

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 30 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25293154

研究課題名(和文)石綿鉱山と石綿工場における疫学調査

研究課題名(英文)Epidemiological study comparing an asbestos mine and an asbestos textile plant

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) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：石綿発がんに関連した論点を整理した。まず石綿の発がんはもっぱらアンフィボールとする、Amphibole Hypothesisは、肺がんでは成立しないと考えられた。第2に作業環境中と肺組織内での石綿繊維種が逆転するChrysotile/Tremolite Paradoxについては、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つの説明が考えられた。第3の鉱山労働者に比べ、その石綿を原料とする紡績・織布工場作業者のがんが多いという、Textile Mysteryは石綿曝露評価を粉塵重量濃度から繊維本数濃度へ換算したことが影響している可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：Three major issues in relation with asbestos carcinogenicity were discussed. Finding many lung cancer cases in a chrysotile dominant plant, Amphibole Hypothesis does not seem to stand at least for lung cancer. The paradoxical difference for the chrysotile/tremolite ratio between work environment and lung tissue may be related to different aerodynamic property, clearance mechanism of lung, and labile nature of chrysotile both in the formalin bath and in the lung tissue. Textile Mystery or difference of cancer incidence between the asbestos mine and asbestos textile plant at the same level of exposure may be explained by the inappropriate conversion of mass particle concentration to fiber concentration.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：石綿 クリソタイル アンフィボール トレモライト 肺がん 疫学 石綿鉱山 繊維濃度

## 1. 研究開始当初の背景

研究代表者は 1970 年代初頭華西医科大学 (成都市、後に四川大学に編入) の研究グループが開始したアスベスト製品製造工場 (重慶石綿工場) における調査に 1990 年代半ばより加わり、以後共同で環境調査及び疫学研究を行っている。同工場は重慶市内南部の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 年に創業されたものである。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、華西医科大学により 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。しかし測定していたのは総粉じん濃度であって繊維数濃度ではなかった。また同工場では 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、今も全く機能していない。同工場には 1 時期 1200 人の従業員がい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、昼休みは職員住宅に帰って家族と一緒に昼食であり、風呂なども家族が共同で利用している。しかし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は比較的容易であったが、近年状況は急速に変化してきている。なお日本や欧米での石綿製品生産中止を受けて一時は逆に輸出が増え、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ている。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という。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は以下の 3 点

(1) 「白石綿は青石綿ほど発がん性がない」という Amphibole Hypothesis の当否を、肺がんと胸膜中皮腫にわけ、喫煙の影響も考慮して検証する。

(2) 同じ生産地の石綿に曝露しても、「石綿鉱山より石綿製品工場の方が肺がんの発生率が高い」といわれる Textile Mystery の当否を確認するとともに、業務や工程による石綿繊維の種別とサイズ分布および混在粉じんの差からこの Mystery の原因を解明する。

(3) ほとんど白石綿 (chrysotile) のみに曝露しているにもかかわらず、肺組織中では amphibole 系の tremolite ばかりが観察される Tremolite Paradox の原因を解明する。

本研究により、石綿による発がん機序解明に資するとともに、まだわが国で建築物などに数百万トン残存するという石綿の処理作業等における管理基準の設定と対策指針が明らかになる。

## 3. 研究の方法

研究代表者らが中国側の調査に加わって行ったのは、作業環境の調査、中皮腫症例の肺組織解析、作業員の死亡原因についての疫学調査の 3 点である。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、これまでも 3 回現地での測定を行った。その目的は作業工程ごとの作業場および作業員の曝露石綿繊維濃度、重量粉じん濃度を比較しつつ測定することである。測定に当たってはまず、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を調査した。また測定に並行して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について聞き取り調査も行った。

肺組織の解析では、ニューヨークの鈴木康之介先生に免疫組織学的手法により中皮腫としての確定診断をしていただくとともに、神山宣彦氏の協力を得て肺内石綿繊維の種別の解析をしていただいた。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の石綿曝露濃度別の生存分析から始め、現在まで観察が続いている。

#### 4. 研究成果

従来の大部分の疫学調査で用いられていた石綿の曝露評価は、作業環境中の粉じん重量濃度を計測し、それを石綿繊維数濃度に換算するという方法によっていた。しかし石綿の健康影響は吸入した一定サイズ範囲の石綿繊維数に依存し、繊維総重量には依存しないということは今日専門家の共通認識である。重量濃度に基づいた計測では呼吸器に吸引されないような粗大な繊維の存在に大きく影響され、また非繊維粉じんも測定値に影響するためである。さらに演者らはこの調査で、石綿の繊維数濃度と重量濃度の同時測定を行った結果、後者による前者の推計は不可能なことを示した。

次に作業環境中と肺組織内の繊維の種別を位相差顕微鏡と電子顕微鏡を用いて観察した。その結果作業環境中のトレモライト（アンフィボールの一種）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ず、Chrysotile/Tremolite Paradox の存在が確認された。

同工場の作業管理の状況は極めて劣悪で石綿濃度が極めて高い（ $\sim 10$  繊維/ $m^3$ ）が、それ以前の問題として基本的な作業環境管理がなされていないに等しかった。また同工場でこれまでに見出されている計3例の悪性中皮腫のうちの一例の詳細な解析および作業環境の調査から、工場の作業環境管理の問題に加えて家族への曝露の問題が明らかになった。

なお疫学研究では前向きコホート研究、コホート内症例対照研究の結果、高曝露群では低曝露群に比べ肺がん及び呼吸器疾患で死亡するリスクがはるかに高く、それは喫煙との相乗関係が認められた。

石綿の発がん性については5千を超える研究論文があり広く認識されているが、いまだ研究者間で一致をみない問題も多い。そ

の第一は石綿の種類による発がん性の差で、Amphibole Hypothesis と呼ばれる。石綿の発がん性はもっぱらクロシドライト（青石綿）を含むアンフィボール系石綿によるもので、これまで日本が輸入し使用されてきた石綿の9割以上をしめるクリソタイル（白石綿）のセルペンチン系石綿の発がん性はアンフィボール系のそれよりはるかに低い、あるいはほとんどないという考えである。そこで、クリソタイルだけであれば適正な管理をすることにより、安全に使い続けることができるという主張が生まれた。しかし逆に、石綿は全て強い発がん性を持つとする研究者も多く、学術的対立が規制のあり方にも関係するため両者は激しく対立してきた。さらにこの石綿種による差も悪性中皮腫の場合と喫煙などが関係する肺がんの場合で状況は異なり、さらに意見の分かれるところである。

議論のある第二の点はTextile Mysteryと呼ばれる問題である。同じクリソタイルであって、しかもそれを産出するケベック州の鉱山の作業者に比べ、その石綿を用いて糸や布などを作る石綿繊維工場（米国サウスカロライナ）の作業者のがん発生率をはるかに高かった（Sebastien 1989）。同様のことは英国の研究でも示されており、当初は喫煙率の差や工場のオイルミスト等も原因の候補に考えられたが、決定的な証拠はない。むしろ鉱山での混在粉塵による繊維曝露濃度の過大評価の可能性もある。すなわち特に初期の疫学研究では石綿の繊維数を直接数えるのではなく、捕集空気中の粉じん重量濃度を一定の繊維数濃度に変換して曝露繊維数としていたため、石綿を含む原石からの非繊維粉じんが多く混じる鉱山での石綿繊維数の過大評価が起こった可能性がある。これに加えて浮遊する石綿繊維のサイズ分布も鉱山と工場では異なっている可能性もある。石綿を含めた鉱物繊維の発がん性が繊維サイズに依存するという事は動物実験では

Stanton(1978), Pott(1980)の研究で良く知られており、また古くは南アフリカのクロシドライト鉱山のがん発生率の差が、サイズ分布の差と関連づけて考えられている (Timbrell 1971)。

第三の議論点、「(環境と肺内での) Chrysotile/Tremolite Paradox」は同じ石綿種、同じ工程での問題である。純度の高いクリソタイルに曝露してがんになった作業者の肺組織を調べると、アンフィボール系のトレモライト石綿が見られ、時にそれがクリソタイルよりはるかに多いことが観察されている (Sebastian 1989, Yano 2001)。作業環境と肺組織内での石綿種の濃度比の逆転が起こる原因としては、a. 繊維の種類による空力学的な特性の差と製糸工程の機械的な処理による作業環境中での比率の変化、b. 繊維の形状による作業者の気道内到達範囲の差、c. マクロファージ等による肺組織からの排出速度の差、d. 酸性のホルマリン溶液中での白石綿の選択的溶解、等の機序が考えられる。

以上全体をまとめると、石綿の発がん性に関する疫学的観察結果の解釈においていまだ議論は残るものの、少なくともクリソタイル(白石綿)は無害とするアンフィボール仮説は否定され、すべての石綿は禁止されるべきである。しかし石綿は環境中に残り続けるため、禁止後も古い建築物や廃棄物中の石綿による曝露については注意を払う必要がある。

## 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 4 件)

Courtice MN, Wang X, Lin S, Yu IT, Berman DW, Yano E. Exposure-response estimate for lung cancer and asbestosis in a predominantly chrysotile-exposed Chinese factory cohort. *American Journal of Industrial Medicine*. 59: 369-378, 2016 doi: 10.1002/ajim.22579 (査読あり)

Courtice MN, Berman DW, Yano E, Kohyama N, Wang X. Size- and type-specific exposure assessment of an asbestos products factory in China. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*. 26(1):63-69, 2016 doi: 10.1038/jes.2015.46 (査読あり)

Wang X, Lin S, Yano E, Yu ITS, Courtice M, Lan Y, David C, Christiani DC. Exposure-specific lung cancer risks in Chinese chrysotile textile workers and mining workers. *Lung Cancer*. 85(2): 119-124, 2014 doi: 10.1016/j.lungcan.2014.04.011. (査読あり)

Lin S, Wang X, Yano E, Yu I, Lan Y, Courtice MN, Christiani DC. Exposure to chrysotile mining dust and digestive cancer mortality in a Chinese miner/miller cohort. *Occupational and Environmental Medicine*. 71(5):323-328, 2014 doi: 10.1136/oemed-2013-101360. (査読あり)

〔学会発表〕(計 1 件)

Yano E. Health effects of asbestos -Follow-up survey in a Chinese plant and controversies on asbestos carcinogenicity. Lecture in UP in Manila. 18 May 2015, Manila (Philippines)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

矢野 榮二 (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