

職業性尿路癌の生化学

東邦大学医学部泌尿器科学教室（主任：安藤 弘教授）

松 島 正 浩
安 藤 弘

THE BIOCHEMISTRY OF OCCUPATIONAL BLADDER CANCER

Masahiro MATSUSHIMA and Ko ANDO

From the Department of Urology, School of Medicine, Toho University

(Director: Prof. K. Ando)

We herein discuss the biochemistry of occupational urinary tract cancer, by reviewing the history of occupational aromatic amine cancer, experimental production of aromatic amine cancers and aromatic amine double cancer.

Key words: Occupational bladder cancer, 2-naphtylamine, Benzidine, Double cancer, Aromatic amine

緒 言

尿原性発癌物質を吸収することにより生ずると考えられる尿路癌は、腎杯、腎盂、尿管、膀胱、尿道のいずれの部位より発生しても矛盾はないが、尿が貯留するという特殊な条件下で尿原性発癌物質に長時間接触している部位は膀胱であり、尿路癌の発生頻度がもっとも多い部位である。

膀胱癌は自然発生膀胱癌と職業性膀胱癌に大別することができるが、後者は尿原性発癌物質に曝露されたあきらかな既往がある。職業性膀胱癌の発生率は少なく、Lockwood (1961)¹⁾、Heuper (1962)²⁾の報告でも、膀胱癌患者死亡数の10%以下で、本邦における報告も Tsuji (1962)³⁾、志岐 (1970)⁴⁾、吉田ら (1971)⁵⁾、石津 (1972)⁶⁾、中村ら (1980)⁷⁾、加野ら (1981)⁸⁾、Ohkawa et al (1982)⁹⁾と筆者 (1983)¹⁰⁾の報告があるのみであり、その占める重要度は、ただその症例数の多寡から論ずれば低い部類の疾患に入るが、発癌物質があきらかであるということと、職業性膀胱癌、自然発生膀胱癌および実験的膀胱癌の生化学的研究を促進する機縁を促進したという意味においては大きな意義を有する。筆者は本論文において職業性膀胱癌の歴史とこれに関連した膀胱の化学発癌研究の歴史、芳香族アミンの膀胱癌発生機序と作用機序に関する研究を

通じて膀胱発癌の生化学的意義について論ずるとともに膀胱外臓器の発癌の危険性についても言及したい。

膀胱の化学発癌研究史

1) 職業性癌の幕あけ

Greenstein (1947)¹¹⁾は著書、Biochemistry of cancer の中で、Percival Pott 卿により報告された煙突掃除夫の陰囊癌について記載している。彼は陰囊癌の原因物質として煙突内の煤を想定し、原因物質と考えたことは重要なことで、化学発癌研究史の第1歩であり、やがて19世紀のコールタール工業の発達にともない、タール蒸留工場に従事する職工が異常な高率をもって皮膚癌に罹患している事実が注目を惹くところとなった。その後、Yamagiwa and Ichikawa (1918)¹²⁾は家兎耳翼へ長期間反復的にコールタールを塗擦した結果、世界で最初の実験的動物発癌に成功し、タール癌が証明された。その後 Kennaway (1925)¹³⁾、Cook (1933)¹⁴⁾によりタール中に強力な癌原性物質である benzo [a] pyrene および dibenz (a,h) anthracen が含まれていることが見いだされ、芳香族炭化水素の癌原性に関する膨大な研究が展開されることとなった。

2) 職業性膀胱癌の歴史

芳香族アミンによる職業性膀胱癌の歴史はコールタ

ールからの合成染料の製造の歴史に密接な関連があり、Perkin (1856)¹⁵⁾がキニーネを合成しようとして、偶然に紅紫染料 (mauve) を発見した時期から始まる。当時、非常ないきおいで発展したトリフェニルメタン色素の製造は、きわめて大量の芳香族アミンであるア

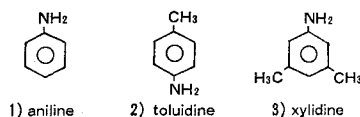


Fig. 1

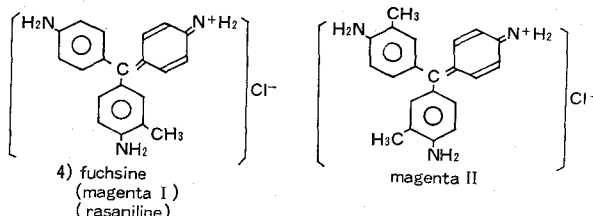


Fig. 2

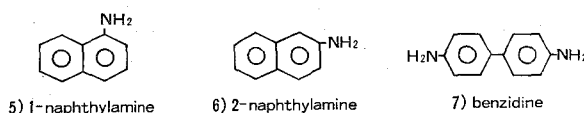


Fig. 3

ニリン(1), トルイジン(2), キシリジン(3)など (Fig. 1) をコールタールを原料として製造しなければならなかった。これらの物質は蒸留温度差により製産されるので、従業員の急性中毒は早くより当事者間に認知されていたが、慢性の有害性に関しては長期間あきらかにされていなかった。

1895年、ドイツの外科医、Rehn がフクシン(4)(Fig. 2) 生産に従事する人々より3例の膀胱癌患者を発見し¹⁶⁾、さらに1905年に33例の膀胱癌患者を発見したことから¹⁷⁾、彼はフクシンの原料であるアニリンを膀胱発癌の原因と考え、アニリン癌と命名した。

1914年までは、芳香族化合物の約80%がドイツの化学工場で生産されていたので、その報告例はドイツに多く、Cuschman (1920)¹⁸⁾は1920年までのドイツにおける職業性膀胱癌147症例を集計し発表した。

その後、諸国における芳香族化合物の工業化が進むにつれて、同種の膀胱癌の発生が欧米諸国においてしばしば報告されるようになった。

Peter Griess (1858)¹⁹⁾によるジアゾ反応の発見とジアゾニウム塩のカップリングの発見 (1864)²⁰⁾は新型コールタール色素 (アゾ色素) の発展をもたらし、1-naphthylamine (5), 2-naphthylamine (6), および benzidine (7), (Fig. 3) を含む新芳香族アミンが染料中間体として要求されるようになった。

3) 芳香族アミンと膀胱発癌

芳香族アミンが膀胱発癌物質であることを実験的に

証明したのは Hueper (1938)²¹⁾の 2-naphthylamine 経口投与法による犬の膀胱発癌に成功したことに始まり、この報告は Bonser (1943)²²⁾と Purchase ら (1981)²³⁾により再確認された。2-naphthylamine は現在までにヒトのほか犬、猿、ハムスターの膀胱に臓器特異的に癌原性を有することが証明されている。しかるにマウスにおける膀胱発癌実験は不成功に終わっていたが、吉田ら (1973)²⁴⁾はマウスの膀胱内にガラスビーズを挿入した後に 2-naphthylamine を投与し膀胱に腫瘍が発生することを立証した。

Bonser ら (1952)²⁵⁾は 2-naphthylamine の proximate carcinogen である 2-amino-1-naphthol の抱合体濃度が尿中では血漿濃度の200倍になっていることを示し、2-naphthylamine が尿路に臓器特異的に癌原性を有する根拠をあきらかにしている。

Benzidine に関する発癌性については Gehrman らは1948年頃までこれを否定していた²⁶⁾。しかしその後、Spitz ら (1950)²⁷⁾は benzidine 製造従事者群の膀胱癌の発生状況や、動物実験による benzidine の膀胱のみならず尿路外臓器にも発癌性を有することを証明した。また、Bonser ら (1969)²⁸⁾は数年間にわたり犬に benzidine 含有飼料を投与し7年以上の潜伏期間を経て9頭中4頭に癌発生をみたという成績を発表している。また、Baker (1953)²⁹⁾は benzidine の代謝産物と考えられている 3,3-dihydroxy 4,4-diaminobiphenyl を用いてネズミの膀胱発癌に成功し

ている。Troll ら (1958)³⁰⁾は benzidine の代謝産物である 3-hydroxybenzidine の sulfate と glucuronide を犬と家兎の尿中に発見したが、benzidine の dihydroxy 型の尿中代謝産物は発見できなかった。Sciarine ら (1961)³¹⁾は benzidine 作業従事者尿中には benzidine の 3,3-dihydroxy derivative は発見されず、benzidine 1.6~5.4%, diacetylbenzidine 5.1~10% と 3-hydroxybenzidine 78.5~89.7%が存在することを明らかにした。以上のように benzidine に関しては今日なお、不明の点が多数存在し、今後この代謝産物の proximate carcinogen の探究が続行される必要がある。

ゴムの酸化防止剤である 4-aminobiphenyl(8) に関しては、Walpole (1952)³²⁾がイスに長期経口投与して膀胱発癌に成功した。Clayson ら (1965)³³⁾はこの物質を投与してマウスの膀胱に癌を発生させた。それ以前に Clayson (1958)³⁴⁾はこの化合物の尿中の代謝産物として ortho-hydroxy のものを見出しているが、竹村 (1969)³⁵⁾はウサギに 4-aminobiphenyl を投与してその尿中より N-hydroxy-4-acetoaminobiphenyl が出てくることを見出した。また、Melik ら (1955)³⁶⁾は 4-aminobiphenyl の製造工程従事者171名のうち19人に膀胱腫瘍の発生をみたと報告している。そのほか Melamed ら (1960)³⁷⁾は 4-aminobiphenyl に曝露された作業従事者の尿中細胞診を実施して、陽性者中より carcinoma in situ を発見している。

4) 本邦における職業性膀胱癌の歴史

以上欧米諸国においては、職業性膀胱癌に関する発生状況、発癌物質、種族別生体内代謝、発癌予防などの研究が数多く発表されているが、本邦における職業性尿路腫瘍の臨床例の発表は寥々たるもので、竹村 (1922)³⁸⁾の benzidine によるものと考えた腎腫瘍の報告以来、西村 (1940)³⁹⁾のアニリン膀胱癌の4例を初めとし、高橋ら (1943)⁴⁰⁾、蔭山 (1951)⁴¹⁾、河合 (1953)⁴²⁾、吉田 (1952)⁴³⁾、本間 (1957)⁴⁴⁾などの1例

報告と辻ら (1962)³⁹⁾の報告があるが、従来は職業病としての本症の発表を業界が規制する傾向にあり、医師の報告も企業側に立って逡巡し勝ちであった。近年、化成工業協会が積極的に、職業性膀胱癌対策に乗り出し、全国発生状況を調査し、その結果を石津 (1972)⁴⁵⁾が発表したが、119例が集計されている。その後、中村 (1980)⁴⁶⁾は和歌山市の56例について報告し、北九州工業地帯からの報告は、加野ら (1981)⁴⁷⁾の53例があり、筆者ら (1983)¹⁰⁾はスクリーニング開始後15年間における21例の尿路癌の臨床成績を報告している。いっぽう、アゾ色素を使用した側よりの発癌症例はさらに少なく、吉田ら (1971)⁴⁸⁾の京友禅の職人より発見された膀胱癌症例の報告のみである。

5) 職業性膀胱癌の発癌物質

膀胱発癌物質を決定する手段としては、epidemiological study, geographical study, pathological study と experimental oncological study がある。そしてヒトに癌を発生させるものとして、2-naphthylamine, benzidine, 4-aminobiphenyl, 4-nitrobiphenyl(9) diphenylamine(10), auramine(11) rosaniline (fuchsin), dianisidine (3,3-dimethoxybenzidine) (12), N-1-naphthyl-thiourea(13) などが今日までに報告されている (Fig. 4)。Case (1954)⁴⁶⁾、Melick ら (1955)³⁶⁾は詳細な疫学的調査結果から職業性膀胱発癌物質として代表的な芳香族アミンに属す 2-naphthylamine, benzidine, auramine, 4-aminobiphenyl と magenta の5種を報告している。

Case ら (1954)⁴⁶⁾によれば、一般の人の自然発生膀胱癌発生率と比較して、2-naphthylamine 製造従事者では61倍の膀胱癌の発生率であるが、1-naphthylamine 製造従事者では16倍の発生率であると報告している。Gehrmann ら (1948)²⁶⁾や、Maguigan (1950)⁴⁷⁾は5年間、犬へ 1-naphthylamine を経口投与したが発癌実験に失敗している。Kleinfeld (1967)⁴⁸⁾と竹村 (1969)³⁵⁾は 1-naphthylamine の発

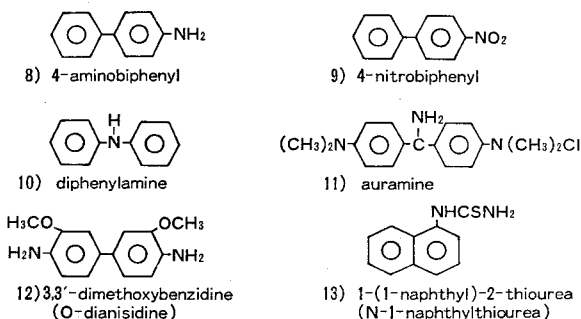


Fig. 4

癌性はそれ自身によるものではなく、1-naphthylamine に混在する3～6%の2-naphthylamine によるものであり、実際に1-naphthylamine 中に混在する2-naphthylamine 含有量を0.3%以下に低減したところ発癌を防止し得たと報告している。Purchase ら (1981)²³⁾は10年以上犬へ1-naphthylamine を経口投与したが膀胱癌は発生しなかったと報告している。

6) 抗癌剤などの薬剤による膀胱発癌

最近では薬剤による膀胱発癌の報告があり1948年～1963年にデンマークにおいて polycythemia vera と Hodgkin 病に対する治療として chlornaphazine, [N,N-bis (2-chloroethyl)-2-naphthylamine]⁽¹⁴⁾が使用されたが、これらの患者群中に膀胱癌が発生した⁴⁹⁾。また、Videback (1964)⁵⁰⁾によれば、chlornaphazine 治療患者中に3名の膀胱癌患者を発見し、Thiede (1964)⁵¹⁾も同様の報告をおこなっており、その後 Laursen (1970)⁵²⁾も Hodgkin 氏病の患者に同薬剤を使用し、2症例の膀胱癌の発生をみたと記載している。

Cyclophosphamide⁽¹⁵⁾はその使用により種族差のない出血性膀胱炎を生ずることが知られているが、Worth (1971)⁵³⁾はこの薬剤使用後に生じた膀胱癌の報告をおこなっている。

Pak ら (1979)⁵⁴⁾は現在用いられている抗癌剤中9種類に突然変異原性があることを報告している。吉田ら (1978)⁵⁵⁾も述べているように、各種化学療法剤と膀胱発癌の関係は今後さらに注意する必要がある (Fig. 5)。

N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN)⁽¹⁶⁾はラットの膀胱に臓器特異的に癌原性を有することが、Druckrey ら (1964)⁵⁶⁾の長期にわたるさまざまな N-nitroso 化合物の発癌性に関する研究結果よりあきらかとなった。この研究の発端は工業用の溶

剤であった dimethylnitrosamine の取扱者に肝硬変症が発生したことにある。

尿路感染症の化学療法剤として開発されつつあった nitrofuran 化合物である N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl] formamide, (FANFT)⁽¹⁷⁾が、ケッ齒類の膀胱に臓器特異的に発癌性を有することが Ertürk ら (1967)⁵⁷⁾, (1969)⁵⁸⁾により見出された (Fig. 6)。

なお、BBN に関する研究は、岡田を中心とする東京生化学研グループの生化学的研究や伊東を中心とする名古屋市立大と岡島を中心とする奈良医大の実験病理学的研究が盛んであり、FANFT に関する研究は、Price, Bryan を中心とする米国ウィスコンシン大の生化学的および実験病理学的研究が有名である。

7) 実験により証明された膀胱発癌物質

Pellet implantation 法によるケッ齒類膀胱発癌実験では次のような物質の発癌性が証明されている。すなわち cyclamate sodium, succharin sodium, 3-methylcholanthrene, 2-amino-1-naphthol-hydrochloride, 2-naphthyl-hydroxylamine, bis-(2-amino-1-naphthyl)-sodium phosphate, 1-methoxy-2-naphthylamine, 2-aminobiphenylene oxide, 1-phenylazo-2-naphthol, 2,4-xylylazo-2-naphthol (oil orange KB), 8-methyl ether of xanthurenic acid, 3-hydroxykynurenine, 3-hydroxy-anthranilic acid と quinaldic acid などがあり、この他疑わしい物質が数十種あるという⁵⁹⁾。

芳香族アミンの膀胱癌発生機序

1) アゾ色素の体内代謝について

吉田ら (1971)⁵⁾の友禪染め作業従事者の膀胱発癌の疫学調査よりベンチジン系アゾ染料の発癌問題に端を発して、宮川 (1973)⁶⁰⁾はベンチジン系アゾ染料、direct deep black EX⁽¹⁸⁾のマウス腸管内還元法によ

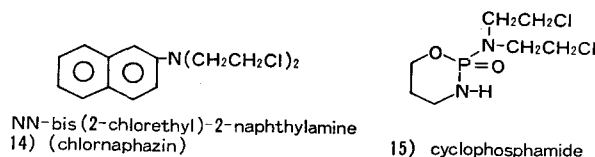


Fig. 5

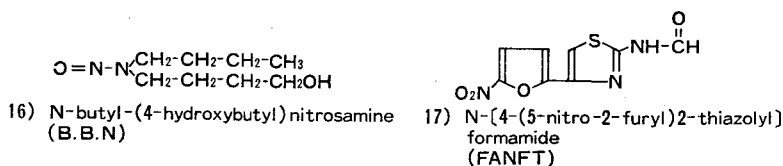


Fig. 6

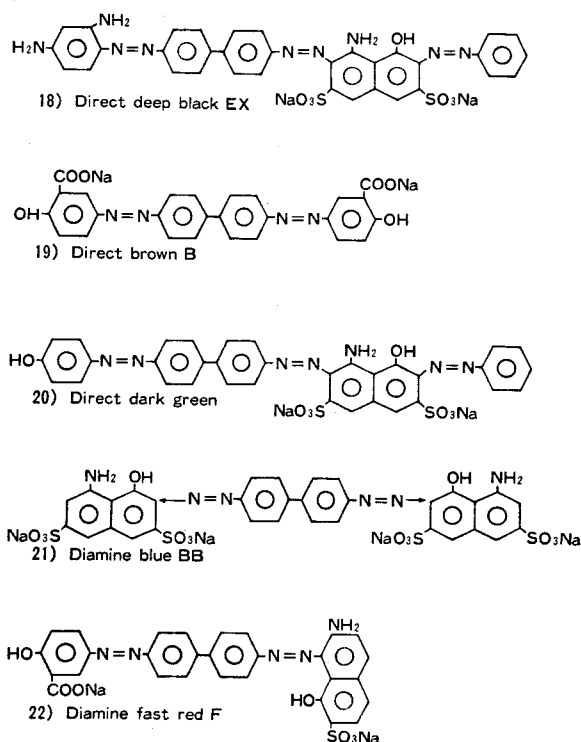


Fig. 7

り、アゾ結合が離断され、ベンチジン様物質が生ずることを証明し、吉田ら (1973)⁶¹⁾ はさらに direct deep black EX のアゾ結合は大腸菌、土壤中の微生物により容易に離断され、その結果ベンチジン様物質が生ずることを報告している。筆者も (1978)⁶²⁾ 同様の研究方法により大腸菌を使用して direct brown¹⁹⁾ direct dark green²⁰⁾, direct deep black EX, diamine blue BB²¹⁾ と diamine fast red²²⁾ (Fig. 7) について調べてみるとアゾ結合が容易に離断されるため、アゾ色素は脱色して、その中にベンチジン様物質が生ずることを証明した。また竹村ら (1965)⁶³⁾ は隅田川の水中より芳香族アミンを見つけている。以上の諸事実は、ベンチジン系アゾ染料による染色作業工程にまつわる諸物品、あるいはその被染色物の廃棄方法のいかんによっては、河川の発癌物質による汚染をもたらす可能性があると考えられる。本邦における職業性膀胱癌の歴史の項でも述べたように、この癌の臨床報告はアゾ色素の製造工場に従事していた者の中からの発生例が大部分である。本邦においても関係当局はようやくその規制を考慮し、1965年 benzidine と 2-naphthylamine の製造禁止に踏み切ったが、その輸入や使用に関する法的規制はおこなわれず、依然としてこれら染色剤を使用する側の発癌の可能性につい

ては放置されたままである。

2) 芳香族アミンの体内代謝

2-naphthylamine の経口投与法による犬の膀胱発癌を証明したのは Hueper ら (1938)²¹⁾ で、Bonser (1943)²²⁾ や Purchase ら (1981)²³⁾ の追試により再確認されたことは前述した。その後、多くの研究者が職業性膀胱癌の発生機序を芳香族アミンの体内代謝の面から論議してきたが、この代謝は大別すると Ortho-hydroxylation 説と N-hydroxylation 説の2説となる。

i) Ortho-hydroxylation 説

すでに発癌性が証明されている 2-naphthylamine を pellet implantation 法でマウス膀胱内に挿入した場合には癌の発生はみられないが、その体内代謝産物の1つである 2-amino-1-naphthol を用いて実験をおこなうと癌発生が証明されることより、Clayson (1953)⁶⁴⁾ はアミノ基に対しオルトの位置にある OH 基 (O-aminophenol の形となる) が芳香族アミンの癌化機構に重要な役割を演ずるとする Ortho-hydroxylation 説を提唱した。この構造にトリプトファン-カイヌレン-ナイアシン系の代謝産物である 3-hydroxykynurenine, 3-hydroxy-2-aminoacetophenon, 3-hydroxyanthranilic acid などの構造式が酷似して

いるところからトリプトファン代謝産物が自然発生膀胱癌の発癌物質として追求される原動力となった。

ii) N-hydroxylation 説

いっぽう、Miller ら (1961)⁶⁵⁾は 2-acetylaminofluorene の代謝産物である N-hydroxy-2-acetylaminofluorene が前者に比し発癌性が強いことを証明し、かつその使用部位に発癌することより、2-acetylaminofluorene の発癌性は体内代謝された N-hydroxy-2-aminofluorene によるものと考え、芳香族アミンの発癌性には N の位置の OH 化が必要であると示す N-hydroxylation 説を提唱した。

これら 2 つの対立した仮説から、芳香族アミンの proximate carcinogen は N-hydroxylated compounds ではあるまいかという説が Miller らにより提唱された。それ以来、2-naphthylamine 投与の犬の尿中に本物質を検出しようとする研究が諸家によりおこなわれ、Boyland ら (1962)⁶⁶⁾と Troll ら (1963)⁶⁷⁾により尿中より N-hydroxy-2-naphthylamine が証明されるに至った。

Radmski and Bill (1970)⁶⁸⁾は犬の膀胱内に 2-naphthylamine と N-hydroxy-2-naphthylamine を注入する実験を試みた結果、前者では癌発生はなかったが、後者では 4 匹中 3 匹に膀胱癌の発生をみたと報告している。

このように過去の研究結果を通覧すると芳香族アミンの膀胱発癌機序に関する 2 説は現在なお、論争の渦中にあるが総じて大勢は、N-hydroxylation 説に傾きつつあるようである。

芳香族アミンの膀胱への作用機構

芳香族アミンが呼吸器系、消化器系、または皮膚から吸収された場合、いかなる経路を経て膀胱に達するかという問題については、血行説と尿原説がある。

1) 血行説

この説は Ferguson (1934)⁶⁹⁾および Gay (1937)⁷⁰⁾により提唱されたもので、膀胱の上皮性増殖がまだみられない時期に、小血管の拡張や粘膜下出血などの粘膜下病変が組織学的に認められることに注目した。佐谷 (1941)⁷¹⁾も乳頭腫の発生は発癌物質が血管より粘膜結締組織層に運ばれ、その場の結締組織を刺激して増殖せしめ、さらに上皮層に侵入して癌を発生するものであって、発癌物質が尿中に排泄され、まず上皮に作用しこれを増殖せしめるものではないと報告しているが、膀胱に特異的に発生することを考慮すればにわかに首肯するわけにはいかない。

2) 尿原説

この説は現在多くの研究者に支持されている。Scott ら (1953)⁷²⁾は両側尿管を S 状結腸に吻合した犬では、発癌物質を経口投与しても膀胱癌は発生しないことを報告し、また McDonald and Lund (1953)⁷³⁾は犬の膀胱にあらかじめ憩室を作成し、2-naphthylamine を経口投与して膀胱癌の発生を観察した。その結果、全例の膀胱に癌の発生をみ、1 例の尿路と交通のあった憩室内に癌の発生を認めたが、交通のない憩室内には癌の発生は認められなかったと報告している。Röhl ら (1969)⁷⁴⁾は ³H-3 hydroxyanthranilic acid を 70 匹の雄ラットの腹腔内に注入し、経時的に屠殺してマイクロラジオオートグラフィを用い、膀胱粘膜上皮と筋層線維内の銀粒子発現率を比較した結果、筋層部に比し粘膜上皮層の ³H-3 hydroxyanthranilic acid の取り込みがきわめて多量であることから、トリプトファン代謝産物が尿中より膀胱粘膜に取り込まれる過程を証明した。

3) Boyland の仮説について

Boyland (1963)⁷⁵⁾は体内に吸収された芳香族アミンは何故、膀胱に特異的に発癌するかという疑問に対する仮説を提唱した。彼の説によれば、芳香族アミンは体内に入ると肝臓で代謝され 2-amino-1-naphthol または 2-naphthylhydroxylamine となり、ついで肝臓において glucuronic acid, sulphuric acid, phosphoric acid や glutathione などと抱合し、不活性化された状態となり、胆汁や尿中に排泄される。これらのうち、尿中に排泄された glucuronide が尿中の β -glucuronidase に加水分解され、グルクロン酸抱合が解かれて proximate carcinogen である 2-amino-1-naphthol となり尿路粘膜に作用して発癌する (Fig. 8)。

Boyland ら⁷⁶⁾は膀胱腫瘍患者の尿中の β -glucuronidase の活性値が、腫瘍切除の前後ともにコントロールに比べ高値であることより、尿中 β -glucuronidase の活性を下げることにより腫瘍の再発を抑制する可能性のあることを示唆した。

尿中 β -glucuronidase と膀胱腫瘍の関係については、その後、多くの報告をみたが⁷⁷⁻⁸⁰⁾、 β -glucuronidase 活性値の上昇が膀胱癌の発生に影響しているのか、膀胱癌が存在しているために β -glucuronidase 活性が高くなるのかあきらかではない。⁸¹⁻⁸⁶⁾

Levy (1952)⁸⁷⁾により 1-4 saccharolactone が β -glucuronidase の阻害剤であることが報告され、その後、さらに強力な β -glucuronidase 抑制作用のある 2,5-Di-O-acetyl-D-glucano-(1 $\rightarrow$ 4) (6 $\rightarrow$ 3)-dilactone (glucaron) が Iida ら (1965)⁸⁸⁾によって見い

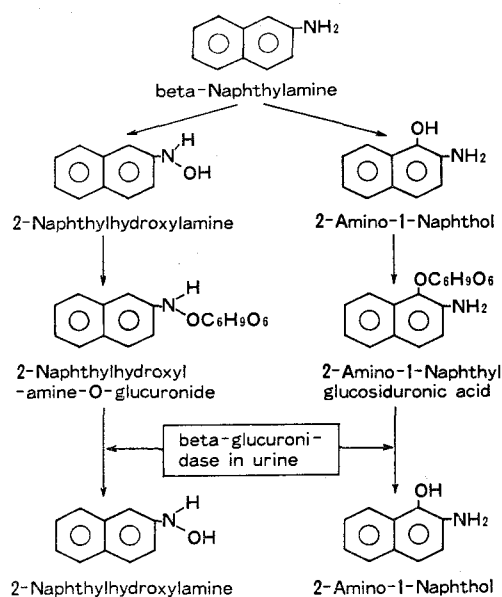


Fig. 8

だされた。

伊東ら (1970)⁸⁹⁾は BBN による実験的膀胱腫瘍に対する 2,5-Di-O-acetyl-D-glucano-(1→4) (6→3)-dilactone の影響を調べたが、BBN による膀胱腫瘍の発生に対しては影響を示さず、むしろ肥厚、乳頭腫などの前癌的变化に対して、その発育を抑制する所見を得たと述べている。

宮川 (1970)⁷⁶⁾は 2-acetylaminofluoren によるラット膀胱腫瘍発生に対する β -glucuronidase 阻害剤の影響について実験した。その結果 VB₆ 欠乏食投与群では膀胱粘膜の labeling index および25週以前の腫瘍発生頻度のいずれにも β -glucuronidase 阻害剤の影響が示されたが、tryptophan 添加食投与群では labeling index においてグルカロン投与の影響がみられるものの腫瘍発生頻度については、この影響はみられず、 β -glucuronidase に関与しない発癌物質の作用の存在を示唆している。

市川ら (1970)⁹⁰⁾宮川ら (1970)⁹¹⁾は膀胱腫瘍へのグルカロンの臨床応用を試みた結果、膀胱腫瘍治療後の再発抑制に適応があり、とくに比較的 Stage の低い症例に高い効果を期待しようと報告している。米瀬 (1970)⁹²⁾は膀胱腫瘍の再発に及ぼすグルカロンの影響を調査した結果、再発率と再発数ともグルカロン投与群は対象群に対し有意に抑制され、職業性膀胱腫瘍についてもグルカロン投与により再発傾向が消失ないし減少すると述べている。石澤 (1970)⁹³⁾も同様の報告をおこなっているが、膀胱腫瘍発生因子として β -

glucuronidase 以外の物質の存在を示唆する症例のあることを報告している。白石 (1970)⁹⁴⁾もグルカロンの投与により尿中 β -glucuronidase 活性の抑制がえられることを証明し、膀胱癌の発生に関する Boyland の仮説からグルカロンの投与による手術後の膀胱腫瘍再発防止の可能性について推論を加えている。以上の臨床報告は白石ら⁹⁴⁾の最長投与期間46カ月を除くと平均2カ年の追跡をおこなった報告である。したがってその後の長期投与による β -glucuronidase 阻害剤の再発抑制効果の臨床報告の検討が必要であり、米瀬も指摘している⁹²⁾ように grade の高いものや Stage の進んだ症例に対しての検討も必要であると考えられる。

芳香族アミンによる他臓器の発癌性

筆者は、第2次世界大戦前後に芳香族アミン (2-naphthylamine and/or benzidine) の製造作業に従事していた某染料工場従事者90名に対して、1965年より尿中細胞診を中心とするスクリーニングを実施してきたが、このグループより21名、23.3% (1965年以前の発症例を含む) の職業性尿路癌 (膀胱癌20例と非同時発性尿管癌1例) を発見し報告した (1983)¹⁰⁾。そして今日までにこのうちから5例、23.8%の重複癌の発生を見た。そのうち4例に関してはすでに報告している (1978)⁹⁵⁾が、その内訳は肺癌、肝癌、胆管癌、副腎癌と直腸癌である。また他の1例は剖検の結果3重複癌 (膀胱、肝、直腸) であった。

benzidine の実験における発癌性は犬、猿、ウサギ、ラットおよびマウスなどにおいて試験され、犬と猿では人間と同様に膀胱に臓器特異性があることが判明しているが、ラットにおいては膀胱には発癌せず、肝臓、腸管および外耳道に発癌し、マウスではヘパトーマが発生している^{49,59,96~98)}。Uebelín ら (1954)⁹⁹⁾は benzidine に暴露した人々は膀胱癌の発生がもっとも多いが動物実験と同様に、尿路系以外の臓器 (肺、肝、腸管など) の癌発生の可能性を示唆している。

職業性膀胱癌との関連において調査してみても、現在まで報告されている臨床例は、Reinl (1967)¹⁰⁰⁾の芳香族アミン作業従事者より発生した膀胱と気管支、膀胱と腹膜および膀胱と脳の重複癌の3症例と高田ら¹⁰¹⁾ (1977) の芳香族アミン作業従事者より発生した三重癌 (膀胱、直腸、胃) の1例と筆者の報告した症例⁹⁵⁾のみである。今後さらに職業性膀胱癌のグループより他臓器癌の発生する可能性があるため、さらに慎重に、他臓器癌の有無を監視することが必要である。

お わ り に

尿路発癌に関する生化学的研究が他臓器癌のそれよりも多くの点で解明が進んでいる背景には、染料工業の発展、成長期に従事し、長い潜伏期間を経て発症した職業性尿路腫瘍患者の存在を無視するわけにはゆかない。これらの患者群は医学的に尿路発癌機構研究の端緒となったのみならず、他臓器発癌研究の礎石となった。現在、本邦においても膀胱発癌の機構解明に関する研究が多くの研究者によって広範囲になされている。この時に当り著者は、職業性尿路癌の生化学的研究を歴史的に回顧し、綜説を試みた。本稿が若い多くの研究者に多少でも参考になれば幸いである。

文 献

- 1) Lookwood K: On the etiology of bladder tumors in Kobenhavn-Frederiksberg. *Acta Path Microbiol Scand Suppl* **145**: 41, 1961
- 2) Heuper WC: Enviromental and industrial cancer of the urinary bladder in USA. *Acta Unio* **18**: 585~596, 1962
- 3) Tsuji I: Enviromental and industrial cancer of the bladder in Japan. *Acta Unio* **18**: 662~666, 1962
- 4) 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. 久留米医学会誌 **33**: 363~385, 1970
- 5) 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—京都府を中心とした疫学的調査. 医学のあゆみ **79**: 421~422, 1971
- 6) 石津澄子: 尿細胞診による職業性膀胱腫瘍の管理. P. 32 化成品工業会, 東京 1975
- 7) 中村 順・高橋正人・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
- 8) 加野資典・武居哲郎・百瀬俊郎: 職業性尿路上皮腫瘍の発生と再発についての観察. 第69回日本泌尿器科学会予稿集. P. 74, 1980
- 9) Ohkawa T, Fujinaga T, Doi J, Ebisuno S, Takamatsu M, Nakamura J and Kido R: Clinical study on occupational uroepithelial cancer in wakayama city. *Cancer Res* **128**: 520~523, 1982
- 10) 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)
- 11) Greenstein JP: *Biochmistry of Cancer* 1947 (阪大医学部第1病理学教室訳 創元社 1950)
- 12) Yamagiwa K and Ichikawa K: Experimental study of the pathogenesis of carcinoma. *J Cancer Res* **3**: 1~29, 1918
- 13) Kennaway EL: Experiments on cancer-producing substances. *Br Med J* **2**: 1 1925 cited in Kennaway EL: The identification of a carcinogenic compound in cool-tar. *Br Med J* **2**: 749~752, 1955
- 14) Cook JW, Hewett CL and Hieger I: The isolation of a cancer-producing hydrocarbon from coal tar. Pts. I, II and III. *J Chem Soc* **1933**: 395~405, 1933
- 15) Perkin WH Brit. Patent No. 1984, 1856
- 16) Rehn L: Blasengeschwülste bei Anilinarbeitern. *Arch Klin Chir* **50**: 588~600, 1895
- 17) Rehn L: Über Harnblasengeschwülste bei Anilinarbeitern. *Verhandl Deut Ges Chir* **34**: 220~223, 1905
- 18) Curshmann H: Statistische Erhebungen über Blasentumoren bei Arbeitern in der chemischen Industrie. *Zentrbl Gewerbehyg* **8**: 145~149, 1920
- 19) Griess P: 坂部弘之: 化学工業における職業癌. 化学と工業 **12**: 1026~1033, 1959より引用
- 20) Griess P: 坂部弘之: 化学工業における職業癌. 化学と工業 **12**: 1026~1033, 1959より引用
- 21) Hueper WC, Wiley FH and Wolfe HD: Experimental production of bladder tumours in dogs by administration of beta-naphthylamine. *J. industr. Hyg. & Toxicol.* **20**: 46~84, 1938
- 22) Bonser GM: Epithelial tumours of the bladder in dogs induced by pure beta-naphthylamine. *J Pathol Bacteriol* **55**: 1~6, 1943
- 23) Purchase IFH, Kalinowski AE, Ishmael J, Wilson J, Gore CW and Chart IS: Life-time carcinogenicity study of 1-and 2-naphthylamine in dogs. *Br J Cancer* **44**: 892~901, 1981
- 24) Yoshida O and Miyakawa M: Etiology of

- bladder cancer: "Metabolic" aspects: Analytic and experimental epidemiology of cancer, p. 31~39, 1973
- 25) Bonser GM, Clayson DB, Jull JW and Pyrah LN: The carcinogenic properties of 2-amino-1-naphthol hydrochloride and its parent amine, 2-naphthylamine. *Brit J Cancer* **6**: 412~424, 1952
- 26) Gehrman GH, Foulger JH and Fleming AJ: Occupational tumors of the bladder. *Proc. 9th Internat. Congress Indust. Med., London*, p. 472~475, 1948
- 27) Spitz S, Maguigan WH and Dobriner K: The carcinogenic action of benzidine. *Cancer* **3**: 789~804, 1950
- 28) Bonser GM cited in Hueper WC: *Occupational and Environmental Cancer of the Urinary System*. Yale Univ. Press, New Haven and London, 1969
- 29) Baker K: The carcinogenic activity of dihydroxy-benzidine. *Cancer Res* **13**: 137~140, 1953
- 30) Troll W and Nelson N: Studies on aromatic amines I, Preliminary observations on benzidine metabolism. *J Am Indust Hyg Ass* **19**: 499~503, 1958
- 31) Sciarine LJ and Meigs JW: Biotransformation of benzidine. *Arch Environm Health* **2**: 423~428, 1961
- 32) Walpole AL, Williams MHC and Roberts DC: The carcinogenic action of 4-aminodiphenyl and 3:2'-dimethyl-4-aminodiphenyl. *Brit J Indust Med* **9**: 255~263, 1952
- 33) Clayson DB, Lawson TA, Santana S and Bonser GM: Correlation between the chemical induction of hyperplasia and of malignancy in the bladder epithelium. *Brit J Cancer* **19**: 297~310, 1965
- 34) Clayson DB, Jull JW and Bonser GM: the testing of ortho hydroxyamines and related compounds by bladder implantation and a discussion of their structural requirements for carcinogenic activity. *Brit J Cancer* **12**: 222~230, 1958
- 35) 竹村 望：膀胱がん発生機作. *産業医学* **11**: 35~39, 1969
- 36) Melick WF, Escue HM, Naryka JJ, Mezera RA and Wheeler EP: The first reported case of human bladder tumors due to a new carcinogen-xenylamine. *J Urol* **74**: 760~766, 1955
- 37) Melamed MR, Koss LG, Ricci A and Whitmore WF: Cytohistological observations on developing carcinoma of the urinary bladder in man. *Cancer* **13**: 67~74, 1960
- 38) 竹村俊治：原発性腎臓ガン腫11例. *皮泌誌* **22**: 81, 1922
- 39) 西村幾夫：「アニリン色素」ニヨル膀胱腫瘍ノ発生ニ就テ(本邦ニ於ケル最初ノ症例報告). *日泌尿会誌* **29**: 733~749, 1940
- 40) 高橋 明・小松勤一・甲田義男・戸田百年：東大泌尿器科ニ於ケル膀胱腫瘍ノ統計的観察. *日泌尿会誌* **35**: 129~139, 1943
- 41) 蔭山亮市：アニリン膀胱腫瘍の1例. *皮泌誌* **13**: 101~102, 1951
- 42) 河合博正：アニリン癌の1剖検例. *gann* **44**: 214~216, 1953
- 43) 吉田正夫：職業性膀胱癌の1例. *皮泌誌* **15**: 95, 1952
- 44) 本間 真：アニリン膀胱腫瘍の1例. *北関東医学* **7**: 671~674, 1957
- 45) Case RMA, Hosker MF, MacDonald DB and Pearson JT: Tumours of urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediaries in the British chemical industry. *Brit J Indust Med* **11**: 75~104, 1954
- 46) Case RAM and Pearson JT: Part II. Further consideration of the role of anilin and of the manufacture of auramine and magenta (fuchsine) as possible causative agents. *Brit J Indust Med* **11**: 213~216, 1954
- 47) Maguigan WH: Occupational bladder tumors. *Acta Unio Supple* **112**: 1359~1364, 1950
- 48) Kleinefeld M: Cancer of the urinary bladder in a dye plant. In *Bladder Cancer: A Symposium*, W.B. Deichmann and K.F. Lampe, Eds. Aesculapius, Birmingham, Ala., p. 136~143, 1967
- 49) Maltry E Jr: Benign and malignant tumors of the urinary bladder. *Igaku Shoin LTD*,

- Tokyo p.200, 1971
- 50) Videbach A: Chlornaphazin (Erysan) may induce cancer of the urinary bladder. *Acta Med Scand* **176**: 45~50, 1964
- 51) Thiede T, Chievitz E and Christensen B: Chlornaphazin as a bladder carcinogen. *Acta Med Scand* **175**: 721~725, 1964
- 52) Laursen B: Cancer of the bladder patients treated with chlornaphazine. *Brit Med J* **3**: 684~685, 1970
- 53) Worth PHL: Cyclophosphamide and the Bladder. *Brit Med J* **17**: 182, 1971
- 54) Pak K, Iwasaki T, Miyakawa M and Yoshida O: The mutagenic activity of anti-cancer drugs and the urine of rats given these drugs. *Urol Res* **7**: 119~124, 1979
- 55) 吉田 修・宮川美栄子: 膀胱腫瘍(発癌 病理診断). 癌と化学療法 **5**: 491~497, 1978
- 56) Druckrey H, Preussmann R, Ivankovic S, Schmidt CH, Mannel HD and Stahl KW: Selective Erzeugung von Blasenkrebs an Ratten durch Dibutyl-und N-Butyl-N-Butanol(4)-Nitrosamine. *Z krebsforsch* **66**: 280~290, 1964
- 57) Ertürk E, Price JM, Morris JE, Cohen S, Leith RS, Von Esch AM and Grovetti AJ: The production of carcinoma of the urinary bladder in rats by feeding N-4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl formamide. *Cancer Res* **27**: 1998~2002, 1967
- 58) Ertürk E, Cohen SM, Price JM and Bryan GT: Pathogenesis histology and transplantability of urinary bladder carcinomas induced in albino rats by oral administration of N-4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl formamide. *Cancer Res* **29**: 2219~2228, 1969
- 59) Hueper WC: Occupational and Environmental Cancers of the Urinary System. Yale Univ. Press, New Haven and London, 1969
- 60) 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
- 61) 吉田 修・宮川美栄子・岡田裕作・大城 清・原田 卓・町田修三: ベンチジン系染料 Direct Deep Black EX の大腸菌および土壤微生物による分解. 医学と生物学 **86**: 361~364, 1973
- 62) 柳下次雄・松島正浩・佐渡昌子・徳島恵子・白石彰: 染料の腸内細菌による分解生成物. 東邦医学誌 **25**: 250~253, 1978
- 63) Takemura N, Akiyama T and Nakajima C: A survey of the pollution of the Sumida river, especially on the aromatic amines in water. *Internat J Water Pollution* **9**: 665~670, 1965
- 64) Clayson DB: Working hypothesis for the mode of carcinogenesis of aromatic amines. *Brit J Cancer* **7**: 460~471, 1953
- 65) Miller EC, Miller JA and Hartmann HA: The N-hydroxylation of 4-acetylaminobiphenyl by the rat and dog and the strong carcinogenicity of N-hydroxy-4-acetylaminobiphenyl in the rat. *Cancer Res* **21**: 1465~1473, 1961
- 66) Boyland E, Manson D and Nerg R: The Reaction of Phenylhydroxylamine and 2-Naphthylhydroxylamine with Thiols. *J Chem Soc*: 606~611, 1962
- 67) Troll W, Belman S and Rinde E: N-hydroxy acetyl amino compounds urinary metabolites of aromatic amines in man. *Proc Am Ass Cancer Res* **4**: 68, 1963
- 68) Radomski JL and Brill E: Bladder cancer induction by aromatic amine: role of N-hydroxy metabolites. *Science* **167**: 992~993, 1970
- 69) Ferguson RS: Etiology of bladder carcinoma. *J Urol* **31**: 122~126, 1934
- 70) Gay DM: Pathology of anilin tumors of the bladder. *J Urol* **38**: 221~231, 1937
- 71) 佐谷有吉・谷村忠保・西村幾夫・石川義男: 膀胱乳嘴腫の臨床及び実験的研究. 癌 **35**: 275~276, 1941
- 72) Scott WW and Bdoyd HL: A study of the carcinogenic effect of betanaphthylamine on the normal and substituted isolated loop bladder of dogs. *J Urol* **70**: 914~925, 1953
- 73) McDonald DF and Lund RR: Role of the urine in vesical neoplasm: I, Experimental confirmation of the urogenous theory of pathogenesis. *J Urol* **71**: 560~570, 1954

- 74) Röhl L, Hochberg K and Kochen W: Characteristic appearance of ^3H -labelled 3-hydroxyanthranilic acid in the urinary bladder of rats with or without bladder tumors. *Scand J Urol Nephrol* **3**: 214~218, 1969
- 75) Boyland E: The biochemistry of bladder cancer. Chales G Thomas Publ. Springfield 111, 1963
- 76) 宮川美栄子: 2-acethylaminofluorene によるラット膀胱腫瘍発生に対する β -glucuronidase 阻害剤の影響について. *泌尿紀要* **16**: 653~669, 1970
- 77) Boyland E, Wallance DM and Williams DC: Urinary enzymes in bladder cancer. *Brit J Urol* **27**: 11~14, 1955
- 78) Boyland E, Wallance DM and Williams DC: Activity of the enzymes sulphatase and β -glucuronidase in the urine, serum and bladder tissue. *Brit J Cancer* **9**: 62~79, 1955
- 79) Boyland E and Watson G: 3-Hydroxyanthranilic acid, a carcinogen produced by endogenous metabolism. *Nature* **177**: 837~838, 1956
- 80) Melicow MM, Uson AC and Lipton R: β -glucuronidase activity in the urine of patients with bladder cancer and other conditions. *J Urol* **86**: 89~94, 1961
- 81) 東 国雄: 泌尿器科 領域における尿中 β -glucuronidase の研究. *日泌尿会誌* **49**: 50~73, 1958
- 82) 今村一男: 尿中および血清中の β -glucuronidase の研究. *日泌尿会誌* **53**: 613~654, 1962
- 83) 任 成元: 尿路腫瘍における β -glucuronidase の研究. *千葉医学会誌* **39**: 569~590, 1964
- 84) 園田孝夫: β -glucuronidase の生化学的ならびに組織化学的研究. *日泌尿会誌* **50**: 163~178, 1959
- 85) Sorrentino F and Romano C: Actual urinary β -glucuronidase activity and cancer of the bladder. *Urol Int* **11**: 232~239, 1961
- 86) 米瀬泰行: 泌尿器科領域における β -glucuronidase の研究. *日泌尿会誌* **54**: 211~238, 1963
- 87) Levvy GA: The preparation and properties of glucuronidase. 4. Inhibition by sugar acids and their lactones *Biochem. J* **52**: 464~472, 1952
- 88) Iida R, Nagata S, Kakimoto M, Akaike H, Watanabe H and Shioya A: 2,5-Di-O-acetyl-D-glucosaccharo-(1 $\rightarrow$ 4) (6 $\rightarrow$ 3)-dilactone. A new potent β -glucuronidase inhibitor. *Japan J Pharm* **15**: 88~90, 1965
- 89) 伊東信行・日浅義雄・釜本善之・牧浦幸男・岡嶋英五郎・平松 侃・本宮 善・石川 昌義: N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine による実験的膀胱腫瘍に対する 2,5-Di-O-acetyl-D-glucaro-(1 $\rightarrow$ 4) (6 $\rightarrow$ 3)-dilactone (グルカロン) の影響について. *癌の臨床* **16**: 995~1001, 1970
- 90) 市川篤二・ほか: 膀胱腫瘍へのグルカロンの臨床的応用—とくに腫瘍処置後の再発頻度に及ぼす影響. *日本医事新報* **2421**: 16~19, 1970
- 91) 宮川美栄子・原田 卓・吉田 修・加藤篤二: 膀胱腫瘍の再発に対する β -glucuronidase 阻害剤 (SLA) の効果. *泌尿紀要* **16**: 738~744, 1970
- 92) 米瀬泰行: 膀胱腫瘍への Glucarolactone の臨床的応用 II 膀胱腫瘍の再発に及ぼすグルカロンの影響. *日泌尿会誌* **16**: 995~1003, 1970
- 93) 石澤 靖之: 膀胱腫瘍に対する 2,5-Di-O-acetyl-D-glucaro (1 $\rightarrow$ 4) (6 $\rightarrow$ 3) dilactone (グルカロン) の臨床的応用. *西日本泌尿器科* **32**: 488~492, 1970
- 94) 白石 恒雄・仁平 寛巳: 膀胱癌 再発に対する Diacetyl glucaro-(1 $\rightarrow$ 4) (6 $\rightarrow$ 3)-dilactone (グルカロン) 投与の検討. *泌尿紀要* **16**: 586~592, 1970
- 95) 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
- 96) 吉田 修: 尿路の発癌物質. *臨泌* **30**: 13~20, 1976
- 97) Clayson DB: Occupational Bladder Cancer. *Preventive Med* **5**: 228~244, 1976
- 98) 小田嶋成和・橋本嘉幸: 化学物質と癌の発生. 学会出版センター p. 62, 1978
- 99) Uebelin F and Pletscher A: Aetiologie und Prophylaxe gewerblicher Tumoren in der Farbstoffindustrie. *Schweiz Med Wchnschr* **84**: 917~921, 1954
- 100) Reinl W: Zur Frage der Mehrfachtumoren durch aromatische Amine und Über die Prognose der beruflich bedingten Blasen-tumoren. *Int Arch Gewerbepath Gewerbehyg*

28: 281~299, 1976

69: 632, 1978

- 101) 高田格郎・松島正浩・徳江章彦・米瀬泰行: 三重
癌(膀胱 直腸 胃)の1生存例. 日泌尿会誌

(1983年5月9日受付)

フトラフルには、癌の計画治療が実施できるように各種
剤形があり、術後長期投与により生存率の向上が得られます。

健保適用

完成 6 剤形 ● 注、カプセル、スボ、細粒、E顆粒、錠
抗悪性腫瘍剤

フトラフル®

Futrafur (FT-207) 一般名: Tegafur



フトラフルズボ・ズボS
3つの吸収経路

- **フトラフル**はmasked compoundのため、副作用が軽微で、長期連続投与が可能です。
- **フトラフル**には注射剤(注射液、注射用)、胃溶経口剤(カプセル、細粒)、腸溶経口剤(顆粒、錠、カプセル)、坐剤があり、病態に応じた計画治療が実施できます。
- **フトラフル**は殺腫瘍細胞作用様式が時間依存型であり、有効濃度を長時間腫瘍細胞に連続で接触させることにより、腫瘍の total cell killが得られます。臨床使用法としては、少量分割連日投与が至適な方法です。



大腸薬品工業株式会社 東京都千代田区神田司町2-9