

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 4 月 22 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590824

研究課題名(和文) 石綿工場周辺住民の肺がん死亡リスクの上昇を再確認する

研究課題名(英文) Reaffirming increased risk of lung cancer mortality among residents near an asbestos product manufacturing plant

研究代表者

熊谷 信二 (KUMAGAI, Shinji)

産業医科大学・産業保健学部・教授

研究者番号：50250329

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：2007年に、旧石綿工場の周辺住民1907人の参加を得て後向きコホート調査を実施したが、本調査では観察期間を2012年12月まで延長して死亡状況を観察した。そして推定石綿濃度に基づき、対象者を4群に分類して、肺がん死亡状況を検討した結果、石綿濃度がもっとも高い地区では、職業性石綿曝露がない肺がん死亡者は男性9人および女性4人であり、標準化死亡比(日本の一般人と比較して何倍かの指標)はそれぞれ2.40(95%信頼区間1.10-4.55)、3.27(同0.89-8.39)となり、男性では統計学的に有意であった。この結果により、周辺住民の肺がん死亡リスクが上昇していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：In 2007, we had conducted a retrospective cohort study on 1907 residents near an asbestos product manufacturing plant. In the present study, we observed mortality among the cohort until December, 2012. Based on the estimated asbestos concentration, we classified the residents into four groups and evaluated mortality among each of the groups. The analysis showed that the numbers of lung cancer deceased persons without occupational asbestos exposure were 9 in men and 4 in women, and standard mortality ratios were 2.40 (95% confidence interval: 1.10-4.55) and 3.27 (0.89-8.39), respectively. This finding suggests that risk of lung cancer mortality increased among residents near an asbestos product manufacturing plant.

研究分野：労働環境学

キーワード：石綿 肺がん 周辺住民

1. 研究開始当初の背景

(1) 石綿が石綿肺、肺がんおよび中皮腫を引き起こすことは、産業現場での疫学調査により広く知られた事実である。また、石綿鉱山や石綿製品製造工場から飛散した石綿への曝露（近隣曝露）により、周辺住民の中皮腫罹患リスクが高まることも1960年代に既に指摘されており、1973年にはWHOも確認している。その後も近隣曝露と中皮腫罹患に関する調査は続けられ、石綿鉱山の周辺住民を対象とした疫学調査、石綿製品製造工場の周辺住民を対象とした疫学調査が行なわれ、中皮腫の死亡率あるいは罹患率が上昇していることが示されている。

(2) このように石綿の近隣曝露により中皮腫が発症するのであれば、肺がんも発症する可能性があるが、石綿の近隣曝露による肺がん発症に関する調査は数少ない。肺がんは喫煙などの影響が大きく、中皮腫と比較すると石綿特異性が低いため、肺がん死亡率の有意な上昇が見られるとすれば、石綿曝露が高かった工場の近くに絞られると考えられる。イタリアの石綿製品製造工場の周辺住民を対象とした調査では、肺がん死亡率の上昇は検出されていないが、この調査では工場の周辺3km四方の地域での肺がん死亡率を調査しており、結果として工場から遠方の地域がかなり含まれ、近隣地域での肺がん死亡率の上昇を検出できていない可能性がある。したがって、工場周辺の狭い地域に絞って調査を行うことが必要である。

2. 研究の目的

我々は、1942年から1991年まで茶石綿と白石綿を使用して石綿製品を製造していた旧石綿工場の周辺住民の肺がん死亡リスクを検討するために、工場から概ね400m以内の住民1,907人の参加を得て後向きコホート研究を2007年に実施し、石綿相対濃度がもっとも高い地区における肺がんの標準化死亡比(SMR)が男女とも1より高く、男性では統計学的に有意であることを見出

した。今回は、2007年調査で見られた肺がん死亡リスクの上昇を再確認することを目的として、観察期間を2012年まで延長して、その生死を観察することとした。なお、この調査は産業医科大学・倫理委員会の承認を受けている。

3. 研究の方法

(1) 質問紙調査

前回調査時点の生存者1,677人の2012年12月31日時点における生死を把握することを目的として、対象者本人あるいは家族に質問紙を2013年2月に郵送した。質問項目は生死状況、死亡者については死亡年月日である。

(2) 原死因の確定と石綿曝露歴の検討

死亡者の死亡年月日および原死因を確認するため、法務省の承認に基づき、学術研究目的で死亡診断書記載事項証明を取得した。原死因をWHOの定める死因選択ルールに基づき、死亡診断書に記載された病名の中から確定した。さらに、石綿関連疾患（肺がん、中皮腫、石綿肺）が原死因であった者については、本人の職歴、居住歴、および同居者の職歴などを把握するため、家族への質問紙調査を行った。

(3) 石綿相対濃度による対象者の分類

気象条件を用いるシミュレーションにより、周辺地域の石綿相対濃度を推定し、対象者の居住地における石綿相対濃度を各人の居住地における推定曝露濃度とした。そして、対象者を曝露濃度の低い順に4等分し、それぞれ曝露レベル1、2、3および4とした。

(4) 標準化死亡比の算出

過剰死亡の指標として標準化死亡比(SMR)を用いた。期待値の算出には、性・5歳年齢階級別の死因別死亡率の全国平均を用いた。さらに、観察死亡数を期待死亡数で割ってSMRを求めるとともに、ポアソン分布に基づく95%信頼区間を算出した。なお、2007年6月30日時点の生存者の中で、2012年12月31日時点の生死が判明しなかったも

のについては、2007年6月30日までの観察とした。

(5) 統計検定

曝露レベル間の年齢などの平均値の比較には一元配置分散分析を、割合の比較には χ^2 検定を用い、危険率5%未満の場合に帰無仮説を棄却した。

4. 研究成果

(1) 全対象者の解析

対象者の属性

2007年6月30日時点の生存者1,677人(男834人、女843人)の中で、2012年12月31日時点の生死が判明したのは1473人(判明率87.8%、男730人、女743人)である。内訳は、生存者1405人(男695人、女710人)および死亡者68人(男35人、女33人)である。したがって、全観察期間(1992年1月1日 - 2012年12月31日)では、生存者が1405人(男695人、女710人)、死亡者が298人(男152人、女146人)であり、2007年6月30日までの生存は確認できているが、2012年12月31日時点の生死が確認できない者が204人(男104人、女100人)となる。これら計1907人(男951人、女956

表1. 対象者の属性

	男	女
人数	951	956
年齢(歳) ^{*1}		
平均	37.8	40.7
標準偏差	20.8	21.3
居住開始(年)		
平均	1967.1	1969.1
標準偏差	16.7	15.1
生死状況(人)		
生存	695	710
死亡	152	146
生死不明 ^{*2}	104	100
生存者の喫煙状況(%) ^{*3}		
現在喫煙	38.8	5.1
過去喫煙	28.1	2.8
非喫煙	33.1	92.1

*1: 1992年1月1日時点

*2: 2007年6月30日時点の生存は確認

*3: 2007年6月30日に20歳以上の者の中での割合

人)を解析対象者とする。

表1に解析対象者の属性を示す。観察開始時点(1992年1月1日)の平均年齢は男性37.8歳、女性40.7歳である。この地区への居住開始時期の平均は男性では1967.1年、女性では1969.1年である。

2007年時点の20歳以上の生存者における喫煙割合は男性38.8%および女性5.1%であり、全国平均(男性43.3%、女性12.0%、2004年厚生労働省国民栄養調査)に比べ少し低い。

死亡状況

表2に死亡者の属性を示す。平均死亡年齢は男性73.6歳および女性77.4歳であった。平均死亡時期は男性2002.4年および女性2002.8年であった。

表3に全死亡と肺がんの死亡数および標準化死亡比(SMR)を示す。全死亡のSMRは男性0.83(95%信頼区間0.70 - 0.97)および女性1.12(0.95 - 1.32)であり、統計的に有意な過剰死亡は見られなかった。石綿関連疾患については、原死因が気管、気管支及び肺の悪性新生物は男性24人および女性6人であり、全て肺がんであった。SMRは男性1.64(1.05 - 2.44)および女性1.23(0.45 - 2.69)であり、男性では有意に1より大きかった。原死因がじん肺は男性2人であった。

肺がん死亡者の特徴

原死因が肺がんである男性24人および女性6人の中で、職業性石綿曝露のあるものは男性3人(石綿製品製造)および女性1人(石綿製品製造)であった。また、職種から判断して石綿曝露の可能性の高いものは男性4人(自動車修理1人、はつり2人、建設設備1人)であり、女性ではいなかった。家族曝露

表2. 死亡者の属性

	男	女
人数	152	146
死亡年齢(歳)		
平均	73.6	77.4
標準偏差	12.8	14.9
死亡時期(年)		
平均	2002.4	2002.8
標準偏差	5.6	5.3

(同居者に職業性石綿曝露のあるケース)のあるものは男性1人および女性1人であったが、いずれも本人に職業性石綿曝露もあった。

表4に、職業性石綿曝露のあるものとその可能性の高いものを除外した肺がん死亡者(男性17人、女性5人)の属性を示す。平均死亡年齢は男性73.1歳および女性87.0歳

表4. 職業性石綿曝露を除外した肺がん死亡者の属性

	男	女
人数	17	5
死亡年齢(歳)		
平均	73.1	87.0
標準偏差	9.9	5.3
喫煙歴(人) ^{*1}		
あり	16	0
なし	1	5
居住開始時期(年)		
平均	1950.4	1961.8
標準偏差	18.6	16.6
曝露開始時期(年) ^{*2}		
平均	1954.8	1963.0
標準偏差	12.0	14.4
肺がん発症時期(年) ^{*3}		
平均	2001.0	2003.4
標準偏差	4.8	5.0
死亡時期(年)		
平均	2002.0	2004.4
標準偏差	4.9	4.6
潜伏期間(年) ^{*4}		
平均	46.2	40.4
標準偏差	11.1	10.5

*1: 2007年6月30日時点の調査

*2: 居住開始時期が1942年以前の場合は1943年とする

*3: 死亡診断書の「発症から死亡までの期間」の記載から算出

*4: 石綿の近隣曝露により発症したと仮定した場合

であり、喫煙歴のあるものは、男性では17人中16人、女性ではいなかった。居住開始時期は男性1950.4年および女性1961.8年であった。この地区で石綿工場が稼動し始めたのは1943年であるため、居住開始時期が1942年以前のは曝露開始時期を1943年とし、居住開始時期が1943年以降のものはその時点を曝露開始時期と仮定すると、男性では平均1954.8年から、女性では1963.0年から近隣曝露を受けたことになる。肺がんの発症時期は平均で男性2001.0年および女性2003.4年であり、平均潜伏期間は男性46.2年および女性40.4年となる。SMRは男性1.16(0.68 - 1.86)および女性1.03(0.33 - 2.40)となり、有意な上昇は見られなかった(表3)。

(2) 石綿曝露レベル別の解析

対象者の分類状況

対象者の居住地の石綿相対濃度は22.4 - 1586.8 m⁻³となり、対象者を濃度の低い順に4等分すると、22.4 - 43.5 m⁻³(平均32.9 m⁻³)、43.5 - 91.8 m⁻³(同62.8 m⁻³)、91.8 - 211.2 m⁻³(同137.3 m⁻³)および211.2 - 1586.8 m⁻³(同468.8 m⁻³)の曝露レベルに分類された。図1に石綿相対濃度の推定結果を示すが、工場の南東方向が高くなる傾向が見られた。

曝露レベル別の対象者の属性を表5に示す。観察開始時(1992年1月)における平均年

表3. 死因別死亡数と標準化死亡比

	観察値	期待値	SMR	95%信頼区間
男				
全死亡	152	184	0.83	0.70 - 0.97
気管、気管支及び肺の悪性新生物	24	14.6	1.64	1.05 - 2.44
職業性石綿曝露のあるものを除外した場合	21	14.6	1.44	0.89 - 2.20
さらに、可能性の高いものを除外した場合	17	14.6	1.16	0.68 - 1.86
女				
全死亡	146	130	1.12	0.95 - 1.32
気管、気管支及び肺の悪性新生物	6	4.86	1.23	0.45 - 2.69
職業性石綿曝露のあるものを除外した場合	5	4.86	1.03	0.33 - 2.40
さらに、可能性の高いものを除外した場合	5	4.86	1.03	0.33 - 2.40

齢には、男女とも曝露レベル間に有意差は見られなかった。平均居住開始時期には、男性では曝露レベル間に有意差が見られたが、女性では見られなかった。喫煙歴については2007年時点に調査したが、その時の生存者および死亡者において、男女とも曝露レベル間に有意差は見られなかった。

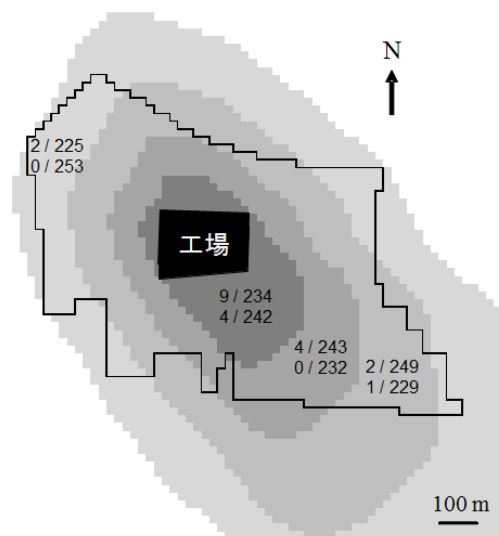


図1. 石綿相対濃度と肺がん死亡(職業性石綿曝露なし)
調査地域は黒線の内側
数値: 肺がん死亡数/対象者数(上段=男, 下段=女)
■: 22.4 ~ 43.5 m³ (曝露レベル1)
■: 43.5 ~ 91.8 m³ (曝露レベル2)
■: 91.8 ~ 211.2 m³ (曝露レベル3)
■: 211.2 ~ 1586.8 m³ (曝露レベル4)

死亡状況

表6に曝露レベルごとのSMRを示す。全死亡はいずれの曝露レベルでも有意な上昇は見られなかった。気管、気管支及び肺の悪性新生物は、曝露レベル4では男性2.6(95%信頼区間 1.28 - 4.90)および女性4.09(同 1.33 - 9.55)といずれも有意に1を超えていた。これらの死亡者から職業性石綿曝露のあるものと可能性の高いものを除外すると、SMRは男性2.40(1.10 - 4.55)および女性3.27(0.89 - 8.39)となり、男性ではやはり有意に1を超えていた。図1に、曝露レベル別の対象者数と職業性石綿曝露のない肺がん死亡者数を書き込んだが、曝露レベル4で肺がん死亡率がもっとも高いことがわかる。

(3) まとめ

肺がん死亡者は男性24人および女性6人であり、SMRはそれぞれ1.64(95%信頼区間 1.05 - 2.44)および1.23(同 0.45 - 2.69)と、男性では有意に1を超えていた。これらの肺がん死亡者から職業性石綿曝露のあるものと可能性の高いものを除外すると、男性17人および女性5人であり、SMRはそれぞれ1.16(0.68 - 1.86)および1.03(0.33 - 2.40)

表5. 石綿曝露レベル別に見た対象者の属性 (Briggsの拡散パラメータ使用の場合)

	男				p-値	女				p-値
	1	2	3	4		1	2	3	4	
人数	225	249	243	234		253	229	232	242	
石綿相対濃度(m ⁻³)										
平均	32.9	62.9	135.7	479.8		33.0	62.7	138.9	458.2	
標準偏差	5.6	13.6	32.2	307.4		5.5	14.1	33.2	284.7	
年齢(歳) ^{*1}										
平均	37.7	36.1	39.4	38.0	0.353 ^{*4}	38.9	40.9	42.6	40.5	0.315 ^{*4}
標準偏差	19.7	20.5	21.6	21.5		21.8	20.8	20.6	21.7	
居住開始時期(年)										
平均	1965	1970	1965	1968	0.004 ^{*4}	1969	1970	1968	1970	0.582 ^{*4}
標準偏差	17	15	17	16		17	15	14	15	
生存者の喫煙状況(%) ^{*2}										
現在喫煙	39.4	39.6	32.7	43.8	0.312 ^{*5}	7.4	2.5	4.1	6.0	0.183 ^{*5}
過去喫煙	30.3	25.5	29.6	27.1		4.2	2.5	1.5	3.0	
非喫煙	30.3	34.9	37.7	29.2		88.4	94.9	94.4	91.0	
死亡者の喫煙歴(%) ^{*3}										
あり	58.6	63.0	64.5	63.3	0.969 ^{*5}	8.3	23.1	9.7	9.7	0.322 ^{*5}
なし	41.4	37.0	35.5	36.7		91.7	76.9	90.3	90.3	

*1: 1992年1月1日時点, *2: 2007年6月30日時点の20歳以上の中での割合, *3: 2007年6月30日時点の死亡者における割合,

*4: 一元配置分散分析, *5: ²-検定

と1より大きい、統計的に有意ではなかった。

気象データを用いたシミュレーションでは、同工場の南東方向の気中石綿濃度が高かったと推定され、その地区には職業性石綿曝露のない肺がん死亡者の居住地が多かった。

曝露レベル別の解析では、職業性石綿曝露の可能性のない肺がん死亡者のSMRは、男女とも曝露レベル4でもっとも高く（男性2.40、女性3.27）、男性では有意に1を超えていた。

以上の調査結果は、旧石綿工場から周辺地域に放出された石綿が住民の肺がん死亡率を増加させている可能性を示すものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計0件)

〔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〕特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

熊谷 信二 (KUMAGAI Shinji)
産業医科大学・産業保健学部・准教授
研究者番号：50250329

(2) 研究分担者

車谷 典男 (KURUMATANI Norio)
奈良県立医科大学・医学部・教授
研究者番号：10124877

表6. 石綿相対濃度別に見た死因別標準化死亡比

原死因	男					女				
	曝露レベル	観察値	期待値	SMR	95%信頼区間	曝露レベル	観察値	期待値	SMR	95%信頼区間
全死亡	1	32	39.29	0.81	0.56 - 1.15	1	30	36.11	0.83	0.56 - 1.19
	2	34	40.73	0.83	0.58 - 1.17	2	35	29.79	1.17	0.82 - 1.63
	3	45	55.40	0.81	0.59 - 1.09	3	40	33.38	1.20	0.86 - 1.63
	4	41	48.49	0.85	0.61 - 1.15	4	41	31.58	1.30	0.93 - 1.76
悪性新生物	1	11	14.00	0.79	0.39 - 1.41	1	8	9.84	0.81	0.35 - 1.60
	2	8	14.77	0.54	0.23 - 1.07	2	9	8.67	1.04	0.47 - 1.97
	3	15	19.43	0.77	0.43 - 1.27	3	8	9.94	0.80	0.35 - 1.58
	4	16	16.61	0.96	0.55 - 1.56	4	14	9.50	1.47	0.81 - 2.47
肺がん*	1	5	3.11	1.61	0.52 - 3.75	1	0	1.27	0.00	0.00 - 2.92
	2	3	3.30	0.91	0.19 - 2.66	2	1	1.10	0.91	0.02 - 5.09
	3	6	4.46	1.34	0.49 - 2.93	3	0	1.28	0.00	0.00 - 2.87
	4	10	3.76	2.66	1.28 - 4.90	4	5	1.22	4.09	1.33 - 9.55
肺がん* (職業性石綿 曝露のあるも のを除外)	1	4	3.11	1.29	0.35 - 3.30	1	0	1.27	0.00	0.00 - 2.92
	2	3	3.30	0.91	0.19 - 2.66	2	1	1.10	0.91	0.02 - 5.09
	3	5	4.46	1.12	0.36 - 2.62	3	0	1.28	0.00	0.00 - 2.87
	4	9	3.76	2.40	1.10 - 4.55	4	4	1.22	3.27	0.89 - 8.39
肺がん* (さらに職業性 石綿曝露の可 能性の高いも のを除外)	1	2	3.11	0.64	0.08 - 2.32	1	0	1.27	0.00	0.00 - 2.92
	2	2	3.30	0.61	0.07 - 2.19	2	1	1.10	0.91	0.02 - 5.09
	3	4	4.46	0.90	0.24 - 2.30	3	0	1.28	0.00	0.00 - 2.87
	4	9	3.76	2.40	1.10 - 4.55	4	4	1.22	3.27	0.89 - 8.39

*: 気管、気管支及び肺の悪性新生物