

「芳香族アミン取扱事業場で発生した膀胱がんの 業務上外に関する検討会」報告書

膀胱がんとオルト-トルイジンのばく露に関する医学的知見

平成 28 年 12 月

芳香族アミン取扱事業場で発生した膀胱がんの業務上外に関する検討会

参集者名簿（五十音順）

| 氏名 | 役職等 |
|-----------|-------------------------------------|
| 穎川 晋 | 東京慈恵会医科大学附属病院泌尿器科主任教授診療部長 |
| 小川 修 | 京都大学医学研究科泌尿器科学教授 |
| 白石 寛明 | 国立研究開発法人国立環境研究所環境リスク・健康研究センター フェロー |
| 角田 正史 | 北里大学医学部 准教授 |
| 名古屋俊士 | 早稲田大学理工学術院 名誉教授（※第1回検討会） |
| 村田 克 | 早稲田大学理工学術院創造理工学部 准教授 （※第2回検討会以降） |
| （座長）柳澤 裕之 | 東京慈恵会医科大学医学部環境保健医学講座 教授 |
| （オブザーバー） | |
| 甲田 茂樹 | 独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所 所長代理 |

芳香族アミン取扱事業場で発生した膀胱がんの業務上外に関する検討会

開催状況

| | |
|--------|-------------|
| 第1回検討会 | 平成28年6月22日 |
| 第2回検討会 | 平成28年9月28日 |
| 第3回検討会 | 平成28年10月17日 |
| 第4回検討会 | 平成28年11月30日 |
| 第5回検討会 | 平成28年12月20日 |

第1 検討会の目的

平成28年1月15日、福井労働局管内の染料・顔料の中間体を製造する化学工場（以下「本件事業場」という。）において、オルト-トルイジン等の化学物質を取り扱う業務に従事していた労働者から、使用した化学物質が原因で膀胱がんを発症したとして労災請求がなされた。

業務上疾病を列挙した労働基準法施行規則別表第1の2の第7号及び第10号に基づく告示においては、個別のがん原性物質又はがん原性工程における業務による膀胱がんを含む尿路系腫瘍が具体的に列挙されているが、本件事業場の労働者が取り扱っていたオルト-トルイジン等の化学物質による尿路系腫瘍は列挙されておらず、また、過去にも当該化学物質による膀胱がんを業務上疾病として認定した事例はなく、労働者が従事していた業務と膀胱がんとの因果関係は明らかになっていない。

このため、医学、化学、労働衛生工学の専門家から成る本検討会において、労働者が従事していた業務と膀胱がんとの因果関係について、専門的な見地から検討を行ったものである。

第2 膀胱がんに関する医学的知見

1 膀胱がんについて

膀胱は骨盤内にある臓器で、腎臓で作られた尿が尿管を經由して運ばれた後に、一時的に貯留する一種の袋の役割を持っている。膀胱を含め、腎盂、尿管、一部の尿道の内側は尿路上皮（移行上皮）という粘膜に覆われている。膀胱がんは、尿路上皮のがん化によって引き起こされる。膀胱がんの90%以上が移行上皮がんであり、まれに扁平上皮がんや腺がんがみられる¹⁾。

(1) 病理学的・組織学的特徴

膀胱がんは画像診断や経尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT）による確定診断により、筋層非浸潤性がん、筋層浸潤性がん、転移性がん到大別される。

ア 筋層非浸潤性がん

膀胱筋層には浸潤していないがんであり、表在性がんとして上皮内がんが含まれる。表在性がんの多くは浸潤しないが、放置しておくと進行して浸潤したり、転移を来すものもある。上皮内がんは、膀胱の内腔に突出せず、粘膜のみががん化した状態をいう。

イ 筋層浸潤性がん

膀胱の筋層に浸潤したがんである。このがんは膀胱壁を貫いて、壁外の組織への浸潤、リンパ節や肺や骨への転移の危険性がある。

ウ 転移性がん

原発巣の膀胱がんが、他臓器に転移した状態をいう。膀胱がんが転移しやすい臓器は、リンパ節、肺、骨、肝臓などがある¹⁾。

(2) 膀胱がんの危険因子

膀胱がん発症の危険因子として、喫煙、職業性発がん物質へのばく露、飲料水中のヒ素、フェナセチン（鎮痛剤）やシクロフォスファミド（抗がん剤）などの特定の医薬品、放射線照射などが挙げられる。

中でも喫煙は最も重要な危険因子であり、男性の膀胱がんの50%、女性の膀胱がんの30%に関与しているとされ、喫煙者は非喫煙者に比較して膀胱がんの発症リスクが約4倍高いとされている。タバコに関連した発がん物質として60種類以上の物質が指摘されているが、中でもタバコの煙に含まれる芳香族アミンの一種や活性酸素種が膀胱発がんに影響を与えていると考えられる^{1,2)}。

(3) 好発年齢及び罹患・死亡状況

年齢別にみた膀胱がんの罹患率は、男女とも60歳代から増加し、40歳未満の若年での罹患率は低い。また、女性よりも男性が膀胱がんの罹患率が高く、女性の約4倍となっている¹⁾。

国立がん研究センターがん対策情報センターが公表しているがん統計によると、平成24年に膀胱がん（上皮内がんを含まない。）の診断を受けた者の推計値は20,574人であり、年齢別にみると、60歳以上が18,909人で、全体の92%を占めている。公表年の10年前の平成14年に膀胱がん（上皮内がんを含まない。）の診断を受けた者の推計値は15,914人であり、国内の罹患者数は増加傾向にある。

人口動態統計調査（厚生労働省）によれば、平成27年の膀胱がん（膀胱の悪性新腫瘍）の死亡者数は8,130人であり、悪性新生物による死亡者のおよそ2.2%を占めている。

(4) 職業性の膀胱がんの臨床病理学的特徴

職業性の発がん物質へのばく露から実際の膀胱がん発症までは、約20年の潜伏期間があると考えられている。ベンジジン等の発がん性のある芳香族アミン類によって生じる膀胱がんの臨床病理学的特徴としては、①若年発生の傾向があること、②悪性度が高く、浸潤性の傾向があること、③上部尿路の再発リスクが高いことなどが指摘されている²⁾。

発がん物質とそれによって惹起される遺伝子変異の特徴との関連に関する研究は進んでいるが、オルト-トルイジンを含む芳香族アミンによる特徴的な遺伝子変異はいまのところ報告されていない。

第3 膀胱がんの有害因子の考察

1 有害因子

本件事業場における労働者の膀胱がんの発症を受けて、厚生労働省の依頼により実施した独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所（以下「労働安全衛生総合研究所」という。）の調査³⁾によると、本件事業場は、アニ

リン、オルト-トルイジン、2,4-キシリジン、オルト-アニシジン、オルト-クロロアニリン、パラ-トルイジンの6種類の芳香族アミンを原料に溶媒として有機溶剤を加え、ジケテンを滴下しながら染料・顔料の中間体を製造しており、6種類の芳香族アミンのうち、オルト-トルイジン、アニリン、2,4-キシリジンの使用量が多かったとしている。

また、6種類の芳香族アミンの中で、IARC(国際がん研究機関:International Agency for Research on Cancer)が膀胱がんを引き起こすとして、ヒトに対する発がん性を認めている化学物質はオルト-トルイジンのみであり、IARCは2012年にオルト-トルイジンの発がん性分類をグループ1(ヒトに対して発がん性がある:*carcinogenic.*)と評価している⁴⁾。その他の5物質に関するIARCの発がん性分類は、オルト-アニシジンがグループ2B(ヒトに対する発がん性が疑われる:*possibly*)、2,4-キシリジン及びアニリンがグループ3(ヒトに対する発がん性について分類することができない:*not classifiable*)であり、パラ-トルイジンとオルト-クロロアニリンについては発がん性の評価をしていない。また、本件事業場が取り扱っている化学物質のうち、芳香族アミン以外の化学物質について、IARCがヒトに対する発がん性を認めているものはない。

以上から、本検討会においては、オルト-トルイジン、アニリン、2,4-キシリジンの使用量が多いこと、IARCの発がん性分類がグループ1と評価されている化学物質はオルト-トルイジンのみであることから、オルト-トルイジンのばく露と膀胱がん発症との関連性について検討することとする。

2 ばく露形態

前述の労働安全衛生総合研究所の調査結果報告書³⁾によると、作業環境測定時(平成28年1月)のガス状オルト-トルイジンの平均値は $12.6\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.003ppm)であり、この数値は日本産業衛生学会の許容濃度1ppm、ACGIH(米国産業衛生専門家会議:American Conference of Governmental Industrial Hygienists)のTLV-TWA(時間加重平均の許容濃度)2ppm、OSHA(米国労働安全衛生庁:Occupational Safety and Health Administration)のPEL(許容ばく露限度)5ppmを下回っていた。

また、災害調査において実施されたガス状オルト-トルイジンの個人ばく露測定とオルト-トルイジンの尿中代謝物の測定から、高濃度ばく露が疑われる作業と個人ばく露の程度との間に合理的な関連性は認められなかったとしている。

一方で、尿中代謝物が高値を示した労働者は、終業後に作業で使用していた手袋を蒸留有機溶剤で洗浄していたことから、労働者のゴム手袋に付着していたオルト-トルイジンの総量と尿中代謝物の関係を確認したところ、相関傾向が得られたとしており、オルト-トルイジンの経皮ばく露による生体への取り込みが示唆されたところである。

なお、同報告書では、有機溶剤に係る特殊健康診断結果や保護具の着用状況

から、過去において、経気道ばく露によるオルト-トルイジンの生体への取り込みがあった可能性を示唆している。

第4 オルト-トルイジンのばく露と膀胱がん発症との関連性について

1 オルト-トルイジンのばく露と膀胱がん発症との関連性に係る検討項目

本検討会では、オルト-トルイジンのばく露と膀胱がんとの関連性について、現時点における膀胱がんの発がんメカニズムに関する知見を整理した上で、オルト-トルイジンのばく露による膀胱がんの発症リスクをばく露期間、潜伏期間の観点から検討することとした。

これらの医学的知見の整理及び発症リスクの検討に当たっては、海外文献のレビューにより行った。検討対象とした海外文献は、2012(平成24)年にIARCがオルト-トルイジンの発がん性分類を2A(ヒトに対しておそらく発がん性がある：*probably*)から1に分類換えを行った際のモノグラフ⁴⁾及び根拠となった文献のほか、Pub Med(米国国立医学図書館内の国立生物科学情報センターが作成するデータベース統合検索システム)により、検索条件“bladder cancer(膀胱がん) *o*-toluidine(オルト-トルイジン)”OR “urinary cancer(尿路系がん) *o*-toluidine(オルト-トルイジン)”で検索した。

2 オルト-トルイジンによる膀胱がんの発がんメカニズムについて

(1) 研究報告

オルト-トルイジンによる膀胱がんの発がんメカニズムについては、多くの種類の酵素による代謝活性化が関与しているものと考えられており、IARCモノグラフ(2012)⁴⁾では、オルト-トルイジンの代謝について、完全には解明されていないとしている。このため、オルト-トルイジンの代謝経路の解明には、今後の研究が待たれるところであるが、本検討会の文献検討結果は以下のとおりである。

ア ヒトの膀胱内のオルト-トルイジン付加体を測定したBöhmら(2011)⁵⁾は、膀胱がん患者の腫瘍サンプルからオルト-トルイジン由来のDNA付加体が高率で検出されたとしている。

イ ラットに投与されたオルト-、メタ-、及びパラ-トルイジンの代謝を観察したCheeverら(1980)⁶⁾は、メタ-トルイジン、パラ-トルイジンに比べて、オルト-トルイジンの尿中濃度が最も高かったとしている。

ウ Zenserら(2002)⁷⁾は、化学的にオルト-トルイジンのアミノ基と類似したアミノ基を有するN-アセチルベンジジンによる膀胱がんのイニシエーションを報告している(図1)。

これによると、N-アセチルベンジジンは肝臓でN-グルクロン酸抱合を受け、N-アセチルベンジジン-N'-グルクロニドを形成する。N-アセチルベンジジン-N'-グルクロニドは腎臓でろ過され、膀胱腔内の尿に蓄積される。尿

中の N-アセチルベンジジン-N'-グルクロニドは、酸に不安定であり、酸性の尿中で N-アセチルベンジジンに再度変換される。膀胱上皮には、プロスタグランジン H シンターゼ (PHS) が比較的多く、PHS の活性化により、DNA 付加体である N'- (3'-モノホスホ-デオキシグアシノン-8-イル) -N-アセチルベンジジンを形成させ、これが DNA 付加体を形成し、最終的に腫瘍発生に寄与するとしている。

エ English ら (2012) ⁸⁾は、オルト-トルイジンによる膀胱がんの発がんの機序を代謝酵素シトクロム P450(CYP)の働きに着目して報告している(図2)。

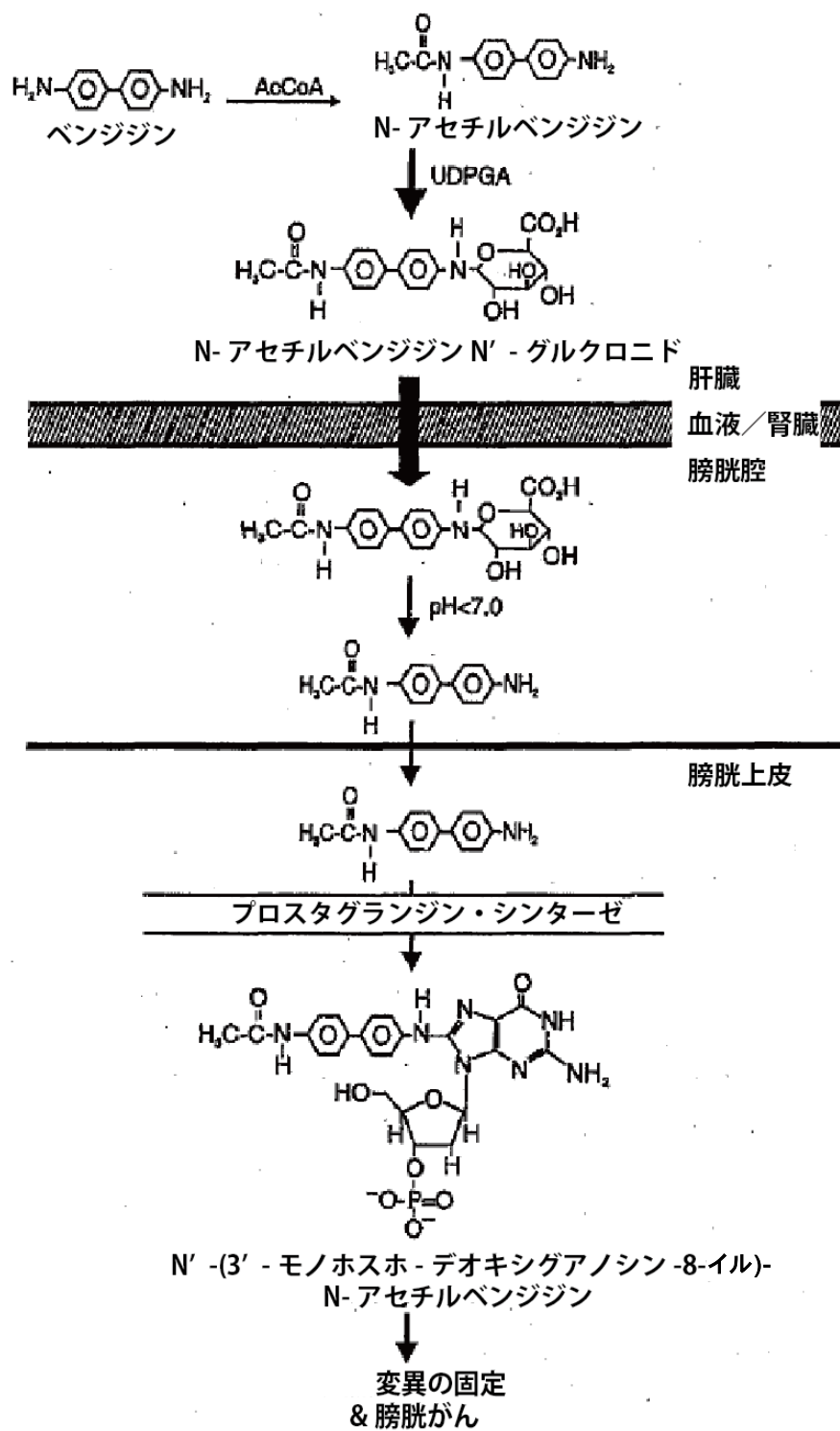
これによると、体内に取り込まれたオルト-トルイジンは肝臓内の CYP の触媒により、N-ヒドロキシ-オルト-トルイジンを形成し、N-ヒドロキシ-オルト-トルイジンは腎臓でろ過され、膀胱腔内の尿に蓄積される。N-アセチル転移酵素 (NAT1) は膀胱内で N-ヒドロキシ-オルト-トルイジンの O-アセチル化を触媒して、N-アセトキシ-オルト-トルイジンを形成する。N-アセトキシ-オルト-トルイジンの活性化により生成された求電子性のニトロレニウムイオンが DNA に結合し、DNA を損傷する。

一方、CYP の分子種である CYP2E1 は、オルト-トルイジンの芳香環水酸化に関与し、4-アミノ-メタ-クレゾールを形成する。4-アミノ-メタ-クレゾールは、N-アセチル転移酵素 (NAT2) の触媒によりアセチル化され、N-アセチル-4-アミノ-メタ-クレゾールを形成する。4-アミノ-メタ-クレゾールと N-アセチル-4-アミノ-メタ-クレゾールは硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体として尿中に排泄されるが、抱合されなかった N-アセチル-4-アミノ-メタ-クレゾールは、酸化を受けやすく反応性のキノンイミン誘導体を形成し、これが酸化還元サイクルを経て活性酸素を生成するとしている。

(2) まとめ

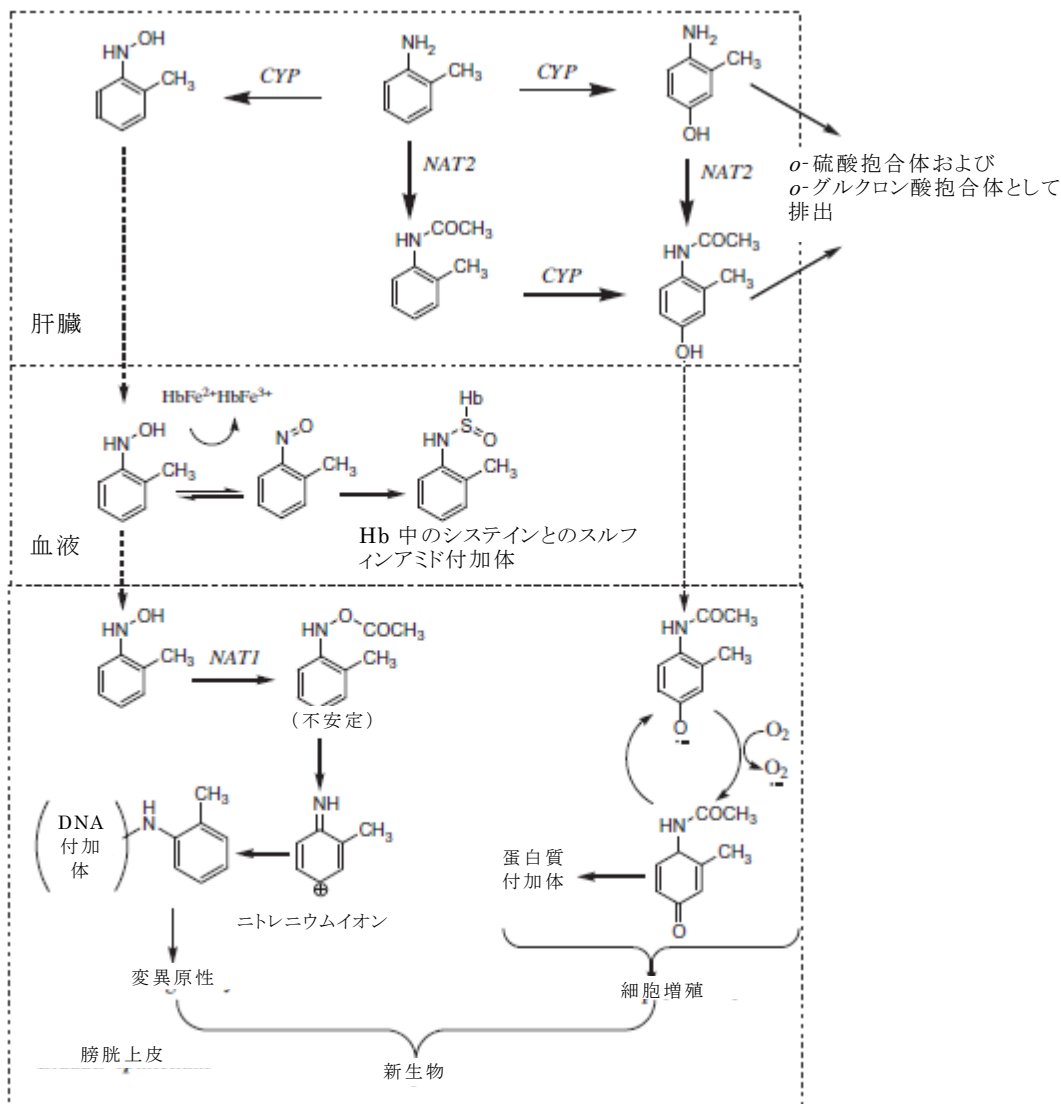
以上のことから、体内に取り込まれたオルト-トルイジンは、肝臓内の酵素によって代謝生成物を形成する。オルト-トルイジン及び代謝生成物は、腎臓でろ過され、膀胱内の尿中に高濃度に蓄積する。尿中のオルト-トルイジン及び代謝生成物は、膀胱内の酵素により活性化され DNA 付加体を形成し、DNA 損傷を引き起こす結果、発がんを誘導すると考えられる。

また、オルト-トルイジンの代謝生成物とそのキノンイミン誘導体の酸化還元サイクルにより生成される活性酸素は、DNA を損傷し、発がんを助長すると考えられる。



(図 1)

[Zenser ら (2002) Fig.2]



(図 2)

[English ら (2012) Fig.2]

3 オルト-トルイジンのばく露と膀胱がんの発症リスクの関係

(1) 研究報告

ア Ward ら (1991) ⁹⁾は、米国ニューヨーク州の化学工場の労働者 1,749 人を対象に後ろ向きコホート研究を実施した。対照集団はニューヨーク市を除くニューヨーク州の一般住民である。

このコホート研究によると、オルト-トルイジンとアニリンのばく露が明らかな群の膀胱がんの SIR (標準化罹患比) は 6.48 (90%信頼区間 = 3.04 - 12.2) としている (表 1)。ばく露が明らかな群をばく露期間別に分析すると、5 年未満では膀胱がんの発症はなく、5 年以上 10 年未満で 1 人が発症、SIR は 8.8 (90%信頼区間 = 0.45 - 41.7)、10 年以上で 6 人が発症、SIR は 27.2 (90%信頼区間 = 11.08 - 53.7)、トレンド検定は P<0.01 で有意であ

ったとしている（表 2）。

また、オルト-トルイジンとアニリンのばく露が明らかな群を、ばく露作業に雇用された時からの期間別に分析すると、10 年未満では膀胱がんの発症はなく、10 年以上 20 年未満で 1 人が発症、SIR は 2.03（90%信頼区間 = 0.10 - 9.64）、20 年以上で 6 人が発症、SIR は 16.4（90%信頼区間 = 7.13 - 32.3）としている（表 3）。

表 1 ばく露群別の化学プラント従事者での膀胱がんの観察症例と期待値

| オルト-トルイジン とアニリンのばく露 の可能性 | 被験者数 | 観察例数 | 期待値 | SIR | 90%CI |
|--------------------------------|------|------|------|------|-------------|
| ばく露確定 | 708 | 7 | 1.08 | 6.48 | 3.04 - 12.2 |
| ばく露可能性 | 288 | 4 | 1.09 | 3.66 | 1.25 - 8.37 |
| ばく露なし推定 | 753 | 2 | 1.43 | 1.39 | 0.25 - 4.39 |
| 全体 | 1749 | 13 | 3.61 | 3.60 | 2.13 - 5.73 |

[Ward ら (1991) Table 2]

表 2 雇用期間別の膀胱がんリスクのトレンド
(オルト-トルイジンとアニリンのばく露が明らかな群)

| ばく露期間 (年) | 被験者数 | 観察例数 | 期待値 | SIR | 90%CI |
|-----------|------|------|------|-------|---------------|
| <5 | 584 | 0 | 0.75 | — | — |
| 5-9.99 | 51 | 1 | 0.11 | 8.80 | 0.45 - 41.70 |
| 10+ | 73 | 6 | 0.22 | 27.20 | 11.80 - 53.70 |

† 標準化罹患比は（低ばく露群を基準にして）1.00、3.31、16.0 であった。線形トレンドの検定は有意性を示した（ $P < 0.01$ ）。

[Ward ら (1991) Table 3]

表 3 最初に雇用されてからの期間別の膀胱がんリスクのトレンド
(オルト-トルイジンとアニリンのばく露が明らかな群)

| ばく露期間 (年) | 被験者数 | 観察例数 | 期待値 | SIR | 90%CI |
|-----------|------|------|------|-------|--------------|
| <10 | 196 | 0 | 0.22 | — | — |
| 10-20 | 364 | 1 | 0.49 | 2.03 | 0.10 - 9.64 |
| 20+ | 148 | 6 | 0.37 | 16.40 | 7.13 - 32.30 |

[Ward ら (1991) Table 4]

イ Ward ら (1991)⁹⁾ のコホート研究について、対象労働者数を追加し、再解析を実施した Carreón ら (2014)¹⁰⁾ では、ばく露が明らかな群をばく露

期間別に分析し、5年未満の SIR は 1.98 (95%信頼区間=0.80-4.08)、5年以上 10年未満の SIR は 4.52 (95%信頼区間=0.93-13.2)、10年以上の SIR は 6.24 (95%信頼区間=3.63-9.99) としている (表 4)。

また、ばく露が明らかな群に最初に雇用された時からの期間別に分析すると、10年未満の SIR は 1.74 (95%信頼区間=0.04-9.68)、10年以上 20年未満の SIR は 3.41 (95%信頼区間=0.93-8.72)、20年以上 30年未満の SIR は 4.75 (95%信頼区間=2.17-9.02)、30年以上の SIR は 3.97 (95%信頼区間=2.11-6.79) である (表 4)。

表 4 膀胱がんの観察症例数及び期待値、ばく露カテゴリーにより分類した標準化罹患比 (SIR) 及び直接標準化比 (SRR)

| 群 | 人・年 リスク 状態 | 観察 症例数 | SIR | 95%CI | SRR | 95%CI |
|---|------------------|-----------|------|-----------|-------|----------------|
| <u>ばく露カテゴリー</u> | | | | | | |
| おそらくばく露していない | 10534 | <5* | 0.59 | 0.07-2.12 | 1 | (対照群) |
| おそらくばく露した (低濃度、不規則/不定期) | 3020 | <5 | 2.47 | 0.67-6.33 | 2.50 | 0.42-14.8 |
| おそらくばく露した (低濃度、定期的) | 2852 | <5 | 4.21 | 1.15-10.8 | 4.85 | 0.81-29.0 |
| 明らかにばく露した (中濃度/高濃度) | 18749 | 27 | 3.90 | 2.57-5.68 | 4.28 | 1.02-18.0 |
| 全体 | 35155 | 37 | 2.87 | 2.02-3.96 | | |
| <u>明らかにばく露した (中濃度/高濃度) 労働者群におけるばく露期間</u> | | | | | | |
| <5年 | 13604 | <10 | 1.98 | 0.80-4.08 | 1 | (対照群) |
| 5-<10年 | 1834 | <5 | 4.52 | 0.93-13.2 | 2.56 | 0.60-10.9 |
| ≥10年 | 3312 | 17 | 6.24 | 3.63-9.99 | 4.50 | 1.74-11.6 |
| | | | | | | P trend=<0.001 |
| <u>明らかにばく露した (中濃度/高濃度) 労働者群における初回ばく露後経過期間</u> | | | | | | |
| <10年 | 5614 | <5 | 1.74 | 0.04-9.68 | 1 | (対照群) |
| 10-<20年 | 5697 | <5 | 3.41 | 0.93-8.72 | 7.09 | 0.76-66.2 |
| 20-<30年 | 4545 | 9 | 4.75 | 2.17-9.02 | 13.40 | 1.59-11.3 |
| ≥30年 | 2892 | 13 | 3.97 | 2.11-6.79 | 8.61 | 1.11-67.0 |
| | | | | | | P trend=<0.001 |

* セル中の症例数で5例未満のものあるいは5例未満と推察される情報については、労働者に対する情報保護の観点から公開していない。

* P trend: 線形傾向検定による P 値

[Carreón ら (2014) Table 2]

同様に Ward ら (1991) ⁹⁾ のコホート研究の公表後、同一工場で新たに膀胱がんの診断を受けた労働者を対象に同研究のフォローアップを実施した Markowitz ら (2004) ¹¹⁾ の報告では、確実にばく露した群の 11 例の膀胱がん症例のうち、最も短いばく露期間の症例は 2 年であり、2 例の症例が認められた (表 5)。

表 5 ゴム用抗酸化剤製造工場の作業員の中で新たに確認された膀胱がんの症例
(確実にばく露した群のみ)

| 症例 番号 | 最初の ばく露 (年) | ばく露 期間 (年) | 潜伏 期間 | 診断年 | 診断時 年齢 | 症状、膀胱がん | 生存 |
|----------|-------------------|------------------|----------|------|-----------|--------------------------|---------|
| 1 | 1957 | 2 | 25 | 1982 | 54 | グレード 1、移行上皮がん | 生存 2002 |
| 2 | 1957 | 28 | 34 | 1991 | 68 | グレード 1、移行上皮がん | 生存 1993 |
| 3 | 1957 | 23 | 35 | 1992 | 57 | グレード 1、移行上皮がん | 生存 1998 |
| 4 | 1963 | 27 | 32 | 1995 | 54 | グレード 1~2、移行上皮がん | 生存 1998 |
| 5 | 1976 | 13 | 21 | 1997 | 43 | グレード 2~3、移行上皮がん | 生存 1999 |
| 6 | 1957 | 20 | 41 | 1998 | 73 | グレード 3、 移行上皮がん(上皮内がん) | 生存 1999 |
| 7 | 1969 | 16 | 31 | 2000 | 50 | グレード 3、 移行上皮がん(上皮内がん) | 生存 2000 |
| 8 | 1958 | 8 | 44 | 2002 | 65 | 低悪性度乳頭状移行上皮がん | 生存 2002 |
| 9 | 1965 | 3 | 38 | 2003 | 59 | グレード 1~2/3 乳頭状移行上皮がん | 生存 2003 |
| 10 | 1965 | 2 | 38 | 2003 | 63 | グレード 1、乳頭状移行上皮がん | 生存 2003 |
| 11 | 1969 | 21 | 28 | 1997 | 59 | 上皮内がん、移行上皮がん | 生存 1999 |

[Markowitz ら (2004) Table 1]

ウ Rubino ら (1982)¹²⁾は、イタリア北部の染色工場に 1922 年から 1970 年の間に雇用されたベンジジン、 α -ナフチルアミン、 β -ナフチルアミン、オルト-トルイジンなどの芳香族アミンを取り扱う労働者 919 名を対象にした後ろ向きコホート研究を実施した。対照集団はイタリア全国の人口から予想される死亡例数である。

このコホート研究では、労働者全体の膀胱がんの死亡は 36 例で、観察値/期待値は 29.27 ($P<0.001$) であった (表 6)。同じく膀胱がん死亡例を最初のばく露からの期間別に評価すると、10 年まではなし、11 年以上 20 年以下で 8 例、観察値/期待値は 21.62 ($P<0.001$)、21 年以上で 28 例、観察値/期待値は 36.84 ($P<0.001$) であった (表 7)。また、労働者全体のばく露期間別では、10 年以下で 8 例、観察値/期待値は 12.50 ($P<0.001$)、11 年以上 20 年以下で 13 例、観察値/期待値は 34.21 ($P<0.001$)、21 年以上で 15 例、観察値/期待値は 71.43 ($P<0.001$) であった (表 8)。

表 9 は、膀胱がん死亡 (36 例) をばく露カテゴリー別に区分けし、リスク評価を行ったものである。このうち、カテゴリー G はオルト-トルイジンと 4,4'-メチレンビス (2-メチルアニリン) を原料にフクシン及びサフラン T を製造する工程であり、膀胱がん死亡は 5 例、観察値/期待値は 62.50 ($P<0.001$) であった (表 9)。労働者全体に係る膀胱がん死亡の観察値/期待値は 29.27 ($P<0.001$) である (表 6) が、労働者全体の膀胱がん死亡には既知のがん原性物質であるベンジジンや β -ナフチルアミンを取り扱う労働者が含まれている。

以上を踏まえると、カテゴリーGはオルト-トルイジンと4,4'-メチレンビス(2-メチルアニリン)の複合ばく露であるが、このカテゴリーの膀胱がん死亡の観察値/期待値の62.50 (P<0.001)は、オルト-トルイジンのばく露が膀胱がんの発症に寄与していることを示唆するものと考えられる。

カテゴリーGの膀胱がん死亡の5例について、ばく露期間は12年から33年(平均22.0年)、潜伏期間は12年から40年(平均27.4年)となっている(表10)。

表6 死亡原因別の観察死亡例数と期待値

| 死亡原因と ICD第7版コード | 観察例数 | 期待値 | 観察値/期待値 |
|--------------------|------|--------|----------|
| 全原因 | 260 | 169.60 | 1.53*** |
| 全悪性新生物(140-205) | 96 | 36.23 | 2.65*** |
| 肺・胸膜(162-163) | 14 | 7.87 | 1.78* |
| 喉頭(161) | 5 | 1.41 | 3.55* |
| 食道(150) | 5 | 1.06 | 4.72** |
| 胃(151) | 10 | 8.00 | 1.25 |
| 膀胱(181) | 36 | 1.23 | 29.27*** |
| その他の部位 | 26 | 16.66 | 1.56* |
| 心血管疾患(400-468) | 71 | 67.62 | 1.05 |
| 呼吸器疾患(470-527) | 13 | 11.40 | 1.14 |
| 肝硬変(581) | 34 | 7.61 | 4.47*** |
| 事故(800-999) | 18 | 13.92 | 1.29 |
| その他の原因 | 23 | 32.82 | 0.70 |
| 不明 | 5 | — | — |

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

[Rubinoら(1982) Table 3]

表7 初回ばく露からの年数別及び一部のがん別の観察死亡例数と期待値

| 初回ばく露からの経過年数 観察 Person-years | 10年以下 | | | 11年以上20年以下 | | | 21年以上 | | |
|------------------------------------|-------|------|---------|------------|------|----------|-------|------|----------|
| | 観察例数 | 期待値 | 観察値/期待値 | 観察例数 | 期待値 | 観察値/期待値 | 観察例数 | 期待値 | 観察値/期待値 |
| | 6103 | | | 5781 | | | 4084 | | |
| 肺がん | 1 | 0.88 | 1.14 | 7 | 2.58 | 2.71* | 6 | 4.41 | 1.36 |
| 咽頭がん | 2 | 0.17 | 11.76* | 2 | 0.47 | 4.26 | 1 | 0.77 | 1.30 |
| 食道がん | 2 | 0.11 | 18.18** | 1 | 0.34 | 2.94 | 2 | 0.61 | 3.28 |
| 膀胱がん | 0 | 0.10 | — | 8 | 0.37 | 21.62*** | 28 | 0.76 | 36.84*** |

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

[Rubinoら(1982) Table 4]

表 8 ばく露期間別及び一部のがん別の観察死亡例数と期待値

| ばく露期間 (年) | 10 年以下 | 11 年以上 20 年以下 | 21 年以上 |
|-----------------|--------|---------------|--------|
| 被験者数 | 581 | 161 | 126 |
| 観察 Person-years | 11089 | 3261 | 1618 |

| | 観察例数 | 期待値 | 観察値/期待値 | 観察例数 | 期待値 | 観察値/期待値 | 観察例数 | 期待値 | 観察値/期待値 |
|------|------|------|----------|------|------|----------|------|------|----------|
| 肺がん | 8 | 4.24 | 1.89 | 3 | 2.10 | 1.43 | 3 | 1.53 | 1.96 |
| 咽頭がん | 5 | 0.78 | 6.41** | 0 | 0.39 | — | 0 | 0.24 | — |
| 食道がん | 4 | 0.54 | 7.41** | 1 | 0.33 | 3.03 | 0 | 0.19 | — |
| 膀胱がん | 8 | 0.64 | 12.50*** | 13 | 0.38 | 34.21*** | 15 | 0.21 | 71.43*** |

*P<0.05 , **P<0.01 , ***P<0.001

[Rubino ら (1982) Table 5]

表 9 ばく露カテゴリー別労働者の膀胱がんの観察死亡例数と期待値

| カテゴリー | 観察例数 | 期待値 | 観察値/期待値 | 初回ばく露からの経過年数 (平均と範囲) | 死亡時の年齢 (平均と範囲) |
|-------|------|------|-----------|----------------------|----------------|
| A | 1 | 0.05 | 20.00 | 41 | 63 |
| B | 6 | 0.04 | 150.00*** | 24.7(22-27) | 55.5(43-72) |
| C | 5 | 0.06 | 83.33*** | 23.4(12-30) | 62.4(48-73) |
| D | 11 | 0.04 | 275.00*** | 24.2(13-35) | 56.4(49-63) |
| E | 3 | 0.24 | 12.50** | 21.7(12-34) | 62.3(57-71) |
| F | 5 | 0.44 | 11.36*** | 24.2(17-30) | 63.0(53-76) |
| G | 5 | 0.08 | 62.50*** | 27.4(12-40) | 60.0(54-64) |
| H | 0 | 0.10 | — | — | — |
| I | 0 | 0.12 | — | — | — |
| L | 0 | 0.06 | — | — | — |
| 全体 | 36 | 1.23 | 29.27*** | 24.9(12-41) | 59.2(43-76) |

- A α-ナフチルアミンの製造 (被験者数: 27 名)
- B β-ナフチルアミンの製造 (被験者数: 30 名)
- C ベンジジンの製造 (被験者数: 65 名)
- D ベンジジン及びナフチルアミンの製造 (被験者数: 33 名)
- E ベンジジン及びナフチルアミンの使用 (被験者数: 148 名)
- F ベンジジン又はナフチルアミン、あるいはその両方への間欠的接触があった混合ばく露 (被験者数: 307 名)
- G フクシン及びサフラニン T の製造 (被験者数: 53 名)
- H 最終製品の従事者 (被験者数: 79 名)
- I その他の職務 (被験者数: 78 名)
(ヒトに発がん性があると認識されている物質へのばく露がない)
- L 不明 (被験者数: 48 名)

*P<0.05 , **P<0.01 , ***P<0.001

[Rubino ら (1982) Table 8]

表 10 フクシン及びサフラニン T の製造に従事していた労働者の膀胱がん死亡例

| 症例 | ばく露の種類 | 初回ばく露時の年齢 | 死亡時の年齢 | ばく露期間 | 潜伏期間 |
|----|------------------|-----------|--------|-------|------|
| 1 | フクシンとサフラニン T の製造 | 45 | 57 | 12 | 12 |
| 2 | フクシンとサフラニン T の製造 | 43 | 64 | 12 | 21 |
| 3 | 中間生成物の製造 | 22 | 54 | 32 | 32 |
| 4 | 中間生成物の製造 | 31 | 63 | 21 | 32 |
| 5 | 中間生成物の製造 | 22 | 62 | 33 | 40 |

(※) 中間生成物：オルト・トルイジンと 4,4'-メチレンビス(2-メチルアミン)

[Rubino ら (1982) Table 9]

エ Sorahan ら (2000)¹³⁾は、ウェールズ北部の化学工場の男性労働者 2160 人を対象に、オルト・トルイジン取扱作業従事年数 (0 年、1 年以上 5 年未満、5 年以上) によって、膀胱がんの死亡、罹患等を検討した。対照集団は、イングランド及びウェールズの一般人口である。

対照集団を 100 としたときの工場労働者全体の膀胱がんの SMR (標準化死亡比) は 141 (95%信頼区間=82-225) で有意差はなかった。同様に膀胱がんの罹患率の SRR (標準化リスク比) は 107 (95%信頼区間=65-168) で有意差はなかった。

オルト・トルイジン取扱作業に従事する労働者の膀胱がん死亡は 3 人 (従事年数が 1 年から 4 年で 2 人、5 年以上で 1 人) で、期待値は 0.2 であり、対照集団を 100 としたとき、SMR は 1589 で有意であった。

オルト・トルイジン取扱作業に従事する労働者の膀胱がんの死亡の RR (リスク比) は、従事年数が 1 年から 4 年で 4.44 (95%信頼区間=0.76-25.79)、5 年以上で 5.48 (95%信頼区間=0.51-59.14) であり、有意差はないが、トレンド検定は $P=0.08$ であった (表 11)。

また、オルト・トルイジン取扱作業に従事する労働者の膀胱がん罹患の RR は、従事年数が 1 年から 4 年で 6.73 (95%信頼区間=1.59-28.41)、5 年以上で 7.65 (95%信頼区間=1.03-56.87) であり、それぞれ有意に高く、トレンド検定でも $P=0.002$ であった (表 12)。

表 11 膀胱がんによる死亡並びに膀胱がんを除く全原因死亡のリスク比

| 変量とレベル | 膀胱がん | | その他の全ての原因 | |
|---|------|--------------------|-----------|--------------------|
| | n | RR (95%CI) 同時解析 | n | RR (95%CI) 同時解析 |
| 2-メルカプトベンゾチアゾールへの累積ばく露量 (mg. m ⁻³ y) | | | | |
| なし | 14 | 1.0 | 959 | 1.0 |
| 0.01-21.24 | 4 | 2.69(0.77-9.48) | 83 | 1.06(0.84-1.34) |
| 21.25-63.74 | 3 | 2.69(0.68-10.58) | 47 | 0.94(0.69-1.28) |
| ≥63.75 | 1 | 2.10(0.27-16.43) | 20 | 0.79(0.51-1.24) |
| Pトレンド検定 | | P=0.24 | | P=0.43 |
| フェニル-β-ナフチルアミン取扱作業従事年数 (年) | | | | |
| なし | 18 | 1.0 | 1044 | 1.0 |
| 1-4 | 0 | 1.75(0.42-7.35) | 38 | 1.23(0.88-1.73) |
| ≥5 | 4 | | 27 | 1.27(0.85-1.88) |
| Pトレンド検定 | | P=0.048 | | P=0.09 |
| アニリン取扱作業従事年数 (年) | | | | |
| なし | 17 | 1.0 | 938 | 1.0 |
| 1-4 | 1 | 0.34(0.04-2.73) | 101 | 1.04(0.84-1.29) |
| ≥5 | 4 | 1.31(0.39-4.39) | 70 | 0.79(0.61-1.02) |
| Pトレンド検定 | | P>0.50 | | P=0.15 |
| オルト-トルイジン取扱作業従事年数 (年) | | | | |
| なし | 19 | 1.0 | 1095 | 1.0 |
| 1-4 | 2 | 4.44(0.76-25.79) | 7 | 0.48(0.22-1.02) |
| ≥5 | 1 | 5.48(0.51-59.14) | 7 | 1.23(0.57-2.65) |
| Pトレンド検定 | | P=0.08 | | P>0.50 |

[Sorahan ら (2000) Table 8]

表 12 膀胱がん罹患のリスク比

| 変量とレベル | n | RR (95%CI) | RR (95%CI) |
|---|----|--------------------|-------------------|
| | | 分離解析 | 同時解析 |
| 2-メルカプトベンゾチアゾールへの累積ばく露量 (mg. m ⁻³ y) | | | |
| なし | 21 | 1.0 | 1.0 |
| 0.01-21.24 | 5 | 2.96*(1.11-7.86) | 2.24(0.76-6.60) |
| 21.25-63.74 | 3 | 2.50(0.74-8.38) | 1.46(0.38-5.63) |
| ≥63.75 | 1 | 1.72(0.23-12.82) | 1.21(0.15-9.54) |
| Pトレンド検定 | | P=0.06 | P=0.48 |
| フェニル-β-ナフチルアミン取扱作業従事年数 (年) | | | |
| なし | 25 | 1.0 | 1.0 |
| 1-4 | 1 | 1.26(0.17-9.32) | 0.58(0.06-5.46) |
| ≥5 | 4 | 7.48**(2.60-21.52) | 4.35*(1.3-14.57) |
| Pトレンド検定 | | P<0.001 | P=0.03 |
| アニリン取扱作業従事年数 (年) | | | |
| なし | 23 | 1.0 | 1.0 |
| 1-4 | 2 | 0.85(0.20-3.61) | 0.61(0.14-2.76) |
| ≥5 | 5 | 2.20(0.84-5.79) | 1.50(0.52-4.35) |
| Pトレンド検定 | | P=0.17 | P>0.50 |
| オルト-トルイジン取扱作業従事年数 (年) | | | |
| なし | 27 | 1.0 | 1.0 |
| 1-4 | 2 | 6.73*(1.59-28.41) | 5.18*(1.04-25.80) |
| ≥5 | 1 | 7.65*(1.03-56.87) | 2.73(0.29-25.45) |
| Pトレンド検定 | | P=0.002 | P=0.31 |

* P<0.05 , ** P<0.01 , *** P<0.001

[Sorahan ら (2000) Table 9]

(2) まとめ

ア 後ろ向きコホート研究におけるオルト-トルイジンのばく露と膀胱がんの発症

Rubino ら (1982) ¹²⁾の後ろ向きコホート研究では、既知の発がん物質であるベンジジンやβ-ナフチルアミンの取扱作業に従事する労働者を含む労働者全体の膀胱がん死亡の観察値/期待値が 29.27 (P<0.001) であったが、オルト-トルイジンの取扱作業に従事する労働者における膀胱がん死亡の観察値/期待値は 62.50 (P<0.001) であった。

このことから、オルト-トルイジンのばく露は膀胱がん発症の有力な原因と考えられる。

イ ばく露期間

Ward ら (1991) ⁹⁾の後ろ向きコホート研究によれば、オルト-トルイジンのばく露と膀胱がんの発症リスクについて、ばく露期間 10 年以上で有意差が認められる。

Carreón ら (2014) ¹⁰⁾は、ばく露期間 5 年以上 10 年未満では SIR を 4.52 (95%信頼区間=0.93-13.2) としており、これは統計的に有意には至っていないものの、オルト-トルイジンの 5 年以上 10 年未満のばく露が膀胱がんの発症に関与していることが示唆された。

また、5 年未満で膀胱がんを発症している事例 (最短 2 年) も報告されているが、5 年未満のばく露期間で膀胱がんの発症リスクを増加させることを示唆する研究報告はなかった。

ウ 潜伏期間

Ward ら (1991) ⁹⁾、Carreón ら (2014) ¹⁰⁾ の後ろ向きコホート研究では、オルト-トルイジンのばく露開始から膀胱がんの発症までの潜伏期間について、20 年以上で有意差を認めている。

Rubino ら (1982) ¹²⁾によれば、オルト-トルイジンの取扱作業に従事する労働者の膀胱がん死亡例の平均潜伏期間を 27.4 年としているが、その範囲は 12 年から 40 年としている。死亡例 5 例のうち 2 例については、潜伏期間が 12 年であった。

また、Carreón ら (2014) ¹⁰⁾においても、ばく露開始後 10 年から 20 年の発症例が報告されている。

したがって、少なくともオルト-トルイジンのばく露開始から 10 年以上経過した後、膀胱がんを発症するものと考えられる。

4 喫煙の影響

Ward ら (1991) ⁹⁾らの後ろ向きコホート研究では、対象集団の喫煙率は 43.4%であり、米国の一般集団と大きく乖離した数字ではないとして、オルト-トルイジンのばく露による膀胱がんの発症リスクについて、喫煙による影響を

排除することなく評価している。

喫煙は膀胱がんのリスクファクターの一つであることは間違いないが、オルト-トルイジンと喫煙の影響を分けて、リスク評価することは困難である。

第5 結論

オルト-トルイジンのばく露による膀胱がんは、労働基準法施行規則別表第1の2の列挙疾病に掲げられておらず、過去にもオルト-トルイジンによる膀胱がんを業務上疾病として認定した事例はない。このため、本検討会では、オルト-トルイジンを対象として発がんのメカニズム、ばく露と発症リスクの関係について文献検討を行った結果、以下のとおり取りまとめ、膀胱がんはオルト-トルイジンの長期間のばく露により発症し得るとの結論に達した。

(1) 発がんのメカニズム

体内に取り込まれたオルト-トルイジンは、肝臓内の CYP により代謝生成物を形成する。オルト-トルイジン及びその代謝生成物は、血液によって腎臓に運ばれた後、ろ過され膀胱の尿中に蓄積する。尿中のオルト-トルイジンとその代謝生成物は、それぞれ膀胱内の PHS による活性化、NAT1 による O-アセチル化を経る活性化により DNA 付加体を形成し、これが DNA を損傷し、膀胱がんを発症させるものと考えられる。また、活性酸素は DNA を損傷し、膀胱がんの発症を助長するものと考えられる。

(2) オルト-トルイジンのばく露と膀胱がんの発症リスク

後ろ向きコホート研究によると、オルト-トルイジンにばく露した労働者において、膀胱がんの発症が有意に増加していることから、オルト-トルイジンのばく露は膀胱がんの発症の有力な原因の一つと認められる。

ばく露期間別に膀胱がんの発症リスクをみると、10年以上のばく露で有意差が認められた。5年以上10年未満のばく露では、統計的に有意に至っていないが、膀胱がんの発症に関与していることが示唆された。5年未満のばく露での膀胱がん症例も報告されているが、症例数も少なく、研究対象も偏っていることから、発症リスクを増加させることを示唆する研究報告は認められなかった。

潜伏期間をみると、オルト-トルイジンのばく露開始から膀胱がんの発症までの潜伏期間については、20年以上で有意に増加するとの報告が多いが、ばく露開始後10年以上20年未満の発症例の報告も認められた。少なくともオルト-トルイジンのばく露開始から10年以上経過した後、膀胱がんは発症するものと考えられる。

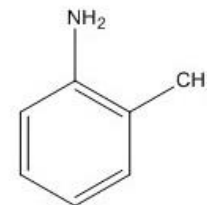
これらのことから、オルト-トルイジンのばく露業務に10年以上従事した労働者で、ばく露開始後10年以上経過して発症した膀胱がんについては、業務が相対的に有力な原因となって発症した蓋然性が高いと考えられる。また、オルト-トルイジンのばく露業務への従事期間又は膀胱がん発症までの

潜伏期間が 10 年に満たない場合は、作業内容、ばく露状況、発症時の年齢、既往歴の有無などを総合的に勘案して、業務と膀胱がんとの関連性を検討する必要がある。

本件事業場で取り扱われていた芳香族アミンの発がん性評価等

1. ^{オルト} o-トルイジン (o-Toluidine)

- ・CAS 番号 95-53-4
- ・外観 無色の液体で空気や光にばく露すると帯赤茶色になる。
- ・沸点 200°C
- ・用途 染料・顔料の中間体原料、エポキシ樹脂硬化剤原料
- ・有害性情報



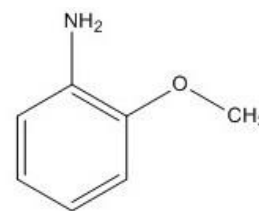
IARC (国際がん研究機関) グループ 1 (ヒトに対して発がん性がある)

日本産業衛生学会 発がん分類 1^(※) (ヒトに対して発がん性があると判断できる) (※) 2016 改訂提案
(皮)

ACGIH (米国産業衛生専門家会議) 発がん性区分 A3 (動物に対して発がん性がある)
(S)

2. ^{オルト} o-アニシジン (o-Anisidine)

- ・CAS 番号 90-04-0
- ・外観 赤色～黄色の液体
- ・用途 染料中間体
- ・有害性情報



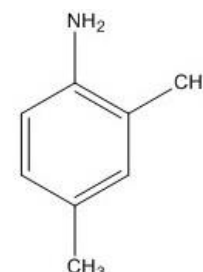
IARC (国際がん研究機関) グループ 2B (ヒトに対する発がん性が疑われる)

日本産業衛生学会 発がん分類 2B (ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる (証拠が比較的十分でない))
(皮)

ACGIH (米国産業衛生専門家会議) 発がん性区分 A3 (動物に対して発がん性がある)
(S)

3. ^{に よん} 2,4-キシリジン (2,4-Xylidine)

- ・CAS 番号 95-68-1
- ・外観 澄明で淡黄色の液体
- ・用途 染料・顔料中間体
- ・有害性情報



IARC (国際がん研究機関) グループ 3 (分類できない)

ACGIH (米国産業衛生専門家会議)^(※) 発がん性区分 A3 (動物に対して発がん性がある)
(S)

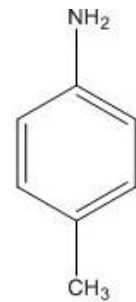
(※) Xylidine (異性体混合物) について

4. ^{パラ}p-トルイジン (p-Toluidine)

- ・CAS 番号 106-49-0
- ・外観 無色の薄片 ・融点 44-45°C ・沸点 200°C
- ・用途 顔料中間体・農薬合成原料
- ・有害性情報

IARC (国際がん研究機関) 評価なし

ACGIH (米国産業衛生専門家会議) 発がん性区分 A3 (動物に対して発がん性がある)
(S)



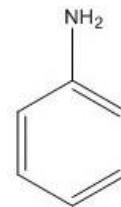
5. アニリン (Aniline)

- ・CAS 番号 62-53-3
- ・外観 無色の液体 ・沸点 184°C
- ・用途 ウレタン中間体の合成原料
染料・ゴム製造用薬品・医薬・農薬の合成原料
- ・有害性情報

IARC (国際がん研究機関) グループ 3 (分類できない)

日本産業衛生学会 (皮)

ACGIH (米国産業衛生専門家会議) 発がん性区分 A3 (動物に対して発がん性がある)
(S)

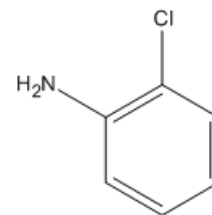


6. ^{オルト}o-クロロアニリン (o-Chloroaniline)

- ・CAS 番号 95-51-2
- ・外観 無色～黄色の液体
- ・沸点 208°C
- ・用途 医薬・農薬の中間原料、樹脂架橋剤
- ・有害性情報

IARC (国際がん研究機関) 評価なし

ACGIH (米国産業衛生専門家会議) 評価なし



引用文献

1. 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター. がんの冊子膀胱がん. 第3版. 2016.
2. 日本泌尿器科学会編. 膀胱癌診療ガイドライン 2015年版. 医学図書出版. 2015
3. 独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所. 災害調査報告書 福井県内の化学工場で発生した膀胱がんに関する災害調査. 2016.
4. IARC. ortho-toluidine. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2012 Vol.100F.p.93-100.
5. Böhm F, Schmid D, Denzinger S, Wieland WF, Richter E. DNA adducts of ortho-toluidine in human bladder. *Biomarkers*. 2011 Mar,16(2),p.120-128.
6. Cheever KL, Richards DE, Plotnick HB. Metabolism of ortho-, meta-, and para-toluidine in the adult male rat. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1980 Dec,56(3),p.361-369.
7. Terry V. Zenser, Vijaya M. Lakshmi, Pong Fu Hsu, Bernard B. Davis. Metabolism of N-acetylbenzidine and initiation of bladder cancer. *Mutation Research* 2002,506-507,p.29-40.
8. English JC, Bhat VS, Ball GL, McLellan CJ. Establishing a total allowable concentration of o-toluidine in drinking water incorporating early lifestage exposure and susceptibility. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2012 Nov,64(2),p.269-284.
9. Ward E, Carpenter A, Markowitz S, Roberts D, Halperin W. Excess number of bladder cancers in workers exposed to ortho-toluidine and aniline. *J Natl Cancer Inst*. 1991 Apr 3,83(7),p.501-506.
10. Carreón T, Hein MJ, Hanley KW, Viet SM, Ruder AM. Bladder cancer incidence among workers exposed to o-toluidine, aniline and nitrobenzene at a rubber chemical manufacturing plant. *Occup Environ Med*. 2014 Mar,71(3),p.175-182.
11. Markowitz SB, Levin K. Continued epidemic of bladder cancer in workers exposed to ortho-toluidine in a chemical factory. *J Occup Environ Med*. 2004 Feb,46(2),p.154-160.
12. Rubino GF, Scansetti G, Piolatto G, Pira E. The carcinogenic effect of aromatic amines: an epidemiological study on the role of o-toluidine and 4,4'-methylene bis (2-methylaniline) in inducing bladder cancer in man. *Environmental Research*. 1982 Apr,27(2),p.241-254.
13. Sorahan T, Hamilton L, Jackson JR. A further cohort study of workers employed at a factory manufacturing chemicals for the rubber industry, with special reference to the chemicals 2-mercaptobenzothiazole (MBT), aniline,

phenyl-beta-naphthylamine and o-toluidine. *Occup Environ Med.* 2000 Feb,57(2),p.106-115.

その他参考文献

1. Richter E. Biomonitoring of human exposure to arylamines. *Front Biosci Elite Ed.* 2015 Jan 1,7,p.222-238.
2. Hanley KW, Viet SM, Hein MJ, Carreón T, Ruder AM. Exposure to o-toluidine, aniline, and nitrobenzene in a rubber chemical manufacturing plant: a retrospective exposure assessment update. *J Occup Environ Hyg.* 2012,9(8),p.478-490.
3. Schettgen T, Heinrich K, Kraus T, Gube M. Determination of 2,5-toluylenediamine (2,5-TDA) and aromatic amines in urine after personal application of hair dyes: kinetics and doses. *Arch Toxicol.* 2011 Feb,85(2),p.127-133.
4. Carreón T, Hein MJ, Viet SM, Hanley KW, Ruder AM, Ward EM. Increased bladder cancer risk among workers exposed to o-toluidine and aniline: a reanalysis. *Occup Environ Med.* 2010 May,67(5),p.348-350.
5. Kütting B, Göen T, Schwegler U, Fromme H, Uter W, Angerer J, Drexler H. Monoarylamines in the general population--a cross-sectional population-based study including 1004 Bavarian subjects. *Int J Hyg Environ Health.* 2009 May,212(3),p.298-309.
6. Sorahan T. Bladder cancer risks in workers manufacturing chemicals for the rubber industry. *Occup Med (Lond).* 2008 Oct,58(7),p.496-501.
7. Gaber K, Harréus UA, Matthias C, Kleinsasser NH, Richter E. Hemoglobin adducts of the human bladder carcinogen o-toluidine after treatment with the local anesthetic prilocaine. *Toxicology.* 2007 Jan 5,229(1-2),p.157-164.
8. Zhang N, Liu L, Liu F, Wagner CR, Hanna PE, Walters KJ. NMR-based model reveals the structural determinants of mammalian arylamine N-acetyltransferase substrate specificity. *J Mol Biol.* 2006 Oct 13,363(1),p.188-200.
9. Riedel K, Scherer G, Engl J, Hagedorn HW, Tricker AR. Determination of three carcinogenic aromatic amines in urine of smokers and nonsmokers. *J Anal Toxicol.* 2006 Apr,30(3),p.187-95.
10. Markowitz SB. Corrections to: Markowitz SB, Levin K. Continued epidemic of bladder cancer in workers exposed to ortho-toluidine in a chemical factory.

- J Occup Environ Med. 2004;46:154-160. J Occup Environ Med. 2005 Sep,47(9),p.875-877.
11. Robbiano L, Carrozzino R, Bacigalupo M, Corbu C, Brambilla G. Correlation between induction of DNA fragmentation in urinary bladder cells from rats and humans and tissue-specific carcinogenic activity. *Toxicology*. 2002 Sep 30,179(1-2),p.115-128.
 12. Dybing E, Sanner T, Roelfzema H, Kroese D, Tennant RW. T25: a simplified carcinogenic potency index: description of the system and study of correlations between carcinogenic potency and species/site specificity and mutagenicity. *Pharmacol Toxicol*. 1997 Jun,80(6),p.272-279.
 13. Stephens ER. Re:Monitoring of aromatic amine exposures in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess. *J Natl Cancer Inst*. 1997 May 21,89(10),p.734-735; author reply,p.735-736.
 14. Boal WL, Friedland J, Schulte PA. Workers' response to risk notification. *American Journal of Industrial Medicine*. 1995 Apr,27(4),p.471-483.
 15. Freudenthal RI, Anderson DP. A reexamination of recent publications suggesting o-toluidine may be a human bladder carcinogen. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1995 Feb,21(1),p.199-202.
 16. Freudenthal RI, Anderson DP. A re-examination of the cause of excess bladder cancers in chemical plant workers. *J Natl Cancer Inst*. 1994 Jan 5,86(1),p.59-62.
 17. Teass AW, DeBord DG, Brown KK, Cheever KL, Stettler LE, Savage RE, Weigel WW, Dankovic D, Ward E. Biological monitoring for occupational exposures to o-toluidine and aniline. *Int Arch Occup Environ Health*. 1993,65(1 Suppl):S115-118.
 18. Sellers C, Markowitz S. Reevaluating the carcinogenicity of ortho-toluidine: a new conclusion and its implications. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1992 Dec,16(3),p.301-317.
 19. Sinks T, Lushniak B, Haussler BJ, Sniezek J, Deng JF, Roper P, Dill P, Coates R. Renal cell cancer among paperboard printing workers. *Epidemiology*. 1992 Nov,3(6),p.483-489.
 20. Popp W, Schmieding W, Speck M, Vahrenholz C, Norporth K. Incidence of bladder cancer in a cohort of workers exposed to 4-chloro-o-toluidine while synthesising chlordimeform. *British Journal of Industrial Medicine*. 1992 Aug,49(8),p.529-531.
 21. Acquavella JF, Wilson JD, Conner P, Bannister R. An alternative hypothesis for bladder cancer among workers exposed to ortho-toluidine and aniline. *J Natl Cancer Inst*. 1991 Nov 20,83(22),p.1686-1687.

22. Tannenbaum SR. Bladder cancer in workers exposed to aniline. *J Natl Cancer Inst.* 1991 Oct 16,83(20),p.1507-1508.
23. Popp W, Norpoth K. Kanzerogene Wirkung von Chlordimeform und 4-Chlor-o-toluidin. *Dtsch Med Wochenschr.* 1991,116(38),p.1454.
24. Stasik MJ. Harnblasenkrebs durch 4-Chlor-o-toluidin. *Dtsch Med Wochenschr.* 1991 ,116(38),p.1444-1447.
25. Centers for Disease Control (CDC). Notices to readers NIOSH alert: request for assistance in preventing bladder cancer from exposure to o-toluidine and aniline. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1991 May 31,40(21),p.353-354.
26. [No authors listed] Preventing bladder cancer from exposure to o-toluidine and aniline. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1991 May,52(5),A260, A262.
27. Stasik MJ. Carcinomas of the urinary bladder in a 4-chloro-o-toluidine cohort. *Int Arch Occup Environ Health.* 1988,60(1),p.21-24.
28. Bryant MS, Vineis P, Skipper PL, Tannenbaum SR. Haemoglobin adducts of aromatic amines in people exposed to cigarette smoke. *IARC Sci Publ.* 1988,(89),p.133-136.
29. el-Bayoumy K, Donahue JM, Hecht SS, Hoffmann D. Identification and quantitative determination of aniline and toluidines in human urine. *Cancer Research.* 1986 Dec,46(12 Pt 1),p.6064-6067.
30. Ott MG, Langner RR. A mortality survey of men engaged in the manufacture of organic dyes. *J Occup Med.* 1983 Oct,25(10),p.763-768.
31. Hecht SS, El-Bayoumy K, Rivenson A, Fiala ES. Bioassay for carcinogenicity of 3,2'-dimethyl-4-nitrosobiphenyl, O-nitrosotoluene, nitrosobenzene and the corresponding amines in Syrian golden hamsters. *Cancer Lett.* 1983 Oct,20(3),p.349-354.
32. Hecht SS, El-Bayoumy K, Rivenson A, Fiala E. Comparative carcinogenicity of o-toluidine hydrochloride and o-nitrosotoluene in F-344 rats. *Cancer Lett.* 1982 May-Jun,16(1),p.103-108.
33. National Toxicology Program. Bioassay of o-toluidine hydrochloride for possible carcinogenicity. *Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser.* 1979,153,p.1-147.
34. National Toxicology Program. Bioassay of 5-Chloro-o-toluidine for Possible Carcinogenicity (CAS No. 95-79-4). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.* 1979,187,p.1-107.
35. Khlebnikova MI, Gladkova EV, Kurenko LT, Pshenitsyn AV, Shalin BM. Industrial hygiene and status of health of workers engaged in the production of O-toluidine. *Gig Tr Prof Zabol.* 1970 Aug,14(8),p.7-10. Russian.
36. Ward EM, Sabbioni G, DeBord DG, Teass AW, Brown KK, Talaska GG,

- Roberts DR, Ruder AM, Streicher RP. Monitoring of aromatic amine exposures in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess. *J Natl Cancer Inst.* 1996 Aug 7,88(15),p.1046-1052.
37. Korinth G, Weiss T, Penkert S, Schaller KH, Angerer J, Drexler H. Percutaneous absorption of aromatic amines in rubber industry workers: impact of impaired skin and skin barrier creams. *Occup Environ Med.* 2007 Jun,64(6),p.366-372.
38. Kaoru Sekihashi, Ayumu Yamamoto, Yukie Matsumura, Shunji Ueno, Mie Watanabe-Akanuma, Fekadu Kassied, Siegfried Knasmüller, Shuji Tsuda, Yu F. Sasaki. Comparative investigation of multiple organs of mice and rats in the comet assay. *Mutation Research* 2002,517,p.53-74.
39. Natalie Danford. The genetic toxicology of ortho-toluidine. *Mutation Research* 1991,258,p.207-236.
40. 松島正浩、桑原孝. 我が国における職業性膀胱癌の歴史と現状. *日泌尿会誌* 2013,104(4),p.569-578.

用語解説

※見出し語は、欧文ではじまるものはアルファベット順、和文は五十音順で配列している。

1 ACGIH（米国産業衛生専門家会議：American Conference of Governmental Industrial Hygienists）

米国の産業衛生の専門家の組織で、職業上及び環境上の健康について管理及び技術的な分野を扱っている。毎年、化学物質や物理的作用及びバイオモニタリングについて、職業上の許容濃度の勧告値（TLV：Threshold Limit Value）や化学物質の発がん性のランクを公表している。

2 IARC（国際がん研究機関：International Agency for Research on Cancer）

WHO（世界保健機関）総会の議決に基づいて 1965 年に設立された国際機関。化学物質等のヒトに対する発がん性の評価や、がん疫学に関する研究、研究者の教育訓練などを行っている。¹⁾

3 N-アセチル転移酵素（NAT）

アセチル CoA を補酵素として利用し、芳香族第一級アミンやヒドラジン類、スルホンアミドを N-アセチル体へ変換する反応を触媒する。また、この酵素は N-アセチル化だけでなく、アリルヒドロキサム酸の N,O-アセチル転位反応ならびに N-ヒドロキシルアミンの O-アセチル反応も触媒する。ヒトや実験動物の NAT には、NAT1 と NAT2 とよばれる二つの分子種が存在し、両酵素は基質特異性が異なる。²⁾

4 OSHA（米国労働安全衛生庁：Occupational Safety and Health Administration）

米国労働安全衛生法に基づき 1970 年に設置された米国労働省の下部機関。安全で健康な職場を保証するため、安全衛生基準の設定や教育訓練・援助等を行っている。

5 PEL（許容ばく露濃度：permissible exposure limit）

OSHA による許容濃度。1 日 8 時間、週 40 時間の繰り返し労働において作業者に対し有害な影響を及ぼさない時間加重平均濃度。

6 P 値

集団間に差がないとする仮説（帰無仮説：得られた集団間の差は、条件の違いによる差ではなく、個体差による偶然の差しかないとする仮説）が正しい確率。P 値が小さいほど、集団間に差がある確率が高くなり、 $P < 0.05$ であれば、比較したデータに関して集団間に有意な差があると解釈する。

7 RR(リスク比 : relative risk)

ばく露群と非ばく露群との間の疾病頻度（罹患率や死亡率）の比。非ばく露群に比べてばく露群の疾病頻度が何倍になるかをあらわす。

リスク比＝ばく露群の疾病頻度／非ばく露群の疾病頻度で計算される。³⁾

8 SIR（標準化罹患比 : standardized incidence ratio)

SMR（標準化死亡比 : standardized mortality ratio)

人口構成や暦年の違いを調整して罹患率・死亡率を比較するための指標。SIR（標準化罹患比）は、ある集団で実際に観察された罹患数が、もしその集団の罹患率が基準となる集団の罹患率と同じだった場合に予想される罹患数（期待罹患数）の何倍であるかを示す。また、同様の方法で死亡数についての比を求めたものを SMR（標準化死亡比）という。⁴⁾

9 TLV-TWA (threshold limit value – time-weighted average)

ACGIH によって設定された時間加重平均の許容濃度。1日8時間、週40時間の繰り返し労働において、作業者に対し有害な影響を及ぼさない時間加重平均濃度。

10 アセチル化

アミノ基-NH₂ やヒドロキシ基-OH の水素原子をアセチル基 CH₃CO-で置換する反応。第一アミン R-NH₂ および第二アミン RR'-NH の窒素原子と結合している水素原子をアセチル基で置換する反応を N-アセチル化とよび、アルコール R-OH およびフェノール Ar-OH (Ar は芳香族基) の酸素原子と結合している水素原子をアセチル基で置換する反応を O-アセチル化とよぶ。

11 イニシエーション

がん遺伝子やがん抑制遺伝子の DNA に変異が生じる過程。

12 がん原性

化学的要因、物理的要因、生物的要因などが、動物にがんを発生させる能力。¹⁾

13 顔料

着色料で、一般的には水に難溶という点で染料と区別されている。染料に比較すると不透明で隠蔽力が大きく、塗料、印刷インキ、プラスチック、ゴムなどの着色剤として用いられる。

14 経尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT）

全身麻酔あるいは腰椎麻酔を行って、専用の内視鏡を用いてがんを電気メスで切除する方法。膀胱がんの確定診断を兼ねて実施される。筋層非浸潤性がんの場合、病態によっては TURBT でがんを完全に切除できることもある。⁵⁾

15 コホート研究

一定の特徴（ばく露要因）を共有する集団について疾病や死亡の発生を追跡する調査。例えば、何らかの要因を有する集団（喫煙者）と有しない集団（非喫煙者）を追跡して、発生する肺がんなどの疾病を観察・記録する。その発生率を両群で比べることにより、要因ばく露と疾病との因果関係を解明する。³⁾

また、後ろ向きコホート研究とは、過去に記録されたばく露要因の情報に基づき調査集団を設定し、定められた期間内に発生した疾病・死亡を調査することにより、記録されたばく露要因と疾病・死亡との関係を明らかにしようとする研究である。⁶⁾

16 酵素

生物の細胞内で合成され、消化・呼吸など、生体内で行われるほとんどすべての化学反応の触媒（自身とは別の物質の化学反応を促進したり抑制したりする物質）となる高分子化合物の総称。蛋白質だけまたは蛋白質と低分子化合物から成る。

17 シトクロム P450（CYP）

還元型で一酸化炭素と結合し吸収スペクトル上 450nm 付近に吸収極大をもつヘム蛋白の総称。NADPH-シトクロム P-450 還元酵素から電子を受け取り、薬剤など外因性物質や種々の内因性物質を酸化的に代謝する酵素。主に肝に存在するほか、各種臓器にも少量ながら分布する。薬物代謝やコレステロール代謝などに重要な働きをしている。⁷⁾

CYP は基質特異性（特定の酵素が特定の物質に対して高い反応特異性を示すこと）の異なる複数の分子種からなる超遺伝子群を形成しており、ヒトでは 50 種類程度の分子種が報告されている。⁸⁾

18 浸潤

がんが周囲に染み出るように広がっていくこと。⁴⁾

19 腺がん

体を構成する組織のうち、腺組織とよばれる上皮組織から発生するがん。胃、腸、子宮体部、肺、乳房、卵巣、前立腺、肝臓、膵臓、胆のうなどに発生する。

20 染料

色をもつ有機化合物で、水や有機溶媒に溶かして、繊維製品や皮革・紙などを染色する物質。天然染料と合成染料に分けられる。

21 代謝

生体内にある物質が分解・合成されること。多くの化学反応の連続によって起こり、反応の一つ一つに別々の酵素が働く。代謝経路とは、物質が体内で順次どのような化学反応を受けるかをいい、変化によって生成する物質は図で示される。

22 中間体

化学反応の過程において、出発物質から最終的な生成物質に至る間、途中で生成する物質。中間生成物。

23 扁平上皮がん

体を構成する組織のうち、扁平上皮とよばれ体の表面や食道などの内部が空洞になっている臓器の内側の粘膜組織から発生するがん。口の中、舌、喉、食道、気管、肺、肛門、外陰部、膣、子宮頸部などに発生する。

24 溶媒

溶剤。一つの溶液において、その溶液をつくるにあたって溶かされた成分を溶質といい、溶質を溶かすのに用いた成分を溶媒という。溶質、溶媒の区別がつけにくい場合は多量に存在するほうを通常は溶媒と考える。

25 リスク (risk)

本報告書では「疾病に罹患する確率または疾病で死亡する確率」をいう。

26 抱合

体内に取り込まれた水に溶けにくい物質を体外へ排出する場合に別の化合物と結合させて水溶性にする生体内の処理法。グルクロン酸との抱合をグルクロン酸抱合という。

27 付加体

化学物質の生体分子への付加生成物。DNA 付加体は DNA と化学物質との付加体のことで、変異原の多くは DNA と付加体を作る。⁹⁾

<参考文献・URL>

1. 荒木峻ほか編. 環境科学辞典 第1版. 東京化学同人. 1985.
2. 加藤隆一ほか編. 薬物代謝学—医療薬学・医薬品開発の基礎として 第3版. 東京化学同人. 2010.
3. 鈴木庄亮ほか編. シンプル衛生公衆衛生学 2010年度版. 南江堂. 2010.
4. 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター. がん情報サービスがんに関する用語集
http://ganjoho.jp/public/qa_links/dictionary/dic01/hyojunkashibohi.html
http://ganjoho.jp/public/qa_links/dictionary/dic01/shinjun.html
5. 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター. がんの冊子膀胱がん 第3版. 2016.
6. 日本疫学会編. 疫学—基礎からまなぶために. 南江堂. 1996.
7. 最新医学大辞典 第3版. 医歯薬出版. 2005.
8. 公益社団法人日本薬学会. 薬学用語解説
<http://www.pharm.or.jp/dictionary/wiki.cgi?CYP>
9. 日本環境変異学会. 関連用語解説
<http://www.j-ems.org/info/glossary.html>