

図3 TDA, XDAのHFBAの誘導体クロマトグラム

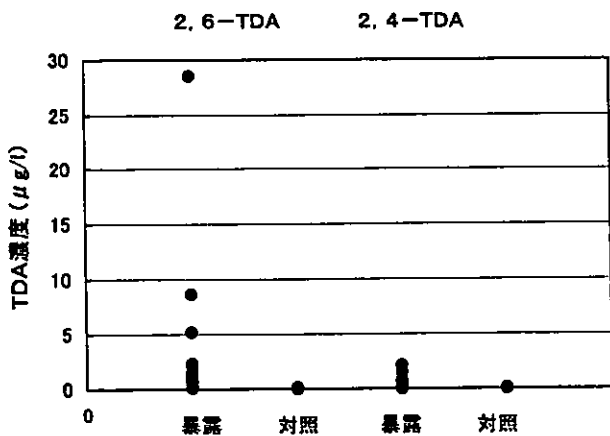


図4 TDI暴露群(32名)と非暴露対照群(9名)の尿中TDA濃度

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¹⁰⁾。アメリカ労働衛生専門家会議(ACGIH)は2,4-TDIのTLV(Threshold Limit Value)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¹¹⁾。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^{8)9)12)~14)}。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⁸⁾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¹²⁾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¹³⁾¹⁴⁾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(図1), 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(図2), 3種のTDAは分離測定可能であった(図3)。

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(図4)。Maitreら¹²⁾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31.7 $\mu\text{g/gCre}$ 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。

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、従来法に比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。(本研究の一部は、平成14年度厚生労働科学研究費補助金(H14-労働-11)によった。)

文 献

- 1) WHO: Environmental health criteria 75. Toluene diisocyanates. Geneva. World Health Organization. 1987.
- 2) 大前和幸, 桜井治彦: トルエンジイソシアネート・ジフェニルメタンジイソシアネート中毒と健康管理. 産業医学ジャーナル 4: 4-12, 1981.
- 3) Calas E, Castelain PY, Lapointe HR, et al: Allergic contact dermatitis to a photopolymerizable resin used in printing. Contact Dermatitis 3: 186-194, 1977.
- 4) Luckenbach M, Keiler R: Toxic corneal epithelial edema from exposure to high atmospheric concentration of toluene diisocyanates. Am J Ophthalmol 90: 682-686, 1980.
- 5) Banks DE, Butcher BT, Salvaggio JE: Isocyanate-induced respiratory disease. Ann Allergy 57: 389-398, 1986.
- 6) Baur X, Marek W, Ammon J, et al: Respiratory and other hazards of isocyanates. Int Arch Occup Environ Health 66: 141-152, 1994.
- 7) Rosenberg C, Savolainen H: Determination in urine of diisocyanate-derived amines from occupational exposure by gas chromatography-mass fragmentography. Analyst 111: 1069-1071, 1986.
- 8) Sandstrom JF, Skarping G, Dalene M: Chromatographic determination of amines in biological fluids with special reference to biological monitoring of isocyanates and amines. II. Determination of 2,4- and 2,6-toluenediamine using glass capillary gas chromatography and selected ion monitoring. J Chromatogr 479: 135-143, 1989.
- 9) Skarping G, Brorson T, Sangö C: Biological monitoring of isocyanates and related amines III. Test chamber exposure of human to toluene diisocyanate. Int Arch Occup Environ Health 63: 83-88, 1991.
- 10) 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. 許容濃度の暫定値(1992)の提案理由. トルエンジイソシアネート類(TDI). 産業医学 34: 394-395, 1992.
- 11) ACGIH: 2002 TLVs and BEIs (Threshold limit values and biological exposure indices), American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, 2002, pp 127.
- 12) Maitre A, Berode M, Perdrix A, et al: Biological monitoring of occupational exposure to toluene diisocyanate. Int Arch Occup Environ Health 65: 97-100, 1993.
- 13) Lind P, Dalene M, Skarping G, Hagmer L: Toxicokinetics of 2,4- and 2,6-toluenediamine in hydrolysed urine and plasma after occupational exposure to 2,4- and 2,6-toluene diisocyanate. Occup Environ Med 53: 94-99, 1996.
- 14) Lind P, Dalene M, Tinnerberg H, Skarping G: Biomarkers in hydrolyzed urine, plasma and erythrocytes among workers exposed to thermal degradation products from toluene diisocyanate foam. Analyst 122: 51-56, 1997.

(原稿受付 平成15. 1. 8)

別刷請求先 〒143-0013 東京都大田区大森南4-13-21
東京労災病院産業中毒センター
森田 陽子

Reprint request:

Yoko Morita
Center of Occupational Medicine, Tokyo Rosai Hospital, 13-21, Omoriminami-4, Ota-ku, Tokyo, 143-0013

GC-MS DETERMINATION OF URINARY METABOLITE OF TOLUENE DIISOCYANATE

Yoko MORITA¹⁾, Tadashi SAKAI¹⁾ and Yongho KIM²⁾

Occupation Poisoning Center, Tokyo Rasai Hospital¹⁾, Ulsan University Hospital²⁾

To improve the biological monitoring method for toluene diisocyanate (TDI) exposure, we developed a simple and rapid method for analysis of the corresponding urinary metabolites, toluenediamine (TDA). One ml of urine was hydrolyzed at 100°C for 1.5h with sulphuric acid. Alkalinized hydrolysate was extracted with diethyl ether and evaporated to dryness under nitrogen stream. Samples were resuspended in toluene and derivatized with heptafluorobutyric anhydride. Then samples were further evaporated to dryness, and resuspended in toluene, and analyzed by gas chromatography-mass spectrometry. Using the present method, the urinary levels of 2,6-TDA and 2,4-TDA in TDI-exposed 32 workers were calculated to be 0.1 to 28.6 and 0 to 5.1 $\mu\text{g/l}$, respectively, whereas both TDA isomers were not detected in the non-exposed (control) subjects.

新築医療施設でのVOC濃度とその推移

森田 陽子¹⁾, 坂井 公¹⁾, 中嶋 義明²⁾, 河口 友香³⁾
横沢 册子³⁾, 西中川秀太³⁾, 吉田 友彦³⁾, 永田 直一⁴⁾

¹⁾ 東京労災病院産業中毒センター, ²⁾ 同 検査科, ³⁾ 同 環境医学研究センター, ⁴⁾ 同 院長

(平成15年6月10日受付)

要旨：新築医療機関の揮発性有機化合物（VOC）濃度の調査を病歴室，栄養管理室，事務室，検査室，シックハウス科クリーンルーム，病室とその廊下で行った。調査したVOC成分はトルエン，キシレン，スチレン，ホルムアルデヒドの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。測定は厚生労働省の標準的な方法による。新築棟のVOC濃度はいずれも厚生労働省の室内空気汚染の指針値を大幅に下回っており，これは有機溶剤の発生が少ない内装材の使用と効率のよい換気回数設定によると考えられる。

(日職災医誌, 51: 437-441, 2003)

キーワード

揮発性有機化合物（VOC），ホルムアルデヒド，シックハウス症候群

はじめに

近年，一般および室内環境中で化学物質を使用する機会が多くなり，化学物質過敏症（Multiple Chemical Sensitivity：MCS）やシックハウス症候群が問題とされている¹⁾。労働の場で使用される化学物質の量は一般環境のそれに比べてはるかに高いことが多く，また種類も多彩であるため，MCSは産業保健の新たな問題の一つともなっている²⁾。シックハウス症候群やMCSの原因と考えられているものには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ホルムアルデヒド，トルエン，キシレン等の揮発性有機化合物（Volatile Organic Compound, VOC）があり，ヒトへの健康影響を及ぼしている可能性が指摘されている^{3)~5)}。当施設では，2002年4月に新築棟への移転が行われ，環境医学研究センター（シックハウス科）も開設されたのを機会に，室内VOC環境調査を行った。この目的は新築棟のVOCについての基礎データの収集と，それを病院受診者および職員の健康管理に役立てるものである。

材料と方法

調査したVOCはトルエン，キシレン，スチレン，ホルムアルデヒドの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，換気が常に行われている。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⁶⁾により行った。すなわちトルエン，キシレン，スチレンの測定は固相吸着/加熱脱着-ガスクロマトグラフ質量分析（GCMS）法，ホルムアルデヒドはDNPH（ジニトロフェニルヒドラゾン）誘導体化固相吸着-高速液体クロマトグラフ（HPLC）法による。

VOCの標準物質は揮発性芳香族混合液（EPA8020/8240），内部標準物質はトルエン重水素体（トルエン-d8）

表1 熱脱着装置の分析条件

オープン温度	250℃
脱着時間	10 min
脱着流量	30 ml/min
トラップ温度	10℃ → 40℃/min → 250℃
ホールド	10 min
トランスファーライン	250℃
バルブ温度	225℃

表2 GC-MSの分析条件

カラム温度	40℃ (8 min) → 10℃/min → 120℃ (10 min) → 20℃/min → 200℃ (5 min)
キャリアガス	He
イオン源温度	200℃
検出モード	SCAN (m/z = 40 - 250) SIM (m/z = 92, 100, 104, 106)

VOC levels and their fluctuation in newly constructed hospital

(ともにSupelco)を使用した。ホルムアルデヒド、アセトアルデヒドの測定にはそれぞれのDNPH標準品(東京化成工業)を使用した。アセトニトリルはHPLC用(和光純薬工業)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。

VOCの捕集には熱脱離型捕集管(AirToxics 25051, Prepacked ATD tube, Supelco)を用い、ポンプ(GSP-250FT, ガステック)に接続して部屋の中央床上約1mの空気を30分間で31採取した。廊下は壁から1m離れた位置で床上1mの空気を捕集した。サンプリング終了後、脱着チューブに流量30ml/minの高純度窒素ガスを5分間流し乾燥後、内部標準液(トルエンd8, 20 μg/ml)を1 μl注入した。同様に未使用の捕集管に標準液(揮発性芳香族混合液, 100 μg/ml)と内部標準液を注入したものを標準物質捕集管、内部標準液のみを注入したものをブランクとした。これらの捕集管を加熱脱着装置(Turbo Matrix ATD, Perkin Elmer)にかけ、発生させたガスをトランスファーラインを経由してGCMS(AutoSystem XL-TurboMass, Perkin Elmer)に導入して測定した。分離カラムはSPB-1(60mL. × 0.25mm I.D., 0.25 μm, Supelco)を使用し、分析条件については表1, 表2に示す。

ホルムアルデヒドはアルデヒドサンプラー(Sep-Pak XPoSure, Waters)を用い、ポンプ(GilAir5, Gillian)に接続して床上約1mの空気を30分間で30l捕集した。サンプリング終了後、アルデヒド誘導体をアセトニトリル5mlにより抽出し、HPLC(LC-10A, 島津)により分

析した。使用カラムはTRP-100(150mmL. × 4.6mm I.D., 5 μm, Supelco), 注入量20 μl, 移動相はアセトニトリル/水(45:55), 流速1.3ml/min, 検出波長は360nmである。

室内および廊下は機械換気(換気回数2~10回), 空調が行われ, 空気は全館24~25℃に設定されている。

結果

図1は6月後半の測定結果である。すべての測定値は室内空气中化学物質の室内濃度指針値⁶⁾の範囲にあった。指針値はトルエン70ppb, キシレン200ppb, スチレン50ppb, ホルムアルデヒド80ppbである。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1ppb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, 指針値の約1/10の濃度であった。クローゼット内はホルムアルデヒド, トルエンについても病室の1.5倍ほどであった。3階の事務室は病室よりも低い値であった。事務室内への供気口でのトルエン濃度は外気のそれ(2.0ppb)とほぼ同じであった。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

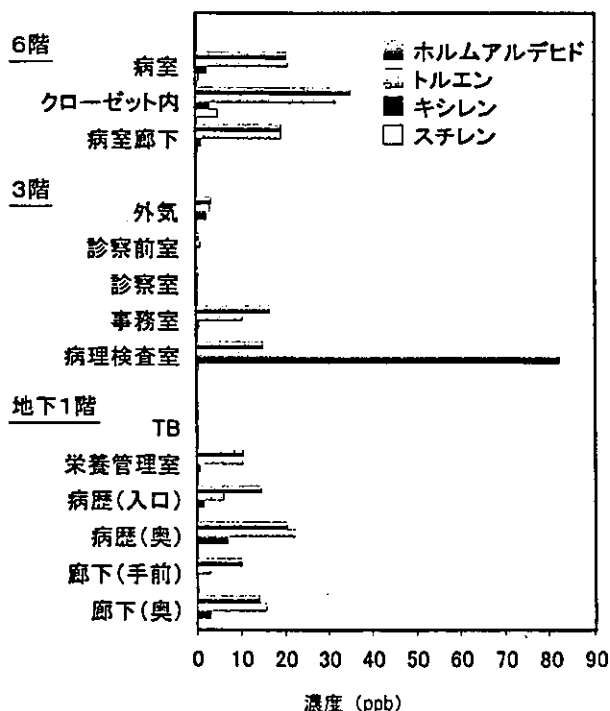


図1 各部屋の揮発性有機化合物濃度

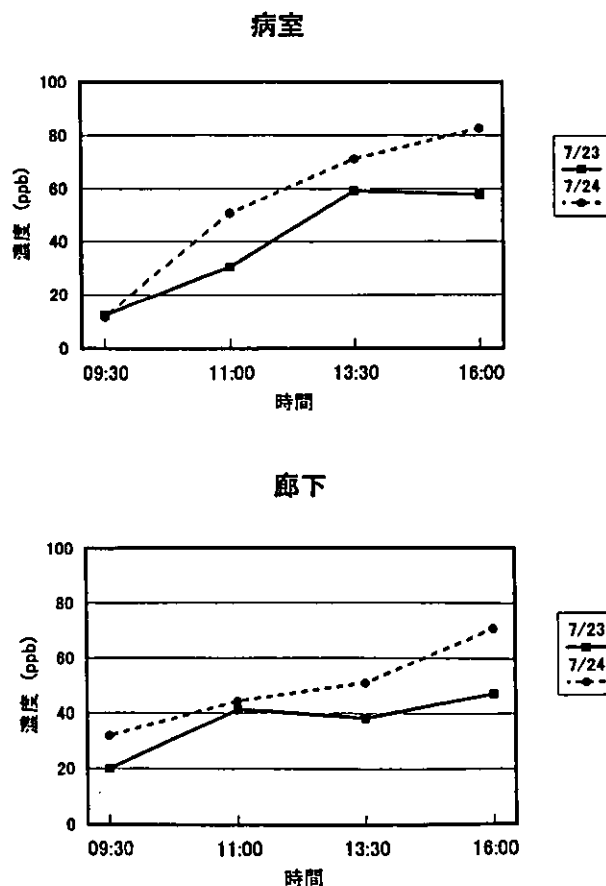


図2 6階病室および廊下のトルエン濃度の経時変化

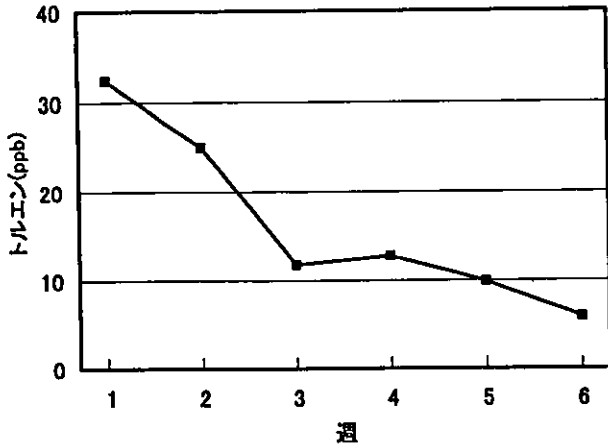


図3 旧館採液室塗装後のトルエン濃度の推移

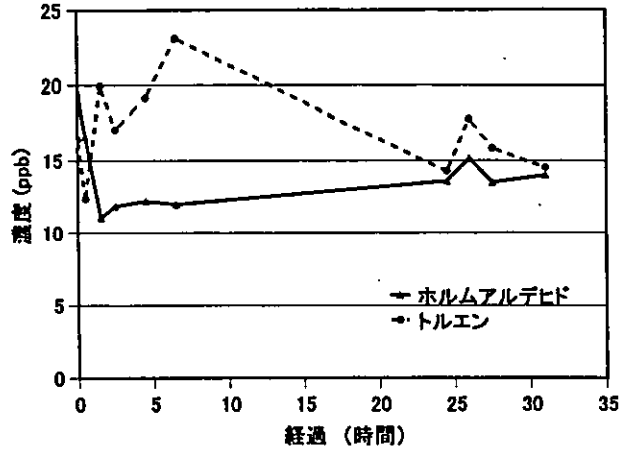


図4 6階病室の空気清浄機稼働後のトルエンおよびホルムアルデヒド濃度の推移

検出限界以下であった。病理検査室では、特にキシレン濃度が高く82.3ppbであったが、これも指針値を下回っていた。地下では栄養管理室、病歴室、廊下で測定を行い、廊下とも奥で高い濃度となった。病歴室の奥には新設のカルテ棚があり、そこからのVOC発生があった。病歴室奥は病室と同程度、栄養管理室は事務室と同程度のVOC濃度であった。TBは測定の際のブランク（トラベルブランク）である。

一日のなかでVOCの変化を経時的に測定すると、多くの場合は午前よりも午後に高濃度となった。図2には6階の病室と廊下でのトルエン濃度の経時変化を示す。測定は7月後半の2日であり、いずれも外気温が30℃を超える日であった。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（82.6ppb, 70.8ppb）となった。この2点は指針値70ppbを超えるものであった、今回の調査中のすべての測定値（500回超）において指針値を越えたのはこの2点だけであり、いずれも翌朝には20ppb未満に低下した。トルエン以外のキシレン、スチレンともに経時的に上昇し、翌朝にはトルエン同様に低下した。

この後も測定を続けた結果、8月、9月の測定では病室、廊下ともにトルエン濃度の最高値は約30ppbにとどまり、2003年1月の測定では10ppb以下となっている。

図3は旧棟の採液室でのトルエン濃度の経時変化を示す。7月末に塗装をし、その日を0日としたトルエン濃度の推移を示している。塗装1週間後では30ppbを越えていたものが約2カ月で約5ppbにまで低下した。

図4に病室で空気清浄機（A. etherエアイーター、新菱冷熱工業）を連続運転した時のホルムアルデヒドとトルエンの経時変化を示す。測定は8月中旬に行った。ホルムアルデヒド濃度は1日運転で20～30%の低下を見たが、翌日にはわずかに上昇した。トルエン濃度は一度上昇し、2日間で元の濃度に戻った。

事務室内でのトルエンの発生量を推定するために、供

気口と排気口でのトルエン濃度を測定した。事務室への供気口でのトルエン濃度は外気のそれ（2.0ppb）とほぼ同じであるが、排気口では10ppbであった。

考 察

新築棟の病室、廊下、シックハウス科診察室、検査室、事務室、地下においてVOC測定を行い（図1）、VOC濃度は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にあったが、クローゼットは平素は閉じているため、開放空間よりも溶剤が留まりやす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、事務室の換気回数（5回/時間）が病室（2回/時間）より多いこと、人の出入りも激しいことなどにより、VOCがより多く外部へ放散されることがあげられる。シックハウス科クリーンルームのVOC濃度は非常に低いことが確認された。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。病歴室の奥で高い濃度となった原因として病歴室の奥にはカルテ棚が新設されたため、それからの放散によるVOCが反映されていると考えられた。

病理検査室は医療機関の中でもホルムアルデヒド、アルコール類、キシレンなどのVOCを多量に使用する職場である。このためホルムアルデヒド、VOC濃度は高濃度であったとの報告も多く⁹⁾、病理検査室はホルムアルデヒド発生職場としてガイドライン⁹⁾では特定作業場とされ、その対策がとられることになっている。本施設は新しい基準に基づき換気装置が十分に機能するように設計・施工されたために（換気回数10回/時間）、ホルムアルデヒドやVOCの発生を指針値レベル以下に抑えることができたものと考えられる。

気温の上昇とともに、VOCが上昇し、4カ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

(トルエン)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(図2)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、最高で約30ppb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。

医療機関では患者に対するホルムアルデヒド、VOC対策は特に重要である。今回はあるメーカーの空気清浄機について効果を検討した。空気清浄機(フィルターろ過式)を連続運転した時のホルムアルデヒドとトルエンの経時変化では、ホルムアルデヒド濃度は1日運転で20~30%の低下をみたが、トルエンの除去には効果が認められなかった(図4)。この装置を他所(学校および病院)で使用したデータ¹⁰⁾¹¹⁾によると、学校(校長室)ではトルエン(65 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、ホルムアルデヒド(28 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)が運転2時間でそれぞれ2.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、8.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ にまで低下している。しかし病院(小児科乳児室)ではトルエン(37 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)は1時間後に17 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ まで低下するも、2.5時間後に47 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ まで上昇した。ホルムアルデヒドは11 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ から7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ へ約30%の低下を示した。病院での結果は本研究の測定結果と類似する。空気清浄機の効能はその間の人の出入りや部屋の換気回数に影響され、同一機種でも効果が一定ではないと考えられる。空気清浄機はVOCを機内で除去した洗浄空気を含む空気を吹出すことにより換気に相当する効果を発揮するため、機械の相当換気量が部屋の設計換気量よりも相当上回らないと効果的な低減は期待できないという¹²⁾。

新築棟でのVOCの発生量を推定するため、事務室(気積50 m^3)でのトルエンの発生量を試算できる。供气口と排気口でのトルエン濃度を測定したところ、それぞれ2ppb、10ppbであり、換気回数は5回/時間であることから、時間あたりのトルエンの発生量は $8 \times 50 \times 5 / 1,000,000,000 = 0.000002\text{m}^3$ (0.002l)と計算される。トルエンの分子量は92であることから、室温を25℃として $92 \times 0.002 \times (273 + 25/273) / 22.4 = 0.0075\text{g}$ となる。これは部屋内外のトルエン濃度の差と部屋の気積から単純計算した結果であり、他に換気効率や家具からの放散、部屋の気流など考慮すべき点も多いが、VOC発生量の目安になると考えられる。

新築棟への移転後、地下階の職員から頭痛などの体調不良の訴えもあったため、頭痛、目の痛み、倦怠感ほかの症状を呈するというシックハウス症候群の可能性も考慮し¹³⁻¹⁴⁾、VOCの測定が依頼された。しかしいずれも厚生労働省の室内空気汚染の指針値よりも低値であった。この後、職員の体調不良の訴えも減少していった。この稿を書くにあたり工事担当者にお問い合わせの結果、新築棟の壁紙やタイル、天板、接着剤などには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。壁ぬりの塗料についても水溶性のものを多く使用し、わずかにクロス張りの部屋でのみトルエン含有の素材が

使われていた。乾燥の際にトルエンなどの有機溶剤の発生を極力抑えていることがわかった。

室内空気汚染の原因として喫煙があげられるが、近年は発がん性との関連で一般の医療機関では禁煙が進められている。タバコの煙には発がん性が認められているベンツピレンほか、トルエン、キシレン、エチルベンゼンなどの多くのVOCも含まれ、シックハウス症候群との関連でも室内空気汚染に対するタバコ煙の負荷量を推計した報告もある¹⁵⁾。今回調査した新築棟では移転当初から全館禁煙として、喫煙による健康影響対策が講じられているので、本研究では喫煙を調査対象としなかった。

新築棟のVOC濃度はいずれも厚生労働省の室内空気汚染の指針値よりも大幅に下回っており、これは有機溶剤の発生が少ない内装の使用と換気回数の多いことによると考えられる。今回の測定により新築棟でのシックハウスの発生は考えにくいことが確認された。

本研究の一部は厚生労働科学研究費補助金(労働安全衛生総合研究事業)および労働福祉事業団医学研究費により行われたものである。

文 献

- 1) 荒記俊一, 坂井 公, 佐藤 元, 他: 本態性多発化学物質過敏症 (Multiple Chemical Sensitivities) 疾患概念, 発現機序, およびアレルギー, 中毒, 心因疾患との異同について. 日本公衆衛生学雑誌 46: 769-777, 1999.
- 2) 相澤好治, 遠乗秀樹: 化学物質過敏症 (本態性環境不寛容状態) について—労働衛生とのかかわり—. 産業医学レビュー 12: 171-175, 2000.
- 3) 坂部 貢, 宮田幹夫, 石川 哲: シックハウス症候群の診断と治療. 日胸臨床 60: 719-724, 2001.
- 4) 石川 哲, 宮田幹夫, 難波龍人, 他: 化学物質過敏症診断基準について. 日本医事新報 3857: 22-29, 1998.
- 5) Cullen MR: The workers with multiple chemical sensitivities: an overview. Occup Med 2: 665-661, 1987.
- 6) 厚生労働省医薬局審査管理課化学物質安全対策室: シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会中間報告書—第6回~第7回のまとめ. 2001.
- 7) 戦域におけるシックハウス対策検討委員会: 平成13年度「戦域におけるシックハウス対策事業」に関する報告書. 東京, 中央労働災害防止協会, 2001.
- 8) 呉羽晃徳, 中村之信, 多田慎也, 他: 病院内病理検査室の気中ホルムアルデヒド濃度と個人暴露. 産衛誌 臨増: 611, 2003.
- 9) 厚生労働省労働基準局: 戦域における屋内空気中のホルムアルデヒド濃度低減のためのガイドライン. 2002.
- 10) 新菱冷熱工業中央研究所: 学校法人専門学校空気室測定結果報告書. 2001.
- 11) 新菱冷熱工業中央研究所: 大学病院空気室測定結果報告書. 2000.
- 12) 日本建築学会編: シックハウス辞典, 東京, 技報堂出版. 2001. pp1-25, pp39-40, pp148-150.

(原稿受付 平成15.8.6)

別刷請求先 〒143-0013 東京都大田区大森南4-13-21
東京労災病院産業中毒センター
森田 陽子

Reprint request:
Yoko Morita
Occupational Poisoning Center, Tokyo Rosai Hospital 13-21,
Omoriminami-4, Ota-ku, Tokyo, 143-0013

VOC LEVELS AND THEIR FLUCTUATION IN NEWLY CONSTRUCTED HOSPITAL

Yoko MORITA¹⁾, Tadashi SAKAI¹⁾, Yoshiaki NAKAJIMA²⁾, Yuka KAWAGUCHI³⁾, Fumiko YOKOSAWA³⁾,
Shuta NISHINAKAGAWA³⁾, Tomohiko YOSHIDA³⁾ and Naokazu NAGATA⁴⁾

¹⁾Occupational Poisoning center, Tokyo Rosai Hospital, ²⁾Clinical Laboratory, Tokyo Rosai Hospital,
³⁾Environmental Medical Research Center, Tokyo Rosai Hospital, ⁴⁾President of Tokyo Rosai Hospital

We have examined the concentrations of volatile organic compounds (VOCs) in newly constructed hospital. Intended VOC were toluene, xylene, styrene, and formaldehyde which have been determined in various rooms, such as chart room and nutrition teaching room in underground floor, office room, pathological laboratory, and clean room (department of sick-building syndrom) in the 3rd floor, and in patient room in the 6th floor. After the movement to newly built hospital in April 2003, air samplings have been carried out between June to September in 2002 and in January 2003. VOCs were determined by the standard method of Ministry of Health, Labor and Welfare. The almost all concentrations of VOCs in this study were much lower than that of "the guideline of contamination of room air" by Ministry of Health, Labor and Welfare. It have been appeared that the VOCs concentration were very low in the newly constructed hospital. It must be due to use of trim volatizing little organic solvents and formaldehyde, and the extensive ventilation.

低濃度n-ヘキサン曝露の指標としての遊離および 総2, 5-ヘキサンジオンの有用性

坂井 公^{1,2)}, 中嶋 義明³⁾, 森田 陽子^{1,2)}
井上 修⁴⁾, 村田 勝敬⁵⁾, 小野崎幾之助⁶⁾

¹⁾ 東京労災病院産業中毒センター, ²⁾ 同 産業中毒研究センター, ³⁾ 同 検査科, ⁴⁾ 東北労災病院検査科,
⁵⁾ 秋田大学医学部環境保健学, ⁶⁾ 秋田産業保健推進センター

(平成16年6月17日受付)

要旨: n-ヘキサンに低濃度(16.1ppm以下)曝露する作業員において, 尿中代謝物2, 5-ヘキサンジオン(HD)を加水分解して測定した総HD(tHD)と加水分解しないで得られる遊離のHD(fHD)を測定して個人曝露濃度と比較した. n-ヘキサンは仏壇製造工場の金箔張りの工程で使用され, その工程に従事する作業員(直接曝露する比較的高濃度群, A群)とその周辺の作業員(周辺で曝露する低濃度群, B群)を対象とした. 有機溶剤に曝露しない別の事業所の作業員(C群)についてfHDを測定したが検出限界以下であった. A, B群の個人曝露濃度の平均はそれぞれ7.59, 0.409ppmであり, fHDは0.110, 0.019mg/l, tHDは0.620, 0.292mg/lであった. tHDおよびfHDとも個人曝露濃度と相関し, 生物学的モニタリングとして有効であることが明らかとなった. fHDは補正なし, tHDはクレチニン補正する方が個人曝露濃度との間で良い相関が得られ, A, B群間の差も明確であった.

(日職災医誌, 52: 308—314, 2004)

—キーワード—

n-ヘキサン, ヘキサンジオン, 遊離ヘキサンジオン, 生物学的モニタリング

はじめに

n-ヘキサンは接着剤, 塗料, 精密機械の洗浄などとして使用される他¹⁾, ホワイトガソリンの成分としても含まれる²⁾. これらn-ヘキサンを使用する作業現場ではn-ヘキサンは主として経気道的に吸収されるが, 皮膚や消化管からの吸収もあると考えられる. 吸収されたn-ヘキサンは, 代謝により2, 5-ヘキサンジオン(HD), 4, 5-ジヒドロキシ-2-ヘキサノン, 2, 5-ジメチルフランなどとなり, 大部分は抱合体として尿中に排泄されるが, 一部は遊離の状態でも排泄される³⁾. 主要な尿中代謝物, HDの尿中排泄の半減期は13~14時間とされている⁴⁾⁵⁾. n-ヘキサンによる末梢神経障害はn-ヘキサンの主要代謝物であるHDによると考えられている⁶⁾⁷⁾.

n-ヘキサン曝露者の生物学的モニタリングとしては一般には尿中を酸加水分解して得られる抱合体HDと遊離のHD(fHD)を合わせた総HD(tHD)が測定される.

加水分解により尿中に検出されるHDの大部分は4, 5-ジヒドロキシ-2-ヘキサノンのグルクロン酸の抱合体に由来すると考えられている⁸⁾⁹⁾. 有機溶剤中毒予防規則によるn-ヘキサン曝露者の生物学的モニタリングでも加水分解して得られるtHDにより評価される. しかし, 日本産業衛生学会は生物学的許容値として酸加水分解なしで測定するfHDの許容値も提案している³⁾.

本研究では管理濃度以下の低濃度n-ヘキサン曝露作業員の生物学的モニタリングとしてtHDとfHDの測定を行い, 両測定値を比較し曝露評価としての有用性を検討した.

材料と方法

対象は仏壇製造業に従事する作業員60名(男子32名, 女子28名)で, 作業は, 研磨, 金箔張り, 組み立て, 営業などに分かれていた. n-ヘキサンを扱う作業は金箔張りに限られ(直接曝露する比較的高濃度群, A群, 19名), 他の工程の作業員(周辺で曝露する低濃度群, B群, 41名)では, 吹き付け作業にキシレン, 研磨にはスチレンを主に使用していた. このほか, n-ヘキサンを使用しない他の事業所の対照作業員(C群, 30名)につ

Total and free 2,5-hexanedione in urine as the biological monitoring indices for workers exposed to n-hexane at low levels

いても尿を採取した。

60名の作業員で、先に報告した酸加水分解法¹⁾によりtHDを測定したほか、利用可能な尿量のある検体、34名(A群10名、B群24名)については酸加水分解なしに測定する方法でも測定してfHDを得た。酸加水分解する方法では、尿3mlに塩酸0.3mlを添加して2時間沸騰水中で加水分解した後、ジクロロメタンにより抽出した。分析はオートサンプラーとFID検出器を付けたガスクロマトグラフ(島津GC17)にて行った。用いたキャピラリカラムはTC1701(GLサイエンス社製、30m、0.53mmID、1 μ m)である。加水分解しない方法では酸添加の有無による測定への影響を比較した。酸無添加、加水分解なしではジクロロメタンによる抽出の際にエマルジョンとなるため、1gの塩化ナトリウムを添加して遠心分離し抽出した。尿中fHD、tHDはクレアチニン(Cre)および比重の測定も行い補正した。クレアチニンおよび比重の測定はそれぞれヤッフ法、蛋白屈折計(エルマ製D型)によった。

n-ヘキサンの個人曝露濃度は活性炭入り個人サンプラー(3M製)により捕集を行いジクロロメタンによる脱着後、ガスクロマトグラフ質量分析計(パーキンエルマ社、オートシステムガスクロマトグラフ、Q-マス910)にて測定した。カラムはスベルコワックス10(スベルコ社製、60m、0.32mmID、0.5 μ m)を用いた。

結 果

n-ヘキサンの代謝物である2, 5-ヘキサジオン(HD)を加水分解なしで測定する方法では、酸を添加すると無添加に比べわずかに高い値を示す検体もあり、HD以外の物質の測りこみのあることが考えられた(Fig. 1)。このため加水分解なしで測定する方法では酸を添加しないこととした。この方法では非曝露対照者、C群では検出限界(ND=0.01mg/l)以下であった。

今回調査した仏壇製造業ではn-ヘキサンは金箔貼りの工程で使用されるホワイトガソリンに含まれていた。この工程(A群、10名)のn-ヘキサンの平均曝露濃度は7.59ppmで、その範囲は0.01~16.1ppmであった。これ

以外の周辺の工程(B群、24名)でも平均0.409ppm、その範囲は0.01~1.7ppmの曝露が認められた。

34名のAおよびB群の個人曝露濃度、tHD、fHDの平均とSDをTable 1に示す。AB群間ではn-ヘキサン個人曝露濃度、tHD、fHDのいずれも有意差が認められた。しかし、tHDでは両群間の差は未補正($p < 0.01$)に比べクレアチニン、比重補正($p < 0.001$)でより明確になるが、fHDでは逆に補正なし($p < 0.001$)の方がクレ

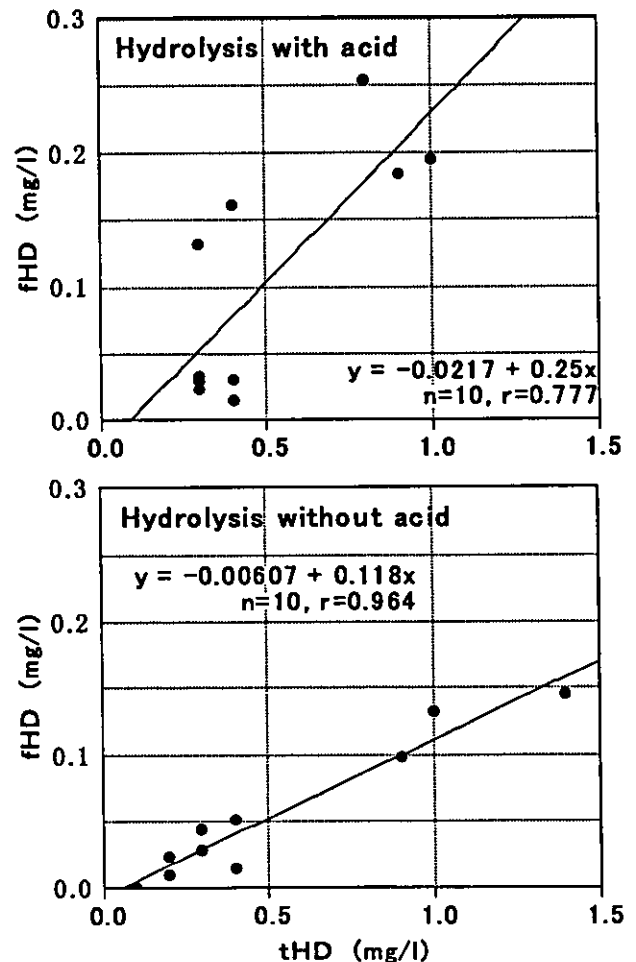


Fig. 1 Relationship between fHD and tHD in hydrolysis with or without acid.

Table 1 Average levels and SD of personal exposure levels of n-hexane, tHD and fHD levels in exposure groups.

Groups	Personal exposure level (ppm)	tHD mg/l	tHD mg/l (SG=1.02)	tHD mg/g Cre	fHD mg/l	fHD mg/l (SG=1.02)	fHD mg/g Cre
A + B average n=34	2.521	0.388	0.425	0.443	0.046	0.054	0.063
SD	4.232	0.278	0.263	0.322	0.050	0.064	0.086
A average n=10	7.590 a	0.620 b	0.723 a	0.845 a	0.110 a	0.136 a	0.167 b
SD	5.146	0.262	0.223	0.331	0.049	0.067	0.101
B average n=24	0.409	0.292	0.301	0.275	0.019	0.020	0.020
SD	0.530	0.228	0.163	0.102	0.016	0.014	0.016

a: $p < 0.001$ between group A and B b: $p < 0.01$ between group A and B

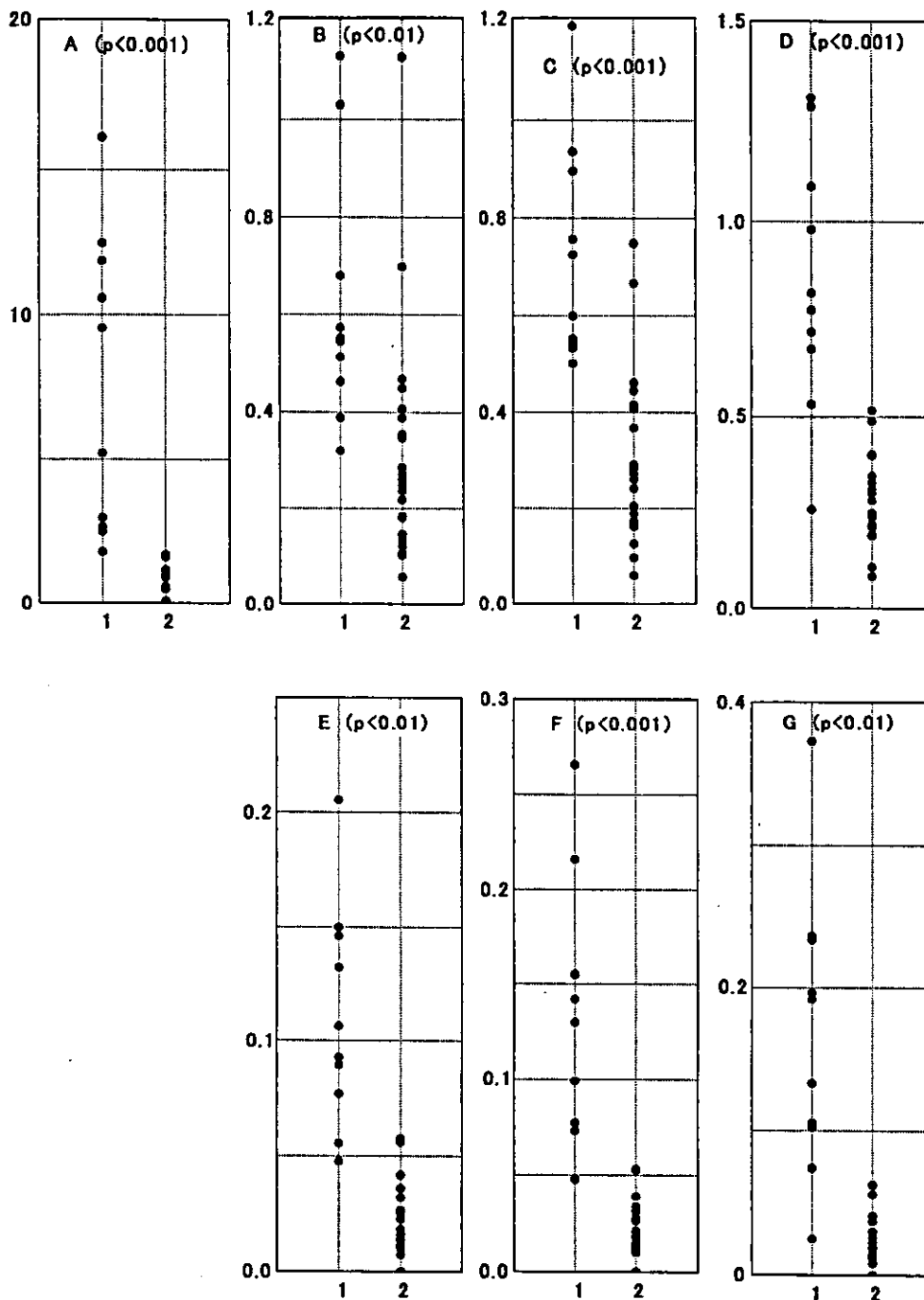


Fig. 2 Comparison of personal exposure levels, tHD and fHD levels in two groups.
 1: Exposed group, 2: Non-exposed group. A: Personal exposure levels of n-hexane (ppm), B: tHD (mg/l), C: tHD (mg/l, SG=1.020), D: tHD (mg/g Cre), E: fHD (mg/l), F: fHD (mg/l, SG=1.020), G: fHD (mg/g Cre).

アチニン補正 ($P < 0.01$) より両群間の差がはっきりする (Fig. 2).

A群とB群をあわせてfHD (y) 値と加水分解によるtHD (x) とを比較すると、両者の間には $y = -0.00562 + 0.132x$ ($n = 34$, $r = 0.730$) の関係が得られた (Fig. 3). A群のみでは $y = 0.0296 + 0.13x$ ($n = 10$, $r = 0.703$), B群では $y = 0.00587 + 0.0443x$ ($n = 24$, $r = 0.640$) となり、B群ではtHDに対するfHDの割合が低下する傾向

にあった。tHDに対するfHDの割合はA群とB群でそれぞれ18.7% (9.6~29.1%), 7.3% (0~21.1%)であった。

Fig. 4はfHDおよびtHDとn-ヘキサン個人曝露濃度と関連を示す。両者の間には良好な相関が認められ、後者では比重およびクレアチニン補正で相関の改善が認められるが、前者では補正なしの方がより良い相関を示し、補正による相関の改善は認められなかった。

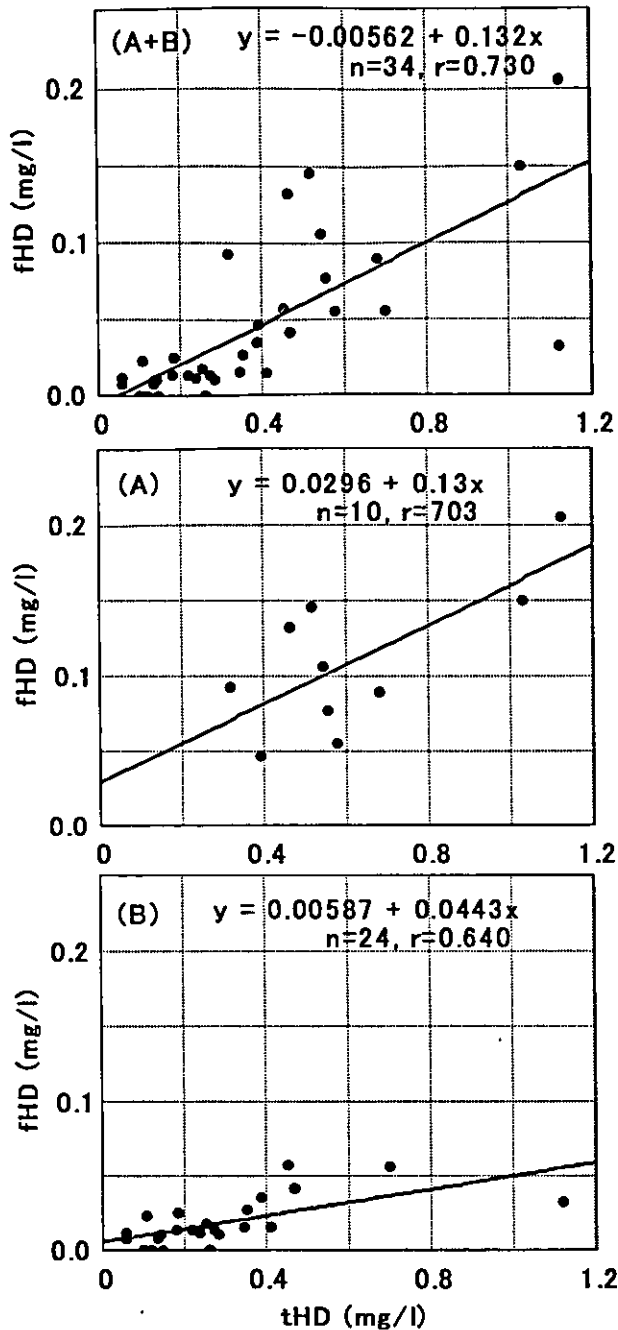


Fig. 3 Relationships between fHD and tHD in groups A+B, A, and B.

Fig. 5は全作業員n = 60におけるtHDとn-ヘキサン個人曝露濃度との関連である。この場合(tHD)も比重またはクレアチニン補正によって相関の改善が認められた。

考 察

加水分解して測定する場合(tHD)は、未補正に比べ補正(比重またはクレアチニン)によりA群とB群の差がより明確になり、加水分解なし(fHD)では逆に補正しない方がより両群間の差ははっきりすることがFig. 2

で示された。これはFig. 4の相関図によっても裏付けられる(後述)。即ち、加水分解した場合にはクレアチニン補正が有効であるが、加水分解しない場合には補正によらない方が曝露の有無をより明らかに示すことが明らかになった。

ヘキサン曝露の指標として、ACGIHは2000年までは加水分解によるtHDのクレアチニン補正値を採用¹⁰⁾していたが、2003年にはBEI(生物学的曝露指標)としてfHDをクレアチニン補正しないで0.4mg/lと設定した¹¹⁾。日本産業衛生学会ではtHDのみならず、fHDをもクレアチニン補正してそれぞれ、3mg/gCre, 0.33mg/gCreの生物学的許容値を提案している³⁾。これらの尿中代謝物濃度は許容濃度40ppmに対応するものとして設定されているものと考えられる。一方、我が国のn-ヘキサンの特殊健康診断では加水分解したtHDをクレアチニン補正せず、2および5mg/lにより分布区分、評価している。この様に、n-ヘキサン代謝物の評価には加水分解とクレアチニン補正に関連して未だ統一した見解が得られていない。

今回の測定では個人曝露濃度とクレアチニン補正した尿中tHDまたはfHDとの間の回帰式はいずれもよい相関係数($r > 0.8$)を示していた(Fig. 4)。この回帰式から計算すると、tHD, fHDの許容濃度対応値はそれぞれ2.8, 0.7mg/gCreとなる。前者は日本産業衛生学会の生物学的許容値に近いが、後者はより高値となった。この理由の一つとしてfHDをクレアチニン補正値で比較する問題があげられる。即ち、fHDはクレアチニン補正を行わない方が曝露濃度との相関が良好であった(Fig. 4)。このことはfHDについてはクレアチニン補正によらない2003年のACGIHの見解(BEIとしてfHDを0.4mg/lと設定¹¹⁾)を支持するものでもある。ACGIHのBEI値は50ppmのn-ヘキサンのTLVに対応するものと考えられる。50ppmに対応するfHDは、今回の未補正の相関式よると0.57mg/lとなるが、他方、Kawaiら¹²⁾の相関式からは0.3mg/lと計算される。ACGIHの0.4mg/lはこの中間的な値となっている。

本研究ではtHDにおけるfHDの割合はA群とB群でそれぞれ平均18.7%, 7.3%であった。しかし、その範囲はA群とB群でそれぞれ9.6~29.1%, 0~21.1%と著しく大きな変動幅を示していた。我々は先に尿中のfHDはtHDの約20%で、その変動幅も0.4~28.4%であると報告しているが²⁾、今回の結果もほぼこれに合致する結果であった。個々の作業員におけるfHDの割合が変動するにもかかわらず、fHDおよびtHDともn-ヘキサン個人曝露濃度と良好な相関を示した。

tHDとn-ヘキサン個人曝露濃度との相関ではこれまで多くの報告がある^{12)~17)}。今回の相関式により計算すると40ppmに対応する尿中tHD濃度は2.8mg/g Cre (n = 34, Fig. 4) または2.0mg/g Cre (n = 60, Fig. 5) とな

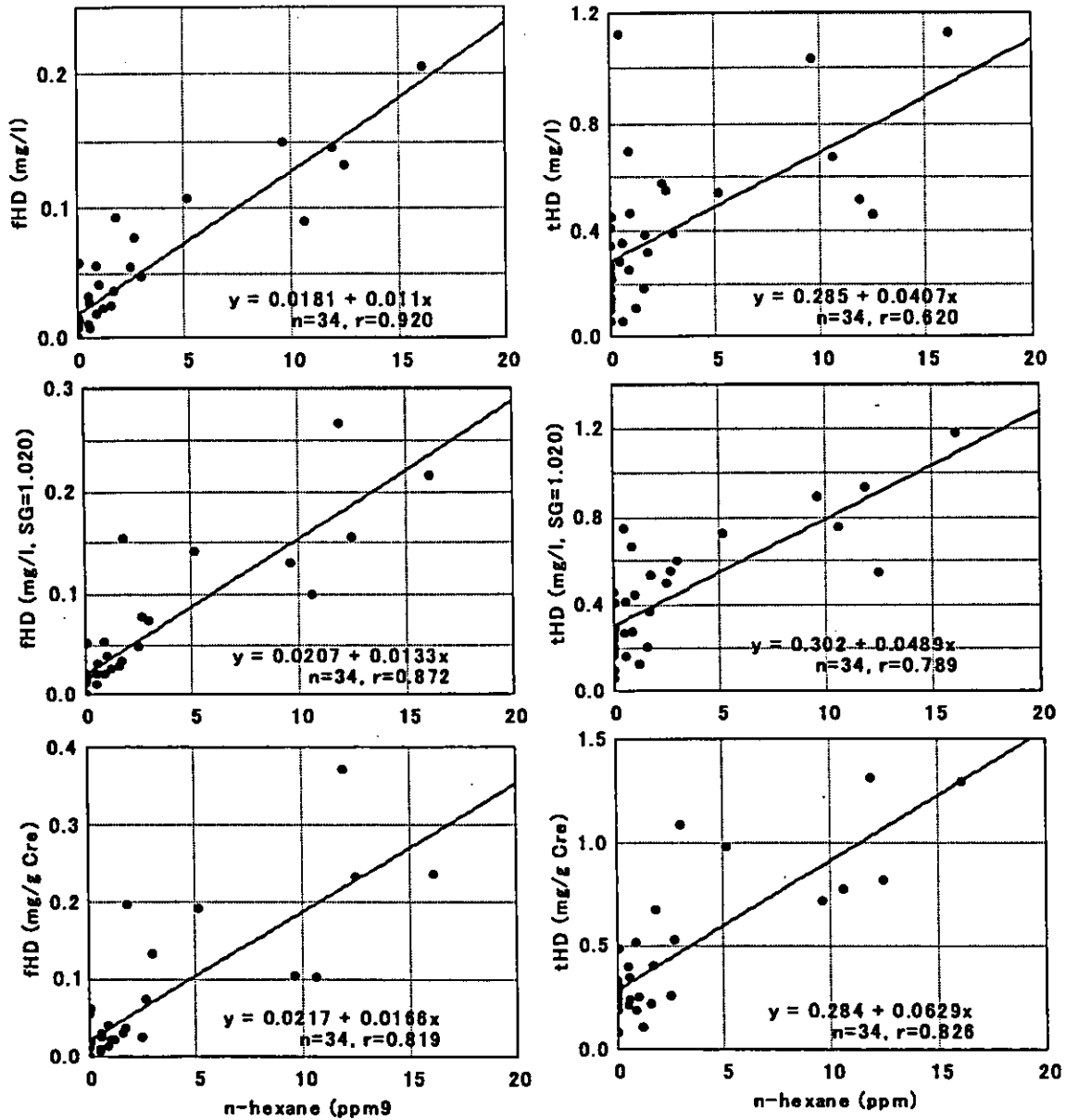


Fig. 4 Relationships between personal exposure levels and fHD or tHD (n=34).

る。これまでに報告のある相関式よりクレアチニン補正して計算した値は $3.2^{13)}$, $1.8^{14)}$, $2.0^{15)}$, $2.9^{16)}$, $1.8^{17)}$, $2.0^{12)}$ mg/g Creであり、今回の値とほぼ一致する。

fHD (y mg/l) と n-ヘキサン個人曝露濃度 (x ppm) との相関ではこれまで Kawai ら¹²⁾ の報告があるのみである。両者は $y = 6.3x - 3.6$ の相関を示し、40 ppm に相当する尿中 fHD はクレアチニン補正しないで 0.25 mg/l となり、今回の 0.46 mg/l の約半値である。Kawai ら¹²⁾ は HD と個人曝露濃度との相関を比較して fHD の方が tHD より良く相関することを示している。本研究でも同様な結果が得られた。これは fHD のバックグラウンド値が ND 以下であること、曝露者でのみ fHD が検出されることによると考えられる。

結 論

本研究の調査対象者は許容濃度の半分以下 (16.1 ppm 以下) という低濃度 n-ヘキサン曝露であったが、tHD および fHD とも個人曝露濃度を相関し、生物学的モニタリングとして有効であることが明らかとなった。fHD は補正なし、tHD はクレアチニン補正の方が個人曝露濃度との間で良い相関が得られ、直接曝露 (A) 群と周辺曝露 (B) 群との間の差が明確であった。

(本研究の一部は、平成15年度厚生労働科学研究費補助金 (H14-労働-11) および独立行政法人労働者健康福祉機構「労災疾病等12分野医学研究開発普及事業」による。)

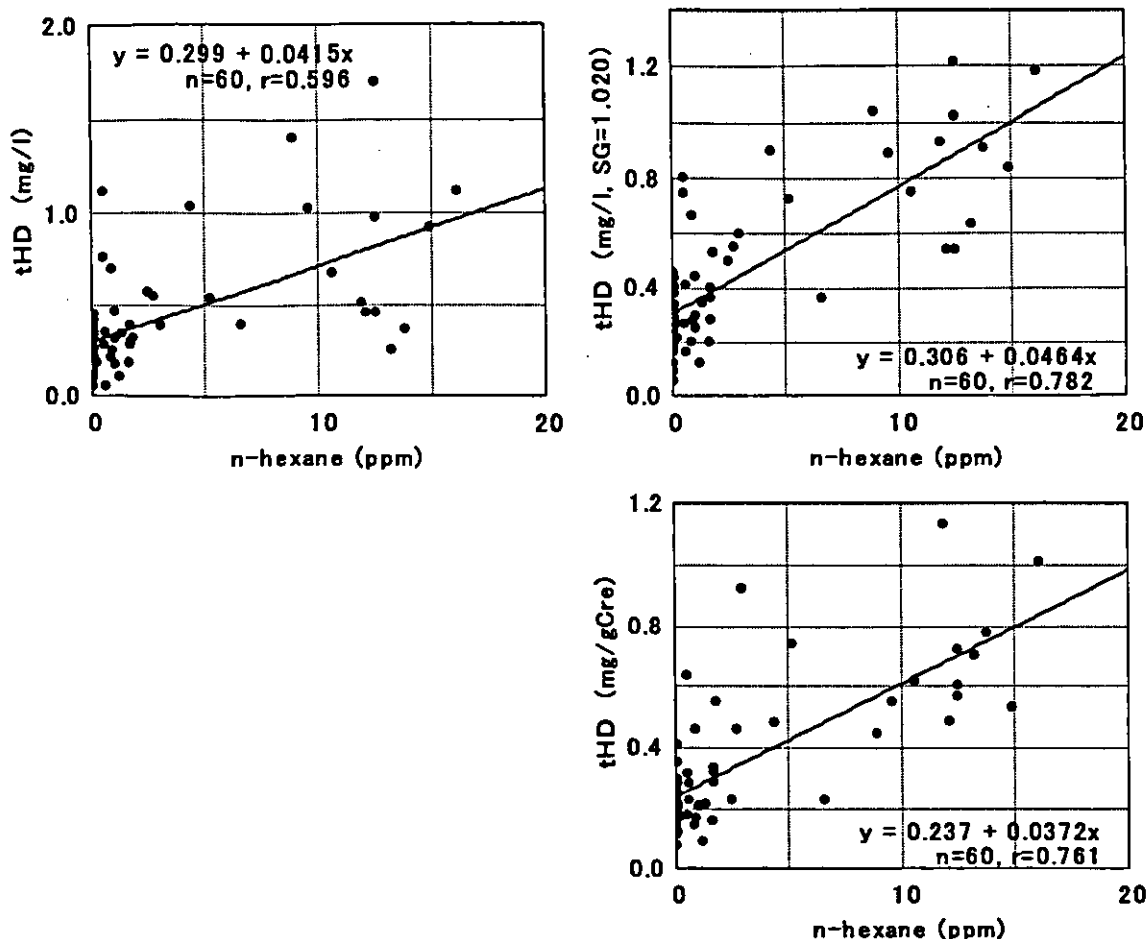


Fig. 5 Relationship between tHD and personal exposure level (n=60).

文 献

- 1) 坂井 公, 荒木高明, 牛尾耕一, 他: 尿中2, 5-ヘキサンジオン (HD) のバックグラウンド値および作業員尿中HD濃度におよぼす加水分解条件の影響. 産業医学 34: 440—447, 1992.
- 2) 労働福祉事業団秋田産業保健推進センター: 仏壇製造事業場における有機溶剤取扱作業の実態と健康影響調査 (その2). 平成13年度産業保健調査研究報告書, 2002.
- 3) 日本産業衛生学会: 生物学的許容値の提案理由, ヘキサン. 産業医学 36: 286—288, 1994.
- 4) Perbellini L, Mozzo P, Brugnone F, Zedde A: Physiologic-mathematical model for studying human exposure to organic solvents: Kinetics of blood/issue n-hexane concentrations and of 2,5-hexanedione in urine. Br J Ind Med 43: 760—768, 1986.
- 5) Perbellini L, Mozzo P, Olivato D, Brugnone F: "Dynamic" biological exposure indexes for n-hexane and 2,5-hexanedione suggested by a physiologically based pharmacokinetic model. Am Ind Hyg Assoc J 51: 356—362, 1990.
- 6) WHO: Environmental Health Criteria 122, n-Hexane. Geneva, World Health Organization, 1991.
- 7) 竹内康浩, 久永直見, 小野雄一郎, 井上 俊: n-ヘキサンの毒性と量・反応関係. 産業医学 22: 470—487, 1980.
- 8) Fedtke N, Bolt HM: The relevance of 4,5-dihydroxy-2-hexanone in the excretion kinetics of n-hexane metabolites in rat and man. Arch Toxicol 61: 131—137, 1987.
- 9) Fedtke N, Bolt HM: Methodological investigation on the determination of n-hexane metabolites in urine. Int Arch Occup Environ Health 57: 149—158, 1986.
- 10) ACGIH: 2000 TLVs and BEIs Threshold limit values and biological exposure indices, Cincinnati, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2000, pp 98.
- 11) ACGIH: 2003 TLVs and BEIs (Threshold limit values and biological exposure indices), Cincinnati, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2003, pp 90.
- 12) Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, et al: Dose-dependent increase in 2,5-hexanedione in the urine of workers exposed to n-hexane. Int Arch Occup Environ Health 63: 285—291, 1991.
- 13) Perbellini L, Brugnone F, Faggionato G: Urinary excretion of the metabolites of n-hexane and its isomers during occupational exposure. Br J Ind Med 38: 20—26, 1981.
- 14) Iwata M, Takeuchi Y, Hisanaga N, Ono Y: A study on biological monitoring of n-hexane exposure. Int Arch Occup Environ Health 51: 253—260, 1983.
- 15) Mutti A, Falzoi M, Lucetini S, et al: n-Hexane metabolism in occupationally exposed workers. Br J Ind Med 41:

533—538, 1984.

- 16) De Rosa E, Bartolucci GB, Perbellini L, et al : Environmental and biological monitoring of exposure to toluene, styrene, and n-hexane. *Appl Ind Hyg* 3 : 332—337, 1988.
- 17) Saito I, Shibata E, Huang J, et al : Determination of urinary 2,5-hexanedione concentration by an improved analytical method as an index of exposure to n-hexane. *Br J Ind Med* 48 : 568—574, 1991.

(原稿受付 平成 16. 6. 17)

別刷請求先 〒143-0013 大田区大森南4-13-21
東京労災病院産業中毒センター
森田 陽子

Reprint request:

Yoko Morita
Occupational Poisoning Center, Tokyo Rosai Hospital
Omoriminami-4, 13-21, Ota-ku, Tokyo, 143-0013, Japan

TOTAL AND FREE 2,5-HEXANEDIONE IN URINE AS THE BIOLOGICAL MONITORING INDICES
FOR WORKERS EXPOSED TO N-HEXANE AT LOW LEVELS

Tadashi SAKAI^{1,2)}, Yoshiaki NAKAJIMA³⁾, Yoko MORITA^{1,2)}, Osamu INOUE⁴⁾,
Katsuyuki MURATA⁵⁾ and Ikunosuke ONOZAKI⁶⁾

¹⁾Occupation Poisoning Center, Tokyo Rosai Hospital, ²⁾Occupational Poisoning Research Center, Tokyo Rosai Hospital,

³⁾Clinical Laboratory, Tokyo Rosai Hospital,

⁴⁾Clinical Laboratory, Tohoku Rosai Hospital, ⁵⁾Environmental Health Sciences, Akita University School of Medicine,

⁶⁾Akita Occupational Health Promotion Center

We evaluated total and free 2,5-hexanedione (tHD and fHD) in urine as the biological monitoring indices for workers exposed to n-hexane at low levels, comparing to personal exposure levels. n-Hexane was contained in white gasoline which was used in the gold plating process of Buddhist altar factories. Workers engaged in the gold plating process (Group A, n=10) was exposed to n-hexane at an average level of 7.59 ppm, and workers in other manufacturing processes surrounding the plating process (Group B, n=24) were also exposed to very low levels of n-hexane at an average level of 0.409 ppm.

The average levels of fHD in group A and B were 0.110, 0.019 mg/l, respectively, and those of tHD were 0.620, 0.292 mg/l, respectively. In the workers not exposed to n-hexane (Group C), fHD was not detected (detection limit was 0.01 mg/l). Both of fHD and tHD levels were revealed to be useful for the biological monitoring of n-hexane at low levels less than half of TLV, because of well correlation with personal exposure levels of n-hexane. fHD without any correction and tHD corrected with creatinine showed highest correlation coefficient with personal exposure levels, and also clear difference between Group A and B.

事例報告

メチレンジフェニルイソシアネート曝露による急性呼吸器症状 および慢性化学物質過敏症状を呈した3例に関する検討

中村 陽一 小倉 英郎 真鍋 亜希子 山中 清香
 竹林 優 小川 博久 坂井 公 森田 陽子
 西中川 秀太 永田 直一 吉田 成二

イソシアネートは、ポリウレタン系の塗料、接着剤、合成皮革等に使用される低分子無機化合物であり、気管支喘息や過敏性肺炎などのアレルギー性呼吸器疾患の原因物質としてよく知られる(1, 2)。今回、著者らはメチレンジフェニルジイソシアネート (MDI) 曝露による急性呼吸器症状の後、長期にわたり自律神経失調症状を訴え、化学物質過敏症の発症が疑われた3例を経験したので報告する。

【症例】平成14年6月3日、同一隧道工事現場で作業に従事する18名のうち、43歳(症例1)、46歳(症例2)、48歳(症例3)の男性3名が、目のチカチカ感・咽頭痛等の粘膜刺激症状、咳嗽・呼吸困難・胸痛等の呼吸器症状、および頭痛・項部重圧感・四肢しびれ感・嘔気・下痢等の自律神経失調症状を訴えた。同日、3名中2名(症例1と症例2)は近隣の医療施設を受診し、何らかの揮発性化学物質による急性呼吸不全と診断

され、その10日後(6月13日)には、症例3と共に3名で当院を受診した。当院初診時は呼吸器症状や粘膜刺激症状は既に消失しており、理学的にも異常なく、SpO₂は3例とも97~98%であった。既往歴は、症例2が中等度の糖尿病を有していたが、無治療であった。3例共、家族歴にアレルギー疾患はなかった。隧道工事に従事した期間は各々、5年間、20年間、7年間であった。

【原因物質】使用した地盤強化剤(ウレタンフォーム)の中で粘膜刺激作用を有する物質はMDIあるいはアンモニアと考えられたが、6月14日(当院初診日の翌日)に隧道工事現場において測定されたこれらの揮発物質の濃度はいずれも許容濃度以下であった(表1)。しかしながら、測定箇所によっては注入作業中のMDI濃度が比較的許容濃度に近い区域も存在し、実際の作業中には時に許容濃度を上回るMDI曝露が存在した可能性は否定できないものと考えられた。

表1 原因と考えられる物質の濃度測定(初診日の翌日)

測定箇所	坑外	原液タンク上部	リーク フォーム直上	切羽直下	切羽から約 30m付近	許容濃度 (ACGIH)
MDI濃度	ND	0.002 ppm	ND	0.002 ppm	0.001 ppm	< 0.005 ppm
MDI濃度 (注入中)	0 ppm	0.002 ppm	0.004 ppm	0.002 ppm	0.002 ppm	< 0.005 ppm
アンモニア	ND	< 0.2 ppm	< 0.2 ppm	< 0.2 ppm	< 0.2 ppm	< 25 ppm

【検査成績】症例1と症例2が近隣の医療施設において発症当日に撮影された胸部CTでは過敏性肺炎等の所見は認められなかったが、軽～中等度の低酸素血症がみられた（各々、55.6mmHgと75.9mmHg）。当院初診時の呼吸機能検査は異常なく、生化学検査でも、症例1の脂肪肝、症例2の糖尿病が確認されたのみであった（表2）。MDI-RASTは、症例1と症例2で陽性であった

（表3）。発症後3～7週間目に施行された気管支肺胞洗浄液の分析では3例共に、隧道工事への従事期間に比例して細胞数の増加がみられたが、気管支喘息や過敏性肺炎を思わす好酸球やリンパ球の増多は認めなかった（表4）。しかしながら、アストグラフ法による気道過敏性は症例2と症例3で亢進していた（表4）。

表2 血液生化学

CASE 1	CASE 2	CASE 3
• WBC: 5,700	▪ WBC: 7,200	▪ WBC: 7,500
• Hb: 15.5	▪ Hb: 16.8	▪ Hb: 15.9
• Eos: 6.2 %	▪ Eos: 2.8 %	▪ Eos: 2.9 %
• TP: 7.0	▪ TP: 7.2	▪ TP: 7.7
• GOT: 39	▪ GOT: 12	▪ GOT: 23
• GPT: 124	▪ GPT: 15	▪ GPT: 25
• LDH: 193	▪ LDH: 122	▪ LDH: 195
• CHE: 436	▪ CHE: 484	▪ CHE: 623
• Cr: 0.75	▪ Cr: 0.74	▪ Cr: 0.73
• CK: 109	▪ CK: 41	▪ CK: 199
• FBS: 88	▪ FBS: 236	▪ FBS: 94
• Electrolyte: WNL	▪ Electrolyte: WNL	▪ Electrolyte: WNL
• Chol: 283	▪ Chol: 209	▪ Chol: 209
• fT3 fT4: WNL	▪ fT3 fT4: WNL	▪ fT3 fT4: WNL
• TSH: WNL	▪ TSH: 0.31	▪ TSH: WNL
• CRP: 0.15	▪ CRP: 0.08	▪ CRP: 0.19

表3 アレルギー・呼吸機能検査

CASE 1	CASE 2	CASE 3
• IgE: 42	▪ IgE: 195	▪ IgE: 351
• RAST:	▪ RAST:	▪ RAST:
• Mite 0	▪ Mite 0	▪ Mite 0
• Fungi 0	▪ Fungi 0	▪ Fungi 0
• FA 0	▪ FA 0	▪ FA 0
• Isoc TDI 0	▪ Isoc TDI 2	▪ Isoc TDI 0
• Isoc MDI 2	▪ Isoc MDI 3	▪ Isoc MDI 0
• Isoc HDI 0	▪ Isoc HDI 2	▪ Isoc HDI 0
• IgG: 689	▪ IgG: 723	▪ IgG: n.d.
• IgA: 91	▪ IgA: 393	▪ IgA: n.d.
• IgM: 15	▪ IgM: 71.7	▪ IgM: n.d.
• CD4/8: 0.7	▪ CD4/8: 3.2	▪ CD4/8: 1.9
▪ %VC 97.3 %	▪ %VC 102.6 %	▪ %VC 110.7 %
▪ FEV1.0% 82.2 %	▪ FEV1.0% 85.1 %	▪ FEV1.0% 74.3 %
▪ V25/H 0.97	▪ V25/H 0.94	▪ V25/H 0.46
▪ SpO2 98 %	▪ SpO2 98 %	▪ SpO2 97 %

表4 気管支肺胞洗浄液細胞分類・気道過敏性検査結果

CASE 1 (6.24.02)	CASE 2 (7.8.02)	CASE 3 (7.22.02)
• Recovery 100/150	▪ Recovery 73/150	▪ Recovery 64.5/150
• Cell 1.33x10 ⁵ /ml	▪ Cell 3.37x10 ⁵ /ml	▪ Cell 6.53x10 ⁵ /ml
• Mφ 76.5 %	▪ Mφ 89.0 %	▪ Mφ 83.0 %
• Lym 17.5 %	▪ Lym 11.0 %	▪ Lym 14.0 %
• Eos 5.0 %	▪ Nt 0 %	▪ Nt 2.0 %
• Nt 1.0 %	▪ Eos 0 %	▪ Eos 1.0 %
• CD4 57.6 %	▪ CD4 30.4 %	▪ CD4 37.4 %
• CD8 30.1 %	▪ CD8 51.9 %	▪ CD8 49.3 %
• CD4/CD8 1.9	▪ CD4/CD8 0.6	▪ CD4/CD8 0.8

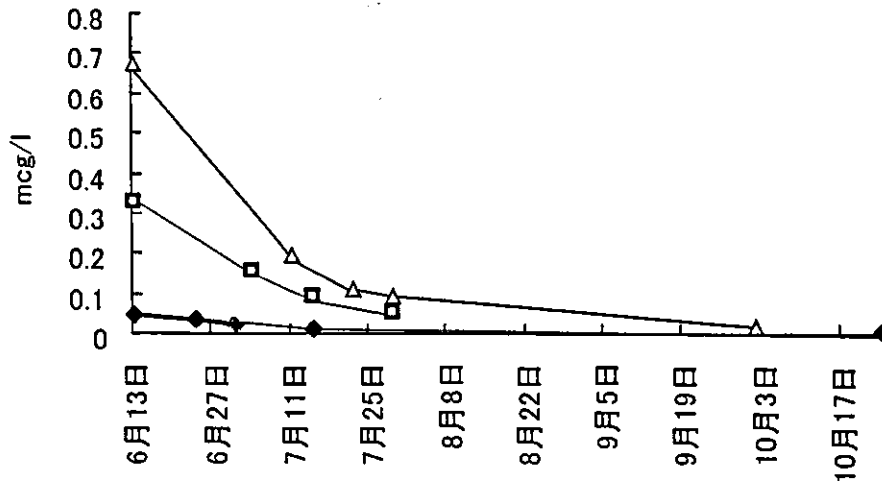
気道過敏性試験(アストグラフ)

Dmin=7.556 U

Dmin=2.695 U

Dmin=0.234 U

表5 血中メチレンジアニリン (MDA) 濃度の推移



【臨床経過】呼吸器症状や粘膜刺激症状は比較的早期に消失したが、頭痛、項部重圧感、四肢しびれ等の自律神経失調症状はその後も回復せず、様々な臭いにも過敏な状態となり、化学物質過敏症の発症が疑われた。入院の上、マルチビタミン、微量元素の補給や低出力レーザー等の対症療法を実施したが、効果はみられず、その後は自宅療養による経過観察のみとした。後日、測定されたMDIの代謝物であるメチレンジアニリン(MDA)の初診時における血清中濃度は、各々

0.045, 0.329, 0.671 $\mu\text{g/l}$ であり、曝露数日から1ヶ月または3ヶ月の間の測定で指数関数的に減衰した(表5)(3)。

【化学物質過敏症に関する検査】当施設および化学物質過敏症の専門施設で実施された電子瞳孔計、眼球電位図(滑動性追従眼球運動検査)、視空間コントラスト感度等による自律神経機能検査で、3例とも何らかの異常を認めましたが、トルエン負荷試験では、自覚症状、他覚所見(近赤外

表6 自律神経機能検査（負荷トルエン濃度は厚生労働省の室内VOC濃度の指針値である0.07ppm）

	症例1	症例2	症例3
電子瞳孔計	対光反応の不安定性	対光反応の不安定性	対光反応の不安定性
眼球電位図 （滑動性追従眼球運動検査）	水平、垂直方向ともに 階段状変化	水平、垂直方向ともに 階段状変化	水平、垂直方向ともに 階段状変化
視空間コントラスト感度	全領域で軽度低下	全領域で低下	異常なし
トルエン負荷試験 （自覚症状）	変化なし	変化なし	変化なし
トルエン負荷試験 （近赤外線脳酸素モニター）	変化なし	変化なし	変化なし

線脳酸素モニター）共に陰性であった（表6）。

【考察】3種類のイソシアネートすなわち，MDI，toluene diisocyanate（TDI），hexamethylene diisocyanate（HDI）のうち今回の曝露で問題となったのは，トンネル工事現場で使用される地盤強化剤に含まれるMDIである。MDIによる障害の報告としてはアレルギー性呼吸器疾患としての気管支喘息や過敏性肺炎が広く知られる（1，2）。今回の3例のうち2例でみられた発症直後の呼吸不全症状は理学的にも画像診断上もそれらのいずれにも合致していなかったが，イソシアネートの気道粘膜に対する直接刺激作用としての呼吸困難や胸痛であったとも考えられる。同一隧道工事現場で作業をしていたにもかかわらず，18名のうち3名のみこれらの症状が出現したのは，MDIに対する反応性に個人差があったものと考えられるが，この個人差が症例1と症例2におけるMDI-RASTの陽性所見や症例2と症例3における気道過敏性の亢進所見に関連するか否かは，他の現場作業員で検査を実施していないため不明である。いずれにしろ，発症10日目の当施設受診時は3例とも目のチカチカ感，咽頭痛，咳嗽，呼吸困難，胸痛等は消失しており，MDIによる気道をはじめとする粘膜に対する障害は急性かつ一過性のものであった。

しかしながら，当初から存在した頭痛，項部重圧感，四肢しびれ等の自律神経失調症状は血中

MDAの低下にもかかわらず，その後も回復せず，化学物質過敏症の発症が疑われた。化学物質過敏症は未だ国際的にも統一された診断基準が存在しない概念ではあるが，通常，揮発性化学物質への低濃度長期曝露あるいは高濃度短期曝露を契機として発症し，不定愁訴に近い慢性の多彩な症状が持続することが知られている。一度発症すると，原因と思われる化学物質を回避したとしても，健常人では問題とならないほどの極く低濃度でも過敏に反応するため，通常環境においても症状が持続するとされる（4）。今回の3例においても，発症後13ヶ月目に実施した神経眼科的な各種検査の結果は，何らかの自律神経機能障害を示していた。これに対し，揮発性化学物質負荷試験の結果は典型的な陽性所見を示さなかったが，原因物質のMDIを負荷することが技術的に不可能であったため代替負荷物質としてトルエンを使用したことや，負荷試験前に実施すべき長期間の完全な化学物質からの回避（アンマスキング）が現実的には不可能なことを考えると，これらの結果から化学物質過敏症の存在を否定することはできないものと考えられる。

【結語】化学物質過敏症は未だ概念自体が確立しておらず，統一された診断基準が存在しないため，不定愁訴との鑑別が難しい。しかしながら，本症例のように特殊な環境で揮発性化学物質の明らかな曝露があった場合は，中毒やアレルギー以外

にも考慮に入れるべき病態である。本症例でイソシアネートは地盤強化剤という特殊な物質に含まれていたが、本来は、塗料、接着剤、合成皮革等、一般の日常生活でも遭遇する物質であり、今後はシックハウス症候群やシックビルディング症候群の原因物質としても注目すべきである。また、このような様々な化学物質の血中濃度測定システムの開発やこの領域に関する幅広い臨床医と研究者の育成が待たれるところである。

【文献】

1. Baur X, Dewair M, Rommelt H: Acute airway obstruction followed by hypersensitivity pneumonitis in an isocyanate (MDI) worker. J Occup Med 16:285-287, 1984.
2. Baur X, Marek W, Ammon J et al: Respiratory and other hazards of isocyanates. Int Arch Environ Health 66:141-152, 1994.
3. 森田陽子, 坂井公, 中村陽一: メチレンジフェニルイソシアネート曝露の指標としての血清中メチレンジアニリンの測定 (会議録) 産業衛生学雑誌 46:547, 2004.
4. Multiple chemical sensitivity. A 1999 consensus. Arch Environ Health. 54:147-149, 1999.

なかむら よういち	・独立行政法人国立病院機構高知病院・臨床研究部
おぐら ひでお	・独立行政法人国立病院機構高知病院・臨床研究部
まなべ あきこ	・独立行政法人国立病院機構高知病院・眼科
やまなか さやか	・独立行政法人国立病院機構高知病院・眼科
たけばやし まさる	・独立行政法人国立病院機構高知病院・眼科
おがわ ひろひさ	・独立行政法人国立病院機構高知病院・臨床研究部
さかい ただし	・東京労災病院・産業中毒センター (逝去)
もりた ようこ	・東京労災病院・産業中毒センター
にしながわ しゅうた	・東京労災病院・環境医学研究センター
ながた なおいち	・東京労災病院・環境医学研究センター
よしだ せいじ	・JA高知病院

Original Article

Improvement in the GC–MS method for determining urinary toluene-diamine and its application to the biological monitoring of workers exposed to toluene-diisocyanate

Tadashi Sakai¹, Yoko Morita¹✉, Jaehoon Roh², Hyoungryoul Kim³ and Yangho Kim³

- (1) Occupational Poisoning Center, Clinical Research Center for Occupational Poisoning, Tokyo Rosai Hospital, 13–21, Omoriminami-4, Ota-Ku, Tokyo 143-0013, Japan
- (2) Institute for Occupational Health, Yonsei University College of Medicine, Seoul, South Korea
- (3) Department of Occupational and Environmental Medicine, Ulsan University Hospital, Ulsan, South Korea

✉ Yoko Morita
Email: opc3@xvh.biglobe.ne.jp
Phone: +81-3-37427301
Fax: +81-3-37439082

Received: 18 March 2004 Accepted: 16 August 2004

Abstract *Objectives:* To develop a simple and sensitive GC–MS method for determining toluene-diamine (TDA) in urine and to apply the method for biological monitoring of workers exposed to toluene-diisocyanate (TDI). *Methods:* After acid hydrolysis of 0.1 ml of urine, diluted tenfold with water, for 1.5 h, the free TDA formed was extracted with dichloromethane, and the heptafluorobutyric anhydride derivative was determined by GC–MS. Using an 80:20 mixture of 2,4-TDA and 2,6-TDI we applied the method to the biological monitoring of 18 workers. *Results:* 2,6-TDA and 2,4-TDA were simply determined in 7 min by GC–MS. TDA levels in post-shift urine were well correlated with personal exposure levels of TDI. The correlation was improved by correction with creatinine or specific gravity in the 2,6-isomer, but not in the 2,4-isomer because of low exposure levels. From the correlation equation, the 2,6-TDA level (corrected with creatinine), corresponding to the TDI level of 5 ppb, was calculated to be 31.6 $\mu\text{g/l}$. TDAs in pre-shift urine also correlated significantly with the personal exposure levels of TDIs, although the slope of the correlations for pre-shift samples was 60%–70% of those for post-shift samples. The correlation between 2,4-TDA and 2,6-TDA levels was significant, although the levels of the 2,4-isomer were less than one-tenth of the 2,6-isomers in both air (personal exposure) and urine. *Conclusion:* The present method is simple and practicable and can be useful for biological monitoring of TDI workers.

Keywords Toluene-diisocyanate - Toluene-diamine - Biological monitoring - Personal exposure - Urine