

## 生物学的許容値の暫定値 (2005 年度) の提案理由

平成 17 年 4 月 20 日  
日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会

### キシレン $C_6H_4(CH_3)_2$ [CAS No. 67-66-3] 尿中総メチル馬尿酸 800 mg/l (*o*-, *m*-, *p*-三異性体の総和) 試料採取時期: 週の後半の作業終了時

この数値は気中キシレンの許容濃度 50 ppm に対応する値として設定されている。

#### 1. 別名

ジメチルベンゼン, 特に工業用キシレン (本来の成分としてエチルベンゼンを含んでいる) をキシロールと呼ぶことがある。

#### 2. 用途

化学品合成原料 (例えば *o*-キシレンからは無水フタル酸等, *p*-キシレンからはテレフタル酸等, *m*-キシレンは相対的に用途が少なかったが, *m*-キシレンから合成されるイソフタル酸の用途が広がっている) に用いられるほか, 塗料などの溶剤としてトルエンとともに広範囲に使用される。溶剤としてのキシレンは *m*-キシレンを最多成分 (約 40%) とし, 次いで *o*-キシレンおよび *p*-キシレン (それぞれ約 20% 弱) を含むほか, エチルベンゼンを *o*-および *p*-キシレンと同じ程度に含むことが多い。

#### 3. 物理・化学的性質

分子量 106.17。融点および沸点<sup>1)</sup> を CAS 番号とともに表 1 に示す。

#### 4. 吸収, 代謝, 排泄およびその修飾要因

蒸気は速やかに肺から吸収される。70-200 ppm の範囲では吸収率は約 60%<sup>2)</sup>, *m*-キシレン (23-138 ppm) を用いた実験の結果からは 34-51% と推定された<sup>3)</sup>。蒸気の全身の皮膚からの吸収は肺吸収に比べて小さい<sup>4)</sup>

表 1. キシレンの物理・化学性状および CAS 番号

	融点	沸点	CAS 番号
<i>o</i> -キシレン	-25 °C	144 °C	95-47-6
<i>m</i> -キシレン	-47.4 °C	139.3 °C	108-38-3
<i>p</i> -キシレン	13-14 °C	137-138 °C	106-42-3
混合キシレン		137-140 °C	1,330-20-7

融点と沸点は文献 1 より引用した。

(例えば 2% 以下<sup>5)</sup>)。液体を皮膚接触させた場合の吸収も小さい (例えば 2-2.5  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$ <sup>6, 7)</sup>。

ヒトの場合, 体内ではいずれの異性体も主として肝臓でメチル基 1 個の酸化 (メチルベンジルアルコールを経て, メチル安息香酸の生成), 次いでグリシン抱合 (メチル馬尿酸の生成) を受け, 尿中に排泄される<sup>2, 8, 9)</sup>。キシレン吸収量に対するメチル馬尿酸排泄量の割合は実験的曝露では 86-98%<sup>7)</sup>, 産業職場での作業終了時における横断的解析では 36%<sup>10)</sup> と報告されている。キシレン曝露に伴うメチル馬尿酸排泄の半減期の  $\alpha$  および  $\beta$  相はそれぞれ 2.3-4.4 時間および 19-39 時間と報告されている<sup>11)</sup>。芳香環の水酸化によるジメチルフェノールの生成はヒトの場合には主要な代謝経路ではない<sup>9, 12)</sup>。例えば *m*-キシレンの場合, 尿中代謝物の比は *m*-メチル馬尿酸 97.4% に対して 2,4-ジメチルフェノールは 2.5% あるいはそれ以下を占めるに過ぎない<sup>2, 12)</sup>。ジメチルフェニルメルカプツール酸も極く微量 (メチル馬尿酸の 1/10<sup>6</sup> 程度<sup>13)</sup>) 生成することが確認されている。

3 種の異性体に同時に曝露された場合, *p*-キシレンが優先的に代謝されるとする報告<sup>14)</sup> があるが, 後述する多くの調査例では確認されていない。

キシレン曝露に伴うメチル馬尿酸生成については性差は無い<sup>15, 16)</sup> か, 有っても極めて小さい<sup>17)</sup>。

喫煙および飲酒習慣のキシレン代謝に及ぼす影響について, 中国人労働者でのメチル馬尿酸生成には喫煙 (タバコ平均 12-13 本/日) による抑制はないが, 飲酒群 (アルコールとして平均 31-32 g/日) では抑制されていた<sup>16)</sup>。

志願者 (白人男女) に夕食時にワイン (エタノールとして 137 g) を飲ませたのち, 翌朝 *m*-キシレン 100 ppm または 400 ppm に 2 時間曝露した実験の場合, 非飲酒時に比べて 100 ppm 曝露では変化を認めなかったが, 400 ppm 曝露では血中キシレン濃度は軽度に低下, 尿中メチル馬尿酸濃度は上昇した<sup>18)</sup>。また志願者 (白人男子) にアルコール飲料 (エタノールとして 0.8 g/kg; 清酒 450-500 ml/人に相当) を飲ませたのち, その 30 分後から *m*-キシレン 146 ppm または 281 ppm に 4 時間曝露した実験では, 非飲酒時に比べて血中キシレン濃度は 1.5-2 倍に上昇, 尿中メチル馬尿酸排泄は約 50% に低下した<sup>19)</sup>。

トルエンとキシレンとの混合曝露については, 両溶剤夫々の幾何平均濃度が 2 ないし 3 ppm (最高濃度はトルエン約 200 ppm, キシレン約 100 ppm) の職場ではトルエンとキシレンの間の代謝修飾は検出されていない<sup>16)</sup>。ラットを用いた曝露実験によれば, 夫々の溶剤濃度が 50 ppm を超える場合, 代謝競合が起こると考えられている<sup>20)</sup>。

5. キシレン曝露に伴う尿中総メチル馬尿酸濃度の上昇  
 キシレン曝露に伴う尿中総メチル馬尿酸濃度の上昇を検討した研究については1970年代後半以降 Engstroem *et al.*<sup>11)</sup>, Lundberg and Sollenberg<sup>21)</sup>, Ogata and Taguchi<sup>22)</sup>, Cho<sup>23)</sup>, Sakai *et al.*<sup>24)</sup> (1989), Kawai *et al.*<sup>10,25)</sup>, Inoue *et al.*<sup>15)</sup>, Huang *et al.*<sup>16)</sup>, Jang *et al.*<sup>26)</sup>, Jacobson and McLean<sup>27)</sup> など数多くの報告がある。尿中総メチル馬尿酸排泄の生物学的半減期  $\beta$  相は19時間あるいはそれ以上と長く、排泄は僅かではあるが翌朝まで持ち越される<sup>11)</sup>。このことおよび労働による運動負荷を考慮すると1回曝露による実験的研究は定量的考察には不適である。またトルエン高濃度曝露時にはキシレン代謝が抑制される<sup>19)</sup> ため、トルエンがキシレンに対して著しく高濃度であるような条件下での調査研究も定量的考察には適当でない。定量的考察に適している研究例を表2に要約する。

これらのうちで Engstroem *et al.*<sup>11)</sup> の研究では気中濃度の測定は当時の技術的な制約から短時間に止まり、全作業時間の平均値を実測していない。他の研究では時間加重平均値が求められているが、調査対象となったキシレンはいずれも混合体で、かつ大部分の調査例ではトルエンあるいはエチルベンゼンの混合曝露を伴っている。ただし、それらの濃度はキシレン混合体の濃度を上回らず、かつ全溶剤濃度の単純加算値は例えば50 ppmを超えるほど高値ではない。調査は一般に週の後半に行われ、採尿は作業終了時近くに行われている。例外的に Jang *et al.*<sup>26)</sup> の研究では月-金曜の5日間に毎日調査を反復し、その結果を結合しているため、週の後半のみならず前半の成績をも含んでいることになる。

表2の調査研究例ではキシレン曝露（キシレン各異性体およびその合計である混合キシレン）と尿中メチル馬尿酸各異性体および総メチル馬尿酸濃度との相関は、キシレン曝露濃度が一般に低値であるにも拘らず、推計学的に有意であり、ことに混合キシレン曝露と尿中総メチル馬尿酸濃度との相関は全調査例を通じてすべて有意 ( $p < 0.01$ ) である。

#### 6. 生物学的許容値の提案

表2の結果から、キシレン曝露と尿中メチル馬尿酸濃度上昇の量的関係に関して①キシレン三異性体間に大きな差異をみとめず、②性差も小さいと判断される。これらの結果は4.で述べた所見とよく一致している。従って三異性体間の差および性差を考慮せずに評価して良いと判断し、混合キシレンについての結果を男女を分けずに表3に要約した。あわせて、各研究で得られた回帰式を用いてキシレン50 ppmに対応する総メチル馬尿酸濃度を算出した。

表3からは非補正值、クレアチニン補正值、比重(1.016)補正值のいずれについても生物学的許容値を提

案することが可能であるが、クレアチニン補正および比重補正に対する批判を考慮し、濃淡の極端な尿（例えばクレアチニン  $< 0.5 \text{ g/l}$  または  $> 3.0 \text{ g/l}$ 、あるいは比重  $< 1.010$  または  $> 1.030$ <sup>28)</sup>）の例を再採尿・再分析することを前提に、且つ数値の簡略化を考慮して、生物学的許容値として尿中総メチル馬尿酸濃度  $800 \text{ mg/l}$  を提案する。

#### 7. 非曝露者における尿中総メチル馬尿酸濃度

メチル馬尿酸はキシレンに職業的な曝露を受けていない人達（非曝露者）の尿からは検出されない（例えば Ogata and Taguchi<sup>22)</sup>）と一般に考えられているが、検出例も報告されている（Inoue *et al.*<sup>11)</sup>, Kawai *et al.*<sup>25)</sup>：表4）。ただし、その濃度はここに提案する生物学的許容値に比べて1/10以下の低値である。

キシレンは家庭用品にトルエンの代替物として使用されている可能性があり、非曝露者尿中メチル馬尿酸濃度の変化について注意が必要と思われる。

#### 8. 尿中および血中キシレンの生物学的許容値

ヘッド・スペース・ガスクロマトグラフ法の発展に伴って尿中および血中キシレン濃度を測定することは著しく容易になった。検体の取り扱いに十分な配慮を要する<sup>29)</sup> が、尿中および血中キシレン濃度は（おそらく血中エチルベンゼン濃度も）尿中および血中トルエン濃度<sup>30,31)</sup>と同様に最も簡便な溶剤曝露指標となり得る可能性がある。因みに非曝露者の尿中および血中からはキシレンは検出されない<sup>25,32)</sup>。

Takeuchi *et al.*<sup>32)</sup>の尿中キシレン排泄についての研究および Kawai *et al.*<sup>25)</sup>の血中キシレンについての研究によれば、回帰式として

$$\text{XYL-U}_{\text{ob}} (\mu\text{g/l}) = 7.1 + 0.92\text{XYL-A} (\text{ppm}) \quad (r = 0.48),$$

および

$$\text{XYL-B} (\mu\text{g/l}) = -7 + 14\text{XYL-A} (\text{ppm}) \quad (r = 0.88)$$

が得られている。ただし  $\text{XYL-U}_{\text{ob}}$  は尿中総キシレン（非補正值）（週後半の作業終了時採尿）、 $\text{XYL-B}$  は血中総キシレン（週後半の作業終了時採尿）、 $\text{XYL-A}$  は同日の8時間作業中の気中総キシレン時間加重平均を示す。これらの式からキシレン50 ppmに対応する濃度として尿中総キシレン（非補正值） $53 \mu\text{g/l}$  と血中総キシレン  $693 \mu\text{g/l}$  が試算される。しかし尿中および血中生物学的許容値提案の根拠となる研究報告はなお極めて限られているため、今回は特定の数値の提案は行わない。因みに下記のDFGの血中キシレン生物学的許容値は主として志願者曝露実験成績に基づいて算出されている<sup>33)</sup>。

#### 9. 他機関の設定した生物学的許容値

ACGIHはキシレンの許容濃度（TLV）を100 ppmとし、それに対応する尿中総メチル馬尿酸の生物学的許容値（BEI）を1.5 g/gクレアチニン（作業終了時に採尿）としている<sup>34)</sup>。またDFGではキシレンの許容濃度（MAK）を100 ppmとし、それに対応する尿中総メチ

表 2. キシレン曝露に伴う尿中メチル馬尿酸の増加

作業	人数 <sup>a</sup>	性別	調査日/週	空气中キシレン	濃度 (GM) (ppm)	最高濃度 (ppm)	尿検体採取	尿中メチル馬尿酸 <sup>b</sup> の尿中キシレンとの相関				文献	調査地					
								非補正值		比重補正值 <sup>d</sup>								
								切片	勾配	相関係数	切片			勾配	相関係数	切片	勾配	相関係数
塗装	15	混合	週後半	混合キシレン?	22.5 (中央値)		作業終了時	40	12.5	0.91		Engstroem et al. <sup>11)</sup>	スウェーデン					
金属塗装	121	男	木曜日	o-キシレン	0.8	14	作業終了時	0	17.1	0.82	-1	16.8	0.83	0	12.9	0.85	Kawai et al. <sup>10)</sup>	日本
				m-キシレン	2.1	34	作業終了時	2	16.6	0.77	0	15.5	0.86	2	12.4	0.83		
				p-キシレン	0.9	13	作業終了時	2	21.3	0.76	2	20.1	0.81	2	16.2	0.78		
金属塗装	51	男	週後半	混合キシレン	3.8	61	作業終了時	4	17.8	0.80	1	16.9	0.86	4	13.4	0.85	Kawai et al. <sup>25)</sup>	日本
				エチルベンゼン	0.9	11												
				トルエン	0.8	6												
金属塗装等	175	男+女	週後半	o-キシレン	2.2	11	作業終了時	17	5.2	0.43	12	2.9	0.37	12	3.2	0.42	Inoue et al. <sup>15)</sup>	中国
				m-キシレン	2.4	12	作業終了時	24	21.1	0.72	13	11.8	0.75	15	12.7	0.78		
				p-キシレン	1.1	5	作業終了時	9	23.6	0.75	6	13.0	0.79	7	14.2	0.78		
印刷塗装等	263	男	週後半	混合キシレン	5.7	27	作業終了時	49	15.6	0.72	30	8.7	0.74	33	9.4	0.77	Huang et al. <sup>16)</sup>	中国
				エチルベンゼン	2.1	5												
				トルエン	1.2	30	作業終了時	23	13.9	0.65	20.5	11.0	0.65	19.6	10.4	0.64		
金属塗装	20	男	月一金曜 <sup>c</sup>	o-キシレン	7.3	99	作業終了時	4	12.2	0.85	3.9	10.0	0.81	3.6	9.6	0.83	Jang et al. <sup>26)</sup>	韓国?
				m-キシレン	3.8	45	作業終了時	8	13.0	0.71	3.8	12.9	0.71	5.1	11.1	0.74		
				p-キシレン	14.2	175	作業終了時	31	13.0	0.82	27.0	11.1	0.79	26.9	10.4	0.81		
床タイル貼り等	20	不明	不明	混合キシレン	2.7	NR										Jacobson and McLean <sup>27)</sup>	オーストラリア	
				エチルベンゼン	0.8	NR												
				トルエン	3.3	103	作業終了時	48	13.2	0.78								
金属塗装	251	女	週後半	混合キシレン	3.0	203	作業終了時	25	16.8	0.76						Jacobson and McLean <sup>27)</sup>	オーストラリア	
				トルエン	2.8	92	作業終了時	37	14.4	0.77								
				トルエン	2.3	130	作業終了時											
金属塗装	514	合計	週後半	混合キシレン	3.1	103	作業終了時	37	14.4	0.77					Jacobson and McLean <sup>27)</sup>	オーストラリア		
				トルエン	2.7	203	作業終了時											
				トルエン	12.8	<120	5日作業終了時	61	19.0	0.71								
金属塗装	20	不明	不明	混合キシレン	3.4	<40									Jacobson and McLean <sup>27)</sup>	オーストラリア		
				エチルベンゼン	0.6	4	作業終了時	6	7.8	0.32								
				トルエン	1.2	8	作業終了時	6	14.5	0.67								
金属塗装	20	不明	不明	p-キシレン	0.6	4	作業終了時	2	15.4	0.66					Jacobson and McLean <sup>27)</sup>	オーストラリア		
				トルエン	2.3	15	作業終了時	14	12.7	0.58								
				トルエン	2.3	15	作業終了時											

<sup>a</sup> 曝露者数。相関式計算にはこのほかに非曝露者の値が含まれている場合がある。  
<sup>b</sup> 単位：切片；mg/lまたはmg/g cr。勾配；mg/l/ppmまたはmg/g cr/ppm  
<sup>c</sup> 5日間のデータを結合。  
<sup>d</sup> 比重 1.016 に補正。

表 3. 尿中総メチル馬尿酸の生物学的許容値

作業	人数 <sup>a</sup>	性別	気中キシレン濃度 (GM) (ppm)	尿中メチル馬尿酸 <sup>b</sup> の気中キシレンとの相関									文献	調査地	
				非補正值			クレアチニン補正值			比重補正值 <sup>c</sup>					
				切片	勾配	許容値 <sup>d</sup>	切片	勾配	許容値 <sup>d</sup>	切片	勾配	許容値 <sup>d</sup>			
金属塗装	121	男	混合キシレン	3.8	4	17.8	894	1	16.9	843	4	13.4	673	Kawai <i>et al.</i> <sup>10)</sup>	日本
金属塗装	51	男	混合キシレン	5.7	49	15.6	829	30	8.7	465	33	9.4	503	Kawai <i>et al.</i> <sup>25)</sup>	日本
金属塗装等	175	男+女	混合キシレン	14.2	31	13.0	681	27	11.1	582	27	10.4	547	Inoue <i>et al.</i> <sup>15)</sup>	中国
印刷塗装等	514	男+女	混合キシレン	3.1	37	14.4	757							Huang <i>et al.</i> <sup>16)</sup>	中国
金属塗装	20	男	混合キシレン	12.8				61	19.0	1011				Jang <i>et al.</i> <sup>e26)</sup>	韓国?
床タイル貼り等	20	不明	混合キシレン	2.3				14	12.7	651				Jacobson and McLean <sup>27)</sup>	オーストラリア
平均値							790			710			574		

<sup>a</sup> 曝露者数。相関式計算にはこのほかに非曝露者の値が含まれている場合がある。

<sup>b</sup> 単位：切片；mg/lまたはmg/g cr: 勾配；mg/l/ppmまたはmg/g cr/ppm

<sup>c</sup> 比重1.016に補正。

<sup>d</sup> 混合キシレンの許容濃度50ppmに対応する尿中総メチル馬尿酸の生物学的許容値

<sup>e</sup> 月-金曜のデータを結合 (n = 100)

表 4. 非曝露者の尿中メチル馬尿酸濃度

尿中代謝物 <sup>a</sup>	群 <sup>b</sup>	非補正值			クレアチニン補正值			比重補正值		
		GM	GSD	95%上限	GM	GSD	95%上限	GM	GSD	95%上限
o-メチル馬尿酸	I	21.0	2.01	84	18.7	1.74	56	18.0	2.20	87
	II	6.8	4.90	162	6.8	4.95	165	6.5	4.70	143
m-メチル馬尿酸	I	3.5	2.87	29	3.1	2.52	20	3.0	2.49	16
	II	0.6	2.33	3	0.5	2.12	2	0.5	2.16	2
p-メチル馬尿酸	I	4.4	2.71	20	4.0	2.18	19	3.8	2.32	21
	II	0.2	3.37	2	0.2	3.14	2	0.2	3.18	2
総メチル馬尿酸	I	32.2	1.81	105	28.2	1.58	70	27.6	1.93	103

<sup>a</sup> 単位：mg/lまたはmg/g cr.

<sup>b</sup> I群：被験者；日本人男子20名 (Kawai *et al.*<sup>25)</sup>).

<sup>c</sup> II群：被験者；中国人男女計281名 (Inoue *et al.*<sup>15)</sup>).

ル馬尿酸の生物学的許容値 (BAT) を血中キシレン 1.5mg/l (作業終了時に採血), 尿中総メチル馬尿酸 2g/l (作業終了時に採尿) としている<sup>35)</sup>.

#### 引用文献

- Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, Heckelman P, Kinneary JF. The Merck Index, 12th Edition. Merck & Co., Whitehouse Station, NJ. 1996.
- Riihimaeki V, Pfaeffli P, Savolainen K. Kinetics of m-xylene in man: General features of absorption, distribution, biotransformation and excretion in repetitive inhalation exposure. Scand J Work Environ Health 1979a; 5: 217-231.
- Senczuk W, Orłowski J. Absorption of m-xylene vapours through respiratory tract and excretion of m-methylhippuric acid in urine. Brit J Ind Med 1978; 35: 50-55.
- Loizou GD, Jones K, Akrill P, Dyne D, Cocker J. Estimation of the dermal absorption of m-xylene vapor in humans using breath sampling and physiologically based pharmacokinetic analysis. Toxicol Sci 1999; 48: 170-179.
- Riihimaeki V, Pfaeffli P. Percutaneous absorption of solvent vapors in man. Scand J Work Environ Health 1978; 4: 73-85.
- Engstroem K, Husman K, and Riihimaeki V. Percutaneous absorption of m-xylene in man. Int Arch Occup Environ Health 1977; 39: 181-189.
- Lauwerys RR, Dath T, Lachapelle J-M, Buchet JP, Roels H. The influence of two barrier creams on the percutaneous absorption of m-xylene in man. J Occp Med 1978; 20: 17-20.
- Riihimaeki V, Pfaeffli P, Savolainen K. Kinetics of m-xylene in man: Influence of intermittent physical exercise and changing environmental concentrations on kinetics. Scand J Work Environ Health 1979b; 5: 232-248.
- Sedivec V, Flek J. The absorption, metabolism and excretion of xylenes in man. Int Arch Occup Environ Health 1976; 37: 205-217.
- Kawai T, Mizunuma K, Yasugi T, Horiguchi S, Uchida Y, Iwami O, Iguchi H, Ikeda M. Urinary methylhippuric acid isomer levels after occupational exposure to a xylene mixture. Int Arch Occup Environ Health 1991; 63: 69-75.
- Engstroem K, Husman K, Pfaeffli P, Riihimaeki V. Evaluation of occupational exposure to xylene by blood,

- exhaled air and urine analysis. *Scan J Work Environ Health* 1978; 4: 114-121.
- 12) Engstroem K, Riihimaeki V, Laine A. Urinary disposition of ethylbenzene and m-xylene in man following separate and combined exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1984; 54: 355-363.
  - 13) Gonzalez-Reche LM, Schettigen T, Angerer J. New approaches to the metabolism of xylenes; verification of the formation of phenylmercapturic acid metabolites of xylenes. *Arch Toxicol* 2003; 77: 80-85.
  - 14) Miller MJ, Edwards JW. Possible preferential metabolism of xylene isomers following occupational exposure to mixed xylenes. *Int Arch Occup Environ Health* 1999; 72: 89-97.
  - 15) Inoue O, Seiji K, Kawai T, Watanabe T, Jin C, Cai S-X, Chen Z, Qu Q-S, Zhang T, Ikeda M. Excretion of methylhippuric acids in urine of workers exposed to a xylene mixture; comparison among three xylene isomers and toluene. *Int Arch Occup Environ Health* 1993; 64: 533-539.
  - 16) Huang M-Y, Jin C, Liu Y-T, Li B-H, Qu Q-S, Uchida Y, Inoue O, Nakatsuka H, Watanabe T, Ikeda M. Exposure of workers to a mixture of toluene and xylenes. I metabolism. *Occup Environ Med* 1994; 51: 42-46.
  - 17) Ernstgard L, Sjoegren B, Warholm M, Johanson G. Sex difference in toxicokinetics of inhaled solvent vapors in humans. I. *m*-Xylene. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003; 193: 147-157.
  - 18) Tardif R, Sato A, Lapare S, Brodeur J. Ethanol induced modification of *m*-xylene toxicokinetics in humans. *Occup Environ Med* 1994; 51: 187-191.
  - 19) Riihimaeki V, Savolainen K, Pfaeffli P, Pekari K, Sippel HW, Laine A. Metabolic interaction between m-xylene and ethanol. *Arch Toxicol* 1982; 49: 253-263.
  - 20) Tardif R, Lapare S, Krishnan K, Brodeur J. A descriptive and mechanistic study of the interaction between toluene and m-xylene in humans. *Int Arch Occup Environ Health* 1993; 65: S135-S137.
  - 21) Lundberg I, Sollenberg J. Correlation of xylene exposure and methyl hippuric acid excretion in urine among paint industry workers. *Scan J Work Environ Health* 1986; 12: 149-153.
  - 22) Ogata M, Taguchi T. Quantitative analysis of urinary glycine conjugates by high performance liquid chromatography; excretion of hippuric acid and methylhippuric acids in the urine of subjects exposed to vapours of toluene and xylenes. *Int Arch Occup Environ Health* 1986; 58: 121-129.
  - 23) Cho B-M. Urinary concentration of hippuric acid and methylhippuric acid after occupational exposure to a mixture of toluene and xylene. *J Pusan Med Coll* 1989; 29: 109-119 (in Korean with English abstract).
  - 24) Sakai T, Takeuchi Y, Ikeya Y, Araki T, Ushio K. Method for simultaneous determination of six metabolites of toluene, xylene and ethylbenzene, and application to exposure monitoring of workers in a printing factory with gravure machines. *Jpn J Ind Health* 1989; 31: 9-16 (in Japanese with English abstract).
  - 25) Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, Horiguchi S, Iguchi H, Uchida Y, Iwami O, Ikeda M. Comparative evaluation of urinalysis and blood analysis as means of detecting exposure to organic solvents at low concentrations. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 64: 223-234.
  - 26) Jang J-Y, Droz PO, Kim S. Biological monitoring of workers exposed to ethylbenzene and co-exposed to xylene. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74: 31-37.
  - 27) Jacobson GA, McLean S. Biological monitoring of low level occupational xylene exposure and the role of recent exposure. *Ann Occup Hyg* 2003; 47: 331-336.
  - 28) Alessio L, Berlin A, Dell'Orto A, Toffoletto F, Ghezzi I. Reliability of urinary creatinine as a parameter used to adjust values of urinary biological indicators. *Int Arch Occup Environ Health* 1985; 55: 99-106.
  - 29) Ikeda M. Solvents in urine as exposure markers. *Toxicol Lett* 1999; 108: 99-106.
  - 30) Kawai T, Mizunuma K, Yasugi T, Horiguchi S, Ikeda M. Toluene in blood as a marker of choice for low-level exposure to toluene. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 66: 309-315.
  - 31) Kawai T, Mizunuma K, Okada Y, Horiguchi S, Ikeda M. Toluene itself as the best marker of toluene exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1996; 68: 289-297.
  - 32) Takeuchi A, Kawai T, Zhang Z-W, Miyama Y, Sakamoto K, Higashikawa K, Ikeda M. Toluene, xylenes and xylene isomers in urine as biological indicators of low-level exposure to each solvent; a comparative study. *Int Arch Occup Environ Health* 2002; 75: 387-393.
  - 33) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). Biological Exposure Values for Occupational Toxicants and Carcinogens: Critical Data Evaluation for BAT and EKA Values. Vol.2, pp.107-115. VCH, Weinheim, 1995.
  - 34) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). 2004 TLVs<sup>®</sup> and BEIs<sup>®</sup>. ACGIH, Cincinnati, 2004.
  - 35) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). List of MAK and BAT values, 2003. Wiley-VCH, Weinheim, 2003.