

平成30（2018）年度労災疾病臨床研究事業費補助金

化学物質の有害性評価を加速するための国内疫学的サーベイランス手法の開発 (170201-01)

研究代表者 小林廉毅 東京大学大学院医学系研究科・教授
研究分担者 武内 巧 独立行政法人労働者健康安全機構関東労災病院・部長
研究分担者 佐藤 譲 独立行政法人労働者健康安全機構関東労災病院・院長

研究目的

近年、わが国では、化学工業製造従事者の膀胱がんや、印刷業者の胆管がんなど、今まで知られていなかった化学物質の有害性による職業性がんの発生が続いている。しかし、現在のところ、「どのような業種・職種でどのような疾病や死因が多いか」など、幅広い業種・職種を網羅的に探索し状況を把握する手法が開発されていない。そこで、本研究では、既存の大規模医療データ等を用いて、職業ごとのがん及びその他の疾病の過剰リスクに関わる網羅的なサーベイランス手法を開発し、それをもとに特定の化学物質曝露との関連が疑われる疾病の同定や予後の解析につなげていくことを目的とする。

研究方法

1. 化学物質を扱う職業とがん発症のリスクの関連

独立行政法人労働者健康安全機構が保有する入院患者病職歴調査データベース（ICOD-R）を用いて hospital-based case-control study を実施した。ICOD-R は、全国 33 か所の労災病院（2018 年 11 月時点）に入院した全入院患者の病歴および職業歴を抽出したデータであり、独立行政法人労働者健康安全機構が 1984 年からデータベース化を行っている。2018 年までに約 690 万件のデータが蓄積されている。本解析対象者は 20 歳以上、2005 年 4 月から 2016 年 3 月までの入院患者のうち、がん患者 22,951 名（うち、腎盂・尿管・膀胱がん 848 名、胆道がん 254 名）と、対照群として良性疾患患者 37,726 名を抽出し、特殊健診受診歴に注目して解析を行った。

2. 各職業とがん発症リスクの関係の網羅的評価

本解析対象者は、ICOD-R から 20 歳以上の男性で、1984 年 4 月から 2016 年 3 月までの入院患者のうち、がん患者 214,123 名と対照群として良性疾患患者 1,026,247 名である。各 case に対して、性、年齢（5 歳階級）、病院、入院年が等しい control を 5 名ずつ無作為抽出した。がんの部位は、全がんおよび日本人男性の罹患率の上位 10 位までとした。なお、解析対象者の 1/3 で職業、喫煙、飲酒の情報いずれかが欠損していたため、MICE 法による多重補完を実施した。

3. PRTR（Pollutant Release and Transfer Register）データの集計と記述

PRTR（化学物質排出移動量届出制度）のデータから、2016 年度の排出量・移動量の合計（全国）上位 10 物質について、2001 年度から 2016 年度までの 16 年間ならびに都道府県別の排出量・移動量を集計し、特徴を記述した。併せて、悪性新生物の主な部位別にみた都道府県別の標準化死亡比（standardized mortality ratio：SMR）の算出を行った。

4. 尿路系腫瘍の病因論検討

尿路系腫瘍の発がんと予後に関わる因子を推定するため、患者の膀胱腫瘍組織から抽出した腫瘍ゲノムにおける特定の遺伝子の塩基配列、ならびに顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）産生腫瘍由来ゲノムについて解析した。

5. 産業ごとの各種がんに対するリスクの検討

ICOD-R を用いて、日本産業分類に基づいた産業の職歴と、生活習慣、既往歴の登録がある症例を対象とした。主要ながん種の症例に対し、四肢の骨折症例から性、年齢、登録施設（病院）、入院時期をマッチさせたコントロールを 1:1 で抽出し、症例対照研究を行った。また、化学物質曝露の機会が多いと考えられる製造業に注目し、同様に症例対照研究を行った。

研究成果

1. 化学物質を扱う職業とがん発症のリスクの関連

特殊健康診断（有機溶剤および鉛）を化学物質曝露の代理指標とした分析では、化学物質曝露とがんの罹患リスク上昇との関連は見られなかった。

2. 各職業とがん発症リスクの関係の網羅的評価

ブルーカラー産業のブルーカラー職従事者をリファレンスにしたところ、専門職や管理職従事者で胃がんおよび肺がんのオッズが低かった。これらの関連は、喫煙、飲酒を調整した後も統計的に有意であった。

3. PRTR（Pollutant Release and Transfer Register）データの集計と記述

上位 10 物質の排出量・移動量は都道府県によって大きく異なり、また、経年変化にも物質ごとに特徴がみられた。

4. 尿路系腫瘍の病因論検討

膀胱腫瘍組織における ZNF668 蛋白発現の低下は膀胱腫瘍細胞の間質浸潤、筋層浸潤の有無と関連していた。

5. 産業ごとの各種がんに対するリスクの検討

一般に運動強度の高いと推定される産業において、男性の主要ながん種の多くでがん罹患リスクの低い傾向がみられた。製造業に限定した分析では、同業種内のいくつかの産業分野でがん罹患リスクの高い可能性が示唆されたが、今後、交絡要因の検討が必要である。

結論

特殊健診受診者（有機溶剤および鉛）を化学物質曝露の代理指標とした分析において、がんのリスクが上昇するということは検出できなかったものの、職業や産業とがん罹患リスクに一定の傾向のある可能性が示唆された。

今後の展望

入院患者病職歴調査データベース（ICOD-R）は、職業・産業ごとのがんの過剰リスクに関わる網羅的なサーベイランスを行うためのデータベースとして有用と考えられる。しかし、がん種や職業・産業ごとに細分化すると、サンプル数が少なくなることで交絡要因の調整が難しい。今後、多重補完など分析手法のさらなる検討、他のデータベースによる補完などでこの課題の解決を図る必要がある。また、がん以外の疾患の過剰リスクの網羅的解析についても研究を進める。