

総説

生物学的モニタリング

——特に単一，複合化学物質暴露の評価法——

緒方正名 田口豊郁

川崎医療福祉大学 医療福祉学部 医療福祉学科

(平成5年3月31日受理)

Biological Monitoring

——Evaluation of Occupational Exposure to Single
and Mixed Industrial Chemicals——

Masana OGATA and Toyohiro TAGUCHI

*Department of Medical Social Work
Faculty of Medical Welfare
Kawasaki University of Medical Welfare
Kurashiki, 701-01, Japan
(Accepted Mar. 31, 1993)*

Key words : biological monitoring, evaluation, mixed exposure,
organic solvent, metabolite

Abstract

The review deals with the significance and the present state of biological monitoring. Biological monitoring is "the measurement and assessment of workplace agents or their metabolites either in biological specimens (blood, urine, and exhaled air, etc.) or any combination of these to evaluate exposure and health risk compared to an appropriate reference". Biological monitoring is a preventive tool for occupational disease. In Japan (1989), large scale biological monitoring is mandatory for all workers exposed to lead and to eight kinds of organic solvents—amounting to about six hundred thousand persons per year. Methods for evaluation of body exposure and health risk of workers exposed to mixed organic solvents by biological monitoring are also proposed.

要約

生物学的モニタリングの重要性と現状について總括した。生物学的モニタリングとは、「作業者の有害物質摂取量および健康影響を検討するために、作業者の生体試料（血液，尿，呼気等）中の有害物質や有害物質の代謝産物を測定・評価（適切な基準値と比較）すること」

である。生物学的モニタリングは、職業病予防のための有効な手法といえる。わが国では、1989年から鉛作業員および8種類の有機溶剤作業員に対して、大規模な生物学的モニタリングが義務づけられていた。その対象数は約60万人/年と推定されている。さらに、混合有機溶剤暴露の場合の暴露および健康影響の生物学的モニタリングによる評価方法について提言する。

生物学的モニタリングの定義

「生物学的」という言葉は、ここでは生体試料を用いてという意味であり、また「モニタリング」とは、いろいろな現象について定期的測定を行って、その成績から「環境や健康状態」の評価をすることである。一般に「生物学的モニタリング」(biological monitoring)とは、生体試料中に含まれる環境汚染物質を分析・定量して、環境汚染の程度や健康の危険度を評価するということである。これは、「環境モニタリング」(environmental monitoring)のすなわち、外界の空気・水・食物などの試料を分析・定量して、汚染の程度を評価することに対応する言葉である。

環境モニタリング、生物学的モニタリング、ヘルスサーベイランス

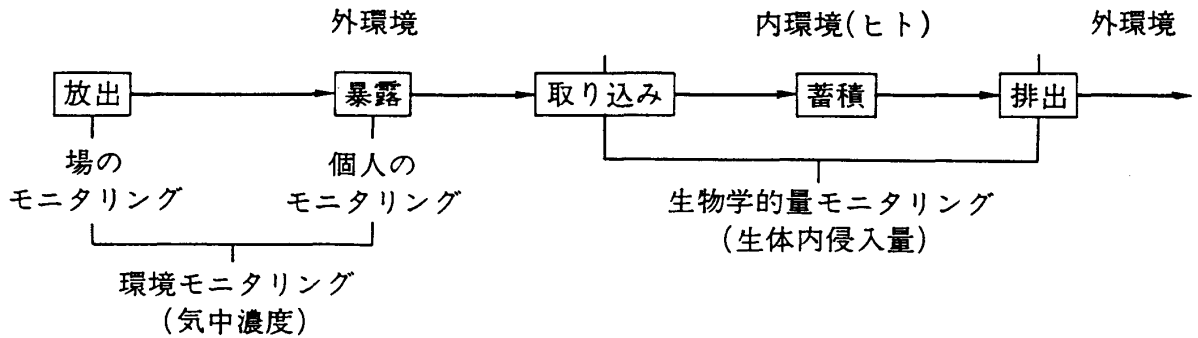
これらの3因子の関係を図1に示す。

1. 環境モニタリング(environmental monitoring)

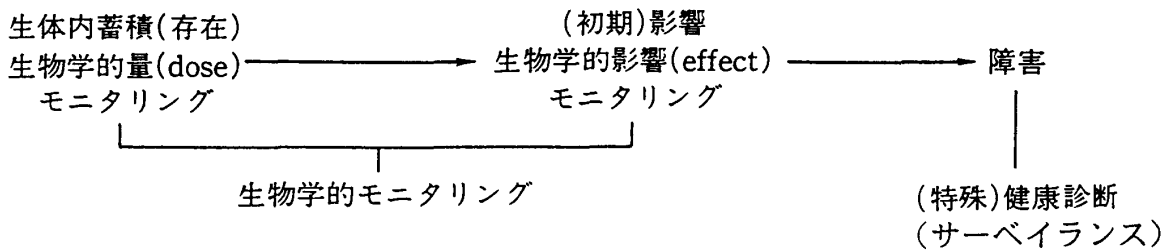
発生源から放出された有害化学物質は、作業環境の空气中に拡散する(放出)。作業員は有害化学物質を含む空気に暴露される。その際、①作業員周辺や、②作業員の呼吸域での気中濃度(人体外の量; external dose)を測定し、外環境を評価することを「環境モニタリング」という(図1 a) 2)。

2. 生物学的モニタリング(biological monitoring)

ついで有害化学物質は、作業員の肺や皮膚を通して体内(内環境)に侵入し(取込み)、血液を経て臓器に蓄積した後、また肺(有機溶剤)



(a) 生体内運命(dose monitoring)



(b) 生体影響(effect monitoring)

図1 有害化学物質の生体内運命と生体影響

および尿（重金属はそのまま、有機溶剤は主に代謝産物）から外環境に排出される。その際、生体中の有害化学物質の侵入量(internal dose)を測定し、暴露量を評価することを「生物学的量(暴露)モニタリング」という(図1 a)。有害化学物質が生体内に蓄積(存在)していく場合、その量が多くなり、防御可能な量の限界を超えると、生体に障害が生じる(図1 b)²⁾。障害が生じる以前の、生体内の有害化学物質の作用が少ない段階において、生体が受ける初期の影響を測定し、そして有害化学物質の摂取(量モニタリング)と共に、予防的見地から健康への危険度を初期影響から評価することを「生物学的影響モニタリング」³⁾という。したがって、初期の影響の時点で、障害の発生する前に予防に役立てることができる。また、初期影響は、比較的、有害化学物質に特異的であることから、生体障害とは異なるので両者は区別できる。即ち、予防と物質特異性が特長である。

3. ヘルスサーベイランス(health surveillance)

職業病を防御し、また予防する目的で、有害物質に暴露された作業者の定期的な医学的、生理学的な診断³⁾を言う。一方、既に完成された病気の発見は、この定義の範囲には該当しない。例えば鉛中毒の際、最終結果として生ずる貧血の有無を調べることは、暴露による初期の生体影響ではなく、生体障害の有無を調べることであり、また、貧血は鉛中毒に特異的でもないので health surveillance (特殊健康診断) の対象となる。また、有機溶剤予防規則の改正により、塩素化炭化水素や N, N-ジメチルホルムアミド蒸気に暴露した作業者の健康診断の際に義務づけられた、肝機能検査としての血清酵素(GPT,

GOT, γ -GTP)レベルの測定は、当該物質の有害物質特異性に乏しく、どちらかといえばヘルスサーベイランスに属する。

生物学的モニタリングの評価の対象及び指標値による評価

1. 評価の対象

環境有害物質(原因)が作業者に吸収され、生体障害という不幸な転機(結果)を生ずるまでの一連の経過のうちで、その中間に位置する生物学的モニタリングは、当然その原因となる侵入条件を含む「作業実態」、及び結果として生ずる「健康の危険度」を評価することとなる(図2)⁴⁾。そして、個々の有害物質の持つ毒性その蓄積度より、上述の2因子の何れが重要であるかが定まる³⁾。すなわち、有害化学物質の吸収に関係する環境中濃度、作業条件(作業量、作業時間)などの作業実態が、適当か否かを評価し、その改善に役立たせることができる。また生体内、特に標的臓器中の有害化学物質量は、環境中のそれに比べてより生体影響に近い関係を持つので健康の危険度も評価できる。佐藤³⁾は、「標的組織濃度」×「時間」を内部暴露量とし、毒性の強さはこれに比例すると述べている。また、「生物学的影響モニタリング」は、生体内の初期影響の評価であるので、作業者に障害が起きる前段階で健康の危険度を知ることができ、その予防に役立たせることができるとともに、作業実態の影響についても知ることができる。

2. 参考値による評価

1) 生物学的暴露指標(BEI):米国のACGIHは化学物質のBEIsの序文⁶⁾に生物学的暴露指標(BEI)の適用を以下のように述べてい

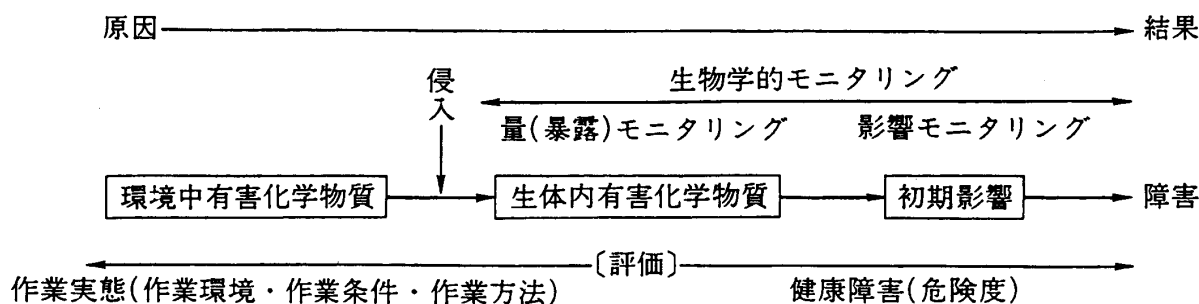


図2 生物学的モニタリングの結果の評価と対策(意志決定)

る。①ある特定の作業員から採取した試料の数回の測定結果が BEI を超える。②同じ作業場所 で働いている作業員のグループについてのその 大半の測定結果が BEI を超える。①では少なく とも再測定は必要と考えられる。これらの場合 には、その原因を調べて暴露量を少なくする対 策を講ずることが必要である。図 3 で基準値を BEI とすれば、(a)(b)はほぼ安全、(c)は警戒、(d) は対策が必要、となる。一個人の一回の測定値 を用いない理由は、生物学的モニタリングのデー タは、個体内及び個体間の差異により変動する からである。その影響を避けるためには、複数 のサンプルを採取することが必要である。

2) 生物学的許容値 (BAT) : ドイツの GRS は、BAT の適用⁷⁾を次のように述べている。その 定義の中で、BAT 値は健康な人の天井値 (Ceiling value) と考えられると述べている。 また目的において、BAT は、健康診断の枠の中 で作業員の健康を保護するために用いられる値 である。両指数の比較では BEI は暴露環境、BAT は作業員の健康の危険度に主眼を置いている点 で差異があり、見解についての世界的な統一が 望まれる次第である。

3. 尿中代謝産物等の測定に係る分布 3 の判別 値

我が国では、尿中代謝産物等の測定結果をそ の数値により、分布 1, 2, 3 に分類すること となっている。これらの分布の区分は、労働省 がある作業場について作業員の有害物質の摂取 状況を行政的に知るために設定したものであり、 これらの分布を検査結果の判定には用いないこ とが記載されている (Investigation level)。し かし、分布 3 を定める判別値が BEI 等の数値と 等しい物質については、BEI でそれぞれの物質 に記載された対策が準用できる。すなわち、分 布 3 は、特殊の例 (血中鉛濃度、BEI に記載の 無い尿中 ALA) を除いて、測定値が BEI 以上 の値を示す場合である。又生物学的許容量 (BAT) は、特殊の例を除いては、BEI にほぼ 等しい、

4. 作業員個人の評価法

前述のように分布 2 と分布 3 の判別値は、特 殊の例を除いて BEI に等しく、又 BAT にほ

ぼ等しい。従って、これらに記載されている評 価法の内容は、分布 3 に準用できる。すなわち、 作業員の測定値が分布 3 に属する場合、①作業 員 1 個人の 1 回測定値だけの場合、健康の危険 度が大きいので、くり返し暴露では超えとはな らぬ値 (天井値) として取り扱う (BAT)⁷⁾。 ②その際、繰り返し測定を必要とする。そして、 個人の数回の測定値が分布 3 なら、個人の暴露 条件を検討する (BEI)⁶⁾。変動を考慮するた めに、確認のための追加測定を必要とする。

5. 作業員集団の評価

作業員のグループについて、50%以上の人 が分布 3 ならば、作業環境や、作業方法の検討が 必要とされる (BEI)。図 3⁸⁾は作業場における作 業員群の測定値の度数分布図である。BEI の評 価法及びわが国の A 測定による作業環境の評価 法に準じて考えれば、基準値 (BEI、分布 3) と の比較において、(a)は作業員のうち基準値以上 の人は認められない、(b)は作業員の 5%未満が 基準値を超える、(c)は作業員の 5%以上50%未 満の人が基準値を超える、(d)は作業員50%以上

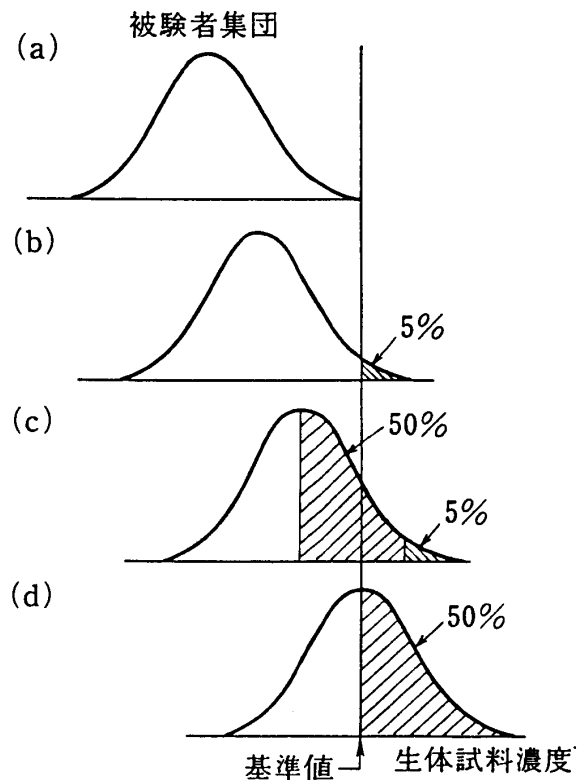


図 3 被験者集団における有害物質の生体試料中濃度の分布と基準値

が基準値を超える，ことを示す。測定値の対数や実数について5%の値を計算するには，累積度数表や正規分布表を用いる。50%の値は算術平均でも近似できる。有害物質の摂取量からみた作業群の評価としては，(a)は良好，(b)はやや良好，(c)は警戒，改善努力必要，(d)は対策(作業実態等についての改善措置)必要，の条件を持つと考えられる。もちろん，その際に，基準値を超えた作業者に対して，暴露条件，健康のリスクの注意は必要である (BAT)⁷⁾。

生物学的モニタリングの長所と短所

その大要を表1⁹⁾に示す。

1. 長 所

1) 環境モニタリング：有害物質の気中濃度によるモニタリングは，作業者の暴露に対する最初の基本データとこれに基づく評価を提供する。

2) 個人モニタリング：有害物質の気中濃度の時間的，場所的変動，作業時間の変動は，個人サンプラーによって測定可能である。これらは生物学的モニタリングでも推定可能である。

3) 生物学的モニタリング：2)に加えて，皮膚吸収の差異，作業量の変動による呼気量の変動に伴う有害物質吸収量の差異，防毒マスク

着用時の吸収量の差異が評価できる。また，環境のモニタリングと比べて，生体中の有害物質量，初期影響，さらに生体障害を評価しやすい。

4) 衛生教育：特に，衛生教育という見地から考えると，生物学的モニタリングに係る生体内の有害物質の量や代謝産物の量は，作業者の直接の吸収量を示し，作業者の生体影響に密接な関係を持つので，作業者や工場の担当者が理解しやすい。したがって，環境改善や防毒マスクの着用の妥当性などの作業方法の改善についても，生体試料の測定結果に基づく生物学的モニタリングは，衛生管理の教育上有効な方法となり得る。

2. 短 所

有害化学物質の生体内動態である吸収，分布，代謝，排泄には，同じ条件の暴露でも当然作業者の個体間，個体内の差異，いわゆる遺伝的素因や生活環境の差異に基づく個体差がある。例えば，体格，脂肪量なども影響する。また，業務外の暴露が測定値に影響する。例えば，家庭でボンドを用いて接着を行った人では，そのボンド中に含まれるシンナーの吸入があり，それが業務上の暴露に加算される場合がある。

表1 環境モニタリングおよび生物学的モニタリングの長所・短所

項 目	環 境 モ ニ タ リ ン グ		生物学的モニタリング	
	場モニタリング	個人暴露モニタリング		
気中濃度の時間的場所変動	困難	可	可	長
作業時間	困難	可	可	
皮膚吸収	困難	困難	可	所
作業負荷量による採取量の変動	困難	困難	可	
保護マスク着用時の吸収量	困難	困難	可	
健康のリスク	可	可	可 (より近い)	
業務外暴露の影響	なし	なし	あり	短
代謝の個体差	なし	なし	あり	
飲酒，喫煙	なし	なし	あり	
作業者への教育効果	有効	有効	より有効	
基準または指標値	管理濃度	許容濃度 ¹⁾	BEI ¹⁾ 又はBAT ²⁾	

1) ACGIH による。 2) GRS ; German Research Societyによる

有機溶剤の尿中代謝産物を用いた混合溶剤暴露の評価法

有機溶剤職場では、混合溶剤暴露作業が多数ある。トルエン作業場の80%はトルエンを含む混合溶剤職場といわれる。この際、作業者の尿中代謝産物の評価を単独溶剤暴露のBEIで評価すると過少評価となる。筆者等は、混合溶剤暴露の際の評価法を1991年に初めて報告¹⁰⁾し、その後追加、適応例の報告¹¹⁻¹⁴⁾を行ってきた。その内容を以下に示すことにする。ACGIHは、混合物質の気中濃度の評価について、構成する単独溶剤間に相互作用がない場合は以下の式を用いている。

$$\sum C_i / TLV_i \dots\dots\dots \textcircled{1}$$

この式の中で、 C_i = i 成分溶剤の気中濃度、 TLV_i = i 成分の許容濃度(TLV-TWA)である。この式が1を超えると「TLVを超えた暴露」、1以下では、「TLV以下の暴露」とする。

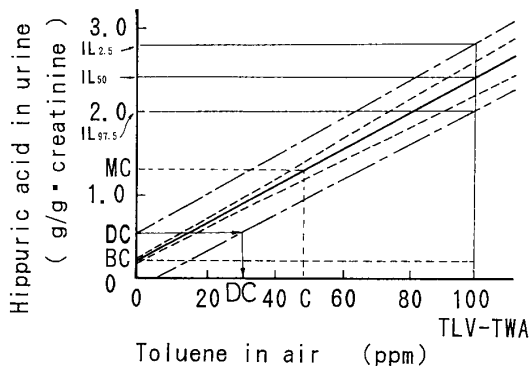


図4 気中トルエン濃度と尿中馬尿酸濃度の関係

$L_{2.5}$ — $L_{97.5}$: データの95%予測範囲
 L_{50} : BEI(生物学的暴露指標値)に相当する。
 TLV—TWA : 許容濃度(時間加重平均濃度)
 C : 気中有機溶剤濃度(トルエン)
 MC : 尿中代謝産物濃度(馬尿酸)
 BC : 尿中代謝産物濃度(馬尿酸)のバックグラウンドレベル(被検試料とBEIのバックグラウンドレベルが同一と仮定した場合)
 $DC^{31)}$: 判別限界濃度(ppm), 尿中代謝産物濃度から暴露非暴露が判別できる有機溶剤の限界濃度

1. 有機溶剤各成分の代謝に相互作用がない場合。

1) 全成分の尿中代謝産物よりの評価

次式を当てはめることができる。 C_i と U_i (i 成分の尿中代謝産物濃度)の関係は直線関係を示すが、図4¹⁰⁾に示すようなトルエンの気中濃度と暴露者の尿中馬尿酸濃度の関係等の場合は、原点を通らない。本図において、溶剤 i の気中濃度(C_i)と尿中代謝産物濃度(MC_i)の関係については、代謝産物濃度を示す軸上の切片(正常値)を BC_i とすると C_i と $(MC_i - BC_i)$ には比例関係が成立する。また、BEIは、TLVに暴露したヒトに最も可能性のある生体試料中の濃度であるので、TLVと $(BEI_i - BC_i)$ の間に前者と同じ比例定数を有する関係が成立する。すなわち、 $C_i / TLV_i = (MC_i - BC_i) k / (BEI_i - BC_i) k$ であるので、①式は、次の式に変換される¹⁰⁻¹³⁾。

$$\sum (MC_i - BC_i) / (BEI_i - BC_i) \dots\dots\dots \textcircled{2}$$

表2 混合有機溶剤の暴露濃度と尿中溶剤・代謝産物濃度

		気中濃度 (ppm)		尿中物質濃度*		
		測定値	TLV	測定値	BEI	
暴露室	tol	67	100	HA	1.4	2.5
	xyl	83	100	MHA	1.7	1.5
作業場 (1)	tol	15.4 (8.7)	100	HA	0.66 (0.32)	2.5
	xyl	13.9 (10.7)	100	MHA	0.31 (0.33)	1.5
	MIBK	16.7	50	MIBK	0.54 (0.58)	2.0
作業場 (2)	tol	33.6 (22.5)	100	HA	1.16 (0.61)	2.5
	MEK	46.9 (33.6)	200	MEK	1.63 (1.55)	2.0
	IPA	5.52 (4.01)	400	IPA	0.36 (2.28)	none

*単位: HA, MHA; g/g creatinine, 尿中 MEK 及び IPA; mg/L
 tol; toluene, xyl; xylene, MIBK; methylisobutyl ketone
 MEK; methylethyl ketone, IPA; isopropyl alcohol
 括弧内は標準偏差を示す、TLV; TLV-TWA, 許容濃度(時間加重平均)
 BEI; 生物学的暴露指標

この式の値が1を超えると、混合溶剤を総合的に評価し BEI を超える暴露とする。

なお BC_i は検査した作業場における溶剤 (i) の気中濃度と、作業者の (i) に対する尿中代謝産物濃度の回帰直線の切片の濃度を近似値として用いる事ができる。

代謝産物の90%の予測域が気中濃度に対してほぼ等分散と考えれば、その上限は近似的に

$$\Sigma (MC_{i95} - BC_{i95}) / (BEI_{i95} - BC_{i95}) = \Sigma C_i / TLV_i \dots\dots\dots \text{で現される。}$$

$$\Sigma (MC_{i95} - BC_{i95}) / (BEI_{i95} - BC_{i95}) = k_{upper} \dots\dots\dots \text{とすれば、}$$

ある測定値 (MC_i) を MC_{i95} の代わりに挿入し、 k_{upper} が1を超えると MC_i は総合的に上限 MC_{i95} を超えるとする。下限値 (MC_i) についても同様に計算できる。

2) 一部の成分の尿中代謝産物と他の成分の気中濃度を用いた評価

次に、混合有機溶剤成分 ($i + j$) のうち、成分 (i) は、BEI も生体試料の測定値もあるが、成分 (j) の BEI が未設定である場合、又は生体試料の測定値が欠如するとき、相互作用の無い場合には、②式の代わりに

$$\Sigma (MC_i - BC_i) / (BEI_i - BC_i) + \Sigma C_j / TLV_j \dots\dots\dots \text{③}$$

を用いることができる。

3) 混合溶剤暴露の適応例

作業者の個人暴露濃度と尿中代謝産物又は溶剤の測定値の例を表2に示す。

(1) 人工暴露室

筆者による報告¹⁵⁾において、混合溶剤の空気中の濃度は、トルエン67 ppm (トルエンの許容濃度は100 ppm)、p-キシレン83 ppm (キシレンの許容濃度は100 ppm) であった。この時のボランティアの尿中代謝産物濃度は、馬尿酸1.4 g/g・creatinine (以下 creatinine を cr で表わす)。また、馬尿酸の BEI は2.5 g/g・cr、バックグラウンド値は0.21 g/g・cr であった。一方 m-メチル馬尿酸は、1.7 g/g・cr (メチル馬尿酸の BEI は1.5 g/g・cr) であった。尿中馬尿酸およびメチル馬尿酸の時間排泄量について、各々単独暴露時 (トルエン100 ppm およびキシ

レン100 ppm) と混合暴露時 (トルエン67 ppm およびキシレン83 ppm) を比較すると、同一暴露濃度に換算した値に大差がなかった。したがって、気中および尿中濃度は相加的と考えられるので、

$$\Sigma C_i / TLV_i = (67/100) + (83/100) = 1.5$$

$$\Sigma (MC_i - BC_i) / (BEI_i - BC_i) = [(1.4 - 0.21) / (2.5 - 0.21)] + 1.7/1.5 = 1.65$$

と計算される。気中濃度の評価と尿中物質濃度の評価はほぼ一致する。そしていずれも1を超えているので、総合的に許容域を超えている。

(2) 作業現場

筆者の報告例¹⁴⁾を示す。

a. O化学工場の例：混合溶剤の空気中の濃度は、トルエン15.2 ppm (許容濃度100 ppm)、キシレン13.9 ppm (許容濃度100 ppm)、メチルイソブチルケトン (MIBK) 16.7 ppm (許容濃度50 ppm) であった。この時、作業者の尿中代謝産物濃度または溶剤濃度は、馬尿酸0.66 g/g・cr (BEI 2.5 g/g・cr、バックグラウンド値0.21 g/g・cr)、メチル馬尿酸0.31 g/g・cr) および MIBK は0.54mg/L (BEI 2mg/L) であった。これら3溶剤の各有機溶剤成分の気中濃度と尿中物質濃度の回帰式の係数を、各々の有機溶剤の単独暴露の場合と混合暴露の場合とで比較すると、その大きさに大差がないので、各々の濃度は相加的と考えられる。したがって、気中濃度及び尿中物質濃度は、

$$\Sigma C_i / TLV_i = (15.2/100) + (13.9/100) + (16.7/50) = 0.625$$

$$\Sigma (MC_i - BC_i) / (BEI_i - BC_i) = [(0.66 - 0.21) / (2.5 - 0.21)] + (0.31/1.5) + (0.54/2) = 0.672$$

となり、気中濃度の評価と尿中濃度の評価は一致する。

b. F包装工場の例：混合溶剤の空気中濃度は、トルエン33.6 ppm、メチルエチルケトン (MEK) 46.9 ppm (MEKの許容濃度200 ppm)、イソプロピルアルコール (IPA) 5.5 ppm (IPAの許容濃度400 ppm) であった。尿中物質濃度

は、馬尿酸1.16 g/g·cr, MEK 1.63mg/L (MEKの BEI 2mg/L), IPA 0.36mg/L (IPAの BEIは未設定)であった。この場合の気中濃度の計算は、

$$\Sigma C_i/TLV_i = (33.6/100) + (46.9/200) + (5.5/400) = 0.58$$

トルエンおよび MEK は BEI が設定されているので、尿中物質濃度を用い、IPA は BEI が未設定であるので気中濃度を用いた場合は、

$$\Sigma (MC_i - BC_i) / (BEI_i - BC_i) + \Sigma C_i/TLV_i = [(1.16 - 0.21) / (2.5 - 0.21)] + (1.63 / 2.00) + (5.5/400) = 1.24$$

となる。前者（気中濃度からの計算値）に比べて、後者（尿中濃度及び気中濃度による計算）が高いのは、MEKの BEIが低く設定されているためと考えられる。

4) 気中濃度と尿中代謝産物・溶剤濃度との比較¹¹⁾

混合溶剤の成分"i"について、その気中濃度及び尿中物質（代謝産物、溶剤）濃度が測定された場合には、

$$\Sigma (MC_i - BC_i) / (BEI_i - BC_i) > \Sigma C_i/TLV_i \dots\dots ④$$

すなわち

$$\{ \Sigma (MC_i - BC_i) / (BEI_i - BC_i) \} / (\Sigma C_i / TLV_i) > 1$$

のときは、業務外暴露や皮膚吸収の存在等を考える。

$$\Sigma (MC_i - BC_i) / (BEI_i - BC_i) < \Sigma C_i/TLV_i \dots\dots ⑤$$

すなわち

$$\{ \Sigma (MC_i - BC_i) / (BEI_i - BC_i) \} / (\Sigma C_i / TLV_i) < 1$$

のときは、アルコールの摂取等を考える。

2. 成分である単独溶剤間に相互作用の存在する場合¹⁰⁻¹³⁾

$$\Sigma f_i (M'C_i - BC_i) / (BEI_i - BC_i) \dots\dots ⑥$$

ここで、 f_i は補正係数で

$$f_i = (MC_i - BC_i) / (M'C_i - BC_i)$$

MC_i は単独暴露の際の代謝産物濃度、 $M'C$ は混合暴露の際の代謝産物濃度である。たとえば、ベンゼン92 ppm とトルエン86 ppm の混合暴露¹⁶⁾の場合、 $f_{benzene} = 1.5$, $f_{toluene} = 1.4$ である、また、"f"値は、溶剤の種類、濃度によって変化するので、注意を要する。なお、 $f=1$ のときは相互作用がない場合（②式）である。

さらに、③式を考慮して⑥式を一般化すると（ただし、j成分には混合暴露の影響がない場合）、

$$\Sigma f_i (M'C_i - BC_i) / (BEI_i - BC_i) + \Sigma (C_j / TLV_j) \dots\dots ⑦$$

となる。

註)

- (1) ②～⑦式の中で、(i)溶剤作業者の尿中代謝産物について、実測値のバックグラウンド値(BC_i)とBEIのバックグラウンデ値(BC_{BEI})の異なる場合は、式中分母の($BEI_i - BC_i$)は($BEI_i - BC_{BEI}$)となる。
- (2) 溶剤が尿中に代謝産物でなく、溶剤そのもので排泄させる場合(MIBK暴露作業者の尿中MIBK等)に尿中MIBK濃度は、②～⑦式のMCとして用いる事ができる。すなわち、O化学工場の例のように作業者の尿中に代謝物と溶剤そのものを含む場合は、MC (metaboliteの濃度)の代わりにEC (excretionsの濃度)を用いることがすすめられる。

研究の経過

1. 研究と国内活動

1) 最初の研究：筆者が1962年、Acta Medica Okayamaに岡山市のプラスチック工場でトルエンと尿中馬尿酸の関係¹⁷⁾を報告した。その後、Harvard School of Public HealthのDr. L. D. Pagnotoがこれを追試してその結果をAmerican Ind. Hygiene Association Journalに報告した。その際、彼は以下のように述べている。"The only report in the literature of hipuric acid excretion studies performed on industrial workers is one by Ogata et. al."

2) その後の研究：以来、トルエン、キシレン、トリクロロエチレン濃度とその尿中代謝産物濃度との相関関係や、これらの代謝産物の高速液体クロマトグラフ測定法の開発を報告¹⁸⁻²³⁾してきた。また、生物学的モニタリングの基礎的研究について、文部省の科学研究費、総合研究A（平成元年～2年）を主催した。

3) 翻訳：EC 委員会による工業化学物質の生物学的モニタリングの邦訳²⁴⁾、ACGIHによる生物学的暴露指標、1987, 1988の邦訳²⁵⁾を発行した。

4) 委員会：平成元年わが国で世界に先駆けての鉛取り扱い作業員13万人の生体試料測定、8種の主要有機溶剤取り扱い作業員35万人以上を対象とする尿中代謝産物測定の開始に当たり、労働省による試料の採集、保存、測定条件等の諮問についての委員会に出席し討議に参加した。

5) 測定、評価に関する指導書（労働省、労働衛生課監修）^{26,27)}の執筆を行なった。

6) 精度管理：尿中代謝産物等の測定の施行に伴う精度管理に関し、平成2年以来、全国労働衛生団体連合会の総合精度管理委員会委員として提言を行なっている。

7) 研究会：昭和61年、日本産業衛生学会に生物学的モニタリング研究会を創設した。世話人代表として運営に参加している。

8) 講演：医師会関係では、宮崎県医師会、愛媛県医師会、香川県医師会、秋田県医師会、岡山県医師会の生物学的モニタリングについての、産業医の教育講演を行なった。

2. 国際活動

昭和63年以来、米国の政府関係産業生専門家会議（ACGIH）の正委員として、引き続き年2回の米国で開催される会議に出席しており、そのたびに尿中代謝産物の基準作成のために1物

質の宿題を頂戴している。昨年からは、特に複合（混合）物質暴露の時の生体試料測定値の評価法の宿題が加わった。これに関し私の提案した方程式が会議で正式に認められ、シミュレーションの解釈を加えて、外国のジャーナルに、Ogata M, Thomas V, Droz P と3名の日本、米国、スイスの教授の共同研究として報告¹²⁾されることとなった。1970年に私が報告した理論¹⁵⁾を修正したものである。

2. 学術集会

(1)米国：1989年に筆者は、Vera Thomas と共に日本学術振興会によるハワイの日米科学交換セミナー”工業化学物質暴露の生物学的モニタリング²⁸⁾”を主催した。

(2)アジア：1991年夏に林原フォーラムと川崎医療福祉大学で”アジアにおける生物学的モニタリングと産業衛生²⁹⁾”の会議を主催した。中華人民共和国、大韓民国、フィリピン、シンガポール、タイ王国から関係の学者が集まり、アジアの問題の討議を行なった。その成果を昨年に私を編者とする単行本として発刊することができた。

(3)国際学会特に EC：京都で池田正之教授の主催する国際生物学的モニタリングシンポジウム（1992）で世界に先駆けてわが国で行なっている大規模な生物学的モニタリングを日本代表として報告した。シンポジウムには欧州の出席者が多かった。日本の現状をその長所と将来への提言を含めて外国人に理解を求めた。

以上により、日本、米国、欧州、アジアの世界各国と生物学的モニタリングの意見交換を行なうことができた。

詳しい点については、筆者の著書²⁴⁻³⁰⁾を参照して戴ければ幸甚である。

文 献

- 1) 荒木 峻, 沼田 眞, 和田攻編 (1985) 環境科学辞典, 東京他学同人, 東京, pp 447.
- 2) 緒方正名, 田口豊郁 (1988) 生物学的モニタリング. 公衆衛生, **52**, 369-373.
- 3) Zeilhuis RL and Henderson PTh (1986) Definitions of monitoring activities and their relevance for the practice of occupational health. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, **57**, 249-257.

- 4) 緒方正名 (1990) 尿中・血液中・呼気中有機溶剂量及び尿中代謝産物の検査. 健康診断・検査手技, 緒方正名, 原田 章, 井上尚英, 河野慶三編著, 有機溶剤健康診断の進め方, 全国労働衛生団体連合会, 東京, pp 76—107.
- 5) 佐藤章夫, 遠藤和志, 金子 誉, 米倉郁美 (1990) 有機溶剤の生物学的暴露モニタリングに影響を与える環境および生理的要因. 産業医学, **33**, 13—16.
- 6) ACGIH (1990) 1990—1991 *Threshold limit values and biological exposure indices*. ACGIH, Cincinnati, Ohio, USA, pp 52—70.
- 7) German Research Society (1991) *Maximum concentration at workplace and biological tolerance values for working materials*. VCH Publishers, Weinheim, FRG. pp 96—107.
- 8) 緒方正名 (1991) 集団の測定値と指標値の比較による評価. 緒方正名著, 生物学的モニタリング——理論と実際——. 篠原出版, 東京, pp 78—79.
- 9) 緒方正名 (1991) 生物学的モニタリングの長所・短所と誤差要因, 緒方正名著生物学的モニタリング——理論と実際——. 篠原出版, 東京, pp 25—37.
- 10) Ogata M (1991) Biological Monitoring in Japan. In : Ogata M(ed) *The international symposium on biological monitoring and industrial medicine in Asia*, Association of medical doctors for Asia, Okayama, Japan, pp 8—9.
- 11) Ogata M and Fiserova-Bergerova (Thomas) V (1992) Evaluation of mixed exposure to organic solvents by estimating their metabolites in urine. *Industrial Health*, **30** (3, 4) 139—144.
- 12) Ogata M, Fiserova-Bergerova (Thomas) V and Droz P (1993) Biological monitoring VII. Occupational exposure to mixture of industrial chemicals. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*, in Press.
- 13) Ogata M (1993) Japanese experience in biological monitoring. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, in press.
- 14) 緒方正名 (1993) 尿中代謝産物による有機溶剤混合暴露の評価, 労働衛生管理, 投稿中.
- 15) Ogata M, Tomokuni K and Takatuka Y (1970) Urinary excretion of hippuric acid and m-or p-methyl hippuric acid in the urine of the persons exposed to vapours of toluene and m-or p-xylene as a test of exposure. *British Journal of Industrial Medicine*, **27**, 43—50.
- 16) Inoue O, Seiji K, Watanabe T et al (1988) Mutual metabolic suppression between benzene and toluene in man. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, **60**, 15—20.
- 17) Ogata M, Sugiyama K and Moriyasu H (1962) Studies on poisoning (IV) toluene concentration in air and urinary hippuric acid measured by paper chromatography and mass screening examination method. *Acta Medica Okayama*, **16** (5), 283—292.
- 18) Ogata M and Taguchi T (1987) High performance liquid chromatographic procedure for quantitative determination of urinary delta-aminolevulinic acid as indices of lead exposure. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, **59**, 385—391.
- 19) Ogata M, Shimada Y and Taguchi T (1987) A new microdetermination method used in an analysis of the excretion of trichloro-compounds in the urine of workers exposed to trichloroethylene vapor. *Industrial Health*, **25**, 103—112.
- 20) Ogata M and Taguchi T (1988) Simultaneous determination of urinary creatinine and metabolites of toluene, xylene, styrene, ethylbenzene and phenol by automated high performance liquid chromatography. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, **61**, 131—140.
- 21) Ogata M and Taguchi T (1989) Determination of urinary 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid by automated high performance liquid chromatography, as an index of carbon disulfide exposure.

- Industrial Health*, **27**, 31–35.
- 22) Ogata M, Iwamoto T and Taguchi T (1991) Urinary 2, 5-hexanedione assay involving its conversion to 2, 5-dimethylpyrrole. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, **62**, 561–568.
 - 23) Ogata M, Taguchi T, Shimada Y, Hirota N and Nakae S (1991) Quantitation of urinary chlorobenzene metabolites by HPLC : concentration of 4-chlorocatechol and chlorophenoles in urine and of chlorobenzene in biological specimens of subjects exposed to chlorobenzene. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, **63**, 121–128.
 - 24) EC 委員会編 (緒方正名, 武田和久訳) (1987) 工業化学物質のヒトにおける生物学的モニタリング. 同文書院, 東京.
 - 25) ACGIH 編 (緒方正名訳) (1989) 生物学的暴露指標. 産業医学振興団, 東京, pp 8–17.
 - 26) 緒方正名, 原田 章, 井上尚英, 河野慶三 (労働省労働基準局労働衛生課監修) (1990) 有機溶剤健康診断のすすめ方. 全国労働衛生団体連合会, 東京.
 - 27) 原田 章, 緒方正名, 井上尚英, 河野慶三 (労働省労働基準局労働衛生課監修) (1990) 鉛健康診断のすすめ方. 全国労働衛生団体連合, 東京.
 - 28) Fiserova-Bergerova (Thomas) V, Ogata M (1990) *Biological monitoring of exposure to industrial chemicals*. ACGIH, Cincinnati, Ohio, USA.
 - 29) Ogata M (1991) Biological monitoring in Japan. In : Ogata M (ed) *The international symposium on biological monitoring and industrial medicine in Asia*. Association of medical doctors in Asia, Okayama, Japan, pp 8–15.
 - 30) 緒方正名 (1991) 生物学的モニタリング——理論と実際——, 篠原出版, 東京.
 - 31) Ogata M and Taguchi T (1986) Quantitative analysis of glycine *conjugate* by high performance liquid chromatography : excretion of hippuric acid and methylhippuric acids in the urine of subjects exposed to vapours of toluene and xylenes. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, **58**, 121–129.