

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 14 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22406018

研究課題名(和文)石綿曝露の職種別健康影響

研究課題名(英文)Health effects of asbestos exposure with special reference to job type

研究代表者

矢野 栄二 (YANO, Eiji)

帝京大学・大学院公衆衛生学研究科・教授

研究者番号：50114690

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,100,000円、(間接経費) 4,530,000円

研究成果の概要(和文)：クリソタイル石綿のみを用いている中国石綿繊維工場において、37年間の前向きコホート研究を行なった。石綿作業者の年齢と喫煙状態で調整した全死亡、全がん死、肺がん死、呼吸器疾患死のハザード比はそれぞれ、2.05 (95%信頼区間：1.56,2.68)、1.89(1.25,2.87)、3.31(1.60,6.87)、3.23(1.68,6.22)であった。この工場の41例の男性肺がんについて行ったコホート内症例対照研究で石綿曝露と喫煙は相乗的に肺がんを発生させることが示された。また中国のクリソタイル石綿鉱山労働者コホートでも肺がん死と非悪性呼吸器疾患死のリスクが有意に高かった。

研究成果の概要(英文)：A cohort study for 37 years follow-up was undertaken in an asbestos textile plant in China, where only chrysotile had been used. Cox proportional hazard ratio (HR) of cause-specific mortality was estimated, while taking into account age, smoking, and asbestos exposure level. In asbestos workers, HRs for mortality by all causes, all cancers, lung cancer, and respiratory diseases were 2.05 (95% CI:1.56 to 2.68), 1.89 (1.25 to 2.87), 3.31(1.60 to 6.87), and 3.23 (1.68 to 6.22), respectively. By a case-control study within a cohort in the same plant, we found 5 times elevation of the incidence of lung cancer among high exposed non-smoking workers but it was 3 times for smokers with low asbestos exposure. However, it elevated to more than 10 times when workers smoke and exposed to high level of asbestos, suggesting the synergistic effects of the two for lung cancer. Also in a chrysotile miners cohort in China, mortality by lung cancer and non-malignant pulmonary diseases were elevated.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：石綿 肺がん 喫煙 死因別死亡率 疫学研究 クリソタイル アンフィボール 石綿鉱山

1. 研究開始当初の背景

石綿の健康影響について特にそのメカニズムに着目して実験研究を行ってきたが、化学発がん物質の場合と異なり石綿等鉱物繊維の発がん性は *in vitro* の研究結果が実際の非曝露者の発がんと対応するという根拠が得られなかった。そこで1990年代からは石綿の健康影響研究の中心を実験から疫学調査に移し、中国の研究グループとともに重慶市の石綿工場を調査を行ってきた。

この工場で当初行った調査は以下の3点である。作業環境の調査、作業者の死亡原因についての疫学調査、中皮腫症例の肺組織解析。まずの作業環境の調査では、日本作業環境測定協会の協力を得て、3回にわたり、石綿繊維濃度と総粉じんの重量濃度の平行測定を作業工程ごとに、作業場および作業者の個人曝露について行った。従来の欧米の疫学調査では、作業環境中の粉じん重量濃度を石綿繊維濃度に換算するという方法によって曝露評価していたが、石綿の重量濃度と繊維数濃度の平行測定の結果からは、健康影響に直接関係する繊維数曝露評価のために広く行われてきた前者による、今日標準とされる後者の推計は不可能なことが示された。

の疫学調査では、1972年時点で1年以上働いていた男性作業員の固定コホートを、曝露石綿濃度別に追跡調査し、当初1996年までの25年間の解析結果を発表した。この研究では同じ工場内の死因分析で原料工程や繊維工程の高曝露作業者は、石綿セメントや事務室の低曝露者に比し、全死亡、呼吸器疾患死亡、肺がん死亡のいずれも有意に増加していた。

この工場では工場敷地内に職員が家族と共に居住し、子供も含めた家族の石綿曝露も深刻であったが、工場内宿舎に住んでいた社員の家族であった若い工員に悪性中皮腫症例を発見した。そこでその肺組織を入手し、詳細な解析を行った。

2. 研究の目的

以上のような研究経過があり、石綿の発がん性はすでに明らかにされたと考えるが、未だ学術上決着のついていない問題が3点あり、その解明が本研究の目的である。

(1) Amphibole Hypothesis

石綿の危険性はもっぱらクロシドライトやトレモライトなどのアンフィボール石綿であり、クリソタイル石綿は比較的安全とする考えである。そこで専らクリソタイル石綿を取り扱っている上記中国工場、それぞれの作業環境中の石綿種別濃度の計測を行い、それとともにそこにおけるがんの発生を対比させることは、この問題の解決に有用である。

(2) Chrysotile/Tremolite Paradox

同工場で発生した中皮腫症例の検討におい

て肺内石綿繊維の種別の解析をしたところ、作業環境中と肺組織内の繊維については前者ではトレモライト(アンフィボール石綿の一種)繊維は極めて少ないが、逆に肺組織内ではほとんどがトレモライト繊維であり、クリソタイル繊維は例外的にしか認められなかった。こうした逆転はすでに多くの研究で報告されているところであるが、その原因は未だ明らかでない。既にこれについては共同研究者間の議論の結果、作業場での浮遊、気道末梢までの到達、気道排泄性、酸性化したホルマリンでの溶出の4つレベルでの繊維種選別の結果によるとの説明を考え、論文で列挙した。そこでそれをさらに明らかにするために、工場内の石綿のサイズと種別についての詳細な解析が有効である。

(3) Textile Mystery

クリソタイルを産出する鉱山労働者に比べ、同じその石綿を原料として繊維製品などを作る紡績・織布(Textile)工場で曝露する作業者に、より多くがんが発生しているという、カナダと米国、英国からの報告がある。このことが中国の石綿鉱山と工場の組み合わせでも成立するか否かを検証する必要がある。

3. 研究の方法

(1) 調査対象の石綿工場

調査対象である重慶石綿工廠は重慶市内、揚子江の川岸に立地し、原料や製品の搬入出に船舶を利用する目的で1940年に創業された。その後1970年代初頭から華西医科大学の共同研究者らによって調査が開始されたが、1990年代に同大学(その後四川大学に編入)と帝京大学が共同研究を開始し、特に1996年に交流協定を締結したことにより、最近では両大学が共同して追跡調査を行っている。同工場における調査の内容は、毎年の生産出荷状況、就労者数の変動、搬入石綿の種類とその原産地、生産設備の大規模の改変等である。また4年ごとに各工程での作業場の粉じん濃度の測定がなされていたが、総粉じん濃度であり、石綿繊維濃度とは大きく異なっていた。同工場では1980年代に局所換気装置など大幅な環境管理設備の改善が行われたが、実は90年代から実質これらは使用されず、廃棄処理施設は倉庫に転用されていて、機能していない。

石綿作業者については、附属の医院を通じた疾病状況、自覚症状や呼吸器症状、呼吸機能の定期的な検査、および死亡原因の記録が行われてきた。死亡原因の解析はこの資料に基づいて確認した。同工場は1時期は1200人の従業員を抱えたが中国の他の多くの古い企業がそうであるように、工場敷地内に職員が家族と共に居住し、風呂なども共同で利

用している。また退職後も多くが工場住宅に居住するため、退職後の追跡健康調査も比較的容易である。なお近年世界的に石綿に対する健康影響の懸念が広がっているが、日本や欧米での生産中止を受けて、一次は逆に輸出が増え、また近年は作業効率の改善で、従業員を減らしつつ採算を維持し、操業を続けてきた。需要の変動による部門毎の生産の消長はあるが、現場作業員については部門間の異動はほとんど無い。

(2) 曝露評価(工程毎種別、サイズ別の石綿繊維数濃度および重量濃度との対比)

試料採取

この工場には原料、梳綿、製糸、織布、スレート、ゴム、摩擦材の工程があるが、測定の基礎とすべくそれぞれの作業場の平面図を作成し機械の配置、典型的な作業員の立ち位置と作業内容はすでに調査した。これらの各工程において、その後の変化を確認した上、わが国の作業環境測定の実施基準に従った場所、方法により以下の試料を集めた。

- a. 使用する石綿およびその他の原材料
- b. 作業環境雰囲気をローボリュームサンプラーでメンブランフィルターを用い捕集
- c. 作業員が吸入する空気を作業員が装着したパーソナルサンプラーで捕集(各工程3人)

繊維種別繊維濃度計測

それぞれにおいてWHOが規定する繊維長5 μ m超、幅3 μ m未満、アスペクト比3:1以上の繊維を、偏光顕微鏡により、試料を浸液を用いて分散染色分析法(NIOSH Method 9002)でトレモライト、白石綿(クリソタイル)、その他の石綿繊維、その他の繊維に分けて定量的に測定した。

粉じん濃度計測

一方、平行捕集したフィルターはその前後重量の測定とパーソナルサンプラーの流量から粉塵重量濃度を求めた。

電子顕微鏡による繊維種別の詳細な同定とサイズ分布の検討

環境測定の際に同時に採取した電子顕微鏡解析用試料について、半導体X線検出器(EDX)を装着した透過型電子顕微鏡により撮影し、クリソタイルとトレモライトの比率を詳細に調べた。これにより偏光顕微鏡による繊維種比率の測定結果を確認すると共に、石綿種別ごとのサイズ分布の差異を原料、作業環境、および作業員の吸入レベルで比較した。

(3) 影響評価

コホート研究の観察期間延長

観察作業員の高齢化のために急速に死亡者が増加している。このことはデータの精度向上につながるため、研究期間最後まで死亡原因データの収集を続ける予定であるが、当初

観察を開始した男性固定コホートについては、2008年末までの37年間の追跡の時点で一応の結果をとりまとめた。このコホートの死亡者については工場附属病院の診療録や会社の人事記録から詳細な死亡原因の確定、非死亡者については生存の確認作業を行った。さらに女性作業員の固定コホートや男女の動的コホートについての解析も進めている。

コホート内症例対照研究

調査対象作業員集団として、1972年1月1日時点で1年間以上の男性在籍者を固定コホートとしてすでに解析を行ったが、今回はその後5年間の追跡結果を加え、肺癌1症例につき5例の対照群を年齢と就業期間をマッチングさせてコホート内症例対照研究を行った。解析は条件付きロジスティック回帰分析を用い、工程間の肺がん発生の差および喫煙状態の影響を示した。

石綿(クリソタイル)鉱山での調査

中国最大のクリソタイル鉱山での調査を中国人連携研究者に依頼した。同鉱山は外国人立ち入り禁止であり、また曝露状況を標準的な石綿繊維本数で測ることができず、粉じん暴露量の重量濃度しかないという制約があるが、特にTextile mystery解明のために間接的に関わった。

(4) 解析

各コホート毎の総死亡、呼吸器疾患死亡、がん死亡、肺がん死亡について年齢、喫煙状態を調整した上、作業工程との関係を生存曲線により解析した。

4. 研究成果

(1) 37年間のコホート調査

クリソタイル石綿の曝露による死亡リスクについて、37年間の前向きコホート研究を行なった。577人の石綿作業員と435人の対照群作業員を1972年から2008年まで観察した。追跡率はそれぞれ93%と77%であった。死亡率は観察人年で求めた。年齢、喫煙、石綿曝露レベルを考慮したハザード比を求めためCox比例ハザードモデルが用いられた。石綿コホートでは259例(45%)の死亡が観察され、うち96例は全がん死亡であった。肺がん(53例)と非悪性呼吸器疾患(81例)が主要な原因別死因で、それらは対照群ではそれぞれ9例と11例であった。石綿作業員の年齢と喫煙状態で調整した全死因と全がん死のハザード比はそれぞれ、2.05(95%信頼区間(CI):(1.56,2.68)と1.89(1.25,2.87)であった。石綿作業員の肺がんと呼吸器疾患のリスクはハザード比でそれぞれ3.31(1.60,6.87)と3.23(1.68,6.22)と対照群の3倍以上であった。喫煙者も非喫煙者でも石綿曝露レベルと肺がん死の間には明らかな量反応関係が認められた。

以上、この前向き研究で得られたデータが

ら、喫煙の影響を考慮しても、特に肺がんと非悪性呼吸器疾患による死亡の増加が石綿曝露に関係していることが明確に示された。

(2) コホート内症例対照研究

クリソタイル石綿曝露と肺がんリスクの関係を確証し、喫煙と石綿曝露の相互作用を示すために行われた研究である。

1139 人の石綿作業員についての症例対照研究で 2001 年に 41 人の男性肺がん患者が同定され、各症例に+5 歳で年齢をマッチさせた対照 5 人が選ばれた。作業員の 7 つの作業工程を高曝露、中等度曝露、低曝露の 3 群に分け、条件付きロジスティック分析で曝露レベルごとの肺がんのオッズ比を求めた。喫煙と曝露開始年齢/曝露期間を共変量/交絡因子として取り扱った。石綿曝露と喫煙の肺がんに対する複合作用を条件付きロジスティックモデルで解析した。

症例の 54%が高曝露で 24%が低曝露であったのに対し、対照はそれぞれ 24%と 44%であった。症例の 90%が喫煙者で対照の 73%より多かった。高曝露群の肺がんの調整オッズ比(95%信頼区間)は 3.66(1.61, 8.29)で、中等度曝露者ではわずかに上昇していた(1.25(0.47, 3.31))。喫煙は肺がんリスクに関係していた(3.33(1.10, 10.08))。低石綿曝露の非喫煙者に対し高曝露の喫煙者のオッズ比は 10.39(1.34, 82.45)で、高石綿曝露の非喫煙者では 5.23(0.50, 54.58)であった。

これらの結果はクリソタイル石綿曝露と肺がんリスクの強い関連性を確定するとともに、石綿曝露と喫煙の相互作用が相加作用以上であることを支持するものであった。

(3) 石綿鉱山における研究

中国の石綿鉱山労働者の死因別死亡率についての研究は少ない。本研究では石綿曝露と死因別死亡率の関係を調べるため最大のクリソタイル鉱山の作業員コホートを観察した。

コホートは 1539 人の男性労働者からなり 1981 年から 2006 年まで観察した。作業と喫煙歴についての情報は人事記録と本人から聴取した。死亡年月と死因は病院記録で確認した。作業員は採掘粉碎(鉱夫)群と対照(直接の曝露のない)群のふたつに分けた。作業場の最近の石綿曝露量測定では 12 から 197mg/m³の範囲であった。アンフィボールの混在は極めて少なかった。競合リスクを考慮した Cox 比例ハザードモデルを用い、石綿曝露による死因別死亡のハザード比(鉱夫対対照)を求めた。加えて全国死亡率に対しての標準化死亡率(SMR)も計算した。

その結果、対照群に比べ鉱夫群では取り上げた全ての死因、特に肺がんの死亡率が高かった。鉱夫の肺がんと非悪性呼吸器疾患による死亡の SMR(95%信頼区間)はそれぞれ 4.71(3.57, 6.21)と 3.53(2.78, 4.48)であった。対照群の全死因、肺がん、全がんの死亡率は全国値と同様であったが、呼吸器疾患による死亡率は高かった。喫煙と年齢を調整す

ると石綿曝露は肺がんで 4.6 倍、全がんと呼吸器疾患で 3 倍以上の死亡リスクと関係していた。最も高い SMR を示したのは喫煙をする鉱夫であった。

この結果および石綿繊維工場における疫学研究の結果はクリソタイル石綿への曝露に関係して、肺がんと呼吸器疾患による死因別過剰死亡があることを示しており、Amphibole Hypothesis に対する強い反証となるものと考えられ、さらに現在進行中の作業工程ごとの石綿繊維種、サイズ別濃度分布の解析結果を得て確証することになるとと思われる。なお鉱山での結果は明確な Textile Mystery を示すものとはならなかった。今後繊維濃度による曝露測定を粘り強く働きかけていく予定である。

(4) 作業工程別石綿繊維種別サイズの分析

この研究については現在計測が全て終わり、結果の解析を行っている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 9 件)

1. Wang X, Lin S, Yu I, Qiu H, Lan Y, Yano E. Cause-specific mortality in a Chinese chrysotile textile worker cohort. *Cancer Sci*. 査読有、2013 Feb;104(2):245-9. doi: 10.1111/cas.12060.
2. 矢野栄二 粉じんや石綿の健康影響についての衛生学的研究 日本衛生学雑誌査読無 2013. 68 巻 suppl. S98-99.
3. Lin S, Wang X, Yu IT, Yano E, Courtice M, Qiu H, Wang M. Cause-specific mortality in relation to chrysotile-asbestos exposure in a Chinese cohort. *J Thorac Oncol*. 査読有、2012 Jul;7(7):1109-14. doi:10.1097/JTO.0b013e3182519a60.
4. Wang X, Yano E, Qiu H, Yu I, Courtice MN, Tse LA, Lin S, Wang M. A 37-year observation of mortality in Chinese chrysotile asbestos workers. *Thorax*. 査読有、2012 Feb;67(2):106-10. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200169.
5. Wang XR, Yu IT, Qiu H, Wang MZ, Lan YJ, Tse LY, Yano E, Christiani DC. Cancer mortality among Chinese chrysotile asbestos textile workers. *Lung Cancer*. 査読有、2012 Feb;75(2):151-5. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.06.013.
6. Wang X, Lin S, Yano E, Qiu H, Yu IT, Tse L, Lan Y, Wang M. Mortality in a Chinese chrysotile miner cohort. *Int Arch Occup Environ Health*. 査読有、2012 May;85(4):405-12. doi: 10.1007/s00420-011-0685-9.
7. 矢野栄二 中国のアスベスト製品製造工

場の調査結果から. 労働衛生工学 査読無 51:69-72, 2012

8. Yano E, Wang X, Wang M, Qiu H, Wang Z. Lung cancer mortality from exposure to chrysotile asbestos and smoking: a case-control study within a cohort in China. Occup Environ Med. 査読有、2010 Dec;67(12):867-71. doi: 10.1136/oem.2009.051615.
9. Wang X, Wang M, Qiu H, Yu I, Yano E. Longitudinal changes in pulmonary function of asbestos workers. J Occup Health. 査読有、2010;52(5):272-7. https://www.jstage.jst.go.jp/article/joh/52/5/52_L10062/_pdf

〔学会発表〕(計 3 件)

1. 矢野栄二 粉じんや石綿の健康影響についての衛生学的研究 衛生学会賞受賞講演 第 83 回日本衛生学会学術総会 2013 年 3 月 26 日 金沢
2. 矢野栄二 疫学から見たアスベスト関連疾患ー中国における調査からー 第 60 回日本職業・災害医学会学術大会 シンポジウム 18 アスベストによる健康障害 ー過去、現在、未来ー 2012 年 12 月 3 日 大阪
3. 矢野栄二 中国のアスベスト製品製造工場の調査結果から 第 51 回日本労働衛生工学会 繊維状物質研究協議会共同セミナー 2011 年 11 月 16 日 宇都宮

6. 研究組織

(1)研究代表者

矢野 栄二 (YANO Eiji)
帝京大学・大学院公衆衛生学研究科・教授
研究者番号：50114690

(2)連携研究者

神山 宣彦 (KOHYAMA Nobuhiko)
東洋大学・経済学部・教授
研究者番号：80133643

(3)研究協力者

王 晓蓉 (WANG Xiaorong)
香港中文大学・公共衛生学院・准教授
研究者番号：