

E 結論

除草剤メコプロロブ (MCP) 中毒患者の血清と尿の HPLC 分析では、MCP 以外にそれぞれ4本、2本の未知ピークが検出された。このうち68分に溶出するピーク a は比較的高いピークであった。MCP とピーク a の UV スペクトルは殆ど同一で、230 および 280 nm に吸収極大を示した。MCP の LC-MS 分析では m/z 213 ($[M-H]^-$) が検出され、ピーク a については $[M+16]^-$ の質量を示し、MCP に酸素の付加したものと示唆される。入院時の尿中および血清中 MCP はそれぞれ 1050、522 mg/l であったが、両者ともに2相性の減衰を示した。

Hg 曝露作業者の尿中ポルフィリンのクロマトグラフでは 8C (ウロポルフィリン UP) ~4C (コプロポルフィリン CP、I と III) が分離溶出されるか、これら以外に未知ポルフィリンのピーク (Unknown UK) が 5C と CPI の間に観察された。UP と UK では曝露群は非曝露群に較べて有意に高値であった。血中プロトポルフィリン濃度および尿中 ALA 濃度は曝露群と非曝露群の間で有意差はみられなかった。UK のみが血中・尿中水銀と有意な正の相関を示した。Mn を投与した3群のラットでは用量に応じて血中 Mn 濃度の上昇が認められた。HPLC (ゲルろ過)-ICP-MS により分画したクロマトグラフでは、溶出順に A~E の5本のピークが出現した。このうちピーク D に検出される Mn 量が全血 Mn (Mn-B) と非常によく相関し、溶出位置から低分子の蛋白質に結合した Mn の可能性が高い。これが投与した Mn を反映する血液中の Mn の化学型の可能性が示唆された。

低濃度有機溶剤を使用する仏壇漆器製造工場における、ヘンゼン曝露の幾何平均は 0.022 ppm、幾何標準偏差は 5.690 であった。トルエン、キシレンも幾何平均で 1 ppm 以下であった。ヘンゼン曝露濃度と t, t-MA との相関係数は 0.307~0.490 の範囲にあった ($p < 0.02$)。回帰および相関分析により、本調査の様な低濃度混合曝露下でも、トルエンの曝露指標として尿中ヘンシルメルカプツール酸が、キシレンでは尿中の総メチル馬尿酸が優れていることが示唆された。ヘキサンは許容濃度 (40 ppm) の半分以下の低濃度曝露であったか、遊離および total 2,5-ヘキサンシオンとも個人曝露濃度との間に良好な相関が認められ、何れも生物学的曝露指標として有効であった。

新築棟の病理検査室における空气中ホルムアルデヒド濃度の検討では、気中ホルムアルデヒドのパッシブサンプリング (y ppb) とアクティブサンプリング (x ppb) は非常によく相関した。病理検査室内の10カ所のパッシブサンプリングの結果では、切り出し場の1カ所で 282 ppb と指針値を上回ったが、他の場所ではいずれも指針値以下であった。検査室内の業務時間中の個人曝露濃度では切り出し作業を行った技師1名が 147.5 ppb とやや高値であったか特定作業場の指針値内であった。旧棟の病理解剖室における作業時の個人曝露濃度は、技師2名が 413 ppb と 711 ppb であり指針値を上回っていた。

2,4-TDI 投与ラット尿の LC-MS 分析では、2,4-TDAce(4) と 2,4-TDAce₂ が代謝物として同定できた。後者のマススペクトルでは m/z 207 のピークが 2,4-TDAce₂ に由来するイオンで、 m/z 224 はその水付加イオンと

イオンで、 m/z 224 はその水付加イオンと帰属した。この他に、monoacetylated TDA およびその水酸化体、カルホキシル体の尿中排泄が推定された。これらの結果より、生体内での TDI の代謝には N-acetylation の他、 CH_3 -oxidation、ring-hydroxylation

が関与していることが推定できた。これらの尿中代謝物は LC-MS で容易に直接検出可能であることから、作業員での生物学的モニタリングとして利用可能である。

F. 研究発表

1 論文発表

(a) 学術誌など

- 1) 森田陽子、坂井 公、Y Kim GC-MS によるトルエンシソシアネート尿中代謝物の測定 日本職業・災害医学会会誌 51 154-157, 2003
- 2) 森田陽子、坂井 公、中嶋義明、河口友香、横沢册子、西中川秀太、吉田友彦、永田直一 新築医療施設での VOC 濃度とその推移 日本職業・災害医学会会誌 51 437-441, 2003
- 3) 嶽石美和子、小野崎幾之助、坂井 公、森田陽子、岩田豊人、村田勝敬 仏壇製造に従事する女性労働者における有機溶剤暴露による自律神経機能への影響 産衛誌 45 194-196, 2003
- 4) K Murata, T Sakai, Y Morita, T Iwata, M Dakeishi Critical dose of lead affecting δ -aminolevulinic acid levels J Occup Health 45 209-214, 2003
- 5) M Onuki, K Yokoyama, K Kimura, H Sato, R Hordin, L Naing, Y Morita, T Sakai, Y Kobayashi, S Araki Assessment of urinary cotinine as a marker of nicotine absorption from

tobacco leaves A study on tobacco farmers in malaysia J Occup Health 45 140-145, 2003

- 6) J Ahn, C Yoo, C Lee, J Lee, H Lee, C Kim, J Park, T Sakai, C Yoon, Y Kim Calcification mimicking manganese-induced increased signal intensities in T1 weighted MR images in a patient talking herbal medicine case report Neuro Toxicol 24 835-838, 2003

(b) 一般・啓蒙誌

- 1) 坂井 公 職場の環境汚染について教えてください 産業医業務のコツ 治療 86 181-183, 2003
- 2) 坂井 公 相談事例に学ぶ化学物質中毒 18 ニッケル 安全スタノフ, 45 号, p 36-37, 2003
- 3) 坂井 公 同上 19 セロソルフ 安全スタノフ, 55 号, p 34-35, 2003
- 4) 坂井 公 同上 20 一酸化炭素 安全スタノフ, 65 号, p 34-35, 2003
- 5) 坂井 公 同上 21 ホルムアルテヒト 安全スタノフ, 75 号, p 34-35, 2003
- 6) 坂井 公 同上 22 硫化水素 安全スタノフ, 85/15 号, p 50-51, 2003
- 7) 坂井 公 同上 23 フノ化水素 安全

スタノフ, 95号, p 38-39, 2003

- 8) 坂井 公 同上 24 イソシアネート類
安全スタノフ, 105号, p28-29, 2003
- 9) 坂井 公 同上 25 エチレンオキシド
安全スタノフ, 115号, p 38-39, 2003
- 10) 坂井 公 同上 26 塩素 安全スタノ
フ, 1215号, p 40 41, 2003

2 学会発表および講演

- 1) 坂井 公、森田陽子、中嶋義明、Jaroslav Mraz トルエンシイソシアネート(TDI)のヘモグロビン付加体の側定銀の測定 第76回日本産業衛生学会、山口、2003 4
- 2) 森田陽子、坂井 公、朴 喜燦、荒木俊一 金属水銀暴露と血中および尿中ポルフィリン濃度との関連 第76回日本産業衛生学会、山口、2003 4
- 3) 河口友香、横沢册子、吉田友彦、永田直一、坂井 公 当院における一般室内の空気室調査(第一報) 第12回日本臨床環境医学会、東京、2003 6
- 4) 坂井 公、森田陽子、三井 浩 除草剤メコプロップ(MCPP)中毒患者の血清および尿中濃度の側定 第25回日本中毒学会、福島、2003 7
- 5) 坂井 公、森田陽子、Jaroslav Mraz 2,4 トルエンシイソシアネート投与ラノトの代謝物の検索と同定 第51回日本職業・災害医学会、横浜、2003 11
- 6) 森田陽子、坂井 公、北村文彦 有機リン農薬尿中代謝物の測定 第51回日本職業・災害医学会、横浜、2003 11
- 7) 中嶋義明、坂井 公、森田陽子、井上 修、村田勝敬、小野崎幾之助 低濃度ヘキサソ暴露の生物学的モニタリング 第51回日本職業・災害医学会、横浜、2003 11
- 8) 井上 修、葛西清美、中嶋義明、森田陽子、坂井 公、村田勝敬、小野崎幾之助 低濃度ヘンセン暴露指標としての尿中t,t ムコン酸の有用性 第51回日本職業・災害医学会、横浜、2003 11
- 9) 西中川秀太、横沢册子、河口友香、吉田友彦、永田直一、中嶋義明、森田陽子、坂井 公、徳留隆博 当院における病理検査室内の空気質ホルムアルデヒド濃度の検討 第51回日本職業・災害医学会、横浜、2003 11
- 10) 坂井 公、森田陽子 ラノト尿中のトルエンシイソシアネート代謝物の検索 第74回日本衛生学会、東京、2004 3
- 11) 坂井 公 化学物質による健康問題 化学物質汚染研究懇談会、コスモス青山、東京、2003 10 11
- 12) 坂井 公 生体試料中の有害物質の検査—とくに有機リン代謝物を中心として 第3回シノクハウス研究会特別講演 北里学園白金キャンパス、東京、2004 3

G 知的所有権の取得状況

1 特許取得

該当するものなし

2 実用新案登録

該当するものなし

3 その他

該当するものなし

Table 1 Porphyrin levels in urine and blood from workers exposed to Hg and control subjects (mean±SD)

Porphyrins*	Control subjects (n=35)	Hg workers (n=42)	
Urine			
ALA	09±023	09±04	
UP	84±26	97±29	#
Hepta P	47±13	47±18	
Hexa P	02±04	02±03	
Penta P	09±09	13±10	
UK	34±17	51±23	##
CP I	211±94	236±88	
CP III	160±208	274±315	
Blood			
ZP	297±131	295±126	
PP	57±34	49±38	

Urinary porphyrins (ALA and UP~CP III)

μ g/gCre

Blood porphyrins (ZP and PP)

μ g/dl RBC

* See text

p<0.05, ## p<0.001 by Welch's test

Table 2 Correlation coefficients of various porphyrins vs Hg-B or Hg-U

Porphyrins *		Hg-B	Hg-U (Cre corect)
Urine porphyrins (Cre correction)	ALA	0 017	0 086
	UP	0 045	0 111
	Hepta P	-0 150	-0 081
	Hexa P	-0 089	-0 038
	Penta P	0 084	0 109
	UK	0 407 #	0 451 #
	CP I	0 074	0 116
	CP III	0 086	0 170
Blood porphyrin	ZP	-0 066	-0 022
	PP	-0 132	-0 131

* See text.

P<0 001

Table 3 Mn-B and Mn in each fraction

Sample #	Mn-B ug/l	Mn-fr A ug/l	Mn-fr B ug/l	Mn-fr C ug/l	Mn-fr D ug/l	total ug/l
Saline group						
S1	67	00	169	181	00	351
S2	65	268	283	239	00	790
S3	60	92	167	125	00	384
S4	80	00	120	100	00	220
S5	56	09	203	141	00	352
Low exposed group						
LM1	618	280	156	155	00	590
LM2	328	846	66	98	00	1010
LM3	511	137	129	105	294	664
LM4	678	977	00	185	460	1622
LM5	768	419	179	122	332	1052
High exposed group						
HM1	2165	345	91	130	1309	1875
HM2	2512	366	100	90	1390	1945
HM3	3926	173	132	96	2139	2541
HM4	971	183	122	156	515	976
HM5	1035	140	207	103	620	1071

Table 4 LCMS analysis of the synthetic standards

Compound	M _r	MS (m/z) ¹⁾	MS ² (parent ion daughter ions) (m/z) ¹⁾	Reten tion time (min)
2,4-TDA	122	<u>123</u> , 164	123 <u>106</u> , 108	2 45
2,4-TDA-Ac(2)	164	<u>165</u> , 206, 329	165 106, <u>124</u> , 147	2 97
2,4-TDA-Ac(4)	164	<u>165</u> , 206, <u>329</u>	165 106, 123, <u>124</u> , 147	3 52
2,4-TDA-Ac ₂	206	165, 207, <u>224</u> , 329, 371	207 165, <u>177</u>	5 15
2,4-DABA	152	109, <u>153</u>	153 135	3 57
2,4-DABA-Ac(2)	194	151, <u>177</u> , 195, 234	195 151, <u>177</u>	6 05
2,4-DABA-Ac(4)	194	151, 177, <u>195</u>	195 151, <u>177</u>	5 21
2,4-DABA-Ac ₂	236	219, 237, <u>254</u>	237 <u>177</u> , 195, 219	6 23

Table 5 Characteristic compounds detected by LCMS analysis of rat urine after administration of 2,4-TDI

Retention time (min)	m/z ¹⁾	M _r assessed	Structure ²⁾
6.47	165	164	2,4-TDA-Ac(4)
6.83	240	222	2,4-TDA-Ac ₂ -OH
7.08	297	296	
7.55	326	325	
7.69	252	251	
8.09	207, <u>224</u>	206	2,4-TDA-Ac₂
8.16	321	320	
8.83	361, <u>379</u> , 396	378	
9.07	237	236	2,4-DABA-Ac₂
9.41	<u>308</u> , 325	307	
9.55	<u>317</u> , 318, 334, 335	316	
9.87	<u>304</u> , 322	321	
10.39	165, <u>308</u> , 325	307	

¹⁾ the most abundant ion is underlined

²⁾ structure of compounds printed in bold was confirmed using the synthetic standards

Table 6 Characteristic compounds detected by LCMS analysis of rat urine after administration of 2,4-TDA

Retention time (min)	m/z ¹⁾	M _r assessed	Structure ²⁾
2 22	137	136	
2 58	182	181	
2 79 *	151, 163, <u>181</u>	180	2,4-TDA-Ac(4)-OH
2 96	<u>155</u> , 196, 309	154	
3 48	403	402	
3 52 *	<u>165</u> , 182, 206, 329	164	2,4-TDA-Ac(4)
3 66 *	<u>205</u> , 223, 240	222	2,4-TDA-Ac₂-OH
3 70	281	280	
4 05	297	296	
4 18 *	205, 223, <u>240</u>	222	2,4-TDA-Ac₂-OH
4 40 *	151, 163, 206, <u>326</u> , 651	325	
4 46	321	320	
5 15 *	165, 207, <u>224</u> , 371, 430	206	2,4-TDA-Ac₂
5 21 *	151, 177, <u>195</u>	194	2,4-DABA-Ac(4)
6 23 *	219, 237, <u>254</u>	236	2,4-DABA-Ac₂

¹⁾ the most abundant ion is underlined

²⁾ structure of compounds printed in bold was confirmed using the synthetic standards

* peak visible in the TIC chromatogram (see Figure 19)

Table 6 (continued)

Retention time (min)	m/z 1)	Mr assessed	Structure 2)
6 67 *	431, <u>448</u>	430	
7 88 *	447, <u>464</u>	446	
8 13	220	219	
8 20 *	<u>421</u> , 438	420	
8 33	<u>321</u> , 338	320	
8 79	300	299	

1) the most abundant ion is underlined

2) structure of compounds printed in bold was confirmed using the synthetic standards

* peak visible in the TIC chromatogram (see Figure 19)

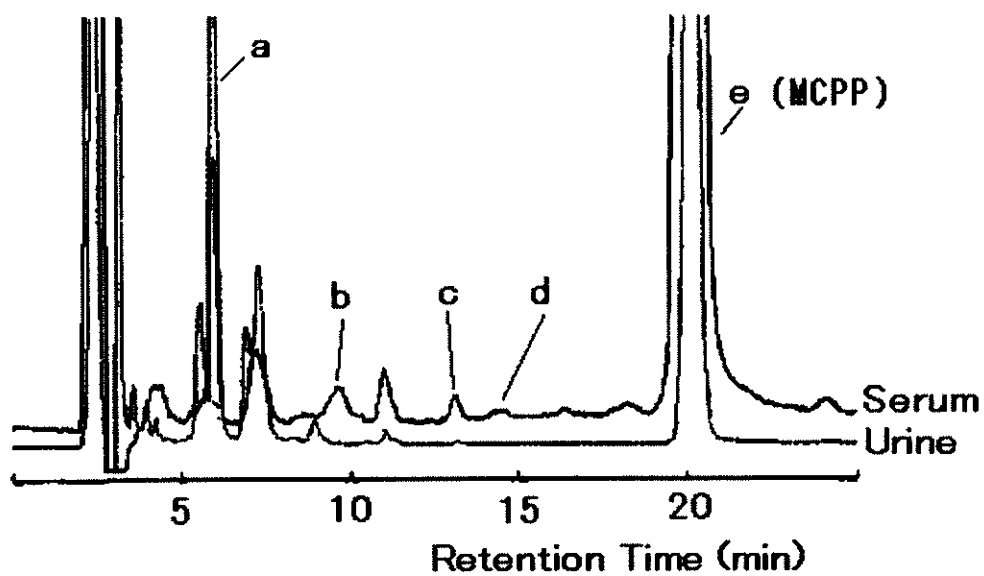


Fig. 1 Chromatographic separation of MCPP and related compounds (a-d) in serum and urine from the patient.

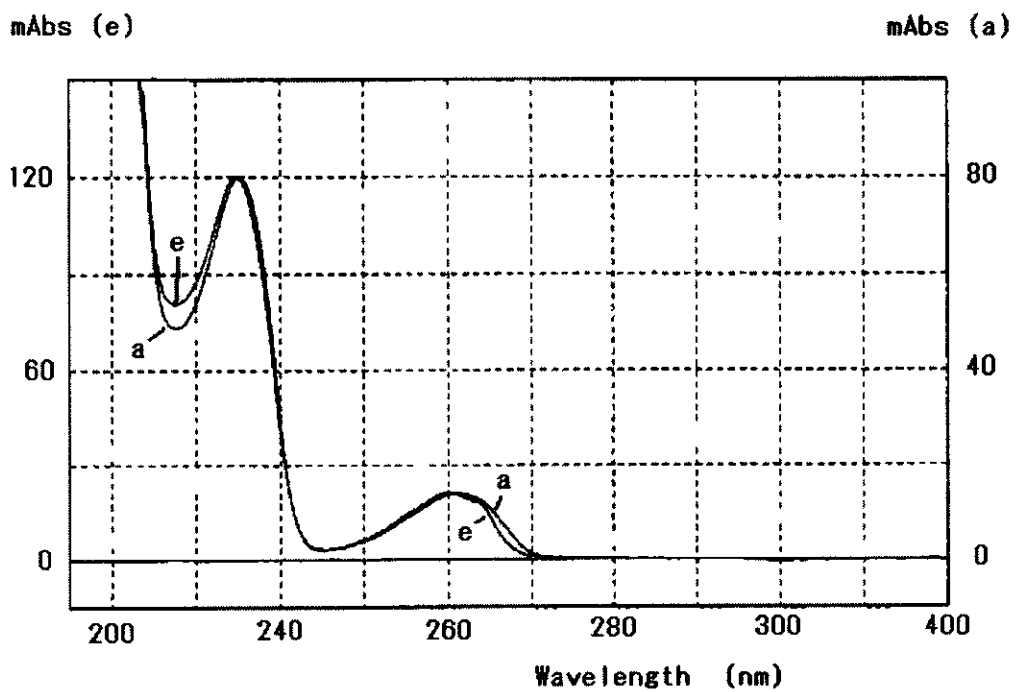


Fig. 2 UV spectra of peak a and e

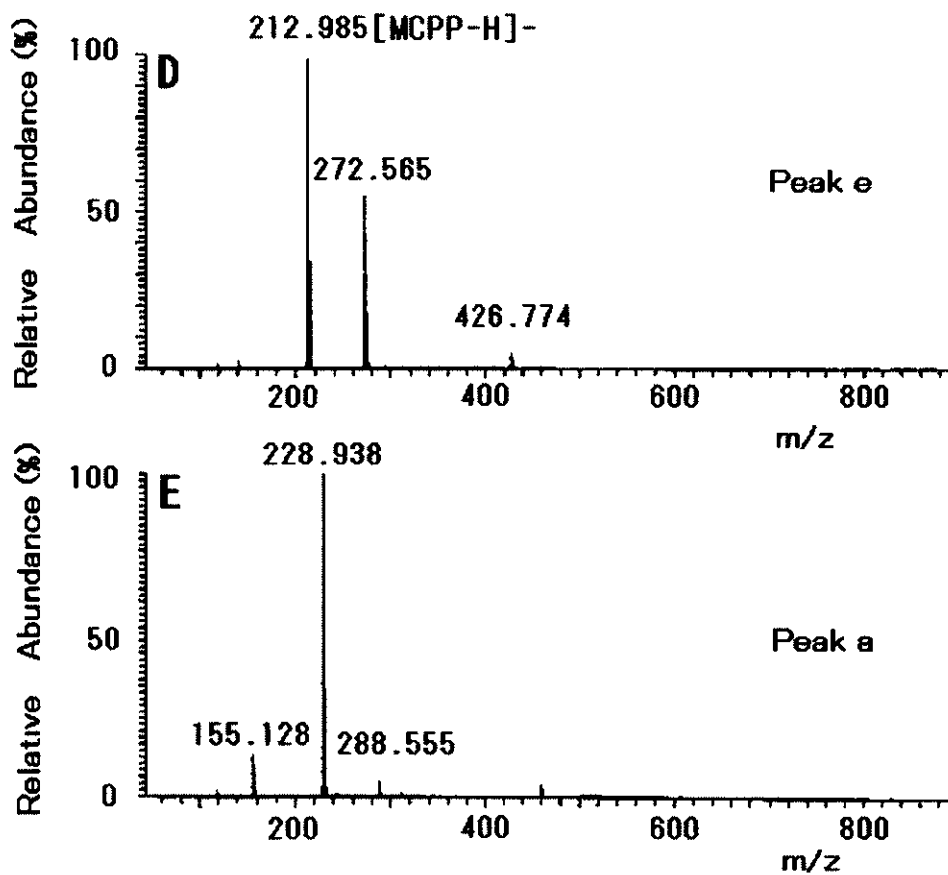
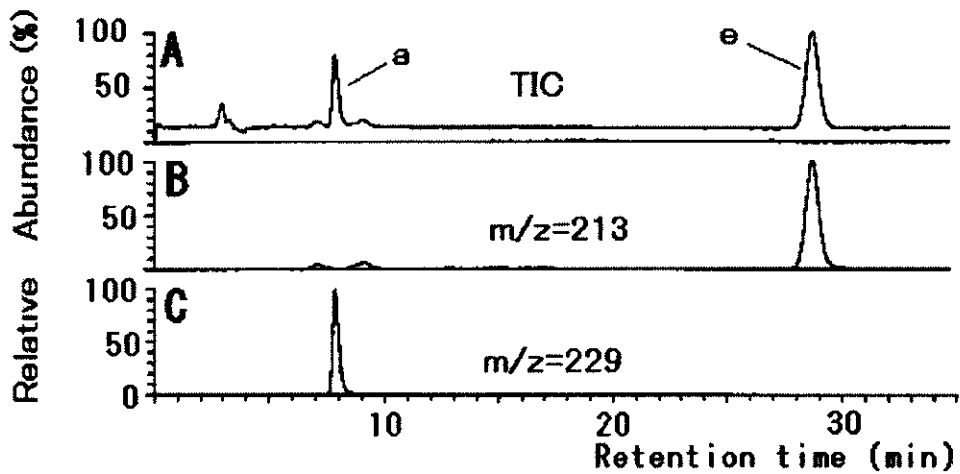


Fig. 3 Chromatographic separation of MCPH and its related compound, and their mass spectra.

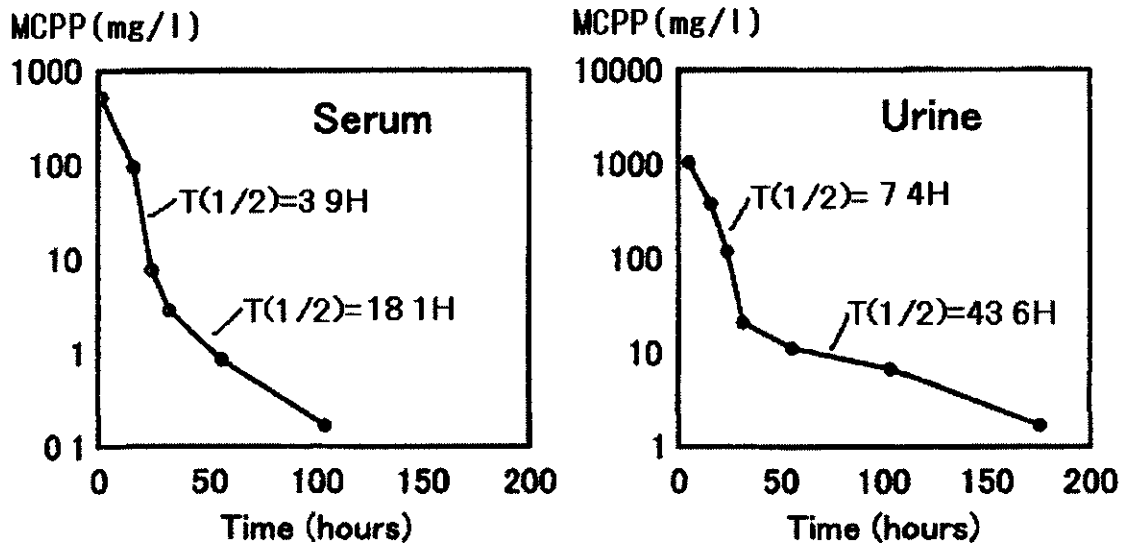


Fig. 4 Decay curves of serum and urine MCPP during the patient's hospitalization

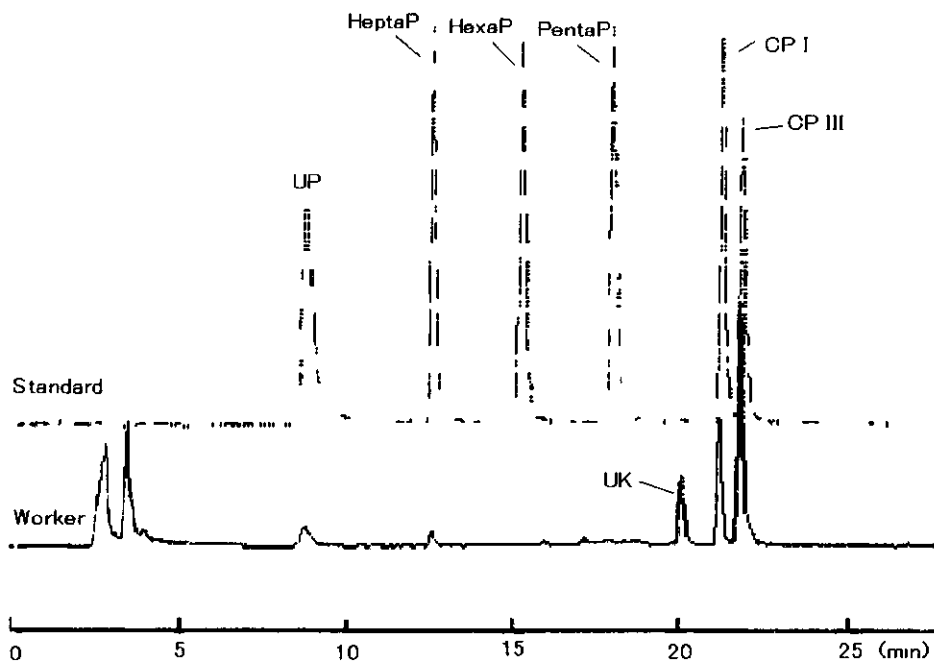


Fig. 5 Chromatographic separation of porphyrins in urine from a Hg worker and a standard solution

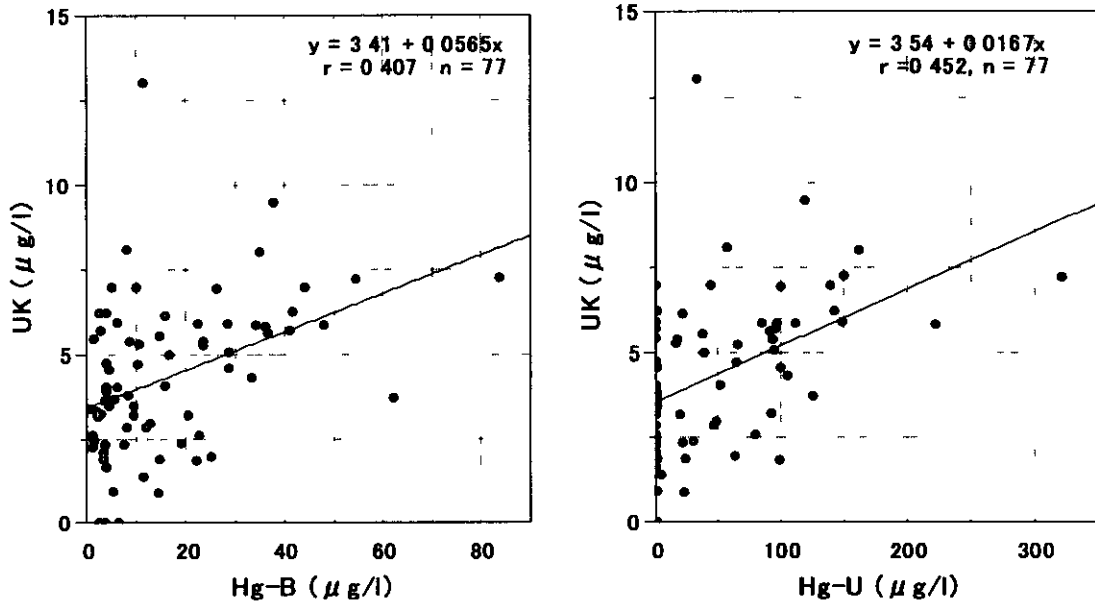


Fig. 6 Relationship between UK and Hg-B or Hg-U

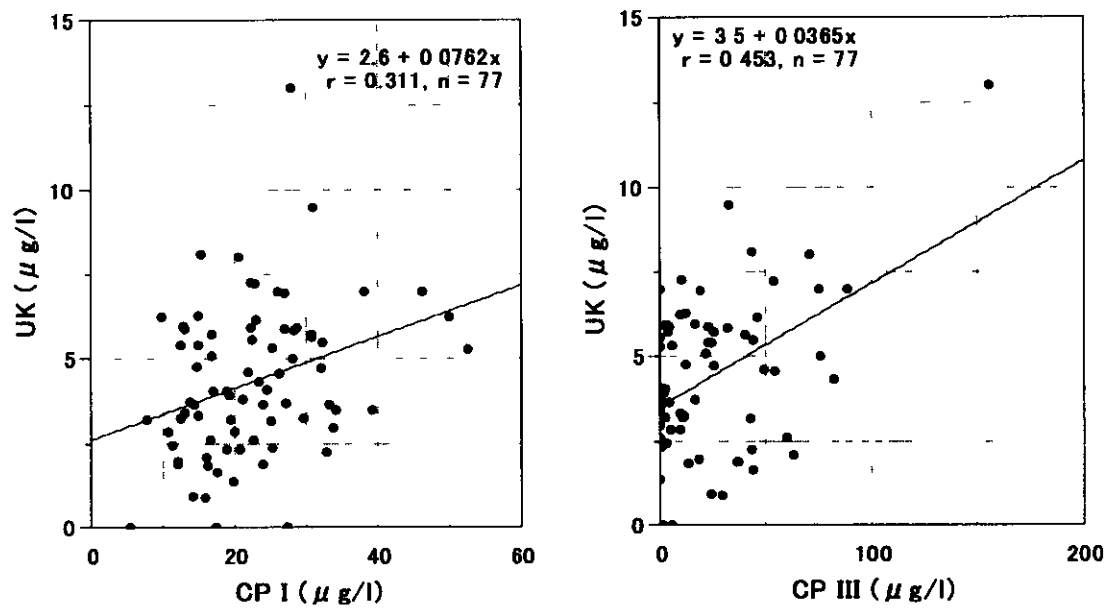


Fig. 7 Relationship between UK and CPs

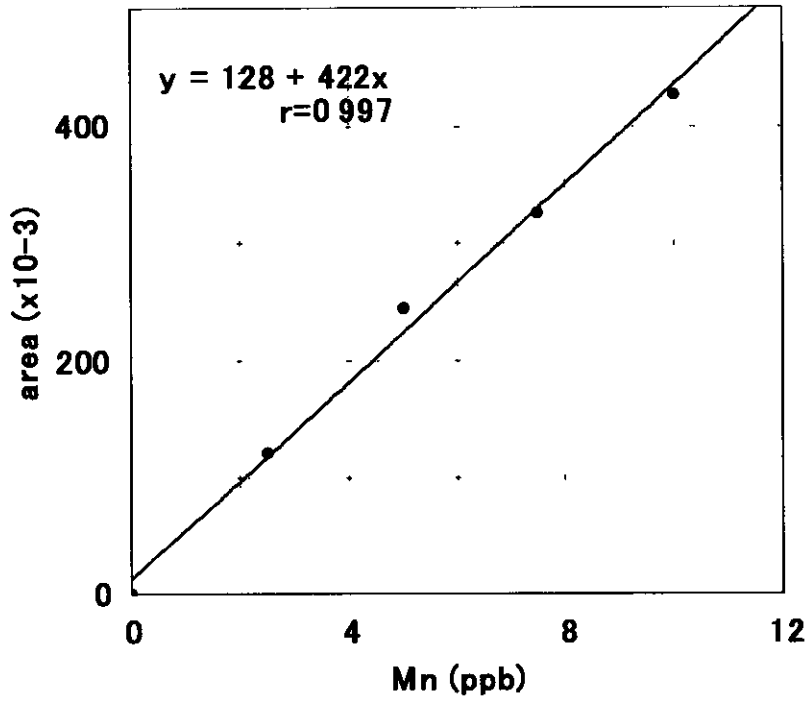


Fig. 8 Calibration curve for Mn

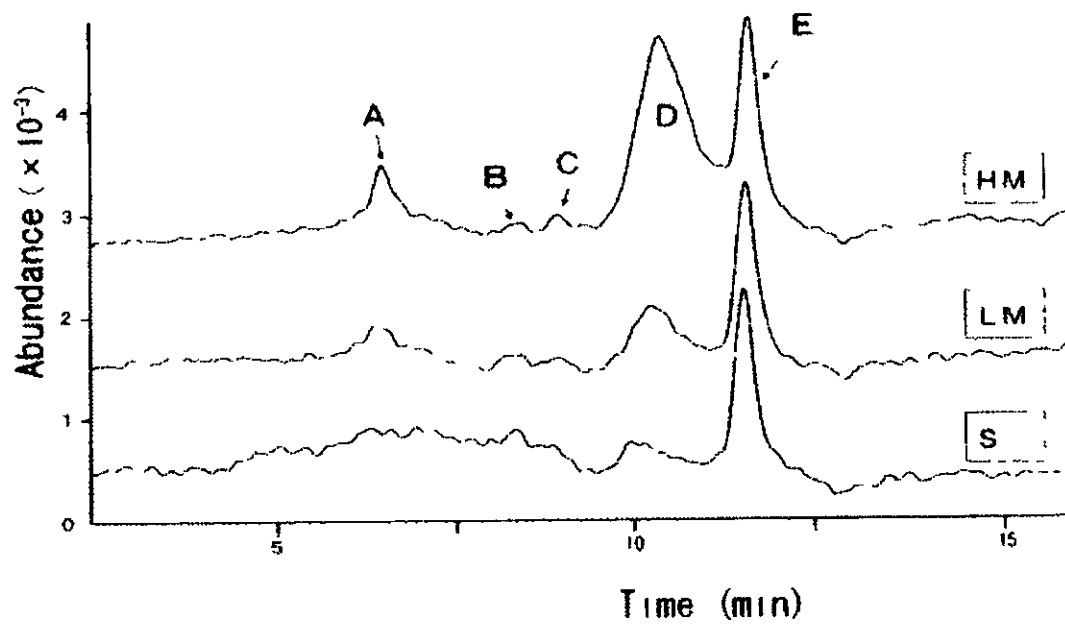


Fig. 9 Chromatographic profiles of Mn in blood

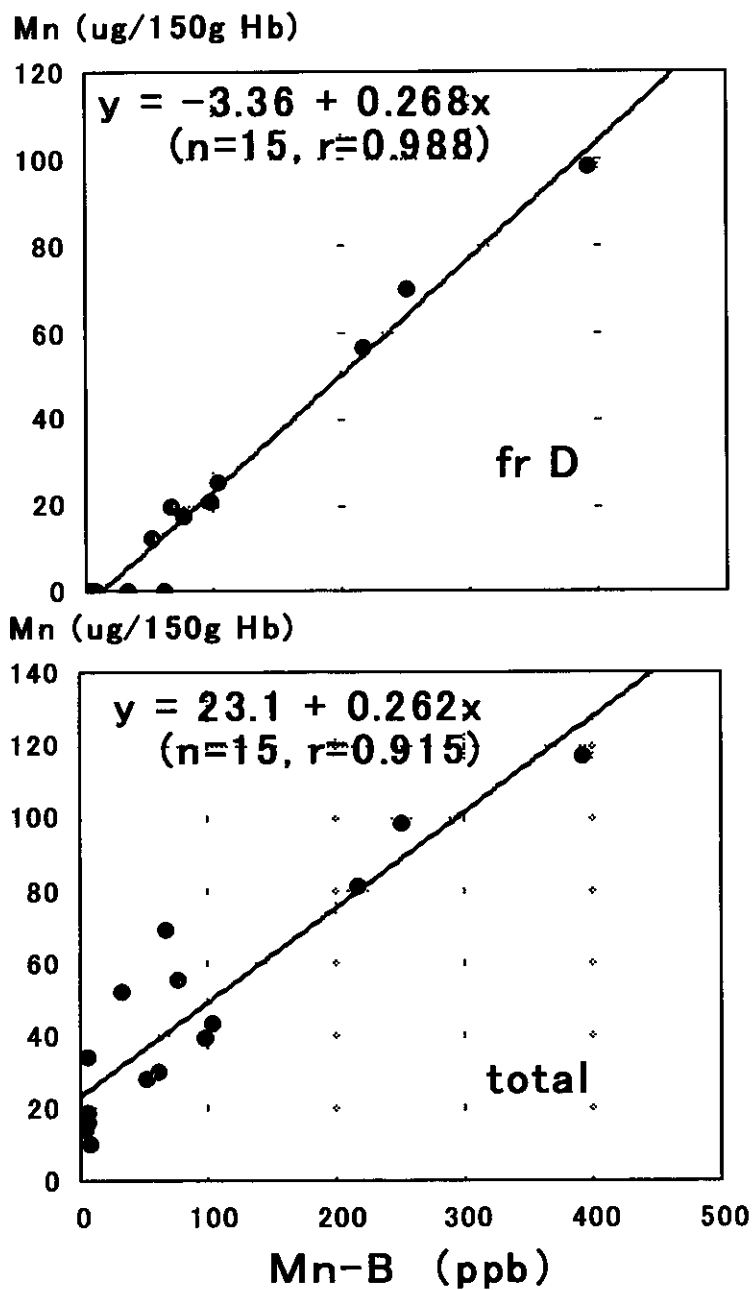


Fig. 10 Relationship between Mn-frD or Mn-total and Mn-B