

## 令和元（2019）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 讓	独立行政法人労働者健康安全機構関東労災病院・名誉院長

#### 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、産業・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。がんについての解析は前々年度、前年度実施した。本年度はがん以外の疾病として循環器疾患を対象にした網羅的解析や化学物質曝露機会の多い製造業に焦点をあてた分析などを実施した。

#### 研究方法

##### 1. 職業・産業と循環器疾患罹患のリスクの関連

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。2017 年までに約 650 万件のデータが蓄積されている。本解析対象者は 20 歳以上で、1984 年 4 月から 2016 年 3 月に労災病院グループに入院した 1,128,591 名（全循環器疾患患者 128,615 名と 999,976 名の良性疾患患者）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 を最大 10 名、無作為にマッチングして抽出する方式をとった。

##### 2. 海外の病職歴データベース

職歴と疾病の関連についての先行研究から、Nordic Occupational Cancer (NOCCA) project について、データベースの詳細について文献調査を行った。

##### 3. 製造業内業種別のがん罹患リスクの分析と病理診断記録調査（分担研究）

入院患者病職歴調査データベース (ICOD-R) を用いて、化学物質曝露機会の多い製造業に限定した詳細な分析を行った。また、ICOD-R の診断名の精度を確認するため、一部症例についてカルテ（診療録）レビューや病理診断記録の実地調査を行った。

##### 4. 尿路系腫瘍の病因論検討（分担研究）

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における

ZNF668 蛋白発現、ZNF668 遺伝子構造を検討した。

## 研究成果

### 1. 職業・産業と循環器疾患罹患のリスクの関連

ブルーカラー産業のブルーカラー職従事者（reference）と比べて、専門職や管理職従事者で冠動脈疾患のオッズ比が高かった。これらのオッズ比は、喫煙、飲酒を調整した後でも有意に関連していた。一方、専門職や管理職従事者で脳卒中のオッズ比は低かった。このような職業と脳卒中の protective な関連は、ブルーカラー産業で働く専門職や管理職でも観察された。また、この関連は、くも膜下出血、脳内出血、脳梗塞の各種疾患でも観察された。結果的に、専門職/管理職はごく僅かであるが循環器疾患全体のリスクが低くなる傾向にあった。

### 2. 海外の病職歴データベース

北欧諸国における国勢調査・住民登録とがん登録をリンケージしたデータベース（NOCCA）は、職業・職種によるがんの超過発生、超過死亡に即応した精度の高い研究を可能としている。わが国での可能性についても検討する必要があると考えられた。

### 3. 製造業内業種別のがん罹患リスクの分析と病理診断記録調査（分担研究）

化学物質曝露機会の多い製造業に限定した詳細な分析から、製造業種内でのがん罹患リスクの差の可能性が示唆された。また、オッズ比の高い業種の症例については、カルテレビューや病理診断記録の確認などを行った。入手可能であった病歴要約のうち、病理組織学的に癌の診断を確認できたものは90%近くに達した。

### 4. 尿路系腫瘍の病因論検討（分担研究）

ZNF668 は膀胱癌の組織浸潤を抑制する因子である可能性がある。G-CSF 産生尿路上皮癌における G-CSF 蛋白過剰産生の成因は、G-CSF 遺伝子の non-coding 領域の体細胞変異によることも考えられる。

## 結論

ICOD-R を用いた解析から、わが国の専門職/管理職では心血管疾患の罹患リスクが高く、脳血管疾患のリスクが相対的に低いという可能性が示唆された。また、化学物質曝露機会の多い製造業に限定した詳細な分析から、製造業種内でのがん罹患リスクの差の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・産業ごとのがん及び循環器疾患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、各職業における詳細な業務内容、化学物質曝露の情報、ならびに交絡要因の調整に必要な生活習慣や社会経済要因についての情報が限られているなどの限界もある。今後、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、北欧諸国で実施されている国勢調査・住民登録データとのリンケージの可能性についても検討していく必要があると思われる。