

# 有機溶剤特殊健診における尿中馬尿酸濃度上昇と塩化ベンゾイルの使用

榊原洋子<sup>1)</sup>, 久永直見<sup>1)</sup>, 中野博文<sup>2)</sup>, 鹿島聡子<sup>3)</sup>, 河合俊夫<sup>4)</sup>

【要旨】 X大学の有機溶剤特殊健康診断において、有機合成を専門とする40代男性教員の尿から14g/Lという高濃度の馬尿酸が検出された。これ以前の3年間の当該教員の尿中馬尿酸濃度 (g/L) は、古い順に0.72, 0.03, 1.0であった。当該教員に尋ねたところ、特殊健診前にトルエンの多量使用はないが、塩化ベンゾイルを用いた合成実験を行っていたこと、清涼飲料水の飲用と感冒薬内服の記憶は不明であることが判明した。刺激臭、強い皮膚・粘膜刺激があり、ACGIHは天井値0.5ppm (2.8mg/m<sup>3</sup>) としているが、日本では管理濃度、日本産業衛生学会許容濃度ともに設定されていない。ラットでは尿中代謝物は馬尿酸である。職場での曝露状況、曝露濃度と尿中馬尿酸濃度との関係などに関する十分な情報はない。そこで、今回、塩化ベンゾイルを使用した有機合成化学実験中の作業環境と作業者の尿中馬尿酸濃度等について検討したので報告する。

キーワード：塩化ベンゾイル、尿中馬尿酸、特殊健診、混合曝露、作業環境管理

## I. はじめに

トルエンに曝露されたヒトの尿からは、曝露量に対応した量のトルエン、馬尿酸、オルト-クレゾールが検出される。これらのうち馬尿酸は、有機溶剤中毒予防規則（以下、有機則）により、トルエン曝露労働者の特殊健康診断（以下、特殊健診）において、その濃度 (g/L) を測定することが義務付けられている。そして、有機則は、尿中馬尿酸濃度1 g/L以下を分布1、1 g/L超2.5 g/L以下を分布2、2.5 g/L超を分布3とすることを定めている。尿中馬尿酸濃度が1 g/L は約40ppmのトルエンに8時間曝露されたとき、2.5 g/L は約100ppmのそれに相当する<sup>1)</sup>。現在の日本のトルエンの管理濃度は20ppmである。

X大学でも、2004年以降、有機溶剤特殊健診を実施しているが、2010年1月の特殊健診において、有機合成を専門とする40代男性教員の尿から14g/Lという高濃度の馬尿酸が検出された。これ

以前の当該教員の尿中馬尿酸濃度は、2006年7月が0.72、2008年7月が0.03、2009年7月が1.0であった。当該教員の有機溶剤曝露の機会としては、①化学系の学生実習と②個別研究実験室で行われる学生と教員の専門研究実験があるが、トルエンに関しては主に②である。

そのため、高濃度の尿中馬尿酸が検出された理由について、当該教員に尋ねたところ、特殊健診前にトルエンの多量使用はないが、塩化ベンゾイル (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COCl) (以下、BC) を用いた合成実験を行っていたこと、清涼飲料水の飲用と感冒薬内服の記憶は不明であることが判明した。BCは、分子量140.567、蒸気圧0.4torr (20℃)、無色の可燃性液体で、試薬メーカーの発行するセーフティ・データ・シート (以下、SDS)<sup>2)</sup> では、空気に触れると分解し始め、ホスゲン・塩化水素と安息香酸になると記されている。またBCには、刺激臭、強い皮膚・粘膜刺激があり、ACGIH (米国産業衛生専門家会議) は気中濃度の許容限度の天井値を0.5ppm (2.8mg/m<sup>3</sup>) としている<sup>3)</sup> が、日本では管理濃度、日本産業衛生学会許容濃度ともに設定されていない。BCがラットに曝露したときの尿中代謝物は馬尿酸 (分子量179.173) である<sup>3)</sup> が、人におけるBC曝露と尿中馬尿酸濃度との関係に関する報告は、筆者らの文献検索の範囲では見つけられなかった。

2013年12月31日受理

<sup>1)</sup> 愛知教育大学保健環境センター

<sup>2)</sup> 愛知教育大学理科教育講座

<sup>3)</sup> 中央労働災害防止協会中部安全衛生サービスセンター

<sup>4)</sup> 中央労働災害防止協会大阪労働衛生総合センター

そこで、筆者らは、ヒトにおいてBC曝露濃度と尿中馬尿酸濃度との関係を明らかにすることを目的に調査を行ったので、報告する。

## Ⅱ. 方法

当該教員の研究室（図1）において、BCを用いる有機合成実験の際に、作業観察、研究室の空気中のBC濃度の測定、及び尿中代謝物測定を実施した。また、当該研究室の過去のトルエン使用量と作業環境測定結果ならびに当該教員の尿中馬尿酸濃度の推移も調査した。

研究室は、間口5m、奥行き7m、天井の高さ3.4mである。排気設備としては、窓側の壁に換気扇が1台、廊下側の壁際にドラフト（図1の▲）が1台ある。給気口としては廊下側のドアの下部にガラリが1個、廊下側ドアと天井との間にガラリが1個ある。ただし、前者のガラリは紙で塞がれている。また、窓側の天井近くに室内循環型の空調機（図1の▼）が1台ある。

### (1) 塩化ベンゾイル使用実験内容と被験者ならびに時間帯

調査は2回行った。

a.第1回調査： 2011年12月、糖とBCによるアセチルグルコサミン誘導体合成実験を22歳の女性Aが行った。実験時刻は13：23～13：36であった。使用したBCは355mgであった。22歳の女性Bをトルエンも含めて曝露のない対照とした。ドラフトと換気扇は稼働し、空調は停止していた。

b.第2回調査： 2012年5月、グリシンとBCによる馬尿酸合成実験を22歳男性Cが行った。実験時刻は13：18～14：40であった。使用したBCは1002mgであった。22歳の男性Dをトルエンも含めて曝露のない対照とした。ドラフトは稼働し、換気扇と空調は停止していた。

### (2) 被験者への事前注意

BC取扱者と対照者ともに、実験前日から当日まで、清涼飲料水、コーヒー、果汁、果実、風邪薬の摂取とトルエン曝露を禁止とした。

### (3) 塩化ベンゾイル気中濃度の測定

測定方法<sup>9)</sup>は、インピンジャー液体捕集法で、捕集材はm-キシレンである。測定は、定点（図1の①～④、図2）と作業者の呼吸域近傍（図1の⑤、図3）である。分析方法は、ガスクロマトグラフ法（GC-ECD:Agilent 7890A GC system）によった。ガス捕集時間は、1回目84分、2回目33分であった。

### (4) 尿中代謝物の測定

第1回と第2回の調査における採尿時刻は、それぞれ、前日が15：33と15：20、当日の作業前が11：59と11：03、実験直後が14：43と15：17、当日の夕方が16：52と17：18、翌日昼が13：00と11：30であった。測定項目は、尿中馬尿酸濃度、尿中クレアチニン濃度、尿比重である。分析方法は、高速液体クロマトグラフ法（GLサイエンス GL-7400/UV検出器）によった。

### (5) ドラフトへの付着物質の測定

実験終了後に、ドラフトの前面のガラスの外側

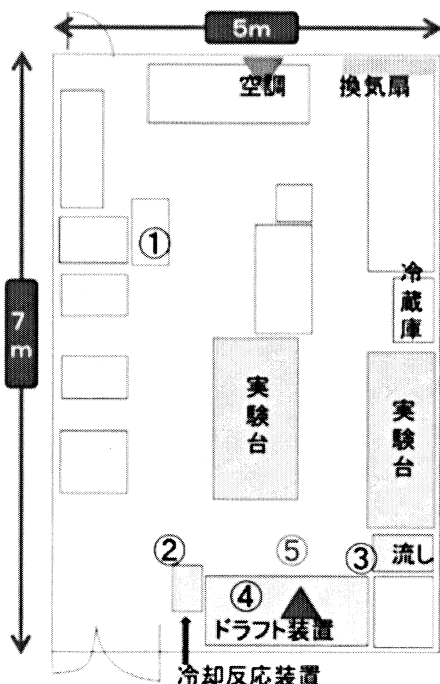


図1



図2



図3



図4

と内側の付着物質を酒精綿で拭き取り、メタノールとリン酸緩衝液を注入し、(4)と同じく高速液体クロマトグラフ法で分析した。拭き取り面積は、約900cm<sup>2</sup>である。

(6) 過去のトルエン使用量の推移

当該教員のPRTR調査への回答により調査した。

(7) 作業環境測定結果の推移

過去の作業環境測定の記録により調査した。

(8) 尿中馬尿酸濃度の推移

過去の特殊健診記録により調査した。

Ⅲ. 結果

(1) 塩化ベンゾイル気中濃度

第1回調査では、BC使用量355mgで、使用后、一時的だが、刺激臭を感知した。気中濃度は0.004~0.016mg/m<sup>3</sup>で低温反応槽付近①が最も高濃度であった。ドラフト内、及び低温反応槽での作業が多かった。

第2回調査では2倍以上の使用量であったが、ドラフト内⑤で0.002mg/m<sup>3</sup>検出されたほかは検出限界(0.001mg/m<sup>3</sup>)未満であった(図5)。

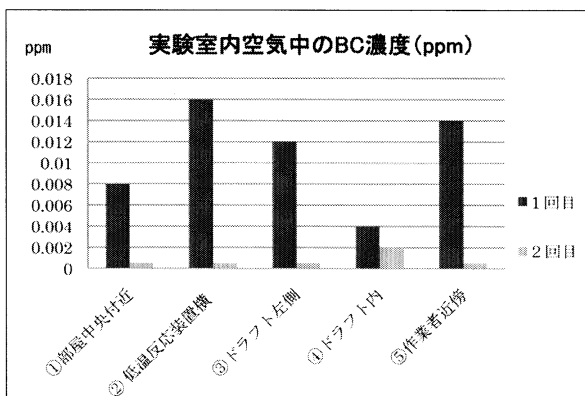


図5

(2) 尿中馬尿酸濃度

第1回調査での取扱者Aは、前日(作業21時間前)の尿中馬尿酸値が最も高く0.233g/Lであったが、作業直前は少し低くなり0.082, 作業直後、作業5時間後は同程度で次の日(作業24時間後)には0.125とわずかに上昇した。BC非取扱者Bは前日、作業直前、作業直後、作業5時間後まで、すべて検出限界未満(馬尿酸の検出下限値は、0.050g/L)であった(図6)。

第2回調査での取扱者Cは、前日検出限界未満、作業直前0.062, 直後0.082, 作業5時間後及び次の日は検出限界未満であった。非取扱者Dは、前日が0.093であったが、直前、直後、5時間後において全て検出限界未満であり、次の日0.107であった(図6)。

今回の実験では、作業者の尿中馬尿酸濃度は、BC取扱者と非取扱者ともに、1g/L(トルエンの場合の区分1の上限の値)以下であった。

(3) ドラフトへの付着物質

前面のガラスの内・外面ともに、BCは検出されず、安息香酸と不明ピークが検出された。安息香酸は、ドラフト内側で51μg/m<sup>3</sup>, 外側で29μg/m<sup>3</sup>であった。不明ピーク面積は、内側が外側より大

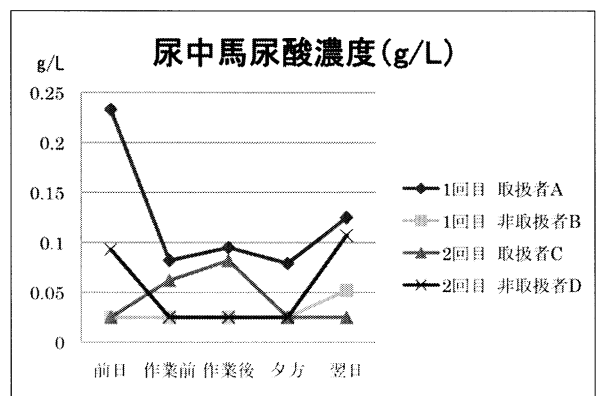


図6

きかった（結果は示さず）。

#### (4) トルエン使用量の推移

X大学で毎年実施されてきた「化学物質取扱実績調査」の結果を関連部局より提供いただいた。それによると、当該研究室の2005年から2009年までのトルエン年間使用量は5.5～7.5kgで大きな差はなかった。2010年度の特種健診で尿中馬尿酸は高濃度となったが、トルエンの年間使用量は4.2kgで、前年度の半量程度であった。2011年以降のトルエンの使用量は2.1kgで、2012年はさらに減少した（図7）。

#### (7) 作業環境測定結果の推移

当該研究室において、法規に則って2004年以来、年2回実施してきた作業環境測定の結果は、2013年12月まで、すべて第1管理区分（現在の管理の継続的維持に努める）であった。

#### (8) 尿中馬尿酸濃度の推移

2010年1月に異常な高濃度であったが、2010年7月では0.5であり、2011年1月に実施された測定では0.24であり、それ以降は、2011年7月が0.5、2012年1月が0.3、2012年7月が1.04、2013年7月が0.2と推移した（図7）。

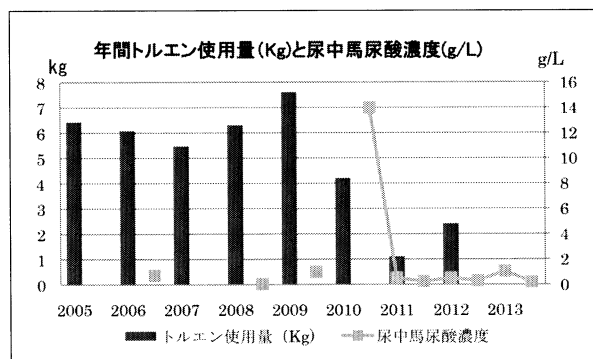


図7

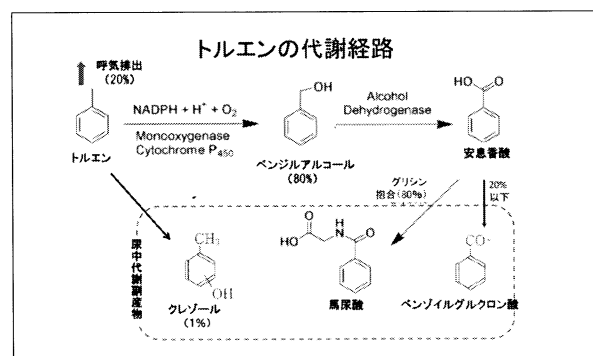


図8：参考資料（出典） 1, 11, 12

## IV. 考察

### (1) 塩化ベンゾイルに関する一般的な情報

BCは、別名ベンゼンカルボニルクロライド、ベンゾイルクロライド、 $\alpha$ -クロロベンズアルデヒドとも呼ばれ、労働安全衛生法施行令では、名称等を通知すべき有害物（別表第9第102号）に指定されている。産業界では、有機過酸化原料、染料原料、香料原料、その他有機合成用に幅広く利用されており、2007年の年間取扱量は8,700トンである<sup>5)</sup>。

IARC（国際がん研究機構）は、 $\alpha$ -塩化トルエン類（塩化ベンザル、ベンゾトリクロリド、塩化ベンジル）とBCの混合曝露については、グループ2A（ヒトに対しておそらく発がん性がある）に分類している。BCそのものについては、マウスの皮膚への投与で少数の皮膚腫瘍が発生、ならびに吸入曝露では腫瘍の有意な増加はなしとのデータを引用しているが、発がん性分類はしていない<sup>6)</sup>。

日本では、2か所のBC製造工場におけるがんの発生に関する報告がある<sup>7)</sup>。そのうちの1カ所では、1954～72年の間に、6～15年間、働いた従業員約20名から、1970～73年に3例の肺がんと1例の上顎の悪性リンパ腫の発症であり、もう1カ所では、BC及び過酸化ベンゾイル製造工場の従業員約40名から2例の肺がん（従業員期間5,17年）の発生である。吉村ら（1986年）は、その工場での主原料、原料中不純物、反応生成物のうち、BCとベンゾトリクロリド（BTC）に注目し、マウスを用いた吸入曝露実験を行い、BTCの室温及び50℃での吸入曝露において、高率の肺腫瘍（腺腫・腺癌）、皮膚腺腫（皮膚癌・乳頭腫）、悪性リンパ腫の発生が確認され、BCの吸入曝露においても、肺腫瘍（腺腫・腺癌）、皮膚腺腫（皮膚癌・乳頭腫）が少数だが発生したとし、BCにも弱い発がん性が認められたと報告している<sup>7)</sup>。

英国では、塩化トルエン類の製造で、BTC、塩化ベンザル、塩化ベンジル、BCへの曝露があった工場で、1961年から1970年の間に少なくとも6ヵ月間雇用された労働者に限定して、BC曝露のあった163名と非曝露作業員790名のコホート調査が行われた。その結果、1951年以前に採用され、曝露された労働者に呼吸器と消化器系の癌リスクの増加を認め、その原因は、毒性研究データからBTCの可能性が最も高いとされている。その後、1984年までのフォローアップ研究により、統計学的に有意な過剰肺がんおよびホジキン病の発生が認められている<sup>3)</sup>。

米国では、塩素化処理工場の男性従業員697名について、1943年から1982年までのコホート調査が行われた。コホートの大半は潜在的にベンゾトリクロリド、塩化ベンジル、BC等の曝露があり、トルエンの塩素化の工程と呼吸器がんの発生に関連が認められたと結論付けられている。しかし、その呼吸器がんによる過剰死亡をさらに分析すると、過剰死亡は15年以上の雇用期間の者に限られていた。本研究では、コホートを群分けしたときのサブコホートが少人数であること、喫煙、および多数の職業性有害因子曝露などの交絡因子の関与の可能性が指摘されている<sup>3)</sup>。

以上を総合的にみると、BCがヒトに対して強い発がん性を持つことはないが、弱い発がん性の可能性まで否定することはできないのではないと思われる。

本報告の冒頭に述べたACGIH（1995年）の許容限度の天井値0.5ppm（2.8mg/m<sup>3</sup>）は、眼、粘膜、気道に対する著しい刺激性を最小にするために設定されたものである。

日本では、化学物質による労働者の健康障害防止のために、平成18年度より、リスクの高い有害化学物質について特別規則による規制を行うこととされ、平成19年度には「化学物質による労働者の健康障害防止に係るリスク評価検討会」によって、BCを含む10物質のリスク評価が行われた。その検討会報告書によれば、BCに係る35の事業場対象（延べ50作業、350人）の曝露実態調査の結果、ACGIHの許容限度の天井値の10分の1以下であり、健康障害のリスクは低いと判定された<sup>5)</sup>。しかし、有害性が高いものであるため、労働安全衛生規則第576条、第577条、第593条、第594条等に基づく措置を講ずることにより、労働者へのリスクを未然に防ぐよう周知徹底することとされた（平成20年3月14日、基安発第0314001号）。

## (2) 塩化ベンゾイル曝露

今回、筆者らが行った2回の調査では、BCの気中濃度は、ACGIHの天井値（2.8mg/m<sup>3</sup>）の200分の1程度と低かった。これは、BC使用量が少なく、低温反応槽（-20℃）を用いた作業がほとんどであったことから、かすかに臭気はあったが揮発は抑制されていたものと考えられた。ヒトは、11.2mg/m<sup>3</sup>×1分間の曝露に耐えられない<sup>3)</sup>とされているが、今回の作業に立ち会った全員が強い臭いを感じることはなかった。とくに2回目の実験は、ほとんどがドラフト内作業であり、室内への拡散が防止されたと考えられる。気中濃度最高値0.016mg/m<sup>3</sup>の空気を33分間吸い続けても、尿中馬尿酸14g/Lを排出することはあり得ないと思われる。それは、次のような試算からである。ヒ

トは毎分4~7Lの空気を吸うが、仮に多めに毎分10Lとして、BC濃度0.016mg/m<sup>3</sup>の空気を33分間吸い、全て体内に吸収されたとすると、吸収BC量は0.016 mg/m<sup>3</sup> × 10L/分 × 33分 = 0.0053mgとなる。0.0053mgBCとは、0.0000377mmolであり、それが全て馬尿酸となって100mlの尿に排泄されたとしても0.068mg/Lである。よって、今回の調査の結果をもって、BCが尿中馬尿酸上昇の理由とすることはできない。ただし、当該教員によれば、BCの臭いが今回の調査時よりも強くすることもあったとのことで、そのような場合に尿中馬尿酸濃度が高まる可能性はあると考えられる。

実験終了後に、ドラフト前面のガラスの内・外面の付着物質を測定したところ、BCは検出されず、安息香酸と不明ピークを得た。安息香酸は、BCが空気中で水と速やかに反応し、安息香酸になり、結晶化しやすい<sup>2)</sup>といわれることと調和的である。不明ピークについては、トルエンなどの反応物の蓄積も考えられるので、今後の検討を要する。壁などの付着物質分析は、ある期間の曝露評価方法として有効と思われる。

## (3) トルエン曝露

当該教員によれば、2010年の尿中馬尿酸高濃度検出に先立つトルエン高濃度曝露はない。よって、尿中馬尿酸濃度の上昇の原因はトルエンではないと考えられる。

当該研究室の作業環境測定結果、当該教員の特殊健診における馬尿酸濃度の推移、ならびに当該研究室の年間トルエン使用量の推移を考え合わせると、少なくとも2010年以外の年度において高濃度のトルエンに長時間曝露されたことはなさそうで、明らかな慢性的健康影響を生じるようなことはなかったであろうと判断される。

## (4) その他の物質への曝露

飲食物や風邪薬の制限を受けた被験者4名の尿中馬尿酸濃度は、全2日間の経過中に上昇を示さなかった。清涼飲料水<sup>8)</sup>、クランベリー等の果実<sup>9)</sup>、医薬部外品ドリンク剤<sup>9)</sup>、コーヒー<sup>10)</sup>でも、尿中馬尿酸の増加が報告されている。また、感冒薬には安息香酸を含むものがあり、尿中に馬尿酸として排泄される。当該教員の記憶においてこれらの摂取の可能性が不明確であることから、実はこれらの摂取があつて、馬尿酸濃度が上昇した可能性も否定はできない。

## V. 結論

ヒトにおいてBC曝露濃度と尿中馬尿酸濃度との関係を明らかにすることを目的に調査を行ったが、今回の調査の結果をもって、BCが尿中馬尿

酸上昇の理由とすることはできなかった。その理由は、今回の2回の調査実験でのBC使用量は少なかったこと、加えてその作業の多くが低温に保たれていること、及び局所排気装置内で行われていたことで実験室内の発散程度が低く保たれ、作業員への曝露が少量であったことがあげられる。今回の2回の調査実験中のBC最高気中濃度は0.016mg/m<sup>3</sup> (0.003ppm) であるが、その空気を33分間吸入し、全BCが馬尿酸に代謝され一度に排出されたとしても、尿中馬尿酸1g/Lに達することは困難である。よって、BCのヒトにおけるBC曝露濃度と尿中馬尿酸濃度の関係は明らかにはできなかったが、調査の契機となった教員の尿中馬尿酸値上昇は、塩化ベンゾイル曝露によるとは言いがたいこと、当該教員の馬尿酸上昇の原因が、飲食物、風邪薬の摂取であった可能性も否定できないこと、今回の使用量・作業方法であれば、気中濃度は、ACGIH 天井値 (2.8mg/m<sup>3</sup>) の200分の1以下には抑えられることが明らかになった。BCには皮膚や眼への極めて強い刺激性や特有のにおいがあり、自主的に大学実験室での化学実験では実験室内での発散抑制や曝露防止対策が取られていることが少なくないと思われるが、作業環境管理、作業管理を含む労働衛生管理に、実際のBC使用に則した本事例は参考になるであろう。

ただし、今回の検討では明らかにできていない課題が他にもある。2点あげるとすれば、ひとつ目は、この研究室には安全衛生情報が十分でない類似化学物質 (塩化ベンジル、塩化ベンザル、臭化ベンジル、クロロギ酸ベンジル、臭化ベンゾイル等) もあり、使用量、使用頻度は多くないが、注意が必要である。

2つ目は、BCの複合曝露における発がん率増加への寄与と代謝機序である。一般にBCは、求電子的なベンゾイル化剤としての反応性を示すことが知られており、さまざまな物質のアミノ基、ヒドロキシル基と反応しやすく、反応生成物質のベンゾイル基となる。BCの求電子的な反応性の高さは、機能的タンパク質や核酸塩基等とも反応しやすいことが推察され、BCの多量曝露は通常とは異なる代謝機序の原因になり得るのではないかと懸念される。また、生成物質のベンゾイル基は、他のアシル基と比べて外れにくい (= 保護基となる) 性質が知られている。ベンゾイル化された反応物の安定性が向上する (= 分解され難い) 性質をもつことを併せて考えると、さらなる懸念が浮かび上がる。BCに曝露した生体中において、BC以外の要因によって生成された異常代謝物をBCは安定化に寄与し、異常代謝物を通常よりも長時間生体内のとどまらせる可能性が懸念される。

IARCは、BCそのものについては発がん性分類を示してはいないが、*α*-塩化トルエン類とBCの複合曝露は発がん性グループ2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある) に分類している。BTC等の発がん性リスクの高い物質がBCと混合曝露された場合、BTC (単体) によって生成された有害代謝物がBCによって安定化されてしまうことが想定される。つまり、有害代謝物の生成には寄与せずとも、BCによって有害代謝物の分解速度の低下を引き起こし、結果として有害代謝物等の蓄積を起こす可能性も否定できないのではないかと懸念される点である。BC単体の有害性評価は「リスクは低い」と判定されているが、BTC等、たんぱく質、核酸等の生体重要物質に対する化学修飾度が大きいと推測される物質との混合曝露の影響は、その寄与の方法を含めて今後検討が必要であろう。

## 文献

- 1) 緒方正名 (1990), 尿中・血液中・呼気中有機溶剤量および尿中代謝産物量の検査, 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すすめ方, 全国労働衛生団体連合会事務局発行, 東京, pp.76-127
- 2) 関東化学, 昭和化学, ナカライテスク (2013.11 現在でインターネットによる検索情報)。
- 3) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001), Benzoyl chloride, Documentation of threshold limit values.
- 4) 河合俊夫, 永滝陽子 (2007), 塩化ベンゾイル (Benzoyl Chloride) 分析・補集方法の検討, 中央労働災害防止協会大阪労働衛生総合センター
- 5) 平成19年度化学物質による労働者の健康障害防止に係るリスク評価検討会報告書 (2008), 塩化ベンゾイル, pp.14-16
- 6) IARC (1999), *α*-Chlorinated toluenes and benzoyl chloride, IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol.71, pp.453-477
- 7) 吉村博之, 他 (1986), ベンゾトリクロリドおよび塩化ベンゾイルの吸入曝露によるマウス発癌性, 産業医学, Vol.28, pp.352-359
- 8) 後藤政幸, 他 (1990), トルエン取り扱い作業員の尿中馬尿酸濃度の及ぼす清涼飲料水摂取の影響, 産業医学 Vol.32, pp.278-279
- 9) 後藤政幸, 他 (2003), 食品中安息香酸の摂取量と尿中馬尿酸濃度の用量-反応関係,

和洋女子大学紀要 第44集（家政系編），  
pp.121-126

- 10) Masanori Ogata, et al (2011), Influence of coffee intake on urinary hippuric acid concentration. *Industrial Health*, Vol.49, pp.195-202
- 11) Cohr, K.J. (1979) J. Toluene, A Toxicological Review. *Scand J Work Environ. Health*, Vol.5. pp.71-90
- 12) 化学物質等のリスクアセスメント・リスクマネジメントバンドブック第2巻, 第3編ばく露評価 (2007) p.②-50-51