	"	"		—	—	20	5,200	76	2	21	0	1
27	"	"		83	652	18	6,130	42	11	46	0	1
30	"	"		85	683	23	4,950	64	1	35	0	0
32	"	"		85	726	15	5,800	52	10	36	1	1
34	"	"	2,350	85	—	35	4,500	54	6	38	0	2
36	"	"		87	710	33	4,200	52	9	38	0	1
38	"	"		—	—	39	5,800	60	15	24, 5	0	0, 5
40	"	"	2,300	89	704	34	6,450	55	10	33	0	2

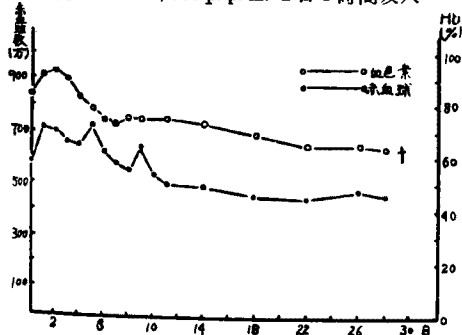
強い変化は認められなかったが、リンパ球百分率は末期になるに従い幾分減少の傾向を示し、「仮エ」細胞特に桿状型は之と逆の関係を示すようであった。好エオン細胞は早期に消失し、単核球は途中一時消失後末期に再び出現した。

⑥ 塗抹標本に於ける所見

変化はごく軽微で第5週頃より軽度のポリクロマ

第7図 連日吸入による血液像の変化①

家兎 No. 2 5,000 p. p. m. 1日3時間吸入



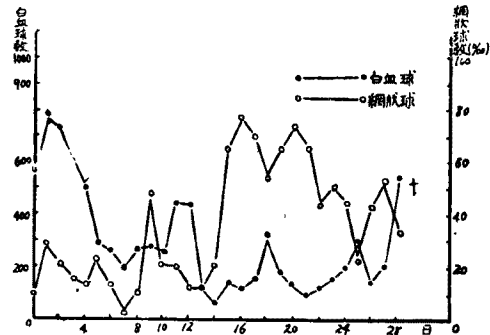
ジー及び赤血球直径の僅かに増加せるものを認めたに過ぎなかった。

2) 5,000 p. p. m. 吸入例 (家兎No. 2)

第5表、第7及び第8図は、5,000 p. p. m. 1日3時間(11日目より6時間)連続29日間吸入による血液像の変化を示したものである。

① 赤血球数

第8図 連日吸入による血液像の変化② 家兎 No. 2



第 5 表 家兎 No. 2, 5,000 p. p. m. 吸入

吸 入 日 数	吸入量 (p.p.m.)	吸入 時間 (時間)	体重 (g)	血色素量 (%)	赤血 球数 (万)	網状 赤血 球数 (%)	白血 球数	白 血 球 百 分 率 (%)				
								リンパ球	「仮エ」細胞		好エオ シ 細胞	単核球
									桿状型	分葉型		
1	5,000	3	2,500	84	581	10	5,700	56.0	2.3	41.0	1.0	1.0
吸入直後					591		7,200	40.0	9.0	50.5	0	0.5
2	"	3		91	711	29	7,900	62.0	3.0	34.0	0	0
3	"	"	2,400	93	698	21	7,250	68.0	2.0	28.0	0	2.0
4	"	"		90	660	15	6,000	74.0	5.0	19.0	1.0	1.0
5	"	"		83	654	13	5,030	70.5	5.5	22.5	0.5	0
6	"	"		78	722	23	3,000	67.5	1.0	31.0	0	0.5
7	"	"		75	623	13	2,630	64.0	6.0	28.0	1.0	1.0
8	"	"		73	584	2	1,900	58.0	3.5	37.5	0	1.0
9	"	"		75	560	10	2,670	63.0	5.0	30.0	0	2.0
10	"	"	2,300		641	48	2,800	68.0	8.0	23.0	1.0	0
11	"	6			542	21	2,600	67.0	11.0	18.5	0.5	3.0
12	"	"		75	500	20	4,150	55.0	10.0	35.0	0	0
13	"	"				12	4,150	62.0	1.0	37.0	0	0
14	"	"				12	1,200	65.0	7.0	26.0	1.0	1.0
15	"	"		74	487	21	700	57.0	12.0	30.0	0	1.0
16	"	"				65	1,400	44.5	8.0	47.5	0	0.5
17	"	"	2,280	72	470	77	1,200	58.0	13.0	27.0	1.0	1.0
18	"	"				70	1,500	48.0	13.0	37.0	0	2.0
19	"	"		70	456	54	3,200	39.0	7.0	51.0	0	3.0
20	"	"				65	1,850	43.5	13.0	41.5	1.0	1.0
21	"	"		68	453	74	1,350	51.5	15.5	32.0	0	1.0
22	"	"				65	1,000	65.0	13.0	21.0	0	1.0
23	"	"		65	450	43	1,150	53.0	9.0	35.0	1.0	2.0
24	"	"				50	1,500	63.0	17.0	20.0	0	0
25	"	"		65	460	45	2,000	42.5	18.0	26.0	0.5	3.0
26	"	"				23	3,000	50.0	11.0	21.0	1.0	1.0
27	"	"		65	477	43	1,400	54.0	16.0	28.0	0	2.0
28	"	"				53	2,000	66.5	9.0	23.5	0	1.0
29	"	"		64	460	34	5,400	69.0	3.5	25.5	1.0	1.0
30	自	然	死									

吸入により急激に増加を来し、以後時に一時的増加を来す事があつたが吸入回数を重ねるにつれて漸次減少した。

② 血色素量

赤血球数の変動と殆んど同様の推移を辿つた。

③ 網状赤血球数

吸入の影響が強く現われる。一時減少後次いで10日目に48%に増加し、再び減少した後17日目に77%に激増ししばらくこの増加を続けた後幾分減少し斃死する直前34%となつた。

④ 白血球数

吸入による変動は劇的で初期増加(27.8%)後急激に減少し、8日目には血液1 mm³ 中 1,900個にまで減少しその後幾分恢復するが、15日目には遂に千台を下廻るに至つた。然るに被毒に対する馴れの為かそれ以下になる事はなく1 mm³ 中1,200個程度で経過し、29日目に全身衰弱の結果斃死したが、死直前急激に増加しほぼ正常値近くに復帰していた。死2日前の減少率は正常値の64.9%であつた。

⑤ 白血球分類像

吸入直後「仮エ」細胞は桿状型、分葉型共に一時増加し、吸入回数進むにつれてリンパ球百分率は

漸次増加し、「仮エ」細胞は逆に次第に減少した。

好エオジン細胞は殆んど出現せず、単核球は一時消失する事があつたが末期には再び出現した。

⑥ 塗抹標本に於ける所見

吸入2週間目頃より赤血球はポリクロマジーを呈し、又3週目頃より著名な大小不同症を認め特に細小赤血球の多数の出現を認めた。「仮エ」細胞は

末期に至り固有顆粒は染色不良となり時に消失を来した。又末期に中毒性顆粒の出現を見る事があつた。

3. 5,000 p. p. m. 吸入例 (家兎No. 1)

第6表、第9及び第10図は1日3時間、連続14日間吸入による血液像の変化を示したものであるが、本例は14日目に吸入実験中死亡したものである。

第6表 家兎 No. 1, 5,000 p. p. m. 吸入

吸入 日数	吸入量 (p. p. m.)	吸入 時間 (時間)	体重 (g)	血色素 量 (%)	赤血 球数 (万)	網状 赤血 球数 (%)	白血 球数	白血球百分率 (%)				
								リンパ球	「仮エ」細胞		好エオ ジン 細胞	単核球
									桿状型	分葉型		
1	5,000	2	2,600	73	552	32	7,100	43.0	10.0	44.0	1.0	2.0
吸入直後				78	603	35	9,200	40.0	13.0	46.0		1.0
2	"	2		75	536	32	6,600					
3	"	3	2,550	75	520	15	5,300	53.0	18.0	29.0	0	0
4	"	3		75	521	6	2,530	68.0	8.0	23.0	1.0	0
5	"	3		69	526	16	3,000	66.5	2.0	31.5	0	0
6	"	"		64	492	13	2,370	51.0	5.0	43.0	0	1.0
7	"	"		70	473	14	2,700	58.0	9.0	31.0	1.0	1.0
8	"	"		64	474	17	2,350	64.0	11.0	24.0	1.0	0
9	"	"		65	463	9	1,900	72.0	16.0	10.0	1.0	1.0
10	"	"		59	450	57	2,250	82.0	4.0	12.0	0	2.0
11	"	"		63	433	39	3,300	70.0	5.0	25.0	0	0
12	"	"		56	420	43	1,900	78.0	9.0	10.0	2.0	1.0
13	"	"		55	400	55	2,000	72.0	12.0	14.0	1.0	1.0
14	"	"	2,500	55	390	40	2,500	64.5	10.5	24.0	1.0	0

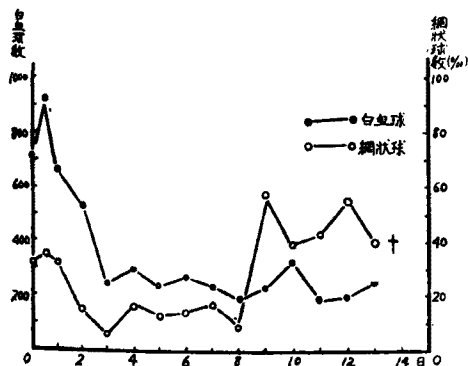
① 赤血球数

吸入直後一時的増加を見、以後吸入回数の進むにつれ次第に減少した。

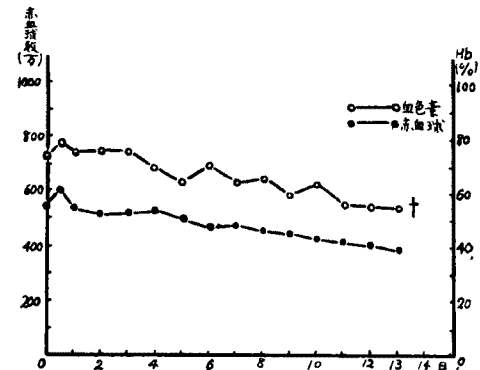
② 血色素量

赤血球数の変化と殆んど平行して推移し14日目の

第9図 連日吸入による血液像の変化① 家兎 No. 1
5,000 p. p. m. 1日3時間吸入



第10図 連日吸入による血液像の変化② 家兎 No. 1



減少率は29.3%であつた。

③ 網状赤血球

4日目に6%に激減し以後幾分恢復したが、10日目より異常な増加を来しそのまま死亡した。

④ 白血球数

前例に劣らぬ激しい変動を示した。即ち吸入直後

一時的増加 (22.8%) し以後急激に減少し、3日目より血液 1mm^3 中2千台を上下し、以後は時に一時的増加を見る事があつたが大した変動なく経過した。14日目死直前の減少率は64.8%であつた。

⑤ 白血球分類像

吸入直後「仮エ」細胞は桿状型、分葉型共に一時的に増加するが、吸入回数の進むにつれて漸次減少しリンパ球百分率は之と全く逆の経過を辿つた。好エオシン細胞及び単核球は経過中しばしば消滅した。

⑥ 塗抹標本に於ける所見

斃死するまでの時間が短かくそのため著しい慢性中毒像を見る事は出来なかつた。末期に至りポリクロマジーを呈する赤血球が多くなり大小不同症も認められた。白血球はやや染色不良となり時に中毒性顆粒の出現を認めた。

4. 10,000 p. p. m. 吸入例 (家兎 No. 6, 7)

第7表は10,000 p. p. m. 1日短時間吸入より始め2時間吸入まで時間を延ばし、延18日間吸入せしめた場合の血液像の変化を示したものである。

第 7 表 家兎 No. 6, 10,000 p. p. m. 吸入

吸入 日 数	吸入量 (p.p.m.)	吸入 時間 (時間)	体重 (g)	血色素 量 (%)	赤血 球数 (万)	網状 赤血 球数 (%)	白血 球数	白 血 球 百 分 率 (%)				
								リンパ球	「仮エ」細胞		好エオ シン 細胞	単核球
									桿状型	分葉型		
1	10,000	15分	2,600	84	697	27	12,400	63.0	3.0	33.0	0	1.0
2	"	20分		83	583	18	15,450	62.0	8.0	28.0	1.0	1.0
3	"	1		82	578	12	12,400	59.0	5.0	36.0	0	0
4	"	2		81	580	22	12,200	72.0	7.0	20.0	0	1.0
5	"	"		80	575	21	9,100	65.0	9.0	25.0	1.0	0
6	"	"		77	552	10	10,300	58.0	13.0	28.0	1.0	0
7	"	"		77	560	16	6,800	51.0	7.0	41.0	0	2.0
8	"	"		75	559	8	6,500	59.0	11.0	29.0	0	1.0
9	"	"	2,450	75	520	3	6,100	62.0	12.0	26.0	0	0
10	"	"		72	510	9	5,500	60.0	18.0	21.0	0	1.0
11	"	"		70	480	12	4,300	48.0	13.0	39.0	0	0
12	"	"		70	460	6	4,150	66.0	8.0	24.0	2.0	2.0
13	"	"		68	455	3	2,900	53.0	10.0	34.0	0	1.0
14	"	"		66	450	22	2,650	70.0	7.0	22.0	0	1.0
15	"	"		66	440	25	1,800	55.0	12.0	32.0	0	1.0
16	"	"		64	430	30	720	62.0	5.0	31.0	0	2.0
17	"	"		63	435	21	440	68.0	9.0	22.0	0	1.0
18	"	"		63	420	15	650	75.0	6.0	17.0	0	2.0

① 赤血液数

吸入回数の増すにつれ次第に減少し斃死直前の減少率は39.7%であつた。

② 血色素量

赤血球数の変化と殆んど平行して推移する。減少率は25.0%であつた。

③ 網状赤血球数

6日目に10%に激減し、以後更に減少し遂に3%になるが、斃死前には再び正常程度に増加した。

④ 白血球数

吸入により激減する事は以上の諸例と全く同様である。末期には血液 1mm^3 中千台を下廻るに至つ

た。斃死直前の減少率が96%を示す如く、白血球数の破壊に壊滅的であつた。

⑤ 白血球分類像

「仮エ」細胞の百分率は吸入回数の進むにつれて次第に低下の傾向を示す事は以上の諸例と殆んど同様で又好エオシン細胞及び単核球についても同様であつた。

⑥ 塗抹標本に於ける所見

10日目頃より大型赤血球の出現を認め大小不同症が著明となつた。ポリクロマジーを呈する赤血球は6日目頃より急激に減少したが、2週目頃より再び増加を来した。白血球は末期に至り染色不良となり

固有顆粒に代つて中毒性顆粒の出現を認めた。

第4節 尿検査成績

第1項 Ether 硫酸

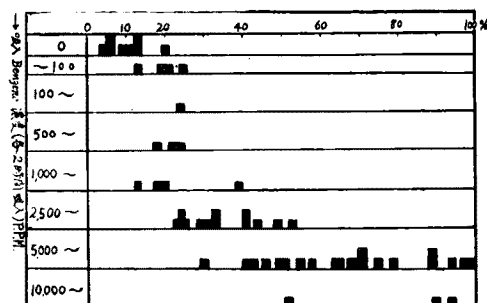
“B”を家兎に一定時間吸入せしめた場合、その吸入量と尿中排泄 Ether 硫酸の対総硫酸比 (Ether 硫酸比) を示したのが第8表及び第11図である。正常の家兎では Ether 硫酸比は平均5%であるが、吸入濃度の増加に伴い該百分率はほぼ直線的に増加する傾向が見られた。種々の濃度の“B”を各2時間家兎に吸入せしめ、吸入後24時間全尿の Ether 硫酸比を見ると第8表に示した如く、吸入濃度の増加に従い Ether 硫酸比は増加の傾向を示した。即ち正常家兎に於ては8例中3.0~19.0%であつたが、1,000~2,500 p. p. m. の吸入の場合には4例中12.0~38.0%, 5,000~10,000 p. p. m. の場合には20例中29.0~98.5%を示した。之等の各値を図示したのが第11図で小区劃1個が1例の値を示すものである。

第8表 吸入“B”濃度と尿中 Ether 硫酸比との関係

吸入濃度 p. p. m.	Ether 硫酸比 %				平均
0	3.0	5.0	5.0	8.0	9.3
	10.0	12.0	12.0	19.0	
~ 100	12.0	18.0	20.0	23.5	18.4
100~500	23.0				23.0
500~1,000	17.0	21.0	23.0		20.3
1,000~2,500	12.0	27.0	29.0	38.0	26.5
2,500~5,000	22.0	23.0	24.0	28.0	34.5
	30.0	32.0	32.0	40.0	
	40.0	43.0	48.0	52.0	
5,000~10,000	29.0	40.0	41.5	45.0	66.0
	48.5	50.0	54.0	57.0	
	64.0	67.0	69.0	70.0	
	70.0	74.0	78.0	88.0	
	88.0	93.0	96.0	98.5	
10,000~	51.0	89.0	93.0		77.7

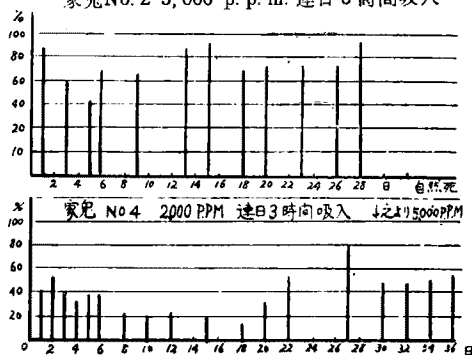
第11図 吸入 Benzene 濃度と Ether 硫酸比との関係

→尿中排泄 Ether 硫酸比 (対総硫酸比)



又5,000 及び 2,000 p. p. m. の各濃度を連日各3時間吸入せしめ、吸入後24時間の尿中 Ether 硫酸比を示したのが第9表及び第12図で、両例共吸入回数進むにつれて幾分低下を来したが、更に吸入を続けるに従い再び増加の傾向を示した。中毒経過中の平均値についてみると、5,000 p. p. m. 吸入例では75%, 2,000 p. p. m. 吸入例では39%を示し、全経過の平均値を見ると正常値よりの平均増加率は前者は7.5倍、後者は4.8倍に達した。

第12図 連日吸入による尿中 Ether 硫酸比の推移
家兎No. 2 5,000 p. p. m. 連日3時間吸入



第2項 Phenol

第13図及び第10表は 5,000 及び 2,000 p. p. m. の量を各3時間連日吸入せしめ、吸入後24時間全尿中の遊離型並びに結合型 Phenol 量及び結合 Phenol

第9表 “B”連日吸入による尿中 Ether 硫酸比 (%) の推移

家兎 番号	吸入 濃度 p. p. m.	日	0	1	2	3	4	5	6	8	9	10	12	13	15	18	20	22	23	26	27	28	30	32	34	36	平均	平均 増加 率
No. 2	5,000		10	90	—	60	—	44	70	—	66	—	—	88	92	70	76	—	74	76	—	94	+	—	—	—	75	7.5
No. 4	2,000		8	44	56	40	32	40	40	24	—	20	24	—	24	12	32	52	—	—	80	—	50	48	52	56	39	4.8

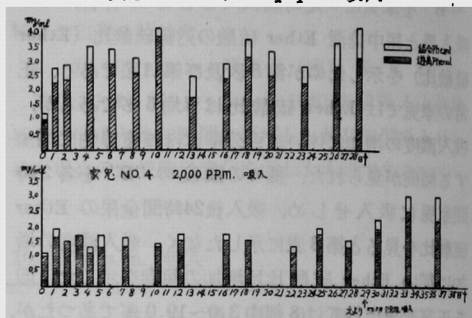
第10表 “B” 連日吸入による尿中 Phenol 量の推移

家兎 番号	吸入濃度 p.p.m.	日		Phenol	平均 増加 率	平均	36	33	30	28	27	26	25	23	22	20	18	16	13	12	10	8	7	6	5	4	3	2	1	0			
No. 2	5,000	総	mg/ml	1.2	2.7	2.8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
		遊離	mg/ml	1.0	2.3	2.3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
		結合	mg/ml	0.2	0.5	0.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
		結合	%	16.7	18.5	17.8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
No. 4	2,000	総	mg/ml	1.1	1.9	1.5	1.7	1.3	1.7	—	1.6	—	1.4	1.7	—	1.7	1.5	—	1.7	1.5	—	1.3	—	1.9	—	1.5	—	2.2	3.0	3.0	1.8	1.6	
		遊離	mg/ml	1.0	1.6	0	0	1.1	1.3	—	1.3	—	1.3	—	1.3	1.5	—	1.5	0	—	1.5	0	1.1	—	1.7	—	1.3	—	1.9	2.5	2.2	1.3	1.3
		結合	mg/ml	0.1	0.3	0	0	0.2	0.4	—	0.3	—	0.3	—	0.1	0.2	—	0.2	0	—	0.2	0	0.2	—	0.2	—	0.2	—	0.3	0.3	0.8	0.2	2.0
		結合	%	9.1	15.7	0	0	15.4	23.5	—	18.7	—	7.1	11.7	—	11.7	0	—	11.7	0	—	15.4	—	10.5	—	13.3	—	13.6	10.0	26.7	14.8	1.6	

の対総 Phenol 比を求めたものである,

第13図 Benz. 連日吸入による尿中 Phenol 量の推移

家兎 No. 2 5,000 p.p.m. 吸入



5,000 p.p.m. 吸入例では遊離型は吸入により正常値の2~3倍に急増し, 結合型も2~4倍に増加した。その結果各Phenol量は測定する日により可成りの変動はあつたが, それ等の平均値を見ると総量は尿1mlにつき3.2mgで, その中遊離型は2.6mg, 結合型は0.6mgで, 結合型の対総量比は19.4%に増加した。以上の各値の正常値よりの増加率はそれぞれ2.7, 2.6及び1.2倍であつた。

同様の実験を2,000 p.p.m. 吸入例につき見ると大体同様の経過, 変動を示していた。即ち吸入30日目頃より Phenol 総量及び遊離型共に急激に増加するが, 之は吸入量が5,000 p.p.m. に増加したためである。全経過を通じて Phenol 総量, 遊離型及び結合型の量及び結合型の対総量比を見るとそれぞれ尿1mlにつき1.8mg, 1.3mg及び0.2mgで比は14.8%となり, 之を正常値に比べるとその増加率はそれぞれ1.6, 1.3, 2.0及び1.6倍を示した。

第4章 総括並びに考按

“B” gas 吸入により動物に中毒を起させるために定常的 “B” gas 発生並びに吸入装置を考案作製し, 之を用いて調製した一定濃度の “B” gas を家兎に吸入せしめた。吸引開始2時間後の吸入器中の “B” 濃度は第2図に示した如くでマノメーターの落差と吸入器中の濃度との間にはほぼ直線の関係があり, 15,000 p.p.m. 以下の濃度では±10%の誤差で所期の濃度を調製する事が出来た。“B” 中毒を起させるために gas を発生吸入せしめる実験は古来殆んどその例を見ず, 著者の考案作製せる定常的 gas 発生並びに吸入装置は工場に於ける “B” 中毒の際の血液像や尿変化の研究に極めて有効なものと信ずる。一般に揮発性物質に曝露後の該物質の血中濃度の減

衰曲線が指数函数的である事は周知の如くであり、“B”の場合でも1941年 Schrenk 等⁸⁾が犬に“B”を吸入せしめた後の該物質の血中濃度曲線を求めた実験を見ても明らかであり、又1950年 J. Srbova 等⁷⁾が人に一定量の“B”を吸入せしめ、吸入量と血中濃度及び呼気中濃度との関係を Polarograph 法により求めているが、血中及び呼気中該物質の減衰曲線について対数式を与えている。

第4及び第5図についてみるに吸入濃度が増しても吸入時間が増しても排泄量に増加を来し、共に呼気中濃度は指数函数的減少を示す事に相違はない。之等の吸入濃度及び吸入時間は著者が家兎を用いて行つた吸入実験より推察される如く海狸の対量より遙かに低く、かかる濃度では吸入量に応じ血中濃度も増加するものと思われる。

吸入により起る中毒症状は吉本⁵⁾の報告によれば10,000 p. p. m. 連日2時間、延158時間の吸入でも死亡例はなかつたと述べているが、著者の実験では一般に家兎に対する毒性が強く連日2時間の吸入で18~20日で死亡例を見た。又5,000 p. p. m. 連日6時間の吸入では30日で衰弱死亡例を出した。従つて全例を通じ吸入によつて起る中毒症状も幾分強い傾向を示している。その症状を3期に分けてみると、最初の刺激期では粘膜の刺激症状が著明で、興奮期では体動揺、脱糞、排尿、四肢痙攣を来す。麻痺期に入れば体側倒し四肢痙攣も次第に消滅し麻酔状態に入り瞬目、角膜反射も消失するに至る。“B”中毒に関する動物実験は1910年 L. Selling⁹⁾により最初に行われた。この実験で Selling は中毒初期に骨髓造血機能が刺激されて一時的に赤血球増加を来すが、“B”の赤血球に対する毒性は極めて少いと報告している。以来幾多の研究追試が成され、小山¹⁵⁾、佐野⁶⁾、中村¹⁶⁾、近くは南浦¹⁹⁾、吉本等も之を認め、Sellingの説に賛意を示している。然るにGoldwater²⁰⁾、Greenburg²¹⁾はかかる増加は認めず、W. Neumann は4例中2例しか認めず、Selling の云う赤血球増加の有無及びその程度は個体差により大きく影響を受けるもので必発のものではないと云つてゐるが、一般に赤血球に対する“B”の毒性は Selling の云う如く無いか或はあつても非常に少いと報告している。中毒末期の赤血球数については、小山、宮本²²⁾、吉岡¹⁸⁾等は軽度の減少を、多田羅、志摩²³⁾は高度の減少を認め、中村は少量注射 (pro kilo 0.25 g) の場合高度の減少を認めているが、大量注射 (pro kilo 1.5 g) の場合は侵されないといひ、又Neumann

は上述の如く赤血球に対する毒性は皆無に近いと報告している。之を要するに少量注射の場合は被毒が長期に亘るため動物が慢性中毒の症状を呈し、その結果赤血球減少を来し、大量注射の場合は斃死するまでの時間が短いめかかる結果にまで立ち至らないものと思われる。

之等先人の業績は何れも注射による中毒の場合で、吸入による中毒とは自ら多少共趣を異にするが、著者の実験では1回吸入被毒せしめた場合、何れの濃度の吸入に際しても吸入直後赤血球数は総て多少共増加を来すが、翌日以後幾分減少し数日後再び一時的増加を来し、4日目に正常値に復帰する。しかし連日吸入被毒せしめた場合には次第にその数は減少を続ける。只2,000 p. p. m. の比較的低濃度ではむしろ増加の傾向を来す例があつたが、之は個体差の他に骨髓造血機能の刺激が考えられる。吸入停止直後の一時的増加については報告がなく、Robinson²⁴⁾は逆に一時的減少を認め、之を赤血球抵抗の減少と共に血清容積の増加が大きな因子として働いていると述べている。然るに著者の実験ではかかる吸入直後の減少は1例も見出されなかつた。

血色素量については多田羅、小山、中村、吉岡、吉本等何れも大体赤血球数に平行して減少すると報告している如く、著者の実験でも全く同じ結果を得た。

網状赤血球数は吸入の刺激により一時的増加を来し、後次第に減少し正常値に復帰した。吸入を繰返す時は短時日の間に極度にその数を減じるが、動物が被毒に対し抵抗力が漸増するためか又は所謂馴れの結果か次第にその数が回復し、時には遙かに正常値を病的に越すが如き結果を来し日々の変動が非常に大きくなつて来る。かかる推移をとりながら末期にいたり、衰弱死を遂ぐるが如き状態となるも流血中から全く消滅する事はなかつた。之は注射による被毒で吉岡、横山等の見た結果とはほぼ一致するものである。

“B”が白血球系統に強い破壊力を示す事は先人の業績が殆んど一致した見解を示している事によつても明らかである。Selling はその強力な毒性に対し Leucotoxin なる名称を附した程であり、又Korányi は臨床上白血病の治療に“B”を投与して有効な事を報告しているが如くである²⁵⁾。Neumann は“B”投与の結果来る死亡は生体内の白血球破壊に帰因するとまで云つてゐる。然るにかかる白血球系統に及ぼす激しい毒性も、之を仔細に観察する時

は白血球の各種類に応じてその反応の様相に相当大きい差異のある事が各研究者により報告されており、又この成績も各報告者により意見区々である。注射による中毒の様相と吸入実験の成績とを直接比較する事には多少困難を伴うが、毒性の点より考えて吸入実験の結果は少量注射による慢性中毒のそれに相当するものと思われる。吸入直後劇的な一時的増加を来す事は全例に認められその後は急激に減少する、連日の吸入により白血球数は次第にその数を減じ長い経過をとるのであるが、その間にあつてしばしば著明な一時的増加を認めた。“B”被毒直後の一時的白血球増加については古来諸説あり必ずしも意見は一致していないが、Selling は之を骨髓の刺激によるものであると説明した。その後多田羅、中村、志摩、宮本、佐野等多くの人々により確認せられたが、Silbersberg、Neumann、小山、吉岡、吉本等は之を認めなかつた。著者の実験より推察するに、この一時的増加の存否は被毒より測定までの時間によるのではないと思われる。即ち吸入後24時間目にはなお増加を保っている場合もあり、既に正常値に復帰したり、時には逆に若干減少を示している場合すらあるのである。この一時的増加後は急激に減少して行くが、その経過中中村は再度一時的増加を認め、佐野、横山、吉本等もかかる動揺を経験している。

以上の白血球数の推移は Selling の云う如く“B”が最初骨髓等造血組織に刺激として作用し一時的に白血球増加を来すが、之等組織への“B”の蓄積並びに新たな侵襲と相俟つて次第に造血機能の低下を来し、全くは荒廢に陥らしめないまでもなお激しい障害を残すであろう事は疑念の余地なく、又実際に Selling、Neumann、多田羅、小山、中村等により組織学的に究明された所である。

1. 各種白血球の数量的変化

かかる白血球の吸入直後に於ける一時的増加は主に「仮エ」細胞によるもので、以後の急激な減少も同様「仮エ」細胞によるものである。リンパ球は最初比較的減少後次第に増加に移り正常値に復帰するが、実数値より見るとリンパ球には殆んど大きい変化のない事が認められた。百分率についてみると連日の吸入により「仮エ」細胞は途中可成りの動揺あるも、末期には次第にその数を減じて終るものと、又次第に増加するものがある。リンパ球は之と全く逆の関係にある。この事について Selling は骨髓細胞はリンパ球に比し減少顕著なりと云い、志摩、中村（少量注射の場合）及び八木等もほぼ同様の意見

のようであるが、宮本、多田羅、小山等の意見は之と逆でリンパ球の破壊は骨髓細胞の破壊より激しいと報告している。吸入された“B”は最初骨髓造血機能に刺激として作用しこの刺激態度如何が骨髓細胞の運命を大きく左右するものと思われる。従つて初期の刺激により「仮エ」細胞が一時的に増加し、後骨髓機能の衰退するにつれて該細胞の減少を招来するが、抵抗力の増加するに伴い正常値近くに復帰すると考えるのが至当であろう。又長期間の吸入により「仮エ」細胞分葉型の百分率は次第に低下を来し、桿状型は逆に次第に増加する傾向が見られた。即ち核の左方移動が起つて来た。全体として「仮エ」細胞の減少は激しく、Selling、佐野、中村等の云う如くリンパ球は中毒過程に於て比較的増加を来し定型的な“B”中毒像を呈したのであるが、之等の変化を吸入濃度との間には特別の関係は見出されないようであつた。他方好エオジン細胞及び単核球は共に各濃度を通じて著変は認められなかつたが一般に早期に減少乃至消失し末期に再び出現する傾向を示した。之につき志摩は前者は最も早く減少し次いで消失し、後者は多くは減少又は消失し或は不変だと述べている。その他八木、小山、佐野等も大同小異の意見である。

以上の如く血液像の動揺についての先人の所見は区々にして異論が多いが、之と著者の行つた吸入実験と比較するに、吸入直後の一時的白血球増加は主に「仮エ」細胞で、末期に至るまでの「仮エ」細胞とリンパ球との関係は一般に少量注射による慢性中毒像に類似し、Selling、中村（少量注射）、小山（慢性中毒）、志摩等の説にはほぼ一致し、佐野、宮本、吉本等の結果には一応反対であるが、之はむしろ Neumann の云う如く動物の個体差に大きく支配されるのではないかと考えたい。

2. 塗抹標本に於ける所見

1) 赤血球 10,000 p. p. m. 吸入例では10日目頃より又 5,000 p. p. m. 吸入例では20日目頃より大小不同症を認め、又巨大赤血球の多数出現するのを認めた。又この頃より「ポリクロマジー」を呈する赤血球は次第に増加を来し、末期に至ると多数の細小赤血球時に Jolly 氏小体含有赤血球及び崎型赤血球を見る事があつた。即ち退行性現象を加味した再生現象の像を認めた。2,000 p. p. m. 以下ではかかる変化は著明でなかつた。多田羅は“B”中毒の過程に於て赤血球は退行性を加味した再生現象を示すと云い、志摩は再生型は変性期の最期に、退行型は

末期に出現する事が多いと云い、又小山、中村、佐野等も慢性中毒の末期に大小不同症、畸型赤血球、Jolly 氏小体含有赤血球を認め、退行性を加味した再生現象なりと説明している。

2) 「仮エ」細胞 10,000 p. p. m. 吸入例では2週目位より、5,000 p. p. m. 吸入例では3週目位より該細胞の含有する「仮エ」顆粒は次第に染色不良となり且つ次第に減少を来し、代つて粗大な中毒顆粒が出現し細胞は膨大し、末期には原形質は塩基性に着色し、核も膨大し染色不良となり、桿状核が増加して核の左方移動を来すようになる。

2,000 p. p. m. では第5週に至るも核膨大は見られず、只染色不良、中毒顆粒を認めるに過ぎず、2,000 p. p. m. 以下では中毒性変化は殆んど見られなかつた。

該細胞につき多田羅はその経過中に各種の再生又は退行現象を見、細胞の大小不同、核節の数量及び形態の異常、原形質顆粒の染色状態の変化、数量の増減、原形質塩基性の増減、空胞形成等種々の形態、外観の病的現象を見ている。志摩は該細胞の形状は不規則且つ大小不同で原形質顆粒は減少且つ染色不良となり、細胞内に空胞を形成する事ありと云い、又少数例に該細胞の幼若型を認めている。小山は慢性中毒例及び亜急性中毒例に於て初期には固有の「仮エ」顆粒は染色不鮮明なるも次第に鮮明となり、同時に中毒顆粒出現し該顆粒は漸次増加し、末期には原形質が塩基性に染色するもの出現し、少数の幼若型細胞が出現すると云う。又急性中毒例では初期より細胞はしばしば膨大し且つ形状不規則となり一見して破壊に類せる観を呈し、原形質の固有顆粒は注射を重ねるにつれ染色不明瞭となり、代つて中毒顆粒出現し、原形質は一般に染色不良となり、末期に僅かに塩基性を呈するもの少数出現すると、核も亦膨脹し染色不良となり一般に淡染し、少数の幼若型を見る事もあると云う。その他中村、佐野等も殆んど同様の退行性現象を認めている他、礎、吉本も核の左方移動を認めている。

著者の成績でも以上の退行性現象の認められる点には先人の報告に一致するが、胞体内に空胞を見る事はなかつた。

3) 淋巴球、好エオジン細胞、単核球、何れも中村、佐野、吉本の云う如くで認むべき変化を示さなかつた。

3. 尿検査成績

Ether 硫酸はその絶対量並びに對總硫酸比共

に“B”投与後24時間全尿の値が最高となり、48時間後には既に正常値に復帰するのを認めた。吸入により体内に摂取された“B”は大部分肺より呼出されるが、体内に貯溜した“B”は何等かの方法で酸化、分解、抱合等を受けて解毒される。種々の濃度の吸入に際して、吸入濃度の増加するに伴い Ether 硫酸比も増加し兩者の間にはば一定の関係が見出された。又連日3時間5,000及び10,000 p. p. m. の濃度の“B”を吸入せしめた場合の Ether 硫酸比は、最初は連日高値を取り次第に減少を来。然るに5,000 p. p. m. では13回目頃より又2,000 p. p. m. では20回目頃より又次第に該値の増加を来し、末期には初期以上の高い比率を示すようになる。但し之も動物の個体差に相当大きい影響を受ける事は云うまでもない事である。“B”の頻回投与による尿中 Ether 硫酸比の推移については殆んどその文献に接しないが、吉岡の週3回皮下注射実験によると注射後48時間後の尿中無機硫酸、對總硫酸比は注射回数進むにつれて低下し且つこの傾向は注射量の多い程大であると報じている。この結果と著者の行つた吸入実験の結果とを直接比較する事は困難であるが、吸入による場合は“B”の体内停留が皮下注射に比べ僅少である事に疑はなく、従つて毒作用も緩慢であり硫酸抱合も充分に行われるものと考えられるが、之は48時間後に殆んど総ての場合硫酸比が正常値に復帰している点より見ても明らかである。注射回数進むにつれて無機硫酸比の低下すると云う吉岡の結果と著者の結果とは互に軌を一にするものであり、又この傾向が注射量の増加に伴うという説と著者の結果並に先人の“B”工場従業員の実態調査成績(3)(19)(20)(27)(28)(29)(30)とは互に符合する。

Phenol についても前者と類似の推移をたどる。即ち遊離型及び結合型共に吸入24時間後の値は急激に増加し48時間後には已に正常値に復するのである。然るに連日の吸入によりては両型共に高値を持続し、2,000 p. p. m. 吸入例では遊離型は平均1.3 mg/尿ml、結合型は平均0.2 mg/尿ml、結合型の對總量比は平均14.8%となる。且つ当然の事とは云い乍ら吸入濃度の大きなほど増大する傾向にある事は Ether 硫酸の場合とはば同様であつた。

“B”の投与により遊離及び結合 Phenol の増加する事は古くより指摘された事であるが、“B”の頻回投与により尿中 Phenol の推移を追求した例については本邦では文献に乏しい。A. E. Braunstein, A. N. Parshin 等²⁴⁾の実験によると正常家兎で結合

型が18%内外であるものが 1,000 mg の“B”の注射により注射後48時間の全尿の値は平均37.9%に増加したと云う(但し酸性食餌で)。この成績と著者の実験値とは遊離、結合型並びに結合型百分率の増加共に軌を同じくするものであつた。

第5章 結 論

1. 定常的“B” gas 発生並びに吸入装置を創案作製し、家兎及び海猿について吸入実験を行った。
2. 海猿に吸入せしめた“B”は5時間以内に殆んどすべて呼出される。
3. 家兎の吸入実験に於て 15,000 p. p. m. 以上の濃度では数時間内に、10,000 p. p. m. では1日2時間吸入で3週間内に又 5,000 p. p. m. では1日3～6時間吸入で1ヶ月で死亡したが、2,000 p. p. m. 以下では1日3時間の吸入で死亡例は見られなかつた。
4. 赤血球数及び血色素量は各濃度共吸入直後一時的増加を来し、以後吸入回数の増加に伴い次第に減少を来した。5,000 p. p. m. 以上では末期に大小不同症著明となり、又畸型赤血球の出現も認めた。

文

- 1) F. Flury u. F. Zernik : Schädliche Gase, 277 (1931)
- 2) F. Patty : Industrial Hygiene & Toxicology, Vol. II, 751.
- 3) F. T. Hunter : Journal of Ind. Hyg. & Toxicol., Vol. 21, 331—354 (1939)
- 4) H. H. Schrenk, W. P. Yant, S. J. Pearce & R. R. Sayers : J. of Ind. Hyg. & Tox., Vol. 22, 53 (1940)
- 5) 吉本一郎 : 福岡医学会誌, 45巻, 2号, 別冊 (昭29)
- 6) 佐野 籐 : 日本血液学雑誌, 2巻, 4号, 415 (昭13)
- 7) J. Srbová, J. Teisinger & S. Skramovsky : Archives of Industrial Hygiene and Occupational Medicine, Vol. 2, 1—8 (1950)
- 8) H. H. Schrenk, W. P. Yant, S. J. Pearce & F. A. Patty & R. R. Sayers : J. of Ind. Hyg. & Tox., Vol. 23, 20 (1941)
- 9) Selling, L. : Beitr. zur Pathol. Anat., 51 (3) 576—631 (1911)
- 10) Neumann, W. : Deutsch. med. Wschr., 41

5. 白血球数は各濃度共吸入直後著明な増加を来し以後は急激に減少した。その中「仮エ」細胞は百分率及び絶対数共に特に著明な影響を受け、塗抹標本では該細胞の固有顆粒は次第に染色不良となり代つて中毒性顆粒の出現を認めた。

6. 網状赤血球数も吸入を続けるに伴い一時著明に減少するが末期には反つて増加の傾向を示した。

7. Ether 硫酸比及び Phenol (遊離型、結合型共)は吸入後24時間全尿の値が最高となり、次の24時間全尿の値は既に正常値に復帰した。Ether 硫酸比では吸入濃度と24時間全尿値との間にはほぼ一定の関係が認められた。

稿を終るに当り、終始御懇篤なる御指導並びに御校閲を賜つた恩師大田原一祥教授に深謝の意を捧げると共に御助言を賜つた緒方助教授に謝意を呈す。

(本論文の要旨は昭和32年2月第66回岡山医学会総会並びに昭和32年4月第27回日本衛生学会総会に於て発表した)

献

- (14) 394—396 (1915)
- 11) Pappenheim : Zeit. für exp. Path. u. Th., Bd. 15 (1914)
- 12) Silbersberg : Deutsch. Med. Wschr., Nr. 19, 438 (1928)
- 13) 多田羅 : 実験医学雑誌, 7巻, 9号, 880 (大正12年)
- 14) 碇 : 大阪医学会雑誌, 29巻, 7号, 2327 (昭5) 8号, 34, 7 (昭5)
- 15) 小山 : 熊本医学会雑誌, 7巻, 7号, 643 (昭6)
- 16) 中村 : 長崎医学会雑誌, 14巻, 12号, 2145 (昭11)
- 17) 横山 : 岡山医学会雑誌, 51巻, 594号, 2177 (昭14)
- 18) 吉岡 : 労働科学, 29巻, 2—4号 (昭28)
- 19) 南浦 : 労働科学, 28巻, 9号, 691 (昭27)
- 20) Greenburg, L., Goldwater, L. J. & Smith, A. R. : J. of Ind. Hyg. & Tox., Vol. 21 (8) P. 395—420 (1949)
- 21) Goldwater, L. J. & Tewksburg, H. P. : J. of Ind. Hyg. & Tox., Vol. 23 (6), P. 217—231 (1941)

- 22) 宮本：長崎医学会雑誌，15巻，9号，1805（昭和12）
23) 志摩：日本微生物学雑誌，19巻，12号（大14）
24) E. J. Robinson & D. R. Climenko. J. of Ind. Hyg. & Tox., Vol. 23, 232 (1941)
25) Korányi : Deutsch. Med. Wshr. 41 (14) 394 (1915)
26) A. E. Braunstein & A. N. Parshin : Biochem. Zeitschr., Bd. 235, 311 (1928)
27) 渡辺巖一：労働科学，29巻，4号，176 (1953)
28) 大野，中村 鉄鋼労働衛生，I (3) 32—38 (1952)
29) 戸田，渡辺：鉄鋼労働衛生，II (2) 39—44 (1953)
30) 林：東京医事新誌，3069号，329（昭和13）

Studies on Benzene Poisoning

Part 2 The Influence of Inhaled Benzene on Blood Picture, Ethereal Sulfate Ratio and Phenol in the Urine and Clinical Symotoms in Rabbits

By

Kiyoshi SUGAHARA

Department of Public Health, Okayama University Medical School
(Director: Prof. K. Ohtahara, M. D.)

For the purpose of inducing benzene poisoning in the rabbits by inhalation of benzene, the author devised a new type of generator and inspirator of benzene gas to be maintained at a constant concentration and performed experiments of benzene inhalation with rabbits and guinea-pigs; and obtained the following results:

1. In the benzene inhalation with the rabbits, at the concentration of 15,000 p. p. m. or more, test rabbits died within several hours, and at the concentration of 10,000 p. p. m., they died within 3 weeks, and at 5,000 p. p. m. in a month. However at the concentration of 2,000 p. p. m. they all survived.

2. In the case of the guinea-pigs benzene inhaled was exhaled again almost completely within 5 hours after cessation of the inhalation.

Hematological changes:

1. In general, at all concentrations, the red cell count, leucocyte count and hemoglobin content temporarily increased immediately after inhalation, but thereafter they decreased by degrees in the course of repeated inhalation. As for the leucocyte series, pseudo-eosinophil leucocyte had obviously sustained effect on both relative percentage and absolute counts, and also the leftward nuclear shift was observed.

2. The reticulocyte count also by inhalation brought about an obvious increase temporarily, but on the other hand, it tended to increase in the last stage.

3. On the smear preparation, staining of proper granules of pseudo-eosinophil leucocytes grew poor by degrees, and when benzene was inhaled at the concentration of 5,000 p. p. m. or more, there appeared toxic granules, and violent anisocytosis and poikilocytosis was observed in the last stage.