

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23790704

研究課題名(和文)芳香族アミン曝露作業者の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)A historical cohort cancer incidence study of workers exposed to aromatic amines in a chemical manufacturing facility

研究代表者

富岡 公子(Tomioka, Kimiko)

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：20393259

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：ベンジジン、ナフチルアミンによる尿路系以外の部位の発癌リスクを検討する目的で歴史的コホート研究を実施した。対象者は1953-1972年に芳香族アミンを取扱っていた男性労働者224名である。大阪府がん登録資料、死亡診断書または診療情報によって癌罹患が確認できたケースを癌罹患ありと判定した。その結果、2011年末までに216名(96.4%)の追跡に成功し、本コホートでは、膀胱癌に加えて肺癌の有意なリスク上昇を認めた。さらに肺癌リスクは、潜伏期間を考慮しても、芳香族アミン製造時期の在職年数が長かった労働者群で有意に増加し、喫煙などの影響を考慮しても在職年数が長い群で上昇する傾向を認めた。

研究成果の概要(英文)：To evaluate non-urolological cancer risks associated with benzidine (BZ) and beta-naphthylamine (BNA), a historical cohort study was undertaken. 224 male workers exposed to BZ/BNA from a single factory were followed from 1953 to 2011. Standardized incidence ratio (SIR) was calculated using regional incidence rates. Association between lung cancer (LC) incidence and duration of exposure (DOE) was assessed using Cox's proportional hazards model.

Vital status follow-up was successful for 216 (96.4%). Follow-up duration averaged 44.0 (SD 10.7) years. Increased SIRs were found for all cancers (81 cases, SIR=1.72, 95%CI=1.38-2.15), LC (18 cases, 2.41, 1.43-3.81), and bladder cancer (7 cases, 5.46, 2.19-11.25). After adjustment for confounders, a marginally significant hazard ratio (HR) was observed for workers with long DOE (adjusted HR=3.02, 95%CI=0.84-10.93, p=0.091). This study confirms the high risk of LC besides bladder cancer, suggesting that BZ/BNA have the potential to cause LC.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学 公衆衛生学・健康科学

キーワード：ベンジジン ナフチルアミン 歴史的コホート研究 職業性曝露 発がんリスク SIR 産業保健 疫学

1. 研究開始当初の背景

(1) ベンジジンおよびナフチルアミンなどの発がん性芳香族アミン類(以下、芳香族アミンとする)がヒトに膀胱をはじめとする尿路系に癌を引き起こすことは、世界各国で動物実験や疫学調査が実施され、既に多くの知見が得られている。しかし、尿路系以外の部位の発がんに関しては、芳香族アミン曝露作業者を対象にした疫学研究は世界的に見ても多くない。先行研究では、尿路系の発癌リスクは一致しているが、尿路系以外の発癌リスクについては、欧米では胃、結腸、食道、肺が報告されている。日本では尿路系以外の部位には死亡リスクの有意な上昇は認められなかった。その一方で、職業性尿路系癌に重複癌が、非職業性尿路系癌患者に比べて発生頻度が高く、特に胆嚢、胆管・肝臓で有意に高まっていたことが報告されている。尿路系以外の部位の発癌リスクについては、更なる知見の積み重ねが必要である。

(2) 喫煙は肺ガンをはじめとする多くのガンの危険因子であり、たばこには発がん性芳香族アミン類が含有されているが、先行研究では喫煙の影響を検討していない。

(3) 職業性尿路系癌はスクリーニングが普及し早期発見が可能になったため、一般の尿路系癌より治癒率が良くなり、死亡率が低下してきていることが予想され、職業性尿路系癌を一般集団の死亡率と比較しても、必ずしも職業曝露による尿路系癌のリスク上昇が検出されない可能性が考えられる。つまり、職業性尿路系癌の発癌性の調査に関しては、死亡率を指標に用いた方法だけでは十分とは言えず、罹患率も重要である。しかし、日本では罹患率を用いた疫学研究を実施する場合には癌登録制度や疾病記録制度が完備している地域しか罹患率のデータが利用することが出来ない。さらに、職業癌は曝露から発症まで10年から30年に及ぶ長い潜伏期間を持ち、労働者の在職期間中に健康被害を把握することが困難であることも、日本の労働者を対象とした芳香族アミン曝露による発癌リスクの調査がこれまで進まなかった理由であると推測される。

2. 研究の目的

本研究は、1953年から1972年までの間に芳香族アミンを製造していた1つの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によって、芳香族アミンはヒトの尿路系以外にも癌を引き起こすのかどうかを明らかにする。

3. 研究の方法

対象者は1953-1972年に芳香族アミンを製造していた大阪府内のA事業所で芳香族アミ

ンを取扱っていた男性労働者全員(224名)である。癌の既往歴および喫煙習慣の情報を収集することを目的にアンケート調査を実施した。本人が死亡している場合は遺族に協力を依頼した。

地域がん登録資料の情報提供利用申請を行い、地域がん登録の情報提供を受けた。法務省の認容を得て、死亡診断書記載事項証明書を手した。さらに、主治医への問い合わせに関する了解を本人および遺族に求め、了解が得られた者については、医療機関から情報提供を受けた。大阪府がん登録資料、死亡診断書または診療情報によって癌罹患が確認できたケースを癌罹患ありと判定した。

(1) 標準化罹患比(SIR)の算出:大阪府男性の1965年から2010年までの国勢調査年における5歳年齢階級別癌罹患率と対応する合計年数とから期待値を算出し、観察値を期待値で割ってSIRを求め、ポアソン分布に従いその95%信頼区間(CI)を求めた。Person-years at risk(PY)は部位別に算出した。例えば、肺癌のみを罹患した対象者は、肺のPYは芳香族アミン取扱い開始時点から肺癌診断時点まで、肺以外の部位のPYは、生存者は芳香族アミン取扱い開始時点から2011年末まで、死亡者は芳香族アミン取扱い開始時点から死亡時点までとした。死亡診断書のみで癌罹患を確認し、死亡診断書に発病時期の記載がなかった者(4名)については、死亡時点と癌診断時点とみなした。

(2) SIRの検討: SIRは芳香族アミン製造時期の在職年数(在職年数)、芳香族アミン初回曝露時の年齢(初曝露年齢)、芳香族アミンの取扱い開始時期(取扱い開始年)、ビスクロロメチルエーテル(ビスクロ)曝露、喫煙曝露、芳香族アミン初回曝露時点から追跡終了時点までの潜伏期間で検討した。

(3) 肺癌の要因分析: 肺癌罹患をエンドポイントとしたCoxの比例ハザードモデルを用いて、喫煙曝露、ビスクロ曝露、および初曝露年齢を共変量として、肺癌リスクのハザード比と95%CIを算出した。

(4) 倫理的配慮: 本研究は奈良県立医科大学医の倫理委員会の承認を受けた。

4. 研究成果

(1) 2014年3月末時点の追跡者数は224名中216名(追跡率96.4%)であった。追跡年数は平均44.0(SD 10.7)年、初曝露年齢は平均23.9(SD 6.3)歳、芳香族アミン製造時期(1953年から1972年)の在職年数の平均は9.7(SD 6.2)年であった。本コホートの86.2%で喫煙歴ありを確認した。対象者の喫煙曝露(Brinkman Index)の平均は537.3(SD 384.7)であった。

(2) 全癌の SIR および部位別 SIR を以下の表に示す。全癌 (観察値 81) の SIR は 1.72 (95%CI:1.38-2.15) で有意な過剰発癌を認めた。部位別に解析した結果、有意な SIR 上昇を認めたのは、肺癌(観察値 18、SIR = 2.41、95%CI = 1.43-3.81)および膀胱癌(観察値 7、SIR = 5.46、95%CI = 2.19-11.25)であった。

表 1. 全癌の SIR および部位別 SIR

ICD 10		観察値	SIR	95% CI
C00-C96	全癌	81	1.72	1.38 - 2.15
C00-C14	口腔/咽頭	3	2.59	0.53 - 7.56
C15	食道	3	1.55	0.32 - 4.52
C16	胃	11	1.07	0.53 - 1.91
C18-C21	大腸	11	1.74	0.87 - 3.11
C22	肝臓	10	1.38	0.66 - 2.54
C23-C24	胆嚢/胆管	1	1.01	0.03 - 5.61
C25	膵臓	1	0.58	0.01 - 3.21
C32	喉頭	1	2.01	0.05 - 11.22
C33-C34	肺	18	2.41	1.43 - 3.81
C61	前立腺	5	2.92	0.95 - 6.82
C67	膀胱	7	5.46	2.19 - 11.25
C64-66, C68	腎臓	3	3.22	0.66 - 9.40
C81-C96	造血系	3	1.44	0.30 - 4.20

(3) 肺癌患者 18 例のプロファイルを右ページ表 2 に示す。肺癌 18 例中 14 例が死亡していた。在職年数の平均は 14.7(SD 5.7)年、初曝露年齢の平均は 24.9(SD 7.2)歳、肺癌と診断された時の年齢の平均は 64.2(SD 11.0)歳、初曝露から発癌までの潜伏期間の平均は 39.5 (SD 10.7)年であった。肺癌 18 例中 13 例が 1963 年以前に初曝露を受けており、ビスクロ曝露ありは半数(9名)であった。

肺癌患者全員に喫煙歴があり、18 名全員の Brinkman Index の平均は 736.8(SD 290.0)であり、肺癌以外の者の Brinkman Index の平均 521.9(SD 389.5)に比較して有意に高かった。

肺癌 18 例中 4 名は組織学的診断が確認できなかった。組織学的診断が確認された 14 名については、6 例が扁平上皮癌、4 例が腺癌、2 例が小細胞癌、1 例が大細胞癌、1 例が肉腫であった。

表 2. 肺癌患者 18 例のプロファイル

	生死	在職年数	初曝露年齢	診断時年齢	潜伏期間	初曝露年	Brinkman index
1	死亡	20.0	15	37	22.1	1953	400
2	死亡	20.0	29	58	29.8	1953	555
3	死亡	20.0	22	54	32.0	1953	468
4	死亡	2.3	42	59	17.0	1970	450
5	死亡	8.4	33	57	23.8	1964	1200
6	死亡	12.1	18	50	32.2	1960	300
7	死亡	17.8	21	62	41.3	1953	500
8	死亡	20.0	32	74	42.0	1953	450
9	死亡	19.8	18	60	42.5	1953	1200
10	死亡	17.8	24	68	43.9	1955	800
11	死亡	19.8	18	65	47.7	1953	800
12	死亡	12.2	29	73	44.8	1960	800
13	死亡	8.3	36	80	43.8	1964	1200
14	死亡	15.2	20	70	50.7	1957	600
15	生存	6.8	22	65	42.6	1966	780
16	生存	19.1	29	84	55.3	1953	1000
17	生存	17.8	22	76	54.3	1955	1100
18	生存	6.8	19	64	45.3	1966	660

(4) 肺癌の SIR について検討した結果を次ページの表 3 に示す。肺癌の SIR は、在職年数長期群 (SIR = 3.06、95%CI = 1.71-5.04)、初曝露年齢 23 歳未満 (SIR = 3.12、95%CI = 1.25-6.43)、初曝露年齢 23 歳以上 (SIR = 2.11、95%CI = 1.05-3.77)、取扱い開始年 1963 年以前 (SIR = 2.76、95%CI = 1.47-4.71)、ビスクロ曝露あり (SIR = 2.94、95%CI = 1.34-5.58)、喫煙高曝露群 (SIR = 3.05、95%CI = 1.58-5.33) で有意な上昇を認めた。

潜伏期間を 20 年と仮定した場合、肺癌の SIR は、在職年数長期群で有意に上昇した (SIR = 3.10、95%CI = 1.74-5.12)。

3. 肺癌 SIR の検討

	観察値	SIR	95% CI
在職年数			
短期 (<8.3 yrs)	3	1.18	0.24 - 3.44
長期 (≥8.3 yrs)	15	3.06	1.71 - 5.04
初曝露年齢			
23歳未満	7	3.12	1.25 - 6.43
23歳以上	11	2.11	1.05 - 3.77
取扱い開始時期			
1963年以前	13	2.76	1.47 - 4.71
1964年以降	5	1.82	0.59 - 4.26
ビスクロ曝露			
なし	9	2.05	0.94 - 3.88
あり	9	2.94	1.34 - 5.58
喫煙曝露 (Brinkman index)			
低曝露 (0-500)	6	1.70	0.62 - 3.70
高曝露 (>500)	12	3.05	1.58 - 5.33
潜伏期間 & 在職年数			
潜伏期間 20年			
短期 (<8.3 yrs)	2	0.83	0.10 - 3.00
長期 (≥8.3 yrs)	15	3.10	1.74 - 5.12
潜伏期間 30年			
短期 (<8.3 yrs)	2	0.97	0.12 - 3.51
長期 (≥8.3 yrs)	12	2.67	1.38 - 4.66

(5) Cox の比例ハザードモデルに基づいた肺癌罹患に対する調整ハザード比は、在職年数短期群を1とした場合、長期群で3.02(95% CI = 0.84-10.93) で有意なリスク上昇はなかったが、marginally significant を認めた(p = 0.091)。

(6) 作業環境、曝露量および潜伏期間について検討した。当時の作業環境測定資料がなく、芳香族アミンの曝露濃度は不明であるが、以下のことが判明している。この工場では1953年に初めて芳香族アミンが使用され、代替品の導入について1960年後半より開始された。排気装置については、1970年代でもまだ十分に導入されていなかった。肺癌患者の多数が1963年以前に初曝露を受けていたが、1963年以前は芳香族アミン曝露濃度が比較的高かったと推測される。また、肺癌18例中17例は、初曝露からの潜伏期間が20年を超えていた。肺癌患者は、比較的高い濃度の芳香族アミン曝露を受け、かつ十分な潜伏期間を持った労働者でみられたという本研究結果は、肺癌と芳香族アミン曝露との関連を支持している。

(7) 本コホートにおけるリスク上昇の要因について検討した結果、本研究では、大阪府がん登録資料に加えて、死亡診断書または診療情報によって癌罹患が確認できたケースを癌罹患ありと判定した。SIR の算出には、

基準集団とした大阪府の男性の1965年から2010年までの国勢調査年における5歳年齢階級別癌罹患率と対応する合計人年とから期待値を算出し、観察値を期待値で割って求めた。この基準集団(大阪府男性)の癌罹患データは地域がん登録に基づいており、死亡診断書または診療情報によって癌罹患が確認できたケースは含まれていない可能性がある。従って、本研究におけるSIR上昇の1因として、地域がん登録以外の情報源を加えた要因を考慮する必要がある。

(8) 本研究にはいくつかの限界があるが、本コホートにおける肺癌のSIRは、潜伏期間を考慮しても、芳香族アミン製造時期の在職年数が長かった労働者群で有意に増加していた。喫煙およびビスクロの影響を考慮した肺癌リスクも、在職年数が長い群で上昇する傾向を認めた。芳香族アミン取扱い労働者における肺を含めた尿路系以外の部位の発癌リスク上昇は、これまでもいくつか報告されているが、先行研究では発癌リスクと芳香族アミン曝露との関連が認められていない、あるいは喫煙情報が欠如しているなどの限界があった。本研究は、喫煙の影響を考慮してもなお、芳香族アミン製造時期の在職年数と肺癌リスクに関係を認め、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を証明した初めての報告である。

5. 主な発表論文等

[学会発表](計3件)

冨岡公子、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・ひめぎんホール(愛媛県県民文化会館)。

冨岡公子、岡本 希、佐伯圭吾、大林賢史、車谷典男・芳香族アミンは尿路系以外の部位でも発癌性を有する可能性がある・第23回日本疫学会学術総会・平成25年1月26日・大阪大学。

冨岡公子、岡本 希、佐伯圭吾、大林賢史、車谷典男・芳香族アミン曝露作業者の発癌リスクに関する歴史的コホート研究・第52回近畿産業衛生学会・平成24年11月17日・和歌山県立医科大学保健看護学部。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

冨岡 公子 (TOMIOKA, Kimiko)
奈良県立医科大学・地域健康医学・助教
研究者番号: 20393259