

職業と尿路腫瘍

—その背景と臨床像—

住友病院泌尿器科 (部長: 板谷宏彬)

板 谷 宏 彬

OCCUPATION AND UROTHELIAL CANCER : THE BACKGROUND AND THE CLINICAL FIGURE

Hiroaki ITATANI

From the Department of Urology, Sumitomo Hospital

Occupational urothelial carcinomas which were developed by benzidine and β -naphthylamine have been diagnosed and treated in 60 workers. The number of cases of bladder tumor, ureteral tumor and bladder with upper urinary tract tumor was 49, 2 and 9, respectively. Death from urinary tract carcinoma was 5 (8.3%) and 12 out of 60 died from other diseases, 8 from other organ carcinomas and 4 from none cancer diseases. Organ preserving therapy for occupational urinary tract carcinoma should be selected because of high recurrence tendency, especially cisplatin-radiation or BCG instillation therapy. In future, new candidates will decrease but the fact of the patients becoming older will be important including other organ carcinomas, when we follow them up.

Case control study was done by examining replies to questions answered by non-tumor-developing group and tumor developing group. Questions included alcohol, water and cigarette consumption, working duration and difference of chemical substance. A statistically significant result was obtained only in difference of production or messenger of the chemical substance ($p=0.001$).

(Acta Urol. Jpn. 35: 2011-2014, 1989)

Key words: Benzidine, β -naphthylamine, Urothelial cancer, Case-control study, Occupation

緒 言

染料製造の中間化合物であるベンジジン, β -ナフチルアミンは, わが国では戦前から製造されており, すでに1940年, 西村によって「アニリン色素による膀胱腫瘍発生の4例」が報告されている¹⁾. 第2次大戦前後一時中断されたが, 1947年に再開され, 1953~1955年には主としてベンジジンが大量に中華人民共和国に輸出されることになる. 住友病院で検診をおこなっている3つの会社でも, β -ナフチルアミンは1963年まで, ベンジジンは1971年まで製造を続けている. しかしこの2つの化学物質が尿路系の発癌をもたらすことから, 労働安全衛生法によって国が製造, 取扱いを禁止したのは両者ともに1972年9月であった.

著者が住友病院に勤務して10年経過し, 今回検診, 治療の経験をまとめる機会をえたので, 発病者の臨床像ならびにその発病の背景についてのアンケート調査の結果を述べたいと思う.

発病者60名の臨床像

ベンジジン, β -ナフチルアミンによる尿路癌の発病者は60名であった. Table 1に示すごとくで年齢は33歳~72歳, 平均54歳, 暴露から発病までの平均潜伏期間は24年と長い潜伏期間を経ていることがわかる. 初発症状は, 何らかの尿路症状を有し発見されたものが16名で, むしろ尿細胞診スクリーニングによって発見されたものが44名(73%)と大半を占めている. これは1962年に尿細胞診による対象者の集団検診が各会社の専門スクリーナーによって実施されるようになったため, この企業による集団検診の確立とスクリーナーの役割は, 早期発見にとっても, また発病者とのコミュニケーションによってもとくに重要な働きをしてきたと考えられる.

この10年間の初発病者は毎年5名以内で, 1975年と1988年は0名であった. 発病者60名中生存している43名の発病後の経過期間は, 5年末満が13名, 5年~10年が9名, それ以上が21名で, 平均発病年齢が54歳で

Table 1. 発病者60名

発症時年齢	33才～72才	平均54才
潜伏期間	平均24年	
初発症状	血尿・頻尿・排尿時痛 18名 尿細胞診断スクリーニング 44名	
尿細胞診陽性後腫瘍発見までの期間	6ヶ月～1年	
タバコ⊕	43名 (71.7%)	

Table 2. 発病者60名の発生部位

膀胱	49 (3名死亡)
尿管	2
膀胱+腎盂・尿管	9 (4名死亡) (両側尿管1)

Table 3. 発病者60名の治療方法

TUC	26
膀胱部分切除	12
TUR	58
全摘	15
尿管部分切除	4
腎・尿管全摘	9
膀胱内注入	8
BCG	6
CCDP + Ra.	4
(重複あり)	

Table 4. 発病者60名のうち死亡者17名の死亡原因

他臓器癌	8
心筋梗塞	1
肝硬変	2
腎不全(アミロイドーシス)	1
尿路癌	5

業務上 8名 業務外 9名

あることを考えると、発病後の対象者が高齢化してきていることがうかがえる。年毎の治療回数をみると、1980年が32回と最も多く施行されているが、最近5年間は減少傾向にあり、この2年間では10回以下で、初発、再発を含め治療対象者が明らかに減少していると考えられる。

発病者60名の腫瘍発生部位は Table 2 に示した。膀胱が49名と最も多いのは当然として、尿管のみが2名、膀胱と上部尿路に発生したものが9名と上部尿路に発生したものが11名 (18%) にみられた。また膀胱

と上部尿路に発生した9名のうち4名が死亡しており、他臓器癌の発生とも関連して予後の悪さを示している。また両側尿管に発生したものが1名にみられた。

治療方法は Table 3 に示した。TUC は経尿道的凝固術で、1978年まで施行されていたが、以降は施行されていない。膀胱部分切除も同様である。最も多い術式は TUR で60名中58名とほとんどの者が施行されている。膀胱全摘は15名で、初回治療で全摘をうけた者はない。尿管部分切除が4名に施行されているが、発病者の意向、両側発生の可能性などのリスクを考えると部分切除を考慮せざるをえない場合があることを示している。膀胱注入療法は CIS に対して施行したもので再発予防などの予防的治療ではない。BCG 注入療法は CIS の6名に対して施行したが1986年からはじめている。cisplatin (Cis)-radiation 療法は2名が尿管、1名が膀胱、1名が後腹膜リンパ節転移の計4名に対して施行されている。

発病者60名のうち死亡したのは17名で、その原因を Table 4 に示す。他臓器癌による死亡が8名と最も多い。その内容は肺癌が4名と最も多く、あと食道癌、胆管癌、結腸癌、胃癌各々1名ずつであった。尿路癌で死亡したものは膀胱癌3名、尿管癌2名の計5名で、発病者のうちの8.3%にすぎない。このことは尿路腫瘍の発病率や再発率は高いものの、定期検診や尿細胞診スクリーニングによって早期発見、早期治療がおこなわれていることを示している。Kaplan-Meier 法による発病者60名の推定実測生存率は5年で90.8%、10年で77.4%、15年以上で49.0%と、比較的良好であった。しかし他臓器癌の死亡が多いことは、対象者の高齢化とともに今後の検診の問題点として重要と思われる。

治療の実際

発病者の治療に際して重要なことは、できるかぎり臓器保存に留意することである。再発が多く、また他臓器癌が比較的多いことを考慮しなければならないからである。例えば尿管に初発した場合、他側尿管に再発する可能性があるから簡単に腎尿管全摘術を施行するという図式にはならない。腫瘍の進行度、grade を考えてまず保存できないかどうかを考えねばならない。われわれは臓器保存の目的も含めて進行癌に対して、あるいは転移癌に対して Cis-radiation 療法を施行してきた²⁾。発病者のうち4名に対してこの療法を施行した (Table 5)。case 1 は1983年初発、TUR にて TCC, GIII, T1 で、1984年の定期検診で再発を

Table 5. CDDP+Radiation 療法

	部位	CDDP	Rad(Gy)	効果
Case 1 57才	膀胱(GⅢ, T ₄)	70mg	50.1	著効 alive (3 ys)
Case 2 52才	後腹膜リンパ節転移 (GⅢ)	300mg	48.0 40.0	著効 alive (2 ys)
Case 3 72才	左尿管	90mg	46.0	著効 alive (1.5 ys)
Case 4 51才	右尿管, リンパ節転移 GⅢ, T ₄	150mg	62.0	有効 ded (3 ys)

認めた。しかし本人がその後の治療を拒否し、民間の漢方治療をうけていたところ、1985年12月腎不全の状態入院した。左腎ろう術のあと Cis-radiation を施行、腫瘍の著明な縮小と、右無機能腎の改善をみた。そのあとで膀胱全摘、回腸導管を造設した。組織学的に腫瘍はほとんど消失し、一部島状に筋層内に残存するのみであった。3年後の現在再発、転移なく社会復帰している。case 2 は左腎尿管全摘後に再発した膀胱腫瘍で、全摘、回腸導管造設後に、2年目で多発性に後腹膜リンパ節に転移した症例である。Cis-radiation で CR を認め、2年半後の現在も健在であらる。case 3 は右尿管腫瘍のため尿管部分切除後、膀胱に再発、TUR を施行した。その後肉眼的血尿によって、左尿管腫瘍を認めた。それまでの経過から腎尿管全摘をさげ、保存的に治療するため Cis-radiation を施行した。Fig. 1 のごとく、CR を得ることが出来た。

つぎに BCG 注入療法について述べる。膀胱 CIS は比較的多くみられるため、検診で尿細胞診 class V が出た場合、注意深い経過観察が必要である。何故なら症状もなく、また内視鏡的にも腫瘍の確認がむずか

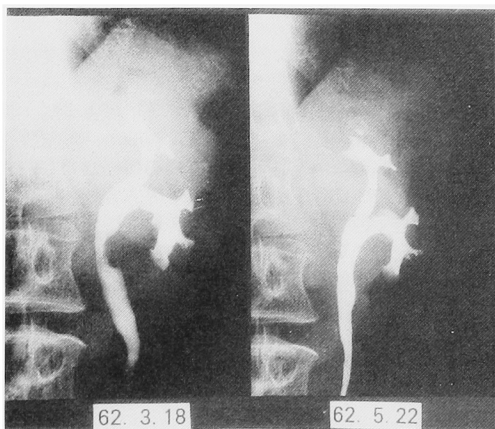


Fig. 1

しいからである。以前は膀胱保存のため化学療法剤の膀胱注入療法を施行するか、徹底的な TUR をするかしなく、困難な問題であった³⁾。実際注入療法では12名中著効は1名のみであった。しかしその後 CIS に対して BCG 注入療法を開始したところ、25回の注入療法で65%の CR をえることができた⁴⁾。その中で再発した6名の CIS に対しても全例に CR をえている。

以上のごとく、Cis-radiation や BCG 注入は不幸にして発病した場合や再発した場合、常に不安な気持ちでいる対象者に対して、できるだけ臓器保存的治療を心がける手段として有効であると考ええる。

発病とその背景 (Table. 6~11)

ベンジジン、β-ナフチルアミンを製造、取扱いをしながら、まだ発病していない対象者92名が当科で健康手帳による年2回の国家検診をうけている。そのうちの

Table 6. 癌発病のデータ：染料

	ベンジジン	βナフチル	両方	計
未発病	30	22	16	68
(%)	(44.1)	(32.4)	(23.5)	
発病	10	8	9	27
(%)	(37.0)	(29.6)	(33.3)	
計	40	30	25	95

χ^2 値 0.981 自由度 2 有意確率 0.6122
(Freeman-Haltonの直接確率計算法：有意確率 0.6481)

Table 7. 癌発病のデータ 水分

	よく飲む	普通	飲まない	計
未発病	29	37	1	67
(%)	(43.3)	(55.2)	(1.5)	
発病	13	12	3	28
(%)	(46.4)	(42.9)	(10.7)	
計	42	49	4	95

χ^2 値 4.618 自由度 2 有意確率 0.0994
(Freeman-Haltonの直接確率計算法：有意確率 0.1310)

Table 8. 癌発病のデータ：飲酒

	よく飲む	時々飲む	飲まない	計
未発病	10	26	32	68
(%)	(14.7)	(38.2)	(47.1)	
発病	4	15	9	28
(%)	(14.3)	(53.6)	(32.1)	
計	14	41	41	96

χ^2 値 2.128 自由度 2 有意確率 0.3451
(Freeman-Haltonの直接確率計算法：有意確率 0.3308)

Table 9. 癌発病のデータ：タバコ

	20本以上	10本以内	吸わない	計
未発病	38	10	19	67
(%)	(56.7)	(14.9)	(28.4)	
発病	16	8	4	28
(%)	(57.1)	(28.6)	(14.3)	
計	54	18	23	95

χ^2 値 3.557 自由度 2 有意確率 0.1689
(Freeman-Haltonの直接確率計算法：有意確率 0.1866)

Table 10. 癌発病のデータ：期間

	3年以内	3年～5年	5年以上	計
未発病	23	15	30	68
(%)	(33.8)	(22.1)	(44.1)	
発病	10	2	16	28
(%)	(35.7)	(7.1)	(57.1)	
計	33	17	46	96

χ^2 値 3.215 自由度 2 有意確率 0.2004
(Freeman-Haltonの直接確率計算法：有意確率 0.1992)

Table 11. 癌発病のデータ 業種

	製造	取扱い	計
未発病	18	49	67
(%)	(26.9)	(73.1)	
発病	20	8	28
(%)	(71.4)	(28.6)	
計	38	57	95

χ^2 値 16.340** 自由度 1 有意確率 0.001
(Freeman-Haltonの直接確率計算法：有意確率 0.001)

68名に対してアンケート用紙による調査を施行した。

同時に発病者60名のうち、生存している43名のうち、協力していただいた28名にも同じアンケート用紙による回答をいただいたので、その両群の比較をおこなってみた。

まずかかわった染料による差をみた。Table 6のごとく、ベンジジンのみ、 β -ナフチルアミンのみ、両者の3群にわけても、3群間に有意差はみられなかった。つぎに当時水分をよくとっていたか、アルコ

ールをとっていたかについてみると、アルコールには有意差はないものの、水分摂取に関して有意差はないが、発病に関連のある傾向($P=0.098$)がみられた。タバコに関しては当時から吸っていたか、最近はどうかについて調査した。当時タバコを吸っていた方に $P=0.17$ とやや関連のある傾向がみられた。つぎに仕事、製造取扱いに関係なく、たずさわった期間での比較では有意差はなかった。しかし仕事が製造か取扱いかで比較すると、この項目のみに有意確率 $P=0.001$ で有意差を認めた。このことは製造の仕事にたずさわった方が、より多くの暴露をうけ、また短期間であっても、一度に多量の暴露が発病の危険性を強めると考えられる。

ま と め

発病者60名の臨床像をみると、①暴露から長期の潜伏期間を経て発病すること、②他臓器癌の合併が13.3%にみられ、その死亡率も高いこと、③膀胱癌十上部尿路癌の発生頻度が高く、予後も悪いこと、④再発率が高いこと、⑤にもかかわらず、生存率は比較的良好であること、また尿路癌での死亡は8.3%にすぎないこと、⑥対象者や発病者の高齢化は、今後の検診の問題点であることなどが特徴としてあげられる。また発病者の治療に関して、できるかぎり臓器保存的な手段で治療することが望まれる。

ついで未発病者群と発病者群とのアンケート調査で、当時の仕事が製造か取扱いかのちがいのみに発病に対する有意差がみられ、タバコ、水分摂取に有意差はないものの、関連のある傾向がみられた。

本論文の要旨は第38回日本泌尿器科学会中部総会のシンポジウムにおいて発表した。

文 献

- 1) 西村幾夫：アミノ色素による膀胱腫瘍の発生について、日泌尿会誌 29：733-749, 1940
- 2) 吉岡俊昭，宇都宮正登，伊東 博，板谷宏彬：進行尿路移行上皮癌に対する Cisplatin，放射線併用療法の経験，日泌尿会誌 78：518-524, 1987
- 3) 板谷宏彬，宇都宮正登，伊東 博，吉岡俊昭：膀胱上皮内癌の臨床。第Ⅱ報。膀胱内注入療法例。日泌尿会誌 74：1413-1417, 1983
- 4) 板谷宏彬，伊東 博，宇都宮正登，高寺博史：BCG 膀胱内注入による表在性膀胱腫瘍の治療，特に CIS の治療経験。第15回尿路悪性腫瘍研究会記録：104-105, 1988

(1989年6月23日受付)