職業性膀胱がんの予防と管理

石 津 澄 子*

PREVENTION AND CONTROL OF THE OCCUPATIONAL BLADDER TUMOR

Sumiko ISHIZU†

Although the problems of bladder tumor in Japanese dyestuff industries were mentioned after II World War, no preventive measures were carried out in each factory until 1961.

Preventive measures applied from 1961 to 1963 were as follows:

- 1) Centralization of benzidine or beta-naphthylamine manufacture
 - 2) Technical prevention
 - 3) Medical prevention.
- 1) The centralization of production was carried out in 1963. Since then many old and non-hygienic plants have been closed so that the number of exposed workers has decreased to a minimum.

According to the results obtained by the Association of Japanese Dyestuff Industries, the benzidine is now produced in four factories, and betanaphthylamine only in one.

- 2) In the manufacture of benzidine, the nitrobenzene is reduced through azobenzene to hydrazobenzene. The hazard has been said to exist after the conversion of hydrazobenzene to benzidine, therefore new plants which prevent such hazards completely have been built in three years in each factory.

All materials are charged or discharged mechanically and an enclosed reduction vessel is used and the benzidine is transferred as a slurry by a closed pipe to azo-dye factories. There is no contact at all between workmen and chemicals.

On the other hand, the amount of free benzidine in the exhaust or the drainage is determined in order to evaluate the atmospheric contamination.

- 3) In 1964, Dr. Papanicolaou was successful in ap-

plying his technique of exfoliative cytology to the diagnosis of the cancer of cervix uteri, and he extended this method to the urine. In the stained smear method of Papanicolaou was introduced to the factories in Britain by Dr. Crabb. He described that the technique had been attended by a high rate of success.

Since then it has been accepted as a principal method of screening of the occupational bladder tumor by the physicians in the British dyestuff industries. This method was introduced in the Japanese dyestuff industries in 1961.

During the five years from 1962 to 1967 urines of approximately 4500 men were screened by the Papanicolaou smear technique and also by the wet smear technique. Out of these 4500 men, 39 were cystoscoped as a result of the two tests and 18 cases of tumor were discovered.

- a) Twelve cases with positive Papanicolaou smears showed bladder tumor on cystoscopy.
- b) Six cases has positive smears but no bladder tumor on cystoscopy, although tumors of the urethra or the pelvis of the kidney were discovered.
- c) Four cases with positive Papanicolaou smears showed congestive lesions in the bladder on cystoscopy.
- d) In 17 cases, no tumor were found by cystoscopy.

Our experience over the past five years has shown that the Papanicolaou technique can be successfully used as a method of screening the affected by the urine in an industrial population. The most important advantage of the method is its ability to indicate the presence of a tumor at a very early stage of its development, often before any symptoms or other urinary abnormalities have given an indication of its presence.

*東京女子医大衛生学教室

昭和43年8月29日受付、普通掲載

†Tokyo Women's Medical College, Department of Public Health

Received for publication, Aug. 29, 1968.

(1)

芳香族アミンによる膀胱がんが染料工業の職業病として、注目されるようになったのは19世紀末から、20世紀の初めにかけてであったが、欧米各国の関係企業で、基本的な管理対策がほぼ終了したのは半世紀以上もたった1950年代であった。

発癌因子の複雑な他の職業がん比べ、化学物質との関連が明らかにされている膀胱がん対策に何故、これほどの年月がついやされたかという、いうまでもなく、「がん」という疾病のもついくつかの特色によることと、これを職業病としてとりあげるところに問題があったのである。

すなわち、発がん物質に暴露されてからがん発生に到るまで長い潜伏期間があり、長期の観察を経なければ実態が把握できなかったこと、また職業がんとしての決定をするのに、特定の職業集団について、広汎な疫学的調査が必要で、これには企業の協力がないと実施できなかったこと、たとえ、これらの調査で結論が出されても、早期発見法や治療対策などが確立されていないと実際の現場管理に当って多くの困難が伴ったことなどがあげられる。

そして、この場合、企業がこの問題を公けにとりあげること強い抵抗を示したのは、がんという疾病の一般に与える影響が大きくこれを明らかにしたことによる反響の大きさをおそれたこと、発がん物質への暴露が中止されても、がん発生の危険を内臓しており、過去の暴露者についても健康管理を実施していかなければならず、実際管理に当って、多くの困難がおこることを憂慮したなどの理由があった。

しかし、1946年、英国化成品工業協会はこれらの懸念があったにもかかわらず、化学工業の職業がん対策を組織的にとりあげること決定し、まずそれぞれの専門家よりなる委員会を設立した。

この委員会には企業側からも何人かの委員が加わり、疫学的調査、原因物質の究明、その他に必要な現場の資料を提供することに協力したといわれる。

この大規模な調査研究活動は数年間、継続されたが、この成果によって、従来、姑息的な情報しかえられなかった職業性膀胱がんの詳細な実態が明らかとなり、その後の予防対策を樹立するための貴重な資料となったのである。

同時に、臨床医学的にがんの早期診断法として、実施されるようになった細胞診を集団検診的に改良導入し、

膀胱鏡との併用で、膀胱腫瘍を早期に見出す方法が確立された。

この委員会のあげた数々の業績を機に、英国国内はもちろん、欧米各国の関係企業における膀胱がん対策は急速に進展し、10年ほどの間に、基本的な管理対策はほぼ終了したのである。

日本の染料工業におけるこの問題は実際のところ、昭和24～25年頃から注目されてはいたが、業界が一体となって、とりあげたのは、昭和36年頃からで、欧米各国より時期的にはかなり立ちおくれた状態であった。

しかし、生産、技術管理にはじまり、早期発見、治療処置などの健康管理に到る一連の管理対策は数年の間に一挙に実施され、少なくとも大企業においては現在、ほぼ安全な管理体制がととのった状態となった。

そして、この急速な推進力の中心となったのは化成品工業協会の技術委員会、工場専門委員会で、官庁の行政指導がこれを側面から応援した。

(2)

日本の染料業界が一体となって実施した膀胱がん対策の第一はベータナフチルアミン、ベンジジンなどの製造に関する集中合理化であった。

すなわち、最も発がん性の高いベータナフチルアミン、ベンジジンを製造する工場の数をへらし、発がん物質へ暴露される作業者の数を最小限にしようという方針である。

この施策に当って、最も問題であったのは中小企業で、集積地区にある十数社以上の工場をいかにするか、その他の地区にも散在している工場をどのように処理すべきか、生産技術に秘密の多い染料業界を業害対策で一体化するのは至難のことであったと思う。

しかし、中小企業の多くが加入している企業組合はこの問題の本質を理解し、人道的立場からも生産の集中合理化にふみきるべきであることを加入会社に説得し、おそらく世界にも例をみないであろう、中小企業の集中生産方式が自主的に実施されるようになった。

すなわち、昭和39年以前は十数社以上もあったベータナフチルアミン、ベンジジンの中小メーカーは昭和41年にはそれぞれ1社づつに整理された。

化成品工業協会の資料によると、Tab. 1のごとく、昭和40年現在、ベンジジン製造工場は9社にまで減っていたが、その後も製造を中止する企業がふえ、結局、大企業の3社、中小企業の1社でのみ、製造を継続するようになった。ベータナフチルアミンについては確実な企業

なり、自動的に密閉式汙過器を通り、硫酸ベンジジンと
するため、再度、転位槽へうつされる。

硫酸ベンジジンは密閉式汙過器を通りスラリー形態と
するため、スラリー槽へ移され洗滌される。

そして、スラリー形態のままアゾ工場へパイプ輸送さ
れるのである。

かつて、この工程には手作業の部署が多く、最も危険
であったのはオープン式の汙過器からとり出されたケーキ
状のベンジジンを乾燥粉碎する作業であった。

現在のこの施設では就業人員はせいぜい数名で、機械
操作であるから暴露汚染はほとんどないとみてよい。

ただ、ここで問題となったのは触媒に使った珪素鉄ま
たは亜鉛末の廃棄処理法とそれぞれの工程中からの排水
処理に関するものであった。

遊離のベンジジン、またはヒドラゾベンゼンを含むこ
れらの廃棄物を工場外に放出すれば河川、海水をいちじ
るしく汚染するし、危険な物質であるだけに、分解処理
して無毒化し、外部に放出する必要があった。

そこで、ベンジジンの製造工程中よりの排気、排水、
廃棄物をすべて一箇所に集め無毒化処理する工程を新設
した。(Fig. 2)

すなわち、遊離のベンジジンは塩酸と亜硝酸ソーダで
発がん性のない 4,4'-Dioxydiphenyl の形とし、ヒドラ
ゾベンゼン（珪素鉄に含まれている）は次亜塩素酸ソー
ダでこれも発がん性のないアゾベンゼンの形として排水
溝に放出するようにした。

これらの反応処理が安全に終結したか否かについては
NW 酸カップリング法で、紫色色素をつくり、ペーパ
クロマトで展開し、遊離のベンジジンの存在を確認す
る。

または処理後の排水をエーテルで抽出後、カラムクロ
マトにかけた後、薄層クロマトで展開、痕跡程度のベン
ジジンを検出する。

これら芳香族アミンの検出法については別に稿をあら
ためてご紹介したいと思うが、とにかく、排気、排水中
の発がん物質の分解処理を製造工程の一つのプロセスと
して考えるようになったのである。

(4)

職業がんが他の職業病と異なる最も大きな特色の一つ
は発がん物質への暴露を中止しても何年かの後にがんが
発生するかもしれない危険性を内臓しているということ

Fig. 2. Disposal method of residues.

である。

つまり、一度、洗礼をうければ危険な可能性をもつラ
ク印をおされるわけで実際管理上、まことに厄介で、管
理に難渋するものである。

英国 I・C・I 社の統計資料によっても、わずか 1 年未
満しか暴露されなかった集団にも、20 年後には 4 % 程度
のがん発生があり、5 年以上になると、10 年後にすでに
11 % もの発生率が見出されている。

したがって、職歴調査がすすめばすすむほど、健康管
理対象者の数はふえてゆくばかりとなる。

このような集団管理を効果的に実施するためには適確
な診断手技の確立とこれを遂行してゆくための体制が必要
である。

膀胱腫瘍を早期に発見するためには定期的に膀胱鏡検
査を実施すればよいが、膀胱鏡検査は被検者にあたえる
苦痛が大きく、集団検査方法としても適切ではない。

したがって、従来の方法は自覚症状で膀胱炎がおこっ
ているか否かを推測するか、尿検査で血尿があるかない
かを検鏡して判定する以外に集団検診をすることができ
なかった。

しかし、自覚症状の有無や血尿の有無では必ずしも膀
胱の腫瘍発生を適確に反映せず、これらの検査結果を膀
胱鏡所見とは一致しないことが多かった。

とくに、問題であったのは自覚症状も血尿もない例に、
しばしば膀胱内に腫瘍が見出されたことで、従来の検査
法では見逃がされる率が高かった。

上述の英国化成品協会委員会にはこのような検診手技
を検討する委員もえられていて、病理学者の Dr.
Crabbe がこれに当たっていた。

その頃、米国で Dr. Papanicolaou は子宮頸がんの診
断に剝離細胞による判定をこころみ、いわゆるパパニコ
ラ法を確立し、子宮がんの診断のみでなく、膀胱がんの
診断にも利用していた。

上述の Dr. Crabbe はこれを集団検診用に 2, 3 改良し
たのち英国の染料工場作業者に適用し、従来実施されて
きたいかなる方法よりも、膀胱内変化を適確に反映し、
パパニコラ法の結果と膀胱鏡所見とがよく一致すること
を発表した。

しかし、尿沈渣の細胞診を多数の人に短期間に実施す
ることは不可能であり、またその必要もないので、I・
C・I 社では Fig. 3 のごとき手順で、健康診断を遂行
するようにした。

すなわち、1 日数十例づつの被験者尿をあつめ、尿を
遠沈し、沈渣を生のまま検鏡する。この時、沈渣に異常

Fig. 3. Procedure of urine tests.

がなければパパニコラ標本をつくらず、血液細胞、上皮
細胞の多数見出される沈渣についてのみ塗抹標本作製
し、パパニコラ法染色を行なうのである。

尿沈渣に異常の見られる例はそう多くはないので、細
胞診を行なうことが可能である。

パパニコラ標本がつけられると細胞をよく観察し、細
胞の変化の程度、悪性度にしたがって、Class I から
Class V にまで分類、判定する。Class I・II は正常、
すなわち陰性で、Class III 以上が陽性である。

Fig. 3 中にあるように陰性であれば次期検査まで放置
され、陽性の結果であれば膀胱鏡検査を行なう。腫瘍が
みつかればもちろん、ただちに治療処置する。パパニコ
ラ法が陽性の結果でも膀胱に腫瘍が見出されない場合は
腎盂、尿管の X 線検査で膀胱以外の臓器に腫瘍が発生し
ていないかどうか精密検査を行なう。

それでも変化が発見できない時は要注意者として、そ
の後継続的にパパニコラ法がくり返される。

日本の染料工場にこの検査手技が導入されてから、大
企業は 1 社に 1 名づつの専任の技術者を育成し、健康管
理を開始した。

Fig. 4. Numbers of industries and workmen carried out Papanicolaou smear technique (from 1961 to 1966).

Tab. 2. Cases of the urinary bladder tumors found by cytodiagnosis (From 1961 to 1967).

case	age at onset	substance	type of work	length of exposure	cytologic class	latent period	cystoscopic findings
1	46	B	M	2.0	IV	14.9	Tumor of urethra, Cystitis
2	49	B	M : U	9.1 : 3.3	III	21.6	Papilloma of bladder
3	48	B	M	14.8	IV	26.7	"
4	44	B	M	2.2	IV	13.9	"
5	46	BNA	M	8.1	IV	14.0	Carcinoma of bladder
6	42	BNA	M	13.6	III	13.6	"
7	53	B	M	3.0	IV	16.1	"
8	44	B	M	14.10	IV	16.4	Tumor of bladder
9	49	B	U	9.0	III	15.5	"
10	51	B	M : U	1.0 : 13.6	IV	19.5	"
11	40	B	U	18.5	V	18.5	Carcinoma of bladder
12	41	B	M	14.9	IV	25.7	Tumor of kidney pelvis
13	54	B	M	8.6	IV	26.4	Tumor of urethra
14	43	B	M	5.9	IV	13.7	Papilloma of bladder
15	40	B	M	9.3	III	18.0	Tumor of kidney pelvis
16	48	B	M	9.8	III	12.0	Papilloma of bladder
17	52	B	M	1.0	IV	26.3	Tumor of kidney pelvis
18	43	B	M	12.6	IV	14.3	Tumor of urethra

B.....Benzidine, BNA..... β -naphthylamine M.....manufacture, U.....use

Tab. 3. False positive cases by cytodiagnosis

case	age at onset	substance	type of work	length of exposure	cytologic class	latent period	cystoscopic findings
1	43	B	M	12.0	Ⅳ	18.9	No tumor
2	31	B	M	1.2	Ⅳ	11.3	"
3	46	B	M	12.9	Ⅲ	18.6	"
4	53	BNA	M	8.6	Ⅲ	16.6	"
5	50	B	M	9.11	Ⅲ	9.11	No tumor, congestive lesion
6	56	B	M	4.3	Ⅲ	4.3	No tumor, cystitis
7	41	BNA	M	12.11	Ⅳ	16.11	No tumor, chronic cystitis
8	54	B ANA	U	8.0	Ⅲ	8.0	No tumor, chronic cystitis
9	35	B	M:U	3.0; 1.2	haematuria	3.2	No tumor
10	42	B	M:U	9.3:2.5	Ⅳ	12.3	"
11	49	B	U	8.7	Ⅳ	8.7	"
12	55	B	M	2.0	Ⅳ	16.6	"
13	29	B BNA	M	0.1 0.3	Ⅲ	3.6	"
14	30	BNA	U	2.7	Ⅲ	2.7	"
15	46	B	M	5.0	Ⅳ	25.11	"
16	53	BNA	M	4.11	Ⅲ-Ⅳ	7.3	"
17	34	BNA	M	10.10	Ⅲ	13.4	"
18	38	B	M	4.2	Ⅲ	4.2	"
19	44	BNA	M	8.4	Ⅳ	17.11	"
20	41	B BNA	U	0.2 4.8	Ⅲ	5.10	"
21	43	BNA	M:U	5.4	Ⅲ	17.6	"

B.....Benzidine, BNA.....β-naphthylamine, ANA.....α-naphthylamine M.....manufacture, U.....use

しかし、またここで問題になったのは中小企業における管理体制であった。1社に1名ずつの専任者など配置しえないため、検査を他の機関に依頼しなければならず、継続的な集団検診であるため、これをひきうけて実施してくれるような機関は見出されなかった。

そこで、再び前述の企業組合はこの問題を解決するため、この地区の代表的な企業内に健康管理センターを設置し、1名の専任技術者を配置し、全中小企業の集中管理をする施策をとった。

幸い、各中小企業は同一地区の近接区域に集っていたため、被験尿のしゅう集に好都合で定期的な尿検査を実施し得るようになった。

昭和37年当時、パパニコラ法による尿検査を実施していたのは Fig.4 のごとく、わずか4社で、被験者数も数百名にすぎなかった。

しかし、その後、中小企業地区の健康管理体制がととのってからは実施会社数が急にふえ、昭和41年現在、15社、約1,300人が検査対象となった。

ただ、各社とも、過去取扱い者の職歴調査がすすまず、暴露既往の明らかな者のみが検査対象となっているので、将来、さらに人員の増加がみられるはずである。

(5)

尿沈渣パパニコラ法が染料工場で実施されるようになってから、5年間に18例の腫瘍患者が早期に発見され、21例の false positive が見出された。

すなわち Tab.2 のごとく、パパニコラ法でⅢ以上の陽性を示し、膀胱鏡その他で腫瘍が発見されたものをみると、年令は40～53才、ベータナフチルアミン、ベンジジンへの暴露年数は最低1年から最高18.5年までのもの

であった。

また潜伏期間は最低12年から最も長い例で26年であった。

これら18例について、現在の作業内容をみると、ベータナフチルアミン、ベンジジンを取扱い中のものは2例にしかすぎず、16例はいずれも過去に取扱っていたものであった。

また膀胱にがんまたは乳頭腫の見出されたのは12例で、尿管に腫瘍が見出されたのが3例、腎盂に見出されたのが3例であった。

これらの中で、発見時、すでに手おくれで死亡したのは1例で、他は早期に発見されたため治療経過は今までのところでは良好である。

ただ、ジアテルミーその他の治療で一旦陰性化したパニコラ法がまた陽性化する例があり、このような例は多発性膀胱腫瘍であるので何回かにわたって、腫瘍の摘出や焼灼が行なわれなければならない。

しかし、数年前までは多くの例が手おくれの状態で見られ、不幸な転帰をとる例も少なくなかったのであるから、かなりの人命が救助されたことになる。

そればかりでなく、最近ではパニコラ法が陽性で未だ膀胱などに腫瘍の発生していない例が多く、Tab. 3のごとく、21例におよんでいる。

これらの例はパニコラ法判定からすれば false positive ではあるが、今までの経験で何年かの後に腫瘍が発生してくる例が多い。

事実、膀胱鏡ですでに、前がん変化を思わせる膀胱粘膜の変化を示す例も見出されている。したがって、これらの false positive が、腫瘍以外の病変による陽性であることは比較的少なく、フォローアップしてゆくことで、いつか腫瘍が見出されると思う。

I. C. I 社の多くの症例にも類似の例が少なからず見出されていた。結局、日本でも諸外国の例と同じように、尿沈渣細胞診を膀胱腫瘍の早期発見に利用し、かなりいい効果をあげたと信ずる。

(6)

以上、簡単に、日本の染料工業とくにベンジジン、ベータナフチルアミン製造工場における職業性膀胱がんの予防と管理について、概略をご紹介してきた。

対がん活動については最も活発で徹底した施策をしている英国のそれに比べれば、もちろん日本の場合は未だ

未解決の問題が少なくない。

しかし、数年前までの閉鎖的な秘密主義に徹した業界の実状を思うと、この急速な脱皮は一験すべきで、ここ数年間に化成品工業協会を中心として、各企業が問題解決に真剣にとりくんだ熱意と努力は認められるべきと急う。

ただ現在までのところ、基本的な対策はメーカーのみにかぎられ、発がん物質を使用する各種の企業にたいしては管理方針が樹立されていない。

すでに2～3年前から化成品工業協会はベンジジン、ナフチルアミンなど発がん物質に関する管理指針を作製し、協会に加盟している各社に配布し、PRにつとめてきたが、本年度からさらに活発な活動が開始される予定である。

おそらく世界の人々の悲願であろうがん撲滅は特効的な治療薬の発見に期待されているのみである。つまり、治療に唯一ののぞみをかけざるをえない非職業性のものに比べ、環境因子によるがん、職業がんは発生を防止しようと思えばできる唯一のものである。

しかも、膀胱がんはその中でも対策を樹立しやすいものである。

このような種類のがんにたいし、われわれはこれを予防し、人命をまもる義務と責任があると思うのである。

参 考 文 献

- 1) M. H. C. Williams: "Occupational Tumours of the Bladder Cancer" Vol. 3, p. 337
- 2) 化成品工業協会: "M. H. C. Williams (寄贈文献)" (1960, Oct.)
- 3) J. G. S. Crabbe: "Plea for greater use of cytological studies in early detection of cancer", Brit. Med. J., Vol. 1, pp. 1790-3, June 24 (1961)
- 4) J. G. S. Crabbe, T. S. Scott, M. H. C. Williams: "The cytological diagnosis of diagnosis of bladder tumours amongst dyestuff workers", Brit. J. of Indust. Med., Vol. 13, pp. 270-6 (1956)
- 5) T. S. Scott: "Carcinogenic and chronic toxic hazards of aromatic amines": Elsevier Monographs, Amsterdam -New York (1962)
- 6) I. S. Temkin: "Industrial Bladder Carcinogenesis", Pergamon Press, Oxford, London, New York, Paris (1963)
- 7) 石津澄子: イギリス I. C. I 社における職業癌管理 安全工学 Vol. 2 No. 3, p. 169 (1963)
- 8) 石津澄子: 職業性膀胱癌の予防 労働の科学 Vol. 21, No. 10, p. 56 (1966)
- 9) Symposium on Cancer of the Urinary Bladder, S. Karger (1963), Basel (Switzerland), New York