

氏名(本籍)	やま ざき けんたろう 山 崎 健太郎 (東京都)				
学位の種類	医 学 博 士				
学位記番号	博 甲 第 690 号				
学位授与年月日	平成元年 3 月 25 日				
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当				
審査研究科	医 学 研 究 科				
学位論文題目	シンナー乱用者におけるトルエンの代謝およびその基礎的研究 (dissertation 形式)				
主査	筑波大学教授	医学博士	藤 木	素 士	
副査	筑波大学教授	医学博士	浅 井	克 晏	
副査	筑波大学教授	医学博士	成 田	光 陽	
副査	筑波大学助教授	医学博士	土 肥	修 司	
副査	筑波大学助教授	医学博士	吉 澤	靖 之	

論 文 の 要 旨

《目 的》

トルエンは入手が容易であるので青少年によって乱用されやすく、その乱用が多く医学的、社会的問題を引き起こすため、トルエンの代謝、生体内動態、毒性などが産業医学、中毒学、精神医学、法医学の分野で研究されている。本研究ではトルエンの微量尿中代謝産物である0-クレゾールがシンナー乱用者のようなトルエン高濃度吸入者の暴露指標となりうるかを検討し、またトルエンの中毒症状と0-クレゾールとの間の関連について検討した。

《方 法》

実験1. シンナー乱用者39名、工場労働者32名、非吸入者13名について、呼吸中トルエン濃度ならびに尿中0-クレゾールおよび尿中馬尿酸濃度を測定した。

実験2. 暴露チャンバー内に300ppm, 500ppm, 1000ppm, 2000ppm, 2500ppmおよび3000ppmのトルエンを含む空気を導入し、各濃度別に5匹のラットを用いて、午後10時から午前0時までの2時間の暴露実験を行った。暴露開始から24時間までの尿を採取し、尿中0-クレゾールおよび馬尿酸を測定した。

実験3. 暴露チャンバー内に3000ppmのトルエンを含む空気を導入し、実験2と同様の条件で1日2時間、4日間間欠暴露して24時間尿を採取し、尿中0-クレゾールおよび馬尿酸を測定した。

実験4. 弱電流を流した検出器の上を実験動物が動くことにより検出器の電気容量が変化することで動物の行動量を測定できる実験動物運動量測定装置を用い、シンナー乱用者にみられる精神症状

と0-クレゾール値、行動量と0-クレゾール値を対比検討する目的で、実験2と同様の条件でトルエンに2時間暴露したラットについて、コントロール群との行動量の比を求めた。また、実験3と同様の条件でトルエンに1日2時間、4日間間欠暴露したラットについて、コントロール群との行動量の比を求めた。

《結果と考察》

1) 尿中0-クレゾール濃度を用いたシンナー乱用の証明

0-クレゾールについてはシンナー乱用者 7.31 ± 4.94 、最低値1.46、工場作業者 0.095 ± 0.168 、最高値0.263（単位：mg/gクレアチニン）で両者の間に有意の差が認められた。馬尿酸についてはシンナー乱用者 9.76 ± 6.80 、最低値2.23、工場作業者 0.501 ± 0.507 、最高値0.810（単位：g/gクレアチニン）で、両者の間に有意の差が認められた。尿中0-クレゾール濃度2.5mg/gクレアチニン以上ではトルエンを高濃度に吸入したと推定できた。

シンナー乱用者の呼気中トルエン濃度と尿中0-クレゾール濃度との間には正の相関関係を認められたが、ばらつきも大であった。このばらつきは呼気や尿の採取条件が一定していないためと考えられた。

2) トルエン暴露ラットの尿中代謝産物

1回暴露ラットについて、馬尿酸はトルエン1000ppm以上の暴露でわずかに増加するのに対し、0-クレゾールはトルエン暴露量に依存して増加することが示された。4日間間欠暴露ラットの尿中0-クレゾールは4日間ともほぼ一定値を示し、暴露停止後は1日でコントロール値の3.6倍まで低下した。

3) トルエン暴露ラットの行動量

1回暴露ラットの場合、トルエン300ppmの暴露で自発行動が亢進し、2000ppm以上の暴露で抑制が顕著に認められた。自発行動量と尿中0-クレゾールとの間に負の相関関係が認められた。4日間間欠暴露ラットの行動は4日間ほぼ同じパターンを示し、暴露時の行動抑制と暴露終了直後の行動亢進が認められた。

以上の結果から尿中0-クレゾール濃度はトルエン高濃度吸入時の暴露指標となり得るが、シンナー乱用者などに対してこれを用いる場合は尿採取条件などを考慮する必要があると考えられた。

審 査 の 要 旨

シンナー乱用者については呼気中トルエン濃度をシンナー暴露量の指標とし、産業衛生の分野ではトルエンの暴露指標として一般に作業環境中のトルエン濃度あるいは終業直後に採取した尿による尿中馬尿酸濃度により評価されている。本研究は、シンナー乱用者のようなトルエン高濃度吸入者の暴露指標として代謝産物である尿中0-クレゾールを用いることの可否を検討する目的で行われた。工場労働者とシンナー乱用者について尿中0-クレゾール濃度を比較し、次いでラットによる暴露実験で大気中トルエン濃度に依存して尿中0-クレゾールが増加することを明らかにし、尿

中0-クレゾール濃度がトルエン高濃度吸入時の指標となり得ることを示した。また、ラットを用いてトルエン暴露による自発行動量比の変化のパターンを明らかにしている。本研究はシンナー乱用者の特定など社会医学，とくに法医学において意義深く，評価できる。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。