

三塩化エチレンの慢性暴露者に認められた大腸型腸管囊腫様気腫症の 1 例

—特に気腫内、血中、尿中、胆汁中の三塩化エチレン並びにその代謝産物について—

嶋井 隆一, 西下 千春, 井上 滋夫, 水野 充, 藤村 宜憲,
星加 和徳, 内田 純一

腸管囊腫様気腫症は、腸管壁内に多発性にガスの貯留した気腫が生じる比較的稀な疾患である。

近年、三塩化エチレン慢性暴露が大腸囊腫様気腫の発生に関与するという報告がある。著者らはその 1 例を経験し気腫内、血液、尿、胆汁中の三塩化エチレン及びその代謝産物についてマススペクトル分析を行った。症例は 23 歳男性、5 年間の三塩化エチレン暴露歴のある旋盤工。3 カ月前より便秘傾向となり下剤服用するも改善せず、注腸 X 線検査にて大腸囊腫様気腫を認め入院となった。大腸内視鏡所見は直腸、S 状結腸、下行結腸と上行結腸の一部に 3~25 mm、半球状で軟らかい隆起を多数認め、粘膜面に発赤、びらんを認めた。気腫と判断し、気腫内ガスを内視鏡下に採取しマススペクトル分析を行うと共に、血液、尿、胆汁の分析も行った。治療は 50%酸素をベンチュリーマスクにて 5 l/分、1 日 5 時間 10 日間吸入し、気腫は消失した。

分析結果は、気腫内には 1.51~3.16 ng/ml の三塩化エチレンを、尿中、血中、胆汁中よりそれぞれ最高 12.2, 7.0, 1.9 µg/ml のトリクロロ酢酸を検出した。

(平成 5 年 8 月 18 日採用)

A Case of Pneumatosis Cystoides Coli Observed in a Patient Chronically Exposed to Trichloroethylene with Emphasis on Trichloroethylene and its Metabolites in Gaseous Cysts, Blood, Urine and Bile

Ryuichi Kamoi, Chiharu Nishishita, Shigeo Inoue, Mitsuru Mizuno,
Yoshinori Fujimura, Kazunori Hoshika and Junichi Uchida

Pneumatosis cystoides intestinalis is a comparatively rare disease which produces multiple gaseous cysts in the intestinal wall. A recent report has shown that chronic exposure to trichloroethylene is associated with the occurrence of pneumatosis cystoides coli.

We experienced such a case and performed mass spectrometry for trichloroethylene and its metabolites in gaseous cysts, blood, urine and bile. The patient was a 23-year-old male latheman exposed to trichloroethylene for five years. During the previous 3 months, he exhibited a tendency toward constipation that did not improve with cathartics. Following the disclosure of pneumatosis cystoides coli by barium enema, he was admitted to the hospital. Many hemisphere-shaped soft tori of 3-25 mm-size were observed mainly in the rectum and sigmoid colon, and partly in the descending colon and the ascending colon by colonoscopy. The surface of their mucosa was spottedly covered with erosions and reddened. After determining the tori were gaseous cysts, we gathered the gas by colonoscope and examined it by mass spectrometry. We also analyzed blood, urine and bile.

Trichloroethylene 1.51-3.16 ng/ml was detected in the gaseouscysts, and trichloroacetic acid was detected at maximum concentrations of 12.2 $\mu\text{g/ml}$ in urine, 7.0 $\mu\text{g/ml}$ in blood and 1.9 $\mu\text{g/ml}$ in bile.

The patient was treated with inhalation of 50% oxygen by mask with a dose of 5 ℓ /min for 5 hrs/day for 10 days. The gaseous cysts disappeared. (Accepted on August 18, 1993) *Kawasaki Igakkaishi* 19(3) : 221-228, 1993

Key Words ① **Pneumatosis cystoides coli** ② **Trichloroethylene**
③ **Mass spectrometry**

緒 言

腸管囊腫様気腫症(以下、PCIと略す)は、腸管壁内に多発性にガスの貯留した気腫が生じる比較的稀な疾患である。

最近、PCIの原因として三塩化エチレン(以下、TCEと略す)の関与が問題になっている。

著者らは、TCEの慢性暴露者に認められた大腸型PCIについて、気腫内ガス、血液、尿、胆汁中にTCE及びその代謝産物をガスクロ/マススペクトル分析法にて証明した。

症 例

患者：23歳、男性。

主訴：便秘。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：11歳の時、虫垂切除術。

職業歴：昭和57年より精密旋盤工として就業。製作した部品の脱油目的にてTCE槽へ部品をつけ、取り出す作業を一日平均5分程度行っている。昭和62年8月25日(入院前日)まで就業していた。

現病歴：通常よりやや便秘傾向であったが、昭和62年5月頃より便秘の増悪あり、近医にて下剤の投与を受けたが改善せず、8月14日当院受診し腹部単純X線及び注腸造影にてPCIと診断され、8月26日入院した。

Table 1. Laboratory data on admission

RBC : 420×10 ⁴ / μl	Blood Chemistry : Normal
Hb : 13.8 g/dl	Mineral : Normal
WBC : 3800/ μl	Stool Occult Blood :
Plate. : 20.5×10 ⁴ / μl	Orthotolidine(+)
ESR : 1 mm/hr.	Guaic(+)
CRP : 0.3 mg/dl ↓	Stool Culture : (-)
Bood Gas : ph. 7.375, PCO ₂ 39.7 mmHg,	
PaO ₂ 106.0 mmHg, BE-1.3	
Respiratory Function : %VC 127%, FEV _{1.0} % 95%	

入院時現症：結膜に貧血黄疸なく，心肺に異常なし．腹部は臍周囲と下腹部に軽度の圧痛を認めた．

入院時検査成績：特記すべきものなく，肺機能検査及び動脈血ガス分析ともに正常であった (Table 1)．

腹部単純 X 線所見：臍部中心に腹部全体に，直径ほぼ 10 mm 以下の小円形蜂窩状ガス像を多数認め，PCI を強く疑った (Fig. 1)．

注腸造影所見：直腸 (Rs) より S 状結腸にかけてと結腸脾弯曲部，肝弯曲部に局限して，直径 2~20 mm の大小不同の隆起性病変が多数認められた．粘膜面は整で粘膜下の隆起と考えた (Fig. 2)．

選択的小腸造影：異常は認めなかった．

大腸内視鏡所見：肛門縁より 10 cm の直腸より S 状結腸にかけてと，下行結腸上部と，上行結腸上部に，直径 3~7 mm，大きなものでは 25 mm 大の山田 I から II 型様の隆起性病変が集簇していた．粘膜面は発赤，充血を認める．生検鉗子で押すと中央が陥凹し cystic な病変と判断した．しかし，生検で虚脱せず，生検組織像で大腸型 PCI を示す所見は得られなかった (Fig. 3)．

臨床経過：Figure 4 に示した経過表の如く，入院 15 日後も自覚症状の改善を認めず，50% 酸素 5 l / 分をベンチュリーマスクにて 1 日 5 時間，10 日間投与したところ，速やかに便秘も軽快した．尚，酸素投与中の動脈血ガス分析値は pH

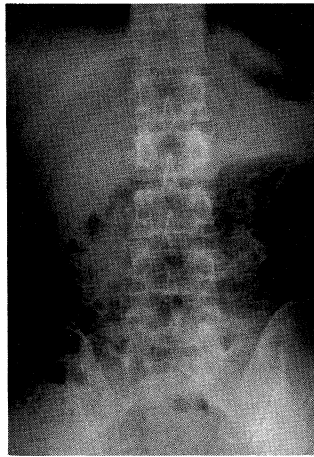


Fig. 1. Finding of an abdominal XP on admission: A honeycombed gas shadow was observed mainly in the umbilical region.

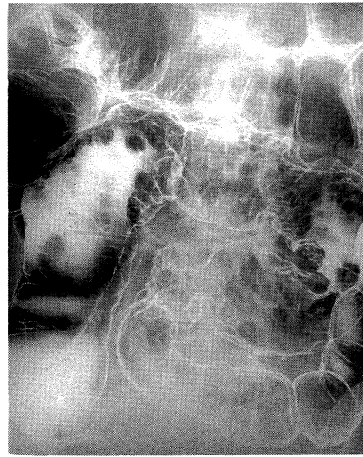


Fig. 2. Findings of a barium enema on admission: Many tori of 3-25 mm-size were observed mainly in the rectum and sigmoid colon, and partly in the descending colon and the ascending colon.

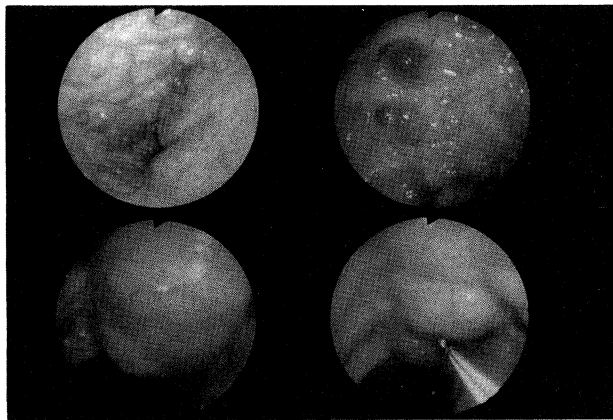


Fig. 3. Findings of colonoscopy on admission: Hemisphere-shaped soft tori of various sizes were observed in the same region as Fig. 2. The surface of their mucosa was spottedly covered with erosions and reddened.

7.41, PCO_2 39.4 mmHg, PaO_2 206.5 mmHg, BE+1.2であった．治療後の腹部単純 X 線でも PCI の所見は認めず (Fig. 5)，注腸造影にても気腫は消失していた (Fig. 6)．

退院後は，TCE 暴露を避けて就業しており現在まで再発はない．

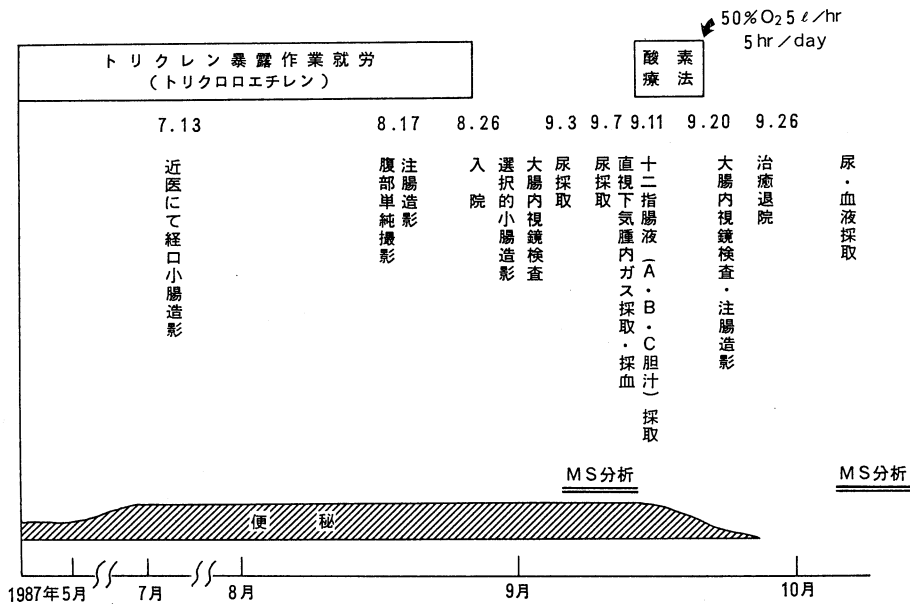


Fig. 4. Clinical Course

方 法

以上より、TCE 慢性暴露者に認められた大腸型 PCI と診断し、Figure 7 に示すような方法で、24時間尿、血液、胆汁、気腫内ガス成分について、岡山県環境保健センターにてガスクロ/マススペクトル分析法を行った。

尿は24時間蓄尿を用い、胆汁は十二指腸ゾンデ法にてA-胆汁、B-胆汁を採取した。内視鏡下気腫内ガス採取に際しては、sigmoid fiberscope を用い、食道静脈瘤硬化術用穿刺針にて穿刺し三方活栓側管より注射器で陰圧をかけ、気腫が虚脱したのを確認した後吸引を終了、これを三方活栓に取り付けた減圧試験管に注入し分析に用いた。



Fig. 5. Finding of an abdominal XP after the treatment: The abnormal gas shadow had disappeared.

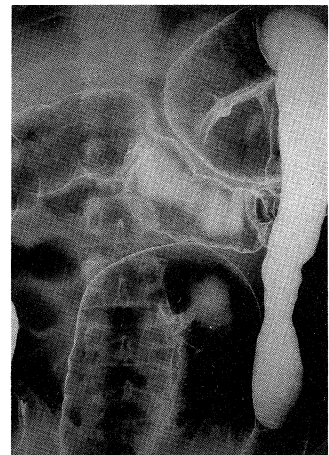


Fig. 6. Finding of a barium enema after treatment: The gaseous cysts had disappeared.

結 果

Figure 8, 下段は TCE 標準試料のマススペクトルである。TCE の分子量である130と、クロールの1個外れた95、2個外れた60、3個外れ

Table 2. Analyzed data of trichloroethylene and its metabolites in the gaseous cysts, blood, urine and bile.

	トリクロロエチレン	トリクロロエタノール	トリクロロ酢酸	抱水クロラール
気腫穿刺内容				
NO. 1	0.25 ng/ml	<0.2 ng/ml	—	<0.2 ng/ml
NO. 2	0.41 ng/ml	<0.2 ng/ml	—	<0.2 ng/ml
NO. 3	1.05 ng/ml	<0.2 ng/ml	—	<0.2 ng/ml
NO. 4	0.69 ng/ml	<0.2 ng/ml	—	<0.2 ng/ml
NO. 5	3.16 ng/ml	<0.2 ng/ml	—	<0.2 ng/ml
NO. 6	1.51 ng/ml	<0.2 ng/ml	—	<0.2 ng/ml
尿 NO. 1	<0.02 μg/ml	<0.2 ng/ml	5.4 μg/ml	<0.005 μg/ml
尿 NO. 2	<0.02 μg/ml	<0.2 ng/ml	12.2 μg/ml	<0.005 μg/ml
血液	<0.02 μg/ml	<0.2 ng/ml	7.0 μg/ml	<0.05 μg/ml
A胆汁	<0.04 μg/ml	<0.4 ng/ml	1.7 μg/ml	<0.5 μg/ml
B胆汁	<0.04 μg/ml	<0.4 ng/ml	1.9 μg/ml	<0.5 μg/ml
MS 検出限界	0.2 ng	1.0 ng	0.5 ng	1.0 ng

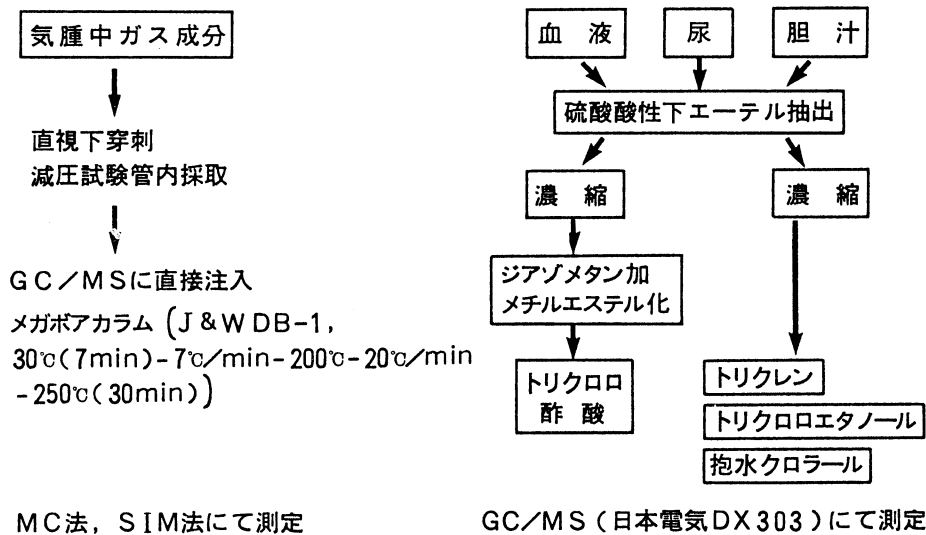


Fig. 7. Method of sample collection

た25にピークを認めた。上段は、内視鏡下に採取した気腫内ガス成分、下段は標準試料のマススペクトルである。標準試料のマススペクトルと一致して130, 95, 60にピークを認めたことより、同一物質であると証明された。同様の方法で、尿、血液、胆汁中からはそれぞれ、TCEの代謝産物であるトリクロロ酢酸を検出した。

Table 2はそれぞれ検出されたTCE代謝産物の定量分析値を示した。気腫内ガスより最高3.16 ng/mlのTCEを、尿中より最高12.2 μg/

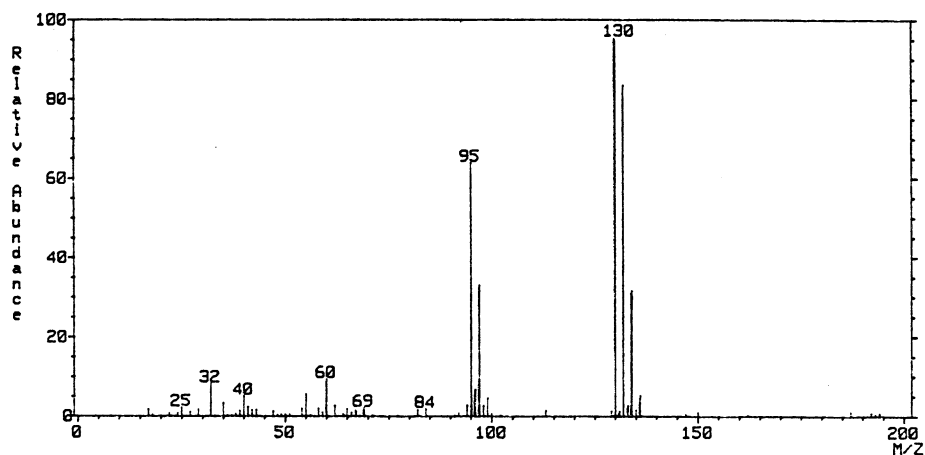
mlのトリクロロ酢酸を、血中より7.0 μg/mlのトリクロロ酢酸を、胆汁中より最高1.9 μg/mlのトリクロロ酢酸を検出した。

考 案

PCIは腸管壁内に多発性にガスの貯留した気腫が生じる疾患である。これには、基礎疾患のある続発性PCIと、基礎疾患のない原発性PCIに分けられる。続発性PCIの基礎疾患には、幽

a.

MASS SPECTRUM Data File: KAWASAKI.DAT;2 10-SEP-87 18:17
 Sample: PCI Gas No.2 (Red) 3ML heat at 50' G*1.2
 RT 10'07" EI (Pos.) GC 51.2c BP: m/z 130.0000 Int. 42.2848 Lv 0.00
 Scan# (1218) - (1220) [coef. 1.00]



b.

MASS SPECTRUM Data File: TJ0870911.DAT;5 11-SEP-87 17:32
 Sample: CL-STD 18MIX VACUM BIEL 0.5ml, G*100
 RT 10'04" EI (Pos.) GC 50.9c BP: m/z 130.0000 Int. 141.3972 Lv 0.00
 Scan# (1212) - (1220) [coef. 1.00]

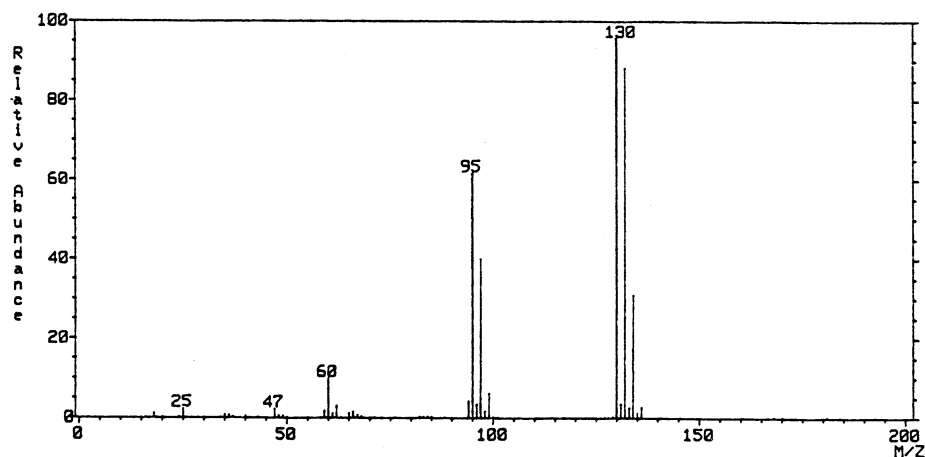


Fig. 8. Mass spectrum : a. Sample in the gaseous cysts b. Standard sample of trichloroethylene

門狭窄を初めとする消化管狭窄，膠原病による消化管病変，慢性閉塞性肺疾患など種々のものがある。

本症を最初に報告したのは1730年 DuVernoi とされる¹⁾。本邦では1901年に三輪²⁾が初めて報告し，江里ら³⁾は1967年までの報告例をまとめているが，148例のうち，記載の明らかな97例中90例 (92.8%) が小腸のみに発生したものであつ

た。一方，山口ら⁴⁾の集計によると1901年から1983年までに383例が報告されているが，その罹患部位を小腸型，小腸大腸型，大腸型に分類し時代的変遷を調査し，1970年を境として小腸型が減少し，大腸型が増加傾向にあると述べている。1980年から1983年までの77例中70.1%が大腸型である。さらに原発性と続発性の時代的変遷は，続発性，特に消化管病変によるものが減

少傾向、原発性のもが増加傾向にあるとし、総合的には増加傾向のものは原発性大腸型 PCI であると述べている。自験例も原発性大腸型 PCI である。

本症の発生機序として続発性 PCI については、機械説と細菌説が支持されている。機械説は Keyting ら⁵⁾ により唱えられ、①激しい嘔吐や腸管閉塞、膠原病による腸管運動低下に伴う腸管内圧の上昇により、腸内ガスの粘膜損傷部よりの侵入、②消化管内視鏡検査における生検による外傷部よりの空気の侵入、③激しい咳そを伴う肺疾患では、気縦隔を経て、空気が後腹膜、腸間膜血管周囲を通り腸管壁に侵入する、などがある⁶⁾。

細菌説は Yale ら⁷⁾ により、*Clostridium tertium* 或は *Clostridium perfringens* などの嫌気性ガス産生菌を腹腔内投与することにより実験的 PCI の作製に成功している。

原発性 PCI に分類されたものの中では近年、有機溶剤、主として TCE の使用歴を持つ例が報告されており、その関係が指摘されてきた^{6),8),9)}。

山口ら⁴⁾ は TCE と PCI の関係について、TCE 暴露歴のある PCI は総て原発性大腸型であり、この型の増加傾向の認められた1970年が本邦における TCE 生産量のピークと一致すること、暴露中止での自然緩解例が、また暴露継続例で再発が認められることなどを挙げて、TCE 暴露は原発性大腸型 PCI の発生要因の一つであると結論している。しかし、TCE の使用者は全国で数万人以上にも及ぶと考えられるが、これに比べて本症の報告例が極めて少ないこと、量一反応関係が認められないこと、また TCE 暴露条件下での動物実験では PCI の作製が成功しなかったことなどより、暴露者の個体特異性の関与も示唆されるとしている。

著者らは、これに関して暴露者の暴露前より存在する便通異常、TCE 代謝酵素の一部欠損や低下などを考えている。しかし、あくまで仮説であり、今後の研究が必要であると考えている。

気腫内ガス分析については、いくつかの施設でガスクロマトグラフィー法にて TCE を検出し

ている^{4),8)}。しかし、マススペクトル分析にて、定量的に TCE を証明した例はない。TCE 暴露と関係しない原発性 PCI 患者に於いて気腫内ガスのマススペクトル分析を行った例は発表されており、その結果は、窒素84.8%、酸素0.9%、二酸化炭素9.5%、アルゴン0.5%で大部分が窒素であった。著者らは、岡山大学公衆衛生学教室緒方正名教授、ならびに岡山県環境衛生センターの協力を得て、ガスクロ/マススペクトル分析法にて気腫内ガス、尿、血液、胆汁中より TCE 及びその代謝産物を初めて検出し得た¹⁰⁾。ガスクロ/マススペクトル分析法とは、ガスクロマトグラフィーにより分離抽出した TCE 及びその代謝産物と思われるピークに電子線を当て、分子レベルで分解してゆく物質を観察することにより、その分子構造の同定、定量を行う方法であり、多くの混入物の存在する自然界より獲られた試料の解析には非常に優れた精度と特異性を発揮する方法である。この結果は TCE 暴露に関係すると思われる PCI の病因を直接説明することにはならないが、TCE と PCI の関係を更に深く結びつけるものである。

PCI の治療としては、Forgacs ら¹¹⁾ により酸素療法が有効であることが示されて以来外科的切除は不必要とされている。酸素療法の機序として、血中酸素分圧を上げることにより、血中窒素分圧を低下させ、濃度勾配で気腫内の窒素が酸素に置き換わり、その酸素は組織へ吸収されて気腫が消失するという説明がされている^{12)~14)}。この原理で考えると、TCE の関係する PCI においても酸素療法にて血中 TCE 濃度を低下させることによって、気腫内 TCE を血中に排出することができると考えられる。血中に排出された TCE は、腎及び肝で代謝され、尿中及び胆汁中に排泄される。TCE に関係した PCI は、酸素療法によらなくても TCE 暴露を中止することによって消失するので酸素療法は必要ないという意見もある。しかし、自覚症状を少しでも早く改善されるためには酸素療法の適応はあると考えられる。自験例でも、暴露中止後15日間でも消失はみられず、その後10日間の酸素療法

で完全に消失、自覚症状も速やかに改善し入院期間も短縮できたと思える。

酸素の投与方法については、酸素テント、マスク、ネーザルカニューラなど種々があるが、動脈血酸素分圧が200~300 mmHg程度に上昇できれば、どの方法でも有効とされている¹¹⁾。患者の肺機能に合わせて投与方法を選択し、酸素中毒、CO₂ナルコーシスに注意して行うべきである。

結 論

我々は、TCE暴露者に認められた大腸型PCI

患者の1例を経験し、ガスクロ/マススペクトル分析法にて、患者気腫内ガス、尿、血液、胆汁中よりTCE及びその代謝産物を確実に証明した。このことは、TCE暴露とPCIの発生をさらに強く関連づけるものである。

本論文の分析値については、第58回日本衛生学会総会にて岡山大学公衆衛生学教室 緒方正名教授らが、第35回日本消化器内視鏡学会総会にて著者らが発表した。

稿を終えるにあたり、今回の分析で多大なご協力をいただいた岡山大学公衆衛生学教室教授 緒方正名先生、並びに川崎医科大学名誉教授 木原 彊先生に、厚く感謝致します。

文 献

- 1) Koss LG: Abdominal gascysts; an analysis with a report of case and critical review of the literature. Arch. Path. 53: 523-549, 1952
- 2) Miwa Y: Uber einen Fall vonpneumatosis cystoides intestinorum hominis nach Prof. Dr.E.Hahn. Zentralbl. Chir. 16: 427-428, 1901
- 3) 江里健輔, 佐利厚生, 有好邦夫, 牧坂泰次, 岡崎幸紀: 腸管囊腫様気腫 (Pneumatosis cystoides intestinalis) の1例. 外科診療 10: 1641-1644, 1968
- 4) 山口孝太郎: 腸管囊腫様気腫一本邦におけるその疾患像の時代的変遷と trichloroethylene 暴露との因果関係について. 信州医誌 35: 401-410, 1987
- 5) Keyting W, McCarver RR, Kovarik JL, Daywitt AL: Pneumatosis cystoides intestinalis; A new concept. Radiology 76: 733-741, 1961
- 6) 荒井博義, 田中昌宏, 堀口正彦, 木村 健, 野見山紘子, 野見山一生, 山口隆子, 斎藤 健: トリクロロエチレン暴露歴を有する腸管囊腫様気腫症の1例. 日消誌 82: 1786-1790, 1985
- 7) Yale CE: Etiology of pneumatosis coli. Surg. Clin. North Am. 55: 1297-1302, 1975
- 8) 栗原陽一, 横木和弘, 寺島久美子, 鈴木 秀, 和田敏正, 猪狩弘之, 猪狩 俊, 小原勝敏, 五十嵐 勤, 吉田浩, 粕川禮司, 佐藤政男, 長井 靖, 原 健二: トリクロロエチレンの慢性暴露が原因と考えられた大腸の腸管囊腫様気腫の1例. 日消誌 82: 1580-1584, 1985
- 9) 山口孝太郎, 白井 忠, 嶋倉勝秀, 赤松泰治, 仲間秀典, 中村喜行, 松田至晃, 吉田精市, 倉沢和成: 大腸腸管囊腫様気腫の臨床疫学的検討—trichloroethylene 使用歴との関係について. 日消誌 82: 1710-1716, 1985
- 10) Ogata M, Kihara T, Kamoi R, Taguchi T, Oda J, Kenmotsu K: A Report of Worker Suffering from Pneumatosis Cystoides Intestinalis Following Trichloroethylene Exposure. Industrial Health 26: 179-182, 1988
- 11) Forgacs P, Wright PH, Wyatt AP: Treatment of intestinal gas cyst by oxygen breathing. Lancet 1: 579-582, 1973
- 12) 妹尾恭一, 大久保卓次, 長谷川晴喜, 青木 阪, 高田育明, 鈴木武雄: 酸素療法が著効を示した Pneumatosis coli の1例. 胃と腸 19: 1035-1040, 1984
- 13) 小池やす男, 大橋昌彦, 野原秀公, 久米田茂喜, 花村 直, 宮下美生: 酸素吸入により治療せしめた大腸腸管囊腫様気腫の1例. 外科診療 2: 235-238, 1982
- 14) 草間次郎, 飯田 太, 宮下美生: 酸素吸入療法が奏功した大腸腸管囊腫様気腫の1例. 日消誌 78: 1102-1105, 1981