

Arsine toxicities by inhalation and percutaneous exposures

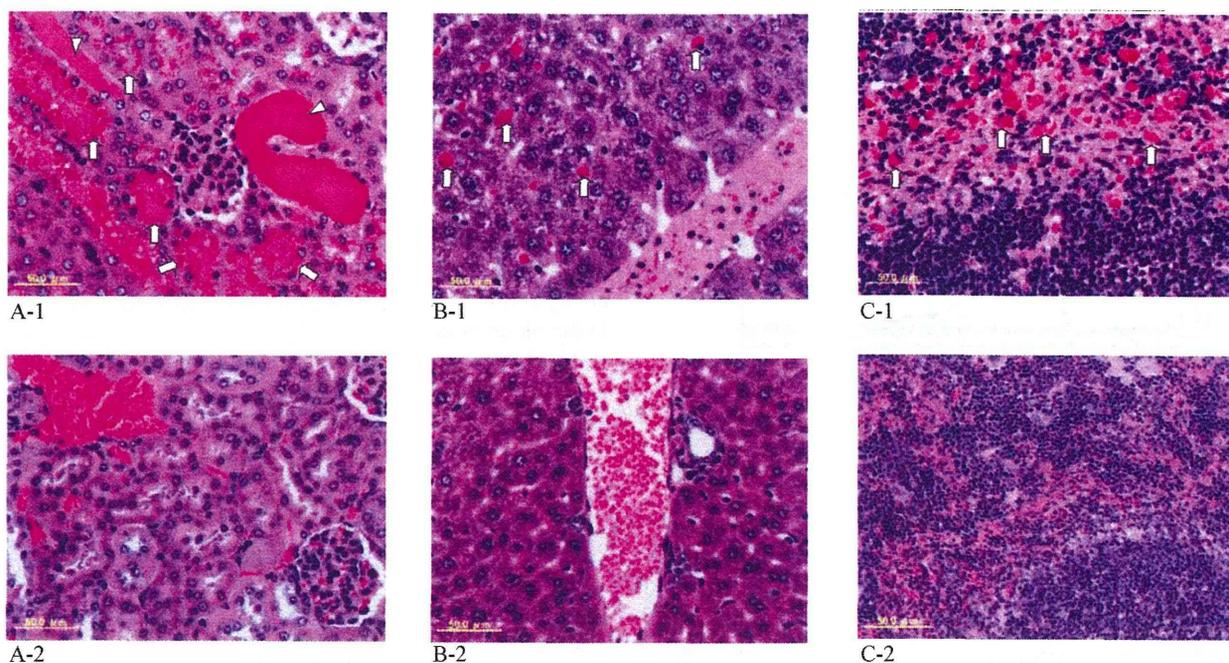


Fig. 3. Histopathological findings. Hematoxylin and eosin (HE) stain. A-1: Kidney of a mouse exposed to arsine gas by whole-body inhalation. Eosinophilic globules in the cytoplasm of proximal convoluted tubules (arrows), and eosinophilic cast in the lumen of the distal tubules (arrowheads). A-2: Kidney of a control mouse. B-1: Liver of a mouse exposed to arsine gas by whole-body inhalation. Eosinophilic globules in the cytoplasm of Kupffer cells (arrows). B-2: Liver of a control mouse. C-1: Spleen of a mouse exposed to arsine gas by whole-body inhalation. Eosinophilic globules in the red pulp (arrows). C-2: Spleen of a control mouse. Bars indicate 50 µm.

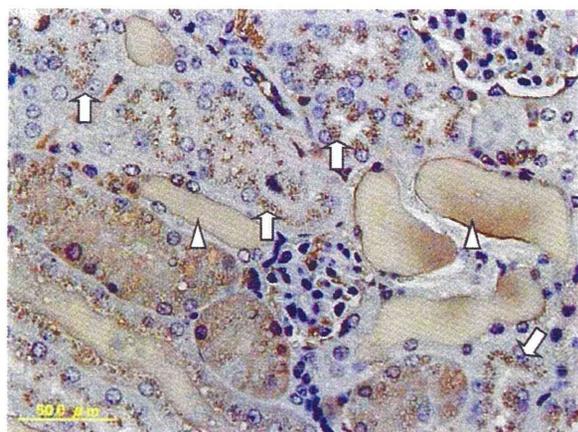
Table 2. Histopathological findings in hairless mice exposed to arsine gas by whole-body or percutaneous-only route

Route of exposure	Whole-body	Percutaneous-only
No. of animals examined	4	4
Kidney		NS
Eosinophilic globules: proximal convoluted tubules	4 (3+)	
Eosinophilic casts: distal tubules	3 (+ ~ 2+)	
Eosinophilic casts: Henle's loops	2 (+)	
Liver		NS
Eosinophilic globules: Kupffer cells	4 (+ ~ 2+)	
Spleen		NS
Eosinophilic globules: red pulp	4 (3+)	
Lung	NS	NS

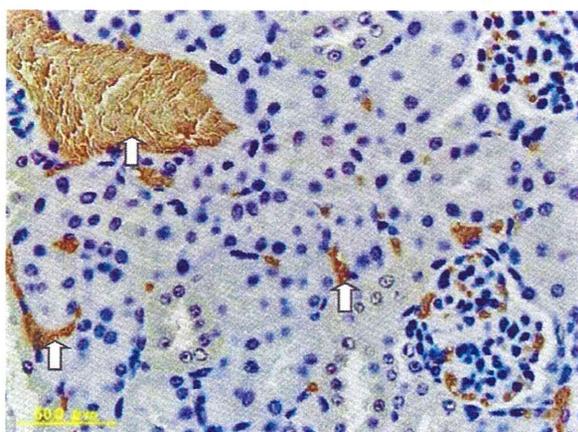
Each value indicates the number of lesion-bearing mice.

The number in parentheses represents a grade of histopathological findings (+: slight; 2+: moderate; 3+: severe).

NS: No significant change in all animals.



A



B

Fig. 4. Immunohistochemical staining of the kidney for hemoglobin (Hb). A: Kidney of a mouse exposed to arsine gas by whole-body inhalation. Both the eosinophilic globules in the cytoplasm of proximal convoluted tubules (arrows) and the eosinophilic cast in the lumen of the distal tubules (arrowheads) showed a positive reaction to the Hb antibody. B: Kidney of a control mouse. Normal erythrocytes in the blood vessels are positively stained (arrows). Bars indicate 50 μm .

ine. No effects in either Ht value or histopathology were observed in hairless mice that experienced the same level of exposure percutaneously.

We found arsenic adduct, presumably As-Hb adduct, in the blood of mice that had experienced whole-body inhalation, but no adduct was observed in either transdermal exposure or control mice, as shown in Fig. 2. An *in vitro* study showed that arsenic adduct was detect-

ed in human blood samples after exposure to arsine for 90 min (Higashikawa *et al.*, 2008). Although the study mentioned that the arsenic adduct detected was derived from erythrocytes during hemolysis and the molecular weight was over 10 kDa, it did not identify whether the arsenic adduct resulted from Hb or other components from erythrocytes. In Fig. 2, arsenic peaks detected after whole-body inhalation (B) disappeared following filtration with a cut-off level of 10 kDa (data not shown). These results indicate that arsenic adduct is larger than 10 kDa and is generated by arsine exposure. It is, however, unknown whether this hemolysis is induced through the formation of the adduct. An earlier study reported that arsine has a stronger hemolytic action at 37°C than at 22-23°C (Hatlelid *et al.*, 1995). Hemolysis by *in vivo* arsine exposure might occur with relatively higher efficiency than hemolysis by *in vitro* exposure at room temperature. An *in vitro* reaction between arsine and Hb showed an increase in heme release, which might lead to the hemolytic action by arsine (Rael *et al.*, 2006). The heme release might occur following the formation of As-Hb adduct.

Intravascular hemolysis causes tetrameric Hb released into plasma to change to its dimeric form (Rother *et al.*, 2005a). Accordingly, Hb released into plasma is composed of a mixture of its dimer and tetramer forms in the early stages of hemolysis. Our samples that originated from hemolyzed plasma by arsine also showed 2 Hb peaks, around 60 kDa as the tetramer and 30 kDa as the dimer form (Fig. 2).

Total arsenic concentrations in the whole blood of mice after percutaneous-only exposure were comparable with those of the control mice and significantly lower than those of mice after whole-body inhalation, as shown in Table 1. Because the blood samples were diluted with 0.1 M nitric acid, erythrocytes were decomposed. Therefore, the total arsenic concentration in blood showed arsenic not only in the plasma but also in erythrocytes. When dog blood was exposed to arsine, arsenic incorporated into red blood cells; binding of arsenic to cell membranes accounted for approximately 75% of the total arsenic detected (Hatlelid *et al.*, 1995). Although no report has traced total arsenic levels in animals after arsine exposure, detection of arsenic adduct, presumably As-Hb adduct, even 6 hr after the end of arsine exposure suggests that inhaled arsine may promptly enter red blood cells. Therefore, we believe that total arsenic in blood can increase immediately after exposure. As the molecular weight of tetramer Hb is about 64.5 kDa, our pretreatment by using a deproteinization filter with a cut-off level of 10 kDa removed the adduct (data not shown) and the result obtained was similar to that in a previous *in vitro*

Arsine toxicities by inhalation and percutaneous exposures

study (Higashikawa *et al.*, 2008). Therefore, these results also suggest that arsine is incorporated rapidly into the blood cells and in part binds to Hb. Because these phenomena were not observed after a transdermal exposure, we conclude that arsine is not absorbed through the skin.

Severe histopathological effects were observed in the kidneys, livers, and spleens of all mice with whole-body inhalation, but no changes in any organ were found in mice after transdermal exposure, as shown in Table 2. No effects were observed in lungs after either type of exposure. The lesions in the kidneys were numerous eosinophilic globules in the cytoplasm of the epithelium of the proximal convoluted tubules and casts in the tubular lumen (Fig. 3A-1). These globules and casts contained abundant Hb (Fig. 4A), but glomerular changes were not present at this stage (Figs. 3 A and 4). As mentioned above, circulating free Hb in plasma readily passes through the renal glomeruli during a severe hemolytic episode (Bunn *et al.*, 1969), and severe hemolysis is known to cause hemoglobinuria and renal dysfunction (Rother *et al.*, 2005b). Intravascular hemolysis releases Hb into plasma, where Hb quickly binds to haptoglobin (Hp), forming a Hp-Hb complex. In persistent intravascular hemolysis, plasma Hp is consumed and free Hb accumulates in the plasma and dissociates from its usual tetrameric form to dimeric Hb. Dimeric Hb is filtered more easily by the glomerulus and incorporated into proximal tubules, leading to accumulation of ferric ions in these cells (Ballarín *et al.*, 2011). However, no hemosiderin was detected in our experiment, so more than 6 hr may be needed for ferric iron to accumulate in the tubules. Muehrcke and Pirani (Muehrcke and Pirani, 1968) performed a clinical pathology study of a patient with arsine-induced anuria, examining 5 serial renal biopsy specimens by light and electron microscopy. Our findings of tubular lesions filled with eosinophilic globules and casts containing Hb are consistent with the first renal biopsy sample from their patient, which was taken 7 days after exposure. However, at that time, the patient was already receiving various treatments. Muehrcke and Pirani (Muehrcke and Pirani, 1968) mentioned that the severity of tubular lesions was apparently responsible for the prolonged anuria, but at that time, the patient's glomeruli were apparently normal, as were those of our mice. Therefore, our findings are typical of the first phase of renal damage, which may progress to renal dysfunction and result in death.

The deposition of eosinophilic globules was observed in the Kupffer cells of the liver and in the red pulp of the spleen, as well as in the kidney. These features may indicate a clearance of Hb by phagocytic cells. The Hp-Hb

complex binds to CD163 on the surface of macrophages and monocytes, in order to facilitate endocytosis and degradation (Rother *et al.*, 2005a).

Levy (1947) reported that the relationship between arsine concentration (C) and duration of exposure for 50% death (T) approximates to $C^2T = \text{constant}$. Because the impairment of renal function is correlated with the degree of intravascular hemolysis and the death rate (WHO, 2001), our experiment may serve as a model for severe acute arsine poisoning.

Hughes and Levy (1947) speculated that arsine had a toxic action on the liver and kidneys, based on an *in vitro* experiment by using tissue slices. In addition, Ayala-Fierro *et al.* (2000) confirmed that unreacted arsine was very toxic to an isolated rat kidney. As toxic effects were observed in glomerular and peritubular endothelial cells in their experiments, they speculated that earlier cytotoxicity caused by unreacted arsine itself results in kidney dysfunction, and further damage is caused by the formation of a hemolysate that may contain arsenite. However, we observed high levels of hemolysate in the proximal convoluted tubules but no effects in the glomerular cells, nor was any hemolysate observed in the lesions from the first renal biopsy of the arsine poisoning patient reported by Muehrcke and Pirani (Muehrcke and Pirani, 1968). We speculate that early cytotoxicity appears in the erythrocytes, and then kidney lesions are caused by the hemolysate.

In our experiment, no changes were observed in the lungs, even in mice that experienced severe hemolysis and kidney damage. In addition, a chest radiograph of an acute severely poisoned human patient was normal 3 days after exposure (Uldall *et al.*, 1970). These results suggest that first arsine enters into erythrocytes in blood vessels and then it destroys the cells without injury to the lung tissue.

In conclusion, these results showed arsine-induced hemolysis and deposition of Hb in the kidneys via inhalation, but arsine was hardly absorbed through the skin. As-Hb adducts were detected after *in vivo* exposure. Thus, As-Hb adducts might serve as a good confirmation indicator for arsine poisoning.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by a Health Labour Sciences Research Grant for Research on Occupational Safety and Health (23250301) from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

REFERENCES

- ACGIH (2007): *Arsine*. In: The 2013 TLVs and BEIs with 7th Edition Documentation (ACGIH, ed.), ACGIH, Cincinnati.
- Apostoli, P., Alessio, L., Romeo, L., Buchet, J.P. and Leone, R. (1997): Metabolism of arsenic after acute occupational arsine intoxication. *J. Toxicol. Environ. Health*, **52**, 331-342.
- Ayala-Fierro, F., Baldwin, A.L., Wilson, L.M., Valeski, J.E. and Carter, D.E. (2000): Structural alterations in the rat kidney after acute arsine exposure. *Lab. Invest.*, **80**, 87-97.
- Ballarín, J., Arce, Y., Torra Balcells, R., Diaz Encarnación, M., Manzarbeitia, F., Ortiz, A., Egido, J. and Moreno, J.A. (2011): Acute renal failure associated to paroxysmal nocturnal haemoglobinuria leads to intratubular haemosiderin accumulation and CD163 expression. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **26**, 3408-3411.
- Blair, P.C., Thompson, M.B., Morrissey, R.E., Moorman, M.P., Sloane, R.A. and Fowler, B.A. (1990): Comparative toxicity of arsine gas in B6C3F1 mice, Fischer 344 rats, and Syrian golden hamsters: system organ studies and comparison of clinical indices of exposure. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **14**, 776-787.
- Bunn, H.F., Esham, W.T. and Bull, R.W. (1969): The renal handling of hemoglobin. I. Glomerular filtration. *J. Exp. Med.*, **129**, 909-923.
- Dutkiewicz, T. (1977): Experimental studies on arsenic absorption routes in rats. *Environ. Health Perspect.*, **19**, 173-176.
- EPA (2009): 3125 Metals by Inductively Coupled Plasma/Mass Spectrometry. (EPA, ed.).
- Fowler, B.A. and Weissberg, J.B. (1974): Arsine poisoning. *N. Engl. J. Med.*, **291**, 1171-1174.
- Hattelid, K.M., Brailsford, C. and Carter, D.E. (1995): An *in vitro* model for arsine toxicity using isolated red blood cells. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **25**, 302-306.
- Higashikawa, Y., Kazui, Y., Suzuki, S. and Ohtsuru, O. (2008): Arsenic speciation of arsine-exposed blood samples by high-performance liquid chromatography-inductively coupled plasma mass spectrometry and as-adduct, a possible indicator of AsH3 exposure. *J. Anal. Toxicol.*, **32**, 344-348.
- Hinz, R.S., Hodson, C.D., Lorence, C.R. and Guy, R.H. (1989): *In vitro* percutaneous penetration: evaluation of the utility of hairless mouse skin. *J. Invest. Dermatol.*, **93**, 87-91.
- Hughes, W. and Levvy, G.A. (1947): The toxicity of arsine solutions for tissue slices. *Biochem. J.*, **41**, 8-11.
- IPCS (2001): *Arsenic and arsenic compounds*. WHO, Geneva.
- Levy, G.A. (1947): A study of arsine poisoning. *Q. J. Exp. Physiol. Cogn. Med. Sci.*, **34**, 47-67.
- Muehrcke, R.C. and Pirani, C.L. (1968): Arsine-induced anuria. A correlative clinicopathological study with electron microscopic observations. *Ann. Intern. Med.*, **68**, 853-866.
- Ouypornkochagoru, S. and Feldmann, J. (2010): Dermal uptake of arsenic through human skin depends strongly on its speciation. *Environ. Sci. Technol.*, **44**, 3972-3978.
- Rael, L.T., Ayala-Fierro, F., Bar-Or, R., Carter, D.E. and Barber, D.S. (2006): Interaction of arsine with hemoglobin in arsine-induced hemolysis. *Toxicol. Sci.*, **90**, 142-148.
- Rother, R.P., Bell, L., Hillmen, P. and Gladwin, M.T. (2005a): The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: A novel mechanism of human disease. *The Journal of the American Medical Association*, **293**, 1653-1662.
- Rother, R.P., Bell, L., Hillmen, P. and Gladwin, M.T. (2005b): The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA*, **293**, 1653-1662.
- Uldall, P.R., Khan, H.A., Ennis, J.E., McCallum, R.I. and Grimson, T.A. (1970): Renal damage from industrial arsine poisoning. *Br. J. Ind. Med.*, **27**, 372-377.
- WHO (2001): Kinetics and metabolism in laboratory animals and humans. In: *Environmental Health Criteria 224: Arsenic and arsenic compounds*, pp.112-167, WHO, Geneva.
- Yoshimura, Y., Endo, Y., Shimoda, Y., Yamanaka, K. and Endo, G. (2011): Acute arsine poisoning confirmed by speciation analysis of arsenic compounds in the plasma and urine by HPLC-ICP-MS. *J. Occup. Health*, **53**, 45-49.

微量金属の施設間クロスチェック

佐賀大学医学部 市場正良 山本忍
関西労災病院・産業中毒研究センター 圓藤陽子

1. はじめに

労働衛生検査精度向上研究会は、労働衛生検査を多数受託している検査施設が自主的に組織した研究会である。定期的に施設間差是正および精度の向上のためにクロスチェックや研修会を開催している。今回、微量金属クロスチェックとして、平成24年度に実施した鉛、カドミウムおよびその他の金属の結果を報告する。

今回実施した微量金属は、鉛、カドミウムの他、ヒ素、クロム、コバルト、銅、マンガン、水銀、ニッケル、セレン、亜鉛である。特殊健康診断として、鉛中毒予防規則に基づき、血中鉛の測定が実施されている。鉛以外の金属は、特定化学物質障害予防規則に基づく特殊健康診断の二次健診で行われる検査項目である。カドミウムは尿中カドミウム、コバルトは尿中コバルト、ヒ素は尿中ヒ素化合物（砒酸、亜砒酸およびメチルアルソン酸の合計）、マンガンは尿中または血中マンガン、水銀は尿中水銀、ニッケルは尿中ニッケルの測定が定められている。厚生労働省による特殊健診見直し案ではカドミウムの一次健診で血中カドミウム測定が提案さ

れている¹⁾。日本産業衛生学会による生物学的許容値としてコバルトは尿中コバルト $35 \mu\text{g/L}$ 、水銀は尿中水銀濃度 $35 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ が勧告され²⁾、ACGIHによるBEIとしてカドミウムは尿中カドミウム $5 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ と血中カドミウム $5 \mu\text{g/L}$ 、ヒ素は尿中無機ヒ素及びメチル化代謝物の合計として $35 \mu\text{g As/L}$ （作業終了時）、クロム（VI）は作業終了時尿中クロム $25 \mu\text{g/L}$ が提案されている³⁾。これらの金属は、環境汚染の曝露指標として測定される場合や代謝性疾患の検査として測定される場合もある。

2. 方法

1) 試料

試料は市販の精度管理用コントロール尿と血液を使用した。凍結乾燥品であり、測定前に蒸留水を規定量加え、完全に溶解し測定に供した。尿は BIO-RAD Lyphochek Urine metal control 1 ①, control 2 ②, 血液は Seronorm Trace Element Whole Blood L-1 ③, L-2 ④, L-3 ⑤を使用した。試料配布は平成24

年3月に実施した。測定は鉛、カドミウムを必須とし、その他の金属は、自由参加とした。参考値があるのは、尿は、アルミニウム、アンチモン、ヒ素、クロム、コバルト、銅、フッ素、マンガン、マグネシウム、水銀、ニッケル、セレン、タリウム、亜鉛、血液は、アルミニウム、アンチモン、ヒ素、ベリリウム、ビスマス、クロム、コバルト、銅、フッ素、ヨウ素、マンガン、マグネシウム、水銀、モリブデン、ニッケル、セレン、タリウム、スズ、バナジウム、亜鉛であり、これらから選択してもらった。

2) 分析方法

各施設の血中鉛分析の方法を表1に示す。各社フレームレス原子吸光光度法 (GF-AAS) を使用していた。抗凝固剤は1施設を除き、ヘパリンを使用していた。血液の希釈は10倍希釈が多く、希釈液はトリトンX100とリン酸水素2アンモニウムの使用が6機関で、トリトンX100のみは2機関だった。GF-AASへの注入量は10 μ Lが多く、希釈および注入量から計算したキュベット内の注入血液絶対量は、多くは1 μ Lだが、0.5~4 μ Lに分布し、原子化温度は1600~2800 $^{\circ}$ Cであった。尿の測定では半数の機関がパラジウム添加を用い、希釈は2~10倍、注入量は5~30 μ L、原子化温度は1800~2800 $^{\circ}$ Cであった。

カドミウム測定は、各施設 GF-AAS により分析し、血液の希釈は、4~11倍であり、10 μ 注入が多かった。希釈液にはトリトンX100、リン酸水素2アンモニウム、希硝酸が使用されていた。希釈および注入量から計算したキュベット内の血液絶対量は、0.9~4 μ Lで、原子化温度は1600~2200 $^{\circ}$ Cであった。尿の測定ではパラジウムを添加し、希釈は3倍~10倍、原子化温度は1500~2200 $^{\circ}$ C

であった。

その他の金属類は、ヒ素がICP、水銀が還元気化AASで測定されている以外は、AASで測定されていた。

3. 結果と考察

鉛、カドミウムのクロスチェック試料のメーカー参考値と各施設の測定結果を表2に示す。鉛のCVは、尿低濃度試料①の24%、全血低濃度試料③の12%を除き、10%未満であった。低濃度尿のCVが大きいといっても、尿中鉛測定は全ての機関の測定値が許容範囲内だったことから、もともとばらつきが大きい測定として考えなければならず、CVのみで精度の良否を言うことはできない。これに対して、血中鉛測定では、CVは小さいものの低濃度以外でも僅かに許容範囲を超える測定値が見られた。GF-AASの直線域は狭いので、今回のような高濃度試料の測定には、十分な希釈が必要であることが初回に低値を出した機関の再測定により明らかになった。低濃度血液試料以外の試料のCVは昨年10%であったが今回は5%以内と改善している。

カドミウムの尿中測定結果は2濃度とも全て許容範囲内であったが、全血低濃度試料③ではばらつきが大きかった。今回の血液試料中のカドミウム濃度は鉛濃度と比較すると全般的に低く、BEI付近の試料がないので測定法の評価試料としては適切とは考え難い。特に試料③の参考値は、各施設の報告下限値以下の値だったので、評価の対象から外した。但し、GF-AASによる直接導入法では非曝露者の参考値を算出する事ができないことが明らかになった。今後、血中カドミウムが一次健診項目になるならば、濃縮法の採用等による検出下限値の改善が

表1 血中鉛測定方法

機関名	B			C			D			E			F		
測定法	原子吸光法 (フレイムレス)			原子吸光法 (フレイムレス)			原子吸光法 (フレイムレス)			原子吸光法 (フレイムレス)			原子吸光法 (フレイムレス)		
試料	血液 (EDTA-2K)			ヘパリン加血液			ヘパリン加血液			ヘパリン加血液			ヘパリン加血液		
前処理試料 / 前処理溶液量	100μl/400μl			100μl/900μl			100μl/1000μl			250μl/2250μl			40μl/360μl		
前処理溶液	1%トリトンX100, 2%リン酸水素2アンモニウム			1%トリトンX100, 1%リン酸水素2アンモニウム			0.5%トリトンX100, 1%リン酸水素2アンモニウム			0.5%トリトンX100, 2%リン酸水素2アンモニウム			0.5%トリトンX100, 1%リン酸水素2アンモニウム		
修飾剤添加方法 (炉内・炉外)	-			炉外			炉外			炉外			炉外		
修飾剤名称・濃度・添加量	-			-			-			精製水 10μL			精製水 10μl		
試料注入量	20μl			10μl			10μl			10μL			10μL		
測定回数 / 1試料	2			1			2			1			2		
測定機器	Analyst-600			Z5010			Z2710			SpectrAA880・220			SpectrAA240Z		
メーカー	パーキン			日立			日立			パリアン			パリアン		
温度プログラム TEMP °C TIME sec ガス流量 ml/min	TEMP (°C)	TIME (sec)	ガス流量	TEMP (°C)	TIME (sec)	ガス流量	TEMP (°C)	TIME (sec)	ガス流量	TEMP (°C)	TIME (sec)	ガス流量	TEMP (°C)	TIME (sec)	ガス流量
	110	25	250	70-85	45	200	50-60	30	200	85	5	3000	85	15	300
	110-130	5	250	85-100	15	200	59-68	35	200	95	60	3000	95	40	300
	130	25	250	100-110	5	200	120-550	30	200	120	15	3000	120	10	300
	550	50	250	110-750	10	200	550	20	200	600	10	3000	600	8	300
				750	25	200				600	5	3000	600	5	300
				750	5	10				600	2	0	600	3	0
	1600	3	50	2400	4	10	2000	5	0	2400	1	0	2100	2	0
2400	3	250	2800	8	200	2400	5	200	2400	1	0	2100	2	0	
									2500	1	3000	2300	1	300	
キュベット (チューブ) 種類・形状	バイログラファイト (十字型)			バイログラファイト (A型チューブ)			バイログラファイト			グラファイトコンポーネントチューブ プラットフォーム			バイログラファイト		
計算	ピークエリア			ピークハイト			ピークハイト			ピークハイト			ピークハイト		
検量線ポイント	0, 10, 20, 30μg/dL			19.6, 39.2, 58.8μg/dl			0, 10.89, 21.78, 32.67, 43.56μg/dL			0, 10, 20, 40μg/dL			15, 25, 35μg/dl		
報告下限値	0.1μg/dL			1.0μg/dL			1.0μg/dL			1.1μg/dL			1μg/dL		

機関名	G			H			I		
測定法	原子吸光法 (フレイムレス)			原子吸光法 (フレイムレス)			原子吸光法 (フレイムレス)		
試料	ヘパリン加血液			ヘパリン加血液			ヘパリン加血液		
前処理試料 / 前処理溶液量	100μl/500μl			100μl/900μl			100μl/900μl		
前処理溶液	1%トリトンX100, 1.25%リン酸2水素アンモニウム, 0.5%塩酸			0.2%トリトンX100			1%トリトンX100		
修飾剤添加方法 (炉内・炉外)	炉外			炉内			炉内		
修飾剤名称・濃度・添加量	-			0.7%リン酸水素2アンモニウム 6μl			1%リン酸2水素アンモニウム 6μl		
試料注入量	10μl			10μl			5μl		
測定回数 / 1試料	1			1			2		
測定機器	SpectrAA240Z			SIMAA6000			SpectrAA220Z		
メーカー	パリアン			パーキンエルマー			パリアン		
温度プログラム TEMP °C TIME sec ガス流量 ml/min	TEMP (°C)	TIME (sec)	ガス流量	TEMP (°C)	TIME (sec)	ガス流量	TEMP (°C)	TIME (sec)	ガス流量
	85	5	300	120	25	250	80	5	3000
	95	30	300	121-150	35	250	95	30	3000
	120	10	300	179-700	20	250	120	10	3000
	600	15	300				600	25	3000
	600	10	300				600	2	0
	600	2	0						
	2300	1	0	2300	4	OFF	2100	3	0
2300	2	0	2500	5	250	2600	3	3000	
2600	2	300							
キュベット (チューブ) 種類・形状	バイログラファイト			グラファイト (バイロコート) 十字プラットフォーム			バイログラファイト		
計算	ピークハイト			ピークエリア			ピークハイト		
検量線ポイント	0, 15, 30μg/dl			30, 60μg/dl			0, 10, 20μg/dl		
報告下限値	1.0μg/dL			1.0μg/dL			0.2μg/dL		

*測定波長, キャリアガス, 検量線は, 各社 283.3nm, Ar, 簡易標準添加

表2 鉛, カドミウム クロスチェック結果

【鉛】

機関名	尿 (μg/L)		全血 (μg/dL)		
	①	②	③	④	⑤
参考値 (許容範囲)	13.2 (8.70-17.7)	63.0 (50.4-75.6)	1.48 (1.38-1.58)	33.6 (30.0-37.2)	63.8 (59.4-68.2)
B			1.90	33.3	67.8
C	11.3	53.4	1.6	34.5	63.1
D	11.60	62.00	1.30	34.40	60.80
E	12.10	69.60	1.80	37.70	69.40
F	10.25	60.45	1.42	34.19	63.88
G	17.50	66.44	1.60	34.20	67.60
H			1.6	34.4	68.0
I	9.10	60.17	1.44	32.58	64.21
n	6	6	8	8	8
mean	12.0	62.0	1.58	34.4	65.6
SD	2.91	5.61	0.20	1.49	3.01
CV (%)	24.3	9.0	12.5	4.3	4.6

【カドミウム】

機関名	尿 (μg/L)		全血 (μg/dL)		
	①	②	③	④	⑤
参考値 (許容範囲)	9.19 (7.36-11.0)	18.1 (14.4-21.7)	0.067 (.059-.075)	0.65 (0.61-0.69)	1.23 (1.11-1.35)
B	9.0	17.3	0.08	0.62	1.18
C	7.50	18.10	0.06	0.68	1.34
D	9.450	20.700	0.05	0.61	1.41
E					
F	9.79	18.64	0.02	0.71	1.36
G	10.240	19.050	0.07	0.56	1.08
H	9.4	17.8	0.1	0.7	1.3
I	7.381	17.647	0.03	0.64	1.18
n	7	7	7	7	7
mean	9.0	18.5	0.059	0.65	1.26
SD	1.11	1.15	0.028	0.054	0.119
CV (%)	12.4	6.2	47.7	8.4	9.4

必要と考えられた。昨年は、CVは10%を超えていた⁴⁾。I社は低めであった。

その他金属測定において、3施設以上参加したのは、尿中クロム、尿中銅、尿中マンガン、尿中水銀であった(表3)。2施設参加は、血中クロム、尿中コバルト、血中マンガン、血中水銀、尿中亜鉛であった。尿中ヒ素、血中コバルト、尿中ニッケル、血中セレンは、1施設の

みの参加であった。銅、亜鉛は初めての実施であった。尿中水銀は全て許容範囲内であるとともにCVも比較的小さく良好であったが、それ以外の測定はCVの結果から、改善の余地があると考えられた。特化則に取り入れられた尿中コバルトは、初めての調査のせいか2機関のみの参加であったが、両機関の測定値は参考値に近く、良好な結果であった。

表3 その他金属 クロスチェック結果 (3施設以上参加結果のまとめ, $\mu\text{g/L}$)

	尿中クロム		尿中銅		尿中マンガン		尿中水銀	
	①	②	①	②	①	②	①	②
参考値 (許容範囲)	1.60 (.768-2.43)	21.6 (17.3-25.9)	8.53 (6.32-10.8)	38.1 (30.5-45.7)	8.47 (6.77-10.2)	24.1 (17.8-30.3)	31.4 (20.7-42.1)	101 (79.8-122)
B	1.0	22.3			7.6	17.7	29.1	96.0
C								
D								
E								
F			6.59	40.00				
G	1以下	20.41	7	40	10.08	18.47	37	104
H	0.8	14.0	42	76	6.0	16.0	35	99
I								
n	3	3	3	3	3	3	3	3
mean	0.9	18.9	19	52	7.9	17.4	34	100
SD	0.12	4.35	20.3	20.8	2.06	1.26	4	4
CV (%)	12.4	23.0	109.7	40.0	26.0	7.3	12.2	4.1
昨年 CV	12~63%		未測定		5~7%		7~32%	

〈参考文献〉

- 「労働安全衛生法における特殊健康診断等に関する検討会」中間報告書 平成23年9月
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001q0jl.html>
- 許容濃度等の勧告(2012年度), 日本産業衛生学会, 産業衛生学雑誌 54(5), 194-224, 2012

- TLVs and BEIs, ACGIH, 2012
- 微量金属の施設間クロスチェック 市場正良, 山本 忍, 天野有康, 中村正, 労働衛生管理 24(1),15-19,2013

※ 労働衛生検査精度向上研究会会員

佐賀大学医学部 市場 正良
 (公財)神奈川県予防医学協会 渡辺 雅春
 (株)近畿エコサイエンス 廣瀬 隆穂
 中央労働災害防止協会・労働衛生調査分析センター 山内 恒幸
 関西労災病院・産業中毒研究センター 圓藤 陽子
 パナソニック産業衛生科学センター 城山 康
 (株)エスアールエル 森 浩司, 金村 茂, 濱野和可子

(株)江東微生物研究所 天野 有康, 中村 正, 佐藤 和也
 (株)ビー・エム・エル 木戸誠二郎
 (株)保健科学研究所 関 顯, 杉山 浩貴
 三菱化学メディエンス(株) 竹嶋 淳, 錦織 千賀
 全衛連事務局 原山 喜久男

生物学的モニタリングの分布を明らかにする作業を

大阪市立大学大学院 医学研究科産業医学分野

圓藤吟史



生物学的モニタリング（BM）が特殊健康診断の重要な検査項目とされて25年を経過するが、果たして普及したであろうか。

労働衛生のしおり平成6年度をみると、血液中鉛や尿中デルタアミノレブリン酸、尿中馬尿酸などの代謝物について、分布1、分布2、分布3の割合が全国集計として記載されている。しかし、残念ながら、労働衛生のしおり平成24年度には、特殊健康診断の受診労働者数、有所見者数、有所見率は記載されているものの、鉛や有機溶剤のBMの分布は示されていない。所見の有無の判定は医師の裁量に任されており、有所見率の推移をみたところで、曝露が増加しているのか、減少しているのかよくわからない。健康診断結果報告書では血液中鉛や代謝物の検査の分布の人数を記載することになっているので、是非その集計したものを公表してほしい。

2012年には、インジウム化合物とエチルベンゼンが特化則に加わり、それぞれのBMである血清インジウム、尿中マンデル酸が一次健診項目になった。日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会（産衛）は血清インジウムの生物学的許容値として $3\mu\text{g/L}$ を勧告しているが、エチルベンゼン曝露による尿中マンデル酸については設定していない。全衛連が呼びかけて、分布を明らかにする作業はできないだろうか。

医師が必要と認める場合には、尿中若しくは血液中のベリリウム、尿中カドミウム、尿中コバルト、尿中バナジウム、尿中水銀、尿中ニツ

ケル、尿中又は血液中のニツケル、尿中又は血液中のニトログリコール、尿中のアニリン若しくはパラアミノフェノール・血液中のニトロソアミン及びヒドロキシアミン・アミノフェノール・キノソイミン等（パラニトロクロルベンゼンの代謝物）、尿中のヒ酸・亜ヒ酸及びメチルアルソン酸（無機ヒ素の代謝物）、尿中弗素、尿中ペンタクロルフェノール、尿中又は血液中のマンガンを測定することにされている。産衛は尿中コバルト $3\mu\text{g/L}$ 、尿中水銀 $35\mu\text{g/g/Cr}$ を勧告しているが、そのほかは未設定である。これらについても、全衛連が呼びかけて、分布を明らかにする作業はできないだろうか。

ジクロロメタンは発がん性があり特化則に移し、医師が必要と認める場合には呼気中の一酸化炭素濃度の検査を行うことが検討されている。呼気中の一酸化炭素濃度は喫煙により増加するので、その鑑別について議論されている。呼気中の一酸化炭素濃度について、作業環境中のジクロロメタン濃度との関係、喫煙との関係について、明らかにしたい。

BMの分布がわからなければ、曝露評価ができない。曝露評価のためにもBMの分布を明らかにする作業が急がれる。

尿中 N-メチルホルムアミド及び 尿中 N-メチルアセトアミドのクロスチェック 集計結果について (2)

労働衛生検査精度向上研究会

佐賀大学医学部 山本忍 市場正良

(株)江東微生物研究所 天野有康 中村正 佐藤和也

(株)エスアールエル 濱野 和可子 森浩司

1. はじめに

労働衛生検査精度向上研究会では、特殊健康診断項目の精度向上および測定法の標準化等を目的として活動を続けている。分析の信頼性を確保・維持するため、各機関では精度管理が日常的に行われている。施設内部での精度管理は、一般に管理用試料や標準物質を利用して実施される。一方、他機関との分析値の整合性を確認する、あるいは外部に対して分析値を保証するための外部精度管理においては、技能試験又は施設間精度管理（クロスチェック）に参加するのが通常である。

昨年に引き続き、有機則対象物質である N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）の尿中代謝物である N-メチルホルムアミド（NMF）と有機則非対象物質である N,N-ジメチルアセトアミド（DMAC）の尿中代謝物である N-メチルアセトアミド（NMAC）についてのクロスチェックと会員機関の検査受託状況調査を実施したので報告する。また検体搬送時の温度状態をモニターした結果を提示する。DMAC の概要については、既報を参照いただきたい¹⁾。

2. 試料および方法

(1) クロスチェック

今回実施したクロスチェックに参加した施設は佐賀大学を含めて NMF 8 施設、NMAC 6 施設である。結果の取りまとめは佐賀大学で行なった。

試料の調製は、(株)エスアールエルと(株)江東微生物研究所が実施した。試料は、NMF においては、ばく露尿は有機則の濃度分布を考慮した 4 濃度 (①, ②, ③, ④)、非ばく露尿に標準水溶液を添加し 5, 25, 50mg/L に調製した添加尿 3 濃度 (⑤, ⑥, ⑦)、および 5, 25, 50mg/L に調製した標準水溶液 3 濃度 (⑧, ⑨, ⑩) を用いた。NMAC においては、ばく露尿 3 濃度 (⑪, ⑫, ⑬)、非ばく露尿に標準水溶液を添加し 25mg/L に調製した添加尿 (⑭)、およびとして 25mg/L に調製した標準水溶液 (⑮) を用いた。試料②, ⑥, ⑨, ⑬, ⑭, ⑮は NMF, MAC 混合試料である。試料はプラスチックチューブに分注後、凍結状態で各機関に平成 24 年 11 月郵送にて配布した。

各尿中代謝物の測定方法は各施設の通常の方

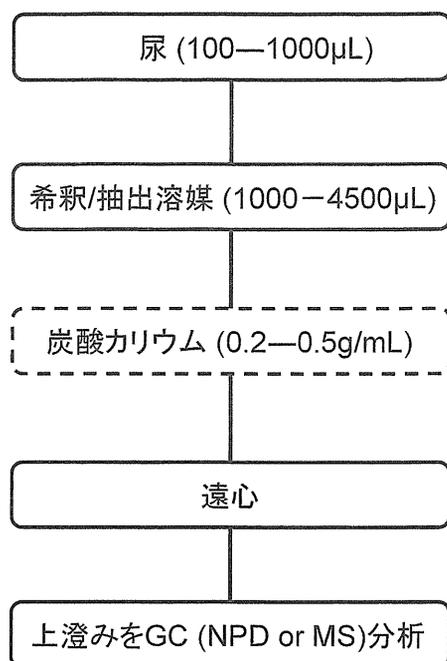


図1 前処理フローチャート

表1 前処理及び分析条件

施設		A	B	C	D	E	F	G	H	
前処理	試料量 (μL)	500	100	500	500	1000	500	500	300	
	希釈溶媒	エタノール	イソプロピルアルコール	エタノール	エタノール	エタノール	エタノール	1,4-ジオキサン	メタノール	
	溶媒量 (μL)	4500	1400	5000	2000	2000	2000	1000	2700	
	炭酸カリウム処理 (有/無)	0.25-0.5g/mL	無	0.5g/mL	0.2g/mL	0.5g/mL	0.25-0.5g/mL	無	無	
	内部標準物質名	N,N-ジエチルホルムアミド	アニリン	キノリン	キノリン	キノリン	キノリン	N,N-ジエチルホルムアミド	N,N-ジエチルアセトアミド	
分析方法	検出器	GC-NPD	GC-NPD	GC-NPD	GC-MS	GC-NPD	GC-MS	GC-NPD	GC-MS	
	カラム (スペック)	Quadrex Methyl Silicone (0.32mm×50m, 1μm)	DB-WAXETR (0.32mm×60m, 0.25μm)	DB-WAX (0.25mm×60m, 0.25μm)	EC-WAX (0.25mm×30m, 0.25μm)	DB-WAX (0.25mm×30m, 0.5μm)	DB-WAX (0.25mm×30m, 0.25μm)	007-CW-25V (0.53mm×25m, 3μm)	HP-INNO-WAX (0.25mm×30m, 0.25μm)	
	注入口温度 (°C)	250	240	250	150	240	150	280	250	
	検出器温度 (°C)	330	325	250	250	250	200	290	240	
	カラム温度	90°C(1min)-7°C/min-200°C(5min)	70°C(1min)-8°C/min-200°C(8min)	100°C(5min)-10°C/min-7.5°C/min-200°C(2min)	45°C(0min)-30°C/min-250°C(4.5min)	150°C(0min)-5°C/min-200°C(0min)	50°C(0min)-25°C/min-30°C/min-230°C(3min)	130°C(1min)-10°C/min-170°C(0min)	40°C(1min)-10°C/min-200°C(0min)	
	キャリアーガス	He (3.0ml/min)	He (1.7ml/min)	He (1.83ml/min)	He (2.0ml/min)	He (1.3ml/min)	He (4.1ml/min)	He (15ml/min)	He (1.0ml/min)	
	試料注入法	パルスドスプリットレス	スプリットレス	スプリット	スプリットレス	スプリット	スプリット	スプリット	スプリット	
	試料注入量 (μL)	2	2	2	1	1	1	1	1	
定量	I.S	R.Time (min)	12.4	18.3	20.85	5.5	10.80	8.1	2.5	11.35
	NMF	R.Time (min)	7.8	16.3	13.61	4.5	5.91	6.9	4.2	13.58
		定量下限 (mg/L)	1		1.0	0.5	0.5	0.5	0.5以下	0.5
	NM	R.Time (min)	11.39	-	13.37	5.9	5.7	-	4.1	13.47
	AC	定量下限 (mg/L)	1	-	0.5	0.5	0.5以下	-	0.5以下	0.5

法で実施した。前処理のフローチャートを図1に、各施設の分析条件を表1に示す。いずれの施設も NMF, NMAC とともに同じ分析条件を用いた。5施設が GC-高感度窒素リン検出器 (NPD) 法, 3施設が GC-質量分析 (MS) 法であり, 炭酸カリウム処理は, 5施設で行われた。使用カラムは極性カラム, また, 注入口温度は, 150℃ から, 280℃ であった。150℃の2施設では, 炭酸カリウム処理行っていた。2施設を除き, NMF と NMAC のリテンションタイムは近接していた。

(2) 検体搬送時の温度管理

検体搬送時の温度管理をデータローガーを梱包しモニターした。

(3) NMAC 検査受託状況

会員機関の NMAC 測定の平成 24 年の 4 月から 11 月の受託件数と濃度レベルの報告を依頼した。

3. 結果および考察

(1) クロスチェック結果

各試料の施設別集計結果を表2に示す。変動係数 (RSD) は NMF において, ばく露尿低濃度試料①で 17.6%であったが, 他のばく露尿, 添加尿, 水溶液では 5%前後と良好であった。①で値が外れている施設 H は検査機関でない佐賀大学であり, これを除くと CV は 9.3%となる。NMAC においては, 低濃度ばく露尿試料⑩で 14.5%であり, 他のばく露尿, 添加尿, 水溶液では 10%前後であった。前年の結果は, NMF は 5 から 19%, NMAC は 7 から 24%であり, 今年はやや改善しているといえる。

前回でも低濃度のサンプルにおいてばらつきが大きい傾向があった。NMF と NMAC のリテンションタイムは近接している施設が多いことから, 不分離の影響を考え, 今回のクロスチェックは, NMF, NMAC 混合液の検体を使用した。混合試料②, ⑥, ⑨の変動係数に及ぼす影響は少なかったようであるが, ⑬, ⑭, ⑮のばらつきは大きい。

(2) 検体搬送時の温度管理

梱包後, 発送し各施設開梱までは, 10℃ 前後に保たれていた (図2)。

(3) NMAC 検査受託状況

有機溶剤健診として会員施設のうち3施設で NMAC の受託があり, 平成 24 年 4 月から 11 月の半年間の受託件数は 1,812 件であった。そのうち, 30mg/L 以上を示す検体数は, 11.9%であった。昨年は, 1,279 件で, 30mg/L 以上を示す検体数は, 7%であったことから, 増加していた。

4. まとめ

昨年に引き続き NMF, NMAC のクロスチェックを行った。隣接ピークの影響を見るため, 2物質の混合試料で実施したが, 変動係数の若干の改善が見られた。DMAC の受託件数は, 増加の傾向が見られ, 約 1 割の検体で高濃度ばく露が懸念される。

表2 クロスチェック結果

*NMF, NMAC 混合

施設	NMF mg/L										NMAC mg/L				
	ばく露尿				添加尿			水溶液			ばく露尿			添加尿	水溶液
	①	②*	③	④	⑤	⑥*	⑦	⑧	⑨*	⑩	⑪	⑫	⑬*	⑭*	⑮*
A	6.7	23.9	28.3	46.2	5.4	25.2	51.8	4.5	24.9	51.2	8.7	47.8	12.6	31.8	32.8
B	7.5	24.8	28.9	45.1	5.2	25.5	50.8	4.6	23.1	46.5					
C	7.6	24.9	31.2	45.5	5.4	24.6	49.9	5.5	24.8	50.5	10.7	38.5	10.8	24.5	25.2
D	7.5	24.8	32.1	46.6	5.9	25.8	49.8	5.1	24.2	51.5	10.3	39.4	11.8	25.6	25.7
E	8.5	24.1	32.0	46.8	5.6	24.8	50.3	5.2	24.2	49.9	11.2	43.1	13.8	28.1	27.9
F	7.7	23.8	29.6	43.9	5.1	23.9	47.2	4.6	23.5	45.5					
G	6.4	22.1	25.6	43.7	4.8	22.8	45.9	4.9	25.0	46.4	12.3	45.7	14.2	27.8	25.9
H	4.4	21.5	26.9	44.7	4.9	24.0	51.5	5.3	23.5	49.8	8.4	41.3	11.0	24.7	27.0
Mean	7.0	23.7	29.3	45.3	5.3	24.6	49.7	5.0	24.2	48.9	10.3	42.6	12.4	27.1	27.4
SD	1.2	1.3	2.4	1.2	0.4	1.0	2.1	0.4	0.7	2.4	1.5	3.6	1.4	2.8	2.8
RSD (%)	17.6	5.4	8.1	2.6	6.9	4.0	4.2	7.5	3.0	4.9	14.5	8.5	11.5	10.2	10.3

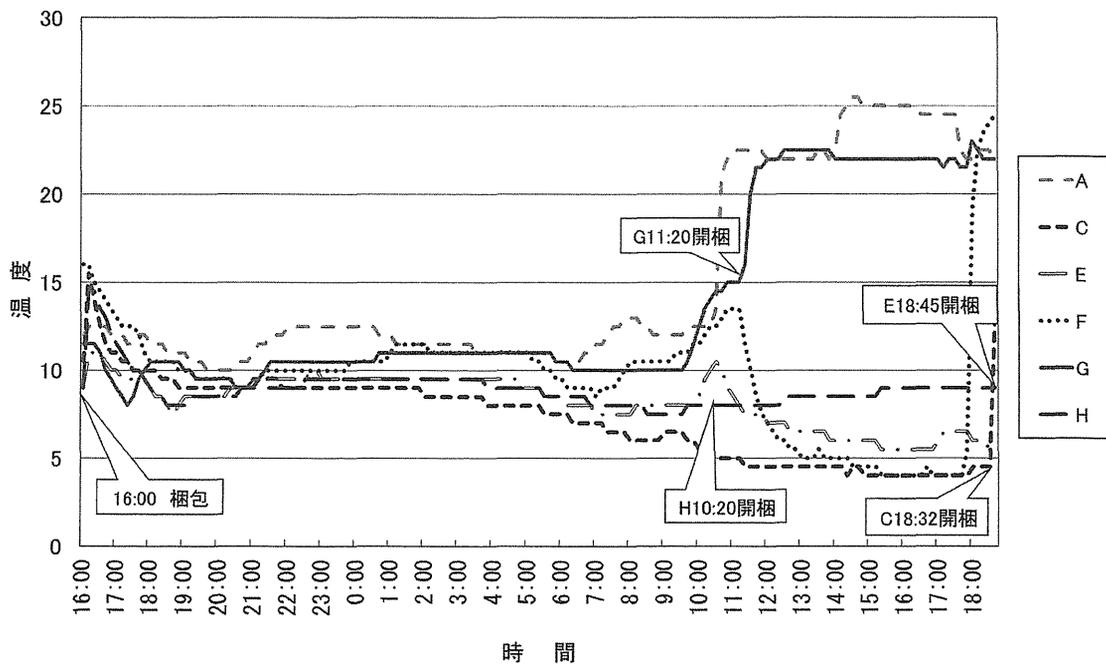


図2 搬送時温度変化

〈参考文献〉

- 1) 山本 忍, 市場 正良, 天野 有康, 中村 正, 尿中 N-メチルホルムアミド及び尿中 N-メチルアセトアミドのクロスチェック集計結果について, 労働衛生管理 23 (3), 50-57, 2012

労働衛生検査精度向上研究会

- ※ 労働衛生検査精度向上研究会会員：佐賀大学医学部 市場 正良, (公財)神奈川県予防医学協会 渡辺 雅春, (財)近畿エコサイエンス 廣瀬 隆穂, 中央労働災害防止協会労働衛生調査分析センター 山内 恒幸, 関西労災病院中毒研究センター, 圓藤 陽子, パナソニック産業衛生科学センター 城山 康, (株)エスアールエル 森 浩司, 金村 茂, 濱野 和可子, (株)江東微生物研究所 天野 有康, 中村 正, 佐藤 和也, (株)ビー・エム・エル 木戸誠二郎, (株)保健科学研究所 関 顯, 杉山 浩貴, 三菱化学メディエンス(株) 竹嶋 淳, 錦織 千賀, 全衛連事務局 原山 喜久男

平成 24 年度（第 26 回） 労働衛生検査精度管理調査の実施結果について

労働衛生検査専門委員会
委員長 圓藤 吟史

1. はじめに

公益社団法人全国労働衛生団体連合会（全衛連）は、健康診断の基礎となる労働衛生検査、臨床検査、胸部エックス線検査の精度の確保・向上を図るため、総合精度管理事業を実施している。労働衛生検査精度管理の実施に当たっては、全衛連に外部の有識者から構成される労働衛生検査専門委員会及び同評価部会を設置して精度管理調査の企画立案、運営管理、評価・分析を行っている。平成 19 年度から評価法を一部改正し、本年度も改定評価方法により評価した。

平成 24 年度（第 26 回）労働衛生検査精度管理調査結果の概要を報告する。

2. 調査の概要

1) 実施時期

試料送付 平成 24 年 12 月 3 日

報告期限 平成 25 年 1 月 10 日

2) 測定項目

血中鉛量（以下 Pb—B と略す）、尿中デル

タミノレブリン酸量（ALA）、尿中馬尿酸量（HA）、尿中メチル馬尿酸量（MHA）、尿中マンデル酸量（MA）、尿中総三塩化物量（TTC）、尿中三塩化酢酸量（TCA）、尿中 2,5-ヘキサソジオン量（HD）、および参考調査として尿中 N-メチルホルムアミド（NMF）

3) 参加施設および委託状況

前回と同様、事前に自施設測定か外部委託測定かの調査を行い、全項目を外部委託する施設については試料送付を行わず、1項目でも自施設測定を行う施設（以下「直接参加施設」という。）にのみ試料を送付した。参加施設数は 346 施設であり、昨年に比べ 5 施設減少した。参加施設の内、直接参加施設は 39 施設で、307 施設（約 89%）については全項目外部委託での参加であった。昨年に比べると、自施設において測定している自施設測定数は 3～4 施設減少している。測定項目別の参加施設数、自施設測定数、外部施設委託数及び受託施設数は表 1 に示すとおりで、自施設での測定が減少し、検査項目により外部施設への再委託がより進み集約化していた。

表1 参加施設数および自施設検査・委託検査の状況

項目	回	参加施設数 (参加率)	自施設検査 (率)	委託検査 (率)	受託施設数
Pb-B	第26回	344 (99.4%)	39 (11.3%)	305 (88.2%)	19
	第25回	348 (99.2%)	42 (12.0%)	306 (87.2%)	22
	第24回	344 (98.9%)	45 (12.9%)	299 (85.9%)	20
ALA	第26回	344 (99.4%)	39 (11.3%)	305 (88.2%)	19
	第25回	348 (99.2%)	42 (12.0%)	306 (87.2%)	22
	第24回	344 (98.9%)	45 (12.9%)	299 (85.9%)	20
HA	第26回	346 (100.0%)	39 (11.3%)	307 (88.7%)	19
	第25回	350 (99.7%)	42 (12.0%)	308 (87.7%)	22
	第24回	347 (99.7%)	45 (12.9%)	302 (86.8%)	21
MHA	第26回	346 (100.0%)	39 (11.3%)	307 (88.7%)	19
	第25回	350 (99.7%)	42 (12.0%)	308 (87.7%)	22
	第24回	347 (99.7%)	45 (12.9%)	302 (86.8%)	21
TTC	第26回	342 (98.8%)	37 (10.7%)	305 (88.2%)	19
	第25回	347 (98.9%)	41 (11.7%)	306 (87.2%)	22
	第24回	343 (98.6%)	44 (12.6%)	299 (85.9%)	19
TCA	第26回	340 (98.3%)	35 (10.1%)	305 (88.2%)	19
	第25回	343 (97.7%)	39 (11.1%)	304 (86.6%)	21
	第24回	341 (98.0%)	42 (12.1%)	299 (85.9%)	19
MA	第26回	344 (99.4%)	39 (11.3%)	305 (88.2%)	19
	第25回	348 (99.2%)	42 (12.0%)	306 (87.2%)	22
	第24回	343 (98.6%)	45 (12.9%)	298 (85.6%)	21
HD	第26回	344 (99.4%)	38 (11.0%)	306 (88.4%)	19
	第25回	350 (99.7%)	42 (12.0%)	308 (87.7%)	22
	第24回	347 (99.7%)	45 (12.9%)	302 (86.8%)	19
NMF	第26回	342 (98.8%)	37 (10.7%)	305 (88.2%)	19
	第25回	346 (98.6%)	40 (11.4%)	306 (87.2%)	22

自施設検査率および委託検査率は、参加施設数を分母とした。

4) 試料濃度

試料濃度は自施設測定値の中から異常値を除いた値の平均値を採用した。すなわち、直接参加施設数をNとして平均値と標準偏差SDを計算し、平均値±2SDを超える測定値を除外したのち再度求めた平均をもとに労働衛生検査専門委員会によって最終的に表2のごとく決定された。

5) 送付試料の組み合わせ

本年度は表2に示すとおり各項目とも6濃度の試料を作製し、直接参加施設へ送付した。

なお、NMFについては、参考調査のため、

2濃度の試料を作製・送付している。

3. 評価方法

評価項目および評価点は、次のとおりである。

1) 解析値評価および許容範囲評価点

評価は各施設から報告されたすべての測定結果を、項目別にまとめ、以下に示す解析値評価(A)と許容範囲評価(B)の2つの方法により実施した。A) 解析値評価の配点は、回収率 b 、再現性 $\sqrt{V_e}$ 、測定バラッキ $\tan \theta$ はそれぞれ満点が6点に、真度 $PI - 1$ 、平均真度 $1 -$

表2 第26回労働衛生検査精度管理調査（平成24年12月）試料濃度

記号	項目	試料	試料	試料	試料	試料	試料
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
A	Pb-B $\mu\text{g/dL}$	5.4	20.0	22.2	40.4	41.4	45.3
B	ALA mg/L	2.0	3.0	6.1	7.1	11.1	12.1
C	HA g/L	0.40	0.50	1.09	1.19	2.57	2.66
D	MHA g/L	0.20	0.31	0.61	0.81	1.61	1.82
E	TTC mg/L	9.2	11.6	40.0	144.9	266.2	343.9
F	TCA mg/L	2.2	3.2	10.8	52.5	79.6	115.1
G	MA g/L	0.20	0.25	0.40	0.51	1.01	1.11
H	HD mg/L	1.5	1.7	2.7	3.2	5.1	5.7
I	N-MFA mg/L	5.3	20.0				

Pb-B 測定試料はすべて牛血試料

HD 測定試料は人尿試料

その他はすべて人工尿試料

HA, MHA, MA, TTC および TCA は混合試料

2はそれぞれ満点が4点で、小計26点と満点になっている。一方、B) 測定値範囲評価の配点は個々の測定値が許容される範囲内に納まっているかどうかについて各4点満点の小計24点満点となっている。

A) 解析値評価の種類と評価点

各施設の全測定結果（6試料）について施設ごと、項目別に5種類の計算を行った。

a. 方向係数の $Y=a+bX$ の b

《回収率》6点

b. ばらつきの程度（再現性）($\sqrt{V_E}$)

《再現性》6点

c. 測定値を含む確率楕円の長軸の傾きの正切 ($\tan \theta$)

《測定バラッキ》6点

d. パフォーマンス・インデックス1 (PI-1)

《真度》4点

e. パフォーマンス・インデックス2 (PI-2)

《平均真度》4点

B) 測定値の許容範囲に対する評価点

個々の測定値が許容される範囲内に納まっているかどうかについて、各試料4点満点、小計24点（6試料×4点）とした。

① 試料毎の試料濃度に対する標準偏差

まず各測定項目について、濃度の同じ試料ごとに自施設で測定した測定値 $n(1)$ を累計し、平均値 $AVE(1)$ に対する標準偏差 $SD(1)$ を求めた。次いで $AVE(1) \pm 2SD$ を超える測定値を異常値として除外し、 $AVE(1) \pm 2SD$ の範囲内にある測定値 $n(2)$ により、あらためて平均値（試料濃度とする） $AVE(2)$ と標準偏差 $SD(2)$ を計算し、測定値に対する評価に際しての $SD(2)$ とした。なお、第26回（平成24年度）労働衛生検査精度管理調査における自施設検査施設（39施設）から求めた各試料（ $n(1)$, $n(2)$ ）に対する平均値（ $AVE(1)$, $AVE(2)$ ）（試料濃度）と標準偏差（ $SD(1)$, $SD(2)$ ）を表3に示した。

② 測定値に対する評価

測定値に対する評価は、「鉛および有機溶剤健康診断結果報告のための分布区分」に従い、各項目の分布1, 2, 3毎に決定した。低濃度（分布1）と高濃度（分布3）の試料に対しては労働衛生検査専門委員会が絶対的許

表3 自施設検査施設から求めた各試料の平均値および標準偏差

項目		試料1	試料2	試料3	試料4	試料5	試料6
Pb-B	n (1)	39	39	39	39	39	39
	AVE (1)	5.4	20.0	22.2	40.5	41.6	45.4
	SD (1)	0.44	0.64	0.88	1.55	1.62	1.56
	n (2)	37	38	39	38	37	36
	AVE (2)	5.4	20.0	22.2	40.4	41.4	45.3
	SD (2)	0.33	0.60	0.88	1.38	1.43	0.89
ALA	n (1)	39	39	39	39	39	39
	AVE (1)	2.0	3.0	6.1	7.1	11.2	12.2
	SD (1)	0.11	0.18	0.29	0.34	0.53	0.47
	n (2)	37	37	38	38	38	37
	AVE (2)	2.0	3.0	6.1	7.1	11.1	12.1
	SD (2)	0.07	0.11	0.26	0.29	0.41	0.35
HA	n (1)	39	39	39	39	39	39
	AVE (1)	0.40	0.50	1.09	1.19	2.57	2.67
	SD (1)	0.01	0.01	0.02	0.03	0.05	0.04
	n (2)	38	37	37	38	37	38
	AVE (2)	0.40	0.50	1.09	1.19	2.57	2.66
	SD (2)	0.01	0.01	0.01	0.02	0.03	0.03
MHA	n (1)	39	39	39	39	39	39
	AVE (1)	0.20	0.31	0.61	0.81	1.61	1.83
	SD (1)	0.01	0.01	0.02	0.03	0.04	0.04
	n (2)	38	37	37	38	37	38
	AVE (2)	0.20	0.31	0.61	0.81	1.61	1.82
	SD (2)	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02
TTC	n (1)	37	37	37	37	37	37
	AVE (1)	9.1	11.5	39.6	143.9	265.3	339.1
	SD (1)	0.77	0.84	2.84	6.75	12.11	33.04
	n (2)	36	35	36	35	36	36
	AVE (2)	9.2	11.6	40.0	144.9	266.2	343.9
	SD (2)	0.58	0.55	2.05	5.58	10.99	16.58
TCA	n (1)	35	35	35	35	35	35
	AVE (1)	2.2	3.2	10.8	51.8	79.0	114.1
	SD (1)	0.17	0.25	0.63	4.46	3.04	5.33
	n (2)	34	33	34	34	33	33
	AVE (2)	2.2	3.2	10.8	52.5	79.6	115.1
	SD (2)	0.13	0.18	0.49	2.11	2.14	3.58
MA	n (1)	39	39	39	39	39	39
	AVE (1)	0.20	0.25	0.40	0.51	1.01	1.11
	SD (1)	0.01	0.01	0.01	0.01	0.03	0.03
	n (2)	39	38	36	37	38	37
	AVE (2)	0.20	0.25	0.40	0.51	1.01	1.11
	SD (2)	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02
HD	n (1)	38	38	38	38	38	38
	AVE (1)	1.5	1.7	2.7	3.2	5.2	5.8
	SD (1)	0.08	0.08	0.14	0.15	0.18	0.21
	n (2)	38	38	37	36	36	37
	AVE (2)	1.5	1.7	2.7	3.2	5.1	5.7
	SD (2)	0.08	0.08	0.12	0.12	0.12	0.19
N-MFA	n (1)	37	37				
	AVE (1)	5.3	19.8				
	SD (1)	0.25	0.90				
	n (2)	37	33				
	AVE (2)	5.3	20.0				
	SD (2)	0.25	0.54				

表 4 精度管理試料の評価点数と濃度範囲

項目	点数	試料-1	試料-2	試料-3	試料-4	試料-5	試料-6
Pb-B μg/dL	試料濃度	5.4 μg/dL	20.0 μg/dL	22.2 μg/dL	40.4 μg/dL	41.4 μg/dL	45.3 μg/dL
	4点	±2.0 μg/dL 以内	±2.0 μg/dL 以内	±2.2 μg/dL 以内	±4.0 μg/dL 以内	±4.0 μg/dL 以内	±4.0 μg/dL 以内
	3点	±3.0 μg/dL 以内	±3.0 μg/dL 以内	±3.3 μg/dL 以内	±6.0 μg/dL 以内	±6.0 μg/dL 以内	±6.0 μg/dL 以内
	2点	±4.0 μg/dL 以内	±4.0 μg/dL 以内	±4.4 μg/dL 以内	±8.0 μg/dL 以内	±8.0 μg/dL 以内	±8.0 μg/dL 以内
ALA mg/L	試料濃度	2.0mg/L	3.0mg/L	6.1mg/L	7.1mg/L	11.1mg/L	12.1mg/L
	4点	±0.5mg/L 以内	±0.5mg/L 以内	±0.6mg/L 以内	±0.7mg/L 以内	±1.0mg/L 以内	±1.0mg/L 以内
	3点	±0.8mg/L 以内	±0.8mg/L 以内	±0.9mg/L 以内	±1.1mg/L 以内	±1.5mg/L 以内	±1.5mg/L 以内
	2点	±1.0mg/L 以内	±1.0mg/L 以内	±1.2mg/L 以内	±1.4mg/L 以内	±2.0mg/L 以内	±2.0mg/L 以内
HA g/L	試料濃度	0.40g/L	0.50g/L	1.09g/L	1.19g/L	2.57g/L	2.66g/L
	4点	±0.10g/L 以内	±0.10g/L 以内	±0.11g/L 以内	±0.12g/L 以内	±0.25g/L 以内	±0.25g/L 以内
	3点	±0.15g/L 以内	±0.15g/L 以内	±0.16g/L 以内	±0.18g/L 以内	±0.38g/L 以内	±0.38g/L 以内
	2点	±0.20g/L 以内	±0.20g/L 以内	±0.22g/L 以内	±0.24g/L 以内	±0.50g/L 以内	±0.50g/L 以内
MHA g/L	試料濃度	0.20g/L	0.31g/L	0.61g/L	0.81g/L	1.61g/L	1.82g/L
	4点	±0.05g/L 以内	±0.05g/L 以内	±0.06g/L 以内	±0.08g/L 以内	±0.15g/L 以内	±0.15g/L 以内
	3点	±0.08g/L 以内	±0.08g/L 以内	±0.09g/L 以内	±0.12g/L 以内	±0.23g/L 以内	±0.23g/L 以内
	2点	±0.10g/L 以内	±0.10g/L 以内	±0.12g/L 以内	±0.16g/L 以内	±0.30g/L 以内	±0.30g/L 以内
TTC mg/L	試料濃度	9.2mg/L	11.6mg/L	40.0mg/L	144.9mg/L	266.2mg/L	343.9mg/L
	4点	±5.0mg/L 以内	±5.0mg/L 以内	±5.0mg/L 以内	±14.5mg/L 以内	±26.6mg/L 以内	±30.0mg/L 以内
	3点	±7.5mg/L 以内	±7.5mg/L 以内	±7.5mg/L 以内	±21.7mg/L 以内	±39.9mg/L 以内	±45.0mg/L 以内
	2点	±10.0mg/L 以内	±10.0mg/L 以内	±10.0mg/L 以内	±29.0mg/L 以内	±53.2mg/L 以内	±60.0mg/L 以内
TCA mg/L	試料濃度	2.2mg/L	3.2mg/L	10.8mg/L	52.5mg/L	79.6mg/L	115.1mg/L
	4点	±3.0mg/L 以内	±3.0mg/L 以内	±3.0mg/L 以内	±5.2mg/L 以内	±8.0mg/L 以内	±10.0mg/L 以内
	3点	±4.5mg/L 以内	±4.5mg/L 以内	±4.5mg/L 以内	±7.9mg/L 以内	±11.9mg/L 以内	±15.0mg/L 以内
	2点	±6.0mg/L 以内	±6.0mg/L 以内	±6.0mg/L 以内	±10.5mg/L 以内	±15.9mg/L 以内	±20.0mg/L 以内
MA g/L	試料濃度	0.20g/L	0.25g/L	0.40g/L	0.51g/L	1.01g/L	1.11g/L
	4点	±0.03g/L 以内	±0.03g/L 以内	±0.04g/L 以内	±0.05g/L 以内	±0.10g/L 以内	±0.10g/L 以内
	3点	±0.05g/L 以内	±0.05g/L 以内	±0.06g/L 以内	±0.08g/L 以内	±0.15g/L 以内	±0.15g/L 以内
	2点	±0.06g/L 以内	±0.06g/L 以内	±0.08g/L 以内	±0.10g/L 以内	±0.20g/L 以内	±0.20g/L 以内
HD mg/L	試料濃度	1.5mg/L	1.7mg/L	2.7mg/L	3.2mg/L	5.1mg/L	5.7mg/L
	4点	±0.2mg/L 以内	±0.2mg/L 以内	±0.3mg/L 以内	±0.3mg/L 以内	±0.5mg/L 以内	±0.5mg/L 以内
	3点	±0.3mg/L 以内	±0.3mg/L 以内	±0.4mg/L 以内	±0.5mg/L 以内	±0.8mg/L 以内	±0.8mg/L 以内
	2点	±0.4mg/L 以内	±0.4mg/L 以内	±0.5mg/L 以内	±0.6mg/L 以内	±1.0mg/L 以内	±1.0mg/L 以内

注：小数点2位以下（HA, MHA および MA は小数点3位以下）は切捨てた。