

芳香族有機溶剤の生体内運命

第三編

トルエン投与ラットにおけるトルエンの血中濃度及び呼気中排泄量の時間変動

岡山大学医学部 公衆衛生学教室（指導：緒方正名教授）

神 谷 次 郎

（昭和62年9月9日受稿）

Key words：生物学的モニタリング

BEI

ACGIH

緒 言

トルエンは、広く用いられている有機溶剤の一つであり、その生体内運命、生物学的モニタリングに関する多くの研究が行われている。一方において有機溶剤暴露作業者の溶剤吸入量の推定方法として、血液中溶剤濃度、呼気中の濃度及び尿中代謝産物濃度の測定が行われている。そして、1986年 ACGIH は、スチレン・エチルベンゼン・トルエン・トリクロロエチレン・キシレンの5溶剤についての BEI (Biological Exposure Indices) の勧告¹⁾を行った。トルエンについては、TLV-TWA である 100ppm のトルエン²⁾については、TLV-TWA である 100ppm のトルエンが、交替作業終了時の静脈血で 1.0mg/l、交替作業中の終末呼気で 20ppm、交替作業終了時で 2.5g/g クレアチニンの馬尿酸に相当することを報告している。又、人におけるトルエンの代謝^{2,3)}については、肝臓で安息香酸に酸化された後、グリシン抱合物となり、その 80% が馬尿酸として尿中に排泄され、残り 20% が呼気中へ未変化のまま呼出されると考えられている。その中で、尿中馬尿酸は正常人の食事由来するものが、0.5～1.5g/g クレアチニン以下に存在する。

従って、トルエンの TLV 100ppm の 50% である 50ppm 以下の判定には馬尿酸では誤差を生ずると言われている。従って、50ppm 以下の場合には、試料の採集方法、採集時間に難点はあるが、血液・呼気の判定が必要であると言われている。血液では、トルエン非暴露者の血中にトルエンが存在するとしても 0.015mg/g 以下であり、又、呼気中のトルエンは非暴露者に存在しないので、両試料による測定値暴露の確認には有効と言われている。一方、呼気の方が、試料採集にあっては、より作業者に負荷を与えない利点があり、又、その欠点として、両者は半減期が極めて短いために試料の定量性に乏しいと言われている²⁾。今回、著者は、これら生体試料による biological monitoring の際の試料の採集時間に関係して、3者、即ち尿中馬尿酸濃度・血液中濃度・呼気中排出濃度の関係を、特に時間的変動を中心として求め検討し、人の代謝経路に比較的近いと言われているラットを用い実験を行った。即ち、トルエンを腹腔内に注射後、血液中トルエン濃度、呼気中トルエン量の経時変動を求め、又、尿中馬尿酸排泄量との関係を観察したのでこれを報告する。

実 験 方 法

実験動物; ウィスター系ラット雌, 体重225 g 平均を1群5匹ずつ用いた。購入後, 温度調節した飼育室内で水と飼料 (オリエンタル固型飼料) を自由に与え実験に用いた。

①血中トルエン残留量の測定; ラットの腹腔内にトルエンを2.0mmoles/kgとなるように注射し, 注射1時間後, 2時間後, 3時間後, 6時間後と経時的ラットの外頸静脈より採血した。

血中トルエン濃度はHEAD SPACE 法によるガスクロマトグラフ⁴⁾で測定した。

②呼気中トルエン量の測定; ラットの腹腔にトルエンを2.0mmoles/kgとなるように投与した。次いで, 杉原⁵⁾の方法に準じて, 投与後1時間から6時間まで1時間おきに, チャンバー内の空気を冷エタノール20mlを入れた3本の吸気管に導入した。そして, 吸収させたトルエン量を, Spectrophotometer を用いて波長261nmでの吸光度より測定した。又, 呼気の採集装置は第4編に詳述した。

③尿中代謝産物の定量; ラットの腹腔にトルエン2.0mmoles/kgとなるように投与し, 投与6時間後迄に排泄された尿中馬尿酸量をHPLC法⁶⁾により測定し, 投与前の濃度を差し引いた増加量を, トルエン由来のものとして算出した。

実 験 成 績

①血中トルエン濃度の経時的変動; その成績は, Fig. 1 に示す如く, 投与1時間後が最高値 ($23.11 \pm 4.29 \mu\text{g/ml}$) を示し, 以後, 漸次減少している。尚, 投与6時間後の血中トルエン濃度は, 平均 $4.3 \pm 1.78 \mu\text{g/ml}$ であった。そして, 第1相 (迅速相) の半減期は約3時間を示した。

②呼気中へのトルエン排泄量の経時変動とその累積値; その成績はFig. 2 に示すごとく, 投与後1時間~2時間, 平均1.5時間が最高値 ($1.4 \pm 0.25\text{mg}$) を示し, 以後漸次減少している。そして第1相 (迅速相) の半減期は, やや遅れて約5時間を示した。

③呼気中トルエン量; 投与後6時間までの呼気

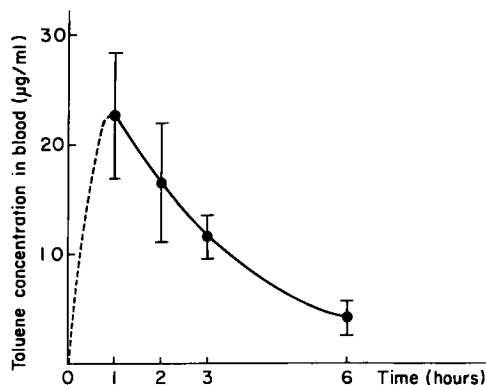


Fig. 1 Time-course of changes in toluene concentrations in blood of rats.

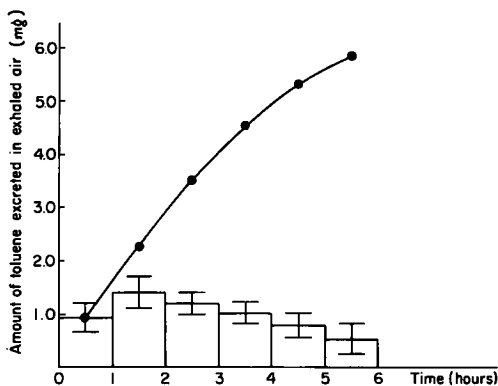


Fig. 2 Amount of excretion per hour of exhaled toluene (column) and accumulated excretion (curve with solid line).

中へのトルエン排泄量は, 平均 $0.131 \pm 0.056\text{mmoles/kg}$ ($m \pm SD$) で投与トルエン量に対する比は $25.22 \pm 10.44\%$ であった。

この時, 投与6時間後までの尿中HA増加量は $0.158 \pm 0.02\text{mmoles/kg}$ ($m \pm SD$) であり, 投与トルエン量に対する比は $30.87 \pm 4.94\%$ であった。腹腔内投与6時間後の尿中・呼気中排泄量比は, $\text{HA量} / \text{呼気トルエン} = 1.00 : 0.82$ を示した。

考 察

本研究の結果, 血液中トルエンの時間的変動と呼気中トルエンの時間的変動はほぼ平行していることが認められた。この点から推察すると,

ACGIH の BEI 勧告値¹⁾—血液は交替作業終了時：1.0mg/l であり，呼吸は交替作業中：20ppm—と述べられている．これらは各々の測定成績から許容濃度が決められていると思われるが，両者の最高値がほぼ同じ時間であり，半減期は呼吸がやや遅れることから両者の試料採集時期については今後問題があると思われる．

血液と呼吸の測定成績は，暴露確認試験であり，暴露総量に対する対応が悪いといわれているが，今後測定時期が，暴露時間と暴露後の半減期を正確に設定すれば，更に定量性をあげることが出来ると考える．又，杉原⁵⁾はトルエン注射後のラットの1時間あたりの経気道排泄率は，注射後2時間目の値が高いと報告しているが今回の成績すなわち呼吸中へのトルエン排出は，投与後1.5時間が最高値を示し，前者らの報告とよく一致していると思われた．一方その時の尿中馬尿酸は投与後6時間までの値に限定して排出量を求めたものであるが，その値は投与量の $30.87 \pm 4.94\%$ であり，第1編における注射24時間後の値から見ると約55%にすぎなかった．呼吸中のトルエン排出量は，投与量の約24%であり，投与後6時間ではほぼ終息しており，また，この成績は Cohr⁷⁾の人の報告にほぼ近い値であった．尚，今回得た成績，即ち血

中及び呼吸中排泄曲線を更に正確に求めるため，放射性標識トルエンをマウス腹腔内に注射した．その成績は次報で述べる．

結 論

ラットの腹腔にトルエンを投与し，直後より6時間後までに呼吸中排出量，尿中排泄量及び血液中トルエン量を測定した．

血中トルエン濃度と呼吸中トルエン排出曲線は平行していた．即ち，血中トルエン濃度の最高値は注射後1時間であり，第1相（迅速相）の半減期は約3時間を示した．そして呼吸中トルエン量の最高値は，1.5時間を示し，第1相（迅速相）の半減期は血液にともない約5時間を示した．

投与トルエンの25%が呼吸中へ，又，31%が尿中へ排出された．即ち，投与トルエンの56%が6時間までに排出された．

稿を終えるにあたり，御指導いただいた緒方正名教授に深く感謝の意を表します．又，実験に御意見，御協力頂いた藤沢邦康氏に感謝の意を表します．

本論の要旨は第57回日本産業衛生学会で発表した．

文 献

1. Thomas V : ACGIH編，緒方正名訳，生物学的暴露指標，同文書院，東京(1987)pp 8—9 .
2. Thomas V : ACGIH編，緒方正名訳，生物学的暴露指標，同文書院，東京(1987)pp72—77 .
3. Williams RT : Detoxication Mechanism. Chapman & Hall Ltd, London, (1959)p196 .
4. Sato A : Gas chromatographic determination of benzene, toluene and m-xylene in blood by equilibration method (in Japanese). Jpn J Ind Health (1971) 13,pp173—179 .
5. 杉原 黎子 : Toluene 及び xylene の中毒に関する高速液体クロマトグラフィーによる研究，第2編，岡山医学会雑誌 (1979) 91,1433—1440 .
6. Ogata M, Sugihara R and Kira S : Quantitative determination of urinary hippuric acid and m- or p-methylhippuric liquid chromatography, Int Arch Occup Environ Health (1977) 39,pp199—206 .
7. Cohr KH : Toluene, A toxicologic review¹ Scand J Work Environ Health (1979) 5,71—90 .

**Fate of aromatic solvents in animals. III Amounts of toluene exhaled
from lungs, retained in the blood and excreted in the urine
of rats injected with toluene.**

Jiroh KAMIYA

**Department of Public Health,
Okayama University Medical School.
(Director: Prof. M. Ogata)**

Rats were injected with toluene intraperitoneally and the amounts of toluene exhaled were studied. The decrease in toluene in the blood paralleled the decrease in toluene in the exhaled air. The concentration of toluene in the blood attained a maximum after 60 min. and its half life was 180 min. The concentration of toluene in the exhaled air attained a maximum at 90 min, and its half life was 300 min. Twenty-five % of the toluene injected was exhaled and 31 % was excreted in the urine. Fifty-six % of the toluene was excreted within 6 hours. The amount excreted in the urine was greater than that exhaled.