

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
田川輝璋	主査 教授 河野 公一 副査 教授 鏡山 博行 副査 教授 鈴木 廣一 副査 教授 佐野 浩一 副査 教授 島原 政司
主論文題名 Combined effects of harmful by-products of pyrrole polymerization (ピロールの重合の際の有害副生成物の複合影響について)	
学位論文内容の要旨	
<p>《研究目的》</p> <p>ピロールは酸との重合反応によりコンデンサーの被膜形成に用いられる物質であるが、製造工程で気化ピロールの反復曝露が原因と考えられた接触性皮膚粘膜傷害および吸入曝露による肝機能障害の報告があり、危険性が検討されている。実験的に液体ピロールの単回での皮下および腹腔内投与による毒性の報告はあるが、反復吸入曝露の報告はない。本研究の目的は、まず気化ピロールの反復経気道曝露による生体への影響を検討した。さらに重合反応時に生成する可能性のある有害副生成物を定性的に検索し、それぞれの定量を行って臨床症状との因果関係を検討した。</p> <p>《方法》</p> <p>I ピロールの吸入曝露による肝毒性の検討</p> <p>11 週齢 Wistar 系雄性ラット 13 匹(曝露群 8 匹、コントロール群 5 匹)を用い、有機溶剤ガス曝露代謝実験装置により気化ピロールを吸入させた。1 日 1 回 3 時間間欠反復曝露し、曝露回数は実験期間 22 日間のうち 10 日であった。ガス発生管内のピロールは室温下で室内空気を流量 50ml/min にてバブリングさせた後、チャンバー内に流入させた。チャンバー内ピロール濃度はポータブルガスクロマトグラフを用いて、すべての曝露期間(3時間)中に計8回経時的に測定した。曝露前日および 10 回目の曝露の翌日に心採血施行し、血清中 AST, ALT, ALP, γ-GTP, Bilirubin (total, indirect, direct), Albumin, BUN, Creatinine を測定した。</p> <p>II 有害副生成物(ピロールの加熱、燃焼および酸との反応)の検索</p> <p><u>定性</u> Dry Block Bath を用いて 140℃で加熱し、ピロールを気化した。次に、液体ピロールに点火し燃焼させた。さらにピロールと塩酸、硝酸および濃硫酸をそれぞれ混合した。発生ガスの分析は次の 4 種類の北川式ガス検知管、二酸化窒素(NO₂、0.1~1.0ppm)、窒素酸化物(NO_x、0.5~30ppm)、二酸化硫黄(SO₂、0.02~0.3%)、硫化水素(H₂S、0.05~1.2%)を用いた。</p> <p><u>定量</u> 有害ガス捕集装置内において、ピロール量は完全燃焼させ着火直後から吸引開始した。酸との反応は同装置内の試験管にあらかじめピロール 0.1ml を注入しておき上部の注入口から塩酸 0.5ml、硝酸は 0.2ml を滴下した。硫酸との反応により生じる SO₂ のSは硫酸由来と考えられるので、硫酸を完全に反応させるため、まず試験管に硫酸 0.1ml を注入し、次にピロール 0.5ml を滴下し、10 分間吸引した。ガスは気化ピロールを含有するので、吸収液への影響を避けるため、まず水冷し、次にメタノールに溶解させ、除去した後、吸収液に通気した。NO₂ はザルツマン法、SO₂ はロザニン・ホルマリン法により測定した。</p> <p>《結果》</p> <p>チャンバー内ピロール濃度の測定値の平均は 284ppm であった。曝露群の血清中パラメーターの測定値は対照群に比しいずれも明らかな有意差が認められなかった。また明らかな眼・粘膜症状も認めな</p>	

かった。

定性では、加熱した気化ピロールからは NO_2 、 NO_x 、 SO_2 、 H_2S のいずれのガスも検知されなかった。ピロールの燃焼により NO_2 、 NO_x が検知された。ピロールと塩酸およびピロールと硝酸との反応後は NO_2 が検知されず、 NO_x が検知されたため一酸化窒素(NO)の発生が確認された。ピロールと硫酸との反応後は、 SO_2 のみが検出された。

定量では、ピロール 0.5ml の燃焼により平均 3.97 μg の NO_2 を発生した。ピロールと塩酸との反応では吸収液は発色せず、 NO_2 は定量しえなかった。ピロールと硝酸との反応で生成したガスは硝酸蒸気を含み、ザルツマン法の吸収液を強く着色した。また、ピロール 0.5ml と硫酸 0.1ml との反応で平均 42.6 μg の SO_2 発生を確認できた。

《考察》

ピロール高濃度反復曝露により特に生体への有害作用を認めなかったことから、事例の症状がピロールの単独作用で生じた可能性は低いと考えられた。他の原因としてはピロールによるアレルギー反応が考えられたが、同一作業工程で多数の作業者にみられたことや、アレルギー性肝障害の診断基準により確診されないこと、重篤な皮膚粘膜傷害から他の有害物質の可能性が強いと考えられた。製造工程では大量のピロール、過酸化水素水および硫酸を混合する作業を行っており、本研究によりピロールは硫酸と反応し SO_2 が発生することが示されたため、作業現場の気中 SO_2 濃度がかなり上昇していた可能性が高いと考えられた。発生した SO_2 は皮膚粘膜表面の水分に吸収され亜硫酸や硫酸に変化し、局所の組織傷害を発症する。従って事例報告された強い皮膚粘膜傷害が、これらの酸により生じた可能性が示唆された。また SO_2 曝露により生じた亜硫酸の代謝過程においてグルタチオンの競合物質が生成されると報告されていることから、大量反復曝露により肝解毒作用を減弱させるとともに、肝の機能低下を誘発する要因になりうることが示唆された。

以上の結果より、ピロールの重合作業やそれに伴う工程に従事する作業者には有害副生成物の複合影響に対する健康管理対策を行う必要があると考えられた。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	乙 第975号	氏名	田川輝璋
論文審査担当者		主査	教授 河野 公一
		副査	教授 鏡山 博行
		副査	教授 鈴木 廣一
		副査	教授 佐野 浩一
		副査	教授 島原 政司
主論文題名			
Combined effects of harmful by-products of pyrrole polymerization (ピロールの重合の際の有害副生成物の複合影響について)			
論文審査結果の要旨			
<p>申請者は、近年産業現場で広く用いられ始め、その取り扱い作業者に皮膚粘膜傷害および肝機能障害の発生が報告されているピロールについて、動物を用いた反復吸入曝露による生体への影響を検討した。また、ピロールの重合工程中に発生する有害副生成物の検索を行った。</p> <p>その結果、ピロールの曝露のみでは、強い皮膚粘膜傷害や肝腎障害が認められないことを明らかにするとともに、ピロール重合工程でNO₂やSO₂など有害副生成物の発生の確認をしている。さらにこれらのガスの反復曝露は、皮膚粘膜傷害や肝解毒作用減弱による肝機能障害を誘発する要因になりうることを示唆している。</p> <p>本研究は、ピロールの重合作業やそれに伴う工程に従事する作業者には有害副生成物の複合影響に対する健康管理の必要性があることを明らかにしており、今後の労働衛生対策に資するものと考えられる。</p> <p>以上により、本論文は本学学位規程第3条第2項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌) Archives of Complex Environmental Studies 14: 238-245, 2003</p>			