The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	p-クロロニトロベンゼン曝露における生物学的モニタリング指標の確立
Author(s)	吉田, 俊明
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3075203
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【 19 】

氏　　名	吉田俊明（よしだ　としあき）
博士の専攻分野の名称	博　士（薬　学）
学位記番号	第　11090　号
学位授与年月日	平成6年2月18日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	**p-クロロニトロベンゼン曝露における生物学的モニタリング指標の確立**
論文審査委員	（主査） 教授　西原　力 （副査） 教授　真弓　忠範　　教授　田中　慶一　　教授　宮本　和久

論文内容の要旨

主に染料の合成中間体として古くから多量に使用されているp-クロロニトロベンゼン（p-CNB）は，芳香族ニトロ，アミノ化合物の中でも特に強い血液毒性作用を有しているため，労働安全衛生法でも第2類特定化学物質に指定されており，取り扱いが規制されている。p-CNBは，血液系への毒性作用のほかにも発癌性，遺伝毒性，催奇形性等様々な毒性作用を有することが報告されており，産業現場において，p-CNBの取り扱い作業に従事する労働者におけるその曝露量の把握（モニタリング）は，健康障害を予防するうえで非常に重要と考えられる。

本研究では，p-CNBによる曝露の際，その尿中代謝物を曝露指標に用いた曝露量のモニタリング法の開発を試みた。

p-CNB急性中毒患者8名から中毒事故発生後最初に得られた尿を試料とし，ガスクロマトグラフィー／質量分析により，その尿中代謝物の同定を試みた。分析の結果，患者の尿試料より，8種の代謝物〔2-クロロ-5-ニトロフェノール(2-C-5-NP), N-アセチル-S-(4-ニトロフェニール)-L-システイン（ANPC），p-クロロアニリン（p-CA），2-アミノ-5-クロロフェノール（2-A-5-CP），2,4-ジクロロアニリン（2,4-DCA），p-クロロアセトアニリド（p-CAA），4-クロロ-2-ヒロドキシアセトアニリドおよびp-クロロオキザニリン酸〕が同定された。曝露物質であるp-CNBは検出されず，吸収されたp-CNBは，尿中へは全て代謝されたのち排泄されると推察された。

ヒトにおけるp-CNBの体内動態に関する知見を得るため，p-CNBの代謝経路を動物実験により調べた。まず，ラットの腹腔内にp-CNB（100mg/kg）を投与し，投与後8～24時間に排泄された尿を試料とし，中毒患者の場合と同様にして，ラットにおけるp-CNBの尿中代謝物の同定を試みた。分析の結果，中毒患者の尿中から検出された8種の代謝物と微量の投与物質p-CNBが検出された。そこで，尿中代謝物として検出された，p-CA，2-A-5-CPおよびp-CAAを，ラットの腹腔内に投与（いずれも100mg/kg）し，それぞれ投与後24時間内に排泄された尿を試料として，上記の8種の代謝物とp-CNBの検出を同様に試み，p-CNBの代謝経路を明らかにした。ヒトおよびラットにおけるp-CNBの尿中代謝物は一致することより，p-CNBは，ヒトにおいてもラットと同じ代謝経路により尿中へ排泄されると推定された。

p-CNB 曝露者においてその曝露量を尿中に排泄される代謝物から評価するため，尿中 p-CNB および 8 種の代謝物の高速液体クロマトグラフィー（HPLC）による簡易で正確な分離定量法の開発を試みた。各尿試料にそれぞれ等量のメタノールを加え，遠沈後その上清を分析した。代謝物は，いずれも逆相系カラムにより分離し，UV 検出器で測定した。代謝物は，4 群に分け，それぞれ移動相と検出波長の異なる 4 種の分析条件により定量した。各代謝物はいずれも尿中濃度1.0〜200 μg/ml で定量可能であり，p-CNB 曝露者における尿中代謝物の測定に十分適用できるものと考えられた。

p-CNB の曝露者における p-CNB の吸収から尿中排泄までの体内動態を明らかにするため，上記の急性中毒患者から事故発生後入院期間中経時的に採取した尿を試料とし，各尿中代謝物（2-C-5-NP，ANPC，p-CA，2-A-5-CP，2,4-DCA）を上記の HPLC 法により定量し，その時間的推移からヒトにおける p-CNB 代謝の薬物動力学的解析を試みた。p-CNB およびその代謝物の消失における速度定数，および各代謝物の累積尿中排泄量をコンピュータを用い算出した。ANPC は，患者の尿中から検出される全代謝物の約半分量を占め，最も主要な p-CNB 代謝物であると考えられた。患者における中毒症状や血液学的所見は入院期間の後半では正常レベルに回復したが，ANPC は入院期間を通じてその尿中から検出された。したがって，p-CNB 曝露による血液学的な変化が現われない曝露濃度，すなわち，低濃度の p-CNB の曝露の際にも，尿中 ANPC は定量可能であると考えられた。

p-CNB およびその代謝物の，代謝・排泄速度や尿中排泄量が，曝露量の変化によりどのように変化するか，すなわち，量－反応関係を動物実験により調べた。種々の量（30，100または333mg/kg）の p-CNB を腹腔内投与したラットにおいて，血漿中 p-CNB 濃度および尿中代謝物量の経時変化を調べ，中毒患者の場合と同様にして p-CNB の代謝を解析した。患者における結果とあわせ，p-CNB 曝露における生物学的モニタリング指標について考察した。いずれの p-CNB 投与量においても投与量に占める尿中に排泄される全代謝物の割合は60〜65%であり，尿中排泄は p-CNB の消失のための最も重要な経路であると考えられた。ANPC の尿中排泄量は，いずれの p-CNB 投与量においても投与量の約30%を占め，代謝物中最も多く尿中に排泄され，中毒患者の場合と同様に，尿中に排泄される全代謝物の約半分の量を占めた。さらに，試験した p-CNB 投与量範囲において，p-CNB の ANPC への代謝過程は線形であり，ANPC の尿中排泄量は，かなり広い p-CNB 投与量範囲において，p-CNB 投与量に比例すると推定された。

以上の結果より，尿中 ANPC は，p-CNB 中毒患者や取り扱い作業者等の急性および慢性曝露者における p-CNB 曝露のモニタリングの指標として適していると考えられた。本研究の成果は，p-CNB 製造作業や取り扱い作業に従事する労働者において，p-CNB による健康障害の予防に役立つものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

吉田君は，p-クロロベンゼン（p-CNB）曝露による急性中毒患者の尿から，p-CNB の代謝産物 8 種を同定し，それらの高感度定量法を確立し，体内動態を薬物動力学的に解析するとともに，それらをラットを用いたモデル実験により確認した。そして，尿中代謝産物の N-アセチル-S-（4-ニトロフェニール）-L-システインが p-CNB 曝露における生物学的モニタリング指標として適していることを明らかにした。これらの研究成果は学術的にも高く評価されるだけではなく，労働衛生上も健康障害の予防に有益であり，博士（薬学）の学位請求論文として，充分価値あるものと認められる。