

レビュー文献

文献 No.1

「Biomonitoring of human exposure to arylamines」
(芳香族アミン類ばく露のヒト・バイオモニタリング)

I 背景

- ・ 芳香族アミン類の広範囲な工業利用は 19 世紀中期に染料産業で始まった。膀胱がんの高発生率が理由で、芳香族アミン類は最初に、かつ最も集中的に研究された職業性および環境性発がん物質に属する。

II 目的

- ・ o-トルイジンを含む、芳香族アミン類へばく露した作業員のバイオモニタリングは 20 世紀前半に始まった。ヒト発がん物質の o-トルイジンに関する我々の多くの知識の空白部に光をあてる。

III 結果

- ・ o-トルイジンの商業的使用は、1856 年、William Henry Perkin による重要な発見、コールタールによる初の合成可能な有機染料から始まった。Perkin は、ロンドンの英国王立化学会 (Royal Society of Chemistry in London) のディレクターであるドイツ人科学者 August Wilhelm Hofmann の研究助手であった。コールタールの蒸留留分のニトロ化で得た、どちらかといえば不純物を含むアニリンの重クロム酸カリウム処理後、Perkin は鮮やかな色の染料を獲得した。そして、その染料を紫色アニリンと呼び、後にモーブ(mauve)またはモーベイン (Mauveine)として知られるようになった。Perkin は学問の世界から転身して、紫色染料の商業生産を追求した。しかし、モーベインの成功は短命に終わり、しばらくして、その次に最も有名なコールタール留分からモーベインとは異なる酸化処理で得られたフクシン(fuchsine)またはマゼンタ(magenta)に置き換えられた。これらの色は純粋なアニリンではなく、アニリンとトルイジンの混合物によるものであることを実証したのは Hofmann であった。現在、モーベイン合成は、アニリン、o-トルイジン、および p-トルイジン混合物を用いて、微小規模の有機化学実験で容易に実現できる。
- ・ フクシンの商業生産はフランス人の化学者 Francois-Emmanuel Verguin (1814~1864) がリオンの 2 人の染色業者 Reynard 兄弟と共に仲間に参加した 1859 年に初めて成功した。彼らが同染料をフクシン(fuchsine)と呼んだ理由は、フクシアの花の色に似た鮮やかな青みがかった紅色、もしくは Fuchs がフランス人 Reynard のドイツ語の名であったからである。Hofmann はこの色をアニリンレッドまたはロザニリン/ロゼーヌ (rosaniline/roseine)と名付けた。後に 1859 年の北イタリアの町、マゼンタの悲惨な戦

いを追悼したマゼンタの名前は英国で人気となった。歴史的に 4 種類のマゼンタの名を冠するマゼンタは、マゼンタ II を除き、現在も市販されている。

- ・ 1877 年、Fischer & Fischer は、商業生産されているフクシンの大部分は *o*-トルイジンとアニリンの反応から生産されていることを明らかにした。注目すべきは、19 世紀後半に発見されたその他多くの染料に *o*-トルイジンが使われていたことである。当時 *o*-トルイジンの発がん性については知られていなかった。Dietrich と Golka は、彼らの歴史的レビューにおいて、Hofmann の生徒であった W. H. Perkin が 1856 年～1869 年にかけて塗料業界の作業者に発症した膀胱腫瘍の現象を報告していることに触れている。後に Ludwig Rehn は、影響力を及ぼした彼の記事で、フクシン染料作業者の職業性ばく露による膀胱腫瘍の高発生率を報告し、アニリンが膀胱がんの原因化学物質であると非難した。
- ・ 現在では、フクシン染料作業者の膀胱がんの原因がアニリンへのばく露ではないとよく知られているが、*o*-トルイジンがフクシン/マゼンタ製造作業員の膀胱がんの高発生率の最も疑わしい原因化学物質であるとは誰も考えなかった。

「Bladder cancer incidence among workers exposed to o-toluidine, aniline and nitrobenzene at a rubber chemical manufacturing plant.」

(ゴム薬品製造工場で o-トルイジン、アニリン、ニトロベンゼンにばく露した従業員の膀胱がん発生率)

I 背景

- ・ これまでの研究で、o-トルイジンやアニリン、ニトロベンゼンを使用するゴム化学品製造工場で労働者の膀胱がん発生率が上昇していた。

II 目的

- ・ ばく露特性を評価する方法を改善し、膀胱がんを評価するため、コホートに組み入れる従業員数を追加し (n=1875)、2007 年を通じて更新した。

III 方法

- ・ 職場での作業歴を更新し、o-トルイジン、アニリンおよびニトロベンゼンの混在状態でばく露分類と順位を作成した。がんの発生率は、6 州のがん登録所と連携して確認した。がん登録所管轄区域での時間依存的な居住について決定した。膀胱がんの標準化罹患比と調整罹患率比については、ばく露分類と様々な誘導期の累積順位四分位法によって算出した。推定累積順位を用いた膀胱がん発生率のモデル化に Cox 回帰を使用し、交絡因子を考慮して調整した。喫煙をコントロールするために間接的手法を用いた。

IV 結果

- ・ 過剰膀胱がんはニューヨーク州住民 (SIR=2.87、95%CI 2.02~3.96) と比較して、中程度または高ばく露が確実な労働者 (SIR=3.90、95%CI 2.57~5.68) や累積順位四分位の最上位 (SIR=6.13、95% CI 2.80~11.6、誘導期間 10 年) で発生率が大きく上昇した。膀胱がんの発症率は推定累積順位 (10 年間) で著しく上昇していた。喫煙は膀胱がん発生率をおよそ 8% 上昇させたに過ぎなかった。

V 結論

- ・ このコホートでも膀胱がんの発生率は上昇しており、推定累積ばく露と有意に関係している。結果は、これまでの当該および他のコホート研究による調査結果と一致している。他の化合物と同時並行ばく露したにも関わらず、膀胱がん発生率上昇の最大原因は o-トルイジンと考えられ、職業性ばく露限界値の見直しを勧告する。

「Establishing a total allowable concentration of o-toluidine in drinking water incorporating early lifestage exposure and susceptibility.」

(若年期のばく露や感受性を考慮した飲料水中の o-トルイジンの合計許容濃度の確立)

I 背景

- ・ o-トルイジンは、飲用水に接触する製品に用いられる、ある種のエラストマーやコーティング、シーラント中に存在し、NSF/ANSI 61 に示されている健康影響基準に従った、飲料水接触製品試験において時折り検出される。飲料水中の o-トルイジンについては、米 EPA の最大許容濃度 (MCL) や健康勧告はない。

II 目的

- ・ NSF/ANSI 61 附属書 A (2011) および米国 EPA (2005A) リスク評価ガイドラインを用いて、飲料水中の o-トルイジンのリスクアセスメントを行った。

III 方法

- ・ o-トルイジンの代謝や毒性、疫学データなどを含むヒト健康影響に関わる文献をレビューした。過去の文献については WHO (1998), IARC (2000), OECD (2006) によるレビューも用いたが、これらのレビュー以降の文献や、このリスクアセスメントのキーとなる文献についてはオリジナルをレビューした。

IV 結果

- ・ o-トルイジンへの職業ばく露は膀胱がんのリスク上昇と関連しているが、疫学コホートにおける不十分なばく露データと同時ばく露のため、ヒト疾患率をリスク値の算出に使用できなかった。食事による o-トルイジン塩酸塩への慢性ばく露は、F344 ラットと B6C3F1 マウスの雌雄とも良性と悪性腫瘍に関連していた。o-トルイジンは in vitro および in vivo で遺伝毒性を有していた。雌ラットの膀胱移行上皮の乳頭腫およびがん腫を合わせた発生率に対する、ヒト等価 BMDL₁₀ である 13mg/kg-day から、10⁻⁵ のがんリスクレベルを外挿した。異なるライフステージでの腫瘍発生感受性の変化を考慮してユニットリスクを修正し、若齢期ばく露に対する発がん性の調整を組み込んだ。仮定を明らかにするようライフステージによる調整のフレームワークを示した。

V 結論

- ・ 生涯ユニットリスクは、未調整の大人の生涯ユニットリスクの約 2 倍以上となり、飲料水中の総合許容濃度は 20µg/L となる。

「Exposure to o-toluidine, aniline, and nitrobenzene in a rubber chemical manufacturing plant: a retrospective exposure assessment update.」

(ゴム化学品製造工場内の o-トルイジン、アニリン及びニトロソベンゼンばく露：過去のばく露評価の見直し)

I 背景

- ・ 以前、米国国立労働安全衛生研究所 (National Institute for Occupational Safety and Health) は、ゴム化学品製造工場の作業員のがん発生率と死亡率について、後ろ向きコホート研究を実施した。ニューヨーク州のがん発生率と比較して、o-トルイジンとアニリンへのばく露歴が確実と考えられた作業員の膀胱がんリスクは 6.5 倍高く、ばく露した可能性がある作業員の膀胱がんリスクは 4 倍高かった。

II 目的

- ・ 国際がん研究機関 (IARC) が o-トルイジンをヒト発がん性物質に分類し、コホートの膀胱がん症例が 19 例追加報告されたことから、NIOSH はこの工場の死亡率と膀胱がん発生率の調査を更新することになった。作業履歴は 1988 年に正規雇用された労働者を 2006 年まで延長し、1988 年以降に採用された労働者についての追加の作業履歴を収集した。本稿では、o-トルイジンやアニリン、ニトロベンゼンへばく露した労働者の、がん発生率と死亡率リスクの増加があるかを評価するために使うばく露評価スキームの改訂について述べる。この改訂ばく露評価は、疾病状況を盲検化した研究者が行った。

III 方法

- ・ 製造工程の評価や、履歴記録、ばく露モニタリングデータの見直し、工場を訪問しての現場巡視の実施、現在及び過去の従業員、経営者、労働組合代表へのインタビューを実施した。以前の 3 ばく露群を再分類し、部署と仕事の組合せに基づいた 4 区分に階層化し、追加の評価を使用した。部署-仕事-年の各組合せに対応する、0~10 までの等級スケールを用いた「相対的」ばく露レベルの大略の等級も割り当てた。この等級は量的ばく露レベルと専門家の判定によって裏付けされた。ばく露等級に期間 (または、個人の総合的な業務履歴に基づく各仕事の担当期間) を乗じた数値化等級スケールを各作業員へ適用した。

IV 結果

- ・ このコホートの累積等級スコアは 0~300 単位-年数の範囲であった。ばく露区分の累積等級スコアの中央値は、漸増ばく露分類とよく一致した (例えば、4 つのばく露区分について、0.72、4.6、11、14 単位-年数)。

V 結論

- ・ 1976 年から 2004 年にかけて、この工場の作業員の呼吸域サンプルのデータはほとんど

すべて、発行されている職場ばく露限界を十分下回っていたが、膀胱がん症例はまだ報告されている。本稿に示したばく露分類とばく露量等級は、疫学フォローアップ研究での膀胱がん発生率の更新データの解析に使用される。

「Re: Monitoring of aromatic amine exposures in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess.」

(過去に膀胱がんが過剰発生した化学工場作業員の芳香族アミンばく露のモニタリングについて)

(E. R. Stephens ほかによる Correspondence) (要約)

Ward ら (文献 No.44) は最近、化学プラントでの芳香族アミンばく露に対する労働者の生物学的モニタリング結果を報告した。彼らは o-トルイジンへのばく露が、調査対象集団に見られた過剰な膀胱がん発症数の原因として最も可能性が高いと結論づけ、アニリンへのばく露も原因の可能性として除外できないと記した。この報告はこの工場で過剰な膀胱がんを見つけた、以前の研究報告に続いているものである。

これまでいくつかの文献が、飲料水源や水の総摂取量、殺菌法、塩素処理表流水へのばく露を膀胱がんと関係づけている。それらのうちの 4 つは、Ward らが工場労働者に対する調査結果を報告する前に報告されたものである。特に興味深いのは Vena らの 1993 年の報告で、ニューヨーク州西部における膀胱がんの明らかな量反応関係が示され、水道水総摂取量の増加と関連づけられている。Ward らの調べた工場も同じ地域にある。彼らは膀胱がん発症率の上昇について結論付ける際に、水の摂取による影響を考慮したのだろうか。

(Ward による上記文書への回答) (要約)

Stephens が引用している Vena らの研究は、ニューヨーク州西部での膀胱がん発生率増加を報告しているのではなく、膀胱がん症例患者と同じ地区の住民との間のリスク要因を比較している。水道水の摂取総量と膀胱がん発症は関連していた (摂取水量の第 3 四分位数におけるオッズ比 3.38) が、酸化防止剤部門とその他の部門で労働者の飲水が異なるはずはない。酸化防止剤部門で働いたことがない 753 人はニューヨーク州の他の住民と比べて膀胱がんリスクが増加していなかった (expected 1.43 人に対して 2 人の膀胱がん) し、酸化防止剤部門のばく露労働者は 6 倍のリスク増加 (expected 1.08 人に対し 7 人) だった。酸化防止剤部門の労働者がばく露のない部門の労働者と異なる飲水ばく露であると信じる理由はないし、また多少の飲水摂取の違いがこの程度の膀胱がん過剰の原因となると信じる理由もない。

「Bladder cancer in workers exposed to aniline.」

(アニリンばく露ワーカー（作業員）に発症した膀胱がん)

(S. R. Tannenbaum による Correspondence) (要約)

Ward ら(1991)は「NIOSH が分析したバルクサンプル中の 4-アミノビフェニルのレベルはあまりにも低いので、4-アミノビフェニルによる汚染が膀胱がんの過剰症例数の原因である可能性は低い。」と結論付けたが、この結論は、具体的な個人別の工場内ばく露データがない状況では根拠がない。

4-アミノビフェニルは膀胱がんの発がん性物質であり、*o*-トルイジンに比べてはるかに高い発がん性を有している。Ward らはアニリンおよび *o*-トルイジンが、喫煙者にとって膀胱がんのリスク要因であると提言している。タバコの煙には 4-アミノビフェニル、3-アミノビフェニルおよび 2-ナフチルアミンなど、*o*-トルイジンに比べてより強力な数種類の発がん性芳香族アミン類が存在する。筆者の見解では、証拠の統合により喫煙ばく露でも職業性ばく露でも、原因化学物質として 4-アミノビフェニルが有力な候補である。

(Ward による上記文書への回答) (要約)

我々の研究で調べた化学工場において、酸化防止剤製造の出発原料の一つとして *o*-トルイジンは年間 720 万ポンドの量が用いられている。*o*-トルイジンはこの酸化防止剤製造部門の空気サンプル中に平均 418 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 含まれ、作業後の労働者の尿中サンプルに平均でおよそ 100 $\mu\text{g}/\text{L}$ 含まれており、これは同じ工場のばく露無し労働者の平均より 40 倍高い数字である。Tannenbaum 博士の結論は、4-アミノビフェニルの発がん性が *o*-トルイジンの何千倍も高いという主張に基づいているが、彼の文書や参考文献にはその計算内容は説明されていない。Gold らは様々な部位の腫瘍についての半数影響量 (TD₅₀) を推定することで、発がん性の比較を試みており、4-アミノビフェニルの *o*-トルイジンに対する発がん性は、用いるデータによって 759 倍、23.1 倍、26.0 倍と異なる。この比較は、動物種や性別、ばく露の経路、ばく露期間、実験動物の検体数、腫瘍化の部位の違いを無視しており、どの値が発がん性の比較として最良かどうかは明確ではない。また 4-アミノビフェニルの *o*-トルイジンに対する過去のばく露の比も推定することは困難である。しかしながら我々は、*o*-トルイジンが今回の膀胱がん過剰の原因物質であることを、これまでの知見は支持していると確かに考えている。我々の研究結果やヒト及び動物に関する文献レビューに基づき、*o*-トルイジンは職業性発がん物質の可能性があると NIOSH は結論づけた。

「Identification and quantitative determination of aniline and toluidines in human urine.」

(ヒト尿中のアニリンおよびトルイジン類の同定と定量)

I 背景

- ・ 産業界における芳香族アミン類への職業的ばく露は男性の膀胱がんに関連がある。タバコの喫煙も膀胱がんに関与しており、芳香族アミン類はタバコの煙中に存在している。しかし、発がん性の可能性がある芳香族アミン類の尿中のレベルに関するデータは、ほとんど存在しない。筆者の知る限りでは、ただ 1 件の研究が暫定的に喫煙者の尿中に詳細不明な量の 2-ナフチルアミンおよび 2-アミノ-7-ナフトールを特定している。

II 目的

- ・ 膀胱がん病因における芳香族アミン類の潜在的な役割を良く評価するため、尿中に存在する芳香族アミン類レベルとその代謝物を知る。

III 方法

- ・ ヒト尿中の、タバコの煙に含まれる代表的芳香族アミン類であるアニリンおよび *o*-、*m*-、および *p*-トルイジンを同定し、定量した。

IV 結果

- ・ 喫煙者は $3.1 \pm 2.6 \mu\text{g}/24\text{h}$ のアニリンと $6.3 \pm 3.7 \mu\text{g}/24\text{h}$ の *o*-トルイジンを排泄した ($n=16$)。非喫煙者は $2.8 \pm 2.5 \mu\text{g}/24\text{h}$ のアニリンと $4.1 \pm 3.2 \mu\text{g}/24\text{h}$ の *o*-トルイジンを排泄した ($n=12$)。メタ-およびパラ-トルイジンは 11 名の喫煙者中の 2 名、および 9 名の非喫煙者中の 4 名に検出された。観察されたアニリンおよび *o*-トルイジン尿中量の個人内変動および個人間変動は比較的大きかった。

V 結論

- ・ 喫煙者と非喫煙者の尿中に存在する、測定対象化合物のレベルはほぼ同じであり、タバコの煙以外の発生源が尿中のアニリンおよびトルイジン類濃度に著しく寄与していることを示唆している。

「Bioassay of o-toluidine hydrochloride for possible carcinogenicity.」
(o-トルイジン塩酸塩の発がん性の可能性を調べるためのバイオアッセイ)

I 背景

- ・ o-トルイジン(CAS 636-21-5; NCIC02335)とその塩酸塩は染料の中間体であり、幾つかのアゾ、トリアリルメタン、硫黄、およびインジゴイド化合物を含む、数多い織物用染料の製造に使用される(英国染料染色学会、1971)。さらに、置換された o-トルイジンは数多くあり、染料の中間体として使用されている(英国染料染色学会、1971)。o-トルイジンは、写真用染料(スタンフォード研究所、1976)、ブドウ糖(Indriksons、1975)及びヘモグロビン(Ferretti ら、1971)の臨床検査用試薬、及びゴム製造用の抗酸化剤(スタンフォード研究所、1976)としても機能する。この化学物質は、米国内で 50 年以上も商業用途に使用されてきた(国際がん研究機関(IARC)、1974)。同化学物質について、米国内年間生産量は報告されていないが、米国へは 1976 年に 24,720lbs が輸入された(米国国際貿易委員会、1977)。

II 目的

- ・ 発がん可能性のある o-トルイジン塩酸塩のバイオアッセイを行った。

III 方法

- ・ F344 ラットと B6C3F1 マウスに飼料に被験物質を投与した。雌雄 50 匹ずつのラットを 1 群とし、3,000ppm または 6,000 ppm の o-トルイジン塩酸塩、及び雌雄 50 匹ずつのマウス群に 1,000ppm または 3,000 ppm の o-トルイジン塩酸塩を、いずれも第 101 週から第 104 週投与した。対照群は、雌雄 20 匹ずつの未処理ラット群及び雌雄 20 匹ずつの未処理マウス群で構成した。生存していたラット及びマウスは、すべて被験化学物質投与終了時に殺処分された。

IV 結果

- ・ 投与された雄および雌のラットおよびマウスの平均体重は対照より低く、用量に関連していた。雄と雌のラットの死亡率は用量に関連しておりバイオアッセイ終了時に比較的高かった。しかし、雄と雌のマウスの死亡率は試験物質の投与に有意に影響されなかった。ラットでは、試験物質の投与は雄と雌でいくつかのタイプの脾臓や他器官の肉腫、雄で腹腔または陰嚢の中皮腫、雌で膀胱の移行細胞がんを誘発した。o-トルイジン塩酸塩の投与はまた、雄の皮下組織の線維腫と線維腺腫、雌の乳腺の腺腫の発生率を増加させた。マウスでは雄の様々な部位で血管肉腫が誘発し、雌では肝細胞がんまたは腺腫が誘発した。

V 結論

- ・ 今回の条件下において、o-トルイジン塩酸塩は 1 つまたは複数のタイプの腫瘍発生率を

有意に増加させ、雄雌の F344 ラットおよび B6C3F1 マウスの両方で発がん性を示した。

「Bioassay of 5-Chloro-o-toluidine for Possible Carcinogenicity (CAS No. 95-79-4).」
(5-クロロ-o-トルイジンの潜在的発がん性を検出するバイオアッセイ (CAS No. 95-79-4
NCI-CG-TR-187))

I 背景

- ・ 芳香族アミンの中間染料である 5-クロロ-o-トルイジンは、染料製造業の労働者に膀胱がん発生率が高い(Anthony and Thomas, 1970; Wynder et al., 1963)ことから、National Cancer Institute のバイオアッセイの対象に選ばれた。芳香族アミンはこの発がんリスク上昇に関係する数種の化合物の一つである(Clayson and Garner, 1976)と考えられている。

II 目的

- ・ 5-クロロ-o-トルイジンの潜在的発がん性の検出に Fischer 344 ラットおよび B6C3F1 マウスを用いたバイオアッセイを行った。

III 方法

- ・ 2 種類の濃度の異なる 5-クロロ-o-トルイジンのいずれかを雌雄各 50 匹の Fischer 344 ラット群および B6C3F1 マウス群に餌投与した。雌雄各 20 匹のラットおよびマウスを対照群として試験に用いた。食餌性 5-クロロ-o-トルイジンの高濃度および低濃度について、ラットは 5000ppm と 2500ppm、マウスは 4000ppm と 2000ppm とした。ラットおよびマウスのそれぞれに 5-クロロ-o-トルイジンを 78 週間投与し、その後ラットは 26 週間の経過観察、マウスは 13 週間の経過観察を行った。

IV 結果

- ・ 5-クロロ-o-トルイジン投与濃度と雌雄マウスの死亡率に統計的に有意な正の関連が認められたが、雌雄ラットの死亡率に関連は認められなかった。全ての試験群で適切数の実験動物が遅発性腫瘍リスクに曝されるまで十分長く生存した。対照群と比べて、5-クロロ-o-トルイジンを投与した雌ラットおよび雌雄のマウスの平均体重減少は明らかであり、今回のバイオアッセイでこれら実験動物へ投与した 5-クロロ-o-トルイジン濃度は、最大許容濃度に近かったことを示している。5-クロロ-o-トルイジンを投与した雄ラットは、対照群と比べて平均体重の減少もなく、著しい死亡率の加速化もなく、肝脂肪変性以外に毒性兆候もなかったため、さらに高い食餌性濃度に対しても耐性を有した可能性がある。
- ・ 雄ラットに投与した 5-クロロ-o-トルイジン濃度と雄ラットの副腎の褐色細胞腫に統計的に有意な正の関連が認められた。しかし、フィッシャーの正確検定 (Fisher's exact test) による多重比較では、5-クロロ-o-トルイジンの低濃度および高濃度ともに有意ではなかった。その他の統計的検定で、雌雄ラットの腫瘍発生については、どの部位の腫瘍も投与量と腫瘍発生率に有意な正の関連が認められなかった。

- ・ 雌雄マウスの血管肉腫発生率と投与した 5-クロロ-*o*-トルイジン濃度に統計的に有意な正の関連が認められた。さらに、雌雄マウスの血管肉腫発生率は、5-クロロ-*o*-トルイジン高濃度投与群と対照群を比較したフィッシャーの正確検定でも有意であった。雌雄マウスの肝細胞がん発生率は、コクラン=アーミテージの傾向検定 (Cochran-Armitage Test) でも有意であり、正の関連を示した。雌雄マウスの 5-クロロ-*o*-トルイジン高濃度投与群と対照群を比較したフィッシャーの正確検定は有意であり、雌マウスの低濃度投与群と対照群の比較も有意であった。

V 結論

- ・ 本バイオアッセイ条件下では、5-クロロ-*o*-トルイジンは B6C3F1 マウスに対して発がん性があり、雌雄マウスに血管肉腫および肝細胞がんを誘発した。Fischer 344 ラットに対して、同化合物の発がん性に関する決定的な証拠は得られなかった。

「Monitoring of Aromatic Amine Exposures in Workers at a Chemical Plant With a Known Bladder Cancer Excess」

(膀胱がん発生率が過剰な化学工場の従業員における芳香族アミン類に対するばく露のモニタリング)

I 背景

- ・ 1991年4月、ニューヨーク州ナイアガラフォールズの化成品製造施設の労働者に過剰な膀胱がん発症が報告された。この工場ではアニリンと *o*-トルイジンの使用履歴があり、ゴム製品製造部門で従事していたことのある労働者 708 名にこの過剰症例は限定されていた。

II 目的

- ・ ゴム製品製造部門におけるアニリンと *o*-トルイジンへの現在のばく露を評価する目的で、環境および生物学的モニタリング調査を行った。

III 方法

- ・ 修正した OSHA の方法でアニリンと *o*-トルイジンの個人ばく露サンプリングを行った。作業前後（シフト前後）で尿のサンプルを回収し、 -70°C で保存した。塩基加水分解により、尿中のアセトアニリドや *N*-アセチル *o*-トルイジン、アニリンと *o*-トルイジンの代謝物を、もとの物質に変換した。この物質をアルカリ性尿から塩化ブチルに抽出し、次いで塩化ブチルから塩酸水溶液に逆抽出した。酸性抽出物の分割量を電量電気化学的検出器付きイオン相互作用逆相液体クロマトグラフィーで分析した。血液からヘモグロビン (Hb) を抽出し -70°C で保存した。アニリンおよび *o*-トルイジン、4-アミノビフェニル (4-ABP) との付加物の測定のため、沈殿 Hb を内標準物質の存在下で 0.1M 水酸化ナトリウムに溶解し、加水分解物をヘキサンで抽出し、ペンタフルオロプロピオン酸無水物で誘導体化し、負化学イオン化法により GC/MS 分析した。

IV 結果

- ・ ゴム製品部門に従事しアニリンと *o*-トルイジンへばく露した可能性のある労働者 64 人のうちの 46 人と、アニリンと *o*-トルイジンを使用、製造しない他部門で従事した労働者 52 人のうち 27 人の合計 73 人について、アニリンと *o*-トルイジンと Hb 付加物のデータを得、ばく露労働者のグループのうち 28 人について個人ばく露サンプリングのデータを得た。個人ばく露測定値ではアニリンと *o*-トルイジンの気中濃度が OSHA の職場許容限界を十分下回っていた。しかし、ばく露労働者の尿中のアニリンと *o*-トルイジンのレベルは、対照の無ばく露労働者よりかなり高かった。最も顕著な差はシフト後の尿中 *o*-トルイジンレベルの平均値が、ばく露無しで $2.8\mu\text{g/L}$ (標準偏差 $1.4\mu\text{g/L}$) に対し、ばく露労働者で $98.7\mu\text{g/L}$ (標準偏差 $119.4\mu\text{g/L}$) であった ($P=0.0001$)。ばく露労働者のアニリン、*o*-トルイジンの Hb 付加物レベルの平均は、対照のばく露無労働者より有

意に高かった ($P=0.0001$)。工程での汚染物の可能性がある 4-ABP の付加物レベルは、3 人のばく露労働者でばく露無労働者の範囲を超えていたが、平均では有意に高くなかった ($P=0.48$)。

V 結論

- ・ 付加物のデータは、現在の労働者の σ -トルイジンへのばく露はアニリンへのばく露をかなり超え、また 4-ABP へのばく露は起こったとしても広くはないことを示唆している。これらのデータから、 σ -トルイジンへの職業ばく露は、アニリンや 4-ABP へのばく露も除外できないが、この工場のゴム製品部門の労働者に見られた膀胱がんの過剰発症に対する最も可能性の高い原因であることが結論として導かれる。

「Percutaneous absorption of aromatic amines in rubber industry workers: impact of impaired skin and skin barrier creams」

(ゴム産業の従業員における芳香族アミン類の経皮吸収: 損傷のある皮膚と肌荒れ防止クリームの影響)

I 背景

- ・ 数種類の芳香族アミン類 (AA) が、膀胱がんを引き起こす可能性があり、作業場における職業衛生上の問題となっている。しかし、損傷した皮膚を通じた化学物質の経皮吸収、ならびに、体内ばく露を低減させるための皮膚保護手段の有効性についてはまだほとんど知られていない。

II 目的

- ・ ゴム製品を製造している従業員における、AA の体内ばく露に対する皮膚の状態と皮膚保護手段の影響を判断することにある。

III 方法

- ・ 職場でアニリンと *o*-トルイジンにばく露している 51 名の従業員を調査の対象とした。作業場条件、皮膚のリスクファクターと人体保護具の使用について、自己記入式アンケートを用いて評価した。手と前腕の皮膚を、臨床検査により調査した。アニリンと *o*-トルイジンに対するばく露を、周囲の大気および生体モニタリング (尿サンプルとヘモグロビン附加物の分析) によって評価した。

IV 結果

- ・ 紅斑のある従業員 (73%) におけるヘモグロビン-AA-附加物レベルは、健常な皮膚の従業員に比べ有意に高かった ($p < 0.04$) (平均値: アニリン 1150.4 ng/L 対 951.7/L、*o*-トルイジン 417.9 ng/L 対 118.3 ng/L)。多重線形回帰分析の結果、手袋を着用した場合には、体内ばく露が有意に低下することが明らかとなった。肌荒れ防止クリームを頻繁に使用すると、AA に対する体内ばく露レベルが高くなった ($p < 0.03$)。ただし、作業場で、スキンケアクリームを使用すると、体内ばく露が低下する結果となった ($p < 0.03$)。これらの知見から、従業員の体内ばく露は、基本的には、経皮摂取から生じていることが確認された。

V 結論

- ・ 健常な皮膚の従業員に比べ、皮膚に損傷のある従業員では、AA に対する体内ばく露が有意に高いことが本研究で実証された。日常的に手袋を着用した場合には、体内ばく露が効率的に低下した。その一方で、肌荒れ防止クリームの使用量が増えると、AA の経皮摂取も増える。スキンケアクリームは、皮膚の再生を促し、経皮摂取を低減させると考えられる。