

## MOCAと膀胱がんに関する対象文献

PubMed No	著者	文献名	雑誌名	年・巻号・ページ	言語	文献・調査類別	対象者等	結果の概要	ばく露濃度に関する情報	ばく露期間に関する情報	潜伏期間(ばく露から発症まで)に関する情報	備考	
1	Hein DW, Zhang X, Doll MA.	Role of N-acetyltransferase 2 acetylation polymorphism in 4, 4'-methylene bis (2-chloroaniline) biotransformation. 4, 4'-メチレンビス(2-クロロアニリン)の生体内変化におけるN-アセチルトランスフェラーゼ2アセチル化多型性の役割	Toxicol Lett.	2018 Feb;283:100-105.	英語	動物実験結果まとめ 生体実験結果まとめ	【対象者数】 ニュージーランド白ウサギ12匹(ウサギ肝臓サイトソル)	MOCAは、組換えラットのアリアルアミン系N-アセチルトランスフェラーゼ1(NAT1)及び2(NAT2)の両方によってN-アセチル化されるが、ラットNAT1はラットNAT2よりもはるかに大きい反応を示す。 一方、ラットNAT1及びNAT2の基質特異性は、ヒトNAT2及びNAT1を反映しているため、ヒトNAT2がヒトNAT1よりも高いMOCA親和性を示すことが想定される。なお、MOCA N-アセチル化は限定的であるが、ヒトNAT2では特異的に触媒作用を受けないことが示唆される。 結果として、NAT1及びNAT2は、アリアルアミン系発がん物質のアセチル化に触媒作用を及ぼすことが分かった。	-	-	-		
2	Dost A, Straughan JK, Sorahan T.	Cancer incidence and exposure to 4,4'-methylene-bis-ortho-chloroaniline (MBOCA). がん発生率及び4,4'-メチレンビス-オルト-クロロアニリン(MBOCA)へのばく露	Occup Med (Lond).	2009 Sep;59(6):402-5.	英語	コホート研究	【対象者数】 英国のゴム工場作業員308人 【追跡期間】 1979年～2007年	MOCAの製造ではなく、それを使用する作業員の最初のコホート研究結果。フォローアップは初期段階であったが、がんの発生率と死亡率全体は平均を下回った。膀胱がんについては、予想数0.18の死者が1名、予想数0.61のがん登録が2件あった。これらの調査結果はいずれも統計的有意ではなかった。 最初の症例では、10年間雇用され、最初の雇用から23年後にがんが診断され、喫煙に関する情報は入手できなかった。2番目の症例は、男性で、6年間雇用され、最初の雇用から12年後にがんが診断され、元喫煙者であった。 2症例に限定して、有意でない過剰な悪性膀胱がんがあった。	-	-	-		
3	Chen HI, Liou SH, Ho SF, Wu KY, Sun CW, Chen MF, Cheng LC, Shih TS, Loh CH.	Oxidative DNA damage estimated by plasma 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG): influence of 4, 4'-methylenebis (2-chloroaniline) exposure and smoking. 血漿8-ヒドロキシデオキシグアノシン(8-OHdG)で推定される酸化的DNA損傷・4, 4'-メチレンビス(2-クロロアニリン)ばく露と喫煙による影響	J Occup Health.	2007 Sep;49(5):389-98.	英語	コホート研究	【対象者数】 台湾の4つのMBOCA生産工場から募集した合計158人の作業員	台湾の4つのMBOCA生産工場(158件)で横断調査を実施し、酸化的DNA損傷とMBOCAばく露の関連性について調査した。さらに、さまざまな交絡因子による8-OHdGの血漿レベルに対する影響を調べた。リスク因子により層別化した場合、MBOCAにばく露した男性は、ばく露していない男性よりも血漿8-OHdG濃度が有意に低かった。アルコール消費者の中でMBOCAにばく露した作業員は、ばく露していない作業員よりも血漿8-OHdG濃度が著しく低かった。喫煙者は非喫煙者よりも8-OHdGレベルが高かったが、その差は有意ではなかった。 職種で定義されたMBOCAばく露群及び非ばく露群の間では平均血漿8-OHdGレベルでの有意差は認められなかった。	-	-	-	文献5の追加報告。	
4	Murray EB, Edwards JW.	Differential induction of micronuclei in peripheral lymphocytes and exfoliated urothelial cells of workers exposed to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) (MOCA) and bitumen fumes. 4, 4'-メチレンビス-(2-クロロアニリン) (MOCA) 及びビチューメン煙霧にばく露した作業員の末梢リンパ球及び剥離尿路上皮細胞における小核の特異誘導	Rev Environ Health.	2005 Jul-Sep;20(3):163-76.	英語	症例対照研究	【対象者数】 ポリウレタン製造のため雇用されている男性12人、ビチューメン道路の積み重ね工12人、病院内の店の店員(対照)18人	ポリウレタンの製造に使用されるメチレンビス-(2-クロロアニリン) (MOCA) は、膀胱がん発がん物質の疑いがある。道路の表面仕上げに使用されるビチューメンには、皮膚と肺の発がん性物質が含まれる。本研究は、尿路上皮細胞とこれらの物質にばく露された作業員のリンパ球の遺伝毒性の比較を目的とする。 本研究の結果により、遺伝毒性物質が異なる組織では異なる割合の小核形成を引き起こす可能性があることが示唆される。したがって、遺伝毒性研究のために選択された組織が関連の化学物質の標的組織を反映している場合、がんリスクに対する感度と関連性が大きくなる可能性がある。	-	-	-		
5	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. 台湾の作業員の4, 4'-メチレンビス(2-クロロアニリン)ばく露による膀胱がんのスクリーニング及びモニタリング	Urology.	2005 Aug;66(2):305-10.	英語	症例対照研究	【対象者数】 台湾の4つのMBOCA生産工場での、MBOCAばく露作業員70人と、非ばく露作業員92人合計162人の作業員	4か所のMBOCA製造工場において、作業環境でのMBOCALレベルを監視し、膀胱がんをスクリーニングするプログラムが実施された。 本研究では、膀胱がんが判明した現役作業員を特定した。さらに、尿細胞診で悪性細胞が疑われる作業員1人と、肉眼的血尿と組み合わせた非定型細胞診の作業員1人を特定した。非定型尿細胞及び核マトリックスタンパク質22種陽性マーカーの有病率は、MBOCAばく露作業員と非ばく露作業員の間では、全体として、又は性別で分類した場合、有意差はなかったが、陽性潜血の有病率はわずかに有意であり(P = 0.055)、男性の非ばく露作業員(7%)よりも男性のばく露作業員(18%)の方が大きかった。 本研究による発見は、MBOCAが潜在的にヒトに対して発がん性があるというその他の研究による結論を支持する。吸入及び皮膚吸収による過剰ばく露を防ぐためには管理手段が必要である。	MBOCAの空気濃度は、精製エリリア(0.23~0.41 mg/m <sup>3</sup> )で最も高く、次に洗浄エリリア(0.02~0.08 mg/m <sup>3</sup> 未満)及び中和エリリア(0.05~0.06 mg/m <sup>3</sup> 未満)が続いた。	-	-	-	
6	Liu CS, Liou SH, Loh CH, Yu YC, Uang SN, Shih TS, Chen HI.	Occupational bladder cancer in a 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) (MBOCA)-exposed worker. 4, 4'-メチレンビス(2-クロロアニリン) (MBOCA) ばく露作業員における職業性膀胱がん	Environ Health Perspect.	2005 Jun;113(6):771-4.	英語	症例報告	【対象者数】 1名。14年間MBOCAへの職業ばく露で精製過程に従事。	この症例知見は、MBOCAが潜在的にヒト発がん物質であるという結論を支持する。ほとんどの場合、経皮吸収が最も重要な職業ばく露経路である。空気サンプリングによる職場モニタリングは、観測可能な空気レベルが存在しない場合に汚染が生じる可能性があるため、役に立たないと報告されている(Clappら, 1991)。尿中MBOCA濃度の生物学的モニタリングは経皮的MBOCA吸収を評価する有用な方法である。 MBOCAは潜在的なヒト発がん物質であるため、主として工学的換気制御を介してばく露を低減することが重要である。しかし、MBOCAばく露を防止するためには、皮膚保護具及び呼吸保護具の安全な使用が必要である。	浄化処理エリアの環境空気中MBOCALレベル(0.23~0.41mg/m <sup>3</sup> )	14年間	-	入院まで1987年～2001年の間、患者は4, 4'-メチレンビス(2-クロロアニリン) (MBOCA) 硬化剤を生産する会社に勤務していた。作業中、個人用保護具は着用していなかった。浄化処理エリアの環境空気中MBOCALレベル(0.23~0.41mg/m <sup>3</sup> )は、米国労働安全衛生庁の許容ばく露レベルを超えた。尿中MBOCA濃度(267.9~15701.1 μg/gクレアチニン)はカリフォルニア労働安全衛生局の基準値100 μg/g/Lをはるかに上回った。	
7	Savage RE Jr, DeBord DG, Swaminathan S, Butler MA, Snawder J, Kanitz MH, Cheever K, Reid T, Werren D.	Occupational applications of a human cancer research model. ヒトがん研究モデルの職業的応用	J Occup Environ Med.	1998 Feb;40(2):125-35.	英語	バイオマーカー開発のための実験	【対象者数】 ヌードマウス14頭	膀胱がんの多くは慢性であるため、職業性発がん物質の影響を受けた早期事象を反映する適切なバイオマーカーを開発する必要がある。 ヒト尿路上皮細胞培養モデルは、アリアルアミンによるヒト職業性膀胱がん発生及びバイオマーカー開発を研究するための非常に関連性の高いメカニズムである可能性がある。 陽性側では、N-OH-MOCAによる腫瘍形成、標的細胞におけるODCの過剰な誘導、標的細胞におけるMOCA-DNA付加体の形成、及び2D-PAGEによって解明されたようなタンパク質の同様の变化は、MOCAがヒト膀胱発がん物質である可能性を示唆する。 さらに、本研究は、モレキュラーイベントが職業バイオマーカーとしての可能性を有することを示している。	-	-	-		

MOCAと膀胱がんに関する対象文献

Pub. No.	著者	文献名	雑誌名	年・巻号・ページ	言語	文献・調査類別	対象者等	結果の概要	ばく露濃度に関する情報	ばく露期間に関する情報	潜伏期間(ばく露から発症まで)に関する情報	備考
8	Vineis P, Pirastu R.	Aromatic amines and cancer. 芳香族アミンとがん	Cancer Causes Control.	1997 May;8(3) 346-55.	英語	システマティックレビュー?	-	芳香族アミンとがんリスクの関係性についてのレビュー。 芳香族アミンの職業ばく露との関係については、西洋諸国の一部地域では膀胱がん発症リスクが最大25%との報告があり、発展途上国の限られた地域でより高い可能性がある。 また、喫煙との関係では、タバコに含まれる他の物質よりも芳香族アミンの方が膀胱がん発症リスクが高く、当該リスクは、N-アセチルトランスフェラーゼといった代謝酵素の遺伝的多型により調節される。 性差については、既知の危険因子を考慮の上、疫学研究で男女差について示されている。	-	-	-	
9	Swaminathan S, Frederickson SM, Hatcher JF, Reznikoff CA, Butler MA, Cheever KL, Savage RE Jr.	Neoplastic transformation and DNA-binding of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) in SV40-immortalized human uroepithelial cell lines. SV40不死化ヒト尿路上皮細胞株における4,4'-メチレンビス(2-クロロアニリン)の腫瘍性形質転換とDNA結合	Carcinogenesis.	1996 Apr;17(4) 857-64.	英語	動物実験結果まとめ	【対象者数】 雌無胸腺ヌードマウス2匹	in vitro形質転換モデルにおけるMOCAの腫瘍形成活性は、不死化ヒト尿路上皮細胞株がin vitroでDNA付加体を形成し、DNAに結合した反応性求電子種にMOCAを活性化する酵素系を含むという知見と相まって、MOCAがヒト膀胱がん物質である可能性を強く示唆する。	約25 × 10 <sup>6</sup> 細胞/ml × 0.4ml	-	17週及び24週	
10	Hogan TJ.	Case study "carcinogens:" the MBOCA TLV example. ケーススタディ「発がん物質」MBOCA TLVの例	Am Ind Hyg Assoc J.	1993 Aug;54(8) 458-60	英語	事例研究	【対象者数】 MBOCA製造バッチ化学工場の元従業員3人 【追跡期間】 1972年、1976年、1978/1979年	米国衛生専門家会議化学物質許容限界値委員会が化学物質許容限界値(TLV)が割り当てられていないMBOCAをヒト発がん物質として再分類することを提案した際の根拠となったWardらの症例報告の欠点について考察したものである。 Wardらの症例報告の欠点は、交絡ばく露とMBOCAへの短時間ばく露であり、原因を結論づける前に精査が必要である。特に、交絡ばく露の問題に関しては、MBOCA以外の他の全ての化学物質への潜在的なばく露及びMBOCA業務従事前後の職歴についても確認が必要である。	-	-	-	
11	Kaderlik KR, Talaska G, DeBord DG, Osorio AM, Kadlubar FF.	4,4'-Methylene-bis(2-chloroaniline)-DNA adduct analysis in human exfoliated urothelial cells by 32P-postlabeling. 32P-ポストラベリングによるヒト剥離尿路上皮細胞における4,4'-メチレンビス(2-クロロアニリン)-DNA付加物解析	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.	1993 Jan-Feb;2(1) 63-9.	英語	付加物解析	-	MOCAがin vivoでヒト膀胱に対して潜在的に遺伝毒性を有し、剥離した尿路上皮細胞のP-ポストラベリング解析が職業ばく露に起因するMOCA-DNA付加体の生成を生体モニタリングするための非侵襲的手段となりうる。	-	-	-	文献13を分析。
12	Ward E, Halperin W, Thun M, Grossman HB, Fink B, Koss L, Osorio AM, Schulte P.	Screening workers exposed to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) for bladder cancer by cystoscopy. 膀胱鏡検査により膀胱がんのため「4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline)」に曝露された労働者のスクリーニング	J Occup Med.	1990 Sep;32(9) 865-8.	英語	コホート研究	【対象者数】 MBOCA生産工場の従業員552人 【追跡期間】 1968年～1979年	この研究では、膀胱鏡検査により3人の作業員に低悪性度の乳頭腫瘍が確認された。3症例とも1年未満の雇用であり、腫瘍はMBOCAへの最後のばく露から約10年後に発見された。また、いずれも尿検査によるスクリーニング(細胞診、ディップスティック検査)の段階では陰性であった。 このことから、高リスク集団における膀胱がんスクリーニングの有効性を評価するような研究を計画する際には、膀胱鏡検査を含めることを考慮すべきである。 一方で当初の目的であった、MBOCAにばく露した労働者における膀胱腫瘍の発症率と有病率については、妥当なデータが得られていないが、若年男性における臨床的に明らかな膀胱腫瘍が確認できた。	-	-	-	文献15の継続報告。
13	Osorio AM, Clapp D, Ward E, Wilson HK, Cocker J.	Biological monitoring of a worker acutely exposed to MBOCA. MBOCAに急性曝露された労働者の生物学的モニタリング	Am J Ind Med.	1990;18(5) 577-89.	英語	生物学的モニタリング	【対象者数】 MOBCA硬化プラスチック製品生産工場の30歳の従業員1人	30歳の男性従業員がウレタン成形作業中の事故によりMBOCAにばく露した事例。急性毒性は認められなかったが、長期的影響の可能性を考慮する必要がある。 また動態調査より、作業員の尿中MBOCA濃度の半減期は約23時間であると思われた。このことから尿中MBOCA濃度は、尿採取日直近のばく露の指標として使用すべきである。	-	-	-	
14	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. ラットin vivoによる4,4'-methylene-bis-2-chloroaniline (MOCA)の代謝とラットおよびヒト肝ミクロソームによるN-hydroxy MOCAの生成	Carcinogenesis.	1988 May;9(5) 731-9.	英語	動物実験結果まとめ	【対象者数】 ラット	ラットはMOCAを広範に代謝し、その経路にはアリアルアミンの代謝活性化の必須段階とみなされるN-ヒドロキシル化が含まれる。ヒトの肝臓にMOCA N-水酸化酵素が存在することは、MOCAへのヒトのばく露量が発がんリスクを伴うという仮説を支持している。	-	-	-	

MOCAと膀胱がんに関する対象文献

Pub Med No.	著者	文献名	雑誌名	年・巻号・ページ	言語	文献・調査類別	対象者等	結果の概要	ばく露濃度に関する情報	ばく露期間に関する情報	潜伏期間(ばく露から発症まで)に関する情報	備考
15	Ward E, Halperin W, Thun M, Grossman HB, Fink B, Koss L, Osorio AM, Schulte P.	Bladder tumors in two young males occupationally exposed to MBOCA. MBOCAに職業曝露された2人の若年男性における膀胱腫瘍	Am J Ind Med.	1988;14(3) 267-72.	英語	コホート研究	【対象者数】 MBOCA生産工場の従業員2人  【追跡期間】 1968年～1979年	若年の非喫煙男性における2つの腫瘍の検出は、MBOCAがヒトにおいて膀胱新生物を誘発するという仮説と一致している。 また、膀胱鏡検査及び生検で発見された症例のいずれにおいても尿細胞診は陰性であり、これは尿細胞診によるスクリーニングが、低悪性度の乳頭状新生物の検出にはほとんど価値が無いという以前の観察と一致している。	-	1年以下	ばく露から10年未満	文献12の3症例のうち、2例についての報告。
16	Shivapurkar N, Lehman TA, Schut HA, Stoner GD.	DNA binding of 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) (MOCA) in explant cultures of human and dog bladder. イヌ膀胱の外植片培養における4,4'-メチレン-ビス(2-クロロアニリン)の結合	Cancer Lett.	1987 Dec;38(1-2) 41-8.	英語	毒性試験結果	【対象者数】 ヒト膀胱外植片11例 イヌ膀胱外植片18例	イヌ膀胱外植片のDNAへのチミジンの取り込みは、0.1、1、10または100 μMの濃度でMOCAの影響を受けないことが示された。 これらの研究は、何らかの結論を引き出す前に、より多くのサンプルをとる必要がある。しかし、それにもかかわらず、著者らの結果は、ヒト膀胱に遺伝的損傷を誘発するMOCAの可能性を明確に示し、本化学物質へのヒトの職業曝露における注意を指摘する。	-	-	-	-
17	Ward E, Smith AB, Halperin W.	4,4'-Methylenebis (2-chloroaniline): an unregulated carcinogen. 規制されていない発がん物質	Am J Ind Med.	1987;12(5) 537-49.	英語	文献レビュー	-	MBOCAが発がん物質であるという実験的証拠は10年超存在したが、労働者曝露は現時点ではOSHAによって特異的に規制されていない。1970年の労働安全衛生法、1970年代に発行されたOSHA規則、および1980年にOSHAによって公布された発がん性物質政策は、職場における発がん性物質の管理のための法的および科学的根拠を提供している。MBOCAの例が示すように、これらの政策の実施はその策定に遅れている。	-	-	-	-
18	Ward E, Clapp D, Tolos W, Groth D.	Efficacy of urinary monitoring for 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline). 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) の尿中モニタリングの有効性について	J Occup Med.	1986 Aug;28(8) 637-42.	英語	尿モニタリング	【対象者数】 15検体	尿中MBOCAスクリーニングとの関わりをめぐって、我々は多くの問題点を観察してきた。第一に、多くの分析手法が用いられているが、それらの結果をどのように比較するかについては良好な情報が得られていない。第二に、尿中のMBOCAの作用レベルまたは医学的除去の基準を確立するにはデータが不十分であるように思われる。もうひとつの潜在的な問題は、多くの企業が月1回または4回の間隔でサンプリングを行っていることであり、その頻度はあまりにも低く、個人の曝露の変化や職場の条件を反映していない可能性がある。MBOCAの代謝の多くの側面と労働者間の変動の程度は十分に理解されていない。測定されたMBOCA濃度に影響する1つの因子は、労働者または所定の労働者における尿の濃度の長期間にわたる変動である。 MBOCAの生物学的モニタリングは曝露評価の技術として有望であるが、現在のモニタリングプログラムに過度に依存しないように注意しなければならない。MBOCAの代謝と発がん性に関する我々の知見のギャップが近い将来克服される可能性は低い。したがって、MBOCAのための尿モニタリングプログラムに関与する者は、結果の解釈における限界を理解することが重要である。	-	-	-	-
19	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. 4,4'-メチレン-ビス-オルト-クロロ-アニリン(MBOCA):皮膚適用と強制経口投与後の吸収と排泄	Environ Res.	1984 Jun;34(1) 38-54.	英語	動物実験結果まとめ	【対象者数】 ラット	本研究の目的は、曝露の程度を評価するための手段としてMBOCAの尿中濃度を用いることの有効性を明らかにすることであった。雄Sprague-DawleyラットにMBOCAおよび[14C]MBOCAを強制経口投与または皮膚適用のいずれかによって投与した。 尿中に検出される親MBOCAの量は、塗布または吸収されたもののごく少量である。検出された百分率および排泄率は、投与経路、ならびに曝露からサンプリングまでの間隔に依存する。これらの理由から、MBOCAの尿分析は最近の曝露の程度に非常に正確な指標としてのみ使用でき、サンプリングの数日または数週間前に発生した曝露の指標として全く使用できないと結論づけた。	-	-	-	-
20	Kommineni C, Groth DH, Frockt IJ, Voelker RW, Stanovick RP.	Determination of the tumorigenic potential of methylene-bis-orthochloroaniline. メチレン-ビス-オルトクロロアニリンの腫瘍形成能の測定	J Environ Pathol Toxicol.	1979 May-Jun;2(5) 149-71.	英語	動物実験結果まとめ	【対象者数】 ラット	本実験の目的は、半精製蛋白質適切食および蛋白質欠乏食を摂取した雄ラットにおけるMOCAの用量反応効果を決定し、種々の用量レベルで排泄された尿中MOCA量と腫瘍誘発との相関を調べることであった。 MOCAは肺腺腫、膵がん、乳腺腺がん、Zymbal腺がん、肝細胞がん、血管肉腫を誘発した。肉食群において、肺はMOCAによる新生物の誘発に対して最も感受性の高い器官であった。	-	-	-	-
21	Stula EF, Barnes JR, Sherman H, Reinhardt CF, Zapp JA Jr.	Urinary bladder tumors in dogs from 4,4'-methylene-bis (2-chloroaniline) (MOCA). 4,4'-methylene-bis (2-chloroaniline) (MOCA) からみたイヌの膀胱腫瘍	J Environ Pathol Toxicol.	1978 Sep-Oct;1(1) 31-50.	英語	対照実験	【対象者数】 6匹の雌ビーグル犬	6匹の雌ビーグル犬に、最初の6週間は週に3日、その後は週に5日、最長9年の期間、毎日100mgのMOCA®をカプセルで投与した。雌ビーグル犬6頭を無処置対照として飼育した。MOCA®を投与したイヌの平均血漿グルタミン酸ヒルビン酸トランスアミナーゼ活性は、試験の最初と最後の2年間で対照より高かった。8年目と9年目の間、MOCA®イヌの尿沈渣は過剰な数の赤血球、白血球、および上皮細胞を含んでいた。一部の上皮細胞には、泌尿生殖器における腫瘍形成を示唆する異常が含まれていた。8.3年後に屠殺したMOCA®犬1頭に、膀胱の乳頭状移行上皮がんが認められた。検査で9年後に屠殺したMOCA®犬4頭のうち、3頭に膀胱の乳頭状移行上皮がん、1頭に尿道の移行上皮がんと腺がんの合併が認められた。尿道腫瘍は肝臓に転移していたが、他の4匹のイヌで認められた乳頭状移行上皮がんは膀胱壁の筋層に浸潤せず、転移も認められなかった。6匹の対照イヌでは膀胱腫瘍は認められなかったことから、MOCA®は採用条件下でイヌの膀胱に対して発がん性があると考えられた。これはMOCA®治療の効果を示唆するものと考えられた。	-	-	-	-

MOCAと膀胱がんに関する対象文献

Pub. No.	著者	文献名	雑誌名	年・巻号・ページ	言語	文献・調査類別	対象者等	結果の概要	ばく露濃度に関する情報	ばく露期間に関する情報	潜伏期間(ばく露から発症まで)に関する情報	備考
22	Chiu-Shong Liu, Saou-Hsing Liou, Ching-Hui Loh, Yi-Chun Yu, Shi-Nian Uang, Tung-Sheng Shih, and Hong-I Chen	Occupational Bladder Cancer in a 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline) (MBOCA)-Exposed Worker 4,4'-メチレンビス(2-クロロアニリン) (MBOCA) にばく露した労働者における職業性膀胱癌	Environmental Health Perspectives	2005, vol.113, No.6, p.771-774	英語	生物学的モニタリング	【対象者】 MOCAばく露労働者1名	MOCAを取り扱う工場に働いていた52歳の男性労働者が血尿により入院した。彼は非喫煙者であり、膀胱癌の原因となる物質にばく露した経験もないが、静脈内尿路に、膀胱容量の半分を占める腫瘍が見つかった。 彼の職歴を見ると、1987年から2001年に入院するまでMOCA硬化剤を製造する会社に働いていたが、マスク等の保護具を着用していなかった。精製過程における空気中のMOCAの濃度は米国労働安全衛生局の許容暴露レベルを超えていた。また、尿中のMOCA濃度は、カリフォルニア労働安全衛生局の基準値をはるかに超えていた。 この患者は、精製過程でMOCAに14年間職業ばく露していた。環境および生物学的なモニタリングデータと潜伏期間を考慮し、他の潜在的な膀胱癌を発生させる可能性のある物質への暴露を除外すると、この労働者は精製過程での吸入または経皮吸収によるMOCAへのばく露による職業性膀胱癌であると診断された。この調査結果は、MOCAが潜在的なヒト発がん性物質であることを裏付けている。労働者がMOCAにさらされるのを防ぐために、皮膚の保護具と防毒マスクを使用する必要がある。	作業環境の大気濃度: 0.23-0.41 mg/m3	14年間	最初の暴露から14年	
23	E.B. Murray, J.W. Edwards	Micronuclei in peripheral lymphocytes and exfoliated urothelial cells of workers exposed to 4,4X-methylenebis-2-chloroaniline/ MOCA MOCAにばく露した労働者の末梢リンパ球と剝離した尿路上皮細胞の小核	Mutation Research	1999, 446 175-180	英語	生物学的モニタリング	【対象者数】 MOCAばく露労働者12名、 対照被験者18名	ポリウレタン製造に使用されているMOCAは、IARCがヒトに対して発がん性を有する可能性がある物質として分類している。MOCAにばく露した労働者の健康のためのオーストラリアのガイドラインに対して、尿中のMOCAの許容レベルを低下させるような変更が提案されている。 MOCAが使用されている4つの職場から24歳と42歳の12人の男性労働者が、この研究の対象となった。就業日の就業前の尿サンプルから剝離した尿路上皮細胞の小核細胞について評価を行い、作業後の尿サンプルに含まれるMOCAの量を分析した。同日に採血した血液サンプルを96時間培養し、サイトカラシンBでブロックされた細胞の小核細胞を数値化した。 18人の男性対照被験者(23-59歳)の尿と血液のサンプルでは、尿中MOCA濃度の中央値は、6.5 μmol/molクレアチニン(範囲0.4-48.6 μmol/molクレアチニン)であり、尿からMOCAは検出されなかった。 小核の平均出現頻度は、MOCA労働者の尿路上皮細胞とリンパ球が高かった。また、小核細胞の平均数も、ばく露労働者の両方の組織でより高かった。どちらの組織も、術後尿中MOCA濃度と小核頻度の間に相関関係はなかった。 この研究は、南オーストラリアでのMOCAへのばく露は10年前と同様であり、現在オーストラリアで許容されているレベルと同様であることを示唆している。これらは、尿路上皮細胞と末梢リンパ球の遺伝毒性に関連している。よって、提案された値に沿ってMOCAの許容量を減らすことは賢明かもしれない。	-	-	-	
24	J.W. Edwards & B.G. Priestly	Biological and Biological-Effect Monitoring of Workers Exposed to 4,4'-methylene-bis(4-chloroaniline). MOCAにばく露する労働者の生物学的・生物学的影響モニタリング	Human & Experimental toxicology	1992, 11 229-238	英語	生物学的・生物学的影響モニタリング	【対象者数】 労働者7名、ラット	ポリウレタン製造に用いられるMOCAは、遺伝子毒性および発がん性アミンである。この研究は、MOCAへの職業ばく露を評価することを目的としており、(1)業務後の尿に含まれるMOCAの量、(2)尿中チオエーテル、(3)姉妹染色分体交換(SCE)頻度を指標として用いている。 ポリウレタン生産に携わる労働者の尿に含まれるMOCAの量を測定したところ、製造に携わっていない労働者や他の業界の労働者よりも多量であった。MOCAに関連した尿チオエーテルの排出は見られなかった。制御から生産スタッフへのSCE頻度は、MOCAのばく露に比例して段階的に増加した。 ラットにMOCAを投与したところ、MOCA排泄およびリンパ球SCE頻度の増加は見られたが、チオエーテルの出力に変化はなかった。これらの結果は、尿中チオエーテル排泄がMOCAばく露をモニタリングするために不適切であるが、MOCAばく露が実証できる場合には、尿中のMOCAの存在によって、ヒトおよびラットの両方の遺伝的損傷に関連していることを示している。	-	-	-	
25	Linch AL, O'Connor GB, Barnes JR, Killian AS Jr, Neeld WE Jr.	Methylene-bis-ortho-chloroaniline (MOCA): evaluation of hazards and exposure control. MOCAの危険性とばく露管理の評価	American Industrial Hygiene Association journal	1971 Dec;32(12):802-19.	英語	横断研究	【対象】 MOCAばく露労働者209名 (アクティブ31名、非アクティブ178名)	MOCAばく露労働者209名(現在ばく露作業に従事している労働者31名、一度ばく露作業に従事していたが現在はばく露作業に従事していない労働者178名)に対し、医療記録の追跡や、作業環境の空中MOCA濃度の測定、尿中MOCA濃度検査を実施し、横断研究を行った。 尿検査の定量分析から一定のMOCAが検出されたが、209名の労働者の健康への影響を特定するには至らなかった。 また、計測された空中MOCA濃度からは、検出された尿中MOCA濃度を説明できるレベルを下回っていたことから、直接接触による皮膚吸収が主要な吸収源であると結論付けられた。	現職ばく露労働者31名の尿中濃度(μg/l) 平均: 620 範囲: <4150	6か月~16年の範囲	-	