



| | |
|--------------|---|
| 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

| | | | | |
|------------|---|-----------|-----|----|
| 氏名 | 吉 | 田 | 俊 | 明 |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士 | 士 | (薬) | 学) |
| 学位記番号 | 第 | 1 1 0 9 0 | 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 | <i>p</i> -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-ヒドロ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に、*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1.0～200μg/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て算出した。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。