

平成 22 年 5 月 20 日現在

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2007～2009

課題番号：19390167

研究課題名 (和文) 石綿工場労働者のコホート研究：石綿の種類、サイズ分布及び  
曝露繊維数に注目して研究課題名 (英文) Cohort study of asbestos workers with special reference to  
type, size, and number of exposed fiber.

研究代表者

矢野 栄二 (YANO EIJI)

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：50114690

研究成果の概要 (和文)：

中国の石綿工場で 41 例の男性肺がんについてコホート内症例対照研究を行い、非喫煙石綿高曝露労働者の肺がんは 5 倍に増えたが、低曝露の喫煙者では 3 倍であった。しかしそれは石綿高曝露の喫煙者では 10 倍以上で、石綿曝露と喫煙は相乗的に肺がんを発生させると考えられた。また同工場で悪性中皮腫を発症した労働者の肺組織中には、原料のクリソタイルはほとんどなく、ごく微量しかないはずのトレモライトが大量に見られ、作業環境と肺組織中の繊維種転換機序が考えられた。

研究成果の概要 (英文)：

By a case-control study within a cohort of an asbestos plant in China, 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. In the lung tissue of a male mesothelioma case, chrysotile was seldom found, whereas vast majority was tremolite which scarcely existed in the low material.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	8,200,000	2,460,000	10,660,000
2008 年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
2009 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
総計	14,900,000	4,470,000	19,370,000

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：発がん、石綿、喫煙、コホート内症例対照研究、アンフィーボール、クリソタイル、悪性中皮腫、相乗作用

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 石綿問題と学術的知見

石綿の発がん性については従来から多数の研究があるが、2005年6月、クボタ旧神崎工場の従業員や近隣住民多数に中皮腫が発生していたことが報じられ、石綿に対する世論の関心は一気に高まった。わが国は石綿のほとんどを輸入に頼ってきたが、すでに禁止したとはいえ、これまでに輸入された石綿の総量は1千トンを超え、今なおその過半の5-6百万トンがビルや建物に残っていると考えられる(神山 2005)。発がんなどの石綿による健康障害は曝露から2-30年経って発現するので、今後これら建造物の改築に際しての石綿飛散による健康影響は長期にわたって問題になる可能性がある。

こうした石綿曝露対策や被害者への補償を考えるに際して、実は学術的に依拠できる、石綿曝露と発がんの正確な量反応関係の知見が確立していない。また石綿繊維種等による肺がん発生頻度の差についても研究者の意見は大きく対立したままである(Stayner 1996)。

### (2) 3つの差

#### ① 石綿の種類による差 (Amphibole hypothesis)

未解決な問題の第一に挙げられる石綿の種類による発がん性の差は Amphibole hypothesis (Mossman 1990) と呼ばれるものである。鉱物学的に石綿は単一ではなくクボタで問題になった青石綿を含むアンフィオール系と白石綿のセルペンチン系に分けられる。これまで輸入使用されてきた石綿の9割以上が後者の白石綿であるが、白石綿の発がん性はアンフィオール系のそれより低いという考えがある。そこで、白石綿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。

#### ② 石綿工程による差 (Textile mystery)

未解明な点の第二は Textile mystery

と呼ばれる問題である。同じ白石綿であっても、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ははるかに高かった(Sebastien 1989)。同様のことは他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や、石綿繊維のサイズ分布が異なることによる可能性があるとして申請者らは考える。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青石綿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)。

#### ③ 作業環境と肺組織での差 (トレモライト/白石綿比)

同じ石綿種、同じ工程でも問題がある。純度の高い白石綿のみに曝露してがんになった作業者の肺組織を調べると、アンフィオール系のトレモライト石綿が見られ、時にそれが白石綿よりはるかに多いことが観察されている(Sebastian 1989, Yano 2001)。作業環境と肺組織でのトレモライト/白石綿比の逆転である。こ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。

## 2. 研究の目的

### (1) 適正な指標による曝露評価

上記のような問題があるにもかかわらず、従来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。しかし今日、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。すでに予備的に我々は、石綿工場において、石綿の繊維数濃度と重量濃度の同時測定を行い、後者による前者の推計は不可能なことを示している (Yano et al 2001)。また、繊維の種別の確認も不可欠である。そこで、現在稼働中の石綿工場に工程別に作業環境中の石綿のサイズ分布別繊維濃度を、繊維種別比率を確認しつつ直接計測し、曝露評価を行う。

#### (2) 長期観察コホートによる発がん影響評価

約 35 年間の追跡観察を続けている石綿作業員約 2000 人のコホートにおいて、石綿作業の工程別に肺癌、全がん、全死亡についてそれぞれの発生を分析し、工程ごとの発がん影響を評価する。なおこの対象集団のうち男性労働者の固定コホート 525 人分については 1996 年末までの 25 年間分をまとめ既に報告している (Yano et al, 2001)。今回はこれに加え女性労働者および男女の動的コホートのデータについても解析をすすめる。

#### (3) 曝露量と肺癌の量反応関係

以上の繊維種別、繊維サイズを考慮した実測繊維数濃度による曝露評価結果を 35 年間の作業員の死亡原因追跡による影響評価結果と対応させ、石綿による肺癌、全がん、過剰死亡の量反応関係を提示する。結果は単位繊維濃度当たりの原因別生涯超過死亡の係数である  $k$  値として表現される。

### 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場は重慶市内、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 年に創業した。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 年に交流事業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。

石綿作業員については、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。

#### (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）

##### ① 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 2003 年に調査した。これらの各工程において、その後の変化を確認した上、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。

- 使用する石綿およびその他の原材料
- 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
- 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 人を想定）

##### ② 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  $5 \mu\text{m}$  超、幅  $3 \mu\text{m}$  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。

##### ③ 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。

#### ④ 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顕用試料について、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る事を計画した。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、および作業者の吸入レベルで比較するよていであった。この検討は、紡績工程における石綿処理による吸入発がんサイズ分布の繊維比率の増加の可能性という観点からTextile Mysteryの原因を説明しようとするものである。しかし、電顕の操作や測定条件設定を担当していた研究協力者の移籍などにより、この部分は次の課題として持ち越している。

### (3) 影響評価

#### ① コホート内症例対照研究

調査対象作業者集団として、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前報(Yano et al, 2001)では解析を行った。今回はまず、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。

#### ② コホート研究の観察期間延長・対象拡張

観察作業者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が、当初観察を開始した男性固定コホートについては、2006年末までの35年間の追跡の時点で一応の結果のとりまとめた。このコホートの死亡者については工場附属医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。さらに女性作業者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準備している。

#### (4) 解析

各コホート毎の総死亡、呼吸器疾患死亡、癌死亡、肺癌死亡について年齢、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。今後は、工程単位ではなく、

発がんサイズの累積繊維曝露量に対する発がんのリスク( $k$ 値)として結果を表現し、石綿曝露—発がんの量反応関係を示す予定である。これにより既存の粒子—重量濃度から換算した $k$ 値と比較し、現行の許容濃度—管理濃度の妥当性を考察するとともに、また石綿作業者の将来にわたるリスク推定値を示す基礎情報を提供する予定である(日本産業衛生学会許容濃度委員会勧告 石綿の提案理由文書2000 参照)。

### 4. 研究成果

1972年から継続して石綿曝露と労働者の死亡状況について追跡調査を行っている中国重慶市の石綿工場において1996年までの25年間の男性固定コホートの観察の結果、高曝露工程で全死亡、がん死亡、肺がん死亡が増加していたことは既に報告した。今回、同工場で1996年までに1年以上就業した男性労働者1139人の2001年までの観察で、41例の肺がん症例が見出された。この各症例に年齢(+5歳)をマッチングさせたがんの診断を受けていない症例5人の対照を設定し、コホート内症例対照研究を行った。条件付きロジスティック分析で、非喫煙労働者では低石綿曝露労働者に比べ高曝露労働者の肺がん発生オッズ比は5.23(95%信頼区間0.50-54.58)であったが、低石綿曝露の喫煙者は、低曝露の非喫煙者に対し肺がん発生のオッズ比は3.04(95%信頼区間0.36-25.71)であった。しかし石綿高曝露の喫煙者ではオッズ比は10.39(95%信頼区間0.36-25.71)で、石綿曝露と喫煙は肺がん発生において相加作用を超えた相互作用(相乗作用)をもつと考えられた。ダイナミックコホート研究でも石綿曝露による肺がんの増加は明らかであり、今後詳細な報告をまとめる予定である。

また同工場では胸膜と腹膜の悪性中皮腫が各一例観察されており、未確定診断例も1例あるが、胸膜悪性中皮腫の男性症例の肺組織中には、原料のクリソタイルはほとんどなく、肺組織内繊維の大多数がトレモライトであった。原料石綿材料はクリソタイルがほとんどで、作業環境中の繊維種を位相差顕微鏡で観察分析した際もトレモライトは1%以下であったことから、作業環境と肺組織中の繊維種の転換がみられた。その機序としては原料から作業環境への発じん、作業者が繊維を吸入した後肺組織末端までの移行、肺組織内からの溶解や移送、ホルマリン固定と組織標本作製の過程における選択の4段階が考えられた。

さらに同工場の数回に及ぶ現地調査で、工場内の換気装置の維持管理運転などの環境管理の問題、作業者の服装や清掃、保護具の着用、休憩時間の衣服交換なしの構内住宅へ

の帰宅と家族との食事、などの作業管理、幼児を含む家族の工場敷地内立ち入りなど、多くの労働衛生的問題が指摘された。

#### 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 2 件)

- ① Yano E, Wang XR, Wang, MZ, Qiu H, Wang ZM Lung cancer mortality from exposure to chrysotile asbestos and smoking: A case-control study within a cohort in China. *Occup Environ Med* 査読有り (in press)
- ② Yano E, Wang ZM, Wang XR, Wang MZ, Takata A, Kohyama N, Suzuki Y. Mesothelioma in a worker who spun chrysotile asbestos at home during childhood 2009 Jan 13, *American Journal of Industrial Medicine*, 査読有り、52 巻 2009 年、pp. 282-287

③

[学会発表] (計 7 件)

- ① Yano E, Wang XR, Konishi Y, Yoneyama R, Wang MZ, Wang ZM, Industrial hygiene in an asbestos plant with high incidence of lung cancer, *Collegium Ramazzini* 2009, 2009 年 10 月 25 日、Carpi, Italy
- ② Yano E, Wang XR, H Qui, Wang MZ, Wang ZM Cancer mortality by exposure to chrysotile asbestos and smoking: a case-control study within a cohort in China, *International Congress on Occupational Health* 2009, 2009 年 3 月 25 日、Cape Town
- ③ 矢野栄二、小西淑人、米山玲児、王曉蓉、王綿珍、王治明、中国石綿工場の労働衛生管理状況、第 17 回日本産業衛生学会産業医産業看護全国協議会、2008 年 11 月 3 日、東京
- ④ 矢野栄二、石綿実践講座専門学術団体としての学会のありかたとリスク管理、2008 年 6 月 25 日、札幌
- ⑤ Yano E, Wang XR, Wang ZM, Wang MZ, YJ Lan, Cancer mortality among chrysotile workers 34 years follow up, 2008 年 6 月 9 日、San Jose (Costa Rica)
- ⑥ Yano E, Wang XR, Wang ZM, Wang MZ, Lan YJ, Cancer Mortality among chrysotile workers in China-A case-control study within an asbestos plant cohort-, 2007 Joint Scientific Meeting of the Australasian Epidemiological Association (AEA) and

the International Epidemiological Association (IEA) Western Pacific Region, 2007 年 8 月 28 日、Hobart (Australia)

- ⑦ 矢野 栄二、石綿問題の最近の動向と日本産業衛生学会の取り組み、第 80 回日本産業衛生学会総会、2007 年 4 月 24 日、大阪

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.teikyo-u.ac.jp/~hph/index.htm>

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

矢野 栄二 (YANO EIJI)  
帝京大学・医学部・教授  
研究者番号：50114690

##### (2) 研究分担者

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