ベンジジンおよび β ナフチルアミン曝露者 における癌死亡についての疫学調査

Cancer Mortality of Male Workers Exposed
to Benzidine and/or β -Naphthylamine

大阪府立成人病センター調査部

森 永 謙 二

大阪府立公衆衛生研究所労働衛生部*

由 谷 聰 至

関西医科大学公衆衛生学教室

原 一 郎

Kenji Morinaga

Department of Field Research, The Center for Adult Diseases, Osaka

Satoshi Yutani

Department of Occupational Health, Osaka Prefectural Institute of Public Health, Osaka

Ichiro Hara

Department of Public Health, Kansai Medical University, Osaka

The risk of cancer was analysed in a cohort of 604 male workers who had been engaged in manufacturing and/or handling benzidine and/or beta-naphthylamine during the period 1945-71 at two factories located in the city of Osaka. The cohort was followed up from 1 January 1970 to the date of death or 31 December 1986. The mean follow-up time was 16.1 years. A total of 84 deaths was found compared with 112.66 expected based on the mortality of the Osaka population. Thirty-six were found to be dead of malignant neoplasms; 9 stomach, 2 colon, 1 rectum, 3 liver, 1 bile duct, 1 pancreas, 1 maxillary sinus, 6 lung, 8 bladder, and 2 ureter neoplasms as well as 1 case of myeloid leukemia. Seven cases were ascertained on death certificates as neoplasms of uncertain behaviour, all of which were tumors of genitourinary organs except for one case of brain tumor. Cancers of genitourinary organs and tumors of uncertain behaviour showed statistically significant increased standardized ratios (SMR=12.20, 4.89). The mean age of death of those having genitourinary organs including cancer was 59 years old, and the latent period between the first exposure and the occurrence of the disease was 19.7 years on average. Non-significant increased risks of cancers of the colon, rectum, liver and lung were observed among the workers exposed to benzidine. Among the 7 histologically confirmed cases of these cancers, there were 2 adenocarcinomas of the lung, 1 adenocarcinoma of the rectum, 2 hepatocellular carcinoma and 1 adenocarcinoma of the bile duct. Seven patients with genitourinary tumors were found to have died of other primary cancers.

*現在 関西女子短期大学

Key words: Retrospective cohort study, Standardized mortality ratio, Occupational cancer, Bladder tumor, Benzidine, β -Naphthylamine

後ろ向きコホート調査, 標準化死亡比, 職業癌, 膀胱癌, ベンジジン, β -ナフチルアミン

はじめに

ベンジジンおよび β -ナフチルアミンがヒトに膀胱をはじめとする尿路系に癌をひきおこすことは、すでによく知られている¹⁻³⁾ことであり、本邦でも症例報告⁴⁻⁷⁾や、疫学調査の成績もみられる⁸⁾が、尿路系以外の部位の癌について検討した疫学調査やコホート調査は欧米でも数少なく⁹⁻¹¹⁾、わが国においては、これまで報告されていない。さらにまた、近年これらの物質の曝露を受け、尿路系の癌に罹患した患者のなかから、さらに別の癌(重複癌)の発生が問題となってきた¹²⁻¹⁷⁾。

今回、我々は大阪にある2つの染料製造工場でベンジジンおよび β -ナフチルアミンの製造並びに取扱いに従事していた男子従業員(退職者を含む)を対象としたコホート調査を実施したので、これら対象者における癌死亡の成績について報告する。

対象および方法

1978年に、ベンジジンおよび β -ナフチルアミンを製造・使用していた大阪市内の2工場より上記2物質の取扱いに従事したことのある労働者(死亡者、退職者を含む)名簿の提供を受けた。工場から提出された名簿には、曝露対象者の氏名、生年月日、曝露開始年月、主たる関連業務(製造もしくは取扱い)が記載されており、A工場男253人、女6人、B工場男618人、女10人であった。今回対象としたのは、そのうち1945年以降にはじめて曝露を受け、1970年末現在で生存が確認されている男子従業員でA工場206人、B工場588人の計794人である(退職者A工場100人、B工場37人を含む)。なお、これら以外に曝露開始年月が不明の退職者がA工場に40名いたが、これらは今回の追跡対象から除外した。また、曝露開始時期で月が不明のもの8人については便宜上6月として取り扱った。

生死の確認については、後日あらためて企業並びに組合の協力を得て、対象者の現住所を把握し、それらのものについては住民票照会を1983年10月から12月と1989年12月から翌年1月の2回にわたって実施した。死亡者については法務省の許可を得(法務省民第1877号)、死亡

診断書の写しから原死因を同定し、WHO国際疾病分類第8版^{18,19)}に従って分類した。さらに、癌死亡者については大阪府がん登録の資料より、癌の組織型の情報も収集した(大阪府医師会承認番号第830205号)。

観察開始は1970年初頭もしくはこれら当該物質の曝露開始年月がそれ以降のものについては曝露開始年月を、観察終了は1986年12月末日とした。この観察期間内の死亡者については死亡年月日まで年を計算した。住所不明のため追跡不能のものについては、対象から除外した場合と、含めた場合との2通りについて年を計算したが、曝露種類別等詳細な検討については、対象から除外した場合のみの結果を示す。なお、含めた場合の年数の算出については、住民票照会を実施し転居等の理由で所在地の不明が判明した年月日まで、また、当初より住所が判明していないものも、第1回照会時期の1983年10月15日まで生存しているものとした。

全死因および主要死因別標準化死亡比(観察値/期待値)の算出についてはMonsonのコンピュータ・プログラム²⁰⁾を用いた。期待値には1970~1974年、1975~1979年、1980~1984年、には同期間の大阪府住民の主要死因別年齢階級別死亡率²¹⁾を、1985~1987年については1980~1984年の同死亡率を用いた。

結 果

1986年12月31日現在の生死の状況をTable 1に示す。当初より対象者の現住所が不明であったものは、A工場

Table 1 Number of persons, person-years and their follow-up status.

Follow-up status	Factory A	Factory B	Total
Traced alive	163	356	519
Traced diseased	27	57	84
Unknown vital status			
Lost to follow-up	15	118	134
Unknown of address	1	56	57
Total	191 [206]	413 [588]	604 [794]
Person-years	3086.5 [3274.8]	6622.1 [8856.3]	9708.6 [12130.9]

[]: including cases with unknown vital status

1人, B工場57人の計58人で, 住民票照会の過程で現住所が不明となったものはA工場14人, B工場118人の計132人であった。

生死不明者をのぞいた観察対象者の曝露開始時期を

Table 2に示す。1955～1959年の間が最も多く219人(36.3%), ついで1945～1949年の157人(26.0%で, この期間で6割強を占めている。

Table 3に死亡者の原死因(ICD8)を示す。悪性新生

Table 2 Total number of persons by age and year of first exposure.

Age/Year	1945～	1950～	1955～	1960～	1965～	1970～	Total
15～19	9	47	8	11	5	1	81
20～24	14	44	8	11	12	2	91
25～29	40	36	14	14	19	3	126
30～34	46	47	8	12	11	6	130
35～39	28	26	16	8	12	3	93
40～44	12	15	9	7	8	1	52
45～49	8	4	4	3	1	0	20
50～54	0	0	0	4	2	2	8
55～59	0	0	0	0	2	1	3
Total	157	219	67	70	72	19	604

Table 3 Classification of causes of deaths among the whole cohort.

Classification of disease (ICD 8)		A factory	B factory	Total
	All causes (001-999)	27	57	84
II	Neoplasms (140-239)	15	28	43
	Malignant neoplasms (140-208)	14	22	36
	Stomach cancer (151)	0	9	9
	Colon cancer (153)	1	1	2
	Rectum cancer (154)	1	0	1
	Liver cancer (155, 1978)	1	2	3
	Bile duct cancer (156)	0	1	1
	Pancreas cancer (157)	0	1	1
	Maxillary sinus cancer (160)	1	0	1
	Lung cancer (162)	2	4	6
	Bladder cancer (188)	4	4	8
	Kidney and other urinary cancers (189)	2	0	2
	Myeloid leukemia (205)	1	0	1
	Neoplasm of uncertain behaviour (230-238)	1	6	7
	Neoplasm of genitourinary organs (236)	1	5	6
	Neoplasm of nervous system (237)	0	1	1
VII	Diseases of the circulatory system (390-459)	4	19	23
	Ischaemic heart disease (410-414)	1	7	8
	Heart failure (428)	1	6	7
	Cerebrovascular disease (430-438)	2	3	5
	Others	0	3	3
VIII	Diseases of the respiratory system (460-519)	1	2	3
IX	Diseases of the digestive system (520-579)	1	5	6
	Chronic liver disease and cirrhosis (571)	1	5	6
X	Diseases of the genitourinary system (580-629)	1	1	2
XVI	Symptoms, signs and ill-defined conditions (780-799)	2	0	2
XVII	Injury and poisoning (800-999)	2	1	3
	Unknown cause of death	1	1	2

物 (140-209) による死亡は35例で全死因の41.7%を占めた。そのうち膀胱を含む腎尿路系の悪性腫瘍は10例、性質不詳の新生物による死亡 (ICD8: 230-239) 7例のうち6例が尿路系新生物 (ICD8: 237) であったことから、両者を合わせた腎尿路系の新生物による死亡は16例で全死因の13.1%であった。

全死者84例の平均死亡年齢は61.7 (標準偏差10.7, 33~82歳) および尿路系腫瘍 (癌も含む) による死亡16例の平均死亡年齢は59歳 (標準偏差10.8, 38~79歳) である。これらの年代別年齢階級別死亡数を Table 4 に示す。全死因では1975~1979年の間が最も多く38人 (45.2%), ついで1980~1984年の23人 (27.4%) であった。これに対し癌も含む尿路系腫瘍による死亡者は1975~1979年が最も多く10人であったが、ついで1970~1974年の4

人であり、1980年以降は2人であった。

全死因および主な死因の標準化死亡比 (観察値/期待値) を Table 5 に示す。生死不明を除いた場合の全死因のそれは0.75, 含めた場合では0.67となった。統計学的に有意の差を示した過剰死因は尿路系の悪性新生物の12.20, 11.24と性状不詳の新生物の4.89, 4.38のみであった。

以下、生死不明を除いて観察した成績について述べる。

工場別にみると、全死因ではA工場、B工場の両者に標準化死亡比に大きな差はみられなかったが、B工場の方が少し低い値を示していた。悪性新生物ではB工場では低く、他方A工場では性質不詳の新生物による死亡が1例なのに対し、B工場では6例と多かった (Table 6)。

Table 4 Deaths by age and year for all causes of deaths.

Age/Year	1970~74	1975~79	1980~84	1985~86	Total
30~34	1	0	0	0	1
35~39	2 (1)	1	0	0	3 (1)
40~44	0	3 (1)	0	0	3 (1)
45~49	0	2	2 (1)	0	4 (1)
50~54	1 (1)	6 (1)	2	2 (1)	11 (3)
55~59	1	4 (2)	4	1	10 (2)
60~64	2 (2)	7 (2)	4	2	15 (4)
65~69	1	12 (2)	3	7	23 (2)
70~74	0	1 (1)	3	2	6 (1)
75~79	0	1 (1)	3	2	6 (1)
80~84	0	0	2	0	2
Total	7 (4)	38 (10)	23 (1)	16 (1)	84 (16)

() indicates the number of deaths from genitourinary tumors

Table 5 Standardized mortality ratio for main causes of deaths in the whole cohort.

Causes of death	ICD8	Obs.	SMR1	SMR2
			Obs./Exp.	Obs./Exp.
All causes	001-999	84	0.75	0.67
All malignant neoplasms	140-209	35	1.01	0.92
Stomach cancer	151	9	0.70	0.64
Colon/rectum cancer	153-154	3	1.31	1.18
Liver cancer	155, 1978	4	0.86	0.76
Lung cancer	162	6	1.07	0.99
Urinary organ cancer	188-189	10	12.20**	11.24**
All tumors of U.B.*	230-239	7	4.89**	4.38**
All circulatory diseases	390-459	26	0.65	3.10
Unknown		2		

Obs.: Observed deaths, SMR=Obs./Expected deaths, SMR1; calculated for only cases with known vital status, SMR2; calculated for cases including those with unknown vital status, *U.B.: Uncertain behaviour ** $p < 0.01$

Table 6 Standardized mortality ratio for main causes of deaths for 2 factories.

Causes of death	ICD 8	Factory A		Factory B	
		Obs.	SMR	Obs.	SMR
[Number of persons]		[191]		[413]	
All causes	001-999	27	0.81	57	0.72
All malignant neoplasms	140-209	13	1.31	22	0.89
Stomach cancer	151	0	0	9	0.99
Colon/rectum cancer	153-154	2	2.94	1	0.62
Liver cancer	155, 1978	1	0.76	3	0.90
Lung cancer	162	2	1.24	4	1.01
Urinary organ cancer	188-189	4	28.32**	4	6.78**
All tumors of U.B.*	230-239	1	2.38	6	5.93**
All circulatory diseases	390-459	5	0.42	19	0.69
Unknown		1		1	

Obs.: Observed deaths, SMR=Obs./Expected deaths, *U.B: Uncertain behaviour ** $p < 0.01$

曝露濃度に関する情報はえられていないが、製造工程に従事していたものは、当然取扱い業務に従事していたものに比べて高濃度曝露の影響を受けているものと推測される。そこで製造工程に従事していたことのあるものについてのみ、ベンジジンおよびβナフチルアミンの両者の曝露をうけたもの55人、ベンジジンのみの曝露を受けたもの155人、βナフチルアミンのみ曝露を受けたもの91人について解析を行った。ベンジジンのみ曝露群では全死因の標準化死亡比は1.0を上回るとともに、観察死亡数が小さいために統計学的には有意の差を示してはいないが、結腸・直腸癌および肺癌もそれぞれ3.39, 2.18と高かった。また、ベンジジンとβナフチルアミンの両

者の曝露を受けた群で肝癌も4.48と高かった。βナフチルアミン曝露群では尿路系の癌以外に2.0以上の標準化死亡比の値を示す部位はなかった (Table 7)。

尿路系の腫瘍 (癌を含む) による死亡16例のうち、死亡診断書に膀胱癌 (ICD8: 188) の記載がなされていたのは8例、尿管癌 (ICD8: 189) が2例、膀胱腫瘍 (ICD: 2376) と記載されていたのが5例、腎盂腫瘍 (ICD: 2374) と記載されていたのが1例であった。膀胱・尿管癌の記載のあった10例のうち8例は移行上皮癌であった (組織型不明2例)。膀胱・腎盂腫瘍の記載のあった6例については組織型についての情報はえられなかった。これらの腫瘍の潜伏期間 (曝露開始から腫瘍診断までの年月) は

Table 7 Standardized mortality ratio for main causes of death by 3 groups; those engaged in manufacturing both benzidine and beta-naphthylamine, benzidine only, and beta-naphthylamine only.

Causes of death	ICD 8	B and BNA		B only		BNA only	
		Obs.	SMR	Obs.	SMR	Obs.	SMR
[Number of persons]		[55]		[155]		[91]	
All causes	001-999	10	0.85	32	1.10	19	0.87
All malignant neoplasms	140-209	5	1.42	13	1.48	8	1.17
Stomach cancer	151	1	0.76	3	0.92	2	0.78
Colon/rectum cancer	153-154	0	0	2	3.39	0	0
Liver cancer	155, 1978	2	4.48	1	0.81	0	0
Lung cancer	162	0	0	3	2.18	2	1.73
Urinary organ cancer	188-189	2	25.00**	3	14.29**	2	11.76
All tumors of U.B.*	230-239	1	7.14	5	13.40**	0	0
All circulatory diseases	390-459	2	0.45	5	0.50	10	1.25
Unknown		0		1		1	

Obs.: Observed deaths, SMR=Obs./Expected deaths, B: benzidine, BNA: beta-naphthylamine, *U.B: Uncertain behaviour ** $p < 0.01$

Table 8 Deaths from tumors of the kidney and other urinary organs.

Case No.	Chemicals B or BN	Exposure duration	Year of first exposure	Age at diagnosis	Latent period	Age at death	ICD number
*B-185	B	12Y 6M	1946 (25)	46	21	57	2376
B-451	B	2Y 11M	1946 (38)	55	17	68	2376
B-356	B	14Y 7M	1948 (28)	44	16	55	1880
B-469	B	13Y 1M	1948 (35)	49	14	61	2376
B-400	BNA	8Y 3M	1948 (37)	62	25	62	1880
B-441	BNA	7Y	1948 (47)	75	28	76	1880
*A-118	B/BNA	9Y 5M	1948 (49)	70	21	79	1880
*B-385	B	9Y	1949 (34)	50	16	61	2376
B-120	B	9Y 1M	1951 (30)	48	18	57	2376
B-372	B/BNA	11Y 6M	1951 (36)	56	20	63	1880
A-188	B	2Y 6M	1952 (20)	48	28	53	1892
A-127	B/BNA	2Y	1953 (31)	55	24	55	2374
*A-080	B	1Y 2M	1954 (18)	32	14	42	1892
A-123	B/BNA	1Y 1M	1954 (19)	37	18	38	1880
A-126	B	5Y 3M	1954 (48)	66	18	70	1880
*A-074	B	8M	1955 (20)	37	17	47	1880

*Multiple primary cancer cases (All first cancers were of genitourinary organs), B: benzidine, BNA: beta-naphthylamine, Y: Year, M: Month

平均19.7年 (14~28年, 標準偏差11.2年), 罹患 (診断) から死亡までの期間は平均7.8年 (1.5~22年, 標準偏差5.6年) であった (Table 8)。

尿路系以外の癌についてみると, 胃癌7例の死亡時の平均年齢は64.3歳 (57~78歳, 標準偏差9.6歳), 曝露開始から死亡までの期間は平均31.3年 (27~37年, 標準偏差5.1年), 胃癌を除く消化器癌7例の死亡時の平均年齢は56.1歳 (39~73歳, 標準偏差12.0歳), 曝露開始から死亡までの期間は平均28.4年 (21~39年, 標準偏差5.1年), 肺癌6例の死亡時の平均年齢は68.5歳 (63~78歳, 標準偏差5.0歳), 曝露開始から死亡までの期間は平均28.4年 (21~39年, 標準偏差6.3年) であった。脳腫瘍も含めた尿路系以外の全腫瘍の死亡時の平均年齢は61.9歳 (39~78歳, 標準偏差10.5歳), 曝露開始から死亡までの期間は平均29.2年 (20~40年, 標準偏差5.7年) であった (Table 9)。

尿路系以外の腫瘍 (脳腫瘍1例を含む) 24例のうち, 組織型の判明しているのは, 胃癌7例中2例 (腺癌), 結腸・直腸癌3例中1例 (腺癌), 肝・胆管癌4例中3例 (肝細胞癌2, 腺癌1), 肺癌6例中5例 (扁平上皮癌2例, 腺癌2例, 小細胞癌1例) であるが, これら尿路系腫瘍以外の新生物で死亡した24例中7例は, これらの癌で罹患する以前に尿路系の癌に罹患していた重複癌症例であった。

考 察

A B両工場ともに, ベンジジンおよび β -ナフチルアミンの製造は戦前から行われていたようであるが詳細については不明である。A工場は, 戦後のベンジジン製造は1946年から始まり, 1954年6月から1956年1月の間にはかなりの増産が行われ, この間直接製造に従事した67人のうち, 肝障害の疑いの所見42人 (63%), 尿潜血反応・排尿痛等の膀胱炎症状の所見40人 (60%), 全血比重を測定した33人中全血比重1.055未満の貧血所見19人 (58%) いたことが報告されている²²⁾。B工場では, わが国最初の染料工場従業員にみられた膀胱腫瘍患者が発生したことが報告されており⁴⁾, この文献から1915年には β -ナフチルアミンが製造されていたことがうかがえる。ベンジジンおよび β -ナフチルアミンの製造・使用が法的に禁止されたのは, 労働安全衛生法が改正された1972年であるが, この両工場では1~2年前より使用は禁止され, 製造もそれ以前に禁止されている^{23,24)}。

生死不明を除いた場合の全死因の標準化死亡比は0.75, 生死不明を含めた場合のそれは0.67で, ともに有意 ($p < 0.05$) に低い結果であった。その理由として考えられることは, 観察期間内の死亡者の把握漏れの可能性と, healthy worker effect²⁵⁾ があげられる。前者については, 転居してから5年以上経過ののち住民票照会をした

Table 9 Deaths from cancers other than those of genitourinary organs.

Case No.	Chemicals B or BNA	Exposure duration	Year of first exposure	Site of cancer [Histology]	Age at death	Latent period §
B-301	BNA	3M	1957 (31)	Stomach [AD]	57	26
B-360	B	2Y 2M	1949 (20)	Stomach [Unknown]	47	27
*B-423	BNA	2Y 5M	1949 (34)	Stomach [AD]	71	37
B-424#	B	7Y 11M	1949 (45)	Stomach [Unknown]	78	33
B-477	BNA	6Y	1949 (43)	Stomach [Unknown]	70	27
B-587	B/BNA	8Y	1950 (31)	Stomach [Unknown]	60	29
B-593#	BNA	5Y 2M	1946 (27)	Stomach [Unknown]	67	40
A-171#	B	3M	1954 (18)	Colon [Unknown]	43	25
A-219	B	1Y	1952 (18)	Colon [Unknown]	39	21
*B-470	B	1Y 4M	1954 (41)	Rectum [AD]	66	25
A-129	B	8Y 6M	1953 (36)	Liver [Unknown]	68	32
B-367	B/BNA	1Y	1956 (30)	Liver [HCC]	51	21
B-380	B	15Y 3M	1947 (26)	Liver [HCC]	65	39
*A-122	BNA	1Y 1M	1948 (42)	Lung [SCC]	78	36
*B-369	B	11Y 5M	1950 (27)	Bile Duct [AD]	54	27
B-403#	BNA	17Y 8M	1947 (39)	Pancreas [Unknown]	73	34
*A-124	BNA	8Y 8M	1948 (46)	Maxillary sinus [SCC]	66	20
*A-125	B	2Y 3M	1947 (39)	Lung [AD]	63	24
*B-354	B	13Y 6M	1951 (41)	Lung [AD]	68	27
B-373	BNA	11Y 4M	1948 (34)	Lung [SCC]	71	37
B-412	B	3M	1954 (32)	Lung [SM]	64	32
B-516	B	16Y 3M	1951 (41)	Lung [Unknown]	67	26
A-149#	B	1Y 3M	1952 (18)	Acute Myelitic Leukemia	49	31
B-570	B	1Y 5M	1953 (26)	Brain [Unknown]	51	25

AD: Adenocarcinoma, HCC: Hepatocellular carcinoma, SCC: Squamous cell carcinoma, SM: Small cell carcinoma, *Multiple primary cancer cases, #Address at death was located in prefectures other than Osaka Prefecture, § Years from first exposure to death, B: benzidine, BNA: beta-naphthylamine, Y: Year, M: Month

場合には追跡不能となるので、生死不明を含めた場合に全死因の標準化死亡比が0.75からの0.67へと小さくなったことの大きな要因と考えられる。このことはA工場対象者よりも追跡率が良くないB工場対象者のそれが0.09下回った (Table 6) ことからもうかがえる。なお、生死不明190人の曝露開始時期は生死の確認ができた604人と大きな差は認められていないが、曝露開始年齢の分布はやや若年層が多かった。B工場の住所不明者は現職労働者に多かったためと思われる。後者については、一般に、職業集団のコホートの対象となる労働者は雇用時に健康なものが選ばれること、より健康なもののほど企業に残ること、追跡期間が長くなるほど観察された死亡数は期待値に近づくことが指摘されている²⁵⁻²⁸⁾。今回、期待値に同一工場内の非曝露者の死亡率ではなく大阪府民の死亡率を用いたこと、観察期間が17年であり healthy worker effect を除外できていない。

上に述べた留意点はいずれもこのコホート集団におけるリスクを過小に評価する危険性を有するものの、今回の様に尿路系腫瘍の過剰死亡が観察された場合は、実際にはそれ以上のリスクがあると推測することも可能である。この調査の追跡期間は1970年から1986年までの17年間であるが、曝露開始が1945年以降で1969年末までに死亡していた従業員がB工場に2人いたことが判明しており、これら死亡者はすべて膀胱癌を原因因としていた(死亡時年齢は45, 51歳)。

ベンジジンおよび β -ナフチルアミンの曝露開始時期はTable 2からもわかるように、1959年以前に受けたものが73% (443/604) を占めており、また事実、Table 8より、観察期間内の尿路系腫瘍患者の曝露開始時期はすべて1959年以前であることがわかる。今回の調査成績、および多くの内外の諸家の報告^{5-10, 29-31)}をみると、曝露開始から膀胱腫瘍発生までの潜伏期間はおおよそ平均約20

年(5~40年)とするものが多いことから、今後この曝露集団から膀胱腫瘍患者の発生の可能性があるものと思われる。

死亡調査で留意すべきこととして Mancuso ら⁹⁾は、すべての膀胱腫瘍(癌を含む)が死亡診断書に記載されることがないことをあげている。我々の対象としたコホートから尿路系腫瘍(癌を含む)はA工場では7例、B工場では10例の死亡があるが、A工場の7例のうち6例に癌の記載があったのに対し、B工場の10例のうち6例は癌の記載ではなく腫瘍と書かれていた。したがって、Table 6では尿路系癌と性質不詳の新生物に分けて標準化死亡比を算出しているが、本来ならば、両者を合計した標準化死亡比を算出すべきであろう。しかしながら、尿路系の性質不詳の新生物の年齢階級別死亡率がえられなかったため、尿路系癌と性質不詳の全新生物を合計したものを算出すると、A工場のそれは10.8(7/0.65)、B工場のそれは6.3(10/1.60)となった。なおこれら膀胱腫瘍の6例は、すべて関東の同一病院で死亡した症例であった。

ベンジジン、 β -ナフチルアミンの曝露の結果、尿路系の腫瘍が発生することはよく知られているが、これまでのコホート調査では他の部位の癌についてはあまり詳しく検討されていない。ベンジジンの動物実験ではラット、ハムスターに、 β -ナフチルアミンはマウスに、ともに肝に腫瘍の発生を認めている¹⁻³⁾。また、ベンジジンの動物実験では肝以外に肺癌、結腸癌の発生をみたとする報告もあり、それらはいずれも腺癌であった²⁾。

尿路系以外の癌についても調査し、リスクを求めたコホート調査は Meigs ら¹⁰⁾、Stern ら¹¹⁾、犹ら³²⁾の報告のみである。

Meigs ら¹⁰⁾は1945年にベンジジンの製造を開始し、1965年に中止した工場で、この間に働いていた男子従業員830人を1978年末まで観察した成績を報告している。それによると、膀胱癌の標準化罹患比は3.43倍(8例)で、その他の部位の癌で1.0を上回ったのは、胃癌1.85倍(3例)、結腸癌1.45倍(5例)、肺癌1.50倍(11例)、前立腺癌1.65倍(5例)であったとしている。Stern ら¹¹⁾は主に β -ナフチルアミンを製造していた工場に1940年から1972年の間に一日以上従事したことのある男子従業員1312人を対象としたコホート調査で1979年末までの観察結果を報告している。それによると膀胱癌による死亡は2例で標準化死亡比は2.86倍、肺癌による死亡は13例、同1.03倍、食道癌による死亡6例、同3.0倍、で他の部位の癌は1.0を下回っていた。犹ら³²⁾はベンジジンと製造

する5工場およびそれを使用する43染料工場に働く男子従業員550人の疫学調査で、1982年末までに膀胱癌による死亡5例に対し非曝露群では死亡0、消化器系癌による死亡16例で非曝露群の死亡を1とした場合の相対危険は1.92倍、呼吸器系癌による死亡は8例、同2.57倍であったとしている。

今回の我々の調査からは観察死亡数が小さいために統計学的には有意の差を示してはいないが、ベンジジンのみ曝露群で結腸・直腸癌および肺癌の、両者の曝露群で肝癌の過剰死亡が観察されている。また、肺癌の腺癌2例と小細胞癌1例、下部消化管癌3例のうち、組織型の判明している直腸癌1例が腺癌、胆・肝癌3例のうち2例が肝細胞癌、1例が腺癌であったが、これらはいずれもベンジジンの曝露を受けていた。前述した動物実験での発生部位・癌の組織型(肝・結腸、腺癌)と一致していたことは注目される。膀胱癌、および肺癌については喫煙の影響も考慮する必要があるが、この種の他の後ろ向きコホート調査と同様、喫煙の情報は得られていない。すでに我々は、わが国での職業性尿路系癌に重複癌が非職業性膀胱癌患者に比べて、第二癌(重複癌)の発生頻度が高く、とくに胆嚢、胆管・肝で有意に、肺癌は有意でないもののやや高いことを報告しており³³⁾、今回の調査で、明らかなベンジジンの他臓器癌のリスクを見いだすことはできなかったものの、その可能性はなお否定できないと思われる。他臓器癌のリスクを明らかにするためには、今後ともこの集団に対して、追跡率を上げる努力を行い、さらに継続して調査を実施することが必要であるとともに、癌の組織型の情報も同時に収集すること、またベンジジン・ β -ナフチルアミン曝露者の全国的規模による追跡調査も必要である。

要 約

ベンジジンおよび β -ナフチルアミンを製造・使用していた大阪市内の2工場従業員で、1945年以降にはじめて曝露を受け、1970年末現在で生存が確認されている男性794人のうち、住所が判明し、予後の調査が可能であった604人を対象とした後ろ向きコホート調査を行った。1970年1月1日から1986年12月31日末までの観察期間内に死亡者は84人であった。

統計学的に有意の差($p < 0.01$)を示した過剰死因は尿路系の悪性新生物(死亡数10)の12.20、11.24と性質不詳の新生物(7)の4.89のみであった。しかし、ベンジジン曝露群で結腸・直腸癌(2)、肺癌(3)が、ベンジジンおよび β -ナフチルアミン曝露群で肝・胆管(1)癌が1.0を上回

った。これらの部位の癌で組織型の判明している9例のうち4例(肺癌2, 直腸癌1, 胆管癌1)が腺癌, 2例が肝細胞癌であった。

謝 辞

稿を終えるにあたり, 御指導, 御援助下さいました大阪府立成人病センター調査部藤本伊三郎部長, 大阪府がん登録室花井彩博士, 工場関係者の方々に深く感謝申し上げます。

本調査成績の一部は第40回日本癌学会, 第55回日本産業衛生学会, 第7回国際産業保健疫学会議にて報告した。

文 献

- 1) International Agency for Research on Cancer, Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42, Suppl 7, 123-125, 261-263 (1987).
- 2) International Agency for Research on Cancer, Some industrial chemicals and dyestuffs, IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 29, 149-183 (1982).
- 3) International Agency for Research on Cancer, Some aromatic amines, hydrazine and related substances, N-nitroso compounds and miscellaneous alkylating agents, IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 4, 97-111 (1974).
- 4) 西村幾夫: 「アニリン色素」ニヨル膀胱腫瘍ノ発生ニ就テ(本邦ニ於ケル最初ノ症例報告), 日本泌尿器学雑誌, 29, 733-749 (1940).
- 5) 志岐太一郎: Benzidine による職業性尿路系腫瘍の発生に関する労働衛生学的研究, 久留米医誌, 33, 363-387 (1970).
- 6) 石津澄子: 職業性膀胱がん, 東女医大誌, 43, 339-347 (1973).
- 7) 松島正治, 村上憲彦, 深沢 潔, 柳下次男, 藤尾幸司, 三浦一陽, 沢村良勝, 田島政晴, 中山孝一, 白井将文, 安藤 弘: 職業性膀胱癌; スクリーニング開始後15年間における臨床成績とその意義, 日泌尿会誌 74, 81-99 (1983).
- 8) Tsuchiya, K., Okubo, T. and Ishizu, S.: An epidemiological study of occupational bladder tumors in the dye industry of Japan, Br J Ind Med 32, 203-209 (1975).
- 9) Mancuso, T.F. and El-Attar, A.A.: Cohort study of workers exposed to betanaphthylamine and benzidine. J Occup Med 9, 277-285 (1967).
- 10) Meigs, J.W., Marrett, L.D., Ulrich, F.U. and Flannery, J.T.: Bladder tumor incidence among workers exposed to benzidine; A thirty-year follow-up, J Natl Cancer Inst, 76, 1-8 (1986).
- 11) Stern, F.B., Murthy, L.I., Beaumont, J.J., Schulte, P.A. and Halperin, W.E.: Notification and risk assessment for bladder cancer of a cohort exposed to aromatic amines, J Occup Med 27, 495-500 (1985).
- 12) 松島正治, 深沢 潔, 柳下次雄, 広瀬 薫, 三浦一陽, 松本英亜, 安藤 弘: 職業性膀胱癌を第1癌とする異所性重複癌の4症例, 泌尿紀要, 24, 409-416 (1978).
- 13) 藤永卓治, 小川隆俊, 吉田利彦: 職業性尿路上皮腫瘍: Benzidine 検診10年間における臨床的検討, 日災医誌, 37, 438-444 (1989).
- 14) 杉本顕俊, 宇佐美暢久, 小川博泰, 雑賀晴彦: 職業性尿路癌に合併した多重癌の剖検例(I), 住友医誌 6, 110-120 (1979).
- 15) 神部誠一, 杉本顕俊, 梅村康順, 雑賀晴彦: 職業性尿路癌に合併した多重癌の剖検例(II), 住友医誌 6, 121-131 (1979).
- 16) 原 一郎, 平田 衛: 芳香族アミン曝露作業者の重複がん, 癌の臨床 別集 がん登録と臨床疫学(藤本伊三郎, 大島明編) p 46, 篠原出版, 東京, (1981).
- 17) 山口直人, 石津澄子, 板谷 宏ら: 職業性尿路腫瘍の重複がんに関する疫学的研究, 癌の臨床 別集 職業癌(倉恒匡徳編) p 147, 篠原出版, 東京, (1984).
- 18) 厚生省大臣官房統計情報部編: 疾病, 傷害及び死因統計分類提要, 昭和43年版, 東京, 厚生統計協会 (1967).
- 19) WHO: International Classification of Diseases, 1975 Revision, Geneva, WHO (1977).
- 20) Monson, R.R.: Analysis of relative survival and proportional mortality, Comput Biomed Res 7, 325-332 (1974).
- 21) 大阪府衛生部: 大阪府における成人病統計, 各年度報告書.

- 22) 原 一郎, 林美代子: ある工場でのベンジジン中毒についての研究, 労働科学季報 **7**, 39-47 (1959).
- 23) 原 一郎: 化学物質とがん, 日災害医誌, **25**, 644-650 (1977).
- 24) 原 一郎: 大阪における職業性尿路腫瘍の歴史, 労働の科学, **40**(5), 52-56 (1985).
- 25) McMichael, A.J.: Standardized mortality ratios and the "Healthy worker effect": Scratching the surface. *J Occup Med* **18**, 165-168 (1976).
- 26) Fox, A.J. and Collier, P.F.: Low mortality rates in industrial cohort studies due to selection for work and survival in the industry. *Br J Prev Soc Med* **30**, 225-230 (1976).
- 27) Vinni, K. and Hakama, M.: Healthy worker effect in the total Finnish population. *Br J Ind Med* **37**, 180-184 (1980).
- 28) Tola, S. and Hernberg, S.: Healthy worker effect. In "Methods and Issues in Occupational and Environmental Epidemiology" (Editors: L Chiazze, FE Lundin, D Watkins), p. 85, Ann Arbor Science, Ann Arbor (1983).
- 29) Case, R.A.M., Hosker, M.E., McDonald, D.B. and Pearson, J.T.: Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff in intermediates in the British chemical industry. *Bri J Ind Med* **11**, 75-104 (1954).
- 30) Zvon, M.R., Hoegg, U. and Bingham, E.: Benzene exposure as a cause of bladder tumors. *Arc Environ Health* **27**, 1-7 (1973).
- 31) 犹学筠, 陳紀剛: 聯苯胺染料生産工人中膀胱癌の発病特点及有関問題の探討, 職業医学 **11**, 9-13 (1984).
- 32) 犹学筠, 陳紀剛, 姚燕鳳, 叶心良, 王寧華, 胡永寧: 上海市染料工業聯苯胺作業中膀胱癌的回顧性前瞻調査, 腫瘤 **3**, 197-201 (1983).
- 33) Morinaga, K., Oshima, A. and Hara, I.: Multiple primary cancers following exposure to benzidine and beta-naphthylamine, *Am J Ind Med* **3**, 243-246 (1982).

(受付 1990年2月19日 受理 1990年4月23日)