Dinitroxylylene の毒性に関する研究

とくに Dinitrotoluene との比較

奥田 邦雄*

西村みつえ**

三嶋登志男**

児嶋 弘司**

竹中 俊助**

篠山 勝海**

林 昭雄**

栗屋 博信**

STUDIES ON THE TOXICITY OF DINITROXYLENE; COMPARISON WITH DINITROTOLUENE

Kunio OKUDA,* Toshio MISHIMA,** Toshisuke TAKENAKA,** Akio HAYASHI,**
Mitsue NISHIMURA,** Hiroshi KOJIMA,** Katsumi SASAYAMA,** and Hironobu AWAYA**

Nitrocompounds as the ingredients of explosives have been incriminated for a number of toxic manifestations in factory employees. Besides nitroglycerol and nitroglycol which constitute the main explosive ingredient, cyclic nitrocompounds such as dinitrotoluene(DNT) are commonly in use. The recent technological development has enabled a cheap supply of xylene, and hence the substitution of dinitroxylylene (DNX) for DNT is being seriously considered. This study was undertaken to compare the toxicity of DNT with that of DNX in mice and rabbits. The LD₅₀ was determined under acute intoxication conditions and DNX was found to be less poisonous. Continuous administration of small doses to simulate chronic intoxication revealed a number of impairments in vital organs with either of the compounds, including anemia,

methemoglobinemia, Heinz body formation and myelosuppression. Blood chemistry and liver function studies demonstrated marked hepatotoxicity as demonstrated by increased GPT, retarded BSP clearance and decreased acetylating capacity of the excised and perfused liver. Acute intoxication gave rise to increases in NPN and urea N.

Histological study showed myelosuppressive changes ranging from hypoplasia to aplasia, hemosiderosis, fatty metamorphosis of the liver, dilated sinusoids, and obliterating changes of lung arteries. Less marked were the changes of the heart muscle and too little morphological evidence was seen in the kidney to account for the increase of NPN.

It was concluded that both DNT and DNX are highly poisonous if administered in large amounts to mice and rabbits, the latter being less toxic as far as the lethal dose is concerned. No demonstrable difference was noticed between the two in chronic intoxication when studied histologically, nor was there any difference elicited by blood chemistry and liver function study.

*久留米大学医学部第2内科（主任：松藤宗次教授）

**山口県立医科大学第1内科（主任：水田信夫教授）

昭和38年4月19日受付，普通掲載

*The Department of Medicine, Kurume University School of Medicine, Kurume, ** Department of Medicine (1st Clinic), Yamaguchi Medical College, Ube, Japan.

目 次

I. はじめに

II. 実験方法

III. 実験成績

(1) 致死量

(a) マウスLD₅₀

(b) マウスに対する微量連続投与による影響

(c) ウサギにおける急性中毒と致死量

(d) ウサギの慢性中毒

(2) 造血機能におよぼす影響

(a) 赤血球, 血色素, ヘマトクリット, MCHC

(b) ハイソツ小体, メトヘモグロビン, 網状赤血球

(c) 白血球

(3) 血液化学

(a) 血清蛋白像

(b) 血液残余窒素, 尿素窒素

(c) 血糖

(d) 血清コリンエステラーゼ活性

(e) 血清トランスアミナーゼ活性

(f) セファリンコレステロール絮状反応

(g) 血清コレステロール

(h) 血清アルカリフォスファターゼ

(i) フェノール涵濁反応

(4) 肝のBSP除去率

(5) 肝の抱合機能

(6) 代謝, とくに個々の臓器に対するTとXの影響
に関する考察

(7) 組織学的検索

(a) 心

(b) 肺

(c) 脾

(d) 肝

(e) 骨髄

(f) 腎

(g) 小括

IV. 考按

V. 結論

I. はじめに

火薬の主剤であるニトロ化合物は, 従来から, その毒性が問題にされ¹⁻⁵⁾, 種々な対策が講ぜられている。昨今, 中毒症例が多く問題になっているニトログリセリンやニトログリコール^{4, 5)}のような, 直鎖炭素のニトロ化合物以外に, トルオール系の化合物, すなわち

dinitrotoluene (DNT) や trinitrotoluene (TNT) も, 火薬に使われている。最近の石油化学工業の発展につれて, キシロールが, 副産物として, 安価に得られるようになり, 火薬工業は, この類似した芳香族物質をもって, トルオールに代用させようとし, 現在, すでに一部, 実用化されている。

本研究は, その実用化に先立ち, DNT の代用予定物質である dinitroxylylene を, DNT と比較して, その毒性を検討したものであり, 今日文献上, dinitroxylylene の毒性を調べたものは見あたらない。

同じニトロ化合物でも, 直鎖炭素の化合物は,

$$\begin{array}{c} | \\ -C-O-NO_2 \\ | \end{array}$$
 の形, すなわちエステル結合であるが, 環状炭素のばあいには,

$$\begin{array}{c} | \\ -C-NO_2 \\ | \end{array}$$
 であって, その結合様式が異なり, 生体内での NO₂ についての代謝も, 異なるものと推定される⁶⁾。

ニトロトルオール化合物には, ニトログリセリン, ニトログリコール 1,2,3,7) と類似の血液に対する毒性が報告されている^{8,9)} が, この血液毒性は, NO₂ と関係があるのか, あるいはベンゾールのばあいのように, その構造自体に, 血液毒性があり, ニトロ化に関係ないものかどうか, 学問的に興味深い問題である。

なお, dinitroxylylene と DNT の構造は, つぎのようであるが, 工学的に実際に使うのは, 純粋なものではなく,

前者においては, キシロール中に混入する monoethylbenzene が, 同じように硝化されて dinitroethylbenzene となって混在する。また DNT においては, NO₂ の位置が, 2,4 のものだけでなく, メタのものも含有される。毒性実験は, 実際の工程上の危険性の判定の目的に行ったものであり, 化学的に純粋な物質でなしに, 実際に使用する工業的な製剤を, 実験に使用したのは, この理由による。

II. 実験方法

動物: 20g 前後のマウスおよび 2~3 kg のウサギを使用した。前者には, 市販固型飼料を, 後者には, オカ

ラ、乾燥および新鮮緑葉を与えた。

試料：DNT（以下Tと略）と dinitroxylenes（Xと略）は、日本化薬厚狭工場より分与されたもので、上記のように、化学的に必ずしも純粋ではないが、前記の目的に、十分適した質の試料である。ともに、オリーブ油で10%（w/v）の割合に溶解したものを原液とし、ウサギには原液、マウスには原液をさらにオリーブ油で稀釈したものを用いた。

注射方法：マウスでは腹腔内に、ウサギでは背部皮下に注射した。

ウサギの採血：少量採血の場合は、耳翼静脈より、大量採血の場合は、手術により露出させた股静脈より、肝灌流のための全採血は頸動脈より行った。

血球検査：耳翼静脈により、左右の耳を交互に用いた。

ハイツ小体：メチル・バイオレットとブリリアント・クレシール・ブルーの両法を同時に行った。

メトヘモグロビン定量：Evelyn, Mallory 10) 法によった。

血液の化学的諸検査：当大学臨床病理学教室の方法を用いた。

肝BSP除去率：ウサギに対するBSPの負荷量は、研究者によって一定していないが、吾々の予備実験により、体重毎 kg 30mg が適当であるという結論に到達し、この量を用いた。1側の耳翼静脈より注射し、15分、30分および45分後に、反対側の耳翼静脈または股静脈から採血した。体重と循環血漿量の比率は、ヒトの場合と同一とみなして算出した。

灌流による肝アセチル化能の測定：肝の摘出法は、大橋 11) の記載に準じた。Sulfathiazole を用いるその抱合率の測定は、教室渡辺 12) の手技によった。

III. 実験成績

1 致死量

(a) マウスの LD₅₀

実験 I :

平均体重 19g のマウス 48 匹を、体重が平均するように、6 匹の群に分け、各群に、T と X をそれぞれ、5 mg, 1 mg, 0.2 mg および 0.05 mg ずつ、腹腔内に注射して、5 日以内に死亡した数を調べると、表 1 のような成績が得られた。本成績に、Behrens の修正法を用いて、LD₅₀ を計算すると、T は約 2 mg になる。なお X は 5 mg 以上である。ただし、本実験は 1 月末に行い、恒温室がないため、温度の影響が加わった可能性がある。T

表 1 マウスに対する致死量（実験 I）

（マウス平均体重 19g）

注射量/マウス	試料	マウス数	死亡率	註
5 mg	T X	6 6	4/6 0/6	1 夜で死亡
1 mg	T X	6 6	2/6 0/6	4 日目に死亡
0.2mg	T X	6 6	1/6 0/6	2 日目に死亡
0.05mg	T X	6 6	0/6 0/6	

の LD₅₀ は、実際より低い値がでた可能性がある。しかし、T と X との間には、明らかな差が見られ、X の方が毒性は弱い。

実験 II :

平均体重 21 g のマウス 66 匹を、同様に 6 匹ずつの群に分け、100 mg から 0.5 mg までの量を、表 2 のような T と X の量を注射し、同じ方法で LD₅₀ を調べると、T は約 3.5 mg, X は約 8 mg である。

表 2 マウスに対する致死量（実験 II）

（マウス平均体重 21g）

注射量/マウス	試料	マウス数	死亡率	註
100mg	X	3	3/3	30分でケイレン、死亡
25mg	T X	3 6	3/3 6/6	1時間以内でケイレン、死亡
10mg	T X	6 6	6/6 5/6	3～4時間でケイレン、死亡
5 mg	T X	6 6	3/6 0/6	3 日以内に死亡
3 mg	T X	6 6	2/6 0/6	
1 mg	T X	6 6	3/6 0/6	
0.5mg	T	6	0/6	

10mg 以上の大量注射で、マウスが死ぬ場合は、注射後まもなく、四肢および全身の強直性間代性痙攣をおこして死亡した。

本実験では、5 日という観察期間に基いて、LD₅₀ を計算したが、これら観察期間を延長すると、成績がきわめて不規則となる。これは肺炎その他の合併症で死ぬものが増えたためである。

なお、24g のマウスを使用して行った同様の実験では、LD₅₀ はさらに増加し、体重による抵抗力が、非相対的に増大したので、その値は採用しなかった。

以上要約すると、T の LD₅₀ は、21g のマウスで約 175 mg/kg, X のそれは約 400 mg/kg で、後者は前者の約 2 倍である。

(b) マウスに対する微量連続投与による影響。

以上の実験では、急性中毒に関するかぎり、Xの方が毒性が弱いという成績が得られたが、生体に本剤が微量蓄積的に作用した場合の毒性を検査する必要がある。その目的で、平均体重 24 g のマウス 7 匹を群としたものに、TとXをそれぞれ 0.2 mg ずつ 25 日間（日曜を除き計 22 回注射）投与した。その死亡率の成績は表 3 のごとくである。

表 3 マウスの慢性中毒実験

マウス番号 (T-)	1	2	3	4	5	6	7	8
死亡までの注射回数	2	4	8	生存	〃	〃	〃	〃
マウス番号 (X-)	1	2	3	4	5	6	7	8
死亡までの注射回数	18	18	18	19	生存	〃	〃	〃

T群の成績は、きわめて不定であって、3匹が早期に死亡したほかは、生存したことから考え、また組織学的検索から、中毒以外の原因で死亡した公算が強い。またX群においても、18回の注射で、同時に3匹が死亡した点も、人工的な原因を考えさせる。

本実験の成績から、むしろTおよびXは、ともにこの程度の微量連続投与にたいして、マウスは抵抗性があると考えてよからう。TとXとの間に、本条件下では、急性中毒実験で観察せられたような差はないと考えられる。

(c) ウサギにおける急性中毒量と致死量

ウサギに対する致死量を調べる目的で、体重 2 ~ 2.5 kg のウサギに、TとXを大量 1 回注射して死亡率を調べた成績は、表 4 のごとくである。表から明らかなよう

表 4 ウサギの急性中毒による死亡率

試料	注射量 (g)*	ウサギ数	平均体重	死亡率	註
T	3	2	2.1	2/2	数時間で死亡
	2	4	2.2	4/4	2 日以内に死亡
	1.5	4	2.0	1/4	〃
	1	4	2.1	0/4	〃
X	5	2	2.0	2/2	約 3 時間で死亡
	4	4	2.2	4/4	1 夜で死亡
	3.5	4	2.25	1/4	〃
	3	4	2.1	0/4	〃
	2.5	2	2.4	0/2	〃

* TおよびXとして

に、Tは 2.0 g で全部死亡するが、1.0 g では全部生存し、

LD₅₀ は 1.5 g と 2.0 g の間にある。Xでは致死量はきわめて高く、4.0 g では全部死亡するが、3.0 g では全部生存し、LD₅₀ は 3.5 g と 4.0 g の間にあって、体重毎 kg に換算して、約 2.0 g ということになる。いいかえると、Xの LD₅₀ は、Tの LD₅₀ の 2 倍かまたはそれ以上である。この所見は、マウスにおけるTとXの差と非常によく一致する。

(d) ウサギの慢性中毒

ウサギ 6 匹ずつに、TとXを 0.2 g ずつ隔日（1 週 3 回）に皮下注射を計 18 回続け、その間の体重変動と死亡率をみた成績は、表 5 のごとくである。すなわち、18

表 5 慢性中毒によるウサギの体重の変化を死亡率

試料	ウサギ番号	注射回数と体重 (kg)					
		注射前	4 回	7 回	12 回	15 回	18 回
T	1	2.1	2.0	2.3	2.1	2.3	2.1
	2	2.0	2.0	2.0	1.5	1.45	死亡 (15 回後)
	3	2.0	2.0	2.0	1.6	1.75	死亡 (17 回後)
	4	3.0	2.75	2.65	2.4	2.55	2.45
	5	2.8	2.65	2.7	2.65	2.55	2.4
	6	3.0	2.7	2.7	2.6	2.65	2.5
X	1	2.5	2.2	死亡 (5 回後)	化膿性腹膜炎		
	2	2.3	2.3	2.2	2.1	2.25	2.1
	3	2.6	2.5	2.5	2.4	1.4	死亡 (17 回後)
	4	2.25	1.8	1.85	死亡 (9 回後)		
	5	3.3	3.2	3.4	3.3	3.15	3.0
	6	3.2	2.65	2.45	2.15	2.35	2.2

回（計 3.6 g）の注射が終了するまでに、T群は 2 匹、X群は 3 匹死亡したが、そのうち、X-1 は他の原因で死亡したもので、Xの影響と考えられず、死亡率は、それぞれ 2/6 と 2/5 ということになる。すなわち、TとXの間に大差はみられない。しかし急性中毒の場合、XとTの毒力の間に、約 2 倍の差があったが、慢性中毒では、このような差は認められなかった。

(2) 造血機能に及ぼす影響

(a) 赤血球、血色素、ヘマトクリットおよび MCHC (図 1)

前項の実験に用いたウサギについて、大量投与で生存したもの（Tは 1.5 g、Xは 3.0 g 投与のもの）の注射後 5 ~ 9 日目の血液所見および慢性中毒実験におけるウサギの注射回数が 10 回以後のものの血液所見を、図に示すと、図 1 のような成績が得られた。図から明らかなご

とく、急性および慢性中毒群は、ともに著明な赤血球の減少が認められ、それにともなう、ヘモグロビンおよびヘマトクリットの減少がおきた。

図1 赤血球数、血色素、ヘマトクリット
MCHC に対する影響

ヘモグロビンの減少は、ヘマトクリットの減少よりやや著しいので、MCHCの値は、対照に比較して、若干の低下が認められた。しかし、その低下は、平均値にして約3%にすぎず、この貧血は著しい低色素性ではない。

(b) ハイנטツ小体、メトヘモグロビン、 網状赤血球の生成

前実験で、TとXがともに著明な貧血をきたすことが明らかとなった。よって急性および慢性中毒のウサギについて、ハイנטツ小体、網状赤血球の出現率およびメトヘモグロビンの生成を調べてみると、表6のような成績が得られた。すなわち、TおよびXの急性中毒のとき、ハイנטツ小体が著明に出現し、なかんずく、Tの1.5g注射後1日目には、赤血球の88%がハイנטツ小体を有

していた。T注射によるハイנטツ小体にくらべて、X注射によるハイנטツ小体はやや大型である。

表6 ハイנטツ小体、網状赤血球の出現率、
およびメトヘモグロビンの生成

中毒の種類	投与量	投与後の 日数	ハイントツ 小体出現 率 (%)	網状赤血球 (%)	メトヘモ グロビン (g/dl)
T 急性中毒	1.5g	1	86	30	9.6
		2	53	—	8.4
		3	42	—	—
		4	61	68	2.4
		7	2	158	—
		14	6	51	0.8
X 急性中毒	3.0g	1	16	18	7.8
		2	11	—	6.6
		3	36	—	0.8
		4	34	—	—
		7	21	25	0.8
		14	<1	74	—
T 慢性中毒	0.2g×15		4	18	3.6
	0.2g×15		2	7	2.4
	0.2g×15		3	22	0.6
X 慢性中毒	0.2g×15		0	12	0.8
	0.2g×15		0	21	1.8

染色後、カバーガラス下で観察すると、同小体は、赤血球被膜下において分子運動を示し、やがて被膜を押して表面に突出し、時間の経過とともに、血球外に逸出する。従って、その算定はすみやかに行った。(写真1)メトヘモグロビンも、急性中毒の初期に出現したが、その減少とハイントツ小体の減少とは、必ずしも並行しなかった。

網状赤血球は、急性中毒では、TおよびXともに、1週間かそれ以上経過したところに著明に増加した。図1に示した急激な赤血球減少とハイントツ小体、メトヘモグロビンの増加との間には、密接な関係があり、おそらく赤血球の大量崩壊が、注射後間もなくおこり、それに引続いて、7日目ころより、骨髓の造血反応がおこるものであろう。慢性中毒の場合は、ハイントツ小体および網状赤血球の出現は著しくなく、メトヘモグロビンの生成も著明ではない。

(c) 白血球 (図2)

白血球数を急性及び慢性中毒のウサギについて調べた結果は、図2のごとくである。元来、ウサギの白血球数

図2 白血球の変化

は、わずかの刺激で、著しく増加するものであるにもかかわらず、急性中毒の場合は、Tの1例を除いて、みな6000~7000/mm³附近にあり、偽好酸球の減少とリンパ球の増加が認められる。慢性中毒の場合は、白血球数のバラツキが著しいが、5000/mm³以下に減少した例が3例あった。このような減少の著しいものは、みな偽好酸球の減少と相対的リンパ球の増多が認められた。以上の所見は、骨髓細胞系の増殖分化の減退を示す所見と考え

てよからう。リンパ球の増多は、偽好酸球減少による代償性の現象と解される。単球、好酸球および好塩基球には、認むべき変化はおこらなかった。

(3) 血液化学

対象としたウサギは、前項のものと同一である。急性中毒ウサギは、T (1.5g) およびX (3.0g) 投与後5~9日目のものであり、慢性中毒のウサギは、0.2g ずつ10回以上投与したものである。

図3 血清蛋白像

(a) 血清蛋白像 (図3)

対照の正常家兎の血清総蛋白量は、約7.0g/dlで、変動が少ない。図3に示すように、TおよびXの急性中

毒ウサギでは、血清蛋白量は平均6.6g/dl~6.75g/dlに低下した。慢性中毒実験においても、大体同じ程度の蛋白減少が認められたが、急性中毒に比して、とくにその

1. T急性中毒ウサギ末梢血のハインツ小体	5. X慢性中毒ウサギ肺, 血管内膜の肥厚
2. T慢性中毒ウサギ心筋間質の脂肪沈着	6. X慢性中毒ウサギ脾, ヘモジデリン沈着
3. T慢性中毒ウサギ肺(弱拡大), 肺血管内膜の肥厚	7. T慢性中毒ウサギ肝(強拡大), 空胞変性, Sinusoidの拡大著明
4. 同上(強拡大), 内腔の狭窄	8. X慢性中毒ウサギ肝(弱拡大)

9. X慢性中毒ウサギ肝, 空胞変性, Sinusoid の拡大
 10. X慢性中毒マウス肝(弱拡大), 空胞変性, Sinusoid 拡大
 11. X急性中毒マウス肝(弱拡大), 空胞変性および Sinusoid の拡大
 12. X慢性中毒ウサギ腎(弱拡大), 尿細管に軽度の浮腫

13. T急性中毒ウサギ骨髓(弱拡大)
 14. 同上骨髓, (強拡大), Aplasia がみられる
 15. T慢性中毒ウサギ骨髓, Hypoplasia がみられる
 16. X慢性中毒ウサギ骨髓, 著しい Hypoplasia をみる

減少が進行したような像は認められなかった。

蛋白分画においては、急性および慢性中毒ともにアルブミンとグロブリンの減少の傾向が認められた。A/G

比も低下の傾向を示したが、バラツキが大きかった。血清蛋白の変動に関しては、TとXとの間に明らかな差異は認められない。

図4 血液残余窒素、尿素窒素およびCCFT

ツキが著しい。

(d) 血清コリンエステラーゼ活性(図5)

急性中毒の場合に、やや低下の傾向が認められるが、慢性中毒では、ほとんど変化はない。

(e) 血清トランスアミラーゼ活性(図5)

Glutamic-Pyruvic-Transaminase 活性は、急性および慢性中毒ともに、著明に上昇した例が多い。

(f) セファリン・コレステロール絮状反応(図4)

CCFTは、急、慢性中毒、とくに後の場合において、全例(卅)ないし(卅卅)を示し、明らかな陽性度を増した。

(g) 血清コレステロール(図5)

高値を示したXの1例を除いて、とくに変化は認められなかった。

(h) 血清アルカリフォスファターゼ(図5) 著変を認めなかった。

(i) フェノール濁濁反応(図5)

コレステロールの高値を示したXの1例がそれに伴って高値を示したほかには、著変を認めなかった。

(4) 肝のBSP除去率(図6)

正常の対照ウサギでは、体重毎 kg 30mg の負荷で、45分後には、血清中にBSPは残留しない。TまたはXを0.2g ずつ10回以上

(b) 血液残余窒素および尿素窒素

NPNとUNの動きを前回と同じウサギについて調べた成績は、図4のとおりである。すなわち、急性中毒の場合には、TおよびXはともに明瞭なNPNおよびUNの増加をきたした。しかし、微量連続投与による慢性中毒では、Xの中に、わずかなNPN, UNの増加をきたすものがある程度で、確実な所見と見なし難い。

(c) 血糖(図5)

図5に示すように、低下の傾向が認められる。なかんずく、急性中毒の場合に、その傾向が明瞭であるが、慢性中毒の場合は、バラ

図5 血液化学成分

図6 肝のBSP除去率

表7 肝抱合能

群	ウサギ番号又は処置	体重(kg)	肝重量(g)	Sulfathiazole 抱合率(%)			
				30分	60分	90分	120分
対 照	1	3.1	102	62.0	78.9	80.0	80.6
	2	2.5	68	61.8	83.6	93.7	94.0
	3	3.0	87	76.0	86.0	87.2	87.2
	4	2.0	76	78.9	90.1	91.1	94.2
	5	2.3	70	57.8	88.0	90.7	90.7
対照平均		2.6	81	61.3	85.3	88.5	89.3
X 急性中毒	2.5g投与	2.1	46	23.2	45.9	54.9	56.2
	3g	1.7	77	4.8	9.0	9.1	10.9
	3g	1.4	45	5.0	10.0	13.4	13.5
	3.5g	2.1	70	7.4	8.0	8.1	8.4
T 急性中毒	1.5g	1.6g	70	8.0	15.0	17.4	25.5
X 慢性中毒	0.2g	2.1	80	31.6	48.0	48.7	52.4
	宛	2.4	108	5.7	7.0	7.8	7.9
	18回	2.35	81	67.1	81.0	81.7	82.0
T 慢性中毒	0.2g	2.1	61	64.4	79.4	79.5	80.4
	宛	2.45	116	3.8	21.0	29.2	29.6
	18回	3.2	80	2.2	3.9	6.0	6.2
	"	2.5	92	50.7	76.4	77.0	77.1

注射した後のBSP除去率は、図6のように減少し、45分後において、BSPは血中に10%前後残留する。

(5) 肝の抱合機能 (表7)

肝の抱合解毒能を測定する目的の一つとして、サルファ剤のアセチル化を、別出肝について測定した。その成績は表7に示すとおりで、急性中毒肝においては、TおよびXともに著しい抱合能の低下が認められた。慢性中毒においては、値のバラツキが著しいが、やはり低下が認められる。

(6) 代謝、とくに個々の臓器に対するTとXの影響に関する考察

上に述べた末梢血の諸検査の成績を総合すると、つぎのようにいえる。すなわちTおよびXは、ともに血液に強い毒性を有し、メトヘモグロビンの化学的变化は、ハイツ小体の出現となって表現される。ハイツ小体を形成した赤血球は、早晚、崩壊の運命にあるので、とくに急性中毒のばあい、早期に貧血が現われる。しかし、この貧血は、葉酸やビタミンB₁₂の欠乏によるものではなく、また鉄不足をおこさないで、MCHCはあまり変らない。

末梢血のこのような傷害と並行して、骨髓機能の方も抑制されることが、末梢血の所見からうかがわれる。すなわち、骨髓球系の白血球の相対的減少とリンパ球の相対的増加が認められた。また、慢性中毒のばあい、著明な貧血があるにもかかわらず、網状赤血球が増えないのは、骨髓における赤血球系細胞の分化増生も抑圧されていることを示唆している。

また、血液化学、BSP除去率、肝抱合能に関する実験成績の総合判定からは、つぎのようにいえる。すなわち、TとXは、いずれも肝実質に傷害を与えるが、その傷害の性質に関しては、両者の間には差異がほとんどない。このことは、GPTの上昇、BSP除去率の低下、サルファ剤アセチル化の低下から明らかである。BSPの除去率は、グリシンおよびグルタミン酸などの抱合機能と関係が深く、その除去率の低下は、肝細胞内の生化学的機能の低下と解してよいであろう。

ウサギからの採血が困難なため、溶血をおこしやすく、ビリルビンの定量を行い得なかったことは遺憾であるが、肉眼的に認め得る程度の黄疸は、おこさなかった点から考え、肝細胞のグルクロン酸抱合は、極度には傷害されなかったものと理解せられる。

血糖の低下は、糖質代謝の異常を思わしめるが、これが肝および筋のグリコーゲン量と直接結びついているかどうかは明らかでない。

CCFTが慢性中毒で上昇したことは、慢性の肝障害を示唆するが、対照のウサギにおいても、ヒトの場合と異なり、(廿)、(卅)の例があるので、ウサギについては、CCFTをヒドのばあいのように、肝の線維化と解釈することはできない。

コレステロールおよびアルカリフォスファターゼ、フェノール靨濁反応は、いずれも陰性であって、胆道系には変化がおこらないと理解してよいであろう。

NPNおよびUNが急性中毒に上昇した所見は、大量のTやXが腎臓に毒性を有することを意味する。急性中毒の例を、その後、長期間観察し得なかったので、この腎傷害が可逆性であったか、不可逆性であったかは、明らかでない。慢性中毒では、著明な腎傷害はおこらないようである。

(7) 組織学的検索

上述の急性および慢性中毒実験に用いたウサギと、一部のマウスの臓器を、組織学的に検索した成績は、つぎのようである。

(a) 心臓 (写真2)

変化は一般に軽いが、筋層内筋線維の一部には、エオジンで濃染する退行性変性を思わせる部位がある。また、時には筋形質の空胞が認められたが、瀰慢性のものではない。動物のあるものでは、間質とくに筋線維間に脂肪沈着(空胞)を認めた。TとXとの間に、とくに差異は認められない。

(b) 肺臓 (写真3~5)

急性および慢性を問わず、全例について肺および気管枝動脈の内膜増生を認め、著しい場合には、内腔の消失したものもみられた。いわゆる Endoarteritis obliterans のような像である。

また一方では、心弁膜障害細胞の出現もあり、鬱血、時に一側性の小出血もみられる。しかし肺胞、肺胞中隔、気管枝およびリンパ節には異常所見はみられない。またTとXの間には著変はない。

(c) 脾臓 (写真6)

肉眼的に硬く、また顕微鏡的にも硬化像がみられる。すなわち、濾胞像は、ほぼ正常であるが、中心動脈壁は肥厚し、また内膜の増生をみる。脾材の状態は尋常であるが、赤髄部は結合織は、やや増生しているかの如く、硬い感がある。しかし強い Fibrosis の像はみられない。これらの部位にヘモジデリンの沈着がかなり高度にみられ、鬱血性硬化の像である。動物によっては、骨髓巨細胞が、正常よりやや多く見られる例がある。TおよびX

の間には、著変はない。

(d) 肝臓 (写真7~11)

一般に、小葉の中心および中間帯の肝細胞に網様顆粒状変性および空胞化等の変性像が著明である。核の消失、濃縮、膨化、空胞形成等の、かなり強い変性像を示した。肝細胞索は萎縮し、細胞索間は離断し、そのために Sinusoid は開大している。Disse 腔は明瞭でない。

Kupffer 細胞は、さほどの肥大は認められない。

これらの変性所見が強いかかわらず、壊死性変性はまだみられない。Glisson 鞘の胆管系には、著変は認められないが、血管壁の一部肥厚とかなり著しいリンパ管の拡大がみられた。時に細胞反応がみられるが軽く、結合織反応は明確でない。

TとXの間には著差はない。

(e) 腎臓 (写真12)

鬱血のほか、細尿管上皮の靨濁腫張を、一部の例に認めるほかは、著変はみられない。

(f) 骨髓 (写真13~16)

有核細胞と脂肪との関係より判定して、軽い Hypoplasia から Aplasia (Tの急性中毒の1例)に至る種々の程度の所見を示すが、一般に、Hypoplasia の像が強い。造血機能については、著しい傷害はないようであるが、Tの慢性群の一部に、核の破壊像が認められる。また一般に、Sinus の破壊像が認められる。骨髓の巨細胞については、軽い変形と変性像がうかがわれる。

(g) 小括

以上の所見を要約すると、つぎのようにいえる。TとXとの間には、骨髓の所見で、わずかにTの方が重症という感じがあった以外に、明確な差は認められない。検索した臓器中に、変化の最も著しかったのは、肝で、中毒および代謝障害を思わせる変性像である。しかし、血液、とくに赤血球に関する所見から、血液源性的の低酸素血症に基づくものも加わっているものと解される。

骨髓では、細胞成分の減少が認められ、Aplasia の像を示したTの急性中毒例が1例あった。脾には高度のヘモジデロシスが認められた。肺の動脈内臓の肥厚が顕著で、血管壁の軽い肥厚は、他の各臓器にも認められた。

このような一連の血管反応が、なにを意味するか、明らかでないが、血液化学所見および脾のヘモジデロシスなどと考えあわせると、循環造血系に、強い障害があったことが推定される。すなわち、組織所見は、代謝系および循環造血系の障害に一致する所見である。なお、腎の組織学的変化は軽微であった。

考 按

以上、マウスおよびウサギを用いて、TとXの大量投量による変化（急性中毒）および微量連続投与による変化（慢性中毒）を、血液化学的、血液形態学的並びに組織学的に調べた。

急性中毒による致死実験においては、マウスおよびネズミの両動物において、ともにXが、Tより、はるかにLDが大きい（毒性が弱い）という成績が得られた。ウサギの体重毎kgのLDに換算すると、Xでは約2.0gで、この量をヒトに直接適用することはできないが、そのままヒトにあてはめると、50kgの成人の致死量は、100gという量になる。すなわち、1回だけの吸収、あるいは曝露による危険は、ヒトでは問題にならないと考えられる。

慢性中毒において、TとXとの間に、そのような明瞭な差異は認め難かったが、少なくとも、XがTより毒力が強いという所見は得られなかった。

くりかえすまでもなく、実験の条件は、工場内での実際の長期微量吸収の条件とは著しく異なる。しかも、その成績は、動物を用いて得られた結果である。なお人体における侵入経路である皮膚局部の問題は、検討することができなかった。

諸検査成績中、著明な変化は、急性中毒実験で、メトヘモグロビン生成、ハイツ小体の多数出現および貧血である。一方、慢性中毒実験では、肝実質障害および貧血が証明された。

組織学的には、ヘモジデロシス、骨髓機能の低下および肝細胞の著しい変性が認められ、TおよびX間には、差異が認められなかった。以上の点から、TとXとは、ともに、主として血液および肝臓に毒性があるといえるであろう。肺その他の臓器の血管系の肥厚が、どのような毒性と関係があるかは、以上の成績のみからでは論じ得ない。血管壁に直接毒性があるのか、あるいは肺高血圧をおこしたために、血管壁に変化をおこした可能性も考えられよう。

TとXの毒性が類似しているのは、その化学構造から、当然予測されたところである。Murayama¹³⁾の研究によると、芳香族のニトロ化合物は、容易にヘモグロビンと結合するもののようであるが、血清の蛋白とは中性のpHでは結合せず、アルカリ性では、遊離のアミノ基に入れかわって、蛋白と結合するようである。¹⁴⁾

これらの性質から、本物質が、直接、血球のヘモグロビンと結合して、メトヘモグロビンを形成し、ハイツ小体形成や溶血傾向を惹起するものと解してよいであろう。

う。そのばあい、NO₂ が離れるのではなく、ニトロ芳香化合物は全分子のまま、結合するもののようで、

のように、還元、水解を受けやすい⁶⁾ ニトログリセリンやグリコールとは、かなり生体内反応が異なると推定される。しかし、ヘモグロビンの変化という点に関しては、いずれも、同じメトヘモグロビン形成という表現をとるものであろう。

結 論

以上の諸成績から、つぎのような結論が得られた。

(1) Dinitroxylylene は、マウスおよびウサギに毒性があるが、それはウサギの体重毎kgの致死量に換算して、約2.0g程度である。

(2) その急性中毒においては、Dinitroxylylene の毒性は、Dinitrotoluene の毒性に比し、約半分で弱い。慢性中毒実験においては、両者の間に、急性中毒の場合ほどの差は認め難かった。

(3) Dinitroxylylene と Dinitrotoluene は、その生物学的作用において、きわめて類似しており、主として血液および肝臓に傷害を与える。

(本研究は日本化薬株式会社の研究費によるものである。水田教授の御校閲を感謝する。

試料を提供された、日本化薬厚狭工場吉川次長ならびに、御協力いただいた本学臨床病理宮地講師ならびに第一病理山下講師に深甚の謝意を表する。)

文 献

- (1) Keeser, E.: Über die Wirkungsweise organischer Nitroverbindungen. Arch. Exp. Path. Pharmacol. 192: 618, 1939.
- (2) Gross, E., Bock, M. und Hellrung, F.: Zur Toxikologie des Nitroglykol im Vergleich zu der des Nitroglycerins. Arch. Exp. Path. Pharmacol. 200: 271, 1942.
- (3) Stein, W.: Über den Wirkungsmechanismus chronischer-inhalativer Nitroglykoleinwirkung. Arch. Gewerbepathol. und Gewerbehygiene. 15: 19, 1956.
- (4) 久保田: 日本におけるニトログリコール中毒問題の概要 産業医学 4: 535 昭 37
- (5) 迫田: ニトログリコール中毒の臨床的研究 産業医学 4: 547 昭 37
- (6) William, R. T.: Detoxication Mechanism.

- John Willey and Sons, New York, 1959.
- (7) 久保田, 他: 火薬成分の毒性に関する研究
産業医学 4: 612 昭 37
- (8) Lob, M.: Effects of chronic toluene and xylene intoxication on the hematopoietic organs. Schweiz. Med. Wschr. 82: 1125, 1952.
- (9) Crawford, M. A. D.: Aplastic anemia due to trinitrotoluene intoxication. Brit. Med. J. 11: 430, 1954.
- (10) Hawk, Oser, Summerson, : Practical physiological chemistry. Blackiston Co., New York, 1954.
- (11) 大橋: 剔出肝臓灌流操作に関する研究
実験消化器病学 8: 683 昭 8
- (12) 渡辺: 砒素入り醤油中毒症の肝機能に関する研究
山口医学 7: 751 昭 33
- (13) Murayama, M.: Combining power of normal human hemoglobin for nitrobenzen. J. Biol. Chem. 235: 1024, 1960.
- (14) Eisen, H. N., Belman, S. and Carsten, M.: The reaction of 2, 4-dinitrobenzene-sulfonic acid with free amino groups of proteins. J. Am. Chem. Soc. 75: 4583, 1953.

お し ら せ

第 1 回中小企業衛生問題研究会

日 時 : 昭和38年 6 月29日 (土) 10~17時

場 所 : 愛知県瀬戸市 窯業会館

話 題 :

1. 最近の中小企業における衛生事情をめぐって
2. 瀬戸地方の中小窯業における衛生管理について (報告と見学)

——終了後, 研究会の持ち方について懇談致します。多数御参加下さい。

話題 1 について報告御希望の方は下記へ御連絡下さい。

連絡先 大阪府守口市文園町 関西医科大学衛生学教室

または 名古屋市瑞穂区田辺通 名古屋市立大学医学部衛生学教室