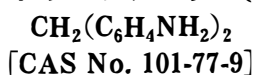
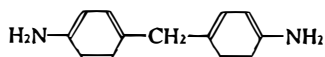


#### 4, 4'-メチレンジアニリン(MDA)



0.4 mg/m<sup>3</sup>, 第2群B, (皮)

別名: p, p'-ジアミノジフェニルメタン,  
4, 4'-メチレンビスベンゼンアミン



許容濃度の提案理由 1995(H. 7)年

##### 1. 物理化学的性質<sup>1,2)</sup>

淡黄色の結晶または白色顆粒, 分子量 198.26, 融点 91.5-92°C, 沸点 398-399°C (768 mmHg), 溶解性: アルコール, ベンゼン, エーテルに易溶, 冷水に微溶.

##### 2. 主な用途<sup>2)</sup>

ほとんどは 4, 4'-methylenediphenyl diisocyanate (MDI) の製造に使用されるが, 中間体として存在. そのほか, エポキシ樹脂の硬化剤, ポリウレタンの共重合体, 染料として使用される.

##### 3. 吸収, 代謝, 排泄

MDA は皮膚から吸収され易く, 動物においては, 塗布量の 80% まで吸収される<sup>3)</sup>.

MDA 曝露作業者の尿中代謝物は主としてアセチル MDA であり, その濃度は MDA 濃度の 5-25 倍であった<sup>4)</sup>. このアセチル MDA 濃度は加熱処理により非処理時の 2-30 倍に増加したことから, N-グルクロン酸抱合のような熱に不安定な抱合の形で尿中に排泄されていると推定された<sup>4)</sup>.

##### 4. 動物における毒性情報

###### (1) 急性毒性<sup>5)</sup>

LD<sub>50</sub>: ラット経口 662 mg/kg, 腹腔内 193 mg/kg,  
皮下 200 mg/kg

マウス経口 745 mg/kg, 腹腔内 74 mg/kg,

LDL<sub>0</sub>: イヌ経口 300 mg/kg

中程度の刺激性あり: ウサギ眼 100 mg/24 hr.

###### (2) 亜急性および慢性毒性

ラット, マウス, モルモット, ネコにおいて毒性実験が行なわれており, その毒性の種類と強度は動物種によって異なる<sup>3,6)</sup>. ラットおよびマウスでは肝と甲状腺<sup>7-9)</sup>が, モルモットおよびネコでは眼が標的臓器となっている<sup>3,10)</sup>.

ラットに 50 mg/kg の MDA を週 3 回 6 ヶ月経口投与した実験<sup>11)</sup>ではほとんどすべてのラットに肝硬変が起こり, 肝がんや肝腫瘍の発生もみられている. また, 25 匹のラットに 25 mg の MDA を 5 ヶ月に 7 回皮下注射した結果でも肝硬変の発生が報告されている<sup>9)</sup>.

ウィスターラットに MDA 1,000 ppm 含有飼料を 8, 16, 24, 32, 40 週間与え, 引き続き普通食を実験開始から

40 週まで与えた実験<sup>9)</sup>では, 胆管の過形成と卵円細胞の門脈への浸潤がみられている. この変化は投与期間が長くなると強まり, 24 週間より長期の投与では肝硬変が見られたが肝の腫瘍は発生していない. 8 週間投与群では, 普通食開始 24 週間後にほぼ正常な組織像に戻っている.

NTP 発がん実験の予備実験としてラットおよびマウスに 13 週間 MDA 含有水が投与されている<sup>9)</sup>. Fisher 344 ラットに 0, 50, 100, 200, 400, 800 ppm の MDA 含有水を摂取させた実験では, 800 ppm 群の雄で 8/9, 雌で 10/10, 400 ppm の雄で 3/10, 雌で 1/10 に腺腫様の甲状腺腫がみられている. 甲状腺の両葉は肥大し, 濾胞上皮のびまん性乳頭状過形成と間質の線維化が顕著であった. B6C3F<sub>1</sub> マウスに 0, 25, 50, 100, 200, 400 ppm の MDA 含有水を摂取させた実験では, 400 ppm 群の雌雄に各 1/10 で甲状腺腫がみられたが, その程度はラットよりも軽いとされている.

モルモットの鼻腔にポリエチレングリコール 200 に溶解した MDA (0.44-0.09 mg/l) を 4 hr/day, 5 days/week, 2 週間曝露させ, 2 週間後に皮膚および気管での誘発試験を行った結果<sup>3)</sup>では, 皮膚および上下部気道への刺激性も感作性もみられていない. 眼, 肺, 肝, 腎の病理組織学的検索では眼の視細胞および網膜色素上皮層の退行性変化が最も顕著な変化としてみられ, 肺では小さな肉芽腫性炎がみられているが, 肝と腎では変化はみられていない.

ネコに 100 mg/kg の MDA を 1 回経口投与した実験<sup>10)</sup>では, 投与後 2-4 日で 9 匹中 4 匹が盲目となっている. 病理学的には網膜の桿体と錐体との萎縮がみられ, そのため, 視力が喪失したと考えられた.

生後 5-6 ヶ月のビーグル犬 9 匹に 70 mg の精製または粗製 MDA を週 3 回, 3 年 11 ヶ月から 7 年 2 ヶ月まで, 総投与量として 39.98-66.92 g の MDA を投与した実験<sup>12)</sup>では肝臓の病的変化が全ての犬にみられ, アルカリフォスファターゼの上昇 (2/9), 肝肥大 (2/9), 肝萎縮 (3/9) がみられ, 2 匹は肝疾患により死亡している. また, 腎の病変が 4 匹に, 脾臓の病変が 3 匹にみられている. しかしながら, この実験にはコントロール群が設定されていない.

###### (3) 発がん性

16 匹 (雌雄各 8 匹) のラットに 20 mg の MDA を 8 ヶ月間に 4 または 5 回経口投与し, その後発病または死ぬまで普通に飼った実験<sup>7)</sup>では肝細胞腫と血管腫様の腎腫瘍が雄で, 下垂体, 乳房および子宮の腫瘍が雌で見られている. しかしながらこの実験にはコントロール群が設定されていない.

MDA 塩酸塩を飲水に溶かして (152.1 ± 3.62 ppm および 290.3 ± 9.75 ppm) F344 ラットまたは B6C3F<sub>1</sub> マウスに 103 週投与した実験では体重増加の抑制, 甲状腺腫, 甲状腺過形成, 下垂体肥大がラットでみられ, マウスでは体重増加の抑制, 胆管過形成および甲状腺腫が

みられている<sup>9,13)</sup>。雄ラットでは甲状腺濾胞細胞がん (0 ppm 0 / 49, 150 ppm 0 / 47, 300 ppm 7 / 48) と肝腫瘍結節 (0 ppm 1 / 50, 150 ppm 12 / 50, 300 ppm 25 / 50) の有意な発生増加がみられた。雌ラットでは甲状腺濾胞細胞腺腫 (0 ppm 0 / 47, 150 ppm 2 / 47, 300 ppm 17 / 48), 甲状腺C細胞腺腫 (0 ppm 0 / 47, 150 ppm 3 / 47, 300 ppm 4 / 48) の有意な発生増加がみられた。雄マウスでは甲状腺濾胞細胞腺腫 (0 ppm 0 / 47, 150 ppm 3 / 49, 300 ppm 16 / 49), 肝がん (0 ppm 10 / 49, 150 ppm 33 / 50, 300 ppm 29 / 50), 副腎褐色細胞腫 (0 ppm 2 / 48, 150 ppm 12 / 49, 300 ppm 14 / 49) の有意な発生増加がみられた。雌マウスでは甲状腺濾胞細胞腺腫 (0 ppm 0 / 50, 150 ppm 1 / 47, 300 ppm 13 / 50), 甲状腺濾胞細胞がん (0 ppm 1 / 50, 150 ppm 6 / 50, 300 ppm 11 / 50), 肝の腺腫 (0 ppm 3 / 50, 150 ppm 9 / 50, 300 ppm 12 / 50), 悪性リンパ腫 (0 ppm 13 / 50, 150 ppm 28 / 50, 300 ppm 28 / 50), 肺腺腫 (0 ppm 1 / 50, 150 ppm 2 / 50, 300 ppm 6 / 49) の有意な発生増加がみられた。

生後5-6ヵ月ビーグル犬9匹に70mgの精製または粗製MDAを週3回、約4-7年間総投与量として39.98-66.92gのMDAを投与した実験では、投与開始2年後から15ヵ月毎に膀胱鏡による検査を実施したが、膀胱腫瘍の発生はみられず、肝臓の病理組織学的異常が全ての犬にみられているが、肝の腫瘍病変はみられていない<sup>12)</sup>。

#### (4) 変異原性, 遺伝毒性, その他

サルモネラ菌においてS9(-)では250 $\mu$ g/plate, S9(+ )では50 $\mu$ g/plateの濃度で変異原性がみられている<sup>5)</sup>。マウスリンパ腫細胞を用いたforward mutation assayでも250 $\mu$ g/mlの濃度で変異原性がみられている<sup>14)</sup>。

### 5. ヒトにおける情報

#### 1) 急性毒性

1965年英国エッピング地方で、MDAで汚染された小麦粉から焼かれたパンを食べた84名に腹痛、発熱および黄疸を主症状とする集団中毒が起こっている<sup>15)</sup>。血清ビリルビン濃度上昇(最高29.3mg/dl)、血清アルカリフォスファターゼの軽度上昇(最高84.5KA/dl)、および血清GOTの上昇(ほとんどが40-50KA/dl)が見られたが、チモール混濁試験は全員正常範囲内であった。発症2-3週後の肝生検標本(4名)では実質細胞が障害されていた。なお、このパンに含まれていたMDAは0.26%と推定された。これより、OSHAは労働現場で急性肝炎が発生するのは気中濃度が0.1ppm以上の時と推定している<sup>16)</sup>。

1966-1972年の間に12名のMDA取り扱い男子労働者(年齢20-36歳)に上腹部痛、高熱、悪寒および黄疸を主徴とした急性中毒性肝炎が発生している<sup>17)</sup>。彼らはほとんどが新人で約80°Cに暖められたエポキシ樹脂に粉状のMDA(10%含有)やその他の原料を練り込

む作業をしており、曝露開始後1-2週間で発症した。8名の発症時の気中MDA濃度は0.1ppmであった。ただしいずれの作業も手袋は布製であった。経気道吸入もあるが、布製の手袋を装着して粉状のMDAがかかっているエポキシ樹脂を触っていたことから、主として経皮吸収により中毒が起こったと考えられる。

このほかにも、エポキシ樹脂を壁に上塗りする作業に従事していた300名中6名<sup>18)</sup>、MDAの袋積み作業に従事していたアルバイト学生2名<sup>19)</sup>に中毒性肝炎が発生している。化学工場で2週間大量のMDAを取り扱い、空気清浄装置の故障により大量の粉塵曝露を受けた20歳男子は急性心筋症(T波の逆転、ST降下)と中毒性肝炎を発症している<sup>20)</sup>。炭酸カリウムとγブチロラクトンに溶解しているMDA液を数口誤嚥した28歳男子が視力障害を伴った視神経炎と中毒性肝炎を発症している<sup>21)</sup>。いずれの報告においても肝炎は曝露開始後2-14日で発症し、治癒には1-10週間かかるが、その後の経過は良好と報告されている。

#### 2) 慢性毒性

1-12年エポキシ樹脂を取り扱って床張作業をしていた作業員6名中4名に急性肝炎が発生している<sup>22)</sup>。発症後、12日で肝機能は正常に戻った。この4名のうちの2名が、数ヵ月後に再び同じ作業をしたところ、再び肝炎が発症した。このときは1ヵ月後でも肝の腫大がみられ、治癒が長びく傾向がみられた。なお、4名と同時に作業をしていたが、雇用後1週間以内であった2名は肝炎を発症していない。

#### 3) 感作性

プレポリマーとして、メチレンビス(4-シクロヘキシルシアネート)(MDI)、硬化剤としてMDAを原料としたポリウレタンの成形工場におけるアレルギー性接触皮膚炎3例の発症が報告されている<sup>23)</sup>。作業開始後1-3週間で、顔、首、前腕など衣服に覆われていない部分に発疹があらわれた。パッチテストは2例について行われ、MDI(1%)およびMDA(1%)のいずれも強陽性の結果であった。肝機能検査に異常はみられず、喘息も起こっていない。フード下での混合作業、手袋の装着、汚染衣服の交換などの衛生工学的改善が実施された後は皮膚炎の発生はない。

工場でエピクロロヒドリンおよびMDAをそれぞれ1mg/kg、965g/kg含有する粉末を圧力水で清掃中に飛沫を浴びた作業員は作業終了後数時間後に顔、首、手首などにアレルギー性皮膚炎を発症した。パッチテストでは、MDA(0.05-1%)で強陽性を示したが、エピクロロヒドリンは陰性であった<sup>24)</sup>。

ポリウレタン製のギブス包帯を作製し始めて3ヵ月後に、前腕、手指に皮膚炎が発生した例が報告されている<sup>25)</sup>。この症例では、休日や週末には皮膚炎が消失したり軽快している。パッチテストでは、MDA(0.5%)で強陽性を示したが、MDIや他のイソシアネートでは陰性であった。製造メーカーによると、硬化する前は

MDAではなくMDIしか存在しないはずのことなので、MDIが加水分解してMDAに変化している<sup>26,27)</sup>と推定された。

#### 4) 発がん性

NIOSHはエポキシ樹脂と硬化剤を使用している工場(調査時の従業員数約4,600名、最多時の従業員数約14,000名)の死亡疫学調査を報告している<sup>28)</sup>。1968-1980年の間にその工場に勤めた経験のある死亡例552例のうち白人男性で死亡原因の明白な502名を対象とした。平均死亡時年齢は55歳で、全がん死亡および部位別がん死亡ともPMR(proportional mortality ratio)分析で有意な発生増加はみられなかった。しかし、MDA曝露経験者179例のPMR分析では、大腸がん(期待値3.10、観測値7)、膀胱がん(期待値0.80、観測値3)、およびリンパ肉腫と非ホジキンリンパ腫(期待値0.87、観測値3)の有意な発生増加が見られ、PCMR(proportional cancer mortality ratio)分析では、膀胱がんの発生だけが有意な増加であった。なお、調査当時のこの工場内の気中MDA濃度は最高0.46 mg/m<sup>3</sup>であり、曝露作業における皮膚障害の発生率は非曝露作業より有意に高かった。この調査は作業集団を把握できていないので、死亡報告に漏れのある可能性があり、PMRの信頼性に限界がある。

MDAをエポキシの硬化剤として1963年より使用している工場の男子作業員550名におけるがんの発生率が調査されている<sup>29)</sup>。現存者482名の平均年齢は42.9±11.6歳であった。がんは5例で標準化がん発生率(standardised cancer incidence ratio, SIR)は0.52であった。膀胱がんは1例で、SIRは1.62であったが、曝露がないと考えられるグループの作業員であった。この工場の気中MDA濃度は最高で0.4 μg/m<sup>3</sup>と非常に低かったが、最も曝露が大きいグループ8名の作業員の尿中濃度は50-450 μg/lと、経皮吸収が多であると推定された。この尿中濃度はエポキシが皮膚に接触した回数とは相関せず、アセチレーターの遺伝型とも相関しなかった。また、この調査では、MDAによる発がんの危険性が増加している証拠はみられなかったが、曝露濃度が低い、コホートの規模が小さい、対象者の年齢が若い、そして追跡期間が20年と短い事などによりがん過剰発生を検出できなかった可能性はある。

#### 6. 諸外国における規制値または勧告値

MDAの発がん性を考慮して、米国OSHAは1992年8月に8 hrTWAとして0.01 ppm、STELとして0.1 ppmと定めている<sup>16)</sup>。米国ACGIHはA2群に分類し、現在許容濃度として0.1 ppm(0.81 mg/m<sup>3</sup>)を設定している<sup>30)</sup>。ドイツはA2群に分類し、TRKとして0.1 mg/m<sup>3</sup>を設定している<sup>31)</sup>。

感作性を考慮して、ドイツは接触アレルギー(contact allergens)に指定している<sup>31)</sup>。

#### 7. 提案

MDAの毒性として問題になるのは肝毒性、皮膚への

感作性および発がん性である。

職業性曝露においては、気中濃度0.1 ppmで急性肝炎が発生している<sup>17)</sup>が、経皮吸収の関与が多であったとされている。

アレルギー性接触皮膚炎が報告されており、感作性物質として取り扱われるべきと考えられる。

発がん性はラットおよびマウスにおいて確認されている<sup>9,13)</sup>。ヒトではNIOSHの調査<sup>28)</sup>で膀胱がんによる死亡の増加が報告されているが、その証拠が十分とは言い難い。IARCはヒトの発がん性に関する報告はないとして2Bに分類している<sup>2)</sup>。

以上のことから、肝障害に対する許容濃度として0.4 mg/m<sup>3</sup>を提案する。経皮吸収が大きいことから(皮)を付記するとともに、感作性物質と明記する。また、MDAは発がん物質の第2群Bに分類されている。

#### 文 献

- 1) p,p'-Diaminodiphenylmethane. In: Windholz M. The Merck Index. 9 ed. Rahway: Merck & Co., Inc, 1976: 391.
- 2) IARC. 4,4-Methylenedianiline and its dihydrochloride. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum 1986; 39: 347-365.
- 3) Leong B, Lund J, Groehn J, et al. Retinopathy from inhaling 4,4-methylenedianiline aerosols. Fundam Appl Toxicol 1987; 9(4): 645-658.
- 4) Cocker J, Boobis A, Davis D. Determination of the N-acetyl metabolites of 4,4'-methylene dianiline and 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) in urine. Biomed Environ Mass Spect 1988; 17: 161-167.
- 5) Lewis R. 4,4'-methylenedianiline. In: Sax's Dangerous properties of industrial materials. 8th ed. New York: Van Nostrand Reinhold, 1992: 2312-2313.
- 6) Schoental R. Carcinogenic and chronic effects of 4,4'-diaminodiphenylmethane, an epoxyresin hardner. Nature 1968; 219: 1162-1163.
- 7) Schoental R. Pathological lesions, including tumors, in rats after 4,4'-diaminodiphenyl-methane and *r*-butyrolactone. Israel J Med Sci 1968; 4: 1146-1158.
- 8) Fukushima S, Shibata M, Hibino T, Yoshimura T, Hirose M, Ito N. Intrahepatic bile duct proliferation induced by 4,4'-diaminodiphenylmethane in rats. Toxicol Appl Pharmacol 1979; 48: 145-155.
- 9) Lam J, Huff J, Haseman J, Murthy A, Lilja H. Carcinogenesis studies of 4,4'-methylenedianiline dihydrochloride given in drinking water to D344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice. J Toxicol Environ Health 1986; 18(3): 325-337.
- 10) Schilling VC, Hofman H, Oettel H, Zeller H. Netzhautveränderungen der Katze bei der Vergiftung mit peroral oder perkutan verabreichten Chemikalien. Verh Deut Ges Pathol 1966; 50: 429-435.
- 11) Hofmann HT, Froberg H, Meinecke KH, Oettel H, Schilling Bv, Zeller H. Potentielle gesundheitsschädigung durch 4,4'-diaminodiphenylmethan, ihre rechtzeitige erkennung und verhütung. Fifteenth Intern Cong Occup Proc. Vienna: 1966: 849-851.

- 12) Deichmann WB, MacDonald WE, Coplan M, Woods F, Blum E. Di-(4-aminophenyl)-methane (MDA) : 4-7 year dog feeding study. *Toxicology* 1978; 11 : 185-188.
- 13) Weisburger E, Murthy A, Lilja H, Lamb J. Neoplastic response of F344 rats and B6C3F<sub>1</sub> mice to the polymer and dyestuff intermediates, 4,4'-methylenebis (N,N'-dimethyl) benzenamine, 4,4'-oxydianiline, and 4,4'-methylenedianiline. *J Natl Cancer Inst* 1984; 72 : 1457-1463.
- 14) McGregor D, Brown A, Cattnach P, et al. Responses of the L 5178 Y tk-mouse lymphoma cell forward mutation assay. *Environ Mol Mutagen* 1988; 12(1) : 85-154.
- 15) Kopelman H, Robertson M, Sanders P, Ash I. The Epping jaundice. *Brit Med J* 1966; i : 514-516.
- 16) OSHA. OSHA preamble to final rule for occupational exposure to 4,4'-methylenedianiline in construction, general industries. In: 57 FR 35630 : 1992 : vol 29 CFR Parts 1910 and 1926.
- 17) McGil D, Motto J. An industrial outbreak of toxic hepatitis due to methylenedianiline. *New Eng J Med* 1974; 291 (6) : 278-282.
- 18) Williams S, Bryan J, Burk J. Toxic hepatitis and methylenedianiline. *New Eng J Med* 1974; 291 (23) : 1256.
- 19) 久保 良, 松山義則, 山尾純一, et al. 4,4'-diaminodiphenylmethane による中毒性肝障害の2症例. *奈医誌* 1988; 39 : 1-7.
- 20) Brooks L, Neale J, Pieroni D. Acute myocardopathy following tripathway exposure to methylenedianiline. *J Am Med Assoc* 1979; 242 (14) : 1527-1528.
- 21) Roy C, McSorley P, Syme I. Methylene Dianiline: a new toxic cause of visual failure with hepatitis. *Human Toxicol* 1985; 4 : 61-66.
- 22) Bastian PG. Occupational hepatitis caused by methylenedianiline. *Med J Aust* 1984; 141 : 533-535.
- 23) Emmett E. Allergic contact dermatitis in polyurethane plastic moulders. *J Occup Med* 1976; 18 (12) : 802-804.
- 24) Joost TV, Heule F, Boer Jd. Sensitization to methylenedianiline and para-structure. *Contact Dermatitis* 1987; 16 (5) : 246-248.
- 25) Bruynzeel DP, Wegen-Keijser MHvd. Contact dermatitis in a cast technician. *Contact Dermatitis* 1993; 28 : 193-194.
- 26) Rothe A. Contact dermatitis from diisocyanates. *Contact Dermatitis* 1992; 26 (0.) : 285-286.
- 27) Rothe A. Zur Frage arbeitsbedingter Hautschädigungen durch Polyurethanchemikalien. *Berufsdermatosen* 1976; 24 (1) : 7-24.
- 28) Liss GM, Chrostek W. NIOSH Health Hazard Evaluation Report. In: NIOSH, 1983.
- 29) Selden A, Berg P, Jakobsson R, Laval Jd. Methylene dianiline: assessment of exposure and cancer morbidity in power generator workers. *Int Arch Environ Health* 1992; 63 : 403-408.
- 30) ACGIH. Documentation of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. 6th ed., Cincinnati : ACGIH, 1991 : 998-1001.
- 31) DFG. MAK-and BAT-Values 1994. Weinheim: VCH, 1994.