

原 著

有機溶剤健診において尿中馬尿酸値が異常高値を示した症例についての検討

芳原 達也、荻野 景規、小林 春男、泉幸 紀枝、村田 智子
竹山 祐子、瀬川 裕之、後藤 政幸、大城 康一
山口大学医学部公衆衛生学講座

Investigation of the background factors for the examinee whose urinary hippuric acids revealed extremely high value in the organic solvents screening examination.

Hobara, T. Ogino, K. Kobayashi, H. Izumi, U. Murata,
T. Takeyama, U. Segawa, H. Gotoh, M. and Oki, K

Department of Public Health Yamaguchi University School of Medicine

要旨

有機溶剤健診において、トルエン使用職場で、異常に高濃度の馬尿酸値を示す作業者を発見した。その原因を詳細に検討し以下の結論を得た。

まず、この作業者が作業している職場の他の作業者の尿中馬尿酸値は、0.4~0.15/lの範囲であり、トルエンの気中濃度も20~40ppm範囲で、異常は認められなかった。次に本人の血液生化学的検査を行うと、ヘモグロビンと

ヘマトクリット値が基準以下でその他は正常範囲であった。

1日3回、1週間に渡って尿中馬尿酸値を測定すると、月曜日が極端に高く13.3g/lを示し、以下急激に減少して木曜日が最低値で0.58g/lであった。これらの結果を本人に示し、厳しく詰問すると、本人はシンナー遊びの常習者であることを告白した。

SUMMARY

The background factors were investigated for the examinee whose urinary hippuric acids revealed extremely high value.

The following results were obtained in this study.

1) In this workshop, the urinary hippuric acid levels of workers ranged from 0.4 g/l to 0.5g/l and the ambient air concentrations of toluene were from 20 to 40ppm. These data indicated to be normal values.

2) The blood test for the examinee showed slight low hemoglobin and hematocrite levels.

3) During the course of a week, three samples of urine were obtained every day and hippuric acid levels were measured.

The peak value(13g/l)was observed in the Monday morning and the levels decreased in the following days.

After these data was showed the examinee, he confessed to be a snuffer of thinner.

<keywords> 馬尿酸、トルエン、有機溶剤健診

1. はじめに

有機溶剤は、古くから産業現場で広範囲によく利用されており、洗浄、塗装、抽出等々の目的で、自動車、造船、建設土木、電機等多くの企業で利用されている¹⁻³⁾。

他方、この物質は揮発性に富み、ガス化しやすいこと

から、主として呼吸器から吸収される。しかし、その脂溶性が高い性質から皮膚吸収も多く、急性中毒や、慢性中毒が起こることがある⁴⁻⁸⁾。

この様な理由で、労働省は、平成元年から有機溶剤中毒予防規則を変更し、有機溶剤健診に、尿中代謝産物の

別刷請求宛先：芳原達也

〒755 宇部市小串1144 山口大学医学部公衆衛生学講座

Reprint Requests to Tatsuya Hobara, Department of Public Health, Yamaguchi University, School of Medicine, 1144 Kogushi, Ube, Yamaguchi 755 Japan

定量を義務づけ、生物学的モニタリングによる有機溶剤の体内取り込み量の把握を行っている。

今回、著者等は、有機溶剤健診において、トルエン使用職場で、異常に高濃度の馬尿酸値を示す作業者を発見し、その原因を詳細に検討し、興味ある所見を得たので、ここに報告する。

II. 方法

1. 試料の採取方法

従業員、約50名の某自動車整備工場において、有機溶剤取り扱い作業員12名の尿を採取した。この内極端に高値を示した症例については、平成4年度に6回採尿し、さらに平成4年11月15日から21日にかけて、作業前(AM8:00)、午前作業終了時(AM12:00)、午後作業終了時(PM5:00)の1日3回、計18回の採尿を行った。これと同時に、この症例について、採血も同時に行った。

2. 試料の分析

尿中の代謝産物としては馬尿酸(HA)と同時にクレアチニンの測定を行った。

血液中の分析には、末梢血液検査として、WBC, RBC, Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC(電気抵抗法及びシアンメトヘモグロビン法)、肝臓機能検査として、血清総蛋白量、血清アルブミン、A/G比、ZTT、総ビリルビン、GOT、GPT、LDH、 γ -GTP、コリンエステラーゼ、アミラーゼ、(ビュレット法、酵素法、BCG法、JSCC準拠法、P-NPP法、UV-RATR法)、腎機能検査として、BUN、クレアチニン、尿酸、血糖、(ウレアーゼUV法、酵素法、)血中脂肪検査として、総コレステロール、中性脂肪、HDL-コレステロール(酵素法、超遠沈法)、電解質検査として、Na, Cl, K, Ca, P(電極法)を測定した。分析機器としては、COULTER STKRの全自動血球計数装置と日立7250生化学自動分析装置を用いた。

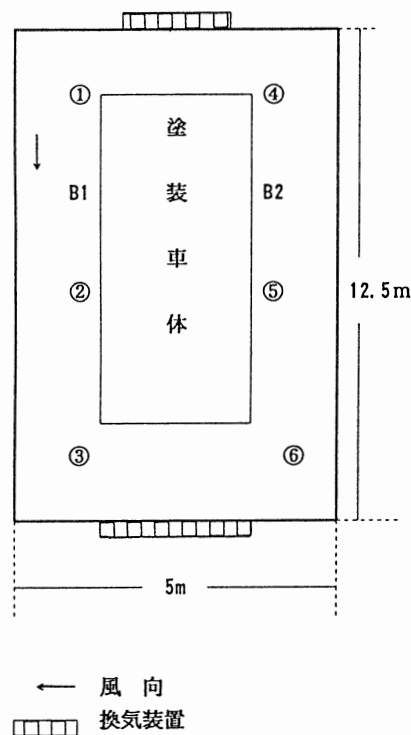
3. 作業場内の有機溶剤濃度の測定

作業所は図1に示すように、ハイメッカー塗装ブース内での塗装作業である。作業環境測定としては、大型ダンプの部分塗装作業を実施し、この時プッシュプル型換気装置を稼働させ、制御風速は0.3~0.5m/sとした。またシンナーの主成分であるトルエンのA測定とB測定を実施した。

A測定は図内に示したNo.1~No.6までの6地点で行い、B測定はB1とB2の2地点で行った。

試料は真空瓶に直接捕集し、分析には島津のガスクロマトグラフ(GC-6A)を用いた。

図1 A氏が作業している有機溶剤取り扱い職場の概略図
ハイメッカー塗装ブース



ガスクロマトグラフの分析条件は既報によった⁹⁾。

4. 尿中馬尿酸の定量法

まず、尿を5ml取り、3000回転で5分間遠心する。次に、その上清を1ml取り、これを蒸留水で100倍希釈した後、この中から100 μ lを取り、これに内部標準として用いる0.025%のフェノール希釈液を加えて全量を10mlとした。次に液クロディスク・アクロLC(ゲルマンサイエンスK.K)で濾過し、オートサンプラーに10 μ l注入し馬尿酸を測定した。液体クロマトグラフとしては、WatersのK.K.LC Module 1を使用した。液体クロマトグラフ条件としては以下のごとくである。

カラム: TSKgel ODS-80mM

CTR (東ソー-K.K)

移動相: 20mMリン酸緩衝液: メタノール
= 85:15

波長: 223nm, カラム温度40°C

流速: 0.7ml/min.

III. 結果

1. 作業場内での環境測定によるトルエン濃度

表1は、トルエンの気中濃度を示したもので、Iは制

表1 有機溶剤取り扱い職場における気中トルエン濃度(ppm)

A測定	I	II
NO. 1	21.7	22.6
NO. 2	10.7	37.1
NO. 3	25.7	31.1
NO. 4	19.7	12.1
NO. 5	15.3	6.4
NO. 6	23.5	28.2
平均値	19.4	22.9
標準誤差	2.07	4.36
B測定	43.4 (B1)	33.1 (B2)

(注) 大型ダンプの部分塗装作業実施

プッシュプル型換気装置稼働

I : 制御風速 0.3~0.5m/s

II : 制御風速 0.1~0.4m/s

測定機器、ガスクロマトグラフ、島津GC-6A

資料採取方法 直接捕集

御風速0.3~0.5m/sであり、IIは制御風速が0.1~0.4m/sである。

これによるとA測定ではIの場合、最高値が25.7ppm、最低値が10.7ppmであり、平均値として19.4ppmであった。IIの場合は最高値が37.1ppmであり、最低値が6.4ppm、平均値で22.9ppmであった。

B測定では、制御風速0.3~0.5m/sの時は43.4ppmであり、0.1~0.4m/sの時は28.2ppmであった。

2. 当該作業場における従業員の馬尿酸値の経年的推移

表2は、当該作業場における有機溶剤取り扱い作業者全員の尿中馬尿酸値の過去3回の測定値を示したもので

表2 A氏の所属する企業の有機溶剤取り扱い作業における尿中馬尿酸値の経年的推移

	年齢	性別	平成3年7月5日	平成4年1月13日	平成4年7月31日
①	22	♂	0.38	0.78	1.29
②	41	♂	0.35	0.10	0.42
③	44	♀	0.92	1.42	0.77
④	46	♀	0.22	0.26	0.21
⑤	42	♀	0.15	0.27	0.36
⑥	45	♂	0.25	0.15	0.29
⑦	65	♂	1.01	0.13	0.64
⑧	58	♀	0.26	0.39	0.38
⑨	43	♂	0.63	4.39	0.05
⑩	46	♂	0.17	0.16	0.12
⑪	65	♀	0.09	0.31	0.30
平均値	47	X	0.40	0.49	0.44
標準誤差	3.5		0.09	0.14	0.10
A	31	♂	1.06	4.31	13.95

注 A : A氏の尿中馬尿酸値

ある。作業者は22歳から65歳までの男女12名であり、男子7名、女子5名である。

これによると、A氏以外の経過を観察すると平成3年7月の健診では分布1が11名中10名平成3年7月の健診では分布1が11名中10名で、分布2が1名であった。また平均値は0.40g/lであり標準誤差は、0.091であった。平成4年1月の健診では分布1が11名中9名であり、分布2が11名中2名であった。平均値は0.49g/lであり標準誤差は、0.14であった。次に平成4年7月の健診では分布1が11名中10名であり、分布2は11名中1名であった。また平均値は0.44g/dlであり、標準誤差は0.10であった。また過去3回の測定値における最高値は1.42g/lであった。またA氏の値は下段に示した通り、平成3年7月5日が1.06g/dl、平成4年1月13日が4.31g/lで、平成4年7月31日が13.95g/lで異常に高値を示した。

3. A氏の尿中馬尿酸値の経年的推移

平成4年1月13日の有機溶剤健診においてA氏の尿中馬尿酸値が4.31g/lと分布3でも高値の分類に入る値を示したので、A氏の尿中馬尿酸の経過観察を行っていたところ、7月3日の測定で11.53g/lという異常高値を示した。そこで過去をさかのぼって、A氏の尿中馬尿酸値の経年的変化と7月3日以後の値を示したのが表3であ

表3 A氏の尿中馬尿酸の経年的推移

採尿年月日	馬尿酸値 (g/l)
平成1年12月26日	0.25
平成2年6月7日	0.73
平成3年1月10日	3.50
平成3年7月5日	1.06
平成4年1月13日	4.31
平成4年7月3日	11.53
平成4年7月17日	12.16
平成4年7月31日	13.95
平成4年9月16日	4.59
平成4年10月22日	14.79

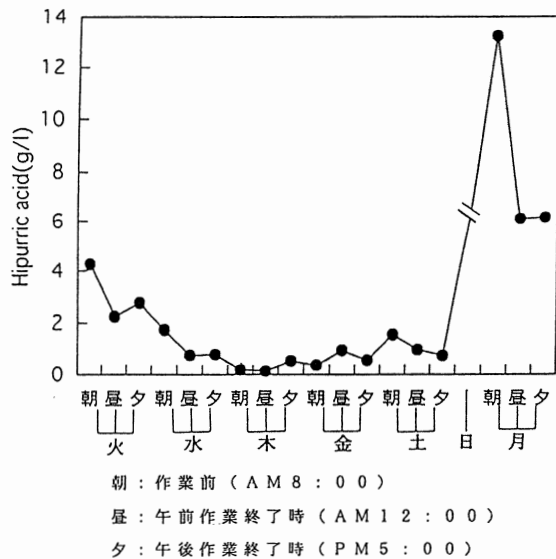
る。これによると、平成元年と平成2年の測定値は、有機溶剤中毒予防規則に基づく分布区分で分布1の範囲に該当し、正常範囲であった。平成3年の測定値は3.5g/lであり、分布3の中でも高い領域に入ってきた。そして平成4年7月の測定値は、11.5g/lと極端に高値を示し、

その後再検査で3回測定しても4.6~14.8g/lの範囲で推移した。

4. A氏の尿中馬尿酸値の週間推移

図2はA氏の尿中馬尿酸値を一日3回(作業前(AM 8:00), 午前作業終了時(AM12:00), 午後作業終了時(PM5:00))1週間測定したものである。これを曜日ごとに観察すると、月曜日の作業前が13.2g/dlと極端

図2 A氏の尿中馬尿酸値の週間推移



に高く、火曜日の作業前が4.3g/dlと次いで高く、他の曜日とはともに分布2か分布1の範囲に入っていた。また木曜日、金曜日は極端に低く0.2g/dlから1.0g/dlの範囲であった。

5. A氏の臨床生化学的検査

表4にはA氏の臨床生化学的検査値を示したものである。これによると基準値をわずかに下まわっているのがHbとHtのみであり、他の数値は正常範囲内であった。このことはA氏の血液検査で、検査値を観察する限り、A氏は異常を認めなかった。

IV. 考察及び結論

体内に吸収されたトルエンは、そのほとんどは、NADPHやNAD、NADH等によってベンジルアルコール、安息香酸を経て馬尿酸に代謝され尿中に排泄される⁴⁾。また、ごく一部は、トルエンオキシドとなってクレゾールに代謝され尿中に排泄される。

有機溶剤取り扱い職場において、毎年行われる有機溶剤健診で尿中の代謝産物を測定することは、有機溶剤取り扱い作業者の健康管理を行う上で非常に有益であると考えられる。

表4 A氏の血液検査値

	本人の値	基準値
WBC	7600/mm ³	4000~8000
RBC	433万/mm ³	410~530
Hb	13.2g/dl	14.0~16.0
Ht	39.3%	40~48
MCV	90μmm ³	84~99
MCH	30.4pq	30~38
MCHC	33.5%	32~36
TP	7.3g/dl	6.5~8.2
A/b	4.5g/dl	3.7~5.2
A/G	1.60	1.3~2.0
ZTT	9.9K-U	4.0~12.0
T-Bil	0.4mg/dl	0.2~0.9
GOT	18IU/l	0~40
GPT	21IU/l	0~35
LDH	355IU/l	100~450
γ-GTP	29IU/l	0~60
CHE	133IU/l	90~250
B-AMY	35U/l	20~90
BUN	13.1mg/dl	8~20
B-CRE	0.6mg/dl	0.4~1.5
UA	7.3mg/dl	3.5~7.9
Glu	113mg/dl	60~100
T-cho	168mg/dl	130~230
中性脂肪	64mg/dl	50~160
HDL-cho	46mg/dl	40~70
Na	142Eq/l	136~148
Cl	102Eq/l	98~106
K	4.5Eq/l	3.6~5.0
Ca	8.9mg/dl	8.4~11.2
無機燐	3.3mg/dl	2.4~4.7

今回は、この有機溶剤健診において測定した尿中馬尿酸が表1に示す様に極端に高値を示す症例に遭遇した。有機溶剤中毒予防規則に基づく結果報告における分布区分で、正常範囲内とされる分布1(馬尿酸値が1.0g/l以下)の約10倍から15倍の高濃度を示した^{5)~6)}。このような理由から、著者等はこの症例について詳細な追究及び検討を行った。

まず、この症例が属する有機溶剤取り扱い職場における同僚作業者の尿中馬尿酸値の経年的推移を観察すると、ほとんどの人が、バイオリジカルモニタリングの結果報告による分布区分で分布1の範囲に該当した。さらに職場でのトルエンの気中濃度を観察すると、A測定で6.4~37.1ppm、B測定では、33.1~43.4ppmの範囲であった。

以上のことから、この職場でのトルエンの環境濃度は、

環境基準以下であり、さらに作業者の尿中馬尿酸濃度も分布1がほとんどであり、作業環境上の原因からこの症例が馬尿酸の異常高値を示したとは推測できなかった。次にこの原因が本人の身体的または行動様式に由来するものであるかも知れないと推測し、本人の血液生化学的検査と、臨床的検査及び問診を行った。尚同時に作業前、午前作業終了時、午後作業終了時の1日3回1週間に渡って採尿し、その中の尿中馬尿酸を測定した。

まず、本人の血液生化学的検査33種類の結果を観察すると、HbとHt値だけがわずかに基準値を下回った程度で、他の数値は正常範囲内であった。このことは、本人が何らかの病気を持っており、そのために、馬尿酸値が高値を示したと思われる可能性を否定した。また本人の経年的な馬尿酸値の推移を観察すると、先天性代謝異常である可能性^{2) 4)}も否定された。さらに、臨床的検査及び問診でも特記すべき異常は認められなかった。

次に1日3回、1週間にわたる尿中馬尿酸値の推移を観察すると、採尿開始の火曜日から順次減少傾向を示し、木曜日が最低値を示した。次いで金曜日、土曜日と順次増加したが火曜日を除いて分布1～分布2の範囲であった。ところが、月曜日の午前中は、13.3g/lという異常高値を示し、次いで昼と夕は約6～7g/lという高値であった。

これらのことは、日曜日に何かが行われた可能性を示唆していた。これらの結果を本人に示し、本人を厳しく詰問すると、本人は自分がシンナー遊びの常習者であり、日曜日の夕刻から月曜日の朝にかけて、シンナー遊びを行ったことを告白した。

このことから、A氏の尿中馬尿酸値の異常高値の原因は、本人のシンナー遊びであることが判明した。

参考文献

- 1) 後藤稠、池田正之、原一郎編：産業中毒便覧、医歯薬出版、東京、1977
- 2) 緒方正名：トルエン障害に関する検討、産業医学、23, 3-32, 1981
- 3) 池田正之：スチレンの毒性、産業医学、24, 581-598, 1982
- 4) 緒方正名：生物学的モニタリング、理論と実際、篠原出版、東京、1991
- 5) 緒方正名、原田章、他編：有機溶剤健康診断のすすめ方、全労働衛生団体連合会、東京、1990
- 6) Ogata, M and Hobara T: A new direct method for colorimetric determination of hippuric acid and methylhippuric

acid as indices of toluene and mexylene and its application to workers using thinner, *Ind. Health*, 17, 61-72, 1979

- 7) 芳原達也、小林春男、他：有機溶剤取り扱い作業者の健康管理、第VI報：某造船所におけるシンナー暴露による塗装作業者の尿中グリシン抱合物総量と血液系値への影響、山口医学、第29巻、93-96, 1980
- 8) 芳原達也、東原英治、他：健康成人における尿中グリシン抱合物総量の日内及び週内変動、山口医学、第30巻、323-327, 1981
- 9) Hobara, T. Kobayashi, H. et al: Experimental study on the pulmonary absorption and excretion of toluene, *Int. Arch. Occup. Envi. Health*, 53, 337-344, 1984