原 著

トルエンを主とした有機溶剤使用者に
みられた間脳症候群の2症例

竹内 康浩*, 西崎 恒男**, 高城 晋**, 馬淵 千之**

DIENCEPHALIC SYNDROME IN TWO WORKERS
EXPOSED MAINLY TO TOLUENE VAPORYasuhiro TAKEUCHI†, Tsuneo NISHIZAKI††, Susumu TAKAGI†† and
Chiyuki MABUCHI††

Large amount of organic solvents is used in the processing industries and most of these industries are medium or small enterprises. Therefore, health of workers working there is liable to be disturbed by organic solvents. And as the workers exposed to organic solvents usually complain of indefinite ailments, recently health of workers exposed to organic solvents became to be studied endocrinologically and neurologically.

Two workers exposed to organic solvents in a paints industry consulted us and complained of dizziness, headache, tinnitus, insomnia, slight fever, disturbance of appetite, decrease of body weight, cramp of lower extremities, etc. And in our clinical examination, hypofunction of diencephalon-hypophysis-adrenal cortex system, hypesthesia on one side, continuous slight fever, slight orthostatism, abnormal EEG etc. were found and diagnosed as diencephalon syndrome.

Working conditions were investigated. This paints industry is medium enterprise but the work room where the two patients were working was small and ventilated not sufficiently. And it was found that the two workers were being exposed to toluene vapor of which concentration ranged from several hundred ppm to one thousand and several hundred ppm and to smaller concentration of other organic solvents. Therefore, it was thought that the disorders of these two patients were caused chiefly by exposure to toluene vapor.

The two patients were detached from the work place and treated in our hospital, but disorders of them were not rapidly improved.

In view of these serious health disorders of the two workers, we think it is very important that the toxicity of organic solvents should be still more studied especially concerning the effect to the endocrine and nervous systems, and that the working conditions in work place using organic solvents should be still more improved for prevention of organic solvent poisoning.

緒 言

わが国の化学工業の急速な発展にともなって、トルエンをはじめとした有機溶剤の生産量もますます増大し、その利用の範囲も拡大している。そのなかで、有機溶剤を使用する加工部門は使用方法が容易であるために中小零細企業に多く、他の劣悪な労働条件と重なって、しば

しば労働者の健康障害をひきおこしている。わが国では有機溶剤中毒予防規則制定以来、ベンゼンなどいわゆる毒性の強い有機溶剤の使用は少なくなり、それにかわって毒性の少ないと考えられている有機溶剤、すなわちトルエン、ノルマルヘキサン、酢酸エチル、メチルクロロホルムなどが大量に使用されるようになった。しかし、毒性の少ないと考えられていたノルマルヘキサンによる大量の末梢神経障害患者の発生¹⁾が見いだされるにおよんで、いわゆる毒性の少ない有機溶剤も決して安全ではなく、使用量や使用方法のいかんによっては重大な中毒をひきおこしうることが明らかになり、これらの有機溶剤の毒性についてのさらに詳細な検討が要求されるようになった。トルエンは使用量が多いだけに重要な有機溶

* 名古屋大学医学部衛生学教室 (主任: 井上俊教授)

** 名古屋大学医学部第1内科教室
昭和47年8月23日受付

† Department of Hygiene, Nagoya University School of Medicine. (chief: Prof. Toshi Inoue)

†† 1st Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine.

Received for Publication, August 23, 1972

剤であるが、これに暴露されて働く労働者については、一般的な血液や尿の検査、肝臓や腎臓の機能テストを行なってみても異常の認められることは少ない^{2,3)}、しかし、彼らの症状として、頭痛、頭重、めまい、吐き気、口渇、食欲不振、全身倦怠感、性欲減退、不眠など神経系および内分泌系の訴えが強いことから、神経学的および内分泌学的接近がされるようになってきている。すなわち、動物実験ではトルエンの中枢神経系への影響が前田⁴⁾によって報告され、間脳-下垂体-副腎皮質系への影響は竹内^{5,6)}によって報告された。一方、人間については、トルエンを主成分とするシンナー取扱労働者やシンナー嗜癖者の脳波の異常も、注目されてきている⁷⁻⁹⁾。

著者らは高濃度のトルエンを主とする有機溶剤に暴露された労働者の症例を検討した結果、トルエンの神経系や内分泌系への影響を示唆する興味ある知見を得た。これはトルエンの毒性を考えるうえで重要な症例と考えられるので報告する。

症例の経過と検査所見

〔症例1〕 藤○紀○ (29歳男子)

既往症は虫垂炎の手術 (1957年)、同再手術 (1963年) 椎間板ヘルニア (1965年)、家族歴には特記すべきものなし。

1964年10月某インキ会社に入社し製品管理の仕事に就いた。1965年7月からグラビアインキの色合せの職場に移った。この職場では有機溶剤をかなり使用し、頭痛、めまい、吐き気などの症状があったが、たいした障害も

なく経過した。1969年5月から7月まで、得意先の印刷工場に出向し、色合せの仕事を行ない、40~60%の有機溶剤の含まれているインキを使用した。工場内には換気扇はあったが、有機溶剤のにおいはかなり強かった。この間には残業が多く、3日に1日くらいは午後10時頃まで仕事をし、その他の日でも午後7時~8時になることが多かった。7月末になると頭痛、めまい、耳鳴り、嘔吐、発熱、食欲不振などの症状が強くなり、近くの医師の診察を受け、胃腸炎と云われた。1週間通院したが経過がよくないので某大病院を訪れ、貧血といわれた。1ヶ月間休んで治療を受けた結果症状が軽快したので同じ職場にもどった。同年12月頃より再び頭痛、めまい、嘔気、作業中の嘔吐、食欲不振、下肢のけいれんなどの症状が強くなり、牛乳やドリンク剤をよく飲むようになった。1970年4月になると、従来62~63kgあった体重が1ヶ月位の間に急激に減少し、52~53kgになり、後頭部痛、耳鳴り (テレビを見ているとセミが鳴いているように聞える)、嘔気 (作業終了1時間位後に多く発生)、下肢のけいれん (作業中、寝ているとき、風呂に入ったとき)、微熱、口渇などの症状がさらに強くなってきたので某病院を受診し、直ちに入院した。貧血と慢性胃炎が指摘され、治療が続けられたが、経過は思わしくなく、有機溶剤中毒が疑われて、1970年5月26日に著者らのところへ紹介された。その後7月になって一過性に右上肢のしびれ、脱力発作があり、別に失神発作もあった。8月になると右半身のしびれ、脱力が明らかになり、以後は持続的な症状となった。ときに右半身の脱力発作や不快感あるいは電撃様感覚の発作も経験している。症状の

Fig. 1. Complaints and findings of the patient A (29 years old, male).

Fig. 2. Test of diencephalon-hypohysic-adrenal cortex function.

経過をまとめると (Fig. 1) のとおりである。

初診時の主な所見として微熱 (37.2°C)、眼瞼周囲浮腫状、精神状態抑うつ、顔色不良、口内びらん、起立性調節障害、性欲減退、指尖蒼白 (acrocyanosis) などが認められた。主な検査所見としては赤血球数 400 万、血色素量 90%、白血球数 4,800 (分割正常)、血小板 28 万で全体にやや低値を示し、血中コレステロールは 100mg/dl と低く、GOT は 46 単位でやや高かった。尿所見はとくに異常はなかった。神経学的には、右半身の表在知覚および深部知覚の鈍麻、右上下肢の筋力低下が認められた。深部反射は正常、病的反射は認められなかった。筋電図検査では右上下肢で随意収縮時の干渉波の減弱がみられた。髄液検査では異常は認められなかった。間脳-下垂体-副腎皮質系の検査では、17-OHCS、17-KS の尿中排泄量はそれぞれ 4.7mg/day 、 2.0mg/day と低く、ACTH-Z 40 単位連続 3 日筋注に対して、最高値が 17-OHCS 15.4mg/day 、17-KS 6.1mg/day と低く、十分な反応が見られず、SU-4885 4.5g 経口投与に対しても最高値が 17-OHCS 7.5mg/day 、17-KS 3.8mg/day と十分な反応が見られなかった。さらに Dexamethasone 2mg/day および 8mg/day 投与に対する抑制効果も 17-OHCS 2.1mg/day 、17-KS 3.0mg/day と不十分であった。以上の結果から、間脳-下垂体-副腎皮質系の調節機構の障害が推測された。以上の主な結果は Fig. 2 のとおりである。血漿 11-OHCS 濃度は午前 9 時で 3.8r/dl と低く、合成 ACTH 0.25mg 静注後 1 時間値 11.7r/dl であり増加も不十分であった。この結果より副腎皮質の機能低下も推測された。この結果は Fig. 3 のとおりである。その後に行なわれた 2 回の内分泌学的検

Fig. 3. Rapid ACTH test (am 9.00).

査でも同様の結果が得られた。脳波検査では 1970 年 6 月に行なった第 1 回目は基礎波は 10c/s $40\mu\text{V}$ 規則的で、後頭部優位に認められ、過呼吸、光刺激による賦活はみられなかった。しかし、1970 年 7 月以後 4 回にわたって行なった検査では、基礎波は不規則、全般化又は消失の傾向を示し、ときに、入眠期に 6c/s 陽性棘波の出現をみとめた。微熱は Fig. 4 に示すように 1970 年 9 月中旬まで続いたが 12 月からは平熱にもどった。

〔症例 2〕 山○昭○ (38 歳男性)

既往症、ギックリ腰 (1963 年) 家族歴には特記すべきものはない。

1957 年に〔症例 1〕の患者と同じ某インキ会社に入社し、大阪の支店ではじめからインキの色合せの仕事に就いた。1968 年 8 月から名古屋出張所に転勤した。1968 年暮頃からイライラ、耳鳴りなどの症状はあったが、大した障害はなかった。1969 年 10 日頃から耳鳴り、腰痛、イ

Fig. 4. Course of body temperature in the patient A.

Fig. 5. Complaints and findings of the patient B (38 years old male).

ライラ感とともに後頭部痛、めまい、不眠、顔がほてる、体がだるい、左半身のしびれ感、左下肢のけいれん、鼻汁がよくでるなどの症状が現れ、これらの症状が徐々に強くなってきた。1970年5月には微熱があることに気づいた。仕事中にギックリ腰をやって以来、時々腰に痛みを覚えていたが、名古屋へ転勤後、痛むことが多くなり、1970年5月頃からとくに増悪してきた。〔症例1〕の患者とは同じ職場で働いており、症状がよく似ていたことと腰痛がひどくなり仕事に支障をきたすようになったことのために著者らを訪れた。主な症状の経過をまとめると Fig. 5 のとおりである。

初診時の主な所見として、微熱 (37.1°C)、起立性調節障害、筋力低下 (握力 右 26kg 、左 9kg) および左半身全体に温、痛、触、振動の知覚鈍麻が認められた。検査所見としては、血液、尿にはとくに異常は認められなかった。間脳-下垂体-副腎皮質系の検査では、17-OHCS、17-KS の尿中排泄量がそれぞれ、 4.8mg/day 、 4.7mg/day と比較的低く、ACTH-Z 40単位連続3日筋注

に対して、17OHCS は 11.1mg/day 、 16.2mg/day 、 27.9mg/day 、17-KS は 4.6mg/day 、 5.1mg/day 、 9.5mg/day と尻上りの反応を示し、副腎機能の二次的機能低下が推測された。SU-4885 4.5mg 経口投与に対しては最高値が 17-OHCS 10.9mg/day 、17-KS 8.2mg/day で、十分な増加が見られなかった。さらに Dexamethasone 2mg/day 、 8mg/day 投与に対する抑制効果は 17-OHCS 1.2mg/day 、17-KS 1.8mg/day で、不十分であった。おもな結果は Fig. 6 のとおりである。血漿 11-OHCS 濃度は午前9時に 8.3r/dl であったが ACTH 0.25mg 静注後1時間値は 17.6r/dl で、正常下界の反応を示した。結果は Fig. 7 のとおりである。神経学的には左半身の表在知覚および深部知覚の鈍麻が認められた。深部反射は正常、病的反射は認められなかった。筋電図では左上下肢に随意収縮時の干渉波の減弱がみられた。髄液検査では異常は認められなかった。脳波検査では1970年6月から1971年6月までに5回行なったが、基礎波は不規則、不明瞭で、びまん性の速波をとまない、入眠時に 6c/s 陽

Fig. 6. Test of diencephalon-hypophysis-adrenal cortex function.

Fig. 7. Rapid ACTH test (am 9.00).

性棘波が出現し、メジマイド 50mg 静注により、不規則な spike and wave が両側域同期性に出現し、メジマイド閾値の低下が認められた。腰部のレントゲン検査で、腰椎の軽度の変形と椎間板ヘルニアの所見が認められた。微熱は Fig.8 に示すとおりで長く続いている。

労働条件の調査結果

二人の患者が働いていた職場の概略は Fig. 9 に示す通りである。患者達は図に示すように部屋の狭い場所で、主として 2 人でインキの色合せとインキの配合の仕事に従事していた。職場で取扱う溶剤はトルエン、酢酸エチル、イソプロピルアルコール、n-ヘキサン、MEK

Fig. 8. Course of body temperature in the patient B.

Fig. 9. Sketch of working room and air sampling places.

酢酸ブチル、メチルクロロホルム、トリクロールエチレン、ブタノールなどで、これらの有機溶剤はインキの配合のとき使用されたり、溶剤としても調合して出荷された。患者達の仕事は200 kgのインキがはいる大きな配合カンに18l カンから種々の色のインキを適量ずつ投入し、配合カンの中でインキを機械で攪拌し、十分攪拌されたインキを再び手持ちのヒシヤクではかりの上の18l カンに秤量しながら分注する。全部分注し終ると、配合

Fig. 10. Concentration of toluene vapor at each work (ppm).

カンの中にシンナーを入れ、手にブラシを持ってインキを洗い落とし、シンナーを流したあと布切れでカンの内部をきれいにふきとって次のインキの配合に備える。このとき使用するシンナーはトルエンが主であるが、配合したインキの種類によって酢酸エチル、イソプロピルアルコール、メタノールなどを混合することもある。この一連の作業は20~30分かかり、この作業を患者達は1日5~6回、多いときには7~10回も行っていた。作業が全部終了すると、インキで汚れた作業場の床を洗うためにシンナーを床に流してデッキブラシでこすって汚れを流していた。作業中のトルエンの気中濃度は Table 1

Table 1. Toluene concentration in working room (1970.6.19. pm3~4 rainy and claudy)
(measured by gas chromatography and Kitagawa type gas detector)

Place	Working condition	Toluene concentration
①	1) before stirring paints	50 ~ 55ppm
	2) during stirring red paints	100 ~130ppm
	3) 10min after washing can	800ppm
②	1) pouring paints into stirring can	150ppm
	2) during stirring white paints	550ppm
	3) during stirring red paints	450ppm
	4) pouring paints into 18l can	850~1000ppm
	5) during washing stirring can	2200ppm
③	1) during stirring red paints	100~150ppm
④	1) before stirring paints	20ppm

Fig. 11. Gas chromatogram of working room air.

Condition

Column	z-45	N ₂ 0.5kg/cm ²
Col. Temp.	50°C	H ₂ 0.7kg/cm ²
Inj. Temp.	170°C	air 1.0kg/cm ²
FID Temp.	220°C	chart speed 10mm/min

のとおりで作業の手順にしたがって気中濃度を図示すると Fig. 10 のとおりとなる。この作業が1日5～6回、多いときには7～10回も繰返されるのであるから、かなりの量のガスを吸入していたことになる。インキの種類によって使用する溶剤の種類も異なるために、トルエン以外の有機溶剤ガスも吸入していたが、そのガスクロマトグラムは Fig. 11 のとおりである。これによるとインキの種類によってはイソプロピルアルコールや n-ヘキサンを含み、これらの有機溶剤も吸入されていたことがうかがわれる。

Fig. 1 および Fig. 5 からわかるように、患者は2人とも10月頃より症状が出はじめ、1月、2月、3月と症状が急速に悪化している。この原因としては、作業場に換気扇が一つしかなかったうえに、①冬になり窓をしめて作業をするようになったこと、②配合カンや床を洗ったシンナーを流す南側の排水溝が、外の工事のために流れなくなってシンナーが溝にたまったことおよび③1969年10月から Fig. 9 に示されている位置にスチームのヒーターを設置したために溝のシンナーも蒸発しやすくな

ったことなどが環境条件をさらに悪化させたと考えられる。

考 察

(1) トルエンの毒性については労働者の訴えや健康調査の結果から、内分泌系や脳神経系への影響が目される。ところであるが、これらの系への影響に関する研究はまだ十分とはいえない。間脳-下垂体-副腎皮質系への作用については、実験的には竹内ら^{5,6)}が濃度別に好酸球数、血中 11-OHCS、副腎重量の変化を追求してその変化をとらえているが、トルエンを取扱う労働者を対象とした観察は少ない。しかしながら Pines¹⁰⁾が有機溶剤の一種、塩化メタンによる中毒患者やその他の中毒患者について視床下部-下垂体-副腎皮質系の機能変化、血清アルブミンの低下、γ-グロブリン、β-リボプロテインの増加を認め、Dumkin¹¹⁾が二硫化炭素、芳香族炭化水素、塩化炭化水素などを長期間使用し、間脳症状と思われる症状のある患者30名について、体温調節反射の変化と脳波の変化を認め、17-OHCS の自然排泄量、ACTH の3

日間連日投与による副腎皮質の反応、インシュリンおよびアドレナリンを負荷したときの副腎皮質の反応を検査して、2次的な副腎皮質の機能低下を認めている。以上のような報告からも有機溶剤が間脳-下垂体-副腎皮質系に作用してその機能低下をきたすことが推察され、本報告の症例はトルエンを主とした有機溶剤によるその例とみなされる。これらの症例に見られた知覚障害も上位脳幹部の異常によるものと推定される。

有機溶剤取扱者の脳波については平野⁷⁾は四塩化エチレン、シンナーなどを取扱っていた45例について検討し、徐波の出現が一部にみられ、過呼吸によって高電位徐波の賦活が目立ち、45例中10例に異常脳波、8例に境界脳波を認めている。福田ら⁸⁾はトルエンを主成分とするシンナー嗜癖者の脳波について研究し、安静時に5～6c/sの θ 波の出現、過呼吸賦活によって中等電位の鋭波を伴う徐波群の出現、メジマイド50mg賦活で約5c/sの不規則な高振幅棘波結合の誘発を認めている。馬淵ら⁹⁾は職業性慢性有機溶剤中毒症と考えられる22例の脳波所見を神経症状との関連で検討し、22例中11例に異常脳波、7例に境界脳波を認めている。徐波または鋭波の出現のほか、メジマイド50mg賦活により、15例中7例に発作性異常波の出現を認め、基礎波についても速波の混入による波の不規則化および α 波のびまん性出現を22例中17例に認めている。そして、これらの異常脳波の出現機序に関しては、脳幹部またはそこからの皮質への汎性投射路の異常を考察している。

著者らは内分泌学的検査の結果、脳波所見、半身の知覚異常、微熱の継続。時々起こる発作性のけいれん、アクロシアノーゼ、耳鳴り、頭痛、性欲減退など症状を総合的に考察して、これら2症例とも上位脳幹部の障害が強く疑われると判断した。なお1症例については血清コレステロールがつねに低く、GOT、GPTがやや高いので肝機能障害や脂質代謝の異常などにも注目する必要がある。

その後の経過をみると、職場を離れ、種々の治療が試みられたにもかかわらず、症状は急速にはよくなっておらず、内分泌系や神経系の障害の難治性がうかがわれる。

(2) これら症例の勤務していた会社は比較的大きな企業であるにもかかわらず、この職場の労働環境条件ははなはだ悪く、有機溶剤の容器に蓋がなく、配合カンをシンナーで洗浄する際にはカンの中に頭をつっ込んで布切れで拭き、仕事終了後には床にシンナーを流してブラシでこすなど作業方法自体がきわめて危険であるうえに、

作業室全体の換気が不十分であり、工事のために作業場の溝に有機溶剤がたまり、溝の上あるいは付近にスチームが取付けられたため、有機溶剤が容易に蒸発するなどの悪条件が重なって、比較的重症な中毒が発生するにいったと考えられる。

比較的大きな企業でも有機溶剤職場のみをみると、本例のように家内工業や零細企業と変らない劣悪な労働環境条件の存在することはまれではない。本例のような比較的大きな企業で、予防対策も可能であったと考えられる職場においてこのように比較的重症難治な中毒患者が発生した原因は、この有機溶剤取扱い職場に対して、ほとんど適切な予防対策を行っていないなかったためである。とくに本例のように、インキや有機溶剤を配合したり調合して印刷工場等に販売し、その使用方法も指導する立場にある企業の責任は、その企業内の労働者の健康障害予防ばかりでなく、インキや有機溶剤を使用する販売先の企業の労働者の中毒予防のためにもきわめて重大である。

(3) 以上から、有機溶剤の毒性を内分泌系や脳神経系への影響も含めてさらに深く検討することとその健康障害の重大性から、中毒予防のために有機溶剤職場の労働環境条件の改善の必要性をいっそう強く喚起することが重要であると考えられる。

結 論

1) トルエンを主として使用するインキ工場の職場で、めまい、頭痛、耳鳴、不眠、微熱、食欲不振、吐き気、嘔吐、体重減少、下肢のけいれんなどの症状を持つ患者が2名発生した。検査所見で、間脳-下垂体-副腎皮質系の機能低下像、半身の知覚鈍麻、微熱の持続、起立性調節障害、脳波の異常などが認められ、臨床症状とあわせて、間脳症候群と診断された。

2) 労働環境条件は劣悪で、トルエンだけでも現在の許容濃度の数倍から10数倍の蒸気の発生するところで働いていたと考えられる。したがって、この健康障害はトルエンを主とした有機溶剤による間脳機能の障害と考えられる。

3) 職場を離れ、種々の治療が試みられたにもかかわらず、症状は急速に改善されていない。健康障害の重大性にかんがみ、有機溶剤の毒性を、内分泌系や脳神経系への影響を重視してさらに深く検討することおよび中毒予防のために有機溶剤職場の労働条件の改善の重要性をいっそう強く喚起したい。

稿を終わるにあたり、ご高閣下さった井上俊教授に感謝の意を表します。

なお、この論文の要旨は昭和45年度産業医学会東海地方会において口演発表した。

文 献

- 1) 井上 俊, 竹内康浩, 他: “ノルマルヘキサン”中毒の多発をみたビニールサンダル業者の労働衛生学的調査研究, 産業医学, 12: 73-84, 1970.
- 2) 松下敏夫: トルオール暴露時の血液所見, 好中球のモムゼン中毒顆粒出現について, 産業医学, 8: 239-248, 1966.
- 3) Bänfer, W.: Untersuchungen über Einwirkung von Reintoluol auf das Blutbild von Drucker und Hilfsarbeitern im Tiefdruck. Zentr. Arbeitsmed. Arbeitsschutz, 11: 35-40, 1961.
- 4) 前田勝義: ラッテの高次神経機能に対するトルエンの影響 第1報, ラッテの条件行動に対するトルエン暴露の影響, 産業医学, 12: 517-523, 1970.
- 5) Takeuchi, Y.: Experimental Studies on the Toluene Poisoning- chiefly on the findings of peripheral blood and adrenal gland- Ind. Health, 7: 31-45, 1969.
- 6) 竹内康浩, 田中豊穂, 松本忠雄, 松下敏夫: トルエン暴露時の間脳-下垂体-副腎皮質系の反応に関する実験的研究, 産業医学投稿中
- 7) 平野 拓: 有機溶剤取扱者の脳波的観察, 日本医事新報, 2499: 48-50, 1972.
- 8) 福田哲雄, 山田 享, 他: シンナー乱用者の脳波所見, 臨床脳波, 11: 355-360, 1969.
- 9) 馬淵千之, 高城 晋, 臼井孝則: 慢性有機溶剤中毒症の脳波, 臨床脳波, 14: 343-350, 1972.
- 10) Pines, A. G.: On Some Changes in the General Reactivity of the Organism in Workers Exposed to the Effects of Industrial Poisons (Lead, Mercury and Methane-Chlorine Derivatives). Gig. Trud. Prof. Zabol., 12 (12): 11-16, 1968 (Russ.)
- 11) Dumkin, V. N.: Concerning Functional State of the Hypothalamus - Hypophysis - Adrenal System in Diencephalic Forms of Neurotoxication. Gig. Trud. Prof. Zabol., 11 (8): 21-24, 1967 (Russ.)