— 原 著 —

トルエン急性中毒の作業者と有機溶剤嗜癖者の 尿中馬尿酸値からの脳中トルエンレベルの 推定と意識障害との関係

平井 和人

日本医科大学衛生学・公衆衛生学教室 (主任：南 正康教授)

Studies on the computer simulated model of toluene elimination from the
brain using HPLC measured urinary hippuric acid and
the patient's consciousness level and
its medical implications

Kazuto Hirai

Department of Hygiene and Public Health, Nippon Medical School

Urine specimens were sampled from toluene exposed persons (2 painters, 2 plasterers and 1 addict of organic solvent), who were admitted to the critical care center of our medical school and the urinary hippuric acid (HA; the metabolite of toluene) was monitored every one hour after admission for 10-12 hours and thenceforth every 4 hours for more than 40 hours. The hourly (t) excretion pattern of HA(Y) was simulated with multiexponential functions; $Y = \sum A_i \cdot \exp(-B_i t) \dots \textcircled{1}$, $i=1$ to 3. The HA (Y) level during the term before the admission was estimated by equation (eq.) $\textcircled{1}$ for the respective cases. The consciousness level was evaluated according to the Japan Coma Scale on the following time points; on the telephone call to the emergency center (t_1), on the arrival of the ambulance (t_2) and on admission (t_3). We related the differential change of the consciousness level (w) per time (between t_1 and t_2); $\Delta w / \Delta t$ to one of the regression coefficients (B_i) of eq. $\textcircled{1}$ expressing the elimination of toluene from the body. A set of B_i whose scale parameter A_i is positive and whose absolute value is the minimum in the individual eq. $\textcircled{1}$ has the highest correlation coefficient with the value of $\Delta w / \Delta t$ ($r = -.870$, $p < .05$). We calculated the toluene elimination equivalent (X) from the brain by applying this B_i to the equation; $X = \exp(-B_i t)$ on the respective time point, t_1 , t_2 and t_3 , and related this X to W by simulating a logistic eq.; $W = 3.0 / [1 + \exp\{\alpha(X - \beta)\}] \dots \textcircled{2}$, as to each respective case. The calculated values by eq. $\textcircled{2}$ for the occupationally toluene exposed cases revealed that the scale parameter (α) and the location parameter (β) correlated well with the integral HA excretion value for 48 hours computed by eq. $\textcircled{1}$, and the elimination rate equivalent (B_i), respectively.

But the calculated data of the solvent addict using eq. $\textcircled{2}$ indicated that there is a tolerance mechanism against toluene exposure; the scale parameter is larger and the location parameter is smaller than the respective ones from the painters and the plasterers.

Key words: organic solvent, toluene, consciousness, hippuric acid

緒 言

有機溶剤は、プラスチック工業、化学工業、建築業、

半導体の製造、塗装業など広い業種にわたって用いられている。有機溶剤使用者に多発した職業病としては、1950年代に多発したベンゼンによる再生不良性貧血である。これは、特にビニルサリル製造の家事工業者が接着用のりの溶剤として用いたベンゼンにより、貧血を示した例で、わが国では、10名の死亡例と541

Correspondence to Kazuto Hirai, Department of Hygiene and Public Health, Nippon Medical School, 1-1-5, Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 Japan

名の中毒例が確認されている¹⁾。最近ベンゼンは溶剤として用いられなくなったが、同じ芳香族のトルエンは、1984年の井上らの広汎な実態調査²⁾によると、キシレンとエチルベンゼンとともに最も高頻度かつ多量に用いられる溶剤の一つである。

1985年の秋以来、著者が在籍する教室では、本学付属病院救命救急センター（以下、本学救命救急センターと略す）へ送られてくる産業中毒物質による中毒患者についての毒物の同定、定量と、中毒症状に関連深いメトヘモグロビン、一酸化炭素ヘモグロビン、血中の毒物と蛋白質の複合体などに関する研究を行ってきた。この3年余りの間に当教室で検討した症例も12例を数えるに至った。これらの症例中、有機溶剤中毒例は、ここ2年間の建築ブームのためか建築に関連した作業中有機溶剤（特にトルエンかキシレンを主剤とする）中毒で倒れた者が6名あり、また2例は嗜癖によるいわゆるシンナー中毒の例であった。これらの症例は、好むと好まざるとに係わらず人体への有機溶剤暴露実験を行った例である。これらの有機溶剤暴露の経時的な状況と、その急性中毒において、特に意識を障害することに注目して、意識障害とそこから回復してくる過程を詳細に解析することで、労働衛生上、さらには救急医学上に参考になる問題を明確にすることができたので報告する。さらに、これらに関する定量的な新しい知見を得たので報告する。

本研究の目的の第一は、意識に対して悪い影響もっている有害物（トルエン）の意識の座である中枢神経系(CNS)での働きを手許にある尿中馬尿酸(HA)から推定し、それと意識との関係を求めることである。これは、トルエンの意識に対する量反応関係を推定するという意味である。

そのためには、尿中HAの経時的变化を多exponential関数： $HA = \sum A_i \cdot \exp(-B_i t)$ でシミュレートし、その全成分 $\sum A_i (-B_i t)$ 、あるいは1成分 $X_i = A_i \cdot \exp(-B_i t)$ 、あるいはいくつかの成分 $X_i + X_j = X_i \cdot \exp(-B_i t) + A_j \cdot \exp(-B_j t)$ が、t時点での意識 $W(t)$ と、どのような関連をもつかを検討することにはじまる。もし、ここで $W(t)$ が、HAの1成分 $X_i = A_i \cdot \exp(-B_i t)$ 、あるいは、さらにこの中の $X'_i = \exp(-B_i t)$ と関連があるとすれば、 $d\{W(t)\}/dt$ は B_i と相関関係をもつであろう。この $W(t)$ を経時的に記録した時点と尿中HAを測定した時点が、同時点ではないので以下に述べるようにシミュレーションを行い、 $W(t)$ の測定時に対応する時点でのHAや X_i 、 $X_i + X_j$ 、 X'_i を推定できるようにしたのち、これらと $W(t)$ との相互関係を検索することとした。したがって、①各症例について、尿中HAのシミュレーションを行ってパラメーター A_i 、 B_i を計算し、②この計算式に基づいて、意識状態をJapan Coma Scaleで記録した時点での尿中HA排泄量、推定値との関連を検索し、③それが $W(t)$ と関連をもたない場合は、その1成分の $X_i = A_i \cdot \exp(-B_i t)$ や $\exp(-B_i t)$ 、さらには、 $\Delta W/\Delta t$ と B_i の相関などを検索するという順序で記述した。各症例の尿中HA排泄の時間経過を多exponential関数： $HA = \sum A_i \cdot \exp(-B_i t)$ ($i = 1 \sim 3$) を用いてシミュレートした。

周辺状況がきちんと設定された実験室内の仕事ではなく、フィールドでのこのような用量反応関係を検索する試みは、著者の本論文がはじめてである。

Table 1 The intoxicated cases exposed to organic solvents, whose one of the main ingredients was toluene

case	name	sex	age	occupation	the time of informing to the emergency center	arriving of the ambulance	admission
1	H. G.	male	20	plasterer	12 : 00(300?)	12 : 13(300)	12 : 41(3)
2	S. G.	male	40	painter	16 : 58(300)	17 : 01(300)	17 : 28(20)
3	K. G.	male	19	plasterer	9 : 50(300?)	9 : 57(10)	10 : 16(2)
4	S. K.	male	21	painter	9 : 50(300?)	9 : 57(10)	10 : 16(2)
5	S. Z.	female	28	house wife	12 : 10(20?) thinner addict	12 : 31(10) ambulance starting at 13 : 06(1)	13 : 30(1)

in the parentheses () ; the value of the conscious disorder is shown according to the Japan Coma Scale (see, Table 2).

研究対象および方法

(1) 対象

トルエンを主剤とした溶剤による中毒患者を今回の研究対象とした。患者の性・年齢、職業、暴露と関連のある作業あるいは嗜好、中毒症状を周囲の者に発見されて救急車を呼んだ時点、救急車の到着時、救急車で運ばれ本学救命救急センター入院時の各時点と、各時点での意識レベルに関する知見を **Table 1** に示した。なお、意識レベルは **Table 2** に示したような本学で通常行われている Japan Coma Scale による点数づけによって表示した³⁾。

(2) 尿中トルエン代謝物測定法

各患者について、本学救命救急センター入院後、入室直後から約 6～8 時間の間は 1 時間おきに、その後は 24～72 時間にわたって 4 時間おきに採尿(スポット尿)した。これらの尿サンプルは直ちに本学救命救急

センターの冷蔵庫に冷蔵保存し、逐次すみやかに当教室に運んで、クレアチニン濃度(Jaffe 法)⁴⁾と尿中馬尿酸(HA)およびメチル馬尿酸(MHA)濃度を液体クロマトグラフ(HPLC)法(ガスクロ工業;ポンプ MODEL 576, 検出器 502 T), カラム C 18 (M & S) (4.6×150 mm) で測定した⁵⁾。クロマト・データの処理は日立 D-2000 を用いた。カラムの溶離液には、アセトニトリル:精製水:酢酸 (50:450:7.5) に β -シクロデキストリン(m-, p-MHA の分離をよくするため)を (7 g/500 ml) 加えて用いた。流速は 1.0 ml/分とし

Table 2 New grading of the level of disordered consciousness (so-called III-3 formula)

Grade III	<p>The patient is unable to be aroused with any forceful mechanical stimulus, and</p> <p>3. is not responsive at all except for change of respiratory rhythm,</p> <p>2. is responsive with slight movements including decerebrate response, or</p> <p>1. is responsive with combative or purposeful movements.</p>
Grade II	<p>The patient is able to be aroused with mechanical or verbal stimuli, and</p> <p>3. is barely aroused with repeated stimuli, and responsive only with very simple words (yes or no) or movements, which, however, are quite unsteady,</p> <p>2. is responsive almost steadily with very simple words (yes or no) or movements, or</p> <p>1. is responsive with purposeful movements, or phrases and words</p>
Grade I	<p>The patient is awake without any stimulus, and</p> <p>3. is quite senseless and cannot tell even his own name or date of birth,</p> <p>2. is disorientated to time, place, and person, or</p> <p>1. is seemingly alert but not fully so.</p>

“R”, “Inc”, and “A” is added to the grading in case of restlessness, of incontinence, and of akinetic mutism and apallic state respectively.

Fig. 1 Chromatographic examples

(A) Four acid standards (1g/l of each). HPLC chromatogram of standard substances; hippuric acid (HA), o-, m- and p-methyl HA (MHA). The concentration of each standard solution is 1g/500 ml and 10 microliters of the aliquot is injected into HPLC equipment.

(B) Chromatographic separations of the metabolites from urine constituents. HPLC chromatogram of urine sampled from an intoxicant of toluene. The sample was filtered through a filtering disc (Ekicrodisc) and 10 microliters of the aliquot was injected into the HPLC equipment.

た。なお、ディテクターでの検出波長は 272 nm とした。HA などの標準液は、HA, o-MHA, m-MHA, p-MHA の等量混合液 (各 4 g/l) を 1~10 μ l 注入して検量線を作成した。尿検体は、2~3 ml を 3,000 回転で遠心し、沈殿物を除き、これを液クロディスクを通して、さらに微小な汚れを除き、その 10 μ l を HPLC に注入した。ここで測定された HA や MHA の値はクレアチニンの値 (g of creatinine) あたりで表示した。

なお、クロマトグラムを標準の HA, o-, m-, p-MHA を HPLC に流したものと、トルエンを主剤とする溶剤に暴露された者の尿を HPLC に流したものについて、それぞれ Fig. 1(A), (B) に示した。また、HA や MHA の検量線の 1 例を Fig. 2 に示した。このような検量線を各測定シリーズごとに作成し、トルエン暴露者の尿検体中のトルエン代謝物である安息香酸のグリシン抱合体の HA や MHA の測定を行った。安息香酸や HA は、Keller (1842) がすでに 19 世紀にヒトや動物の尿中に発見している⁶⁾。

(3) 尿中 HA 値の時間経過中の多 exponential 関数による解析

尿中 HA の排泄状況は $\Sigma A_i \cdot \exp(-B_i t)$ (t は時間; hour) のパラメーター A_i , B_i を Matthews (1957)⁷⁾ が行ったように片対数グラフによる方法で推定したのち、より適合度をよくするため、山岡⁸⁾、工藤⁹⁾の方

法による計算手順に従って、シンプレックス法¹⁰⁾で A_i , B_i を計算した。計算は FACOM FM NEW 7 を用いて行った。なお各症例での 0 点、すなわち暴露の開始時点のスタートは、当教室で年齢 21~28 歳 (男 5 名、女 5 名) の 10 例のトルエン非暴露者 (学生と教室員より成る) での尿中 HA 値が 0.280 ± 0.184 (g/g of creatinine) であったところから、各症例について 0.280 より高い値に立ち上がる時点とした。

結 果

1. 尿 HA 値の時間経過

トルエンに暴露された作業者の例 (Fig. 3) と有機溶剤の嗜癖者の例 (Fig. 4) の 2 典型例を示すにとどめる。尿中 HA 値の測定は、症例 1~5 について、それぞれ 16, 19, 14, 13, 12 点の測定点をとっている。1 人平均 14.8 点の測定点ということになる。

いずれの例でも実測値と多 exponential 関数による予測値の相関係数が、0.98 以上で統計学的に有意であった。シミュレーションのあてはまりが極めて良いことを示した。

2. 症例

上の 1. で示した 2 例の症例は、有機溶剤取り扱い作業者が中毒事故に遭遇した典型例およびシンナー嗜癖

Fig. 2 Calibration curve of HA and MHAs

Fig. 3 The consecutively sampled urinary HA level (g/g of creatinine) of a painter, after the intoxication of toluene during the painting task in a closed workshop

Fig. 4 The consecutively sampled urinary HA level (g/g of creatinine) of a habitual solvent sniffer after a large dose of exposure with sniffing from a polyvinyl chloride bag containing toluene

者の典型例と思われるので、それぞれの臨床経過を以下に簡単に示す。なお、以下の症例番号は、Table 1に基づいている。

症例 1. H.G., 男, 20 歳, 左官。

新築の家の地下室を窓や扉をビニルシートで覆って防水塗装していた。15 分たったら出てくると言ったのに出てこないで、同僚がその現場へ行ったら、意識を失ってくの字型で倒れていた。直ちに消防署に通報し、Table 1 に示した経過で本学救命救急センターへ入院した。この時、意識は 10 点 (Table 3)、酸素を吸入させ、入院後 1 時間を経て意識が清明となった。翌日には、理学的所見に問題がなく本人も強く退院を希望したので 1 日の自宅休養後、仕事に戻ってよいと指示をして退院させた。

症例 5. S.Z., 女, 28 歳, 主婦。

主訴：某日、午前 8 時頃、友人に「死ぬ」と電話した。この友人が心配になって午後 0 時 10 分に患者の家にしてみると、ラッカーシンナーの 2 l ビンが患者の傍にあり、そのうち、1 l をビニール製ゴミ袋に入れて、患者はそのビニール袋中に顔を突っ込んでいた。午後 0 時 30 分頃に消防署に通報した。救急車到着時の意識レベルは 10 点、直ちに酸素ボンベにつないだ酸素マスクから酸素を吸入させた。10 分ほどで意識レベルは 1 点となった。この患者は既往に覚醒剤中毒もあったという。

3. 意識と尿中 HA 値との関連の検索

Fig. 3, 4 に例示した尿中 HA 排泄の時間経過を示す曲線を計算した目的は、この項のはじめに述べたように Table 3 に示した各時点での意識レベルと、その時点での予測 HA 値との間の関係の有無をみるためである (Fig. 5 に示したように多 exponential 関数の全要素をもち込んだ HA 値の予測値と、意識レベルの散布図からは、用量反応関係は見出されなかった)。そこで尿中 HA が、トルエン暴露のため正常レベルの 0.280 g/g of creatinine から異常レベルへ移行する時点をも 0 時点 (基準点) として、各症例について、消防署通報時 (t_1)、救急車到着時 (t_2)、本学救命救急センター入院時 (t_3) の各時点をも尿中 HA 排泄の時間経過と対応させて計算した (Table 3)。Table 3 では、各時点での患者の意識レベル、シミュレーションの式から計算した尿中 HA レベルも示した。Fig. 6 には、この Table 3 に基づいて意識レベルを縦軸 (対数目盛) に、溶剤への暴露開始後の時間を横軸にして目盛った。す

Table 3 The calculated urinary HA level (g/g of creatinine) according to the model ④ at each noteworthy time point ;

t_0 : initiation of the exposure,
 t_1 : calling to the emergency center,
 t_2 : arrival of the ambulance,
 t_3 : admission into the hospital

case	time point	urinary HA level (g/g of creatinine)	consciousness level
1	t_0	0.285	
	t_1	1.773	300
	t_2	2.450	10
	t_3	3.799	2
2	t_0	2.966	
	t_1	0.280	300
	t_2	0.280	300
	t_3	0.280	2
3	t_0	0.301	
	t_1	6.292	300
	t_2	6.344	10
	t_3	6.643	10
4	t_0	1.820	
	t_1	1.897	300
	t_2	1.929	300
	t_3	2.149	3
5	t_0	5.653	
	t_1	9.158	20
	t_2	7.801	10
	t_3	5.793	2(1)

なわち、Fig. 5 を別の観点から再プロットして、各個人別にそれぞれの時点における意識レベルを明確に示した。なお、症例 2 (S.G.) は、消防署への通報から入院までの時点が 0 時点より以前であるため、HA が負 (マイナス) となっている。0 時点より以前の時点に救急車の到着があるとされたものの値については、第 5 例のようにその時点での予測 HA が負にならないのはその数値をそのまま用い、症例 2 のような場合には、とりあえず尿 HA 値 = 0.280 (g/g of creatinine) とした。ここにみられるように暴露の初期に救急処置に入った者のほうが $t_1 \rightarrow t_2$ にかけての意識の変化の度合は、ゆるやかな傾向が認められる。 $t_2 \rightarrow t_3$ の時間については、救急車の応急処置 (例えば酸素吸入など) の効果なども影響して全体に一定の傾向は認められなかった。

さらに Fig. 6 には、暴露の開始時点から救急車の到着までの時間が長いほど意識レベルの時間あたりの変化率は大きいこと (急な勾配) も示されている。 t_1 での

Fig. 5 The relation between the consciousness (according to Japan Coma Scale) and the estimated urinary HA level using the equation ① on the indicated time; t_1 , t_2 and t_3
 $HA = \sum A_i \cdot \exp(-B_i t) \dots \dots \textcircled{1}$
 t_1 = the callin to the emergency center, t_2 = arrival of the ambulance, t_3 = admission into the hospital

Table 4 Eight different combinations of B_i relating to urinary HA decrement; one of them seems to have the relationship with the diminution of absorbed cerebral toluene, which is proportional to the conscious impairment

case	the difference ratio of consciousness(W) to time($t_2 \sim t_1$): $\Delta W / \Delta t$	eight different combinations of B_i							
		1	2	3	4	5	6	7	8
1	41.4	.05766	.05766	.05766	.05766	.05766	.05766	.05766	.05766
2	0.0	.1360	.1360	.1360	.1360	.1153	.1153	.1153	.1153
3	41.4	.07034	.07034	.07034	.07034	.07034	.07034	.07034	.07034
4	0.0	.2706	.2706	.1117	.1117	.2706	.2706	.1117	.1117
5	.417	.09374	.3058	.09374	.3058	.09374	.3058	.09374	.3058

意識レベル (W) が 300 点である例は、症例 5 の 1 例を除いて他の全例 (4 例) である。したがって $t_1 \sim t_2$ の時間 $\Delta t = t_2 - t_1$ あたりの意識の変化率を、例えば症例 1 であると、 $\Delta W = 300 - 10 = 290$ であるから $\Delta W / \Delta t = 290 \text{ 点} / 7 \text{ 分} = 41.4$ のように計算した。意識レベル 300 点から時間あたり何点回復したかを $\Delta W / \Delta t$ で表現したことになる。症例 5 も一応同じ取り扱いにして、あとから不都合があれば、これを除外すればよいと考えた (Table 4)。

Fig. 5 でみたように尿中 HA のある時点 t での予測値と、その時点での意識レベル $W(t)$ との間には、用量反応関係は成立していない。すなわち、多

exponential 関数の多成分を一括した値は、脳でのトルエン動態とは関連が薄いということである。しかし、多 exponential 関数の 1 成分と $d\{W(t)\}/dt$ 、すなわち Table 4 に示した $\Delta W / \Delta t$ を関連づけられうることを Fig. 6 は示唆している。Fig. 6 の示唆しているものを理解しやすいようにするため、Fig. 7 にシェーマを示した。このシェーマでは、脳内トルエン濃度が暴露を受けてから、どのような経過で変化するかを示した。Fig. 7 で示した threshold level は、意識の点数が 300 点のレベルとする。Fig. 7 のシェーマで t が 2 の領域にあれば、 $\Delta W / \Delta t \approx 0$ である。3 の領域にあれば $\Delta W / \Delta t > 0$ である。

Fig. 6 The consecutive change of the consciousness level on the t_1 , t_2 and t_3 . The indication of the respective time point is the same as cited in the legend of Fig. 5. The graduated time in the abscissa is the time from the initiation of the exposure (t_0). This t_0 is the point where the HA level exceed above the normal level, 0.28 g/g of creatinine. For the calculation, equation ① is used.

concentration of
organic solvent in brain

Fig. 7 The schematic time trend of toluene in brain
If the patient is discovered in the stage 2-1 and the ambulance arrives in the stage 2-2; the consciousness of the exposed patient is only in the stage before the enough elimination of the toxic substance from the body (in coma stage) because of earlier information to the ambulance.

Table 4を参照すると今回の症例では、中枢神経系 (CNS) のトルエン濃度は、いずれも症例5を除いて Fig. 7の2-2から3の領域にあると推察される。こ

れが以下に述べる計算が意味あるものとなるための第1の前提となる。第2の前提は次のようなことである。一般に薬毒物の kinetics: (吸収) → (分布) → (代謝)

Table 5 The calculated parameters concerning the computer simulation of excreted hippuric acid (HA) in urine according to the multiexponential model :

$$HA = \sum A_i \cdot \exp(-B_i t) \cdots \textcircled{1} (i=1 \text{ to } 3)$$

The calculated A_i and B_i of intoxicated cases to toluene, the values are shown for each individual

case	parameters					
	A_1	$-B_1$	A_2	$-B_2$	A_3	$-B_3$
1	20.6730	.05766	-9.5911	.05839	-1416.99	1.0130
2	26.8583	.1360	14.1299	.1153	-357.313	.4995
3	23.0914	.07034	-9.4865	.06694	-439.366	.7819
4	76.0415	.2706	38.3031	.1117	-112.451	.2183
5	120.921	.09374	48.3476	.3058	-163.6120	.1603

→ (排泄) を考える時、血中、尿中の薬毒物濃度の経時の変化は、二つか三つの exponential 関数が近似できることが多い。そこで t は時間、 X は薬毒物の濃度とし、 $X = A_1 \cdot \exp(-B_1 t) + A_2 \cdot \exp(-B_2 t) + A_3 \cdot \exp(-B_3 t)$; ($B_1, B_2, B_3 \geq 0$) $\cdots \textcircled{1}$ で表現して、仮に $A_1, A_2 > 0$ であるとすれば薬毒物の体中からの消失に関連する主たる要因 (component) は、 $A_1 \cdot \exp(-B_1 t)$ と $A_2 \cdot \exp(-B_2 t)$ である。経験的に生体内のいろいろな臓器 $V_1, V_2, \cdots, V_n$ において、この薬毒物の biotransformation に特に係わりの深い見かけの分布容量を V_1 あるいは V_j とすると、尿中濃度の低下の主な成分は、 $V_1 \cdot \exp(-B_1 t)$ 、あるいは $V_j \cdot \exp(-B_2 t)$ で表現される。上の式での A_1 や A_2 は、それぞれ V_1 や V_j がその一部に寄与している。

すなわち、 $A_1 = (V_1 + V_3 + \cdots + V_i + \cdots + V_{n-1})$ とすれば、 A_2 については A_1 に寄与しなかった臓器の component が寄与しており、 $A_2 = (V_2 + V_4 + \cdots + V_j + \cdots + V_n)$ となりうる。同じ臓器でも、その分布容量を $V_k = V_{a1} + V_{a2}$ としても $V_{a1} \cdot \exp(-B_1 t)$ と $V_{a2} \cdot \exp(-B_2 t)$ の 2 成分を持つものもある¹⁰⁻¹⁴⁾。

尿中への薬毒物そのものや代謝物の pharmacokinetics が、比較的少数の exponential 関数で表されることが背景にはこのような事象がある。だから尿中の HA を多 exponential に表した中の一つの要素 $A_1 \cdot \exp(-B_1 t)$ が CNS でのトルエンの動きを何らかの意味で表現していると考えても、あながち無理ではないというわけである^{12,13)}。つまり尿中 HA レベルの時間あたりの変動が $\textcircled{1}$ で表されるとして、そのうち CNS からの消失を表すものは、係数 A_1 が正であるものであり、この exponential 関数のべき数は B_{ij} であるとする、CNS の見かけの分布容量を V_e として $X_c = V_e \cdot \exp(-B_{ij} t) \cdots \textcircled{2}$ と表せる。Table 4 の $\Delta W / \Delta t$ は

t_1 と t_2 の中点 $t_m = (t_1 + t_2) / 2$ の時、 $(dX_c / dt) = (V_e \cdot B_{ij}) \cdot \exp(-B_{ij} t_m) \cdots \textcircled{3}$ であるから、 $\textcircled{3}$ の両辺の対数をとって $\ln(X_c) = \ln V_e - B_{ij} \cdot t_m$ とすると、各個体での V_e には相互に大きなバラツキがなければ $(\Delta W / \Delta t) \propto X_c$ あるいは $(\Delta W / \Delta t) \propto \{ \ln(V_e) - B_{ij} \}$ 、すなわち $\ln(V_e)$ の個体差がない時は $(\Delta W / \Delta t) \propto -B_{ij}$ となり、 $\Delta W / \Delta t$ は B_{ij} と相関が高い可能性がある。そこで、 $\Delta W / \Delta t$ と B_{ij} との相関係数を求めるための 1 段階として Table 4 を呈示したのである。CNS でのトルエンあるいは HA の時間あたりの変化を代表すると考えられる B_{ij} 値は症例 1 と 3 では 1 個、症例 1 と 3 以外では、それぞれ 2 個ずつあり、これらの中から各症例について 1 個ずつとった 5 個の組み合わせが $1 \times 1 \times 2 \times 2 \times 2 = 8$ とおりできる。この 8 とおりの B_{ij} の組み合わせそれぞれと、その各 B_{ij} に対応する $\Delta W / \Delta t$ の大きさの順序と B_{ij} の大きさの順序が同順になるものは、Table 4 で No. 7 の組み合わせである。この No. 7 の B_{ij} の組を CNS からのトルエンの消失速度と対応するものと考え、Table 5 をふり返ってみると各症例とも二つの正の A_i 値をもつ exponential 関数の B_i 値のうち、小さい値がとり上げられていることが明らかである。なお、はじめに推測したように各例の見かけの分布容量 V_e もあまり変動がないこともこれで明らかとなった。

4. 尿中 HA シミュレーションの 1 要素

$A_1 (-B_1 t)$ から B_1 を用いて CNS 中のトルエン濃度をシミュレートする；以上のことをさらに具体的な事実と対応させてみよう。それぞれの症例 (i) において周りの人が救急車を呼んだ時、CNS 内には、トルエンは H_1 だけですでに分布していたと考えられる。これまでの計算から、CNS の見かけの分布容量はあまり個体差

Table 6 The toluene level $X(t_i)$ is calculated with the equation based on B_{ij} values in Table 4

time point	case				
	1	2	3	4	5
$X(t_1)$	H_1	H_2	H_3	H_4	H_5
$X(t_2)$	$H_1 - .0060 V_1$	$H_2 - .0045 V_2$	$H_3 - .0075 V_3$	$H_4 - .0214 V_4$	$H_5 - .0386 V_5$
$X(t_3)$	$H_1 - .0185 V_1$	$H_2 - .0742 V_2$	$H_3 - .0232 V_3$	$H_4 - .0515 V_4$	$H_5 - .1491 V_5$

$X(t_i) = V_j \cdot \exp(-B_{ij} \cdot t_i)$ Here, j indicates the individual, X is the eliminated component of toluene from brain at the time t_i ($i=1,2,3$) related to the initial toluene level (H_i) in the brain and V_i is the observed toluene content of brain.

The observed distribution volume of the brains are indicated as V_1, V_2, V_3, V_4 and V_5 .

$H_1, H_2, \dots, H_5$ are the initial toluene level.

In this report, $V_1 = V_2 = \dots = V_5$ is hypothesized.

Fig. 8 Hypothetic relationship between the consciousness level and the cerebral toluene level, which is calculated using the value in the No. 7 column in Table 4

Each curve is calculated from the individual data.

がないので、この H_i 値は尿中に排泄された HA の総量 V_T と比例している可能性がある。 V_T としては各個体の症例別に①式の積分値 ($0 \sim T$ 時間まで) をとればよい。ただし、 T は 24, 48, 72, 96 時間のいずれが妥当であるかをみると、Table 6 に示したように $T=48$ 時間あたりで V_T の値が一定のレベルに落ち着いてくることが分かったので、48 時間の V_T をとって総排

泄量とすることとした。そして Table 6 に示したように $V_T \propto H_i$ と仮定した。Table 6 に示した CNS 内のトルエンの値は初めに CNS にあったトルエン値 H_i からの減少分 X_{ci} として示した。したがって t_i では H_i であった CNS 中のトルエンが t_{i+1} では $H_i - X_{ci}$ になるとした。

Fig. 9 The hypothetic relationship between the consciousness level and cerebral toluene concentration
The curve is calculated on the premise that the individual cerebral toluene level is the same.

Table 7 Total urinary HA value for 48 hours after the initiation of the exposure is calculated by integrating (0 to 48) the equation ①

case	V_T value	α and β value in logistic equation	the optimal B_1 value in Table 4
1	128.4	2075.3	.00438
2	112.7	460.3	.06943
3	119.8	1583.6	.00538
4	106.6	445.5	.04657
5	413.5	19.2	-.13725

5. CNS 中トルエン濃度と意識レベルの関連づけ

この $(H_1 - X_{c1})$ と意識 W との関係は logistic 関数で近似しうるので、計算の便宜上、300 点を 3, 200 点を 2 などと 100 分の 1 の W として $W = 3.00 / [1 + \exp \{ \alpha_1 (\beta_1 - X_{c1}) \}]$ ……④のパラメータ α_1 と β_1 を、①式を求めたのと同じ方法で推定した。ここで α_1 の大小は H_1 に比例しうることはいうまでもない。Table 7 に α と β の予測値と V_T 値を示した。また、Fig. 8 には、各個人別の予測式に基づいた logistic 曲線を示した。 V_T と α との間には、 $r = 0.999$ ($p < 0.001$)、さら

に β と B_1 との間には、 $r = 0.927$ ($p < 0.05$) と有意な相関関係を認め、先に述べた尿中 HA 値の経時の変化をシミュレートする多 exponential 関数の 1 要素の時間あたりの変化とが対応しうることが示された。しかし症例 1 ~ 4 に比べ、シンナー嗜癖の症例 5 は④式の α は異常に低く β は異常に高い値を示した。 β の比較的似た値をもつ症例 1 ~ 4 のデータをまとめて①式を計算したのと同じ方法で一つの式でこの 4 例のデータを示しうるかを計算した。この時は、各症例での $\beta_1 - X_{c1}$ について、 $X_1 = \beta_1 - X_{c1}$ として β_1 はすべて同値として計算した。その結果、 $W = 3.00 / [1 + \exp \{ 76.3317(X + 0.555) \}]$ ……⑤の推定式が得られた。この推定式による実測値と予測値の相関は $r = 0.995$ ($p < 0.01$) で統計学的に有意であった。症例 5 の logistic 曲線と式⑤による症例 1 ~ 4 のそれを Fig. 9 に示す。

考 察

Table 2 に示した意識レベルの Japan Coma Scale による点数づけは、狭義の離散量でないということが本研究の意義を考える上で重要である。臨床症状から推して患者の意識レベルは連続したものであるが、そ

の変化を一定の定量的かつ連続的な指標を用いて表示することが困難なので、技術的な問題として **Table 2** のような点数化が行われている³⁾。点数が 100 の場合は 200 の場合より意識は覚醒の方向にあることを表し、実際のそれは 150 かもしれないし 50 かもしれない。要するに 200 より覚醒しており、30 より意識障害が高度ということで障害の「順序は保存されて」いる。したがって連続量を区間分けした場合の代表値にあたるものである。この「順序が保存されている」ことが数学的妥当性はもとより、医学的有意性を明確にするものである。また **Table 2** で注目される点は、意識レベルの点数づけが意識障害の高度のところでは間隔は広く、軽度のところでは間隔は狭くとなっている点である。意識が 1 点から 300 点まで低下していく時間経過をみると、意識障害が coma に至るほど、そのレベルに至る時間がかかるという背景をもとにして Japan Coma Scale はつくられたようにみえる³⁾。このことは有害物の身体負荷量 (dosis) と、その意識への影響 (response)、すなわち dosis response 関係を考える上に妥当と思われる。一般に薬理学でも中毒学でも用量反応関係を示す曲線は exponential 関数によくのるからである^{9,11)} さらに急を要する場合での意識レベルの評価は、この程度の粗さのほうが便利である。このような条件下で尿中 HA をシミュレートする多 exponential 関数のある成分、 $A_1(-B_1t)$ の時間あたりの変化の大きさを示すパラメーター B_1 と意識の時間あたりの変化 $\Delta W/\Delta t$ とが関連を持つことが分かった (**Table 4**)。このことから CNS 内でのトルエンの変動 X_c を推定した。初めに CNS 内にあったトルエン濃度を H_1 として t_{1+1} 時点では、CNS のトルエン濃度が $X_c = H_1 - X_{c1}$ となると考えたが、ここで X_{c1} は時間とともに CNS からトルエンが減少する分、CNS の分布容量 V_c には個体差がないので、 $X_{c1} = V_c \cdot \exp(-B_1t)$ において X_{c1} の個人差を規定するものは B_1 である。この B_1 は $\Delta W/\Delta t$ の相関するパラメーターである。ここに示した X_c と意識障害の Japan Coma Scale による点数 W の間に logistic な関係があり、症例 1～4 のトルエン取り扱い作業者は、 $W = 3.00 / [1 + \exp\{-\alpha_1(\beta_1 - X_c)\}]$ のパラメーター α 、 β が症例 5 に比べて、 α は小さく、 β は大きく、かつ β_1 を一定と仮定する時、**Fig. 9** に示したように意識 W と CNS 内トルエン量の関係を一まとまりの式で表現しうることが分かった。このことは、CNS 内のトルエン濃度は意識が完全に失われてから回復の兆しをみせるまでの時間

(β) を決めるが、いったん意識が正常化の方向をとるとその回復の速度 (α) は、それほど個体差がないことが、いわゆる耐性を有していない作業者群については言える。しかし症例 5 は **Table 7** に示したようにトルエン暴露後 48 時間の採尿分で計算した尿中 HA 総排泄量が他の 4 例より 4 倍も高い。すなわち CNS にも大量のトルエンが移行しているにもかかわらず意識レベルはあまり低下していなかった。これは症例 5 はトルエンに対して CNS が耐性を有していることを示している。また W と X_c の式④で示した関係についてみても、意識の低下度に比べトルエンの脳からの推定消失速度は遅く、このことも耐性の成立を示唆している。

本研究の対象となった症例はいずれもトルエン暴露で死に至らなかったが、1986 年度の労働省の統計では有機溶剤中毒で職業性疾患とされた例が 63 例、そのうち 9 例が死亡している¹⁵⁾。それ以前の 1977～1982 年の 6 年間についても全国で 21 名の死亡例、170 名の中毒例が報告されている¹⁶⁾ ことをみても、有機溶剤による中毒事故、死亡事故は減っていないことが分かる。福島らのトルエン中毒例で死亡した 1 例¹⁰⁾ は 35 歳の塗装業者で、推定気中濃度 13,800 ppm に暴露されたとされている。この死亡例の同僚 (19 歳) は救急病院入院時の意識レベルは 200 点であり、尿中 HA 値も入院時 6.8 g/l と高値であった。これらを考察すると、福島らの報告の症例が特に高濃度暴露を受けたとは思えない。また本研究でも尿中 HA の動きから脳からのトルエンのクリアランスを推測したが、緒方ら¹⁷⁾ もマウスにトルエンを注射した実験から、脳は肝、腎などに比べてトルエンの排泄が遅いと報告しており、ここに詳述した脳からトルエンが消失するという著者のモデルは現実のヒト脳内からの消失状況をよく反映していると思われる。

なお、Sato ら¹⁸⁾ も、ボランティアへのトルエン暴露実験を行い 6 時間追跡観察しているが、脳からの排泄は比較的遅いことを予測している。血中トルエンレベルの追跡は、かなり大量の暴露を受けた場合でないと追跡がむずかしく、暴露後 10 時間もたつと血中には検出できなくなる^{18,19)}。したがって尿中総 HA の変動における脳から出ていくトルエンの成分を考慮したい場合は、かなり長時間にわたって尿中 HA レベルを追跡すべきことが判明した。

結 論

本学付属病院救命救急センターへ入院したトルエン

中毒者 5 名 (4 名は作業中の暴露, 1 名は溶剤吸入の嗜癖者) について尿中トルエン代謝物の HA 排泄の時間経過を $HA = \Sigma A_i \cdot \exp(-B_i t) \dots\dots ①$ の多 exponential 関数で推定した。この多 exponential 関数の要素のうち A_i が正でかつ B_i の最小の値をもつものが、患者のトルエン暴露による意識レベル (Japan Coma Scale) の変動と統計学的に有意の相関があり、脳からのトルエン消失の大きさをこの exponential 関数でシミュレートし、患者のトルエン消失と意識障害の間に一定の関連を認めた。

4 名のトルエンを扱った作業者については本研究で脳からの消失シミュレーションに一定の傾向が認められたが、有機溶剤吸入の嗜癖者はそれらと異なっており、①トルエンの脳からの消失の速度が数倍も遅く、②また尿中 HA 値から考えて、脳内にも 4 倍近くのトルエンが進入してきたと考えられるのに、意識レベルはそれほど低下しなかったことを考慮すると、トルエン吸入後の代謝が繰り返しのトルエン使用のため、それにかかわる酵素系が誘導されるというような適応の状態にあることが推察された。これは、体格とか、身体的負荷の有無が作業者と嗜癖者との間で差があるためとは考えにくい現象である。

稿を終えるにあたり、終始、御懇篤な御援助を惜しまれなかった本学付属病院救命救急センター、大塚敏文教授、山本保博助教授、須崎紳一郎助手に深謝申し上げます。

また、尿の分析を御手伝いただいた衛生学・公衆衛生学教室、高橋眞利子、真壁明子両主任研究技術員に感謝申し上げます。

最後に温かい御激励をいつも惜しまれなかった当教室の柚木齊教授に心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) 久永直見, 竹内康浩, 馬淵千之: 接着剤吸入遊び後に polyneuropathy 及び再生不良性貧血を発症した例。産業医, 17, 500~501, 1975.
- 2) 井上俊, 池田正之, 緒方正名, 斉藤和雄, 桜井治彦, 竹内康浩, 原一郎, 松下敏夫, 久永直見, 小野雄一郎, 岩田全充, 熊井美保, 小泉昭夫: わが国における工業用有機溶剤の使用の実態に関する調査研究。産業医, 26, 518~538, 1984.
- 3) 太田富雄, 和賀志郎, 半田隆, 斉藤勇, 竹内一夫, 鈴木二郎, 高久晃: 意識障害の新しい分類法試案, 数量的表現(III 群 3 段階方式)の可能性について。脳神外科, 2, 623~627, 1974.
- 4) Bosnes, R.W. and Tausky, H.H.: On the colorimetric determination of creatinine by the Jaffé reaction. J. Biol. Chem., 145, 581~591, 1945.
- 5) 竹内幸子, 坂井公, 池谷由美子, 荒木高明, 中尾耕一, 柳原進: 液体クロマトグラフによる尿中馬尿酸およびメチル馬尿酸の分離定量法についての検討。産業医, 28, 455~461, 1986.
- 6) Williams, K.T.: Detoxication Mechanisms; The Metabolism and Detoxication of Drugs, Toxic Substances and After Organic Compounds. 2nd ed., Chapman and Hall, Alva, England, 1959.
- 7) Matthews, C.E.M.: The theory of tracer experiments with ^{131}I labelled plasma proteins. Phys. Med. Biol., 2, 36~53, 1957.
- 8) 山岡清: マイコンによる薬物体内動態解析法。南江堂, 東京, 1986.
- 9) 工藤靖夫, 飯村攻: シンプレックス法を用いたマイクロコンピュータによる非線型最小二乗法の解析。呼吸と循環, 34, 1181~1186, 1986.
- 10) Nelder, J.A. and Mead, R.: A simplex method for function minimization. Computer J., 7, 308~313, 1965.
- 11) Tallarida, R.J. and Jacob, L.S.: The Dose-response Relation in Pharmacology. Springer, Heidelberg, 1979.
- 12) Muller-Schauenburg, W.: A new method for multi-component pharmacokinetic analysis; The eigenvector decomposition principle. Eur. J. Pharmacol., 6, 203~206, 1973.
- 13) Bozler, G., Heinzel, G., Koss, F.W. und Wolf, M.: Modellentwicklung in der Pharmakokinetik. I. Teil: Allgemeine Strategie. Arzneimittelforsch., 27, 897~900, 1977.
- 14) Wolf, M., Heinzel, G., Koss, F.W. und Bozler, G.: Modellentwicklung in der Pharmakokinetik. II. Teil: Verallgemeinerte theoretische Darstellung der Vollständigen Integration linearer Kompartimentmodelle beliebiger Struktur. Arzneimittelforsch., 27, 900~917, 1977.
- 15) 労働省, 労働基準局編: 労働衛生のしおり(昭和61年版)。p. 120~128, 中央労働災害防止協会, 1986.
- 16) 福島哲仁, 阿部頤治, 中川昭生, 吉田暢夫, 山根洋右: 塗装業者の有機溶剤による急性中毒死の 1 例。産業医, 28, 130~131, 1986.
- 17) 緒方正名, 佐伯孝雄, 吉良尚平, 長谷川享, 渡辺昌祐: マウス組織中のトルエンの分布。産業医, 16, 23~25, 1974.
- 18) Sato, A., Nakajima, T. and Fujikawa, Y.: Determination of benzene and toluene in blood by means of syringe-equilibration method using a small amount of blood. Br. J. Ind. Med., 32, 210~214, 1975.
- 19) 吉良尚平, 泉武寛, 緒方正名: 有機溶剤代謝産物の尿中排泄に及ぼす肉体重荷の影響。産業医, 24, 354~359, 1982.

(受付: 1988 年 8 月 25 日)