

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
三井 剛	主査 教授 河野 公一 副査 教授 田窪 孝行 副査 教授 鈴木 廣一 副査 教授 林 秀行 副査 教授 島原 政司
主論文題名 Harmful effects and acute lethal toxicity of intravenous administration of low concentrations of hydrofluoric acid in rats (ラットにおける低濃度フッ化水素酸静注後の有害影響および急性致死毒性)	
学位論文内容の要旨	
<p>《目的》</p> <p>フッ化水素酸(Hydrofluoric Acid 以下 HFA と略す)はガラスおよびほとんどの金属を溶解する高い腐食性を持ち、その特性から多方面の産業分野で大量に使用されている。生体に対しては蛋白溶解、脱水、加水分解などの作用を有し皮膚曝露等の労働災害事故が多数報告されている。産業現場での HFA の使用濃度は 20～70%程度であるが、数%以下の低濃度 HFA 吸入による死亡事故例が近年報告されている。これまでに低濃度の HFA の生体影響についての報告は無い。そこで労働衛生管理の観点から低濃度 HFA の急性致死毒性および急性生体影響について検討した。</p> <p>《方法》</p> <p>①急性致死毒性 9週齢雄性 SD ラットを 5 群(各5匹)に分け、0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7 %の HFA を各 1 ml (それぞれ 9.9, 13.1, 16.4, 19.7, 23.0 mg/kg に相当)を 1 分間で尾静脈より単回投与した。24 時間後の死亡率よりプロビット法にて致死用量曲線を求め、致死用量(Lethal dose 以下 LD)を推定した。</p> <p>②急性生体影響 (a)血液所見における量－影響関係 同週齢同種ラットを 5 群(各5匹)に分け、用量比 1:2:4:6 として 0.05, 0.1, 0.2, 0.3 %の HFA 各 1ml(それぞれ 1.6, 3.2, 6.4, 9.6 mg/kg に相当)と対照群として生理的食塩水を尾静脈より 1 分間で投与した。最高投与量 0.3%HFA1ml(9.6 mg/kg)は LD₅に相当する。1時間後頸動脈より採血し、肝機能障害の指標として AST、ALT、m-AST、LDH、Glucose、腎機能障害の指標として BUN、Creatinine(Cr)、さらに急性致死原因を解明する目的で血液ガスおよび電解質を測定した。</p> <p>(b)フッ素イオン(F⁻)と水素イオン(H⁺)の有害作用の検討 HFA に含まれる F⁻および H⁺の影響を検討するため、同週齢同種ラットを 4 群(各5匹)に分け、0.3%HFA、0.63%フッ化ナトリウム(NaF)溶液、0.55%塩酸(HCl)、対照群として生理的食塩水を各 1ml 同様に投与した。NaF および HCl の投与量は 0.3%HFA1ml 中の F⁻および H⁺と等量のイオンを含む量とした。方法(a)と同様に採血し前記の項目を測定した。</p>	

《結果》

① 致死用量曲線から HFA の最小致死量 (Lethal dose lowest 以下 LDLo) は 0.4%1ml(13.1mg/kg)、LD₅₀ は 0.53% 1ml(17.4 mg/kg)、LD₉₀ は 0.7 %1ml(23.0 mg/kg)であった。

② 急性生体影響

a) 血液所見における量-影響関係

BUN および Cr は対照群に対し 0.1%、0.2% および 0.3% 群において有意に上昇した。AST、ALT、m-AST、LDH は群間に差がなかった。PCO₂ および重炭酸イオン(HCO₃⁻)は 0.2%および 0.3% 群において有意に低下し、Base excess は 0.1%、0.2%および 0.3% 群において投与量に伴い有意に低下した。血清カリウム(K⁺)は 0.3%群において有意にかつ著明に上昇した。総カルシウム(Ca)は 0.2% および 0.3%群において有意に低下し、イオン化カルシウム(Ca²⁺)は 0.3%群において有意に低下した。リン(P)は 0.1%、0.2%および 0.3%群において有意に上昇した。Anion gap および Glucose は 0.2%および 0.3% 群において有意に上昇した。

b) F⁻と H⁺の有害作用の検討

HFA、NaF、HCl、コントロールの比較において、BUN は対照群に対し NaF 群および HFA 群で有意に上昇し、さらに HFA 群は NaF 群に対して有意に上昇した。Cr は HFA 群において有意に上昇し、AST、m-AST、ALT は群間に明らかな差はなかった。PCO₂ は HFA 群において有意に低下し、HCO₃⁻および Base excess は NaF 群と HFA 群において有意に低下しさらに HFA 群は NaF 群に対して有意に低下した。K⁺は HFA 群および NaF 群において有意に上昇した。Ca および Ca²⁺は HFA 群および NaF 群において有意に低下した。P は HFA 群および NaF 群において有意に上昇した。Anion gap は HFA 群において有意に上昇し、さらに HFA 群は NaF 群に対して有意に上昇した。Glucose は NaF 群および HFA 群において有意に上昇した。

《考察》

経静脈単回投与での HFA の LDLo は 0.4%1ml(13.1mg/kg)で既に報告されている腹腔内投与での LDLo(25mg/kg)や皮内投与での LDLo(100mg/kg)と比し 1/2~1/8 であった。血中濃度の速やかな上昇が毒性を高めたと考えられた。急性生体影響については全群において明らかな肝障害はなかったが腎機能障害、代謝性アシドーシス、Ca と Ca²⁺の低下および著明な K⁺上昇が生じた。急性致死毒性はこれらに起因すると考えられた。血中へ移行した F⁻は血清中 Ca²⁺と結合し難溶性のフッ化カルシウム(CaF₂)等を形成する事により低 Ca 血症を発症すると報告されている。また血清中 K⁺上昇の機序として代謝性アシドーシスの存在、F⁻の関与などが考えられた。HFA の有害性は F⁻の影響が大きい、同等の F⁻曝露でも HFA が NaF よりも腎毒性や酸塩基平衡障害が強かった。

以上より産業現場で発生する低濃度の HFA であっても吸入曝露等により速やかに血中移行すると重篤な生体影響が起こり得ると考えられた。労働衛生の観点から HFA 作業員への低濃度曝露の危険性の周知、保護具着用の徹底等作業環境管理の重要性が指摘された。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	三 井 剛
論文審査担当者		主 査 教 授 河 野 公 一	
		副 査 教 授 田 窪 孝 行	
		副 査 教 授 鈴 木 廣 一	
		副 査 教 授 林 秀 行	
		副 査 教 授 島 原 政 司	
主論文題名 Harmful effects and acute lethal toxicity of intravenous administration of low concentrations of hydrofluoric acid in rats (ラットにおける低濃度フッ化水素酸静注後の有害影響および急性致死毒性)			
論文審査結果の要旨			
<p>フッ化水素酸(以下 HFA)は高い腐食性を持ち多方面の産業分野で使用されている。通常 20~70% で使用され職業的曝露による事故が多数報告されてきた。一方数%以下の低濃度 HFA 吸入による死亡事故例が報告されているが、これまでにその生体影響についての研究は無い。本研究は、ラットを用いて低濃度 HFA の致死用量(LD)や急性生体影響について検討したものである。その結果、申請者は以下のような結論を得ている。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 経静脈単回投与での HFA の最小致死量(LDL₀)は 0.4%1ml(13.1mg/kg)であった。これは腹腔内投与や皮内投与での LDL₀ の 1/2~1/8 であり、血中濃度の速やかな上昇が毒性を高めたものと考えられた。 (2) 低濃度 HFA で腎機能障害、代謝性アシドーシス、総 Ca および Ca²⁺低下ならびに著明な K⁺ 上昇を生じ、急性致死毒性はこれらに起因することが示唆された。 (3) HFA によるこれらの生体影響は同等の F⁻曝露であっても、他の F 化合物(NaF 等)に比し強い傾向を示した。 <p>申請者は、これらの事実から HFA は低濃度であっても吸入曝露等により速やかに血中移行すると重篤な生体影響を生じる事を明らかにした。</p> <p>本研究は、HFA 作業者の安全衛生管理を確立する上で重要な知見を提供しており、産業医学上、その意義は極めて高いと考えられる。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第 9 条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>(主論文公表雑誌) Toxicology and Industrial Health 23: 5-12, 2007(in press)</p>			