

令和元 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

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がん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事者(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指標は、前年度までに検討し、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)と決定し、使用した。②パイロット調査をベースに、現従事者対象のコホート研究を継続して実施、③健康管理として特殊健康診断の項目およびNMP-22の検討を行った。コホート研究(平成29年4月から令和2年1月まで)の膀胱がん罹患者は2名だった(H29年度0名、H30年度2名、本年度0名)。罹患者の特性は、平均年齢58歳、喫煙歴あり、平均OT曝露期間15.3年、OT曝露開始からの平均潜伏期間21.1年で、OT推定曝露量は100<300、ともに2,4-キシリジン、アニリン等の複合曝露があった。これまでの膀胱がん罹患者(10名)と同様の特性(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、OT推定曝露量平均274、範囲:105-440)であった。つまり、芳香族アミン等に複合曝露のあるOT推定曝露量100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いた。また、罹患者2名は、いずれも診断前の特殊健康診断で膀胱がん関連所見を繰り返し認め、膀胱がん診断の契機となった1次健診項目は、尿沈渣による尿細胞診(パパニコラ法)classⅢであった。NMP-22の測定は、新規膀胱がん罹患者数が少なく、明確な有効性は示せなかったが、10<NMP-22<12 U/ml(正常範囲内高値)を示す場合は罹患の前兆なのか、さらなる検討が必要である。芳香族アミン等の曝露歴のある現従事者は、本年度の特殊健康診断結果で尿潜血を8%に認め、今後も本集団の注意深い経過観察が必要である。最後に、OTの特殊健康診断の対象者の選定時:重量の<1%含有濃度の従事者の検討、製品の生体内代謝物(OTおよびOT代謝物)、複合曝露の影響については、特に今後の課題である。

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人間生活学研究科

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がんについては、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¹⁾。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事者(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がんを主とした健康影響との関連を検討することである。

(1)全従事者の内部比較研究

曝露推定量と膀胱がん罹患との関連についての検討(H29-H30に検討済み事項)

(2)現従従事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

(2)平成29年4月から令和2年1月にA事業所(膀胱がんの集積罹患があ

った事業所)(のべ56名)、B事業場(のべ89名)の現従事者を(芳香族アミン等[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)]曝露者、非芳香族アミン等曝露者両方を対象とし、追跡調査をおこなった。調査内容は、以下である。

- 会社による特殊健康診断(尿潜血、尿沈渣、尿細胞診)
- コホート調査による自記式健康調査票(血尿などの自覚症状)
- 尿中腫瘍マーカー(NMP-22)

統計手法は、芳香族アミン等曝露者(曝露群)と非芳香族アミン等曝露者(非曝露群)の2群に分け、有意水準5%、両側検定でMann-WhitneyのU検定、 χ^2 検定、Fisher's exact testを行った。

(3)健康管理

当該企業にて平成29年4月以降の膀胱がん罹患患者(2名)の経時的な特殊健康診断結果から特徴を検討した。

(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

本年度(令和元年4月以降～令和2年3月)に膀胱がんの罹患者はいなかった。

(2)本年度は、現従事者(のべ数:145名、膀胱がん罹患者含む)に健康調査をおこなった。但し、不同意、非曝露のため不参加、退職は除外した。

自記式健康調査票による自覚症状(ここ1カ月)は、血尿 1/145、排尿時痛 5/145、残尿感 14/145、頻尿 56/145であった。

NMP-22 高値(正常値<12.0 U/ml)は0/145で、膀胱がん既往者を除き全員正常範囲内であった。また、10<NMP-22 <12 U/ml は3/145で、その内訳はOT 曝露推定量 200-<300(非膀胱がん罹患者)2名、芳香族アミン等非曝露者1名であった。

図1(A事業所)、図2(B事業所)は、現従事者の特殊健康診断結果である(すべての膀胱がん罹患者を除外)。

図1 A事業所の特殊健康診断結果

	非曝露 A 群 (n=4)	曝露 A 群 (n=50)	p
年齢, 平均(年)	44.0	46.4	0.61
従業年数, 平均(年)	17.5	21.5	0.69
アミン曝露期間(年)	-	12.7	-
喫煙歴, n(%)	0(0)	36(72.0)	0.01
尿潜血(+≦), n(%)	1(25.0)	6(12.0)	0.44
尿沈渣(5≦), n(%)			
赤血球数	0(0)	4(8.0)	1.00
白血球数	0(0)	2(4.0)	1.00

扁平上皮数	0(0)	2(4.0)	1.00
硝子円柱数	0(0)	1(2.0)	1.00
尿細胞診, n(%)			
Class I	2(50.0)	7(14.0)	0.13
Class II	2(50.0)	43(86.0)	
Class III ≦	0(0)	0(0)	
NMP-22, 平均(範囲)	3.3(2.0-5.7)	4.2(2.0-11.9)	0.41
OT 推定曝露量, n(%)			
0		6(12.0)	
0-<50		6(12.0)	
50-<100		10(20.0)	
100-<200		14(28.0)	
200-<300		8(16.0)	
300-<		6(12.0)	

非曝露 A 群と曝露 A 群の特性の比較では、2 群間に、年齢、従業年数に差はなかったが、曝露 A 群で喫煙歴が著明に高かった。一次健康診断の必須項目である尿潜血は 2 群間で明らかな差はなかった。また、一次健康診断時に医師が必要と認める場合に行う検査項目の尿沈渣、尿細胞診(パパニコラ法)は 2 群間で明らかな差は認めなかったが、曝露 A 群で尿中赤血球数(5≦/HPF: high power field) 4 名(8.0%)に、白血球数(5≦/HPF) 2 名(4.0%)に認めた。尿中核マトリックスプロテイン 22 (NMP-22) (正常値<12 U/ml)は曝露 A 群の中に 10<NMP-22<12 U/ml の正常範囲内高値を示す者が 2 名 (OT 推定曝露 200-<300) いたが膀胱がんの診断はされなかった。

図2 B 事業場の特殊健康診断結果

	非曝露 B 群 (n=37)	曝露 B 群 (n=48)	p
年齢, 平均(年)	37.4	52.4	<0.001
従業年数, 平均(年)	14.2	27.3	0.002
アミン曝露期間(年)	-	2.8	<0.001
喫煙歴, n(%)	26(72.2)	43(89.6)	0.048
尿潜血(+≦), n(%)	0(0)	4(8.3)	0.13
尿沈渣(5≦), n(%)			
赤血球数	2(5.4)	4(8.3)	0.69
白血球数	1(2.7)	1(2.1)	1.00
扁平上皮数	0(0)	0(0)	-
硝子円柱数	6(16.2)	9(18.8)	1.00
尿細胞診, n(%)			0.50
Class I	35(91.9)	45(85.4)	
Class II	4(8.1)	6(14.6)	
Class III ≦	0(0)	0(0)	
NMP-22, 平均(範囲)	4.1(2.0-11.5)	3.7(2.0-9.7)	0.32
OT 推定曝露量, n(%)			
0		25(52.1)	
0<-50		12(25.0)	
50<-100		5(10.4)	
100<-200		6(12.5)	
200<-300		0(0)	
300<		0(0)	

*:喫煙歴:n=36, 48 (非曝露 B 群、曝露 B 群)

非曝露 B 群と曝露 B 群の特性の比較では、曝露 B 群は、非曝露 B 群に比して、年齢が高く、従業年数が高く、喫煙率が高かった。一次健康診断の必須項目である尿潜血は曝露 B 群で 4 名(8.3%)であったが有意差はなかった。ま

た、一次健康診断時に医師が必要と認める場合に行う検査項目の尿沈渣、尿細胞診(パパニコラ法)は 2 群間で明らかな差はなかった。NMP-22 は、非曝露 B 群の中に 10<NMP-22<12 U/ml の正常範囲内高値を示す者がいたが膀胱がんの診断には至らなかった。

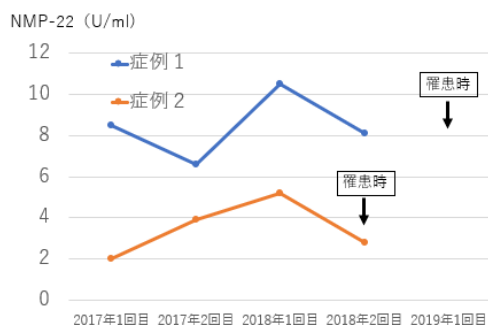
(3) 当該企業が平成 29 年 4 月以降に健診契機に膀胱がんと診断された 2 名は、ともに男性、平均年齢 58 歳、OT 曝露歴があり、平成 29 年 4 月以降の診断までの平均観察期間 1.5 年、膀胱がん診断へ繋がった 1 次健診項目は、すべて尿沈渣による尿細胞診(パパニコラ法) class III を指摘後、2 次健診による膀胱鏡検査、組織診により確定診断された。

1 例目は、平成 29 年 4 月以降に特定健康診断を 7 回受診し、尿細胞診 class III (4 回目の健診、2 次健診で膀胱がんを否定)、一時的に 10<NMP-22<12 U/ml の正常範囲内高値(5 回目の健診)を示し、最終的に尿細胞診 class III (7 回目の健診)を示し、2 次健診で診断に至った。2 例目は、8 回受診し、尿中赤血球数 1-4/HPF(1 回目の健診)、尿中白血球数 5-9/HPF(7、8 回目の健診)を繰り返し、尿細胞診 class III (8 回目の健診)を示し、最終的に 2 次健診で診断に至った。2 症例とも診断前の健診で、軽度の尿中白血球数上昇、10<NMP-22<12 U/ml の正常範囲内高値、尿細胞診 class III など様々な膀胱がん関連所見を繰り返していた。

図3 罹患者の平成29年4月以降～診断に至るまで健診結果

症例	1	2
従業年数(年)	20.6	21.3
H29年4月以降の観察期間(年)	1.4	1.7
罹患までの健診受診数	7	8
OT/OT以外に関連する自覚症状(回数)	0/0	0/0
有所見回数		
尿潜血(+≦)	0	0
尿沈渣(5≦)		
赤血球数	0	0
白血球数	0	2
扁平上皮数	0	0
硝子円柱数	0	1
尿細胞診 Class III ≦	2	2
NMP-22(診断時)	8.4	4.0

図4 膀胱がん罹患までのNMP-22の変化



D. 考察

本年度は、膀胱がん罹患者は認めなかった。

(1)全従事者の内部比較研究

曝露推定量と膀胱がん罹患との関連

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¹⁾、昨年度までに3つの計算式;①曝露推定量A(各工程、曝露期間(年)×曝露頻度/月)、②曝露推定量Aに取扱い濃度、接触面積を考慮した曝露推定量B、③より客観的なリスク係数として、吸入と経皮推定曝露濃度の算出

(ECETOC TRA)したリスク係数を使用した曝露推定量C(曝露推定量A×ECETOC TRAを利用したリスク係数)で検討した結果、すべて同じ工程で関連を認めため、最も簡易な計算式である①曝露推定量Aを曝露指標とした。

膀胱がん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がん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³⁾、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⁴⁾であるが、特殊健康診断の対象者の選定には、1)重量の<1%含有濃度の従

事者の検討、2)製品の生体内代謝物(OTおよびOT代謝物)を考慮しさらなる検討が必要である。

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、複合曝露による影響も考慮を要する。

(2)現従事者を対象とした追跡調査では、現在、OT取り扱いがないため、曝露指標は、過去の推定曝露量を用いた。A事業所の芳香族アミン等の曝露群(曝露A群)は、B事業場の芳香族アミン等の曝露群(曝露B群)と比してOT推定曝露量が高かった。

特定健康診断結果は、曝露A群および曝露B群は、非曝露群と有意な所見の差は認めなかった。しかし、曝露群は、尿潜血を12.0%(曝露A群)、8.3%(曝露B群)、尿沈渣の赤血球数(5 \leq /HPF)の有所見を8.0%(曝露A群)、8.3%(曝露B群)に認めていること、膀胱がん患者(2名)は、診断前健診で膀胱がん関連所見を繰り返し認めていたことから、特殊健康診断および離職後は健康管理手帳(「労働安全衛生法施行令の一部を改正する政令案要綱」及び「労働安全衛生規則の一部を改正する省令案要綱」厚生労働省発基安0319第1号平成31年3月)を取得し、今後も継続した健診による注意深い観察が必要である。

平成29年4月以降に診断された膀胱がん罹患患者2名の特性は、平均年齢58歳、ともに喫煙者(過去喫煙含)、平均OT曝露期間15.3年、OT曝露開始

からの平均潜伏期間21.0年で、OT推定曝露量は100<300、ともにMX、AN等の複合曝露があった。これまでの膀胱がん罹患患者(10名)と同様の特性(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、OT推定曝露量平均274、範囲:105-440)⁵⁾とを示し、芳香族アミン等に複合曝露のあるOT推定曝露量100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いた。

(3)健康管理

健康項目の評価

罹患患者の平成29年4月以降～診断に至るまで健診結果(図3)から、継続性のある健診が必要かつ重要である。また慢性尿路感染症は、膀胱がんのリスクをあげるという報告⁶⁾もあることから尿路系炎症・感染を示唆する尿中白血球数の上昇の存在も注視したい。

現在の特殊健康診断の一次健康診断の必須項目と医師が必要と認める場合に行う検査項目(尿中OT量の測定、尿沈渣検鏡の検査、尿沈渣のパパニコラ法による細胞診の検査)がある。いずれの罹患患者の確定診断は、尿細胞診classⅢを指摘後の2次健診による精査によるものであった。より早期の診断には検査が必要か否かを判断する「医師」の判断が重要である。一定の推定曝露量のあるOT取り扱い従事者へは、1次健診で尿沈渣検鏡の検査、尿沈渣のパパニコラ法による細胞診をおこなうべきである。

本調査で特殊健康診断に追加測定したNMP-22は、ベンジジンの特殊健康診断項目見直し案⁷⁾で一次健診項目に追加されている腫瘍マーカーである。罹患患者2名は、ともに平成29年1月から4回の測定の中で高値(12 \leq U/ml)を示さなかった。しかし、1名は、正常範囲内で上昇傾向を示し、一時的に正常範囲内高値(10 \leq NMP-22<12 U/ml)を示していた。NMP-22の測定は、新規膀胱がん罹患患者数が少ないため解釈に限界があるが、10 U/ml \leq NMP-22の場合は、注意して経過観察する必要がある。(図4)

E. 結論

芳香族アミン等に複合曝露のあるOT推定曝露量100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、芳香族アミン等の曝露歴のある現従事者は、特殊健康診断結果で尿潜血を8%に認めており、今後も本団体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;61:349-357.

Nakano M, Shinagawa T, Eitaki Y, Omae

K, Takeuchi A, Iwasawa S, Fukai K, Yoshioka N, Tanaka S, Koda S, Sobue T, and Takebayashi T. Risk of bladder cancer in male Japanese workers exposed to *ortho*-toluidine and other aromatic amines. (投稿中)

中野真規子。近年の職業がんをめぐる動向。産業医学ジャーナル。2019;42(6):8-11.

田中茂、岩澤聡子、寺内靖裕、中野真規子。化学物質の経皮吸収曝露防護のための化学防護手袋を学ぶ。産業医学ジャーナル。2019;42(1):61-67.

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)

中野真規子、品川貴郁、永滝陽子、大前和幸、竹内文乃、岩澤聡子、深井航太、吉岡範幸、田中茂、甲田茂樹、祖父江友孝、武林亨。オルトトルイジン曝露作業者の時間断面研究。第93回日本産業衛生学会 2020年5月(北海道旭川市)

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

50 - <100	217.6	1	0.020	49.8	2.5 - 245.4
100 - <200	153.3	6	0.032	187.7	76.1 - 390.4
200 - <300	38.5	3	0.007	430.3	109.5 - 1171.0

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がん。第 29 回 東京大学 環境安全研究センター シンポジウム。2019.12.11

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-Roudoukijunkyokuanzeniseibu-Kagakubushitsutaisakuka/0000126164.pdf>(令和 2 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/targeted-risk-assessment-tra/>(令和 2 年 5 月 18 日アクセス可能)

3)鰐渕 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。 [https://mhlw-](https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201822010A)

[grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201822010A](https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201822010A)(令和 2 年 5 月 18 日アクセス可能)

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-Roudoukijunkyoku/170301_02.pdf(令和 2 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)Akhtar, Saeed; Al-Shammari, Ahmad; Al-Abkal, Jarrah. [Chronic urinary tract infection and bladder carcinoma risk: a meta-analysis of case-control and cohort studies.](#) World Journal of Urology. 2018;36:839-848.

<https://doi.org/10.1007/s00345-018-2206-x>

7)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)<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11201000-Roudoukijunkyoku-Soumuka/0000089268.pdf> (令和 2 年 5 月 18 日アクセス可)