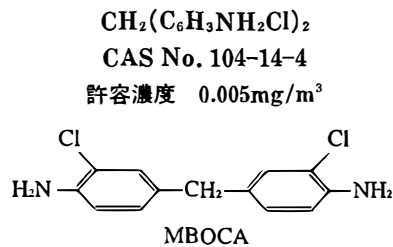


3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン(皮)



提案理由

1993(H.5)年度

1. 物理, 化学的性質^{1,2)}

3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン (4,4'-メチレンビス (2-クロロアニリン), ジ (4-アミノ-3-クロロフェニル) メタン, MOCA, キュアミン, 以下, MBOCAと略す) は, 分子量267.17, 吸湿性のない淡黄色粒状の物質, 比重1.26, 融点98~108℃. 溶解性: アセトン, メチルエチルケトン, テトラヒドロフラン, ジメチルホルムアミド, ジメチルスルホキシドに易溶; トルエン, ベンゼン, エタノールには可溶; 水に不溶.

2. おもな用途^{1,2)}

粒状品と液状品 (MBOCA35%, ポリエチレンジベンゾエート65%) の2種の形態で市販されている. ウレタンエラストマー用硬化剤 (ウレタンゴム用), エポキシ樹脂およびエポキシウレタン用硬化剤, 染料中間体, ウレタンシーラント用硬化剤.

3. 吸収, 代謝, 排泄

ラットに経口投与した場合^{3,4)}, そのほとんどが体内で代謝され, 投与48時間後にはほとんどが糞 (49~69%) および尿 (24~29%) 中に排泄されるが, 48時間後においても2%が肝に残留していた.

ラットの皮膚に25mgのMBOCAを24時間塗布した場合⁵⁾は, 塗布量の約40%が吸収された. 吸収および排泄は経口投与に比べ遅く, 24時間以内に吸収量の29%が糞から, 12%が尿から排泄されるが, 72時間後でも59%が体内に残存していた. また尿中MBOCAのうち未変化のMBOCAは0.1%以下であった.

MBOCA投与ラットの尿中には10種類前後のMBOCAの代謝物が残存しているが, その大半は代謝物の硫酸あるいはグルクロン酸抱合体であった³⁾. メチレン基で切れたアミノクロロフェノールの硫酸抱合体も検出されているが, 未変化のMBOCAは投与量の1%以下であった³⁾. ラット肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 実験では, *N*-hydroxy-MBOCA, *N*-nitroso-MBOCA, 5-hydroxy-MBOCA, およびメチレン基の水酸化した代謝物が得られている⁴⁾.

10mgの¹⁴C-MBOCAをイヌに静脈注射 (iv) した場合と皮膚に塗布 (pc) した場合とでその吸収と排泄が比較されている⁶⁾. iv投与実験では投与後5~6時間で血中からMBOCAが検出されなくなり, 速やかに代謝されることが示された. 24時間以内に尿から排泄されるのは投与量の46%であるが未変化のMBOCAは0.25%であった. 投

与24時間後においても胆嚢中には32%, 肝臓中には3.1%が残存していた. 一方, pc投与実験では, 24時間後においても90%が塗布部に残っており, 尿から排泄されるのは1.3%に過ぎなかった. ただし, 塗布部直下の脂肪や筋肉内にMBOCAが検出されていることから, 経皮吸収の場合は, 長期間にわたってゆっくりと吸収されることが示された.

投与されたイヌの尿中代謝物の75%が5-hydroxy-MBOCA-5-sulfateであった⁷⁾. これ自身は不活性で, DNAや蛋白とも結合せず, 変異原性をもたないが, 硫酸抱合を切った場合は蛋白と結合することから, 中間代謝物は反応性が高いと推定された. イヌ肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 実験で, *N*-hydroxy-MBOCA, 5-hydroxy-MBOCAの生成が検出されている⁸⁾.

ヒトの場合, MBOCAに曝露された作業者の尿中からは, 未変化のMBOCA, アセチル体 (*N*-acetyl-MBOCA, *N,N'*-diacetyl-MBOCA) が検出されているが, アセチル体の検出率は低く, かつその濃度もMBOCAの1/10以下である^{9,10)}. 尿を加水分解して得られるMBOCAは未変化のMBOCAの2~5倍と報告¹¹⁾されており, *N*-グルクロン酸抱合体が主な代謝物と報告¹²⁾されている. ヒトのミクロゾームを用いた *in vitro* 実験では, MBOCAの*N*-水酸化およびメチレン基の水酸化が観察されている¹³⁾.

ヒトではMBOCAの経皮吸収が速やかであると報告されている¹⁴⁾. 新生児の包皮 (結合織をはずしたものに) に皮膚1cm²当たり2.24μgの [¹⁴C] MBOCAを接触させた場合, 1時間後にはその50%が未変化のまま皮膚組織にみられ, 4時間後には26%が皮膚を通過しており, 角質層が吸収の障壁となることは示されなかった. また, 約11.4ℓのMBOCAが噴出した事故で上半身にMBOCAを浴びた作業者の尿中MBOCA濃度を1か月間測定した報告では, 事故後4時間に最高値2,100μg/g・Crを示した後, 一相性に減少し, 半減期は23時間と算出された¹⁵⁾.

以上の報告から, MBOCAは経気道のみならず, 経皮的にも吸収され, しかもそのほとんどが代謝されて尿または糞より排泄されると考えられる.

4. 動物における毒性情報

(1) 急性毒性¹⁶⁾

LD₅₀: ラット経口2,100mg/kg, マウス経口880mg/kg, 腹腔内64mg/kg

(2) 亜急性および慢性毒性

ラットに200mg/kgを10日間経口投与したとき¹⁷⁾, チアノーゼ, 成長抑制, 血液および尿の異常が認められ, 1,000mg/kgの投与では, チアノーゼ, 衰弱, 多尿が認められている. そしてこれらの血液検査結果から亜急性中毒ではメトヘモグロビン血症が起こるとされている¹⁷⁾.

慢性投与では, ラット, マウス, イヌにおいて, 腫瘍の形成が見られている.

(3) 発がん性

動物実験では, ラット, マウス, イヌでMBOCAによる発がんが見られている¹⁸⁾.

ラットに250, 500または1,000ppmのMBOCA含有飼料を18か月投与した実験¹⁹⁾では、肺の腺腫と腺癌、乳腺癌、ジンバル腺癌、肝細胞癌の発生増加が見られた。肺腫瘍および乳腺癌の発生には量-反応関係があり、肺が最も感受性が強い臓器であった。低蛋白食にしたときは、肝細胞癌の発生率は増加したが、その他の腫瘍発生率は普通食群よりも低かった。

ラットに1,000ppm MBOCA含有飼料を2年間投与した実験²⁰⁾では、肺の腺腫と腺癌、および肝腫瘍の発生増加が見られている。肺腫瘍の発生増加はコントロールに比べ有意だった。餌を低蛋白食にしたとき、肺腫瘍の発生率は標準食とほぼ同じだったが、雄においては肝の腺腫と癌、雌においては乳癌の発生率が上昇しコントロールに比べ有意に高くなっている。

ラットに1,000または500ppm、マウスに2,000ppmまたは1,000ppmのMBOCA含有飼料を18か月投与した実験²¹⁾では、肝細胞癌の発生率がいずれの動物でも投与量の増加に伴って増加した。また、マウス2,000ppmでは血管腫および血管肉腫の発生が見られ、ラットでは肺の腺腫の発生増加が見られた。

イヌに100mgのMBOCAを経口投与した実験（5～8 mg/kg/d）²³⁾では、投与後8.3～9年で、5匹中4匹に膀胱の乳頭状移行上皮癌が見られた。コントロール6匹にはなんら変化は見られず、統計学的に有意な変化であった（ $p < 0.025$, Fisher's exact test, one tail）。この腫瘍は多発性で前腹側部に最も多く見られ固有層へは浸潤していたが筋層には浸潤していなかった。また、他臓器への転移は見られていない。血清生化学検査では、MBOCA投与群の血清GPT値がコントロール群に比べ有意に高かった。

ラットに対する発がん力はベンジジンのその約1/1,500とする報告²²⁾がある一方、イヌに対する発がん力はベンジジンよりは強いが2-ナフチルアミンよりは弱いと推定されている²³⁾。アセチル転移酵素を有していないイヌに膀胱癌が発生したことは、遺伝的にアセチル化が遅い体質のヒトにおいては発がんの危険性が大きいことを意味する²³⁾。また、芳香族アミンではN-水酸化が発がんのキーステップであるといわれており²⁴⁾、イヌおよびヒトの肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 実験でN-水酸化MBOCAの生成が認められている^{8,13)}。

(4) 変異原性, その他

サルモネラ菌のTA98およびTA100, 大腸菌, および枯草菌において変異原性がみられている。ただし, S9 (-) では変異原性は現われず, S9 (+) の時のみ変異原性が現われている¹⁸⁾。

HeLa細胞および肝細胞（ラット, マウス, ハムスター, ウサギ）を用いたDNA修復試験が陽性となっている^{16,18)}。

マウスに6.4mg/kgのMBOCAを腹腔内投与したとき、骨髄の小核試験が陽性となっている^{16,18)}。

MBOCAの代謝物はDNAと結合することが、*in vitro* および*in vivo*実験で報告されている²⁵⁻²⁷⁾。イヌとヒトの

膀胱上皮細胞におけるDNA付加物の生成が報告されている²⁷⁾。しかもその生成率は個体差が大きく、イヌよりもヒトのほうが高かったことから、MBOCA曝露による膀胱癌の危険性が指摘されている²⁷⁾。

アセチル化が進むにつれてMBOCAは変異原性が弱くなっていること²⁸⁾およびDNA付加物は脱アセチルされていたこと²⁵⁾から、MBOCAのアセチル化は解毒と考えられる。

5. ヒトにおける毒性情報

(1) 急性毒性

MBOCAにさらされた6人中2人に頻尿と血尿を認めしたが、その症状は軽度で、1週間以内に消失した²⁹⁾。ただし、この作業員たちは、MBOCAとともにトルエン、イソシアネート、ポリエステル樹脂、ポリエーテル樹脂、イソシアネートを含む樹脂にも曝露されており、前記の症状がMBOCAによるものとは断定できないとされている。

MBOCAの飛沫が顔にかかった作業員において、蛋白尿、胃症状が一過性に現われた例が報告されている。この例では尿中MBOCA濃度の最高値は1,400 μ g/g creatinineであった³⁰⁾。

約11.4 ℓ の溶解MBOCAを上半身に浴びた例では、局所が発赤を呈したが、肝機能、腎機能とも異常は見られず、メトヘモグロビン血症や蛋白尿も出現しなかった¹⁶⁾。

(2) 慢性毒性

尿中MBOCA濃度が25,000 μ g/ ℓ を示した高濃度曝露者においてなんら血液に変化がないと報告されている¹⁷⁾。

(3) 発がん性

Linchら¹⁷⁾は、個人曝露濃度が0.02mg/m³以下である工場で働いている作業員31名、および1954～1969年の間に曝露を経験している作業員178名の計209名について、尿沈渣を用いたパパニコラ法による細胞診を行ない、さらに疾病、欠勤、病歴についての社内記録を調べたが、特にMBOCA由来と考えられる異常は見出していないと1971年に報告している。これら作業員の尿中MBOCA濃度は平均が620 μ g/ ℓ 、最高値は4,150 μ g/ ℓ であった。彼らのうち同社に勤続している作業員についてはその後1981年まで尿検査および尿沈渣の細胞診を毎年実施したが、膀胱癌は発見されていない³¹⁾。通常ヒトの膀胱癌の潜伏期間は平均20年以上と言われており³²⁾、アメリカOSHAはネガティブデータの必要条件として「少なくとも20年以上の曝露期間があり、少なくとも観察期間が最初の曝露から30年以上あること」を挙げている³³⁾。Linchらの調査¹⁷⁾およびその後の調査³⁴⁾は観察期間の平均が20年未満であるうへ、細胞診による判定だけなので発がんを否定できるデータとはいえない。

1983年のCartwrightの報告では、「イギリスのMBOCA製造工場の従業員（人数不明）に、最近数年間で13名の膀胱癌の新患が発見された。MBOCAまたはMBOCA製造はヒトにがんを起こしうる」と記述されている³⁵⁾。しかしながら、この報告はMBOCAの曝露濃度も不明で、

MBOCA単独曝露と確定できないし、がん症例についての記述もなく、発がんの証拠とするには不十分な報告とされている³¹⁾。

Wardら^{32,36)}はMBOCA曝露者のコホート調査によって3例の膀胱癌を発見している。それによると、1968～1979年にかけてMBOCAを製造していた工場の従業員552名(532名は1968～1979年において曝露経験あり、20名は1980～1981年に同工場に勤務、89.5%が男性、82.7%が最初の曝露時に30歳未満、平均観察期間は11.5年、勤続年数の中央値は3.2か月)のうち452名に電話による調査を行ない、その385名について尿潜血反応および尿沈渣の細胞診を実施した。細胞診で異常の見られたもの、潜血陽性または血球が1視野に1～2以上出現したもの計77名、および曝露歴調査から低濃度曝露職場に14年以上、または高濃度曝露職場に8か月以上の者82名の計159名をハイリスクグループとして選び、その内65名が膀胱鏡検査を受けた。その結果、男子3名に膀胱癌(非浸潤型乳頭状移行上皮癌I～II度、乳頭状移行上皮癌I度、非浸潤型乳頭状移行上皮癌I度)が発見された。3名全てが細胞診は正常であったが、1名は1視野に7個の赤血球が検出されたことにより、2名は高濃度曝露を受けていたことによりスクリーニングされた。その職場の気中MBOCA濃度は測定されていないが、製造中止後数か月経ったときの作業者の尿中MBOCA濃度が最高50,000 $\mu\text{g}/\ell$ と非常に高い値を示したことおよび近隣住宅の庭土中のMBOCA濃度が55ppmと工場付近のMBOCA汚染が問題となったこと¹⁴⁾から、高度に汚染された職場だと考えられる。彼らが曝露したのはMBOCAの製造原料である α -クロロアニリン、ホルマリンおよび製品のMBOCAのほか、4-クロロ- α -トルイジン、 α -トルイジンおよびメチレンジアニリンなど17の発がん可能性のある物質とされている³⁷⁾。これらの物質のうち、動物実験で膀胱癌が発生しているのは α -トルイジン³⁸⁾とMBOCA¹⁸⁾である。当該MBOCA製造工場作業者の α -トルイジン曝露量に関するデータは示されておらず^{32,36,37)}、 α -トルイジンがどの程度膀胱癌の発生に寄与したかは不明である。膀胱癌3例のMBOCA曝露歴は1年、9か月または1.5か月と短いが高濃度曝露職場にいたこと、2名については他に化学工場で働いたことがないこと、年齢が28歳、29歳、44歳と若く、かつ喫煙歴がないかまたは止めていることなどから、これら3名に見られた膀胱癌はMBOCA曝露によるものと推定されている^{32,36)}。

6. 諸外国における規制値または勧告

米国OSHAはラットとマウスにおいて発がん性が見られたことから、1974年にMBOCAを発がん物質として規制するようリストに載せた。しかし、業界側の提訴により裁判となった³⁹⁾。その結果、規制を見直すことになり、1976年からMBOCAを発がん物質のリストから外しTWAとして0.02ppm(0.22 mg/m^3)を定めている^{31,39)}。

NIOSHは1973年と1978年にMBOCAの発がん性をレビューし、ラット、マウス、およびイヌの実験結果か

ら、potential human carcinogenとみなし、できるかぎり低い濃度にコントロールすべきであることから、信頼できる検出限界である0.003 mg/m^3 (時間荷重平均濃度)を超えてはならないと勧告している^{31,39)}。

IARCは1974年と1987年にレビューをし、動物実験結果およびCartwrightの報告をもとに、MBOCAをグループ2Aに分類している⁴⁰⁾。

米国ACGIHは、NIOSHの疫学調査により膀胱癌が報告されたことから、1991～1992年度勧告でMBOCAをA1(Human carcinogen)に分類し、許容濃度を設定しないことを提案した^{34,41)}が、ヒトの発がん症例がMBOCA製造工場従業員ではあるが他にも膀胱癌を発症する芳香族アミンにも曝露されておりMBOCA曝露によるとはいきれないという反論^{37,42)}を取り入れて、1992～93年勧告ではA2(Suspected Carcinogen)に戻し、TWAをこれまでの0.02ppm(0.22 mg/m^3)から0.01ppm(0.11 mg/m^3)に下げ再提案している⁴³⁾。

スウェーデンは、C2(probable human carcinogen)に分類し、取扱いには労働基準監督署の許可を必要とし、許容濃度を提示していない⁴⁴⁾。オーストラリア、ベルギー、フィンランド、フランスの各国もC2に分類しているが、TWAとして0.02ppmを設定している⁴⁴⁾。ドイツはA2(animal carcinogen)に分類しMAKを設定せず、技術的曝露濃度(Technical Exposure Limits, TRK)として0.02 mg/m^3 (total dust)を定めている⁴⁵⁾。英国は発がん物質(may cause cancer)に分類し、最大曝露濃度(Maximum Exposure Limit, MEL)として0.005 mg/m^3 (8h-TWA)を定めている⁴⁶⁾。いずれの国も経皮吸収のあることを付記している。

7. 提 案

MBOCAの毒性のうち最も問題となるのは発がん性である。動物での発がん性は、ラット、マウスおよびイヌにおいて観察されており、IARCおよび各国ともMBOCAがanimal carcinogenであることを認めている^{40,42-46)}。

IARCはLinch¹⁷⁾およびCartwright³⁵⁾らの報告ではヒトのデータが不十分であるとしてMBOCAを2Aに分類している⁴⁰⁾が、その後、Wardら^{32,36)}の疫学調査により552名の曝露作業員中3例の膀胱癌の発生が報告されている。

以上のことから、動物で得られたMBOCAの知見はヒトでの発がん性を十分に推測しうるものであり、さらにMBOCA製造作業員における膀胱癌の発生が2報告されている。これらのヒトの発がん報告においてはいずれも混合曝露が存在する可能性を否定はできないが、その主因はMBOCAと考えるのが妥当である。しかし、その発がん危険性を算出するに足る曝露情報は得られていない。

それゆえ、現在までの情報はMBOCAをヒトにおける発がん物質と断定するにはなお十分であるとは考えられないがヒトでの発がん危険性が大きいので、引き続き第2群A物質に分類し、当面0.005 mg/m^3 (皮)を許容濃度として提案する。

文 献

- 1) 労働省安全衛生部, 監修. 新版 危険, 有機物便覧. 東京: 中央労働災害防止協会, 1985: 288-289.
- 2) 化学工業日報社. 10889の化学商品, 東京: 化学工業日報社, 1989: 534-535.
- 3) Farmer PB, Rickard BJ, Robertson S. The metabolism and distribution of 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) (MBOCA) in rats. J Appl Toxicol 1981; 1: 317-322.
- 4) Morton KC, Lee MS, Siedlik P, Chapman R. Metabolism of 4,4'-Methylene-bis-2-chloroaniline (MOCA) by rats *in vivo* and formation of *N*-hydroxy MOCA by rat and human liver microsomes. Carcinogenesis 1988; 5: 731-739.
- 5) Groth DH, Weigel WW, Tolos WP, Brewer DE, Cheever KL, Burg JR. 4,4'-Methylene-bis-ortho-chloro-aniline (MBOCA): absorption and excretion after skin application and gavage. Environ Res 1984; 34: 38-54.
- 6) Manis MO, Williams DE, McCormack KM, *et al.* Percutaneous absorption, disposition, and excretion of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) in dogs. Environ Res 1984; 33: 234-245.
- 7) Manis MO, Braselton WE. Structure elucidation and *in vitro* reactivity of the major metabolite of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) (MBOCA) in canine urine. Fundam Appl Toxicol 1984; 4: 1000-1008.
- 8) Chen TH, Kuslikis BI, Braselton WE. Hydroxylation of 4,4'-methylene-bis-(2-chloroaniline) by canine, guinea pig and rat-liver microsomes. Drug Metab Dispos 1989; 17: 406-413.
- 9) Ducos P, Maire C, Gandin R. Assessment of occupational exposure to 4,4'-methylene-bis-(2-chloroaniline) "MOCA" by a new sensitive method for biological monitoring. Int Arch Occup Environ Health 1985; 55: 159-167.
- 10) Cocker J, Boobis AR, Davis DS. Determination of the *N*-acetyl metabolites of 4,4'-methylenedianiline and 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) in urine. Biomed Environ Mass Spectrom 1988; 17: 161-167.
- 11) Gristwood W, Robertson SM, Wilson HK. The determination of 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) in urine by electron capture gas chromatography. J Anal Toxicol 1984; 101-105.
- 12) Cocker J, Boobis AR, Wilson HK, Gomperts. D. Evidence that a *b-N*-glucuronide of 4,4'-methylene-bis (2-chloroaniline) (MbOCA) is a major urinary metabolite in man: implications for biological monitoring. Br J Ind Med 1990; 47: 154-161.
- 13) Butler MA, Guengerich FP, Kadlubar FF. Metabolic oxidation of the carcinogens 4-aminobiphenyl and 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) by human hepatic microsomes and by purified rat hepatic cytochrome P-450 monooxygenases. Cancer Res 1989; 49: 25-31.
- 14) Chin B, Tobes MC, Han SS. Absorption of 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) by human skin. Environ Res 1983; 32: 167-178.
- 15) Osorio AM, Clapp D, Ward E, Wilson HK, Cocker J. Biological monitoring of a worker acutely exposed to MBOCA. Am J Ind Med 1990; 18: 577-589.
- 16) NIOSH. Registry of toxic effects of chemical substances 1985-86. vol. 1. Cinicinnati: DHHS (NIOSH) Publication, 1987; No. 87-114, pp787-788.
- 17) Linch AL, O'Connor G, Barnes JR, Kilian AS, Neeld WC. Methylene-Bis-(*o*-chloroaniline) (MOCA): Evaluation of hazards and exposure control. Am Ind Hyg Assoc J 1971; 32: 802-819.
- 18) McQueen CA, Williams GM. Review of genotoxicity and carcinogenicity of 4,4'-methylenedianiline and 4,4'-methylene-bis-2-chloroaniline. Mut Res 1990; 239: 133-142.
- 19) Kommineni C, Groth DH, Frockt IJ, Voelker RW, Stanovick RP. Determination of tumorigenic potential of methylene-bis-ortho-chloroaniline. J Environ Pathol Toxicol 1978; 2: 149-171.
- 20) Stula EF, Sherman H, Zapp JA Jr, Clayton JW. Experimental neoplasia in rats from oral administration of 3,3'-dichlorobenzidine, 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline), and 4,4'-methylene-bis(2-methylaniline). Toxicol Appl Pharmacol 1975; 31: 159-176.
- 21) Russfield AB, Homburger FF, Boger E, Van Dongen CG, Weisburger EK, Weisburger JH. The carcinogenic effect of 4,4'-methylene-bis (2-chloroaniline) in mice and rats. Toxicol Appl Pharmacol 1975; 31: 47-54.
- 22) Morris CR, Voytek P. Hazard and risk assessment analysis of 4,4'-methylene-bis (2-chloroaniline) (MBOCA). 1991.
- 23) Stula EF, Barnes JR, Sherman H, Reinhardt CF, Zapp JA Jr. Urinary bladder tumors in dogs from 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) (MOCA®). Environ Pathol Toxicol 1977; 1: 31-50.
- 24) Miller EC. Some current perspectives on chemical carcinogenesis in humans and experimental animals: Presidential address. Cancer Res 1978; 38: 1479-1496.
- 25) Silk NA, Lay JO, Martin CN. Covalent binding of 4,4'-methylenebis-(2-chloroaniline) to rat liver DNA *in vivo* and of its *N*-hydroxylated derivative to DNA *in vitro*. Biochem Pharmacol 1989; 38: 279-287.
- 26) 圓藤陽子, 原 一郎, メチレンジアニリンとメチレンビス (2-クロルアニリン) 投与ラットにおけるDNA付加物の検出. 産業医学 1991; 33: 430-431.
- 27) Shivapurkar HS, Lehman TA, Schut HAJ, Stoner GD. DNA binding of 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) (MOCA) in explant culture of human and dog bladder. Cancer Lett 1987; 38: 41-48.
- 28) Hesbert A, Bottin MC, DeCeaurrez J. Mutagenicity of 4,4'-methylene-bis-(2-chloroaniline) "MOCA" and its *N*-acetyl derivatives in *S. typhimurium*. Int Arch Occup Environ Health 1985; 55: 169-174.
- 29) Mastromatteo E. Recent occupational health experiences in Ontario. J Occup Med 1965; 7: 502.
- 30) Hosein HB, Van Roosmalen PB. Acute exposure to methylene bis 2-chloroaniline (MOCA). Am Ind Hyg Assoc J 1978; 39: 496-497.
- 31) Ward E, Smith AB, Halperin W. 4,4'-Methylenebis (2-chloroaniline): an unregulated carcinogen. Am J Ind Med 1987; 12: 537-549.
- 32) 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: 865-868.

- 33) Office of Technology Assessment & Congress of The United States. Policies for testing, assessing, and regulating carcinogens. in Identifying and Regulating Carcinogens. New York : Marcel Dekker, 1989 : 25-74.
- 34) ACGIH. Notice of intended changes-4,4'-methylenebis(2-chloroaniline), perfluoroisobutylene, and triethanolamine. Appl Occup Environ Hyg 1990 ; 5 : 798-804.
- 35) Cartwright RA. Historical and modern epidemiological studies on populations exposed to *N*-substituted aryl compounds. Environ Health Perspect 1983 ; 49 : 13-19.
- 36) Ward E, Halperin W, Thun M, *et al.* Bladder tumors in two young males occupationally exposed to MBOCA. Am J Ind Med 1988 ; 14 : 267-272.
- 37) Hogan TJ. Retrospective occupational exposure assesment of three workers who manufactured 4,4'-methylene bis(2-chloroaniline) (MBOCA). Polyurethan Manufactures Association, 1991.
- 38) 日本産業衛生学会許容濃度に関する委員会. オートルイジン. 産業医学 1991 ; 33 : 317-318.
- 39) Lowry LK, Clapp DE. Urinary 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline) (MBOCA) : a case for biological monitoring. Appl Occup Environ Hyg 1992 ; 7 : 593-598.
- 40) IARC. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Suppl. 7. Lyon : IARC, 1987 ; 246-247.
- 41) ACGIH. 1991-1992 Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents and Biological Exposure Indices. Cincinnati : ACGIH, 1991.
- 42) MBOCA Scientific Evaluation Panel. Comprehensive evaluation and report concerning putative adverse biologic effects of 4,4'-methylene bis(2-chloroaniline) (101-14-4) (MOCA) in humans.
- 43) ACGIH. Annual Reports of the Committees on Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. Occup Saf Health Rep 1992 ; 22 : 77-84.
- 44) ILO. Occupational exposure limits for airborne toxic substances, 3rd ed. Geneve : ILO, 1991.
- 45) DFG. MAK- and BAT-values 1992. Weinheim : VCH, 1992.
- 46) Health & Safety Executive 2,2'-Dichloro-4,4'-methylene dianiline (MbOCA). in Occupatinal exposure limits : criteria document summaries. London : HMSO, 1992.

(産業医学35巻4号353~358頁)