

トルエンの視覚毒性に関する研究 (図5, 表4)

池 田 潔 (北里大学医学部眼科)

Visual Toxicity of Toluene
—An Experimental Study—

Kiyoshi Ikeda

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kitasato University

要 約

トルエンの視機能障害は視路のどの部位に発生し、さらに障害を起こすのはトルエンそのものか、あるいはその中間代謝産物なのかを明らかにするため、ラットに約90ppm/日のトルエンを1～2週間吸入させ、生化学的及び生理学的に検討した。トルエン及び中間代謝産物であるベンジルアルコール、ベンズアルデヒドの各臓器における残留量をガスクロマトグラフ法で分析した結果、トルエンは視神経に著しく蓄積されることが判明した。網膜電図(ERG)はトルエン吸入中ではa波、b波、律動様小波が減弱したが、吸入中止後に回復した。視覚誘発脳波(flash VEP)はトルエン吸入中にN₂波の潜時の延長が認められ、吸入中止後も回復しなかった。ベンジルアルコール投与、ベンズアルデヒド投与ラットではflash VEPで潜時の延長は認められなかった。これらの結果より、トルエンによる視機能障害は網膜神経節細胞より中枢側の視路で強く起こり、中間代謝産物ではなくトルエンそのものが原因物質であると考えられた。(日眼 91:903-910, 1987)

キーワード: トルエン, ベンジルアルコール, ベンズアルデヒド, 視覚誘発脳波, 網膜電図

Abstract

It has been suggested that inhalation of toluene in humans might produce ocular toxicity, therefore, in the present study, the biochemical and electrophysiological effects of toluene were studied in male Wistar rats. Each rat inhaled 90ppm of toluene for 12 hours per day for a duration of one to two weeks. Quantitative determination of toluene within rat tissues was measured by means of gas chromatography. The concentration, i.e. residue of toluene was extremely high in the optic nerve both at one or two weeks after the inhalation of toluene. The residue of toluene was still remarkably higher in the optic nerve, even at two weeks after the withdrawal of toluene. Electroretinogram (ERG) showed the initial depression of the amplitudes of both a- and b- waves at one week after the start. These findings were more remarkable in rats with two weeks of inhalation. These were observed till three weeks after the discontinuation of toluene inhalation. Four weeks after withdrawal, recovery and improvement were seen in the amplitudes of the a-wave and the b-wave. Six weeks after withdrawal, the ERG was completely normalized. The results of visual evoked potential (VEP) due to flash stimulation showed that prolongation of the latency time of the N₂ component was observed at two weeks after the inhalation. The prolongation was not improved even at four weeks afterwards. The above results suggested that the involvement of visual pathway was located mainly at the optic nerve, since dissociated change was observed in the ERG and in the flash VEP. In order to find out the possible toxic effects of metabolites, benzyl alcohol and benzaldehyde onto the VEP were examined. The rats were subcutaneously given 2mg per day of benzyl alcohol or 4mg per day of

別刷請求先: 228 神奈川県相模原市北里1-15-1 北里大学医学部眼科学教室 池田 潔

Reprint requests to: Kiyoshi Ikeda, M.D. Dept. of Ophthalmol., School of Med., Kitasato Univ.
1-15-1 Kitasato, Sagami-hara 228, Japan

(昭和62年4月15日受付) (Accepted April 15, 1987)

benzaldehyde for two weeks. No prolongation of the latency time of the N₂ component could be noted. The metabolites of toluene had no effect on the visual pathway. In conclusion, toluene manifested direct toxicity on the optic nerve. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 91: 903-910, 1987)

Key words: Toluene, Benzyl alcohol, Benzaldehyde, Visual evoked potential (VEP), Electroretinogram (ERG)

I 緒 言

有機溶剤の長期にわたる持続的な吸入が青少年の間でシンナー遊びとして社会問題に発展したが¹, その視覚毒性に関する系統的な報告は少なく, 1976年に木村, 石川¹⁾によって初めて報告された. その後も数例の報告がみられるのみであったが, 1984年以降著者らはシンナー中毒は臨床的に『眼・大脳・小脳・末梢神経障害』を呈する²⁾ことを報告してきた. しかし, 毒性学的に最も重要であると考えられる次の諸点, つまり視覚毒性の原因となっているのはシンナーの主成分であるトルエンそのものなのか, あるいはその代謝産物なのか, また視覚障害を強くうけるのは視路のどの部位なのかという病態についての解明は未だ明らかにされていない. そこでこの疑問を明らかにするために, 著者はトルエンに注目し動物実験を行い, 生化学的, 電気生理学的に興味ある結果を得たので報告する.

II 実験方法

1. 実験動物

Wistar 系ラット (9 週齢, 体重270g~290g, 雄性) を2m³の chamber 内で約90ppmの純粋トルエンを1日に12時間吸入させ, これを1週間続けたグループ, 2週間続けたグループ, 2週間続けた後吸入を中止して2週間経過したグループ及びコントロール群について, 各群5匹ずつを対象に研究した.

2. 各臓器における残留濃度の測定

1) トルエン濃度の測定(エチルベンゼンを内部標準とする気化平衡法)

① 装置

ガスクロマトグラフ: 島津4BM (水素炎検出器付). 分離管: 50×0.3cm のガラス管に Chromosorb 102 (60/80mesh) を充填. 温度: 分離管, 検出器とも150℃. キャリヤガス: 窒素0.8kg/cm².

② 試料

上記1. の実験動物を麻酔で殺した後, 視神経, 網膜, 大脳, 小脳, 坐骨神経, 肝臓に同量の冷水を加えて乳

化したもの及び血液.

③ 方法

乳化した試料1ml または血液1ml を10ml 用試験管に入れ, 内部標準として2%エチルベンゼンのエタノール液5μl を添加した後ゴム栓にて密閉し, 50℃で20分間加温する. 注射器で気相1ml を採取しガスクロマトグラフィーにより分析し, 小嶋ら³⁾の方法に従ってトルエン濃度を測定した.

2) トルエンの代謝産物(ベンジルアルコール, ベンズアルデヒド) 濃度の測定

① 装置

ガスクロマトグラフ: 島津4BM (水素炎検出器付). 分離管: 50×0.3cm のガラス管に Tenax GC (60/80 mesh) を充填. 温度: 分離管は150℃, 検出器は180℃. キャリヤガス: 窒素0.6kg/cm².

② 試料

上記1. の実験動物を麻酔で殺した後, 視神経, 網膜, 大脳, 小脳, 坐骨神経, 肝臓に同量の冷水を加えて乳化したもの及び血液.

③ 方法

乳化した試料1ml または血液1ml にジエチルエーテル6ml を加え, 蒸発乾固した後ベンゼンを0.03ml 添加し, 1μl 採取しガスクロマトグラフィーにて分析した.

3. ERG の測定

① 装置: HANDAYA HE-41

② 方法: 上記1. の実験動物に対して関電極 (cot-ton wick 電極) を角膜に, 不関電極を耳介に付けた. 無麻酔下で10分間暗順応した後, ラットの顔の正面より30cm の位置からキセノンフラッシュ光 (光量20ジュール) を用いて1回, 光刺激を行った. 詳細は池田ら⁴⁾の方法に従い, 各々のラットについて5回ずつ測定した.

4. flash VEP の測定

1) トルエン吸入ラットの flash VEP の測定

① 装置: 日本光電 VC-10 (オシロスコープ) AVB-10 (増幅器), DAT-1100 (加算器), MS-2PS (光刺激装置)

② 方法：上記 1. の実験動物に対して関電極を上後頭骨後端より前方10mm の正中頭皮に、不関電極を耳介に付けた。無麻酔下で10分間暗順応した後、ラットの顔の正面より1m の位置からキセノンフラッシュ光(光量0.5ジュール)を3秒間隔で32回加算して光刺激を行った。詳細は池田ら⁴⁾の方法に従い、各々のラットについて5回ずつ測定した。

2) トルエンの代謝産物(ベンジルアルコール、ベンズアルデヒド) 投与ラットの flash VEP の測定

Wistar 系ラット(9週齢、体重270g~290g、雄性)にベンジルアルコールを1日に2mg 皮下注射、またはベンズアルデヒドを1日に4mg 皮下注射し、各々1週間継続した群、2週間継続した群及びコントロール群について、各群5匹ずつのラットを上記4. 1) ②と同様な方法で flash VEP を測定した。

III 結 果

1. 各臓器における残留濃度

1) トルエンの残留濃度

トルエン吸入前のラット(コントロール群)からは検出されなかったが、他の群ではトルエンが検出され、保持時間はトルエンが4.8分、エチルベンゼン(内部標準)が11.2分であった(図1)。

各群5匹ずつの各臓器におけるトルエンの残留濃度の平均値を表1に示す。すべての臓器において吸入1週間で飽和に達したが、視神経と坐骨神経に強い残留が認められた。吸入中止後2週間経過した群では視神経で最も高値であったが、坐骨神経では比較的低値となり、むしろ小脳に強く残留性が現われており、網膜も小脳と同様な傾向を示した。大脳にも軽度の残留性が認められ、肝臓と血液では低値だった。

2) トルエンの代謝産物(ベンジルアルコール、ベンズアルデヒド)の残留濃度

保持時間はベンズアルデヒドが3.1分、ベンジルアル

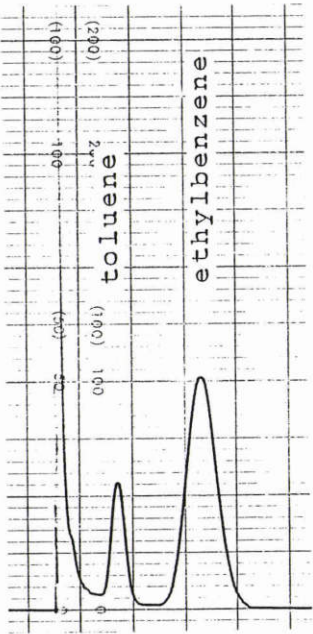


図1 トルエンのガスクロマトグラム；トルエン吸入2週間のラットの視神経の例、記録用紙速度2.5 mm/min、内部標準としてエチルベンゼンを用いた。

コールが4.9分であった(図2)。ベンジルアルコールはトルエン吸入1週間及び2週間で血液のみから検出されたが、吸入中止後2週間を経過すると痕跡程度認められるのみであった(表2)。

ベンズアルデヒドの臓器残留濃度を表3に示した。トルエンの残留濃度と比較して各臓器における差異は少なかった。

2. ERG

各群5匹ずつについて測定したが、2匹はばらつきが大きく、再現性が良好な3匹についてのみ判定の対象にした。3匹とも同様な変化で経過したので、この

表1 トルエン濃度；ラット5匹の平均値±標準偏差

臓器 吸入 期間	視 神 経 ($\mu\text{g/g}$)	網 膜 ($\mu\text{g/g}$)	大 脳 ($\mu\text{g/g}$)	小 脳 ($\mu\text{g/g}$)	坐骨神経 ($\mu\text{g/g}$)	肝 臓 ($\mu\text{g/g}$)	血 液 ($\mu\text{g/ml}$)
吸入 1週間	3120 (± 328)	280 (± 59.1)	75.2 (± 8.8)	245 (± 26.5)	817 (± 182)	18.1 (± 1.9)	0.79 (± 0.10)
吸入 2週間	4311 (± 465)	266 (± 42.3)	88.3 (± 8.6)	240 (± 23.2)	720 (± 156)	23.8 (± 2.6)	1.43 (± 0.19)
吸入中止 2週間	1760 (± 181)	177 (± 23.5)	30.9 (± 3.2)	189 (± 16.3)	140 (± 32)	25.6 (± 2.4)	0.33 (± 0.09)

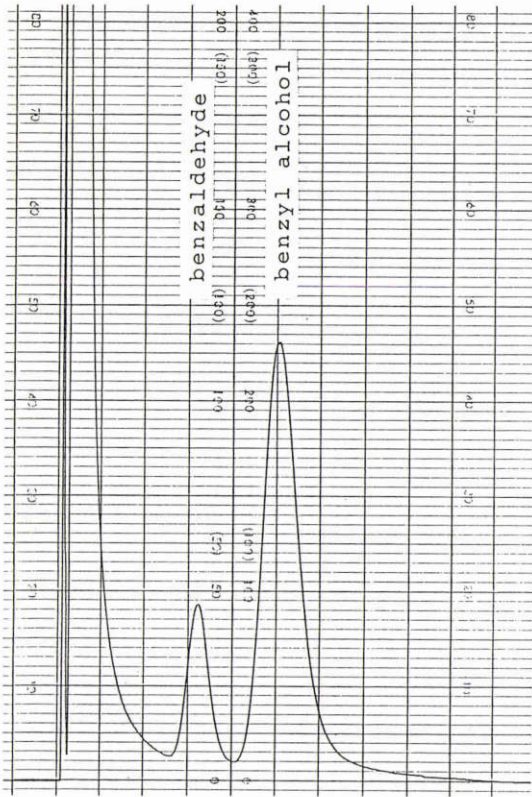


図2 トルエンの代謝産物(ベンジルアルコール、ベンズアルデヒド)のガスクロマトグラム；トルエン吸入2週間のラットの血液の例、記録用紙速度10 mm/min

うちの1匹の記録例を図3及び図4に示した。

a波、b波に関しては、吸入を続けても頂点潜時に有意な変動は認められなかったが、振幅に著しい減弱が認められた。3匹(各々5回ずつ測定)の平均値(カッコ内は標準偏差)を示すと、吸入前及び吸入2週間のa波の振幅はそれぞれ $343.3 (\pm 32.2) \mu V$ 、 $208.9 (\pm 19.9) \mu V$ であり、b波の振幅はそれぞれ $1209.0 (\pm 109.0) \mu V$ 、 $1010.0 (\pm 109.0) \mu V$ であった。

表2 ペンジルアルコール濃度；ラット5匹の平均値±標準偏差

臓器 期間	血液 ($\mu g/ml$)
吸入1週間	$0.250 (\pm 0.038)$
吸入2週間	$0.981 (\pm 0.115)$
吸入中止2週間	痕 跡

他の臓器では痕跡程度

$140.3 \mu V$ 、 $537.3 (\pm 56.3) \mu V$ であった。吸入中止2週後ではその影響がまだ著明に残っていたが、吸入中止後3週目より回復の傾向を認めたため、さらに測定を継続した。吸入中止4週間で改善が著明となり、吸入中止6週間でほぼ完全に回復した。

律動様小波は吸入中止2週後においてのみ振幅の減弱が認められたが、その他の時期では吸入前と比べて著明な変化は認められなかった。

3. flash VEP

1) トルエン吸入ラットの flash VEP

flash VEP の上向き成分のうち最初の成分を P_1 (コントロール群において潜時約107msec)、次の成分を P_2 (同、約320msec)、下向き成分を N_1 (同、約54msec)、 N_2 (同、約208msec) と命名した。

N_2 波の潜時に注目してみると、トルエン吸入1週間では約7%の短縮が認められたが、吸入2週間では N_2 波の潜時が著明に延長した。吸入を中止し2週間経過しても潜時の回復は認められなかったため、さらに経過を追い、吸入中止後4週間経過しても N_2 波の潜時の延長が続いており回復の傾向は認められなかった。5匹のラットの N_2 波の潜時の平均値及び平均値に最も近い値で経過したラットの波形を図5に示した。

2) トルエンの代謝産物(ベンジルアルコール、ベンズアルデヒド)投与ラットの flash VEP

表3 ベンズアルデヒド濃度；ラット5匹の平均値±標準偏差

臓器 吸入 期間	視 神 経 ($\mu g/g$)	網 膜 ($\mu g/g$)	大 脳 ($\mu g/g$)	小 脳 ($\mu g/g$)	坐骨神経 ($\mu g/g$)	肝 臓 ($\mu g/g$)	血 液 ($\mu g/ml$)
吸入開始後 1週間	295 (± 36.0)	374 (± 60.1)	244 (± 28.5)	618 (± 50.2)	170 (± 32.0)	835 (± 84.5)	5.12 (± 0.58)
吸入開始後 2週間	213 (± 21.9)	467 (± 68.3)	194 (± 17.0)	361 (± 41.1)	81.4 (± 14.3)	196 (± 27.5)	12.5 (± 1.84)
吸入中止後 2週間	129 (± 14.5)	200 (± 35.7)	185 (± 20.1)	118 (± 18.3)	26.0 (± 3.56)	180 (± 21.1)	47.0 (± 3.76)

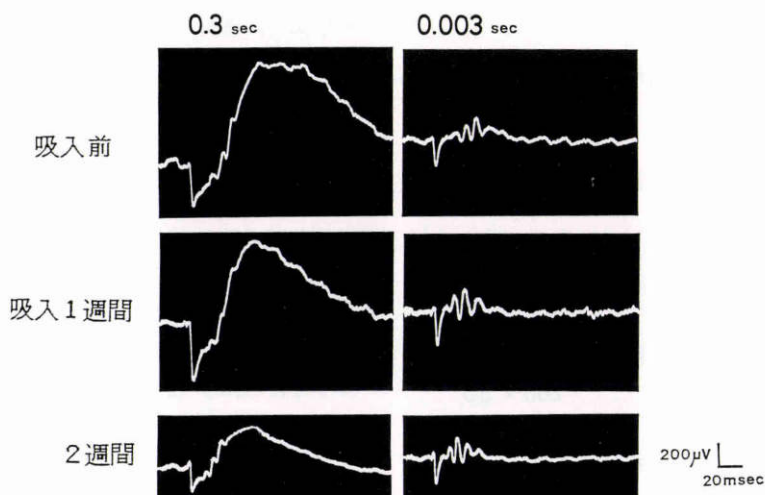


図3 トルエン吸入前, 吸入中の ERG; 同一ラットの経過, 時定数は0.3sec, 0.003sec

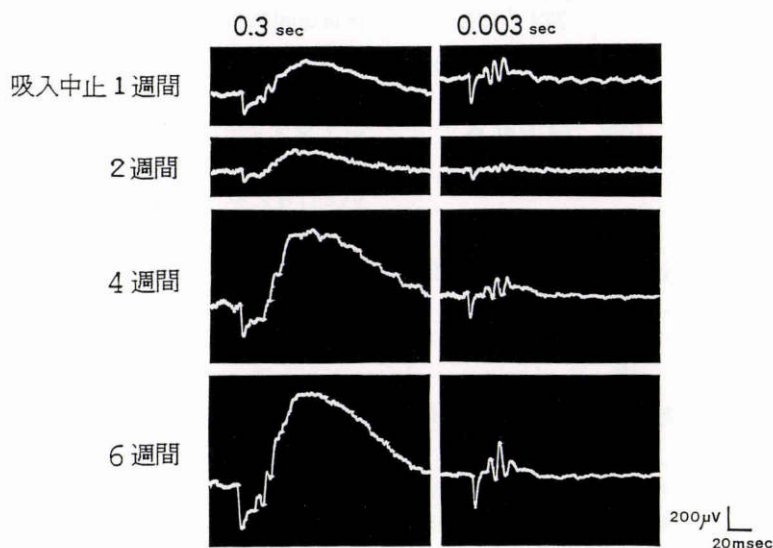


図4 トルエン吸入中止後の ERG; 同一ラットの経過, 時定数は0.3sec, 0.003sec

表4 トルエンの代謝産物投与ラットの flash VEP における N_2 波の潜時; ラット 5 匹の平均値 $\pm$ 標準偏差

投与物質 期間	ベンジルアルコール	ベンズアルデヒド
投与前	209 $\pm$ 3.67	209 $\pm$ 2.97
投与1週間	207 $\pm$ 8.34	212 $\pm$ 7.19
投与2週間	211 $\pm$ 5.36	209 $\pm$ 5.54

(msec)

ベンジルアルコール投与ラット 5 匹, ベンズアルデヒド投与ラット 5 匹の N_2 波の潜時の平均値を表 4 に示した。ベンジルアルコール投与群, ベンズアルデヒド投与群のいずれも投与 2 週間でも N_2 波の潜時の延長は認められず有意差はなかった。

なお, 投与 2 週間では, ベンジルアルコール投与群では血中ベンジルアルコール濃度は平均 3.44 ($\pm$ 1.35) μ g/ml, ベンズアルデヒド投与群では血中ベンズアルデヒド濃度は平均 38.1 ($\pm$ 6.74) μ g/ml であり, 表 2 及び表 3 で示したトルエン吸入時の代謝産物 (ベンジ

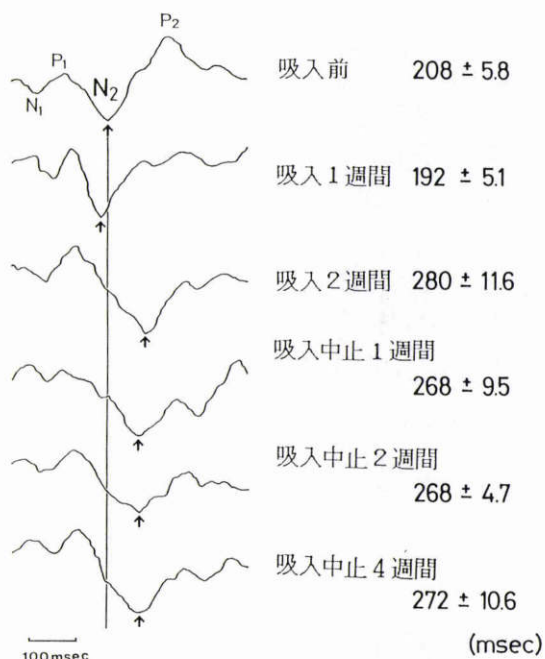


図5 トルエン吸入ラットの flash VEP の経過；ラット5匹の N₂ 波の潜時の平均値 ± 標準偏差，及び最も平均値に近い値で経過したラットの波形。

ルアルコール，ベンズアルデヒド）濃度の3倍以上の血中濃度であった。

IV 考 按

シンナーは数種類の有機溶剤の混合物であり，一般に広く応用されているラッカーシンナーはトルエン，酢酸エチル，キシレン，メチルアルコールなどを含有しており，比率の相違はあるもののトルエンを主成分にしているものが多い⁵⁾。

トルエンは分子量が92.13の揮発性を有する物質で，1ppm は3.76mg/m³に相当⁶⁾し，肺泡より体内に吸収され血中に移行する。体内にはいったトルエンのうち約16%は呼気中にトルエンとしてそのまま排泄され⁷⁾，約80%は側鎖のメチル基が酸化されベンジルアルコールになり，アルコール脱水素酵素により酸化されてベンズアルデヒドになる。次にアルデヒド脱水素酵素により酸化されて安息香酸になり，さらに CoA, ATP の存在下でグリシン抱合され，馬尿酸となって尿中に排泄される⁸⁾⁹⁾。残りの数%は水酸化を受けて o-クレゾールまたは p-クレゾールとして尿中に排泄される¹⁰⁾。

一般に有機溶剤は脂質を溶解する共通性を有するた

め生体内に吸収された場合，呼吸器から血中に移行し血液・脳関門を通過して¹¹⁾中枢神経系に影響を及ぼし，また末梢神経系にも影響を及ぼす。

シンナーによる慢性中毒に関しては神経内科，精神神経科からの報告はしばしばみられるが眼科領域では極めて少ない。特に眼に対しては，トルエンが眼に飛入した時の急性角膜炎，結膜炎の発生をみるのみであるといわれてきた。しかし，シンナーの視覚毒性に関する系統的な報告は1976年に木村，石川により「Optico-Encephalo-Neuropathy in Glue Sniffer」として報告¹⁾され，慢性シンナー中毒により視神経にも障害がひき起こされることが知られるようになった。その後も Keane により Optic Neuropathy が報告¹²⁾され，さらに栗原¹³⁾，玉井¹⁴⁾の報告では ERG の結果から網膜レベルでの障害の存在を指摘している。また，著者らも1985年に「Optico-Encephalo-Peripheral neuropathy」を呈した臨床例²⁾を報告した。

中毒と診断するためには原因となっていると考えられる物質そのもの，またはその代謝産物を体内から検出することが必要である。著者はガスクロマトグラフィーにて生体試料中のトルエンの定量をラットを用いて行ったが，表1に示したように視神経に強い残留が認められ，血液ではごく少量であった。著者は人間でも血中トルエンの検出を試みたがほとんど検出されず，血中トルエン濃度では正常者と慢性トルエン中毒患者との間に有意な差を見出すことはできなかった。これは血液は単にトルエンの通り道にすぎないからであると考えられる。

一般にトルエン吸入の証明にはその代謝産物である尿中馬尿酸の定量¹⁵⁾が広く用いられている。吸入時間が一定の場合はトルエンの吸入濃度が高くなるにつれて尿中馬尿酸濃度も高くなる¹⁶⁾ことが報告されている。しかし，正常ヒト尿中にも馬尿酸が生理的に微量ではあるが含有されており，日本人では成人の生理値が0.30～0.40mg/ml¹⁵⁾¹⁷⁾といわれている。これは，食物に由来する馬尿酸が存在するからであり，安息香酸（トルエンから馬尿酸まで代謝される時の中間代謝産物）及びその塩，安息香酸の前駆物質であるキナ酸に起因する¹⁸⁾。このような食物としてはコーヒー豆，ある種の野菜，すもも，干ぶどうなどがあり，1ポンドの干ぶどうを食べると10gの馬尿酸が産生される¹⁸⁾という報告がある。このため，トルエンが安息香酸にまで代謝される前の代謝産物，すなわち，ベンジルアルコール及びベンズアルデヒドの定量が最も重要である

と考え、ラットを用いて実験を行った。特にベンズアルデヒドは表3に示したように吸入1週間、吸入2週間、吸入中止2週後のいずれにおいても血液中ではトルエン濃度(表1)より高濃度に検出された。この点は極めて重要で臨床診断への応用として、現在葡萄膜炎、その他の患者で測定し大変興味ある結果を得ている。

動物の薬物による視機能障害は、その薬物によって引き起こされた行動異常によってある程度推定されるが、再現性に乏しく、客観的に評価することが困難である場合が多い。著者らは客観的に、かつ特異的に動物の視機能を評価する方法として、ラットを用いてERG及びflash VEPを無麻酔で測定する方法⁴⁾を報告した。ERGは網膜の機能を反映し、flash VEPは網膜神経節細胞以後の視路の機能を反映するといわれており、両者を測定することによって障害部位を判別できると考えられる。

今回、著者はラットに約90ppmのトルエンを1日に12時間吸入させ、これを2週間続けた後、吸入を中止したが、ERGは吸入中止後4週間でほぼ回復し、この濃度のトルエンの短期間の吸入では網膜は著明な障害をきたしにくいことがわかった。吸入2週間、吸入中止1週間ではa波、b波の振幅減少が著しいにもかかわらず、律動様小波は吸入前と比べてほとんど変化しておらず、さらに著者らは蛍光眼底撮影で背景蛍光に異常所見を呈したシンナー遊びの既往のある臨床例²⁾を経験しており、色素上皮層も含めた網膜障害の発生機序を考えるうえで今後さらに検討を要すると思われる。

次に視路の広範囲な障害を考えflash VEPを測定した。著者は、ラットのflash VEPではN₂波の再現性が良好⁴⁾で経過を追うのに利用できることを報告したが、今回はN₂波の潜時に注目して実験を行った。ラットのトルエンの吸入条件をERGの測定の際と同様にしてflash VEPを記録したが、トルエン吸入を2週間続けた後、吸入を中止して4週間経過してもN₂波の潜時の延長は回復しなかった。このことからトルエンによる視覚障害では、網膜よりも網膜神経節細胞より中枢側の視神経を含む視路に強く障害が現われると考えられた。

さらに、視機能に障害をおよぼす原因物質はトルエンそのものなのか、またはその代謝産物なのかを調べる目的で、トルエンのすぐ次の代謝産物の投与によっても視機能障害が発症するか否かを検討するため、ベ

ンジルアルコール投与群及びベンズアルデヒド投与群の両者についても実験を行った。各群ともにトルエン吸入時の血中ベンジルアルコール濃度、血中ベンズアルデヒド濃度より高い血中濃度を維持していたにもかかわらず、flash VEPにおいてN₂波の潜時の延長は認められなかった。このことから、トルエンによる視機能障害はトルエンそのものが原因物質であると考えられた。そして、この事実は視神経においてトルエンの残留濃度が著しく高値であったことから裏付けられていると考えられた。

著者らは神経学的に手袋靴下型感覚障害を呈し、末梢性ニューロパチーが認められた臨床例²⁾を経験しており、慢性トルエン中毒でもn-ヘキサン、アクリルアミドによる慢性中毒の際と同様に、腓腹神経にdistal axonopathyをきたす¹⁰⁾のではないかと考えられた。また、中枢神経系である視神経においても末梢神経系と同様にトルエンが原因となってaxonopathyをひき起こすのではないかと推定され、トルエンの吸入濃度、吸入時間などの条件の変化によるラットの視神経の病理組織学的検索が今後の課題と思われる。

稿を終えるにあたり、御指導をいただいた石川 哲教授に深謝致します。

文 献

- 1) Kimura T, Ishikawa S: Optico-encephalopathy in glue sniffer. Proceeding of Sixth Congress Asia-Pacific Academy of Ophthalmology, 176—181, 1976.
- 2) 池田 潔, 木村 透, 石川 哲: Optico-encephalo-peripheral neuropathyを呈したシンナー中毒の3症例. 臨眼 39: 755—758, 1985.
- 3) 小嶋 亨, 小林宏志: 吸入によるトルエン中毒の法医学的研究. 日法医誌 27: 255—257, 1973.
- 4) 池田 潔, 難波龍人, 青木 繁他: ラットのERG, flash VEPの測定条件. 神眼 投稿中.
- 5) 庄司 光, 山本剛夫, 西田耕之助: ガスクロマトグラフ法によるラッカーシンナーの分析. 日衛誌 20: 364—376, 1966.
- 6) 池田正之: 芳香族炭化水素. 後藤 稔, 池田正之, 原 一郎 編, 産業中毒便覧, 東京, 医歯薬出版, 543—545, 1977.
- 7) Srbova J, Teisinger J: On the metabolisms of toluene. Pracov Lek 5: 259—263, 1953.
- 8) Williams NH: Gas chromatographic techniques for the identification of low concentrations of atomospheric pollutants. Anal Chem 37: 1723—1732, 1965.
- 9) Honsen SH: Determination of urinary hippuric acid and o-cresol, as induces of toluene

- exposure, by liquid chromatography on dynamically modified silica. *J Chromatog* 29: 141—148, 1982.
- 10) 緒方正名, 友国勝麿, 浅原広子: 芳香族化合物, 有機炭化水素の生体内臓器分布と尿中への代謝産物の排泄. *産業医学* 15: 317—328, 1973.
- 11) Ogata M, Sacki T, Hasegawa T, et al: Distribution of toluene in mouse tissues. *Jpn J Health* 16: 23—25, 1974.
- 12) Keane JR: Toluene optic neuropathy. *Ann Neurol* 4: 390, 1978.
- 13) 栗原秀行, 米良博量, 小原喜隆: シンナー中毒による視神経萎縮と思われる1症例. *眼紀* 29: 1769—1774, 1979.
- 14) 玉井嗣彦, 佐伯容子: 有機溶剤によると思われる視神経障害の1例. *眼臨* 75: 76—83, 1981.
- 15) 高橋節典: 有機溶剤の法医中毒学的研究 (第1報). *日法医誌* 30: 427—436, 1976.
- 16) 高橋節典: 有機溶剤の法医中毒学的研究 (第2報). *日法医誌* 36: 344—355, 1982.
- 17) Ikeda M, Ohtsuji H: Significance of urinary hippuric acid determination as an index of toluene exposure. *Brit J Industr Med* 26: 244—246, 1969.
- 18) Pagnotto LD, Liebesman LM: Urinary hippuric acid excretion as an index of toluene exposure. *Am Ind Hyg Assoc J* 18: 129—134, 1967.
- 19) Schaumburg HH, Spencer PS: Toxic neuropathies. *Neurol* 29: 429—431, 1979.
-