

染色業従事者に発生した膀胱腫瘍の2例

東京労災病院泌尿器科

安藤 正夫・武田 裕寿

東京医科歯科大学医学部泌尿器科学教室

水尾 敏之・横川 正之

国立身障者リハセンター泌尿器科

牛 山 武 久

CANCER OF THE BLADDER ARISEN IN OCCUPATIONAL DYE USERS: REPORT OF TWO CASES

Masao ANDO and Hirohisa TAKEDA

From the Department of Urology, Tokyo Rosai Hospital

Toshiyuki MIZUO and Masayuki YOKOKAWA

From the Department of Urology, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine

Takehisa USHIYAMA

From the Department of Urology, National Rehabilitation Center for The Disabled

Two cases of occupational dye users were found to have bladder tumors.

Case 1 was a 32-year-old male, who had worked at the Yuzen process for the last 7 years. Multiple papillary tumors were seen on the whole wall of the bladder endoscopically and total cysto-urethrectomy and ileal conduit were performed. The pathological examination of the bladder tumors revealed non-invasive transitional cell carcinoma grade I ~ II. His post-operative course has been uneventful without any signs of tumor recurrence for 31 months.

Case 2 was a 46-year-old male, who had worked at the throwing stained silk for the last 28 years. He suffered from severe hematuria for six months. A big egg-sized nonpapillary tumor on the posterior wall of the bladder was found and bilateral cutaneous-ureterostomy was performed but severe gross hematuria remained. Total cysto-urethrectomy was performed but the patient died of progressive disease 5 months later. The bladder tumor was a grade III invasive transitional cell carcinoma.

The fact that process workers in the dye manufacturing industry have a high risk of bladder cancer has been well known and mass screening examination on them has been systematically performed. Though there is a higher relative risk of bladder cancer in occupational dye users, systematic screening examination has not been done. We emphasize the necessity for establishing systematic mass screening examination of occupational dye users for the early diagnosis of bladder cancer.

Key words: Occupational dye users, Occupational bladder tumor, Aromatic amines, Azo dyes

緒 言

1895年、ドイツの外科医 Rehn による“aniline tumor”に関する発表以来、職業性膀胱発癌に関する知識が深まり、現在までに尿路発癌物質として数種類が確認されているが、ほかに疑いのおかれている物質も数多い。本邦でも職業性膀胱発癌と認定される例は少なくなく、関係の大企業ではその防止対策とともに尿細胞診などによる健康管理体制も確立されつつある。従来知識では risk のある職種は染料ないしその原料の製造であって、染料の user では risk はきわめて低いと考えられてきた。

最近われわれは小規模な染色工場従事者に発生した膀胱腫瘍を2例経験し、これら染色業従事者における尿路発癌の実態がほとんど把握されていない実状を知った。そして、これら染色業従事者に対する実態の把握と健康管理体制確立の必要性を痛切に感じたので、症例を紹介し考えを述べてみたい。

症 例

症例1

患 者：32歳、男性

主 訴：肉眼的血尿

既往歴：特記事項なし。喫煙は20歳頃より紙巻きタバコを1日15～20本程度

家族歴：悪性腫瘍なし。職業歴：21歳頃より約5年間、手描友禅染に従事。その後2年間ほど陶器製造に従事したが、1978年10月(30歳時)より再び手描友禅染に従事。手描友禅染では Polar Yellow, Acid Green, Patent Blue など20種類以上の酸性染料を使用していた。

現病歴：1978年11月に初めて肉眼的血尿に気づき、その後、血尿がしだいに増強し凝血塊も混じるようになったため当院内科を受診し、1980年11月10日(32歳時)に当科を紹介され膀胱腫瘍の診断で入院となった。

入院時現症：身長 167 cm, 体重 52 kg, 胸腹部理学所見に異常認めず、外陰部にも異常認めず。直腸診で腫瘍触知せず、表在リンパ節も触知しない。

諸検査成績：検尿で肉眼的血尿を認める以外、血算・血液生化学・赤沈値に異常を認めない。尿細胞診は Class I。膀胱鏡で米粒大～鰐指頭大の乳頭状腫瘍が膀胱全体に多発性に認められた。

X線所見：胸腹部単純レ線では異常なく、排泄性腎盂造影で上部尿路に異常認めないが膀胱像で多数の大小陰影欠損像を認めた。膀胱二重造影像でも大小多数の陰影欠損像を認めた (Fig. 1)。骨盤動脈造影・骨

盤部 CT では膀胱壁外浸潤を疑う所見は認めなかった。

臨床経過：1980年11月25日に膀胱尿道全摘除術および回腸導管造設術を施行した。膀胱摘出標本では、膀胱後壁左側に 4.0×3.0×1.5 cm と最大の乳頭状腫瘍があり、その他には米粒大から母指頭大の乳頭状腫瘍が10数個、膀胱全体に認められた。病理組織学的にはすべて移行上皮癌、grade I～IIで (Fig. 2)、筋層内への浸潤は認めなかった。術後に肝機能障害を併発したが、1981年4月1日に退院した。1983年6月現在、転移や局所再発もなく順調に経過している。なお、患者は現在でも手描友禅染に従事している。

症例2

患 者：46歳、男性

主 訴：肉眼的血尿、排尿時痛

既往歴：4～5年前、糖尿病を指摘されたが放置。

喫煙は20歳頃より紙巻きタバコを1日20本程度

家族歴：父と姉が胃癌で死亡

職業歴：18歳より新潟県十日町市で自営の燃糸業に従事。燃糸とは絹糸を数本より合わせて太い1本の糸にする作業で、染めた絹糸を口に含んで作業することがある。Fig. 3 はその作業中の写真である。使用していた染料は主として酸性染料である。

現病歴：1980年9月頃(45歳時)より頻尿となり、凝血塊を混入した肉眼的血尿も出現し、さらに排尿時痛も加わってきたため1981年2月27日、某病院受診。膀胱腫瘍の診断にて同年3月23日に精査治療目的で当科入院となった。

入院時現症：身長 160.4 cm, 体重 52 kg, 胸腹部理学所見に異常認めず、表在リンパ節触知せず。外陰部に異常認めないが、双手診で小手拳大の硬い移動性のない腫瘤を触知した。

諸検査成績：検尿で肉眼的血尿および軽度の膿尿を認めた。血算で軽度の貧血および白血球増多を認め、赤沈も1時間値 89 mm と亢進。GTT で糖尿病型を示したが、肝・腎機能・血清 LDH は正常。尿細胞診は Class V であった。

X線所見：胸部単純レ線で軽度の左室肥大を認めるが転移像なし。排泄性腎盂造影では膀胱の右半分を占める陰影欠損像があり、中等度の右水腎・尿管を認める (Fig. 4)。骨盤部 CT でも膀胱右半分を占める巨大な腫瘤を認め、膀胱右後壁の一部が不規則で尿管の拡張を認める (Fig. 5)。骨盤動脈造影で腫瘍の膀胱壁外浸潤が疑われたが、肝・腎シンチグラムではあきらかな転移は認めず。

臨床経過：入院後より強度の出血による膀胱タンポ

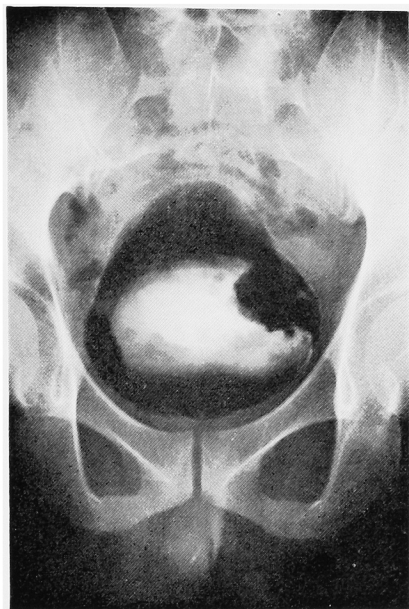


Fig. 1. 症例1・膀胱二重造影像
(大小多数の陰影欠損像を認める)

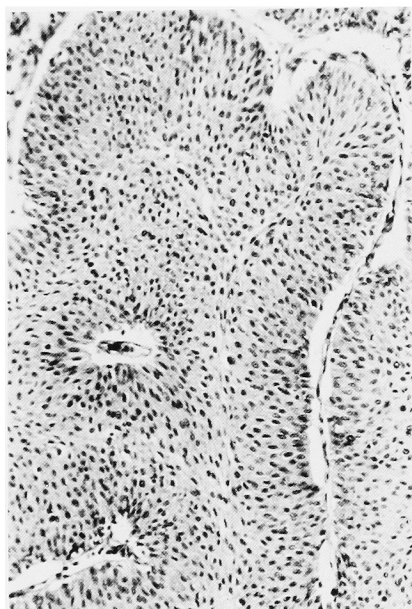


Fig. 2. 症例1・病理組織像 [5×10]
(transitional cell carcinoma,
grade I~II, non-invasive)



Fig. 3. 症例2・撚糸作業風景
(絹糸を口に含んで作業している)

ナーゲが頻発したため、1981年4月14日に両側尿管皮膚瘻造設術施行。しかし、術後も膀胱出血が続くため、5月18日に膀胱尿道全摘除術を施行した。膀胱右側壁ないし頸部にかけて周囲との癒着が強固で、一部は右恥骨にも癒着していた。摘出標本では、腫瘍は後壁より発生し、7.5×9.5×9.5 cm と膀胱の大半を占め、広基性で表面は顆粒ないし結節状で一部壊死状であった。病理組織学的には移行上皮癌 grade III, 浸潤性で一部膀胱漿膜まで達していた (Fig. 6)。術後、全骨盤腔にリニアック 5,000 rad 照射。患者および家族の希望で十日町市の某病院に転院したが、膀胱全摘術

後約5カ月で再発のため死亡した。

考 察

職業性膀胱腫瘍の最初の記載は、ドイツの外科医 Rehn (1895年) によるが、その後の諸外国および本邦における職業性膀胱腫瘍の歴史については石津の著書¹⁾に詳しく論じられている。ちなみに、本邦での職業性膀胱腫瘍の最初の記載は、竹村 (1922年) によるものである¹⁾。

現在までに確認されているヒト尿路の発癌物質は、benzidine, 2-naphthylamine, 4-aminodiphenyl,

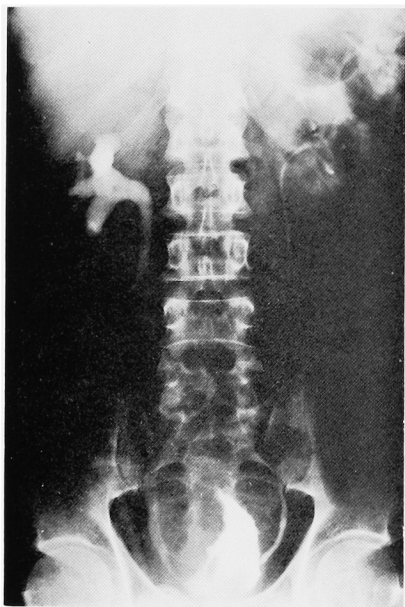


Fig. 4. 症例2・排泄性腎盂造影像
(膀胱の右半分を占める陰影欠損像があり、右水腎・水尿管を認める)

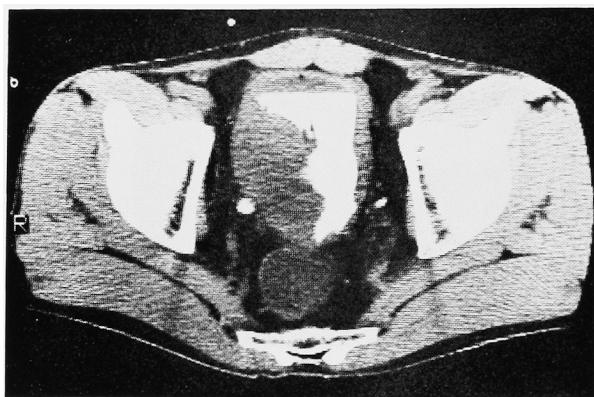


Fig. 5. 症例2・骨盤部CT像
(膀胱右半分を占める腫瘤があり、右水尿管を認める)

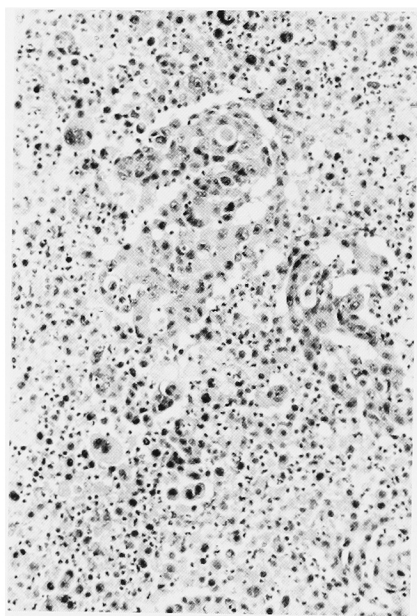
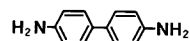
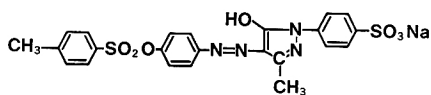


Fig. 6. 症例2・病理組織像 [5×10]
(transitional cell carcinoma, grade III, invasive)

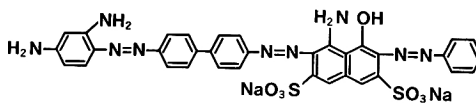
benzidine



Polar Yellow



Direct Deep Black EX



(アゾ基: -N=N-)

Fig. 7. benzidine, Polar Yellow, Direct Deep Black EX の構造式

4-nitrodiphenyl などの芳香族アミン¹⁻⁵⁾で、その他、多血症やホジキン病の治療に用いられた chlornaphazine もヒト尿路に発癌性があるとされている⁶⁾。さらに、auramine, dianisidine, 3,3'-dichlorobenzene, o-toluidine, magenta などの芳香族アミン⁵⁾や cyclophosphamide による膀胱腫瘍発生も報告されている^{6,7)}。本邦では、1972年に労働安全衛生法により benzidine, 2-naphthylamine, 4-aminodiphenyl, 4-nitrodiphenyl についてその製造などが禁止された¹⁾。しかし、これら芳香族アミンを原料とした合成染料がアメリカ・韓国などから多量に輸入されているという⁸⁾。吉田らは benzidine 系アゾ染料である Direct Deep Black EX が、腸管内で腸内細菌によりアゾ結合が還元離断されて benzidine もしくはその誘導体が遊離されることを証明している⁹⁾。さらに、Direct Deep Black EX が土壌微生物により容易に離断されて benzidine もしくはその誘導体が遊離し、しかも benzidine 自体は土壌微生物には変化を受けにくいことを実験的に確認して、benzidine 系染料による環境汚染の可能性を警告している⁹⁾。症例1の使用していた染料 Polar Yellow も benzidine 系アゾ染料であり、構造式上 Direct Deep Black EX と同様に、体内で側鎖が切れ benzidine が遊離する可能性がある (Fig. 7)。症例2の使用染料は企業秘密とのことで判明できなかったが、大量を入手すれば分析も可能であると考ええる。

芳香族アミンによる発癌の特徴として次の点が挙げられている^{1-3,11-14)}。

- (1) 標的臓器は圧倒的に膀胱であるが、尿管・腎盂さらに肺・肝・腸管・皮膚などでの発癌もある。
- (2) 一般の膀胱腫瘍患者の年齢よりも若年層にかたよる。
- (3) 暴露期間が短くとも発癌する可能性があり、暴露を中止しても発病する可能性がある。
- (4) 潜伏期間が長い (平均 16~21年)。

いっぽう、膀胱腫瘍発生の危険性の高い職業として、染料製造・染色業、ゴム製造、ケーブル製造、石油化学工業、皮革製造・加工、パルプ・紙加工、繊維・織物業、洋服 (仕立て)、理髪、印刷・塗料、電機・機械、医療関係者、コックなどが挙げられている^{4,5,15-20)}。また、喫煙により膀胱腫瘍発生の危険度が増加することも統計学的に証明されている^{5,15,18,20)}。症例1・2とも職業的負荷に加えて、かなりの heavy smoker であった。

膀胱腫瘍に占める職業性膀胱腫瘍の割合は、欧米の統計では男性11~18%, 女性6~8%と報告されてい

る^{5,17,19)}。本邦でも職業性膀胱腫瘍に対する関心は高く、benzidine その他の尿路発癌物質取り扱い者に対する健康管理体制はほぼ確立されており、検尿・尿細胞診などを中心としたスクリーニング体制も軌道に乗りつつある^{1,2,12,14,21-25)}。いっぽう、benzidine, 2-naphthylamine などの芳香族アミンを原料とする染料は安全であると確たる根拠もないまま一般に信じられ、現在でも大量に使用されている。吉田らは染色業従事者とくに友禅染従事者に膀胱腫瘍の発生頻度が高いことを指摘し、京都府での疫学的調査をおこない²⁶⁻²⁸⁾、染色業従事者といえども決して安全ではないと示唆している。

今回報告した2症例のように、職業的負荷を負いながら健康管理体制が確立されていないためにみずみず早期発見が遅れている症例もかなり存在すると考えられる。染色業従事者における尿路腫瘍発生の実態の把握と健康管理体制確立の必要性を強調したい。

結 語

染色業従事者に発生した膀胱腫瘍の2例を報告した。1例は手描友禅染、他は染色した絹糸をより合す燃糸の職人である。従来、染料ないしその原料の製造業は high risk として認められているが、報告した2例は染料の使用者 user である。

芳香族アミンによる発癌の特徴を考察し、これらの物質に暴露される職業従事者に対する健康管理体制の現状を報告した。とくに、染色業従事者に対する対応の不十分さを指摘し、実態の把握と健康管理体制の早期確立の必要性を強調した。

本論文の要旨は第30回日本災害医学会において発表した。

文 献

- 1) 石津澄子・山田 喬：尿細胞診による職業性膀胱腫瘍の管理，第1版，1~15，興生社，東京，1975
- 2) 石津澄子：職業性膀胱がん，東女医大誌 43:339~347, 1973
- 3) 吉田 修：尿路の発癌物質，臨泌 30:13~20, 1976
- 4) 横川正之・山田 喬：泌尿器疾患一主に腫瘍の臨床と病理，第1版，108，文光堂，東京，1980
- 5) Wynder EL and Goldsmith R: The epidemiology of bladder cancer. A second look Cancer 40:1246~1268, 1977
- 6) 北村憲也・片岡喜代徳・藤岡秀樹・柏井浩二：Cyclophosphamide 投与中に発生した膀胱腫瘍

- の1例. 臨泌 32: 1073~1076, 1978
- 7) Fuchs EF, Kay R, Poole R, Barry JM and Pearse HD: Uroepithelial carcinoma in association with cyclophosphamide ingestion. J Urol 126: 544~545, 1981
- 8) 宮川美栄子・原田 卓・吉田 修: ベンチジン系染料 Direct Deep Black EX のダイコクネズミおよびハツカネズミ腸管内還元. 医学と生物学 86: 355~360, 1973
- 9) 吉田 修・宮川美栄子・岡田裕作・大城 清・原田 卓・町田修三・加藤篤二: ベンチジン系染料 Direct Deep Black EX の大腸菌および土壌微生物による分解. 医学と生物学 86: 361~364, 1973
- 10) 小西謙三・黒木彦彦: 合成染料の化学, 143~217, 槇書店, 東京, 1980
- 11) 辻 一郎・黒田一秀・中島文雄・藤村 誠・猪野毛健男: 日本の膀胱腫瘍死亡統計・臨床統計および職業性膀胱腫瘍について. 癌の臨床 7: 347~355, 1961
- 12) 志岐太一郎: Benzidine による職業性尿路系腫瘍の発生に関する労働衛生学的研究. 久留米医誌 33: 363~385, 1970
- 13) 松島正浩・深沢 潔・柳下次雄・広瀬 薫・三浦一陽・松本英亜・安藤 弘: 職業性膀胱癌を第1癌とする異時性重複癌の4例. 泌尿紀要 24: 409~416, 1978
- 14) 中村 順・高松正人・土居 淳・大川順正・藤永卓治・戎野庄一・曾根正典: 和歌山市における職業性尿路腫瘍に関する臨床的検討. 日泌尿会誌 71: 945~951, 1980
- 15) 吉田 修・宮川美栄子・原田 卓・岡田謙一郎: 膀胱がんの疫学における問題点. 日本臨床 26: 1850~1854, 1968
- 16) 大野良之・青木国雄・清水弘之・富永祐民: 膀胱がん死亡の地理疫学一市郡別分布を中心に. 泌尿紀要 25: 121~132, 1979
- 17) Cole P, Hoover R and Friedell GH: Occupation and cancer of the lower urinary tract. Cancer 29: 1250~1260, 1972
- 18) Veys CA: Bladder tumours and occupation: a coroners notification scheme. Brit J Industr Med 31: 65~71, 1974
- 19) Davies JM, Somerville SM and Wallace DM: Occupational bladder tumour cases identified during ten years interviewing of patients. Brit J Urol 48: 561~566, 1976
- 20) Glashan RW and Cartwright RA: Occupational bladder cancer and cigarette smoking in West Yorkshire. Brit J Urol 53: 602~604, 1981
- 21) 瀬川陽一: Benzidine 膀胱炎の研究一第1報・臨床編一. 和歌山医学 7: 245~256, 1956
- 22) 上村計夫・田中淳一郎・吉武信行・野田進士・江藤耕作: 職業性膀胱腫瘍に関する研究, 第1報・職業性膀胱腫瘍における尿細胞診および尿 FDP の検討. 西日泌尿 41: 497~503, 1979
- 23) 戎野庄一・森 勝志・小川隆敏・曾根正典: 職業性尿路腫瘍の検診について, 附・職業性尿路腫瘍の検診における尿 FDP の診断的意義の検討. 西日泌尿 43: 465~469, 1981
- 24) Ohkawa T, Fujinaga T, Doi J, Ebisuno S, Takamatsu M, Nakamura J and Kido R: Clinical study on occupational uroepithelial cancer in Wakayama city. J Urol 128: 520~523, 1982
- 25) 松島正浩・村上憲彦・深沢 潔・柳下次雄・藤尾幸司・三浦一陽・沢村良勝・田島政晴・中山孝一・白井将文・安藤 弘: 職業性膀胱癌: スクリーニング開始後15年間における臨床成績とその意義. 日泌尿会誌 74: 81~99, 1983
- 26) 吉田 修・原田 卓・宮川美栄子・加藤篤二: 染色作業従事者の膀胱ガン一京都府を中心とした疫学的調査. 医学のあゆみ 79: 421~422, 1971
- 27) 吉田 修: 膀胱腫瘍の発生要因に関する研究. 日泌尿会誌 64: 707~712, 1973
- 28) 杉田 稔・吉田 修・宮川美栄子・岡田裕作・大城 清・山口直人・土屋健三郎: 京都市における染色業の多い地区の死因別死亡率. 産業医学 22: 40~49, 1980

(1983年8月2日受付)