

総括・分担研究報告書

疫学アプローチによる原因物質絞込みと因果関係検証

研究代表者 武林 亨 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学 教授  
研究分担者 中野真規子 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学 専任講師

研究要旨

本研究の目的は、オルト-トルイジン（以下、OT）および他の化学物質曝露と膀胱癌を主とした健康影響との関連を検討することである。今年度は、主に①膀胱がん発生企業の協力可能な全従業員（非曝露、異動・退職含）に平成 28 年度施行したパイロット調査の曝露歴から原因物質絞込むための曝露推定量の 1 つとして ECETOC TRA による吸入と経被曝露推定値を利用したリスク係数を使用して検討、②パイロット調査をベースに、現従業員対象のコホート研究を継続して実施、③健康管理として NMP-22 の検討を行った。OT 等の作業環境濃度および生物学的モニタリング値がないため、入社以来の曝露情報を各芳香族アミンで、4 工程毎に、曝露期間、取扱い頻度/月、ECETOC TRA による吸入と経皮曝露推定値を利用したリスク係数を乗じた曝露推定量 C を検討した。曝露推定量 C で膀胱癌 非罹患群・罹患群を比較した結果は、曝露推定量 A（各芳香族アミン、各工程：曝露期間（年）×曝露頻度/月）での比較結果とすべて同様の工程であった。よって、本集団では、最も簡易な計算式である曝露推定量 A で今後は曝露を評価することとした。罹患群では各芳香族アミンの中で OT は最も平均曝露推定量が高く、OT の総工程、洗浄工程、乾燥工程が最も膀胱癌と関連がある工程であると推察された。また、複合曝露の影響については、さらなる検討を要する。コホート研究では、今年度は 2 名の膀胱癌 新規罹患者を認めた。また、新規罹患者は、これまでの罹患者と同様の特性（OT 曝露推定量が高く、潜伏期間が 20 年前後）を示した。よって、一定以上の OT 曝露者が、約 20 年という潜伏期間を経て発症しており、今後も本集団の注意深い経過観察が必要である。NMP-22 の測定は、新規膀胱癌罹患患者数が少ないため、追跡を行いながら今後さらなる検討が必要である。

研究協力者

大前和幸 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学  
永滝陽子 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学  
竹内文乃 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学  
田中茂 十文字学園女子大学大学院



## A. 研究目的

オルト-トルイジン（以下、OT）等芳香族アミン取扱い事業所で発生した膀胱癌については、国による調査が実施され、事案発生事業所での調査結果において、作業者がOTに経気道のみならず経皮からの曝露も示唆された<sup>1)</sup>。今後の対応として、「OT等による膀胱がんの発症に関する調査研究の実施」が挙げられており、その因果関係

(causality) を明らかにするとともに、適切な予防のあり方について明らかにすることが求められている。また、特定化学物質予防規則など改正(基発1130第4号)がされ、OTは特定化学物質第2類物質に指定、OT取扱い作業員に対して特殊健康診断の実施等を事業主に義務(平成29年1月1日施行)付けられた。平成28年度に膀胱がん発生企業の協力可能な全従業員(非曝露、異動・退職含)から研究参加同意取得と、曝露歴把握、パイロット調査を実施した。これをベースにOTおよび他の化学物質曝露の原因物質絞込みと膀胱癌を主とした健康影響との関連を検討することである。

### (1) 全従業員の内部比較研究

ECETOC (European Centre of Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals ; 欧州化学物質生態毒性・毒性センター) の開発した ECETOC TRA<sup>2)</sup> による吸入と経皮曝露推定値を利用したリスク係数を乗じた曝露推定量 C と膀胱がん罹患との関連についての検討

### (2) 現従業者を対象とした追跡調査

### (3) 健康管理

健康項目の評価

## B. 研究方法

(1) 2017年1月に膀胱癌発生の集積がみられた事業所を全対象としたパイロット調査に協力可能かつ参加した作業員(106名)のうちOT等芳香族アミン〔OT、パラトルイジン (PT)、アニリン (AN)、2、4-キシリジン (MX)、オルトクロロアニリン (OCA)、オルトアニシジン (OA)〕取り扱い歴のある者(81名)を対象とした。曝露者のうち製造以外(検査、設備環境、工務)の作業員(5名)は解析から除外した。協力者からは、研究に関する説明書を配布し、書面による同意を得た。対象事業所は、OTを原料とし、原料に溶媒として有機溶剤を加えて、ジケテンを滴下しながら染料・顔料中間体を製造している。製造工程は4工程(①反応工程(原料から)、②蒸留工程、③洗浄工程(ろ過含)、④乾燥工程(製品の袋詰め含))に分かれる。

### 曝露推定量の検討

OT等の作業環境濃度および生物学的モニタリング値が測定されていないため、入社以来の曝露情報を各芳香族アミンで、4工程毎に、曝露期間(年)、取扱い頻度/月(4群に分類:月平均10日以上、月平均3~9日以上、月平均1~2日以上、月平均1日未満)を利用し、取扱い頻度/月に準じて、10、5、1、0を代用し重みをつけた。これらの作成した job-exposure matrix を用いて、昨年度は曝露推定量 A、および曝露推定量 B と膀胱がん罹患・既往歴との関連について検討した。

曝露推定量 A：各芳香族アミン、各工程：曝露期間（年）×曝露頻度/月  
 曝露推定量 B：各芳香族アミン、各工程：曝露推定量 A×取り扱い濃度（%）（工程別）×接触面積（%）（工程別）×100

今年度は、ECETOC TRA<sup>2)</sup> による吸入と経皮曝露推定値を利用し、算出したリスク係数を乗じた曝露推定量 C を検討した。まず、プロセスカテゴリー、対象物質の性状、発じん性または揮発性、換気条件、作業形態、作業時間、対象物質含有量、保護手袋の使用状況を入力し、吸入曝露推定値と経皮曝露推定値を算出し、有害性評価値と比較した リスク特性比-吸入 (Risk Characterisation Ratio - Long-term Inhalation) とリスク特性比-経皮 (Risk Characterisation Ratio - Long-term Dermal) からリスク特性値 (Risk Characterisation Ratio - Long-term Total Exposure) を計算した。有害性評価値は、日本産業衛生学会 OT の許容濃度 1ppm (4.4mg/m<sup>3</sup>) と、皮膚吸収はウサギの LD50 3250mg/kg の 1/100 の値である 3.25mg/kg/day を使用した。さらに、リスク特性比-吸入は、災害調査報告書<sup>1)</sup> (平成 28 年 5 月) では、作業環境測定や個人ばく露測定結果から得られた最も高い値を許容濃度と比較しても遙かに下回る値であったため、吸入リスクは低いと判断し、リスク特性比-吸入に、0.053 (単位：ppm) (作業環境測定結果に記載のあるガス状オルト-トルイジンの最大値<sup>1)</sup>) を乗じたリスク特性

比-吸入 (調整後) を計算し、リスク特性比-経皮と合計した値を、リスク係数として使用した。(表 1)

表 1 ECETOC TRA を利用したリスク係数

工程	リスク特性比-吸入	リスク特性比-経皮	リスク特性値	リスク特性比-吸入 (調整後)	リスク係数
反応	2.13	4.22	6.35	0.11	4.33
蒸留	1.28	2.53	3.81	0.07	2.60
洗浄	2.03	8.70	10.73	0.11	8.81
乾燥	1.01	4.35	5.37	0.05	4.40

曝露推定量 C：各芳香族アミン、各工程：曝露期間（年）×曝露頻度/月×リスク係数

アウトカムは、膀胱癌である。

(2) 現従業員を対象とした追跡調査の内容は、以下である。

OT の特殊健康診断対象者

- 会社による特殊健康診断 (自他覚症状、尿潜血、尿沈渣、尿細胞診)
  - 健康調査票 (血尿などの自覚症状)
  - 尿中腫瘍マーカー (NMP-22)
- OT の特殊健康診断対象でない者
- 健康調査票 (血尿などの自覚症状)
  - 尿中腫瘍マーカー (NMP-22)

統計手法は、膀胱癌罹患者 (罹患群) と膀胱癌非罹患者 (非罹患群) の 2 群に分け、有意水準 5%、両側検定で



Mann-Whitney の U 検定、 $\chi^2$  検定、Fisher's exact test を行った。

### (3) 健康管理

罹患者 2 名の NMP-22 のこれまでの推移を検討した。

### (倫理面への配慮)

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得た。協力者からは、研究に関する書面で説明後、書面による同意を得た。

## C. 研究結果

(1) OT 等の 6 種類の芳香族アミン取り扱い歴のある者 (76 名) を対象とし、そのうち膀胱癌と診断された者は 10 名 (2017 年 3 月時点) である。対象者の特性を表 2 に示す。膀胱癌罹患者 (罹患群) は、膀胱癌非罹患者 (非罹患群) よりも年齢が高かったが、在職年数と喫煙歴に有意な差はなかった。

表 2 対象者の特性

	非罹患群 (n、66)	罹患群 (n、10)
	平均値 (範囲)、 有所見数	平均値 (範囲)、 有所見数
年齢	49.9 (19-73)	56.5* (42-71)
在職年数	23.3 (1-48)	20.3 (6-29)
喫煙	53 (80%)	8 (80%)

\*:  $p < 0.05$

表 3 曝露推定量 A、C と膀胱癌

	曝露推定量 A		曝露推定量 C	
	非罹患群	罹患群	非罹患群	罹患群
工程	平均値	平均値	平均値	平均値
総 OT	72.4	271.8**	416	1721**
反応	20.4	34.3	88	148
蒸留	7.5	5.3	19	14
洗浄	25.5	121.5**	225	1071**
乾燥	19.0	110.7**	84	488**
総 OA	29.3	60.6**	175	366**
反応	7.5	9.8	32	42
蒸留	2.2	1.3	6	3
洗浄	11.4	23.1*	100	204*
乾燥	8.3	26.4**	37	116**
総 MX	69.4	166.8**	400	1113**
反応	18.0	33.6	78	145
蒸留	7.3	6.1	19	16
洗浄	24.9	89.0**	219	784**
乾燥	19.1	38.1*	84	168*
総 P T	72.9	24.8	475	126
反応	21.8	2.0	94	9
蒸留	1.6	0.6	4	2
洗浄	36.0	4.0	317	35
乾燥	13.6	18.2	60	80
総 AN	82.9	177.4**	482	1095**
反応	21.1	27.1	91	117
蒸留	3.9	3.0	10	8
洗浄	28.4	72.7**	250	641**
乾燥	29.6	74.6**	130	329**
総 OCA	15.9	32.3**	94	208**
反応	3.4	3.5	15	15
蒸留	1.3	0.1	3	0

洗浄	6.1	15.0**	54	132**
乾燥	5.2	13.7**	23	61**

\*\*： p<0.01、 \*： p<0.05

表3に、非罹患群と罹患群に分けて曝露推定量Aと曝露推定量Cを用いて総OT（各OTの反応工程、蒸留工程、洗浄工程、乾燥工程の総和）などの工程で比較検討した結果を示す。

曝露推定量Aと曝露推定量Cに共通して2群間で有意差があった工程は、総OT工程、OT洗浄工程、OT乾燥工程、総OA工程、OA洗浄工程、OA乾燥工程、総MX工程、MX洗浄工程、MX乾燥工程、総AN工程、AN洗浄工程、AN乾燥工程、総OCA工程、OCA洗浄工程、OCA乾燥工程とすべて同様の工程で、PT以外のすべての芳香族アミンの総・洗浄・乾燥工程であった。罹患群では各芳香族アミンの中でOTは最も平均曝露推定量が高く、次にMX、ANが高かった。

(2) 不同意、非曝露のため不参加、退職を除き健康調査（のべ数：163名）におこなった。

自記式健康調査票による自覚症状（ここ1カ月）は、血尿 1/163、排尿時痛 1/163、残尿感 4/163であった。

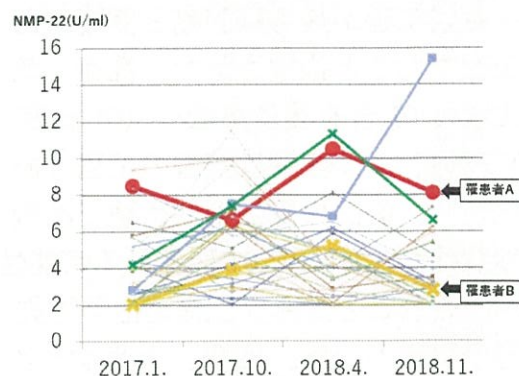
NMP-22高値（12.0>U/ml）は4/162で、その内訳は膀胱癌既往者3名で、膀胱癌既往歴のない者1名であった。膀胱癌既往歴のない者1名は2次健診で膀胱癌を否定された。

コホート研究では、本年度研究期間中に2名が膀胱癌と新たに診断された。その特性は、平均年齢57.5歳、喫煙率

（過去喫煙含）100%、平均OT曝露期間15年、作業内容は、ともに③洗浄工程（ろ過含）と④乾燥工程（製品の袋詰め含）のみに従事していた。OT以外の芳香族アミンの芳香族アミンの曝露歴は、OA 1/2名、MX 2/2名、PT 1/2名、AN 2/2名、OCA 2/2名であった。OT曝露開始からの平均潜伏期間21年、膀胱炎の既往歴2/2名、過去の尿路系自覚症状は、血尿2/2名、排尿時痛2/2名、残尿感2/2名を認めた。膀胱癌診断時の尿路系自覚症状（血尿0/2名、排尿時痛0/2名、残尿感0/2名）は認めなかった。

(3) 新規罹患患者2名を含むNMP-22の2017年1月から2018年11月までの測定値の推移を図1に示した。罹患患者A（←上）は、初回測定から上昇傾向で2018年4月にNMP-22 >10 U/mlを示したが、高値（>12 U/ml）は示さなかった。罹患患者B（←下）は、4回ともにNMP-22 <6 U/mlであった。膀胱癌診断の契機となった検査は、2名とも尿沈渣（パパニコラ法）による細胞診の結果から、2次健診による精査で診断された。

図1 NMP-22（正常範囲<12 U/ml）測定値の推移（膀胱癌罹患患者は除外）





#### D. 考察

コホート研究では、本年度において膀胱癌罹患患者を2名認めた。

曝露推定量は、OTの経気道のみならず経皮からの曝露も示唆されたことから<sup>1)</sup>、昨年度に曝露推定量A（各工程、曝露期間（年）×曝露頻度/月）に取扱い濃度、接触面積を考慮した曝露推定量Bで検討したが、吸入と経皮曝露のより客観的なリスク係数の検討が課題として残っていた。本年度は、吸入と経皮曝露推定値を算出できるECETOC TRAを利用したリスク係数を乗じた曝露推定量C（曝露推定量A×リスク係数）を検討した。結果は、OT（総工程、洗浄工程、乾燥工程）、OA（総工程、洗浄工程、乾燥工程）、MX（総工程、洗浄工程、乾燥工程）、AN（総工程、洗浄工程、乾燥工程）、OCA（総工程、洗浄工程、乾燥工程）において非罹患群と罹患群の比較で有意差を認めた。曝露評価の指標については、曝露推定量Aと曝露推定量Cでは、すべて同じ工程で有意差を認めたため、本対象集団では、最も簡易な計算式である曝露推定量Aで今後は曝露評価することとした。

罹患群では各芳香族アミンの中でOTは最も平均曝露推定量が高く、OTの洗浄・乾燥工程が最も膀胱癌と関連がある工程であると推察された。洗浄・乾燥工程はOT含有濃度が低く（OT濃度<1.5%）、かつ高頻度接触の工程であったこと、製品の短期毒性試験で高濃度の製品が生体内でOTに変わる可能性が示唆されことから<sup>3)</sup>、特定化学物質障害予防規則では、OT等の特殊健康診

断の実施対象者が重量の1%を超えて含有する製剤その他の物の製造・取扱業務に常時従事している労働者<sup>4)</sup>であるが、特殊健康診断の対象者の選定には、さらなる検討の必要性が示唆された。

複合曝露の影響の可能性については、MX（洗浄・乾燥工程）、AN（洗浄・乾燥工程）等は、OT（洗浄・乾燥工程）の作業との重複作業でもあることから、さらなる検討を要する。

膀胱癌罹患患者（2名）の特性は、平均年齢57.5歳、喫煙率（過去喫煙含）100%、平均OT曝露期間15年、OT曝露開始からの平均潜伏期間21年で、ともにMX、AN等の複合曝露があった。これまでの膀胱癌罹患患者（10名）の特性（平均年齢56歳、喫煙率80%、平均OT曝露期間16.5年、OT曝露開始からの平均潜伏期間21.9年）<sup>5)</sup>と同様の特性を示し、一定以上のOT曝露者が、約20年という潜伏期間を経て発症しており、今後も本集団の注意深い経過観察が必要である。

本調査で特殊健康診断に追加測定しているNMP-22は、ベンジジンの特殊健診項目見直し案<sup>6)</sup>で一次健診項目に追加されている腫瘍マーカーである。2名の罹患患者は、ともに2017年1月から4回の測定の中で高値(>12 U/ml)を示さなかった。しかし、1名は、上昇傾向を示していた。NMP-22の測定については、新規膀胱癌罹患患者数が少ないため、これまで高値を示した作業者の追跡も行いながら、今後さらなる検討の必要がある。

#### E. 結論

一定以上のOT曝露者が、約20年という潜伏期間を経て発症しており、今後も本集団の注意深い経過観察が必要である。

## F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Eitaki Y、 Nakano M、 Kawai T、 Omae K、 Takebayashi T. Biological monitoring of o-toluidine in urine pretreated by an enzymatic deconjugation method. J Occup Health. 2019 Apr 19. doi: 10.1002/1348-9585.12058. [Epub ahead of print]

Nakano M、 Omae K、 Takebayashi T、 Tanaka S、 Koda S. An epidemic of bladder cancer: ten cases of bladder cancer in male Japanese workers exposed to ortho-toluidine. Journal of Occupational Health. 2018; 60: 307-311.

武林亨、田中茂、中野真規子、岩澤聡子。化学物質の経皮吸収と職業がん。産業医学ジャーナル。2018; 41: 89-93.

### 2. 学会発表

Nakano M、 et al. Epidemic of bladder cancer in Japanese male workers exposed mainly to *ortho*-toluidine. The 27th International Symposium on Epidemiology in

Occupational Health (EPICOH). 2019.4 (New Zealand、 Wellington)

永滝陽子他. 脱抱合処理の有無と尿中オルトトルイジンおよび代謝物の濃度の比較. 第92回日本産業衛生学会 2019年5月 (愛知県名古屋市)

中野真規子: オルト-トルイジン曝露による膀胱癌発症 (疫学研究より)、第2回学防護手袋研究会 2018年10月 (東京都中央区)

永滝陽子他. 酵素による脱抱合体反応を用いた尿中オルトトルイジン測定法の開発. 第91回日本産業衛生学会 2018年5月 (熊本県熊本市)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)  
記載事項なし

文献)

1) 独立行政法人 労働者健康安全機構 労働安全衛生総合研究所. 災害調査報告書 A-2015-07. 福井県内の化学工場で発生した膀胱がんに関する災害調査. 平成28年5月.

<https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11305000-Roudoukijunkyokuanzenseiseibu-Kagakubushitsutaisakuka/0000126164.pdf> (2019年5月18日アクセス可能)

2) European Centre For Ecotoxicology and toxicology of Chemicals (ECETOC) . Targeted Risk Assessment (TRA).

<http://www.ecetoc.org/tools/targete>



d-risk-assessment-tra/ (2019年5月18日アクセス可能)

3) 鰐淵 英機. オルトトルイジン等の吸収・代謝に関する研究. 平成29年度厚生労働科学研究費補助金(労働安全衛生総合研究事業) 総括・分担研究報告書.

4) 厚生労働省. オルト-トルイジンとMOCAの特殊健康診断について.

<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11200000->

<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11201000->

[Roudouki\\_junkyoku-](http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11201000-Roudouki_junkyoku-)

[Soumuka/0000089268.pdf](http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11201000-Roudouki_junkyoku-Soumuka/0000089268.pdf) (2019年5月18日アクセス可能)

[Roudouki\\_junkyoku/170301\\_02.pdf](http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11201000-Roudouki_junkyoku-170301_02.pdf)

(2019年5月18日アクセス可能)

5) Nakano M, Omae K, Takebayashi T, Tanaka S, Koda S. An epidemic of bladder cancer: ten cases of bladder cancer in male Japanese workers exposed to ortho-toluidine. *Journal of Occupational Health*. 2018; 60: 307-311.

6) 特殊健康診断の健診項目に関する調査研究委員会報告書(平成19年度報告書)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

特になし



平成 30 年度 厚生労働科学研究費補助金（労働安全衛生総合研究事業）  
分担研究報告書

芳香族アミン取扱い作業歴のある集団における膀胱がんの標準化罹患比

研究分担者

祖父江 友孝（大阪大学大学院医学系研究科 社会医学講座 環境医学）

研究要旨

2015 年、複数の芳香族アミンを取り扱っていた化学工場において、膀胱がんの多発事例が報告された。そこで本調査では、当該工場で芳香族アミンの取扱い歴があった作業者の作業歴データおよび膀胱がん罹患データと、国立がん研究センターがん情報サービスが公開している日本国民の人口データ・膀胱がん罹患データを用いて、芳香族アミン取扱い歴のある作業者を観察集団、日本国民を基準集団とした場合における、膀胱がんの標準化罹患比（SIR：Standardized Incidence Ratio）を推定した。

結果として、観察集団の標準化罹患比（基準集団と等しい場合を 100 とする）は 5、907（95%信頼区間：2、701 - 11、210）と有意に高く、芳香族アミンの累積曝露量が多い集団ほど標準化罹患比が大きい傾向が見られた。この結果は、芳香族アミンへの曝露が膀胱がんの発症に強く関与していたことを示唆するが、多くの作業者が複数種類の芳香族アミンに混合曝露していたため、膀胱がん罹患に対する寄与度を芳香族アミン別に分離し、定量的に示すことは困難であった。

研究協力者

品川 貴郁（元大学院医学系研究科 社会医学講座 環境医学、現 日本生命保険相互会社）

## A. 研究目的

2015年、複数の芳香族アミンを取り扱っていた某化学工場において、膀胱がんの多発事例が報告された<sup>1)</sup>。しかし、当該工場では芳香族アミンを取り扱っていた作業員の膀胱がん罹患率が、日本国民全体と比較してどの程度の水準であったのかについて、疫学的な検討はなされていなかった。

そこで昨年度は、当該工場における従業員の作業歴データと、膀胱がんの罹患データを用いて、日本国民に対する膀胱がんの標準化罹患比（SIR：Standardized Incidence Ratio）を推定し、芳香族アミン曝露と膀胱がん発症の関連性について検討した。

しかし昨年度の調査では、対象とするデータの抽出方法（実際には芳香族アミンを取り扱っていなかった従業員も分析対象に含まれていた）や、分析手法（信頼性の低い“作業別曝露濃度”を累積曝露量の計算に取り入れていた）、潜伏期間の設定（0、3、5年と短期であった）などについて、改善の余地が存在していた。

そこで本年度は、当該工場では芳香族アミンを実際に取り扱っていた作業員のみを対象とした上で、昨年度よりも信頼性の高い手法によるSIRの推定を試みた。

## B. 研究方法

当該工場の従業員（退職者を含む）に対して疫学調査を実施した慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室より、作業歴データの提供を受けた。

データ提供のあった従業員120名のうち、詳細な作業歴が不明であった9名、芳香族アミン取扱い作業を行わない「工務」「原料・製品検査」「設備環境」の従事者15名、現場作業員のうち芳香族アミンへの曝露が無かった4名を分析対象から除外した。その結果、芳香族アミンへの曝露を確認できた92名（全て男性、膀胱がん罹患患者9名）が分析対象となった（図1）。

SIRの推定では、観察人年の計算が必要となる。本調査では、観察開始日を「各々の作業開始日」、観察終了日を「膀胱がん罹患患者：膀胱がん診断日」「現職者（25名）：2017/9/8」「疫学調査に参加した退職者（3名）：2017/1/18」「疫学調査に参加せず、生存を確認できた退職者（46名）：2017/1/17」「生存を確認できなかった退職者（9名）：各々の退職日」として人年計算を行った。その結果、対象の総観察人年は1769.5人年、観察期間中央値は20.1年であった。

芳香族アミン取扱い作業歴のデータには、作業員別・作業期間別の「取扱い物質」「作業工程」「作業頻度」の情報が含まれていた（表1）。このうち「取扱い物質」は、OT（オルト-トルイジン）、OA（オルト-アニシジン）、MX（2,4-キシリジン）、PT（パラ-トルイジン）、AN（アニリン）、OCA（オルト-クロロアニリン）、その他の7種類に分類されていた。また「作業工程」は、反応、蒸留、濾過・洗浄、乾燥・袋詰め、の4種類に分類されていた。そして「作業頻度」は、月平均10日以上、月平均2



～9日、月平均1～2日、月平均1日未満の4種類に分類されていた。

SIRの推定では、年齢階級別の観察人年を算出する必要がある。また本調査では、芳香族アミンの種類や累積曝露量によって膀胱がん罹患率が異なると予想されたため、芳香族アミン別・累積曝露量別・年齢階級別の人年を計算することとした。

作業に従事した期間が同一であっても、実際に作業に従事した頻度によって曝露量が異なると考えられたため、芳香族アミン取扱い作業の頻度が月平均10日以上であれば「10」、月平均2～9日であれば「5」、月平均1～2日であれば「1」、月平均1日未満であれば「0」を、「作業頻度係数」として仮定した。そして、対象とする作業期間の「従事年数」と「作業頻度係数」の乗算値を、その期間における芳香族アミンの「曝露量」とした（同一期間中に複数の作業工程に従事していた場合は、それぞれの工程における「曝露量」を合算した）。

#### ■曝露量計算の例（表1参照）

A氏の1988年1月～1989年12月（1年間）におけるOT（オルト-トルイジン）の作業頻度は、反応工程が「月平均10日以上」、蒸留工程が「月平均1日未満」、濾過・洗浄工程が「月平均2～9日」、乾燥・袋詰め工程が「月平均1日未満」である。よって、この期間におけるOTの曝露量は、「 $1 \times (10+0+5+0) = 15$ 」となる。

上記の計算で得られた曝露量を、観察開始時点から加算していくことで、累積曝露量別の人年を得ることができる。今回の分析では、累積曝露量を「0 (Reference)」「0超50未満」「50以上100未満」「100以上200未満」「200以上300未満」「300以上」の6グループに層別化した（ただし、曝露量の少なかったOCAは累積曝露量100以上を同一グループ、OAとPTは累積曝露量50以上を同一グループとした）。

また、芳香族アミンへの曝露から膀胱がんの発症までには、一定の「潜伏期間」が存在すると考えられたため<sup>2-5)</sup>、本調査では、0年、5年、10年、15年の4パターンの「潜伏期間」を設定し、それぞれでSIR推定を行った。

以上のような方法に基づき、観察集団における芳香族アミン別・潜伏期間別・累積曝露量別・年齢階級別の人年計算を行った。

SIRは観察集団の年齢階級別の観察人年に、基準集団の年齢階級別罹患率を乗算することで期待罹患数を算出し、観察集団の罹患数を期待罹患数で除算することで得られる。本調査では、SIR推定における基準集団データとして、国立がん研究センターがん情報サービスが公開している「地域がん登録全国推計によるがん罹患データ」の、膀胱がん罹患数データおよび人口データ（いずれも男性のみ）を用いた<sup>6)</sup>。なお、当該工場で発生した膀胱がんには上皮内癌が含まれていたため、基準集団においても上皮内癌を含む膀胱がん罹患数を用いた。ところで、SIRの



推定について正確を期すのであれば、観察集団の人年を暦年別に層別化し、基準集団の罹患率も暦年別のものを用いて SIR 推定を行うべきである。しかし、人年計算が煩雑になること、基準集団で上皮内癌を含む膀胱がん罹患数が 2003～2014 年度分しか得られなかったこと、基準集団の年齢階級別膀胱がん罹患率は、暦年毎に大きく変化していなかったことを鑑み（図 2）、基準集団の 2003～2014 年度の膀胱がん罹患数・人口をそれぞれ合算して得られた年齢階級別の膀胱がん罹患率を算出し、この罹患率を用いて SIR の推定を行うこととした。

SIR の推定に際しては、フィッシャーの正確確率検定による 95%信頼区間の計算を行った。また、累積曝露量が多いグループほど SIR が高い傾向にあるか否かを判定するため、推定された芳香族アミン別・潜伏期間別・累積曝露量別の SIR について、Kendall の順位相関係数と、その P 値（有意水準 5%）を算出した。総計ソフトウェアは OpenEpi Version 3.01 および EZR Version 1.37 を用いた<sup>7, 8)</sup>。

なお本調査は、大阪大学医学部附属病院にて観察研究倫理審査委員会の倫理審査を受け、承認を得ている。

### C. 研究結果

表 2～7 に、芳香族アミン別・潜伏期間別・累積曝露量別の SIR と、Kendall 順位相関係数の推定結果を示す。

当該工場の芳香族アミン取扱い作業者全体における、一般国民に対する膀胱がんの SIR（基準集団を 100 とする）は 5、907 で、95%信頼区間は 2、701-11、210 であった。

また、OT（潜伏期間：0、5、10 年）、MX（潜伏期間：0 年）、AN（潜伏期間：5 年）において、累積曝露量別の SIR に関して有意な正の相関係数が得られた。

### D. 考察

芳香族アミン取扱い歴のある作業者を観察集団とした場合の SIR が有意に高かったことと、一部において芳香族アミンの累積曝露量が多い集団ほど標準化罹患比が大きい傾向が見られたことから、芳香族アミンへの曝露が、膀胱がんの罹患に関与していた可能性が示唆された。

本調査の限界としてまず挙げられるのは、今回の方法で算出した曝露量が、芳香族アミンという化学物質の“真の曝露量”を示していない点である。本調査で示した曝露量は、作業の「従事年数」と「頻度」の乗算値、すなわち“作業回数”を意味しているに過ぎず、作業工程による曝露量の違いも考慮されていない。“真の曝露量”を算出するためには、作業者一人一人の芳香族アミン曝露量を、何らかの生化学検査等によって明らかにする必要がある。しかし本調査を行った時点では、芳香族アミンの曝露量を正確に反映する検査は開発されておらず、“真の曝露量”を用いる分析は困難であっ



たため、今回の曝露量推計方法を用いることとなった。

本調査のもう一つの限界として、「芳香族アミンの種類別」に膀胱がん罹患への寄与度を分析することが困難であった点が挙げられる。今回の分析結果では、芳香族アミンの累積曝露量が多いほどSIRが高い傾向が見られた。しかし、本調査で用いた作業歴データによれば、同一の作業期間中に、複数種類の芳香族アミンに同時に曝露していた作業者が多かったことが判明している。そのため、膀胱がん罹患に対する寄与度を芳香族アミンの種類別に分離し、定量的に示すことは困難であった。芳香族アミンの種類別の寄与度に関しては、混合曝露のない集団を対象とした疫学調査が必要と思われた。

上記の通り、本調査で提供を受けたデータによって実行可能な疫学的分析には限界が存在した。芳香族アミン曝露と膀胱がん罹患の関連性についてより詳細な検討を行うためには、本調査で利用したデータよりも更に精緻なデータの収集が必要と考えられた。

## E. 結論

芳香族アミン取扱い作業者を観察集団、日本国民を基準集団とした場合の膀胱がんの標準化罹患比は有意に高く、芳香族アミンの累積曝露量が多い集団ほど標準化罹患比が大きい傾向が見られた。

この結果は、芳香族アミンへの曝露が膀胱がんの発症に強く関与していたことを示唆する。ただし、多くの作業者が複数種類の芳香族アミンに混合曝露していたため、膀胱がん罹患に対する寄与度を芳香族アミン別に分離し、定量的に示すことは困難であった。

## F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

## G. 研究成果の発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 引用文献

1. 独立行政法人労働者健康安全機構 労働安全衛生総合研究所. 福井県内の化学工場で発生した膀胱がんに関する災害. 災害調査報告書. [https://www.jniosh.go.jp/publication/pdf/saigai\\_houkoku\\_2016\\_01.pdf](https://www.jniosh.go.jp/publication/pdf/saigai_houkoku_2016_01.pdf) (2019年4月1日アクセス可能)
2. Rubino GF、 Scansetti G、 Piolatto G、 et al. The carcinogenic effect of aromatic amines: an epidemiological study on the role of o-toluidine and 4, 4'-methylene bis (2-methylaniline) in inducing

- bladder cancer in man. Environ Res. 1982 Apr;27(2):241-54.
3. Stasik MJ. Carcinomas of the urinary bladder in a 4-chloro-o-toluidine cohort. Int Arch Occup Environ Health. 1988;60(1):21-4.
4. Ward E, Carpenter A, Markowitz S, et al. Excess number of bladder cancers in workers exposed to ortho-toluidine and aniline. J Natl Cancer Inst. 1991 Apr 3;83(7):501-6.
5. Markowitz SB, Levin K. Continued epidemic of bladder cancer in workers exposed to ortho-toluidine in a chemical factory. J Occup Environ Med. 2004 Feb;46(2):154-60.
6. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」. 地域がん登録全国推計によるがん罹患データ (1975年～2014年).  
[https://ganjoho.jp/data/reg\\_stat/statistics/dl/cancer\\_incidence\(1975-2014\).xls](https://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/dl/cancer_incidence(1975-2014).xls) (2019年4月1日アクセス可能)
7. Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Version 3.01. [http://www.openepi.com/Menu/OE\\_Menu.htm](http://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm) (Accessed 2019/4/1).
8. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplant. 2013 Mar;48(3):452-8.



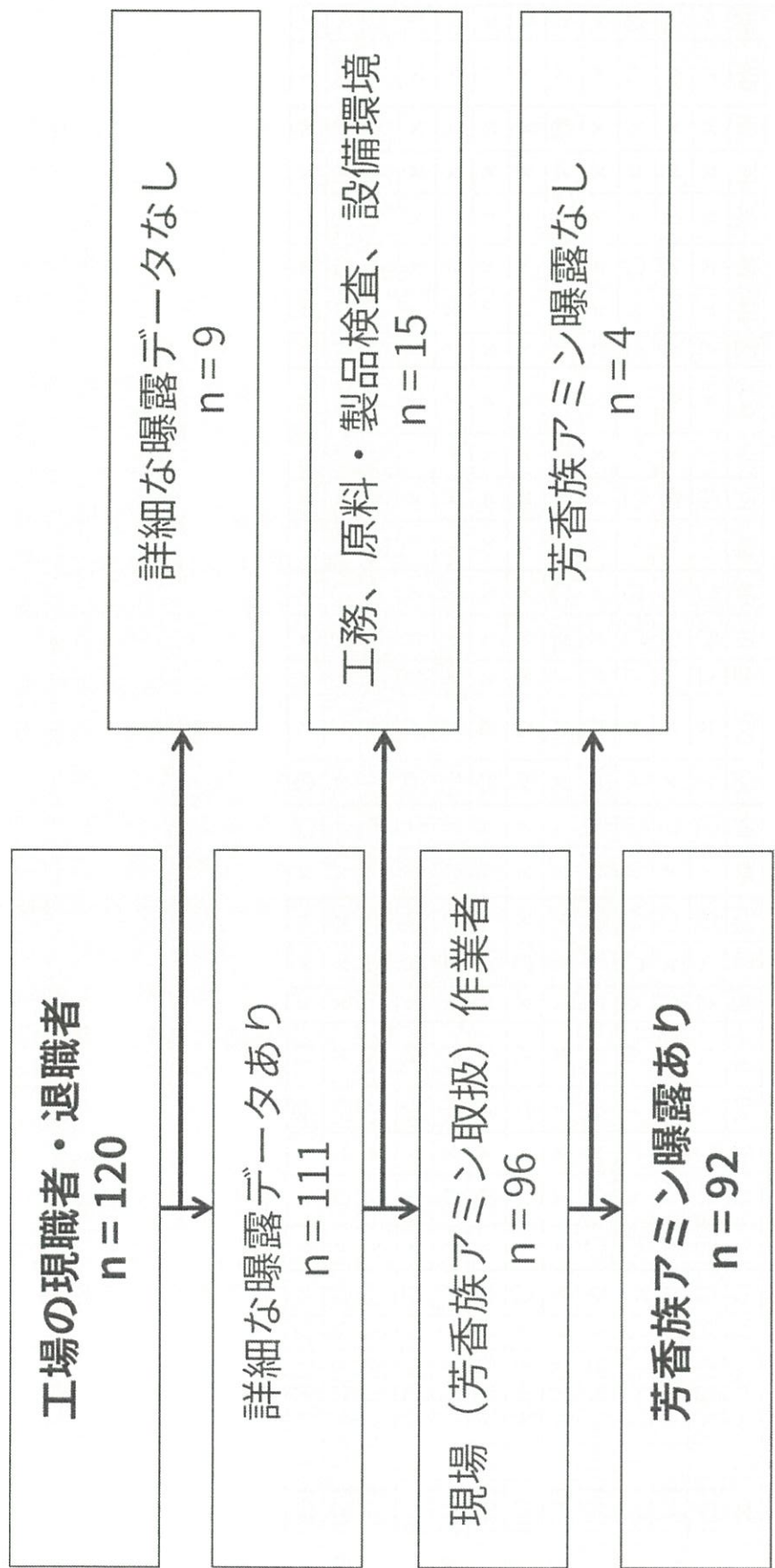


図1 分析対象

表1 芳香族アミンの取扱い作業履歴データ (例)

ID	作業開始 年 月	作業終了 年 月	芳香族アミン平均取扱い頻度「◎：ほぼ毎日（月平均10日以上）」「○：月に数回（月平均2～9日）」 「△：月に数回短時間（月平均1～2日）」「×：ほとんどなし（月平均1日未満）」																											
			反応工程						蒸留工程						濾過・洗浄工程						乾燥・袋詰め工程									
			OT	OA	MX	PT	AN	OCA	他	OT	OA	MX	PT	AN	OCA	他	OT	OA	MX	PT	AN	OCA	他	OT	OA	MX	PT	AN	OCA	他
A	1988 1	1989 12	◎	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	△	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	△	×	
	1990 1	2011 12	◎	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	△	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	△	×	
	2012 1	2016 12	○	○	×	○	×	○	×	○	×	○	×	△	×	○	×	○	×	○	×	○	×	○	×	○	×	△	×	
B	1988 10	1989 6	◎	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	△	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	×	×	
	1989 7	1991 6	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	
	1991 7	1996 9	○	○	×	○	×	○	×	○	×	○	×	△	×	○	×	○	×	○	×	○	×	○	×	○	×	×	×	×
	1993 2	2010 8	◎	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	△	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	×	×	×
C	2010 9	2011 5	◎	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	△	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	×	×	×
	2011 6	2013 12	◎	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	△	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	×	×	×
	1988 4	1988 7	○	○	×	○	×	○	×	○	×	○	×	◎	×	○	×	○	×	○	×	○	×	○	×	○	×	×	×	×
D	1988 8	1988 12	◎	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	×	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×	△	△	×
	1989 1	2011 12	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	



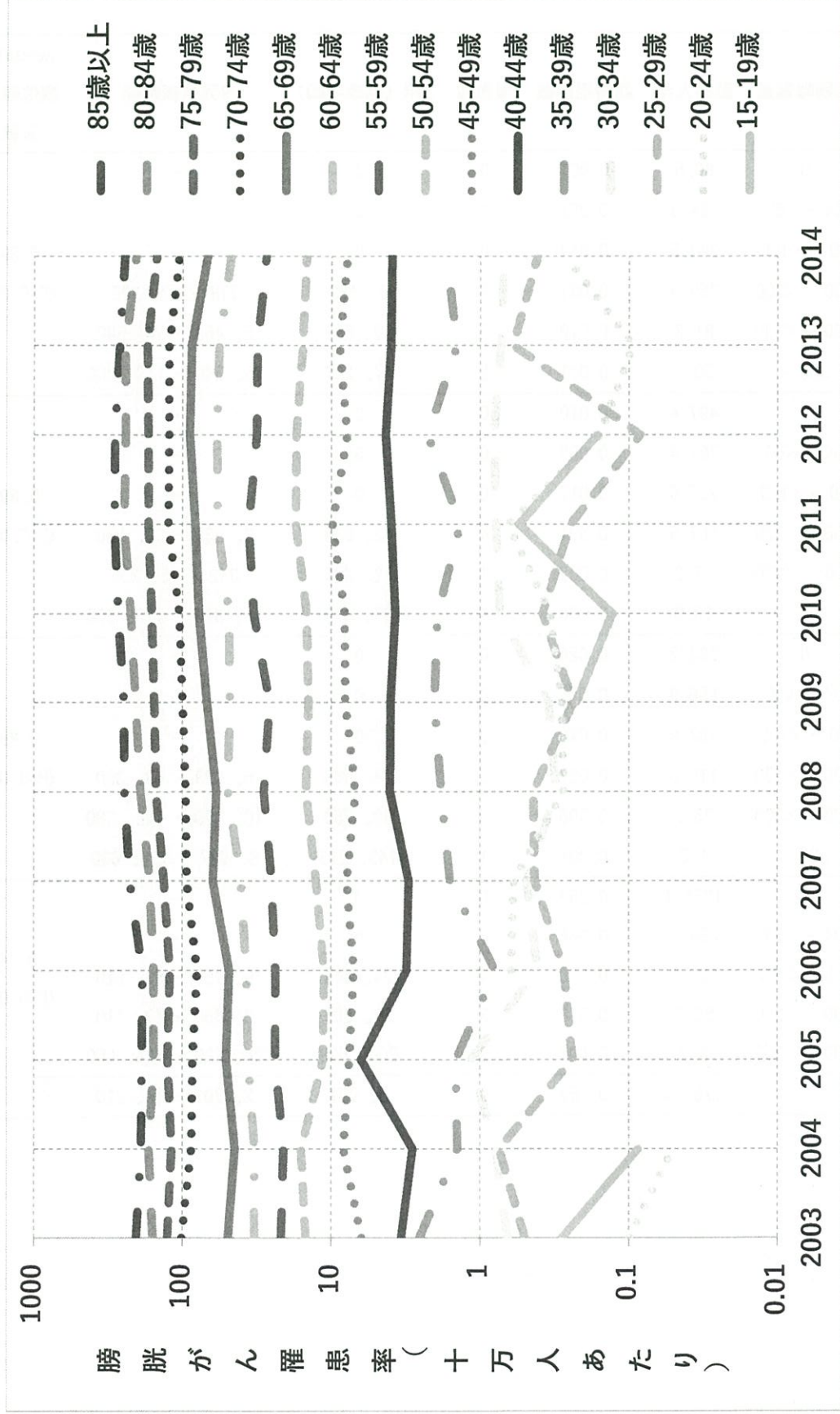


図2 膀胱がん罹患率（全国推計値、男性、上皮内癌含む）

表2 OT（オルトートルイジン）

潜伏期間	累積曝露量	観察人年	期待罹患数	罹患数	SIR（基準=100）	95%信頼区間	Kendall 順位相関 係数
0年	0	80.5	0.001	0	0	-	0.89 (P=0.02)
	0< - <50	954.3	0.083	0	0	-	
	50 - <100	343.5	0.017	0	0	-	
	100 - <200	259.9	0.031	2	6、422	778 - 23、200	
	200 - <300	81.3	0.010	2	20、589	2、493 - 74、380	
	300 -	50.1	0.011	5	47、237	15、340 - 110、200	
5年	0	497.4	0.010	0	0	-	0.89 (P=0.02)
	0< - <50	761.4	0.082	0	0	-	
	50 - <100	257.6	0.017	0	0	-	
	100 - <200	187.5	0.031	4	12、988	3、539 - 33、250	
	200 - <300	47.2	0.007	1	13、496	342 - 75、200	
	300 -	18.3	0.006	4	67、419	18、370 - 172、600	
10年	0	893.2	0.026	0	0	-	0.89 (P=0.02)
	0< - <50	556.9	0.075	0	0	-	
	50 - <100	182.9	0.018	0	0	-	
	100 - <200	110.3	0.027	5	18、568	6、029 - 43、330	
	200 - <300	25.2	0.006	3	50、750	10、470 - 148、300	
	300 -	1.0	0.001	1	143、215	3、627 - 798、000	
15年	0	1251.4	0.052	0	0	-	0.74 (P=0.08)
	0< - <50	358.8	0.066	0	0	-	
	50 - <100	105.3	0.016	4	24、844	6、769 - 63、610	
	100 - <200	50.7	0.018	3	16、805	3、466 - 49、110	
	200 - <300	3.2	0.001	2	200、598	24、290 - 724、600	
全体		1769.5	0.152	9	5、907	2、701 - 11、210	



表3 OA（オルト-アニシジン）

潜伏期間	累積曝露量	観察人年	期待罹患数	罹患数	SIR（基準=100）	95%信頼区間	Kendall 順位相関係数
0年	0	850.5	0.052	0	0	-	1 (P=0.33)
	0< - <50	732.0	0.080	3	3、752	774 - 10、970	
	50 - <100	187.0	0.020	6	29、555	10、850 - 64、330	
5年	0	1129.1	0.062	0	0	-	0.33 (P=1)
	0< - <50	535.2	0.076	8	10、569	4、563 - 20、820	
	50 - <100	105.2	0.014	1	6、924	175 - 38、580	
10年	0	1333.4	0.075	1	1、341	34 - 7、473	0.33 (P=1)
	0< - <50	371.0	0.066	7	10、593	4、259 - 21、820	
	50 - <100	65.2	0.012	1	8、533	216 - 47、550	
15年	0	1509.9	0.092	1	1、083	27 - 6033	1 (P=0.33)
	0< - <50	230.0	0.053	7	13、257	5、330 - 27、310	
	50 - <100	29.6	0.007	1	13、890	352 - 77、390	
全体		1769.5	0.152	9	5、907	2、701 - 11、210	

表 4 MX (2、4-キシリジン)

潜伏期間	累積曝露量	観察人年	期待罹患数	罹患数	SIR (基準=100)	95%信頼区間	Kendall 順位相関係数
0 年	0	131.2	0.003	0	0	-	0.83 (P=0.02)
	0< - <50	964.4	0.084	0	0	-	
	50 - <100	312.3	0.019	1	5、205	132 - 29、000	
	100 - <200	268.1	0.032	4	12、466	3、397 - 31、920	
	200 - <300	68.8	0.008	3	37、182	7、668 - 108、700	
	300 -	24.7	0.005	1	18、596	471 - 103、600	
5 年	0	533.2	0.012	0	0	-	0.45 (P=0.23)
	0< - <50	777.2	0.084	0	0	-	
	50 - <100	236.2	0.020	1	4、961	126 - 27、640	
	100 - <200	178.6	0.029	6	20、406	7、488 - 44、420	
	200 - <300	36.9	0.006	2	34、297	4、153 - 123、900	
	300 -	7.3	0.002	0	0	-	
10 年	0	914.0	0.027	0	0	-	0.09 (P=0.82)
	0< - <50	583.9	0.079	0	0	-	
	50 - <100	160.4	0.022	2	8、969	1086 - 32400	
	100 - <200	95.8	0.022	7	31、517	12670 - 64930	
	200 - <300	15.2	0.002	0	0	-	
	300 -	0.3	0.000	0	0	-	
15 年	0	1260.5	0.052	0	0	-	0.32 (P=0.45)
	0< - <50	385.3	0.070	2	2、838	344 - 10、250	
	50 - <100	85.1	0.019	4	20、737	5、650 - 53、090	
	100 - <200	35.2	0.010	3	29、733	6、132 - 86、890	
	200 - <300	3.4	0.000	0	0	-	
全体		1769.5	0.152	9	5、907	2、701 - 11、210	



表5 パラ-トルイジン (PT)

潜伏期間	累積曝露量	観察人年	期待罹患数	罹患数	SIR (基準=100)	95%信頼区間	Kendall 順位相関係数
0年	0	1673.6	0.146	7	4、806	1、932 - 9、902	-0.33 (P=1)
	0< - <50	90.7	0.007	2	30、405	3、682 - 109、800	
	50 -	5.2	0.000	0	0	-	
5年	0	1742.3	0.150	9	6、012	2、749 - 11、410	-1
	0< - <50	27.2	0.003	0	0	-	(P=1)
10年	0	1757.8	0.151	9	5、975	2、732 - 11、340	-1
	0< - <50	11.7	0.002	0	0	-	(P=1)
15年	0	1762.8	0.151	9	5、958	2、724 - 11、310	-1
	0< - <50	6.7	0.001	0	0	-	(P=1)
全体		1769.5	0.152	9	5、907	2、701 - 11、210	

表 6 アニリン (AN)

潜伏期間	累積曝露量	観察人年	期待罹患数	罹患数	SIR (基準=100)	95%信頼区間	Kendall 順位相関係数
0 年	0	92.7	0.003	0	0	-	0.69 (P=0.06)
	0< - <50	884.3	0.079	0	0	-	
	50 - <100	323.1	0.017	1	6、044	153 - 33、680	
	100 - <200	308.5	0.035	5	14、366	4、664 - 33、520	
	200 - <300	104.8	0.012	2	16、699	2、022 - 60、320	
	300 -	56.2	0.007	1	13、795	349 - 76、860	
5 年	0	504.8	0.011	0	0	-	0.97 (P=0.01)
	0< - <50	700.2	0.078	0	0	-	
	50 - <100	255.3	0.018	2	11、276	1、365 - 40、730	
	100 - <200	225.0	0.033	4	12、305	3、353 - 31、500	
	200 - <300	66.8	0.010	2	19、127	2、316 - 69、090	
	300 -	17.4	0.003	1	33、662	853 - 187、600	
10 年	0	891.8	0.026	0	0	-	0.74 (P=0.08)
	0< - <50	509.9	0.072	0	0	-	
	50 - <100	197.4	0.020	3	14、833	3、059 - 43、350	
	100 - <200	140.9	0.028	4	14、251	3、883 - 36、490	
	200 - <300	29.5	0.006	2	34、886	4、225 - 126、000	
15 年	0	1249.2	0.052	0	0	-	0.32 (P=0.45)
	0< - <50	321.9	0.062	1	1、622	41 - 9、037	
	50 - <100	133.8	0.020	3	14、904	3、074 - 43、560	
	100 - <200	59.8	0.018	5	27、217	8、837 - 63、520	
	200 - <300	4.7	0.000	0	0	-	
全体		1769.5	0.152	9	5、907	2、701 - 11、210	



表7 オルト-クロロアニリン (OCA)

潜伏期間	累積曝露量	観察人年	期待罹患数	罹患数	SIR (基準=100)	95%信頼区間	Kendall 順位相関係数
0年	0	532.3	0.037	0	0	-	0.18 (P=0.72)
	0< - <50	1068.4	0.098	7	7、124	2、864 - 14、680	
	50 - <100	148.8	0.017	2	12、014	1、455 - 43、400	
	100 -	20.0	0.001	0	0	-	
5年	0	865.7	0.045	0	0	-	-0.18 (P=0.72)
	0< - <50	799.0	0.093	8	8、569	3、700 - 16、880	
	50 - <100	94.4	0.014	1	7、246	184 - 40、370	
	100 -	10.4	0.000	0	0	-	
10年	0	1150.1	0.056	0	0	-	-0.18 (P=0.72)
	0< - <50	552.1	0.084	8	9、514	4、108 - 18、750	
	50 - <100	61.9	0.012	1	8、595	218 - 47、890	
	100 -	5.4	0.000	0	0	-	
15年	0	1411.4	0.076	0	0	-	0.18 (P=0.72)
	0< - <50	325.2	0.068	8	11、755	5、075 - 23、160	
	50 - <100	32.6	0.008	1	12、285	311 - 68、450	
	100 -	0.4	0.000	0	0	-	
全体		1769.5	0.152	9	5、907	2、701 - 11、210	