

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 15 日現在

機関番号：24601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2016

課題番号：25670323

研究課題名（和文）化学物質取扱い労働者の複合曝露による発癌リスクに関する歴史的コホート研究

研究課題名（英文）Historical cohort study on cancer risk among workers with combined exposure to multiple chemicals

研究代表者

富岡 公子 (Tomioaka, Kimiko)

奈良県立医科大学・医学部・特任准教授

研究者番号：20393259

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：職場環境中には多数の化学物質が存在しているので、労働者の健康リスクは、複数の化学物質の同時曝露（複合曝露）を考慮する必要がある。しかし、化学物質のリスク評価は化学物質ごとに実施されている。本研究は、歴史的コホート研究等によって、化学物質の複合曝露を受けた労働者の発癌リスクを評価し、以下のことを明らかにした。1. 発癌性化学物質は、既知の標的臓器以外の部位の発癌性を高める可能性があるが、発癌性化学物質の複合曝露による発癌リスクには相加的效果や相乗的效果は認められなかった。2. 発癌性化学物質の取扱い歴のない労働者集団では、職場で取扱った化学物質の複合曝露による発癌リスクの上昇は認められなかった。

研究成果の概要（英文）：Because multiple chemicals exist in the workplace environment, the risk assessments for workers are needed to consider co-exposures to multiple chemicals. However, the risk assessments are generally handled on a chemical-by-chemical basis; the risk assessments based on multiple exposures to chemicals have yet to be established. This study was aimed to evaluate the risk for cancer incidence among workers exposed to multiple chemicals by using historical cohort study, nested case-control study, and meta-analysis. The results of this study suggest the following. 1. Carcinogenic chemicals had the potential to cause cancer at site other than established target organ, but multiple exposures to carcinogenic chemicals had neither additive effect nor synergistic effect. 2. Workers without exposure to carcinogenic chemicals did not have an increased risk for cancer incidence associated with multiple exposures to chemicals in workplace.

研究分野：衛生学・公衆衛生学

キーワード：産業保健 疫学 化学物質 リスク・アセスメント 発癌リスク

1. 研究開始当初の背景

(1) 化学物質を取扱う労働者は、ほとんどの場合、複数の化学物質を取扱っているため、健康リスクを評価する際には、複数の化学物質の同時曝露(複合曝露)を考慮する必要がある。しかし、国内外の法制度は、単一の化学物質の評価に基づいており、複合化学物質曝露のリスク評価/見積りの手法は確立されていない。

(2) 最近のラットによる研究で、個々の化学物質が無毒性量では、予期されたように有害影響は観察されなかったが、無毒性量の化学物質の組み合わせ曝露は、生殖器の発達障害や脳伝達物質の再吸収抑制を引き起こしたと報告されている。これらの研究は、複合曝露を考慮しない健康リスクは過小評価されている可能性があることを示唆している。

2. 研究の目的

化学物質の複合曝露による発癌リスクを評価して、化学物質取扱い労働者の健康障害防止対策に役立つ資料を得ることである。

(1) 1つの化学物質製造事業所に在籍していた元労働者を含めた全員を追跡し、歴史的コホート研究およびコホート内症例対照研究によって、化学物質の複合曝露による発癌リスクを評価する。

(2) 発癌性化学物質の複合曝露は、既知の標的臓器あるいはそれ以外の部位の発癌性を高めるのかどうかを、メタ・アナリシスによって検討した。

3. 研究の方法

(1) 歴史歴コホート研究およびコホート内症例対照研究

調査の対象者

1970年から2010年の間に大阪府内のA社に在籍した全従業員(死亡者、退職者を含む)827名を対象候補者とした。対象候補者が生存している場合は本人から、死亡している場合は遺族から、調査への協力の同意が得られた時点で対象者とした。説明と同意については、文書により説明し、文書により同意を受けた。A社では、1953~75年に発癌性物質を製造していたため、発癌性物質の取扱いの有無別に発癌リスクを評価する必要があると考えた。また、女性は就労期間が短い者が多く、改姓や住所地変更のため追跡が困難であったため、解析対象は男性に限定した。つまり、以下のように2群を定義した。

グループA: 発癌性物質を取り扱った男性労働者群。

グループB: 発癌性物質を取り扱っていない男性労働者群。

調査方法

- 1. アンケート調査

調査項目は、生活習慣(喫煙習慣、飲酒習慣)、既往歴、現病歴、かかりつけ医の有無、A社以外の職歴、毛髪染料使用の有無、癌の家族歴、死亡年月日および死因(死亡者のみ)とした。1回目の調査で未提出であった者に対しては、簡易版の質問票を作成した。この簡易版では飲酒習慣、A社以外の職歴、毛髪染料使用の有無、癌の家族歴を割愛した。

- 2. 医療機関調査

主治医への問い合わせに対して同意が得られた者には、その医療機関から対象者の癌罹患に関する情報(診断した時期、診断名、他の部位の癌罹患の有無など)の提供を受けた。カルテの保存期間は5年間のため、医療機関調査は、過去5年以内に医療機関を受診した者に限られた。

- 3. その他の調査

死亡者に対しては、遺族からの同意を得て、医療機関または法務省から死亡診断書入手した(研究目的の死亡診断書の入手に関する法務局の許可を得た)。大阪府がん登録資料の利用申請を行い、患者照会および大阪府民の癌罹患率の情報提供を受けた。

分析方法

- 1. 研究デザイン

グループAは歴史的コホート研究を実施した。日本人男性の発癌リスクを基準とした標準化罹患比(Standardized incidence ratio: SIR)によって評価した。95%信頼区間はポアソン分布に従って算出した。グループBは歴史的コホート研究とコホート内症例対照研究を実施した。歴史的コホート研究の曝露指標はA社における就労年数とした。グループBの中で癌罹患を確認した者は15名と少なかったことに加えて、薬品取扱い履歴のデータ化に多大な労力を要したことから、グループBの発癌リスクを効率よく評価するための解析手法として、歴史的コホート研究によって同定した対象者の中から、癌罹患を確認し、かつA社で発癌性物質を製造していた期間に就労していた2名(職場環境に由来する発癌性物質曝露を受けた可能性がある者)を除外した13名を症例群として、性・年齢(±5歳)・就労時期(±5歳)を症例群に合わせた65名(発癌者1名に対して対照者5名)を対照群としたコホート内症例対照研究(nested case-control study)を行った。曝露指標は薬品取扱い履歴に基づいた複合曝露指標を用いた。

- 2. 薬品取扱い履歴のデータ化

会社から提供を受けた薬品取扱い履歴(紙ベース)から抽出した2000年までの薬品名、取扱期間のデータを基に、取り扱った薬品の種類の総数、薬品を取り扱った期間の総

月数（取り扱った各薬品の取扱期間を合計した月数）、LD₅₀の値が示された薬品の総月数、重みづけを行った薬品取扱指標、発癌性を示唆するデータが存在する薬品に限定した総月数を算出した。

- 3. 重みづけを行った薬品取扱指標
LD₅₀の報告は423物質に認められたが、そのうちラット経口LD₅₀の値が明記されていたのは411物質であり、この411物質を重みづけの対象薬品とした。重みづけの方法は、各薬品の取扱期間の総月数にLD₅₀の値を重みづけした値である。具体的には、ラット経口1000 mg/kgを基準（=1.0）として、LD₅₀ = X mg/kgのXの逆数（1000/X）を重みづけ指数として用いた。各薬品の取り扱い総月数に重みづけ指数を掛け合わせると『LD₅₀重みづけ薬品取扱指標』となる。

- 4. 発癌性を示唆するデータが存在する薬品に限定した総月数

(A) ~ (D)のいずれかに該当すれば『発癌性を示唆するデータが存在する薬品』と定義した。

(A) 発癌性のGHS分類が区分1又は2

(B) 化管法指定化学物質指定基準の発癌性クラスが1又は2

(C) ACGIH、IARC、日本産業衛生学会のいずれかで「人に対して発癌性がある～疑いが強い」のランクが付与されている場合

(D) 会社から提供を受けた薬品情報、および公表されている薬品情報から、発癌性のNOAELあり、変異原性の陽性データあり（Ames試験、染色体異常試験、in vivo小核試験のいずれかで陽性データあり）のいずれかを確認した場合

対象者78名の薬品取り扱い履歴のデータ化の結果は、以下の通りである。

・全員の取扱薬品について寄せ集めた総数：合計5064物質

・5064物質について、CAS番号を調べて同一物質の同定を行い、1864物質に限定した（ただし、薬品の社内慣用名、薬品名書き誤りが理由でCAS番号不明の薬品が存在している）

1864物質の発癌性の情報は、以下の通りである。

・(A) ~ (C)のいずれかに該当：32物質

□NOAELの報告あり：65物質

□Ames試験の報告あり：75物質（うち、陽性データは18物質）

□染色体異常試験の報告あり：72物質（うち、陽性データは39物質）

□in vivo小核試験の報告あり：48物質（うち、陽性データは18物質）

最終的に、(A) ~ (D)のいずれかに該当し『発癌性を示唆するデータが存在する薬品』

と判定した薬品は116物質となった。これら116物質に限定して、各薬品の取扱期間を合計した月数を『発癌性を示唆するデータが存在する薬品に限定した総月数』と定義した。

(2)メタ・アナリシス

我々の研究によって、ベンジジン、ナフトルアミンなどの発癌性芳香族アミン類（以下、芳香族アミンとする）による肺への発癌性が示唆されたので、芳香族アミン曝露作業者の肺癌リスクを報告している歴史的コホート研究を収集し、報告されている95%信頼区間に基づいて標準誤差を算出し、ランダム効果モデルを用いてまとめ値（Pooled risk estimate）を求めた。曝露指標は職業性の芳香族アミン曝露（必須）および肺への発癌性を有する化学物質（例：クロム、石綿、ヒ素、ビスクロロメチルエーテル）とした。

4. 研究成果

(1)歴史歴コホート研究

解析対象者の概要

対象候補者827名のうち、アンケートおよび同意書が提出されたのは604名（73.0%）であった。女性79名を除外した525名（グループAは224名、グループBは301名）を解析対象とした。

SIR評価

- 1. グループA（発癌性物質を取り扱った男性労働者群）の結果
芳香族アミン曝露を受けた224名の結果を示す。全癌のSIRは1.58（95%信頼区間：1.26-1.98）であった。部位別にみると、有意なSIRの上昇を認められたのは、肺癌（SIR=2.58、95%信頼区間：1.53-4.07）と膀胱癌（4.70、1.89-9.67）であった。肺癌と膀胱癌に関しては、発癌性物質製造期間中の就労年数と喫煙曝露（Brinkman指数）別にSIRを評価した。その結果、就労年数に関しては、肺癌は長期群（8年以上）において（SIR=3.31、95%CI=1.85-5.45）、膀胱癌は短期群（5.58、1.15-16.30）と長期群（4.20、1.14-10.76）において、有意なリスク上昇を認めた。喫煙曝露に関しては、肺癌は高曝露群（指数500以上）において（SIR=3.29、95%CI=1.70-5.75）、膀胱癌は低曝露群（7.22、23.4-16.85）において、有意なリスク上昇を認めた。

A社では、膀胱癌を引き起こす芳香族アミンだけでなく、肺癌を引き起こすビスクロロメチルエーテル曝露も存在したので、発癌性化学物質の複合曝露による発癌リスクを評価することを目的に、芳香族アミンのみの単独曝露群（128名）と、芳香族アミンとビスクロロメチルエーテルの複合曝露群（96名）で、膀胱癌と肺癌のSIRを検討した。その結果、肺癌のSIRは単独曝露群では2.29（95%CI=1.05-4.35）、複合曝露群では2.94（1.34-5.58）と両群において有意なリスク

上昇を認めた。一方、膀胱癌は、単独曝露群のみ有意なリスク上昇を認めた (SIR=7.29、95%CI=2.67-15.86)。

-2. グループ B (発癌性物質を取り扱っていない男性労働者群) の結果

A. 全体の SIR

全癌の SIR は 1.16 (95%信頼区間:0.65-1.91) であり、95%信頼区間が 1.0 をまたいでいるため、この高さには有意差が認められなかった。部位別にみると、SIR が 2.0 を超えた部位は、口腔・咽頭、肺、前立腺、膀胱、甲状腺であったが、有意な SIR の上昇を認めた部位はなかった。

B. 就労年数別 SIR

全癌の SIR は、短期群 (13 年未満) で 0.66 (95%信頼区間:0.14-1.94) 中期群 (13-21 年) で 2.32 (0.63-5.95) 長期群 (22 年以上) で 1.19 (0.51-2.35) であり、いずれの就労期間群においても、有意な SIR の上昇を認めなかった。部位別にみても、いずれの就労期間群においても、有意な SIR の上昇を認めなかった。

C. 喫煙曝露 (Brinkman 指数) 別 SIR

全癌の SIR は、低曝露群 (200 未満) で 0.66 (95%信頼区間:0.14-1.94) 高曝露群 (200 以上) で 1.19 (0.51-2.35) であり、いずれの曝露群においても、有意な SIR の上昇を認めなかった。部位別にみると、高曝露群で有意な SIR の上昇を認めたのは、前立腺癌 (SIR=8.30、95%信頼区間:1.00-29.99) であった。肺癌の SIR は高曝露群で 3.16 と高かったが、有意な上昇ではなかった。

(2) コホート内症例対照研究 (グループ B における薬品取扱い履歴に基づいた複合曝露と発癌リスクとの関係)

基本属性に関する 2 群間比較

評価した基本属性 (就労時年齢、就労年数、および Brinkman 指数) に関して、t 検定によって平均値を比較した結果、症例群と対照群との間に有意差は認められなかった。

評価指標に関する 2 群間比較

単変量解析 (t 検定による平均値の差の検定、およびマン・ホイットニーの検定による中央値の差の検定) の結果、いずれの指標に関しても、症例群と対照群との間に有意差は認められなかった。多変量解析 (Cox 回帰による条件付きオッズ比) の結果を表に示す。解析対象者 78 名を各指標について 3 分位に分類し、各指標の下位 3 分位の群を基準 (オッズ比=1.00) とした、中位 3 分位と上位 3 分位の発癌 (癌罹患) に対するリスクを、就職時年齢とたばこ指数を考慮した調整オッズ比を用いて評価した。調整オッズ比についても、いずれの指標に関しても、発癌リスクと関連がみられなかった。

表 2. 評価指標と発癌リスク (癌罹患) との関連 (Cox 回帰による条件付きオッズ比)

評価指標	調整オッズ比* (95%CI)
取り扱った薬品の種類の総数	
中位3分位	0.99 (0.20 - 5.00)
上位3分位	0.59 (0.10 - 3.42)
薬品を取り扱った期間の総月数	
中位3分位	1.54 (0.30 - 7.81)
上位3分位	0.57 (0.10 - 3.24)
LD ₅₀ の値が示された薬品の総月数	
中位3分位	1.14 (0.18 - 7.20)
上位3分位	0.97 (0.16 - 5.79)
重みづけを行った薬品取扱指標	
中位3分位	1.00 (0.16 - 6.41)
上位3分位	1.10 (0.18 - 6.72)
発がん性を示唆するデータが存在する薬品に限定した総月数	
中位3分位	1.14 (0.18 - 7.20)
上位3分位	0.97 (0.16 - 5.79)

基準は各指標の下位 3 分位の群。
*就職時年齢とたばこ指数を調整。

(3) メタ・アナリシス

データベース検索およびハンドサーチにより 460 本の論文を抽出した。最終的に 23 の歴史的コホート研究を採択した。23 の研究の肺癌リスクのまとめ値 (pooled risk estimate) は 1.28 (95%信頼区間=1.14-1.43) となり、芳香族アミン曝露作業者の肺癌リスクの有意な上昇が確認された。23 の研究のうち、肺への発癌性をもつ化学物質、すなわち、クロム、石綿、ヒ素、ビスクロロメチルエーテルの少なくとも 1 つの職業性曝露が確認された論文は 7 つであった。これら 7 つのコホートを『芳香族アミンと肺への発癌性をもつ化学物質との複合曝露があった労働者群』とし、残り 16 のコホートを『芳香族アミンの単独曝露群』としたサブグループ解析を行った。その結果、肺癌リスクのまとめ値 (pooled risk estimate) は複合曝露群で 1.37 (95%信頼区間 = 1.11-1.68)、単独曝露群で 1.28 (95%信頼区間=1.14-1.43) となり、両群ともに、有意なリスク上昇が認められた。

以上から、本研究によって、以下の 3 点を明らかにすることが出来た。

1. 発癌性化学物質の複合曝露は、標的臓器以外の部位の発癌性を高める可能性がある。
2. 発癌性化学物質の複合曝露による発癌リスクによる相加的効果や相乗的効果は確認されなかった。
3. 発癌性化学物質の取扱い歴のない労働者集団では、職場で取扱った化学物質の複合曝露による発癌リスクの上昇は認められな

った。

ただし、本調査には、以下のような限界がある。

1. LD₅₀については、報告されている化学物質の数は多いが、急性毒性の指標であり、発癌という慢性の健康影響を評価する上では、適切な指標ではない点は、留意する必要がある。

2. 当初、収集可能な情報源から発癌性のスロープファクター、ユニットリスクの情報を調査・収集することを目標としていたが、対象とした 1864 物質について、これらの情報がほとんど存在しないことが判明したため、スロープファクター、ユニットリスクではなく、NOAEL と変異原性試験に変更することとなった。今回、我々が定義した『発癌性を示唆するデータが存在する薬品』は 116 物質であり、発癌性物質を取り扱っていない男性労働者群の複合曝露による発癌リスクを評価できたかどうか、疑問の余地が残る。

3. 薬品取扱い履歴の記録方法に統一性がなかった。例えば、薬品名ではなく作業名が記載されている、英語の大文字や数字のみの記載、薬品名書き誤りと思われるもの、などについては化学物質の特定が行えず、複合曝露に反映出来ていない。このような記載は、年代の古いもので多かったため、潜伏期間の長い発癌のリスクに関係している可能性の高い時期の化学物質ほど、正確な曝露の評価が出来ていない可能性がある。

今後、今回の調査の限界を踏まえて、更なる化学物質の複合曝露に関連する健康影響を調査・検討するとすれば、以下の方法が現実的かつ有効かと思われる。

長期の健康影響は、退職者の追跡が困難なこと、過去の薬品履歴の情報が正確ではないことから、正確な評価が難しいので、現役の従業員を対象とした、現在職場で使用している化学物質の複合曝露、あるいは過去数年間の取扱薬品の情報を基にした複合曝露を基に、短期から中期的な健康影響であり、なおかつ発癌のような重篤な健康障害ではなく、修復可能な健康影響（例えば、遺伝毒性）を評価することが、より有効な健康障害防止対策につながるのではないかとと思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

Kimiko Tomioka, Keigo Saeki, Kenji Obayashi, Norio Kurumatani. Risk for lung cancer in workers exposed to benzidine and/or beta-naphthylamine: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Epidemiology* 2016; 26(9): 447-458. (査読有).
DOI: 10.2188/jea.JE20150233

Kimiko Tomioka, Kenji Obayashi, Keigo Saeki, Nozomi Okamoto, Norio

Kurumatani. Increased risk of lung cancer associated with occupational exposure to benzidine and/or beta-naphthylamine. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 2015; 88(4): 455-465. (査読有).

DOI: 10.1007/s00420-014-0974-1

Kimiko Tomioka, Keigo Saeki, Kenji Obayashi, Yuu Tanaka, Norio Kurumatani. Risk for lung cancer in workers exposed to benzidine and/or beta-naphthylamine: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews* 2014; 3: 112. (査読有).

DOI: 10.1186/2046-4053-3-112

〔学会発表〕(計 4 件)

富岡公子、毛利一平、中村賢治、芳香族アミン曝露作業者の肝臓癌リスクメタ・アナリシスによる検討 . 第 56 回近畿産業衛生学会(滋賀). 平成 28 年 11 月 13 日(日). ピアザ淡海(滋賀県大津市).

Kimiko Tomioka, Keigo Saeki, Kenji Obayashi, Norio Kurumatani. Lung cancer risk in workers exposed to benzidine and/or beta-naphthylamine: a systematic review and meta-analysis. 第 26 回日本疫学会学術総会 . 平成 28 年 1 月 22 日(金). 米子コンベンションセンター(鳥取県米子市).

富岡公子、大林賢史、佐伯圭吾、岡本 希、車谷典男 . 化学物質取扱い労働者の複合曝露による発癌リスクに関する歴史的コホート研究 . 第 53 回近畿産業衛生学会 . 平成 25 年 11 月 2 日(土). 京都大学医学部芝蘭会館(京都府京都市).

富岡公子、岡本 希、佐伯圭吾、大林賢史、車谷典男 . 職業性芳香族アミン曝露による尿路系以外の発癌リスクに関する歴史的コホート研究 .

第 86 回日本産業衛生学会 . 平成 25 年 5 月 16 日(木). ひめぎんホール(愛媛県松山市).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

富岡 公子 (TOMIOKA, Kimiko)
奈良県立医科大学・医学部・特任准教授
研究者番号: 20393259