

令和 3 年 3 月 29 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04774

研究課題名(和文)大規模石綿工場周辺住民における中皮腫死亡地理的集積に関するコホート内症例対照研究

研究課題名(英文)Nested case-control study on geographical accumulation of mesothelioma mortality due to the environmental asbestos in a population-based cohort including nearby large-scale asbestos plant residents

研究代表者

祖父江 友孝(Sobue, Tomotaka)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：50270674

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：尼崎市における一般環境由来の石綿曝露と中皮腫死亡との関連をコホート内症例対照研究の手法を用いて検討することを目的とした。1975(\$50)年以前からの尼崎市内居住者を固定集団とする長期観察コホート内における中皮腫死亡例(症例)と性・年齢をマッチした生存例(対照)との間で、クロシドライト(青石綿)の市内最大発生源とされるクボタ旧石綿工場の周辺住民における中皮腫死亡の地理的集積状況を考慮に入れた、一般環境由来石綿曝露と中皮腫死亡リスクの関連を評価した。主として職業性曝露による影響を制御するために、本人または家族(遺族)へのインタビュー(訪問ならびに聞き取り)調査を実施した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

尼崎市(2010年国勢調査人口45万人)において2002-2012年の11年間で平均24例の中皮腫死亡が観察され、これは世界的にも稀にみる高頻度発生事例である。未だ終息する気配がない、このような不幸な事象について職業性曝露の影響を制御し、環境経由の石綿による中皮腫死亡リスクを定量的に評価した研究は学術的に高い価値があり、社会的にはわが国における重要な疫学調査記録を残し、後世に追跡調査を継続して行くための基盤をなすものと思われる意義深い研究である。また今回の長期コホート追跡により、職業性曝露が少ない女性における貴重な疫学特性に関するデータ集積が可能となったこと有意義である。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to examine the association between general environment-derived asbestos exposure and mesothelioma death in Amagasaki City using a nested case-control study method within a cohort residents living in Amagasaki City before 1975(\$50). We conducted interviews with the person or family to assess the environmental asbestos risk, controlling the effects of occupational exposure and taking into account the geographical accumulation of mesothelioma deaths centered on the large-scale factory, Kubota asbestos plant, being considered as the largest source of crocidolite.

研究分野：がん疫学

キーワード：中皮腫 石綿(アスベスト) 環境由来 Nested case-control コホート内症例対照研究 長期追跡

## 1. 研究開始当初の背景

尼崎市では、2005年6月27日、かつての石綿製品加工場(クボタ神崎工場)の周辺住民における中皮腫死亡例の報道がなされ(いわゆるクボタショック)、石綿取り扱い経験が全くなかったことから、大気中に飛散した石綿(すなわち一般環境経由)曝露の影響が示唆された。環境省は兵庫県における2002年から2004年の3年間の人口動態調査の死亡小票を用いて、死因欄に「中皮腫」の記載があった者を対象にアンケート及び聞き取り調査を実施し、青石綿(クロシドライト)使用量が多かったと考えられる昭和30年~40年代の戸籍附票に基づく居住地の把握と、当時の石綿取扱い施設の配置状況などについて報告した。

しかし、労災認定の該当者や、職業性曝露、家庭内曝露、石綿取扱い施設への立ち入り等による曝露、屋内環境曝露など、複数の曝露経路が疑われる中皮腫死亡例が全体の約80%を占めていた(文献 )。これを受けて、尼崎市は「石綿ばく露の疫学的解析調査報告書(2006年度中間とりまとめ)」により、市内行政区6区分を観察集団とする中皮腫死亡の標準化死亡比(SMR)の算定を行った。その結果、特定の地域(小田地区)における顕著なSMRの上昇と、職業性曝露の可能性は極めて低いと考えられる女性住民における著しいSMR上昇が示され、一般環境経由による石綿曝露の可能性は否定できないことを示した(文献 )。

ただし、研究デザイン上の限界として、職業性曝露をはじめ一般環境経由以外の曝露を制御できていないこと、石綿ばく露期間とした昭和30年~40年代における居住歴情報の不足などの理由により行政区分が確定できていない「不明」者の割合が約50~70%含まれること、さらに職業性曝露を除外したSMRについては、期待値推計に用いた基準集団(すなわち中皮腫死亡者数の全国値)における職業性曝露は排除されていないことから過小に見積もられていることなどが挙げられる。

このような背景を踏まえ、職業性曝露などの影響を可能な限り制御した上で、一般環境由来の石綿曝露と中皮腫死亡リスクを定量的に評価することを目的とする疫学調査を企画した。石綿曝露と中皮腫発症の因果関係については明らかにされているものの、発症まで数十年を要することから、正しい(真値に近い)リスク評価のためには一例でも多く症例を集積することが重要であり、そのためには観察期間を可能な限り延長することが望ましいと考えられる。また詳細な職歴及び居住歴情報を収集するには、実現可能性を考慮して聞き取り調査の計画・遂行を行うべきであると考え、曝露期間を含む長い期間を尼崎市内で過ごされた住民を固定集団とするコホート内症例対照研究を実施することにした。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、環境由来の石綿曝露と中皮腫死亡の関連をコホート内症例対照研究の手法を用いて検討することである。市内住民ベースの固定集団(コホート)を、2002年から2015年まで追跡し、コホート集団における中皮腫死亡例(症例)と性・年齢をマッチさせた対応する症例の死亡時生存例(対照)に対するインタビュー(聞き取り)調査を実施し、クロシドライト(青石綿)の市内発生源としては当時、最大規模であったクボタ旧石綿工場を重心点とする飛散アスベスト濃度および居住期間により推計した累積曝露量に基づく、中皮腫死亡のリスク評価を行った。ロジスティック回帰分析モデルによる多変量解析を行い、職業曝露(直接/間接)、傍職業性・家庭内曝露、非職業性(屋内)曝露などの影響を調整した。

## 3. 研究の方法

### (1) 研究デザイン：後方視的コホートおよびコホート内症例対照研究(図1)

観察期間：2002~2015年(14年間)

主要評価指標(エンドポイント)は「中皮腫死亡」とした。

尼崎市による中皮腫死亡小票調査における個票データ、および人口動態調査死因データから、エンドポイントとなる中皮腫死亡(症例)を把握する( )。

一般環境経由による石綿曝露指標は、市内居住歴(a.住民基本台帳の住民年月および住定年月、町字コードにより把握、b.インタビュー調査の回答結果に基づく把握)より、大気中の石綿飛散濃度シミュレーション( )及び( )の地理的分布(空間情報)と居住期間(時間情報)を考慮した「累積曝露量(相対値)」とする。

職業性曝露(直接/間接)、傍職業性(家庭内)曝露、屋内環境曝露については、症例に対する「死亡小票調査」および対照に対する「インタビュー調査」の回答により把握する。

「死亡小票調査」および「インタビュー調査」には同一の質問票を用い、調査員、調査の方法(訪問または電話)、インタビューの対象者(本人との続柄)についてもできるだけ「死亡小票調査(通称：遺族調査)」と同様に実施した。

対照の抽出・設定：コホート内全住民のうち、性別および年齢(生年月±12ヵ月)が一致しており、かつ当該症例の死亡時点で生存していた対照候補を10例ずつランダムに抽出し、研究への参加同意が得られた順にインタビュー調査を実施した。症例1人に対し3人を目標数とした。

症例：対照 = 1 : 3の割合でマッチングを行い、条件付きロジスティック回帰分析：

Conditional Logistic regression Analysisを用いて、職業性曝露をはじめとする一般環

境経由以外の曝露を制御した上で、中皮腫死亡オッズ比を推定した。

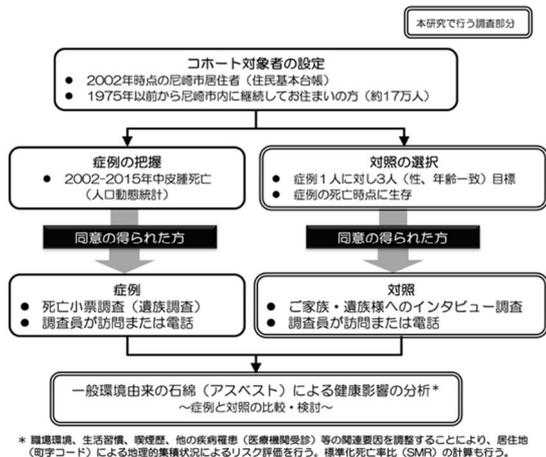


図1 コホート内症例対照研究の概要

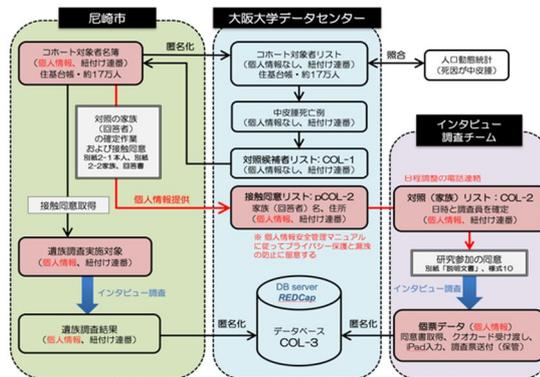


図2 解析用データの構築

(2) 固定集団（コホート）設定および症例の把握（図2）

住民基本台帳により、2002年時点における尼崎市居住者のうち、1975年以前に尼崎市民となり継続して市内に居住していた人をコホート対象集団として固定する。  
 コホート対象者リスト：氏名なし、連番付与、性、生年月、死亡転出年月、居住地情報（住定年月、町字コード）（固定集団：約17万人）  
 人口動態統計死亡テーブルを、以下の条件で2次利用申請する。

死亡時住所コードが尼崎市かつ死亡日が2002-2015年の14年間とする。

項目：性、生年月日、死亡年月日、死亡時住所コード、原死因コード

上記、人口動態統計死亡テーブルとコホート対象者のうち死亡除票情報を有する例を抽出し、以下の情報をキーとして照合し、死亡除票名簿に原死因コードを付与する。

[性、生年月、死亡年月日]

死因コードが中皮腫（ICD10コードC45）の例を症例とする。

【注意点】胸膜に限らず、腹膜、心膜、精巣鞘膜も含める

(3) インタビュー調査とデータ収集（図2,3）

症例に対する死亡小票調査（尼崎市）

手紙、電話等でコンタクトを取り、研究への同意が得られた遺族に対し、症例に関するインタビュー調査が実施された。コホート内症例のみ、個人情報なし、連番付与、居住地情報と共に回答結果の提供と受ける。  
 質問紙票の見本は尼崎市ホームページにて公開されている。（以下、URL）  
[http://www.city.amagasaki.hyogo.jp/\\_res/projects/default\\_project/\\_page\\_/001/003/856/tyuhisyu14-27sannkou.pdf](http://www.city.amagasaki.hyogo.jp/_res/projects/default_project/_page_/001/003/856/tyuhisyu14-27sannkou.pdf)

対照に対するインタビュー調査（研究班）

研究への参加同意を取得後、対照者本人またはご家族（遺族の場合もあり）にインタビュー調査を行った。インタビュー調査員は、過去に尼崎市における石綿関連の聞き取り調査や健康診査の問診などの経験を有する看護師または保健師に委託した。  
 質問紙票の内容は、症例に対する死亡小票調査（尼崎市）と同一のものとした。（上記、URLを参照のこと）  
 尚、本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会における承認を得て行った。参加協力者への説明文書を別添資料に示す。

データ管理

イ) データセンターの設置：

データセンターを大阪大学大学院医学系研究科環境医学教室内に設置した。

個人情報の取り扱いについて：

- 個人情報を扱う場合には、別途、個人情報安全管理マニュアルを作成し、個人情報保護の徹底に努める。
- コホート集団の全員に通し番号を付与し、個人情報（氏名、生年月日、詳細住所、電話番号）の取り扱いは必要最小限に限る。なお、個人情報を含むデータの管理は厳重に行い、大阪大学のデータセンターの解析担

当者は個人情報を取り扱うことはない。

- 調査の回答結果はすべて、REDCap; Research Electric Data Capture システムを利用して電子匿名化後に解析を行う。
- 個人情報と連番の対応表は、インターネットに未接続のパソコン内および専用の USB メモリ媒体に保管し、いずれも鍵付きの専用保管庫内にて厳重に管理する。

ロ) データの保管期間：研究終了後、5 年間とする。

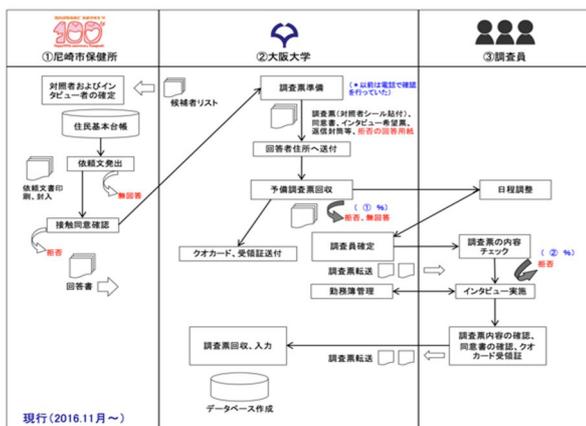


図 3. 調査実施手順の概要

#### (4) 組織および体制

図 4 に示すとおりので体制で実施した。

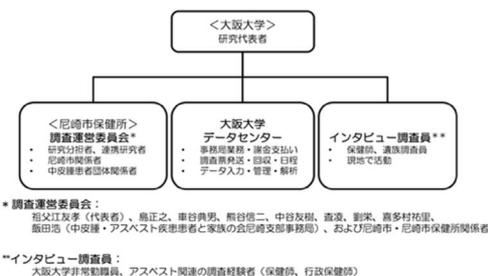


図 4. 組織および体制

## 4. 研究成果

### (1) コホート集団における長期/短期居住者における中皮腫死亡の標準化死亡比 (SMR)

青石綿 (クロシドライト) 使用量が著しかった 1957 年～1975 年までを石綿曝露期間に設定し、1975 年以前より継続して尼崎市内に居住歴を有し、かつ 2002 年 (コホート固定) 時点で市民であった約 17 万人を長期居住者とし、1975 年以降の転入者を短期居住者として中皮腫死亡をエンドポイントとする SMR を算出した。その結果、男性で全国の 6.8 倍 (95%信頼区間: 5.8-7.8)、女性で全国の 15.0 倍 (95%信頼区間: 12.3-18.1) といずれも先行研究 (文献 , , ) に比べて高い値を示した (論文 )。

(2) 上述のとおり、男女とも中皮腫 SMR の増加を認め、特に女性で著しい SMR 増加を認めたことから、次のような考察が得られた。すなわち、男性における中皮腫死亡は職業性曝露の影響が極めて大きいと考えられる。一方、女性では職業性曝露以外の曝露経路の影響も考慮すべきであると考えられ、尼崎市における著しい高値は、環境経由曝露の影響が大きいことを示唆した。

(3) コホート内症例対照研究においては、133 人の中皮腫死亡例に対し、性別および年齢が一致した 403 人の対照を選び出し、インタビュー調査の各設問の中で、A: 職業性 (直接/間接) B: 傍職業性・家庭内、および C: 屋内環境の 3 種類の曝露経路を調査した。環境経由曝露指標としては、大気中飛散石綿濃度の地理的 (空間的) 分布シミュレーションの値を用いて居住期間 (単位: 年、ただし 1 年以内に 2 箇所以上の転居歴がある場合は、転居回数で按分) を乗じた値の総和を相対的累積曝露量とした。対照例における累積曝露量の 5 分位レベルをカットオフ値として環境経由曝露レベルを決定し、それを曝露変数とする条件付きロジスティック回帰分析の結果、曝露レベルが最も低い群に対する最も高い曝露レベル群におけるオッズ比は、男性で 24 倍、女性で 26 倍を示した。さらに曝露レベルが高くなるにつれ、オッズ比が増大する傾向は有意であった。

(4) 今回の結果から、職業性曝露の影響を適切に制御すると、石綿曝露と中皮腫死亡の関連の大きさには性差は認められないことが示唆された。

(5) また、職業性曝露に比べ、環境経由曝露の影響は相対的に小さいと思われるが、高濃度の石綿環境曝露に曝された経験や、長期間にわたり環境経由の石綿曝露の影響を受けた場合には、強い関連を示すリスク要因となりうるということが示唆された。

### < 引用文献 >

Norio Kurumatani and Shinji Kumagai, Mapping the risk of mesothelioma due to

neighborhood asbestos exposure. *Am J Respir Crit Care Med*, 178(2008), 624-629  
Shinji Kumagai and Norio Kurumatani, Asbestos fiber concentration in the area surrounding a former asbestos cement plant and excess mesothelioma deaths in residents. *Am J Indust Med*, 52(2009), 790-798  
Tomoki Nakaya, Uncovering geographic concentrations of elevated mesothelioma risks across Japan: Spatial epidemiological mapping of the asbestos-related disease. *Geographical Reports of Tokyo Metropolitan University*, 50(2015), 45-53  
Corrado Magnani, Paola Dalmaso, Annibale Biggeri, Cristiana Ivaldi, Dario Mirabelli, and Benedetto Terracini, Increased risk of malignant mesothelioma of the pleura after residential or domestic exposure to Asbestos: A case-control study in Casale Monferrato, Italy. *Environmental Health Perspectives*, 109(2001), 915-919  
5. 尼崎市石綿関連公開資料(平成18年4月)「兵庫県における石綿の健康影響実態調査報告の概要」  
6. 尼崎市報告書(平成19年8月)「平成18年度石綿ばく露の疫学的解析調査報告書(尼崎市)」  
7. 尼崎市石綿関連公開資料(平成22年7月)「中皮腫死亡小票調査報告書」～平成17年から平成19年までの調査及び、平成14年から19年までの累計について～  
8. 尼崎市石綿関連公開資料(平成30年3月)「中皮腫死亡小票調査報告書」～平成20年から平成24年まで、平成25年から平成27年まで、及び、平成14年から平成27年までの累計について～

## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計1件)

Lin Zha, Yuri Kitamura, Tetsuhisa Kitamura, Rong Liu, Masayuki Shima, Norio Kurumatani, Tomoki Nakaya, Junko Goji, Tomotaka Sobue, Population-based cohort study on health effects of asbestos exposure in Japan. *Cancer Science*, 査読有, 1(2019), 1-9

### 〔学会発表〕(計4件)

第76回日本公衆衛生学会総会(2017年)  
「尼崎市内大規模旧石綿工場周辺住民における全死因・肺がん・中皮腫の標準化死亡比(SMR)」  
一般演題示説(ポスター)発表、2017年11月1日於かごしま県民交流センター(鹿児島)  
喜多村祐里、査凌、祖父江友孝ら  
第21回国際疫学会総会(2017年) The 21<sup>st</sup> International Epidemiological Association (IEA) World Congress of Epidemiology (WCE2017)  
Poster Presentation: 2017年8月21日於大宮ソニックシティ(埼玉)  
Lin Zha, Yuri Kitamura, Tomotaka Sobue, et al.  
第27回日本疫学会学術総会(2017年)  
「尼崎市内大規模旧石綿工場周辺住民における全死因・肺がん・中皮腫の標準化死亡比(SMR)」  
一般演題示説(ポスター)発表、2017年1月27日於ベルクラシック甲府(山梨)  
査凌、喜多村祐里、祖父江友孝ら  
第74回日本公衆衛生学会総会(2015年)  
「大規模石綿工場周辺住民における全死因および中皮腫の標準化死亡比(SMR)」  
一般演題示説(ポスター)発表、2015年11月5日於長崎新聞文化ホール(長崎)  
査凌、喜多村祐里、祖父江友孝ら

### 〔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  
大阪大学大学院医学系研究科社会医学講座環境医学  
<http://www2.med.osaka-u.ac.jp/envi/>  
“クボタショックから14年”アスベスト被害の救済と根絶をめざす尼崎集会  
「もう一つの尼崎・中皮腫調査」祖父江友孝(大阪大学大学院環境医学)

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：車谷 典男  
ローマ字氏名：Norio KURUMATANI  
所属研究機関名：奈良県立医科大学  
部局名：医学部  
職名：副学長  
研究者番号（8桁）：10124877  
研究分担者氏名：島 正之  
ローマ字氏名：Masayuki SHIMA  
所属研究機関名：兵庫医科大学  
部局名：医学部  
職名：教授  
研究者番号（8桁）：40226197  
研究分担者氏名：熊谷 信二  
ローマ字氏名：Shinji KUMAGAI  
所属研究機関名：産業医科大学

部局名：産業保健学部  
職名：教授  
研究者番号（8桁）：50250329  
研究分担者氏名：中谷 友樹  
ローマ字氏名：Tomoki NAKAYA  
所属研究機関名：立命館大学  
部局名：文学部  
職名：教授  
研究者番号（8桁）：20298722  
研究分担者氏名：喜多村 祐里  
ローマ字氏名：Yuri KITAMURA  
所属研究機関名：大阪大学  
部局名：医学系研究科  
職名：准教授  
研究者番号（8桁）：90294074

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：查 凌  
ローマ字氏名：Lin Zha  
研究協力者氏名：鈴木 淳子  
ローマ字氏名：Junko Suzuki  
研究協力者氏名：宮木 和代  
ローマ字氏名：Kazuyo Miyaki  
研究協力者氏名：佐々木 恵美子  
ローマ字氏名：Emiko Sasaki  
研究協力者氏名：稲村 和美  
ローマ字氏名：Kazumi Inamura  
研究協力者氏名：郷司 純子  
ローマ字氏名：Junko Goji  
研究協力者氏名：新家 謙和  
ローマ字氏名：Norikazu Sinke  
研究協力者氏名：榎並 隆善  
ローマ字氏名：Takayoshi Enami  
研究協力者氏名：波多 伸一郎  
ローマ字氏名：Shinichiro Hata  
研究協力者氏名：藤原 万貴  
ローマ字氏名：Maki Fujiwara  
研究協力者氏名：巴 貞行  
ローマ字氏名：Sadayuki Tomoe  
研究協力者氏名：鎌田 裕二  
ローマ字氏名：Yuji Kamata  
研究協力者氏名：福井 進

ローマ字氏名：Susumu Fukui  
研究協力者氏名：檜垣 龍樹  
ローマ字氏名：Tatsuki Higaki  
研究協力者氏名：松長 寿枝  
ローマ字氏名：Toshie Matsunaga  
研究協力者氏名：針谷 健二  
ローマ字氏名：Kenji Haritani  
研究協力者氏名：中 いづみ  
ローマ字氏名：Izumi Naka  
研究協力者氏名：高槻 祐子  
ローマ字氏名：Yuko Takatsuki  
研究協力者氏名：新里 茂教  
ローマ字氏名：Shigenori Shinzato  
研究協力者氏名：浅野 悟郎  
ローマ字氏名：Goro Asano  
研究協力者氏名：飯田 浩  
ローマ字氏名：Hiroshi Iida  
研究協力者氏名：村井 由美  
ローマ字氏名：Yumi Murai  
研究協力者氏名：杉谷 尚美  
ローマ字氏名：Naomi Sugitani  
研究協力者氏名：福村 記英子  
ローマ字氏名：Kieko Fukumura

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。