職業性尿路腫瘍の臨床的研究

自治医科大学泌尿器科学教室 (主任: 徳江章彦教授)

石 山 俊 次

CLINICAL STUDY ON OCCUPATIONAL UROEPITHELIAL CANCER

Shunji Ishiyama

Department of Urology, Jichi Medical School

(Director: Prof. A. Tokue)

We experienced 32 cases of occupational uroepithelial cancer at Jichi Medical School Hospital from 1974 to 1990. All of them were dyestuff workers who had been engaged in production or handling of benzidine, β -naphthylamine or α -naphthylamine. In these 32 cases, upper urinary tract tumors were found in 7 cases, one of these having bilateral lesions.

The mean age when the tumor of the urinary tract was first disclosed was 48 years old, with a range of 36 to 66 years old. The mean age of this occupational group was about 16 years younger than that of the spontaneous urinary tract tumor group in our hospital.

We divided our cases into two groups according to duration of carcinogen exposure; less than 5 years and 5 years or more. However we did not obtain significant difference in the grade of tumors or prognosis between the two groups.

But when we divided them into two groups according to the type of work; production group and handling group, 18 of 21 production workers had high grade tumors. On the other hand, only 3 of 11 handling workers had high grade tumors, which was a significant difference. Besides, 10 of 21 production workers or only one of 11 handling workers were fatal. The difference was also significant.

There was no significant correlation among the type of work, the duration of exposure and the age of onset.

In our study, we showed that the type of work was quite important to predict the grade of tumors and the prognosis in occupational uroepithelial cancer patients.

Our data indicate that close observation is necessary especially for the group of workers who had been engaged in production of carcinogenic aromatic amines.

Key words: occupational uroepithelial cancer, exposure of carcinogen, type of work

要旨: 1974年4月~1990年3月の16年間に自治医科大学泌尿器科学教室で経験した32例の職業性尿路腫瘍患者を対象として、各症例の発癌物質曝露状況と発生した腫瘍の病理組織所見、臨床経過、予後との関係を中心に詳細な検討を行った。症例は全て染料工場従業員で、発癌性芳香族アミンの製造あるいは取扱いに従事していた。製造工程と取扱い工程では発癌物質の曝露量にかなりの差があったと考えられ、32例を携わった作業内容により製造群と取扱い群の2群に分け検討すると、製造群では high grade 腫瘍の発生数、死亡数とも取扱い群より有意に高かった。また重複癌や特異な病理組織像を呈する腫瘍の発生も製造群にのみみとめられた。これらの所見は発癌物質の dose-effect の現れと考えられ、発癌性芳香族アミンの製造に従事した者では、今後の経過観察、治療方針の決定について特に注意が必要である。
キーワード: 職業性尿路腫瘍, 発癌物質曝露, 作業内容

緒 言

benzidine(以下 BZ), β -naphthylamine(以下 β NA)などの芳香族アミンによる職業性尿路腫瘍は、これら

の化合物が染料の中間体として使用されたことから、主として染料工場従事者に発生した。わが国では1972年、労働安全衛生法の施行により、これらの発癌物質

の製造、使用が禁止されたが、その後も患者の発生は続いている。1988年、日本泌尿器科学会中部総会のシンポジウムで、わが国における職業性尿路腫瘍の現時点での総括がなされ、一つの区切りを迎えたと思われるが、診療にあたっている医療機関が限られており、臨床的検討の報告は少なく、特に個々の症例の曝露状況と発生した腫瘍の病理組織所見、臨床経過、予後との関係について詳細に検討した論文はほとんど見られない。

われわれの教室では、1974年4月の開講以来、関西地区にある4つの化学工場で発生した職業性尿路腫瘍患者の診療にあたってきたが、1990年3月までの16年間に経験した患者数は、大分県、神奈川県で発生した各1例を加えて、計32例になる。今回、これらの症例を対象に臨床的検討を行ったが、特に発癌物質の曝露状況と発生した腫瘍の異型度、臨床経過、予後との関係を中心に、個々の症例について詳細に検討し、若干の知見が得られたので文献的考察を加えて報告する。

対象および方法

1. 対象：関西地区のA, B, C, D, 神奈川県のE, 大分県のFの6つの化学工場で、BZ, β NA, および α -naphthylamine (以下 α NA) に曝露した既往があり、病理組織学的に尿路上皮癌と確認された32例を対象とした。工場別では、A工場19例、B工場6例、C工場3例、D工場2例、E, F工場各1例であった。A工場ではBZ, β NAの製造と、これらを使った染料の製品化までが行われており、従業員の作業内容は、製造と取扱いに分けられた。B, C, Dの3つの工場ではBZの製造のみ、E工場では β NA, F工場では α NAの製造のみが行われていた。

2. 検討項目：32例について曝露物質、曝露開始年次および年齢、曝露期間、発病年齢、潜伏期間、初発症状(診断のきっかけ)、腫瘍発生部位、腫瘍の病理組織所見、治療法、再発の回数、重複癌の発生、予後などを検討した。同時期にわれわれの教室で経験した自然発生尿路腫瘍症例のうち、男性例との比較検討も行った。A工場で発生した19例については工場側の協力を得て、作業内容を詳細に調べ、発生した腫瘍の悪性度や臨床経過、予後などとの関係を検討した。有意差検定は年齢の検討のみt検定、他はすべてカイ2乗検定を使用した。

手術による摘出標本のある症例では、組織パラフィンブロックをマイクロームにて薄切、30~50 μ 切片を

作成し、脱パラフィン水と処理した後 trypsin にて裸核処理し、propidium iodine にてDNAを染色、flow cytometer にてDNAヒストグラムを作成した。ヒストグラムの作成は、大塚アッセイ研究所にて行った。

結 果

32例の曝露物質、曝露開始年次および年齢、曝露期間、発病年齢、潜伏期間、初発症状(診断のきっかけ)、腫瘍発生部位、腫瘍の病理組織学的所見、治療法、再発回数、重複癌の発生、予後 Table 1-a および 1-b に示した。曝露期間は上記3つの発癌物質の製造あるいは取扱いに従事していた期間とした。腫瘍の病理組

Table 1-a Summary of occupational urinary tract tumor patients (epidemiologic profiles)

Pt No.	Year(Age) started working	Compound	Duration of exposure	Age of onset	Latent period
1	1946(24)	BZ	12y	44	20y6Mo
2	1951(28)	β NA	6y8Mo	48	19y10M
3	1948(26)	BZ	15y1Mo	44	16y7Mo
4	1951(29)	BZ	11y9Mo	48	18y7Mo
5	1950(33)	BZ	9y	49	15y11Mo
6	1947(37)	BZ	3y1Mo	54	16y9Mo
7	1949(34)	BZ	13y5Mo	48	13y9Mo
8	1948(29)	β NA	8y4Mo	38	9y6Mo
9	1948(45)	β NA	12y5Mo	56	10y7Mo
10	1950(33)	BZ	10Mo	56	22y1Mo
11	1954(21)	BZ, β NA	1y5Mo	40	19y5Mo
12	1947(31)	BZ	15y11Mo	56	25y
13	1948(25)	β NA	8y4Mo	44	18y9Mo
14	1947(24)	β NA, BZ	14y1Mo	47	23y3Mo
15	1954(38)	β NA	6y5Mo	61	22y7Mo
16	1954(21)	BZ, β NA	4y1Mo	47	26y
17	1954(20)	BZ	3y6Mo	36	15y7Mo
18	1954(35)	BZ	1y2Mo	64	29y
19	1962(25)	BZ	2Mo	43	28y5Mo
20	1961(17)	BZ	10y	37	20y
21	1962(29)	BZ	10y	39	10y
22	1962(23)	BZ	4y	42	19y1Mo
23	1963(29)	BZ	2y7Mo	42	13y6Mo
24	1968(25)	BZ	3y5Mo	39	14y2Mo
25	1964(27)	BZ	1y	45	18y4Mo
26	1965(52)	BZ	6y8Mo	66	13y10Mo
27	1960(18)	BZ	1y	41	23y
28	1945(23)	BZ	1y8Mo	52	28y8Mo
29	1949(43)	BZ	5y4Mo	60	17y4Mo
30	1954(18)	BZ	1y2Mo	36	18y
31	1948(23)	β NA	4y1Mo	50	27y2Mo
32	1951(29)	α NA	17y2Mo	64	24y11Mo

B=benzidine β NA= β -naphthylamine

α NA= α -naphthylamine

Table 1-b Summary of occupational urinary tract tumor patients (Clinical course)

Pt No.	Begin- ing	Affected organs	No. of recuv- rence	Ca. of other organs	Pathological findings & treatment	Outcome
1	C	Bl	10	rect, col, stom, gal. b.	TCC G ₃ ; TUC×8, PC	died 11y8Mo
2	C	Bl	12		TCC G ₃ →G ₂ →G ₃ →poorly diff; TUC×7, TUR×3, PC, TC	died 9y10Mo
3	H	Bl	7		TCC G ₃ ; TUC×5, PC, TC	died 9y11Mo
4	C	Bl	15		TCC G ₃ →anaplastic ca. ; TUC×13, PC	die 8y7Mo
5	C	Bl	11		TCC G ₂ →G ₃ ; TUC×8, TUR×1. PC, TC	died 10y11Mo
6	H	Bl	5		TCC G ₃ ; TUC×2, PC×2, TC	died 13y4Mo
7	H	Bl, bil. ur	9		TCC G ₃ ; TUC×3, neph, PU×3	died 12y
8	H	Bl	5		TCC G ₂ ; TUC×2, PC×3	died (hepatoma
9	C	Bl	8		TCC G ₂ ; TUC×8	died (gast. ulc)
10	H	Bl	25		TCC G ₃ →G ₂ →G ₃ →G ₂ ; TUC×21, TUR×3, PC	alive 17y2Mo
11	C	Bl, rt. pel.	5	liver	Bl, TCC G ₂ →G ₁ ; Pel, CS; TUC×2, TUR×2, tnu	alive 16y9Mo
12	C	Bl	7		TCC G ₂ →G ₁ →dysplasia; TUR×7	alive 17y9Mo
13	C	Bl	4		TCC G ₁ ; TUC×3, PC	alive 22y9Mo
14	C	Bl	2		TCC G (unknown) →atypical epithelium; TUC×1	alive 19y5Mo
15	H	Bl	6		TCC G ₂ ; TUC×5, TC	alive 12y6Mo
16	C	Bl, lt. ur.	2		TCC G ₃ ; TUC×1, PU	alive 9y2Mo
17	C	Bl	3		TCC G ₂ →hyperplasia; TUC×3	alive 20y
18	H	lt. ur., Bl	3		TCC G ₁ →hyperplasia; tnu, TUC×2	alive 7y2Mo
19	H	Bl	4		TCC G ₂ ; TUC×3, PC	alive 12y8Mo
20	C	lt. ur.	2		TCC G ₃ ; PU×2	alive 9y
21	H	Bl	2	stomach	TCC G ₃ ; TUR×1, PC	alive 18y1Mo
22	H	Bl	4		TCC G ₂ →G ₃ →G ₂ →G ₃ ; TUC×2, PC	died 5y4Mo
23	C	Bt, lt. pel.	4		Bl, TCC G ₂ →AC, rt. pel; mixed ca. ; TUR×1, TUC×1, PC, tnc	alive 13y8Mo
24	P	Bl	5		TCC G ₃ ; TUR×3, PC	alive 7y6Mo
25	H	Bl	3		AC→TCC G ₃ ; TUR×2, tumor resection	alive 7y10Mo
26	C	Bl	2		TCC G ₃ ; TUC×1, TUR×1	alive 11y
27	C	Bl	4		dysplasia→CIS→G ₂ →CIS ; TUC×4	died (Crohn's dis)
28	C	Bl	0		TCC G ₃ ; PC	alive 10y11Mo
29	H	Bl	11		TCC G ₂ →G ₃ ; TUC×9, TUR×1, PC	alive 23y2Mo
30	C	rt ur., Bl	3		ur. TCC G ₃ →poorly diff. ca. Bl TCC G ₃ ; PU, PC	died 6y4Mo
31	C	Bl	8		TCC G ₂ →G ₃ ; TUC×4, TUR×2, PC, TC	died 4y11Mo
32	H	Bl	0		TCC G ₁ →dysplasia; TUR	alive 2y4Mo

Bl=bladder, ur=ureter, pel.=pelvis, C=cytology, P=pollakisuria, CS=carcinosarcoma, tnu=total nephroureterectomy, PU=partial ureterectomy, H=hematuria, rect=rectum, col=colon, stom=stomach, gal.b.=gall bladder

組織学的所見とその経過は、発生した腫瘍の部位と grade に変化があった場合、それを順に記載した。

同時期に当教室で経験した自然発生尿路腫瘍症例のうち、男性例の総括を上部尿路腫瘍と膀胱腫瘍に分けて Table 2 に示した。

1) 労働衛生学的検討：

1. 曝露物質：32例中 BZ に曝露したものが22例と

Table 2 Spontaneous urinary tract tumors (1974. 4~1990. 3)

	bladder	upper tract	total
No. of pts (%)	276 (90.8)	28 (9.2)	304 (100)
mean age of onset (range)	64.3 (26~88)	64.3 (50~82)	64.3 (26~88)
gross hematuria (%)	227 (82.2)	25 (89.3)	252 (82.9)
high grade tumor (%)	90 (28.6)	12 (42.9)	102 (33.6)
total cystectomy (%)	100 (36.2)		

最も多く、ついで β NA が 6 例、BZ, β NA の両方が 3 例、 α NA が 1 例であった。

2. 曝露期間：2 カ月～17年 2 カ月、平均 6 年 9 カ月、曝露物質別では BZ は 2 カ月～15年 11 カ月、平均 6 年、 β NA は 4 年 1 カ月～12年 5 カ月、平均 7 年 9 カ月であった。BZ, β NA 両方の製造に従事した 3 例は、全て BZ に曝露された期間の方が長かったが、1 年 5 カ月～14年 1 カ月、平均 6 年 6 カ月であった。 α NA は 17年 2 カ月と曝露期間では最も長かった。

3. 潜伏期間：最短 9 年 6 カ月、最長 34 年 11 カ月で、平均 19 年 5 カ月、曝露物質別では、BZ は 10 年～29 年、平均 19 年 1 カ月、 β NA は 9 年 6 カ月～27 年 2 カ月、平均 18 年 1 カ月と、両方の間に大きな差はみとめられなかった。BZ, β NA 両方に曝露された 3 例では 19 年 5 カ月～26 年、平均 22 年 10 カ月とやや長く、 α NA では 34 年 11 カ月と最も長い潜伏期間を示した。

2) 臨床的検討

1. 発病年齢：初発時の年齢は 36 歳から 66 歳にわたり、平均 48 歳であった (Table 3)。40 歳台にピークをみとめ、50 歳未満の症例が 21 例 (63.6%) と半数以上を占めていた。20 歳台に曝露開始し、40 歳台に発病したものが 12 例 (37.5%) で最も多かった。

2. 初発症状 (診断のきっかけ)：血尿を初発症状としたものは 13 例 (40.6%)、他に膀胱刺激症状が 1 例あったが、スクリーニングの尿細胞診で異常を指摘されて、精査の結果尿路腫瘍が発見されたものが 18 例 (56.3%) と、半数以上で細胞診が診断のきっかけになっていた。

3. 腫瘍発生部位：膀胱のみ 24 例 (75%)、膀胱および上部尿路 7 例 (21.9%)、上部尿路のみ 1 例 (3.1%) であった。膀胱、上部尿路の両方に腫瘍発生をみた 7 例のうち、上部尿路腫瘍の発生が膀胱腫瘍よりも先行したものは 2 例のみで、5 例は膀胱腫瘍が先行し、経尿道的手術あるいは膀胱部分切除術施行後、2～20 年を経て上部尿路に腫瘍の発生をみている。

Table 3 Age of onset

30-39 ¹⁾	6 ²⁾	(18.8) ³⁾
40-49	15	(46.9)
50-59	6	(18.8)
60-69	5	(15.6)
total	32	(100)

Mean age (range): 48.0 (36-66)

1) age 2) No. of pts 3) %

4. 再発回数：0～25 回、平均 6.3 回、死亡例 12 例 (平均再発回数 8.1 回) を除いた生存例 20 例の平均再発回数は 5.2 回であった。

5. 治療法：経尿道的手術 (TUR-Bt あるいは TUC) が最も多く、膀胱に腫瘍が発生した 31 例中 30 例 (96.8%) に施行されていた。次に多かったのは膀胱部分切除術で、17 例 (54.8%) に延べ 20 回施行されていた。膀胱全摘除術は 6 例 (19.4%) に施行された。そのうち 5 例は膀胱部分切除術後に施行されたが、全例死亡した。

6. 重複癌：3 例 (9.4%) にみられた。1 例は直腸癌、胃癌、胆嚢癌、結腸癌と合わせて五重癌であった。他に肝臓癌 1 例、胃癌 1 例であった。

7. 自然発生尿路腫瘍との比較検討：同時期に当教室で経験した自然発生尿路腫瘍の男性例は 304 例であった (Table 2)。初発年齢は、26 歳～88 歳、平均 64.3 歳で、職業性尿路腫瘍症例の発症年齢は約 16 年若く、その差は有意であった ($p < 0.001$)。

初発症状としての肉眼的血尿の頻度は職業性群で 39.4% であるのに比べ、自然発生群では 82.9% と有意に高率であった ($p < 0.01$)。

部位別では、膀胱腫瘍 276 例 (90.8%)、上部尿路腫瘍 28 例 (9.2%) で、職業性群での上部尿路腫瘍の発生率 (25%) が有意に高かった ($p < 0.01$)。

発生した腫瘍が high grade (grade 3) であったのは、自然発生群 102 例 (33.6%)、職業性群 21 例 (65.6%) と、職業性群に異型度の高い腫瘍が多くみとめられた ($p < 0.01$)。

治療法で膀胱全摘除術が施行されたのは、自然発生膀胱腫瘍 276 例中 100 例 (36.2%)、職業性膀胱腫瘍 31 例中 6 例 (19.4%)、で、職業性群では膀胱保存の術式が選択される傾向がみとめられた。

3) 曝露状況と発生した腫瘍の異型度、臨床経過、予後との関係についての検討

1. 作業内容による曝露量の差異：A 工場における BZ および β NA の製造から製品化にいたる工程は、1. BZ ベースの製造、b. 同乾燥、c. 同配合、d. β NA の製造および乾燥の 4 つの部門にわかれており、それぞれは独立した建物内で行われていた。a 工程は、出来上がった BZ に直接接触する機会が最も多く、特に労働環境が改善された 1956 年までは保護具もマスク以外はほとんどなく、曝露量はかなり大量であったと推測される (症例 1, 3, 4, 6, 7)。

b 工程も 70～80℃ の高温で乾燥させることにより、

BZの粉塵が大量に発生し、a工程同様、曝露量は多かったと考えられる(自験例には該当症例なし)。また、担当者によると、両工程とも労働時間内はほぼ同じ作業を続けており、工場内が高温であることから、上半身は裸で作業していたものも多かったとのことであった。これに対してC工程の作業者は、1日2回、各30分～1時間ほど出来上がった製品の取扱いに従事していたのみで、直接接触するBZの量が少なく、粉塵の影響もないので、a、b工程の作業者に比べて曝露量は著しく少なかったものと考えられる(症例5、10、17、18、19)。d工程の作業者はa、bと同様、発癌物質に直接接触している時間が長く、曝露量もかなり大量であったと考えられる(症例2、8、9、11、15)が、この建物内では、製造に従事していた者の他、出来上がったβNAの取扱いのみを担当していた者(症例13、14、16)もあり、同じ工程でも曝露量はかなりの差があったと考えられた。B～Eの4工場では製造工程のみが行われていたが、A工場に比べて規模が小さいため、労働環境も後年まで悪く、曝露量はA工程の製造者と同様、あるいはそれ以上のかなり大量であったと考えられた(症例20～26、28～31)。但し、C工場の症例27は製造に直接携わったのではなく、主として倉庫内の仕事であり、曝露量は少なかったと考えられた。F工場で製造されていたαNAには1972年まで6～7%のβNAが含まれていた(1972年以降は1%以下)。後述するようにαNA自体には発癌性がないとされていることから、発癌がβNAによるものとする、曝露量はきわめて少量と考えられる(症例32)。以上のことから自験例32例は作業内容から、同じ曝露期間でも曝露量の多い群(製造群：症例1～4、6～9、11、

15、20～26、27～31)と少ない群(取扱い群：症例5、10、12～14、16～19、27、32)に分けられ、その曝露量の差はかなり大きいと考えられた。

2. 曝露期間、曝露量と臨床経過：32例を曝露期間の長さによって、5年未満、5年以上の2群に分け、発生した腫瘍の異型度(最も高いもの)、予後をみるとTable 4のごとくなる。5年未満15例の中でgrade 3の腫瘍が発生したのは11例(73.3%)、死亡したのは4例(26.7%)であった。5年以上17例では、grade 3 10例(58.8%)、死亡7例(41.1%)であり、high grade腫瘍の発生、死亡とも両群間に有意の差はみとめなかった。

次に、携わった業務により製造と取扱いの2群に分けて異型度および予後をみると、grade 3の腫瘍発生は、製造者21例中18例(85.7%)と高率にみられ、取扱い者では11例中3例(27.3%)で、製造者は取扱い者に比べてhigh gradeの腫瘍発生が多くみとめられた(p<0.01)。死亡例は製造者21例中10例(47.6%)、取扱い者11例中1例(9.1%)と製造者に予後不良のものが多かった(p<0.05)(Table 5)。また、両群間で曝露期間、発病年齢、潜伏期間を比較すると、潜伏期間が取扱い群で有意に長かった(p<0.01)が、作業内容と曝露期間、発病年齢との間には有意の関係をみとめなかった(Table 6)。

3. flow cytometryによる腫瘍悪性度の評価：摘出標本でflow cytometryによるDNAヒストグラムの作成ができたのは、16例、18検体についてであった(症例1～6、11、16、20、21、22、23、25、29、30、31)。これらは2例(症例5、16)を除いて全て製造従事者であった。病理組織学的には、移行上皮癌grade 3が15

Table 4 Relationship among duration of exposure, tumor grade and prognosis

duration of exposure	No. of pts.	high grade tumor (%)	died pts. (%)
less than 5yrs	15	11 (73.3)	4 (26.7)
5yrs or more	17	10 (58.8)	7 (41.1)
total	32	21 (65.6)	11 (34.9)

Table 5 Relationship among type of work, tumor grade and prognosis

type of work	No. of pts.	*high grade tumor (%)	**died pts. (%)
production group	21	18 (85.7)	10 (47.6)
handling group	11	3 (27.3)	1 (9.1)
total	32	21	11

*p<0.01 **p<0.05

Table 6 Relationship among type of work, duration of exposure, age of onset and latent period

type of work	duration of exposure (mean)	age of onset (mean)	*latent period (mean)
production group	1y~15y1Mo (6y3Mo)	36~66 (47.1)	9y6Mo~28y8Mo (17y6Mo)
handling group	10Mo~17y2Mo (6y10Mo)	36~64 (49.7)	15y7Mo~34y11Mo (24y2Mo)

*p<0.01

症例16検体とほとんどを占め、他に、癌肉腫、混合型癌が1検体ずつであった。DNA ヒストグラムでは全例 aneuploid pattern を示した。

aneuploidy DNA の peak channel 値と2倍体細胞DNA の peak channel 値との比率をDNA index (DI) とすると、18検体のDIは1.26~2.20、平均1.60であった。

考 察

BZ, β NA などの芳香族アミンによる職業性尿路腫瘍は、これらの発癌物質が染料の中間体として広く使われたことから、主として染料工場の従業員に発生した。ドイツにおける Rehn (1895) の報告¹⁾以来、スイス、イギリス、フランス、イタリア、ソ連などのヨーロッパ先進国やアメリカ、日本の他、オーストリア、ポーランド、チェコスロバキア、インドなどでも多くの職業性尿路腫瘍患者の発生が報告されている²⁾。

わが国では、ヨーロッパ各国よりやや遅れて、1972年に労働安全衛生法により、BZ, β NA, 4-aminobiphenyl, 4-nitrobiphenyl などの製造および取扱いは禁止されたが、それから18年以上経過した現在でも新たな患者の発生がみられている。 α NA については、それ自体には発癌性はないとされ、発癌は不純物として混じる β NA によるものと考えられており、 β NA を1%以上含有するものはやはり製造および取扱いが禁止されている³⁾。

職業性尿路腫瘍患者の診療にあたっている医療機関は、疾患の社会的性質上比較的少なく、1988年の日本泌尿器科学会中部総会シンポジウムでも、臨床的検討の報告は、九州³⁾、関西⁴⁾、東京⁶⁾の限られた施設からのみであった。

われわれの教室でも1990年3月までに診療にあたった職業性尿路腫瘍患者は32例となり、各症例の曝露状況、発生した腫瘍の病理所見、臨床経過を詳細に検討した。今回われわれの検討でも、職業性腫瘍では自然発生腫瘍と比較して、発病年齢がかなり低いこと、診

断のきっかけとしてスクリーニングの尿細胞診が重要な位置をしめていること、上部尿路腫瘍の発生率が高いこと、膀胱全摘除術を施行された症例が少ないことなどは従来の報告と同様であった。発病年齢が低いのは、尿路に限らず職業癌に共通した特徴であり、曝露年齢が早ければ早いほど若年で発癌がみられるとされている。職業性尿路腫瘍スクリーニング法としての尿細胞診の有用性については広く知られている。この方法により、早期発見、早期治療が行われ、結果的に膀胱保存症例が増え、予後も比較的良好となっている。

われわれの経験した32例は、6つの染料工場で芳香族アミンの製造、あるいは取扱いに従事していたが、発生した腫瘍の病理所見、臨床経過、予後はさまざまである。比較的早期に悪性度の高い癌が進行し、種々の治療も効果なく死亡に至った症例(症例1~8, 22, 30, 31)、特異な病理組織像を呈した症例(症例11, 23)があれば、腫瘍発生は繰り返しているが、low grade tumor あるいは dysplasia, hyperplasia にとどまり、経尿道的手術のみで予後良好な症例もある(症例12~14, 17~19, 27, 32)。われわれはこの臨床像の違いに注目し、その原因が各症例の体質の違いや発癌物質以外の促進因子にあるのではなく、労働環境や作業内容、すなわち曝露量の差異にあるのではないかと考えて検討をすすめた。従来の報告でも曝露期間や曝露開始年齢と潜伏期間、腫瘍発生率との関係を検討したものは比較的多くみられる。加野⁸⁾は曝露期間別による発病率を5年ごとに区切って計算し、5年以上曝露した群で発病率が有意に高くなることを示した。さらに内藤ら³⁾は、曝露期間が長くなるにつれ発病率が上昇する傾向をみとめている。森本ら⁵⁾は被曝開始年齢が高くなるほど潜伏期間は短くなる傾向をみとめている。作業内容と腫瘍発生率についての報告もみられ、志岐⁹⁾はBZ製造作業、取扱い作業に分けて、製造作業に発生高率であることをみとめている。石津¹⁰⁾も同様に製造作業が使用作業より高率と報告している

が、Scott¹¹⁾は両者間に差がみられないとしている。中村ら¹²⁾は、症例の職業従事時における作業内容は配置転換もあって一定しないため、全て同様に取り扱ったとしている。

作業内容あるいは曝露状況と発生した腫瘍の病理組織所見との関係について検討した報告はほとんどみられていない。石津¹³⁾は曝露期間が長くなると上皮内癌や浸潤性の非乳頭状癌の発生が多くなると述べているが、病理組織所見については言及していない。松島ら¹⁴⁾は各症例の作業内容を製造、作業、配管工などに分けて詳細に報告しており、曝露量はその作業工程の環境条件と個人の化学物質取扱いに対する衛生観念により大きな差異を生ずると指摘しているが、発生した腫瘍の病理組織所見、予後と曝露状況との関係は明らかにしていない。

従来の報告では曝露量の指標を曝露期間のみで検討しているものがほとんどであったが、曝露期間とはBZ、 β NAについては、これにさらされる業務についていた期間ということになり、労働環境や個々の作業内容による曝露量の違いは全く考慮されていない。したがって、同じ工程で作業に従事していた者の間では曝露期間による比較検討は意味があるが、作業内容の異なる者の間では注意を要すると思われる。山田ら¹⁵⁾は、職業性尿路上皮腫瘍102例を、製造に携わった曝露者（直接者）と包装、運搬などの間接曝露者（間接者）に分け、発生した腫瘍の病理組織学的形態を比較検討しているが、「直接者」「間接者」とも曝露期間が長くなると未分化型あるいは非乳頭状癌の頻度が高くなること、癌の多発、再発、悪性進展例は複数の発癌物質曝露や直接、間接曝露あるいは複数回の曝露等の複雑多岐な被曝患者に多いことを報告している。

われわれは作業内容によって曝露量にかなりの違いがあることを知り、曝露量の多い製造群と少ない取扱い群の2群に分けて検討をすすめた結果、製造群には有意にhigh grade 腫瘍の発生が多く、死亡率も高いことが判明した。また、一部の症例であるが、製造群患者の手術標本からflow cytometryにて作成したDNAヒストグラムでは全てaneuploid patternがみられ、病理組織所見同様、腫瘍細胞の性質がきわめてaggressiveであることを示唆している。さらに詳しくみていくと、重複癌の発生も全例製造群からであった。職業性尿路腫瘍患者に重複癌の発生率が高いことは以前から指摘されている。芳香族アミンを用いた動物の発癌実験でも尿路以外の臓器の発癌性が実証されてお

り¹⁶⁾、高濃度の発癌物質曝露により尿路以外の臓器でも腫瘍の発生率が上昇するものと考えられる。松島は4例の重複癌と1例の三重複癌を報告しているが、他の報告で三重複癌以上の癌はみられていない。自験例の五重複癌は現在までの報告では最も多い重複数のものと思われる。経過観察中の症例においても、今後他臓器癌発生に厳重な注意が必要であると考えられる。

上部尿路に特異な組織像を呈する腫瘍—癌肉腫と混合型癌—が発生したのも製造群からであった。職業性尿路腫瘍の病理組織学的診断はほとんどが移行上皮癌で、現在までに橘らの報告例の中に膀胱の腺癌が1例みとめられるのみである。癌肉腫は悪性腫瘍の中に上皮性成分と非上皮性成分が存在するきわめてまれな腫瘍で、その組織発生については議論が多い。上部尿路における癌肉腫の報告は、きわめてまれであり、職業性尿路腫瘍患者の癌肉腫は現在まで報告されていない。

Piscioliら¹⁷⁾、Tajimaら¹⁸⁾は、それぞれ、腎盂にみられた肉腫様部分をもった腫瘍について免疫組織化学的検討を行い、keratinやEMAは陽性でvimentinやactin, desminが陰性であったことから、この種の腫瘍を上皮起源であると結論している。Wickら¹⁹⁾は、免疫組織化学的検討とともに、電子顕微鏡による検討も行い、微細構造にも上皮性成分の特徴がみられたと報告している。

症例23にみられた混合型癌の組織像は、腺癌の一部に移行上皮癌を伴っているもので、従来のWHO分類では腺化生を伴う移行上皮癌 variants of transitional cell carcinoma with glandular metaplasia とされていたものである²⁰⁾。その後米国のNBCPでは治療と予後判定との相関を検討するためにこのようなtypeを混合型癌 mixed carcinoma と表現し、化生という語は全く用いないようになっていく²¹⁾。わが国の膀胱癌取扱い規約²²⁾では、同一腫瘍の中に2種以上の組織型が混在する場合には、量的に優勢な組織型を主診断名とし、他の組織型を付記、優勢度を正確に記載することになっている。混合型癌は通常悪性度の高い移行上皮癌に伴うことが多いとされ、予後の不良なものが多く、混在する組織型の占有率に関係なく、別に扱うことを提案するものもある²³⁾。

以上のように、曝露が大量であったと考えられる製造群の症例においては、high gradeの腫瘍発生が多いことを始めとして、発癌物質のdose-effectが現れているものと考えられる。

動物実験では発癌物質の dose-effect がよく知られており、Okajima ら²⁴⁾は N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine (BHBN) を使った犬の発癌実験にて、投与量が少ない時は異型度の低い、表在性の腫瘍が発生し、投与量が多いと異型度が高く、浸潤性の腫瘍が発生する傾向があると報告している。Oyasu ら²⁵⁾は、N-methyl-N-nitrosourea (MNU) を使ったラット膀胱の発癌実験で、高濃度の MNU 投与により、high grade, high stage carcinoma の発生率が有意に上昇したとして、発癌物質の濃度は発生してくる腫瘍の biologic aggressiveness の決定因子であると結論している。また、これらのニトロソアミン類や N-4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl] formamide (FANFT) などで、まれに腺癌や未分化癌、癌肉腫、血管肉腫、線維肉腫などの発生も知られている²⁶⁾²⁷⁾。最近これら発癌物質の機序が尿路上皮粘膜における DNA の直接損傷と考えられている²⁸⁾。芳香族アミンの発癌機序については古くから ortho-hydroxylation 説、N-hydroxylation 説が知られているが、いずれにしても代謝産物による粘膜の DNA 損傷が発癌の引きがねになっていることは間違いなく²⁹⁾、高濃度曝露群に発生した異型度の高い腫瘍や特異な組織像を示す腫瘍は、動物実験におけるニトロソアミン類や FANFT などと同様に dose-effect が臨床症例に発現したものと考えられる。したがって、製造に従事した者には今後も他臓器をも含めて、特に嚴重な経過観察が必要と思われる。製造群の中には、膀胱保存を目的として経尿道的手術や膀胱部分切除術を繰り返し施行したところ、再発とともに異型度が上昇し、膀胱全摘除術を施行したが予後不良であった症例も数例あった。これらの症例では早期に膀胱全摘除術を施行していれば生存の可能性もあったのではないかと反省させられる。一方、取扱い群では、今後も low grade tumor あるいは dysplasia, hyperplasia が繰り返し発生するものと予想され、その治療方針は引き続き膀胱保存的に行うべきであろうと思われる。最近われわれの教室では、dysplasia がみとめられた症例に対して化学療法剤の動脈内注入を行い、腫瘍発生の予防を試みている。職業性膀胱腫瘍患者で臨床的に明確な腫瘍を形成する前段階として carcinoma in situ の病態を示すことが知られており³⁰⁾³¹⁾、さらにその前段階と考えられる dysplasia に対して積極的にアプローチすることは再発予防を考える上で重要なことと思われる。

BZ, β NA などのような強力な発癌物質による職業

癌の発生は将来 2 度と起こることはないと思われるが、現在われわれが住んでいる生活環境の中にはおびただしい数の化学物質が存在し、それらを体内に取り入れる機会も増加しつつある。今後、これら化学物質の発癌性を厳重に監視するとともに、種々の職業について疫学的に検討をすすめる必要があると考えられる。

結 語

当教室で経験した職業性尿路腫瘍 32 例について臨床的検討を行った。各症例の曝露状況と発生した腫瘍の異型度、予後との間には重要な関連があり、発癌物質の dose-effect のあらわれと考えられた。

稿を終えるにあたり、御指導を賜った徳江章彦教授、恩師、故米瀬泰行教授に深く感謝致します。

なお、本論文の要旨は、第 78 回日本泌尿器科学会総会(札幌, 1990)および第 1 回アジア泌尿器科学会(福岡, 1990)にて発表した。

文 献

- 1) Rehn, L.: Blasengeschwulste bei Anilinarbeitern. Arch. Klin. Chin. Chir., 50, 588—600, 1895.
- 2) Hueper, W.C.: Occupational and Environmental Cancers of Urinary System. 118—140, New Heaven and London, Yale, 1969.
- 3) 内藤誠二, 熊澤浄一: 芳香族アミン化合物による尿路腫瘍. 泌尿紀要, 35, 2023—2031, 1989.
- 4) 板谷宏彬: 職業と尿路腫瘍—その背景と臨床像一. 泌尿紀要, 35, 2011—2014, 1989.
- 5) 森本鎮義, 上門康成, 青枝秀男, 平野敦之, 新家俊明, 大川順正, 藤永卓治, 中村 順: 職業性尿路腫瘍: 和歌山市における現況と臨床的検討. 泌尿紀要, 35, 2015—2022, 1989.
- 6) 橘 政昭, 田崎 寛, 村井 勝, 山口直人: 職業性尿路腫瘍の背景と現況. 泌尿紀要, 35, 2003—2009, 1989.
- 7) 松島正浩: 職業性膀胱癌: スクリーニング開始後 20 年間における臨床成績とその予後. 泌尿紀要, 35, 2033—2040, 1989.
- 8) 加野資典: 芳香族アミン化合物による尿路上皮腫瘍の臨床統計学的研究. 西日泌尿, 47, 1665—1680, 1985.
- 9) 志岐太郎: 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. 久留米医会誌, 33, 363—387, 1970.
- 10) 石津澄子: 尿細胞診による職業性膀胱腫瘍の管理. p. 1—15, 化成品工業協会, 東京, 1975.
- 11) Scott, T.S.: Carcinogenic and Chronic Toxic Hazards of Aromatic Amines. Elsevier Publishing Company, Amsterdam—New York, 1962.

- 12) 中村 順, 高松正人, 土居 淳, 大川順正, 藤永卓治, 戎野庄一, 曾根正典: 和歌山市における職業性尿路腫瘍に関する臨床的検討. 日泌尿会誌, 71, 945—951, 1980.
- 13) 石津澄子: 職業性膀胱がんの歴史と展望. 日災医誌, 36, 356—360, 1988.
- 14) 松島正浩, 村上憲彦, 深沢 潔, 柳下次雄, 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.
- 15) 山田 喬, 石津澄子: 発癌物質に対する曝露条件から分析した職業性尿路上皮癌の悪性度. Proceedings of the Japanese Cancer Association, 237, 48th Annual Meeting October, 1989, Nagoya.
- 16) Clayson, D.B.: Occupational bladder cancer. Preventive Med., 5, 228—244, 1976.
- 17) Pisciolli, F., Bondi, A., Scappini, P. and Luciani, L.: “True” sarcomatoid carcinoma of the renal pelvis. Eur. Urol., 10, 350—355, 1984.
- 18) Tajima, Y. and Aizawa, M.: Unusual renal pelvic tumor containing transitional cell carcinoma, adenocarcinoma and sarcomatoid elements (so-called sarcomatoid carcinoma of the renal pelvis). Acta Pathol. Jpn., 38, 805—814, 1988.
- 19) Wich, N.R., Perrone, T.L. and Burke, B.A.: Sarcomatoid transitional cell carcinomas of the renal pelvis: An ultrastructural and immunohistochemical study. Arch. Pathol. Lab. Med., 109, 55—58, 1985.
- 20) 伊東信行: 膀胱腫瘍の組織分類. 臨泌, 37, 101—107, 1983.
- 21) Friedell, G.H.: Histopathology and classification of urinary bladder carcinoma. Urol. Clin. N. Am., 3, 53—70, 1976.
- 22) 泌尿器科・病理. 膀胱癌取り扱い規約, 日本泌尿器科学会・日本病理学会編, 金原出版, 1980, p. 61—88.
- 23) Murphy, W.M.: Diseases of the Urinary Bladder, Urethra, Ureters and Renal Pelvis. “Urological Pathology” W.B. Saunders Company 1989, p. 87.
- 24) Okajima, E., Hiramatsu, T. and Hirano, K.: Urinary bladder tumors induced by N-butyl-N-84-hydroxybutyl nitrosamine in dogs. Cancer Res., 41, 1958—1966, 1981.
- 25) Oyasu, R., Samma, S. and Ozono, S.: Induction of high-grade, high-stage carcinomas in the rat urinary bladder. Cancer, 59, 451—458, 1987.
- 26) Tiltman, A.J. and Friedell, G.: The histogenesis of experimental bladder cancer. Invest. Urol., 9, 218—226, 1971.
- 27) Fukushima, S., Hirose, M., Tsuda, H. and Ito, N.: Histological classification of urinary bladder cancers in rats induced by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine. Gann, 67, 81—90, 1976.
- 28) Cox, R. and Irving, C.C.: Effect of N-methyl-N-nitrosourea on the DNA of rat bladder epithelium. Cancer Res., 36, 4114—4118, 1976.
- 29) McQueen, C.A., Barbara, M.W. and Williams, G.M.: Biotransformation of aromatic amines to DNA-damaging products by urinary bladder organ cultures. Carcinogenesis, 8, 401—404, 1987.
- 30) Koss, L.G.: Carcinogenesis in the human urinary bladder. Observations after exposure to para-aminodiphenyl. N. Engl. J. Med., 272, 767—770, 1965.
- 31) Schade, R.O.K. and Swinney, J.: Precancerous changes in bladder epithelium. Lancet, 2, 943—946, 1968.

(1991年3月15日受理, 特別掲載)