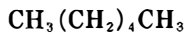


## ヘキサン



[CAS No. 110-54-3]

尿中2,5-ヘキサジオン 0.3mg/g・creatinine  
濃度 (加水分解なし)

3mg/g・creatinine

(酸加水分解後)

(pH1以下での酸加水分解により2,5-ヘキサジオンに変換する全代謝物)

尿採取時期 週末の作業終了時

### 生物学的許容値の提案理由

1994(H.6)年

1. 用途：ヘキサンは接着剤、インク、ペイント等の溶剤として皮革製品、家具室内製品、接着テープ等の製造に使用され、食用油脂の抽出剤としての用途もある。またガソリンの成分としても含まれ、まれにヘキサンの非職業的曝露の可能性もある。

2. 吸収：ヘキサンは、揮発性が大きいため経気道からの吸収が作業現場での主要吸収経路であるが、現場での調査や中毒事例報告などから皮膚吸収も考えられる<sup>1-3)</sup>。吸入されたヘキサンの約60%は、曝露中止後末変化のまま呼気に排出され、一部体内で代謝され尿中に排泄される<sup>4,5)</sup>。

3. 代謝：吸収されたヘキサンは肝臓で酸化され、ケトン体やアルコール体に代謝される。人での主代謝物は2,5-ヘキサジオンであり、これが神経障害の原因物質と考えられている<sup>1,6)</sup>。2,5-ヘキサジオンの他にもγ-ジケトン体は神経毒性が強いことが知られている<sup>6)</sup>。大部分の2,5-ヘキサジオンは体内で4,5-ジヒドロキシ2-セキサノンに変換されグルクロン酸抱合された後、尿中に排泄される。一部の2,5-ヘキサジオンはそのまま尿中に排泄される。加水分解時に尿中に検出される2,5-ヘキサジオンの大部分は4,5-ジヒドロキシ2-ヘキサノンのグルクロン酸抱合体が強酸性の加水分解で2,5-ヘキサジオンに変換したものである<sup>7,9)</sup>。

4. 排泄：ヘキサン代謝物はヘキサン曝露後すみやかに尿中に現れ、曝露中緩やかに増加する。曝露終了後、4～7時間で最高濃度となり、半減期12～16時間で減少する<sup>9)</sup>。Perbelliniらの研究では連続作業でのヘキサン曝露は2,5-ヘキサジオンの蓄積の可能性があるので、曝露評価をするために作業週末の尿を採取するのが望ましいと報告している<sup>10)</sup>。

酸加水分解後の尿中2,5-ヘキサジオンはヘキサン非曝露者でも微量が検出され、内因性の代謝物から生成するとも考えられている<sup>11)</sup>。非曝露者での尿中2,5-ヘキサジオン濃度(平均±標準偏差)は、尿を強酸性で加水分解した時、Fedtkeらは $0.45 \pm 0.20 \text{mg/l}^{11)}$ 、Saitoらは $0.12 \pm 0.05 \text{mg/l}^{12)}$ 、Kawaiらは $0.32 \pm 0.36 \text{mg/l}^{13)}$ 、

Ogataらは $0.11 \pm 0.04 \text{mg/l}^{14)}$ であったと報告している。

### 5. 分析法

酸加水分解法：作業終了時の尿を用いて尿中2,5-ヘキサジオンは、pH1以下で沸騰水中で30分間酸加水分解後、ジクロロメタンで抽出しガスクロマトグラフで定量する<sup>12,15)</sup>。

非加水分解法：作業終了時の尿を用いて酸加水分解をせず直接ジクロロメタンで抽出しガスクロマトグラフで定量する<sup>7,13,16)</sup>。

6. 職場調査：作業現場における多くの調査でヘキサン曝露量と尿中2,5-ヘキサジオン濃度との関係が検討され、ヘキサン曝露量と尿中2,5-ヘキサジオン量の間には高い相関関係が見られている。

Perbellinら等<sup>17)</sup>は靴工場で41名の作業者の調査を行い、気中濃度と尿中濃度の回帰直線の式は酸加水分解後の尿中2,5-ヘキサジオン(mg/l) =  $0.49 + 0.027 \times$ ヘキサンTWA(mg/m<sup>3</sup>) (r=0.672)であったと報告している。この式から、40ppm曝露に対応する尿中2,5-ヘキサジオン濃度は3.7mg/gクレアチニンである。別の靴製造工場67名の作業者を対象とした調査<sup>18)</sup>では、酸加水分解後の尿中2,5-ヘキサジオン(mg/l) =  $0.09 + 0.027 \times$ ヘキサンTWA(mg/m<sup>3</sup>) (r=0.73)であったと報告している。この式から、40ppm曝露に対応する尿中2,5-ヘキサジオン量は3.2mg/gクレアチニンである。Iwataら<sup>19)</sup>はサンダル製造所で22名の作業者を対象とした調査では、酸加水分解後の尿中2,5-ヘキサジオン(mg/l) =  $0.088 + 0.035 \times$ ヘキサンTWA(mg/m<sup>3</sup>) (r=0.896)であったと報告している。この式から、40ppm曝露に対応する尿中2,5-ヘキサジオン1.8mg/gはクレアチニンである。Muttiら<sup>9)</sup>の靴工場10名の調査では、酸加水分解後の尿中2,5-ヘキサジオン(mmol/mol) =  $-0.481 + 0.014 \times$ ヘキサンTWA(mg/m<sup>3</sup>) (r=0.967)であったと報告している。この式から、40ppm曝露に対応する尿中2,5-ヘキサジオンは2mg/gクレアチニンである。De Rosa等<sup>20)</sup>は靴製造業者20名の調査を行い、40ppm曝露に対応する尿中2,5-ヘキサジオンは2.9mg/gクレアチニンである。Saitoら<sup>11)</sup>は自動車内装品製造者50名の調査を行い、40ppm曝露に対応する尿中2,5-ヘキサジオンは1.8mg/gクレアチニン、Kawaiら<sup>13)</sup>は接着テープ製造等123名の作業者の調査を行い、40ppm曝露に対応する尿中2,5-ヘキサジオンは2.0mg/gクレアチニンであった。

Kawaiら<sup>13)</sup>は、酸加水分解操作をしない時の尿中2,5-ヘキサジオン量を調査し、ヘキサン40ppm曝露に相当する尿中2,5-ヘキサジオン量は0.32mg/gクレアチニンと報告している。ヘキサン曝露量と非加水分解時の尿中2,5-ヘキサジオンの相関は原点を通る回帰直線で相関係数は0.867と良好であったと報告している。Perbelliniらの調査<sup>16)</sup>によれば酸加水分解後の2,5-ヘキサジオンと非加水分解時の2,5-ヘキサジオンとの回帰式は、 $Y = 0.08X + 0.07$ であり尿中非加水分解時の2,5-ヘキサジオン濃度は加水分解後の2,5-ヘキサジオン濃度の約8%である。

ヘキサンに曝露された労働者の調査では、40ppm 曝露に対応する酸加水分解後の尿中 2,5-ヘキサンジオン濃度は 1.8~3.7mg/g クレアチニンの値が報告されている。これらの差の原因としては、分析法の差やトルエンの混合曝露によるヘキサン代謝の阻害<sup>21,22)</sup>等が考えられている。

尿中 2,5-ヘキサンジオンの濃度補正は、従来尿比重で行われてきたが、尿中 2,5-ヘキサンジオン濃度も尿排泄量に依存するので、馬尿酸等他の溶剤の代謝物と同様にクレアチニン補正でおこなうこととした。クレアチニン補正值の示されていない文献は、尿比重 (1.024) とクレアチニン濃度との相関の式 ( $Y = \exp(0.0723X - 1.572)$ ,  $Y = \text{クレアチニン g/l}$ ,  $X = (\text{尿比重} - 1) \times 1000$ <sup>23)</sup>) で換算した。

7. 米国では、ヘキサンの生物学的モニタリング指標として ACGIH は尿中 2,5-ヘキサンジオン 5mg/l を採用していたが、1991年の第 6 版から 5mg/g クレアチニン (pH < 1 で酸加水分解)<sup>24)</sup>に変更された。ドイツ (BAT) では尿中 2,5-ヘキサンジオン 5mg/l (pH < 0.1 で酸加水分解)<sup>25)</sup>が採用されている。

8. 以上の点を考慮して、ヘキサンの生物学的許容値としては尿中 2,5-ヘキサンジオンを採用し、週末の作業終了時に採取された尿中に排泄される 2,5-ヘキサンジオンを対象として、pH1 以下の条件で酸加水分解した場合の 2,5-ヘキサンジオン濃度は 3mg/g クレアチニン、非加水分解時の 2,5-ヘキサンジオン濃度は 0.3mg/g クレアチニンを提案する。

## 文 献

- 1) WHO: Environmental Health Criteria 1991; 122. n-Hexane.
- 2) Cardona A, Marhuenda D, Marti J, Brugnone F, Roel J, Perbellini L. Biological monitoring of occupational exposure to n-hexane by measurement of urinary 2,5-hexanedione. *Int Arch Occup Environ Health* 1993; 65: 71-74.
- 3) 野見山一生, 吉田忠義, 柳沢英雄. ノルマルヘキサンの皮膚吸収によっておこった中毒性多発神経炎. 第46回日本産業衛生学会講演集 1973; 420-421.
- 4) Nomiyama K, Nomiyama H. Respiratory Retention, Uptake and Excretion of Organic Solvents in Man. *Int Arch Arbeitsmed* 1974; 32, 75-83. Respiratory Elimination of Organic Solvents in Man. *Int Arch Arbeitsmed* 1974; 32, 85-91.
- 5) Mutti A, Falzoi M, Lucetini S. et al. n-Hexane Metabolism in Occupationally Exposed Workers. *Br J Ind Med* 1984; 41: 533-538.
- 6) 竹内康浩, 久永直見, 小野雄一郎, 井上 俊: n-ヘキサンの毒性と量・反応関係, 産業医学1980; 22: 470-487.
- 7) Fadtke N, Bolt HM. The relevance of 4,5-dihydroxy-2-hexanone in the excretion kinetics of n-hexane metabolites in rat and man. *Arch Toxicol* 1987; 61: 131-137.
- 8) Fedtke N, Bolt HM. Methodological Investigations on the Determination of n-Hexane Metabolites in Urine. *Int Arch Occup Environ Health* 1986; 57: 149-158.
- 9) Perbellini L, Mozzo P, Olivato D, Brugnone F. "Dynamic" Biological Exposure Indexes for n-Hexane and 2,5-Hexanedione Suggested by a Physiologically Based Pharmacokinetic Model. *Am Ind Hyg Assoc J* 1990; 51: 356-362.
- 10) Perbellini L, Mozzo P, Brugnone F, Zedde A. Physiologico-mathematical Model for Studying Human Exposure to Organic Solvents: Kinetics of Blood/Tissue n-Hexane Concentrations and of 2,5-Hexanedione in Urine. *Br. J Ind Med* 1986; 43: 760-768.
- 11) Fedtke N, Bolt HM. Detection of 2,5-Hexanedione in the Urine of Persons Not Exposed to n-Hexane. *Int Arch Occup Environ Health* 1986; 57: 143-148.
- 12) Saito I, Shibata E, Huang J, Hisanaga N, Ono Y, Takeuchi Y. Determination of urinary 2,5-hexanedione concentration by an improved analytical method as an index of exposure to n-hexane. *Br J Ind Med* 1991; 48: 568-574.
- 13) Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, Horiguchi S, Uchida Y, Iwami O, Iguchi H, Ikeda M. Dose-dependent increase in 2,5-hexanedione in the urine of workers exposed to n-hexane. *Int Arch Occup Environ Health* 1991; 63: 285-291.
- 14) Ogata M, Iwamoto T, Taguchi T. Urinary 2,5-hexanedione assay involving its conversion to 2,5-dimethylpyrrole. *Int Arch Occup Environ Health* 1991; 62: 561-568.
- 15) Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, Horiguchi S, Uchida Y, Iwami O, Iguchi H, Ikeda M. 2-Acetylfuran, a confounder in urinalysis for 2,5-hexanedione as an n-hexane exposure indicator. *Int Arch Occup Environ Health* 1991; 63: 213-219.
- 16) Perbellini L, Pezzoli G, Brugnone F, Canesi M. Biochemical and physiological aspects of 2,5-hexanedione: endogenous or exogenous product? *Int Arch Occup Environ Health* 1993; 65: 49-52.
- 17) Perbellini L, Brugnone F, Faggionato G. Urinary Excretion of the Metabolites of n-Hexane and its isomers during Occupational Exposure. *Br J Ind Med* 1981; 38: 20-26.
- 18) Perbellini L, Brugnone F, Caffuri E. Urinary Metabolite Excretion in the Exposure to Technical Hexane. *Biological Monitoring of Exposure to Chemicals. Organic Compounds.* Edited by Mat H Ho, H Kenneth Dillon. John Wiley & Sons. 1987: 197-205.
- 19) Iwata M, Takeuchi Y, Hisanaga M, Ono Y. A Study on Biological Monitoring of n-Hexane Exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1983; 51: 253-260.
- 20) De Rosa E, Bartolucci GB, Perbellini L et al. Environmental and Biological Monitoring of Exposure to Toluene, styrene, and n-Hexane. *Appl Ind Hyg* 1988; 3: 332-337.
- 21) Perbellini L, Leone R, Fracasso F. Metabolic Interaction between n-Hexane and Toluene *in vivo* and *in vitro*. *Int Arch Occup Environ Health* 1982; 50: 351-358.
- 22) Iwata M, Takeuchi Y, Hisanaga N, Ono Y. Changes of n-Hexane Metabolites in Urine of Rats Exposed to Various Concentrations of n-Hexane and to Its Mixture with Toluene or MEK. *Int Arch Occup Environ Health* 1983; 53: 1-8.

- 23) 田口豊郁：スポット尿を用いた生物学的モニタリングのための尿中代謝物の濃度の補正。川崎医療福祉学会誌 1992；2：103-112.
- 24) ACGIH: Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Sixth Ed., 1991; BEI-93-98.
- 25) DFG, List of MAK and Bat Values. 1993; p. 127, VCH, Weinheim, FRG.

(産業医学36巻286頁)