

## 環境疫学の現状と将来

福岡県保健環境研究所  
吉村健清



本年4月、台湾からの要請で、台北の南西にある国家衛生研究院で講演をし、また台湾南部のダイオキシン汚染地を視察する機会を得た。台湾南部で除草剤ペンタクロロフェノール(PCP)を製造していた工場が1979年に閉鎖され、その工場跡地

のPCPやダイオキシンが工場内外に流出し、土壌、貯水池、養殖池が汚染された。その結果、魚の汚染、ついには近隣住民の血中ダイオキシン濃度が3倍になっていた。協力要請の趣旨は、私共の研究所で開発した血中ダイオキシンを血液5mlで測定する技術を、この住民検診で使うことができないか、また、健康影響の検討を油症の経験に基づき一緒にできないか、というものであった。できるだけ協力をする方向で検討を進めているが、まず感じたことは、これまで、PCB、ダイオキシン類の汚染問題が世界各地で報告されているにもかかわらず、人体の血中ダイオキシン濃度が3倍になるまで気が付かれなかった点である。未だに、このような環境汚染、さらには人にまで影響が及んでいる事例があるとなると、これまでの経験が十分生かされているとは思えない。

日本では、昭和30年-40年代の公害時代の苦難の経験から、当時の衛生学、公衆衛生学の教室において、

環境保健の分野で数多くの業績が上げられ、その研究成果に基づき法が制定され、今や、環境は行政研究機関によってモニターされるようになった。行政対策が定められると、大学での環境保健への研究要請は少なくなり、現在大学で環境保健を主としているところは極端に減少している。最大の理由は、大学で扱える環境保健の研究現場が少なくなってきたからである。

一方、行政では、昭和45年頃から公害研究所が各県で設置され、自治体内の現場で、工場廃水、地下水、排煙、大気モニタリングを実施し、環境の安全を守り続けてきた。それを支えたのが、国や地方自治体の環境研究機関に勤務する多くの研究員であり、また現場の環境行政担当者であった。

今や、日本では、局地的に環境基準を超えることがあっても、昔のような環境汚染事例は少なくなった。そして今の環境問題は化学物質や物理的要因の低濃度、長期暴露による環境生態への影響が大きな課題となってきた。

しかし、今、グローバル化の中、急速な経済発展を目指している多くの国は、生産活動、経済発展による急激な環境汚染とその対策問題に迫られている。さらに、地球温暖化問題で見られるように、もはや、環境問題は一国で処理できる問題ではなくなってきた。このような状況の中で、先進国がこれまで培ってきた環境対策に関する知識や技術を世界で共有し、生物にも人にも優しい地球環境を目指すことが私共環境に携わる者に課せられた課題である。この課題達成のために行政研究機関が持つ現場情報と大学が持つ環境や疫学の知識を共同研究の中で生かしていくことが不可欠である。多くの疫学者が行政研究機関の研究者と共に環境にやさしい社会を作ることにも力を注いでくれることを願っている。

## クボタ旧神崎工場周辺に発生した中皮腫

奈良医大地域健康医学(旧衛生学) 車谷典男

### 1. 発端

昨年6月29日の新聞報道がすべての発端であった。確か、毎日新聞のスクープである。

尼崎市にあったクボタ旧神崎工場(現本社阪神事務所)の従業員が石綿関連疾患で過去「10年間に51人死亡」、近隣の「住民5人も中皮腫」を発症し、クボタは住民に対する「見舞金」を「検討」というものであった。記事はさらに、1978年から2004年までに中皮腫で従業員42人が亡くなっていることも伝えていた。1mを超えるほどの大きな直径を持つ水道管の製造に、青石綿を使用していたのである。クボタ社内の中皮腫発生は、すでに1987年に公けにされていたが、その時は3人が発症というものであった。潜伏期間を経ていく中、その後、続々と発症していったことになる。一企業でこれほど多人数の中皮腫発症は、いくら石綿工場とは言え、驚きを与えた。

しかし、その工場の周辺住民に中皮腫が複数発生しているとの記事内容は、さらに大きな驚きを与えた。近隣曝露による中皮腫発生は、Wagnerら(Br J Ind Med 1960)のcase series 報告以来、世界中で症例報告が繰り返され、両者の関係、特にクロシドライト(青石綿)との関係は確立された知見となっている。しかし、わが国では藤本ら(日胸疾会誌 1983)の一例報告のみで、本当にごく一部の人を除いて、近隣曝露による中皮腫は全く注目されずにきていたからである。

### 2. 始まりの始まり

この新聞報道にいたるまでの経過は、片岡明彦氏が「環境と公害」(35巻第3号49-54,2006)に紹介している。彼は、労災職業病被災者の支援活動を市民団体の立場で長年続けている人物である。私とは、あるきっかけから、じん肺や石綿関連などの労災事例について意見を求められる関係になった。彼は支援活動の中で今回のクボタの件に遭遇し、そして新聞報道より半年早く、周辺住民の中皮腫発生について私に意見を求めてきたのである。ここで、私がかかわりを持つことになった。昨年の始めの頃である。

この時点では、患者はまだ2人程度であったと思う。可能性もあるが、偶然の重なりは否定できないと返答した。しかし、この時の返答は、その後、周辺での新たな中皮腫患者の存在が彼から伝えられるたびに後悔の念を引き起こし、6月29日の報道直後から問い合わせが殺到するに及んで、その後悔はどうしようもない程大きなものとなった。最初に相談を受けた時に、現実的な方法があったかどうかは別にして、「一度調査してみよう」と何故言わなかったかの一点に尽きる後悔である。同じように専門家として意見求められ、ほぼ同じように反応して、結局は今回の調査と一緒に担った有害物評価の専門家である熊谷信二先生(大阪府立公衆衛生研究所生活衛生課課長)も、同種の感情を抱いていたようである。せめてもの救いは、私たちがこの相談を頭の片隅に置き続けたことと、片岡氏を含めた関係者が、専門家面した私の質の悪い「判断」にまどわされず、患者「発掘」を放棄しなかったことである。



前置きが少し長くなってしまったが、中皮腫の診断を受けているものの、職業性曝露が思い当たらないとする本人や遺族からの問い合わせが関係者に相次ぐ中、片岡氏たちに疫学調査を提案した。7月上旬のことであった。受付名簿を整理しつつあった彼らはこの提案を歓迎してくれ、私たちは7月30日から面接調査を開始した。

以来、一人60分から90分の聞き取りを延べ43日重ね、2006年3月15日現在で、面接終了者は合計135人に達した。さすがに当初ほどではなくなったが、今なお問い合わせは続いている。

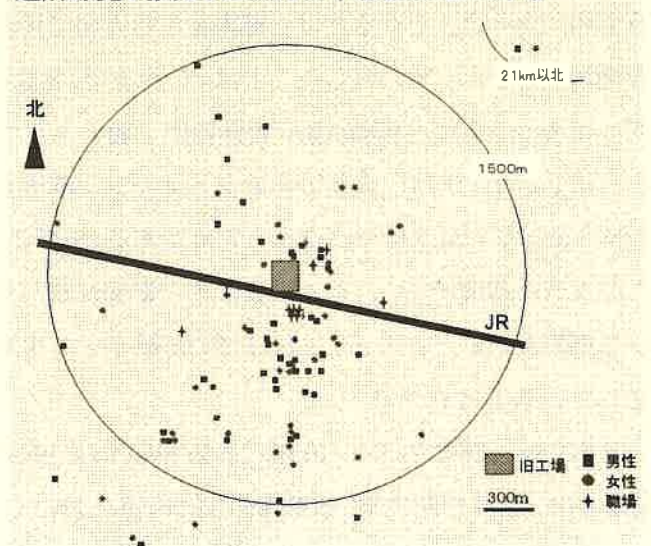
### 3. かん違い

中間結果がマスコミ報道された時点で、医師仲間からいくつかが質問が寄せられた。

たとえば、石綿と中皮腫との特異的な関係は良く知られた知見なのに、なぜ今頃、問題にしているのか、学生の時のあの教科書に書いてあったじゃないか、というものである。しかし、これは職業性曝露事例とのかん違いである。近隣曝露による中皮腫例は、前述のごとく、わが国でわずかに一例の症例報告があったに過ぎない。しかも、これほど大規模な近隣曝露の発生事例は、国内外の文献を探しても片手に満たない。

また、タバコがらみの意見もあった。石綿より喫煙の方が明らかに大きい社会問題なのに、石綿(だけ)をなぜこれ程

近隣曝露と推定した99人の中皮腫の地域分布



注目するのか、というものである。曝露人口割合が大きければ、population attributable risk percent は大きくなるのは当たり前の話であるが、そのこととリスク固有の大きさは質の違う話であることのかん違いである。青石綿による中皮腫死亡リスクは、喫煙の肺がんに対するリスクと同等か、それ以上に大きい。なお、蛇足であるが、喫煙習慣は中皮腫の危険因子ではない。

#### 4. 壁

調査の過程で経験した「壁」を2つ紹介しておきたい。一つは、亡くなった方の職歴を遺族から聞き出すことの難しさである。幸い、助け舟があった。それは、被保険者記録照会回答票である。事前に社会保険庁から入手し、持参してもらってきたことが大いに助かった。職歴が追えたからである。これがなかったなら、職業性の石綿曝露機会があったのか否か、即ち近隣曝露と判断して良いかが、分からないままであったろう。ただ、北欧のように職業履歴の登録制度があれば、もっと容易だったかも知れない。

もう一つは、診療情報開示請求手続きの不可解さである。診断精度の確認作業のために、診療情報開示作業を進めているが、大学の倫理委員会の承認に加えて、本人または遺族の同意書があることを前提に、20か所を越える医療機関に開示手続きを問い合わせしたが、本人または遺族の立会いは不要との返事があったのは1か所だけである。残りは、あくまで通常の手続きで、すなわち本人または遺族が病院の窓口で開示を直接申請し、許可がでた時点で病院を再訪問してもらう、その上でなら、そこに車谷が同席するのは関知しないというものであった。今回の場合、本人または遺族の方々が極めて協力的で、そのたびに病院に足を運んでくれているため、問題なく過ぎている。また、診療情報開示は記録物を対象にしており、病理のプレパラやブロック自体、さらに術後・剖検の残存組織の「開示」については、病理医の個人的な裁量とする医療機関も少なくはない。実に不思議である。これが普通なのであろうか。

#### 5. がんの疫学

疫学は純粋学問的に面白い。計画立案時のわくわく感には快感ですらある。しかし、職業がんの歴史的コホート研究2つと、今回の調査を経験して強く感じることもある。それは、罹患や死亡を指標とする疫学研究は、それらイベントの発生を密かに期待している自分を発見することになるので、精神保健上、決して好ましいものではないということである。「巨視的」に見れば、予防医学の進歩に貢献していることになるのであろうが、直接的には人の「不幸」をエンドポイントとしている。人の「幸せ」を指標とする疫学をもっと盛んにしなくてははいけないと思う。

☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆

### 放射線疫学研究の現状とその意義

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 秋葉澄伯

放射線疫学、特に低レベルの放射線被ばくに伴う健康影響に興味を持たれる理由の一つは、我々が低レベルの放射線被ばくを避けることができないためである。もう一つは、放射線や原子力利用がわれわれに医療利用、エネルギー供

給などの便益をもたらすためであろう。これらの放射線被ばくは、通常、比較的低線量(100mSv未満)の放射線被ばくを伴うが、この程度の被ばくでは白血病リスクを10-20%、固形がんリスクを(比較的高く見積もっても)数%増加させるに過ぎないので、放射線被ばくによる過剰がんリスクの有無を明らかにするには少なくとも数万人規模の大規模な集団を対象にした研究が必要である。また、多くの場合、喫煙など放射線放以外の要因が放射線より強いので、それらの要因が放射線影響と交絡する場合、リスクの評価は極めて困難なものとなる

現在、放射線利用に伴う防護に当たっては、基本的にがんリスクは放射線被ばく線量に比例して増加し、域値は存在しないとの仮定に立って対策が取られている。この場合の域値とは、がんリスクの増加が出現する最低の線量である。しかし、放射線生物学などの研究成果からは、このような域値のない直性的モデル(Linear non-threshold model)を否定するデータが多数得られているが、疫学的には域値の存在の証明、詳細な線量・反応関係の検討は難しい。放射線誘発がんが目玉されるのは、放射線で誘発されたと考えられるがんと、それ以外のがんとで顕著な臨床病理学的な違いが認められないことである。また、分子生物学的なレベルでの検討でも両者に明確な違いを認めない。これらの事実は、放射線発がんにおいて、酸化ストレスなど、発がんに普遍的に関与する機構を介している可能性を示唆しているものと理解される。放射線の生物影響、特に発がんに関しては、化学発がん物質と比べ分かっている点も多いが、その全容は不明と言えらるであろう。放射線はmacromoleculeに対するエネルギー付与による直接的な効果と、水との作用で生じたROS(radical oxygen species)による間接的な作用を通じて、DNAに対し傷害を与える。放射線によるDNA傷害のなかでは、Double Stranded Breaks(DSB)が最も重要で、この修復にはNHEJ(Non-Homologous Endjoining)とHR(Homologous Recombination)などのメカニズムが知られている。NHEJは細胞周期のどこにおいても可能であるが、HRはS期依存性である。従ってNon-S期におけるDSB修復にはNHEJが重要な役割を果たしていると考えられる。修復されなかったDSBが染色体異常や遺伝子変異を誘導すると考えられる。DNA傷害へのレスポンスとしては修復の外に、アポトーシスや細胞老化の誘導、細胞周期停止などの機構が知られている。放射線による発がんは、幹細胞またはそれに近い細胞への影響を介していると考えられているが、年齢ともにDNAに傷を受けた幹細胞をアポトーシスなどの機構で排除する傾向より、DNA傷害を修復しようとする傾向が強くなる可能性が考えられ、それが年齢によるがんリスク増加と関連している可能性もある。なお、放射線被ばくによる細胞への影響は直接放射線被ばくを受けていない細胞にも見られる。また、原爆被爆者の調査などから、放射線被ばくから何十年を経ても被ばくによる過剰ながんリスクが消失しないことが知られている。これは、DNA傷害が幹細胞に蓄積されている可能性の外、放射線被ばくにより遺伝子の不安定性がもたらされ、これが長期間に亘る発がんリスクの増加をもたらしている可能性も示唆している。これらの知見は放射線被ばくによるがんリスクが、単純に被ばく線量に比例するとは限らないこと、多数のリスク修飾要因が存在しうることを示唆しているが、これを

実際に疫学的に検討するのは極めて困難であり、線量・反応関係については、原爆被ばく者のデータに頼らざるを得ない。ただし、乳がん、甲状腺がん、骨がんなどに関しては、原爆被爆者以外のデータも線量・線量反応関係の評価に重要な役割を果たしている。

これまで、大気圏の核爆発による放射線被爆者（原爆被爆者や大気圏核実験で被ばくを受けた住民や軍人など）、医療被ばく（治療と診断）、原子力施設従事者など、様々な対象者について放射線被ばくの影響が検討され、低線量放射線被ばくの影響が議論されてきた。これらの放射線被ばくにはそれぞれ特徴があるので、以下に概要を述べる。自然放射線は大地からのガンマ線への外部被ばく、また、各種放射性各種の呼吸・食事などによる取り込みによる内部被ばくなどがある。両者とも比較的線量の放射線に対する長時間に亘る連続的な被ばく、即ち、低線量率の被ばくであることが特徴と言えよう。なお、後者では、地殻からのラドンガスの家屋への侵入に伴うラドンとその娘核種への肺などの曝露が特に重視されているが、これはアルファ粒子への曝露であり、放射線の比較的短い飛跡の間に高いエネルギーの付与を与え、高 LET (Linear Energy Transfer) 被ばくと呼ばれる。一方、ガンマ線は低 LET 被ばくである。LET の違いは生物影響に大きな違いをもたらすと考えられており、がんリスクの観点からも重要である。広島・長崎の原爆被ばく者の場合も、線量は様々であるが、主にガンマ線（低 LET 放射線）への被ばくであった。ただし、この場合、瞬時の被ばくであるので線量率は高い。大気圏核実験に従事して直接被爆した軍人なども同様である。これに対し、大気圏核実験や原子炉事故などで大気に放出された放射性核種が地上に降下したフォールアウトは主に低 LET 放射線への低線量率での内部被ばくをもたらす。医療被ばくでは、治療・診断で様々な利用方法があるが、外部照射の場合、放射線を非常に短時間に外部から照射することが多い。これは高線量率の被ばくである。また、X線診断などが検診などに用いられる場合を除けば健康な一般人は対象とならない点に問題がある。による以下、主な放射線被ばくを以下にまとめた。

**大地からのガンマ線：**主に低 LET 放射線の低線量・低線量率での外部被ばく

**ラドンガスとその娘各種の吸入：**主に高 LET 放射線の比較的低い線量・線量率での内部被ばく

**治療（外部照射）：**高線量、高線量率での外部被ばく

**放射性核種の投与による治療・診断：**比較的低い線量率での内部被ばく

**X線診断など：**低 LET 放射線への比較的高い線量率での被ばく

**CT 検査など：**

**原子力施設：**主に低 LET 放射線の低線量・低線量率被ばく

**原爆被爆者・大気圏核実験での放射線への外部被ばく：**主に低 LET 放射線へ高線量率被ばく

**大気圏核実験からのフォールアウトによる被ばく：**主に低 LET 放射線の比較的低い線量・線量率での内部被ばく

これらのさまざまな放射線被ばくを対象にして多数の疫学研究が行われてきた。最も大規模でかつ信頼されている

データは、広島・長崎の原爆被爆者の追跡調査である。原爆被ばく者のデータは線量と比例するように固形がんリスクが増加することを示し、その大きさは 0.47/Sv とされている（性、年齢でリスクが異なるので、比較する際には、その点を調整して線量当たりのリスクを計算する必要がある）。白血病では 1Sv の放射線被ばくで 3-4 倍のリスク増加が観察された。

最近、IARC を中心に行われてきた 15 カ国の原子力作業者の疫学調査結果のプール解析が完了し、その結果が BMJ 誌に公表された。この研究で用いられたデータには、日本・韓国のデータも含まれている。現時点では、わが国の調査は世界的に見ても最も大きな人数の原子力作業者を対象とした調査の一つである。一方、韓国の疫学調査は、まだ、対象人数が少ないが、がん罹患だけでなく健康診断を実施していること、周辺住民の調査も実施していることなどに特徴がある。IARC の解析から得られた線量当たりのリスクは 0.97/Sv であり、性・年齢調整をした後でも、原子力作業者と原爆被爆者の調査結果には 3 倍程度のリスクの違いがある。放射線生物学的には、原爆被ばく者のような高線量率被ばくと、原子力作業者のような低線量・低線量率被ばくでは生物影響が異なり、後者の場合、がんリスクが二分の一程度にとどまるとの可能性があると考えられており、その点を考えると、両者の差はさらに大きくなる。原子力作業者のプール解析には、幾つかの問題点が指摘されている。一つは、カナダやアメリカのオークリッジ国立研究所 (ORNL) などで比較的大きなリスクが見られることである。特にカナダのリスクが大きい点に関しては、今後検討が必要である。ORNL では喫煙関連がんで放射線とがんとの関連が強く、喫煙による交絡が疑われている。プール解析でも喫煙関連がんを除いた解析では単位線量当たりの過剰相対リスク (=相対リスク-1) は 0.6/Sv とかなり低くなる。かつて、Philip Enterline は、喫煙の情報を得ずに職業コホートの追跡調査を行ってがんリスクを評価することは無意味であると、指摘した。このプール解析では喫煙の情報はなく、SES だけがポテンシャルな交絡要因として用いられた。このデータの解析・検討の場面に遭遇した者の印象としては、この研究で得られた最も重要な疫学的知見は、原子力作業者の調査の困難さであるかもしれない。線量測定は研究のために実施されたものでなく、放射線管理のために実施されたものである。これがリスク推定に重要な影響をもたらしたとは思えないが、曝露因子の測定という疫学研究の根幹に関わる部分に研究者が直接関与していないことから、問題点の思わぬ見落としにつながっているのではないかと懸念を拭いきれない。また、死亡の同定方法が各国で異なるものの、死亡者の同定が線量に依存した可能性は低いと、結果の解釈に当たっては考慮すべき要因の一つである。また、どのような要因が交絡因子として働くかは国・地域で異なる可能性があり、データをプールしたことにより最大公約数的な要因だけ、すなわち SES だけを調整せざるを得なかった点はプール解析の問題点と言えよう。わが国のデータは、SES に関する情報がないため、固形がんのプール解析には用いられなかった。わが国の放射線作業で「社会階層」間のがん死亡率が異なるか否かは興味深い。なお、わが国のデータでは放射線の累積被ばく線量と

喫煙歴、重度飲酒との間に関連が認められることは注目される。

近年、アジア諸国は急速な経済発展を遂げており、エネルギー需要も急速に高まっている。そのような背景の中で、原子力エネルギーの利用も拡大する可能性があり、それは原子力作業員の増加を意味する。既に中国でも幾つかの原子力発電所が稼働しているが、今後、その数は急増するものと予想される。中国での原子力作業員の疫学調査は中国放射線防御研究所の孫部長が中心となって準備を進めている。インドでは1970年代から原子力発電施設が稼働しており、毎年10000人以上が原子力施設での作業に従事している。インドではムンバイのBhabha Atomic Research Centerが放射線研究の中心的役割を担っているが、同研究所のNambi, Mayya 両博士は原子力作業員の標準化死亡比を解析し、その結果を1997年にIndian J Cancerに公表した。また、日韓両国でも1990年前後から、原子力作業員の疫学調査が実施されている。このように、現在、アジアの幾つかの国で原子力作業員の疫学調査が実施されているか、または、準備中である。アジアにおける原子力作業員の疫学調査を推進することは、IARC プール解析のような国際的共同研究に貢献するだけでなく、同時にアジア独自のリスク推定への道を開くことにもなると考えられる。

ここでは、最も規模が大きいと原子力作業員のプール解析を中心に述べてきたが、これまでの疫学調査では、低線量の放射線被ばくによりがんの過剰リスクを生ずるか否かは結論できていない。フランス科学アカデミーの低線量放射線被ばくに関する報告書は、私たちが実施しているインドの高自然放射線地域住民の疫学調査結果がどのようになるか注視している。この調査では累積線量で100mSvを超える住民がかなりあること、全戸(70000戸)の線量測定を実施したこと、36万人の対象者全員の生活習慣等のデータを得ていることなどから、低線量放射線リスク評価における最も重要な情報を提供できる可能性がある。すでに半分の18万人を対象にした生涯累積線量の推定とそれに基づく線量当たりのがんリスクの推定が済んでいる。1-2年の間には、36万人全てを対象にしたリスク推定が可能になる予定である。

☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆

## 携帯電話の疫学調査を実施して

東京女子医科大学 山口直人

携帯電話の普及は世界中でめざましく、我が国でも使っていない人の方が珍しくなってきましたが、1990年代後半に特にヨーロッパにおいて、余りにも急速な普及に対して、その安全性が確認できていないのではないかという意見が強く出た結果、WHO や EU において疫学調査を実施すべきだという結論に達しました。その結果、IARC がコーディネータとなって国際共同疫学調査が実施されることになり、我が国も参加をすることとなりました。今回、NEWS CAST で報告する機会を頂きましたので、計画から実施までに遭遇した様々な出来事を学術面よりも経験談を中心に紹介させていただきます。

我が国での研究実施主体は総務省生体電磁環境研究推進委員会です。主に工学系と医学系の研究者で構成されており、工学面では生体内での電磁波エネルギーの吸収などの研究、医学面では細胞実験、動物実験などにより電磁界の生体影響の研究が進められておりました。そこに、前述のIARCの動きもあって疫学調査を実施すべきかどうかという決断をすることになりました。当時の多くの方の疫学に対する考え方は、高圧線を中心とした超低周波電磁界の疫学調査の結果が大きく取り上げられていた時期と重なったこともあって、「不可解な結果を出す不可解な研究手法」というものでした。そのような中で私に科せられた最初の仕事は、様々な機会を捉えて、特に工学系の方たちに疫学というものをもっと良く知ってもらうことでした。その中で私自身も学びましたのは、不確実なことにどのように向き合うかということです。実験系の方は、実験の中では不確実な事項を極力排除して結果を出すことに慣れていますが、疫学者は不確実なことも含めて結果を出すという点が実験系の方には非常に奇異に感じられるということを改めて実感しました。そのような中で委員長の上野照剛東大教授(現名誉教授)を始め多くの方が、「我々は事実を知りたい。そのために委員会を構成して集まっている。疫学はぜひ専門家の立場から事実を究明して欲しい」という意見を頂きました。方法論は異なっても事実を究明する姿勢に代わりはないことを知って感動したことを今でも覚えています。実際に調査を担当するワーキンググループは、慶大武林先生、菊池先生、鹿児島大秋葉先生と私の疫学担当と、首都大学東京多氣先生、情報通信研究機構の渡辺先生、和氣先生という工学担当がチームを作りました。

国際共同研究は13カ国で実施することとなり、毎年IARCでプロジェクトミーティングを開いて進めてゆくことになりました。方法は住民対照による症例対照研究で、IARCが中心となって共通のコアプロトコールを作成し、各国がそれに従って調査を進めるという形態です。それぞれの国の事情が良く反映されて興味深いことが多々ありましたが、北欧の国々は、疫学調査に参加するのは国民の義務であるという認識が浸透していて、症例も地域全体を把握しており、住民対照の協力率も90%台を達成していて教科書通りの症例対照研究が実施されてゆきます。それに対して我が国の調査は、都内の20施設余りの病院の脳外科の先生方に協力頂きましたが、病院の中に疫学調査に対応するような部署がないことから、先生方が超多忙な中で協力して下さるのですが、多くの困難に直面しました。今後の課題としては、医療機関の中に疫学調査に対応する部署を育てることだと思います。その意味では院内がん登録、地域がん登録で長年にわたり苦勞をしてこられた先輩方の経験に学ぶことが多いと改めて実感しました。

13カ国の話し合いの中で驚きのエピソードを一つ紹介します。それは参加して下さった症例、対照に対する謝礼が問題になったことです。特に対照については、日中働いている方の参加率が落ちないように十分な謝礼をするようにつとめました。それに対して、ヨーロッパの疫学者から参加者に謝礼を支払うのは倫理的に許されないという議論がでました。参加者を謝礼で「買う」のは買血と同じだという意見です。先生方はどう思われますか?私自身は未だ整理も結論も出せないでいます。参加して下さる方と一

緒になって研究を進めるという視点からは、謝礼を支払うのは参加者を対象視して、参加率等という数字上の成果しか考えていなかったということかも知れません。

さて、調査は東京都23区を対象として実施することにしました。武林先生が中心となって調査チームを作り、インタビュー調査の調査員も多いときは5名が担当してくれました。事前にインタビューのトレーニングを積み、都内の病院を回っての症例のインタビュー、事務局内あるいは都内の居住地近くまで出向いての対照のインタビュー調査と、とてもよく仕事をしてくれました。とても残念なのは、調査員の方たちが本調査終了後に、疫学調査とは全く無縁の仕事に進まざるを得なかったことです。日本にたくさんの方々が疫学調査が同時並行で走っていて、調査員の労働市場が形成されるのはいつ頃になるのかと考えると、日本の疫学もまだまだということでしょうか。治験、臨床試験の分野ではCRCという試験を支援する立場の方が医療機関内で活躍するようになってきており、疫学調査専門家が同様に定職を得る日が待ち遠しいものです。

住民対照をお願いする手段として、住民基本台帳を閲覧して候補者を捜し出し、データベース化しておいて、症例にあった対照に郵便でお願いするという方法を採用しました。数ヶ月が経過して参加の承諾率が30%と低く、ヨーロッパ各国に比べると低すぎて許容範囲を下回っているという問題が発生しました。超低周波の疫学でも承諾率は約30%で全国どの地域でもほとんど変わりませんでした。日本の参加率はこの程度のようなものです。議論を重ねた結果、Random Digit Dialing (RDD)に変更することとなりました。その結果、承諾率は、インタビュー調査は協力できないが郵送調査ならば協力するという方も含めると75%程度まで承諾率が上がりました。ただしRDDでは、どのようにして電話番号を知ったのかとプライバシー侵害を強く避難する方や、果ては警察に訴えるという方まで出てきて、ここでも日本での疫学調査の認知度の低さを実感することになりました。

まとまりなく書いていた内に終わらなくてはならなくなりましたが、疫学者が学術的な研究成果や方法論の他に、実施面でのプラクティカルな事項でももっと情報交換を進めるべきだなと思うようになりました。疫学で活躍中の諸兄に少しでも参考になれば幸いです。



海外研究者との打ち合わせ

## 重金属汚染と健康障害

新潟青陵大学 中平 浩人

### 1. はじめに

重金属のうち、近年人体影響が大きいとされる物質は、主にカドミウム、鉛、水銀及び砒素である(1)。これらの重金属による人体影響は世界的に注目されており、世界保健機関も知見の収集に常時努めている。本稿では、これらの重金属曝露による健康障害について、我々が行ってきた調査研究を中心に紹介する。

### 2. カドミウム

カドミウム曝露は、食事が主であり、飲料水はその約10分の1である。喫煙は、飲料水と同程度の曝露に寄与している(2)。最近では、カドミウムは主にニッケル-カドミウム電池に使用され、その廃棄がカドミウムによる環境汚染の原因となっている(1)。カドミウムの健康障害として、腎毒性、発がん性、生殖毒性及び循環器系疾患が報告されている。本稿では前二者について述べる。

まず、慢性経口曝露により最も影響を受ける臓器は腎臓であり、腎尿細管異常が最初の兆候とされる(2)。我々は、低濃度のカドミウムにより汚染された米を摂取した住民群と対照群の健康調査を行い、その結果の比較から、米を摂取した住民群では腎障害の発現は認められないものの、カドミウムの体内負荷が確実に高まっていることを報告した(3)。

カドミウムの慢性経口曝露による発がん性については否定的な結果が示されている(2,4)。唯一の例外は、イタイイタイ病患者に認められたリンパ球の染色体異常とされている(2)。一方、経気道的に高濃度のカドミウムに曝露した場合は、肺がん及び前立腺がんのリスクが高まるとの報告もあるが、未だ一致した結論には到達していない(2,4)。

### 3. 水銀及び鉛

水銀には食物摂取を介して主に曝露し、有機水銀の大部分は、魚類から摂取している(1,5)。また、鉛に食物及び空気から同程度曝露しているとされる(1)。

我々が行ったイースター島住民の重金属汚染に関する共同研究の結果、毛髪中水銀、鉛、アルミニウム及び銀濃度が基準値より高く、チタンも非常に高いことを初めて報告した(6)。特に水銀と鉛の濃度は、他のポリネシア2島に比し極めて高く、イースター島住民に特異的な重金属汚染であることが確認された。さらに、改めて毛髪中重金属濃度とライフスタイル(特に食事内容)との関連を分析すると、水銀と魚類摂取との強い関連が明らかになっている。

水銀と鉛は、それぞれ神経毒性を有しており(1,7)、鉛は、従来考えられていたより低濃度でも神経毒性を発揮することが示唆されている(1)。イースター島住民に重金属による健康障害が発生している可能性を否定できないため、同島において重金属汚染による健康障害の調査を実施する準備を現在行っている。

### 3. 砒素

砒素による重度の健康障害が、長期間に渡って砒素を含む飲料水を摂取した世界各地の集団から発生している。飲料水による砒素曝露の健康障害としては、“black foot disease”が知られている。台湾のみに特徴的な疾病である。

バングラデシュでは、飲料水が原因の最大の健康リスクは慢性砒素中毒である(7)。他の慢性健康障害として重要なのは、発がん性である。皮膚、肺、膀胱及び腎臓にがんが発生する。長期にわたる低濃度砒素暴露により、肺がん及び膀胱がんのリスクが高まることが報告されている(8)。以上のように、長期間に渡る慢性砒素暴露によって発生する様々な健康障害については、科学的なコンセンサスが得られている。

我々は、高濃度砒素に汚染された井戸水を、過去の限定された期間摂取した住民について、**historical prospective study** を行い、曝露終了後 34 年間の健康障害を明らかにした(9)。この住民の推定砒素曝露期間は 1954 年から 1959 年までの 5 年間に限られており、極めて特殊な曝露状況であった。

1959 年砒素中毒患者と診断された同一地区に居住する男性 39 名と女性 47 名、計 86 名を曝露群とし、砒素汚染と関係のなかった別の 2 地区の住民 (対照群 A: 男性 352 名と女性 376 名、計 728 名; 対照群 B: 男性 265 名と女性 287 名、計 552 名) を対照群とした。各群について、1959 年から 1992 年までの死因を調査し、観察死亡数(O)と期待値(E)との比 O/E 比を算出し、Poisson 確率(両側確率)を計算した。分析の結果、男性曝露群の全がん(O/E 比=2.2 ( $p=0.037$ ))及び肺がん(O/E 比=11.0 ( $p=0.037$ ))が、一般期待値に比べ有意に高く認められた。さらに、1959 年当時の曝露群の症状度別に分析した結果、症状度が増すにつれ、男性曝露群の肺がんは一般期待値以上に死亡が確認された(軽症:O/E 比=0.0、中等症:O/E 比=38.3 ( $p<0.001$ )、重症:O/E 比=76.8 ( $p<0.001$ ))。

また、Cutler-Ederer 法により、各群における男女計の累積生存率を算出し、各群間でそれを比較した。その結果、砒素曝露終了の 1959 年から 336 か月(28 年)経過した以降、曝露群の累積生存率が対照群 A に比べ有意に低く、同様に、312 か月(26 年)から 384 か月(32 年)の時点において曝露群の累積生存率が対照群 B に比べ有意に低く認められた。次に、曝露群における肺がん死亡の影響を推定する目的で、肺がん死亡を追跡不能例として取扱い、累積生存率を再計算した。その結果、曝露群と各対照群との間にみられた累積生存率の差は認められなくなった。

以上の結果から、砒素汚染井戸水摂取と砒素曝露群の肺がん死亡との間には統計的関連があると考えられた。さらに、我々は、疫学の因果関係存在の有無を判定する基準としての強固性、一致性、特異性及び時間性を検証し、いずれも認めている(9)。

#### 4. 終わりに

環境汚染の健康障害を疫学上明らかにするためには、危険曝露集団を明確にし、適切な対照群を設定したコホート研究(或は historical prospective study)を行うことが重要である。

#### 5. References

- (1)Jarup L. Hazards of heavy metal contamination. *Br Med Bull* 2003; 68: 167-182.
- (2)World Health Organization. Cadmium in drinking-water: Background document for development of WHO *Guidelines for Drinking-water Quality*. Geneva: World Health Organization; 2004.
- (3)Nakadaira H and Nishi S. Effects of low-dose cadmium

exposure on biological examinations. *Sci Total Environ* 2003;308:49-62.

- (4)Sato M et al. Perspectives on cadmium toxicity research. *Tohoku J Exp Med* 2002; 196: 23-32.
- (5)World Health Organization. Mercury in drinking-water: Background document for development of WHO *Guidelines for Drinking-water Quality*. Geneva: World Health Organization; 2005.
- (6)Nakadaira H et al. Concentration of metals and other elements in the hair of Easter islanders. *Arch Environ Health* 2002; 57: 85-86.
- (7)Frisbie SH et al. The concentrations of arsenic and other toxic elements in Bangladesh's drinking water. *Environ Health Perspect* 2002; 110: A690-1.
- (8)World Health Organization: Fact sheet N°210. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs210/en/print.html>, accessed April 24, 2006)
- (9)Nakadaira H et al. Elevated mortality from lung cancer associated with arsenic exposure for a limited duration. *J Occup Environ Med* 2002; 44: 291-299.

### ★★★コホート便り★★★

#### 三府県コホート

国立がんセンターがん予防・検診研究センター情報研究部、  
祖父江友孝

大気汚染と肺がんとの関連を検討するため、1983~85 年にかけて、宮城県 (S 市の一部、2 町の全域)、愛知県 (N 市の一部、I 市の一部)、大阪府 (O 市の一部、3 町の全域) の 40 歳以上の地域住民約 10 万人を対象としたコホート研究が開始された。これらの地域は、一般大気環境測定局あるいは国設環境大気測定所が近隣に存在し(大阪の 3 町以外)かつ地域がん登録が良好に運営されている地域から選択された。大阪の 3 町については、大気測定局は近隣に存在しなかったが、移動式大気測定局にて、その後一定期間定期的に測定された。宮城、愛知、大阪の各地域において研究者を中心とする地域ワーキンググループが組織され、調査の実施、データの収集・管理は、各地域ワーキンググループにて行われた(宮城: 東北大学衛生学、公衆衛生学教室、愛知: 愛知県がんセンター、大阪: 大阪府立成人病センターが担当)。ほぼ共通のアンケート票を用いてベースライン調査が実施され、その後、住民基本台帳および地域がん登録との照合により転出、死亡、がん罹患について追跡が行われている。現在、各地域ワーキンググループにて 15 年死亡、がん罹患の集計作業が行われている。

各地域の 10 年死亡データが固定された後の 2001 年に、肺がん喫煙との関連を検討するため、3 地域のデータをプールして解析する提案を祖父江が行い、疫学ワーキンググループ座長、および、3 地域ワーキンググループ代表の先生方の了解を得た上で、宮城、愛知、大阪 (O 市を除く) のベースライン調査(曝露情報は喫煙関連項目のみ)と 10 年死亡データを併合した。その際、大阪において同様のデザイン(1990 年に同一調査票を用いて 40 歳以上の地域住民を対象にベースライン調査を実施し、その後住民基本台帳と地域がん登録にて追跡)で調査されていた IZ 市のデータ

も併合して解析した。解析は、厚生科学研究費補助金がん克服戦略研究事業「疫学に基づくがん予防に関する研究」班（主任研究者 富永祐民、のち、大島明）の分担研究として行った。

各地域における調査対象者は、住民基本台帳に基づく40歳以上の地域住民全員と定義した（一部の市町村は住所地で地域を限定）。ベースライン調査は、各地域の自治体職員あるいは自治会組織等の協力を得て、調査対象者に自記式の調査票を配布し一定期間後回収する方法により、1983～85年に実施した。各地域における有効回答率は、宮城のS市で66.2%、2町で93.2%、愛知のN市で87.9%、I市で95.3%、大阪の3町で88.2%、I2市で80.2%であった。有効回答の得られた108,772人（宮城：31,345人、愛知：33,529人、大阪：43,898人）を追跡対象とした。解析には、ベースライン調査時年齢40～79歳の104,880人（宮城：30,174人、愛知：32,401人、大阪：42,305人）を用いた。

追跡は、住民基本台帳による転出、死亡の確認を行い、地域がん登録との照合によりがん罹患の把握を行っている。転出者は、転出時点で観察打ち切りとして、転出先の住民票照合は行っていない。

調査票は、12～18ページの自記式で、地域ごとに若干の差異はあるが、概ね以下の項目を含んでいる。①最近の健康状態、身長、体重、②既往歴の有無、③健康保険の種類、④健康診断・がん検診、⑤食生活（12品目）・お茶など（4品目）、⑥酒、たばこ、⑦両親の病気、⑧同居人の喫煙、⑨住宅環境、⑩職業の項目、⑪出産歴など（女性のみ）

上記対象者104,880人のうち喫煙歴について有効な回答の得られた88,153人について、ベースライン時の喫煙状況と、その後の肺がん死亡との関連を検討した。観察開始後10年間で598例の肺がん死亡を観察した。非喫煙者の肺がん死亡率を1とした場合の過去喫煙者および現在喫煙者の肺がん死亡率の比（相対リスク）は、男で2.6および5.1、女で2.9および3.7であった。40歳から84歳までの累積肺がん死亡リスクは、男性喫煙者で11.6%、男性非喫煙者で3.0%、女性喫煙者で5.3%、女性非喫煙者で1.9%であった。本研究における相対リスクは、厚生労働省コホートおよび文部科学省コホートとほぼ同じであったが、欧米のコホート研究に比べて、男女とも小さかった。また、累積肺がん死亡リスクは、欧米のコホート研究に比べて、男女とも、喫煙者では低め、非喫煙者では若干高めであったが、非喫煙者では肺がん死亡数が少なく、喫煙者では喫煙本数、年数などを揃えて比較する必要があるため、本研究のみのサンプルサイズでは十分とは言えなかった。

そこで、いくつかの現存するコホート研究のデータを併合して解析することが必要と考え、厚生労働省コホート、文部科学省の助成による大規模コホート研究の関係者の方々との協議をして、喫煙と肺がん死亡に関するデータを併合して解析を進めている。また、6府県コホートのデータも含めて出生コホート別に生涯喫煙者割合を求め、今後の喫煙動向のシナリオに合わせた肺がんの動向を予測する際の基礎資料として用いている。

三府県コホートデータについては、各地域の研究者により単独のコホートとして解析が進められているものの、収集した暴露要因の情報が十分には利用されていない。共通した調査票を用いているので、併合して解析することが容

易であり、今後は喫煙以外の暴露要因についても、解析を進める必要がある。解析する際のendpointとして、死亡は併合データにおいても問題なく解析可能であるが、がん罹患については、各地域がん登録の登録精度、照合精度の違いを考慮する必要がある。

喫煙と因果関係がすでに確立している疾患については、定量的なリスク評価を正確に行うことが重要である。喫煙については、効果の大きさが大きい点（多数の調整因子を考慮しなくても大きな間違いを起こさない）、喫煙に関する暴露情報は調査票の形式が異なっても比較的併合しやすい点、があるので、多くのコホート研究からのデータを個人レベルで併合して解析することが可能である。肺がんと喫煙のみならず、全死因死亡や多くの喫煙関連疾患について、併合したコホート研究のデータを用いて解析することが望ましいと考える。現在、厚生労働科学研究費補助金健康科学総合研究事業の「たばこに関する科学的知見の収集に係る研究」班（主任研究者 祖父江友孝）において解析作業を進めている。



会議名称	第65回日本癌学会学術総会
大会テーマ	がんの罹患率と死亡率の激減を目指して
大会長	垣添 忠生（国立がんセンター総長）
主催	第65回日本癌学会学術総会組織委員会（国立がんセンター内）日本癌学会
開催期間	学術集会 : 平成18年9月28日(木)～30日(土) 市民公開講座 : 平成18年9月30日(土)午後 理事会 : 平成18年9月27日(水)午後 総会・奨励賞他 : 平成18年9月30日(土)午後
参加手続き	事前登録 7月31日(月)締切
演題登録	2006年3月1日(水)～5月17日(水) 正午
開催場所	パシフィコ横浜（会議センター、展示ホール） 〒220-0012 横浜市内西区みなとみらい1-1-1 電話 (045) 221-2121 FAX (045) 221-2136

★編集後記★

◆環境問題と疫学を取り上げました。執筆していただいた先生方には、日々、お忙しいにもかかわらず玉稿をいただき感謝の一言です。改めて、お礼申し上げます。そして、環境と疫学の重要性を再認識いたしました。研究者が求めているエビデンスと行政が堅持したい体制・施策とは、相容れることは可能なのでしょうか。アスベスト問題に限らず水俣病、原爆被爆など、まだまだ“人の不幸”を看過するしかない状況が続くのでしょうか。本号の内容が古くて新しい疫学分野の起爆剤になることを念じつつ。（岡本）  
◆最近、アスベスト問題や水俣病など、職業・環境暴露による健康障害についての報道が目につきます。近年のがん疫学は生活習慣や環境遺伝子交互作用の研究が大勢を占めているのが現状であり、今回の環境問題と疫学の特集は大変勉強になりました。（井上）