

**3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン**  
 $\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}_2\text{Cl})_2$   
**[CAS No. 104-14-4]**  
**発がん分類：第 2 群 A (変更なし)**

**発がん物質分類変更の提案理由**

1993年に公表した3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン(MBOCA)の提案理由書<sup>1)</sup>においては、「動物では、ラット、マウス、イヌによる発癌報告は十分な証拠であるが、ヒトにおける疫学証拠が乏しいので、発がん物質と断定するには十分であるとは考えられないが、発がん危険性が大きい」として発がん第2群A物質に分類し、許容濃度として0.005 mg/m<sup>3</sup>を勧告した。

その後、膀胱がんに関する疫学及び症例報告や多種の遺伝毒性に関する報告が公表されており、IARC<sup>2)</sup>は2010年にGroup 1に変更しているので、発がん分類について検討を加えた。

表1にMBOCA曝露による膀胱腫瘍の発生事例をまとめた<sup>3-6)</sup>。新たに加わったのは、台湾の事例である<sup>6)</sup>。台湾における浸潤性移行上皮癌を発症したMBOCA製造作業員は非喫煙者で14年間MBOCAに曝露していた。測定された気中濃度は0.23-0.41 mg/m<sup>3</sup>、尿中濃度は267.9-1507.1 μg/g creatinineといずれも許容濃度を大幅に超えていた<sup>6)</sup>。また、MBOCA製造4工場における作業環境測定と膀胱がんのスクリーニングテストによると、精製作業工程では0.23-0.41 mg/m<sup>3</sup>と高濃度であったが、それ以外の作業工程では0.05 mg/m<sup>3</sup>未満であり、曝露作業員70名における尿中異型細胞と尿中核マトリックスプロテイン22の出現率は非曝露作業員92名におけるそれらと差がなかったが潜血の陽性率は男性曝露作業員で18%に対し男性非曝露作業員では7%で、 $p = 0.055$ とボーダーラインの有意性であった。但し、先の移行上皮癌に加え、1名に細胞診で悪性細胞が検出され、もう1名は異型細胞と血尿を示していた<sup>7)</sup>。更に、英国の疫学調査<sup>8)</sup>では、1973-2000年にポリウレタンエラストマー製造工場に就業し12ヶ月以上曝露した7工場308名を1979-2007年まで追跡した結果、全癌の死亡率(SMR: 68, 95% CI: 19, 174)および発症率(SRR: 77, 95% CI: 35, 147)は低かったが、1名の膀胱がん死(SMR: 560, 95% CI: 14, 3122)と2名の膀胱がんの発生(SRR: 328, 95% CI: 40, 1184)が検出された。死亡例は10年間曝露し、就業後23年で診断されたが喫煙歴は不明であった。発症2例は、6年間の曝露で発症した元喫煙者と国の発症統計がない膀胱上皮内癌であった。これらの追跡が短期間である事と小集団であったため、統計学的には有意な増加ではなかった<sup>8)</sup>。なお、この論文は2010年のIARCには、引用されていない。これら

表 1. MBOCA 曝露による膀胱腫瘍の発生事例

性	年齢	腫瘍のタイプ	職業	気中濃度	尿中濃度	曝露歴	喫煙歴	著者 (年)
13名	不明	膀胱がん	MBOCA 製造	不明	不明	不明	不明	Cartwright (1983)
男性	28	非侵襲型乳頭状移行 上皮癌 I-II 度	MBOCA 製造の保守係	-	< 50,000 $\mu\text{g/l}$	1 年	非喫煙者	Ward (1988)
男性	29	乳頭状移行上皮癌 I 度	MBOCA 製造の高濃度曝露者	-	< 50,000 $\mu\text{g/l}$	9 ヶ月	非喫煙者	Ward (1988)
男性	44	非侵襲型乳頭状移行 上皮癌 I 度	MBOCA 製造で直接接触	-	< 50,000 $\mu\text{g/l}$	1.5 ヶ月	禁煙者	Ward (1990)
男性	52	侵襲型移行上皮癌 III 度	MBOCA 製造の精製作業	0.23-0.41	267.9-15,701.1 $\mu\text{g/g cre}$	14 年間	非喫煙者	Liu (2005)

表 2. MBOCA 曝露を対象にした疫学調査

曝露	対照	曝露年数		気中濃度 ( $\text{mg/m}^3$ )		尿中濃度 ( $\mu\text{g/l}$ )		検査			著者 (年)	備考
		中央値	範囲	範囲	平均	範囲	細胞診	潜血 (赤血球)	MNP22			
31	-	-	0.5-16	< 0.02	620	< 4150	ND	ND	-	Linch (1971)		
178	-	-	< 26	< 0.02	-	-	ND	ND	-	Linch (1971) ACGIH (2001)		
552 (385)*	-	MED: 3.2(月)	< 12	-	-	< 50,000	21	16 (50)**	-	Ward (1990)	電話調査	
70	92	-	-	< 0.02-0.41	5,544	267.9-15,701.1 $\mu\text{g/g cre}$	4.3: 5.4	17: 18 (18: 7)***	7: 5	Chen (2005)	検査は曝露者: 対照者, %	
308	-	-	1-34	-	6.6 $\mu\text{mol/mol cre}$ (15.7 $\mu\text{g/g cre}$ )	0.5-25 $\mu\text{mol/mol cre}$ (7.9-392.5 $\mu\text{g/g cre}$ )	膀胱がん死亡 1, 膀胱がん発症 2			Dost (2009)	追跡調査, 1977 年: -50 $\mu\text{mol/l}$	

ND: 非検出. \*: 括弧内は尿検査受診者数. \*\*: 括弧内は赤血球陽性者 (> 1-2/HPF). \*\*\*: 括弧内は男性曝露者における %.

表 3. MBOCA 曝露作業者を対象にした遺伝毒性調査

曝露者数	対照者数	曝露者の年齢		尿中濃度 ( $\mu\text{g/l}$ )		遺伝毒性			著者 (年)	備考
		平均	範囲	中央値	範囲	SCE	小核試験	Adduct		
11	10	42/35	32-53/-	9.33 $\mu\text{mol/mol cre}$ (22.2 $\mu\text{g/g cre}$ )	< 38 $\mu\text{mol/mol cre}$ (89.7 $\mu\text{g/g cre}$ )	↑			Edwards (1992)	リンパ球, 投与 ラットでも SCE 増加
12	18	42.4/39.3	25-63/22-59	6.5 $\mu\text{mol/mol cre}$ (15.5 $\mu\text{g/g cre}$ )	0.4-48.6 $\mu\text{mol/mol cre}$ (1.0-115.6 $\mu\text{g/g cre}$ )	↑ / ↑			Murray (1999)	リンパ球 / 剥離 上皮細胞
1*	-	30			1,700 ppb			516 adducts/10 <sup>8</sup> nucleotides	Kaderlik (1993)	剥離上皮細胞の DNA adduct
5	-				4.5-2,390 nmol/l (1.2-638.1 $\mu\text{g/l}$ )			0.73-43.3 pmol MBOCA/g Hb	Vaughan (1996)	Hb adduct

\*: 急性曝露事例.

の報告を加えた調査結果を表 2 にまとめた<sup>5, 7-10)</sup>.

また, 曝露作業における数種の遺伝毒性, MBOCA-ヘモグロビン付加物<sup>11)</sup> と尿中剥離上皮中の MBOCA-DNA 付加物の検出<sup>12)</sup>, および SCE 頻度の上昇<sup>13)</sup> と小核試験陽性<sup>13, 14)</sup> が報告されている. これらを表 3 にまとめた.

IARC は, 1993 年において動物については十分であるがヒトの証拠が十分ではないとして Group 2A に分類していた<sup>15)</sup> が, 2010 年に Group 1 に変更している<sup>2)</sup>. その根拠として, ヒトにおける疫学的証拠は不十分 (inadequate evidence) であるが, 芳香族アミンの典型的な性質を多く有し, 遺伝毒性があること, 動物の標的臓器に検出された MBOCA-DNA 付加物が曝露作業者の尿管上皮細胞にも見られたこと, 曝露作業者の尿路上皮

細胞とリンパ球における姉妹染色分体交換 (SCE) と小核の出現が増加したことを挙げている.

前回の提案において, 動物実験では, ラット, マウス, イヌにおいて MBOCA による発癌報告で十分な証拠があるとしており<sup>1)</sup>, IARC も十分な証拠があるとしている<sup>15, 16)</sup>. その後, 遺伝毒性に関連する報告が多く発表されているので, それらを表 4 にまとめた<sup>16-23)</sup>.

以上をまとめると, 追跡調査では SMR と SRR の上昇が報告されているがともに有意ではなく, 新たな侵襲型移行上皮癌の発生が見られているが 1 例のみである. この作業者は非喫煙者で他の発がん性芳香族アミンの曝露がなく, 曝露期間及び気中濃度の測定も実施されているが, 彼を含めた 4 工場の曝露作業における疫学調査では, 膀胱がんの検査結果は潜血陽性率以外コントロー

表 4. 動物実験における付加物の生成に関する報告

動物種	投与方法	投与濃度	臓器	DNA adduct	Hb adduct	著者 (年)	備考
ラット	単回, 経口, 経皮	281 $\mu$ mole/kg	肝, 膀胱, 血液	肝, 膀胱, リンパ球	+	Cheever (1990)	[ <sup>14</sup> C] MOCA, BHT
ラット	2 回腹腔内	0.75 mmol/kg	肝	肝		Endo (1991)	<sup>32</sup> P- ポストラベル法
ラット, (モルモット)	単回, 腹腔内, 筋注	0.5-50 mg/kg, 5-500 mg/kg (4-100 mg/kg)	ヘモグロビン		<i>in vitro</i> , <i>in vivo</i>	Chen (1991)	GC-MS
ラット	単回, 経口,	95 $\mu$ mole/kg	肝, 肺, 腎	肝, 肺, 腎		Segerback (1992)	[ <sup>14</sup> C] MOCA, HPLC, FAB-MS
ラット	単回, 腹腔内	3.74 $\mu$ mole/kg	ヘモグロビン		0.08%	Bailey (1993)	[ <sup>14</sup> C] MOCA, GC-MS
イス	単回, 10 回, 経口,	8.0 mg/kg	肝, 膀胱	肝, 膀胱上皮細胞		Segerback (1993)	<sup>32</sup> P- ポストラベル法
ヒト尿路上皮細胞 株, ノードマウス	単回, 筋注	2.5, 5, 10 $\mu$ M	膀胱	未分化型膀胱がん: 2/14 (10 $\mu$ M)		Swaminathan (1996)	N-OH-MOCA, <sup>32</sup> P- ポストラベル法
ヒト尿路上皮細胞 株/ラット	単回, 経口, 腹腔内	2.5, 5, 10 $\mu$ M/7.5, 75, 5,000 mg/kg	肝	肝		DeBord (1996)	<sup>32</sup> P- ポストラベル法

ル群と差がなかった。遺伝毒性調査では、動物の発がん標的臓器において DNA 付加物の生成が検出されており、しかも、発がん性代謝物である N 水酸化-MBOCA-DNA 付加物がメジャーであったが、曝露作業者のリンパ球や膀胱剥離上皮細胞における、SCE や小核試験陽性頻度の上昇と DNA 付加物の検出は少数例であった。以上の事から、ヒトでの報告は増えたとはいえども、1 群にするには証拠が不十分である事から MBOCA を第 2 群 A に据え置く事は妥当と判断される。

## 文 献

- 産業衛生学会. 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン. 産業医学 1993; 35: 353-8.
- IARC. Some aromatic amines, organic dyes, and related exposures. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2010; 99: 1-658.
- Cartwright R. Historical and modern epidemiological studies on populations exposed to N-substituted aryl compounds. Environ Health Perspect 1983; 49: 13-9.
- Ward E, Halperin W, Thun M, et al. Bladder tumors in two young males occupationally exposed to MBOCA. Am J Ind Med 1988; 14: 267-72.
- Ward E, Halperin W, Thun M, et al. Screening workers exposed to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) for bladder cancer by cystoscopy. J Occup Med 1990; 32: 865-8.
- Liu CS, Liou SH, Loh CH, et al. Occupational bladder cancer in a 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) (MBOCA)-exposed worker. Environ Health Perspect 2005; 113: 771-4.
- Chen HI, Liou SH, Loh CH, Uang SN, Yu YC, Shih TS. Bladder cancer screening and monitoring of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) exposure among workers in Taiwan. Urology 2005; 66: 305-10.
- Dost A, Straughan JK, Sorahan T. Cancer incidence and exposure to 4,4'-methylenebis-ortho-chloroaniline (MbOCA). Occup Med (Lond) 2009; 59: 402-5.
- Linch AL, O'Connor GB, Barnes JR, Killian AS, Jr., Neeld WE, Jr. Methylenebis-ortho-chloroaniline (MOCA): evaluation of hazards and exposure control. Am Ind Hyg Assoc J 1971; 32: 802-19.
- ACGIH. 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline). In: ACGIH, ed. TLVs and BEIs with 7th Edition Documentation CD-ROM. Cincinnati: ACGIH; 2001.
- Vaughan GT, Kenyon RS. Monitoring for occupational exposure to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) by gas chromatographic-mass spectrometric analysis of haemoglobin adducts, blood, plasma and urine. J Chromatogr B Biomed Appl 1996; 678: 197-204.
- Kaderlik KR, Talaska G, DeBord DG, Osorio AM, Kadlubar FF. 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline)-DNA adduct analysis in human exfoliated urothelial cells by <sup>32</sup>P-postlabeling. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1993; 2: 63-9.
- Edwards JW, Priestly BG. Biological and biological-effect monitoring of workers exposed to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline). Hum Exp Toxicol 1992; 11: 229-36.
- Murray EB, Edwards JW. Micronuclei in peripheral lymphocytes and exfoliated urothelial cells of workers exposed to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) (MOCA). Mutat Res 1999; 446: 175-80.
- IARC. 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline) (MOCA). IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1993; 57: 271-303.
- Segerback D, Kaderlik KR, Talaska G, Dooley KL, Kadlubar FF. <sup>32</sup>P-postlabelling analysis of DNA adducts of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) in target and nontarget tissues in the dog and their implications for human risk assessment. Carcinogenesis 1993; 14: 2143-7.
- Cheever KL, Richards DE, Weigel WW, et al. 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline) (MOCA): comparison of macromolecular adduct formation after oral or dermal

- administration in the rat. *Fundam Appl Toxicol* 1990; 14: 273-83.
- 18) Endo Y, Hara I. [DNA-adduct detection in rats administered with 4,4'-methylenedianiline or 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline)]. *Sangyo Igaku* 1991; 33: 430-1.
  - 19) Chen TH, Kuslikis BI, Braselton WE, Jr. Unlabeled hemoglobin adducts of 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) in rats and guinea pigs. *Arch Toxicol* 1991; 65: 177-85.
  - 20) Segerback D, Kadlubar FF. Characterization of 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline)-DNA adducts formed in vivo and in vitro. *Carcinogenesis* 1992; 13: 1587-92.
  - 21) Bailey E, Brooks AG, Farmer PB, Street B. Monitoring exposure to 4,4'-methylene-bis (2-chloroaniline) through the gas chromatography-mass spectrometry measurement of adducts to hemoglobin. *Environ Health Perspect* 1993; 99: 175-7.
  - 22) Swaminathan S, Frederickson SM, Hatcher JF, et al. Neoplastic transformation and DNA-binding of 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) in SV40-immortalized human uroepithelial cell lines. *Carcinogenesis* 1996; 17: 857-64.
  - 23) DeBord DG, Cheever KL, Werren DM, Reid TM, Swearingin TF, Savage RE, Jr. Determination of 4,4'-methylene-bis (2-chloroaniline)-DNA adduct formation in rat liver and human uroepithelial cells by the <sup>32</sup>P postlabeling assay. *Fundam Appl Toxicol* 1996; 30: 138-44.