

シリカ曝露、じん肺そして肺癌 — 研究と対策の変遷と現状およびリスクアセスメント —

Silica, pneumoconiosis and lung cancer

— History, present status and a risk assessment —

和田 攻
栗原 伸公

（要 約）

シリカ曝露ないしじん肺と肺癌の関連性に関して現在までの疫学調査、動物実験、病理学的研究、さらには国際的動向やわが国の行政的対応について、その歴史、変遷および現状をレビューした。

種々の現時点までの研究、調査などからは、シリカ曝露非じん肺群では肺癌リスク上昇の明確な根拠はなく、じん肺群のみで肺癌の相対リスクの有意で優位の増加がみられており、現実的には、じん肺群の肺癌防止対策および肺癌併発者の救済を実施すべきと思われる。

1. はじめに —じん肺とじん肺肺癌の流れ

結晶性の二酸化珪素、すなわち遊離珪酸の吸入によって、当時は正確な原因物質は、もちろん不明であったものの、曝露労働者に重篤な肺疾患が惹起されることは5000年も前から知られていたとされ、ヒポクラテスも、その症状を記載している。わが国においても、古くから“よろけ”、“堀だおれ”、“疲れ大工”とよばれ、これは鉱山の坑内の燈明の煙や石粉が原因とされ、“煙毒”として恐れられていた。江戸後期の紀行家、菅江眞澄は1803年に東北の金山では、“烟てふ病（烟毒）”によって男が若死するので、女は一生の間に7～8人の夫を持つと記述している。わが国で西洋医学の目で記述したのは森林太郎（鷗外）（森鷗外全集、1974）で“陸軍衛生教程”の中に、粉じんの害として“肺塵病（プノイモコニオーゼ）”がみられるとしており、その後、東京医科大学（現在の東京大学医学部）の衛生学の坪井次郎（1890）講師（後の京都大学医学部の初代衛生学教授）は“塵埃吸引病”とよび、“我邦に在テハ未タ之ヲ記録セシモノ多カラズ”と述べている。その後、“鉱夫病”という名もみられる。

プノイモコニオーゼ（Pneumoconiose：じん肺）という名を初めて用いたのはドイツの病理学者Zenker（1866）で、別名“dusty lung”ともよび、肺の線維症であることを明らかに

和田 攻：東京大学名誉教授、埼玉医科大学教授、産業医学振興財団 情報室長
栗原 伸公：埼玉医科大学講師

を二次発癌を含めて広く解釈すると、シリカは発癌性ありということになる。前述のようにEUの発癌性のガイドラインとIARCのガイドラインの比較で動物発癌について、EU（1993年）は、実際上閾値のある二次性変化に伴う発癌性は、発癌性ありとせずカテゴリー3（発癌性の可能性があるが、十分な根拠なし）にしており、IARC（1997年）は、一次性と二次性を区別せず発癌性の根拠としている。ヒトの発癌性については記載がないが、その判定には同じ考えがあると思われ、発癌性の判定に相異が生ずることになる。

2) どの位の証拠を根拠とするか

意思の決定に用いられる根拠としての証拠の程度は、用いられる分野によって異なる（表23）。数学や論理学では、いかなる疑いも越えた（beyond any doubt）証拠が求められ、通常の科学的知見や刑事裁判では“妥当性のあるもっともな疑いを越えた（beyond a reasonable doubt）”証拠が用いられており、また通常の民事裁判では、“証拠の優位性（preponderance of evidence）”の有無で判断されることが多い（柳本、1998）。この証拠の優位性は“あったということがなかったということよりも、よりありそうである（more likely than not）”とか“50.1%以上の確率（50.1percent or more probability）”とか“確率のバランス（balance of probability）”とよばれ、証拠から判断して少しでも真実に近いほうを採用しようというものである（Robinsら：1989、Jose：1988、Greenland：1999）。疫学的には、寄与リスク率（＝相対リスク－1／相対リスク）が50%以上、すなわち、相対リスクが2以上の場合、採用しようということになる。ただし、わが国の公害関係の司法の判断基準は法的因果関係という名のもとに“高度の蓋然性”という言葉を用い裁判官の心証により判断が行われており、その心証度は定量化できないが80%以上とされ、すなわち相対リスクは5以上ということになる（浜島、1999）。

では行政的判断の証拠の強さはどの位と考えるべきであろうか。行政が判断を求められる場合は、① 法的に補償の対象とするか、② 許認可を与えるか、③ 予防的対策を行うか、の大きく3つの段階があり、求められる証拠の強さは各々異っており、その強さはこの順になる。①は有責法、可罰法的概念を前提としており、事実をどのように評価するかという評価規範形成であり、③は確定的と云えなくても少しでも疾病を予防する可能性があれば実行するという行為規範形成に役立つもので（浜島、1989）、因果関係の認定には、①の方がより厳しい基準が用いられるのは当然である。より平易な基準を用いるとすれば、予防対策には、少しでもリスクがあればすなわち有意の1以上のリスクがあれば実行してもよいということであり、評価規範では場合によっては刑事裁判や科学的知見で求められる“妥当でもっともな疑いを越えて”という証拠の強さが用いられ、ときには“証拠の優位性、50.1%以上の確率”程度の証拠が用いられることになる。シリカ、ないしじん肺症と肺癌の関連性を判断する目的が補償や認定であれば、①に該当するものとなり、より強い証拠が求められるのは当然であるが、“妥当でもっ

表23 異なる分野で用いられる証拠の強さ

分野	証拠の強さ	具体的内容
数学・論理学	完全	beyond any doubt
刑事裁判、科学的知見 行政判断	高度	beyond a reasonable doubt
法的補償	高度、確実	?
許認可	確実	balance of benefit and risk
予防対策	優位性	presence of any risk
民事裁判	優位性	preponderance of evidence

? : beyond a reasonable doubt か、preponderance of evidenceか

ともな疑いを越えて”か“50.1%以上の確率”とするかは、行政の判断による。IARC (1997)では発癌性の基準として“シリカ曝露とヒト発癌にポジティブな関連があり、偶然とかバイアスとか攪乱が妥当でもっともな確信のもとに除外されていること”としているが、“確率のバランス”によるか“全ての妥当でもっともな疑いを越えて”か明言していない。これが判断における論争の種ともなっている。

ただ言えることは、判断の基準がハザードであってリスクでないということであり、言いかえると、“その物質が肺癌を惹起するか否か”であり、“どの位肺癌を惹起するリスクがあるか”ではないということである (Soutar、2000年)。

3) Hill (1965) の因果関係論からみたシリカ曝露と肺癌

Hillは2つの医学的事象の因果関係を科学的に証明することは極めてむづかしいことであるが結果の関連の強さ、一貫性、一致性、量・反応関係、特異性、時間性および生物学的妥当性の7つの判断基準に基づいて判定すべきとしており、シリカ曝露と肺癌の関連について眺めてみることにする。

- (1) 関連の強さ：関連の強さは通常相対リスクで表わされる。結晶性シリカ曝露と肺癌の関連を示したほとんどの論文(表8参照)が有意のリスクの増加を示したものの、リスクはスズ鉱山労働者での3.1を除いて1.25~2.00の間にあり低い。

厚生労働者の“健康管理等検討会”でのメタアナリシスの結果でも有意であるものの1.32であり(図3)。Steenlandら(1997年)のメタアナリシスでも1.3と同じでリスクは低い。さらにシリカ曝露群でじん肺所見のない群では“健康管理等検討会(厚生労働省、2002年)”の調査(表9)でも、対象はやや少数であるがメタアナリシスの結果は0.97(図4)と低く、また多くの報告でも有意なリスクの増加はみられず、一般に低値のリスクである。

喫煙による攪乱などを考慮すると実際はもっと低い値になる可能性もあるがいずれも寄与リスク率は50%以下、23%程度で、証拠としては優位性はない。予防的立場からは、他の種々の関係を考えてリスク低減を行うべきものと考えられるが、“妥当でもっともな疑

Finkelstein MM(1998) Radiographic silicosis and lung cancer risk among workers in Ontario. Am J Ind Med 34:244-251.

Finkelstein MF(2000) Silica, silicosis, and lung cancer:a risk assessment. Am J Ind Med 38:8-18.

Forastiere, F, Lagorio, S, Michelozzi, P, Cavariani, F, Arca, M, Borgia, P, Perucci, CA, Axelson, O(1986) Silica, silicosis and lung cancer among ceramic workers:a case-referent study. Am. J. Ind. Med. 10:363-370

Gardner, LU(1937) The significance of the silicotic problem. Third Saranac symposium on silicosis. New York.

Goldsmith, DF, et al,(1982) Does occupational exposure to silica cause lung cancer? Am. J. Ind. Med. 3:423-440

Goldsmith, DF, Beaumont, JJ, Morrin. LA, Schenker, MB(1995) Respiratory cancer and other chronic disease mortality among silicotics in California. Am. J. Ind. 28:459-467

Goldsmith DF(1997). Evidence for silica's neoplastic risk among workers and derivation of cancer risk assessment. J Exp Anal Environ Epidem;7:291-301.

Greaves, IA(2000) Not-so-simple silicosis:a case for public health action. Am. J. Ind. Med. 37:245-251

Greenland, S(1999) Relation of probability of causation to relative risk and doubling dose. Am. J. Public Health 89:1166-1169

Groth, DH, Stettler, LE, Platek, SF, Lal, IB,Burg, IR(1986) Lung tumors in rats treated with quartz by intratracheal instillation. In:Goldsmith, D.F., Winn, D.M. & Shy, C.M., eds, Silica, Silicosis and Cancer. Controversy in Occupational Medicine, New York, Praeger, pp. 243-253

Guenel, P, Hojberg, G, Lynge, E(1989) Cancer incidence among Danish stone workers. Scand. J. Work. Environ. Health, 15:265-270

浜島信之 (1989) 医事紛争における因果関係論、日本医事新報 No. 3417, 43-46

浜島信之 (1991) 疫学と民事裁判、日本公衛認38:541-545

Hughes, JM et al(2001) Cohort mortality study of north American industrial workers II. Ann. Occup. Hyg. 45:201-207

IARC(1987) IARC Monographs. Suppl7. Overall evaluations of carcinogenicity-An updating of IARC monographs. Lyon. France.

IARC(1987) Silica and some silicate. IARC Monographs. Vol 42. Lyon, France

IARC(1997) Silica, Some silicates, coal dust, and para-amid fibrils. IARC Monographs, vol 68. Lyon. France

ILSI(2000) The relevance of the rat lung response to particle overload for human risk assessment:A workshop consensus report. Inhalation Toxicol. 12:1-17

Infante-Rivard, C, Armstrong, B, Petitclerk, M, Cloutier, L-G, Theriault, G(1989) Lung cancer mortality and silicosis in Quebec, 1938-85. Lancet, ii:1504-1507

Jose, DE(1988) The probability of causation approach. Health Physics 55:371-373, 1988

厚生労働省 (2000) :じん肺症患者に発生した肺がんの補償に関する専門検討会報告書。平成12年12月5日

厚生労働省 (2002) :じん肺有所見者の肺がんに係る医療実践上の不利益に関する専門検討会報告書。平成14年3月18日

厚生労働省 (2002) :肺がんを併発するじん肺の健康管理等に関する検討報告書、平成14年8月

興貴美子、興重治 (2001) in vitro 試験によるシリカの変異原性、産業医学レビュー-13:183-197

Kreiss, K, et al(1996) Risk of silicosis in a Colorado mining community. Am. J. Industr. Med. 30:529-539

Kurihara,N.Wada,O(2003):Is silica carcinogenic? 投稿中

Manderly, JL(1994) Contribution of inhalation bioassays to the assessment of human health risks from solid airborne particles In Mohr, U et al. Toxic and carcinogenic effects of solid particles in the respiratory tract. ILSI.

Martin, JC et al(2000) Occupational risk factors for lung cancer in the French electricity and gas industry. Am. J. Epid. 151:902-912

Mastrangelo, G, Zambon, P, Simonato, L, Rizzi, P(1988) A case-referent study investigating the

リスクアセスメント委員会 (米国政府) 報告書 (1995) : Commission on Risk Assessment and Risk Management: Final Report vol 2. US Government.

Robins, J, et al(1989): The probability of causation under a stochastic model for individual risk. *Biometrics* 45:1125-1138

Saffiotti, U(1990) Lung cancer induction by silica in rats, but not in mice and hamsters: species differences in epithelial and granulomatous reactions. In: Seemayer, N.H. & Hadnagy, W., eds, *Environmental Hygiene II*, New York, Springer Verlag, pp. 235-238

Saffiotti, U(1992) Lung cancer induction by crystalline silica. In: D'Amato, R., Slaga, T.J., Farland, W.H. & Henry, C., eds, *Relevance of Animal Studies to the Evaluation of Human Cancer Risk*, New York, Wiley-Liss, pp. 51-69

Saffiotti, U, Willeams, AO, Daniel, LN, Kaighn, ME, Mao, Y, Shi, X(1996) Carcinogenesis by crystalline silica: animal, cellular, and molecular studies. In: Castranova, V., Vallyathan, V. & Wallace, W.E., eds, *Silica and Silica-induced Lung Diseases*, Boca Raton, CRC Press, pp. 345-381

Samet, JM(2000): Does idiopathic pulmonary fibrosis increase lung cancer risk ? *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 161:1-2

佐野辰雄 (1976) : 日本のじん肺と粉じん公害、労働科学研究所

Sherson, D, Svane, O, Lynge, E(1991) Cancer incidence among foundry workers in Denmark. *Arch. Environ. Health*, 46:75-81

Smith, AH, et al(1995): Meta-analysis of studies of lung cancer among silicotics. *Epidemiology* 6:617-24

Soutar CA, Robertson A, Miller BG, Searl A, Bignon J(2000) Epidemiological evidence on the carcinogenicity of silica: factors in scientific judgement. *Ann Occup Hyg* 44:3-14.

Spiethoff, A, Wesch, H, Wegener, K, Klimisch, H-J(1992) The effects of Thorotrast and quartz on the induction of lung tumors in rats. *Health Phys.* 63:101-110

Steenland, K, Brown, D(1995) Mortality study of gold miners exposed to silica and nonasbestiform amphibole mineral: an update with 14 more years of follow-up. *Am. J. Ind. Med.* 27:217-229

Steenland K, Stayner L. Silica, asbestos, man-made mineral fibers, and cancer. *Cancer Causes Control* 1997;8:491-503.

Steenland, K, et al(2001): Lung cancer among industrial sand workers exposed to crystalline silica. *Am. J. Epid.* 153:695-703

坪井次郎 (1890)、塵埃吸引病、国政医学会雑誌第36号

Tsuda T, Babazono A, Yamamoto E, Mino Y, Matsuoka H(1997) A meta-analysis on the relationship between pneumoconiosis and lung cancer. *J Occup Health* 39:285-294.

Ulm K, Waschulzik B, Ehnes H, et al(1999) Silica dust and lung cancer in the German stone, quarrying, and ceramics industries: results of a case-control study. *Thorax* 54:347-351.

Visconti, A(1866): Rovinda CL 1871. *Ann Chem.* より引用

Wilson, T, Scheuchenzuber, WJ, Eskew, ML, Zankower, A(1986) Comparative pathological aspects of chronic olivine and silica inhalation in mice. *Environ. Res.*, 39, 331-344

Winter, PD, Gardner, MJ, Fletcher, AC, Jones, RD(1990) A mortality follow-up study of pottery workers: preliminary findings on lung cancer. In: Simonato, L., Fletcher, A.C., Saracci, R, & Thomas, T.L., eds, *Occupational Exposure to Silica and Cancer Risk*(IARC Scientific Publications No. 97), Lyon, IARC, pp. 83-94

Xu, Z, Brown, LM, Pan, G-W, Liu, T-F, Gao, G-S, Stone, BJ, Cao, R-M, Guan, D-X, Sheng J-H, Yan, Z-S, Dosemeci, M, Fraumeni, JF, Jr, Blot, WJ(1996) Cancer risk among iron and steel workers in Anshan, China, Part II. Case-control studies of lung and stomach cancer. *Am. J. Ind. Med.* 30:7-15

矢野栄二 (2002) : 健康診断の有効性と有用性、産医レビュー、15:1-31

柳本武美 (1998) : 公的な意志決定に必要な証拠の程度。統計数理46:65-80

Zenker, FA(1866): Ueber Staubinhalationskrankheiten der Lungen. *Dtsh Arch Klin Med.* 116:2

産業医学レビュー 第15巻 第4号 (通巻59号)

編集発行人

財団法人 産業医学振興財団

産業医学情報室長 和田 攻

発行所

財団法人 産業医学振興財団

〒107-0052 東京都港区赤坂2-5-1東邦ビル

電話03-3584-5421 FAX03-3584-5424

URL <http://www.zsisz.or.jp/>

平成15年2月印刷

平成15年2月発行

定価 1,250円

(送料, 消費税込)

印刷所 神田印刷(株)

本誌のご購読を希望される場合は、当財団に直接お申し込み下さい。
落丁・乱丁はお取り替えいたします。