

アニリン色素によるとおもわれる膀胱腫瘍の1例

京都大学医学部泌尿器科教室（主任 稲田 務教授）

助手 友 吉 忠 臣

Aniline Tumor of the Bladder: Report of a Case

Tadaomi TOMOYOSHI

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University**(Director: Prof. T. Inada)*

In Japan, we have very few case reports of aniline tumor of the bladder, while many cases were reported in Europe and U.S.A. The reason why we have few might be that routine cystoscopic examination of dye workers was rare in Japan.

A dye worker, aged 39, was first seen March 1, 1937 for complaints of pollakisuria, miction pain and hematuria. Cystoscopic examination revealed a bladder tumor, which was removed through partial cystectomy at first. But 5 months later, unfortunately, multiple recidivance was noticed cystoscopically and the total cystectomy was performed.

Histological diagnosis was made to be a highly malignant carcinoma of transitional cell type combined with undifferentiated cell groups which present remarkable intramuscular infiltration and intravenous invasion.

Statistical and etiological problems were discussed.

緒 言

アニリン色素工場の工員に膀胱腫瘍の発生することはふるく1895に Rehn ははじめてフクシン工場の職工45名中に3名の発生をみとめていらい今日まで職業病のひとつとして注目をひいてきたし、実験的腫瘍学の研究においてもこの問題をかなりとりあげてきている。

資本主義初期の発展とむすびついた染料工業に内在したこういう欠陥も諸外国では公衆衛生の進歩によつてほぼ克服されたかにみうけられるが、わが国の染料工業は労働衛生環境の満足でない中小企業を中心に行われており、ここに報告する1例もそうした発癌物質に対する不十分な管理と患者の腫瘍形成素質とがむすびついて発生したものと推察されるのである。

歴 史

ドイツ：—Rehn はその38の追加例を報告し、他に Lichtenstern (1898), Wendel (1900), Posner

(1904), Schedler (1906), Leuenberger (1912), Nassauer (1920), Oppenheimer (1927) および Simon (1927) と報告がつづいている。なかでも Leuenberger は Basel の外科50年間の膀胱腫瘍の50%以上がアニリン色素工場の職工に発生したものであると述べている。ドイツ政府が1925に衛生状態を改善するための法によつて工場内の換気、清潔、被蔽された労働者、入浴等を強制してのち発生は減少した。

英国：—1926に Yound, Russel が化学工場、織物染料工場に多数の膀胱腫瘍の発生をみとめている。

米国：—1931にはじめて Wilmington 地区で発見し、1931～1933の間に532名の労働者を検査して25例をみつけたとしている。(Washburn, Wolfe and Anderson)

日本：—西村が某染料工場の職工に発生した膀胱腫瘍の4例を1939にはじめて報告し、実験的研究でも山崎・佐藤(1937)をはじめ酒井(1937)、石川(1939)、佐谷(1940)、西村(1940)、細田(1942)および落合・金子(1958)と多くをみている。

自 験 例

赤○某, 39才, 男, 染料工場工員

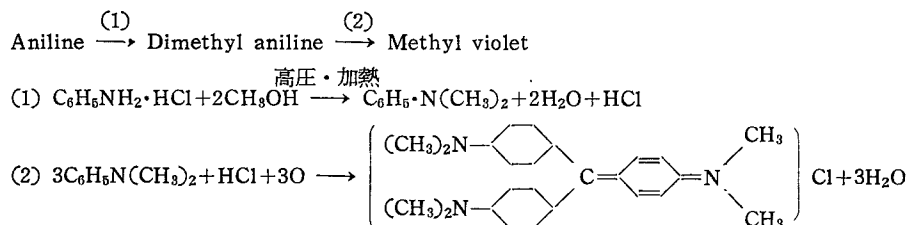
初診: 昭和32年3月1日

主訴: 尿意頻数, 終末排尿痛および終末血尿

家族歴: 特記すべきことはない。

既往歴: 20才の時淋疾, 他に特記すべきことはない。

職業歴: 昭和25年5月より32年6月までの約7年間
京都市内某アエリン色素工場において次のような化学
過程に従事していた。



アエリンに対しては急性中毒を防ぐためかなり慎重な態度でのぞんだが, 皮膚への接触や粉末の吸入も稀でなかったといっている。

現病歴: 昭和31年3月頃より昼間10回, 夜間3回ぐらいの頻尿があり, 某医より膀胱炎の診断のもとにペニシリンやサルファ剤の投与をうけて約1カ月のちには症状は一時軽快していた。しかし31年6月頃より再び頻尿があらわれ種々治療をうけたが好転せず, ときに発熱, 終末排尿痛, 終末血尿等をともなうことがあった。

初診時所見: 全身の所見としては体格中等度, 栄養良好, 可視粘膜正常。腹壁にデファンスなく左右腎とも下極をふれるが圧痛はない。膀胱部に軽度の圧痛がある。陰茎は包茎なるも外尿道口に異常なく, 左右鼠径リンパ節, 左右陰囊内容, 会陰部, 前立腺いずれも異常をみとめない。尿は軽度濁濁, 蛋白(±), 沈渣には赤血球(+), 白血球(+), 上皮(+), 塩結晶(+), 大腸菌(+)。膀胱鏡的には左右尿管口が内尿道口に接近して膀胱三角部異常を示し, 右尿管口付近より右側壁にかけて充血と小水泡をみとめた。そのほか Schramm 氏現象陽性でインジゴカルミン排泄試験は左右とも正常, 逆行性ピエログラムにも異常はない。

経過: 以上により膀胱炎の診断のもとに約7カ月に亘って主に尿所見を参考にしながら種々の薬物療法を試みたが全く症状の改善をみず, 入院せしめてこの難治性の膀胱炎に対し徹底的な検索を行うこととなった。

入院: 昭和32年10月2日

入院後の経過: 10月9日の膀胱鏡検査によつて右側壁で膀胱頸部に近く示指頭大の腫瘍状の隆起をみとめた。肉眼的には乳頭腫状でない広基性の腫瘍で表面は白苔でおおわれた壊爛面を形成してここが出血箇所であるらしい。腫瘍の周囲はつよく充血している。直ち

に Biopsy を行い氷結切片標本として組織学的検査を行うと炎症性のものでなく悪性の上皮性腫瘍であることが判明した。なお患者は Hb 71%, 赤血球 396 × 10⁴, 白血球 7800, PSP 試験 1 時間値 81% であった。血圧も 130/70 でアエリン慢性中毒にみられる血圧亢進や著明な貧血などはみとめがたい。

手術: 昭和32年10月22日, 膀胱部分切除術により腫瘍を除去し術後経過は順調で尿意頻数, 排尿痛も消失して11月23日退院した。

部分切除標本: 膀胱壁はかなり肥厚しており, 粘膜面に噴火口状に陥凹した潰瘍面をみる。組織像をみると膀胱粘膜には正常の上皮細胞をみとめず, 大小不同の癌細胞が占めている。間質は少なく, 腫瘍細胞は大小不同で細胞質にややとぼしく, 核は核染質に富みほぼ楕円形である。移行上皮より発した癌腫であるが異型性がつよい。粘膜下組織は水腫状を呈していて細血管充盈し, 間質には多数の細胞浸潤をみとめる。浸潤細胞中には好酸球多く, ついで小円形細胞がみられ, また色素を胞体中に有する組織球も散見せられる。筋層の發育は良好でとくに異常所見はない。腫瘍細胞は基底膜下層に達しているが筋層には発見できない。悪性度Ⅲ度, 浸潤度Aである。(第1図)

再発: 部分切除後定期的に膀胱鏡検査を行っていたが, 33年3月24日に右上側壁で膀胱頸部に近く前回とほとんど同じ部位に同じような腫瘍の再発をみとめた。更に左側壁にも白苔をもつた腫瘍部位があり周囲は発赤, 充血している。三角部から後三角部にかけても全体に充血しているが腫瘍はない。

左側壁から Biopsy を行つて組織検査を行うに乳頭状移行上皮癌ではあるが前回よりも悪性度進行し, 大小不同の異型性のつよい細胞が不規則な配列と癌巣形成を示し, 間質内への浸潤が著明であることを知つた(第2, 3図)

再手術: 昭和33年5月30日, 膀胱全摘出術と両側尿

管腰部皮膚瘻術を行い、6月21日退院した。

全摘出標本：膀胱鏡検査でみとめた腫瘍を確認するとともに膀胱壁にまで硬結をふれる。その組織像をしらべてみると、とぼしい間質を介して大小不同の癌巢が密に不規則な配列を示し、静脈内腫瘍細胞栓塞及び腫瘍細胞の筋肉内浸潤が目立つ。細胞は異型性つよく、核は濃淡不同のクロマチンに富んでいて大きく、

各所に分裂像をみとめる。悪性度Ⅳ、浸潤度Bの乳頭状移行上皮癌と未分化細胞癌の混合型である（第4、5、6図）

統計的考察

例数：アニリン膀胱腫瘍の本邦報告例は第1表に示すとおりであつて今日まで本症例をふくめて8例に過

第1表 アニリン色素による膀胱腫瘍本邦報告例

報告者	年令	性	職 業	従業 年数	初発症状	腫 瘍	発生部位	治療法と効果
西村 (1940)	45	♂	ニトロベンゼンからアニリンを、ナフトールからナフチルアミンをつくる工員	15	血尿・排尿障害	乳頭腫	右尿管口付近	悪性化して死亡
	36	♂		13	血尿	乳頭腫	右尿管口付近	電気凝固8ヵ月後再発
	44	♂		22	血尿	乳頭腫	左尿管口付近	電気凝固で治癒
	50	♂		11	血尿	乳頭腫	左尿管口付近	電気凝固で治癒
高橋他 (1943)	53	♂	アニリンおよびアリザニンをを用いる上絵師	21	血尿	乳頭腫	左腎盂	左腎摘出4ヵ月後に膀胱に再発
蔭山 (1951)	43	♂	アニリン系中間物質製造工場工員	13	血尿	乳頭腫	膀胱壁の上部から左壁に多発	電気凝固で治癒
本間 (1957)	54	♂	アニリン系色素α-ナフチルアミン、コンゴロート、フクシン、サフラニンをを用いる染色業	13	血尿	乳頭腫	左尿管口付近	電気凝固で軽快後5年5ヵ月後に再発
友吉 (1958)	39	♂	アニリンより発してメチルバイオレットを製造する染料工員	7	尿意頻数 終末排尿痛 終末血尿	乳頭状移行上皮癌および未分化細胞癌	右上側壁および左側壁	膀胱部分切除術後5ヵ月後に再発し膀胱全摘出

ぎず、外国に比しいちじるしく少ないのは労働衛生に対する認識が盛り上らなかつたため集団検診などの機会がなく、偶然発見例がほとんどであるためで、Wolfe などは実に2868回の膀胱鏡検査を行つて83例をみつめており、Gehrmann は染料工員の4.5%に発生しうるとのべている。

年令：工員という関係からもふつうの膀胱腫瘍より低く若年者にもおこる。本邦例では西村の36才、本例の39才をあわせて30才台2例、40才台3例、50才台3例であるが Evans によると26才を最年少とし30～40才にもかなりみとめられて40～60才に断然多く、最年長は70才となつているし Anderson によると半数は40才台が占め、30才台と50才台が残り半分ずつ占めている。また Curshmann によれば50才台、40才台、30才台の順であるが結局個人の年令ではなくその仕事に従事した年数が関係する。

曝露期間：本例は7年で本邦例中最短であるが Evans の統計では5年以内が83例中11例もあり、6～20年に多いが平均12年となつている。また Anderson

によると最短4年から最長18年で平均10年となつているしドイツでは2年という例があり、染料物質に曝露して2年以後ならいつでも膀胱腫瘍が発生する可能性があるわけで、その時染料工場から遠ざかつてもはや将来の腫瘍の発生を阻止することはできない。

初発症状：本邦例はほとんど血尿を主訴とし、本例のように血尿よりもむしろ膀胱炎症状をつよくうつたえたものもある。しかし Anderson によるとそういう膀胱症状のあるのは48%にすぎず、むしろないもののほうが多い。これは膀胱鏡検査を行つて無症状のものを発見したからであつて、わが国のはすべて症状発現後に検査を求めてきているという相違はある。この点から Evans, Wolfe などはあてにならない症状よりも1年1回の膀胱鏡検査によつて早期診断につとめねばならないといつている。

腫瘍の性状：本邦例ではほとんどが乳頭腫でその悪性度はいろいろであろう。現に Gay が Biopsy, 手術および剖検例からえた61症例93組織片についてみると良性乳頭腫から悪性浸潤癌まであらゆる段階のも

のをふくみ、悪性率は50%となつているし、Curshmannは55%は悪性としている。しかし良性の乳頭腫といえども悪性化の傾向をもっており、もしBiopsyによつて周辺の組織をえたならば慢性膀胱炎と診断してしまうものでも実際の変化は浸潤性のつよい悪性のものがありうることを考えれば悪性率はさらにたかくなる。

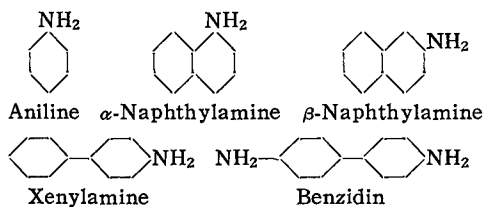
発生部位：本邦例では尿管口付近が圧倒的に多く、外国症例でも膀胱下半部に多くてAndersonによると三角部近傍の発生が実に48%を占め、その他の膀胱底部が26%である。Gayは膀胱下半部でも尿管口のレベルより上に好発するとのべている。

治療と再発：治療法は本邦例ではもっぱら電気凝固を行つていて再発率は高く、悪性化例をいれて8例中5例にこれをみている。膀胱摘出術を行つたのは本症例が最初である。外国ではX線療法を充分利用しており、Andersonによれば再発率30%となつている。

原因論的考察

現在知られている膀胱上皮細胞の増殖をうながす芳香性アミンは第2表に示すとおりである

第2表



が、最近の研究では純粹のアニリンそのものには発癌性がなく、 α -Naphthylamineのそれもきわめてよわいとされている。しかし工業用染料の純度は一般にきわめて低いもので実際に発癌的に作用するのは単一の物質ではなからう。これらの物質は呼吸によつて体内に吸収されることは定説になつているが、膀胱への到達経路とか、何故膀胱にのみ親和性を有するかというような点はよくわかつていない。いまここに発癌物質が血行によつて膀胱粘膜の終末毛細血管に作用するという血行説と尿中の物質が粘膜に直接作用するという尿路説について簡単にのべる。

血行説(Ferguson, Gay, Paschlis等)：この説の根拠はEngel (1920), Schwerin (1920), Grandhomme

(1921), Schär (1930), Pearlmann (1932)等によつて試みられた尿中に発癌因子をもとめる研究の失敗の事実と多数の染料労働者の膀胱鏡検査による初期の変化の観察とである。すなわち基底膜直下の粘膜下終末毛細血管に到達した物質がまずその内皮の増殖をおこし、さらに毛細血管の閉塞と拡張、Varix様血管塊形成をきたす。これを円形細胞浸潤がとりまき、粘膜下組織には線維増殖と浮腫をともう。次の段階は粘膜の基底膜細胞のすみやかな増殖であつて、上述の変化と相俟つて粘膜をもちあげて乳頭状の突出をなし、最後に表面へ腫瘍状の基底細胞がやぶれて典型的なアニリン乳頭状癌をつくる。そしていちど上皮の増殖がはじまるとあとの持続的な増殖はふつうの腫瘍と同じ機転によつておこるというのである。膀胱鏡的にみる初期の変化はせいぜい直径0.5 cmぐらゐの限局性の充血と上皮の隆起で、そこから腫瘍が発生している例を多数観察しているのである。こういう初期の変化を限局性の膀胱炎、出血性膀胱炎、白板症、Ulcus simplex等とみなしてしまうことが多く(Oppenheimer, Mueller), また悪性度がつよければ上皮の増殖が下方へすすみ、膀胱鏡検査で実際の腫瘍のひろがりかわからぬこともある(Keyes, Ferguson)と述べている。

尿路説(Hueper, Fenwick, Bonser等)：尿中に排泄された発癌因子が膀胱粘膜に直接腫瘍形成的刺激をあたえるというもので次のような事実が根拠となつている。

1) アニリン系色素を直接膀胱に作用させる発癌実験が成功している。例えばわが国では山崎・佐藤(1937)がAnilineにより、石川(1941)は β -Naphthylamineによつてヒトの場合と近似した乳頭腫様増殖をもたらすことに成功したと述べている。

2) 患者および発癌物質皮下注射による腫瘍発生例の尿中に低濃度ではあるが刺激であるとおもわれるこれら物質の代謝産物を証明している。即ちAnilineはp-Aminophenolとなつてさらに硫酸またはグルクロン酸と結合して排泄され(Engelhardt), β -Naphthylamineも水酸化を受けてやはり硫酸またはグルクロン酸結合をして排泄されるか(Adler, Jaffe), 2-amino-1-Naphtholとして尿中にでてくるという(Bonser, 1951)。

3) 三角部、尿管口付近に多いのは尿管口からでた尿中物質がここに濃厚に作用するからである(Fenwick)。

4) 膀胱粘膜には吸収能があり、発癌物質が血管周囲に沈着する。(Schär, 1940)

以上2説のいずれが正しいかいまのところ不明であつて今後の研究にまたねばならないが最近の傾向としては血行説はあまり支持されなくなつてきた。

化学構造と発癌性の関係については内外多くの研究があり(英の Kennaway, Cook, Hienger や米の Fieser, Shear), 最近は電子論的考察も盛んであるが(Pullman, 田頭), さらに発癌物質と生体組織との結合について注目をあびているのが核酸とタン白である。

染色体 DNA への作用によりその変異をおこすと考える英国 Boyland 等の核酸派と, タン白との結合を強調する米国 Miller 等のタン白派とがあるわけで, Miller によれば発癌剤と結合する特殊なタン白は細胞の成長を調節している酵素であつて, 結合によりその酵素をなくした細胞が無制限の成長力をもつ細胞すなわち癌細胞である。しかして発癌力の大きいものとはこの結合力の大きいものを意味する。この機序はまだあきらかではないが癌組織が正常組織と異なる代謝と酵素バランスをもっていることから考え興味のあるところである。著者は染色体 DNA が酵素を支配するのであるから両者の説に根本的な差はないと思う。

臨床病理学的にみて本例で先ずみられたのは発癌物質によるとおもわれる傷害性の変化であつた。増殖性に作用する前に傷害性の変化が先ずおこり, それにより発癌物質と組織タン白との結合が容易になると考えればこの説明はむづかしくない。発症まで相当長期間を要するのは組織細胞の酵素系の変化が次々とおこつて癌細胞の酵素バランスに固定されるまでの時間である。

最後にこの症例がアニリン色素によるものであるという積極的な証明があるかという疑問は当然おこつてよい。完成した腫瘍でその組織像にも格別の特徴はつかめず, ただ若年者で染料工員であるということと症状の経過から推してこのような症例を報告したのである。

結 語

- 1) 39才の染料工場労働者に発生したアニリ

ン色素によるとおもわれる膀胱腫瘍の1例を報告した。

2) 治療は先ず膀胱部分切除術を行つたが5ヵ月後に多発性の再発をみとめ膀胱全摘出術および両側尿管皮膚瘻術を行つた。

3) 組織学的には移行上皮癌で, 再発腫瘍では更に悪化し筋層内浸潤, 静脈内腫瘍細胞栓塞が目立つ。

4) アニリン膀胱腫瘍に関する統計的, 原因論的考察を行つた。

5) 染料工場においては蒸気, 粉塵をださない closed process と換気等の衛生条件をととのえることが予防上必要であり, 染料労働者は早期発見のために年1回定期的に膀胱鏡検査を受けることがのぞましい。

稿を終るに当り恩師稲田教授の御指導と御校閲に感謝します

(本論文の一部は昭和32年12月14日京府大における第192回京都皮泌尿科集談会に発表した)

文 献

- 1) 山崎他: 日泌尿会誌, **26**: 526, 昭12.
- 2) 酒井: 日泌尿会誌, **26**: 527, 昭12.
- 3) 佐藤: 日泌尿会誌, **27**: 268, 昭13.
- 4) 石川: 日泌尿会誌, **28**: 396, 昭14.
- 5) 佐谷他: 日泌尿会誌, **29**: 419, 昭15.
- 6) 西村: 日泌尿会誌, **29**: 733, 昭15.
- 7) 西村: 日泌尿会誌, **29**: 897, 昭15.
- 8) 石川: 日泌尿会誌, **30**: 1, 昭16.
- 9) 石川: 日泌尿会誌, **30**: 12, 昭16.
- 10) 石川: 日泌尿会誌, **30**: 19, 昭16.
- 11) 石川: 日泌尿会誌, **30**: 76, 昭16.
- 12) 山本他: 日泌尿会誌, **31**: 52, 昭16.
- 13) 西村他: 日泌尿会誌, **32**: 447, 昭17.
- 14) 佐谷他: 日泌尿会誌, **32**: 517, 昭17.
- 15) 細田: 泌尿会誌, **33**: 93, 昭17.
- 16) 酒井: 日泌尿会誌, **33**: 331, 昭17.
- 17) 細田: 日泌尿会誌, **35**: 49, 昭18.
- 18) 細田: 日泌尿会誌, **35**: 213, 昭18.
- 19) 細田: 日泌尿会誌, **36**: 390, 昭19.
- 20) 田頭: 最新医学, **10**: 102, 昭30.
- 21) 螺良: 最新医学, **11**: 1871, 昭31.
- 22) 山崎他: 皮泌誌, **42**: 1060, 昭12.
- 23) 岸: 総合医学, **10**: 533, 昭28.

- 24) 落合他：第46回日本泌尿器科学会報告，昭33.
- 25) 蔭山：皮と泌，**13**：101，昭26.
- 26) 本間：北関東医学雑誌，**7**：671，1957.
- 27) 藤岡：生物化学ハンドブック，723，1953，技報堂.
- 28) Greenstein, J. P.: Biochemistry of cancer, N. Y., 1947.
- 29) Ferguson, R. S.: J. Urol., **36**: 121, 1934.

- 30) Gehrmann G. H.: J. Urol., **36**: 126, 1934.
- 31) Anderson, L. W.: J. Urol., **36**: 148, 1934.
- 32) Evans, E. E.: J. Urol., **38**: 212, 1937.
- 33) Wolfe, H. D.: J. Urol., **33**: 216, 1937.
- 34) Gay, D. M.: J. Urol., **38**: 221, 1937.
- 35) Washburn, V. D.: J. Urol., **38**: 232, 1937.
- 36) Ferguson, R. S.: J. Urol., **38**: 243, 1937.

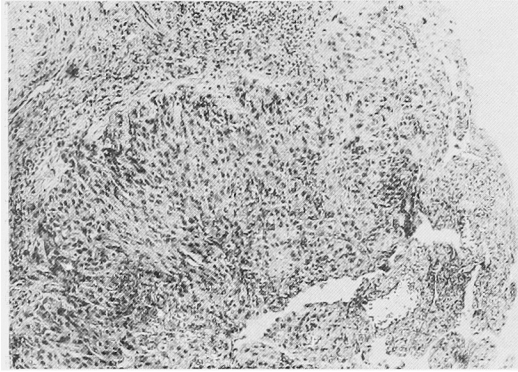


Fig. 1 Carcinoma of transitional cell type

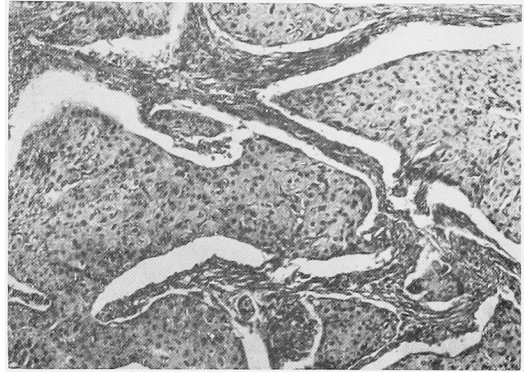


Fig. 4 Anaplastic (grade 4) carcinoma infiltrating bladder wall.

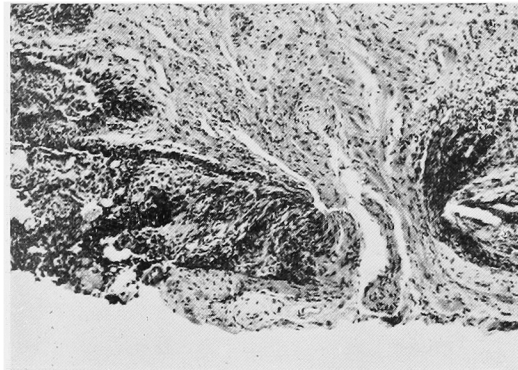


Fig. 2 Histological view of a tissue obtained by biopsy.

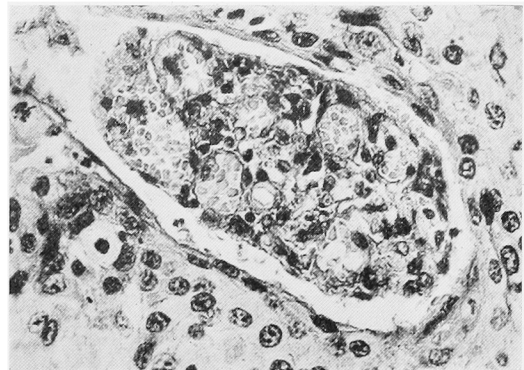


Fig. 5 Intravenous invasion of tumor cells

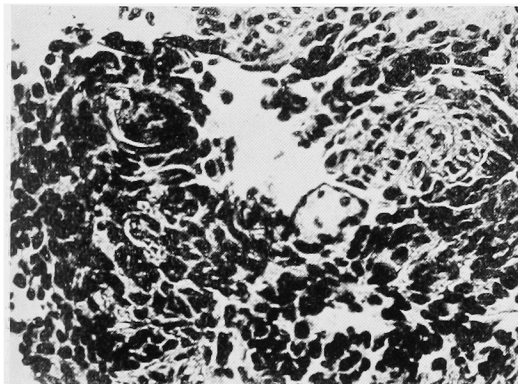


Fig. 3 Histological structure of biopsy specimen at high magnification.

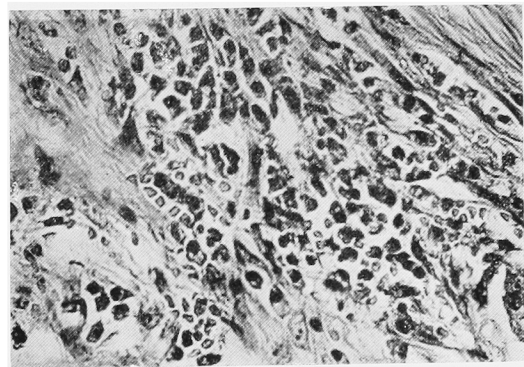


Fig. 6 Intramuscular infiltration of tumor cells.