

Trichloroethane 中毒に関する実験的研究

第 1 編

1, 1, 1-或は 1, 1, 2-trichloroethane 投与後の臓器組織内分布

岡山大学医学部公衆衛生学教室 (主任: 緒方正名教授)

高 原 和 夫

(昭和61年9月8日受稿)

Key words : 1, 1, 1-トリクロロエタン
1, 1, 2-トリクロロエタン
臓器組織内分布, 半減期
マウス

緒 言

1, 1, 1-trichloroethane (1, 1, 1-TCE) は, 不燃性の脂肪族塩化炭化水素溶剤である。本物質はその急性毒性の弱いことから, 発癌性などの疑いの強い trichloroethylene の代替溶剤として, 近年使用量が急速に増加しつつあり, その全世界の年間需要量は約100万 lb/year と推定されている¹⁾。その主たる用途は金属の脱脂洗浄剤であり, その他金属切削油添加剤, エアゾルの圧力調整剤, 接着剤など広範囲にわたって使用されている。また, 日本では, 有機溶剤中毒予防規則 (有機則) で第2種に分類されている。その許容濃度は, 日本産業衛生学会では TWA 200 ppm (1986)²⁾, ACGIH では TWA 350 ppm, STEL 450 ppm (1985) と定められている。

一方, 1, 1, 2-trichloroethane (1, 1, 2-TCE) は, 1, 1, 2-TCE の異性体であるが, その中毒学的性質は著しく異なり, その毒性は極めて高く, 主として肝臓・腎臓を障害し, また麻酔性も強い。従って, その産業用途は乏しいが, 塩化ビニリデンの原料, 塩素化ゴムの溶剤などとして使用されている。しかしながら, 有機溶剤としての使用が少ないことなどから, 有機則の対象となっておらず, 作業者の健康管理についての指針も示されて

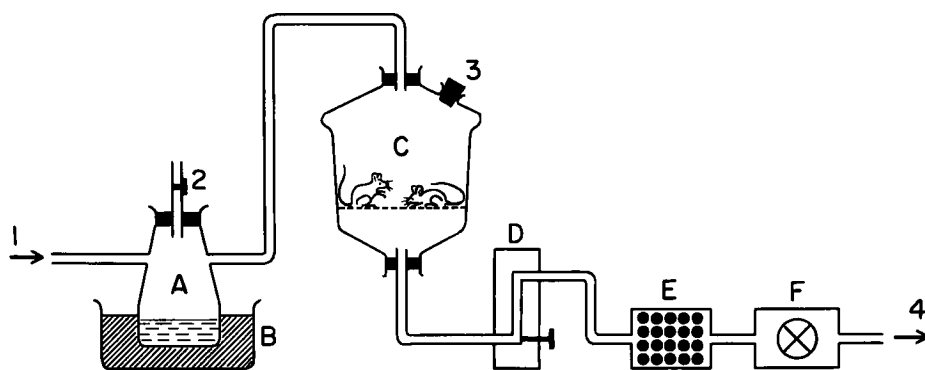
いない。その許容濃度は, 日本産業衛生学会では TWA 100 ppm (1986)²⁾, ACGIH では TWA 10 ppm (Skin), STEL 20 ppm (1985) と定められている。

このような背景から, 1, 1, 1-TCE に関しては, 生体内動態や毒性について多くの研究報告がある³⁻⁷⁾が, 1, 1, 2-TCE に関する研究は極めて少ない。そこで, これらの異性体の毒性の発現機構について, 構造とその生体内における動態の違いに着目して研究することは興味深い問題である。本研究では, これらの問題に対する第1のアプローチとして, 両溶剤の生体内動態, すなわち, 吸収, 代謝, 排泄の過程における体内残留性の違いを要因の一つと考え, マウスに1, 1, 1-或は1, 1, 2-TCE を暴露した後の各臓器組織内分布, および, その経時変動を測定した。これらの測定値を, 薬物速度論 (pharmacokinetics) の関点から, 比較検討した結果を報告する。

実 験 方 法

1. 実験動物

8~12週令の d d 系の雌マウス (体重20~23 g) を用いた。動物は温度調節した室内で飼育し, 飼料としてオリエンタル固型試料を与え, 水は水呑瓶から自由に与えた。



A. gas generator B. water bath with temperature regulator
 C. exposure chamber D. flow meter E. charcoal F. suction pump
 1. in let 2. control cock (for adjusting air flow)
 3. hole (for placing mice and checking solvent density) 4. out let

Fig. 1 Schema of exposure chamber with constant flow set in the room controlled temperature.

2. 暴露

本実験で用いた暴露装置を Fig. 1 に示す。本装置は、(A)発生瓶、(B)恒温槽、(C)暴露チャンパー、(D)流量計、(E)吸収装置、(F)吸引ポンプよりなる。マウスの暴露チャンパーは、コントロールされた室温中に設置した。1,1,1-或は1,1,2-TCEの発生は、diffusion法の原理に従って行なった⁸⁾。ポンプで吸収された清浄空気は、発生瓶の中でdiffusionによってガス化され、暴露チャンパー内に供給される。

こうして、暴露チャンパー内のガス濃度が平衡に達した後、テフロン栓3をはずし、すばやくマウスを入れ1時間暴露した。なお、暴露中のチャンパー内のガス濃度は、10分毎にガスを採取し、FID付ガスクロマトグラフを用いて測定した。その微細な調整は恒温槽の温度変化により行なった。

ガスクロで測定した平均気中濃度は、1,1,1-TCE 1,016 ppm, 1,1,2-TCE 1,005 ppmであった。暴露中は動物に餌および水を与えなかった。

3. 試料の調整および分析

1) 上述の方法にて、1,1,1-或は1,1,2-TCEを、マウスに暴露した後、暴露終了直後、30分後、

60分後、120分後に頸静脈切開にて採血後、心臓、肺臓、肝臓、腎臓、脾臓、脳、腹腔内脂肪、その他の組織を取り出し、冷生理食塩水で洗浄、重量測定した後、homogenizeし濃度測定用の試料とした。

2) 試料中の溶剤濃度の分析は、佐藤のガスクロマトグラフバイアル平衡法⁹⁾によった。すなわち、あらかじめ硫酸アンモニウム5gを入れたバイアル瓶(25ml)に上記homogenate 5ml(血液の場合は、採血した血液0.2mlを蒸留水で希釈し5mlとしたもの)を加え、更に内部標準液(1,1,1-TCEに対しては1,1,2-TCEを、1,1,2-TCEに対してはtrichloroethyleneを使用し、polyethylene glycol 400で水に懸濁させた)1mlを加え、アルミ箔で被ったゴム栓をし、更にアルミキャップで密封して、60℃で30分間加温振盪した後、気相2mlをガスタイトシリンジでガスクロマトグラフに注入し分析した。また検量線は、各正常組織homogenateおよび希釈血液に、1,1,1-或は1,1,2-TCE、およびそれぞれの内部標準液を加えよく攪拌した後、同様の方法で分析して作成した。

なお、ガスクロマトグラフによる分析条件は以

下のごとくである。

カラム：充填剤 Benton 34

ステンレスカラム 3mm×2m

カラム温度：130℃ (1,1,1-TCE)

140℃ (1,1,2-TCE)

窒素流量：1.2kg/cm²

水素流量：0.6kg/cm²

空気流量：1.2kg/cm²

機器：日立063型FID付ガスクロマトグラフ

実験成績

1,1,1-或は1,1,2-TCEを、マウスに1,000 ppm 1時間暴露し、その後2時間の各測定結果は以下の通りであった。

1. 各臓器組織内濃度の経時変動

実測値：暴露後の各臓器組織内濃度の経時変動を、実測値を用いて片対数グラフ上に、Fig. 2に示した。また、暴露後の各臓器組織における残留量と、その時点での総残留量に対する組織内分布比(%)をTable 1に示した。

理論式(消失曲線)：Table 2の各式は、各時間における臓器組織の測定濃度の平均値を用い

て、残差法および非線型最小2乗法(Gauss-Newton法)¹⁰⁾により作成したものであるが、更に正確を期するために、Table 3に各時間の実測値を因子として、残差法により作成した式を示した。

本報では、半減期以外はFig. 2, Table 1の実測地を用いて、今後の検討を行なった。

1) 暴露直後の濃度比較

暴露直後の濃度(実測値)は、1,1,1-TCEでは、脂肪>肝臓>腎臓・脾臓・血液>肺臓・心臓・脳、1,1,2-TCEでは、脂肪>腎臓・肝臓>脳・血液>心臓・脾臓・肺臓の順に高かった。これは、Table 2, Table 3による理論値においても同様であった。脂肪は、両溶剤ともに特に高濃度であった。脳と脾臓は、両溶剤間で著明な差があり、前者は1,1,2-TCEが、後者は1,1,1-TCEが高かった。

2) 半減期からみた経時変動の比較

Fig. 3には、1,1,1-および1,1,2-TCEの血液における消失曲線を示した。このように、ほとんどの臓器組織における消失曲線は、長短の半減期を有する2個の指数関数曲線を合成したもので

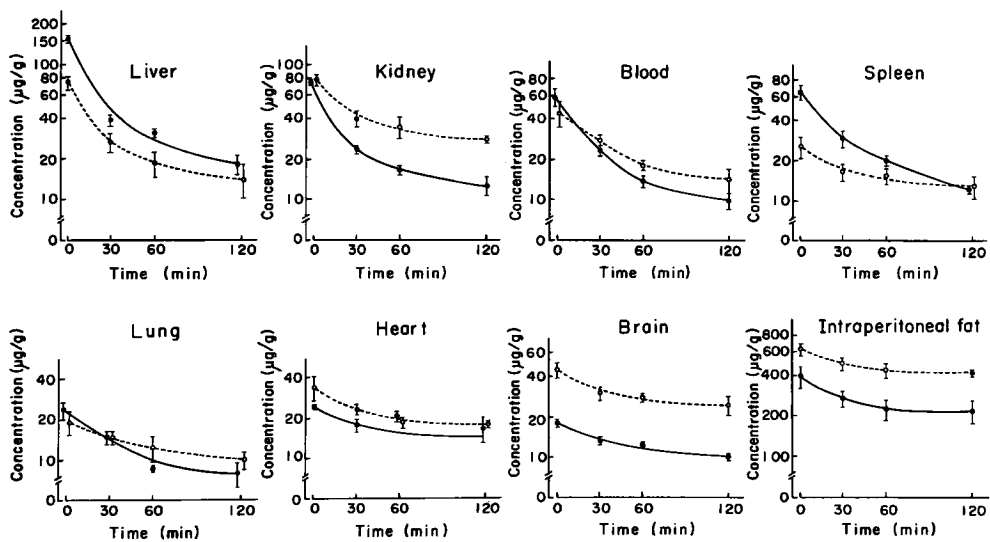


Fig. 2 Time-course of 1,1,1- and 1,1,2-trichloroethane concentration in tissues and blood after exposure. The vertical lines represent the mean \pm SEM.

1,1,1-trichloroethane (●—●) 1,1,2-trichloroethane (○---○)

Table 1 Distribution of 1,1,1- and 1,1,2-trichloroethane in tissues and blood after exposure.

(A) 1,1,1-trichloroethane

	0 minutes		30 minutes		60 minutes		120 minutes	
	μg	$\%$	μg	$\%$	μg	$\%$	μg	$\%$
Liver	135.28 ± 7.00	85.49	33.97 ± 2.90	38.48	26.95 ± 1.46	45.76	15.74 ± 2.80	39.75
Kidneys	18.44 ± 0.48	11.65	5.73 ± 0.24	6.49	4.03 ± 0.21	6.84	3.06 ± 0.53	7.73
Blood	95.11 ± 15.55	60.10	37.73 ± 1.84	42.74	22.22 ± 2.31	37.73	15.78 ± 2.08	39.85
Spleen	5.71 ± 0.81	3.61	2.58 ± 0.29	2.92	1.79 ± 0.13	3.04	1.09 ± 0.09	2.75
Lungs	3.87 ± 0.58	2.45	2.39 ± 0.27	2.71	1.39 ± 0.04	2.36	1.29 ± 0.28	3.26
Heart	2.13 ± 0.03	1.35	2.57 ± 0.10	1.78	1.84 ± 0.15	1.70	1.50 ± 0.34	3.79
Brain	7.68 ± 0.35	4.85	5.63 ± 0.29	6.38	5.19 ± 0.17	8.81	4.22 ± 0.24	10.66
Others*	1314.21 ± 68.44	830.50	793.17 ± 112.92	898.50	525.48 ± 106.01	892.32	353.32 ± 54.34	892.22
Total	1582.43 ± 93.24	1000.00	882.77 ± 118.91	1000.00	588.89 ± 110.48	1000.00	396.00 ± 60.70	1000.00

(B) 1,1,2-trichloroethane

	0 minutes		30 minutes		60 minutes		120 minutes	
	μg	$\%$	μg	$\%$	μg	$\%$	μg	$\%$
Liver	64.75 ± 6.46	43.23	23.35 ± 3.64	26.46	16.29 ± 3.76	23.82	12.33 ± 3.48	23.75
Kidneys	19.09 ± 2.08	12.74	9.77 ± 1.33	11.07	8.46 ± 1.54	12.37	6.76 ± 0.43	13.02
Blood	72.25 ± 15.74	48.23	44.77 ± 4.12	50.73	29.00 ± 2.91	42.40	22.37 ± 4.61	43.09
Spleen	2.26 ± 0.43	1.51	1.45 ± 0.21	1.64	1.37 ± 0.22	2.00	1.14 ± 0.24	2.20
Lungs	3.07 ± 0.56	2.05	2.38 ± 0.28	2.70	1.99 ± 0.41	2.91	1.58 ± 0.28	3.04
Heart	2.99 ± 0.72	2.00	2.05 ± 0.29	2.32	1.65 ± 0.15	2.41	1.58 ± 0.11	3.04
Brain	19.06 ± 2.66	12.72	12.73 ± 1.25	14.43	11.77 ± 0.80	17.21	10.31 ± 1.67	19.86
Others*	1314.42 ± 140.80	877.51	785.98 ± 77.86	890.65	613.43 ± 118.57	896.88	463.04 ± 116.30	891.99
Total	1497.89 ± 169.45	1000.00	882.48 ± 88.98	1000.00	683.96 ± 128.36	1000.00	519.11 ± 127.12	1000.00

Values are expressed as the mean ± SEM.

Others*: Muscle, Bone, Gastrointestinal tract, Adipose tissue and Reproductive organs.

Table 2 Equation for elimination curves of 1,1,1-trichloroethane and 1,1,2-trichloroethane in the organs by the method of residuals and that of least squares.

	The method of residuals	
	1,1,1-TCE	1,1,2-TCE
	$y =$	$y =$
Liver	$y = 98.0760e^{-0.01603t}$	$y = 24.3628e^{-0.004649t} + 48.8942e^{-0.07449t}$
Kidneys	$y = 21.9229e^{-0.04578t} + 54.2771e^{-0.08243t}$	$y = 43.8299e^{-0.003757t} + 35.0791e^{-0.1115t}$
Blood	$y = 19.3657e^{-0.005704t} + 39.5113e^{-0.05751t}$	$y = 23.2680e^{-0.004324t} + 21.4570e^{-0.03603t}$
Spleen	$y = 32.7543e^{-0.008268t} + 30.9215e^{-0.07509t}$	$y = 17.7388e^{-0.002723t}$
Lungs	$y = 15.2897e^{-0.006051t}$	$y = 17.8704e^{-0.005351t}$
Heart	$y = 21.8054e^{-0.002263t}$	$y = 19.2225e^{-0.0007424t} + 13.9915e^{-0.04159t}$
Brain	$y = 16.9691e^{-0.004614t}$	$y = 32.2580e^{-0.002204t} + 13.4960e^{-0.1195t}$
Intraperitoneal fat	$y = 233.0488e^{-0.0008236t} + 174.5002e^{-0.04683t}$	$y = 437.0909e^{-0.0004902t} + 208.3932e^{-0.04012t}$
	The method of least squares	
	1,1,1-TCE	1,1,2-TCE
	$y =$	$y =$
Liver	$y = 150.94617e^{-0.03682t}$	$y = 22.1019e^{-0.003847t} + 51.1551e^{-0.06760t}$
Kidneys	$y = 20.5245e^{-0.004033t} + 55.6755e^{-0.07716t}$	$y = 43.7058e^{-0.003733t} + 35.2032e^{-0.1094t}$
Blood	$y = 11.7455e^{-0.001720t} + 47.1315e^{-0.04504t}$	$y = 0.2662e^{0.02805t} + 44.4588e^{-0.01650t}$
Spleen	$y = 30.9223e^{-0.007795t} + 32.7537e^{-0.06741t}$	$y = 23.1042e^{-0.006204t}$
Lungs	$y = 22.9026e^{-0.01272t}$	$y = 18.2670e^{-0.005850t}$
Heart	$y = 22.0762e^{-0.002427t}$	$y = 9.3153e^{0.004500t} + 23.8987e^{-0.02253t}$
Brain	$y = 17.4230e^{-0.005175t}$	$y = 32.2321e^{-0.002197t} + 13.5219e^{-0.1180t}$
Intraperitoneal fat	$y = 163.8892e^{0.001867t} + 243.6598e^{-0.03075t}$	$y = 239.1759e^{0.003709t} + 406.3081e^{-0.01956t}$

Calculation was based on the average of concentration at sampling time.

Table 3 Equations for elimination curves of 1,1,1- and 1,1,2-trichloroethane in the organs by the method of residuals.

	1,1,1 - TCE	1,1,2 - TCE
Liver	$y = 56.7031e^{-0.0104t} + 95.1860e^{-0.0871t}$	$y = 26.9121e^{-0.008413t} + 43.3804e^{-0.0664t}$
Kidneys	$y = 26.4958e^{-0.006861t} + 49.5475e^{-0.1024t}$	$y = 38.7256e^{-0.002799t} + 37.0469e^{-0.0547t}$
Blood	$y = 19.1743e^{-0.005899t} + 31.7550e^{-0.0507t}$	$y = 24.0107e^{-0.005174t} + 29.4993e^{-0.0371t}$
Spleen	$y = 32.5697e^{-0.008331t} + 26.6562e^{-0.05570t}$	$y = 20.7729e^{-0.005449t}$
Lungs	$y = 10.5100e^{-0.003395t} + 11.7304e^{-0.0500t}$	$y = 16.9777e^{-0.005696t}$
Heart	$y = 28.8245e^{-0.005979t} - 5.1505e^{-0.006676t}$	$y = 18.7803e^{-0.0006324t} + 6.5198e^{-0.0287t}$
Brain	$y = 16.9118e^{-0.004635t}$	$y = 39.0913e^{-0.004721t}$
Intraperitoneal fat	$y = 331.2771e^{-0.005094t}$	$y = 566.9198e^{-0.003416t}$

Calculation was based on each value of concentration at sampling times.

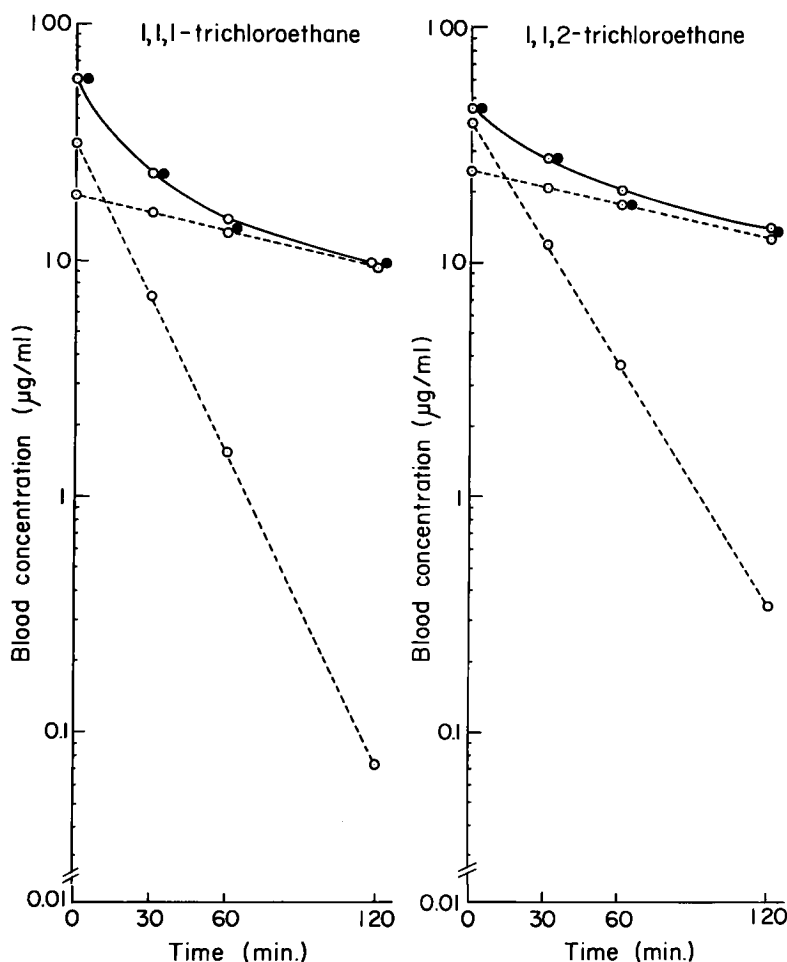


Fig. 3 Decreased in concentration of 1,1,1- and 1,1,2-trichloroethane in the blood of mice exposed to 1,000 ppm of 1,1,1- and 1,1,2-trichloroethane. Comparison between theoretical curve and experimental curve. (○ theoretical value, ● actual value)

Table 4 Biological half-life (min.) of 1,1,1- and 1,1,2-trichloroethane in mouse.

	1,1,1 - TCE		1,1,2 - TCE	
	first phase	second phase	first phase	second phase
Liver	8	67	10	82
Kidneys	10	101	127	248
Blood	14	117	19	134
Spleen	12	83	127	
Lungs	14	204	122	
Heart	10	116	24	1096
Brain	150		147	
Intraperitoneal fat	136		203	

	1,1,1 - TCE	1,1,2 - TCE
Liver	14	19
Kidneys	13	43
Blood	25	39
Spleen	32	127
Lungs	38	122
Heart	64	625
Brain	150	147
Intraperitoneal fat	136	203

Calculation was based on the equation described in Table 3.

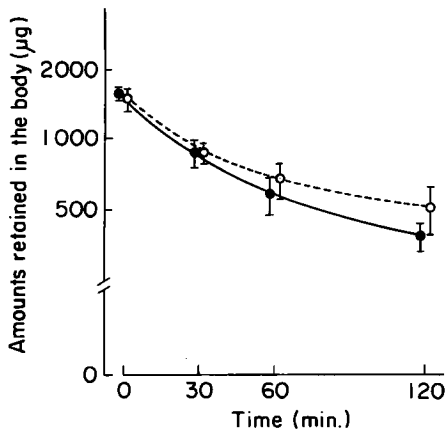


Fig. 4 Time-course of 1,1,1- and 1,1,2-trichloroethane content taking in tissues and body fluids of mice after exposure. The vertical lines represent the mean \pm SEM. 1,1,1-trichloroethane (●—●) 1,1,2-trichloroethane (○---○)

あることが認められた。従って残差法における第1相の半減期と第2相の半減期を Table 4 の上段に示した。半減期は、 $y = ae^{-kt}$ における消失係

数 k より $t_{1/2} = \frac{0.693}{k}$ の式で算出した。更に、Table 4 の下段には、残差法でははめ、近似的に計算した半減期を示した。この値は、実測値を用いて図示した Fig. 2 より概算した半減期と大差は認められなかった。半減期としては、便宜上、最高濃度の濃度を示す時間とした。

非線型最小2乗法は、理論的には式との適応は最も良い方法といわれるが、この方法でははめた場合は、測定時間以後に外挿した場合、臓器組織中濃度が上昇する傾向があるので、trichloroethane の場合には適当でないように思われた。すなわち、1,1,1-TCE の脂肪、1,1,2-TCE の血液、心臓、脂肪の例では e の係数の符号が異なっている。(Table 2)

臓器組織を半減期の長い順に配列すれば、1,1,1-TCE では、脳・脂肪・心臓・肺臓・脾臓・血液・肝臓・腎臓である。また、1,1,2-TCE では、心臓・脂肪・脳・脾臓・肺臓・腎臓・血液・肝臓であった。臓器組織別では脂肪、脳などで長く、肝臓、腎臓などで短い傾向が見られた。半減期を両溶剤間で比較すると、脳においてほと

Table 5 Ratios of 1,1,1- and 1,1,2-trichloroethane concentrations in the various organs to that of the blood after exposure.

Tissue	Time after exposure to 1,1,1-TCE (min)				Time after exposure to 1,1,2-TCE (min)			
	0	30	60	120	0	30	60	120
Liver	2.60	1.65	2.22	1.82	1.64	0.95	1.03	1.01
Kidneys	1.29	1.01	1.21	1.30	1.76	1.46	1.95	2.02
Spleen	1.08	1.23	1.45	1.24	0.56	0.58	0.85	0.92
Lungs	0.41	0.63	0.63	0.81	0.42	0.53	0.68	0.70
Heart	0.40	0.75	1.48	1.71	0.74	0.82	1.02	1.27
Brain	0.31	0.58	0.91	1.04	1.02	1.10	1.57	1.79
Intraporifoneal fat	6.92	11.57	16.13	21.61	14.43	17.79	23.65	29.76

んど同等である以外、すべての臓器組織で1,1,2-TCEが長かった。

次に、Table 1 より総残留量の経時変動を、実測値(平均値)を用いて片対数グラフ上に Fig. 4 に示した。更に、その値を残差法によりデータ解析して下記の式を得、その式より半減期を算出すると、1,1,1-TCEは38.2分、1,1,2-TCEは49.3分であった。

$$1,1,1\text{-TCE} : y = 875.6898e^{-0.006613t} + 706.7332e^{-0.04856t}$$

$$1,1,2\text{-TCE} : y = 901.1752e^{-0.004597t} + 596.6938e^{-0.06024t}$$

2. 各臓器組織内残留量と分布比の経時変動

Table 1 に示されるように、残留量および分布比は、Others(主臓器以外の部)を除くと、両溶剤とも常に肝臓、血液で高値を示している。

しかし、これらの分布比は経時的に増加傾向を示さないのに対して、脳では両溶剤ともに経時的に増加している。また、肝臓では1,1,1-TCEの方が、脳では1,1,2-TCEの方が高値を示している。

3. (各臓器組織内濃度対血液濃度) 比の経時変動

暴露後の各臓器組織内濃度と血液濃度との関係を見るため、実測平均値を用いて、臓器組織内濃度の血液濃度に対する比、すなわち(臓器組織/血液)濃度比を求め、Table 5 に示した。また、その中で(肝/血液)濃度比および(脳/血液)濃度比の経時変動を、Fig. 5 に示した。

(脳/血液)濃度比については、両溶剤ともに

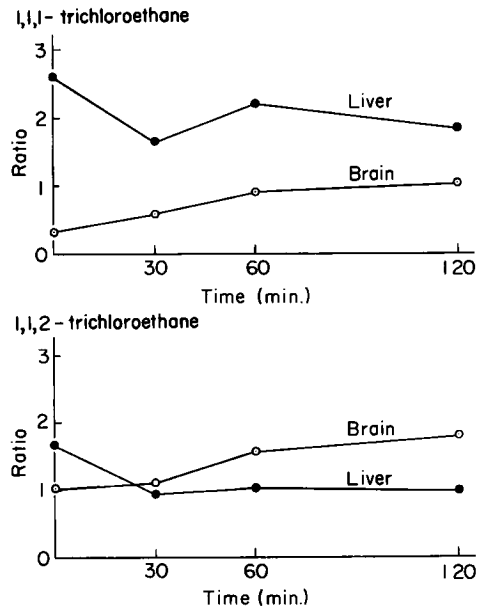


Fig. 5 Ratios of 1,1,1- and 1,1,2-trichloroethane concentrations in the liver and brain to that of the blood after exposure.

時間に伴い、上昇傾向があるが、1,1,2-TCEは1,1,1-TCEより、いずれの時間においても明らかに高く、脳血液関門を通りやすいことが推定された。また、脂肪組織においても同様の傾向が認められた(Table 5)。一方、肝臓においては、1,1,2-TCEは1,1,1-TCEに比べて低値を示した。1,1,2-TCEの残留量が少ないのに肝に対する毒性が強いのは、それ自体の毒性が高いのであ

らう。この原因については、今後検討の予定である。また、(肝/血液)濃度比は、脳の場合と異なり両溶剤ともに時間に伴い、減少の傾向が認められた。この減少は、肝における代謝によると推定される。

考 察

ほとんどの有機溶剤中毒は、溶剤蒸気の経気道の侵入によって起こるといわれている。その侵入後の生体内動態については、次のように考えられる。すなわち、吸入された有機溶剤はその(血液/気)分配比に比例して、肺胞から血液中に取り込まれた後、一部は肝臓で代謝を受けて尿中に排泄される。また、一部は代謝を受けずに肺動脈より肺胞を通じて呼気中に排泄される。その間に、血液中より組織に移行し、一部は組織中に貯蔵される。

1,1,1-TCEの生体内動態に関する報告は数多くなされている^{3~5)}。生体内に取り込まれた1,1,1-TCEは、大部分が呼気中に排泄され、ごく一部分が尿中に代謝産物トリクロロエタノールのグルクロン酸抱合体、およびトリクロロ酢酸として排泄される。胆道を通じて、ごく一部分糞中への排泄も報告されている¹¹⁾。また、体内蓄積の可能性も報告されている¹²⁾。

1,1,2-TCEの生体内動態に関する報告は少なく、その詳細は明らかにされていない。

本実験では、1,1,1-或は1,1,2-TCEの吸収、分布、代謝、排泄の過程の一連の研究において、両溶剤のマウスへの暴露後2時間までの、体内臓器組織への分布について、比較検討を行った。

暴露直後の濃度は、1,1,1-TCEでは、脂肪>肝臓>腎臓・脾臓・血液>肺臓・心臓・脳の順に高く、また、1,1,2-TCEでは、脂肪>腎臓・肝臓>脳・血液>心臓・脾臓・肺臓の順に高かった。

このように、暴露直後の濃度は、両溶剤ともに脂肪組織が400~650 $\mu\text{g/g}$ と圧倒的に高く、他の臓器組織の数倍~数10倍の濃度を示した。この事実は、脂溶性を有する有機溶剤の特性と考えられる。他の臓器組織の濃度は15~150 $\mu\text{g/g}$ のあいだに分布しており、両溶剤ともに肝臓、腎臓などに高く、肺臓、心臓などに低い傾向が認められ

た。

暴露直後における、両溶剤の臓器組織別濃度差を比較すると、肝臓、脾臓では1,1,1-TCEが1,1,2-TCEより2倍以上高く、これに反し、脳では1,1,2-TCEが1,1,1-TCEより2倍以上高かった。脳は脂肪含有量が脂肪組織に次いで最も多く、両溶剤とも他臓器組織に比べて半減期が長いので、中枢神経系への障害作用が危惧されるが、特に1,1,2-TCEはその毒性と蓄積性を有するため、特別の注意が必要である。

一方、暴露後の濃度変化を残差法によりデータ解析し、理論式(消失曲線)を求めた。理論式のあてはめにより以下のことが明らかになった。Table 3に示すごとく、1次反応のあてはめのみで消失曲線が解析できる。すなわち単相で表現できる臓器組織は、1,1,1-TCE暴露後の脳、脂肪組織、1,1,2-TCE暴露後の脾臓、肺臓、脳、脂肪組織である。

また、両溶剤に共通の臓器組織は、脂肪含有量が多く代謝機能が少ない脳と脂肪組織であった。他の臓器組織は、消失しやすい部分を示す指数関数曲線(第1相)よりなる式と、消失しにくい部分を示す指数関数曲線(第2相)よりなる式を合成した形、すなわち複相で表現される形に近いと考えられた。すなわち、単相のものは

$$Y = C_{\text{organ}} = A e^{-k_1 t}$$

複相のものは

$$Y = C_{\text{organ}} = A_1 e^{-k_1 t} + A_2 e^{-k_2 t}$$

A_1, A_2 : 初期濃度 ($t = 0$ における各成分の濃度)

k_1, k_2 : 消失係数

の形であらわされ、半減期は $\frac{\ln 2}{k}$ で算出される(Table 4. 上段)。

whole body (総残留量)の平均的半減期について、1,1,1-TCEが1,1,2-TCEより短かく、特に体内残留量の差が時間とともに大きくなるのは、両溶剤の呼気と尿への排泄の差に関係するものと考えられる。後編でも述べるように、呼気への排泄については、1,1,1-TCEが1,1,2-TCEよりはるかに多く、このことは(血液/気)分配比(1,1,1-TCE:3.3, 1,1,2-TCE:38.6)¹³⁾からも裏付けられる。また、尿への代謝産物としての排泄についても、1,1,1-TCEの方が多いが、

これは代謝特性および速度が影響するのであろう。

次に、暴露後の濃度の経時変動を、両溶剤について比較すると、暴露後の濃度は、肝臓、血液、脾臓、肺臓において1,1,1-TCEが1,1,2-TCEより高かったが、後3者は30分以後において逆転し、肝臓を除くすべての臓器組織では、1,1,2-TCEの濃度が1,1,1-TCEより高くなった。この事実は、生体内残留量が、1,1,2-TCEは1,1,1-TCEに比して時間の経過とともに高くなる事実と平行している。

肝臓は、Fullerら¹⁴⁾や Savolainenら¹⁵⁾ら、Holmbergら¹⁶⁾の報告でもみられるように、暴露直後の残留量および濃度が、脂肪に次いで最も高い臓器組織の一つであり、またその濃度は、暴露後2時間以内では、常に1,1,1-TCEが1,1,2-TCEより高く、更にその半減期は、1,1,2-TCEにおいてもかなり短かいという特徴があり、他の臓器組織とは異なった存在であった。この特異な現象については、今後検討の予定である。

結 論

マウスに1,1,1-trichloroethane (1,1,1-TCE)

或は1,1,2-trichloroethane (1,1,2-TCE)を1,000 ppm 1時間暴露し、その後2時間にわたって、各臓器組織内分布およびその経時変動を検討し、以下の結論を得た。

1) 暴露直後の濃度は、両溶剤ともに脂肪組織に著明に高く、次いで肝臓、腎臓などに高かった。

2) 両溶剤を暴露した後、30分以後においては、ほとんどの臓器組織で1,1,2-TCEの濃度が1,1,1-TCEのそれより高いが、肝臓では1,1,1-TCEが高かった。

3) 両溶剤の臓器組織中における生物学的半減期は、1,1,2-TCEが1,1,1-TCEより長かった。但し、肝臓では、1,1,2-TCEの半減期は1,1,1-TCEよりやや長い、ほぼ等しかった。

4) 以上のような結果から、1,1,2-TCEは1,1,1-TCEより生体内に蓄積しやすいことが推定された。

稿を終えるにあたり、御懇篤なる御指導、御校覧を賜りました緒方正名教授に深謝いたします。

本論文の要旨は、第55回日本産業衛生学会において発表した。

文 献

1. Torkelson, T. R. and Rowe, V.K.: Methyl Chloroform; In *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, Clayton and Clayton, Third Revised Edition, Vol II B, A Wiley-Interscience Publication, John Wiley & Sons, New York, 3502-3535, 1981.
2. 日本産業衛生学会許容濃度委員会：許容濃度等の勧告，産業医学，28, 218, 1986.
3. Åstrand, I.: Uptake of solvents in the blood and tissues of man. *Scand. J. Work Environ. Health* 1, 199-218, 1975.
4. Monster, A. C., Boersma, G. and Steenweg, H.: Kinetics of 1, 1, 1-trichloroethane in volunteers; influence of exposure concentration and work load. *Int. Arch. Environ. Health* 42, 293-301, 1979.
5. Monster, A. C.: Difference in uptake, elimination, and metabolism in exposure to trichloroethylene, 1, 1, 1-trichloroethane and tetrachloroethylene. *Int. Arch. Environ. Health* 42, 311-317, 1979.
6. Larsby, B., Tham, R., Ödkvist, L. M., Norlander, B., Hydén, D., Aschan, G. and Rubin, A.: Exposure of rabbits to methylchloroform. Vestibular disturbances correlated to blood and cerebrospinal fluid levels. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 41, 7-15, 1978.
7. Viola, A., Sigon, M., Pittoni, G., Sarto, F. and Pennelli, N.: Serum enzyme activities and histological changes after percutaneous application of methylchloroform. *Med. Lav.* 5, 410-415, 1981.
8. 野崎恒右：吸入物質供給系操作の実際，環境大気汚染のための吸入実験，河合清之，横山栄二編集，ソフトサイエンス社，東京，pp. 77-100, 1980.

9. Sato, A., Nakajima, T. and Fujiwara, Y.: Determination of benzen and toluen in blood by means of a syringe-equilibration method using a small amount of blood. *Br. J. Ind. Med.* **32**, 210-214, 1975.
10. 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, pp. 33-72, 1983.
11. Schumann, A. M., Fox, T. R. and Watanabe, P. G.: [¹⁴C] Methyl chloroform (1, 1, 1-trichloroethane): pharmacokinetics in rats and mice following inhalation exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **62**, 390-401, 1982.
12. Seki, Y., Urashima, Y., Aikawa, H., Matsumura, H., Ishikawa, Y., Hiratsuka, F., Yoshioka, Y., Shimbo, S. and Ikeda, M.: Trichloro-compounds in the urine of humans exposed to methyl chloroform at sub-threshold levels. *Int. Arch. Arbeitsmed.* **34**, 39-49, 1975.
13. Sato, A., Nakajima, T.: Partition coefficients of some aromatic hydrocarbons and ketones in water, blood and oil. *Br. J. Ind. Med.* **36**, 231-234, 1979.
14. Fuller, G. C., Olshan, A., Puri, S. K. and Lal, H.: Induction of hepatic drug metabolism in rats by methylchloroform inhalation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **175**, 311-317, 1970.
15. Savolainen, H., Pfäffli, P., Tengén, M. and Vainio, H.: Trichloroethylene and 1, 1, 1-trichloroethane: effect on brain and liver after five days intermittent inhalation. *Arch. Toxicol.* **38**, 229-237, 1977.
16. Holmberg, B., Jakobson, I. and Sigvardsson, K.: A study on the distribution of methylchloroform and n-octane in the mouse during and after inhalation. *Scand. J. Work Environ. Health* **3**, 43-52, 1977.

Experimental study on toxicity of trichloroethane
Part 1. Organ distribution of 1, 1, 1- and 1, 1, 2-trichloroethanes
in exposed mice

Kazuo TAKAHARA

Department of Public Health, Okayama University Medical School,
2-5-1 Shikata-cho, Okayama City, Japan

Mice were exposed to 1,000 ppm of 1, 1, 1- and 1, 1, 2-trichloroethane (TCE) for one hour, and the organ distribution was examined. The levels of both TCEs in the organs were in the descending order of adipose tissue, the liver and the kidneys. The levels of 1, 1, 2-TCE in adipose tissue and the kidneys were higher than those of 1, 1, 1-TCE, but the level of the former was lower than that of the latter in the liver. The biological half-life of 1, 1, 2-TCE in the organs was longer than that of 1, 1, 1-TCE.