

# 5 生物学的モニタリングと生物学的曝露指標



## 5a 生物学的モニタリング

|        |   |                  |   |
|--------|---|------------------|---|
| モニタリング | 環境モニタリング  | 定義               | 空気中の化学物質濃度を測定することによって、呼吸を通して作業者の体内に取り込まれる化学物質の量を推定すること  |
|        |   | 作業環境モニタリング       | 単位作業場所の有害物質を測定し、一定の基準（管理濃度）と対比して評価を行う（作業環境管理）   |
|        |   | 作業者個人の曝露量のモニタリング | 作業者の呼吸域における有害物質の曝露濃度を測定し、作業場の空気中の有害化学物質濃度の他に、作業方法、作業時間などの作業管理に関する情報を得ることができる                      |
|        | 生物学的モニタリング  | 定義               | あらかじめ指定されたタイミングで、作業者の身体から採取された生体試料の分析によって、呼吸だけでなく全ての経路を通しての曝露量を評価すること                             |
|        |   | 定義               | 有害物質が作業者へ侵入した後、その生体内試料中濃度の測定をし、侵入量より曝露の程度を評価する  |
|        |   | 目的               | (a)血液中の有害物質、(b)呼気中の有機溶剤、(c)尿中の重金属、有機溶剤自体またはその代謝物等を測定して、作業者の個人個人の生体障害に備えと共、個人並びに作業者集団の摂取量も測定し評価する  |
|        |   | 長所               | ①経気道だけでなく、 <u>経口</u> および <u>経皮</u> による侵入量を測定し評価することが可能、②防毒マスク使用時の真の侵入量の評価が可能、など 作業管理に関する有効な情報源となる |
|        |   | 短所               | ①生体試料の測定値には個体差が存在し、これに対する注意が必要、②業務外の曝露も含まれるので、これに対する注意が必要   |
|        |   | 定義               | 有害化学物質のヒトに対する初期の影響による（可逆的な）変動を測定し、曝露の程度、健康の危険度を評価し、予防に役立てること                                      |
|        |   | 目的               | 作業者が生体障害を起こす前段階の影響をとらえて予防に役立てること  |
| 測定方法   | 例：①カドミウム曝露の際、尿中の低分子蛋白（ $\beta_2$ -マイクログロブリンとレチノール結合蛋白）の測定、②鉛曝露の場合、ポルフィリン代謝の乱れによって生じる初期の生体影響（ $\delta$ -アミノレブリン酸脱水酵素の活性低下、尿中 $\delta$ -アミノレブリン酸の上昇、赤血球中の遊離プロトポルフィリン濃度上昇等）の測定 |                  |   |

## 5b 労働衛生管理における生物学的モニタリングの位置づけ

| モニタリング | 環境モニタリング |          | 生物学的モニタリング        |            | ヘルスサーベイランス |
|--------|----------|----------|-------------------|------------|------------|
|        | 作業場      | 個人       | 曝露                | 影響         |            |
| 定義     | 作業環境中濃度  | 個人曝露濃度   | 体内存在量             | 初期の生体影響    | 生体障害       |
| 場所     | 環境       |          | 生体                |            |            |
| 評価対象   | 化学物質     |          |                   | 影響         |            |
| 対策     | 予 防      |          |                   |            |            |
| 基準     | 管理濃度     | 許容濃度、TLV | BEI               | BEI（一部）    | 治療、配置転換    |
| 管理     | 作業環境管理   | 作業管・理    |                   | 健康管理（健康診断） |            |
| 欠点     | 時間・場所的変動 | 作業量による変動 | 代謝の個人差<br>共存物質の影響 | 感受性の個人差    |            |

ヘルスサーベイランス（特殊健康診断）：作業者の健康障害を発見し、治療、配置転換を行うとともに、その健診結果により作業環境、作業方法の再検討を行う

注）生物学的モニタリングは作業者の有害物質の生体内侵入量を評価して、作業者の環境管理、作業管理が順調に行われているか否かを評価する。さらに、生体障害の原因を究明するための環境と生体障害の間の架け橋としての重要な意義を有する。これらの各種モニタリング、ヘルスサーベイランスが相互に補い合うことによって、作業者の健康保持のための労働衛生管理がより充実したものになる

（緒方正名：トキシコロジーフォーラム、Vol.11（4）、1988）

5 | c 生物学的曝露指標 (BEIs : Biological Exposure Indices)

|  |   |   |
|--|---|---|
| 生物学的<br>モニタリング   | 意義  | 化学物質に対する曝露と健康影響の評価の道具→化学物質に曝露された作業者の生体中の測定対象を測定することによって化学物質の摂取量を知ることが可能 (化学物質に曝露された作業者の体内摂取量に間接的に反映)  |
|  | 測定対象  | 化学物質そのもの、単一または複数の代謝産物、その化学物質によって特徴的に引き起こされる生化学的変化など   |
|  | 試料  | 尿、血液、呼吸   |
|  | 利用法   | ①労働衛生関係者に呼吸器だけでなく皮膚、消化器を通して吸収された化学物質のトータル量の測定と身体負荷の評価<br>②ほかに曝露測定方法がない場合の過去の曝露の再現<br>③労働の場以外での曝露の検知<br>④個人保護具の防護効果と工学的な作業環境改善効果の試験<br>⑤作業行動の観察  |
| <p>気中濃度モニタリングを補足するもの<br/>生物学的モニタリングの実施、デザイン、プロトコルの解釈、BEIsの応用に際しては労働衛生担当者の専門的な判断と、TLVsおよびBEIsのドキュメンテーションを参照すること</p> |   |   |
| BEIs   | 指標  | 生物学的モニタリングの結果を評価する際の指標となる値  |
|  | 意義  | TLVの濃度の空気を呼吸しながら働く健康な作業者と同程度の曝露を受けている健康な作業者の身体から採取された試料中に認められる測定対象の量に対応するもの   |
|  | 値の意味  | 設定濃度より低い濃度ではほとんどすべての作業者の健康に悪影響を及ぼさない濃度  |
| <p>化学物質による健康影響の程度の評価や職業病の診断に使うことを目的としていない<br/>ある物質のBEIsが設定されていることが必ずしも生物学的モニタリングの必要性を意味しない</p>                     |   |   |
| BEIsとTLVsの<br>関係   | BEIsの測定対象物質の量<br>TLVsと比較するための気中濃度<br>BEIsの設定  | <ul style="list-style-type: none"> <li>：作業者個人の化学物質の体内摂取量の指標</li> <li>：作業者個人またはグループの経気道摂取の可能性を示すもの</li> <li>：気中濃度がTLVsに等しいときに予想される生体試料中の測定対象濃度とTLVsとの直接的な関係に基づいて設定されている</li> </ul>   |
|  | 不一致の<br>主な原因  | <p>同一作業グループ内にあっても各個人の体内摂取量には下記に示すような種々の理由により相違が生じる<br/>気中濃度モニタリングから得られる情報と生物学的モニタリングから得られる情報の間には種々の原因により不一致を生じる</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>①作業に関係があるとか、測定方法に問題があるとかいうだけではない</li> <li>②個々の作業者の健康および生理的な状態→体質、食事 (水分および脂質の摂取)、代謝、体液の組成差、年齢、性別、妊娠の有無、疾病と薬物の服用など</li> <li>③職業上の曝露の状態→労働強度と労働時間、皮膚曝露、気温と湿度、他の化学物質に対する同時曝露、作業習慣など</li> <li>④職業以外での曝露の状態→コミュニティおよび家庭内の空気汚染、飲み水と食物の汚染、個人生活の摂生、喫煙、飲酒および薬物の使用、洗剤その他の家庭用化学製品に対する曝露、模型工作、家庭園芸等趣味のために使用する化学製品に対する曝露、調査対象外の仕事での曝露など</li> <li>⑤測定手法上の問題→採取および保存中の試料の汚染と変質、分析方法の違いに起因するバイアスなど</li> <li>⑥気中濃度の測定点と作業者の呼吸位置の違い</li> <li>⑦粒子状物質の粒径分布と吸入特性</li> <li>⑧個人保護具の効果の変動</li> </ul> |
| 試料採取の<br>タイミング   | <p>ある種の測定対象物質は濃度が急速に変化するために試料採取のタイミングがきわめて重要である。試料採取のタイミングは測定対象物質の保持時間によって決まる</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 始業前 前の曝露終了後16時間以上経過していること</li> <li>2. シフトの途中 曝露開始後2時間経過後</li> <li>3. シフトの終わり 曝露終了後できるだけ早く</li> <li>4. 週の終わり 曝露される作業が4~5日連続した直後</li> <li>5. 随時 何時でもよい</li> </ol>   |   |
| 尿試料の<br>許容条件   | <p>尿中に含まれる測定対象が極度に希釈・濃縮されている尿試料は生物学的モニタリングには不適当<br/>WHOは尿試料の許容条件としてクレアチニン濃度が0.3g/Lを超え3.0g/L未満、または比重が1.010を超え1.030未満というガイドラインを採用→いずれかの条件がこの範囲に入らない場合にはその尿試料を廃棄し新たに採尿し直す<br/>いつも上記の条件に外れる尿を出す作業→医学的な検査が必要<br/>排尿量によって影響を受ける測定対象→BEIsはクレアチニン濃度との比較で表示</p>  |   |
| QAプログラム  | <p>生物学的モニタリングのそれぞれのプロセスは効果的な品質保証 (QA) プログラムに基づいて実施する</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 適切な試料採取、すなわち適切なタイミングで汚染と逸失がなく、適切な容器を用いた試料採取が必要</li> <li>2. ドナーの確認、曝露時間、曝露源、試料採取のタイミングを記録する</li> <li>3. 測定対象の分析に使われる方法は正確で、十分な感度があり、BEIsと合った結果の得られる特異性を有したもの</li> <li>4. 分析機関は外部の精度管理プログラムに参加する</li> <li>5. 生物学的モニタリングを利用する労働衛生の専門家は分析機関に作業員から採取した試料を分析されるだけでなく、ブラインド試験を行わせる</li> <li>6. ブラインド試験は労働衛生の専門家に分析機関の試料処理、分析、適切な結果報告書の作成能力を評価する機会をもたす</li> </ol>  |   |
| BEIsの<br>利用  | <p>BEIsは労働衛生の分野での潜在的な健康影響の危険性評価に用いるガイドライン→曝露が有害か有害でないかを明確に区分を示すものではない<br/>ある作業員から異なる時期に採取した試料中の測定対象が常にBEIsを超える場合→原因を調べて曝露を減らす対策を取ること<br/>同一作業場所の同一作業シフトの作業員のグループから採取した試料の大多数がBEIsを超える場合→その作業場所の作業に関する情報を記録し、原因を調べること<br/>生体試料中の測定対象の濃度は変動する→ただ1つの試料から得られた結果に基づいて結論を出すことは避けること<br/>1回のモニタリング結果が非常に高かつ高濃度に曝露されたことと信じる十分な理由がある場合→労働衛生管理の措置はただ1つのモニタリング結果に基づいて行わないこと。分析を繰り返した結果または繰り返し採取された試料の分析結果に基づいて行うこと<br/>モニタリングの結果がBEIsより低い場合→このことが必ずしも健康影響の危険がないことを意味しない<br/>BEIsは1日8時間、1週5日間の曝露に適用されるが、それ以外の作業時間の労働形態が多くの職業で行われている→労働時間に関係なく表 (p.64) のBEIsを使うこと<br/>BEIsの適用→この分野の知識のある労働衛生専門家によって行う<br/>BEIsは中毒学および薬物動態学に関する情報が考慮されて決定されている→物質代謝、生体内分布、蓄積、排泄、作用に関するある程度の知識を有することが有効な利用となる<br/>BEIsは有害物質に曝露される作業員の潜在的な健康影響の危険のコントロールのためのガイドライン→その他の目的に使用しないこと<br/>BEIs値を非職業的な曝露や一般住民に適用しない<br/>BEIs値は安全な測定対象濃度と危険な測定対象濃度の明確な境界線ではなく、毒性の指標でもない</p> |   |

| 化学物質<br>測定対象  | 試料採取の<br>タイミング  | BEI   | 備考                             |
|---|---|---|--------------------------------|
| アセチルコリンエステラーゼインヒビターである殺虫剤<br>赤血球コリンエステラーゼ活性<br>尿中シクロヘキサノール <sup>2)</sup>  | 随時<br>シフトの終わり   | 個人の基準値の70%<br>—                             | Ns<br>Nq, Ns                   |
| アセトン <sup>1)</sup><br>尿中アセトン  | シフトの終わり   | 50mg/L                                      | Ns                             |
| アニリン<br>尿中アニリン <sup>2)</sup><br>尿中p-アミノフェノール <sup>2)</sup><br>ヘモグロビンから放出されるアニリン                                   | シフトの終わり<br>シフトの終わり<br>シフトの終わり                           | —<br>50mg/L<br>—                            | Nq<br>Ns, Sq, B<br>Nq          |
| 一酸化炭素<br>血中COヘモグロビン   | シフトの終わり   | ヘモグロビン総量の<br>3.5%                           | B, Ns                          |
| 終末呼気中CO   | シフトの終わり   | 20ppm未満                                     | B, Ns                          |
| エチルベンゼン<br>尿中マンデル酸<br>終末呼気中エチルベンゼン  | 週の最終シフトの終わり<br>—  | 1.5g/g Cr <sup>3)</sup><br>—                | Ns<br>Sq                       |
| 2-エトキシエタノール (EGEE) および<br>2-エトキシエチルアセテート (EGEEA)  | 週の最終シフトの終わり   | 100mg/g Cr                                  | Nq (non-quantitative)<br>:非定量的 |
| 尿中2-エトキシ酢酸<br>カドミウム及び無機化合物 <sup>1)</sup><br>尿中カドミウム<br>血中カドミウム  | 随時<br>随時  | 5 µg/g Cr<br>5 µg/L                         | B<br>B                         |
| キシレン (工業用) <sup>1)</sup><br>尿中メチル馬尿酸  | シフトの終わり   | 1.5g/g Cr                                   | —                              |
| クロム (VI), 水溶性ヒューム <sup>1)</sup><br>尿中総クロム<br>尿中総クロム   | シフト中の増加量<br>週の最終シフトの終わり                                 | 10 µg/L<br>25 µg/L                          | —<br>—                         |
| クロルベンゼン <sup>1)</sup><br>尿中総4-クロルカテコール<br>尿中総p-クロルフェノール   | シフトの終わり<br>シフトの終わり                                      | 150mg/g Cr<br>25mg/g Cr                     | Ns<br>Ns                       |
| 五酸化バナジウム <sup>1)</sup><br>尿中バナジウム   | 週の最終シフトの終わり   | 50 µg/g Cr                                  | Sq                             |
| コバルト<br>尿中コバルト<br>血中コバルト  | 週の最終シフトの終わり<br>週の最終シフトの終わり                              | 15 µg/L<br>1 µg/L                           | B<br>B, Sq                     |
| シクロヘキサノール<br>尿中1,2-シクロヘキサンジオール <sup>2)</sup><br>尿中シクロヘキサノール <sup>2)</sup>   | 週の最終シフトの終わり<br>シフトの終わり                                  | —<br>—                                      | Nq, Ns<br>Nq, Ns               |
| シクロヘキサノン<br>尿中1,2-シクロヘキサンジオール <sup>2)</sup><br>尿中シクロヘキサノール <sup>2)</sup>  | 週の最終シフトの終わり<br>シフトの終わり                                  | 80mg/L<br>8mg/L                             | Nq, Ns<br>Nq, Ns               |
| N,N-ジメチルアセトアミド<br>尿中N-メチルアセトアミド   | 週の最終シフトの終わり   | 30mg/g Cr                                   | —                              |
| N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) <sup>1)</sup><br>尿中N-メチルホルムアミド<br>尿中N-アセチル-s (N-メチルカルバモイル)<br>システイン                          | シフトの終わり<br>週の最終シフトの開始前                                  | 15mg/L<br>40mg/L                            | —<br>Sq                        |
| 水銀 <sup>1)</sup><br>尿中総無機水銀<br>血中総無機水銀  | 始業前<br>週の最終シフトの終わり                                      | 35 µg/g Cr<br>15 µg/L                       | B<br>B                         |
| ステレン <sup>1)</sup><br>尿中マンデル酸+フェニルグリオキシル酸<br>静脈血中ステレン   | シフトの終わり<br>シフトの終わり                                      | 400mg/g Cr<br>0.2mg/L                       | Ns<br>Sq                       |
| テトラクロルエチレン <sup>1)</sup><br>終末呼気中テトラクロルエチレン<br>血中テトラクロルエチレン<br>尿中トリクロル酢酸  | 週の最終シフトの開始前<br>週の最終シフトの開始前<br>週の最終シフトの終わり               | 5ppm<br>0.5mg/L<br>3.5mg/L                  | —<br>—<br>Ns, Sq               |
| テトラヒドロフラン <sup>1)</sup><br>尿中テトラヒドロフラン  | シフトの終わり   | 8mg/L                                       | —                              |
| トリクロルエチレン <sup>1)</sup><br>尿中トリクロロ酢酸<br>(尿中トリクロロ酢酸+トリクロロエタノール)<br>血中遊離トリクロロエタノール<br>血中トリクロロエチレン<br>終末呼気中トリクロロエチレン | (週の終わり)<br>(週の最終シフトの終わり)<br>(週の最終シフトの終わり)<br>(—)<br>(—) | 100mg/g Cr<br>300mg/g Cr<br>4mg/L<br>—<br>— | Ns<br>(Ns)<br>(Ns)<br>Sq<br>Sq |

1) 作業環境測定対象物質 2) 加水分解が起きないように注意 3) Cr:クレアチニン

| 化学物質<br>測定対象   | 試料採取の<br>タイミング                                     | BEI                                 | 備考                          |
|--|--|-------------------------------------|-----------------------------|
| トルエン <sup>1)</sup><br>尿中 $\alpha$ -クレゾール<br>尿中馬尿酸<br>血中トルエン  | シフトの終わり<br>シフトの終わり<br>週の最終シフトの開始前                  | 0.5mg/L<br>1.6mg/g Cr<br>0.05mg/L   | B<br>B, Ns<br>—             |
| 鉛 (注) <sup>1)</sup><br>血中鉛   | 随時   | 30 $\mu$ g/100mL                    | —                           |
| ニトロベンゼン<br>尿中総 $p$ -ニトロフェノール<br>血中メトヘモグロビン   | 週の最終シフトの終わり<br>シフトの終わり                             | 5mg/g Cr<br>ヘモグロビン量の<br>1.5%        | Ns<br>B, Ns, Sq             |
| 二硫化炭素 <sup>1)</sup><br>尿中2-チオチアゾリジン4-カルボキシル酸<br>(TTCA)   | シフトの終わり  | 5mg/g Cr                            |                             |
| ノルマルヘキサン <sup>1)</sup><br>尿中2,5-ヘキサンジオン  | 週の最終シフトの終わり  | 0.4mg/L                             | —                           |
| パラチオン<br>尿中総 $p$ -ニトロフェノール<br>赤血球コリンエステラーゼ活性   | シフトの終わり<br>随時                                      | 0.5mg/g Cr<br>個人の基準値の70%            | Ns<br>B, Ns, Sq             |
| ヒ素、単体及び水溶性無機化合物 <sup>1)</sup><br>尿中無機ヒ素+メチル代謝物   | 週の終わり  | Asとして35 $\mu$ g/L                   | B                           |
| フェノール<br>尿中総フェノール  | シフトの終わり  | 250mg/g Cr                          | B, Ns                       |
| フッ化物 <sup>1)</sup><br>尿中フッ化物<br>尿中フッ化物   | シフトの開始前<br>シフトの終わり                                 | 3mg/g Cr<br>10mg/g Cr               | B, Ns<br>B, Ns              |
| フルフラール<br>尿中総フランカルボン酸  | シフトの終わり  | 200mg/g Cr                          | B, Ns                       |
| 2-ヘキサノン (メチルブチルケトン)<br>尿中2,5-ヘキサンジオン   | 週の最終シフトの終わり  | 0.4mg/L                             | —                           |
| ベンゼン <sup>1)</sup><br>尿中 $s$ -フェニルメルカプト酸<br>尿中trans, trans- $\mu$ コン酸  | シフトの終わり<br>シフトの終わり                                 | 25 $\mu$ g/g Cr<br>500 $\mu$ g/g Cr | B<br>B                      |
| ペンタクロルフェノール (PCP) <sup>1)</sup><br>尿中総ペンタクロルフェノール<br>血清中遊離ペンタクロルフェノール  | 週の最終シフトの開始前<br>シフトの終わり                             | 2mg/g Cr<br>5mg/L                   | B<br>B                      |
| メタノール <sup>1)</sup><br>尿中メタノール   | シフトの終わり  | 15mg/L                              | B, Ns                       |
| メチルエチルケトン (エチルメチルケトン, MEK) <sup>1)</sup><br>尿中メチルエチルケトン  | シフトの終わり  | 2mg/L                               | —                           |
| メチルイソブチルケトン (MIBK) <sup>1)</sup><br>尿中メチルイソブチルケトン  | シフトの終わり  | 2mg/L                               |                             |
| メチルクロロホルム (1,1,1-トリクロロエタン) <sup>1)</sup><br>終末呼気中1,1,1-トリクロロエタン<br>尿中トリクロロ酢酸<br>尿中総トリクロロエタノール<br>血中総トリクロロエタノール | 週の最終シフトの開始前<br>週の終わり<br>週の最終シフトの終わり<br>週の最終シフトの終わり | 40ppm<br>10mg/L<br>30mg/L<br>1 mg/L | —<br>Ns, Sq<br>Ns, Sq<br>Ns |
| 4,4'-メチレンビス (2-クロロアニリン) (MBOCA)<br>尿中総4,4'-メチレンビス (2-クロロアニリン)  | シフトの終わり  | —                                   | Nq                          |
| 2-メトキシエタノール (EGME) および<br>2-メトキシエチルアセテート (EGMEA)<br>尿中2-メトキシ酢酸   | 週の最終シフトの終わり  | —                                   | Nq                          |
| メトヘモグロビンインデューサー<br>血中メトヘモグロビン  | シフト中またはシフトの終わ<br>り                                 | ヘモグロビン総量の<br>1.5%                   | B, Ns, Sq                   |

注) 出産能力のある女性の血中鉛濃度が $10 \mu\text{g/dL}$ を超えていると、現行のCenter of Disease Controlのガイドラインに示された $10 \mu\text{g/dL}$ を超える血中鉛濃度の子供が生まれる危険があり、子供の血中鉛濃度の高い状態が続くと知覚障害をもたらす危険がある。したがって、このような子供達の血中鉛濃度を確実にモニターし、このような子供達の環境の鉛に対する曝露を最小限に抑える適切な措置を講じることが必要である (ドキュメンテーション参照)