

有機溶剤の動態について

岡山大学医学部公衆衛生学講座 (指導: 緒方正名教授)

柚 木 恵 美 子

(平成2年11月30日受稿)

Key words: 有機溶剤, 尿中代謝産物, 生物学的モニタリング, 生物学的半減期, 反復暴露

緒 言

有機溶剤は, ある物質を溶かす目的に用いられる有機化合物であり, 産業現場でよく用いられていて, 有害性が強いもの, 健康障害の恐れのあるものなど54種類が有機溶剤中毒予防規程で指定されている。これらの溶剤に対する暴露に関し, 溶剤の生体内動態に関する toxicokinetics については, Vera Thomas (Vera Fiserova-Bergerova) の著書^{1,2)}及び佐藤の総説³⁾がある。また, 溶剤の生体影響について, ジメチルホルムアミドや塩素化炭化水素溶剤による肝障害など toxicodynamics⁴⁾の見地よりの研究が, さまざまな観点からなされている。有機溶剤取扱作業上において, 生物学的モニタリング, すなわち, 生物学的量 (暴露) モニタリングとして, 作業者の生体試料 (血液, 尿, 呼気など) 中の化学物質及び尿中代謝産物の定量値から, 作業者が摂取した作業環境中の有害物質の量を求めて, 暴露の程度を評価すること, そして, 生物学的影響モニタリングとして, 有害化学物質のヒトに対する初期の影響を測定し, 暴露の程度や健康の危険度を評価して, 中毒の予防に役立たせる手法がある。

筆者は, よりよい生物学的 (量) モニタリングのためには, 特に有機溶剤の体内動態についての知識を深めることが大切であり, その尿中代謝産物について, いろいろな角度から解析を試みることは有用であると考えた。有機溶剤動態については薬物動態 (生体内での薬物の動態) pharmacokinetics の語にしたがって, 有機溶剤の動態を本編の主題としたが, 正確には

有機溶剤の生体内動態の意味である。

尿中代謝産物の排泄量については, 多くの有機溶剤は, 尿中に排泄される割合が多いので, 暴露量との相関が大であり, 又, その研究は生体内動態を知る上で重要である。この点から, 筆者は, 有機溶剤に暴露されたヒトにおいて暴露量の変動による尿中排泄の比率と, 相関を有する暴露量の範囲を計算した。

また, 尿中代謝産物を分析するうえで, それらの生物学的半減期を指標とする排泄経過を知ることが, 毒性と関係の深い蓄積量を知ることになる。ついで, 生体内モニタリングにおいて暴露者の代謝産物測定のために, 尿を採集する時期の決定にも必要とされる。そして, ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) の生物学的暴露評価指標 (Biological Exposure Indices, BEI) においても, その値は, 試料の採集が, 代謝産物の最高濃度を示すような特定の時間になされたときにのみ有効とされている。そして, 試料採集のタイミングは生物学的半減期の長さによって異なっている。本研究において, 筆者は, 現在まで行ってきた暴露実験⁵⁻⁸⁾において算出されていない, 尿中代謝産物の排泄経過を1および2コンパートメントの指数モデルにあてはめて, 排泄定数を求め, それぞれの生物学的半減期を調べた。また, ローチの理論にしたがったモデル (いわゆる1コンパートメントモデル) を適用して, 吸収及び排泄定数より, 1週間 (5日間, 1日あたり8時間暴露の後, 2日間休み) の反復暴露についてのシミュレーションを行って, 適切な採尿の時期について, 特に, まだ明確にさ

れていないクロロベンゼンに暴露された場合の代謝産物について、調べてみた。

さらに、試料が尿の場合、採集のタイミングも重要であるが、採集する尿と、その前の排尿との間隔もまた重要であると考えられる。間隔が長ければ、得られる値は平均化され、その時点での値をあまり反映しなくなるのではないかと考えられるが、この点に対する明確な記載がないので、この点についても調べてみた。

対象とした有機溶剤とその尿中代謝産物は、クロロベンゼン (ClBz) と 4-クロロカテコール (4-ClCh) およびパラ-クロロフェノール (p-ClPh), トルエンと馬尿酸 (H.A.), メタ-キシレン (m-キシレン) とメタ-メチル馬尿酸 (m-M.H.A.), パラ-キシレン (p-キシレン) とパラ-メチル馬尿酸 (p-M.H.A.), トリクロロエチレン (TRI) とトリクロロエタノール (TCE) およびトリクロロ酢酸 (TCA) である。

材 料 と 方 法

今回の解析に用いた試料は、既報⁵⁻⁸⁾において報告したデータを用いてなされ、その材料及び方法についての詳細は、それらの論文に述べられている。以下に本論文の記述に必要なものについて、その概略を記し、ついで、本論文の解析方法についても述べる。

1. 実験方法

(1) 暴露条件

実験は、それまでにクロロベンゼンあるいはトルエン, m-キシレン, p-キシレン, トリクロロエチレンに接触したことのない男性有志によってなされ、これらの有機溶剤暴露のために、午前3時間, 1時間の休みの後, 午後4時間, あるいは、午前3時間のみ暴露室に留まった。

暴露室の有機溶剤の蒸気の濃度は、30分毎にガスクロマトグラフィーで決定され、15分毎に北川検知管法でチェックされた。そして、ガスクロマトグラフィーで検知された濃度を正しいものとして採用した。

なを、用いた有機溶剤とその濃度は、クロロベンゼンが10ppmと60ppm, トルエンが100ppmと200ppm, m-キシレンが100ppm, 200ppm, p-キシレンが100ppm, 140ppm, トリクロロエチ

レンが170ppmである。そして、トルエンとキシレン, トリクロロエチレンの暴露実験は、昭和42年から43年に行われたものである。また、クロロベンゼンの暴露実験は、昭和63年に行われ、これは倫理委員会の許可を得て、ボランティアから、告知に基づく同意を取るなど、委員会指定の方法にしたがって測定を行い、その結果についても、委員会の了承を得たものである。

(2) 尿の採集と代謝産物の定量

被験者からは、全ての尿が、暴露前および暴露中、暴露終了後一昼夜 (あるいはクロロベンゼンの場合2日間, トリクロロエチレンの場合4日間) にわたって採集された。そして、クロロベンゼンに暴露された被験者の尿は、4-ClCh及びp-ClPhに関して高速液体クロマトグラフィー (HPLC)⁹⁾で分析し、トルエンに暴露された被験者の尿は、H.A.に関して、展開液としてn-ブタノール, 氷酢酸, 水 (4:1:1) を用いたペーパークロマトグラフィー法¹⁰⁾で分析し、m-キシレンあるいはp-キシレンに暴露された被験者の尿は、m-M.H.A.あるいはp-M.H.A.に関して、ペーパークロマトグラフィー法¹⁰⁾で分析し、TRIに暴露された被験者の尿については、TCEとTCAに関してTanaka and Ikedaの方法¹¹⁾で比色分析を行った。

2. 解析方法

1) 暴露した有機溶剤に対する、排泄された尿中代謝産物の割合

吸入された有機溶剤がすべて吸収され、その尿中代謝産物に変えられ尿中に排泄されたとすると、その代謝産物の量 (m_g) は、別の論文⁹⁾で述べた式に従って計算される。すなわち、その式は、

$$m_g = C \cdot V \cdot t \cdot M_m / M_s$$

ここで、 m_g は、尿中代謝産物として排泄される全有機溶剤の質量、 C は mg/l で表される有機溶剤の気中濃度、 V は呼吸量 (l/min)、 t は暴露時間 (分)、 M_m と M_s はそれぞれ尿中代謝産物及び有機溶剤の分子量。そこで、代謝産物の総量 (A) が分かれば、 A/m_g で吸収率を100%と仮定した場合の吸入された有機溶剤に対する排泄された尿中代謝産物の質量比が得られる。

2) 動態に関する定数の計算

(1) 暴露終了後における排泄曲線

暴露終了後に得られたデータを1および2コンパートメントモデルに当てはめた場合の動態定数を求めた。この時の式は以下の通りである。

$$1 \text{ コンパートメント } X = X_0 e^{-at}$$

$$2 \text{ コンパートメント } X = X_{0_1} e^{-a_1 t} + X_{0_2} e^{-a_2 t}$$

ここで X_0 , $X_{0_1} + X_{0_2}$ は暴露終了時における値, a , a_1 , a_2 は排泄定数, t は時間である。

計算は, BASIC で書かれた最小2乗法のプログラム¹²⁾を用いて行った。

(2) 単一暴露実験の結果より反復暴露についてのシミュレーション

Roach の理論¹³⁾に基づいたモデルに, 暴露中及び暴露終了後の全データをあてはめて吸収および排泄定数を求め, それらを用いて1週間(8時間/日, 5日間暴露後2日間休み)の尿中代謝産物排泄のシミュレーション曲線を描いた。なを, ローチの理論の概略は以下の通りである。

呼気中の有機溶剤の濃度を $C \text{ mg/m}^3$ とすると, 体内に吸収される速度は $kC \text{ mg/hour}$ となる (k は物質固有の定数である)。同時に生体は, その物質を排除しようとするが, 暴露開始後 t 時間たった生体内の蓄積量を $X \text{ mg}$ とすると排泄速度は $aX \text{ mg/hour}$ となる (a は物質固有の, もう一つの定数である)。そして次の微分方程式が成立する。

$$\frac{dX}{dt} = kC - aX$$

この方程式を解くと

$$X = \frac{kC}{a} + (X_0 - \frac{kC}{a}) e^{-at}$$

X_0 は, 暴露開始時 ($t=0$) における蓄積量である。

このモデルは, いわゆる1コンパートメントの指数モデルである。ここで, 上記 kC と a を本報では, 便宜上それぞれ吸収定数 (k の代りに kC), 排泄定数 (a) と呼ぶことにし, これらの定数を用いてシミュレーションを行った。

これらの定数を求める計算は, BASIC で書かれた最小2乗法のプログラム¹²⁾を用いた。

3) 排尿間隔と尿中代謝産物のレベルについて

暴露終了時における1時間尿, 2時間尿, 3時間尿, 4時間尿について, 濃度が正確に示される尿中代謝産物の時間補正濃度(時間排泄量)について調べるために, それ以前に採集した尿における分析値と, 暴露終了時における分析値より, 1あるいは2, 3, 4時間尿となるように算出して得た値を比較した。

なを, トルエンについて解析する場合は, 試料中の H.A. の分析値をそのまま利用する他に, 暴露前より暴露終了後18時間に至る実験の全過程において得られた試料中の H.A. の分析値から, それらの最小値を差し引いた値を用いて解析した。

結 果

1) 尿中代謝産物の排泄率

表1に, 吸入された有機溶剤に対する排泄された代謝産物の質量比 [排泄された代謝産物の総量(質量)/吸入された有機溶剤の総量(質量)]を示す。これは, 肺を通しての有機溶剤の吸収率が, 100%と仮定している。これによれば, ClBz においては 4-ClCh の排泄が p-ClPh より多かった。また, トルエンと m-および p-キシレンにおいては, 排泄された割合が比較的高かったが TRI においては, 一定時間内における排泄の割合は, かなり低かった。表1には, また, 吸収された有機溶剤に対する排泄された尿中代謝産物の質量比も示しているが, これは, 吸入の際の吸収率がトルエン80%¹⁴⁾, キシレン95%¹⁵⁾, TRI 60%¹⁶⁾と仮定した。また ClBz の場合65%としたが, これは, いくつかの物質に関する血中/呼気中分配係数と吸収率の表¹⁷⁾より回帰直線を求めて推定した値である。

図1 A, B に, トルエンと m-キシレンについて, 暴露量 (ppm×hour) と一定時間内に排泄された尿中代謝産物の総量(質量)の関係を示した。これによるとトルエン暴露における H.A. の総排泄量(増加分の和)は, 0~1400 ppm×hour までにはほぼ直線傾向を示した。これに対して, m-キシレン暴露における m-M.H.A. の総排泄量は, 600 ppm×hour を越えると, 暴露量に比して減少傾向を示した。

Table 1 Ratio of urinary metabolites excreted to organic solvents inhaled.

organic solvent	metabolites	ratio 1 (m±SD %)	ratio 2 (%)
chlorobenzene	4-chlorocatechol	27.0± 3.9 (n = 8)	41.5
	p-chlorophenol	7.7± 1.7 (n = 8)	11.8
	t-chlorophenol	14.4± 1.8 (n = 4)	22.2
toluene	hippuric acid	61.3±13.1 (n=17) (54.2±11.6)	76.6 67.8)*
m-xylene	m-methyl hippuric acid	70.8±22.6 (n=17)	74.5
p-xylene	p-methyl hippuric acid	58.6±23.3 (n = 6)	61.7
trichloroethylene	trichloroethanol	11.4± 5.1 (n = 8)	19.0

ratio 1 : amounts of metabolites/amounts of solvents inhaled

ratio 2 : amounts of metabolites/amounts of solvents absorbed

m : mean

SD : standard deviation

n : number of volunteers

* : value for being increased hippuric acid by toluene exposure

2) 尿中代謝産物の排泄曲線

暴露中止後得られたデータを1または2コンパートメントの指数モデルに当てはめ、最小2乗法によって動態定数が求まった物質について、その結果を表2に示した。これらは、1コンパートメントより2コンパートメントの方が、より適合したが、10ppmのClBzに7時間暴露された場合のp-ClPhにおけるクレアチニン補正濃度、200ppmのトルエンに3時間暴露された場合のH.A.における時間排泄量、170ppmのTRIに7時間暴露された場合のTCEにおける時間排泄量については、1コンパートメントでも2コンパートメントでも適合度に余り差がなかった。そして、2コンパートメントにおいて、その排泄定数を用いて、代謝産物の、予測される時間排泄量あるいは濃度が描く曲線のうち10ppmのClBzに7時間暴露したときの、4-ClChの濃度(mg/g・クレアチニン)について、片対数グラフ上に描いたものを図2に示した。

なを、1コンパートメントモデルによれば、半減期が5時間より短かったのは60ppmのClBzに暴露された場合の4-ClChのクレアチニン補正濃度、及び、トルエンに暴露された場合のH.A.の時間排泄量と濃度、m-あるいはp-キシレンに暴露された場合のm-あるいはp-M.H.A.の時間排泄量と濃度であった。そして、10ppmのClBzに暴露された場合の4-ClChは、5時間をわず

かに越え、ClBzに暴露された場合のp-ClPhは5時間より長かった。また、TRIにおけるTCAおよびTCEの半減期は、特にTCAにおいて大変長かった。

3) 反復暴露の際の尿中代謝産物のシミュレーション

暴露実験の全過程、すなわち、暴露中および暴露中止後に得られたデータを用いて求めた動態定数を表3に示した。これによると170ppmのTRIに暴露された場合のTCEにおける濃度を除き、半減期は表2における1コンパートメントの場合とほぼ一致した。また、これらの定数を用いて1日8時間勤務(暴露)を5日間そして2日間休みという反復暴露のシミュレーションを行った。表4A、Bは、このシミュレーションにおける代謝産物の時間排泄量あるいは濃度についての、各日の勤務開始時及び終了時に於ける値と、平衡になるのは何日目からかについて示している。これによれば、ClBz暴露における4-ClChは2日目、p-ClPhは3~4日目で平衡になった。また、トルエンにおけるH.A.では1~2日目、m-あるいはp-キシレンにおけるm-あるいはp-M.H.A.では1~3日目で平衡になった。一方TRI暴露におけるTCEは第1週の5日間の暴露では平衡に至らなかった。図3には、これらのうち60ppmのClBzに7時間暴露された時の4-ClChとp-ClPhのクレア

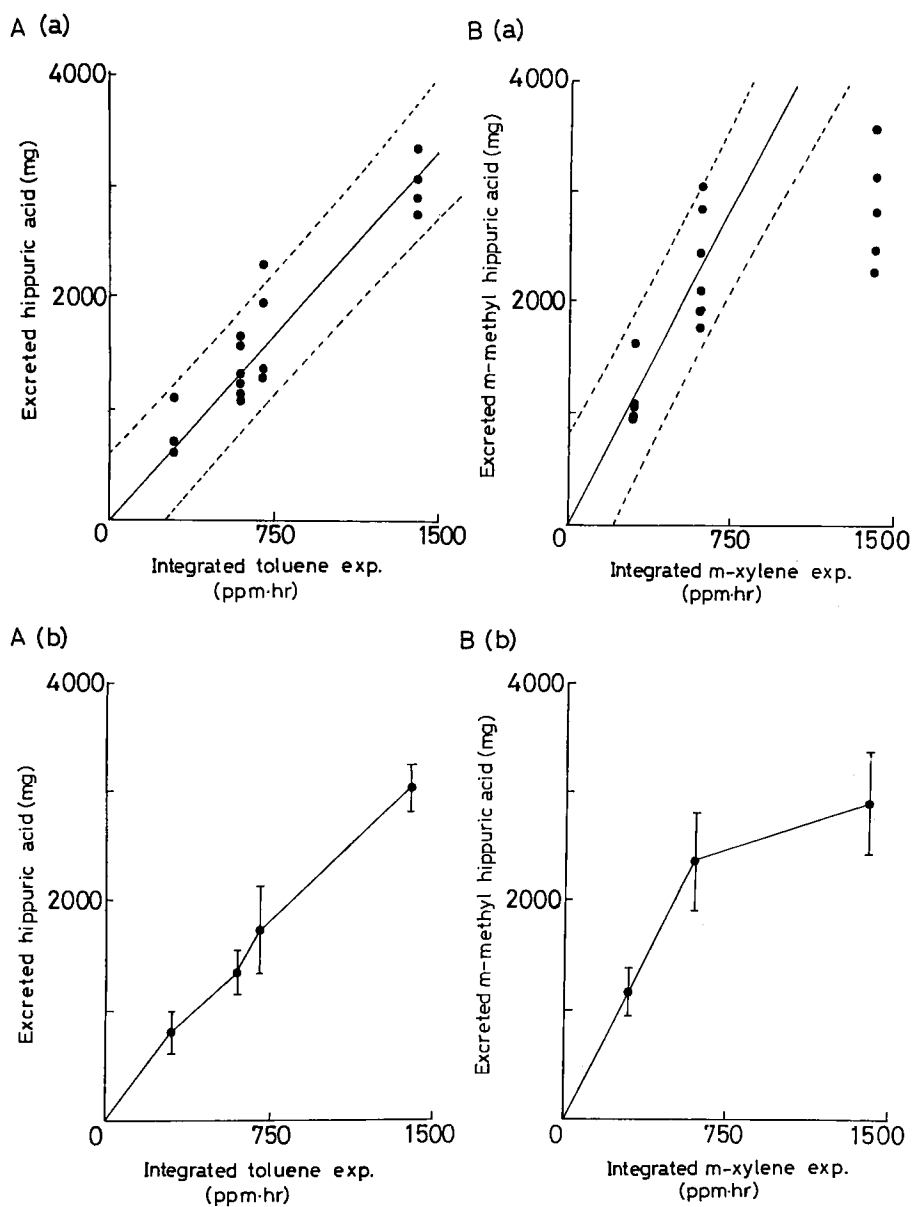


Fig. 1 Relationship between amounts of exposed organic solvent and of its urinary metabolite ;
 (A) toluene exposure
 (B) m-xylene exposure
 (a) plots of individual data, its regression line through the origin and 90% range of estimated value of data, except 1400 ppm×hr in m-xylene exposure
 (b) mean±SD
 ppm·hr ; ppm×hr

Table 2 Kinetic parameter about mean level of urinary excretion of metabolites after exposure to organic solvents.

	organic solvent	metabolite	2 compartments				1 compartment	
			fast phase		slow phase		excretion constant (1/hr)	half life (hr)
			excretion constant (1/hr)	half life (hr)	excretion constant (1/hr)	half life (hr)		
excretion rate (mg/min)	chlorobenzene 60 ppm 7 hr	p-ClPh	0.472	1.5	0.071	9.7	0.088	7.9
	toluene 200 ppm 3 hr	H.A.	0.554	1.3	0.113	6.1	0.477	1.5
	100 ppm 7 hr	H.A.	1.635	0.4	0.120	5.8	0.740	0.9
	m-xylene 200 ppm 3 hr	m-M.H.A.	1.786	0.4	0.153	4.5	0.184	3.8
	p-xylene 100 ppm 3 hr	p-M.H.A.	0.926	0.7	0.044	15.7	0.507	1.4
	trichloroethylene 170 ppm 3 hr	TCA ¹⁾	0.068	10.2	0.002	397.0	0.011	60.8
	170 ppm 7 hr	TCE ²⁾	0.102	6.8	0.024	29.0	0.060	11.5
	chlorobenzene 10 ppm 7 hr	4-ClCh ²⁾	0.322	2.2	0.046	15.2	0.129	5.4
	60 ppm 7 hr	p-ClPh ²⁾	0.507	1.4	0.065	10.6	0.070	9.8
	4-ClCh ²⁾	0.314	2.2	0.040	17.2	0.245	2.8	
p-ClPh ²⁾	0.217	3.2	0.054	12.7	0.099	7.0		
concentration (mg/ml)	toluene 200 ppm 3 hr	H.A.	0.881	0.8	0.094	7.4	0.184	3.8
	100 ppm 7 hr	H.A.	1.452	0.5	0.008	85.6	0.905	0.8
	m-xylene 200 ppm 3 hr	m-M.H.A.	0.459	1.5	0.067	10.3	0.158	4.4
	p-xylene 100 ppm 3 hr	p-M.H.A.	0.695	1.0	0.048	14.5	0.351	2.0
	trichloroethylene 170 ppm 3 hr	TCA ³⁾	0.086	8.0	0.0003	1982.1	0.026	26.5

1) : mg/hour 2) : g/g·creatinine 3) : mg/ℓ

チニン補正濃度 (mg/g·cr) から得られた動態定数を用いて、1 ppmに暴露されたと仮定した場合のシミュレーション曲線を示した。

4) 排尿間隔による尿中代謝産物の排泄速度変動

図4に示すように、時間排泄量について、暴露終了前の1時間尿における代謝産物と比較すると、終了前4時間尿における代謝産物は、60 ppmのClBzに7時間暴露された場合は4-ClChでは85%、p-ClPhでは84%、100ppmのトルエンに7時間の場合におけるH.A.では76% (増加分については、70%)、200ppmのm-キシレンに7時間暴露された場合におけるm-M.H.A.では91%、170ppmのTRIに7時間の場合におけるTCEでは64%であった。したがって、これらの有機溶剤暴露における尿中代謝産物の測定については、暴露終了前の排尿時間が、暴露終了時における尿中代謝産物の時間補正濃度(時

間排泄量)に影響することは明らかであり、この点についての注意が必要とされる。

考 察

本研究は、汎用されている有機溶剤の尿中代謝産物についての生体内動態分析の結果から、暴露後のデータを解析して、各有機溶剤の尿中代謝産物の排泄に対する特性を求め、次に、反復暴露の尿中代謝産物のモデリングより、最適な採尿の週日を定め、暴露終了直後に採尿した際の、前回排尿からの時間と排泄量の関係から、この時間を規定する必要性を提起する。また、トルエンとキシレンについての暴露量と総排泄量の関係から両者の代謝能力の検討を行った。

尿中代謝産物の排泄率について；吸入された有機溶剤に対する一定時間内に排泄された代謝産物の質量比は、高濃度になるほど、時間が長くなるほど、小さくなる傾向がみられるものも

あり、この点について、更に調べる必要があるものと思われる。なを、暴露量 (ppm×hour)

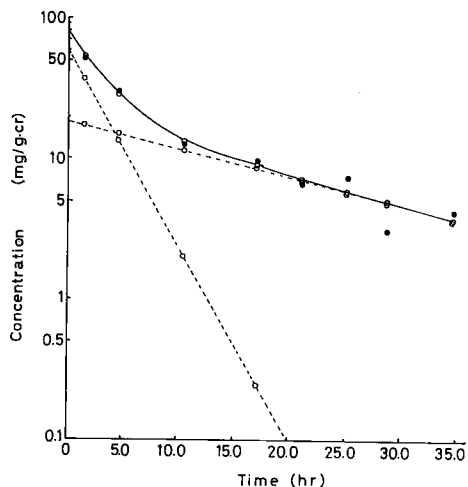


Fig. 2 Semilogarithmic plots of concentrations of 4-chlorocatechol after the end of exposure to 10 ppm chlorobenzene during 7 hours. Comparison between theoretical curve and experimental data. (○ theoretical value, ● actual value)

と一定時間内に排泄された尿中代謝産物の総量(質量)(H.A.については増加分の和)の関係において、トルエン暴露におけるH.A.排泄は1400 ppm×hourまでは直線的であるのに対して、m-キシレン暴露におけるm-M.H.A.排泄は600 ppm×hourを越えると暴露量に比べ減少傾向がやや大であった。これは、呼気中排泄率がキシレンは5%¹⁵⁾、トルエンは20%¹⁴⁾であり、前者は後者より低く、血中濃度が大きい。一方、血中濃度に対する尿中代謝産物では、キシレンはトルエンより低く¹⁸⁾、前者は後者より代謝され難いことと関係を持つかも知れない。これらのことから、キシレンとトルエンは現在許容濃度が共に100ppmであるが、代謝の面から考えると、キシレンはトルエンより許容濃度が低いほうがいいのではないかと思われる。100ppmを越えるのは危険であることが分かる。西ドイツでは、今でもトルエン、キシレン共、許容濃度が200ppmである¹⁹⁾²⁰⁾が、すくなくともキシレンについては高すぎると推定される。そして、現在ACGIHはトルエンの許容濃度TLV-TWAを減少させることを検討しているが、キシレンにおいても検討が必要であると思われる。なを、Kesslerら

Table 3 Kinetic parameters about mean level of metabolites in urine of volunteers during and after exposure with organic solvents.

organic solvent	metabolite	excretion rate (mg/min)			concentration (mg/ml)*		
		uptake constant (1/hr)	excretion constant (1/hr)	half time (hr)	uptake constant (1/hr)	excretion constant (1/hr)	half time (hr)
chlorobenzene							
10 ppm 7 hr	4-ClCh	0.031	0.290	2.4	24.5	0.188	3.7
	p-ClPh	0.003	0.051	13.6	3.1	0.076	9.1
60 ppm 7 hr	4-ClCh	0.159	0.191	3.6	133.7	0.242	2.9
	p-ClPh	0.019	0.089	7.8	15.5	0.100	6.9
toluene							
100 ppm 3 hr	H.A.	1.468	0.347	2.0	3.326	0.531	1.3
200 ppm 3 hr	H.A.	2.711	0.507	1.4	2.609	0.429	1.6
200 ppm 7 hr	H.A.	1.938	0.363	1.9	2.891	0.228	3.0
m-xylene							
100 ppm 3 hr	m-M.H.A.	1.876	0.323	2.1	2.646	0.612	1.1
200 ppm 3 hr	m-M.H.A.	2.115	0.188	3.7	3.697	0.166	4.2
200 ppm 7 hr	m-M.H.A.	2.365	0.435	1.6	2.297	0.306	2.3
p-xylene							
100 ppm 3 hr	p-M.H.A.	3.612	0.863	0.8	5.375	0.956	0.7
140 ppm 7 hr	p-M.H.A.	1.065	0.142	4.9	3.452	1.600	0.4
trichloroethylene							
170 ppm 7 hr	TCE	0.081	0.057	12.1	0.042	0.016	42.0

* : In the case of chlorobenzene, its unit is mg/g·creatinine

Table 4 A The excretion rate (mg/min) of metabolites on beginning and ending of shift obtained by simulation based on Table 3, supposing that each organic solvent exposure following 5 days, 8 hours with 1 hour intermission per day. (In the case of trichloroethylene, its unit is mg/hour).

organic solvent	metabolite	1st day		2nd day		3rd day		4th day		5th day		1st day of next week beginning	day reached steady state
		ending	beginning	ending	beginning	ending	beginning	ending	beginning	ending			
chlorobenzene													
10 ppm 7 hr	4-ClCh	0.0906	0.0012	0.0907	S	S	S	S	S	S	S	0.0000	2
	p-ClPh	0.0193	0.0090	0.0249	0.0116	0.0266	0.0124	0.0271	0.0126	0.0272	0.0011	0.0011	4
60 ppm 7 hr	4-ClCh	0.6158	0.0351	0.6221	0.0355	0.6222	S	S	S	S	S	0.0000	2
	p-ClPh	0.1049	0.0276	0.1173	0.0309	0.1188	0.0313	0.1190	S	S	S	0.0005	3
toluene													
100 ppm 3 hr	H.A.	3.7347	0.0205	3.7356	S	S	S	S	S	S	S	0.0000	2
200 ppm 3 hr	H.A.	5.0115	0.0025	S	S	S	S	S	S	S	S	0.0000	2
200 ppm 7 hr	H.A.	4.7549	0.0205	4.7556	S	S	S	S	S	S	S	0.0000	2
m-xylene													
100 ppm 3 hr	m-M.H.A.	5.0503	0.0397	5.0525	0.0398	S	S	S	S	S	S	0.0000	2
200 ppm 3 hr	m-M.H.A.	8.2694	0.4929	8.3601	0.4983	8.3611	0.4984	S	S	S	S	0.0001	3
200 ppm 7 hr	m-M.H.A.	4.9918	0.0073	4.9919	S	S	S	S	S	S	S	0.0000	2
p-xylene													
100 ppm 3 hr	p-M.H.A.	4.1070	0.0000	S	S	S	S	S	S	S	S	0.0000	1
140 ppm 7 hr	p-M.H.A.	4.8480	0.5761	5.0085	0.5952	5.0138	0.5958	5.0139	S	S	S	0.0007	3
trichloroethylene													
170 ppm 7 hr	TCE	0.5080	0.2161	0.6374	0.2711	0.6703	0.2851	0.6787	0.2886	0.6808	0.0193	—	—

S : same value to the value at same timing of the day before

Table 4 B The concentration (mg/ml) of metabolites on beginning and ending of shift obtained by simulation based on Table 3, supposing that each organic solvent exposure following 5 days, 8 hours with 1 hour intermission per day. (In the case of chlorobenzene, its unit is mg/g·creatinine : trichloroethylene, mg/ℓ).

organic solvent	metabolite	1st day		2nd day		3rd day		4th day		5th day		1st day of next week beginning	day reached steady state
		ending	beginning	ending	beginning	ending	beginning	ending	beginning	ending			
chlorobenzene													
10 ppm 7 hr	4-ClCh	95.8	5.7	96.8	5.8	96.9	S	S	S	S	S	0.0	2
	p-ClPh	18.0	5.8	20.9	6.7	21.4	6.8	21.5	6.9	S	S	0.2	3
60 ppm 7 hr	4-ClCh	444.8	11.8	446.1	S	S	S	S	S	S	S	0.0	2
	p-ClPh	82.1	18.3	89.5	20.0	90.2	20.1	90.3	S	S	S	0.2	3
toluene													
100 ppm 3 hr	H.A.	5.903	0.002	S	S	S	S	S	S	S	S	0.000	1
200 ppm 3 hr	H.A.	5.572	0.009	S	S	S	S	S	S	S	S	0.000	1
200 ppm 7 hr	H.A.	10.012	0.328	10.054	0.329	10.055	S	S	S	S	S	0.000	2
m-xylene													
100 ppm 3 hr	m-M.H.A.	4.135	0.000	S	S	S	S	S	S	S	S	0.000	1
200 ppm 3 hr	m-M.H.A.	15.518	1.287	15.807	1.311	15.812	S	S	S	S	S	0.000	3
200 ppm 7 hr	m-M.H.A.	6.447	0.066	6.451	S	S	S	S	S	S	S	0.000	2
p-xylene													
100 ppm 3 hr	p-M.H.A.	5.546	0.000	S	S	S	S	S	S	S	S	0.000	1
140 ppm 7 hr	p-M.H.A.	2.155	0.000	S	S	S	S	S	S	S	S	0.000	1
trichloroethylene													
170 ppm 7 hr	TCE	0.317	0.249	0.532	0.419	0.679	0.534	0.779	0.613	0.847	0.312	—	—

S : same value to the value at same timing of the day before.

は、酵素反応の Michaelis 定数を近似して、気中濃度×時間に対して、尿中代謝産物濃度が飽和することを報告している²¹⁾が m-キシレンの成績は、これに近いと思われる。

排泄曲線について；2 コンパートメントの指数モデルに当てはめた場合の動態定数が求めた物質については、1 コンパートメントより 2

コンパートメントモデルの方が、実験で得られたデータに、より適合した。これらの物質は、図 2 に示すように、短い半減期を有する相（速やかに排泄される相）と、長い半減期を有する相（緩やかに排泄される相）の合成と考えられる。

反復暴露のシミュレーションについて；ClBz

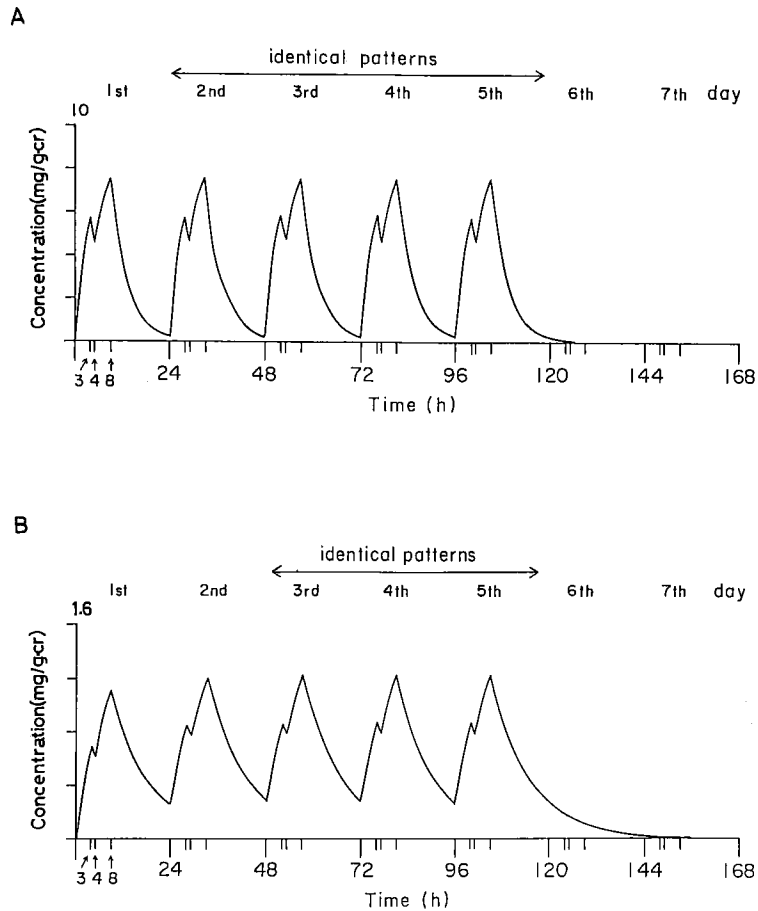


Fig. 3 Simulation patterns of concentration corrected for creatinine of 4-chlorocatechol(A) and p-chlorophenol(B) in the urine of persons exposed to 1 ppm of chlorobenzene for 5 days (each day exposed 8 hours with 1 hour intermission). The parameters of the uptake and excretion constants were calculated from the data of 60 ppm chlorobenzene exposure. Simulation pattern was expressed as 1 ppm chlorobenzene exposure which drawn from the parameters.

暴露の指標としての 4-ClCh は 2 日目以降平衡となったため、「勤務終了時」に採尿したもので十分で、必ずしも「週の終わり」のものを用いる必要はないが、p-ClPh を用いる場合平衡になるのは 3～4 日目以降となるので、労働省の基準を適用すると 2 日間暴露の後ということになるが、より正確には、週の後半の測定値を用いるほうが好ましいことが分かった。また、トルエンにおける H.A. では 1～2 日目、m-ある

いは p-キシレンにおける m-あるいは p-M.H. A. では 1～3 日目で平衡になった。これに対し、TRI おける TCE は今回シミュレーションした範囲（1 週間）では平衡に至らなかった。

なを、ACGIHによれば²²⁾、5 時間より短い半減期を持ち、速やかに排泄される物質は「勤務に先だて」あるいは「勤務中に」、勤務終了時に「採集され、5 時間より長い半減期を持つ物質は「週のはじめに」あるいは「週の終わりに」

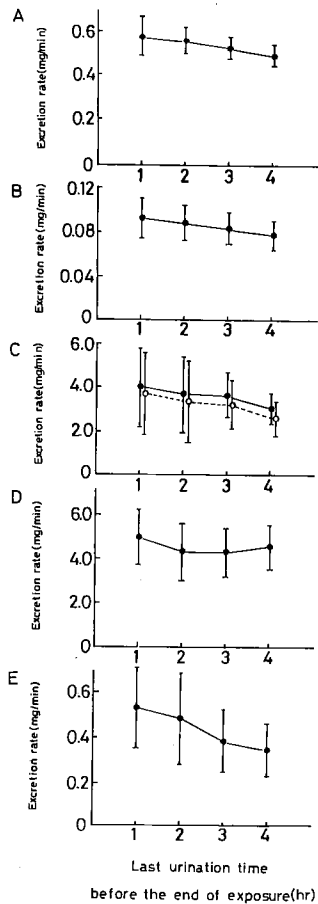


Fig. 4 Relationship between excretion rate (mg/min) of urinary metabolites and the period of the time from the last urination to the end of 7 hours exposure (hour). (mean \pm SD)

- (A) 4-chlorocatechol excretion of subjects exposed to 60 ppm chlorobenzene.
 (B) p-chlorophenol excretion of subjects exposed to 60 ppm chlorobenzene.
 (C) Hippuric acid excretion of subjects exposed to 100 ppm toluene. (—●—: actual data, --□--: increased part of data)
 (D) meta-methyl hippuric acid excretion of subjects exposed to 200 ppm meta-xylene.
 (E) trichloroethanol excretion of subjects exposed to 170 ppm trichloroethylene.

といった時期に採集され、非常に長い半減期を持つものは、採集時期は「任意」であり、2~3週間暴露された後、いつ採集してもいいとされている。このように半減期が5時間というのが長短の目安とされているが、これを反復暴露のシミュレーションに当てはめると、週末の勤務終了時の値は、第1日目の勤務終了時における3.7%増となった。

排尿間隔と尿中代謝産物のレベルについて；前回排尿からの時間が長くなるほど、その値は平均化されるため、暴露終了時に採尿された尿といっても、その値は低くなり、暴露終了時の状態を余り反映しなくなる。暴露作業者の勤務終了時の採尿時について調べた結果²³⁾では、その前の排尿との間隔は、1時間が21%、2時間が37%、3時間が18%、4時間が6%、5時間が9%、極端な例では、朝から一度も排尿していない人も9%いて、バラつきがみられた。このため現場で採尿する場合、この間隔についても規定する必要があると考えられる。

参考のため、Roachの理論に従ったシミュレーションにおいて調べたところ、12時間以内では半減期が長くなるほど、1時間尿に対する4時間尿における値は小さくなった。このように尿中代謝産物の午後尿が完全に飽和に達しないことが認められた ClBz 暴露における 4-ClCh および p-ClPh、トルエンにおける H.A.、m-キシレンにおける m-M.H.A.、TRIにおける TCE の例では、たとえ暴露終了時に採尿したと仮定しても、その前の排尿によって誤差を生じることは、採尿時の注意として必要である。ACGIHは、一応この値を2時間前に採尿して、作業終了直後に採尿するとしており、有機溶剤の尿中代謝産物の測定でも午後3時に採尿して、午後5時に採尿することを定めているが、このことは、尿中代謝産物測定成績の信頼性を増すために、採尿者に指示する必要がある。

なを、今回使用したデータは、暴露室内での休息時における実験で得られたもので、今後、作業時あるいは現場における調査を進め、その差について調べてみる必要があると思われる。

結 論

いくつかの有機溶剤に対する濃度の異なる暴露室での実験をまとめた結果、以下の結論を得た。なを、使った有機溶剤とその尿中代謝産物は、ClBzと4-ClChおよびp-ClPh, トルエンとH.A., m-キシレンとm-M.H.A., p-キシレンとp-M.H.A., TRIとTCEおよびTCAである。

1. 吸入された有機溶剤に対する、一定時間内に排泄された代謝産物の質量比は、溶剤によって異なり、7.7%~70.8%となった。そして、暴露量に対する尿中代謝産物の総排泄量の関係が、トルエンでは1400ppm×hourまでは直線を示したが、m-キシレンでは0~1400ppm×hourまでにおいては、0~600ppm×hourまでは直線傾向を示したものの、600ppm×hourを越えると暴露量に比し低くなることが認められた。
2. 暴露中止後得られたデータを1または2コンパートメントの指数モデルに当てはめて、予測される排泄曲線を描いた。これらにおいて、排泄曲線を描くに必要な動態定数が求まった物質については、1コンパートメントより2コンパートメントモデルの方が、同程度か、よりよく適合した。又、1コンパートメントで求めた半減期では、トルエンにおけるH.A.とp-キシレンにおけるp-M.H.A.はほぼ等しく、次いでm-キシレンにおけるm-M.H.A.がこれらよりやや長かった。そして次にClBz

における4-ClCh, 次いでClBzにおけるp-ClPhであり、TRIにおけるTCE, TCAはかなり長かった。

3. 暴露実験の全過程で得られたデータを、Roachの理論にあてはめてシミュレーションを行った。これによるとClBzにおいては4-ClChが2日目以降平衡になったが、p-ClPhが平衡になるのは3~4日目以降となった。また、トルエンにおけるH.A.では1~2日目、m-あるいはp-キシレンにおけるm-あるいはp-M.H.A.では1~3日目まで平衡になった。しかし、TRIにおけるTCEは、シミュレーションした範囲では平衡に至らなかった。
4. 排尿間隔と尿中代謝産物のレベルとの関係では、ClBz暴露における4-ClChおよびp-ClPh, トルエンにおけるH.A., m-キシレンにおけるm-M.H.A., TRIにおけるTCEにおいては、午後の1時間尿は、4時間尿に比べて、明らかに低い値を示した。従って、これらの有機溶剤の尿中代謝産物の測定では、採尿前の時間を明確に規定する必要があると結論づけられた。

稿を終えるに当たり、御懇篤なるご指導と御校閲を賜りました岡山大学医学部緒方正名教授に心から深謝致します。また、始終御協力を載しました岡山大学医学部公衆衛生学教室の田口先生をはじめとする諸先生方に感謝致します。

文 献

- 1) Fiserova-Bergerova V: Modeling of Inhalation Exposure to Vapors; Uptake, Distribution, and Elimination, Volume I. CRC Press, Inc, Florida (1983) pp 1-153.
- 2) Fiserova-Bergerova V: Modeling of Inhalation Exposure to Vapors; Uptake, Distribution, and Elimination, Volume II. CRC Press, Inc, Florida (1983) pp 1-163.
- 3) 佐藤章夫, 遠藤和志, 金子 誉, 米倉郁美: 有機溶剤の生物学的暴露モニタリングに影響を与える環境および生理的要因. 産業医学 (1991) (印刷中).
- 4) Andrews LS and Snyder R: 溶剤と蒸気; トキコロジーII, 福田英臣, 内山 充, 佐藤哲男訳, 同文書院, 東京 (1988) pp 659-687.
- 5) 緒方正名, 長尾逸子: 人工暴露室に於て m-xylene 200p.p.m.吸入時の尿中 m-メチル馬尿酸及び生理的機能の変動について, 産業医学 (1968) 10, 75-79.

- 6) Ogata M, Tomokuni K and Takatsuka Y : Urinary excretion of hippuric acid and m- or p-methylhippuric acid in the urine of persons exposed to vapours of toluene and m- or p-xylene as a test of exposure. *Br J Ind Med* (1970) **27**, 43-50.
- 7) 緒方正名, 長尾逸子, 友国勝彦 : 人工暴露室を用いた Toluene の気中濃度と尿中馬尿酸排泄量の関係, *産業医学* (1968) **10**, 16-26.
- 8) Ogata M, Takatsuka Y and Tomokuni K : Excretion of organic chlorine compounds in the urine of persons exposed to vapours of trichloroethylene and tetrachloroethylene. *Br J Ind Med* (1971) **28**, 386-391.
- 9) Ogata M and Taguchi T : Simultaneous determination of urinary creatinine and metabolites of toluene, xylene, styrene, ethylbenzene and phenol by automated high performance liquid chromatography. *Int Arch Occup Environ Health* (1988) **61**, 131-140.
- 10) Ogata M, Sugiyama K and Moriyasu H : Studies on Poisoning, IV. Toluene Concentration in Air and Urinary Hippuric Acid Measured by Paperchromatography and Mass Screening Examination Method. *Acta Med Okayama* (1962) **16**, 283-292.
- 11) Tanaka S and Ikeda M : A method of Determination of Trichloroethanol and Trichloroacetic Acid in Urine. *Br J Ind Med* (1968) **25**, 214-219.
- 12) 山岡 清, 谷川原祐介 : 非線形最小二乗法による曲線のあてはめ, マイコンによる薬物速度論入門, 南江堂, 東京 (1983) pp 33-72.
- 13) Roach SA : A More Rational Basis of Air Sampling Programs. *Am Ind Hyg Assoc J* (1966) January-February, 1-12.
- 14) ACGIH 編 : トルエン ; 生物学的暴露指標, 緒方正名訳, 同文書院, 東京 (1987) pp 72-77.
- 15) ACGIH 編 : キシレン ; 生物学的暴露指標, 緒方正名訳, 同文書院, 東京 (1987) pp 85-87.
- 16) ACGIH 編 : トリクロロエチレン (三塩化エチレン) ; 生物学的暴露指標, 緒方正名訳, 同文書院, 東京 (1987) pp 78-84.
- 17) Fiserova-Bergerova V : Modeling of Metabolism and Excretion In Vivo ; Modeling of Inhalation Exposure to Vapors ; Uptake, Distribution, and Elimination, Volume I, Fiserova-Bergerova V ed CRC Press, Inc, Florida (1983) pp 101-132.
- 18) Engstrom K, Husman K and Rantanen J : Measurement of Toluene and Xylene Metabolites by Gas Chromatography. *Int Arch Occup Environ Health* (1976) **36**, 153-160.
- 19) ACGIH eds : Xylene, Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices Fifth Edition, American Conference of Governmental Industrial Hygienists inc, Ohio (1986) pp 637-638.
- 20) ACGIH eds : Toluene, Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices Fifth Edition, American Conference of Governmental Industrial Hygienists inc, Ohio (1986) pp 578-579.
- 21) Kessler W, Heilmaier H, Kreuzer P, Shen Jh, Filser M and Filser JG : Spectrophotometric determination of pyrrole-like substances in urine of rat and man : an assay for the evaluation of 2, 5-hexanedione formed from n-hexane. *Arch Toxicol* (1990) **64**, 242-246.
- 22) ACGIH eds : Introduction to the biological exposure indices, Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices Fifth Edition, American Conference of Governmental Industrial Hygienists inc, Ohio (1986) pp BEI-v-BEI-vi.
- 23) 緒方正名 : 尿中・血液中・呼気中有機溶剂量および尿中代謝産物量の検査 ; 有機溶剤健康診断のすすめ方, 全国労働衛生団体連合会編, 全国労働衛生団体連合会, 東京 (1990) pp 76-207.

Toxicokinetic study of several organic solvents**Emiko YUNOKI****Department of Public Health,
Okayama University Medical School,
Okayama 700, Japan****(Director : Prof. M. Ogata)**

Toxicokinetic study on organic solvents was carried out using the data obtained by controlled exposure experiments. Organic solvents used in the present study were chlorobenzene, toluene, m-xylene, p-xylene and trichloroethylene. Molar ratio of urinary metabolites to organic solvents inhaled was different among solvents and was between 7.7% and 70.8%. The relationship between the amount of exposed toluene and the amount of hippuric acid was linear. However, for m-xylene, the amount of its urinary metabolites was not so much in comparison with the amount of exposed solvent at higher level exposure of 1400ppm × hour. Simulation of the excretion curves of urinary metabolites after cessation of exposure to organic solvents was fit for the two-compartment exponential model. Using the parameters of one compartment model of the single exposure to these organic solvents, the estimated metabolite level curve obtained by repeated exposures could be drawn, and relationship between biological half lives and critical sampling time was discussed. In respect to the urinary metabolites, the excretion rate of metabolites in the urine collected at the end of exposure depended on the period of time from the last urination to the end of exposure.