

職業性尿路腫瘍の背景と現況

慶応義塾大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 田崎 寛教授)

橘 政昭, 田崎 寛, 村井 勝*

産業医科大学産業生態科学研究所環境疫学

山 口 直 人

PRESENT STATUS AND BACKGROUND OF OCCUPATIONAL UROEPITHELIAL TUMORS

Masaaki TACHIBANA, Hiroshi TAZAKI and Masaru MURAI

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

Naohito YAMAGUCHI

From the University of Occupational and Environmental Health

The incidence of urothelial cancers in a group of 231 dyestuff plant workers who had been exposed to benzidine (BZ) or to beta-naphthylamine (BNA) was surveyed from 1962 to 1988. Fifteen out of 231 patients (6.5%) were found to have bladder cancer with the mean age at onset of 57.1 ± 8.7 years. The estimated average period of 'engaging in this dyestuff exposure for these 15 patients was 92.4 ± 47.3 months. The mean latent periods from the initial and last exposure until tumor development were 28.8 ± 5.7 years and 16.6 ± 7.0 years, respectively. Good negative correlation was observed between exposure periods and latent periods from the last exposure to onset ($R = -0.06814$). All 15 patients demonstrated tumors in the bladder, and one patient had a metachronous upper urinary tract cancer after treatment for bladder cancer. All tumors were histologically transitional cell carcinomas except for one adenocarcinoma. For initial treatment, five underwent total cystectomy, eight had transurethral resection (TUR) of the tumor, and one had partial cystectomy. Five out of 8 patients who had TUR have developed recurrent bladder tumors, and two of those patients underwent total cystectomy for second treatments. The mean follow-up period was 8.6 ± 5.2 years, with two dying of cancer.

For detection and monitoring, flow cytometric (FCM) analyses were available in five cases with bladder tumor and in two follow-up cases after bladder preserving treatments. The FCM aneuploidy was observed in all cases whether tumor-present or tumor-free. Also, it was demonstrated that FCM may precede urothelial neoplasia before it is apparent on urine cytology or cystoscopy.

These results indicate that dyestuff-exposed workers must be on a close surveillance system, because the latent periods of carcinogenicity following exposure extended over a long time. Introducing FCM examination to a group of dyestuff-exposed workers is thought to be valuable not only for detecting of urothelial cancers but also for monitoring the treatment.

(Acta Urol. Jpn. 35: 2003-2009, 1989)

Key words: Urothelial cancers, Occupational, Benzidine, Betanaphthylamine, Flow cytometry

緒 言

Benzidine (BZ) および beta-naphthylamine (BNA) が染料工場従事者における尿路癌の発生と強

く関連することが示されて以来¹⁾, これら原料の製造過程に携わる工場従事者において膀胱癌のみならず, 脾臓癌あるいは腎臓癌のきわめて高い発生率が報告されるにいたっている²⁾. わが国においても1972年まで染料工場を中心に BZ あるいは BNA の製造あるいは使用がなされ, 1975年土屋ら³⁾ による疫学的調査よ

* 現 : 防衛医科大学校泌尿器科

り15の染料工場に働いた2,524名より100名の膀胱癌の発生が認められたことが報告されている。1972年以降、これら膀胱癌発癌物質の製造、使用が法律により規制され、わが国における職業性膀胱癌の発生はその後減少傾向にあるとされているが、一度、発癌物質により暴露された者が、その後の長期間にわたる経過においてもはや安全な状態に復しているか否かは未だ解明されてはいない。

当施設においては、1982年に都内染料工場従事により BZ あるいは BNA の製造あるいは使用に携わった 244 名の追跡調査より1968年より1981年の間に 9 例の膀胱癌の発生を報告した⁴⁾。本論文ではその後の経過観察結果を加えるとともに、これら癌発症症例の臨床的特徴をより詳細に検討し、本疾患群の今後の展望を探ることを目的とした。

対象および方法

都内染料工場従事に伴う benzidine (BZ) あるいは beta-naphthylamine (BNA) 暴露が明らかでかつ定期的検診あるいは追跡調査が可能であった 231 名を対象とした。これら症例は無症状の場合、原則として月 1 回の自然排尿細胞診によりスクリーニングされ、Papanicolaou の分類に従った class III 以上を呈した場合、慶大泌尿器科における IVP 膀胱鏡を含む泌尿器科学的精密検査が施行された。肉眼的血尿、頻尿、排尿痛等の泌尿器科学的に異常な症状が出現した症例においては、尿細胞診の結果のいかにかわらず泌尿器科学的精査を行い、尿路腫瘍発生の可能性につき検討された。また一度、尿路上皮癌の発生を認

め膀胱保存的治療がなされた症例に対しては、治療後 1 年間は月 1 回の尿細胞診、3 カ月に 1 回の間隔で膀胱鏡を施行し、膀胱内再発の有無を検査し、膀胱全摘出術を施行した症例においては、画像診断を中心とした、腫瘍再発、転移性病変の出現につき精査した。尿路上皮腫瘍の発生が証明された症例においては、腫瘍発生部位、BZ あるいは BNA 暴露期間、暴露より腫瘍発生に至るまでの期間、暴露を受けた時の年齢、腫瘍発生時の年齢、初発症状、尿細胞診所見、腫瘍の組織型、腫瘍悪性度、腫瘍深達度、等腫瘍の病理組織学的所見、治療法、治療における再発の有無、重複癌の発生、予後を調査した。

さらに、1985年以降、膀胱保存的治療症例および初発症例においては、膀胱洗浄液標本あるいは腫瘍組織標本の flow cytometric DNA histogram による解析を新たな検査として加えた。

結 果

対象231例において1988年8月の時点で15例(6.5%)の尿路上皮癌の発生が組織学的に確認された。癌の発生部位は15例全例において膀胱癌が認められ、1例に上部尿路癌の合併がその後発生した。

これら 15 症例の背景につき検討すると、平均 30 ± 5.7 歳時において BZ あるいは BNA の暴露を受け、暴露期間は平均 90.4 ± 46.4 カ月であった。腫瘍発生時の年齢は平均 57 ± 8.4 歳であり、腫瘍発生に至るまでの潜在期間は、暴露の初め(初期暴露)より 28.8 ± 5.7 年、暴露終了直後(最終暴露)より 16.6 ± 7.0 年であった (Table 1)。

Table 1. Profiles of patients who developed urothelial cancers

Case No.	Birth date	Age at first exposure	period	Length (Mo)	Detection year	Age	First ex.	Last ex.
1	1912	24	1936-1966	170	1969	58	34	4
2	1913	36	1949-1963	162	1970	54	22	8
3	1923	35	1958-1964	60	1970	47	23	7
4	1931	25	1956-1958	28	1971	40	16	14
5	1919	33	1952-1958	7	1973	54	22	16
6	1929	21	1950-1959	68	1977	49	28	19
7	1923	29	1952-1962	67	1980	50	29	19
8	1910	40	1950-1965	89	1981	71	32	17
9	1915	35	1950-1960	92	1981	66	32	22
10	1927	28	1955-1971	135	1981	56	26	10
11	1918	32	1950-1955	65	1983	65	33	28
12	1921	33	1954-1969	156	1984	62	30	15
13	1915	36	1951-1965	91	1985	70	34	20
14	1929	22	1951-1966	104	1987	57	36	21
15	1930	23	1953-1959	62	1988	58	35	29
		30.13 ± 5.775			90.4 ± 46.35	57.13 ± 8.397	28.8 ± 5.67	16.6 ± 6.99

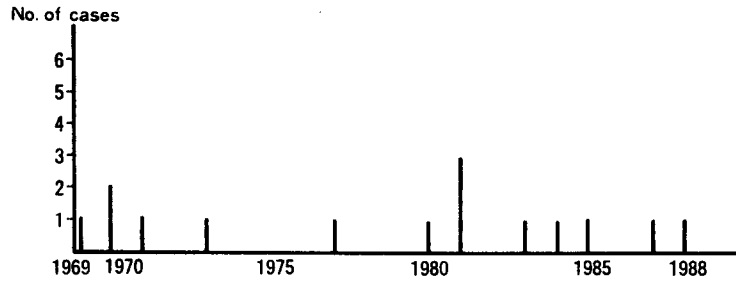


Fig. 1. The incidence of urothelial tumor development at different times

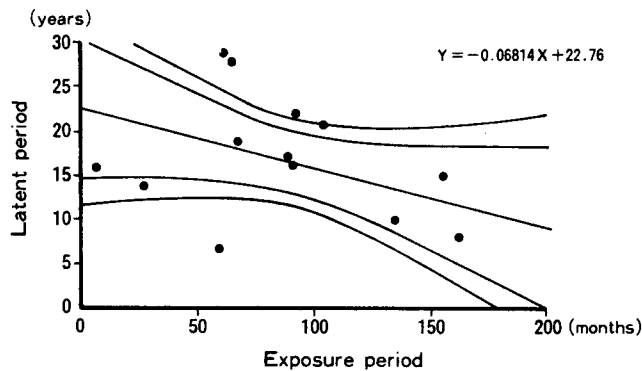


Fig. 2. Relationship between exposure periods and latent periods. Good negative correlation was observed between exposure period and latent period calculated from the last exposure to onset ($R = -0.06814$).

年度別発生状況は、1969年を初発例として1988年に至るまで幅広く分布し、BZ および BNA の製造、使用が法律により規制された1972年以降10年間の1982年までに10例、以後の6年間で5例の発生が認められた (Fig. 1)。

暴露期間と潜在期間との関係につき検討すると、初期暴露からの潜在期間と暴露期間とに明らかな相関関係を認めなかったが、最終暴露からの潜在期間と暴露期間との間に負の相関が認められた ($R = -0.06814$) (Fig. 2)。

当施設受診の契機となった初診時の症状としては肉眼的血尿を伴ったものが7例 (46.7%) であり、ほかは特別な症状を呈さず尿細胞診の異常により受診した。一方、これら症例の初診時における尿細胞診所見を検討すると陽性所見 (class IV, V) を呈した症例が9例 (60%)、疑陽性 (class III) が5例 (33%) であり陰性 (class I, II) は1例のみであった。しかしながら、初診時の内視鏡検査において膀胱内の腫瘍が確認しえたものは、9例 (60%) であり、ほかの6例はその後の経過において腫瘍の出現を認めたもの、あるいは組織学的検索により尿路癌が確認された。こ

れら初診時に腫瘍の存在が明らかでなかった症例においては、初診時点より腫瘍の確認まで、最短4カ月、最長84カ月を要した (Table 2)。初発時点における腫瘍の病理組織学的検討では、腫瘍の組織型は14例が移行上皮癌であり、1例にのみ腺癌が認められた。移行上皮癌の14例における悪性度は grade 1 2例 (14.3%)、grade 2 7例 (50%)、grade 3 5例 (35.7%) であった。腫瘍の悪性度と暴露期間とを比較検討すると、grade 1 で 17.5 ± 10.5 カ月、grade 2 で 110.9 ± 40.7 カ月、grade 3 では 96 ± 34.7 カ月と grade 1 の腫瘍において暴露期間が短期であった (Fig. 3)。

腫瘍深達度においては、carcinoma in situ 2例、pTa あるいは pT1 が11例、pT3 が2例であった。

膀胱内腫瘍の存在下において flow cytometric DNA histogram (FCM) の検索が可能であった5例においては膀胱洗浄液標本、腫瘍組織とも、全例に aneuploid pattern が認められ、さらに膀胱保存治療後の経過観察症例2例においても膀胱洗浄液標本で aneuploidy が示された (Table 3)。

FCM による経時的観察が可能であった症例につきその FCM ならびに細胞診、組織学的所見を検討す

Table 2. Results of urine cytology and the time course of tumor detection after the first visit to the Urology Department. pos.: positive urine cytology, N.C.: not conclusive, Neg.: negative urine cytology, (): %

Case	Urine cytology			Cystoscopic tumor	Time course of tumor detection (months)
	Pos.	N.C.	Neg.		
1	IV			+	0
2	IV			—	10
3	III			+	0
4	IV			+	0
5	V			+	0
6	IV			+	0
7	III			—	84
8	III			—	5
9	III			—	4
10	V			—	60
11		II		+	0
12	V			+	0
13	V			+	0
14		III		—	30
15	IV			+	0
	9 (60)	5 (33)	1 (7)	9 (60)	6 (40)

Table 3. Results of flow cytometric analysis. (): Follow-up cases after bladder preserving treatment.

Case	Tumor grade	Tumor stage	Urine cytology	FCM	
				Bladder washing	tumor
4	I	pT ₂	II	Aneup.	—
5	II	pT ₂	II	Aneup.	—
8	II > III	pT ₁ → pT _{3b}	IV	Aneup.	Aneup.
12	II	pT _{3b}	V	Aneup.	Aneup.
13	III	pT _{3b}	V	Aneup.	Aneup.
14	II	CIS	V	Aneup.	—
15	II	pT _{1b}	IV	Aneup.	Aneup.

ると、FCM 所見は、尿細胞診、組織診断に先行してその異常を把握可能であり、さらに治療に伴うその治療効果を良好に反映した (Fig. 4).

これら症例に対する初期治療としては9例に経尿道的腫瘍切除 (TUR) が、5例に膀胱全摘除術 (膀胱全摘)、1例に膀胱部分切除術が施行された。TURあるいは膀胱部分切除術が行われた10例中5例に再発が出現した。再発症例は、移行上皮癌 grade 2 の6症例中4例 (66.7%), grade 3 で 1/1 (100%)であったが、grade 1 の移行上皮癌、腺癌症例においては再発を認めなかった (Table 4).

TUR 施行後、腫瘍が再発した5症例を検討すると、再発回数は1例に2回、他は1回であり、再発腫瘍の悪性度が初発腫瘍の悪性度より明らかに高い症例が1例、腫瘍深達度の進展が認められたものが3例存在した (Table 5).

初期治療後の経過ならびに予後につき検討すると、9例の TUR 施行症例中、腫瘍再発を認めた5例に対して、2例に膀胱全摘が、2例に再度 TUR が行われた。1例は腫瘍再発が発見された時点において遠隔転移を有しており、癌死した。また1例に上部尿路腫瘍の発生が認められ、腎尿管全摘術が追加された。膀胱全摘症例5例は、1例が癌死したがほかの4例は生存中であり、1例に遠隔転移巣が存在し化学療法施行中である (Table 6). 重複癌の発生に関しては、暴露期間 162 カ月で移行上皮癌 grade 3 の尿路上皮癌症例に肝臓癌が、また暴露期間 89 カ月、移行上皮癌 grade 3 の症例に S 字状結腸癌の発生が認められた。

考 察

膀胱癌の発生頻度は、米国男性においては毎年10万人対16名の新しい患者が登録され、その発生のピークは60~70歳代にあるとされている。一方、その発生頻度は人種あるいは国家間により差があり、性別および年齢補正した統計では South Africa 男性で 10 万人

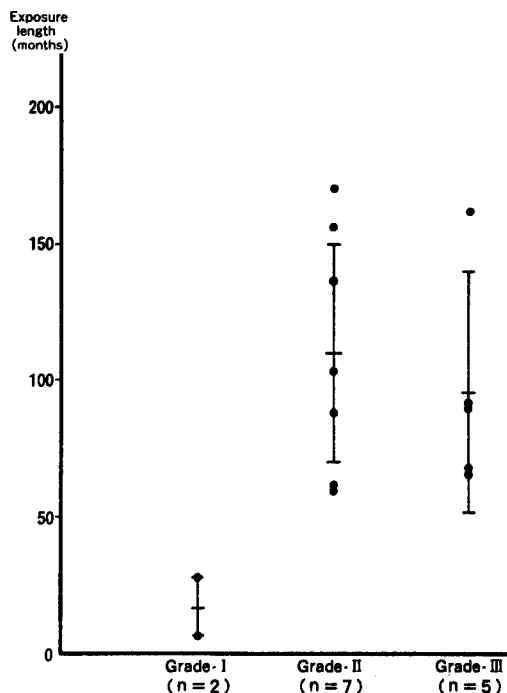


Fig. 3. Exposure periods according to tumor grades. Patients with high-grade tumors tended to have long-term exposure when compared to patients with low-grade tumors.

Case 14

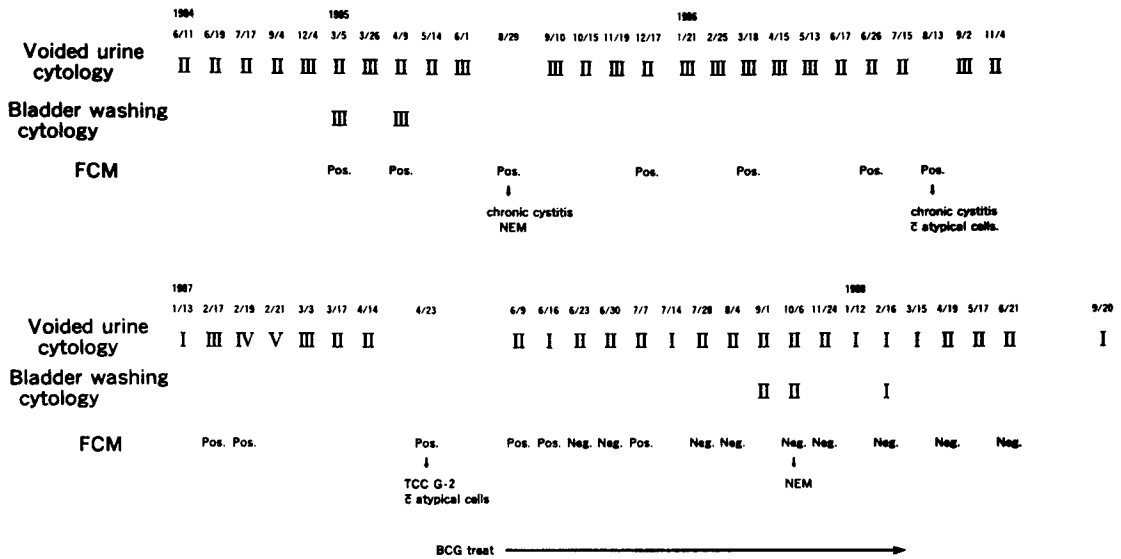


Fig. 4. Time course and results of cytology and FCM of case 14. FCM may precede bladder tumor development before it is apparent on urine cytology or cystoscopy.

Table 4 Initial treatments and tumor recurrence. TUR: transurethral resection, Ca.: carcinoma, T.C.C.: transitional cell carcinoma, G: grade

Treatment	No. of cases	Tumor recurrence
Bladder preserving treatment		
TUR (n=9)	T.C.C. (n=8)	G-I 1, G-II 6, G-III 1
	Adeno Ca. (n=1)	1
	T.C.C. (n=1)	G-I 1
Partial cystectomy (n=1)	T.C.C.	G-I 1
Total cystectomy (n=5)	T.C.C.	G-I 0, G-II 1, G-III 4

Table 5. Tumor recurrences after treatment of transurethral resection

Case	Initial tumor		No. of recurrence	Recurrent tumor	
	Grade	Stage		Grade	Stage
1	II	pT ₁	1	?	pT ₄
8	II	pT ₁	2	III	pT _{3b}
9	III	pT ₁	1	III	pT ₂
10	II	pT ₁	1	II	pT ₁
14	II	pT _a	1	II	pT _a

4.4%, 死亡率0.82%であることを報告している。その後、土屋ら³⁾もわが国における染料工場従事者、2,524名中100名(3.96%)の膀胱癌の発生を報告している。

今回のわれわれの調査においては、追跡可能症例231名中15名(6.5%)の膀胱癌の発生を認め、これは以前の調査結果に比しやや増加しているものと考えられる。膀胱癌発生と暴露期間との関連において、暴露期間の長いものは比較的早期に膀胱癌の発生がみられるが、暴露期間が短期なものはその潜在期間が長期におよぶこと、また最近においてもなお新たな膀胱癌の発生が認められることは、暴露からの経過観察期間に伴いその発生率は今後さらに増加することが予想される。

一般に膀胱癌の発癌物質である N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]formamide (FANF) あるいは butyl-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine (BBN) を使

対7.9に対し、日本人男子は2.4と報告されている⁵⁾。膀胱癌を含む尿路上皮癌の疫学的調査は重点的に行われ、職業性発癌物質暴露、都市環境汚染、喫煙、人工甘味料、シストゾミアース感染などがその発生原因に関連するものとして注目されている。Mancusoら²⁾による BNA あるいは BZ 暴露下の工場作業者に高率に膀胱癌が発生したとする報告は、わが国における染料工場従事者を中心とした膀胱癌発生の危険性に対する関心を惹起し、石津⁶⁾によればわが国におけるこれら膀胱癌発癌関連物質の暴露を受けた危険人口は3,310名にのぼり、1973年の時点において発病率は

Table 6. Results of the initial treatments and prognoses.

Initial treatment	No. of cases	No. of cases	No. of cases
TUR	9	Recurrence (+) 5 - Total cystectomy 2 - TUR (Nephrectomy) 2 - Cancer death 1 (-) 4	(1)
Partial resection	1	Recurrence (+) 0 (-) 1	
Total cystectomy	5	Alive 4 - Cancer (-) 3 - Cancer (+) 1 Cancer death 1	

用した実験において、癌の発生は dose dependent であることが示されており^{7,8)}、繰返し長期間にわたる暴露が必要であるとされている。本調査においても、暴露後早期に発癌した症例の暴露期間が長期であったことは、この dose dependency を支持する結果であると考えられる。しかし、aromatic amine の膀胱癌発癌機序として DNA の損傷が示唆されており⁹⁾、一度損傷を受けた DNA がその後修復可能か否かは明らかではない。一度 initiation を受けた細胞は発癌に至る前にいわゆる dormant malignant cell としてとどまり、その後多くの promoter の関与により初めて発癌という事象が完成するとする膀胱癌発生二段階説に従えば¹⁰⁾、BZ, BNA 暴露者の多くは initiation を受けた dormant malignant な状態にあると推定される。諸家によるこれら発癌物質暴露による膀胱癌発生の潜在期間がきわめて長期におよぶこと、膀胱癌発症のピークが60~70歳代に際立っていることを考え併せると年齢因子が何らかの膀胱癌発癌の promoter として関連していることが予想される。したがって、暴露者の年齢がこのピーク年齢に達してきた今日、今後の膀胱癌発生について厳重な監視が必要であると考え。膀胱癌発生の high-risk 症例における早期診断、治療はその予後とも関連して不可欠な課題であろう。わが国においては、尿細胞診を中心とした暴露症例に対する検診システムが比較的良好に整備されていると思われ、そこでの尿細胞診の診断的意義はきわめて高いと考えられる。しかしながら、尿細胞診の sensitivity、検体処理過程における細胞の変性の問題など、より改善が望まれているのが現状である。最近、尿中細胞の異常をより鋭敏にかつ定量的に解析する方法として flow cytometry (FCM) による細胞核 DNA 量の測定がなされるようになってきた。ここで一つの期待として、Farsund ら¹¹⁾が示す

ように、膀胱癌が発生している膀胱では、組織学的に正常な膀胱粘膜においても FCM 上高頻度に aneuploidy および増殖期細胞の増加が認められ、このことは、発癌物質により initiation を受けた細胞を腫瘍の発生する前に FCM により捕らえうる可能性を示すものである。著者らの120例の膀胱癌既往症例の経過観察中における膀胱洗浄液標本に対する FCM の検討においても、膀胱癌再発症例で尿細胞診に先んじて FCM の異常が出現する傾向が認められている¹²⁾。

本調査においても細胞診あるいは組織診断において癌が証明される以前に FCM の異常所見として捕えられた症例があること、また FCM 検索が可能であったすべての症例において膀胱洗浄液標本ならびに腫瘍組織で腫瘍の悪性度にかかわらず aneuploidy が認められたことは、本症例群の腫瘍細胞では DNA レベルでの変異が強いことを予想するものであり、この疾患群のスクリーニング法として FCM の導入がきわめて有意義であることを示すものとする。さらに、膀胱保存的治療がなされ、現在、腫瘍の再発が証明されず経過観察中の症例において、その膀胱洗浄液標本よりえられた FCM 所見に異常が認められたことは、これら症例が膀胱癌再発の危険性のきわめて高い high risk な状態であることを予想させるものであり、今後さらに厳重な監視が必要であると考え。

結 語

1. BZ および BNA 暴露症例231例中15例(6.5%)の尿路上皮癌の発生を認めた。
2. 尿路上皮腫瘍発生までの潜在期間は初期暴露より平均28.8年、最終暴露より平均16.6年であった。
3. 暴露期間と暴露終了後からの潜在期間に負の相関が認められた。

4. 初診時点における尿細胞診は60%において陽性所見が認められ, 暴露症例における定期的尿細胞診の必要性が示された。

5. 膀胱洗浄液標本あるいは腫瘍組織の flow cytometric DNA histogram の検討において全例に aneuploidy が認められた。また FCM は尿細胞診に先んじてその異常を呈する可能性を認めた。したがって, 本疾患群の早期診断, 経過観察に FCM の導入が有力な方法となりえるものと考えられた。

6. 膀胱保存的治療を施行した55%に腫瘍の再発を認めた。また全症例において平均8.6年の経過観察で20%の症例が癌死した。

7. 2例において肝臓癌, S字状結腸癌の重複癌の発生が認められた。

8. 以上の結果は, BZ あるいは BNA 暴露者に対して引き続き厳重な監視が必要と考えられた。

文 献

- 1) Case RAM, Hosker ME, McDonald DB and Pearson JT: Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry: Part 1. the role of aniline, benzidine, alpha-naphthylamine, and beta-naphthylamine. *Brit J Industr Med* 11: 75-104, 1954
- 2) Mancuso TF and El-Attar AA: Cohort study of workers exposed to betanaphthylamine and benzidine. *J Occup Med* 9: 277-285, 1967
- 3) Tsuchiya K, Okubo T and Ishizu S: An epidemiological study of occupational bladder tumours in the dye industry of Japan. *Br J Ind Med* 32: 203-209, 1975
- 4) Yamaguchi N, Tazaki H, Okuda T and Toyama T: Periodic urine cytology surveillance of bladder tumor incidence in dyestuff workers. *Am J Ind Med* 3: 139-148, 1982
- 5) Rubben H, Lutzeyer W and Wallace DMA: The epidemiology and aetiology of bladder cancer. In: *Bladder Cancer*. Edited by Zingg J and Wallace DMA. Chapter 1., pp. 1-21, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1985
- 6) 石津澄子: 尿細胞診による職業性膀胱腫瘍の管理. p. 6-12, 化成品協会, 東京, 1975
- 7) Arai M, St John M, Fukushima S, Friedell GH and Cohen SM: Long term dose response study of N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]formamide-induced urinary bladder carcinogenesis. *Cancer Lett* 18: 261-269, 1983
- 8) Ito N, Hiasa Y, Tamai A, Okajima E and Kitamura H: Histogenesis of urinary bladder tumors induced by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine in rats. *Gann* 60: 401-410, 1969
- 9) Kadlubar FF, Miller JA and Miller EC: Guanyl O⁶-arylation and O⁶-arylation of DNA by the carcinogen N-hydroxy-1-naphthylamine. *Cancer Res* 38: 3628-3638, 1978
- 10) Hicks RM, Chowanec J and Wakefield J: Experimental induction of bladder tumors by a two-stage system. In: *Carcinogenesis: Mechanisms of tumor promotion and carcinogenesis*. Vol. 2. Edited by Slaga TJ, Sivak A and Boutwell RK., pp. 475-589, Raven Press, New York, 1978
- 11) Farsund T, Laerum OD and Hostmark JH: Ploidy disturbance of normal-appearing bladder mucosa in patients with urothelial cancer: relationship to morphology. *J Urol* 130: 1076-1082, 1983
- 12) 橋 政昭, 馬場志郎, 出口修宏, 実川正道, 島亮, 田崎 寛: 膀胱癌診断法としての膀胱洗浄液標本に対する flow cytometric DNA histogram 解析の意義. *日泌尿会誌* 79: 1413-1417, 1988
(1989年6月23日受付)