Trichloroethylene 毒性に関する実験的研究

第 I 報：Trichloroethylene の肺からの吸収 及び排泄に関する研究

Experimental Studies of Trichloroethylene Toxicity
Part I. The absorption and excretion of Trichloroethylene
by the lungs

山口大学医学部公衆衛生学教室

芳原達也・小林春男・東原英治
川本俊弘・酒井恒美

Tatsuya Hobara, Haruo Kobayashi, Eiji Higashihara
Toshihiro Kawamoto and Tsunemi Sakai

Department of Public Health, Yamaguchi University School of Medicine

In previous paper, the authors reported the uptake and excretion of 1, 1, 1-trichloroethane (1, 1, 1-TCE) by the lungs.

In the present investigation, fifteen dogs were made to inhale trichloroethylene at concentrations of 700, 1500, 2000 ppm. for one hour, and the changes in its concentrations in expired air, arterial blood and venous blood were measured from the beginning of exposure until one hour after it had been terminated.

The results were as follows

1. The levels of cumulative intake of trichloroethylene after one hour were 54.6 mg/kg for 700 ppm., 94.0 mg/kg for 1500 ppm. and 136.7 mg/kg for 2000 ppm. .
2. The mean cumulative excretion ratio one hour after ward was 48 % for the three exposure levels.
3. The mean ratio of total absorption to total inspiration was 31 % for the three levels.
4. Using the above results, the authors examined the multiple regression equation using two independent variables (x) and (z) which were as follows.

a) During the exposure period.

Y_1 : Cumulative absorption (mg/kg) .

X_1 : Exposure duration (min.)

Z_1 : Levels of the solvent per ambient air concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$) .

$\log Y_1 = -0.3375 + 0.7088 \log X_1 + 0.9438 \log Z_1$

b) During the post exposure period.

Y_2 : Cumulative amounts of solvent excreted (mg/kg) .

X_2 : Time in minutes after exposure ended.

Z_2 : Cumulative absorption when exposure ended (mg/kg) .

$\log Y_2 = -4.1709 + 0.6906 \log X_2 + 1.1470 \log Z_2$

It was assumed that both equations fit and were significant.

I. 緒 言

トリクロルエチレンは、不燃性の低毒性溶剤として、
脱脂洗浄、樹脂溶解、抽出などの目的で最も広範囲に用

いられている有機溶剤の一つである。このため、急性中毒による死亡や慢性中毒がしばしば発生し、毒性については多くの研究がなされている¹⁻⁵⁾。これらの中毒研究の基礎ともいべき肺からの体内吸収及び体外排泄に関す

る研究は、古くから、人体暴露による研究が多く報告されている⁶⁻⁸⁾。しかし、人体暴露実験では、測定因子に限度があり、不明瞭な点が多い。そこで、著者らは、実験的に麻酔犬を使用して、吸入暴露中と暴露中止後における呼気中及び動静脈血中溶剤濃度を経時的に測定し、吸入暴露中の体内取り込み量と暴露中止後の呼気からの累積排泄量の経時変化を求め、既報⁹⁾の1,1,1-トリクロルエタン(1,1,1-TCE)での成績と比較したので報告する。

II. 実験方法

1. 実験動物

体重8~12 kgの雑種成犬15頭を用いた。

2. トリクロルエチレンの暴露方法

ペントバルビタール(25 mg/kg)静脈内投与により麻酔後、挿管して気道を確保し、既報により図示した装置⁹⁾に連結し、調節呼吸下(気道内圧：吸気時最大10 cm H₂O, 平均換気量400 ml/回, 呼吸数20回/分)において、700, 1,500, 2,000 ppmの3濃度をそれぞれ5頭ずつの犬に1時間暴露した。なお、溶剤としては、試薬特級(片山化学製品, 純度99%以上)を用いた。

3. 呼気及び血液の採取方法

呼気は、50 mlの金属二方活栓付注射筒に溶剤暴露開始後、1,2,5,10,15,20,30,40,50,60分と、暴露中止後、1,2,5,10,15,20,30,40,50,60分の計20回、経時的に採取した。

血液は、右側の大腿動脈及び大腿静脈より、動脈血及び静脈血を、暴露前、溶剤暴露開始後2,5,10,20,30,45,60分、暴露中止後、5,10,20,30,45,60分の計14回、3 mlずつ経時的に採取した。

4. 呼気中及び血液中トリクロルエチレンの分析方法

呼気は、採取後ただちに、島津製作所製のFID付ガスクロマトグラフ(Shimadzu GC-7 AG)のガスサンプラー装置に注入して分析した。血液は、氷冷下でその1 mlに2 mlの蒸留水と0.5 gの硫酸アンモニウムを加え、よく攪拌した後、容量30 mlの金属二方活栓付注射筒に入れ、インキュベーター(大洋科学製, M-100 N.)を用いて55±2°Cで1時間振盪しながら加温し、空気部分を上記のガスサンプラー装置に注入して測定した。検量には、暴露前に採取した血液を用意し、分析のたびに1~100 µg/mlの溶剤を添加した標準検体を用意し、同時に分析を行なって検量線を作製した。ガスクロマトグラフの条件は下記のごとくである。

カラム：ガラス3.0 mmφ×2 m, 充てん剤：25%,

Silicone DC-550, Celite 545 AW. 60-80 M., 試料導入部および検出器温度：170°C, カラム恒温槽温度：150°C, キャリヤーガス：窒素 60 ml/min.

III. 実験結果

1. 吸入暴露中及び暴露中止後の呼気中及び動、静脈血中溶剤濃度の経時変化

Fig. 1は、700, 1,500, 2,000 ppmのトリクロルエチレンをそれぞれ1時間吸入暴露させた時の呼気中と動、静脈血中溶剤濃度を、暴露開始直後から暴露中止1時間後まで経時的に示したものである。吸入暴露中の呼気中溶剤濃度をみると、3濃度とも大体同様の傾向で推移し、暴露前半は急激で、後半は緩やかな上昇であった。暴露中止後の呼気中溶剤濃度をみると、3濃度とも同様の傾向で推移し、暴露中止前半は急激な、中止後半は緩やかな減少を示した。他方、既報⁹⁾の1,1,1-TCEでのそれと比較すると、3濃度とも吸入暴露中は、呼気中濃度がやや低く、暴露中止後は、やや高い傾向で推移した。次に、

Fig. 1 Trichloroethylene in exhaled air, arterial and venous blood during and after exposures to trichloroethylene at 700, 1,500 and 2,000 ppm

Symbols: In expired air at 700 (○), 1,500 (△) and 2,000 (◇) ppm. exposure
In arterial blood at 700 (○), 1,500 (△) and 2,000 (◇) ppm. exposure
In venous blood at 700 (●), 1,500 (▲) and 2,000 (◆) ppm. exposure

動, 静脈血中溶剤濃度をみると, 3 濃度とも, 呼気中濃度と同様の傾向で推移したが, 吸入暴露前半の上昇が呼気中濃度に比べ急激であった。動脈血中濃度と静脈血中濃度を比較すると, 吸入暴露中及び暴露中止後を通して, 静脈血の変化の方が緩慢であった。また, 吸入暴露中は, 動脈血中溶剤濃度の方が, 暴露中止後は, 静脈血中溶剤濃度の方が常に高い値を示した。

2. 吸入暴露中及び暴露中止後の動脈血中濃度と静脈血中濃度との関係

Fig. 2 は, 動脈血中 (a.) と静脈血中 (v.) 溶剤濃度の関係を 3 濃度一括して, 暴露中及び暴露中止後でそれぞれ示したものであり, 同時に, 1, 1, 1-TCE のそれを記載した。これによると, 吸入暴露中は, $\log v. = 1.1364 \times \log a. - 0.7734$, $r = 0.9790$, 暴露中止後は, $\log v. = 0.8992 \log a. + 0.6150$, $r = 0.9801$ であり, 両者とも非常に高い相関関係を示した。これを既報⁹⁾の 1, 1, 1-TCE と比較すると, 両者ともに, 回帰係数において若干の差を認めた。

3. 吸入暴露中の呼気中溶剤濃度と動脈血及び静脈血中溶剤濃度との関係

Fig. 3 は, 溶剤の吸気から肺への取り込み率 $(\text{Insp.} - \text{Exp.})/\text{Insp.}$ と血液から組織への取り込み率 $(a. - v.)/a.$ との関係を図示したものである。(但し, Insp.; 吸気中溶剤濃度, Exp.; 呼気中溶剤濃度, a.; 動脈血中溶剤濃度, v.; 静脈血中溶剤濃度)。これによると, トリクロロエチレンでは, $(\text{Insp.} - \text{Exp.})/\text{Insp.} = 1.0068 \times (a. - v.)/a. + 0.1219$, $r = 0.8484$ であり, 1, 1, 1-TCE で同様の算出を行なったものでは, $(\text{Insp.} - \text{Exp.})/\text{Insp.} = 0.6918 \times (a. - v.)/a. + 0.0134$, $r = 0.8891$ であり, 両者ともに有意な正の相関を示した。このことは, 両溶剤ともに, 吸気から肺

Fig. 2 The relationship between arterial blood (a) and venous blood (v) concentration of 1, 1, 1-trichloroethane (1, 1, 1-TCE) and trichloroethylene during and after exposure

Fig. 3 The relationship between $(a. - v.)/a.$ and $(\text{Insp.} - \text{Exp.})/\text{Insp.}$ of 1, 1, 1-TCE and trichloroethylene during exposure

Cf. a.; Concentration in arterial blood
Insp.; Concentration in inspired air
v.; Concentration in venous blood
Exp.; Concentration in expired air

への取り込みと, 血液から体組織への取り込みがよく比例していることを示している。さらに, 呼気中濃度は, 吸気中濃度及び動, 静脈血中濃度に支配されていることを示している。また, 両溶剤で比較すると, 1, 1, 1-TCEの方が, トリクロロエチレンに比べて, 肺からの取り込み率が同一の場合, 血液から組織中に移行しやすいものと考えられる。なお, $(\text{Insp.} - \text{Exp.})/\text{Insp.}$ 軸の切点は, 暴露持続中の代謝産物の産生割合と推測されるが, 詳しいことについては, 現在追究中である。

4. 吸入暴露中止後の呼気中溶剤濃度と動脈血中及び静脈血中溶剤濃度との関係

Fig. 4 は, 暴露中止後の呼気中溶剤濃度 (Exp.) と動脈血 (a.) 及び静脈血中溶剤濃度 (v.) との関係を 3 濃度

Fig. 4 The relationship between trichloroethylene and 1, 1, 1-TCE concentration in expired air (Exp.) and those in venous (v.) and arterial (a.) blood after exposure

第I報：Trichloroethylene の肺からの吸収及び排泄に関する研究

一括して示したものである。これによると、呼気中溶剤濃度と動脈血中溶剤濃度との関係は、 $\text{Exp.} = 0.0564 \times a. + 0.0993$, $r = 0.9556$, 呼気中溶剤濃度と静脈血中溶剤濃度との関係は、 $\text{Exp.} = 0.0429 \times v. + 0.0670$, $r = 0.9548$ で、両者ともに有意な直線回帰を示した。これを、既報⁹⁾の1, 1, 1-TCEでの成績と比較すると、両者ともに、回帰係数において低い値を示した。このことは、同じ血液中濃度であれば、1, 1, 1-TCEの方が、トリクロロエチレンよりも呼気中に排泄しやすいことを示している。

5. 吸入暴露中の溶剤の体内取り込み量と暴露中止後の累積排泄量について

吸入暴露中の体内取り込み量と暴露中止後の累積排泄量について、犬の平均体重を10 kg, 生理学的及び解剖学的死腔を全換気量の25%とし、実際に肺胞内で行なわれるガス交換の換気量を300 ml/1回, 呼吸数20回/分として算出すると、吸入暴露1時間の体内取り込み量は、700 ppmで54.6 mg/kg, 1,500 ppmで94.0 mg/kg, 2,000 ppmで136.7 mg/kgであった。次に、暴露中止1時間後の累積排泄量は、700 ppmで20.97 mg/kg, 1,500 ppmで38.77 mg/kg, 2,000 ppmで63.77 mg/kgであった。これを、1, 1, 1-TCEでの成績と比較すると、3濃度平均で、吸入暴露中の体内取り込み量は約3倍, 暴露中止後の累積排泄量は約1.3倍であった。

Fig. 5は、3濃度一括して、暴露中止時の体内取り込み量に対する累積排泄割合を経時的に図示したものである。これによると、1, 1, 1-TCEに比べその排泄割合は緩慢であり、暴露中止1時間後でも、約48%にすぎなかった。

6. 吸入暴露中の体内取り込み量と動脈血中溶剤濃度との関係

Fig. 6は、吸入暴露中の体内取り込み量(y)と動脈血

Fig. 5 Pulmonary cumulative excretion ratios of 1, 1, 1-TCE and trichloroethylene after exposure

Fig. 6 The relationship between 1, 1, 1-TCE and trichloroethylene concentrations in arterial blood (x), and cumulative absorption value (y) during exposure

中濃度(x)との関係を3濃度一括して示したものである。これによると、トリクロロエチレンでは、 $y = 1.297x - 7.089$, $r = 0.960$, 1, 1, 1-TCEでは、 $y = 0.899x - 5.221$, $r = 0.970$ で、両溶剤ともに、高度に有意な直線回帰を示した。このことは、吸入暴露時における体内取り込み量が、動脈血中溶剤濃度を測定することにより推定することが可能であることを示している。又、両溶剤を比較すると、肺からの同一の吸収量では、1, 1, 1-TCEの方がトリクロロエチレンよりも1.4倍血液中濃度が高かった。なお、動脈血中溶剤濃度が10 $\mu\text{g/ml}$ 以下の低濃度暴露の場合については、現在追究中である。

7. 肺からの吸入暴露時における体内吸収量及び暴露中止後における体外排泄量の検討

得られた成績から、吸入暴露中の体内取り込み量(mg/kg)を y_1 , 暴露濃度($\mu\text{g/ml}$)を z_1 , 暴露時間(分)を x_1 として、これらの関係についての重回帰分析を行なってみると、 $\log y_1 = -0.3375 + 0.7088 \log x_1 + 0.9438 \log z_1$ となる回帰式が得られた。なお、この回帰式の寄与率 $R^2 = 0.9682$, 重相関係数 $R = 0.9840$ で非常に信頼性の高いものといえる。次に、吸入暴露中止後の累積排泄量(mg/kg)を y_2 , 暴露中止後の経過時間(分)を x_2 , 吸入暴露中止時の体内取り込み量(mg/kg)を z_2 として、上記と同様に重回帰分析を行なうと、 $\log y_2 = -4.1709 + 0.6906 \log x_2 + 1.1470 \log z_2$ となる回帰式が得られた。なお、この回帰式は寄与率 $R^2 = 0.9808$, 重相関係数 $R = 0.9903$ で吸入暴露中のものと同様、非常に信頼性の高いものといえた。また、両回帰式において、 $y_1 = z_2$ であるので、 z_2 の所に y_1 を挿入すると、 $\log y_2 = -4.558 + 0.8130 \log x_1 + 0.6906 \log x_2 + 1.0825 \log z_1$ なる三元方程式が

得られた。

これらのことは、吸入暴露中の体内取り込み量が、暴露濃度及び暴露時間に支配され、他方、暴露中止後の累積排泄量は、吸入暴露中の暴露濃度と暴露時間及び暴露中止後の経過時間に支配されていることを示している。

IV. 考 察

有機溶剤等の揮発性物質の生体内吸収は、吸気から肺を通しての吸収がほとんどであり、又、逆に、体内に取り込まれた溶剤の排泄に関しては、呼気からの未変化体の排泄、尿中への代謝産物の排泄及び胆汁中への未変化体及び代謝産物の排泄が知られている^{1,2,10-12)}。これらのことから、溶剤の生体内吸収量の推定には、以前から、尿中代謝産物を定量することによる間接的な方法が主流を占め、現在も多く報告がなされている^{13,14)}。また、肺を介しての溶剤の体内吸収及び体外排泄に関する研究は、古くは Teisinger ら⁶⁾から、最近では、Åstrand ら⁷⁾や、Monster ら⁸⁾によるヒトを使つての研究がある。しかし、人体暴露実験では、経時的に測定できる要因が限定されてくるために、不明瞭な点が多い。そこで、著者らは、麻酔犬を使つて、肺からの体内吸収及び体外排泄量の直接的な把握を目的とした実験を行なった。生体内ではほとんど代謝されない 1,1,1-TCE については既に報告⁹⁾したが、今回は、これに引き続いて、生体内でよく代謝されると報告されているトリクロロエチレン^{15,16)}について、その肺からの吸収及び排泄に関して、まず、未変化体のみの動態を観察し、既報の 1,1,1-TCE との比較を行なった。

得られた成績から、まず、吸入暴露中及び暴露中止後の呼気中溶剤濃度の推移をみると、3 濃度ともほぼ同様の傾向を示した。これを Fernandez ら¹⁷⁾の理論曲線と比較すると、曲線自体としては、ほぼ同様の傾向を示したが、吸気からの体内吸収割合に大きな差を認めた。Fernandez らによるとトリクロロエチレン 8 時間暴露において、平均 70% 以上の吸収率を示した。これを後述する著者らの吸収率に比べると非常に高い値であった。この差は、実測値と理論値の相異から生ずるもので、Fernandez らは、トリクロロエチレンの尿中代謝産物からの間接的な推定であるために生じた誤差と推測される。

次に、動、静脈血中濃度の推移をみると、各濃度ともに動、静脈血中濃度間には差を認めた。この差は、一般に、A-V shunt 及び体組織の溶剤飽和度と動、静脈血中濃度との差にもとづく溶剤の移行度合いとに関係しているものと報告されている¹⁸⁾。次に、吸入暴露中の吸気から

肺への取り込み率と、血液から組織への取り込み率との関係を見ると、1,1,1-TCE もトリクロロエチレンも非常に高度で有意な直線回帰を示した。また、両溶剤を比較すると、同じ肺からの取り込み率に対して、1,1,1-TCE の方が血液中から組織中に移行しやすいものと推測される。

吸入暴露中の体内取り込み量をみると、暴露時間に比例して、単位時間当りの取り込み量が減少した。ちなみに、暴露 1 時間当りの総吸入量に対する体内取り込み量の割合をみると、約 31% であり、1,1,1-TCE の約 14% に比べると、非常に高い値を示した。この値は、Nomiyama ら¹⁹⁾の 36~39% に比べると、やや低い値を示した。この差は、実験方法及び体内取り込み量の算出方法の差によるものと考えられる。吸入暴露中止後の呼気中溶剤濃度と動脈血中溶剤濃度及び呼気中溶剤濃度と静脈血中溶剤濃度との関係をそれぞれみると、両者ともに有意な直線回帰を示した。これを 1,1,1-TCE でのそれと比較すると、回帰係数において、呼気・動脈血、呼気・静脈血の相方ともやや低い値を示した。これらの度合いは、Sato ら²⁰⁾によって詳細に追究されている空気・血液及び血液・組織の分配比が大きな要因を占めるものと推測される。

吸入暴露中止後の累積排泄割合を、今回の吸入実験で得られた成績と、前報⁹⁾での 1,1,1-TCE での成績とで比較すると、暴露中止後 1 時間で、1,1,1-TCE の 70% に対してトリクロロエチレンでは 48% であった。これを Soucek ら²¹⁾が報告している、体内取り込み量の 4~43% が呼気中から排泄されるとされているのと比べると、非常に高い値を示した。この差は、実験方法の違いによるものと考えられる。さらに、吸入暴露中の体内取り込み量と動脈血中濃度との関係をみると、1,1,1-TCE もトリクロロエチレンの相方とも有意な直線回帰を示した。このことは、吸入暴露時における体内取り込み量は、動脈血中溶剤濃度を測定することにより推定することが可能であることを示している。

以上の成績及び考察と、著者らの実験が麻酔下で人工調節呼吸を行なっているために、生体内での生理学的反応が恒常性を保っていることを考え合わせ、吸入暴露中の体内取り込み量と暴露濃度及び暴露時間との関係及び暴露中止後における未変化体の肺からの累積排泄量と、暴露終了時の体内取り込み量及び排泄時間との関係を重回帰分析を用いることにより、高度に有意な 2 元方程式に集約した。この著者らの数式は、実験成績から算出したもので、複雑な生体反応の中での最終結果のみが非常によく反映しているものと考えられる。今後は、さらに、

代謝産物の測定及び他の研究を行なうことにより、現実面での適用を追究する予定である。

V. 結 論

3 濃度のトリクロロエチレンを犬にそれぞれ1時間暴露させ、暴露直後から、暴露中止1時間後まで、呼気中、動脈血中及び静脈血中溶剤濃度を経時的に測定して以下の結論を得た。

1. 暴露1時間のトリクロロエチレンの体内取り込み量は、700 ppm で 54.6 mg/kg, 1,500 ppm で 94.0 mg/kg, 2,000 ppm で 136.7 mg/kg であった。
2. 暴露中止後1時間の体内取り込み量に対する累積排泄割合は、3 濃度平均で48%であった。
3. 暴露1時間での総吸入量に対する体内取り込み量は、3 濃度平均で31%であった。
4. 得られた成績から以下の条件で重回帰分析を行うと、暴露中は、体内取り込み量を (y_1)、暴露濃度を (z_1)、暴露時間を (x_1) とすると、 $\log y_1 = -0.3375 + 0.788 \log x_1 + 0.9438 \log z_1$ 、暴露中止後は、累積排泄量を (y_2)、暴露終了時の体内取り込み量を (z_2)、暴露中止後の時間を (x_2) とすると、 $\log y_2 = -4.1709 + 0.6906 \log x_2 + 1.1470 \log z_2$ となる回帰式がそれぞれ得られた。なお、両回帰式とも非常に信頼性の高いものといえた。

文 献

- 1) 野見山一生、野見山紘子：トリクロロエチレンの健康障害、産業医学、**21**, 311-334 (1979)。
- 2) 後藤 綱、池田正之、原 一郎編：産業中毒便覧、医歯薬出版、東京 (1981)。
- 3) Patty, F. A. ed.: Industrial Hygiene and Toxicology, Interscience Publ., New York, (1963)。
- 4) Stewart, R. D., Dodd, H. C., Gay, H. H. and Erlery, D. S.: Experimental human exposure to trichloroethylene, Arch. Environ. Health, **20**, 64-71 (1970)。
- 5) Sagawa, K., Nishitani, H., Kawai, H., Kuge, Y. and Ikeda, M.: Transverse lesion of spinal cord after accidental exposure to trichloroethylene, Int. Arch. Arbeitsmed. **31**, 257-264 (1973)。
- 6) Teisinger, J. and Skramovsky, S.: The saturation curve of benzene in blood, Arch. Mal. Prof., **8**, 257-261 (1947)。
- 7) Åstrand, I., Kilbom, Å., Wahlberg, I. and Ovrum, P.: Methylchloroform exposure. I. Concentration in alveolar air and blood at rest and during exercise, Work Environ. Health, **10**, 69-81 (1973)。
- 8) Monster, A. C., Boersma, G. and Duba, W. C.: Pharmacokinetics of trichloroethylene in volunteer, influence of workload and exposure concentration, Int. Arch. Occup. Environ. Health, **38**, 87-102 (1976)。
- 9) 芳原達也、小林春男、東原英治、岩本 晋、川本俊弘、酒井恒美、坪田信孝：1,1,1-Trichloroethane の肺からの吸収及び排泄の実験的研究と動力学的検討、産業医学、掲載予定。
- 10) 池田正之：1,1,1-トリクロロエタンの毒性、産業医学、**20**, 354-366 (1978)。
- 11) 緒方正名：トルエンの健康影響に関する研究、産業医学、**23**, 3-32 (1981)。
- 12) 芳原達也、小林春男、東原英治、岩本 晋、酒井恒美：有機溶剤の胆汁中への排泄と血液中及び肝臓中溶剤濃度との関係、日衛誌、**37**, 601-607 (1982)。
- 13) Ikeda, M., Ohtsui, H., Imamura, T. and Komoi-ke, Y.: Urinary excretion of total trichloro-o-compounds, trichloroethanol and trichloroacetic acid as a measure of exposure to trichloroethylene and tetrachloroethylene, Brit. J. Ind. Med., **29**, 328-333 (1972)。
- 14) Ogata, M., Takatsuka, Y. and Tomokuni, K.: Excretion of organic chloride compounds in the urine of persons exposed to vapours of trichloroethylene, Brit. J. Ind. Med., **28**, 388-391 (1971)。
- 15) Muller, G., Spassovski, M. and Henschler, D.: Metabolism of trichloroethylene in man. II. Pharmacokinetics of metabolites, Arch. Toxikol., **32**, 283-295 (1974)。
- 16) Kimmerle, G., and Eben, A.: Metabolic studies of trichloroethylene, II. Experimental human exposure, Arch. Toxikol., **30**, 127-138 (1973)。
- 17) Fernandez, J. G., Droz, P. O., Humbert, B. E. and Caperos, J. R.: Trichloroethylene exposure. Simulation of uptake, excretion and metabolism using a mathematical model, Br. J. Ind. Med., **34**, 43-55 (1977)。
- 18) Papper, E. M. and Kitz, R. J., eds.: Uptake and distribution of anesthetic agent, McGraw-Hill, New York (1963)。

- 19) Nomiya, K. and Nomiya, T., : Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvents in man, *Int. Arch. Arbeitsmed.*, **32**, 75-83 (1974).
- 20) Sato, A. and Nakajima, T., : A structure activity relationship of some chlorinated hydrocarbons, *Arch. Environ. Health*, **34**, 69-75 (1979).
- 21) Soucek, B., Teisinger, J. and Pavelkova, E. : The absorption and elimination of trichloroethylene in man, *Prac. Lek.*, **4**, 31-41 (1952).

(受付 1982年7月5日)