

厚生労働科学研究費補助金
労働安全衛生総合研究事業

産業中毒の予防と診断のための生体試料中有害物質及びその
代謝物・付加体の超微量分析手法の開発研究

平成 14 年度～16 年度 総合研究報告書

主任研究者 坂井 公 (平成 14 年度～15 年度)

森田陽子 (平成 16 年度)

平成 17 (2005) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
労働安全衛生総合研究事業

産業中毒の予防と診断のための生体試料中有害物質及びその
代謝物・付加体の超微量分析手法の開発研究

平成14年度～16年度 総合研究報告書

平成14～16年度 厚生労働科学研究費補助金

産業中毒の予防と診断のための生体試料中有害物質及びその
代謝物・付加体の超微量分析手法の開発研究

主任研究者

坂井 公（平成14～15年度）

（独）労働者健康福祉機構 東京労災病院産業中毒センター センター長

森田陽子（平成16年度）

（独）労働者健康福祉機構 東京労災病院産業中毒センター 医師

分担研究者

圓藤陽子（平成16年度）

（独）労働者健康福祉機構 東京労災病院産業中毒センター センター長

研究協力者

中嶋義明（平成16年度）

（独）労働者健康福祉機構 東京労災病院検査科 技師

目 次

I. 総合研究報告書

3年間の研究総括 1

1. 産業中毒の予防と分析のための生体試料中有害物質及び 4

その代謝物・付加体の超微量分析手法の開発研究 (森田・坂井)

2. 尿中ジフェニルアルシン酸の測定法の確立に関する研究 (圓藤ほか) . . . 94

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 100

III. 研究成果の刊行物・別刷 101

厚生労働科学研究費補助金（労働安全衛生総合研究事業）

総合研究報告書

産業中毒の予防と診断のための生体試料中有害物質及び
その代謝物・付加体の超微量分析手法の開発研究

（平成 14 年度～16 年度の研究総括）

主任研究者

坂井 公（平成 14、15 年度） *東京労災病院産業中毒センター センター長
森田陽子（平成 16 年度） *東京労災病院産業中毒センター 医師
（*独立行政法人 労働者健康福祉機構）

分担研究者

圓藤陽子（平成 16 年度） *東京労災病院産業中毒センター センター長

研究要旨

平成 14 年度

① 数 ppm 以下の低濃度有機溶剤使用職場での調査から、生物学的モニタリングとしての血中トルエン、血中キシレンの有効性を確認した。新築医療機関での揮発性有機化合物（VOC）濃度の測定を行い、厚生労働省の室内空気汚染の指針値より低いことを確認した。②ヘッドスペース-ガスクロマトグラフ（HS-GC）法による尿中ジクロロメタン（DCM）の測定法を開発し、DCM 使用工場にて生物学的モニタリングを行った。尿中 DCM の検出限界は 0.01mg/l であり、個人暴露濃度と良く相関した。これにより許容濃度 50ppm に対応する尿中 DCM 濃度は 0.24mg/l と計算された。③トルエンジイソシアネート（TDI）の代謝物であるトルエンジアミン（TDA）の測定法を開発した。TDI 作業者の尿に応用したところ、2,6-TDA の最高値は 28.5 μg/l であった。非暴露者では TDA は検出されなかった。④ICP-MS（誘導結合プラズマ質量分析計）による血液・血漿・尿中鉛の測定法を開発し、鉛作業者の検体に応用した。ICP-MS では、サンプルを硝酸希釈するだけの簡便な前処理により測定できるため、汚染の影響が少ない正確な測定が可能である。血漿・尿などの低濃度鉛については、原子吸光光度法（AAS）による測定値よりも低い値が得られた。

平成 15 年度

① 除草剤メコプロップ中毒患者についてメコプロップとその代謝物の尿・血清中での測定法を確立した。HPLC により分離したピークの吸収およびマスス

ペクトル解析の結果より各成分を同定または推定した。これらの結果は中毒の病態解明に役立つほか、農薬作業者の健康管理にも利用可能な検査法となる。

② 金属水銀作業者の生物学的影響指標として尿中の未知ポルフィリン分画が利用できることを明らかにした。マンガン (Mn) 暴露については、血中での Mn 分子型について明らかにし、暴露指標としての利用可能性を明らかにした。

③ 幾何平均が ppm 以下の低濃度有機溶剤作業場で有用な生物学的曝露モニタリング項目として、それぞれの尿中代謝物である t, t-ムコン酸 (ベンゼン)、ベンジルメルカプツール酸 (トルエン)、総メチル馬尿酸 (キシレン) が有用であることを明らかにした。また、20 ppm 以下のヘキサン曝露でも遊離および total 2,5-ヘキサジオンが検査項目として利用できることを明らかにした。

④ 新築棟における病理検査室のホルムアルデヒド濃度については、パッシブサンプリングとアクティブサンプリングとの間に良好な相関を得るとともに、良好な作業環境にあることを明らかにした。⑤ TDI 暴露ラットの尿中代謝物の検索を行った結果、TDI の代謝には N-acetylation のほか、CH₃-oxidation、ring-hydroxylation が関与していることが示唆された。これらの尿中代謝物は加水分解なしに測定可能であるため、TDI 作業者の生物学的モニタリングとしての有用性を検討する予定である。

平成 16 年度

① 尿中 TDA の測定法を改善し、ルーチン分析可能な簡便・高感度な方法を確立した。分析に必要な尿量を 0.1ml、加水分解時間を 1.5 時間に減じ、内部標準物質に市販試薬を使用可能とした。本法を TDI 作業者に応用すると、作業後の尿中 TDA 濃度は TDI の個人曝露濃度と良好な相関が得られた。さらに尿をクレアチニンや比重で補正することにより相関の改善が認められた。本研究では 5ppb の 2,6-TDI 曝露に相当する尿中 2,6-TDA は 31.6 μg/gCre と計算された。本法による TDI 作業者の生物学的モニタリングが可能であり、TDI による健康障害の予防にも有効であると考えられる。② 血清中メチレンジアニリン (MDA) の測定について、0.1ml の血清を使用する簡便な方法を開発し、MDI に曝露した 3 名の作業者に応用した。血清中 MDA 濃度は対数的減少し、半減期は 16.9~42.5 日であった。本法による MDI 作業者の生物学的モニタリングが可能である。血清中 MDA の半減期は尿中 MDA よりも長く、タンパク質に付加している可能性があり、過去の曝露の推定にも役立つ利点がある。③ 有機リン系農薬の曝露指標として、尿中代謝物であるジアルキルリン酸について、ジメチルリン酸、ジエチルリン酸、ジエチルチオリン酸およびジエチルジチオリン酸の測定法を検討し、曝露を訴える患者尿に応用した。④ ヒ素系化学兵器処理作業者の曝露管理のために生物学的モニタリング法を検討した。トリクロロアルシン、ルイサイトの曝露については尿中無機ヒ素、ジフェニルクロロアルシン、ジフェニルシアノアルシンの曝露については尿中ジフェニルアルシン酸を被検物質とし、一斉分析するための HPLC-ICP-MS 法を検討した。

産業中毒は決して過去のものでなく、科学技術の進歩に伴い多様な形態で発生し、微量の化学物質による健康影響に悩む人も多い。さらに産業界に次々と導入される新規物質への低濃度慢性曝露が問題となっている。東京労災病院産業中毒センターへの相談内容をみても、ホルムアルデヒドやVOC、有機リン系殺虫剤などによる体調不良（過敏症を含む）について、相談や受診・検査を希望者する人が増加している。イソシアネートなど産業界で広く使用されている感作性物質について、診断・治療に役立つ曝露指標の提供を求められることも多い。最近ではヒ素系化学兵器の処理に従事する作業者の曝露管理についての依頼もあった。

このような勤労者の健康問題の悩みと医療に応えるには超微量の原因物質を

特定・分析する手法の開発研究が必要であり、労働安全総合研究事業の課題の一つと考えられる。本研究の目的は、低濃度の化学物質に慢性曝露している作業員、過敏症患者、作業事故による曝露者などにおいて、原因物質の超高感度検出と体内動態の解明を行い、健康障害の予防と治療に役立つ検査法（生物学的モニタリングも含む）を開発することである。

本研究の成果は、産業現場における化学物質による健康障害の診断と治療に役立つ情報を提供し、起因物質の曝露低減化に役立つものである。また、快適作業環境形成および有害物質取り扱い作業員の不安解消と健康問題解決に寄与し、勤労者の保健・医療の向上に貢献するものである。

1. 産業中毒の予防と診断のための生体試料中有害物質及びその代謝物・付加体の超微量分析手法の開発研究

主任研究者

坂井 公（平成 14、15 年度） *東京労災病院産業中毒センター センター長
森田陽子（平成 16 年度） *東京労災病院産業中毒センター 医師
（*独立行政法人 労働者健康福祉機構）

(1) 平成 14 年度

研究要旨

①数 ppm 以下の低濃度有機溶剤使用職場での調査から、生物学的モニタリングとしての血中トルエン、血中キシレンの有効性を確認した。新築医療機関での揮発性有機化合物（VOC）濃度の測定を行い、厚生労働省の室内空気汚染の指針値より低いことを確認した。②ヘッドスペース・ガスクロマトグラフ（HS-GC）法による尿中ジクロロメタン（DCM）の測定法を開発し、DCM 使用工場にて生物学的モニタリングを行った。尿中 DCM の検出限界は 0.01mg/l であり、個人暴露濃度と良く相関した。これにより許容濃度 50ppm に対応する尿中 DCM 濃度は 0.24mg/l と計算された。③トルエンジイソシアネート（TDI）の代謝物であるトルエンジアミン（TDA）の測定法を開発した。TDI 作業者の尿に応用したところ、2,6-TDA の最高値は 28.5 μg/l であった。非暴露者では TDA は検出されなかった。④ICP-MS（誘導結合プラズマ質量分析計）による血液・血漿・尿中鉛の測定法を開発し、鉛作業者の検体に応用した。ICP-MS では、サンプルを硝酸希釈するだけの簡便な前処理により測定できるため、汚染の影響が少ない正確な測定が可能である。血漿・尿などの低濃度鉛については、原子吸光光度法（AAS）による測定値よりも低い値が得られた。

A. 研究目的

①数 ppm 以下の低濃度有機溶剤曝露における血中有機溶剤濃度の有用性、新築医療機関における揮発性有機化合物濃度の測定、②尿中 DCM による曝露作業者の生物学的モニタリング③TDI 曝露作業における尿中代謝物の測定法の確立、④ICP-MS による血漿鉛の測定法の開発と

血中・尿中鉛濃度との関連、について研究を行った。

1. 有機溶剤および揮発性有機化合物（VOC）

低濃度の有機溶剤を多種類使用する事業所として仏壇・漆器製造業がある。この業種における健康診断に有効な生物学

的モニタリングの手法を確立する目的で取扱溶剤の調査、個人暴露濃度と血中溶剤濃度などの測定を行った。

新築建造物の、内装材（壁材、床、接着剤）や家具などから発生する VOC は、ヒトへの健康影響を及ぼす可能性があるとして注目されている。当施設では、昨年 4 月に新築棟への移転が行われたのを機会に、新築棟の VOC についての基礎データの収集を目的とし、室内 VOC 環境調査を行った。

2. ジクロロメタン

ジクロロメタン(DCM)は油脂、樹脂、ゴムなどの溶剤、冷媒、ペイント剥離剤などとして広く使用されている他、製造禁止となった 1,1,1-トリクロロエタンの代替溶剤として機械部品の脱脂洗浄としての用途が増加している。ジクロロメタンは高濃度暴露での中枢神経影響のほか、肝・腎での発がん性も疑われているため、低濃度暴露での生物学的モニタリングも必要と考えられる。この目的のため、本研究ではヘッドスペースガスクロマトグラフ法(HS-GC)により DCM 作業員尿の高感度測定法を開発した。

3. トルエンジイソシアネート(TDI)

トルエンジイソシアネート (toluene diisocyanate) 略して TDI は、刺激臭があり、常温では白色～淡黄色の液体である。TDI にはイソシアネート基の位置により 6 種類の異性体があるが、産業現場では 2,4-、2,6-の 2 種類の異性体の混合物が使用されている。主な用途は、ポリウレタン樹脂、塗料、接着剤、ゴム、繊維処理剤等である。TDI には皮膚や粘膜の刺激作用があり、皮膚に直接接触すると、化学火傷、接触皮膚炎を起こすほか、眼に暴露すれば流涙、炎症、角膜炎を生

じることがある。吸入した場合は咳、分泌亢進、胸痛、呼吸困難、重篤な場合には肺水腫を引き起こすこともある。また、TDI には感作性があり、職業性喘息を引き起こす物質としても知られている。我が国でも TDI による急性および慢性中毒例がいくつか報告されている。TDI は体内で代謝され、それぞれが対応するトルエンジアミン (toluenediamine、TDA) の異性体となるので、これらを測定することによる TDI の生物学的モニタリングが可能と考えられる。本研究では、超低濃度の TDA の測定法の開発をめざしてガスクロマトグラフ質量分析装置 (GC-MS) を用いた TDA の簡易な分離測定法を検討し、実際の作業員に適用した。

4. 重金属 (血漿鉛)

血漿鉛は活性鉛として細胞内鉛プールと平衡関係にあり、体内鉛のコンパートメント (骨、軟部組織、血球など) 間の鉛の移動に直接関与している。血漿鉛は体内を循環し、内因性鉛曝露に関与して軟部組織 (骨髄、腎、脳など) における鉛の毒性の原因となる。このように重要な血漿鉛であるが、血中鉛の 98% は赤血球中に存在するためにその濃度は低く、従来の原子吸光法による測定は低曝露濃度の検体測定は難しかった。本研究では、高感度分析機器である ICP-MS を用いて超低濃度の血漿鉛の測定法を開発し、血中鉛、尿中鉛との関連についても明らかにし、鉛の生物学的曝露指標としての血漿鉛の意義を明らかにした。

B. 研究方法

1. 有機溶剤および揮発性有機化合物 (VOC)

対象は東北地方の 5 つの仏壇・漆器工

場とそこに働く 82 名の作業員である。健康診断時に使用溶剤の調査とそれに対応する尿中代謝物濃度の検査に加え、血中の溶剤濃度の測定による生物学的モニタリング実施した。有機溶剤の尿中代謝物濃度の測定は一般的な液体クロマトグラフ(HPLC)により、血中トルエンおよびキシレンはヘッドスペースガスクロマトグラフ(HS-GC)(機種:HS-40、横河-GC14A、島津)により測定した。また有機溶剤の個人暴露濃度は有機ガスモニターにて呼吸域の空気採取して測定した。各作業所で使用する有機溶剤、樹脂などについてヘッドスペースガスクロマトグラフ質量分析計(HSGC-MS)(機種:AutoSystemXL、TurboMass、PerkinElmer社)による成分の同定を行った。

新築医療機関の VOC 調査は東京労災病院の新棟において行った。調査した VOC 成分はトルエン、ホルムアルデヒドを中心とする 4 種類である。調査は 2002 年 4 月移転の後 6 月～9 月と、2003 年 1 月に実施した。新築棟は鉄筋 7 階建であり、地下 1 階(病歴室、栄養管理室)、3 階(事務室、検査室、シックハウス科クリーンルーム)、6 階(病室)の各部屋とその廊下で測定を行った。測定は厚生労働省の標準的な方法によった。トルエン、キシレン、スチレンは 30 分間に 3 リットルの空気採取し、固相吸着-加熱脱着-ガスクロマトグラフ質量分析法によった。VOC の捕集には Supelco の AirToxics 管(StainlessSteel、Prepacked ATDTubes Pk/10)を用い、加熱脱着-GC-MS 法により測定を行った。内部標準として d8-トルエンを使用した。ホルムアルデヒドはアルデヒドサンプラー(DNPH XPoSure、Waters 社)を用いて 30 分間、30L の空気を捕集し、HPLC(LC-10A、島津)により分析した。

2. ジクロロメタン(DCM)

対象は印刷工場の 95 名の作業員(男子 50 名、女子 45 名)である。DCM は機械に付着したインクのふき取りやローラーや刷毛などの洗浄に使用されている。午後の作業終了後にスポット尿を採取した。数名については午前、午後の作業中を通してと、休憩後、夜の残業後、さらに翌朝までのスポット尿を採取した。空気中の DCM の混入をできるだけ避け、紙のカップに採尿した後、1 分以内にテフロンスクリーキャップ付きのねじ口試験管(16ml)にほぼ満杯に移した。この検体は測定まで冷蔵し、採尿当日から翌日にかけて測定を行った。一部は 4 日後に再測定し、保存の影響をみた。

尿中 DCM は HS-GS (HS-40、横河と GC-17A、島津)により測定した。尿 1 ml を 20ml の GC バイアルに入れ、60℃で 30 分保持した後、ヘッドスペースのガスを GC に注入した。カラムは J&W 社の DB-624 (60m、内径 0.32mm、膜厚 1μm)を使用し、注入口、検出器の温度はそれぞれ 200℃、250℃である。カラムは初温 60℃から 180℃まで毎分 10℃で昇温した。30 サンプルの測定の前後に 2mg/l の標準液(水溶液)をはさんで検量を行った。

各作業員の呼吸域の気中 DCM の時間加重平均(TWA)を求めるために、3M のパッシブサンプラー(#3500 と #3520)を作業時間中の各人の襟元に装着した。作業終了直後にバッチを回収し、二硫化炭素により DCM を抽出した。抽出液の 1μl を GC-FID (G3000、日立)に注入して DCM の測定を行った。カラムは GL Science 社の TC-WAX (100m、内径 0.53mm、膜厚 1μm)を使用し、注入口、検出器の温度はそれぞれ 150℃、180℃である。カラムは初温 50℃で 10 分間保

持し、50℃から 100℃まで毎分 2℃で昇温した。

3. トルエンジイソシアネート(TDI)

対象は TDI を使用する楽器製造工場の作業員 32 名(暴露群)と非暴露者 9 名(対照群)のスポット尿である。採尿後すみやかに冷凍し、解凍は測定直前に行った。TDA の標準品は東京化成工業の 2,4-TDA、3,4-TDA、2,6-TDA を用いた。内部標準物質の m-および p-キシレンジアミン(m-, p-xylenediamine、m-, p-XDA) と誘導体化試薬のヘプタフルオロ-n-酪酸無水物 (heptafluoro-n-butyric anhydride, HFBA) も同様である。ジエチルエーテル、水酸化ナトリウム、硫酸は和光純薬工業の特級試薬を用いた。試薬の調整や前処理には Mill-Q システム (Millipore) による純水を使用した。

ふたつき試験管(16ml)に尿 1ml をとり、内部標準物質として m-XDA、p-XDA 混液(各 2ppm) 0.1ml と濃硫酸 0.2ml を加えてよく混和し、90 分間煮沸した。冷却後、8N の水酸化ナトリウム溶液 1ml を加えてよく混和し、ジエチルエーテル 2ml を加えて 20 分間振とう抽出した。5 分間の遠心分離(3,000rpm)後に上層を分取し、窒素を吹き付け濃縮乾燥した。これをトルエン 500 μ l で溶解し、HFBA を 25 μ l 加え 55℃温浴中で 1 時間加熱し TDA、XDA を誘導体化した。これを再度窒素で濃縮乾燥してトルエン 200 μ l に再溶解し、GC-MS (QP5050A、島津)による測定に供した。

カラムは J&W 社の DB-5 (30m、内径 0.32mm) を使用し、サンプル 1 μ l をスプリットレスで注入した。カラムは初温 150℃で 1 分保持の後、毎分 10℃で昇温し、終温 280℃で 1.5 分保持した。インターフェース温度は 280℃である。測定は陰イオン化学イオン化法

(negative ion chemical ionization: NCI) により選択イオン検出 (selective ion monitoring: SIM) を行った。反応ガスにイソブタンを使用した。XDA の誘導体は m/z = 508、TDA の誘導体としては m/z = 494 を選択測定した。

4. 血漿鉛

対象はバッテリー解体工場とガラス工場に勤務する 69 名の男子鉛作業員であり、健康診断時にスポット尿と静脈血を採取した。尿は硝酸処理し超純水で洗浄したポリプロピレン容器に採取し、血液はヘパリン 5ml 管に真空採血を行った。血漿は全血を採血後 30 分以内に血漿を遠心分離し、硝酸処理済みのポリプロピレンチューブに保存した。尿、血液、血漿は測定まで -20℃で保存した。

前処理として、全血 30 μ l を 270 μ l の純水で溶血し、1.2ml の 0.15N 硝酸(超高純度試薬: TAMAPURE-AA-10、多摩化学)と混合した。同様に血漿 300 μ l を 1.2ml の 0.15N 硝酸と、尿は 30 μ l を 2.4ml の 0.15N 硝酸と混合した。内部標準物質としては Bi を添加した。測定は結合誘導プラズマ質量分析計 (ICP-MS) (機種: PMS-2000、横河)で行い、²⁰⁸Pb と ²⁰⁹Bi をモニターした。ICP-MS による測定値との比較のため、一部の検体については原子吸光法 (AAS) による測定も行った。

(倫理面への配慮)

本研究において使用した生体試料(尿及び血液)は特殊健康診断の際に採取されたものである。採血・採尿に当たっては作業員個人に研究目的と個人情報の保護について十分に説明した。具体的には当該項目以外の目的に使用せず研究の終了後には試料を破棄すること、結果については個人の情報として公表されること

がなく不利益の生じないこと、採血による危険性のないことなどを説明し、承諾の得られた対象者にのみに限って試料の提供を受けた。従って、倫理面での問題が生じないと判断できる。

C. 結果

1. 有機溶剤および揮発性有機化合物 (VOC)

仏壇・漆器製造工程は大きく①木地、②吹き付け・塗装、③研磨、④下地・木地修理、⑤金箔貼り、⑥組立に分けられ、②ではスチレン・キシレン、④ではキシレンを含むペースト状のパテ、⑤ではホワイトガソリンが多用されていた。②の工程は別室で局所排気装置の中で防護マスクをつけて行われているが、これ以外の作業は同じ部屋で行われていた。尿中馬尿酸、メチル馬尿酸濃度は比較的 low、1名のみが分布 2 となった。トルエンの個人曝露濃度は 6ppm 以下であり、尿中馬尿酸濃度との間には相関がみられず、血中トルエン濃度との間に相関が認められた (図 1)。一方、キシレンの個人曝露濃度と尿中メチル馬尿酸濃度は良く相関したが、血中キシレンとの関係では、作業場によって相関がみられない所もあった。使用溶剤などの成分分析の結果は図 2 に示す。ホワイトガソリンの成分としてベンゼンやヘキサンも含まれていることがわかった。スチレン樹脂を利用したパテからはスチレンが高濃度で検出された。

新築医療機関において 6 月後半に行った VOC の調査では、すべての測定値は厚生労働省による室内空気汚染の指針値 (トルエン 70ppb、キシレン 200ppb、スチレン 50ppb、ホルムアルデヒド 80ppb) の範囲内にあった (図 3)。6 階では、病室 (個室) と病室廊下の VOC

濃度はほぼ同じであり、トルエン、ホルムアルデヒドが約 20ppb、キシレン 2.5ppb、スチレンは 1 ppb 未満であった。一方、病室のクローゼット内のスチレン濃度は 5.2ppb となり、病室の 7-10 倍であったが、指針値のほぼ 1/10 の濃度であった。3 階の事務室は病室よりも低い値であった。シックハウス科クリーンルーム (診察室) の VOC はトルエン 0.2ppb、ホルムアルデヒド 0.6ppb、キシレン・スチレンともに 0 であった。病理検査室では、キシレン濃度が高く 82.3ppb であったが指針値未満である。病歴室、廊下ともに奥で高い濃度となり、病歴室奥は病室と同程度、栄養管理室は事務室と同程度であった。3 階事務室で室内への供排気口で空域汚染物質の濃度を測定したところ、供気口のトルエン濃度は外気のそれ (2.0ppb) とほぼ同じであった。しかし排気口では 10ppb 程度となり、この差は室内からの発生によると考えら得る。部屋の換気回数 (4 回/時間) と室内気積をもとに室内トルエンの発生量を試算した結果、時間あたり 6.4mg のトルエンの発生が考えられた。

一日の中での VOC の変動を調べると、多くの場合は午前よりも午後に高濃度となった。7 月後半の外気温が 30℃を越える晴れの日には VOC の測定では主要な VOC であるトルエンは時間の経過とともに上昇し、夕方 16 時には病室と廊下でそれぞれのピーク濃度である 82.6ppb、70.8ppb が測定された。この 2 点は指針値 70ppb を超えるものであったが、今回の調査のすべての測定値において指針値を越えたのはこの 2 点だけである。いずれも翌朝には 20ppb~30ppb に低下した。同時に測定したキシレン、スチレンも経時的に上昇したが、翌朝にはトルエン同様に低下した。8 月と 9 月の測定では病室、廊下ともに最高値が 30ppb 程度にま

で低下し、2003年1月の測定では10ppb以下となった。

旧棟の採液室は7月末に内装工事があり塗装が行われたので、その日を0日としてトルエン濃度を経時的に測定した所、1週間後に30ppb超であったが2ヶ月で約5ppbにまで低下した。

2、ジクロロメタン(DCM)

標準液および作業尿のクロマトグラフでは、DCMの保持時間はおよそ5.75分であった。尿に添加したDCM(0.6mg/l)の回収率は99.8±5.3%(n=10)、検出限界は0.01mg/l(S/N=2)、検量線は2mg/lまで直線性を示した。尿をテフロンスクリーキャップ付きのねじ口試験管に95%以上満たした状態で4℃保存した場合、4日間以内ではDCMの減少はほとんどみられずに測定可能であった。

作業の前後での尿中DCM濃度を経時的に測定した作業尿では、尿中DCM濃度は午前の作業開始と共に上昇し、昼休み、夕食の休みには曝露の低下に伴い速やかに低下した。3名の作業尿について夜の9時以降の減衰曲線から半減期を計算すると210分から400分であった。

DCMの個人曝露濃度(x)と尿中DCM濃度(y)との相関($y=ax+b$)は、全体(n=95)で $y=0.0037x+0.0545(r=0.924)$ (図4)、男子は $y=0.0038x+0.0442(r=0.887)$ 、女子は $y=0.0036x+0.0680(r=0.941)$ となり、男女間に相関の有意差はなかった。この場合の相関係数は男女共に、尿を比重およびクレアチニンにより補正しても改善されず、むしろ低下傾向にあった。

3、トルエンジイソシアネート(TDI)

ジエチルエーテルによるトルエンジアミン(TDA)の抽出効率に及ぼす抽出液

のpHの影響をみるために、抽出の前に加えるアルカリの量を検討した。加水分解後の尿(約2ml)に種々の量の水酸化ナトリウム溶液(10N)と水を計2mlとなるように加えて抽出した時の、GC-MSクロマト上のTDAピーク面積の変化を調べた。尿に添加したTDAの抽出では、水酸化ナトリウム(10N)が1.6ml、水0.4mlの場合が最も高いピーク面積となったため、ルーチン測定には加水分解後の尿(約1ml)に8Nの水酸化ナトリウム溶液1mlを加えることとした。TDAを水に添加した場合も同様の結果が得られた。一方、複数の尿にTDAを添加して測定を行ったところ回収率に違いがみられた。これらの結果より、尿検体の測定には標準添加法を用いることとした。また抽出溶剤にトルエンを使用したところ、抽出効率が低下した。

TDA3種の誘導体の検出にはすべて $m/z=494$ を測定するが、3,4-, 2,6-, 2,4-の順に溶出するため、分離測定が可能である(図5)。XDA2種の誘導体は $m/z=508$ を用い、どちらも内部標準として用いることが可能である。TDA誘導体の保持時間は、3,4-, 2,6-, 2,4-の順にそれぞれ6.7分、7.4分、7.6分である。水と尿に2,6-TDAと2,4-TDAを添加して検量線を検討したところ、水・尿ともに $40\mu\text{g/l}$ まで直線性を示した。検出限界は $0.1\mu\text{g/l}$ である。

TDA作業尿(曝露群)32名の2,6-TDAの範囲は0.1~28.5(平均1.95) $\mu\text{g/l}$ 、2,4-TDAは0~5.1(平均0.79) $\mu\text{g/l}$ であった(図6)。非曝露者(対照群)9名のうち8名の2,6-TDA、2,4-TDA濃度は検出限界以下であり、1名のみが約 $0.1\mu\text{g/l}$ であった。

4、血漿鉛

水、全血、尿に鉛を添加してICP-MS

による測定を行ったところ、全血は 250～1500 $\mu\text{g/l}$ まで、尿は 25～2500 $\mu\text{g/l}$ まで直線性を示した。血漿はより低濃度の範囲を検討し、0.5～20 $\mu\text{g/l}$ まで直線性を示した。検出限界 (blank の SD の 3 倍) は 0.05 $\mu\text{g/l}$ である。20 名の血漿に 10 $\mu\text{g/l}$ 相当の鉛を添加した時の回収率は $105.9 \pm 4.3\%$ 、12 名の血液に 500 $\mu\text{g/l}$ 相当を添加した場合は $100.0 \pm 1.2\%$ 、8 名の尿に 200 $\mu\text{g/l}$ 相当を添加した場合は $101.5 \pm 2.2\%$ であった。

ICP-MS による測定では 69 名の血漿鉛濃度は 1.87 ± 2.26 (範囲 0.25～17.18) $\mu\text{g/l}$ 、53 名の全血鉛は 276 ± 186 (範囲 50～698) $\mu\text{g/l}$ 、尿鉛は 47.4 ± 42.6 (範囲 7.3～200.8) $\mu\text{g/l}$ であった。全血は 53 名すべてにおいて AAS による測定を行い、測定値は 270 ± 183 (範囲 32～724) $\mu\text{g/l}$ であった。血漿鉛と尿鉛はそれぞれ 19 名、15 名について AAS による測定も行い、ICP-MS による測定値とそれに対応する AAS による測定値は血漿鉛で 2.67 ± 1.34 (範囲 0.58～5.32) $\mu\text{g/l}$ および 7.2 ± 2.7 (範囲 3.2～12.5) $\mu\text{g/l}$ 、尿鉛で 95.7 ± 44.9 (範囲 24.2～200.8) $\mu\text{g/l}$ および 92.5 ± 41.4 (範囲 26.1～175.9) $\mu\text{g/l}$ であった。ICP-MS による測定値 (x) と AAS による測定値 (y) の関係については、全血鉛で $y = 1.006x + 7.89$ ($r = 0.987$) と非常に良い相関を示したが、血漿鉛では $y = 1.41x + 3.4$ ($r = 0.699$) と AAS 法で高い値となった。尿中鉛では $y = 0.836x + 12.5$ ($r = 0.934$) であり、低濃度で AAS 法による値が高くなる傾向があった。

ICP-MS による測定値で血漿、全血、尿中鉛の関係を図 7 に示す。血漿鉛 (y) は全血鉛 (x) の上昇に伴い指数関数的に上昇した ($y = 0.392e^{0.0039x}$, $r = 0.933$, $n = 53$)。尿中鉛 (y) も全血鉛 (X) の上昇に伴い指数関数的に上昇した

($y = 11.78e^{0.0035x}$, $r = 0.817$, $n = 49$)。血漿鉛 (y) と尿中鉛 (x) の相関は直線的であった ($y = 0.219x + 0.481$, $r = 0.657$, $n = 49$)。

D. 考察

1. 有機溶剤および揮発性有機化合物 (VOC)

仏壇・漆器製造の各工程で使用されている主な溶剤の種類を調べれば、健康診断の際の生物学的モニタリングに役立てることができる。調査以前は、トルエン・キシレンの使用が予想されていただけであるが、調査の結果、スチレンとヘキサンの使用も多いことがわかった。この結果は今後の健康診断時の尿中代謝物の項目を設定するのに役立つこととなる。尿中馬尿酸はトルエン暴露以外の要因 (安息香酸を含む飲食物) でも増加するため、今回対象となった作業場のように低濃度の暴露における生物学的モニタリングには適さないが、キシレンの代謝物である尿中メチル馬尿酸は飲食物の影響はほとんどないため、数 ppm 程度の暴露の場合でもモニタリングに有効であった。一方、血中トルエン・キシレンは数 ppm 程度の個人暴露濃度ともよく相関し、生物学的モニタリングとして有効である。一部の作業場で血中キシレンと個人暴露濃度との相関がみられないことがあったが、これは作業条件や採血のタイミングによると思われる。

新築棟の病室、廊下、シックハウス科、検査室、事務室、地下において VOC 測定を行い、VOC 濃度は現在いずれも指針値よりも大幅に低下していると考えられた。この中での特徴として、クローゼット内でスチレン、ホルムアルデヒドが高い傾向があったが、これはクローゼットからは溶剤が抜けにくいことを示してい

る。病室の VOC よりも事務室のそれが低い理由として、事務室は人の出入りが激しいことと、換気回数が多いことにより VOC の減少も早いと思われる。シックハウス科クリーンルームは非常に VOC 濃度が低いことが証明された。病理検査室では使用溶剤を反映してキシレンが高値であった。病歴室、廊下ともに奥で高い濃度となった原因として病歴室の奥には新設のカルテ棚が設置されていたため、それによる VOC の発生が高くなったと考えられた。気温の上昇とともに、VOC が上昇し、4 ヶ月間のべ数百回の測定で、7 月後半の 16:00 の病室と廊下の 2 点のみが基準値を超えていたが、翌朝には元のレベルにまで低下したことから換気の効率もよいことがわかる。8 月～9 月になると発生量も減少し、最高でも 30ppb 程度となり、2003 年 1 月の測定では 10ppb 以下と非常に低濃度となった。工事担当者に問い合わせた結果、新築棟の壁紙やタイル、天板、接着剤などは、デンブンのりや、グラスウールなどホルムアルデヒドの発生が少ない素材が使用されていることがわかった。塗料についても水溶性を使用し、乾いていく際の有機溶剤の発生を極力抑えていることがわかった。

2. ジクロロメタン (DCM)

本研究で開発した方法により尿中 DCM の HS-GC により簡便な測定が可能になった。尿中 DCM 濃度の検出限界は 0.01mg/l であった。DCM の個人暴露濃度 (時間加重平均) と尿中 DCM 濃度との相関から、許容濃度の 50ppm 暴露に相当する尿中 DCM 濃度は 0.24mg/l と計算されることから、本法は DCM 暴露の検出に十分な正確性をもつといえる。これは ACGIH (アメリカ労働衛生専門家会議の TLV (Threshold Limit Value:許

容濃度)でもある 50ppm に対応する BEI (Biological Exposure Index:生物学的暴露指標) が 0.2mg/l と定められていることと合致する。

本研究では尿中 DCM 濃度と個人暴露濃度との間に相関係数 0.924(n=95)の良好な関係がみられた。Ukai らは午後の 4 時間の作業中の個人暴露濃度(x)と作業後の尿中 DCM 濃度(y)との間に $y = 0.00372x + 0.0173$ (r=0.865) の関係を報告しているが、これは今回の結果と合致する。Ghittori らも尿中 DCM と気中 DCM との関係を報告しているが、その相関式は今回のデータと Ukai らの報告とは異なる。

尿中 DCM 濃度と個人暴露濃度との相関係数は尿を比重やクレアチニンで補正することによっても向上せず、むしろ低下する。これはスポット尿が何も補正することなく DCM 暴露の評価に有効であることを示している。Ukai らの報告も同様である。尿を補正することにより気中溶剤との相関が低下する例として、メタノール、メチルエチルケトン、アセトン、トルエンなどが知られている。トルエンに関しては、代謝物である馬尿酸の場合は補正により相関係数の向上がみられる。一般的に溶剤の尿中排泄は水分バランスによって影響されないが、水溶性である代謝物は影響を受けるためと考えられる。

3. トルエンジイソシアネート (TDI)

TDI には感作性があるためその許容濃度は非常に低く設定されている。日本産業衛生学会では、2,4-TDI と 2,6-TDI の和として、許容濃度 (1 日 8 時間、1 週 40 時間の場合の当該物質の平均暴露濃度) を 0.005ppm (0.035mg/m³)、最大許容濃度 (この暴露濃度以下ならば健康上の悪い影響がみられないとされる濃度、

実際には最大暴露濃度を含む5分までの測定で得られる最大値)を0.02ppm (0.14mg/m³)と提案している。ACGIHは2,4-TDIのTLVを0.005ppm、STEL(Short Term Exposure Limit: 短時間暴露限界、15分間)を0.02ppmと勧告している。近年、実際に体内にとりこまれたTDI量を測定して健康障害の予防に役立つ生物学的モニタリングの手法の開発が試みられてきている。この目的のため代謝産物である尿中TDAの測定が行われているが、TDIの許容濃度が低いことから尿中TDAの濃度もppbレベルと非常に低く、測定には煩雑で時間のかかる前処理が必要とされてきた。

Sandstromらは2mlの尿を3mlの6N塩酸で処理したが、加水分解にovernight (=16時間程度)と長い時間を要し、水酸化ナトリウムで強アルカリ化したTDAをトルエンで抽出しGC-MSで測定している。その後、Maitreらは12Nの塩酸を用いて加水分解時間を2時間に短縮したが、トルエンによる2回の抽出を必要としている。Lindらは加水分解に硫酸を用いたが16時間の加水分解とトルエン抽出を行っている。本研究では、加水分解に硫酸を用い、有機溶剤への抽出効率を検討し、トルエンに替えてジエチルエーテルで抽出を行った。これにより抽出効率が向上し、測定に必要な尿量を1mlに減じ、加水分解時間も1.5時間に短縮することができた。本法によるTDAの検量線は水、尿ともに良好であり、3種のTDAは分離測定可能であった。

本研究で確立した方法によってTDI暴露群と非暴露対照群の尿中TDAの測定を行ったところ、暴露群の尿中にはTDAが測定されたが、対照群にはほとんど検出されなかった。Maitreらは気中2,6-TDI濃度の時間加重平均が9.5から

94μg/m³の工場で9名の作業者について尿中TDAによる生物学的モニタリングを行い、尿中2,6-TDA濃度は6.5から31.7μg/gCreであったと報告している。本研究では工場の気中TDI濃度の測定を行っていないが、Maitreらの工場よりも低い暴露であったと予想される。

4. 血漿鉛

本研究で開発した方法により3種類の鉛暴露指標、血漿鉛(PbP)、血液鉛(PbB)、尿中鉛(PbU)のICP-MSによる簡便な測定が可能となった。測定のための前処理は血漿、全血、尿をそれぞれ0.15N硝酸で5倍、50倍、80倍に希釈するのみである。この3指標はAASによる測定も行い、測定値の比較を行った。全血についてはICP-MSとAASによる値は良く相関したが、血漿鉛の場合、AASの値が2倍程度高くなった。特に低濃度の場合の差は顕著で最高で9倍にも達した。AASによる測定は血漿から鉛をキレート抽出する必要があり、そのための操作の煩雑であるために前処理中に外部鉛による汚染が起こる可能性が高いためと思われる。尿中鉛についての関係では、低濃度の場合、AASでは灰化などの操作により汚染の比重が大きくなり測定値が高くなる可能性があるが、高濃度ではICP-MSよりも低くなっている。このようにICP-MSによる測定は簡易かつ低濃度の測定も可能であることから、将来的により広く使用されるようになると考えられる。

SchutzらはICP-MSによる測定により、Pb-Bの増加と共にPbP/PbB比が上昇すること、すなわちPbBとPbPの間に対数関係があることを報告している。本研究の結果はこれと一致する。また400μg/lのPbBに対応するPbPは2.2μg/lであるとしており、これも本研究で

の値 $1.9 \mu\text{g/l}$ に近い。しかし彼らはその報告の中で PbU については検討していない。PbP は生物学的活性鉛であり、すべての組織や器官の細胞外鉛プールと平衡を保っている。一般に PbP 濃度は PbB 濃度の 1% 未満と低いが、この比率は PbB の上昇と共に増加する。Bergdahl らは PbP、PbB と骨鉛の測定を行い、骨鉛の上昇によっても PbP/PbB 比が増加することを示した。彼らは $400 \mu\text{g/l}$ の PbB に対応する PbP として $6.7 \mu\text{g/l}$ を報告しているが、これは本研究や Schutz らの報告の 2-3 倍の値である。

成人では体内鉛の 90% 以上は骨に存在し、また骨鉛の半減期は数年以上と非常に長いため、骨鉛は内因性の鉛の指標であり、外部暴露の指標には適さない。一方、血漿鉛はごく最近の鉛暴露の指標であり、PbB よりもむしろ PbU に直接関係している。内因性鉛と外因性鉛の関係を検討するためには、PbP、PbB、骨鉛のほかに PbU との関係もみる必要がある。本研究は、ICP-MS による高感度な測定を行った結果、PbP、PbB、PbU の 3 指標の関係を明らかにできた。

Hirata らも PbP、PbB、PbU の 3 指標の関係を検討しているが、方法に AAS を用いている。彼らは PbB と PbP との関係を直線関係としており、本研究および Schutz ら、Bergdahl らによる対数関係の結果とは異なる。また、 $400 \mu\text{g/l}$ の PbB に対応する PbP は $4.5 \mu\text{g/l}$ と計算され、これも本研究と Schutz、Bergdahl らの値の約 2 倍である。同様に $400 \mu\text{g/l}$ の PbB に対応する PbU は $99 \mu\text{g/l}$ で本研究での値 ($48 \mu\text{g/gCre}$) の倍である。これらの違いは測定法の違いと研究対象集団の PbB 濃度に低濃度暴露者がいないこと (PbB 濃度 $308 \sim 1020 \mu\text{g/l}$) などによると考えられる。

E. 結論

低濃度有機溶剤暴露の生物学的モニタリングとして血中トルエン・血中キシレンの有効性が確認されたが、採血時の条件などには注意を払う必要がある。使用溶剤の成分を調査することにより尿中代謝物の測定項目の見直しの必要なことが分かった。

調査した新築医療機関の VOC 濃度は厚生労働省の室内空気汚染の指針値よりも大幅に低下しており、有機溶剤の発生が少ないクロス、天井、壁塗り、タイルを使用している効果である。

DCM 使用作業者の生物学的モニタリングのため、HS-GC による尿中 DCM の簡便な測定法を開発した。尿採取と保存法の検討により採尿後 4 日以内であれば測定が可能となった。本法による尿中 DCM と個人暴露濃度は良く相関し、尿濃度を補正する必要はない。

本研究で得られた方法を尿中 TDA の測定に応用することにより、従来法に較べ使用する尿量と加水分解時間を減らすことができた。本法により実際の尿検体の測定を行ったところ、TDI 作業者の尿には代謝物である TDA が検出され、非暴露者にはほとんど検出されなかった。本法により TDI 作業者の生物学的モニタリングが可能と考えられる。

ICP-MS を用いた簡便な測定により、血液、血漿、尿中の 3 つの暴露指標の関係を検討することができた。前処理は硝酸希釈するだけの簡便な方法であるため、汚染の影響も少なく、特に血漿鉛において AAS よりも正確な測定が可能となった。ICP-MS 法の導入により体内の鉛動態のより正確なモニタリングが可能になると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

(a) 学会誌など

1) Sakai T, Morita Y, Wakui C.

Biological monitoring of workers exposed to dichloromethane, using head-space gas chromatography. *J Chromatogr B* 778: 245-250, 2002.

2) Sakai T, Morita Y, Araki T.

Determination of lead in plasma, whole blood, and urine by ICP-MS and the relationships among the three exposure indices. *Jpn J Occup Med Traumatol* 51: 50-57, 2003.

3) 森田陽子、坂井 公、Yangho Kim.

GC-MS によるトルエンジイ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, 2003. (印刷中)

4) Sakai T, Morita Y, Kim Y, Tao Y.

LC-MS determination of urinary toluenediamine in workers exposed to toluenediisocyanate. *Toxicol Letter* 134: 259-264, 2002.

5) Sashiyama H, Irie Y, Ohtake K,

Nakajima K, Yoshida H, Sakai T. Acute renal failure and hearing loss due to sodium bromate poisoning: a case report and review of literature. *Clin Nephrol* 58: 455-457, 2002.

6) 坂井 公、大菅俊明、森田陽子.

産業中毒領域における労災病院専門センターとしての産業中毒センターと産業保健推進センターおよび産業保健推進センターとの連携活動について. *日本職業・災害医学会会誌* 50:385-39, 2002.

7) 森田 陽子、坂井 公、大菅俊明.

産業中毒センターの情報提供と分析活動. *日本職業・災害医学会会誌* 50:340-344, 2002.

8) 市川博雄、坂井 公、堀部有三、利栄治、河村 満. 大脳基底核と脳幹に左右対称性のMRI病変をみとめた慢性臭化メチル中毒の1例. *臨床神経学* 41: 77-81, 2002.

(b) 一般・啓蒙誌

1) 坂井 公. 産業中毒. 働く人の安全と健康 3: 396-397, 2002

2) 坂井 公. 最近の産業中毒相談物質とその特徴. 働く人の安全と健康 3: 672-674, 2002.

3) 坂井 公. 産業中毒データベースの構築と活用. 働く人の安全と健康 3: 776-778, 2002.

4) 坂井 公. 産業中毒分野における生物学的モニタリングの活用. 働く人の安全と健康 3: 880-882, 2002

5) 坂井 公. 身近で起きる化学物質中毒. 安全スタッフ, 4.15号, p.8-15, 2002.

6) 坂井 公. アセトニトリル. 安全スタッフ, 5.15号, p.32-33, 2002.

7) 坂井 公. 臭化メチル. 安全スタッフ, 5.25号, p.32-33, 2002.

8) 坂井 公. アクリロニトリル. 安全スタッフ, 6.5号, p.32-33, 2002.

9) 坂井 公. ヒ素. 安全スタッフ, 6.25号, p.28-29, 2002

10) 坂井 公. 水銀. 安全スタッフ, 7.5号, p.32-33, 2002.

11) 坂井 公. 鉛. 安全スタッフ, 7.25号, p.30-31, 2002.

12) 坂井 公. ダイオキシシン. 安全スタッフ, 8.5号, p.46-47, 2002.

13) 坂井 公. 化学物質過敏症. 安全スタッフ, 9.5号, p.34-35, 2002.

14) 坂井 公. シンナー・有機溶剤. 安全スタッフ, 9.15号, p.30-31, 2002.

15) 坂井 公. トルエン. 安全スタッフ, 10.5号, p.34-35, 2002.

16) 坂井 公. トリクロロエチレン. 安

- 全スタッフ,10.15号,p.30-31,2002.
- 17) 坂井 公. ジクロロメタン. 安全スタッフ,11.5号,p.34-35,2002.
- 18) 坂井 公. メチルエチルケトン. 安全スタッフ,11.15号,p.32-33,2002.
- 19) 坂井 公. ヘキサン. 安全スタッフ,12.5号,p.32-33,2002.
- 20) 坂井 公. N,N-ジメチルホルムアミド. 安全スタッフ,12.15/25号,p.38-39,2002.
2. 学会発表
- 1) Sakai T, Nakajima Y, Morita Y et al. Application of ICP-MS method to biological monitoring of workers to metallic mercury. The 14th Korea-Japan-China joint Conference on Occupational Health, Pusan, 2002.5
- 2) Sakai T et al. Effects of occupational inorganic mercury exposure on CD4+CD45RO+ T lymphocytes and interleukin-6. The 14th Korea-Japan-China joint Conference on Occupational Health, Pusan, 2002.5
- 3) Sakai T, Morita Y et al. Blood and urinary porphyrin levels in workers exposed to metallic mercury. The 6th International Porphyrin-Heme Symposium in Association with 9th International SPACC Symposium, Tokyo, 2002.7
- 4) Morita Y, Sakai T et al. Assessment of urinary cotinine as a marker of nicotine exposure from tobacco leaves: a study on tobacco-growing farmers in Malaysia. 17th Asian Conference on Occupational Health, Taipei, 2002.11
- 5) 坂井 公、中嶋義明、森田陽子ほか. ICP-MSによる無機水銀作業者の尿中、血中水銀の測定. 第72回日本衛生学会、津、2002.4
- 6) 坂井 公、森田陽子、荒木高明. トルエンジイソシアネート代謝物の高感度・迅速測定. 第75回日本産業衛生学会、神戸、2002.4
- 7) 森田陽子、坂井 公ほか. イオンクロマトグラフによる尿中および血清中チオシアン物の測定. 第75回日本産業衛生学会、神戸、2002.4
- 8) 坂井 公、中嶋義明、森田陽子. ICP-MSによる中毒患者の血清および尿中臭素の分析. 第24回日本中毒学会、京都、2002.7
- 9) 坂井 公、大菅俊明、森田陽子. 産業中毒センターと産業保健推進センター・地域産業保健センターとの連携活動について(1) -産業中毒センターの周知度と連携活動として期待されるもの. 第50回日本職業・災害医学会、北九州、2002.10
- 10) 森田陽子、坂井 公、大菅俊明. 産業中毒センターと産業保健推進センター・地域産業保健センターとの連携活動について(2) -各センターにおける産業化学物質に関する相談物質と相談内容. 第50回日本職業・災害医学会、北九州、2002.10
- 11) 坂井 公、森田陽子、中嶋義明ほか. 仏壇・漆器製造業における取扱有機溶剤調査と生物学的モニタリング. 第50回日本職業・災害医学会、北九州、2002.10
- 12) 坂井 公、中嶋義明、森田陽子ほか. 塩化マンガン投与ラット血液中のMnのゲルろ過パターン. 第73回日本衛生学会、大分、2003.3
- 13) 森田陽子、坂井 公、中嶋義明、吉田友彦、永田直一. 新築医療施設での

VOC 濃度とその推移. 第 73 回日本衛生学会、大分、2003.3

- 14) 坂井 公、森田陽子ほか. タバコ葉からのニコチン吸収マーカーとしての尿中コチニンの分析：マレーシアのタバコ栽培作業者を対象として. 第 73 回日本衛生学会、大分、2003.3
- 15) 坂井 公. GC-MS、LC-MS による TDI 尿中代謝物の測定について. 北京市予防医学研究センター、北京、中華人民共和国、2002.12.10.
- 16) 坂井 公. 日本における産業化学物質問題. 天津職業病防治院、天津、中華人民共和国、2001.12.13.
- 17) 坂井 公. 化学物質のリスク評価のためのばく露および影響指標の開発. 産業医学総合研究所主催、働く人の健

康を考える公開シンポジウム、新宿安田生命ホール、東京、2002.11.1.

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.