

木材粉じんによる非アレルギー性健康障害

産業医科大学産業生態科学研究所 環境疫学教室

寶珠山 務

はじめに

木材粉じん曝露による非アレルギー性健康障害については、特に発がん影響に関して、IARC モノグラフシリーズ No.62 「Wood Dust and Formaldehyde」(1995年刊行)で詳細に論じられており、木材粉じんは発がんリスク分類の Group 1 (ヒト発がん性あり)に分類されている。

樹木は軟木(針葉樹)と堅木(落葉樹)に分けられ、その成分は主に cellulose、polyose および lignin であるが、多種類の非極性の有機抽出物(fatty acid ほか)、極性の有機抽出物(tannin ほか)、および水溶性抽出物(carbohydrate ほか)も含んでいるため、その種により、その構成はかなり異なる。全世界で商業的に用いられる樹木の約3分の2が軟木であるが、相対的に、堅木は幾分密度が高く、より多く極性抽出物を含んでいる。木材粉じんへの職業的曝露を、少なくとも200億人が日常的に受けていると推定され、関連産業で用いられる樹木の種類は、地域や生産品目によって大きく異なる。最も高濃度の木材粉じんへの曝露を受けるのは、一般的に木製家具・キャビネット製造業従事者とされる。家具製造業では堅木と軟木のいずれにも曝露されるが、採業、製材業、および合板ハードボード製造業では、取り扱う木材はその地域に局限したものである。家具製造業では有機溶剤や formaldehyde への曝露も併せて起こる。

方法

木材粉じん曝露の発がん影響の疫学的知見とその評価については、IARC モノグラフモノグラフシリーズ No.62 「Wood Dust and Formaldehyde」の記載が参考になると考えられたため、同書に収録された「5. Summary of Data Reported and Evaluation (191~194頁)」とその評価の根拠となった「2. Studies of Cancer in Humans (94~165頁)」の部分を翻訳した。検索結果に、Part A としてこれを記載した。

また、1996年以降の疫学的知見については、Pub Med を用いて文献検索を行った。検索語を、wood dust、occupational disease、epidemiology、および case study としたところ、95件がヒットした。これらから、検索語 allergy または allergic を有するものを除外したところ、最終ヒット数は18件となった。このうち、1996年以降に発表されたものは8件あったが、前顎洞の腺がんの59歳女性症例の治療経過報告(粉じん曝露は本人が否定していた)、労働災害に関する報告、および肺吸虫症の発生報告の計3件を除外し、残る5件を要約した。検索結果に、Part B としてこれを記載した。

検索結果

Part A. IARC による木材粉じんの発がん影響について[文献1]

IARC モノグラフシリーズ 62 「Wood Dust and Formaldehyde」 (1995 年刊行) によれば、「木材粉じんはヒトへの発がん性あり (Group 1)」とされている。

5. 報告されたデータと評価のまとめ (IARC モノグラフシリーズ 62 「Wood Dust and Formaldehyde」、pp.191-194、1995 年)

5. 1 曝露データ

木材は世界で最も重要な継続可能な資源のひとつである。少なくとも 17 億 m^3 が毎年産業用に伐採されている。その工程は広範囲に及び、そこで発生する木材粉じんは複雑な物質である。その組成は樹木の種により、かなりのばらつきがある。木材粉じんは、主に cellulose、polyose および lignin から成っており、莫大でいろいろな数の相対的低分子化合物が集まることにより各木材の特性が強く影響される。これらには非極性の有機抽出物 (fatty acid、resin acid、wax、alcohol、terpene、sterol、steryl ester、および glycerol)、極性の有機抽出物 (tannin、flavonoid、quinone、および lignan)、および水溶性抽出物 (carbohydrate、alkaroid、protein、および inorganic material) などがある。

樹木は植物学的に、裸子植物 (たいていの針葉樹で、一般に軟木とされる) と被子植物 (たいていの落葉樹で、一般に堅木とされる) に特徴付けられる。大雑把に、全世界で商業的に用いられる樹木の 3 分の 2 が軟木である。堅木は幾分密度が高く、軟木よりも極性抽出物を多く含んでいる。

世界中で、木材粉じんへの職業的曝露を、少なくとも 200 億人の人々が日常的に受けていると推定される。その他に非職業的曝露も起こっている。一般に、最も高い曝露は木製家具・キャビネット製造業において報告されており、特に、機械ヤスリがけおよび類似の操作中とされる (木材粉じん濃度はしばしば $5\text{ mg}/\text{m}^3$ を超える)。曝露が $1\text{ mg}/\text{m}^3$ を超えるレベルが測定されるのは、合板仕上げ工程やハードボード粉砕工程、木材がノコギリがけやヤスリがけされる場所、製材所や材木削り場内でのチップ作り機、ノコギリやカンナの付近などである。木材粉じん曝露は、建具工場、窓ドア製造、木製船製造、木製床板設置修繕、原型模型製造、パルプ製紙、建築大工職 (construction carpenter)、伐採などでも発生する。一般的に、測定が可能になったのは 1970 年代以降であり、それ以前の曝露濃度はより高かったものと思われる。なぜならば、局所排気装置やその他の粉じん制御装置の性能がより低かった (または存在しなかった) ためである。

木材関連産業で用いられる樹木の種類は、地域や生産品目によって大きく異なる。堅木と軟木のいずれも (国内で生育したものあるいは輸入したもののいずれか) が、家具製造業で用いられる。一般に、伐採業、製材業、および合板ハードボード (plywood and particle-board) 製造業では、限局して生育する樹木を使用する。木材粉じんのうち (かたまりの状態) 作業環境で見られるもののほとんどは、平均空気力学的直径が $5\text{ }\mu\text{m}$ を超える。ある研究者たちが報告したところでは、ヤスリがけ作業や堅木の取り扱いで発生した木材粉じんはより小さな粒子の割合が高くなるとされているが、その根拠については一致

していない。

家具製造業では、糊や表面塗りに含まれる有機溶剤や formaldehyde への曝露も起こるものと思われる。こうした物質への曝露は、通常、木材粉じんへの曝露が低いかあっても無視し得るほどの労働者が極めて大量に受けるものであり、逆に、木材粉じんへの曝露が多い労働者には稀があっても少量である。合板ハードボード製造業では、formaldehyde、有機溶剤、phenol、木材防腐剤、およびエンジン排気ガスへの曝露を伴うかも知れない。製材所の労働者は、さらに木材防腐剤および真菌孢子へ曝露するかも知れない。それ以外の木材製品の製造業では、化学物質への曝露は一定してはいないが、多くの場合、家具製造業で見られるそれと同様である。

5. 2 ヒト発がん性データ

がん、特に、鼻腔および副鼻腔がんのリスクが、木工職人にあることが多くの疫学的研究で調査されてきた。いくつかの研究結果では、木材粉じん曝露と関連したがんリスクに関する特異的な知見が得られ、また、それらの研究では、その評価についてもかなりの重点が置かれた。

鼻腔および副鼻腔がんのコホート研究および症例対照研究のうち利用できるもののほとんどでは、木材粉じん曝露と関連したリスク上昇が示された。これらの知見は、多くの症例報告により支持された。この部位の腺がんの相対危険が、木材粉じん曝露と関連して、極めて高くなっていることが、多くの国々で、特に欧州で観察された。米国での研究では、より低いリスクが観察されたが、木材粉じんの濃度や種類の違いによるものと考えられる。これらの研究のうちの一つでは、より高濃度の曝露があると有意にリスクが上昇することが示された。12 の症例対照研究をプールして行った解析では、明らかなリスクの上昇が木材粉じん曝露の推定濃度の増加に伴って、全体的および個々の研究のほとんどに見られていた。その増加は、作業場でのその他の物質よりもむしろ、木材粉じんそれ自体への曝露に起因すると思われる。なぜならば、リスク上昇はさまざまな国で、異なる時期に、異なる職種群で観察されており、また、その他の化学物質への直接曝露によっては、木材粉じん曝露に関連した相対危険は大きくならないからである。

鼻腔および副鼻腔の腺がんは、明らかに堅木粉じんへの曝露と関連していた。異なる国々から出された腺がんの症例報告のいくつかは、高い割合で症例が堅木に曝露されており、また、これらの知見はいくつかの症例対照研究でも確認された。ただ、軟木への単独の曝露のみが原因でがんリスクが上昇しているかどうかの評価は、研究の数が余りにも少ないために行えなかった。原則として曝露が軟木による数少ない研究では、鼻腔および副鼻腔がんのリスクは上昇していたが、曝露が堅木による研究や堅木と軟木の混合による研究に比べるとかなり低いものであった。さらに、軟木への曝露による研究では、堅木への曝露を確実に除外できていなかった。リスクの上昇を特定の種類の樹木に帰することはより困難である。木材粉じんの濃度や曝露の期間も、異なる種類の樹木に曝露する労働者のリスクを困難にしていると思われる。これらの研究が一致して示していることは、木材粉じん

への職業曝露には鼻腔および副鼻腔の腺がんと因果関係にあるということである。

鼻腔および副鼻腔の扁平上皮がんの研究では、一般に腺がんの研究のときよりもごく僅かな増加が報告されたが、12 の症例対照研究をプールして行った解析では、木材粉じんへの曝露との関連は見られなかった。

鼻咽頭がんに関する多くの症例対照研究では、木材関連職業への従事との関連が報告されている。しかしながら、これらの研究からは交絡が除外されておらず、最も規模の大きい Denmark からの研究報告では、木材粉じんへの曝露が推定されているが、その関連は確認されなかった。喉頭がんに関する症例対照研究では、矛盾なく木材粉じんの曝露や木工職との関連が示された。しかしながら、木工職に関するコホート研究では、一致して否定的な結果が示された。まとめると、これらの研究から、木材粉じんの職業曝露は鼻咽頭がんに対する因果作用を有することの根拠を示唆するものの、結論付けはできないということである。

木材粉じんと咽頭口部、咽頭喉頭部、肺、リンパおよび造血系、胃、大腸または直腸のがんと間の関連についての研究には、個別には無関係または低リスク推定値を与えるもの、研究間に一致性のない結果を与えるもの、および曝露反応関係の解析を行っていないものなどが見受けられた。木材粉じん曝露と Hodgkin 病との関連性の根拠が示唆される結果が得られ、いくつかの症例対照研究では中等度のリスク上昇が示されたが、しかし、これらの結果は、コホート研究や十分に計画されたいくつかの症例対照研究の結果では実証できないものであった。矛盾のない知見が全体的に不足していることを考慮すると、木材粉じんへの職業曝露は、咽頭口部、咽頭喉頭部、肺、リンパおよび造血系、胃、大腸または直腸のがんの因果作用があることが示唆されるものではない。

5. 3 動物発がん性データ

ぶなの木の粉じんについて、吸入による発がん性を見たもの、側方気流でのタバコ煙または formaldehyde をラットに投与して発がん性促進を見た二つの研究、皮下注射にて N-nitrosodiethylamine をハムスターに投与した二つの研究などがある。これらの研究では、ぶなの木の粉じんの有意な発がん性または共同発がん性ポテンシャルのいずれも認められなかったが、それぞれの研究では様々な制約に悩まされたり、データ報告での不適切さなどが備わっていた。

ぶなの木の粉じんの methanol 抽出物の変異誘発性部分について、皮膚適応性での発がん性がマウスを用いた研究で調べられた。有意ながらも、量依存性の増加が皮膚腫瘍の発生で、また、境界線上で有意ながらも、量依存性の増加が哺乳類の腫瘍の発生で、それぞれ見受けられたが、これらの結果は木材粉じんそのものの発がん性の評価には用いられなかった。

予備的研究 (pilot study) として、ラットの腹腔内注射により、ぶなの木の粉じんが限局的な発がん性を示すかが検証されたが、腹腔内腫瘍は報告されなかった。

5. 4 その他の関連データ

粒子の大きさについての一般的認識では、木材粉じんはヒトの上部および下部気道に堆積しうることを示唆され、その堆積様式は粒子サイズに部分的に依存する。木材粉じんの高濃度曝露により、粘液線毛系クリアランス機能の低下が引き起こされ、ときどき、粘液分泌抑制が生じる。下部気道からの木材粉じんのクリアランスについては、利用できるデータがなかった。

木材粉じんへの曝露により、鼻上皮での細胞変化が引き起こされるのかも知れない。立方体様の化生および異形成の生じる頻度の増加が、堅木および軟木の両方の木材粉じんへの曝露のあった労働者のいくつかの研究で見られている。これらの変化は、潜在的に鼻のがんへ進展しうるものである。

肺機能障害および呼吸器症状や喘息の出現割合増加は、木材粉じん、特に西洋杉 (western red cedar) の粉じんにも曝露する労働者に発生する。

木材粉じんがげっ歯類の気道に影響を与えることに関する信頼できる情報は僅かしかない。ある *in vitro* の研究によれば、いろいろな木材粉じんには細胞毒性があり、薬剤代謝酵素を誘発できるという。

ぶなの木の成分で極性のある有機溶剤とともに抽出しえたものは遺伝子毒性があり、細菌での点突然変異の誘発、*in vitro* のラット肝細胞に起こった一本鎖 DNA の分離、*in vivo* でげっ歯類の組織に見られた微小核などにより示される。オークの木の抽出物にも同様の活性が示されるが、利用できるデータはごく僅かしかない。軟木として唯一研究されたえぞまつの抽出物からは、矛盾なく否定的な結果が得られた。

5. 5 評価

木材粉じんのヒトへの発がん性に関しては、十分な根拠 (sufficient evidence) がある。

木材粉じんの実験動物への発がん性に関しては、不適切な根拠 (inadequate evidence) しかなかった。

総合評価

木材粉じんは、ヒトへの発がん性がある (Group 1)。

2. ヒトのがんの研究 (IARC モノグラフシリーズ 62 「Wood Dust and Formaldehyde」、pp.94-165、1995 年)

2. 1 症例報告

鼻腔 (sinonasal cavities) および副鼻腔 (paranasal cavities) のがん (以下、'sinonasal cancer' とする) の多くの症例が木工職人 (woodworkers) にあることが報告されてきた。木工職と関連のある上気道がんの最も新しい報告が Germany で発行された (Schroeder による総説、1989 年)。

Macbeth (1965 年) によれば、英国の High Wycombe で見られた 20 症例 (男性 17 名) の副鼻腔 (paranasal sinuses) の悪性疾患が報告されており、また、そのうちの 15 例では、全て男性で、木製の椅子の作製と関連があったとされている。Macbeth がその後記載した

ところでは、その腫瘍は全て腺がんとされた (Acheson, 1976 年)。High Wycombe に所在するいくつかの家具製造所では、多くの種類の国産または輸入の堅木を使って椅子を作るのを専門にしていた。研究実施当時のその地方の男性人口の木工職人の断面的な割合は 23.5% であった。

これらの観察結果に続き、High Wycombe を含む Oxford 地区で実態調査が行われ、148 症例 (男性 98 名) の鼻がん (nasal cancer) が 1951-65 年に診断された (Acheson ら、1968 年; Acheson, 1976 年)。症例は性別およびがんの組織型によって分類された。男性での結果により、腺がんと家具産業での現在または過去の従事とが強く関係していることが示唆された。男性の 33 症例の腺がんのうち、24 例 (73%) は木工職人であり、22 例 (67%) は家具製造所で働いていた。残りの 65 例の男性鼻がん症例では、それぞれ 5 例 (8%) と 3 例 (5%) であった。その疾病が発症したときに雇用されていて、診断が 1956 年以降であった男性症例のサブグループについて、詳細な職歴が収集され、1961 年の国勢調査との比較が行われた。High Wycombe におけるキャビネットおよび椅子作り職人と製材機技師の腺がんの推定率 (estimated rate) は同様で、すなわち、1956-65 年の 10 年間で年 1 千人あたり 0.7 ± 0.2 であったが、これは England 南部の成人男性での少なくとも 500 倍の率であった。その率は椅子以外の製品を作る職人の分も含んでいる。その結果からは、High Wycombe における大工と建具職人にはリスク増加がないことが示唆された。第 2 次大戦前に情報が得られていた 16 名の症例により使用されていた木材の種類は、オーク (14/16)、ぶな (11/16)、およびマホガニー (13/16) であった。くるみの木も頻繁に使われていた。

Acheson ら (1972 年) は Oxford 地域を除く England で鼻腺がんの実態調査を行った。鼻腺がんの症例はがん登録 (ほとんどの登録が 1961-66 年を対象にしたもの) から収集され、腺がん以外の鼻がんの症例と比較された。研究対象は 107 例の腺がん (男性 80 例) と 110 例の腺がん以外の鼻がん (男性 85 例) から成っており、主として組織分類が確定されたことを基準に '受理された' 症例だけに限定された。鼻腺がんの男性 33 例 (41%) と女性 1 例 (3.7%) がある時期に木工職人として働いており、そのうちの男性 24 例 (73%) が家具産業で働いていた。1961 年の国勢調査での分布を基準にすると、観察症例と期待症例の比は、家具職人で 95、その他の木工職人 (主に、大工と建具職人) で 5 であった。腺がん以外の鼻がん症例でも、木工職人の有意な増加が観察された。木材粉じんの主な種類は、一部の木工職人 (腺がんとその他の組織型のタイプの両方があったもの) で判明していたが、ほとんどは 1 種類以上に曝露していた。家具産業でほぼ頻繁に示唆されていた種類は、オーク (腺がん 8 症例)、マホガニー (腺がん 6 症例)、ぶな、かば、およびくるみ (それぞれ腺がん 4 症例ずつ) であった。4 症例では主に軟木を用いており、そのうちの腺がん 3 症例は建具職人か建具職人兼大工であり、残る 1 症例は木箱作り職人で扁平上皮がんであった。

英国での調査結果が発表された後、多くの国から、すなわち、Belgium (Debois, 1975 年)、Netherlands (Delemarre & Themans, 1971 年)、Denmark (Andersen, 1975 年;