

低濃度多種有機溶劑暴露工人尿中馬尿酸研究

陳美蓮 毛義方 羅宜文 翁銘雄

尿中馬尿酸是工人暴露於甲苯時最常用的生物指標，不過它被建議甲苯之空氣中濃度必須超過50ppm，並且需以集體人員來觀察才較有意義。本研究對某造漆廠員工受測人數96人，暴露組41人、非暴露組55人，觀察在某些有機溶劑存在下，較低暴露量(50ppm以下)之情況下，尿中馬尿酸是否仍有效的加以偵測並當作生物指標；結果顯示，在多種有機溶劑暴露之作業環境下，若甲苯濃度超過1ppm時，尿中馬尿酸即可在暴露組與非暴露組間呈現統計上有意義的差異，建議在此情況下，以下班前尿中馬尿酸之濃度作為暴露甲苯之生物指標時，應以團體為基礎加以觀察與解釋。同時，當甲苯濃度為100ppm時，美國NIOSH建議的馬尿酸濃度標準為2.5g/g Cr.應同樣適用於國人。(中華衛誌 1997；16(2)：109-118)

關鍵字：尿中馬尿酸，低濃度及多種溶劑暴露。

前言

甲苯、二甲苯廣泛使用於工業上[1-4]，由於此類溶劑可能容易引起工人之健康危害如肝毒性、神經毒性、麻醉性、頭痛、黏膜刺激及其他症狀[5]，因此尿中馬尿酸(hippuric acid)常被作為工人暴露在甲苯有機溶劑作業環境之生物偵測指標(biological exposure index, BEI)[6,7]。但尿中馬尿酸濃度受到許多因素之影響，除人體對甲苯吸收之外，一些化學物質之吸收，特別是苯乙烯、乙苯、苯甲酸亦可能干擾。另外飲食習慣亦會影響尿中馬尿酸的濃度，其影響之因子包括飲酒、吸菸，食用草莓、水果、梅子及防腐劑

Sodium benzoate以及肝功能狀況、尿液之濃度等[8,9]。由於這些因素均須加以考慮，所以用團體為基礎加以觀察和解釋，才能使該生物偵測指標更具有使用上之價值。過去文獻報告以馬尿酸作為甲苯暴露程度評估之適用範圍是50~800ppm[10]，故環境中甲苯暴露濃度在50ppm以下時，該指標不被建議採用，而靜脈血中甲苯濃度被認為是較好的指標。同時過去的報告，均以單一暴露之情況，來探討 hippuric acid作為甲苯暴露之生物指標。事實上，在很多工業，工廠常常混和多種有機溶劑來使用，並且工人暴露的甲苯濃度常低於20ppm[9]，因此本研究目的在探討在多種有機溶劑混合暴露及較低濃度之情況下，工人尿中馬尿酸代謝之特性，及其作為生物偵測指標之可能性。本研究對象為一造漆工廠及其勞工，該造漆工廠常使用一些有機溶劑，包括甲苯、二甲苯、丙酮、甲基異丁酮(Methyl Isobutyl Ketone, MIBK)、乙二醇單丁醚(Butyl Cellosolve, BCS)、乙苯等，依過去記錄該工廠作業環境空氣中有機

國立陽明大學社會醫學科

聯絡人：毛義方

聯絡地址：台北市 國立陽明大學社會醫學科

聯絡電話：(02)822-1811

傳真：(02)822-1942

投稿日期：84年10月18日

接受日期：85年12月10日

溶劑大部分均在法定容許濃度範圍內，工廠內工作人員包括現場作業工人與未直接暴露有機溶劑之事務人員兩類。

材料與方法

一、試藥與儀器

試藥：使用的試藥有hippuric acid 99%(美國Sigma Co.)；pyridine 及benzene sulfonyl chloride，GR 級(德國 E Merck Co.)，用來定量尿中之hippuric acid；另使用0.5%picric acid及0.75N NaOH及0.63%sodium phosphotungstic acid及0.03 N sulfuric acid來測定人體尿中肌酸酐(creatinine)。另以二硫化碳、甲苯、二甲苯、苯乙烷、丙酮、丁酮、甲基異丁酮，GR級(德國 E Merck Co.) 做為分析空氣中有機溶劑之試劑。

儀器：使用離心機及分光光度計 U-1100 (Hitachi Co.) 分析尿中之馬尿酸及尿中之肌酸酐。對於環境中之溶劑個人暴露量，則採用個人採樣器收集，萃取後，利用日本 Hitachi公司出品之G-3000氣相分析儀及flame ionization detector (FID) 及層析管柱 J & W 公司出品之3M×1/8"，5% didecyl phthalate+5% Bentone 34，80/100 不銹鋼層析管等儀器分析作業環境空氣中之有機溶劑。

二、環境及個人採樣和分析

本研究對象之工廠，面積為80m×50m，除少部份地區有室內間隔外，大部份空間為開放式作業區。該廠員工之工作時間自上午七時四十分至下午四時三十分，中午休息五十分鐘，為一班制，每週工作六天—自週一至週六，生產之產品主要為汽車及家庭用漆，平均每月生產量為100噸罐裝油漆。溶劑之使用量，每天約60~70 kg，使用之溶劑主要為甲苯、二甲苯、乙苯，一天工作中之有機溶劑濃度沒有很大變化，在時序差異上很小。大部份作業環境之空氣對流以自然通風為主，在溶劑主要發生源處則設有局部通風設備。進行本研究時之室溫為22~25°C，相對濕度為60~70%，風速為 0.2 m/sec~ 0.5

m/sec。

以3M 3500型個人 passive organic vapor monitor對現場作業人員進行工作時間八小時之全程採樣，由於本研究區有機溶劑之濃度較低，故一次進行八小時採樣，採樣器配戴在勞工之衣領上。

採樣後，樣本依美國國家安全衛生研究所NIOSH 1501法分析[11]，此方法係用二硫化碳脫附待測物，再以GC/FID進行分析。氣相層析條件如下：注入口溫度225°C，層析管溫度90°C，檢測器溫度225°C，攜帶氣體為氮氣，流速15ml/min。

三、尿液之採樣與分析

在代謝物方面，收集92名受測員工，包括現場作業人員40名為暴露組及其他事務人員52名為非暴露組之尿液樣本，事務人員之辦公室遠離作業現場為獨立辦公室。尿液收集時間在一天中分為三個時段，為上午工作前(7:45 AM)、中午午餐後(1:00 PM)、及下班前(4:30 PM)。尿液收集後，立即置入10°C之冰箱中冷藏，當日運回實驗室，進行分析。分析方法是NIOSH 8300呈色法測定[12, 13]，以 benzene sulfonyl chloride及 pyridine 與尿中馬尿酸產生呈色反應，經乙醇中止反應後，以波長410 nm分析。另外並以Folin-Wu method[14]測定尿液肌酸酐濃度，以尿中每公克肌酸酐所含代謝物之克數(g/g Cr.)表示之。

四、統計方法

使用t-test 統計方法來比較，暴露組及非暴露組之間依其暴露空氣中之濃度不同及上下班時間不同，檢定工人尿中之馬尿酸濃度是否有顯著差異。

結 果

作業環境空氣中之有機溶劑經採樣後分析，結果發現有多種溶劑存在作業環境空氣中，其中以甲苯(toluene)濃度為最高，其次為二甲苯(xylene)、乙苯(ethylbenzene)、丙酮

(acetone)、苯(benzene)。其濃度分別為 1.40 ± 1.04 ppm, 1.31 ± 0.85 ppm, 1.02 ± 0.68 ppm, 0.59 ± 0.34 ppm及微量苯(如表一)。本研究暴露組個人採樣結果,典型的工人暴露採樣層析圖分析如圖1。表二是將工人甲苯八小時之暴露濃度依暴露程度分組,結果40人之中,17人(42.5%)暴露濃度小於1.0ppm,13人(32.5%)甲苯暴露濃度介於1.1~5.0 ppm,算數平均值為 3.93 ± 5.75 ppm,幾何平均值則為 $1.66 \times \div 3.69$ ppm。

尿液之馬尿酸濃度共分析274個樣本,包括暴露組120個及非暴露組154個樣本,其中

暴露組之上班前、中午、及下班時樣本各40個;非暴露組依採樣時間分別是52個,52個及50個樣本。全體樣本之馬尿酸平均濃度為 0.44 ± 0.28 g/g Cr.,其中非暴露組為 0.39 ± 0.31 g/g Cr.,暴露組為 0.53 ± 0.29 g/g Cr.,兩組濃度之差異達統計上顯著水準($P=0.0001$)(表三)。

以上班前、中午及下班時之尿中馬尿酸濃度來看,非暴露組在此三個時段之平均濃度均為0.38g/g Cr.左右,而暴露組則分別是 0.49 ± 0.26 g/g Cr.、 0.56 ± 0.32 g/g Cr.及 0.55 ± 0.30 g/g Cr.,中午之樣本出現馬尿酸濃度上升的趨勢。以暴露組和非暴露組之濃度比較,上班前之濃度差異未達顯著水準($P=0.083$);而中午及下班時濃度差異均達統計上顯著水準($P=0.008$ 及 $P=0.0057$)。

將暴露組工人個人甲苯暴露濃度測定結果分成四組,分別是 ≤ 1 ppm、1.1~5.0ppm、5.1~10.0ppm及 >10 ppm,則四組之馬尿酸平均濃度分別是 0.45 ± 0.28 g/g Cr.、 0.53 ± 0.25 g/g Cr.、 0.70 ± 0.30 g/g Cr.及 0.66 ± 0.33 g/g Cr.,暴露組與非暴露組平均濃度(0.39 ± 0.31 g/g Cr.)比較結果,除了第一組

表一 作業環境空氣中八小時有機溶劑採樣之平均濃度(環境採樣)

(單位: ppm)		
名稱	樣本數	濃度 (mean \pm SD)
甲 苯	6	1.40 ± 1.04
二甲苯	6	1.31 ± 0.85
丙 酮	6	1.02 ± 0.68
乙 苯	6	0.59 ± 0.34

表二 有機溶劑暴露組之個人工作八小時平均甲苯暴露濃度(個人採樣)

暴露組別 (ppm)	空氣中甲苯暴露濃度(ppm)		
	人數	算術平均數 \pm 標準偏差	幾何平均數 \times / \div 標準偏差
甲苯 ≤ 1.0	17	0.52 ± 0.19	$0.48 \times / \div 1.47$
1.1 \leq 甲苯 ≤ 5.0	13	2.18 ± 1.01	$1.97 \times / \div 1.59$
5.1 \leq 甲苯 ≤ 10.0	5	6.77 ± 0.73	$6.73 \times / \div 1.12$
甲苯 >10.0	5	17.26 ± 5.82	$16.47 \times / \div 1.41$
總 計	40	3.93 ± 5.75	$1.66 \times / \div 3.69$

表三 有機溶劑暴露組與非暴露組不同工作時間之尿中馬尿酸濃度

組 別	樣本數	馬 尿 酸 濃 度 (g/g Cr.)			
		上 午	中 午	下 午	Total
暴 露 組	40	$0.49 \pm 0.26^*$	0.56 ± 0.32	0.55 ± 0.30	0.53 ± 0.29
非暴露組	52	0.38 ± 0.30	0.38 ± 0.20	0.38 ± 0.28	0.39 ± 0.31
p-value		0.38	0.0008	0.0057	<0.0001

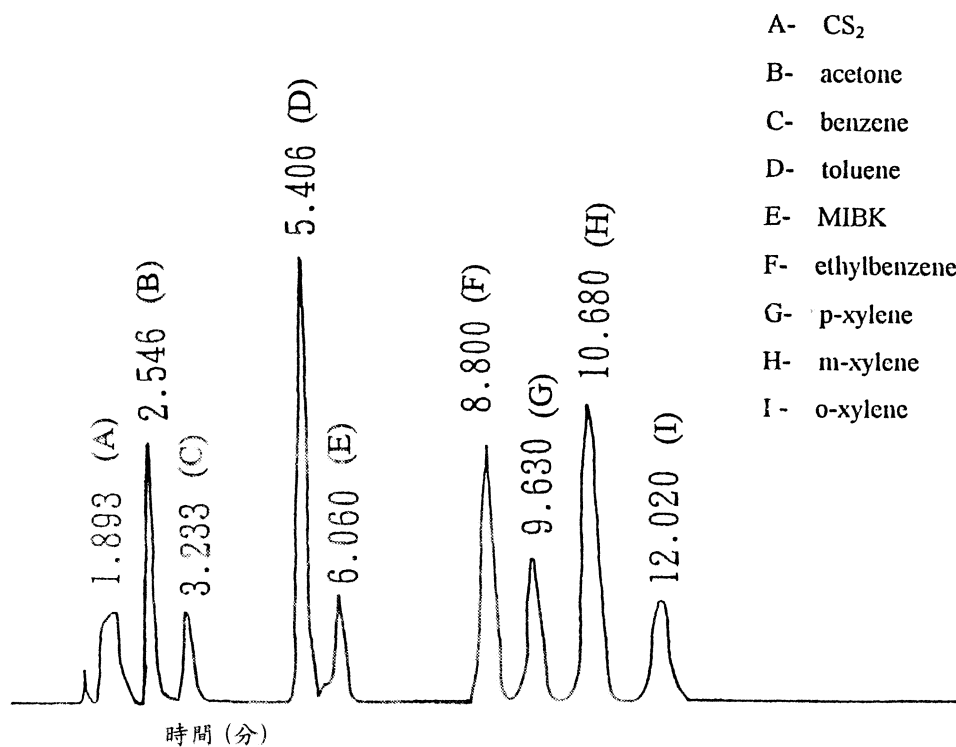
* 代表平均值 \pm 標準差

p-value 代表暴露組與非暴露組兩組間之統計分析

($\leq 1 \text{ ppm}$) 沒有統計上顯著差異之外 ($P=0.105$)，其餘三組均達顯著差異水準(分別

是 $P=0.001$ 、 $P=0.0001$ 、 $P=0.0001$)(表四)。

將上述暴露組再依不同採樣時間之樣本



圖一 工人個人環境空氣暴露八小時之採樣層析圖

表四 勞工依有機溶劑不同暴露程度及時間別所測得的尿中馬尿酸濃度

甲苯暴露濃度 (ppm)	樣本數 (a)	尿 中 馬 尿 酸 濃 度 (g/g Cr.)				平均值±標準差**最小~最大值
		上 午	中 午	下 午		
<1.0 (非暴露組)	52	0.38±0.29*	0.38±0.20	0.38±0.28	0.39±0.31	0.10~1.90
≤1.0	17	0.47±0.25 (p=0.25)	0.48±0.37 (p=0.15)	0.39±0.20 (p=0.85)	0.45±0.28 (P=0.105)	0.16~1.83
1.1~ 5.0	13	0.47±0.33 (p=0.349)	0.55±0.22 (p=0.005)	0.56±0.22 (p=0.03)	0.53±0.25 (P=0.001)	0.21~1.46
5.1~10.0	5	0.53±0.19 (p=0.263)	0.77±0.26 (p=0.0001)	0.80±0.39 (p=0.003)	0.70±0.30 (P=0.0001)	0.25~1.46
>10.0	5	0.51±0.24 (p=0.355)	0.68±0.35 (p=0.004)	0.77±0.37 (p=0.004)	0.66±0.33 (P=0.0001)	0.31~1.34

* 代表平均值±標準差

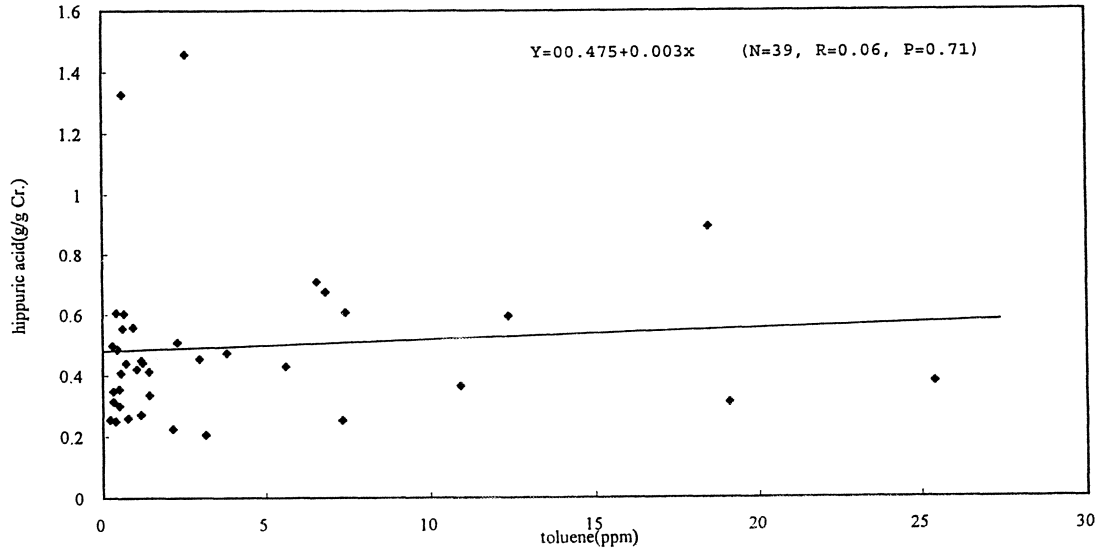
** 樣本數為 (a) × 3

p值代表各種甲苯濃度暴露人員之尿中馬尿酸濃度與非暴露組人員在上午、中午及下午各時段之t-test統計分析

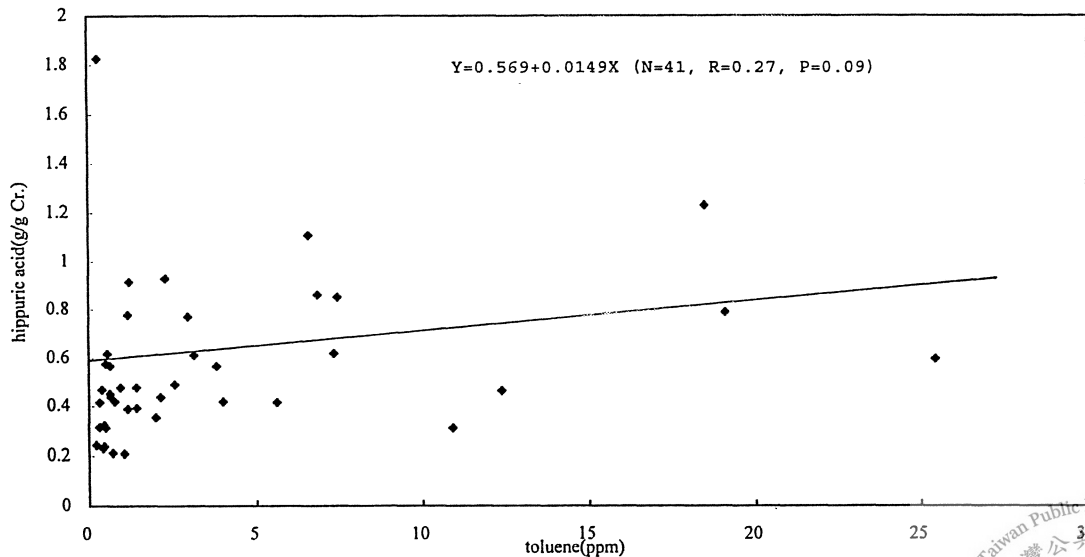
加以分組，上班前尿中馬尿酸濃度各暴露組雖然均高於非暴露組之濃度，但均未達顯著差異；而暴露於甲苯 $\leq 1\text{ppm}$ 之暴露組，在中午及下午之尿中馬尿酸濃度與非暴露組比較亦未有顯著差異($p > 0.05$)，但是當暴露於甲苯濃度超過 1ppm 以上之後，無論是中午或下班

時，尿中馬尿酸濃度與非暴露組中午及下班時之濃度比較，均達統計上顯著水準($p < 0.05$)。

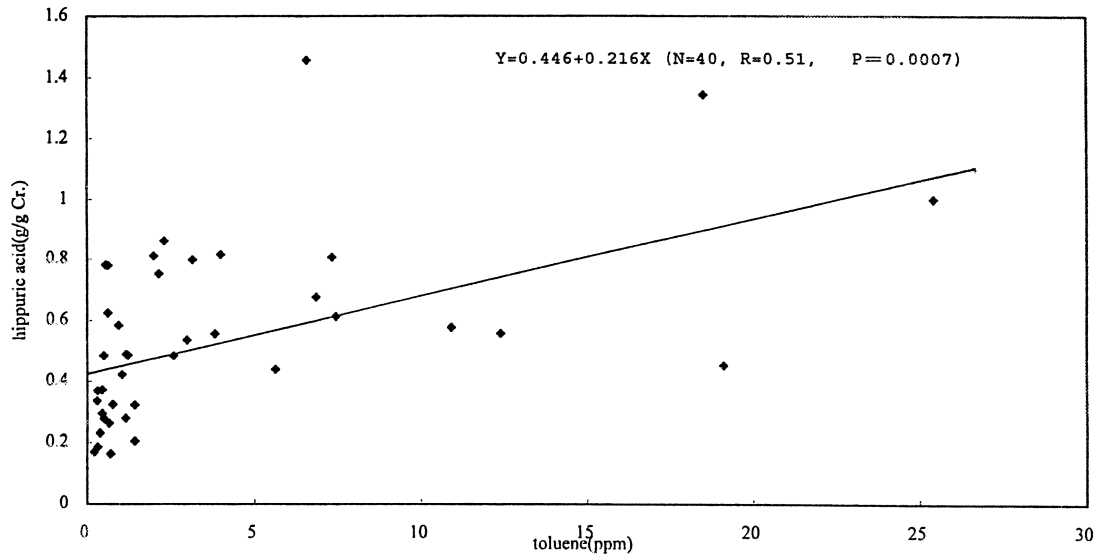
圖2～圖4分別是暴露組之甲苯濃度與尿中馬尿酸濃度在上班前、中午及下班時之關係圖，從迴歸線之斜率得知下班時 $>$ 中午 $>$



圖二 作業前尿中馬尿酸濃度與當日工人八小時甲苯暴露濃度之關係



圖三 作業中尿中馬尿酸濃度與當日工人八小時甲苯暴露濃度之關係



圖四 作業後尿中馬尿酸濃度與當日工人八小時甲苯暴露濃度之關係

上班前，三個時段之迴歸方程式分別是 $Y = 0.446 + 0.0216X$ 、 $Y = 0.569 + 0.0149X$ 、 $Y = 0.475 + 0.003X$ （ Y 為尿中馬尿酸濃度，單位為g/g Cr.， X 為空氣中甲苯濃度，單位為ppm）即每ppm之空氣甲苯暴露量（ X ）所影響產生之尿中馬尿酸（ Y ）為0.0216g/g Cr.、0.0149g/g Cr.、0.003g/g Cr.相關係數亦呈現此大小順序的排列，不過只有在下班時之相關係數達顯著意義水準（ $r = 0.511, P < 0.01$ ）。

在此工作環境中，暴露組工人42%暴露於甲苯時量平均值(TWA)1ppm以下，34%工人暴露於1~5ppm，僅24%暴露於5ppm以上。

討 論

測定尿中馬尿酸的方法有呈色法[15-17]、紫外線光度分光計法 (ultraviolet spectrophotometry) [18,19]、及高效能液相層析法[20-26]或氣相層析法[27]，但目前美國仍使用 NIOSH 8300法當作標準方法，此方法較簡單、快速，因此在本研究中仍使用此方法。

根據文獻記載passive sampler及charcoal tube active sampler之比較研究，passive sam-

pler測定值可能高於或低於charcoal tube active sampler測定值。Robert[28]在現場環境採樣測定多種有機溶劑，他以benzene測定值做比較。結果3M 3500型個人被動式採樣器之測定值均略低於charcoal tube active sampler。但是John et al. [29]研究仍以現場採樣為對象，他分成三組，分別樣本數配為30，48及78對。而以charcoal tube active sampler測定值視為真值，以甲苯為例，結果三組之charcoal tube active sampler平均值均為20ppm，而passive sampler測定值之95%CI則分別為23.2~28.6，16.6~22.4及19.0~24.6，其中第一組反而略為高估。Robert以benzene做研究，進行實驗室之模擬研究，結果顯示3M 3500型的precision比charcoal tube active sampler佳(2.5%vs 3.7%)。此外，以上研究的一致結論均是passive sampler之整體precision及accuracy均符合US/NIOSH所訂定的可接受範圍(±25%)。

至於3M 3500型被動採樣器的作業環境採樣問題包括breakthrough，back diffusion，humidity & temperature effect，concentration effect，competing solvent等，因Robert Pristas針對3M 3500利用benzene做了一系列完整之研究；關於逆滲透問題，Robert將已經ex-

posure 1.06ppm benzene 達4hr之badges分成兩組，一組加蓋，另一組繼續暴露在zero grade之空氣(<1ppm total hydrocarbon) 達4 hr。結果兩組的recovery ratio分別是95.3%及93.5%，無統計上顯著差異。在passive sampler及charcoal tube active sampler之比較研究上，以challenge conc.從0.05~8.4ppm之系列實驗，兩者與generated gas之差異分別是-5.4%vs -2.3%。而精確度則是2.5%vs 3.7%。passive sampler反而比charcoal tube active sampler在精確度上較佳。

至於Breakthrough問題，Robert之full-shift evaluation的最長暴露時間為8 小時，其收集範圍之空氣中甲苯、二甲苯濃度，在相對濕度70%以下時，可達三倍PEL，即300ppm之濃度。而本研究之空氣中甲苯、二甲苯濃度，平均在20ppm以下，故似乎無break-through之問題。另外有關競爭拮抗問題，Robert以1ppm benzene及4.5~9ppm之toluene, ethylbenzene及xylene之三種isomer混合實驗，結果3M 3500與charcoal tube active sampler之recovery 分別是96.3%及98.9%。此競爭拮抗問題應可忽略。

作業環境空氣中甲苯濃度多少時，會在工人尿中反應有意義的馬尿酸濃度？本研究發現，以團體來看，當暴露組工人暴露在甲苯濃度超過1ppm時，尿中馬尿酸濃度即與非暴露組之差異達統計上的顯著意義，並且甲苯濃度與尿中馬尿酸濃度兩者之間亦呈現劑量—反應趨勢。但是，由於勞工個別的尿中馬尿酸受到許多因素影響，如生理、飲食之差異等，因此本研究結果並不適用於個人之推論。本研究中，甲苯暴露濃度超過10ppm者共有五人，但尿中馬尿酸平均濃度並沒有因其甲苯暴露濃度較高而出現尿中馬尿酸濃度較高的情況，其原因可能是有一人肝功能異常，另一人服用Esidri降血壓藥，此兩人之馬尿酸濃度較預期之濃度偏低，導致此暴露組平均值較低。

以馬尿酸代謝與暴露甲苯時間觀之，非暴露組之馬尿酸濃度在上班前、中午及下班時均十分穩定，濃度變化很小，而暴露組在

中午採樣時間前，均已接受4小時之有機溶劑暴露，其中午樣本即比上班前為高。若按暴露程度加以分組，暴露於甲苯濃度1ppm以下者，其馬尿酸濃度仍未隨著暴露時間增長而增加，表示當甲苯暴露濃度低於1ppm時，甲苯貢獻於尿中馬尿酸之程度相對的不大，其他因素可能為飲食行為或其他因素所貢獻的。反之，超過1ppm之組別則隨著暴露於甲苯中的時間增長而呈現尿中馬尿酸濃度增加的情形，同時，暴露組之上班前馬尿酸濃度亦較非暴露組為高，推論甲苯之暴露可能有體內蓄積之現象，亦即，暴露經過16小時以後體內並未將甲苯經呼氣或其他代謝途徑而完全排出。

根據藥物動力學及文獻記載，馬尿酸排泄率應在下班時達到高原期，而從本研究對象下班時馬尿酸濃度(每克肌酐酐之馬尿酸mg數)Y與空氣中甲苯濃度X之關係為 $Y=0.446+0.0216X$ 來看，每1ppm之甲苯只排泄21.6mg/g Cr.之馬尿酸，由文獻可知吸收之甲苯並非100%代謝為馬尿酸，其餘部分包括從呼氣中直接排出甲苯[30,31]、一部分代謝為benzoyl glucuronide，及一部分以甲苯型式存於體內造成累積現象。另依文獻報告，吸入之甲苯其中20%仍藉著呼氣排出體外，進入體內之部分80%變成 Benzyl alcohol，其中之物質80%再形成馬尿酸[32-34]，另外20%形成Benzoyl glucuronide，因此吸入之甲苯應有64%變成馬尿酸。以上這些或許可以部分解釋，暴露組在上班前馬尿酸濃度高於非暴露組之原因。累積於體內之甲苯可能對血液相和神經系統或肝功有影響[35]。

以上述之甲苯濃度與尿中馬尿酸兩者迴歸公式中之斜率為21.6mg/g Cr.ppm來看，當空氣中甲苯濃度為100ppm時，則依其迴歸公式計算尿中馬尿酸為 2.6 g/g Cr.，與Ogata et al.人體實驗結果之 2.5 g/g Cr.[36]，卻相當接近，似又可以作為該造漆廠勞工在其作業環境之多種溶劑混合暴露，尚無明顯的代謝途徑相互干擾之情形。亦即在該造漆工廠，屬於低濃度多種有機溶劑混合暴露下，暴露之尿中馬尿酸濃度仍可作為甲苯暴露之生物

指標。

本研究以現場有機溶劑暴露人員為對象研究結果認為在甲苯、二甲苯及乙苯、丙酮、苯之混合暴露之下，尿中馬尿酸仍可作為甲苯暴露之生物指標。對於一天中工作時間之連續暴露，雖然中午即可反映馬尿酸濃度之上升，仍以工作結束時之採樣作為判定符合標準與否為宜。此外，在多種有機溶劑暴露之作業環境下，若甲苯濃度超過1ppm時，尿中馬尿酸即可在暴露組與非暴露組間呈現統計上有意義的差異，建議在此情況下，以下班前尿中馬尿酸之濃度作為暴露甲苯之生物指標時，應以團體為基礎加以觀察與解釋。當甲苯濃度為100ppm時，美國NIOSH建議的馬尿酸濃度標準為2.5g/g Cr. 應同樣適用於國人。

參考文獻

- Tradif R, Brodeur J, Simultaneous high-performance liquid chromatographic analysis of hippuric acids and ortho-, meta, and para-methylhippuric acids in urine. *J Anal Toxicol* 1989; **13**:313-6.
- Inoue T, Takeuchi Y, Hisanaga N et al., A nationwide survey on organic solvent components in various solvent products: Part I. Homogeneous products such as thinners, degreasers and reagents. *Ind Health* 1983; **21**:175-183.
- Kumai M, Koizumi A, Sakurai H et al., A nationwide survey on organic solvent components in various solvent products: Part II. Homogeneous products such as paints, inks and adhesives. *Ind Health* 1983; **21**:185-197.
- Seedorf L, Olsen E, Exposure to organic solvents-I. A survey on the use of solvents. *Ann Occup Hyg* 1990; **34**:371-8.
- ILO. *Encyclopaedia of occupational health and safety*. 3rd ed. Geneva, 1983; 2114-5,2184-6, 2335-6.
- Kneio TJ, Crable JV. *Methods for biological monitoring*. Washington, Am Public Health Assoc 1988; 114-6.
- ACGIH. *Documentation of TLVs and BEIs*. Cincinnati, 1995; 581-584,169-174,187-193.
- International Labour Office, *Encyclopaedia of occupational health and safety*. 3rd ed. Geneva, Int Labour Organization 1983; 272-3.
- Huang MY, Jin C, Liu YT et al., Exposure of works to a mixture of toluene and xylenes. *Occup Environ Med* 1994; **51**:42-6.
- Pagnvito LD, Lieberman LM, Urinary hippuric acid excretion as an index of toluene exposure. *Am Ind Hyg Assoc J* 1967; 129-134.
- NIOSH. Method 1501, The determination of aromatic hydrocarbons. Cincinnati, 1984; 1500-4.
- Tomokunik K, Ogata M, Direct colorimetric determination of hippuric acid in urine. *Clin Chem* 1972; **18**:349-351.
- NIOSH. *Manual of analytic methods* 3rd, Cincinnati, 1984.
- Bonsnes RW, Taussky HH, Colorimetric method for determination of urinary creatinine. *J Biol Chem* 1945; **158**:581-591.
- Ogata M, Sugiyama K, Mortyasu H, Studies on poisoning(IV). toluene concentration in air and urinary hippuric acid measured by paper chromatography and mass screening examination method. *Acta Med Okayama* 1962; **16**: 283.
- Gaffney GW, Schreur K, Ferrante N, Altman K, The quantitative determination of hippuric acid. *J Biol Chem* 1954; **206**:695.
- Ellman GL, Burkhalter A, Ladoou J, A fluorometric method for the determination of hippuric Acid. *J Lab Clin Med* 1961; **57**:813.
- Rieder HP, Bestimmung Von Benzoesaure neben Hippursaure mit hilfe einer Differential-spektrophotometrischen Methode. *Clin Chim Acta* 1957; **2**:497.
- Elliott HC, IR, Microdetermination of hippuric acid in urine. *Anal Chem*. 1957; **29**:1712.
- Truchon G, Brodeur J, Gerin M, Simultaneous determination of urinary mandelic, phenylglyoxylic, and mercapturic acids of styrene by high-performance liquid chromatography. *J Anal Toxicol* 1990; **14**: 227-230.
- Poggi G, Giusiani M, Palagi U et al., High-performance liquid chromatography for the quantitative determination of the urinary metabolites of toluene, xylene, and styrene. *Arch Occup Environ Health* 1982; **50**:25-31.
- 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 subject exposed to vapours of toluene and xylenes. *Arch Occup Environ Health* 1986; **58**:121-129.
- Ogata M, Taguchi T, Quantitation of urinary metabolites of toluene, xylene, styrene, ethylbenzene and phenol by automated high performance liquid chromatography. *Arch Occup Environ Health* 1987; **59**:263-272.
- Ogata M, Taguchi T, Simultaneous determination

- of urinary creatinine and metabolites of toluene, xylene, styrene, ethylbenzene and phenol by automated high performance liquid chromatography. Arch Occup Environ Health 1988; **61**:131-140.
25. Inoue O, Seiji K, Suzuki T et al., Simultaneous determination of hippuric Acid, o-, m-, and mandelic acid by HPLC. Bull Environ Contam Toxicol 1991; **47**: 204-210.
 26. Astier A, Simultaneous high-preformance liquid chromatographic determination of urinary metabolites of benzene, nitrobenzene, toluene, xylene and styrene. J Chromato 1992; **573**:323-327.
 27. Van Roosmalen PB, Drummond I, Simultaneous determination by gas chromatography of the major metabolites in urine of toluene, xylenes and styrene. Brit J Ind Med 1978; **35**:56-60.
 28. Robert P, Benzene in air-organic vapor monitors versus charcoal tubes. Am Ind Hyg Assoc J 1991;**52**(7):297-304.
 29. John LSH, Carolyn CB, Field comparison of charcoal tubes and passive vapor monitors with mixed organic vapors. Am Ind Hyg Assoc J 1981; **42**(4):264-267.
 30. Srbova J, Teisinger J, Absorption and elimination of toluene in man. Pracovni Lekar 1952; **4**: 41.
 31. Masri El AM, Smith JN, Williams, Studies in detoxication on the metabolism of alkylbenzene. Biochem J 1956; **64**:50.
 32. Cohr Kj, Toluene, a toxicological review, Scand J Work Environ Health 1990; **5**:71-90.
 33. NIOSH. Criteria for a recommended standard occupational exposure to toluene. DHEW(NIOSH) Pub No. 73-11023, 1973.
 34. Konietzko H, Keilback j, Drysch K, Cumulative effects of daily toluene exposure. Int Arch Occup Environ Health 1988; **46**:53-58.
 35. Von Oettingen WF, Neal PA, Donahue DD, The toxicity and potential dangers of toluene. J Am Med Assoc 1942; **118**:579.
 36. Ogata M, Sugiyam K, Moriyasu H, Studies on poisoning(IV), toluene concentration in air and urinary hippuric acid measured by paper chromatography and mass screening examination method. Acta Med Okayama 1962; **16**:283.

THE URINARY HIPPURIC ACID OF WORKERS EXPOSED TO THE LOW LEVEL AND MULTIPLE ORGANIC SOLVENTS

MEI-LIEN CHEN, I-FANG MAO, YI-WEN LO,
MING-SHUNG UANG

Urinary hippuric acid is a widely used BEI (Biological Exposure Index) for workers exposed to toluene, and it is recommended to use the marker based on population who expose to toluene concentration over 50 ppm. To evaluate the reliability of hippuric acid as a bioindicator for toluene concentration in workplace below 50 ppm accompanied with other solvents exposure, 96 subjects, including 41 subjects in exposure group and 55 subjects in non-exposure group, were examined. Results indicate that urinary hippuric acid is signifi-

cantly different between exposure group and non-exposure group. Under this condition, we recommend that using hippuric acid as a bioindicator for toluene exposure should base on group observation and elucidation. It shows that the U.S. NIOSH recommended BEI value (2.5g/g Cr.) of hippuric acid for toluene exposure worker also meets the requirement of workers, who expose to 100ppm of toluene, of the Republic of China. (*Chin J Public Health. (Taipei): 1997; 16(2): 109-118*)

Key words: *Urinary hippuric acid, Low level and mix organic solvents exposure.*

Department of Social medicine, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan, R. O. C.