

粉乳による砒素中毒症の考察及び その尿中砒素の消長について

金沢大学医学部小児科教室(主任泉仙助教授)

高野昭夫

金沢大学薬学部教授 金沢大学医学部附属病院薬局

田辺普

(昭和30年12月9日受附)

A Consideration of Arsenic Toxicosis in Powder
Milk and Effect of Intrauric Arsenic.

Akio Takano

*Pediatric Section, Medical Department,
Kanazawa University.*

(*Prof. Sensuke Izumi, M. D.*)

Prof. Hiroshi Tanabe, P. D.

*Pharmaceutical Section, Pharmacological Department,
Kanazawa University.*

(本論説の要旨は昭和30年11月第74回日本小児科学会金沢地方会で発表した)

第1章 砒素中毒患児症例

緒言

昭和30年7月、関西、殊に岡山等で人工及び混合栄養児に原因不明の発熱、頑固な下痢、発疹或いは皮膚の黒変を来す奇病の頻発を見、全国で死亡者57名、中毒児8000名という粉乳による砒素中毒事件は本邦小児科史上空前のことであり、それが乳児の主食であり、又メーカーが長年信用ある大会社であつたため、一般に与えたショックは大きなものがあつた。

砒素中毒に関する報告は Salvarsan, Mapharsol のような 駆梅毒療法に用いられる 砒素剤の中毒死例に^{1), 2), 3), 4)}ついては報告はあるが一方、

今回のような多数の乳児に発生した重金属中毒は稀有で先に鉛中毒症があるのみである。これは故平井教授によつてその原因解明迄に23年⁵⁾の長きを要したのであるが、今回は8月24日、浜本教授によりその原因は砒素と確定される迄、発生以来約1カ月であり、この点大きな意義がある。北陸においては福井県に約30名中毒患児を見た以外割合少なかつたのであるが、私は今回金大小児科に入院及び通院した患児2名について報告する。

第1例 9カ月の女児

既往歴、家族歴に特別なことない。

主訴：弛張熱、肝腫大、皮膚黒染。

現病歴：能登にて生れ生後3カ月より森永粉乳を与えよく発育した。本年5月、大阪に移住し同様森永粉乳 M.F 印罐を約8罐使用した頃即ち6月上旬、泌尿部、下腹部、大腿内側上部に発赤浸潤を来し 37.5°C の発熱を見、仲々下熱せず、時には 39°C に及ぶこともあり、浸潤部位はますます悪化し7月には顔面に浮腫、下痢便となり、上記浸潤部位は紫黒色に変わり漸次全身も淡黒色となり所々に白斑が見られた。7月中旬、発熱 40°C、下痢烈しく、吐乳し羸瘦、不機嫌となり某医の診察を受けた所「肝臓腫大もあり、皮膚症状については阪大病院で診断を受けるよう」といわれた。以後、症状は一進一退したが、家庭の事情により8月再び能登に帰り地方の森永罐を使用した所上記症状は急速に良好となり、8月中旬上記浸潤部位に葉状落屑を見た。弛張熱はなお続行した。8月24日新聞報導に

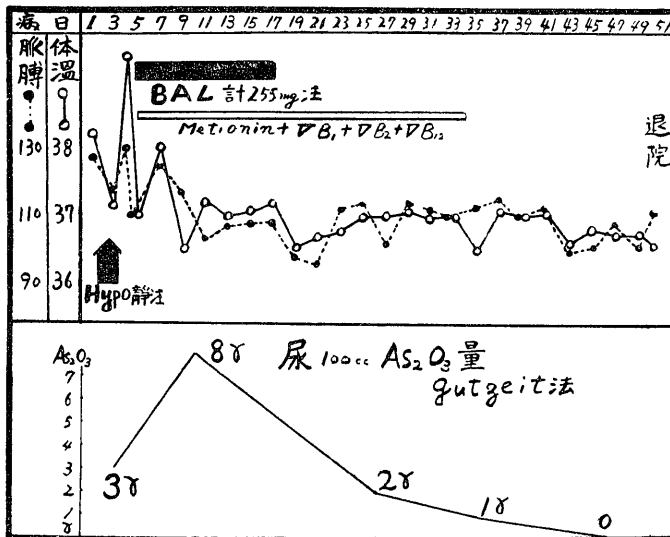
より森永粉乳中毒を疑い保健所を経、某医の紹介により9月1日当科に入院した。なお、在阪3カ月間に森永罐25罐使用している。

現症：稍々羸瘦し、顔面稍々蒼白である。脈搏1分間135、整、緊張稍々弱く、呼吸は1分間45、結膜にも軽度貧血を認める。淋巴腺腫脹は著明ではない。心音に收縮期雑音がある。肺に所見なく腹部膨満し肝臓は右乳線で肋骨弓下に横指半、脾臓は左肋骨弓下に尖端を触れる。鼠径部、大腿内側上部に淡い黒色の色素沈着を認め、その所々に円形白斑を認める。

検査成績：尿、便に所見なく、血液では赤血球400万、血色素65%ザーリー、白血球10000白血球百分率上で好中球47%、リン球40%、好酸球9%、単球2%であり、中毒性顆粒も認められず、ワッセルマン反応陰性、マンロー反応陰性、心電図にも特別異常なく胸部及び腕関節X線写真にも大した所見はない。しかしながら尿より相当の砒素の証明を見た(後述)。

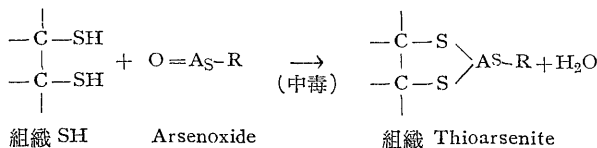
経過及び治療：入院時なお 38°C の高熱を見、10%

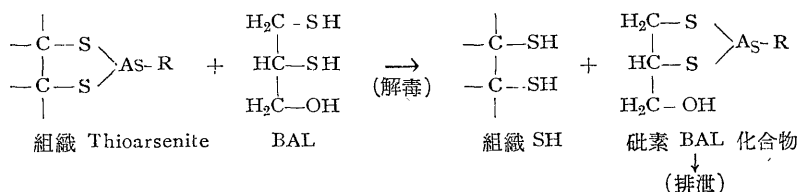
池 ○ 人 ○ 9m ♀ 砒素中毒症



Hypo 4cc 翌日、翌々日静注、第4日より BAL 15mg (2mg/kg) 1日4回筋注、以後1日1回筋注を続け、別に Metionin, Vitamin B₁ B₂ B₁₂ の皮注、内服を併

用致しました所、入院第7病日で凡そ平熱となり再び高熱を見なかつた。参考迄に BAL の構造式及びその解毒作用⁶⁾を示せば





第2例 9カ月の男。既往歴、家族歴共に特別のことはない。敦賀で生れ生来森永粉乳を使用した。7月2日、原因不明の発熱 38°C あり某医により感冒の診断で治療を受けたが良くなりならず、下熱せず、更に軽度咳嗽、発汗、下痢、吐乳を見、7月12日、某病院に入院、胸部X線写真異常なく、尿蛋白弱陽性、Mantoux' R 陰性、高熱続き Widal' R の結果80倍陽性で paratyphus の診断の下にクロマイ療法で数日にして一応平熱となり7月24日退院した。がなお下痢様であつた。8月に入り再び38°Cの発熱を見、先に入院中の Ringer 注射した大腿部の化膿による発熱と見 Penicillin 注射を続けた。その後、顔色は漸次蒼白となり体重減少し9月4日より当科に通院した。その間8月迄、森永罐58罐使用している。

主訴：体重減少、顔面蒼白。

所見：羸瘦し顔面蒼白、心肺に異常なく肝は右肋骨弓下に横指、脾臓尖端を触れる。右大腿部に癰を認める。胸部X線写真に著変なく Mantoux' R も陰性である。血液所見は赤血球400万、血色素70% Sahli、白血球9000で尿尿に所見なく、尿の砒素定量も陰性であ

つた。治療は第1例に準じて行つた。

ここ起る問題は、予診及び症状等より本2例は砒素中毒を推定せしめ得ることは勿論であるが、私共は更に直接 As を証明せんとし、又その経過をも追及しようと企図した。As 中毒の際は As₅ が尿中に排泄されることが知られているが、これらの患児の尿をカテーテル或いは採尿器を使用して 200~300cc を集めて砒素を検定した。

次に尿中砒素の定量は Gutzeit 法⁷⁾によつた。その原理は砒素化合物は酸性溶液で沃化水素酸、塩化第一錫、発生期の水素により還元されて砒化水素 AsH₃ を生じ AsH₃ は臭化第二水銀紙を黄褐色に呈色する。試料についての臭化水銀紙の呈色と、一定量の亜砒酸についての臭化水銀紙の呈色とを比較して試料中の As 含量を決定するのである。

本法により定量し得た尿 100cc 当りの砒素量は、第1例については入院第3病日には 3γ、第11病日には 8γ、24病日には 2γ、45病日には定量し得なくなつてゐる。第2例については砒素の検出を見ない。

第2章 砒素中毒患児尿中砒素の定量方法

検体尿量は次の通りである。

患児 (第1例)

第1検体	9月3日	150cc	} 合計 270cc
	9月4日	110cc	
第2検体	9月13日	100cc	
第3検体	9月26日	230cc	
第4検体	10月7日	200cc	
第5検体	10月17日	200cc	

患児 (第2例)

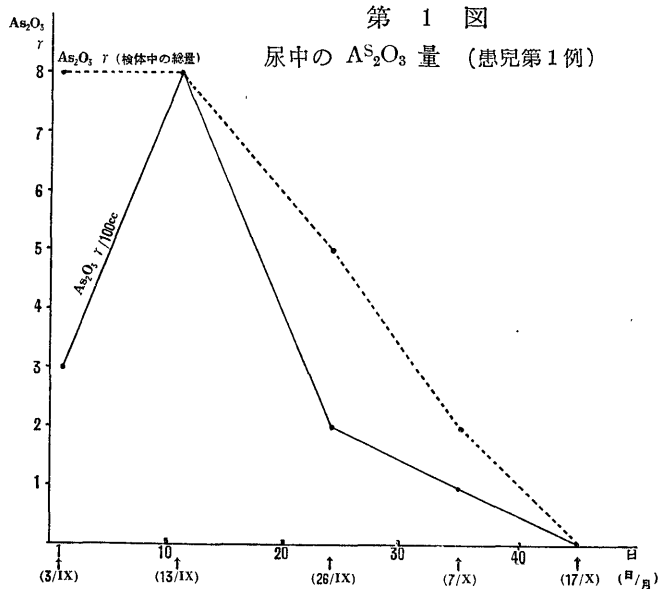
第1検体	9月5日	90cc	} 合計 220cc
	9月7日	130cc	

以上の各検体を夫々水浴上で濃縮した後、ケールダールフラスコに移し、Robertson⁹⁾に準拠して硫酸を加えて燃化した後、これを日本薬局方第6改正の一般試験法第15項¹⁰⁾記載の Gutzeit 砒素試験法に従つて、検体中の砒素を定量した。

本法により定量し得た各検体 100cc 当りの砒素量を亜砒酸として示せば第1表及び第1図の通りである。

第 1 表 検体中の砒素量

検 体	経 過	検体中の As_2O_3 量	検体 100cc 中の As_2O_3 量	
患児 (第 1 例)	第 1 検体	第 1 日	3γ	
	第 2 検体	第 11 日	8γ	
	第 3 検体	第 24 日	2γ	
	第 4 検体	第 35 日	1γ	
	第 5 検体	第 45 日	空試験の成績と略々同じ	定量し得ない
患児 (第 2 例)	第 1 検体	第 1 日	空試験の成績と略々同じ	定量し得ない



考 察

砒素は自然界に比較的汎く存在する毒物であつて、食物中にも常成分として含まれ¹¹⁾、従つてこれを摂取する大人においては排泄物例えば尿中において砒素は常成分 Normal arsenic と看做し得ることが報ぜられている^{11) 12)}。

乳児尿中の正常砒素量については詳かでないが、ミルク中に砒素 As として $1.3\gamma/100cc$ 存在した例が報告¹¹⁾されているから、乳児尿中にも痕跡は存在し得るものであろう。しかしこの量は微量であつて通常の方法では定量し得ない程度の量であらうことは寡例ではあるが、患児(第 1 例)第 5 検体、及び患児(第 2 例)第 1 検体

の試験成績に徴しても想像し得る。而して患児(第 1 例)は第 1 検体において既に $3\gamma/100cc$ 、第 2 検体(第 11 日)は $8\gamma/100cc$ の亜砒酸 As_2O_3 に相当する砒素を含有する事實は、明らかに森永粉乳 MF 印を砒素源とするものと推定する。

なお、第 11 日において上記の如く亜砒酸 As_2O_3 として $8\gamma/100cc$ の最高値を示したのであるが、これは治療の効果が発現し、砒素の排泄が促進されて増加したものと解し得べく、その後は次第に減少し、第 24 日以後順調に経過し、第 45 日において定量するに足る砒素はもはや存在しなかつたのであろう。

第3章 実験の部

1) 尿の燃化 検体を水浴上で濃縮し、少量の蒸留水で内容 300cc のケールダールフラスコに移し、無砒性硫酸(石津製) 1cc を混じた後、Robertson 法⁹⁾ に準拠して無砒性硝酸(石津製)を少量づつ加え、注意して加熱して完全に燃化する。

第2表 硫酸及び硝酸の用量

検 体	硫酸 cc	硝酸 cc
患児(第1例) 第1検体	1.0	30
第2検体	1.5	20
第3検体	1.5	35
第4検体	1.0	30
第5検体	1.0	30
患児(第2例) 第1検体	1.5	35

2) 砒素定量法 燃化完了した検体は少量の蒸留水で内容 100cc の磁製シャーレに移し、50%水酸化ナトリウム溶液で中和し、これに硝酸

2ccを加えて水浴上に加温し(註. 次亜磷酸を副生している場合、これを酸化して磷酸とするため)蒸発乾固する。次にこれに亞硫酸水 10cc を加えて溶解し、小ビーカーに移し、亞硫酸が消失する迄水浴上に加熱、濃縮して 2cc になし、この残留液に蒸留水を加えて 5cc とする。本溶液を日本薬局方一般試験法第15項に規定された Gutzeit 砒素定量装置に納め、条文記載の通り比色定量を実施した。

3) 砒素定量値 使用するべき硫酸 1.5cc 及び硝酸 40cc をあらかじめケールダールフラスコに取り加熱し、上記定量法に従つて空試験を行った所亞砒酸 As_2O_3 として 1γ に相当する黄色呈色帯を示した。従つて検体の定量に際しては測定値より 1γ を減じ、夫々各検体中の As_2O_3 量と定めた。

結 論

1) 森永 MF 印に起因する砒素中毒患児 2 名の尿につき砒素含有量を Gutzeit 法によつて定量した。

2) 1 例は定量し得る砒素を求め得なかつたが、他の 1 例については尿 100cc につき亞砒酸 As_2O_3 として最高 8γ の砒素を検出した。

3) 本患児は第45日において定量するに足る砒素をもはや検出し得なかつた。

撰筆するに当り泉仙助教授の御指導御校閲に対し深甚なる謝意を表す。

並びに終始、熱心に実験にたづさわられた薬局古池宏氏に対しても深く謝意を表す。

文 献

1) Wade, H. : J. et all. Lancet 1: 269, 1953.
 2) E. Starkenstein : Toxikologie 218, 1929.
 3) Kiese, M. : Arch. exp. Path. u. Pharm. 186: 337, 1937.
 4) 浜崎等 : 臨床と研究, 29巻, 10号, 894~896.
 5) 小山 : 日本医事新報, No. 1641.
 6) 平木 : 日本医事新報, No. 1639.
 7) H. W. Gutzeit : Pharm. Ztg., 24 (1879),

236.
 8) 日本薬局方, 第6改正, 1951.
 9) George Ross Robertson : J. Am. Chem. Soc., 43, 182, 1921.
 10) 日本薬局方, 第6改正, 657; 日本薬局方註解(南山堂), 1087.
 11) George R. Kingsley and Roseoe R. Schaffert : Anal. Chem., 23, 914, 1951.
 12) Marjorie R. Mattice and Donald Weisman : Am. J. Med. Sci., 193, 413, 1937.