

平成 30 年度～令和 1 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。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を以下、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)曝露推定量 C(曝露推定量 A×ECETOC TRA を利用したリスク係数)で膀胱がん罹患群と非罹患群で比較検討した。結果は、すべて同じ工程で関連(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がんに関連がある工程と推察)を認めため、最も簡易な計算式である曝露推定量 A を曝露指標に決定した。また、曝露推定量 A は、「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」の曝露指標としても利用した。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尿中核マトリックスプロテイン 22(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 名で、その特性は平均年齢 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(MX)、アニリン(AN)等の複合曝露があった。これまでの膀胱がん罹患者(10 名)と同様で、芳香族アミン等(特に、MX、AN)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 年の潜伏期間を経て発症した。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)class III であった。NMP-22 の測定は、新規膀胱がん罹患者数が少なく、健診項目としての明確な有効性は示さなかったが、 $10 \leq \text{NMP-22} < 12 \text{ U/ml}$ (正常範囲内高値)は膀胱がんの臨床前期の所見なのか、さらなる検討が必要である。最終年度の特健康診断結果で現従事者の 8%に尿潜血を認めた。特に血尿、膀胱炎の既往のある従事者は、今後も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健診推奨の検討、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、今後に課題が残った。

研究協力者

大前和幸、永滝陽子、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<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) パイロット調査のデータを利用して

##### 1. 1 膀胱がん罹患者の自覚症状・既往歴に関する検討

##### 曝露推定量の検討①

曝露推定量 A(各工程、曝露期間(年)×曝露頻度/月)

曝露推定量 B: 曝露推定量 A に取扱い濃度、接触面積を考慮

##### 1. 2 OT 取扱い開始(1989-1999 年)した作業員に限定した検討

##### 1. 3 全従事者を対象とした内部比較の検討

##### 1. 4 曝露推定量の検討②

曝露推定量 C: 曝露推定量 A×ECETOC

TRA を利用したリスク係数\*

\*: より客観的なリスク係数として、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使用した。

#### (2) 現従事者を対象とした追跡調査

#### (3) 健康管理

特殊健康診断の健康項目、および尿中核マトリックスプロテイン 22(NMP-22)の評価

#### B. 研究方法

(1) 平成 28 年 1 月に膀胱がん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(75 名)を対象とした。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た。

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。

##### 1. 1 曝露推定量 A、B 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、曝露推定量 A、曝露推定量 B を検討した。

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

アウトカムは、自覚症状、膀胱がん等である。

1.2 潜伏期間を考慮するために、75 名から OT 取扱い開始(1989-1999 年)した作業員 36 名に限定し曝露推定量 A を用いて、膀胱がん罹患群の特性を検討した。

### 1.3 内的妥当性の検討

平成 28 年 1 月に膀胱がん発生の集積が多くみられた事業所の会社に勤務歴のある全従事者(120 名)を対象とし、パイロット調査に参加した作業員と参加していない作業員間の年齢、在職年数、曝露推定量 A を比較した。

### 1.4 曝露推定量 C の検討

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 × ECETOC TRA を利用したリスク係数

OT 等芳香族アミン取り扱い歴のある者(81 名)を対象とし、曝露推定量 C と膀胱がんとの関係を検討した。曝露者のうち製造以外(検査、設備環境、工務)の作業員(5 名)を除き、76 名で解析した。

曝露推定量 C は、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、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

(2) 現従事者を対象とした追跡調査の内容は、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)
- 健康調査票(血尿などの自覚症状)
- 尿中腫瘍マーカー(NMP-22)

曝露指標は、過去曝露歴からの推定曝露量 A を用いた。

最終年度の特健康診断結果を芳香族アミン等曝露者(以下、曝露群)と非芳香族アミン等曝露者(以下、非曝露群)の 2 群に分け、有所見率について検討した。

統計手法は、膀胱がん罹患患者(以下、罹患群)と膀胱がん非罹患患者(以下、非罹患群)の 2 群に分け比較した。また、曝露群と非曝露群の 2 群に分け比較した。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

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 NMP-22 の推移、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

1.1 OT 等の 6 種類の芳香族アミン取り扱い歴のある者(75 名)を対象とし、そのうち膀胱がんと診断された者は 10 名である。

対象者の特性を表 2 に示す。罹患群は、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, 65)	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	49.2(19-70)	56.9*(44-72)
在職年数	21.9(1-38)	20.3(6-29)
喫煙	52(80%)	8(80%)

表 3 に、罹患群と非罹患群に分けて曝露推定量 A と曝露推定量 B 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)などの比較検討した結果を示す。

曝露推定量 A と曝露推定量 B に共通して有意差があった工程は、OT 洗浄工程、OT 乾燥工程、OA 乾燥工程、MX 洗浄工程、AN 洗浄工程、AN 乾燥工程であった。

曝露推定量 A のみで有意差があった工程は、総 OT 工程、総 MX 工程、総 AN 工程であった。

曝露推定量 B のみで有意差があった工程は、なかった。

表 3 曝露推定量 A、B と膀胱がん

工程	曝露推定量 A		曝露推定量 B	
	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	96.1	266.6**	92.1	116.2
反応	27.5	30.6	81.7	90.8
蒸留	10.5	5.3	4.7	2.4
洗浄	29.6	120.8**	5.3	21.7**
乾燥	28.5	110**	0.3	1.2**
総 OA	46.4	60.6	40.3	34.1
反応	11.9	9.8	35.3	29.1
蒸留	4.8	1.3	2.2	0.6
洗浄	15.1	23.1	2.7	4.2

乾燥	14.6	26.4*	0.2	0.3*
総MX	95	163.6*	84.2	109.2
反応	24.7	30.3	73.4	89.9
蒸留	10	6.5	4.5	2.9
洗浄	31.4	88.3**	5.6	15.9**
乾燥	28.5	38.6	0.3	0.4
総PT	91.7	24.8	90.5	7.1
反応	27.2	2	80.9	5.9
蒸留	4.2	0.6	1.9	0.3
洗浄	41.7	4	7.5	0.7
乾燥	18.6	18.2	0.2	0.2
総AN	104.6	174.4*	87.7	89
反応	26.5	24.8	78.6	73.8
蒸留	6	3	2.7	1.3
洗浄	32.6	72.7**	5.9	13.1**
乾燥	39.5	73.8*	0.4	0.8*
総OCA	33.1	34.3	27.1	19.1
反応	7.9	5.5	23.4	16.2
蒸留	3.9	0.1	1.8	0
洗浄	9.6	15	1.7	2.7
乾燥	11.6	13.7	0.1	0.2

\*\*： p<0.01, \*： p<0.05

## 1.2 OT 取扱い開始(1989-1999 年)した作業者に限定した検討

表 4、表 5 は、OT 取扱い開始(1989-1999 年)した作業員 36 名に限定し、非罹患群と罹患群の 2 群間で在職年数、年齢、喫煙歴、既往症、既往歴、曝露推定量 A を比較検討した結果を示す。罹患群では、血尿、膀胱炎が有意に高かった。一方、在職年数、年齢、喫煙歴に有意差は認めなかった。曝露推定量 A は、総 OT 工程、OT 洗浄工程、OT 乾燥工程でのみ有意差があった。

表 4 OT 取扱い開始(1989-1999 年)の作業

## 者の特性

	非罹患群 (n,26)		罹患群 (n,10)	
	中央値, 有所見	最大 値,%	中央値, 有所見	最大 値,%
在職年数	23.1	36.7	21.3	29.1
年齢	52.5	67.0	57	72.0
喫煙	4/26	84.6	8/10	80.0
既往症				
血尿	5/26	19.2	8/10**	80.0
排尿時痛	5/25	20.0	5/10	50.0
残尿感	5/26	19.2	4/10	40.0
頻尿	13/26	50.0	5/10	50.0
既往歴				
膀胱炎	5/26	19.2	5/8*	62.5
尿管結石	4/26	15.4	2/9	22.2
アトピー/ 皮疹	2/25	8.0	3/9	33.3

\*\*： p<0.01, \*： p<0.05

表 5 OT 取扱い開始(1989-1999 年)の作業者に限定した曝露推定量 A と膀胱がん

	非罹患群 (n,26)	罹患群 (n,10)
工程	曝露推定量 A 中央値	曝露推定量 A 中央値
総 OT	137	279.8*
反応	45	0
蒸留	6.9	0
洗浄	39.3	132.4**
乾燥	37.1	115.4**
総 OA	48.5	53.8
反応	7.5	0
蒸留	0	0
洗浄	13.8	25.5
乾燥	19.2	27.9

総 MX	112.5	172.1
反応	34	0
蒸留	1.3	0
洗浄	30.4	88.3
乾燥	25.6	30
総 PT	4	0
反応	0	0
蒸留	0	0
洗浄	1.5	0
乾燥	0	0
総 AN	160	148.5
反応	23.1	5
蒸留	0.5	0
洗浄	37.5	55.1
乾燥	45	67.5
総 OCA	41.4	30.4
反応	4.9	0
蒸留	0	0
洗浄	4.9	14.5
乾燥	15	6.7

\*\*： p<0.01, \*： p<0.05

### 1.3 内的妥当性の検討

平成 28 年 1 月に膀胱がん発生の集積が多くみられた事業所の会社に勤務歴のある全従事者(120 名)を対象とし、パイロット調査に参加群と非参加群との比較では、年齢に差はなかった。非参加群の平均在職年数 3.5 年(中央値 1.2 年)と短期間で、在職年数 10 年以上の者は 4 名であった。

### 1.4 曝露推定量 C の検討

表 6 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した。

表 6 膀胱がん非罹患群と罹患群における曝露推定量 A、C と工程の比較

	曝露推定量 A		曝露推定量 C	
	非罹患群 (n, 66)	罹患群 (n, 10)	非罹患群 (n, 66)	罹患群 (n, 10)
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 PT	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

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工程、洗浄工程、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)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(H29 年度 0 名、H30 年度 2 名、令和元年 0 名)だった。不同意、非曝露のため不参加、退職を除き、自記式健康調査票による自覚症状(ここ 1 カ月)は以下であった。

平成 29 年度は、140 名(のべ数)  
 血尿 0/140、排尿時痛 2/140、残尿感 13/140 で、NMP22 高値(12.0>U/ml)は 5/140 で、内訳は膀胱がん既往者 2 名、膀胱がん既往歴のない者 3 名は 2 次健診で膀胱がんを否定された。

平成 30 年度は、163 名(のべ数)  
 血尿 1/163、排尿時痛 1/163、残尿感 4/163 で、NMP-22 高値は 4/162 で、内訳は膀胱がん既往者 3 名で、膀胱がん既往歴のない者 1 名(図 7)であった。膀胱がん既往歴のない者 1 名は 2 次健診で膀胱がんを否定された。

令和 2 年度は、145 名(のべ数)  
 血尿 1/145、排尿時痛 5/145、残尿感 14/145 で、NMP-22 高値は 0/145 で、膀胱がん既往者を除き全員正常範囲内であった。10 ≤ NMP-22 < 12 U/ml (正常範囲内高値)は 3/145 で、その内訳は OT 曝露推定量

200- < 300(非膀胱がん罹患)2 名、芳香族アミン等非曝露者 1 名であった。

図 7 NMP-22(正常範囲 < 12 U/ml) 測定値の推移(膀胱がん罹患者は除外)

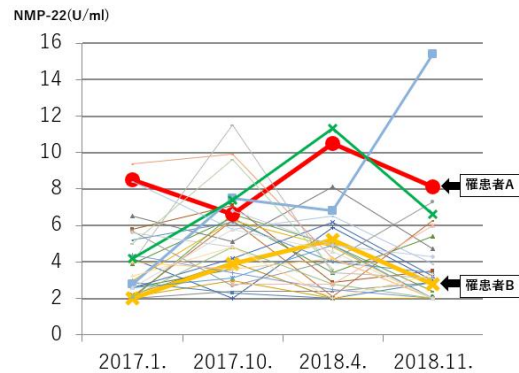


図 8(A 事業所)、図 9(B 事業所)は、最終年度の現従事者の特殊健康診断結果である(すべての膀胱がん罹患者を除外)。

図 8 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-	4.2(2.0-	0.41

	5.7)	11.9)	
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 $\leq$ /HPF:high power field) 4 名(8.0%)に、白血球数(5 $\leq$ /HPF) 2 名(4.0%)に認めた。NMP-22(正常値<12 U/ml)は曝露 A 群の中に 10 $\leq$ 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 9 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(+ $\leq$ ),n(%)	0(0)	4(8.3)	0.13
尿沈渣(5 $\leq$ ),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 $\leq$	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 $\leq$ 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、喫煙率(過去喫煙含)100%、平均 OT 曝露期間 15 年、作業内容は、ともに洗浄工程(ろ過含)と乾燥工程(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。

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(パンパニコラ法)classⅢ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。

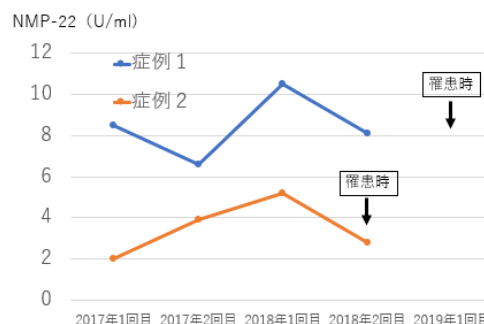
1 例目は、平成 29 年 4 月以降に特定健康診断を 7 回受診し(図 10)、尿細胞診 classⅢ(4 回目の健診、2 次健診で膀胱がんを否定)、一時的に  $10 \leq \text{NMP-22} < 12 \text{ U/ml}$  の正常範囲内高値(5 回目の健診)を示し、最終的に尿細胞診 classⅢ(7 回目の健診)を示し、2 次健診で診断に至った。2 例目は、8 回受診し(図 10)、尿中赤血球数 1-4/HPF(1 回目の健診)、尿中白血球数 5-9/HPF(7、8 回目の健診)を繰り返し、尿細胞診 classⅢ(8 回目の健診)を示し、最終的に 2 次健診で診断に至った。2 症例とも診断前の健診で、軽度の尿中白血球数上昇、 $10 \leq \text{NMP-22} < 12 \text{ U/ml}$  の正常範囲内高値、尿細胞診 classⅢなど様々な膀胱がん関連所見を繰り返していた。(図 11)

図 10 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 以外に関連する自他覚症状(回数)	0/0	0/0
有所見回数		
尿潜血(+ $\leq$ )	0	0
尿沈渣(5 $\leq$ )		
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 ClassⅢ $\leq$	2	2
NMP-22(診断時)	8.4	4.0

図 11 膀胱がん罹患までの NMP-22 の変化



## D. 考察

### (1)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<sup>1)</sup>、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。また、曝露推定量 A は、「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」の曝露指標としても利用した。

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、総 OT 工程、特に OT の洗浄・乾燥工程が最も膀胱がんに関連がある工程であると推察された。また、OT 取扱い開始(1989-1999 年)した作業者に限定し検討し

た場合も、同様に、総 OT 工程、OT 洗浄工程、OT 乾燥工程は、最も膀胱がんに関連があった。

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たことから<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、1) 重量の < 1% 含有濃度の従事者の健診推奨の検討、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。

膀胱がんに関連のある症状とされる血尿<sup>5)</sup>は、本研究でも関連を認め、既往歴の膀胱炎も膀胱がん罹患者と関連を認めた。血尿、膀胱炎を認めた場合は注意深い経過観察が必要である。

(2) 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。

最終年度の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 ( $5 \leq /\text{HPF}$ ) 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、血尿は膀胱がんに関連のある症状である<sup>5)</sup>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:  $105 - 440$ )<sup>6)</sup> 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 年の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 10) 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<sup>7)</sup>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 class III 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<sup>8)</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。罹患者 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。健診項目としての NMP-22 の測定は、新規膀胱がん罹患者数が少ないため解釈に限界があるが、 $10 \text{ U/ml} \leq$  NMP-22 は膀胱がんの臨床前期の所見なのか、さらなる検討の必要がある。(図 11)

#### 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いた。膀胱がんと関連のある症状は血尿、膀胱がんと関連のある既往歴の膀胱炎を認めた。芳香族アミン等の曝露歴のある現従事者は、最終年度の特健康診断結果で尿潜血を 8% に認めており、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

記載事項なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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.

Eitaki Y, Nakano M, Kawai T, Omae K, Takebayashi T. Biological monitoring of ortho-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)

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.

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: Ten cases in Japanese male workers exposed mainly to ortho-toluidine. The 26th International Symposium on Epidemiology in Occupational Health (EPICOH). 2017. 2017.8.28-31. Edinburgh, Scotland.

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. 職業性オルト-トルイジン曝露により発生した膀胱癌:10 例について、第 45 回日本産業衛生学会産業中毒・生物学的モニタリング研究会. 2017 年 10 月(山形県鶴岡市)

中野真規子. 職業性オルト-トルイジン曝露により発生した膀胱癌:10 例について. 第 280 回日本産業衛生学会関東地方会 2018 年 2 月(埼玉県新座市市)

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)

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

中野真規子他. 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)

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-](https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11305000-Roudoukijunkyokuzanseneiseibu-Kagakubushitsutaisakuka/0000126164.pdf)

Houdouhappyou-11305000-Roudoukijunkyokuzanseneiseibu-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. <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-](https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11200000-Roudoukijunkyoku/170301_02.pdf)

Roudoukijunkyoku/170301\_02.pdf(令和 2 年 5 月 18 日アクセス可能)

5) 日本泌尿器科学会. 膀胱癌診療ガイドライン 2015 年版.P9.医学図書出版株式会社.東京

6) 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.

7) 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>  
8) 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 日アクセス可能)

### 3. 【書籍、雑誌発表】

- ・田中茂:皮膚からの吸収・ばく露を防ぐ! オルト-トルイジンばく露による膀胱がん発生から学ぶ 中央労働災害防止協会 (2017)
- ・武林亨、田中茂、中野真規子、岩澤聡子:国内外の産業医学に関する文献紹介:化学物質の経皮吸収と職業がん、産業医学ジャーナル 41(2) 89-93 (2018)
- ・田中茂、宮内博幸、寺内靖裕、和田丈晴:共同シンポジウム 講演 3 経皮ばく露防止のた

めの保護具(化学防護手袋)、労働衛生工学 57 12-21 (2018)

- ・田中茂:皮膚からの吸収・ばく露を防ぐ! 化学防護手袋の適正使用を学ぶ 中央労働災害防止協会 (2018)
- ・田中茂、岩澤聡子、寺内靖裕、中野真規子:産業医に役立つ最新の研究報告: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 42(1) 61-67 (2019)
- ・田中茂:基礎と実践 安全衛生保護具の話 (1)化学物質の経皮ばく露を防ぐ化学防護手袋(前編)安全と健康 70(1) 55-57 (2019)
- ・田中茂:基礎と実践 安全衛生保護具

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