慢性中毒時における生体耐性変化に 関する実験的研究

Latent Effects of Slight and Chronic Industrial Poisoning

—Indicated by Death Rate Through a Secondary Heavy Stress of
Either Chemical or Physical Nature—

慶応義塾大学医学部衛生学・公衆衛生学教室（主任 原島進教授）

中 元 藤 茂

Fujishige Nakamoto

Department of Preventive Medicine and Public Health,

School of Medicine, Keio University

(Director: Prof. Susumu Harashima)

産業界においては、有害な化学薬品の取扱われる機会が多く、産業医学上その慢性中毒の研究ははなはだ重要である。

ところで慢性中毒は急性中毒とは症状も異なることが多く、また慢性中毒の指標もベンゼンのごとく、比較的是つかりした血液所見のごときをもつものもあるが、二硫化炭素（以後 CS_2 と称す）のごときは、早期指標はつかみ難い。したがってこのようなものは、衛生学的忍限度の決定もまたなかなか困難な状況である。

昭和32年9月、純系マウスの生理的特徴を研究する目的をもつて、 CS_2 の慢性中毒を純系マウスを用いておこない、一応目的の検査を終了してから、実験動物を対照群とともに CS_2 1000 ppm にて、急性中毒を起させてみた。この際増田は曝露群と対照群の間に、体重その他の検査項目には著明な差異がみられないにもかかわらず、致死率に異常な差異のあることを知った。

この事実、実験的 CS_2 慢性中毒研究において、一つの指標となり得るように推定され、研究にある指針を与えるものではないかと、はなはだ興味を覚えるのである。

したがって、この事実は常に出現するものかどうか、またあらゆる慢性中毒に応用出来るものかどうか、系統的に研究してみる必要がある。これが本研究の発端であり、目的である。

実験は設備の都合上、慢性中毒は CS_2 、ベンゼン、一酸化炭素（以後 CO と称す）を用いて起した。実験動物

にはマウスを用い、慢性中毒動物の耐性検査には、二次的に前述の CS_2 と物理的負荷として高熱負荷による致死率を指標とした。

実験方法

I. 本実験の概要 表 I

実験動物としてマウスを用い、 CS_2 、ベンゼン、CO の三種のガスによる慢性中毒をひき起せしめた。慢性中毒の指標としては、体重、血液所見を調べ、最後に CS_2 高濃度負荷および高熱負荷を二次的に起こない、その際の負荷による致死率と各指標間の関係を調べたのが事実実験の大約である。

ここに、 CS_2 とベンゼンの慢性中毒実験においては、慢性ガス曝露後直ちに CS_2 高濃度負荷を行つた群（以後直後 CS_2 負荷群と称す）と慢性ガス曝露後9日の曝露中止期間を置き、慢性中毒の回復過程を見込んで CS_2 高濃度負荷の際には被検動物体内には CS_2 が残留しない状態にした群（以後回復過程を見込んだ群と称す）とし、これらと慢性ガス曝露後直ちに高熱を負荷した群（以後直後高熱負荷群と称す）とともに3群を用いて実験した。

CO 慢性中毒実験は 0.1% CO ガス曝露群（以後 0.1% CO 群と称す）と 0.03% CO ガス曝露群（以後 0.03% CO 群と称す）に分け、それぞれを負荷の種類に応じて CS_2 高濃度負荷群（以後直後 CS_2 負荷群と称す）と直後高熱負荷群とした。

表 I 実験計画表

慢性曝露物質 (濃度)		実 験 項 目							
組 分 け		系統 (性)	マウス数 曝露/対照	曝 露 日 数	体 重	ヘ モ グ ロ 量	赤 血 球 数	白 血 球 数	致求 死め 率方 次荷 の (負 的)
CS ₂ ガス 300 ppm	直 後 CS ₂ 負 荷 群	} SM (♂)	30/34	51	○	} 共 通 ○			CS ₂ CS ₂ 熱
	恢 復 過 程 を 見 込 ん だ 群		20/20	60	○				
	直 後 高 熱 負 荷 群		10/10	34	○				
ベン ゼン ガス 200 ppm	直 後 CS ₂ 負 荷 群	} SM (♂)	30/34	51	○	} 共 通 ○		} 共 通 ○	CS ₂ CS ₂ 熱
	恢 復 過 程 を 見 込 ん だ 群		20/20	61	○				
	直 後 高 熱 負 荷 群		10/10	35	○				
CO ガス 0.03%	直 後 CS ₂ 負 荷 群	} SM (♀)	18/28	42	○	} 共 通 ○	} 共 通 ○		CS ₂ 熱
	直 後 高 熱 負 荷 群		10/19	40	○				
CO ガス 0.03%	直 後 CS ₂ 負 荷 群	SM (♀)	31/28	50	○	} 共 通 ○	} 共 通 ○		CS ₂ 熱
	直 後 高 熱 負 荷 群	ddN (♀)	17/18	50	○				

○印：検査せる項目

II. 装置

A. ガス曝露装置

1.送風装置, 2.ガス発生装置, 3.動物曝露箱, 4.排気装置の4部からなり, 連結は上記の順序である。

a. 送風および排気装置

共に同様で, 日立の誘導モーターに送風量12.6 l/分のファンを取り付けてある。

b. CS₂ とベンゼンガス発生装置

可及的に化学的に純なる特級 CS₂ またはベンゼンを用い, これらの液面を送風装置から送られる空気と接触せしめ, 液面積および容器中の液の高さは常に同一であるようマリOTT瓶を使用した。これによって, 動物曝露箱内に CS₂ またはベンゼンの一定濃度の空気を送ることが出来た。

c. CO発生装置

2 l 容のガラス瓶に, 内径 8 mm のガラス管をゴム栓を通して二本挿入, 一本を瓶中の水に先端を入れ, 他方は液面より離し, 水中に入れた方のガラス管に燃料用市販ガスを誘導して泡立たしめ, ガスの流入速度を見得るようにし, 他方のガラス管から出るガスを送風装置から送られる空気に混合して, 動物曝露箱内に一定濃度のガスを導いた。ガス濃度はガス発生装置の栓を加減して一定にした。

d. 動物曝露箱

容積は80×80×120立方cmで四面にガラスの観察用窓を取付けた木製の箱である。内面はトタン張で気密に作

製した。

B. 高熱負荷装置

容積60×90×60立方cmの細菌培養用の恒温器を用いた。熱源は電気で, これによって器内の温度を高め, 予備実験によって動物に公平な熱負荷の加わることを確めた。

III. 実験動物

実験動物中央研究所より入手した SM 系マウスを主として用いた。CO ガス実験の直後高熱負荷群のみ ddN 系を使用した。性別とうは表 I に示した。実験終了に至るまで特に配慮したものにはマウスの飼育がある。もつぱら安東, 田嶋の動物実験法により, 次の諸点に注意を払った。

1) 動物飼育室の清浄

なるべく他動物の飼育をさけ, 感染防止に務めた。

2) 温度と湿度の調節と換気

夏季はクーラー, 冬季は温水暖房で不十分な場合にはさらに電気ストーブを用い, 室温 22°C を保つように努め, 排水などに留意した。またファンにより常時換気をおこなった。

3) 飼育箱と飼料及び管理

東洋化工機製の Clea 型飼育箱を, 日光消毒の後用い飼料はオリエンタル酵母の固形飼料で, 水は水道水を水瓶にて給与した。なお, 白菜を週一回投与し, 床敷には木毛を用い, 約一週毎にとりかえ, 糞尿処理は毎日おこなった。

IV 検査項目

1) 体重測定

1 g単位目盛付バネばかりを使用し、測定日は実験成績の項に記載した。

マウスにはピクリン酸にて目印をつけ、一匹ずつの経過を追った。

2) 血液検査

体重増加率が停止する頃を目標とし、二次的の負荷による致死率を調べる3～4日前に、尾の根本より1cm位のところを切断して採血しCS₂慢性中毒実験群ではヘモグロビン量、ベンゼン慢性中毒実験群ではヘモグロビン量と白血球数、CO慢性中毒実験群ではヘモグロビン量と赤血球数を測定した。

尾の切断部は直ちに圧迫止血を行い、条件を同一にした後、すべてのマウスにつきおこなった。

なお採血の為のマウスの選択は、慢性中毒の種類別に、すなわちCS₂慢性中毒群、ベンゼン慢性中毒群、0.1%CO慢性中毒群、0.03%CO慢性中毒群の4群からそれぞれ任意に適當数(各図に記入)の曝露群と対照群のマウスを選び、致死率を求める時の二次的の負荷別には区別をしなかつた。

a. ヘモグロビン量の測定

酸化ヘモグロビン法を用い、検量曲線は、Van Slykeの一酸化炭素抱合能を基準として求め、光電比色計によつて定量した。

b. 白血球数、赤血球数の測定

日本血液学会検定のBurker-Turk型計算盤を使用し、二回測定して平均をとった。

V ガス濃度測定法

CS₂ガスはチエチルアミン法を用い、光電比色計により定量した。

ベンゼンガスは硫酸ホルマリン試薬による測定法による、光電比色計を用いた。

COガスは北川式検知管によつた。

VI ガス曝露法

a. CS₂慢性中毒実験

前述せる装置を用いて、CS₂ガス慢性曝露をおこなつた。マウス数、曝露期間については表Iに記載した。

曝露群は毎日CS₂ガス300ppmで、8時間曝露し、恢復過程を見込んだ群のみ、慢性曝露後9日の曝露中止期間を置いた。

b. ベンゼン慢性中毒実験

CS₂慢性中毒実験と同様の方法で曝露した。マウス数曝露期間は表Iに記載してある。

曝露群のベンゼン曝露濃度は200ppmで、1日8時間曝露した。恢復過程もCS₂の場合と同様である。

c. CO慢性中毒実験

図1 CS₂慢性中毒実験(直後CS₂負荷群)

(恢復過程を見込んだ群)

(直後高熱負荷群)

ヘモグロビン量(共通)

前述の装置により、0.1%、0.03%のCOガスに1日8時間、それぞれ曝露をおこなった。用いたマウス数、曝露期間は表Ⅰに記載してある。

VII 致死率の求め方

a. CS₂ 高濃度負荷による法

CS₂ 1000 ppm で、二次的に実験動物を約10時間曝露し、24時間目の致死率を調べた。

この時の装置は慢性曝露の場合と同一である。

b. 高熱負荷による法

前述の恒温器で気温が40℃になるように、二次的に熱を負荷し、終始観察しながら数時間後に、直ちに致死率を調べた。

実験成績

I. CS₂ 慢性中毒実験群

1. 体重増加率 (図1に示す)

曝露開始時の各マウスの体重を100として8日、16日、31日、43日、58日の体重増加率(他の実験群も体重はすべて増加率とした)につき検討した。(今後も同様曝露開始日から起算する)

最終測定日のところでは体重増加率の95%信頼限界を矢印で示してある。

熱負荷を加えたものゝ体重についてみるとCS₂曝露群がやや著明に対照群を上廻っている。直後CS₂負荷群でも曝露群はやや上廻り、恢復過程を見込んだCS₂負荷群では、曝露群がやや下廻っているが、それぞれ対照に比して有意性はない。

2. ヘモグロビン量 (図1に示す)

ヘモグロビン量は、前述のごとく直後CS₂負荷群、恢復過程を見込んだ群および直後高熱負荷群共に共通で、負荷数日前の測定によると、その平均値、標準偏差、95%信頼限界は、曝露群ではそれぞれ16.75、0.6、±0.43 g/dlであつて、対照群ではそれぞれ16.14、0.64、±0.37 g/dlで、両者の平均値はt検定により、5%危険率で有意性がみられ、曝露群が高値を示した。

3. CS₂ および高熱負荷による致死率 (表Ⅱに示す)

致死率の統計的検定は、直後CS₂負荷群と恢復過程を見込んだ群ではFisher氏の直接確率計算を用い、直後高熱負荷群ではχ²検定によつた。

CS₂負荷によるCS₂曝露群の致死率と恢復過程を見込んだ群の致死率とはそれぞれ対照に比して、大であつて著明な有意差があり、直後高熱負荷群でも、CS₂曝露群の致死率は対照に比し、5%以下の危険率で有意に大であつた。それぞれの確率は表に記載してある。

II. ベンゼン慢性中毒実験群

1. 体重増加率 (図2に示す)

直後CS₂負荷群および恢復過程を見込んだ群では、これらの体重増加率は共に対照群が曝露群を上廻っているが、直後高熱負荷群では逆に、対照群が曝露群を下廻り総合的に見てまた統計的にも、この程度のベンゼン曝露は体重に、さしたる影響を与えていない。

2. ヘモグロビン量 (図2に示す)

前述のように、ヘモグロビン量は、直後CS₂負荷群、恢復過程を見込んだ群および直後高熱負荷群に共通で、その平均値、標準偏差、95%信頼限界はベンゼン曝露群

表Ⅱ 致死率総括表

群	別	致死率		曝露対照間の差の確率	有意性
		曝露群	対照群		
CS ₂ 慢性中毒実験	直後CS ₂ 負荷群	18/30=60%	0/34=0%	0.0000024%	***
	恢復過程を見込んだ群	18/18=100%	2/20=10%	0.000000565%	***
	直後高熱負荷群	10/10=100%	6/10=60%	4.4%	*
ベンゼン 慢性中毒実験	直後CS ₂ 負荷群	3/29=10%	0/34=0%	9.2%	**
	恢復過程を見込んだ群	14/19=74%	2/20=10%	0.00506%	
	直後高熱負荷群	5/9=56%	3/10=30%	25%	
0.1% CO 慢性中毒実験	直後CS ₂ 負荷群	12/28=43%	10/18=56%	(70~80)%	
	直後高熱負荷群	5/10=50%	11/19=58%	(98~99)%	
0.03% CO 慢性中毒実験	直後CS ₂ 負荷群	14/31=45%	12/28=43%	(80~90)%	
	直後高熱負荷群	8/17=47%	9/18=50%	(80~90)%	

***: 有意性顕著

** : 有意性著明

* : 有意性 (5%水準)

図 2 ベンゼン慢性中毒実験(直後 CS₂ 負荷群)

(恢復過程を見込んだ群)

(直後高熱負荷群)

では、15.29, 0.99, ± 0.71 g/dl であつて、対照群ではそれぞれ16.14, 0.64, ± 0.89 g/dl であり、曝露群が対照群を下廻り、両者の平均値は t 検定で危険率 5% の差がみられた。

3. 白血球数 (図 2 に示す)

白血球数は、前述のごとくベンゼン中毒実験群を通じて共通で、その平均値、標準偏差、95%信頼限界は、ベンゼン曝露群ではそれぞれ 102.35, 64.7, ± 39.5 ($\times 10^3$) であり、対照群ではそれぞれ 121.68, 34.8, ± 16.6 ($\times 10^3$) である。この両者の平均値の間に統計的差異はない。

4. CS₂ および高熱負荷による致死率 (表 II に示す)

図 3 0.1% CO 慢性中毒実験

(直後 CS₂ 負荷群)

(直後高熱負荷群)

ヘモグロビン量(共通)

赤血球数(共通)

致死率検定は Fisher 氏の直接確率計算によつた。その結果、恢復過程を見込んだ CS₂ 負荷群ではベンゼン曝露群と対照群との間に著明な有意性を示し、曝露群の致死率が対照よりも大であつた。直後 CS₂ 負荷群でもベンゼン曝露群の致死率が対照より大なる方向に傾いたが危険率は 9.2% であつた。

高熱負荷群では対照群とベンゼン曝露群との致死率の差には有意性を全く生じなかつた。確率はすべて表に記載してある。

III 0.1% CO 慢性中毒実験

1. 体重増加率 (図 3 に示す)

体重平均値では、直後 CS₂ 負荷群、直後高熱負荷群と

図 4 0.03% CO 慢性中毒実験

(直後 CS₂ 負荷群)

(直後高熱負荷群)

ヘモグロビン量 (共通)

赤血球数 (共通)

も、対照群は 0.1% CO 曝露群に比し、可成上廻っている。体重測定日は 7 日、15 日、26 日、39 日、であり、図の書き方は前述して来た方法に準じる。

2. ヘモグロビン量 (図 3 に示す)

前述のように、ヘモグロビン量は 0.1% CO 中毒実験に共通で、その平均値、標準偏差、95% 信頼限界はすべて 0.1% CO 曝露群ではそれぞれ 22.4, 1.4, ± 1.0 g/dl であつて、対照群ではそれぞれ 16.2, 0.75, ± 0.54 g/dl であつた。両者の平均値の差は t 検定で危険率 0.1% 以下の著明な有意性がみられた。すなわち、曝露群の方がはるかに高値を示した。

3. 赤血球数 (図 3 に示す)

前例のごとく、この実験群に共通で、赤血球数の平均値、標準偏差、95% 信頼限界はすべて 0.1% CO 曝露群ではそれぞれ 1604.9, 21.8, ± 15.7 ($\times 10^4$) で、対照群ではそれぞれ 1030.6, 19, ± 14 ($\times 10^4$) でありこれも 0.1% 以下の危険率で曝露群のはるかに高値を示した。

4. CS₂ および高熱負荷による致死率 (表 II に示す)

χ^2 検定を用いて、0.1% CO 曝露群と対照群との致死率の差異を計算したが、表に記載したごとく、有意性は全くない。

IV 0.03% CO 慢性中毒実験

1. 体重増加率 (図 4 に示す)

体重測定日は 15 日、23 日、34 日、47 日である。直後 CS₂ 負荷群では対照群の体重が 0.03% CO 曝露群の体重よりやや上廻るが、両者は非常に相似の曲線を示し、著明な差はみられない。

直後高熱負荷群では、対照群の体重は曝露群のそれを上廻り、20 日～30 日の間で、両者の差が最も大であるが、50 日近くなるとほとんど差がなくなっている。

2. ヘモグロビン量 (図 4 に示す)

ヘモグロビン量は、前例と同じく、0.03% CO 中毒実験を通じて共通で、その平均値、標準偏差、95% 信頼限界はすべて 0.03% CO 曝露群ではそれぞれ 16.81, 0.8, ± 0.58 g/dl で、対照群ではそれぞれ 16.22, 0.75, ± 0.54 g/dl であり、両者の間に統計的差異はない。

3. 赤血球数 (図 4 に示す)

前記と同じく、この実験群を通じて共通で赤血球数の平均値、標準偏差、95% 信頼限界はすべて 0.03% CO 曝露群では 913.8, 66, ± 48 ($\times 10^4$) で、対照群ではそれぞれ 1030.6, 57, ± 41 ($\times 10^4$) であり、統計的に 0.1% 以下の危険率で有意差を生じ、対照群の方が高値を示した。

4. CS₂ および高熱負荷による致死率 (表 II に示す)

両者とも、一見してわかるごとく、0.03% CO 曝露群と対照群との致死率の差はない。

考 按

得られた実験成績を致死率を中心に考察する。

I. 中毒指標のとり方

まず、本実験に用いた指標については実験遂行上なるべく簡単でかつ比較的早期に慢性中毒の診断に役立つものを選ぶよう務めた。

すなわち、CS₂ は脂溶性で麻酔作用を有し、高濃度の吸入では痙攣、呼吸中枢麻酔を来し、主として神経毒であるが慢性中毒の際には二次性低血球素性の貧血を来すという点を応用した。

ベンゼンは脂溶性で急性では神経毒の性質が強く、慢性中毒の時は著明な白血球の減少並びに赤血球、血小板の数もまた減少し、大球性貧血の像を示すと云われている。従つて、ヘモグロビン量の測定に白血球数の測定も加えた。

CO 慢性中毒の際の指標については、生体に一酸化炭素が吸入されると、ヘモグロビンと結合して安定な一酸化炭素ヘモグロビンを生じ、低濃度の CO を長期にわたり吸う時は赤血球数の増多を生じると云われる。従つて赤血球数の測定を加えた。

また CO の場合、人間では0.02%で頭痛や頭のぼつとする感じが起り、0.1%では1時間以内で意識不明、4時間で致命的といわれている。

従つて、急性中毒の下限量並びに慢性中毒量附近を用いて動物実験を行ったものである。

なお、体重の測定は健康の一つの測度として慣用され、中毒方面でも、慢性中毒患者には体重の減少のあることは久保田、吉岡も記しているので、慢性中毒の研究には重要な項目と考え、これを選んだ。

II. 致死率と体重

CS₂ 慢性中毒実験では、直後 CS₂ 負荷群、恢復過程を見込んだ群、直後高熱負荷群の3群と総合的にみて、CS₂ 慢性中毒による体重変化と致死率との関係は特別のものはみあたらない。かえつて、直後高熱負荷群では、CS₂ 曝露群が体重では対照群を上廻っているが、致死率では明らかに反対の結果を示している。すなわち、慢性中毒は体重に変化を与える程のものではなかつたのに、致死率がこの軽度と思われる慢性中毒を証明したという結果になつた。

ベンゼン慢性中毒実験では、CS₂ 中毒の場合と同様に、体重変動と致死率との関係はみられない。

0.1% CO 実験における体重は直後 CS₂ 負荷、直後高熱負荷両群とも対照群が0.1% CO 曝露群を上廻り、致死率は共に対照群がかえつて多少上廻っている興味ある傾向がある。

0.03% CO 実験では、直後 CS₂ 負荷群、直後高熱負荷群共に体重は対照群が0.03% CO 曝露群を上廻っているが、致死率には両者間の差はない。従つて、0.1%、0.03% CO 両群とも、体重増加率は対照群がすぐれていたが、特に体重と致死率の著明な関係はない。一般に中毒学の常識として、体重変動は中毒の重要な指標と考えられるが、本実験ではこのことを証明する成績も得られず、また否定も出来なかつた。

III. 致死率とヘモグロビン量

CS₂ 慢性中毒実験群のヘモグロビン量は曝露群が対照群よりも高値を示したが、これから両群の致死率の差の有意性を説明出来ぬし、特別の関係があるとみなす程の大なる相関はなかつた。

ベンゼン慢性中毒実験群のヘモグロビン量は予期のごとく、曝露群が対照群に比して低値を示した。致死率も曝露群が大となつた。ヘモグロビン量の減少、致死率の増加が平行関係にあることは注目に値する。

0.1% CO 慢性中毒実験群のヘモグロビン量は著明に有意に対照群に比し高値を示した。しかも、致死率による耐性は曝露群が強いような傾向を示した。

0.03% CO 慢性中毒実験群のヘモグロビン量はやや対照群よりも曝露群の方が増加の傾向があるが、致死率との間に特別の関係はない。

IV. 致死率と白血球数

ベンゼン慢性中毒実験における白血球数はやや曝露群が対照群よりも減少し、致死率もまた曝露群が耐性減少の方向を示し、両指標間には相関が認められた。

V. 致死率と赤血球数

0.1% CO 慢性中毒実験における赤血球数は、著明な有意性をもつて、曝露群は対照群よりも増加し、致死率は耐性増大の方向に傾いている。すなわち、曝露した方が耐性の増強を思ひしめる。

0.03% CO 慢性中毒実験では、赤血球数は曝露群の方が対照群より低値を示したが、致死率との間に特別の関係はない。

VI. 致死率と慢性中毒の恢復過程

組織が慢性中毒によつて侵されると仮定して、その恢復過程に9日を見込んだ実験をCS₂ とベンゼン慢性中毒でおこなつたわけである。

これによると、9日の曝露休止期間を置いてもCS₂、ベ

ンゼン共に致死率は依然として曝露群が大であつた。特にベンゼンの場合は恢復過程を置いた方が、致死率の差が増大しているが、この場合、恢復過程を置かない実験の対照群の死亡率が零であるので、もう少し長時間負荷を加えた方が、致死数の差は大きく出たであろうと推定されるのである。恢復過程を置いたためになお耐性が減じたとはもちろん考えられない。従つて、9日の恢復過程では、致死率としての耐性はなかなか恢復しないと思われる。何らかの生体の異常が持続しているのであろう。

VII. 致死率の総合的考察

以上の各実験成績と致死率との関係をみて来たが、最後に一般的に考察してみる。

薬物学的方面では、ある薬物の作用を調べる場合、致死率を統計的に扱い、LD₅₀を出すことは常套手段として利用されている。また最近放射線生物学、並びに免疫学方面にも放射線照射あるいは細菌感染による生体耐性の変化を何らかの物質の大きな二次的負荷による致死率を指標として測ろうとする文献が散見せられるようになって来た。

しかし、産業医学的に眺める時は、まだその例をみないように思われる。

CS₂慢性中毒実験をふりかえると、ここでは致死率と密接な関係ある指標はなかった。

これは反面より考えると、致死率は中毒の指標として独立の価値をもち、この程度のCS₂慢性中毒判定の指標となり得ることを示していると云えよう。

ベンゼン慢性中毒実験においては、致死率は曝露群が対照群より相当高値を示してはいるが、ヘモグロビン量および白血球数もかなり鋭敏に影響されているようであり、ここでは致死率は独立して中毒の指標としての価値をもつ程ではないようである。しかしはなはだ著明な致死率の差を生じていることは興味あることであつて、血液変化は生命にとって不利な変化過程であることを示している。

CO慢性中毒の場合は0.1%と0.03% CO群とを総合して、致死率は決して対照に比し有意性のある変化を示さないが、0.1% CO群の場合は対照群の致死率が曝露群より増大していることは、ヘモグロビン量および白血球数が曝露群よりも少い事実と考え合わせて、軽度のCOかまた曝露は生体に有利に働く適応現象であるのではなからうか。石津はCO低濃度曝露による一酸化炭素ヘモグロビン形成の為に組織の酸素欠乏を克服しようとする生体反応が起り、白血球数が増加し、間歇高濃度曝露をする時は、この作用が起らず貧血に傾むくと云う意

見を述べているが、ある程度証明されたことになるう。

以上のごとき結論に達したが、その応用方面を考えると、従来の慢性中毒研究では、病理組織学的所見に重点が置かれ、病理学的変化を生ずる迄の生理学的乃至は生化学的变化の状態の推定が中心になつたように思われ、本実験に示したごとき致死率の研究は慢性中毒の研究に、動物実験上より一つの方法論を提供するものではなからうかと思われる。

結 論

産業界に應用の多いCS₂、ベンゼン、CO三種のガスを用いて、マウスの慢性中毒実験をおこない、適当の時期にCS₂高濃度負荷および高熱負荷を二次的に施し、その際の致死率を観察した。

また、これらの動物の体重、血液所見などの指標との関係を調べ、次の成績を得た。

1. CS₂慢性中毒においては、CS₂高濃度または高熱負荷による致死率は独立の価値ある慢性中毒の指標となる。

2. ベンゼン慢性中毒では、CS₂高濃度または高熱負荷による致死率はほぼ血液所見と平行して変化する。

3. CO慢性中毒では、CO曝露群のヘモグロビン量赤血球数の増加がみられ、CS₂高濃度あるいは高熱負荷による致死率は曝露群が対照群よりもやや低い傾向があるように思われた。

この事実は、CO曝露時のヘモグロビン量と赤血球数の増加を生体の適応作用とする一つの意見にある程度証拠を与えるのではないかと考えられる。

4. 以上の結果は慢性中毒の研究に動物実験上の一つの方法を提供するように思われる。

終りに、終始御指導御校閲いただいた原島進教授並びに種々御助言下さった増田義徳博士に深甚なる謝意を表す。

文 献

- 1) 労働科学辞典：p. 102, 河出書房, 東京, 1949.
- 2) 労働科学辞典：p. 4
- 3) ビスコスレイヨン工業の労働衛生：p. 126, 日本化学繊維協会, 労働衛生研究会編, 日本化学繊維協会, 東京, 1954.
- 4) ビスコスレイヨン工業の労働衛生：p. 90.
- 5) 増田義徳：未発表.
- 6) 安東洪次, 田嶋嘉雄：動物実験法, p. 255, 朝倉書店, 東京, 昭31.
- 7) 安東洪次, 田嶋嘉雄：p. 314.
- 8) 久保田重孝他：写真でみる職業病検診の手技, 血

- p. 5, 日本加徐出版株式会社, 東京, 昭 31.
- 9) 大草寛, 多田治: 環境の有害物測定法, p. 530, 労働科学研究所, 東京, 1957.
- 10) 北川徹三: 迅速ガス分析法の研究 (第 3 報), 一酸化炭素の迅速分析法, 高圧瓦斯協会誌, 13, 9, 昭 24.
- 11) 成実清松, 坂井忠次: 数理統計学要説, p. 149, 培風館, 東京, 昭 27.
- 12) 鳥井敏雄他: 医学と生物学の為の推計学, p. 109 東京大学出版会, 東京, 1954.
- 13) Lawrence, J. F.: Industrial Toxicology, p. 246, The Williams & Willkins Company, Baltimore, 1957.
- 14) 外山敏夫, 草野弘: 二硫化炭素の吸収と排泄, 医学と生物学, 27, 83, 昭 28 (第 1 報), 27, 151, 昭 28 (第 2 報).
- 15) 小林治一郎: 二硫化炭素の吸入, 排泄及び体内分布に関する実験的研究, 国民衛生, 21, 43, 1951.
- 16) 倉田海男: 二硫化炭素中毒に依る貧血症の考察, 日本血液学会誌, 4, 1, 昭 15.
- 17) 13) の p. 223.
- 18) Schrenk, H. H., Yant, W. P., Pearce, S. J., Patty, F. A. and Sayers, R. R.: Absorption, distribution and elimination of benzene by body tissues and fluids of dogs exposed to benzene vapor. J. Indust. Hyg., 23, 20, 1941.
- 19) 13) の p. 183.
- 20) 久保田重孝: 最近の職業病, p. 161, 山水社, 東京, 昭 28.
- 21) 吉岡淳: Benzene 中毒の研究, 労働科学, 31, 773, 昭 30.
- 22) 池田良雄: 薬物致死量集, p. 214, 南山堂, 東京, 昭 28.
- 23) Perkins, E. H., Donaldson, D. M. and Marcus, S.: Susceptibility to Infection as a function of postirradiation time following oral change, J. Immunol., 76, 169, 1956.
- 24) Kaplan, H. S., Speck, R. S. and Jawetz, E.: Impairment of Antimicrobial defences following total body irradiation of mice, J. Lab. Clin. Med., 40, 682, 1952.
- 25) Schechmeister, I. L., Bond, V.P. and Swift, M. N.: The susceptibility of irradiated mice to infection as a function of post-irradiation times, J. Immunol., 68, 87, 1952.
- 26) Frank, E. D., Davidoff, D., Friedman, E. W. and Fine, J.: Host resistance to bacteria in haemorrhagic shock, effect of hypothermia on clearance of intravenously injected bacteria, Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 91, 188, 1956.
- 27) Malkiel, S. and Hargis, B. J.: Histamine sensitivity and anaphylaxis in the pertussis vaccinated rat, Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 81, 689, 1952.
- 28) 石津澄子: 慢性 CO の中毒に関する研究, 労働科学, 27, 515, 昭 26.
- 29) Golblatt, M. W.: Research in industrial health in the chemical industry, Brit. J. Indust. Med., 12, 1, 1955.

(受付 1960 年 1 月 20 日)