

## オルトトルイジンのばく露と膀胱がんの発症リスクに関する 文献レビューのまとめ

### 1 文献レビュー結果

#### ○文献No.8

Monoarylamines in the general population--a cross-sectional population-based study including 1004 Bavarian subjects.

Kütting B, Göen T, Schwegler U, Fromme H, Uter W, Angerer J, Drexler H.

Int J Hyg Environ Health.2009 May;212(3):298-309.doi:

10.1016/j.ijheh.2008.07.004. Epub 2008 Sep 12.

(一般住民の体内に吸収されたモノアリアルアミン類—1004名のバイエルン住民被験者を含む地域住民をベースとした横断的研究)

単環系のアリアルアミン（*o*-トルイジンを含む）の一般集団における内的負荷を明らかにするため、バイエルン地方において1004人のボランティアを用いた横断研究を行った。

喫煙の尿中アリアルアミン濃度に与える影響は弱い。*o*-トルイジンの一般集団における検出は、喫煙以外のばく露濃度を確認する必要性を示唆する。環境ばく露による*o*-トルイジンの膀胱がんリスクは非常に低いが無視するべきではない。

#### ○文献No.14

Continued epidemic of bladder cancer in workers exposed to ortho-toluidine in a chemical factory.

Markowitz SB, Levin K.

J Occup Environ Med. 2004 Feb;46(2):154-60.

(化学工場で*o*-トルイジンにばく露した作業員の長期にわたる膀胱がんの異常発生)

2000年に国際がん研究機関（IARC）が*o*-トルイジンをGroup2Bから2Aに再分類した際に重視されたWardら（1991年）のコホート調査のフォローアップを行った。

Wardらのコホート調査に用いられた*o*-トルイジンにばく露された作業員群（1749人）について、1989年1月から2003年までに19人の膀胱がん患者が新たに確認された。

11人がばく露群、6人がばく露の可能性があった群、2人が恐らくばく露されなかった群からの発生であった。このばく露群及びばく露の可能性があった群から発生した17人の患者と、Wardらの報告の11人の患者と比較して解析すると、17人の患者の診断された年齢、ばく露期間などは11人の患者と類似していた。

患者28人（11人+17人）のうち、最初のばく露が1970年代は4人で、1968年～1969年が5人であった。

Wardらの研究以後も、特にばく露とばく露の可能性のあった群から新たな膀胱がん患者が発生し、その最初のばく露が1960年代中盤以降の患者が多いことは、他の化学物質の関連を否定するので、この研究の知見は、*o*-トルイジンがヒトの膀胱がんの原因

物質であることを示唆する。

1995年から1998年までに診断を受けた8人の年齢の中央値は56.5歳で一般集団より若く、職業ばく露による発生として典型的である。

#### ○文献No.22

Reevaluating the carcinogenicity of ortho-toluidine: a new conclusion and its implications.

Sellers C, Markowitz S.

Regul Toxicol Pharmacol. 1992 Dec;16(3):301-17.

(o-トルイジン発がん性の再評価：新たな結論とその意味するところ)

o-トルイジンのヒトの発がん性についての証拠を示すために、国際がん研究機関 (IARC) が行っている方法のレビューだけでなく、公的なパラメータ以外の評価も行うレビューを行った。

o-トルイジン単独の影響による発がんに関する疫学研究はないが、近年のほとんどの研究 (Rubino ら,1982、Stasik,1988、Ward ら,1991a) が、o-トルイジンが膀胱がんを引き起こす強固な証拠を示している。

o-トルイジンはヒトの発がん物質であると判断すべきである。

#### ○文献No.24

Incidence of bladder cancer in a cohort workers exposed to 4-chloro-o-toluidine while synthesizing chlordimeform.

Popp W, Schmieding W, Speck M, Vahrenholz C, Norporth K.

Br J Ind Med. 1992 Aug;49(8):529-31.

(クロロジメフォルムの合成中に 4-クロロ-o-トルイジンにばく露した労働者からなるコホートの膀胱がんの発生率)

4-クロロ-o-トルイジンを原料に殺虫剤のクロロジメフォルム合成に従事した 49 人 (この群からのみ膀胱がん発生) のばく露期間は 3 日～956 日 (平均 575 日) で、1980 年末までに 7 人が膀胱がんと診断された。喫煙者は 28 人、非喫煙者は 15 人であった (残りは不明)。

膀胱がんの標準化罹患比 (SIR) は、

- ・東ドイツの膀胱がん登録者との比較 89.7 (95%信頼区間=35.6-168.6 P=0.000002)
- ・デンマークの膀胱がん登録者との比較 35.0 (95%信頼区間=13.9-65.7 P=0.000001)
- ・ザールラントの膀胱がん登録者との比較 53.8 (95%信頼区間=21.3-101.1 P=0.000005)

であった。

#### ○文献No.25

An alternative hypothesis for bladder cancer among workers exposed to ortho-toluidine and aniline.

Acquavella JF, Wilson JD, Conner P, Bannister R.

J Natl Cancer Inst. 1991 Nov 20;83(22):1686-7.

(*o*-トルイジン及びアニリンへのばく露したワーカー（作業員）の膀胱がんに関する代替仮説)

Wardら（1991）の論文は、*o*-トルイジン、アニリン、他の化学物質にばく露された作業員の膀胱がんの過剰発生について、その原因を*o*-トルイジンに帰しているが、*o*-トルイジン以外の物質であるとの仮説を提示する。

関連する疫学研究では、Caseらの研究ではアニリンのみにばく露された群（コホート）に期待値0.84に対し1人の発生がみられた。Otto and Langnerのアニリン及び*o*-トルイジンに1914年から1958年までばく露された染色作業群を用いた研究では、1940年から1976年に膀胱がんの死亡者は0であった（期待値は1.5）。

#### ○文献No.31

Carcinomas of the urinary bladder in a 4-chloro-*o*-toluidine cohort.

Stasik MJ.

Int Arch Occup Environ Health. 1988;60(1):21-4.

（4-クロロ-*o*-トルイジンばく露作業者と膀胱がんに関するコホート研究）

1970年以前に4-クロロ-*o*-トルイジン（4-COT）にばく露された116人の工場労働者を対象コホートした。

このコホートから1967年から1985年の間に8人の膀胱がん患者が診断された。3人が非喫煙者、1人が過去喫煙者、2人が喫煙者、2人が喫煙習慣不明であった。標準化罹患比（SIR）は72.7（95%信頼区間=31.4-143.3）であった。

1970年代以前のばく露レベルが高いと考えられた患者のばく露期間の中央値は14年（最小値1.5年）であり、全期間だと25.5年、潜伏期間は27.5年であった。患者のうち2名は、膀胱がん診断以前に4-COTの急性大量ばく露による出血性膀胱炎で苦しんでいた。

#### ○文献No.34

A mortality survey of men engaged in the manufacture of organic dyes.

Ott MG, Langner RR.

J Occup Med. 1983 Oct;25(10):763-8.

（有機染料製造に従事した男性の死亡率調査研究）

アニリンや*o*-トルイジンなどの芳香族アミンをベースとした有機染料の製造従事者に対して、後ろ向きコホート研究により、これら芳香族ががんの罹患率上昇に寄与するかを明らかにする。

尿路系の悪性腫瘍に関しては、発生は0であった（期待値はヒ素化合物、塩化ビニル、アスベストにばく露されていない群で1.2、ばく露されていた群で0.3）。*o*-トルイジンと膀胱がんの関連について支持する結果ではない。

#### ○文献No.36

Comparative carcinogenicity of o-toluidine hydrochloride and o-nitrosotoluene in F-344 rats.

Hecht SS, El-Bayoumy K, Rivenson A, Fiala E.

Cancer Lett. 1982 May-Jun;16(1):103-8.

(F-344 ラットにおける o-トルイジン塩酸基及び o-ニトロソトルエンの相対的発がんリスク)

o-ニトロソトルイジンは、o-トルイジンより雄の F-344 ラットの膀胱及び肝臓について、強い腫瘍原性を示した。o-トルイジンによる膀胱がん発生は、比較的マイナーな代謝経路により生成される o-ニトロソトルイジンによるところが大きい。N の酸化は膀胱がん発生に役割を果たす。

#### ○文献No.40

Industrial hygiene and status of health of workers engaged in the production of o-toluidine.

Khlebnikova MI, Gladkova EV, Kurenko LT, Pshenitsyn AV, Shalin BM.

Gig Tr Prof Zabol. 1970 Aug;14(8):7-10. Russian.

(o-トルイジン生産における労働衛生の諸問題と労働者の健康状態)

作業環境中の空気については、o-トルイジン、o-n-トルエンの濃度増加がみられた。作業者の何人かに排尿困難、膀胱粘膜には初期の病理学的変化がみられた。乳頭腫も観察された。これらの変化は職業に伴う性質である。乳頭腫をもった労働者の全ては、o-トルイジン、又は p-トルイジンにばく露されていた。

#### ○文献No.41

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.

Sorahan T, Hamilton L, Jackson JR.

Occup Environ Med. 2000 Feb;57(2):106-15.

(ゴム工場向けの化学物質を製造しているある工場の作業従事者の追加コホート研究：とりわけ化学物質 2-メルカプトベンゾチアゾール (MBT)、アニリン、フェニル-β-ナフチルアミン、o-トルイジンに関して)

ウェールズ北部の化学工場の男性労働者 2160 人を対象に、o-トルイジン部門の雇用年数 (0 年、1~4 年、5 年以上) によって膀胱がん死亡、罹患、膀胱がんと良性腫瘍の罹患を検討した。

工場労働者全体の膀胱がんの標準化死亡比 (SMR) は 141 (95%信頼区間=82-225) で有意差なし。膀胱がんの罹患率は標準化リスク比 (SRR) は 107 (95%信頼区間=65-168) で有意差なし。

o-トルイジン部門の労働者の膀胱がん死亡は 3 人 (従事年数 1~4 年が 2 人、5 年以

上が 1 人) で期待値の 0.2 に対して標準化死亡比 (SMR) 1589 で有意。o-トルイジン部門の労働者の膀胱がんの死亡の相対危険度 (RR) は、従事年数 1~4 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、有意ではないが、トレンド検定は  $P = 0.08$  であった。o-トルイジン部門の労働者の膀胱がん罹患の相対危険度 (RR) は、従事年数 1~4 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、それぞれ有意性を示し、トレンド検定でも  $P = 0.002$  であった。

o-トルイジン部門の労働者の膀胱がん及び膀胱良性腫瘍の罹患の相対危険度 (RR) は、従事年数 1~4 年で 3.11 (95%信頼区間=0.43-22.65)、5 年以上で 13.43 (95%信頼区間=1.84-98.06) であり、5 年以上が有意性を示し、トレンド検定で  $P = 0.007$  であった。

#### ○文献No.42

Excess number of bladder cancers in workers exposed to ortho-toluidine and aniline.

Ward E, Carpenter A, Markowitz S, Roberts D, Halperin W.

J Natl Cancer Inst. 1991 Apr 3;83(7):501-6.

(o-トルイジンならびにアニリンにばく露した労働者における膀胱がんの症例過剰)

ニューヨーク州北部の化学工場の労働者 1749 人を対象に後ろ向きコホート研究を行った。1973 年から 1988 年までの期間で 13 人の膀胱がん患者が確認された。うち 7 人がばく露が明らかな群、4 人がばく露の可能性のある群、2 人が恐らくばく露されていない群に属していた。

膀胱がんの標準化罹患率 (SIR) は、ばく露が明らかな群で 6.48 (90%信頼区間=3.04-12.27) であった。ばく露が明らかな群をばく露期間別に解析すると、5 年以下では膀胱がんの発生なし、5~9.9 年で 1 人発生、標準化罹患率 (SIR) 8.8 (90%信頼区間=0.45-41.7)、10 年以上で 6 人発生、標準化罹患率 (SIR) 27.2 (90%信頼区間=11.8-53.7) であり、トレンド検定で  $P < 0.001$  で有意であった。

ばく露が明らかな群で、ばく露部門に最初に雇用された時からの期間別に解析すると、10 年未満では膀胱がんの発生なし、10~20 年で 1 人発生、標準化罹患率 (SIR) 2.03 (90%信頼区間=0.10-9.64)、20 年以上で 6 人発生、標準化罹患率 (SIR) 16.4 (90%信頼区間=7.13-32.3) であった。

#### ○文献No.43

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.

Rubino GF, Scansetti G, Piolatto G, Pira E.

Environ Res. 1982 Apr;27(2):241-54.

(芳香族アミン類の発がん作用: 男性に膀胱がんを誘発する際の o-トルイジンならびに 4,4'-メチレンビス(2-メチルアニリン)の役割に関する研究)

1922年から1970年までの間に少なくとも1か月以上雇用された染料工場(イタリア北部トリノ県)の男性労働者919人を対象に後ろ向きコホート研究を行った。

労働者全体の膀胱がんの発生数は36人で、観察値/期待値は29.27 ( $P<0.001$ )であった。膀胱がんの発生を最初のばく露からの期間別に評価すると、10年までは発生はなし、11~20年で発生8人、観察値/期待値21.62 ( $P<0.001$ )、21年以上で発生28人、観察値/期待値36.84 ( $P<0.001$ )であった。ばく露期間別の評価では、10年以下は発生8人、観察値/期待値12.50 ( $P<0.001$ )、11~20年で発生13人、観察値/期待値34.21 ( $P<0.001$ )、21年以上で発生15人、観察値/期待値71.43 ( $P<0.001$ )であった。

o-トルイジンの製造又は原料として取り扱っていた部門の膀胱がん死亡は5人、観察値/期待値62.50 ( $P<0.001$ )であり、潜伏期間は平均27.4年であった。

## 2 文献レビュー結果のまとめ

### (1) ばく露濃度(量)と膀胱がん発症との関係

### (2) ばく露期間について

【資料4】参照。

### (3) 潜伏期間、発症時の年齢について

業務によるo-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、Stasik (1988)、Wardら(1991)、Markowitzら(2004)、Rubinoら(1982)が報告している。

ア Stasik (1988)は、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、最小値17年、最大値38年、中央値27.5年となっている。

また、膀胱がん診断時の年齢については、最小値58歳、最大値78歳、中央値64歳となっている。

イ Wardら(1991)が報告したばく露が明らかな群の膀胱がん症例(7人)の潜伏期間は、10年未満なし、10~20年1人、標準化罹患率(SIR)2.03(90%信頼区間=0.10-9.64)、20年以上6人、標準化罹患率(SIR)16.4(90%信頼区間=7.13-32.3)となっている。

また、7人の膀胱がん診断時の年齢は、40歳代1人、50歳代3人、60歳代2人、70歳代1人となっている(最小値43歳、最大値71歳)。

ウ Markowitzら(2004)が報告したばく露が明らかな群の膀胱がん症例(11人)の潜伏期間はすべて20年以上(最小値21年、最大値44年)となっている。

また、11人の膀胱がん診断時の年齢は、40歳代1人、50歳代3人、60歳代2人、70歳代1人となっている(最小値43歳、最大値73歳)。

エ Rubinoら(1982)が報告した膀胱がん死亡5人については、10~20年1人(12年)、20年以上4人(最小値21年、最大値40年)となっている。

また、5人の死亡時の年齢は、50歳代2人、60歳代3人となっている(最小値54歳、最大値64歳)

#### オ 小括

業務による  $\alpha$ -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、報告した文献によると、潜伏期間 20 年以上の発症が有意であるが、20 年未満の症例も報告されていることから、 $\alpha$ -トルイジンのばく露開始から 10 年以上経過した後、膀胱がんが発症するものと考えることができる。

また、膀胱がん発症時の年齢をみると、40 歳代、50 歳代の若年層での発症が少なくないところである。

#### (4) 喫煙の影響

Ward ら (1991) らのコホート調査では、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く、検証可能な数字であったと報告している。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、 $\alpha$ -トルイジンと喫煙の影響をそれぞれ、リスク評価することは困難であり、膀胱がんの発症には  $\alpha$ -トルイジンと喫煙が相乗的又は相加的に影響している可能性が認められる。