短 報

芳香族炭化水素の分配比と生物活性の
関係についてRelationship between Partition Coefficients
and Biologic Actions of Some Aromatic
Hydrocarbons

前報¹⁾において10種類の芳香族炭化水素の水、血液、オリーブ油に対する溶解度(液/気分配比)について述べた。ここではこれらの溶剤について、構造と分配比、および生物活性と分配比の関連について論じてみたい。

分配比の加成性 Table 1 に各溶剤の分配比を示した。オリーブ油/水分配比を P で表わす。 P には加成性が認められる。Fujitaら²⁾ に従いつぎのように定義する。

$$\pi_X = \log P_{C_6H_5CH_2CH_2X} - \log P_{C_6H_5CH_2CH_3} \quad (1)$$

すなわち π_X はある物質の分配比における X 基の重みを意味するもので、当然 $\pi_H = 0$ を仮定している。Table 1 の $\log P$ を式(1)にあてはめ、その計算結果をTable 2 に示した。 π_{CH_3} は $\log P_{o-xylene} - \log P_{toluene}$ を除くと0.53~0.57の範囲で一致する。アルキル基が分枝する($\pi_{-CH_2CH_2CH_3}$ と $\pi_{-CH(CH_3)_2}$)と π が小さくなり、二重結合が入る($\pi_{-CH_2CH_3}$ と $\pi_{-CH=CH_2}$)とやはり π が小さくなる。これは octanol/水分配比についての Hansch の報告³⁾ に一致する結果である。

分配比と生物活性 作用物質の水と油との間の分配が生体外相(exobiophase)と作用点のある生体内相(biophase)との間の分配と平行する、換言すれば油/水分配比が生物活性に比例する、という有名な Meyer-Overton 則以来、分配比はいろいろな物質の構造-活性相関の研究に応用されてきた。たとえば Hansch は種々の麻酔剤のオタマジャクシ麻酔作用、バルビツール誘導体のマウスにおける代謝など油(*n*-octanol)/水分配比に依存する117例の生物活性を報告している³⁾。

われわれは benzene, toluene, *m*-xylene について分配比(血液/気、油/気、油/水)と生物活性との関係を見るためにつぎのような吸入実験を行なった。健康な男子5名に25 ppm (0.08 mg/l) の benzene, 100 ppm (0.38 mg/l) の toluene, 150 ppm (0.67 mg/l) の *m*-xylene の混合溶剤蒸気を2時間吸入させ、吸入中と吸入終了後の各溶剤の血中濃度の時間経過を追跡した。実験の方法はすでに報告^{4,5)} したとおりである。吸入終了後2時間以降の血中濃度の推移はつぎのように表わすことができた (Fig. 1)。

Table 1. Partition coefficients at 37°C.

Solvent	Blood Air	Water Air	Oil Air	Oil Water	log P^*
Benzene	7.8	2.78	492	177	2.25
Toluene	15.6	2.23	1471	659	2.82
Ethylbenzene	28.4	1.69	3791	2243	3.35
Propylbenzene	47.0	1.30	9775	7519	3.88
<i>o</i> -Xylene	31.1	2.63	4360	1658	3.22
<i>m</i> -Xylene	26.4	1.66	3842	2314	3.36
<i>p</i> -Xylene	37.6	1.57	3694	2353	3.37
Cumene	37.0	1.44	6215	4316	3.64
Styrene	51.9	4.68	5465	1168	3.07
Allylbenzene	50.9	3.55	8049	2267	3.36

* P = oil/water partition coefficient.

Table 2. Additivity of partition coefficients.

X	Calculation	π_X
C_6H_5	$\log P_{\text{benzene}}$	2.25
CH_3	$\log P_{\text{toluene}} - \log P_{\text{benzene}}$	0.57
CH_3	$\log P_{\text{ethylbenzene}} - \log P_{\text{toluene}}$	0.53
CH_3	$\log P_{\text{propylbenzene}} - \log P_{\text{toluene}}$	0.53
CH_3	$\log P_{\text{isopropylbenzene}} - \log P_{\text{toluene}}$	0.40
CH_3	$\log P_{\text{tert-butylbenzene}} - \log P_{\text{toluene}}$	0.54
CH_3	$\log P_{\text{isobutylbenzene}} - \log P_{\text{toluene}}$	0.55
$CH(CH_3)_2$	$\log P_{\text{isobutylbenzene}} - \log P_{\text{toluene}}$	1.39
$CH=CH_2$	$\log P_{\text{styrene}} - \log P_{\text{toluene}}$	0.82
$CH=CH_2$	$\frac{1}{3} \times \log P_{\text{styrene}}$	0.75
$CH_2CH=CH_2$	$\log P_{\text{allylbenzene}} - \log P_{\text{toluene}}$	1.12

$$y_{\text{benzene}} = 0.056 e^{-0.214t} \quad (2)$$

$$y_{\text{toluene}} = 0.199 e^{-0.179t} \quad (3)$$

$$y_{\text{m-xylene}} = 0.567 e^{-0.270t} \quad (4)$$

ただし y は血中濃度 (mg/l), t は時間 (hr). ところでわれわれの three-compartment model⁶⁾ を用いて血液と生体内各組織が平衡に達した時点 ((2), (3), (4) の $t=0$ に相当する) に体内に存在する溶剂量は benzene 37, toluene 195, *m*-xylene 850 mg となる。これと吸入気中濃度との比をとると benzene 463, toluene 520, *m*-xylene 1,269 となり、同じ濃度の溶剤を吸入したときには *m*-xylene > toluene > benzene の順で吸収量が多いということになる。式(2)~(4)の血中溶剤の消

Fig. 1. Time courses of blood concentrations of benzene, toluene and *m*-xylene during and after the exposure.

失速度からわれわれが報告した方法^{5,6)}で3溶剤の metabolic clearance を推定すると benzene 92, toluene 147, *m*-xylene 381 l/hr となる。すなわちこの吸入実験の結果は血液/気, 油/気, あるいは油/水分配比の大きい溶剤ほど吸収されやすく, かつ代謝も受けやすいことを示唆している。

分配比と許容濃度 有機溶剤の毒性には麻酔作用あるいは刺激作用などほとんどの有機溶剤に共通して認められる構造非特異的な急性毒性と一部の溶剤にのみ認められる構造特異的な毒性 (たとえば benzene による骨髄機能障害など) が知られている。このうち, 構造非特異的な急性毒性の一つである麻酔作用は油/気あるいは油/水分配比に比例すると考えてよい^{3,7,8)}。許容濃度と分配比の関係については Morgan らが塩素化炭化水素の TLV (ACGIH) と血清/気分配比との間に比例関係の存在することを報告している⁹⁾。われわれも14種の塩素化炭化水素の TWA (ACGIH) が log-log scale で血液/気分配比に逆比例することを確認している¹⁰⁾。現在, 日本産業衛生学会が勧告している許容濃度は benzene 10, toluene 100, xylene 150 ppm である。benzene はその特異的な慢性中毒例の存在からして低い許容濃度の勧告は当然である。しかし特異的な毒性の知られていない toluene と xylene についていえば, 吸収されやすく, 生物活性が高いという報告 (急性毒性は xylene > toluene¹¹⁾) もある xylene の許容濃度が toluene よりも高いということは納得し難い。xylene の蒸気圧が toluene のそれよりもかなり低いということを考慮すればなおさらである。分配比 (血液/気, 油/気あるいは油/

水) を考慮に入れば xylene の許容濃度は toluene よりも低く定められることが望ましいと考える。

このように分配比は, まだ許容濃度の勧告がなされておらず, 作業現場あるいは実験室におけるデータが不足している溶剤 (cumene, ethylbenzene など) の許容濃度を定める際に判断基準の一つになりうるのではあるまいか。

文 献

- 1) 佐藤章夫, 中島民江: 芳香族炭化水素の水/気, 血液/気, 油/気, 油/水, 油/血液分配比, 産業医学, 19: 132—133, 1977.
- 2) Fujita, T., Iwasa, J. and Hansch, C.: A new substituent constant, π , derived from partition coefficients, J. Am. Chem. Soc., 86: 5175—5179, 1964.
- 3) Hansch, C.: Quantitative structure-activity relationship in drug design, in "Drug Design" Vol. 1 ed. by E. J. Ariens, 271—342, Academic Press, New York, 1971.
- 4) 佐藤章夫: ガスクロマトグラフ平衡法による血中ベンゼン, トルエン, *m*-キシレンの定量, 産業医学, 13: 173—179, 1971.
- 5) Sato, A., Nakajima, T., Fujiwara, Y. and Hiro-sawa, K.: Pharmacokinetics of benzene and toluene, Int. Arch. Arbeitsmed., 33: 169—182, 1974.
- 6) Sato, A., Nakajima, T., Fujiwara, Y. and Murayama, N.: A pharmacokinetic model to study the excretion of trichloroethylene and its metabolites after an inhalation exposure, Br. J. Ind. Med., 34: 56—63, 1977.
- 7) Eger, E. I., II, Brandstater, B., Saidman, L. J., Regan, M. J., Severinghaus, J. W. and Munson, E. S.: Equipotent alveolar concentrations of methoxyflurane, halothane, diethyl ether, flu-roxene, cyclopropane, xenone and nitrous oxide in the dog, Anesthesiology, 26: 771—777, 1965.
- 8) Miller, K. W., Paton, W. D. M., Smith, E. B. and Smith, R. A.: Physicochemical approaches to the mode of action of general anesthetics, Anesthesiology, 36: 339—351, 1972.
- 9) Morgan, A., Black, A. and Belcher, D. R.: Studies on the absorption of halogenated hydrocarbons and their excretion in breath using ³⁶Cl tracer techniques, Ann. Occup. Hyg., 15: 273—282, 1972.
- 10) 未発表
- 11) Browning, E.: Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents, 80, Elsevier, Amsterdam, 1965.

佐藤章夫, 中島民江

信州大学医学部衛生学教室

Akio SATO and Tamie NAKAJIMA

Department of Hygiene, Shinshu University Faculty of Medicine, Matsumoto, 390 Japan

昭和52年1月18日受付

通信先: 佐藤あて, Reprint requests to A. Sato