

「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3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン
(MOCA)のばく露に関する医学的知見

令和2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
顛川 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
大江 知之	慶應義塾大学薬学部医薬品化学講座准教授
小川 修	京都大学医学研究科泌尿器科学教授
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
須賀 万智	東京慈恵会医科大学環境保健医学講座教授
角田 正史	防衛医科大学校医学教育部医学科教授
(座長) 柳澤 裕之	東京慈恵会医科大学副学長環境保健医学講座教授

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	令和2年 3月 24日
第2回検討会	令和2年 6月 8日
第3回検討会	令和2年 7月 13日
第4回検討会	令和2年 9月 15日
第5回検討会	令和2年 11月 30日

第1 検討会の目的

今般、化成品等を製造する2事業場（以下「A事業場」及び「B事業場」という。）において、3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン（以下「MOCA」という。）等の化学物質を取り扱う業務に従事した複数の労働者から、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MOCAによる膀胱がん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、そのほか扁平上皮がんが数%、腺がんが2%弱を占める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んであるが、放置しておくと進行し、浸潤がんや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（上皮）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、壁外の組織へ浸潤したり、リンパ節や肺や骨に転移を来す危険性がある。

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

膀胱がん発生の危険因子として、喫煙、職業性発がん物質へのばく露、飲料

水中のヒ素、特定の医薬品（フェナセチン、シクロフォスファミドなど）、放射線照射などが挙げられる。

中でも喫煙は身近にある危険因子で、最も重要である。喫煙は男性膀胱がんの50%、女性膀胱がんの30%に関与しているとされ、喫煙者は非喫煙者に比較して約4倍膀胱がんの発症リスクが高いとされる。タバコ関連の発がん物質として60種類以上の物質が指摘されているが、アリアルアミン類や活性酸素種が発がんに影響を与えていると推定されている²⁾。

(3) 職業性の膀胱がんの臨床病理的特徴

発がん性アミンによって生じる膀胱がんの臨床病理的特徴としては、①若年発生の傾向、②高悪性度で浸潤性の傾向、③上部尿路再発のリスクが高いことなどが指摘されている²⁾。

発がん性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、MOCAを含む芳香族アミンに特徴的な遺伝子変異は今のところ報告されていない。

2 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は低く、女性よりも男性が膀胱がんの罹患率は高く女性の約4倍となっている¹⁾。

国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」（全国がん登録、全国がん罹患モニタリング集計（MCIJ））によると、2017（平成29）年に膀胱がん（上皮内がんを含まない）の診断を受けた者は、23,039人であり、年齢別にみると、このうち60歳以上が21,430人となっており、全体の93%を占めている。

また、公表年の10年前の2007（平成19）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、17,461人であり、日本国内の罹患者数は増加傾向にある³⁾。

人口動態統計調査（厚生労働省）によれば、2019（令和元）年の膀胱がん（膀胱の悪性新腫瘍）の死亡者数は8,911人であり、悪性新生物による死亡者のおよそ2.4%を占めている⁴⁾。

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に係る労災請求を受けて実施した労働基準監督署の調査によると、A事業場において被災労働者は、「MOCA」、「4,4'-メチレンジアニリン」、「メタキシリレンジアミン」、「アニリン」、「オルトクロロアニリン」の5種類の芳香族アミンを取り扱った可能性があり、これらを用いて化成品の製造等を行っていた。他方、B事業場において被災労働者

は、MOCA の製造等を行っていたが、MOCA 以外にも「オルトートルイジン」、「アニリン」、「オルトクロロアニリン」の 3 種類の芳香族アミンを取り扱った可能性がある。

上記で述べた芳香族アミンのうち、IARC（国際がん研究機関）が膀胱がんを引き起こすとして、グループ 1（ヒトに対する発がん性がある）と評価している化学物質は MOCA 及びオルトートルイジンのみである^{5,6)}。また、日本産業衛生学会は MOCA を第 2 群 A（ヒトに対しておそらく発がん性がある）と、オルトートルイジンを第 1 群（ヒトに対して発がん性がある）と評価している^{7,8)}。しかしながら、A 事業場ではオルトートルイジンは使用されておらず、B 事業場における労災請求事案では、本件被災労働者はオルトートルイジンにばく露する作業環境等ではなかったことを踏まえ、本検討会では MOCA 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

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の調査結果報告書（2017（平成 29）年 7 月他）^{9,10)}によると、A 事業場においては、環境中の MOCA 濃度は測定した作業場所のいずれも検出限界以下であった。しかし、A 事業場において、MOCA 含有材料のタンク内投入時及び製品の充填並びにタンク洗浄時等に使用した軍手や手袋の外表面だけでなく内表面からも MOCA が検出されたこと及び作業者の尿中から MOCA が検出されたことから、MOCA 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。

一方、B 事業場においては、過去の MOCA に関する作業環境測定結果が保管されており、その結果を確認したところ、管理濃度を超える数値が複数年にわたり記録されており、第 3 管理区分との評価となっていた。このことから、労働者は高濃度の MOCA にばく露していたことが推測された。また、MOCA をろ過する工程や液体状の MOCA をフレーク化する工程においては MOCA の経皮ばく露があったことが推測された。よって B 事業場では経気道ばく露だけでなく、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。

第 4 MOCA のばく露と膀胱がん発症との関連性について

1 MOCA 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、MOCA 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、MOCA 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、2010（平成 22）年に IARC

が MOCA 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）から 1 に分類換えを行った際のモノグラフ及び 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) AND ("Methylenebis (chloroaniline)"[MeSH]) OR ((urinary cancer) AND ("Methylenebis (chloroaniline)"[MeSH]))で検索した文献、他にヒトに対して MOCA に関する膀胱がんの症例報告等がある文献を対象とした。

2 MOCA 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

MOCA 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いる。IARC モノグラフ（2010）では、MOCA の代謝について、他の芳香族アミンと異なっている可能性が示唆されており、活性化生成物の生物学的な影響等について完全には解明されていないとしている⁵⁾。このため、MOCA 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 芳香族アミンの代謝には、N-アセチル化と N-水酸化、その後の O-アセチル化が知られている。Hein ら（2018）¹¹⁾は、動物実験やヒト肝細胞を用いた実験を行い、MOCA はヒト N-アセチル化転移酵素（以下「NAT」という。）2 に対してヒト NAT1 よりも高い親和性を示し、MOCA のアセチル化には NAT2 が主に関与していることが明らかになり、NAT2 の遺伝子多型がアセチル化体の生成量に影響を及ぼすことを示した。また、Yun ら（1992）¹²⁾によると、MOCA の N-水酸化体（N-OH-MOCA）の生成には主に CYP3A4 が寄与し、一部 CYP2A6 も関与していることが分かった。

イ Morton ら（1988）¹³⁾は、動物実験や *in vitro* 実験を行い、MOCA の代謝経路を検討した。ラットに MOCA を経口投与し、代謝経路を調べたところ、尿中未変化体排泄率は 0.2% 以下であり、硫酸抱合体やグルクロン酸抱合体の存在が示された。*in vitro* 実験において、ラット及びヒト肝ミクロソームでの主代謝経路は N-水酸化であり、N-OH-MOCA が生成された。

ウ Savage ら（1998）¹⁴⁾は、MOCA による発がん性について検討するため、代謝物 N-OH-MOCA が膀胱における最終の発がん性物質であるとの仮説を立て、N-OH-MOCA を被験物質とし、腫瘍を形成するかどうか検討した。ヒト尿路上皮培養細胞に N-OH-MOCA をばく露させ、その細胞をヌードマウスに移植したところ腫瘍形成が見られ、同時に DNA 付加体も検出された（※1）。

※1 3 匹のヌードマウス 1 匹につき 2 か所、合計 6 か所上皮細胞を移植し、2 か所で腫瘍形成が見られた。一方、N-OH-MOCA にばく露させていない上皮細胞を移植したヌードマウスでは腫瘍は形成されなかった。

エ Kaderlik ら (1993) ¹⁵⁾は MOCA にばく露されたヒトにおける DNA 付加体形成に関して検討を行うため、MOCA にばく露した 30 歳男性の尿サンプルから剥離した尿路上皮細胞を採取し、MOCA の DNA 付加体の検出を試みた。その結果、*in vitro* で調製した DNA 付加体である N-(deoxyadenosine-8-yl)-4-amino-3-chlorobenzyl alcohol と一致する付加体を検出した。MOCA のばく露から 4 時間後に付加体の量は高くなり、その後急激に減少したが投与後 96 時間まで検出され、MOCA がヒトの膀胱内でも DNA 損傷を引き起こすことが示唆された。

(2) まとめ

以上のことから、体内に取り込まれた MOCA は主に CYP3A4 により N-水酸化され、代謝生成物 (N-OH-MOCA) を生成する。この代謝生成物が DNA 付加体を形成し、ヒトの膀胱内で 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。

3 MOCA 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 (1988) ¹⁶⁾は、1968～79 年にミシガン州の化学工場では MOCA にばく露した労働者 540 人のスクリーニング調査を実施した。この工場はクロロアニリンを合成して MOCA を生産する工場である (生産量: 184～580 トン/年)。

この調査結果から、2 名の男性に膀胱の非浸潤性乳頭腫瘍が見つかった。この 2 名は、28 歳男性と 29 歳男性でいずれも非喫煙者である。

28 歳男性は、膀胱腫瘍と診断される 8 年前の 1 年間 MOCA の生産工場に働いており、週に 4～6 時間程度 MOCA 製造工程に直接従事していたと推定される。29 歳男性は、膀胱腫瘍と診断される 11 年前の 9 か月間 MOCA の生産工場に働いており、MOCA の製造と梱包の作業に従事していた。

調査対象を工場全体に拡大して調査した結果、最終的には 540 名中膀胱腫瘍が発生したのは上記 2 名 (0.4%) であることが分かった。これは、米国男性 (25～29 歳) における膀胱腫瘍の発生率が 10 万人当たりわずか 1 人であることを踏まえると、明らかに高く、MOCA がヒトにおいて膀胱腫瘍を誘発するという仮説と一致している。

また、Ward らの別の報告 (1990 年) ¹⁷⁾によると、上記の工場に 1988 年 4 月に 3 人目の作業員が「非浸潤性、グレード 1、乳頭状移行上皮がん」と診断された。この作業員は 44 歳の男性で 1972 年に MOCA の生産に 1 か月半携わり、日常的に MOCA にばく露していた。喫煙歴があり、MOCA 製造工場に雇用された後、化学工場に他の仕事に従事していた。

上記の 3 症例については、Hogan (1993) ¹⁸⁾により、膀胱腫瘍の原因となるポリ臭化ビフェニル、アニリン、オルトートルイジン、4-クロロール

トートルイジン、4, 4'-メチレンジアニリンを含む多くの化学物質にばく露している可能性が指摘されている。これら3症例については、ばく露期間の短さもあり、Wardらの症例報告は、MOCAがヒトに対する発がん物質であるとする根拠としては十分ではないと指摘した。

イ Liuら(2005)¹⁹⁾の報告によると、台湾のMOCA製造工場において、MOCA精製作業に14年間従事した52歳男性に膀胱の半分を占める腫瘍(浸潤性移行上皮がん)が発見された。この男性は、作業中に個人用保護具は着用しておらず、腫瘍を指摘される2年前の定期健康診断で顕微鏡的血尿を指摘されており、2か月前から夜間多尿と肉眼的血尿を自覚していた。喫煙歴はなく、最初のMOCAのばく露からの潜伏期間は14年であった。

ウ Dostら(2009)²⁰⁾は、イギリス国内にあるポリウレタン製造工場7か所に1973~2000年に入職した作業員308名(従事期間12か月以上、メンテナンス作業を含む。)を対象とした後ろ向きコホート研究を実施した(※2)。

この研究において、膀胱がんによる死亡1名、罹患2名を認めた。1例目の症例は、当該工場で10年間働いていた男性であり、雇用されてから膀胱がんの発症までは23年間経過していた。また、喫煙していたかどうかは不明である。2例目の症例は、当該工場で6年間雇用されていた男性であり、雇用されてから膀胱がんの発症までは12年間経過していた。また、この男性は元喫煙者であった。しかし、イギリス国民を対照とした標準化死亡比(SMR×100)は560(95%信頼区間14~3122)、標準化がん登録比(SRR×100)は328(95%信頼区間40~1184)で、いずれも統計学的に有意差を示すに至らなかった。

エ 一方、Edwardsら(1992)²¹⁾は、ポリウレタン製品製造工場においてMOCAのばく露作業に従事した労働者等11人を対象に作業前後の尿中のMOCA濃度を測定した。その結果、MOCAのばく露作業従事者において、最高濃度が38 $\mu\text{mol/mol-creatinine}$ まで上昇したが、非ばく露作業従事者においては検出されなかった。このため、尿中のMOCA濃度の上昇がMOCAのばく露状況を把握する上で参考となり得ると言える。

※2 対象とした工場はMOCA自体を製造している工場ではないため、ばく露濃度については他の症例と比較すると低かった可能性がある。

(2) まとめ

ア ばく露期間

3(1)における各研究で報告されている症例をまとめると、表1のようになる。表1の6症例より、膀胱がん発症者におけるMOCAのばく露作業従事歴は、1.5か月から14年である。しかしながら、この6症例はMOCAのばく露濃度や従事作業等が異なっている。

Wardら(1988,1990)^{16,17)}の症例報告等においては、MOCAのばく露作業従事歴は1.5か月から1年となっているが、3(1)アでも述べたとおり、この3症例については、Hogan(1993)¹⁸⁾により、MOCA以外の膀胱がんの発症が疑われる化学物質のばく露(以下「混合ばく露」という。)も指摘されている。しかし、MOCAのばく露作業従事後に膀胱がんを発症していることから、MOCAが膀胱がん発症の原因になったことは否定できない。

表1の6症例のうち上記3症例以外の3症例では、膀胱がんを発症した労働者のMOCAのばく露作業の従事期間はそれぞれ、6年、10年、14年となっている。このため、本症例報告におけるばく露濃度が高濃度でなかったと推定されることを考慮すると、少なくとも5年程度のばく露で膀胱がんを発症する可能性があると考えられる。しかしながら、混合ばく露が指摘されているが、5年未満のMOCAのばく露でも膀胱がんを発症している事例が見られるため、そのような事例には個別の検討が必要である。

表1 MOCAのばく露による膀胱がんの発症例

No.	文献	性別・年齢	MOCAのばく露	潜伏期間	喫煙の有無
1	Ward,1988	男性・28	MOCA 製造工場で機器保守に1年従事 尿中 MOCA 濃度は 50,000 μ g/L 以上	8年	なし
2		男性・29	MOCA 製造工場で製造と梱包に9か月従事 尿中 MOCA 濃度は 50,000 μ g/L 以上	11年	なし
3	Ward,1990	男性・44	MOCA 製造工場で製造に1.5か月従事 尿中 MOCA 濃度は 50,000 μ g/L 以上	16年	過去にあり
4	Liu,2005	男性・52	MOCA 製造工場で精製に14年従事 尿中 MOCA 濃度は 267.9-15701.1 μ g/gCr	14年	なし

5	Dost,2009	男性・不明	ポリウレタン製造工場で 10 年（作業内容不明） 尿中 MOCA 濃度は 1977 年 50 μ mol/molCr から 1995-2006 年 10 μ mol/molCr 未満に低下	23 年	不明
6		男性・不明	ポリウレタン製造工場で 6 年（作業内容不明） 尿中 MOCA 濃度は 1977 年 50 μ mol/molCr から 1995-2006 年 10 μ mol/molCr 未満に低下	12 年	過去にあり

イ 潜伏期間

表 1 に示すように、混合ばく露が指摘されている事例以外では、MOCA のばく露開始から膀胱がん発症までの潜伏期間が 10 年以上である。一方、混合ばく露の場合には、潜伏期間が 8 年である事例も見られる。

このことから、少なくとも MOCA のばく露開始から 10 年以上経過した後には膀胱がんを発症する可能性があると考えられる。しかしながら、混合ばく露の場合には、MOCA のばく露開始から 10 年未満でも発症している事例が認められるため、そのような事例には個別の検討が必要である。

ウ 喫煙の影響

3（1）の研究報告でも述べたとおり、MOCA のばく露により膀胱がんを発症した症例においては、喫煙者も非喫煙者もいる。

喫煙は膀胱がんの要因の一つであることは間違いないが、MOCA 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。このため、喫煙歴がある場合でも、MOCA にばく露していれば業務に起因して膀胱がんを発症した可能性は否定できない。

エ MOCA のばく露と膀胱がんの発症

表 1 によると、6 症例について、MOCA のばく露期間は 1.5 か月から 14 年、潜伏期間は 8 年から 23 年となっている。各症例により MOCA のばく露状況やばく露濃度は様々であるが、いずれも MOCA にばく露してから一定期間経過後に膀胱がんを発症しており、MOCA のばく露は膀胱がん発症の有力な原因と考えられる。また、尿中の MOCA 濃度が MOCA のばく露状況を把握する上で参考となり得る。

第 5 結論

MOCA 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 MOCA 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、MOCA 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 MOCA の一定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 MOCA は主に CYP3A4 により N-水酸化され、代謝生成物 (N-OH-MOCA) を生成する。この代謝生成物が DNA 付加体を形成し、ヒトの膀胱内で 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。

(2) MOCA のばく露と膀胱がんの発症リスク

各研究で報告されている症例によると、MOCA のばく露状況やばく露濃度は様々であるが、いずれも MOCA にばく露してから一定期間経過後に膀胱がんを発症しており、MOCA のばく露は膀胱がん発症の有力な原因と考えられる。

ばく露期間をみると、1 年以下のばく露期間でも膀胱がんを発症している事例はあるが、その事例は混合ばく露が指摘されている。一方、混合ばく露ではない労働者において、5 年以上の MOCA のばく露で膀胱がんを発症している。したがって、5 年以上の MOCA のばく露で膀胱がんを発症する可能性があると考えられる。ただし、混合ばく露でも 5 年未満の MOCA のばく露期間で膀胱がんを発症している事例が見られるため、そのような事例には個別の検討が必要である。

潜伏期間をみると、混合ばく露でない事例では、ばく露開始から 10 年以上経過して膀胱がんを発症している。このため、少なくとも、MOCA 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可能性があると考えられる。ただし、混合ばく露では 10 年未満の潜伏期間で膀胱がんを発症している事例があるため、そのような事例には個別の検討が必要である。

これらのことから、MOCA のばく露作業に 5 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、MOCA のばく露作業への従事期間が 5 年に満たない場合、あるいは、MOCA のばく露開始後膀胱がん発症までの潜伏期間が 10 年に満たない場合は、実際に 5 年未満のばく露期間、あるいは 10 年未満の潜伏期間で膀胱がんの発症が認められた報告があるため、作業内容、ばく露状況、発症時の年齢、既往歴の有無、喫煙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。また、その際に尿中の MOCA 濃度は MOCA のばく露状況を把握する上で参考となり得る。