

検討文献一覧

No.	タイトル	著者	掲載箇所・年月等
1	Biomonitoring of human exposure to arylamines.	Richter E.	Front Biosci (Elite Ed). 2015 Jan 1;7:222-238.
2	Bladder cancer incidence among workers exposed to o-toluidine, aniline and nitrobenzene at a rubber chemical manufacturing plant.	Carreón T, Hein MJ, Hanley KW, Viet SM, Ruder AM.	Occup Environ Med. 2014 Mar;71(3):175-82. doi: 10.1136/oemed-2013-101873. Epub 2013 Dec 24
3	Establishing a total allowable concentration of o-toluidine in drinking water incorporating early lifestage exposure and susceptibility.	English JC, Bhat VS, Ball GL, McLellan CJ.	Regul Toxicol Pharmacol. 2012 Nov;64(2):269-84. doi: 10.1016/j.yrtph.2012.08.011. Epub 2012 Aug 21
4	Exposure to o-toluidine, aniline, and nitrobenzene in a rubber chemical manufacturing plant: a retrospective exposure assessment update.	Hanley KW, Viet SM, Hein MJ, Carreón T, Ruder AM.	J Occup Environ Hyg. 2012;9(8):478-90. doi: 10.1080/15459624.2012.693836
5	DNA adducts of ortho-toluidine in human bladder.	Böhm F, Schmid D, Denzinger S, Wieland WF, Richter E.	Biomarkers. 2011 Mar;16(2):120-8. doi: 10.3109/1354750X.2010.534556. Epub 2010 Nov 30. Erratum in: Biomarkers. 2011 May;16(3):288.
6	Determination of 2,5-toluylenediamine (2,5-TDA) and aromatic amines in urine after personal application of hair dyes: kinetics and doses.	Schettgen T, Heinrich K, Kraus T, Gube M.	Arch Toxicol. 2011 Feb;85(2):127-33. doi: 10.1007/s00204-010-0563-3. Epub 2010 Jun 15
7	Increased bladder cancer risk among workers exposed to o-toluidine and aniline: a reanalysis.	Carreón T, Hein MJ, Viet SM, Hanley KW, Ruder AM, Ward EM.	Occup Environ Med. 2010 May;67(5):348-50. doi: 10.1136/oem.2009.051136. Epub 2009 Nov 2
8	Monoarylamines in the general population--a cross-sectional population-based study including 1004 Bavarian subjects.	Kütting B, Göen T, Schwegler U, Fromme H, Uter W, Angerer J, Drexler H.	Int J Hyg Environ Health. 2009 May;212(3):298-309. doi: 10.1016/j.ijheh.2008.07.004. Epub 2008 Sep 12.
9	Bladder cancer risks in workers manufacturing chemicals for the rubber industry.	Sorahan T.	Occup Med (Lond). 2008 Oct;58(7):496-501. doi: 10.1093/occmed/kqn104. Epub 2008 Aug 25.
10	Hemoglobin adducts of the human bladder carcinogen o-toluidine after treatment with the local anesthetic prilocaine.	Gaber K, Harréus UA, Matthias C, Kleinsasser NH, Richter E.	Toxicology. 2007 Jan 5;229(1-2):157-64. Epub 2006 Oct 29.

11	NMR-based model reveals the structural determinants of mammalian arylamine N-acetyltransferase substrate specificity.	Zhang N, Liu L, Liu F, Wagner CR, Hanna PE, Walters KJ.	J Mol Biol. 2006 Oct 13;363(1):188-200. Epub 2006 Aug 15.
12	Determination of three carcinogenic aromatic amines in urine of smokers and nonsmokers.	Riedel K, Scherer G, Engl J, Hagedorn HW, Tricker AR.	J Anal Toxicol. 2006 Apr;30(3):187-95.
13	Corrections to: Markowitz SB, Levin K. Continued epidemic of bladder cancer in workers exposed to ortho-toluidine in a chemical factory. J Occup Environ Med. 2004;46:154-160.	Markowitz SB.	J Occup Environ Med. 2005 Sep;47(9):875-7.
14	Continued epidemic of bladder cancer in workers exposed to ortho-toluidine in a chemical factory.	Markowitz SB, Levin K.	J Occup Environ Med. 2004 Feb;46(2):154-60.
15	Correlation between induction of DNA fragmentation in urinary bladder cells from rats and humans and tissue-specific carcinogenic activity.	Robbiano L, Carrozzino R, Bacigalupo M, Corbu C, Brambilla G.	Toxicology. 2002 Sep 30;179(1-2):115-28.
16	T25: a simplified carcinogenic potency index: description of the system and study of correlations between carcinogenic potency and species/site specificity and mutagenicity.	Dybing E, Sanner T, Roelfzema H, Kroese D, Tennant RW.	Pharmacol Toxicol. 1997 Jun;80(6):272-9.
17	Re:Monitoring of aromatic amine exposures in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess.	Stephens ER.	J Natl Cancer Inst. 1997 May 21;89(10):734-5; author reply 735-6.
18	Workers' response to risk notification.	Boal WL, Friedland J, Schulte PA.	Am J Ind Med. 1995 Apr;27(4):471-83
19	A reexamination of recent publications suggesting o-toluidine may be a human bladder carcinogen.	Freudenthal RI, Anderson DP.	Regul Toxicol Pharmacol. 1995 Feb;21(1):199-202; discussion 203-5.
20	A re-examination of the cause of excess bladder cancers in chemical plant workers.	Freudenthal RI, Anderson DP.	J Natl Cancer Inst. 1994 Jan 5;86(1):59-62.
21	Biological monitoring for occupational exposures to o-toluidine and aniline.	Teass AW, DeBord DG, Brown KK, Cheever KL, Stettler LE, Savage RE, Weigel WW, Dankovic D, Ward E.	Int Arch Occup Environ Health. 1993;65(1 Suppl):S115-8.
22	Reevaluating the carcinogenicity of ortho-toluidine: a new conclusion and its implications.	Sellers C, Markowitz S.	Regul Toxicol Pharmacol. 1992 Dec;16(3):301-17

23	Renal cell cancer among paperboard printing workers.	Sinks T, Lushniak B, Haussler BJ, Sniezek J, Deng JF, Roper P, Dill P, Coates R.	Epidemiology. 1992 Nov;3(6):483-9.
24	Incidence of bladder cancer in a cohort of workers exposed to 4-chloro-o-toluidine while synthesising chlordimeform.	Popp W, Schmieding W, Speck M, Vahrenholz C, Norpoth K.	Br J Ind Med. 1992 Aug;49(8):529-31.
25	An alternative hypothesis for bladder cancer among workers exposed to ortho-toluidine and aniline.	Acquavella JF, Wilson JD, Conner P, Bannister R.	J Natl Cancer Inst. 1991 Nov 20;83(22):1686-7.
26	Bladder cancer in workers exposed to aniline.	Tannenbaum SR.	J Natl Cancer Inst. 1991 Oct 16;83(20):1507-8.
27	The carcinogenic effect of chlordimeform and 4-chloro-o-toluidine.	Popp W, Norpoth K.	Dtsch Med Wochenschr. 1991 Sep 20;116(38):1454. German.
28	4-Chloro-o-toluidine-induced bladder cancer.	Stasik MJ.	Dtsch Med Wochenschr. 1991 Sep 20;116(38):1444-7. Review. German.
29	NIOSH alert: request for assistance in preventing bladder cancer from exposure to o-toluidine and aniline.	Centers for Disease Control (CDC).	MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1991 May 31;40(21):353-4.
30	Preventing bladder cancer from exposure to o-toluidine and aniline.	[No authors listed]	Am Ind Hyg Assoc J. 1991 May;52(5):A260, A262.
31	Carcinomas of the urinary bladder in a 4-chloro-o-toluidine cohort.	Stasik MJ.	Int Arch Occup Environ Health. 1988;60(1):21-4.
32	Haemoglobin adducts of aromatic amines in people exposed to cigarette smoke.	Bryant MS, Vineis P, Skipper PL, Tannenbaum SR.	IARC Sci Publ. 1988;(89):133-6.
33	Identification and quantitative determination of aniline and toluidines in human urine.	el-Bayoumy K, Donahue JM, Hecht SS, Hoffmann D.	Cancer Res. 1986 Dec;46(12 Pt 1):6064-7.
34	A mortality survey of men engaged in the manufacture of organic dyes.	Ott MG, Langner RR.	J Occup Med. 1983 Oct;25(10):763-8.
35	Bioassay for carcinogenicity of 3,2'-dimethyl-4-nitrosobiphenyl, O-nitrosotoluene, nitrosobenzene and the corresponding amines in Syrian golden hamsters.	Hecht SS, El-Bayoumy K, Rivenson A, Fiala ES.	Cancer Lett. 1983 Oct;20(3):349-54.
36	Comparative carcinogenicity of o-toluidine hydrochloride and o-nitrosotoluene in F-344 rats.	Hecht SS, El-Bayoumy K, Rivenson A, Fiala E.	Cancer Lett. 1982 May-Jun;16(1):103-8.

37	Metabolism of ortho-, meta-, and para-toluidine in the adult male rat.	Cheever KL, Richards DE, Plotnick HB.	Toxicol Appl Pharmacol. 1980 Dec;56(3):361-9.
38	Bioassay of o-toluidine hydrochloride for possible carcinogenicity.	National Toxicology Program.	Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser. 1979;153:1-147.
39	Bioassay of 5-Chloro-o-toluidine for Possible Carcinogenicity (CAS No. 95-79-4).	National Toxicology Program.	Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 1979;187:1-107.
40	Industrial hygiene and status of health of workers engaged in the production of O-toluidine.	Khlebnikova MI, Gladkova EV, Kurenko LT, Pshenitsyn AV, Shalin BM.	Gig Tr Prof Zabol. 1970 Aug;14(8):7-10. Russian.
41	A further cohort study of workers employed at a factory manufacturing chemicals for the rubber industry, with special reference to the chemicals 2-mercaptobenzothiazole (MBT), aniline, phenyl-beta-naphthylamine and o-toluidine.	Sorahan T, Hamilton L, Jackson JR.	Occup Environ Med. 2000 Feb;57(2):106-15.
42	Excess number of bladder cancers in workers exposed to ortho-toluidine and aniline.	Ward E, Carpenter A, Markowitz S, Roberts D, Halperin W.	J Natl Cancer Inst. 1991 Apr 3;83(7):501-6.
43	The carcinogenic effect of aromatic amines: an epidemiological study on the role of o-toluidine and 4,4'-methylene bis (2-methylaniline) in inducing bladder cancer in man.	Rubino GF, Scansetti G, Piolatto G, Pira E.	Environ Res. 1982 Apr;27(2):241-54.
44	Monitoring of aromatic amine exposures in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess.	Ward EM, Sabbioni G, DeBord DG, Teass AW, Brown KK, Talaska GG, Roberts DR, Ruder AM, Streicher RP.	J Natl Cancer Inst. 1996 Aug 7;88(15):1046-52.
45	Percutaneous absorption of aromatic amines in rubber industry workers: impact of impaired skin and skin barrier creams.	Korinth G, Weiss T, Penkert S, Schaller KH, Angerer J, Drexler H.	Occup Environ Med. 2007 Jun;64(6):366-72. Epub 2006 Dec 20.
46	IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS Volume100F (Chemical Agent and Related Occupation)	World Health Organization Inter National Agency For Research On Cancer	2012

47	Comparative investigation of multiple organs of mice and rats in the comet assay	Kaoru Sekihashi, Ayumu Yamamoto, Yukie Matsumura, Shunji Ueno, Mie Watanabe-Akanuma, Fekadu Kassied, Siegfried Knasmüller, Shuji Tsuda, Yu F. Sasaki	Mutation Research 2002 vol517
48	The genetic toxicology of ortho-toluidine	Natalie Danford	Mutation Research 1991 vol258
49	Metabolism of N-acetylbenzidine and initiation of bladder cancer	Terry V. Zensera, Vijaya M. Lakshmi, Pong Fu Hsu, Bernard B. Davis	Mutation Research 2002 vol506-507

※No.1からNo.45までは、Pub Med検索(検索キーワード:「bladder cancer o-toluidine OR urinary cancer o-toluidine」)結果による文献である。

「DNA adducts of ortho-toluidine in human bladder.」

(ヒト膀胱内の *o*-トルイジン DNA 付加体)I 背景

- ・ 4-アミノビフェニル(4-ABP)及び *o*-トルイジンは既知のヒト膀胱発がん物質である。しかし現在知られているのは、4-ABP 由来の DNA 付加体のみである。14C *o*-トルイジンを単回経口投与後、ラットの肝臓 DNA に共有結合に由来する放射能が検出されている (Brock ら、1990)が、付加体の同定はされていない。

II 目的

- ・ 芳香族アミン類のヘモグロビン付加体量(Kutzer ら、1997 ; Lewalter & Gries、2000)、及びタバコ特異的なニトロソアミン由来 4-ヒドロキシピリジルブタノンの DNA 付加体 (Holzle ら、2007 ; Heppel ら、2009)を測定する分析法を組み合わせ、ヒト膀胱組織中の *o*-トルイジンの DNA 付加体を測定すること。

III 方法

- ・ 突然死の死亡者(SDV: n=46)の膀胱上皮組織と粘膜下組織から、及び膀胱がん患者(n=12)の膀胱腫瘍より抽出した DNA に、4-ABP 及び *o*-トルイジンの重水素ラベル体を内標準として添加し、DNA 付加体を酸性条件下で加水分解後、生成する 4-ABP 及び *o*-トルイジンを誘導体化し負イオン化学イオン化ガスクロマトグラフィー質量分析法 (NCI/GC/MS) により測定する。

IV 結果

- ・ 腫瘍サンプル 12 個のうち、4 個に 4-ABP の DNA 付加体($0.057 \pm 0.125 \text{ fmol}/\mu\text{g DNA}$)及び 11 個に *o*-トルイジンの DNA 付加体($8.72 \pm 4.49 \text{ fmol}/\mu\text{g DNA}$)が検出され、それぞれピークはバックグラウンドより上であった。突然死の死亡者の膀胱上皮組織及び粘膜下組織中に検出した DNA 付加体レベルは、どちらも低レベルであった(4-ABP: 0.011 ± 0.022 及び $0.019 \pm 0.047 \text{ fmol}/\mu\text{g DNA}$; *o*-トルイジン: 0.24 ± 0.63 及び $0.27 \pm 0.70 \text{ fmol}/\mu\text{g DNA}$)。

V 結論

- ・ *o*-トルイジン由来の DNA 付加体の検出は、*o*-トルイジンのヒト膀胱発がん性を裏付けるものである。

VI 考察

- ・ *o*-トルイジンの代謝活性化については未解明であるが、4-ABP の代謝活性化とは異なると思われる。CYP1A2 は代謝活性化にさほど寄与していない (Gaber et al., 1992)。ラットでは CYP2B の寄与が指摘されている (DeBord et al., 1992)。また、本研究ではベンゼン環の酸化などの構造変化を伴う代謝経路は検出できない。

「Determination of 2,5-toluylenediamine (2,5-TDA) and aromatic amines in urine after personal application of hair dyes: kinetics and doses.」

(個人による毛髪染剤使用後の尿中の 2,5-トルイレンジアミン(2,5-TDA)及び芳香族アミン類の定量：動態と用量)

I 背景

- ・ 毛髪染剤の個人的使用は、疫学研究で毛髪染剤の長期使用者に潜在的膀胱がんリスク上昇が報告された。

II 目的

- ・ 毛髪染剤に含まれる可能性がある芳香族ジアミン類及び芳香族アミン類の皮膚吸収を実生活の条件下で調査する。

III 方法

- ・ 女性対象者、2 名から毛髪用クリーム使用後 48 時間の間に尿サンプルを採取し、GC/MS 法を用いて芳香族ジアミン類、o-トルイジン、4-アミノビフェニルを分析する。

IV 結果

- ・ 有効成分である 2,5-トルイレンジアミン(2,5-TDA)は急速に皮膚から吸収される。12 時間の分配過程を経て、2,5-TDA は半減期 8 時間で排泄される。毛髪染剤使用後 24 時間以内に 2,5-TDA の 90%が排泄される。48 時間以内に排泄された 2,5-TDA 投与量は、赤褐色の毛染めクリームの場合は 700 μ g、黒褐色の毛染クリームの場合は 1.5 mg であった。4-アミノビフェニル、その他の芳香族ジアミン類は尿中から検出できなかった。分析の過程で o-トルイジンが、分析の過程で 2,5-TDA の脱アミノ化により人為的に生成するため、毛髪染剤と関連付けることはできなかった。

V 結論

- ・ 実生活の条件下で、毛髪染剤の使用後に発がん性アミン類へのヒト体内ばく露量増加を証明することはできなかった。

VI 考察

- ・ 2 名の結果であること、分析の過程で 2,5-TDA の脱アミノ化により人為的にされる問題点、4-アミノビフェニルが検出できなかったことから、ヒト体内ばく露量増加を証明することはできない。

「Hemoglobin adducts of the human bladder carcinogen o-toluidine after treatment with the local anesthetic prilocaine.」

(プリロカイン局所麻酔処置後のヒト膀胱発がん物質、o-トルイジンのヘモグロビン付加体)

I 背景

- ・ 局所麻酔薬として広く使用されているプリロカインは、代謝によってヒト発がん物質である o-トルイジンを生成することが知られている。

II 目的

- ・ プリロカイン処置による o-トルイジン暴露をヘモグロビン付加体より評価する。

III 方法

- ・ プリロカイン局所麻酔薬の投与前及び投与から 24 時間後に血液サンプルを採取した。o-トルイジンのヘモグロビン付加体は、アルカリ分解で生成する o-トルイジンを GC/MS 法で測定することにより定量した。同時に 4-アミノビフェニルの付加体の定量を行い、喫煙との関連を評価する。

IV 結果

- ・ 25 名の患者の o-トルイジン付加体レベルが術前レベル 0.54 ± 0.95 ng/g から術後 24 時間で 22.0 ± 13.2 ng/g (平均値 $\pm$ 標準偏差)へ 6~360 倍上昇した。
- ・ 喫煙は、バックグラウンド値にも o-トルイジン付加体の増加にも影響を与えなかった。
- ・ 喫煙者の 4-アミノビフェニルの同付加体レベル 0.149 ± 0.096 ng/g (平均値 $\pm$ 標準偏差、N= 8)は、非喫煙者のレベル 0.036 ± 0.035 ng/g (平均値 $\pm$ 標準偏差、N=16; $P < 0.01$)と比べ有意に高かった。プリロカイン処置の違いによる影響はなかった。

V 結論

- ・ プリロカイン麻酔薬の投与により、o-トルイジンのヘモグロビン付加体の濃度が増大する。o-トルイジンによる発がん性リスクを考慮する必要性を示唆する。

VI 考察

- ・ 図 1 に DNA 付加体への経路 (Hjelm et al., 1972, Son et al., 1980)が引用されている。

「NMR-based model reveals the structural determinants of mammalian arylamine N-acetyltransferase substrate specificity.」

(NMR(核磁気共鳴法)を用いたモデルによる哺乳類のアリールアミン N-アミノアセチルトランスフェラーゼの基質特異性の構造的決定因子の解明)

I 背景

- アリールアミン N-アセチルトランスフェラーゼ(NAT)は、多くの発がん物質解毒作用の重要ステップであるアリールアミンのアセチル化反応を触媒する。原核生物での研究ではシステイン残基 C68 がアセチル CoA のアセチル基を受け入れ、ヒスチジン残基、アスパラギン酸残基と触媒三残基を形成することが知られている。真核生物の NAT 基質特異性の決定因子は、これまで解明されてない。

II 目的

- ヒトには 2 種類のアリールアミン N-アセチルトランスフェラーゼ(NAT1 及び NAT2)が存在し、アリールアミン、ヒドラジン及び N-水酸化代謝物のアセチル化を触媒する。NAT 酵素のアリールアミンだけをアセチル化の選択制を理解するうえで、決定因子を知る必要がある。

III 方法

- NMR 分光法及びホモロジーモデリングを用いる。特に、化学シフト摂動解析法を用いて、基質結合と触媒作用において極めて重要な役割を果たす残基類を同定する。

IV 結果

- ヒトの NAT1 とハムスターの NAT2 の触媒キャビティ中の残基は同一である。4-アミノ安息香酸 (PABA) の認識において重要な役割を果たす残基が同定され、モデルによりヒト NAT1 とハムスター NAT2 と PABA の結合様式が示された。o-トルイジンは立体障害によりヒト NAT1 とハムスター NAT2 が基質となることを妨げられることが示された。

V 結論

- ヒト NAT1 と PABA、4-アミノビフェニル、o-トルイジンの複合体の構造を提案した。立体的な作用により o-メチル基は複合体の形成を阻害する。

VI 考察

- アリールアミン類がヒト NAT によって解毒されるのか否か、その予測に向けた重要な一歩となる。(同グループにより、ヒト NAT1 と NAT2 のアルキルアニリンの選択性に関する論文があり、o-トルイジンに対して同様の結論 Chem. Res. Toxicol. 2007, 20, 1300-1308.)

「Haemoglobin adducts of aromatic amines in people exposed to cigarette smoke.」
(タバコ煙ばく露によるヒト体内の芳香族アミンのヘモグロビン付加体)

I 背景

- ・喫煙と膀胱がんの関係についての報告がある。4-アミノビフェニル(4-ABP) がたばこの主煙より検出されている。ブラックタバコの喫煙者の膀胱がんのリスクがブロンドタバコ喫煙者より高いとの指摘がある。

II 目的

- ・ブラックタバコ喫煙者とブロンドタバコ喫煙者の 4-ABP ヘモグロビン付加体の濃度を比較する。

III 方法

- ・血液中 4-ABP などの芳香族アミンのヘモグロビン付加体の濃度を GC/MS で測定する。

IV 結果

- ・4-アミノビフェニル付加体レベルは、非喫煙被験者に比べて、ブロンドタバコ喫煙者は約 3 倍、ブラックタバコ喫煙者は、約 5 倍高値であった。
- ・タバコの喫煙数と 4-ABP 付加体レベルに用量・反応関係が認められた。
- ・喫煙によるヘモグロビン付加体レベル上昇は、o-トルイジン、p-トルイジン、2,4-ジメチルアニリン及び 2-エチルアニリンに認められた。
- ・喫煙者の 3-アミノビフェニル付加体レベルは、非喫煙者と比べ約 12 倍であった。
- ・ブラックタバコ喫煙者の 4-ABP、p-トルイジン及び 2,4-ジメチルアニリン付加体レベルは、ブロンドタバコ喫煙者より高値を示した。

V 結論

- ・4-アミノビフェニル付加体レベルは、喫煙者は非喫煙被験者に比べて約 5 倍高値であった。

VI 考察

- ・4-アミノビフェニル付加体レベルの測定は、タバコの発がん影響を調査するうえで有用である。

「Metabolism of ortho-, meta-, and para-toluidine in the adult male rat.」

(成獣雄ラットに投与された o-, m-及び p-トルイジンの代謝)

I 背景

- ・ o-トルイジンは様々な哺乳類種において、膀胱腫瘍を引き起こすと報告されてきた (Morigami and Nisimura, 1940; Ekman and Strombeck, 1947b, 1949; Russfield ら、1973; Weisburger ら、1978)が、他の異性体がラットの膀胱に害を及ぼすとの報告はされてない(Russfield ら、1978; Weisburger ら、1978)。o-トルイジンの代謝物にも、異性体による違いを説明できる腫瘍形成活性は認められてない。

II 目的

- ・ トルイジン異性体の代謝物をラットの尿中に探索すること、また、膀胱がん発生におけるトルイジン異性体の代謝の違いを探索すること。

III 方法

- ・ ラットへ o-[メチル-¹⁴C]トルイジン塩酸塩の経口単回投与より、¹⁴C の主要な排泄経路を明らかにする。ラットへ o-, m-または p-トルイジンを単回経口投与し、尿中の未変化体の排泄量の比較、及び、代謝産物を同定する。

IV 結果

- ・ SD 雄ラットへ o-[メチル-¹⁴C]トルイジン塩酸塩 50 mg/kg を経口単回投与実験により、¹⁴C の主要な排泄経路は尿中であり、投与後 24 時間以内にこの経路で 92%以上の ¹⁴C が排泄された。ラットへ o-, m-または p-トルイジン 500 mg/kg を単回経口投与後、アミノメチルフェノール類が排泄された。新規の代謝物として、m-トルイジン代謝物の 2-アミノ-4-メチルフェノール及び p-トルイジン代謝物の 2-アミノ-5-メチルフェノールが同定された。
- ・ トルイジン未変化体の排泄量は異性体ごとに異なり、o-体で 21%、m-, p-体ではそれぞれ 2.5%であった。

V 結論

- ・ これらの違いは、オルト異性体だけがラットの膀胱腫瘍の原因であるという観察結果を裏付けると考えられる。

VI 考察

- ・ o-及び m-トルイジンへ分解する 2,3'-アゾトルエン関連研究で、尿中の代謝産物と膀胱粘膜の直接的な接触がラットの腫瘍発生に必要であることが明らかとなっている (Strombeck, 1946)。発がん性の異性体間の相違は、o-体の高い尿中濃度から説明できるかもしれない。

「IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS」

※IARC の *o*-トルイジンに関するモノグラフ IARC, 1978, 1982, 1987, 2000, 2010 の更新。

“芳香族アミン：代謝、遺伝毒性、がん罹患性”に関する記述は、4-アミノビフェニルに関するモノグラフのセクション 4.1 にある。

I 背景

<職業性ばく露>

- ・ *o*-トルイジンを原料にした染料、色素、ゴム化合物の製造過程で、吸入や皮膚接触により生じる可能性がある(IARC, 2010)。
- ・ 皮膚ばく露についても報告されている(Khlebnikova et al., 1970)。
- ・ 労働者の呼吸域の *o*-トルイジン濃度は 0.5 ppm [2 mg/m³]未満であり、チオインディゴの製造従事者の尿中の *o*-トルイジンレベルは 0.3-1.7 mg/L 未満であった(Ott & Langner, 1983)。
- ・ ゴム製品を製造する工場での室内の *o*-トルイジン濃度は最大数百 µg/m³、尿検体中の *o*-トルイジン濃度は約 100µg/L であった(Ward et al., 1991; Teass et al., 1993; Ward et al., 1996; Korinth et al., 2006)。

<非職業性ばく露>

- ・ 毛染め剤中の *o*-トルイジンの最高レベルは 1547µg/g であった(Akyüz & Ata, 2008)。
- ・ 局所麻酔薬プリロカインは代謝を受けて *o*-トルイジンを生成する。
ヘモグロビン(Hb)に付加した *o*-トルイジンの平均濃度は、投与前の 0.54 ± 0.95 ng/g Hb から、術後 24 時間の時点での 22 ± 13.2 ng/g Hb へと増加した(Gaber et al., 2007)。
- ・ タバコの主流煙中の *o*-トルイジンの量は、1 本あたり 9~144 ng (Stabbert et al., 2003)、喫煙者の尿中の *o*-トルイジンレベルは、非喫煙者のものより高い(Riffelmann et al., 1995; Riedel et al., 2006)。

<ヒトでのがん>

- ・ *o*-トルイジンばく露に関連して膀胱がんのリスクが高まると報告した (Rubino et al., 1982)。
- ・ タンパク質付加バイオマーカー試験が実施され、*o*-トルイジンが膀胱がんの過剰症例の原因である可能性が最も高いという結論が支持された(Ward et al., 1996)。
- ・ 総合すると、疫学研究では *o*-トルイジンばく露と膀胱がんの間に一貫した関係があることを示している。

<実験動物におけるがん>

- ・ IARC, 2010 以降に実験動物の発がん性試験の報告はない。
- ・ *o*-トルイジン塩酸塩の経口投与試験がマウスで 2 試験、ラットで 3 試験ある。遊離塩基

の皮下注射試験が、ハムスターでの1試験ある。

- ・ マウス（♂、♀）の両方で血管腫及び血管肉腫の（複合）罹患率が上昇した(Weisburger et al., 1978)。
- ・ ラット（♂）で血管肉腫の罹患率も高まり、ラット（♀）で肝細胞がん及び肝細胞腺腫の罹患率、ならびにがんの複合罹患率が上昇した(NTP, 1979)。
- ・ ラットへの経口投与試験では、皮下線維腫と線維肉腫の（複合）罹患率が上昇し(Weisburger et al., 1978)、別の研究では皮膚及び脾線維腫、乳腺線維腺腫、ならびに腹膜肉腫の罹患率が上昇した(Hecht et al., 1982)。
- ・ ラットでは、皮下線維腫と複数の臓器もしくは精巣鞘膜での中皮腫（♂）、乳腺線維腺腫や膀胱移行上皮がん（♀）。複数臓器（主に皮下組織と脾臓または骨）での線維肉腫、血管肉腫、骨肉腫または（その他特定されない）肉腫の（複合）罹患率の増加（♂、♀）。線維肉腫ならびに複数臓器での肉腫（♂）、脾血管肉腫と複数臓器での骨肉腫（♀）(NTP, 1979)。
- ・ シリアンゴールデンハムスターの皮下注射試験では、腫瘍（♂、♀）の罹患率を高めなかった(Hecht et al., 1983)。

<その他の関連データ>

- ・ ラットに膀胱がんや乳腺がん、マウスに肝腫瘍や血管肉腫を誘発させた (IARC, 2010)。
- ・ o-トルイジンの代謝は、N-酸化よりも環酸化もしくはN-アセチル化の寄与が大きい (Son et al., 1980)。
- ・ 職業性ばく露に伴って生じる膀胱がんは、膀胱上皮内のプロスタグランジンHシンターゼが触媒するo-トルイジンの過酸化活性化によるものと考えられる(Zenser et al., 2002)。
- ・ 麻酔薬プリロカインの投与 (Gaber et al., 2007)や、ある化学工場での労働者(Ward et al., 1996)では、o-トルイジン-ヘモグロビン付加体レベルが上昇した。
- ・ o-トルイジンの代謝物質は、主に硫酸塩もしくはグルクロニド抱合体として排出される (Zhang et al., 2006)。

in vitro

- ・ ネズミチフス菌 *S. typhimurium* を用いた変異原性試験は陰性の報告が多いが、陽性の報告もある。
- ・ N-酸化代謝物質のN-ヒドロキシ-o-トルイジンは、*S. typhimurium* TA100株に対して陽性(Gupta et al., 1987)。
- ・ 環酸化代謝物質である4-アミノ-3-メチル-フェノールは子牛乳腺DNAと反応し、8-オキソ-7,8-ジヒドロ-2'-デオキシグアノシンを生成する。DNA損傷作用に活性酸素種が何らかの役割を果たしている可能性がある (Ohkuma et al., 1999)。

in vivo

- ・ ラットでは末梢血液中の小核誘導があった(Suzuki et al., 2005)。
- ・ コメットアッセイで、ラット及びマウスのばく露を受けた複数の臓器で、DNA 損傷の誘発が観測された(Sekihashi et al., 2002)。

II 結論

- ・ 発がん性があることについては、ヒトでの十分なエビデンスがある。膀胱がんを引き起こす十分なエビデンスが実験動物で得られている。
- ・ 代謝的活性化、DNA 付加体の形成、及び DNA 損傷作用の誘導が関係していることを示す中等度の機序的エビデンスがある。

III 考察

- ・ o-トルイジンはヒトに対して発がん性がある（グループ 1）。

「Comparative investigation of multiple organs of mice and rats in the comet assay」
(コメットアッセイでのマウスとラットの複数の臓器に関する比較研究)

I 背景

- ・ 発がん性には動物種間の違いがあることが知られている。in vivo 遺伝毒性は、マウスの造血細胞の小核誘発で一般には評価されてきた。ラットの脾臓では、循環血液中の小核赤血球が排除されるため末梢血液での小核試験は困難である。どのような哺乳動物の臓器での遺伝毒性でも検出することができるコメットアッセイが開発されたが、マウスとラットの種間差は不明である。

II 目的

- ・ コメットアッセイでの動物種の選択のガイドラインの構築のため、マウスとラットの複数の臓器に関する比較研究を行う。

III 方法

- ・ 化学物質は、発がん性に動物種間の違いがあることが実証された物質を、主に NTP データベースから選択する。
- ・ 30 種の化学物質について、単回経口投与（一部、腹腔内投与）し、3、8、24 時間後に胃、大腸、肝臓、腎臓、膀胱、肺、脳、骨髓を採取する。

IV 結果

- ・ コメットアッセイ・陽性、陰性の判定について、1 つ以上の臓器に陽性を示す物質を陽性と定義すると、一部例外を除き 2 つの動物種の判定は全ての化学物質で同じであった。例外は、ラットに陽性（2,4-ジメトキシアニリンでは膀胱、2,5-ジアミノトルエンでは胃）であったが、マウスでは陰性であった 2 物質、ラットの複数の臓器で陽性であったが、マウスの臓器陰性であった p,p'-DDT であった。（o-トルイジンはマウスの胃、肝臓、膀胱、肺、脳、ラットの胃、大腸、腎臓、膀胱で陽性であった。全部で 8+2+4 の芳香族アミン（両種とも発がん、片方、非発がん）の試験結果がある。）

V 結論

- ・ 遺伝毒性の動物種間の違いは、発がん性に関する動物種間の違いとは一致していない。
- ・ 少なくとも 1 つの臓器に陽性作用であればコメットアッセイ・陽性とみなすと、げっ歯類の発がん性と良好な一致性がある。

VI 考察

- ・ 複数の臓器でのコメットアッセイで発がん能力を示すには、両方の動物種を用いることが適切であることを示唆する。

「The genetic toxicology of ortho-toluidine」

(o-トルイジンの遺伝毒性)

※o-トルイジンの遺伝毒性についての総説 (1991)

I 目的

- ・ o-トルイジンの遺伝毒性についての総説 (1991)

II 結果

<o-トルイジンの代謝>

- ・ o-トルイジンに直接的な変異原性があるという証拠はない。o-トルイジンの代謝産物には、N-ヒドロキシ-o-トルイジンとその O または N アセチル誘導体や o-ニトロトルエンがあり、+S9 存在下でのみ変異原性を示す。また、さらに代謝されアゾ及びアゾキシ化合物を生成するが変異原性を示さない。活性中間体として求電子性物質の例示がある Gupta et al. (1987)。

<o-トルイジンの発がん性>

- ・ IARC (1982)の引用。

<o-トルイジンの遺伝毒性試験>

- ・ 2 件の国際研究 Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens (IPESTTC) (de Serres and Ashby, 1981) (42 Compound Trial) と IPCS の Collaborative Study on Short-Term Tests for Genotoxicity and Carcinogenicity (CSSTT) (Ashby et al., 1985a)にある o-トルイジンの遺伝毒性試験について表 2～表 11 にまとめられている。

V 結論

- ・ o-トルイジンの変異原性試験結果は、使われる代謝系に依存する。o-トルイジンには染色体異常誘発作用がある。真菌と哺乳動物培養細胞の両方に異数性を誘発させる。

VI 考察

- ・ o-トルイジンは特別な条件、とりわけ代謝に関して特殊な条件下で遺伝毒性作用があるとみなすことができる。

「Metabolism of N-acetylbenzidine and initiation of bladder cancer」

(N-アセチルベンジジンの代謝と膀胱がんのイニシエーション) (2002)

※高レベルのベンジジン(BZ)の代謝についてレビューし、発がん性のイニシエーションに関与している経路を明らかにする。

I 背景

- ・ BZとN-アセチルベンジジン(ABZ)がN-アセチル化ならびにN-グルクロン酸抱合を受ける。ラットでは、N,N'-ジアセチルベンジジン(DABZ)が主要の代謝産物である。ヒトでは、ABZがN-グルクロニドと共に主要な代謝産物である。ラットとヒトでの違いは、ヒトの肝臓では、BZのアセチル化、DABZの脱アセチル化が主に生じ、その結果、N-グルクロニドが形成されることによる。
- ・ グルクロン酸抱合にかかわるUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ(UGT)の相対活性は：UGT1A9 > UGT1A4 » UGT2B7 > UGT1A6 ≈ UGT1A1。
- ・ BZ、ABZ、ならびにN'-ヒドロキシ-N-アセチルベンジジン(N'HA)のN-グルクロニドは酸に不安定であり、N'HAは前2つのグルクロニドと比較して安定である。o-グルクロニドは酸に不安定ではない。BZ-ばく露労働者の尿のpHと遊離(非抱合)BZとABZの間に反比例関係があり、安定性と整合している。尿pHが膀胱がんのリスク因子である可能性がある。
- ・ シトクロムP-450はBZを不活性生成物(3-OH-BZ)に、ABZをN'HAとN-ヒドロキシ-N-アセチルベンジジン(NHA)に変える。シトクロムP-450、プロスタグランジンHシンターゼ(PHS)、ホースラディッシュペルオキシダーゼはABZを活性化させ、DNA付加体であるN'-(3'-モノホスホ-デオキシグアノシン-8-yl)-N-アセチルベンジジン(dGp-ABZ)を形成させる。
- ・ N-ヒドロキシ-N-アセチルベンジジン(NHA)に代謝する際の酸化メカニズムはそれぞれの酵素で異なる。
- ・ 剥落膀胱細胞及び抹消白血球細胞中のdGp-ABZ濃度と尿中代謝物(BZ,ABZ,DABZ)濃度は相関している。

II 結論

- ・ 膀胱上皮にはPHSが比較的多く、シトクロムP-450は低レベルであることは、PHSによる活性化を示唆する。PHSによる活性化では、ABZをN'HAに変換する、一方、ホースラディッシュペルオキシダーゼはABZを活性化してジイミンモノカチオンを形成する。活性窒素酸素種(RNOS)が活性化の新たな経路となる可能性も推察されている。
- ・ BZによる膀胱がんのイニシエーションは複雑で、複数の臓器(すなわち、肝臓、腎臓、膀胱)と代謝経路(すなわち、N-アセチル化、N-グルクロン酸抱合、過酸化、RNOS)が関与していることが示唆される。

III 考察

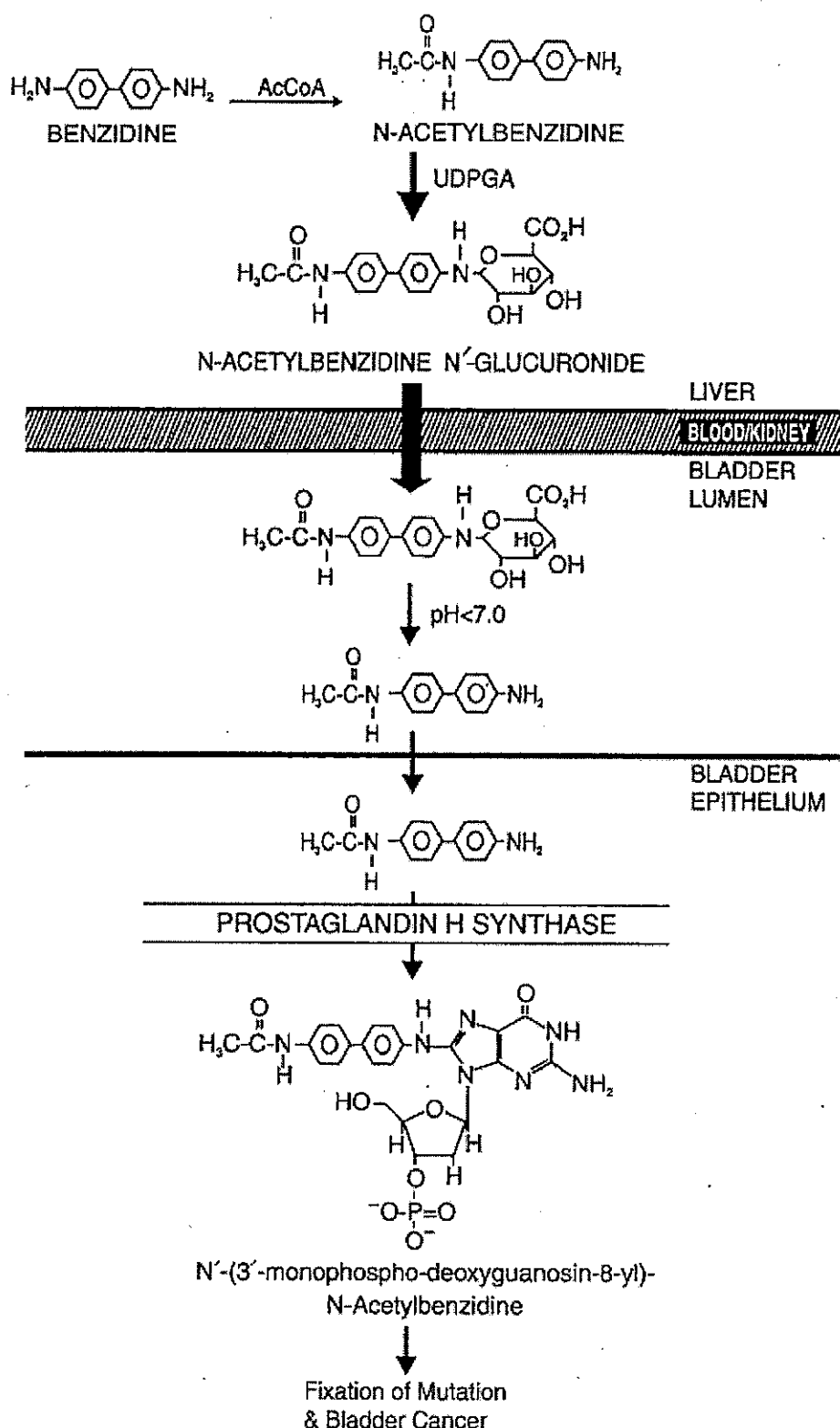


Fig. 3. Illustrated are the proposed pathways involved in benzidine-initiated bladder carcinogenesis. Benzidine is *N*-acetylated and then *N'*-glucuronidated in human liver. ABZ *N'*-glucuronide is transported by the circulation to the kidney and excreted into the bladder lumen. ABZ *N'*-glucuronide is hydrolyzed to ABZ by acidic urine, and ABZ is transported into the urothelium. ABZ is activated by PHS to form dGp-ABZ, which may cause mutations that eventually result in tumor formation.

「Monoarylamines in the general population—a cross-sectional population-based study including 1004 Bavarian subjects.」

（一般住民の体内に吸収されたモノアリルアミン類 - 1004 名のバイエルン住民被験者を含む地域住民をベースとした横断的研究）

I 背景

- ・ 芳香族アミン類（アリルアミン）が膀胱がんを引き起こすことが、染料製造労働者などで問題になってきたが、芳香族アミン類は、タバコ煙、髪染め、薬品や殺虫剤に含まれている。芳香族アミン類は発がん性を持つためには、代謝活性化が必要であるが、この代謝に関わる酵素には人種差がある可能性がある。

II 目的

- ・ 単環系のアリルアミン（オルトートルイジン含む）の一般集団における内的負荷を明らかにするために、バイエルン地方において 1004 人のボランティアを用いた横断研究を行った。

III 方法

- ・ 2003 年 5 月から 2004 年 1 月までバイエルン地方の一般住民から 1004 人の参加者がリクルートされた。ランダムサンプリングにより公式に登録された住民は郵便により連絡され、参加率は 20.7%であった。参加者は質問紙票（喫煙、髪染め、薬などを含む）に回答し、血液サンプル及び尿サンプルを提供した、血液については喫煙に特異的なアクリロニトリル付加体 N - シアノエチルバリンの定量を行った。尿に関しては、アニリン、トルイジンの全ての異性体（オルト、メタ、パラ）などの定量を行った。

IV 結果

- ・ 喫煙に関する自記式回答は有効で喫煙に特異的なアクリロニトリル付加体が定量レベルより上である者の 86.2%が喫煙者と回答した。アニリンは、93.9%の参加者の尿中に検出された。トルイジンの異性体に関しては、オルトが 17.7%の検出率であった。喫煙者と非喫煙者の間で、オルトとパラは検出率に差があった（表記に問題あり：オルトの場合、検出者 178 人中、56 人が喫煙者、121 人が非喫煙者）。そこで、参照濃度は喫煙者と非喫煙者で分けるべきと提案する。尿中濃度はオルトートルイジンは、喫煙群について、平均値 3.3 mg/l, 中央値 0.03mg/l, 検出範囲 0.03-172.93 mg/l, 95%タイル値（提案する参照値）0.41 mg/l, 非喫煙群については、平均値 0.6 mg/l, 中央値 0.03mg/l, 検出範囲 0.03-34.25 mg/l, 95%タイル値 0.19 mg/l であった。オルトートルイジンの尿中濃度は、喫煙に有意に影響されており、アクリロニトリル付加体が定量レベルより上である者の間で、アクリロニトリル付加体とオルトートルイジンには弱い有意な相関（スピアマンランクテストにより $r=0.336$ ）、自記式回答による喫煙本数とオルトートルイジンにも弱い有意な相関（スピアマンランクテストにより $r=0.379$ ）があった。オルトート

ルイジンの最高値は中程度の喫煙者に観察された。

V 結論

- ・ この研究で提案する参照値は妥当と考える。喫煙の尿中アリルアミン濃度に与える影響は弱い。オルトートルイジンの一般集団における検出は、喫煙以外のばく露源を確認する必要を示唆する。環境ばく露によるオルトートルイジンの膀胱がんリスクへの寄与は非常に低い、無視すべきではない。

VI 考察

- ・ 他の疫学研究におけるオルトートルイジンの尿中濃度についてのまとめと本研究との比較あり。

「Continued epidemic of bladder cancer in workers exposed to ortho-toluidine in a chemical factory.」

(化学工場で *o*-トルイジンにばく露した作業員の長期にわたる膀胱がんの異常発生)

I 背景

- ・ 2000 年に国際がん研究機関 (IARC) が *o*-トルイジンを Group 2B から 2A に再分類したが、この再分類には Ward ら(1991)のコホート研究が重視された。Ward らのコホート研究のフォローアップが必要である。

II 目的

- ・ Ward らのコホート研究に用いられた *o*-トルイジンにばく露された作業群について、更に観察することで、膀胱がん発生に十分な観察期間及び交絡因子となりうる他の発がん物質ばく露の影響を排除し、*o*-トルイジンと膀胱がんの関連について明らかにすることを目的とした。

III 方法

- ・ Ward らのコホート研究に用いられた *o*-トルイジンにばく露された作業群 (1749 人) について、2つの情報源 (この工場の膀胱がん患者の訴訟代表の弁護士、膀胱がんスクリーニングプログラムの会社) から 1989 年 1 月から 2003 年までに発生した膀胱がん患者を確認した。この新しく発見された患者それぞれについて、雇用記録を用いて、雇用時期、工場で働いていた部門とその時期を記載した。働いていた部門により、ばく露群、ばく露の可能性のあった群、恐らくばく露されなかった群に分けた。また Ward らの研究で報告された 1973 年から 1989 年までに診断された患者 11 人とも合わせて解析を行った。

IV 結果

- ・ 19 人の膀胱がん患者が新たに確認された。11 人がばく露群、6 人がばく露の可能性のあった群、2 人が恐らくばく露されなかった群からの発生であった。このばく露群及びばく露の可能性のあった群から発生した 17 人の患者と、Ward らの報告の 11 人の患者と比較しつつ解析すると、17 人の患者の診断された年齢、ばく露期間などは 11 人の患者と類似していた。ばく露期間が長くなると膀胱がん患者は増加した。最初のばく露から 20 年以上経って診断された。カレンダー一年では、患者 28 人のうち、最初のばく露が 1970 年代は 4 人で、1968 年～1969 年なのが 5 人であった。

V 結論

- ・ Ward らの研究以後も、特にばく露群とばく露の可能性のあった群から新たな膀胱がん患者が発生し、その最初のばく露が 1960 年代中盤以降である患者が多いことは、他の化学物質の関連を否定するので、この研究の知見は、*o*-トルイジンが人間の膀胱がんの

原因物質であることを示唆するものである。

VI 考察

- ・ 1995 年から 1998 年までに診断を受けた 8 人の年齢の中央値は 56.5 歳で一般集団より若く、職業ばく露による発生として典型的である。

「Reevaluating the carcinogenicity of ortho-toluidine: a new conclusion and its implications.」

(*o*-トルイジン発がん性の再評価：新たな結論とその意味するところ)

I 背景

- 多くの物質がヒトの発がん物質と認識されている芳香族アミンに属する *o*-トルイジンは、過去 10 年間、国際がん研究機関 (IARC) によって実験動物における発がん性が確認された物質としても認識されてきた。近年、*o*-トルイジンのヒトの発がん性についての証拠が増加している。

II 目的

- o*-トルイジンのヒトの発がん性についての新しい証拠を文献レビューによって示すことを目的とする。

III 方法

- o*-トルイジンのヒトの発がん性についての証拠を示すために、国際がん研究機関が行っている方法のレビューだけでなく、公的なパラメータ以外の評価も行うレビューを行った。*o*-トルイジンの発がん性に関する証拠を、*o*-トルイジンの発がん性に関するヒトの疫学研究、類似物質の疫学研究、動物実験における *o*-トルイジンの発がん性に関する研究、類似物質の疫学研究、*o*-トルイジンの遺伝毒性に分けて記述した。

IV 結果

- ヒトの疫学研究における証拠：*o*-トルイジン単独の影響による発がんに関する疫学研究はないが、近年の殆どの研究が、*o*-トルイジンが膀胱がんを引き起こす強固な証拠を示している。Rubino et al. は *o*-トルイジン及び 4,4'-methylene-bis(2-methylalanine) にばく露された労働者の膀胱がんの標準化死亡比が 62.5であることを示し、Stasik は *o*-トルイジンばく露作業員の膀胱がんの標準化罹患比を 72.7 (95%信頼区間 31.4-143.3)であることを示し、Ward et al. は *o*-トルイジン及びアニリンにばく露された労働者について、明らかにばく露された群の標準化罹患比が 6.48 (90%信頼区間 3.04-12.2)と報告している。関連物質の疫学研究：IARC により不十分な証拠とされている物質が多いが、4-aminobiphenyl は認められている。動物実験における証拠：*o*-トルイジンは、ラット、マウス (それぞれ多くの系統について) 及び他の動物種で発がん性が示されている。雄、雌双方でも示されている。IARC は動物実験の発がん性を十分と評価。関連物質の動物実験：*o*-トルイジンほど明確ではない物質が多く不適当な証拠と判断されるが、4-aminobiphenyl は十分な証拠。遺伝毒性：*o*-トルイジンの遺伝毒性に関しては明確な結果が得られていない (研究によって異なる)。

V 結論

- ・ 近年の疫学研究から判断して、*o*-トルイジンは、動物における強力な発がん物質であるのと同様に、ヒトに対しても発がん性があるとの新しい包括的な証拠が示された。*o*-トルイジンはヒトの発がん物質であると判断すべきである。

VI 考察

- ・ 特に近年の疫学研究に関して因果関係のクライテリアに従って判断した。

「Incidence of bladder cancer in a cohort of workers exposed to 4-chloro-*o*-toluidine while synthesising chlordimeform.」

（クロロジメフォルムの合成中に 4-クロロ-*o*-トルイジンにばく露した作業員からなるコホートの膀胱がん発生率）

I 背景

- ・ 1987 年、ドイツ研究振興協会（DFG）の職場における化学物質による健康被害調査委員会（the Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area）は、4-クロロ-*o*-トルイジンを悪性腫瘍の誘発物質として分類した。

II 目的

- ・ ドイツの化学工場における 4-クロロ-*o*-トルイジンのばく露と、膀胱がんの罹患を詳細に記載することで、4-クロロ-*o*-トルイジンの発がん性に関する新たな証拠を得ることを目的とした。

III 方法

- ・ 1965 年から 4-クロロ-*o*-トルイジンを原料に殺虫剤のクロロジメフォルムを製造している工場の労働者を対象とした。正確なばく露の状況は 1965 年から 1976 年までは不明（クロロジメフォルム合成従事者に血尿が見られ、故障や事故で高いばく露）であるが、1976 年からは環境改善がなされ、4-クロロ-*o*-トルイジン及びクロロジメフォルムのばく露がミニマムとなり 1986 年に生産中止となった。クロロジメフォルム合成に従事した 49 人の労働者を研究対象とし（この群からのみ膀胱がん発生）、この群は 1950 年代が雇用期間である者が 17 人、60 年代が 4 人、70 年代が 28 人であった。7 名の膀胱がん患者が発生した。膀胱がん罹患の期待値を算出するために Saarland（ザールラント）、デンマーク、旧東ドイツのがん登録を利用し、比較を行った。

IV 結果

- ・ 49 人の研究対象群のばく露期間は 3 日～956 日で、1980 年末まで 7 人の膀胱がん患者が診断された。喫煙者は 28 人、非喫煙者は 15 人であった（残りは不明）。膀胱がんの標準化罹患比は、東ドイツと比較した場合 89.7(95%信頼区間=35.6-168.6, $P=0.000002$), デンマークとの比較で 35.0(95%信頼区間=13.9-65.7, $P=0.00001$), ザールラントとの比較で 53.8(95%信頼区間=21.3-101.1, $P=0.00005$), であった。

V 結論

- ・ 4-クロロ-*o*-トルイジンのばく露は膀胱がんのリスク増加と関連している。クロロジメフォルムのばく露もリスク増加に関連している可能性がある。4-クロロ-*o*-トルイジンが、膀胱がんの罹患率増加に本質的な役割を果たしていると考ええる。

VI 考察

- ・ 4-クロロ-*o*-トルイジンはクロロジメフォルムの原料であるだけでなく、分解産物でもある。他の疫学研究における 4-クロロ-*o*-トルイジンが膀胱がんの原因であるとの結果も記述。

「An alternative hypothesis for bladder cancer among workers exposed to ortho-toluidine and aniline.」

(σ -トルイジンおよびアニリンへばく露したワーカー（作業員）の膀胱がんに関する代替仮説)

I 背景

- ・ Ward ら（1991）の論文は、 σ -トルイジン、アニリン、他の化学物質にばく露された作業員の膀胱がんの過剰発生を報告し、その原因を σ -トルイジンに帰しているが、問題がある。

II 目的

- ・ Ward ら（1991）の論文は、 σ -トルイジン、アニリン、他の化学物質にばく露された作業員の膀胱がんの過剰発生について、 σ -トルイジン以外の原因であるとの仮説を提示する。

III 方法

- ・ 過去の疫学研究及び仮説を記述した。

IV 結果

- ・ 関連する疫学研究では、Case らの研究ではアニリンのみにばく露された群（コホート）に期待値 0.84 に対し 1 人の発生が見られた。Otto and Langner のアニリン及び σ -トルイジンに 1914 年から 58 年にばく露された染料作業群を用いた研究では、1940～1976 年に膀胱がんの死亡者は 0 であった（期待値は 1.5）。
- ・ 以上より著者らは代替仮説を提案する。2-ナフチルアミンと 2-amino fluorene がアニリンの不純物として膀胱がんを発生するほど含まれていたという仮説である。この仮説は、1950 年代のアニリンの原料を考慮することから生まれ、また Ward らの研究において膀胱がんが 1957 年に抗酸化剤を生産し始めた後すぐに発生したことに一致する。アニリンは、原材料であるベンゼンに由来する不純物を含み、アニリンの生産過程を介して不純物が 2-ナフチルアミンと 2-amino fluorene になる。ベンゼン生産の転換により、これらの不純物は減少したはずである。

V 結論

- ・ この仮説は検証可能である。1950 年代の工法によって合成されたアニリンの不純物は分析できる。また、Ward らの観察期間を延長し、膀胱がんの発生が初期の抗酸化剤生産に従事した労働者に限定しているかどうかを解析することでも検証できる。我々の研究も進行中である。

VI 考察

(引き続き Ward による反論あり)。

「Carcinomas of the urinary bladder in a 4-chloro-o-toluidine cohort.」
(4-クロロ-*o*-トルイジンばく露作業者と膀胱がんに関するコホート研究)

I 背景

- ・ 4-クロロ-*o*-トルイジン (4-COT) の尿路系の急性毒性、突然変異原性、動物における発がん性から、4-COT ばく露者に関する後ろ向きコホート研究が行われたが、膀胱がんによる死亡は観察されなかった。しかし、解析終了後に 2 名の膀胱がん患者発生がこのコホートに観察された。

II 目的

- ・ 4-COT にばく露された工場労働者のコホートの膀胱がん発生に関する再評価を行って、4-COT のヒトの膀胱がんに関する発がん性を明らかにする。

III 方法

- ・ 1970 年以前に 4-COT にばく露された 116 人の工場労働者を対象コホートとした。1983 年 1 月～1986 年 6 月の状態を再評価した。膀胱がんの形態学的診断に関する臨床データは病院から得た。膀胱がんの期待値は、Saarland (ザールラント) のがん登録より性および年齢階級別膀胱がん罹患率を得て計算した。

IV 結果

- ・ このコホートから 1967 年から 1985 年の間に 8 人の膀胱がん患者が診断された。7 人は乳頭尿路上皮がんであった。3 人が非喫煙者、1 人が過去喫煙者、2 人が喫煙者で 2 人の喫煙習慣は不明であった。標準化罹患比は 72.7(95%信頼区間 31.4-143.3)と高値であった。
- ・ 1970 年代以前のばく露レベルが高いと考えられた患者のばく露期間の中央値は 14 年(最小値 1.5 年)であり、全期間だと 25.5 年であり、潜伏期間は 27.5 年であった。患者のうち 2 人は、膀胱がんの診断以前に 4-COT の急性大量ばく露による出血性膀胱炎で苦しんでいた。

V 結論

- ・ 今回の研究で観察された膀胱がんの過剰発生は、4-COT への集中的なばく露に関連する。

VI 考察

- ・ 4-COT ばく露コホートにおける 8 名の膀胱がんの集団発生は注目に値する。全ての患者は、古い 4-COT 生産工場で働いていた。ばく露の量的データはない。潜伏期に関しては、他の芳香族アミンによる膀胱がんの潜伏期と一致する。タバコに関する補正は行っていないが、この年代のドイツの喫煙率を考えると、今回の発がん影響はより

強く出るかもしれない。他の発がん性のある多環系アリルアミン（ベンジジンや 2-ナフチルアミン）はこの工場では使われていない。単環系アミンに関しては 4 種類（N-acetyl-o-toluidine, 6-chloro-o-toluidine, o-toluidine, 4-COT）が使用されていたが、4-COT の使用が最も多い。4-COT はマウスに発がん性を示し、遺伝毒性の可能性はある。副産物としての o-toluidine に関しては言及されるべきである。

「A mortality survey of men engaged in the manufacture of organic dyes.」
(有機染料製造に従事した男性の死亡率調査研究)

I 背景

- ・ 3つの芳香族アミン（2-ナフチルアミン、ベンジジン、4-ビフェニルアミン）についての発がん性は確立しているが、他の多くの芳香族アミンががんの罹患の増加に関連しているかは明らかではない。アニリンや σ -トルイジンなどの芳香族アミンをベースとした有機染料の製造従事者に対する調査を行った。

II 目的

- ・ アニリンや σ -トルイジンなどの芳香族アミンをベースとした有機染料の製造従事者に対して、後ろ向きコホート研究により、がんの発生を検討し、これらの芳香族アミンががんの罹患率上昇に寄与するかを明らかにすることが目的である。

III 方法

- ・ アニリンや σ -トルイジンが原料か中間生成物である有機染料製造作業従事者 342 人に対して、後ろ向きコホート研究を行った。4箇所の生産現場（アニリン、 σ -トルイジン及びその派生産物を原料または生産の中間生成物として含む）にて対象の作業従事者は作業しており、 σ -トルイジンにばく露されるのは Thioindigo の生産現場で、気中濃度は 0.5ppm 未満であり、労働者の尿中濃度は検出限界未満～1.7ppm であった。一般米国人男性を対照群として用い、1940 年に雇用されていた労働者を、1920 年代中間に遡ってから 1975 年まで追跡した。各部位のがんを含めた死亡の観察値と期待値を比較した。

IV 結果

- ・ 尿路系の悪性腫瘍に関しては発生が 0 であった（期待値はヒ素化合物、塩化ビニル、アスベストにばく露されていない群で 1.2、ばく露されていた群で 0.3）。消化器系のがん、呼吸器系のがんでは観察値は期待値より多かったが、統計的に有意性はなかった。

V 結論

- ・ σ -トルイジンや 4-塩化 σ -トルイジンは今回の研究における作業場の一箇所には存在し、ばく露された可能性がある労働者は少ないものの、膀胱がんによる死亡は 0 であった。以上により σ -トルイジンと膀胱がんの関連について支持する結果ではない。

VI 考察

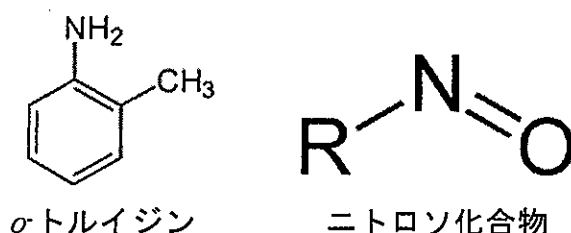
- ・ IARC による σ -トルイジン及び 4-塩化 σ -トルイジンのモノグラフでは一定の結論に達していない。4-塩化 σ -トルイジンから σ -トルイジンを調製する作業に従事した 35 人の男性についてのスイスの研究では、膀胱がんの発生は見られず、ドイツの研究も曖昧な結果であった。

「Comparative carcinogenicity of *o*-toluidine hydrochloride and *o*-nitrosotoluene in F-344 rats.」

(F-344 ラットにおける *o*-トルイジン塩酸塩および *o*-ニトロソトルエンの相対的発がんリスク)

I 背景

- ・ *o*-トルイジンなど多くのアニリン由来物質の発がん性が指摘され、*o*-トルイジンは膀胱がんなどを F-344 ラットに引き起こす。*o*-トルイジンは、N の酸化によって代謝産物 *o*-ニトロソトルイジンとなり尿中に排出されるが、これは比較的マイナーな代謝経路である。しかし、この代謝は *o*-トルイジンの代謝による活性化においては重要かもしれない。



II 目的

- ・ *o*-トルイジンと *o*-ニトロソトルイジンの F-344 ラットにおける発がん性を比較することと N の酸化が、*o*-トルイジンの膀胱がんの誘導に重要であることを示すことを目的とした。

III 方法

- ・ 雄の F-344 ラット (8 週令) を 3 群 (N=30/群) に分け、*o*-トルイジン含有餌 (4.0g/kg 餌) 摂取群、*o*-ニトロソトルイジン含有餌 (3.38 g/kg 餌) 摂取群、通常餌摂取群とし 72 週観察した。ラット一匹の一日あたりの摂取量は *o*-トルイジン 0.062g、*o*-ニトロソトルイジン 0.051g となった。群間のがんの発生率を χ^2 検定で比較した (注: *o*-ニトロソトルイジン群と *o*-トルイジン群の比較)。

IV 結果

- ・ *o*-ニトロソトルイジン群は、肝臓腫瘍の肝細胞腫が 18 例の発生、膀胱腫瘍の乳頭腫が 15 例の発生で、*o*-トルイジン群の 2 例、3 例に比べ有意に発生率が高かった。(通常餌群では発生 0)。膀胱がんについては *o*-ニトロソトルイジン群 1 例、*o*-トルイジン群 1 例、通常餌 0 例。逆に *o*-ニトロソトルイジン群は乳腺の線維腺腫の発生が 3 例で、*o*-トルイジン群の 15 例に比べ有意に低かった (通常餌群は発生 0)。皮膚と脾臓の腺腫、腹膜腫瘍に関しては、皮膚腺腫 (*o*-ニトロソトルイジン 19 例、*o*-トルイジン 25 例、通常餌 1 例)、脾臓腺腫 (*o*-ニトロソトルイジン 14 例、*o*-トルイジン 10 例、通常餌発生なし)、腹膜中皮腫 (*o*-ニトロソトルイジン 9 例、*o*-トルイジン 5 例、通常餌 2 例)、腹膜肉腫 (*o*-

ニトロソトルイジン 9 例、 σ -トルイジン 5 例、通常餌 2 例)、(σ -ニトロソトルイジン 5 例、 σ -トルイジン 9 例、通常餌なし) と、 σ -ニトロソトルイジン、 σ -トルイジンともに腫瘍の発生をもたらした。

V 結論

- ・ σ -ニトロソトルイジンは、 σ -トルイジンより雄の F-344 ラットの膀胱及び肝臓について強い腫瘍原性を示した、 σ -トルイジンよる膀胱がん発生は、比較的マイナーな代謝経路により生成される σ -ニトロソトルイジンによるところが大きい、N の酸化は膀胱がん発生に役割を果たす。

VI 考察

- ・ 過去の雌の実験 (20 匹/群) では σ -ニトロソトルイジンの投与により発生したのは一例の乳腺の良性腫瘍の発生のみ。

「Industrial hygiene and status of health of workers engaged in the production of *o*-toluidine.」

(*o*-トルイジン生産における労働衛生の諸問題と労働者の健康状態)

I 背景

- ・ *o*-トルイジンの発がん性が注目されている。

II 目的

- ・ *o*-トルイジン生産現場の労働環境と作業従事者の健康状況を明らかにすることが目的。

III 方法

- ・ 作業場所中のトルイジン濃度について記述した。労働者の健康状態も記述した。

IV 結果

- ・ 作業環境中の空気については *o*-トルイジン, *o*-*n*-トルエンの濃度増加が見られた。作業者の何人かに排尿困難、膀胱粘膜には初期の病理学的変化が見られた。乳頭腫も観察された。これらの変化は職業に伴う性質である。乳頭腫を持った労働者の全ては、*o*-トルイジン、または *p*-トルイジンにばく露されていた。

V 結論

- ・ 膀胱がんの発生に関して、それぞれのトルイジンの異性体による危険がどの程度か決定するために実験的な研究が必要である。

「A further cohort study of workers employed at a factory manufacturing chemicals for the rubber industry ,with special reference to the chemicals

2-mercaptobenzothiazole(MBT), aniline,phenyl-B-naphthylamine and o-toluidine」

(ゴム工業向けの化学物質を製造しているある工場の作業従事者の追加コホート研究:とりわけ化学物質 2-メルカプトベンゾチアゾール(MBT)、アニリン、フェニル・β-ナフチルアミン、o-トルイジンに関して)

I 背景

- ・ ウェールズ北部の化学工場における労働者の死亡率に関して研究が行われ、2-メルカプトベンゾチアゾール(MBT)、アニリン、フェニル・β-ナフチルアミン、o-トルイジンなどのサブコホートに関しても検討されたが、十分な結果が得られなかった。

II 目的

- ・ ゴム製造に使われる化学物質を製造する工場の労働者の死亡率とがんの罹患率を調べることで、これらの化学物質 (o-トルイジン含む) の発がん性 (膀胱がん含む) を明らかにすることを目的とした。

III 方法

- ・ ウェールズ北部の化学工場の男性労働者 2160 人が対象で、1955-1996 年の死亡率と各がん死亡率、1971-1992 年の各がん罹患率を調査した。工場記録より仕事従事記録を得て、o-トルイジンに関しては、その部門の雇用期間を算出した。膀胱がん患者 (または良性腫瘍含む群) を対象に、o-トルイジン部門の雇用年数 (0、1-4 年、5 年以上) によって、膀胱がんの死亡、罹患、膀胱がんと膀胱良性腫瘍の罹患に差が出るかどうか検討した。

IV 結果

- ・ この工場労働者全体の膀胱がんの標準化死亡比は 141 (95%信頼区間 82-225) で有意差なし。膀胱がんのがん登録 (罹患率) は標準化リスク比 107 (95%信頼区間 65-168) で有意差なし。o-トルイジン部門の労働者の膀胱がんの死亡は 3 (従事期間 1-4 年が 2 名、5 年以上が 1 名) で期待値の 0.2 に対して標準化死亡比 1589 で有意。o-トルイジン部門の労働者の膀胱がんの死亡の相対危険度は、部門雇用が 1-4 年の場合に 4.44 (95%信頼区間 0.76-25.79)、5 年以上で 5.48 (95%信頼区間 0.51-59.14) であり、有意ではないがトレンド検定で $P=0.08$ であった。o-トルイジン部門の膀胱がん罹患の相対危険度は、部門雇用が 1-4 年の場合に 6.73 (95%信頼区間 1.59-28.41)、5 年以上で 7.65 (95%信頼区間 1.03-56.87) であり、それぞれ有意性を示しトレンド検定でも $P=0.002$ であった。o-トルイジン部門の膀胱がん及び膀胱良性腫瘍の罹患の相対危険度は、部門雇用が 1-4 年の場合に 3.11 (95%信頼区間 0.43-22.65)、5 年以上で 13.43 (95%信頼区間 1.84-98.06) であり、5 年以上が有意性を示しトレンド検定でも $P=0.007$ であった。

V 結論

- ・ このばく露サブコホートに含まれる何人かは職業がんであろう。o-トルイジンにばく露された他の労働者集団の結果が必要である。

「Excess Number of Bladder Cancers in Workers Exposed to Ortho-Toluidine and Aniline」

(o-トルイジンならびにアニリンにばく露した労働者における膀胱がんの症例過剰)

I 背景

- ・ アニリンがベースとなった化合物、ベンジジンや2-ナフチルアミンのヒトの膀胱がんの発がん性は有名だが、アニリン自体と関連化合物である o-トルイジンについては解明されていなかった。

II 目的

- ・ o-トルイジンならびにアニリンにばく露した労働者における膀胱がんの発生を検討することで、これらのヒトに対する膀胱がんの発がん性を明らかにする。

III 方法

- ・ ニューヨーク州北部の化学工場の労働者 1749 人が対象で、3 群に分けた。1) ばく露が明らかな群: o-トルイジンならびにアニリンが使用されていた部門に雇用されていた群。2) ばく露の可能性のある群: 保守、用務あるいはバックヤードにおける作業、および出荷に従事した労働者。3) 恐らくばく露されていない群: その他の労働者。この対象に後ろ向きコホート研究を行った。比較対照群としてニューヨーク州の人口集団（ニューヨーク市は除く）を用い、膀胱がんの罹患率をニューヨーク州がん登録から入手した。

IV 結果

- ・ 1973 年から 1988 年までの期間で 13 人の膀胱がん患者が確認された。7 人がばく露が明らかな群、4 人がばく露の可能性のある群、2 人が恐らくばく露されていない群に属していた。膀胱がんの標準化罹患比は、工場全体で 3.60 (90%信頼区間 2.13-5.73)、ばく露が明らかな群で 6.48 (90%信頼区間 3.04-12.2)、ばく露の可能性のある群で 3.66 (90%信頼区間 1.25-8.37)、恐らくばく露されていない群で 1.39 (90%信頼区間 0.25-4.39)であった。ばく露が明らかな群でばく露期間別に解析すると、5 年以下では膀胱がんの発生がないが、5-9.9 年で 1 名発生、標準化罹患比 8.8 (90%信頼区間 0.45-41.7)、10 年以上で 6 名発生、標準化罹患比 27.2 (90%信頼区間 11.8-53.7)であり、トレンド検定で $P < 0.001$ で有意であった。ばく露が明らかな群でばく露部門に最初に雇用された時からの期間別に解析すると、10 年未満では膀胱がんの発生なし、10-20 年で 1 名発生、標準化罹患比 2.03 (90%信頼区間 0.10-9.64)、20 年以上で 6 名発生、標準化罹患比 16.4 (90%信頼区間 7.13-32.3)であった。
- ・ 喫煙者は 43.2%, 過去喫煙者が 28.0%, 非喫煙者 28.7%と一般人口と比較可能であった。

V 結論

- ・ この研究によれば、o-トルイジンとヒトの膀胱がんの関連はかなり強固であると考えら

れる。o-トルイジンへのばく露は最低限にすべきである。

VI 考察

- ・ o-トルイジンはアニリンより強力な発がん物質であると動物実験からは考えられるため、この研究における膀胱がんの発がん物質は o-トルイジンであろう。

「The Carcinogenic Effect of Aromatic Amine: An Epidemiological Study on the Role of o-Toluidine and 4,4'-Methylene bis(2-Methylaniline) in Inducing Bladder Cancer in Man」
 (芳香族アミン類の発がん作用: 男性に膀胱がんを誘発する際の o-トルイジンならびに 4,4'-メチレン ビス (2-メチルアニリン) の役割に関する疫学研究)

I 背景

- ・ 芳香族アミンの発がん性が明らかになっているが、ヒトの発がん性について疑問の余地がない芳香族アミンは非常に限られている。

II 目的

- ・ 芳香族アミンにばく露された染料工場の労働者について解析することで、いくつかの芳香族アミン及びその由来物質の発がん性について、疫学的証拠が得られるかどうかを評価することを目的とした。膀胱がん以外の部位のがんについても検討する。

III 方法

- ・ イタリア北部、トリノ県にある染料工場の労働者を対象とした。1922～1970 年の間に少なくとも 1 ヶ月雇用された男性労働者 919 人が対象者で、後ろ向きコホート研究を行った。観察期間は 1946～1976 年とし 1946 年時点で 906 人が生存していた。観察死亡数に対して、イタリア全土の人口における期待値を算出し比較を行った。既知の発がん物質 (α 及び β-ナフチルアミン、ベンジジン) と区別するために、労働者を職種・ばく露によって A～L の 10 群に区分した。G 群はフクシンおよびサフラニン T 製造で、その第一部門 o-トルイジンと 4,4'-メチレン ビス(2-メチルアニリン)の製造が行われ、第二部門では、フクシンとサフラニン T の製造が行われ、o-トルイジン、4,4'-メチレン ビス(2-メチルアニリン)、o-ニトロトルエンの混合物を加熱してフクシンを製造する。この作業には、o-トルイジンを回収するプロセスが含まれていた。またアニリンの存在下で、o-トルイジンと 2,5-ジアミノトルエンの混合物を酸化することでサフラニン T を合成した。

IV 結果

- ・ 労働者全体の膀胱がんの発生数は 36 人で、観察値/期待値は 29.27 ($P < 0.001$) であった。膀胱がんの発生を最初のばく露からの期間別に評価すると、10 年までは発生が 0 だが、11-20 年で発生 8、観察値/期待値は 21.62 ($P < 0.001$)、21 年以上で発生 28、観察値/期待値は 36.84 ($P < 0.001$) であった。ばく露期間別の評価では、10 年以下は発生 8、観察値/期待値は 12.50 ($P < 0.001$)、11-20 年で発生 13、観察値/期待値は 34.21 ($P < 0.001$)、21 年以上で発生 15、観察値/期待値は 71.43 ($P < 0.001$) であった。職種及びばく露の区分による検討では、既知の膀胱がんの発がん物質の他に、G 群では発生 5 名で、観察値/期待値は 62.50 ($P < 0.001$) であり、潜伏期は平均 27.4 年であった。

V 結論

- ・ フクシンおよびサフラニンの前駆体、*o*-トルイジン、4,4'-メチレン ビス(2-メチルアニリン)はヒトの膀胱がんの発がん物質と考えるべきである。

「Increased bladder cancer risk among workers exposed to o-toluidine and aniline: a reanalysis.」

(o-トルイジン及びアニリンにばく露した作業員における膀胱がんリスクの上昇：再分析)

I 緒言

- ・ 1991 年、米国国立労働安全衛生研究所(NIOSH)は、化学品製造工場で o-トルイジン及びアニリンにばく露した可能性がある作業員 1749 人の膀胱がんリスクの上昇について報告した。
- ・ 追加情報が示すように、特定の製造部署に所属していた作業員の o-トルイジンばく露状況が誤って分類されており、更新したばく露区分を用いてデータの再分析を行った。

II 方法

- ・ 我々は工場での実地検証、工場のファイルに残された記録、現在及び過去の従業員との面談、会社及び組合幹部からの特定の質問に対する回答を通じて確認した情報を基にばく露区分を更新した。膀胱がん発生率の調査は 1988 年 12 月 31 日まで、死亡率は 1994 年 12 月 31 日まで行った。

III 結果

- ・ 膀胱がん発生率期待値 3.57(ニューヨーク市を除いたニューヨーク州の発生率)に対して 13 症例が観察された [標準化罹患比(SIR)3.64、95%信頼区間 1.94~6.23] 。
- ・ 確実にばく露した区分に分類された作業員のリスクは、雇用期間が長いほど(10 年以上、標準化発生率比 (SRR) 6.07、95%信頼区間 0.77~48.17)、そして、ばく露環境にある製造部署に最初に配属されてから経過した時間が長いほど(20 年以上、SRR 3.39, 95% 信頼区間 0.40~29.03)上昇したことが観察された。
- ・ 確実にばく露した区分で、作業員 1 名の膀胱がんによる死亡が観察された。

IV 結論

- ・ データの再分析の結果は以前 NIOSH が報告した結果と同等であり、この工場で働く作業員の膀胱がんリスクの上昇を確認する。

「Bladder cancer risks in workers manufacturing chemicals for the rubber industry.」
(ゴム産業用化学品製造作業員の膀胱がんリスク)

I 目的

- ・ ゴム産業用化学品製造工場の作業員たちに発症した膀胱がんリスクを調査する。

II 方法

- ・ 北ウエールズにある化学工場で働く男性製造作業員コホート、2160名の死亡率(1955～2005)およびがん罹患率(1971～2005)を調査した。2-メルカプトベンゾチアゾール(MBT)、アニリン、フェニル・β-ナフチルアミン(PBN)およびo-トルイジンの4種類の化学物質へのばく露量推定値(もしくは代理推定値)を求めた。間接標準化法およびポアソン回帰分析の2種類の分析法を用いた。

III 結果

- ・ 調査対象の4種類のうち1種類またはそれ以上の化学物質へのばく露した可能性がある611名の調査対象者の膀胱がん過剰死亡率は、一般人口の死亡率と比較して統計的に有意($P < 0.01$)であった(観察症例数 11、標準化死亡比(SMR)278, 95% CI: 139-497)。残り1555名に膀胱がん過剰死亡率は認められなかった。膀胱がん発生率でも、同じような対比が見られた。膀胱がん罹患した調査対象者は56名であった(悪性または良性)。4種類の化学物質へのばく露履歴変数の同時解析では、ポアソン回帰によりo-トルイジン製造部署への累積配属期間と膀胱がんリスクとの間に有意な正の相関($P < 0.05$)、およびPBN製造部署への累積配属期間およびMBTへの累積ばく露量と膀胱がんリスクの間には有意でない正の相関が見られた。

IV 結論

- ・ 本コホート調査対象の若干名が職業性膀胱がんを発症した。この職業性膀胱がん過剰発生率の原因の一部はo-トルイジンにあると考えられ、PBNの製造およびMBTへのばく露も関与している可能性がある。

「Corrections to: Markowitz SB, Levin K. Continued epidemic of bladder cancer in workers exposed to ortho-toluidine in a chemical factory.」

(化学工場でo-トルイジンにばく露した作業員の長期にわたる膀胱がんの異常発生)

I 方法

- ・ 我々は、誤りを検知するため、以前の報告で用いた全ての1次データソースを見直した。
- ・ 見直しの対象には、工場従業員の採用記録と賃金/給与記録、膀胱がん訴訟事例の法的証言録取書、病理報告書、医師報告書が含まれた。膀胱がんの各症例については、個人面談で情報を聴取した1例を除き、採用日並びに工場従業員の採用記録から所属部署での在勤日数と移動履歴を確認した。各症例については、医師報告書に病理結果が含まれていた1例を除き、病理報告書で膀胱がんの有無を詳細に調べた。

II 考察

- ・ 上述の訂正で正確度は向上したが、訂正は小規模であり、調査研究データのパターンも変わらず、同パターンに基づいた結論も変わらない。主な変更は、1例をばく露が疑われる作業員群から、恐らくばく露していない作業員群へ移したことである。その他数多くの症例では、ばく露開始年、診断を受けた年齢、ばく露期間及び潜伏期間を訂正したが、オリジナルデータと修正データを載せた表2および図1の比較が示しているように、データの時系列パターンは変わらなかった。
- ・ すでに結論したように、これらのデータが、o-トルイジン以外に膀胱がんの潜在的な交絡発がん物質が、当コホートで観察された膀胱がんの過剰発生について根拠をもって説明することは殆ど不可能であり、かつ我々の調査研究結果で、o-トルイジンがヒト膀胱がんの発がん物質であるという我々の主張を裏付けることが明らかとなった。

「A re-examination of the cause of excess bladder cancers in chemical plant workers.」
(化学工場の作業員における過剰膀胱がん原因の再検証について)

I Freudenthal 氏、Anderson 氏から Ward らへ

- ・ o-トルイジンあるいはアニリンへのばく露が、化学工場の作業員に認められた過剰膀胱がんの発生に関連性があるとした。
- ・ 1991 年 4 月の Ward らの研究及び関連する米国立労働安全衛生研究所(NIOSH)の報告について、筆者ら (Dr. Freudenthal, Dr. Anderson) は、がん原因物質として考慮した範囲が非常に限定的で、膀胱がんの過剰発生に影響したかもしれない他の化学物質について検討していないと疑問を呈した。そこで、筆者らは、既知のヒト膀胱発がん物質である 4-アミノビフェニル及び変異原性が認められる 2 つの化学物質を含めた、110 の化学物質へのばく露と過剰膀胱がんの関連について、より広範に検討を行った。
- ・ 本書簡は、再検証したことによって得られた両氏の研究結果を照らし、Ward らの研究結果に対して重大な疑問を呈するものである。

II Ward らから Freudenthal 氏、Anderson 氏への返信

- ・ Ward らによる返信は、主に、1) 化学工場の作業員に見られた過剰膀胱がんの最も可能性のある原因物質として o-トルイジン及びアニリンである点、2) NIOSH の調査は他の化学物質の可能性も考慮した上での結論であった点について、本ジャーナルでやり取りした過去の書簡や、典拠となる先行研究などを用いて両氏の質問に回答するものである。

「The carcinogenic effect of chlordimeform and 4-chloro-o-toluidine」

(クロロジメフォルム (Chlordimeform) および 4-クロロ-*o*-トルイジンの発がん作用)

要旨

同雑誌に掲載された Jurincic らのクロロジメフォルム (CDF) の職場での発がんリスクに関する記事に関連したレター。

Jurincic らは CDF の発がん性は、それがヒトに対する発がん性物質の可能性が高い 4-クロロ-*o*-トルイジン (4-クロロ-2-メチルアニリン) (4-COT) に代謝されることから説明されるとしている。

本レターでは、4-COT が MAK*-Wrrte リストの中で、経験的にヒトに悪性腫瘍を引き起こすおそれがある物質である IIIAI に分類されていること、その分類が Stasik らの 4-COT ばく露により膀胱がんの頻度が上昇するという報告、および著者らによる職場での 4-COT よび CDF ばく露と疾患との関係に関する研究に基づいていたものだとしている。中国からも同様の CDF のヒトでの発がん作用が報告されているが、この場合は 4-COT に代謝されて初めて発がん性となるかについては明らかにしていない。

著者は、IIIAI に分類されたことでドイツ国内では CDF の使用が禁じられていることを述べた上で、それでもドイツ国内でも輸送、洗浄、事故処理に携わる職場ではこの発がん性物質にばく露するリスクがなお存在していると警告している。

「4-Chloro-o-toluidine-induced bladder cancer」

(4-クロロ-*o*-トルイジンによる膀胱がん)要旨

本論文は、膀胱がんを引き起こすことが分かった単環式芳香族アミンの 4-クロロ-*o*-トルイジン (4-COT) についてまとめた概説である。

論文では、まず膀胱がんの原因物質として知られている多環式アミンについて説明し、4-COT が膀胱がん原因物質であることが知られた初めての単環式アミンであることを紹介している。続いて 4-COT の産業上の利用、体内動態、毒性、および膀胱がんの疫学についての知見をまとめている。

産業上の利用では、使用分野について説明し、1987 年に国際連合食糧農業機関 FAO が 4-COT を原料とする農薬を使用しないよう勧告していることを紹介している。体内動態では、ヒトおよび動物での主要代謝物およびその DNA 結合性について紹介している。毒性では、*in vitro* 研究 (変異原性)、動物を用いた急性および慢性毒性試験、発がん性試験、ヒトでの急性毒性、臨床症状についての報告をまとめている。膀胱がんの疫学では、これまでに行われた 4-COT に関する疫学研究を紹介している。この中では職場での 4-COT 使用・ばく露と膀胱がんの関係、潜伏期間、喫煙との関係、4-COT 関連農薬 (Chlordimeform) と農民における膀胱がんとの関係を調べた研究を取り上げている。

最後に、まとめとして 4-COT および農薬 Chlordimeform の使用が膀胱がんのリスクを有意に上げるとしている。平均ばく露期間は 14 年、発がんまでの潜伏期間は 27.5 年、急性中毒症状として出血性膀胱炎が初期症状として現れるとしている。動物実験では、4-COT は発がん性および *in-vitro* 変異原性を示した。また、4-COT-DNA-付加物を形成するおそれがあるとしている。