

# DMW Deutsche Medizinische Wochenschrift

## 日本語翻訳版

平成3年10月7日(隔週月曜日発行)第13巻第18号  
昭和54年8月30日第三種郵便物認可  
ISSN 0389-7753

18 第13巻  
1991.10.7  
〈ドイツ語版 116Jg. Nr.37/38〉

### 編集委員

P. C. Scriba, München  
W. Siegenthaler, Zürich  
A. Sturm, Herne/Bochum

F. Kümmerle, Mainz  
R. Augustin, Stuttgart  
W. Kuhn, Stuttgart

Nr.37	原	著	Nr.38
脾嚢胞	1269	二次性心筋肥大における左心室流出路の動的閉塞の誘発	1305
二重超音波検査法による肝硬変患者の門脈圧亢進の診断	1275		
	<b>短</b>	<b>報</b>	
急速に進行して白血球静止症候群と脳梗塞を起こした慢性リンパ性白血病の1例	1281	成人における回腸結腸重積症	1314
心房中隔の脂肪腫様肥大	1286	再発性低血糖症と乳酸アシドーシスを伴う非Hodgkinリンパ腫	1318
		長期メチセルジド療法の副作用としての胸膜線維症	1323
	<b>あたらしい診断と治療</b>		
白血球うっ滞症候群	1290	de Quervain亜急性甲状腺炎の診断と治療	1327
	<b>展</b>	<b>望</b>	
ウロジラチン	1296	4-クロロ-o-トルイジンによる膀胱がん	1332

Mediquiz



# 展 望

DMW 日本語翻訳版13(1991), 1332-1335 ©デー・エム・ペー・ジャパン

## 4-クロロ-*o*-トルイジンによる膀胱がん

M. J. Stasik

Institut für Arbeits- und Sozialmedizin (Direktor: Prof. Dr. H. Konietzko) der Universität Mainz

色素製造工業で使用される芳香族アミンによりひき起こされた膀胱がんをはじめて記載したのは100年前, Frankfurtの外科医 Rehn(40)であった。Rehnは, 彼が治療していた患者3例において職場での芳香族アミンの長期的曝露と膀胱がん発生の間の因果関係をはじめて発見した者として知られている。

最初はアニリン自体が発がん物質であると考えられた。しかしすでに1898年に Leichtenstern(23)が DMW 誌で, 副次産物である多環式アミンの2-ナフチラミンが本来の発がん物質であると指摘した。最近になってこの正しさが証明された。

職業病としての膀胱がんが多環式(多核)芳香族アミン(2-ナフチラミン, ベンチジン, 4-アミノジフェニール)によってのみひき起こされるという学説が長い間正しいものとみなされてきたが, これは Hueperら(17)の実験的パイオニア研究, Caseら(7)の疫学的研究成績および Melickら(28)の研究に基づいている。他の化学的発がん物質は当初発見されなかった。

環状(単核)芳香族アミンである4-クロロ-*o*-トルイジン(図1)も膀胱がんをひき起こしうることが証明されたのはごく最近である(43)。

### 工業的利用

1870年にはじめて Beilstein と Kuhlberg により合成された4-クロロ-*o*-トルイジン(4-COT)は, 1927年以降ドイツで工業的規模で液状の“真紅のTR塩基”もしくは塩化水素として製造され(18), 繊維用染料, 色素, 農薬(ク

ロロジメホルム)の製造用一次生産物であった。ヒト, 動物および植物でその主要代謝産物である4-COTに変換されるクロロジメホルムは1966年以来, 野菜, 果物, ブドウ酒, 米, 綿花の栽培における殺虫剤として多数の国で(スイスと西ドイツを除く)使用されてきた(19)。

われわれの研究(43)に基づき, 世界食糧機構(FAO)は1987年に, クロロジメホルムもしくはその4-COT残留物が食糧中に現われるような場所にはクロロジメホルムを使用しないよう勧告した(12)。綿花栽培にはその後も使用されている。

### 動態学

4-COTの腹腔内注射後の半減期はラットでは16.5時間である(15)。尿中には4-COTの2種の代謝産物である5-クロロアントラニール酸と4-クロロ-2-メチルアセトアニリドが証明された。4-COTと5-クロロアントラニール酸は結合してグルクロン酸化合物と硫酸塩になる(21, 22)。Hillら(14)は*in vitro*で2種の顆粒体4-COT代謝産物, すなわち5-クロロ-2-N-ヒドロキシルアミノトルオールと4,4'-ジクロロ-2,2'-ジメチルアゾベンゾールを発

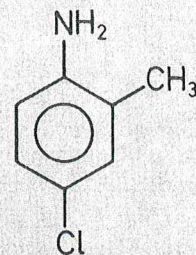


図1 4-クロロ-*o*-トルイジン。

Harnblasenkrebs durch 4-Chlor-*o*-toluidin

Dtsch. med. Wschr. 116(1991), 1444-1447

表1 Lutz(24,25)による共有結合指数(CBI).

$$\text{CBI} = \frac{\text{DNA 破壊量}}{\text{投与量}} = \frac{\text{dpm 結合物質/mgDNA}}{\text{dpm 投与物質/kg 体重}} \cdot 309 \cdot 10^6$$

見した。前者は反応性代謝産物とみなされ、その証明には化学的発がん物質の一般的概念が妥当する(29,30)。マウスやラットを使った実験では(4,14), 4-COTは*in vivo*で肝細胞のDNAに結合することが明らかになった。マウスとラットの両方でDNA付加物が認められ、これは化学的発がん物質が大分子と反応し、DNAの核酸塩基と不可逆的に(共有結合で)結合することによって生じる。Lutz(25,26)による共有結合指数(CBI:表1)は220単位となる(アニリンは14.2単位)。4-COTとの結合はラットのヘモグロビンでも報告されている(36)。

## 毒性

**in vitro研究** 純粋の4-COTは*Salmonella typhimurium* TA1535において用量相関性の突然変異誘発作用を示した(39)。*Salmonella typhimurium* TA98とTA100では代謝活性化後の4-COT-HCl(11,50)が様々な*Escherichia coli*菌株においてたとえ代謝活性化されなくても強い突然変異誘発作用を示した(39)。体重1kgあたり200mgという1回の経口投与量でマウスの睪丸におけるDNA産生が阻害された。すなわち<sup>3</sup>H-チミジンが約25%だけ取り込まれた(41)。

**動物実験** 短期実験では4-COT-HClの腹腔内投与後にマウス(雄/雌)におけるLD<sub>50</sub>(動物の50%が死亡する投与量)は720mg/kgと680mg/kgであり、ラット(雄/雌)では560mg/kgと700mg/kgである。長期飼育実験では雄と雌のマウスではおもに脾、皮下組織および腹膜下脂肪組織の血管肉腫および血管腫が現われた(11,16,35,48)。

比較対照研究では低用量の4-COTは*o*-トルイジンより多く血管腫を発生させた(48)。これに対し、ラットではおもに良性のヘパトームを誘発するだけであると報告されている(11)。

**ヒトにおける急性中毒** 急性中毒は特に4-COT製造および4-COT処理に従事している場合が報告されている(8,13,20,27,33,42,44)。その場合、1回の皮膚接触もしくはきわめて短時間の4-COT吸入で中毒症状が生じたことが目についた(8,13,27,44)。

臨床的には主として顕微血尿もしくは肉眼による血尿を

伴う尿路症状がみられた(8,13,27,44)。血尿が初発症状となることが多かった。さらに、排尿障害、頻尿、下腹痛、膀胱機能低下などが現われた。症例の90%以上で内視鏡により潰瘍形成、壊死、出血および浮腫を伴う出血性膀胱炎が認められ(2,27,44)、これは3例で生検で確診された(13)。したがって出血性膀胱炎は急性中毒の主要症状である。

これに対し、他の芳香族アミンの中毒の典型的症状であるチアノーゼを伴うメトヘモグロビン血症は中毒の半数の症例でしか診断されなかった(44)。

3例の労働者の尿中の4-COT濃度は曝露後1.25mg/l, 3.75mg/l, 4.16mg/lであり(13)、他の2例の労働者では曝露後12時間と48時間後に1.7mg/lと2.1mg/lであった(44)。

## 膀胱がんの疫学

4-COTの発がん作用について多数の疫学的研究が行われた(37,38,43,45,47,49)。スイスとアメリカの2つの比較的初期の研究では4-COT製造に従事している労働者に膀胱がんリスク上昇はみられなかったが、消化管および気道の悪性腫瘍による死亡率上昇は認められた(38,47)。

われわれは1929~1982年に4-COTの製造および処理作業に従事していた労働者335例を対象にコホート研究を行ったところ、やはり膀胱がんは1例も診断できなかったが、他の部位の悪性腫瘍5例を診断した(5,45)。

これら5例は全例が、1970年以前に4-COT製造工場働いていた被験者116例の群に属していた。それらの工場では4-COTおよびその前駆物質に対する曝露亢進があったと推測される。曝露については当時は測定は行われなかった。

その後数年間にこのサブグループの労働者2例が膀胱がん罹患したので、1970年以前に本作業に従事していた被験者116例に限定した追跡調査を開始し、1983年1月から1986年6月までこれを行った。この調査で8例の膀胱がんが検出された(43)。その後膀胱がん罹患した患者では1970年以前に有害物質負荷が高かった期間は1.5~20(平均14)年であった。2例では腫瘍発生の4年前と14年前に4-COT誘発性出血性膀胱炎が生じていた。Currie(8)は、急性4-COT中毒の3年後にすでに膀胱がんを診断している。

そのほかに、上述の8例では潜伏期間は17~38(平均27.5)年であった。したがって潜伏期間は、18~45年の変動を

- 15 Holdiness, M. R., L. R. Morgan jr.: High-performance liquid chromatographic analysis of 5-chloroaminotoluene in rats. *J. Chromatogr.* 278 (1983), 193.
- 16 Homburger, F., G. H. Friedell, E. K. Weisburger, J. H. Weisburger: Carcinogenicity of simple aromatic amine derivatives in mice and rats. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 22 (1972), 280 (Abstract).
- 17 Hueper, W. S., F. H. Wiley, H. D. Wolfe: Experimental production of bladder tumors in dogs by administration of  $\beta$ -naphthylamine. *J. industr. Hyg.* 20 (1938), 46.
- 18 International Agency for Research on Cancer: Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man 16 (IARC: Lyon 1978), 277.
- 19 International Agency for Research on Cancer: Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans 30 (IARC: Lyon 1983), 61.
- 20 Kimbrough, R. D.: Human health effects of selected pesticides, chloraniline derivatives. *J. environ. Sci. Hlth* 15 (1980), 977.
- 21 Knowles, C. O., A. K. Sen Gupta: N'-(4-chloro-*o*-tolyl)-N,N-dimethylformamide-<sup>14</sup>C (galecron) and 4-chloro-*o*-toluidine-<sup>14</sup>C metabolism in the white rat. *J. econ. Entomol.* 63 (1970), 856.
- 22 Knowles, C. O.: Metabolism of two acaricidal chemicals, N'-(4-chloro-*o*-tolyl)-N,N-dimethylformamide (chlorphenamide) and *m*-((dimethylamino)methylene) aminophenyl methylcarbamate hydrochloride (formetanate). *J. agricult. Food Chem.* 18 (1970), 1038.
- 23 Leichtenstern, O.: Über Harnblasenentzündung und Harnblasengeschwülste bei Arbeitern in Farbfabriken. *Dtsch. med. Wschr.* 45 (1898), 709.
- 24 Lutz, W. K.: In vivo covalent binding of organic chemicals to DNA as a quantitative indicator in the process of chemical carcinogenesis. *Mutation Res.* 65 (1979), 289.
- 25 Lutz, W. K.: Quantitative evaluation of DNA binding data for risk estimation and for classification of direct and indirect carcinogens. *J. Cancer Res. clin. Oncol.* 112 (1986), 85.
- 26 Lower, G. M.: N-acetyltransferase phenotype and risk in industrial urinary bladder cancer. Approaches to high risk groups. In: Deichmann, W. B. (Ed.): *Toxicology and Occupational Medicine* (Elsevier: North Holland-New York-Amsterdam-Oxford 1979).
- 27 Lyons, J. S.: Hematuria in workmen in aniline dye industry due to 5-chloro-*o*-toluidine. *J. Urol. (Balt.)* 58 (1947), 277.
- 28 Melick, W. F., H. M. Escue, J. J. Naryka, R. A. Mezera, E. P. Wheeler: The first reported cases of human bladder tumors due to a new carcinogen - xenylamine. *J. Urol. (Balt.)* 74 (1955), 760.
- 29 Miller, J. A.: Carcinogenesis by chemicals. An overview. *Cancer Res.* 30 (1970), 559.
- 30 Miller, J. A., E. C. Miller: Some historical aspects of N-arylcarcinogens and their metabolic activation. *Environ. Hlth Persp.* 49 (1983), 3.
- 31 Miller, M. E., W. A. Garland, B. H. Min, B. T. Ludwig, R. H. Ballard, R. H. Levy: Clonazepam acetylation in fast and slow acetylators. *Clin. Pharmacol. Ther.* 30 (1981), 343.
- 32 Mitteilung XXIII der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG: Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (Verlag Chemie: Weinheim 1987).
- 33 Morgan, L. R., L. E. Gillen: Hemorrhagic cystitis produced by chlordimeform. *Fed. Proc.* 41 (1982), 6089 (Abstract).
- 34 Mostofi, F. K., L. H. Sobin, H. Torloni: Histological typing of urinary bladder tumours (World Health Organization: Geneva 1973).
- 35 National Cancer Institute: Bioassay of 4-chloro-*o*-toluidine hydrochloride for possible carcinogenicity. Technical Report Series No. 165 (DHEW Publication: Bethesda 1979), 1721.
- 36 Neumann, H. G.: Haemoglobin binding in control of exposure to and risk assessment of aromatic amines. In Bartsch, H., K. Hemminki, I. K. O'Neill (Ed.): *Methods for Detecting DNA Damaging Agents in Humans. Applications in Cancer Epidemiology and Prevention* (IARC Scientific Publications: Lyon 1988), 157.
- 37 Norpoth, K., M. Heger: 4-Chlor-*o*-toluidin als wahrscheinliche Ursache von 5 Erkrankungen nach Ziffer 1301 BeKV. *Verh. dtsh. Ges. Arbeitsmedizin* 29 (1989), 57.
- 38 Ott, M. G., R. R. Langner: A mortality survey of men engaged in the manufacture of organic dyes. *J. occup. Med.* 25 (1983), 763.
- 39 Rashid, K. A., C. D. Ercegovich, R. O. Mumma: Evaluation of chlordimeform and degradation products for mutagenic and DNA-damaging activity in salmonella typhimurium and escherichia coli. *J. environ. Sci. Hlth* 19 (1984), 95.
- 40 Rehn, L.: Blasengeschwülste bei Fuchsin-Arbeitern. *Arch. klin. Chir.* 50 (1895), 588.
- 41 Seiler, J. P.: Inhibition of testicular DNA synthesis by chemical mutagens and carcinogens. Preliminary results in the validation of a novel short term test. *Mutation Res.* 46 (1977), 305.
- 42 Stasik, M. J.: Differentialdiagnose der Hämaturie. *Dtsch. med. Wschr.* 107 (1982), 77.
- 43 Stasik, M. J.: Carcinomas of the urinary bladder in a 4-chloro-*o*-toluidine cohort. *Int. Arch. occup. environ. Hlth* 60 (1988), 21.
- 44 Stasik, M. J.: 4-Chloro-*o*-toluidine. An etiological agent in the induction of bladder cancer and hemorrhagic cystitis among industrially exposed workers (23rd International Congress on Occupational Health: Montreal 1990).
- 45 Stasik, M. J., H. J. Lange, K. Ulm, F. Schuckmann: A historic cohort study of 4-chloro-2-methylaniline workers (MEDICHEM-Symposium: Bahia 1985).
- 46 Statistisches Amt des Saarlandes: Morbidität und Mortalität an bösartigen Neubildungen im Saarland 1983. In: *Jahresbericht des Saarländischen Krebsregisters (Saarbrücken 1985)*, 129.
- 47 Uebelin, F., A. Pletscher: Ätiologie und Prophylaxe gewerblicher Tumoren in der Farbstoffindustrie. *Schweiz. med. Wschr.* 84 (1954), 917.
- 48 Weisburger, E. K., A. B. Russfield, F. Homburger, J. H. Weisburger, E. Boger, C. G. Van Dongen, K. C. Chu: Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. *J. environ. Pathol. Toxicol.* 2 (1978), 325.
- 49 Xue, S., F. Li, X. Jiang, M. Wang, Z. Zhou, Y. Wang: The risk assessment of occupational exposure to chlordimeform (23rd International Congress on Occupational Health: Montreal 1990).
- 50 Zimmer, D., J. Mazurek, G. Petzold, B. K. Bhuyan: Bacterial mutagenicity and mammalian cell DNA damage by several substituted anilines. *Mutation Res.* 77 (1980), 317.

Dr. M. J. Stasik  
 Institut für Arbeits- und Sozialmedizin  
 der Universität  
 Obere Zahlbacher Straße 67  
 W-6500 Mainz