原 著

p-tert-Butylphenol (PTBP) 使用職場における PTBP 曝露評価

高坂 祐夫*, 上田 照子*, 吉田 宗弘*
原 一郎*

ASSESSMENT OF OCCUPATIONAL EXPOSURE TO *p*-tert- BUTYLPHENOL IN SYNTHETIC RESIN FACTORIES

Masao KOSAKA,* Teruko UEDA,* Munehiro YOSHIDA*
and Ichiro HARA*

Two cases of occupational vitiligo were observed in a resin factory where *p*-tert-butylphenol (PTBP) has been used as a starting material or an intermediate of synthetic resin. In this resin factory (A shop) and another resin factory (B shop), occupational exposure to PTBP was assessed in workers charging this chemical into the reaction vessel by means of a gas-chromatographic measurement of the environmental PTBP concentration and their urinary PTBP excretion. Assessment in A shop was made after the working condition was partly improved.

Geometrical mean values of 8 h-time-weighted-average (8 h-TWA) of PTBP in air near the charger's breathing zone (personal air) were 0.215 mg/m³ in A shop and 2.12 mg/m³ in B shop. Continuous measurements of PTBP concentration in some stationary air of the shops showed that the maximum environmental PTBP values occurred during charging.

Urinary PTBP concentration was increased to the maximum values 2 to 4 h after charging of this chemical and then rapidly decreased. Biological half-lives of urinary PTBP were estimated as 4.4 h in A shop and 4.8 h in B shop. The urinary PTBP concentration was correlated to 8 h-TWA of PTBP in the personal air. In particular, PTBP in urine collected at the end of the shift showed an excellent correlation to PTBP in the personal air ($r=0.84$, $n=9$, A shop; $r=0.88$, $n=11$, B shop).

These results indicate that biological monitoring using urinary PTBP concentration is a suitable means of assessing exposure to this alkylphenol and the urine collected at the end of shift is the best sample for monitoring. In addition, the present environmental and urinary PTBP values were compared with those described in the literature and the relation of the occupational vitiligo with PTBP exposure is discussed.

Key words: *p*-tert-butylphenol; occupational vitiligo; personal exposure; urinary excretion; biological monitoring

I. 緒 言

p-tert-Butylphenol (PTBP) は油溶性フェノール樹脂 (接着剤, インキ, ワニスなど), 各種合成樹脂変性などに用いられている。本物質による皮膚白斑症の発生の報告は1962年に始まり¹⁾, 西ドイツの労働環境の許容濃度

の提案理由(1981年)には14文献が引用されているが²⁾, その後もさらに数編の報告が見いだされる³⁻¹⁷⁾。その発生職場は, PTBPの製造が最も多く^{1,4,6-13)}, そのほかでは, 合成化学原料としてのPTBP使用職場^{8,11,14)}ならびにPTBP含有接着剤・消毒剤の使用¹⁵⁻¹⁸⁾である。しかし, 作業環境あるいは作業者の曝露の調査を含むものはごく少数であり^{1,6,13,14)}, その許容濃度も少数の提案はあるが^{2,13)}, いまだ確立されていない。

われわれはすでに, PTBP製造作業者における皮膚白斑症の発生を報告するとともに, その生物学モニタリ

* 関西医科大学公衆衛生学教室

平成2年11月16日受付

* Department of Public Health, Kansai Medical University

Received for publication, November 16, 1990

グの提案も行ってきたが^{8,9,13)}、最近 PTBP の使用職場における白斑症例を観察する機会があり、これを契機として PTBP などアルキルフェノールを使用している 2 工場について実態調査を行った。ここには、その症例を紹介するとともに、PTBP 使用職場における白斑症の発生と作業環境・作業者の PTBP 曝露状態、PTBP 曝露と尿中排泄の量的・時間的關係ならびに曝露評価のための生物学的モニタリングの方法について報告する。

II. 調査対象と作業概要

A, B の 2 工場を PTBP 曝露調査の対象とした。PTBP の化学的ならびに物理学的性質を Fig.1 に示した。なお、白斑症が発生したのは A 工場であり、PTBP 取り扱い作業 3 名中 2 名に発生した。

p-tert-butylphenol

Molecular weight :	150.21
Melting point :	98 °C
Boiling point :	236.5 °C
Vapour pressure at 20°C :	175 mbar

Fig.1. Structure and chemical properties of PTBP.

Fig.2. Operation of charging PTBP into reaction vessel. (a) The worker is cutting a paper package of PTBP with a knife and charging the material into a vessel while holding the package in his hand. (b) The flexible freight container containing PTBP is transferred by crane to the top of the vessel and opened and thereafter the content is charged to a vessel.

1. PTBP 取り扱い作業の概要

A, B の 2 工場における PTBP 取り扱い作業は紙袋またはフレキシブルコンテナ (flexible freight container 以下フレコン) 入り PTBP を反応釜へ投入する作業が主であった。反応釜投入作業の作業工程を以下に示す。

1) 紙袋入りの場合

投入作業に先立ち、1 回の投入量分の PTBP 紙袋 (25 kg 入り) をフォークリフトで反応釜近くに積み置く (袋内で PTBP が固着して塊になっている場合があり、この場合、作業者が袋の外部から金属製野球バットで殴り、塊を粉碎する (以下、砕塊作業))。投入作業者が 1 袋ずつ反応釜のそばまで引きよせ、カッターナイフで紙袋の口を切り、内容物を反応釜へ投入する (Fig.2 a)。投入作業終了後、空袋を束ね、整理する。

2) フレコン入りの場合

フォークリフトによりあらかじめ作業場内に搬入されたフレコン (PTBP 500 kg 入り、袋内で PTBP が固着して塊になっている場合、紙袋と同じ砕塊作業をする) をクレーン操作により反応釜の上部まで移動させフレコンの底部分に設けられた排出口の紐を解きバッグ内の PTBP を反応釜へ投入する (Fig.2 b)。投入作業終了後、フレコンをクレーンから降ろし、折りたたんだ後作業場外へ搬出する。なお、この 1)、2) の作業は 1 名ないし 2 名 1 組の作業者で実施されていた。

2. 調査対象工場の概要

1) A 工場

合成接着剤原料として紙袋入り PTBP を 1 日 1 ~ 2 トンを 2 ~ 4 回 (500 kg / 1 回) に分けて反応釜に投入

作業を行う。1回の投入作業に要する時間は約10～15分、1日の投入作業時間は40～60分である。投入作業は午後実施されていた。なお、投入作業は1名の作業員により連日行われている（休日のみ他の作業員が実施）。投入作業時の作業員の服装はヘルメット、防護眼鏡、防毒マスクを装備し、通常の作業衣の上にビニール製雨合羽上下およびゴム手袋、ゴム長靴を着用している。作業員は投入以外の作業時間も同じ作業場内で他の作業を行っている。なお、白斑症発生当時はヘルメット、防毒マスクを着装し、通常の作業衣、軍手で投入作業を実施していた。

当工場では白斑発生後、1次改善策として釜投入口付近の強制換気装置の設置、床面の撒水、防護衣の着用などの作業環境改善がなされ、さらに2次改善として紙袋による投入作業をフレコンに転換した。われわれの調査は1次改善以降から実施した。

2) B工場

合成樹脂原料として紙袋入りPTBP 0.5～1トンを経1～2回に分けて反応釜に投入作業を行う。1回の投入作業に要する時間は約10～15分、1日の投入作業時間は20～30分である。投入作業の頻度は1か月に2～3回である。投入は作業員2名が1組となり、午後実施されていた。投入作業時の作業員の服装はヘルメット、綿製作業衣上下、安全靴、ゴム手袋を着用し、マスクの装着はない。曝露防止の環境対策は特に取られていない。

III. 曝露状況調査方法

調査は連続した2ないし3日間を1調査期間とし、A工場で計4回、B工場では計3回、の調査を実施した。

1. 作業環境濃度の測定^{6,13)}

作業環境濃度の測定方法の概要は以下のとおりである。

1) 作業員の個人曝露濃度の測定

PTBP 取り扱い作業員（以下、投入作業員：A工場1名（延べ8名）、B工場2名（延べ6名））および同じ作業場内で他の作業に従事する作業員（他作業員：A工場4名（延べ11名）、B工場2名（延べ6名））の呼吸域でポータブルポンプ（Shibata Model MP30CF および Dupont Model P2500）に接続したマイクロインピンジャ中の ethanol に環境空気を採取した。吸引速度 1～1.5 l/min であった。採取は両作業員の就業時間中連続して実施し、投入作業員では作業ごとに個別に採取した。採取試料はガスクロマトグラフィー（GC）で定量（後述）し個人曝露濃度とした。また、得られた個人曝露濃度が

ら8時間時間加重平均値（Time Weighted Average 以下 TWA）を算出した。

2) 作業環境濃度の測定

上記1)に並行して、作業場内3～4箇所投入作業ごとに作業中とその前後について作業環境空気を採取した。測定時間はおおのおおよそ10～30分間であった。採取試料はGCで定量（後述）し投入作業前、作業中、作業後の作業環境濃度とした。

2. 尿の採取

各作業員とともに作業開始から24時間、排尿ごとに全量をポリエチレン瓶に採取し比重測定の後、分析まで-20℃で保存した。

3. 試料分析方法

得られた尿および環境試料は前報⁹⁾と同じ方法により分析した。概要は以下のとおりである。

1) 試薬

PTBP は（和興純薬工業製、試薬特級）をGCにより不純物のピークのないことを確認して用いた。その他の試薬は市販特級品を用いた。

2) 分析方法

(1) 尿の前処理方法：尿中PTBP代謝物の分析は、テフロンねじ蓋付の試験管に尿2.5 ml および濃 H₂SO₄とともに水浴上100℃1時間の加熱を行った。水解溶液は15 ml の ether で3回抽出、ether 層を合わせ水浴上40℃で ether を除去した後、抽出残渣を acetone に溶解させ、GC 分析試料とした。なお、水解処理前のいずれの尿にも遊離のPTBPは検出されなかった。

(2) GC 分析条件：機種、Shimadzu GC9A 水素炎イオン検出器付；カラム、glass column 3 mmφ×2 m；充填剤、5% polyethyleneglycol chromosorb W (AW-DMAC) 60-80 mesh；injection temperature, 240℃；detector temperature, 240℃；column temperature, 210℃；H₂, 0.6 kg/cm²；air, 0.4 kg/cm²；N₂ flow, 60 ml/min。

IV. 結 果

1. 症 例

A化学工場において、プラスチックの分子量調節剤としてPTBPを使用していた。1984年5～6月から3名の構内下請作業員が、反応釜への投入作業に従事し始め、約2年後に2例の皮膚白斑症が発生した（Fig.3は1986年6月の所見）。

症例 1. F. KA. 52 歳, 男

1984年6月からPTBP 取り扱い開始。1986年1月、

Fig.3. Vitiligo on the hands and foot of a charging operator in the synthetic resin factory (case 1).

両手背・両足背に、夜は眠れないほどの強いかゆみを生じ、2～3日後に、その部分が白くなった。同年4月21日、受診。両手背に白斑を認め、かつその周辺部に接触皮膚炎様の皮疹を認めた。血液では白血球数および好中球の軽度増加が見られたが、その他の一般臨床所見は特に異常を認めなかった。治療は、オクソラレン軟膏塗布、強力ミノファゲン注射、ビタミン B₂、B₆ 投薬、皮膚炎部位にはステロイド軟膏の塗布が行われた。6月4日から白斑部に太陽灯照射併用。経過は慢性であったが、同年12月まで同治療を続けた結果、翌1988年1月からは、白斑は縮少かつ軽度となったので、オクソラレン軟膏塗布のみとし、1990年1月末には白斑も消失したので治療を打ち切った。

症例 2. H. KI. 52 歳, 男

1984年5月から PTBP 取り扱い開始。1986年3月、両手背・足背にかゆみを覚え、その2～3日後に白くな

っているのに気付いた。同年4月18日初診。両手背のかゆみと白斑があったが、血液には変化は認められず、また一般臨床所見にも特に異常は認めなかった。同年4月18日から7月28日まで、オクソラレン軟膏塗布と太陽灯照射を継続。1988年12月の再診時には完全に治癒していた。

2. 作業環境濃度測定の結果

Fig.4 に A, B 2 工場の作業環境濃度および投入作業者の個人曝露濃度（投入作業中）と 24 時間尿中 PTBP 排泄総量を、Table 1 に両工場における取り扱い荷姿別に、投入作業者および他作業者の TWA を示した。あわせて作業環境濃度の平均値についても示した。

Fig.4 に見られるように、その環境濃度は両工場ともすべての測定時点で PTBP が検出され、投入作業前に比べて投入作業中、作業後にも濃度が高くなる傾向を示した。これらの PTBP 使用工場では仕込み作業が環

Fig.4. Variation of environmental PTBP and urine PTBP in air in a stationary point of the working room before (a), during (b) and after (c) charging into the reaction vessel (mg/m^3). (d) PTBP in air near the breathing zone of workers during charging (mg/m^3). (e) Total amount of PTBP in urine during 24 h after start of shift (μg). (—: Indicate geometric mean)

Table 1. PTBP concentration in PTBP handling work shops.

Work shop	Kind of work	Kind of package	Personal sampling ^a				Stationary sampling			
			<i>n</i> ^b	GM ^b	(GSD) ^b	Range ^b	<i>n</i>	GM	(GSD)	Range
A	charge	paper	6*	0.049	(0.129)	0.037-0.172	28	0.061	(0.415)	0.001-0.439
			11**	0.037	(0.344)	0.010-0.084				
	charge	flecon ^d	2* ^c	0.022, 0.012			17	0.013	(0.489)	0.001-0.069
B	charge	paper	8*	0.168	(0.381)	0.058-0.444	32	0.846	(0.382)	0.011-5.863
			6**	0.037	(0.288)	0.011-0.066				

^a Time-weighted average intensity. ^b *n*, Number of examinees or determinations; GM, geometric mean (in mg/m^3); GSD, geometric standard deviation; range, minimum and maximum values (in mg/m^3) observed. ^c Individual values are shown. ^d Flexible freight container. * PTBP handling worker who charges the vessel with the chemical. ** Other workers who are engaged in other works at the same working floor.

境濃度に大きく影響を与えていることがわかる。また、作業後にも作業前に比べて高い濃度で環境中に検出され、仕込み作業の影響が作業後にも及んでいることが明らかとなった。図には示していないが、作業場内に積み置かれた袋詰 PTBP の付近での測定値が他の値と比較して高く、PTBP が袋から揮発していることが観察された。

A 工場での紙袋入り PTBP 取り扱い作業では、平均環境濃度 (mg/m^3) は、投入作業前 0.012, 作業中 0.112, 作業後 0.058 であった。また、投入時の個人曝露濃度は平均値で $0.215 \text{ mg}/\text{m}^3$ であった。図には示していないが環境濃度では、休憩室 $0.07 \sim 0.025 \text{ mg}/\text{m}^3$ が、個人曝露濃度として、PTBP 積みあげ作業では 0.057, 床面清掃作業 (ほうき使用) $0.110 \text{ mg}/\text{m}^3$ などが観察された。

フレコン入り PTBP 取り扱い作業では、その平均環境濃度 (mg/m^3) は投入作業前 0.006, 作業中 0.03, 作業後 0.008 であり、投入時の個人曝露濃度は平均 $0.063 \text{ mg}/\text{m}^3$ であった。図には示していないが休憩室の環境濃度は $0.060 \text{ mg}/\text{m}^3$ が検出された。

これらの値を紙袋での作業と比較した場合、環境濃度では $1/2 \sim 1/7$ であった。投入時の個人曝露濃度では $1/3$ であり、いずれもフレコン取り扱いで低値を示した。

B 工場では、環境濃度 (mg/m^3) の平均値は投入作業前 0.06, 作業中 1.93, 作業後 0.85 を示し、投入時の個人曝露濃度では平均 $2.12 \text{ mg}/\text{m}^3$ であった (Fig. 4)。また、図には示していないが PTBP 砕塊作業で個人曝露濃度 $0.113, 0.452 \text{ mg}/\text{m}^3$ が観察された。

Table 1 に見られるごとく、A、B 両工場ともにその TWA は他作業者に比べ投入作業者に高く、A 工場では 4.5 倍、B 工場では 1.3 倍であった。A、B 両工場を比較した場合、B 工場において投入作業者の TWA で 3.4 倍、作業環境濃度で 13.8 倍の高い値を示した。一方、他作業者の TWA は両工場ともに同じ値であった。

3. 尿中 PTBP 排泄

1) 尿中 PTBP 濃度の経時変化

Fig. 5(a), (b) に A、B 両工場での PTBP 取り扱い作業者の尿中 PTBP 排泄濃度の経時変化の 1 例を示した。縦軸は尿中排泄濃度を、横軸は採尿時刻を、また図中矢印は釜仕込み作業時刻と回数を示している。

図のごとく、排泄のパターンは両日ともに PTBP 取り扱い後、急激に増加し数時間後に排泄量は最高値を示し、以後減少し、翌朝の作業前の尿では低値もしくは検出されない。またこれらは、各工場の作業者の間でもほぼ類似したものであった。

Fig. 5. Typical changes of PTBP concentration in urine of workers. Charging operators in (a) A shop and in (b) B shop. ↓: Indicates times and hour of operation of charging. Urinary PTBP concentrations corrected to specific gravity 1.024.

これら作業者の尿中排泄濃度を半対数座標軸上に時間に対してプロットして生物学的半減期を求めたところ、A 工場では約 4.4 時間 (4.4 ± 1.7 時間, $n=11$), B 工場では約 4.8 時間 (4.8 ± 1.2 , $n=6$) が得られ、PTBP の生物学的半減期は比較的短いものであることがわかった。

2) 尿中 PTBP 排泄量と個人曝露量との関係

Fig. 6(a), (b) に、A、B 工場の投入作業者と他作業者から得られた始業時から翌朝 (始業時前) までの 24 時間の尿中 PTBP 総排泄量と対応する作業者の個人曝露量 ($\text{TWA} \times \text{作業時間}$) との関係を示した。なお、Fig. 6(a) の回帰直線は防護マスク着用者 (○) を除いたものである。

A 工場 (Fig. 6(a)) では、防護マスク着用者 (○) を含めた場合、曝露量と排泄量との相関は低く ($r=0.33$)、図のごとく防護マスクを着用していた作業者のマスク外の気中濃度から得られた曝露量に比してその尿中排泄量が高値を示していた。一方、マスク装着作業者を除いた場合、その回帰式は $Y=2.1X+33.7$ (Y : 尿中 PTBP

排泄量 X : $TWA \times$ 作業時間) が得られ、その相関は高い ($r=0.76$, $n=11$) のものであった。防護マスクを使用しない B 工場 (Fig. 6(b)) では回帰式 $Y=45.0X+75.9$ ($r=0.88$, $n=12$) が得られるが、A 工場作業者のそれと異なったものであった。

3) 各排泄時における尿中 PTBP 濃度と個人曝露量との相関

個人曝露量 ($TWA \times$ 作業時間) と各排泄時における尿中 PTBP 濃度との相関係数を Table 2 に示した。

Fig. 6. Correlation between personal exposure in workers and total excretion of PTBP in urine during 24 h. ●: workers without respirator, ○: workers with respirator. The equation of regression line was estimated from the values of workers without respirator.

Table 2. Correlation coefficient (r) of urinary PTBP with PTBP concentrations of PTBP exposed workers.^a

Work shop	Time of urine sample				
	At noon (12:00)	Post shift (16:30)	Night (18:00-20:00)	Before sleeping (22:00-23:00)	Preshift (8:00)
	r (n)	r (n)	r (n)	r (n)	r (n)
A	0.76** (8)	0.84** (9)	0.66 (9)	0.43 (8)	0.73** (9)
B	0.74* (11)	0.88** (11)	0.98** (11)	0.69** (11)	0.73 (11)

^a Linear regression analysis.

* $p < 0.10$, ** $p < 0.05$.

各尿から得られた PTBP 濃度は比重補正 (1.024) を行った。なお、防護マスク使用作業者のデータは分析から除外した。

A 工場では、0.43 (就寝前) から 0.84 (終業時) が得られた。B 工場で 0.69 (就寝前) から 0.98 (night) が得られた。表に見られるように、これら PTBP 取り扱い職場での曝露量と各排泄時における尿中 PTBP 濃度との相関は終業時の尿が高いことがわかる。

V. 考 察

PTBP による皮膚白斑症の発生は、その製造・使用現場において 1962 年に²⁾、これを含む殺菌剤使用者において 1970 年に¹⁶⁾報告されたのが始まりである。その後、さらに数編の報告があり、約 20 編の内外文献を見出すことができる。しかし、環境あるいは曝露の程度の調査をも行った報告は、きわめて少なく^{1,8,13,14)}、このためその許容濃度も少数の提案がなされているが^{2,13)}、いまだわが国では確立されたものはない。

PTBP による白斑症の発生職場としては、1) PTBP の製造、2) 合成樹脂などの原料としての PTBP の使用、3) PTBP 含有物質 (接着剤、消毒剤など) の使用の 3 種に分けられる。従事作業の明らかな PTBP による白斑症例の文献 16 編について検討すると、1) の製造作業における発生の報告が 10 編で最も多い。白斑症の発生率は平均 33% で症度も重く、作業別には、製品の袋づめが最も問題となっている。これまで著者らが発表してきたものも、この作業に関するものである^{6,8,9,13)}。

2) の PTBP を原料として使用する化学工場は、今回われわれが調査対象としたものであり、下記の内外 3 編の報告が見いだされ、白斑症の発生率は 27% であるが、その環境については 1 編¹⁴⁾にわずかな数値が示されているのみである。すなわち、猿田らは⁹⁾、PTBP とサリチル酸、オキシ塩化磷からサリチル酸フェニルを経て、サリチル酸アミドを製造 (この際 PTBP は回収) す

Table 3. Comparative data for exposure, excretion and vitiligo.

	Exposure*	Excreted PTBP in urine		Occupational vitiligo detected Number of patients/ Number of employees
		During 24 h* ¹	Mean concentration* ²	
Consumption of PTBP				
Ebner et al. ¹⁴⁾	0.12-0.96**	—	—	10/34
Present authors' measurement				
Work shop A	0.049	0.3	0.1	no vitiligo
Work shop B	0.168	8.9	9.2	no vitiligo
Production of PTBP				
Chumakov et al. ¹⁾	29(3-191)***	—	—	23/52
Ikeda et al. ¹³⁾	—	3.2	6.3 ^a	4/40
	—	1.4	2.2 ^b	no vitiligo
Kosaka et al. ⁶⁾	0.39	2.3	4.2	no vitiligo

* Time-weighted-average intensity. *¹ Geometric mean in mg, *² Geometric mean in $\mu\text{g}/\text{ml}$. ** Breathing zone concentration on charging. *** Not described. ^a Before improvement, ^b After improvement.

る工程の従事者 21 名中、5 名に白斑の発生を認めている。この報告では、曝露機会の多い者の発生率が高いが、曝露状況の詳細は記されておらず、曝露量も不明である。次に Goldmann ら¹¹⁾の報告した 12 症例のうち、8 名は PTBP の投入・攪拌、移し換え作業に従事していたが、曝露程度は明らかでない。Ebner ら¹⁴⁾は、PTBP とホルムアルデヒドなどの重合により、人工樹脂と塗料を造る工程の従事者約 34 名中、10 名に白斑症の発生を認めている。PTBP 曝露が大きいのは、30 kg 入りの袋から PTBP を重合釜へ投入する作業（1 回 1～2 時間）で、この際の作業呼吸域の PTBP 濃度は、0.12, 0.86, 0.96 mg/m^3 と報告している。しかし、この濃度での曝露時間ならびに TWA は示されておらず、尿中 PTBP 排泄量も測定されていない。なお、3) は、PTBP とホルムアルデヒドを含む接着剤、または PTBP とアミルフェノールを含む殺菌剤の取り扱い者に関するものである。このうち罹患率が示されているのは一報告のみで、靴修理作業者の 11% に白斑が認められている¹⁷⁾。

われわれは、PTBP 製造職場における白斑症の発生状況ならびに曝露評価のための尿中 PTBP 排泄量の調査を、1962 年以来行ってきたので^{8,9,13)}、製造-使用両職場の PTBP 曝露を比較検討するとともに、曝露評価方法についての検討も行った。

1. 製造職場と使用職場の比較 (Table 3)

製造職場特に袋づめ作業と使用職場を比較すると、文献的にも今回のわれわれの調査でも、使用職場の方が白

斑症の発生は低率である。これは、使用職場の方が作業者の PTBP 曝露量が小さいことによると考えられるが、両者の作業状況の差異も無視できない。すなわち、作業者の個人曝露濃度は、使用職場の方が高値を示す場合もあるが、それぞれの職場において高濃度を示す作業の一回の時間とその頻度は、次のように、使用職場の方が小さい。製造職場の袋づめでは、15～40 分×8～15 回/日、連日であるのに対し、使用職場の投入では、10～15 分×1～4 回/日で、連日でない場合もある。

製造、使用の両職場の気中 PTBP 濃度、作業者の曝露程度を数値的に比較できる情報は、Table 3 のごとくで、作業環境濃度については 3 報告、尿中 PTBP 排泄量については 2 報告を、過去に見いだすにすぎない。このうちでも、Chumakov らの示す平均 29 mg/m^3 (3～191 の範囲) の値は¹⁾、あまりに高値であるとの意見があり²⁾、またこの値は PTBP 製造時か、使用時のものか明確でない。したがって、製造職場については、気中濃度としてはわれわれの前報での数値⁹⁾、尿中量としては Ikeda ら¹³⁾ および前報⁹⁾ の数値を参照しうるのみである。他方、使用職場については、気中濃度としては Ebner ら¹⁴⁾ と今回の数値、尿中量としては今回の数値を用いうるのみである。

後に詳しく記しているように、PTBP の曝露評価には尿中 PTBP 排泄量の方が妥当であり、作業内容が等しい製造工場について 24 時間あたりの PTBP 排泄量を比較すると、白斑発生を示した工場での数値が最も大きい。一方、使用、製造の両職場を比較すると、使用職場

(特にB工場)の方が製造職場より大きい数値を見いだす場合もある。しかし製造職場が連日作業であるのに対して、B工場の作業は1か月に2~3回にすぎない。したがって白斑発生には尿中排泄量より推定される1日あたりの曝露量ばかりでなく、それが連日曝露であったかどうかとも重要な要件になると考えられる。

2. PTBP 使用職場における危険度評価と防止対策

以上のように、使用職場における白斑症発生率、PTBP 曝露程度は、製造職場よりは明らかに小さい。しかし前記のごとく、使用職場においても白斑症の発生が認められている。

このたびのA工場の症例は、曝露開始2年後に発症したことで、白斑発生の前に強いかゆみがあったこと、両側の手背、足背に限局的に生じていることが特徴である。PTBP 白斑の特徴として、少なくとも4~6か月の接触が必要であること、白斑の始まりは直接強い曝露を受けた部位(手、顔)、後には直接接しない広汎な皮膚面に対称的に生じることなどが知られている²⁾。また、その発生の機序は、体内に吸収されたPTBPの作用、外部からの直接皮膚付着による作用、ならびにこれらが複合した作用が知られている。このA工場の2例は、白斑発症の早期に治療・環境改善がなされ、直接接しない皮膚面に白斑が拡がらなかったもので、主として直接付着が原因であろうが、2年余にわたる、次のようなPTBPの体内吸収の影響も考えられる。

A工場における白斑発生に至るまでの作業環境の測定値はないが、工場管理者および患者からの情報を総合した結果、A工場の当時の作業状況は、B工場の紙袋取り扱い作業の現状とほぼ同じであり、1日の取り扱い量、投入回数はB工場のおよそ2倍であったと推定された。今回の調査において、B工場投入作業者のTWA×作業時間(min)は平均155.3が得られており、この値を基礎として投入時間を2倍して、A工場での白斑症発生当時のTWA×作業時間(min)値を推定すると、249.8程度となる。この値をB工場で得られたPTBP 曝露と尿中排泄量との関係式 $Y=45.0X+75.8$ を用いて計算すると、A工場での白斑症発生当時の尿中PTBP 排泄量は約11.3 mg が得られる。この値は現在の実測値(0.3 mg; Fig. 6) と比べて10倍以上のPTBP 曝露があったこととなり、Ikeda ら¹³⁾が報告した白斑を生じた製造職場の値(Table 3)をこえるものである。したがって、A工場の2症例には、直接付着のみでなく体内吸収の影響もあったと考えるのが妥当であろう。

次に今回の調査結果から、使用職場においてPTBP 曝露を大きくしている要因とその防止対策を考えると、

次のごとくである。

PTBP 使用工場では、仕込み作業中のみでなく作業後にも高い環境中PTBP 濃度が検出され、仕込み作業が環境濃度に大きく影響を与えている(Fig. 4)。また作業場内に積み置かれた袋からPTBP が揮発していることが観察された。B工場の個人のTWAと環境濃度がA工場に比べて高値であり(Fig. 4, Table 1)、この主な原因として、両工場における作業環境の整備状況の差異が認められた。すなわち、A工場では局所排気装置の設置に加えて、投入口そばにフレキシブルダクトを取り付けファンを補助的に用いて、PTBP 投入時に飛散するPTBP 粉塵を除去していた。また、二次発塵を防止するため作業場床面に常時撒水していた。

なお、荷姿による差異が見られ、紙袋よりフレコンによる方が、環境濃度、個人曝露程度が小さかった。以上のごとく、使用職場では、投入作業というPTBP 曝露程度の大きい作業の実施頻度が製造職場と比べて小さいことによって、PTBP の慢性影響としての白斑症の発生は少ないと判断される。しかし、白斑症発生の危険は残っており、上記の曝露機会の低減対策が必要である。

3. PTBP 取り扱い作業者の曝露評価方法

作業者への有害物曝露の指標として、気中有害物濃度の測定のほかに、生体試料中の有害物またはその代謝産物の測定を行う生物学的モニタリングが有意義であることはよく知られている。特に経皮吸収のある物質の場合は、環境あるいは個人曝露濃度の測定のみでなく、生物学的モニタリングの意義が大きい。PTBP については、前報^{8,12)}においてもその意義を示したが、今回の調査結果においても、次のごとく、PTBP の経皮吸収の存在と尿中PTBP 排泄量測定の意義が明らかとなった。

1) 個人曝露濃度と尿中排泄量との関係

A工場の防護マスク装着の投入作業者では、個人曝露量に対して尿中排泄量が高値を示す者が多かった(Fig. 6(a))。この作業者が投入作業中に装着していた防毒マスク内の空気中にPTBP は検出していないので、この作業者には気道以外から、すなわち経皮的なPTBP の体内吸収があったと推測される。

またA、B両工場について、マスクを着けていない作業者の尿中PTBP 排泄量と個人曝露量の回帰式を比較すると(Fig. 6)、A工場では($Y=2.1X+33.7$)であるのに対し、B工場では($Y=45.0X+75.8$)と大きく異なっていた。この差異の原因として、A工場に比べB工場に粉塵の発生が多いことを観察しており、PTBP の皮膚付着・経皮吸収量の差異が、この結果を生じたものと考えられる。一方、経口摂取については、この作業

観察から、PTBP 投入作業中、作業者は意識的に口を閉じて作業を行っており、その可能性はほとんど無視できるものと考えられた。

なお、著者らは前報でも経皮吸収の存在を示唆する結果を報告したが⁶⁾、オリーブ油に溶解した PTBP を実験的にヒトに塗布して PTBP が速やかに経皮吸収されることを、最近確認した（未発表資料）。

2) 生物学的半減期と曝露把握のための採尿時期

PTBP の尿中への排泄の生物学的半減期は短く、A 工場では約 4.4 時間、B 工場で約 4.8 時間が得られた。Ikeda ら¹³⁾ の PTBP 製造作業場における調査でも、その値は約 4 時間であり、ほぼ一致したものであった。

このように生物学的半減期の短い尿中代謝産物を用いて曝露評価を行う場合、尿試料の採取は曝露との時間的關係を十分考慮しなければならない。今回調査した PTBP 使用工場の作業者の場合、Fig.5 に示すごとく、24 時間尿を採取し、24 時間中に排泄された量をもって結果を表示する方法が最も正確ではあるが、作業者への負担などから考えて日常のモニタリングにとっては実際のでない。

そこで、各作業者の PTBP 曝露量と各排泄時における尿中 PTBP 濃度との関係を検討したところ、Table 2 のごとく PTBP への曝露と曝露後 2～4 時間（作業終了時）の尿中 PTBP 濃度との間には高い相関関係が存在し、この時期の尿が曝露状況をよく反映することがわかった。

PTBP による白斑症を防ぐための許容値としては、西ドイツで 0.5 mg/m^3 （経皮吸収に注意）が提案されているが、これは情報不足のため暫定的なもので、緊急に環境調査を含む系統的な現場調査が必要としている²⁾。他方、Ikeda らは尿中 PTBP 濃度 $2 \mu\text{g/ml}$ を生物学的許容値として用いることを提案した¹³⁾。今回のわれわれの調査結果から、許容値についての判断はできないが、使用職場においては、その曝露機会の頻度も考慮に入れる必要がある。

文 献

- 1) Chumakov NN, Bavanov GP, Smirnov AG. Vitiliginoid dermatoses in workers of phenol-formaldehyde resins works. Vestn Dermatol Venerol 1962; 36: 3-8.
- 2) Henschler D, ed. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 8. Lieferung. Wuerzburg: Verlag Chemie, 1981: 1-18.
- 3) 猿田隆夫, 中溝慶生. Para-tertiary Butyl Phenol による白斑症. 皮膚臨床 1974; 16: 161-170.
- 4) 飯島正文, 石橋康正. アルキルフェノール生産工場に見られた白斑症について（第1報）. 日皮会誌 1976; 86: 560.
- 5) 余 幸司. Para-tertiary butylphenol による白斑症の研究. 日皮会誌 1980; 90: 1129-1142.
- 6) Kosaka M, Ueda T, Yoshida M, Hara I. Urinary metabolite levels in workers handling *p-tert*-butylphenol as an index of personal exposure. Int Arch Occup Environ Health 1989; 61: 451-455.
- 7) 奥村雄司, 白井利彦. フェノール誘導体製作所に多発した白斑症. 日皮会誌 1962; 72: 556.
- 8) Hara I, Nakajima T. Studies on the leucoderma caused by alkylphenols. Proc XVI Int Congr Occup Health 1969: 635-636.
- 9) Malten KE, Seutter E, Hara I, et al. Occupational vitiligo due to parateritary butylphenol and homologues. Trans St John's Hosp Derm Soc 1971; 57: 115-134.
- 10) Rodermund OE, Wieland H. Vitiligoartige Depigmentierungen durch parateritiaeres Butylphenol. Z Hautkr 1974; 49: 459-465.
- 11) Goldmann PJ, Thies AM. Berufsbedingte Vitiligo durch para-tertiar-Butylphenol, eine Trias von Vitiligo, Hepatose und Struma. Hautarzt 1976; 27: 155-159.
- 12) James O, Mayes CJ, Stevenson CJ. Occupational vitiligo induced by *p-tert*-butylphenol, A systemic disease? Lancet 1977; II: 1217-1219.
- 13) Ikeda M, Hirayama T, Watanabe T, Hara I. GLC analysis of alkylphenols and phenylphenols in the urine of workers as a measure to prevent occupational leucoderma. Int Arch Occup Environ Health 1978; 41: 125-138.
- 14) Ebner H, Helletzgruber M, Hoefer R, et al. Vitiligo durch *p-tert*. Butylphenol. Derm Beruf Umwelt 1979; 27: 99-104.
- 15) Malten KE. Occupational eczema due to parateritary butylphenol in a shoe adhesive. Dermatologica 1958; 117: 103-109.
- 16) Kahn G. Depigmentation caused by phenolic detergent germicides. Arch Dermatol 1970; 102: 177-187.
- 17) Calnan CD, Cooke MA. Leucoderma in industry. J Soc Occup Med 1974; 24: 59-61.
- 18) Wozniak KD, Hamm G. Allergisches Kontaktekzem und vitigoartige Depigmentierungen durch parateritiaeres Butylphenol. Berufsdermatosen 1977; 25: 215-219.

著者への通信先：高坂祐夫，〒570 守口市文園町 1 関西医科大学 公衆衛生学教室 Reprint requests to Department of Public Health, Kansai Medical University, Fumizono-cho 1, Moriguchi, 570 Japan (M. Kosaka)