n-ヘキサン取扱者に発生した 多発性神経炎の原因の追求と その症例について

山 田 信 也*

Intoxication Polyneuritis in the Workers Exposed to n-hexane.

Schin'ya YAMADA

- (1) 17 cases of intoxication polyneuritis occurred in 17 workers exposed to n-hexane vapour in recent years, from 1960 to 1962, in Japan.
- (2) 6 cases of those occurred in 3 small polyethylene laminating plants. In these plants, in the first process, gravure printed cellophane sheet was smeared with n-hexane solution containing 5% organic titan, tetra isopropyl titan or tetra buthyl titan. Solvent n-hexane was vapourized with warm air and n-hexane vapour contaminated the air of the workroom. Organic titan, remained on the printed surface of cellophane sheet, was rapidly hydrolyzed with water in the air to titan oxide.

In the second process, fused polyethylene was painted thinly on this surface. Titan oxide on this surface accelerated adhesion of polyethylene with cellophane, and cellophane sheet was laminated fast with polyethylene. This laminated sheet had the character of clear printed colour and water-proof, and was used widely as packing materials of foods, confectionery and others.

Concentration of n-hexane vapour in the air around the machine in the first process was 1000~2500 ppm. N-hexane used in these plants contained impurities, i. e. methyl pentane (16%) methyl cyclopentane (20%). Titan was not detected in the air.

Working time was 10~12 hours and workers became drausy in half or one hour and went outdoor to inspire fresh air for 10 to 15 minutes.

- (3) 11 cases of those occurred in a great pharmaceutical plant. In this plant, 95% n-hexane was used as a remover of grease on the surface of tablets.

* 名古屋大学医学部衛生学教室 (主任: 井上 俊教授), 附属病院医療社会事業部労働衛生相談室 昭和42年3月4日受付, 普通掲載

* From the Dept. of Hygiene (Chief: Prof. T. Inoue), Nagoya University School of Medicine. Received for publication, March 4, 1967.

Tablets in wire netting were immersed for 5 minutes in n-hexane within the immersion box, and tablets in wire netting were dried on the shelf. N-hexane vapourized from the surface of the tablets and the immersion box.

Concentration of n-hexane vapour was 1000 ppm around the immersion box and 500 ppm at the center of the workroom.

Workers stayed in this room for 8 hours except for the noon recess.

- (4) In all cases symptoms of intoxication began with the same subjective complaints. The first complaint was fatigue in all cases and loss of appetite in some cases, followed by paresthesia in distal parts of the extremities, weakness, and difficulty in walking.

Symptoms and signs advanced during of the exposure and this progress was arrested finally three months after removing from the exposure, and the symptoms gradually improved throughout the period between six and thirty months.

This characteristic process of development and improvement of symptoms was not such as usually seen in common polyneuritis.

All diagnosis of these cases by clinical and hygienic examinations was intoxication polyneuritis of the mixed form.

- (5) In the first case, n-hexane, impurities in n-hexane and organic titan were suspected of the causes of intoxication. But in the second case, the cause was only n-hexane. N-hexane causes undoubtedly intoxication polyneuritis in man. One of my co-workers, Miyagaki proved experimentally the occurrence of intoxication neuritis due to n-hexane in rats.
- (6) Till now, n-hexane was regarded as of lowtoxic solvent owing to its low toxicity on the hemopoiesis and the liver function. But the present result showed that toxicity of n-hexane on the peripheral neuron was not insignificant.

は じ め に

昭和38年1月末から, 昭和41年4月にいたる約3年の間, 私の属する研究室において, n-ヘキサン中毒に関する一連の調査研究がつづけられ, その結果, これまで安全な溶剤とみなされたヘキサンが危険な神経毒性をもつものであること, 許容濃度はさしあたって 100 ppm にさげることが必要であることが確認された。

この報告は, その端緒となったポリエチレン・ラミネート工場の中毒例の発見に始まる原因追求と, その中で明らかになっていった n-ヘキサンの特異な神経毒性の臨

床的な検討とを中心としてまとめた。これにつづく実験的な研究と、その過程での研究成果については、私の属する研究室の他の研究者によって報告されるはずである。

I. 症例の発生とその原因の追求

(1) 症例発生の連絡と現場の調査

昭和38年1月末、国立名古屋病院・脳神経センター、岡本進医師から「38年1月に歩行困難、筋力減弱を訴えて入院した患者にポルフィリン尿が検出されるが、有害金属をあつかっているための中毒例ではないだろうか」という問合せがあった。そこで、この患者Mから、勤務先の作業内容をききると同時に、名古屋北労働基準監督署の協力をえて、現場の作業内容の検討をおこなった結果つぎのことが明らかとなった。

患者MはA工場に勤務し、ポリエチレン・ラミネート前処理作業（AC加工とよばれている）に従っており、その作業は、有機チタンをn-ヘキサンに溶解させた液を印刷ずみのセロファン印刷面に塗布し、塗布面からn-ヘキサンをすみやかに蒸発させ、セロファン表面に残存した有機チタンを空気中の水分によって加水分解させて酸化チタンとなし、セロファン表面にうすい酸化チタン膜を形成させるという内容をもったものであることがわかった。

こうしてつくられたセロファンのチタン膜面に、熔融ポリエチレンをうすくぬりつけると、ポリエチレンはセロファンに密着する。この際チタンは、接着促進剤の役割をはたす。こうしてえられたセロファン・ポリエチレン重層物は、ポリエチレン印刷に比して鮮明な色調をもち、印刷色素は、セロファンとポリエチレンの両シート間に、はさまれてはげることなく、セロファンのもつ弱い耐水性はポリエチレンのうらうちによって補強されるというすぐれた性質をもつ。この重層物によってつくられたシートは、食品、菓子などの包装袋の原料としてすぐれており、名古屋市の食品加工、菓子製造業者の間に大きな需要をうみだした。この需要にこたえるために、名古屋市へ、静岡県から転出してきたのがこのA工場であった。名古屋市には、この他に二つの企業がおなじ目的の下に経営されており、他の一工場Bが、有機チタンの溶剤としてn-ヘキサンを、他の一工場が塩素系炭化水素を使用していることも調査によって明らかにした。また名古屋以外では、静岡、東京に同業種の工場があることそこでは、n-ヘキサンやトルエンが溶剤として使用されていることもわかった。かくして、患者の症状について、有機チタンあるいはn-ヘキサンの中毒の疑をもつ

て検討を始めたのが2月中旬であった。この頃、患者Mは入院後も症状の進行はつよく、悪化の傾向をたどり、治療は効を奏しなかった。岡本医師は、精密検査をくりかえし、中毒性多発性神経炎の疑をつよくされた。この患者の同僚Nが、同じ頃、中部労災病院へ入院し、内科・峯野一秀医師により、やはり同様の中毒性の多発性神経炎の疑のもとに治療をうけていた。その結果、このA工場へ納入されたAC加工液の製造元のT会社の依頼で、納入業者から、この中毒の原因追求と対策についての相談が私達の労働衛生相談室へもちこまれた。

こうして、私達はAC加工についての工程と、取扱い物質についての基礎的な知識をつかむ機会を得ることができた¹⁾。

ついで4月にいたり、名古屋北部の上飯田第一病院の榊原文作医師より、「歩行困難を訴えて病院を訪れた患者の症状は、職業性の中毒ではないだろうか」という紹介があった。私達の労働衛生相談室を訪れたこの患者Pから、彼の作業内容をきき、それがA工場と同業のB工場のものであること、Pの症状は、程度のちがいはあっても、A工場のM、Nの症状ときわめて類似しているものであることをしった。私はこの患者Pを、名大日比野内科神経研究室の高城晋医師に紹介し診断を依頼した。また、Pより明らかにされたPの同僚S（歩行困難で、脊髄腫瘍の疑で、愛知県昭和病院へ入院）についても診断を依頼した。その結果は、いずれも重症の多発性神経炎であり、中毒性の疑がもたれた。この工場の環境調査では、作業場の局所のn-ヘキサンの気中濃度は1000～2500 ppmという高濃度であり、しかも、10時間をこえる長時間労働の実態の存することが明らかとなった。

こうしてAC加工作業をおこなう名古屋市内の3工場のうち、n-ヘキサンを溶剤として扱う2工場の、4名の作業員全員が、全く類似の症状の発生をみ、類似の経過をたどった結果となった。未発生の他の一工場では、前記したように、塩化炭化水素（トリクロルエタン）を溶剤として使用しており、気中濃度はかなりたかいにもかかわらず、目立った症状を訴えるものはいなかった。これらの工場は、おなじように有機チタンをもちいているにもかかわらず、n-ヘキサン使用の有無が、症状発生の有無とむすびについていることから、この中毒性の多発性神経炎が、n-ヘキサンによるものではないかという疑がますますこくなった。しかし、一応、有機チタンの毒性についての検討をしておく必要があった。

(2) 有機チタンの毒性の検討

そこで、まず、わが国における有機チタンの製造元である日本曹達株式会社の技術部に問合せ、質問を呈出した。この会社では、これまで、製造工程に従う労働者に異常を訴えるものはみいだされなかったということであった。

一方現場で、AC加工を実際におこなっている状態で、気中のチタンの検出をこころみたが、ほとんど検出しえなかった。実際に現場でつかわれている溶液中のチタン濃度は n-ヘキサン 95 に対し有機チタン (多くは TPT=テトラ・イソ・プロピルチタン, TBT=テトラブチルチタン) 5 である。このうち TPT は、 TiO_2 酸化チタンを 37% 以上ふくんでいる。有機チタンは空気中では分解して容易に酸化され、酸化チタンとなる。そのために、気中にチタンが有機の形で存在することは少なく、有機チタンが直接に人体に接触する過程は、液が手にふれて、経皮吸収されることしかない。実際の作業状態からみて、この可能性はかなり少ないものであった。

有機チタンが加水分解して生ずる酸化チタンは、生体に中毒をひきおこすような有害な影響をもたらすものとは考えられない。この検討の結果なお、いくらかの疑はのこしつつも、中毒発生の主たる原因の追求は、n-ヘキサンにむけられた。

(3) 使用された n-ヘキサンの検討

n-ヘキサンの疑がこくなれば、当然使用された n-ヘキサンの純度や、他の混在物の存在と、その毒性が問題となってくる。そのために、実際に使用されている n-ヘキサンと称せられるものの化学的な分析が必要となる。岩波『理化学辞典』によれば、ヘキサンはつぎのようにしるされている。

C_6H_{14} メタン系炭化水素に属し、理論的に存在する次の 5 種の異性体が全部知られている。

n-ヘキサン $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 沸点 71°C

メチル・ジエチル・メタン $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 沸点 64°C

ジメチル・プロピル・メタン $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\cdot\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 沸点 62°C

ジメチル・イソプロピル・メタン $(\text{CH}_3)_2\cdot\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 沸点 58°C

トリメチル・エチル・メタン $(\text{CH}_3)_3\text{C}\cdot\text{CH}_2\text{CH}_3$ 沸点 49°C

すなわち、n-ヘキサンは、ヘキサンの 5 種の異性体のうちの一つである。その沸点は他のものよりもたかい。

しかし、実際につかわれている n-ヘキサンは石油精

製の過程で、分離精製されたものであり、その精製の方法によって、n-ヘキサンと称せられるものには、これらの異性体の外にもなお、他の混在物が存在することが、十分に推測できる。実際に、B 工場で使用していた M 社製の n-ヘキサンはつぎの成分をもっていることが同社への問合せによって明らかとなった。

n-ヘキサン	64%
メチル・ペンタン	16%
メチル・シクロペンタン	20%
その他	微量

M 社では、この中にふくまれるベンゼン含有量が 0.2 % 以下であることを、この製品の特徴としてあげていた。これはかつてのベンゼン中毒の問題以来、石油化学製品や石炭乾溜製品の芳香族炭化水素中の残留ベンゼンが常に問題とされてきたことが、メーカーとして意識されていたからであろう。しかし、このことは、他の面からみれば、n-ヘキサンと称せられるものは、原油からの分離精製の方法によって、各種の成分が混在しうることをしめすものともいえる。M 社からえた知識では、n-ヘキサンの市販品で純度のたかいものは

n-ヘキサン	95%
メチル・シクロペンタン	4%
その他	1%

であり、これにつぐものは、その組成として

n-ヘキサン	75%
メチル・シクロペンタン	25%
その他	微量

であるということがわかった。実際に B 工場で使用していた n-ヘキサンには、かなりのメチル・シクロペンタンがふくまれていたことになる。また異性体としてのメチル・ペンタンの含量も多い。しかしこれらのものを個々にわけてその毒性を追求することは、これまでの知識では不可能である。

そこで、一応、中毒原因の追求は、市販 n-ヘキサンというこれらのものをすべてふくんだものを対象としてすすめることにした。

(4) 他の n-ヘキサン使用の実態と中毒例の検討

しかし、これまで、n-ヘキサンは、安全な溶剤としてしられていたし、実際の中毒例の文献報告もほとんどみられない。そのために、今一度、わが国の最近の n-ヘキサンの使用の実態と、中毒発生の有無を明らかにする必要があった。

そこで、わが国の n-ヘキサン使用の大半をしめる植

物油の抽出作業工程での中毒の発生の有無について、愛知労働基準局の協力をえて検討をこころみた。

植物油抽出作業での *n*-ヘキサン 取扱の特徴は、*n*-ヘキサンによって油を抽出したあと、*n*-ヘキサンを蒸溜によって回収し、これをふたたび抽出に使用するという閉鎖式の循環回路を使用していることであり、経済上の損失からも、*n*-ヘキサンのもれを少なくすることに大きな注意がはらわれている。実際に小規模のあまりよい設備をもたない某工場の抽出工程で、*n*-ヘキサンのもれによる作業場の気中濃度は、常時 10~20 ppm、蓋の開放時に短時間 70 ppm をしめすのみであった。AC 加工の工程にみられるように、常時 *n*-ヘキサンを大量に揮発させ、これを排気するような工程とはいちじるしくことなっていた。それ故、このような抽出工程での中毒発生の可能性はひくいものであらうと考えられた。

n-ヘキサンの取扱は、この他には若干の量で脱脂にもちいられていた。また他の地方に特殊な使用方法が存在するかもしれない。そこで、他の地方の若干の方々に、他の地方での *n*-ヘキサン 取扱による中毒事例の発生の有無を問合せた。まもなく、大阪府立公衆衛生研究所労働衛生部の原 一郎医師より、大阪市内のある工場で、3年前、*n*-ヘキサンによる特殊な製品の脱脂作業従事者の間に、名古屋の症例とよく似た中毒が発生したことがあったという連絡をうけた。

私は早速に、その工場へでむき、担当の医師の方から、作業の方法、環境条件、症状の発生のしかた、症状の特徴などについてくわしい説明をうけた。

この工場では、*n*-ヘキサンをみたした槽の中へ、金網籠に入れた部品を浸漬しひきあげ棚の上で乾燥させるという作業を小室内でおこなっていた。作業の目的は部品に附着した油脂をとりぞくことにあった。使用された *n*-ヘキサンは米国製の輸入品で、特殊な部品であることから、純度95%以上の *n*-ヘキサンであった。この *n*-ヘキサンは気中で部品の表面から蒸発し、作業室内の空気を汚染した。この作業室は特殊な作業のために、温度を一定にたもつ必要上から、窓をしめきって循環式の空気調節がなされ、外気混入率は低目におさえられていた。そのため、室内の *n*-ヘキサン濃度は午後にはいたるほど濃度が上昇し、室内で常時平均 500 ppm の *n*-ヘキサンが検知され、浸漬槽の周囲では 1000 ppm という高濃度であったという。そして、この作業に従事した労働者の最初の訴えや、症状の進行のしかた、職場離脱後なお、一時症状の増悪、漸次回復という経過など、そのすべてが名古屋市内でみいだされたものと、おどろくほどよく

類似しており、その診断もおなじく多発性神経炎であった。そして、この作業に従事した労働者11名が全員、作業開始後3~6ヶ月の間つぎつぎと罹患していった経過は、症状の強弱はあれ、ほとんど同一の病因に由来するものと考えてあやまりないことをしめしていた。ここでも多くの鑑別がなされ、他の特定の原因疾病はいずれもみいだされなかった。最大の疑は、*n*-ヘキサンによる中毒性の神経炎であった。この大阪での調査の結果、名古屋市内での中毒もまた大阪と同様に、*n*-ヘキサンを原因物質と考えるのが妥当であるとの結論をえた。

このような調査をすすめる上で、いま一つ残された大きな問題は、他地方にもあるという同業での中毒発生の有無であった。A, B 両工場の患者 P, M はかつて、技術の習得のために見学したことのある他県の工場の環境条件は、名古屋にくらべればかなり良好であったとのべていた。又、伝聞によって、かつて、AC 加工作業に従事していたものの中で、健康を害した人があったようだという程度のことを記憶しているにすぎなかった。愛知労働基準局を通じて、同業におけるこのような中毒発生の有無を他県にといあわせてもらったが不明であった。私は、おそらく、かつては、名古屋とおなじような例が発生したものの、従事作業数も少なく、明確な診断のないままにすぎってしまったか、あるいは、事故発生の後、環境改善をはかるなどしていたのではないかと考えた。わが国における AC 加工作業の起源が名古屋ではない他の地方（東京、静岡など）であることから、そのような推測をしたわけである。

その後、すでに昭和36年に名古屋と同様の工程をもつ東京都内の某工場において、2名の労働者が、名古屋と全く類似した症状をもつ多発性神経炎に罹患していたことが、名古屋での例が明らかにされたことをきっかけとして慶応大学公衆衛生教室の土屋助教授より明らかにされた。当時土屋助教授も、臨床診断にあたられた勝講師も、*n*-ヘキサン中毒を疑われたが、文献上の記載なく、確定した診断を下しえなかったとのことであった²⁾。

II. 中毒発生工場の作業状況と環境条件

年時的な経過からみれば、東京、大阪、名古屋と相ついで発生した *n*-ヘキサンの中毒発生の背景を、それぞれの工場における作業状況と環境条件を中心としてしるすつつぎのようである。

(1) 名古屋の工場の例（いずれも小規模工場）

A工場の患者Mの場合：1日の就業時間は、週2日は午前8時15分から午後5時15分まで(昼食時1時間休憩)の実働8時間、他の4日はこれに加える残業2時間半であった。建屋は車庫の改造で、 $7 \times 7 \times 4 \text{ m}^3$ という構造の小室であり、窓はとじていた。夏季は、窓をとじたままルーム・クーラーで冷房をしていた。発生するn-ヘキサンのは、気中n-ヘキサン濃度は、AC加工液槽の付近で1000~2500 ppm、その周辺の作業位置で1000~1500 ppmというたかいものであった。

B工場の患者Pの場合：1日の就業時間は週6日、午前8時から午後5時まで(昼食時1時間休憩)の正規の時間のほかに、平均して4~4.5時間の残業をおこない、自室へ帰ってねるだけの生活の連続であった。

建屋は $10 \times 20 \times 7 \text{ m}^3$ という構造の比較的ひろいもので、その一隅に加工機がとりつけられていた。作業開始後3ヶ月目から壁側に小型の排風機一台がとりつけられたほかは、扉をあけはなつ以外特別の換気装置はなかった。AC加工液槽の周辺では1000~2500 ppm、その周辺の作業位置で500~1000 ppmであった。

AB両工場ともに、作業者はAC加工機のかたわらで、加工液の補給と液面の調節、機械の調整のためにたちつづけ、その場所に30分もいるとよったような状態になり、そとへでて新鮮な空気をすっては気分をとりもどしていたという。

濃度のたかかったA工場のMは、胃症状の訴えが、就業1.5カ月後、下肢症状の訴えは3.5カ月後におこっているが、B工場のPでは、胃症状は2.5カ月後に、下肢症状は10カ月後におこっている。

(2) 大阪の工場の例 (大規模工場)

この工場では、前記したように、薬品銲剤の脱脂をおこなうために、室内は温湿度の調節をおこない、窓はとじていた。作業は室の一隅の液槽にn-ヘキサンをみだし、金網籠にいれた薬品銲剤を浸漬けし、ひきあげ、放置後、かわかすというやりかたでなされ、n-ヘキサンはたえず室内に発散した。浸漬作業は、作業を開始した当初は7分に1回程度であったのが4ヶ月から3分に1回の割合でおこなわれるようになった。一日の実働は8時間であった。空気調節の還流空気への外気の混入率はひくく、そのため室内の全体のn-ヘキサン濃度は作業開始後、徐々に上昇し、部屋中央で、午後は常に500 ppmを下らなかつた。金網をひきあげるさい、液槽の周辺で

は、気中n-ヘキサン濃度は1000~2000 ppmを算し、この金網籠を静置し、銲剤からn-ヘキサンを蒸発させていく棚の周辺もまた、同様な値であった。作業者は名古屋の場合とことなり、食事・用便以外は室内にとどまりつづけていた。名古屋にくらべて室内ガス濃度がひくかつたにもかかわらず、就業から発症にいたるまでの期間が名古屋とほぼ同じ5~6カ月であったのは、このような事が原因と考えられる。

(3) 東京の工場の例

(土屋助教授の資料：中規模工場)

東京では、前記したように、慶応大学の土屋助教授が某グラフィヤ印刷のAC加工工場で患者を発見された。この患者は、Oおよび、Kの2工場をうけもち、交互に勤務してAC加工液の調合、直接加工作業に従事していた。環境条件はO工場にくらべて、K工場の方がかなり不良であったが、O工場についての環境測定がゆるされたのみであった。その結果では、気中n-ヘキサン濃度は、最高時1500 ppm(AC加工機液槽の近く、ドアをとじ、換気扇をとめた場合)に達したという。下肢の症状は就業後8ヶ月目に自覚されている。

名古屋、大阪、東京とそれぞれ労働条件のちがいはあるが、n-ヘキサン気中濃度1000~2500 ppmで発症しているという点に共通性がみいだされる。

III. 症状の特徴

名古屋、大阪、東京を通じて共通の診断が下され、その病名は中毒性の多発性神経炎である^{3,4)}。そして、各地の例とも、その経過はおどろくほどよく類似している。つぎに、これらの症例(名古屋：その後の発症をふくめた5例、大阪：11例、東京1例の合計17例)の共通した特徴と、その代表例についての経過をしるす。

(1) 医師を訪れn-ヘキサン中毒の診断をうけるまでの自覚症の経過

この経過はつぎの三つの段階にわけることができる。第1の段階の自覚症状は多くは1カ月以内にあらわれ疲労感がほとんどであり、食欲不振を訴えるものもあったが、かならずしも例数は多くはなかつた。これにつづく第2の段階では、知覚の異常(指、腕、下腿などの部位)脱力感(主として下肢)などが自覚されはじめてくる。この自覚症の出現ははやくて1~3カ月後、おそくて6~9カ月後である。高濃度のn-ヘキサンに暴露されたものほど、作業時間のながかつたものほど症状出現がは

やく、その後の経過もおもかった。とくに、最初のころ、原因が不明であったために、休みながら仕事をつづけ、重症化してからはじめて精密検査と労働衛生面での検討がなされ中毒の診断をうけた数名のものは、ながい経過をたどった。

患者の多くは、この自覚症の段階で、個々に、散発的に近隣の医師を訪れているが、その多くが作業との関連を疑われてはいなかった。自覚症の第3の段階では、知覚異常や脱力が上下肢全体におよび、生活や仕事の上での困難が感じはじめられている。こうして次第に症状はつよまっていくなつていく。6～12ヶ月、おそくて1.5年にこのようなつよい症状をしめすにいたり、歩行困難、筋の萎縮、握力のいちぢるしい減弱を訴えて入院するという経過であった。もちろん、すべての患者がそうなったわけではなく、職場内でn-ヘキサン中毒の知識が生まれ、また診断調査がすすんでいくにつれ、早期に発見されるものも多くなった。

以上の経過をたどる間、各個に訴えられた自覚症は、その出現の順序は各個人で一様でないが、それらをまとめてみるとつぎのようである。

「バスにのろうと思ってはじりだしても思うようにはしれない」「駅で電車をおりて工場まで10分位でこれたのが、途中でひと休みしたくなった」「階段の途中からピョンととびおることができにくくなった」「階段を上るのがつらくなった」「ときどき足がつまづくようになった」「スケートが以前のようにうまくできないのに気づいた」「足がおもい感じがつよくなった」

このような下肢を中心とした運動障害や疲労感と相前後して上肢の訴えもあらわれている。

「おもいものをもちにくい」「ハンをもつ手にうまく力がはいらない」

上下肢の知覚の異常は、これらの運動障害とともにあって、あるいはその前にあらわれている。

「足がひっぱられるような感じ」「腕に力をいれるとビリビリした感じがする」「指先、足先がにぶい感じ」「足がつめたい」「関節がぬけていくよう」「手がしびれたような感じ」

こうして最初の中毒患者が重症を呈して、医師を訪れるにいたり、はじめて臨床——労働衛生の調査・研究が開始されるきっかけがうまれた。

(2) 診断・治療の経過・予後

これらの患者を前にして、積極的な関心をもった医師達は、労働衛生面での調査とあわせ臨床症状の経過、作

業内容から、ひとしく中毒性神経炎の疑をいただいた。そして全例に職場を離脱し、治療開始の措置がとられた。しかし、職場離脱後、入院した重症のものも、通院治療したものも1～3ヶ月の間は、知覚の異常、筋力の低下が例外なく進行した。そして、それぞれ各種の積極的な治療がなされたが、その薬効はすみやかでなく、6ヵ月～1年というゆるやかな経過をへて、時と共に徐々に軽症にむかったというのが治療を担当した医師の実感であった。

症状が最後までこのころのは、ほとんどの例において両足の知覚鈍麻、足背屈障害であった。重症例では1～1.5年をへてもなお軽度のみられた。

症状がほぼ軽快し、職場に復帰し、他種の作業についてた場合、立っていると下肢がつかれやすいという訴えがかなりあった。最も長く予後の観察された大阪の場合、仕事について1年の間は、何かと訴えがあったという。最初の中毒発生後約5年をへた今日、それらの労働者は、労働・生活の上で特別の支障はないようである。かなり重症化したn-ヘキサン中毒の発症の当初、心配されていた不良な予後は、こうしてある年月をへて始めて解消した。(しかし、これらの労働者の、今後の末梢神経機能が、他の負担、原因によって障害を受けやすくなっているかどうかについては、最終的な断定は慎重でありたい)

(3) 典型的な一症例の経過について——A工場の患者Mの場合

年齢19歳の男子

(既往歴) 幼時より胃弱の傾向があった。昭和36年12月肺結核の診断の下にSMおよびPASの化学療法を受けた。

(現病歴) Mは、問題となった職場に昭和36年8月下旬より配属され、週平均65時間前後であった。9月中旬頃より、従来にくらべて作業後全身の易労性を自覚するようになった。食欲は秋になったというのにすすまず、気になった。10月頃、体重が徐々に減じていくのに気づいた。11月より両側の上肢を伸展すると前腕の尺側にビリビリした感じが誘発されることに気づいた。また、この頃より「重いものを持ちにくい」「バスに乗ろうと思っても走りにくい」「ハンをもつ手に力がはいらない」「足がつまづく」ようになり、両側上肢遠位部の筋力減弱、両下肢の脱力感、知覚異常の一連の症状は漸次つよまり、ついに、歩行困難を自覚するようになった。12月工場の嘱託である近隣の開業医から貧血症と診断され中

旬より休業した。しかし、下肢・腕の脱力感は次第につよまり、筋肉の萎縮も気づいてきた。また、四肢の冷感になやまされるようになった。

こうしてあくる昭和38年1月7日、かろうじて不安定な歩行をもって、国立名古屋病院を訪れ、脳神経センター岡本進医師の診断を受け、即日入院した。

(入院時の所見) 岡本医師による診察の所見はつぎの如きである。(写真)

n-ヘキサンによる多発性神経炎
(ばくろ6ヶ月 19才男)

(国立名古屋病院・岡本進医師の提供による)

無力性体型。四肢軀幹の筋、皮下脂肪の萎縮目立つ。体重41.5 kg。皮膚の緊張低下、皮下出血または、発疹はみとめられない。意識は清明で精神状態や知能は全く正常。循環器系は血圧130~80 mmHgで異常なし。呼吸器系では胸部X線像異常なし。消化器系では肝脾ふれず検便、虫卵、潜血いずれも陰性。神経系では、自覚的にときどき「目がかすむ」「長いこと話をしていると口唇がつかれやすい」という訴えがあった。眼底、視野、視力は正常。運動系では、安静時に両手にこまかい振せんがみられ、手を動かすことによってつよまった。筋緊張は低下し、四肢は遠位部、近位部ともに広汎な高度の筋萎縮をしめし、肩胛帯以下軀幹諸筋にも萎縮をみとめた。握力は両側ともに零。両足の背屈、足指の背、蹠屈も不能であったが、四肢の近位部の運動はわずかに可能。歩

行はきわめて不安定で、小巾にかろうじて可能。反射では四肢の深部反射はB. J, T. Jの弱陽性をのぞいて他はすべて消失、腹壁反射は弱陽性(後に陰性)病的反射はすべて陰性。小脳機能は四肢の不全麻痺のため判定は困難であった。知覚系では、上肢の遠位部、臍部以下両下肢全部に「ビリビリした」異常知覚を持続性に訴え、四肢の運動をこころみるさいに増強をしめした。表在知覚(触・温・冷・痛覚)は、前腕より遠位部に、臍部以下両下肢に、遠位部にいたるほど強い異常をみとめた。この障害は正常部との境界は不鮮明で、前腕では尺側部に高度であった。深部知覚、識別性知覚では、前腕・下腿以下に軽度の低下をみとめた。

臨床化学検査では、尿ウロビリノゲン、ウロビリノーゲンの強陽性、クレアチン排泄値の上昇、軽度の高色素性貧血(赤血球310万、Hb 71%ゼーラー)、血清ChEの軽度低下をみとめた以外には、肝機能、血清電解質、CPK、LDH等の血清酵素活性値、各種ビールス抗体価および、脳脊髄液はすべて正常値をしめした。尿ポルホビリノーゲン陰性。

筋電図検査では、上腕二頭筋、大腿四頭筋では振巾低下、軽度の放電瀬度の減少をみとめた。筋生検では、各筋線維は全般に萎縮性で、核増多をみとめる。間質における細胞浸潤はなく、筋線維の横紋は保存されている。神経原性筋萎縮の像である。

(その後の経過) 以後岡本医師により2年半にわたってつづけられた観察の経過の大要はつぎのとおりである。

入院後ステロイドホルモン(プレドニゾロン1日量60 mgより漸減)高単位VB₁, B₁₂等の強力な治療を開始したが、諸症状はさらに増悪し、神経症状発現以来約3ヶ月後の38年1月下旬より約3週間は極期をしめし、ねがえりも困難となり、上腕・大腿のわずかな外転をのぞいては四肢の随意運動は完全に消失し、四肢・軀幹全般の筋萎縮はさらに進展し、患者は呼吸困難を訴えて生命上の予後が憂慮された。知覚障害の範囲は変らなかったが、障害の程度はさらに進展し、四肢末端部の触・痛覚は脱失し、下腿の振動覚、Figure writing法及び足指の被運動認知能、局在能において中等度の障害をみとめた。

しかし、38年3月上旬より、軀幹筋・四肢の近位部より運動機能は回復し始め、知覚障害も漸次軽減し、脳神経系についての前記の自覚症状も消退した。4月には、ねがえりができるようになり、5月おきられるようになり、6月中旬は立位可能、7月上旬には歩行可能で、握力は1~2 kg、9月には独歩可能で握力は9~10 kg、

10月には歩行がかなり可能となり、握力は20 kg、12月には、下腿 $\frac{1}{3}$ の触覚の鈍麻、足背屈などは依然、障害されていたが、ほぼ生活にたえられるようになった。この患者は昭和39年3月退院したが、昭和40年3月（発症後30カ月）には、なお指のこまかな運動、足の背屈、足指の背・趾屈の軽度の障害と、足指の趾屈変形、四肢遠位部の血管運動神経症を遺残している。

(4) n-ヘキサン中毒の病像

かくて、n-ヘキサンは血液毒性の少ない安全な溶剤であるという評価は、血液毒性は少ないにもかかわらず、神経とくに、末梢神経毒性の強いものであり、その症状は、多発性神経炎の典型をしめすおそれのある溶剤としての評価におきかえられねばならなくなった。そして、その神経毒性は、アルコール系や芳香族系、塩化炭化水素系の溶剤のように、肝機能障害あるいは、造血機能障害をともしないという点で著しい特徴をもつといわねばならぬ。

IV. n-ヘキサンによる多発性神経炎発生の労働衛生上の諸問題

今回の中毒は東京・名古屋の合成樹脂加工部門の小企業と、大阪の製薬大企業とでおこったが、そのいずれにおいても、n-ヘキサンは、最も安全な溶剤の一つであるという安心感のもとに、労働衛生上の配慮を怠り、許容濃度を2～5倍も上回るガス濃度の中で作業がなされたという点において共通した原因がある。そして、そこに発生した中毒症例が、許容濃度の2倍程度の一日平均吸入濃度であっても、かなり重症な多発性神経炎であった点においても共通している。

これらの事実は、これまで、n-ヘキサンが最も安全な代用溶剤の一例としてあげられていたことと関連して重要な問題を提起した。その第1は、有機溶剤の神経毒性の問題である。これまで、わが国での有機溶剤毒性の検討は、多くの場合、血液像、肝機能などへの影響を主としていた。n-ヘキサンが最も安全な代用溶剤の一つとして考えられてきたのも主としてこのような角度からの検討を根拠としていた。今回の中毒の発生は、このような中毒発生の過程にいたる経過での早期発見を可能にするためのn-ヘキサンの神経毒性についての知見の必要性を教えている。すでに、私の属する教室では、有機溶剤全体にわたって、その毒性についての神経生理学的な研究活動への志向が、「アセトンに対する生体反応の研究——許容濃度の再検討^{5,6)}」をきっかけとしてすすんでい

た。この中毒の発生は⁷⁾、この見地からの「n-ヘキサンの神経毒性の検討^{8,9)}——許容濃度の再検討」という研究活動をうみだした。（この報告につづいて、その内容が論文として、他の著者により発表される）第2の問題は、n-ヘキサンの神経毒性に関する知見をもとにした許容濃度の再検討である。この中毒の発生をきっかけとして、これまで米国ACGIHの採用してきた500 ppmという数値の再検討が、日本産業衛生協会の許容濃度委員会できりあげられ、昭和41年4月、前記の研究を基礎として100 ppmという数値が採用された¹⁰⁾。

第3の問題は、わが国の有機溶剤中毒予防規則におけるn-ヘキサンの第3種指定の再検討である。これまでの資料によっても、n-ヘキサンはその易揮発性からみて、第2種指定が必要であるという点を、大阪府立公衆衛生研究所の林智氏は指摘されている¹¹⁾。このような中毒が発生した以上、この取扱い指定が現場での取扱いに対する規制である点から、当然、再検討すべきものである。

第4の問題は、n-ヘキサンの今後の使用のひろがりについてである。すでに、しるしたように、安全な溶剤とはいえ、その用途が油脂の抽出、あるいは附着した油脂の脱脂にかぎられていたことは、主としてその溶解能のひくさによる。しかし、その沸点のひくさ、易揮発性は、この溶剤としての性能のひくさを補う一面である。AC加工におけるn-ヘキサンの溶剤としての使用は、この面の応用である。（AC加工液の溶剤は、現在トルオールにきりかえられつつある。これは主として、わが国の梅雨時に、有機チタンをとかしこんだn-ヘキサンが高湿度条件のためゲル化するという欠陥のためである。しかし、この結果、n-ヘキサンにくらべ揮発性のひくいトルオールをすみやかに揮発させ、チタンの薄膜形成をすみやかで密におこなわせるためには、熱風乾燥が必要となる。そのためトルオール蒸気の洩れが大きくなる可能性がある。現に、A工場ではそれがなされ、排気装置の能力をあげる必要にせまられた。）AC加工のように、有機チタンを溶解し、易揮発性をもつというn-ヘキサンの性質を利用した特殊な用途が生れたように、今後、n-ヘキサンの使用範囲が、主として油脂の抽出、脱脂のみにとどまるとは考えられない。その点からも、n-ヘキサンの毒性と、取扱い上の注意についての充分な注意の喚起が必要である。

第5の問題は、かつてのビニール・サンダル製造やビニール印刷などでの有機溶剤（主としてベンゾール）による重症中毒例とおなじように、またも、小規模工場

における合成樹脂製品の二次加工における溶剤中毒の発生という問題である。わが国での合成樹脂製造が独占的な大企業でなされ、その二次、三次の加工が中小零細企業に下請けされるという形態は今日もいぜんとしてつづいている。そのために、加工にさいして溶剤の使用される工程では、換気排気装置の不良から、例外なしといつてよいくらい溶剤ガスによって作業場の空気の汚染がおこっている。この例もまた、その一つの例とみることができる。小規模零細工場でのこの種の溶剤中毒の防止のために、いっそうの努力が必要である。

文 献

- 1) 渡部 篤：有機チタン化合物の応用，有機合成化学 18 (2)；10，1960.
- 2) 土屋健三郎：某グラビア印刷工場 n-hexane 測定結果報告 1961.
- 3) 大石 太，峰野一秀・他：有機溶剤（ノルマル・ヘキサン）により発生したと思われる多発性神経炎，災害医学 7 (4)；218，1964.
- 4) 和田義夫，岡本 進，高城 晋：n-Hexane による Intoxication Polyneuropathy——5 症例の報告——，臨床神経学 5 (10)；591，1965.
- 5) 松下敏夫・他：アセトン吸入時の生体反応に関する研究 (I)，産業医学 6 (3)；192，1964.
- 6) 松下敏夫・他：アセトン吸入時の生体反応に関する研究 (II)，産業医学 7 (4)；262，1965.
- 7) 山田信也：n-ヘキサン取扱工場に発生した多発性神経炎について，産業医学 6 (3)；192，1964.
- 8) 宮垣仁実，前田勝義：n-ヘキサン暴露マウスに及ぼす影響の電気生理学的研究，産業医学 8 (3)；205，1966.
- 9) 栗田英男：白鼠の n-Hexane 暴露の影響，産業医学 8 (3)；206，1966.
- 10) 日本産業衛生協会：許容濃度等の勧告1966，産業医学 8 (7)；28，1966.
- 11) 林 智，林美代子：蒸気危険度指数と許容濃度指数，産業医学 8 (6)；317，1966.

橋本式フリッカー値測定器

CRITICAL FUSION FREQUENCY OF FLICKER VALUE = FF

かつて日本産業医学会の産業疲労委員会で、フリッカーが検討され、その標準規格を公にした。本器はこの標準規格を十分に満足するセクター式のもので、その信頼性、妥当性、弁別性は特に優れ、多くの作業現場や研究室で最も信頼できるものとして使われている。

1. 測定時の精神的、神経緊張と負荷をできるだけ小さくするよう被験者が、作業場を離れず、手を休めるほどの時間に、その場で測定可能のため、携帯に至極便利に設計されている。
2. 本器の性能検定は国鉄労研橋本邦衛氏が、アフターサービスについては実費で日大理工近藤武氏が責任を以て引受けている。

人間と技術革新研究所事業部

東京都千代田区岩本町2丁目7の3

株式会社 丸幸商会内 TEL (862) 1561~4