

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
今西将史	主査 教授 南 敏 明 副査 教授 花 房 俊 昭 副査 教授 勝 間 田 敬 弘 副査 教授 田 窪 孝 行
主論文題名 Lethal effects on blood and lung during acute respiratory distress after inhalation exposure of rats to aerosolized hydrofluoric acid (ラットにおけるフッ酸エアロゾル吸入曝露後の血液、肺への致死影響)	
学位論文内容の要旨	
《目的》 フッ化水素酸 (Hydrofluoric acid : HFA) は、殆どの金属とガラスに対する強い腐食性および多くの物質との激しい化学反応性を有する水溶液である。産業応用としてフッ素樹脂などの化学製品の間接原料、ステンレスの酸洗浄、半導体の電子基盤のエッチングなど近代化学工業への使用用途は拡大し、使用量も増大している。しかし作業現場においては用手的に取り扱うことが多く、労災報告が後を絶たない。受傷後の転帰は HFA の血中移行後の血液電解質異常が主死因となると報告されている。さらに皮膚曝露により広範囲に融解壊死し、難治性潰瘍を生じ、吸入曝露では重篤な肺障害を生じる。従って多くの事例において曝露量と部位から想定される致死機序がほぼ明らかであった。一方、我々は本学での検死解剖に至った HFA 作業者の急死事例を経験した。死因は吸入曝露事故後の心肺停止と推察された。しかし急激な臨床経過に比し、検死解剖時の臓器所見は重篤ではなかったため、致死機序は不明のままであった。さらに HFA の急性吸入毒性に関する実験研究の報告はない。そこで本研究において、まず吸入曝露の際の致死量を推定し、次に有害影	

響の発現機序および曝露後の HFA の体内動態について検討した。

《方 法》

① 24 時間致死量

HFA 投与方法に関しては、曝露の際、水溶液が飛散し、ミスト状の HFA を吸入したと想定されたため、HFA (50 μ l) を液体噴霧器でエアロゾル化し、気管内に単回投与した。ただし我々の先行研究から全量が血中移行しても致死的な血液電解質異常を生じない量を上限とし、現実的な曝露モデルとして産業現場での使用濃度に比し、かなり低く設定した。

10 週齢雄性 Sprague-Dawley ラットを 7 群 (n=6) に分け、HFA (0.04、0.08、0.16、0.32、0.64、1.28、1.92 mg/kg) の投与群とした。24 時間後の死亡率からプロビット法にて致死量 (LD) を推定した。

② 急性生体影響および体内 HFA 動態

前記事例では 1 時間以内に呼吸困難を生じたため、モデルとして同様の経過を示した HFA (1.92 mg/kg) を投与量に設定した。

同種ラット 12 匹を 2 群 (n=6) に分け、HFA 投与群と生理食塩水投与群 (コントロール) とした。投与 1 時間後、各 5 匹の頸動脈から採血し、血液ガス、電解質、BUN、Creatinine (Cr) を測定した。次に肺胞洗浄液 (BALF) を採取し、回収率、肺サーファクタント蛋白質-D (SP-D)、LDH および細胞数を測定した。各群の残 1 匹から肺の病理組織標本 (HE 染色) を作成し、光顕的に観察した。さらに HFA の指標として血清中および BALF 中フッ素イオン (F) 濃度を選択的イオン電極法にて測定した。

《結 果》

① 24 時間致死量

HFA (0.04、0.08、0.16、0.32、0.64、1.28、1.92 mg/kg) 投与、24 時間後における死亡数は順に 0、1、2、2、4、5、6 匹であった。最小致死量(LDL₀)は 0.08 mg/kg、LD₅₀は 0.58 mg/kg、LD₉₉は 1.92 mg/kg であった。

② 急性生体影響および体内 HFA 動態

HFA 投与群は投与数十分以内に努力性呼吸となり、チアノーゼを呈した。血液所見において HFA 投与群はコントロールに比し、P、BUN、PCO₂、F は上昇し、pH、PO₂、BE は低下した。また Na、K、Cl、Ca、HCO₃⁻、Cr は差がなかった。一方、BALF 所見において HFA 投与群はコントロールに比し、回収率、LDH、SP-D、細胞数は低下し、F は上昇した。HFA 投与群の肺は全体的に腫脹し、一部に出血を生じたが、組織所見において肺胞構造は著変なく、肺胞腔内にエオジン好性の滲出液および出血、気管支上皮の剥離などを軽微に生じた。

《考 察》

致死毒性に関して、本研究結果は他の曝露経路の LDL₀ (皮内 (100)・腹腔内 (25)・静脈内 (13.1)) 比し、明らかに低かったため、吸入曝露は非常に強い致死影響を発現すると考えられた。急性生体影響に関して、血液ガス所見から HFA 投与 1 時間後において強い呼吸性アシドーシスを生じた。さらに BALF 中の SP-D、LDH および細胞数の明らかな低下は HFA の有害作用に起因したと考えられた。一方、明らかな腎機能障害や致死的な電解質異常は生じなかった。また体内 HFA 動態に関して、HFA は経肺的に吸収され、速やかに血中移行し、血中 F 濃度が上昇したが、肺内にも残存した。従って今回の投与量による致死機序は、肺組織の強い破壊に起因したのではなく、肺胞の表面活性物質の減少、滲出液、出血などによる換気障害と考えられた。以上より吸入曝露により HFA は速やかに全肺的に

影響を及ぼし、強い致死毒性を発現した。よって労働衛生の観点から、取り扱う HFA 量や濃度に関わらず、HFA 作業員への危険性の周知、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	今西将史
論文審査担当者			主査教授南敏明	
			副査教授花房俊昭	
			副査教授勝間田敬弘	
			副査教授田窪孝行	
主論文題名				
Lethal effects on blood and lung during acute respiratory distress after inhalation exposure of rats to aerosolized hydrofluoric acid (ラットにおけるフッ酸エアロゾル吸入曝露後の血液、肺への致死影響)				
論文審査結果の要旨				
<p>フッ化水素酸(以下 HFA)は近代化学工業分野で多用されている。しかし強い腐食性を有するため労災事例が多数報告されている。申請者らは本学司法解剖にて経気道曝露にもかかわらず強い気道器質障害を伴わない事例を経験した。しかし経気道曝露による実験研究の報告はなく、毒性量および致死機序は不明のままであった。本研究は、ラットを用いて HFA の経気道投与後の致死量、急性生体影響、HFA 動態および致死機序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> <p>(1) 24 時間後致死量において経気道曝露は他の曝露経路 (皮内・腹腔内・静脈内) に比し、明らかに低く、非常に強い急性致死毒性を発現した。</p> <p>(2) HFA 投与 1 時間後の血液ガス所見は重篤な換気障害および強い呼吸性アシドーシスを示した。血液電解質は著変なかった。肺胞洗浄液所見において肺サーファクタント蛋白質-D および細胞数は明らかに低下した。病理組織所見は両側の肺胞内に出血と滲出液を示したが、明らかな肺胞構造の破壊はなかった。一方、HFA は経肺的に速やかに血中移行し、血中イオン化フッ素濃</p>				

度が上昇したが、肺内にも残存した。

(3) 吸入による致死量では明らかな電解質異常を生じなかったため、致死機序は、

肺胞の界面活性物質の減少、滲出液、出血などによる換気障害と考えられた。

申請者は、これらの事実から HFA の吸入曝露は速やかに全肺的に影響を及ぼし、強い致死毒性を発現することを明らかにした。本研究は、労働衛生の観点から、取り扱う HFA の量や濃度にかかわらず、作業員への危険性の周知、保護具着用の徹底等の重要性を指摘するもので、産業現場における安全衛生管理を確立する上で重要な知見を提供している。従って産業医学上、その意義は極めて高いと考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則規程第 11 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。

(主論文公表誌)

Japanese Journal of Occupational Medicine and Traumatology

57(3): 109-117, 2009