平成２９（２０１７）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、まず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。まず、腎細胞がんと職業の関連に焦点をあて、詳細な分析を行った。さらに、研究分担者や研究協力者の協力を得て、幅広い業種・職種を対象にして種々のがん種の発生状況や予後について網羅的、探索的な検討を行った。また、有害物質曝露と関連がしばしば指摘される尿路系腫瘍について、病因論検討を行った。

研究方法

１．腎細胞がんと職業の関連

独立行政法人労働者健康安全機構が保有する全国の労災病院入院患者の病職歴調査データベース（約 600 万件）を用いて、hospital-based case-control study を実施した。解析対象者は 20 歳以上で、1984 年 4 月から 2016 年 3 月に入院治療を受けた腎細胞がん患者 3,316 名（上部尿路上皮がん、およびがん既往歴があるものは除く）と、対照群として設定した 168,418 名の良性疾患患者である。対照群は、整形外科疾患（ICD-9, 410-739; ICD-10, M00-M99）と皮膚科疾患（ICD-9, 680-709; ICD-10, L00-L99）とした。職業歴は、日本標準職業分類 JSOC および日本標準産業分類 JSIC に基づき、最長の職業を用いて対象者を 4 つの基本的な職業地位、「ブルーカラー職」、「サービス職」、「専門職」、「管理職」に分類した。産業については「ブルーカラー産業」、「サービス産業」、「ホワイトカラー産業」の 3 種類に分類した。

２．膀胱腫瘍の病因論的分析

尿路系腫瘍でもっとも多い膀胱腫瘍を取り上げた、膀胱腫瘍の発生には喫煙、飲酒などの生活習慣、職業による有害化学物質への曝露、遺伝性因子などが重要と考えられる。前二者では有害な環境因子によって膀胱尿路上皮に体細胞変異が生じ、それらが蓄積して driver となることにより膀胱腫瘍が生じる。そこで、膀胱腫瘍のゲノムにどのような体細胞変異が起こっているかを患者サンプルを用いて解析した。

３．各種のがんと産業・職業との関連

独立行政法人労働者健康安全機構の病職歴調査データベースを用いて、各種のがんと産業との関連や疫学的特徴を解析した。各種のがんをケースとし、年齢、性別、登録施設をマッチ

させた四肢の骨折症例のコントロールを 1:1 で作成し、条件付きロジスティックモデルによって各種がんのオッズ比を検討した。また、病職歴データベースに登録されている患者属性、入院の対象となった疾病、有機溶剤使用経験、特殊健診受診歴を利用し、患者群の分布や特性等の解析を行なった。

４．胆管がんの予後の分析

職業がんの１つである胆管がんの臨床疫学像を明らかにするため、神奈川県地域がん登録を用いて腫瘍の臨床的特徴（腫瘍占拠部位、病理組織学型）についてサブグループごとに、頻度の検討やカプランマイヤー法を用いた予後の分析を行った。

研究成果

１．腎細胞がんと職業の関連

男性において、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とすると、全ての産業で職業地位の高い人（専門職や管理職）で腎細胞がんのリスクが高かった。さらに詳細な解析から、高血圧、糖尿病、肥満等のストレス関連因子を通じて、職業地位の高い人の腎細胞がんのリスクが上昇する経路が示唆された。

２．膀胱腫瘍の病因論的分析

膀胱腫瘍ゲノムには ZNF668 遺伝子変異が見られる可能性がある。また ZNF668 蛋白の細胞核における発現は悪性度の高い膀胱がんで低下していた。

３．各種のがんと産業・職業との関連

第一次産業でいくつかのがん種に対するオッズ比が他の業種よりやや低く、逆に第三次産業でやや高い傾向が示された。身体を動かす業務の多い産業・職業でがんの発生が抑えられる可能性が示唆される。

４．胆管がんの予後の分析

対象となった胆管がんの全死亡について診断時期、診断時年齢、性別、腫瘍占拠部位、病理組織型、手術の有無で調整した各要因のハザード比を算出した結果、肝外胆管がんに対する肝内胆管がんのハザード比は有意に高く、腺がんに対する非腺がんのハザード比や非手術症例に対する手術症例のハザード比は有意に低かった。また、上記の傾向は TNM 分類による病期で調整しても変わらなかった。

結論

病職歴データベースの分析から、職業地位の高い人（専門職や管理職）で腎細胞がんのリスクの高いことが示された。さらに詳細な解析から、高血圧、糖尿病、肥満等のストレス関連因子を通じて、職業地位の高い人の腎細胞がんのリスクが上昇する経路が示唆された。また、全産業・職業の網羅的解析から、第一次産業でいくつかのがん種に対するオッズ比が他の業種よりやや低く、逆に第三次産業でやや高い傾向が示された。身体活動の多寡との関連が示唆される。

今後の展望

既存の大規模医療データベースが、職業・産業とがんの関連についてのサーベイランス手法に利活用できる可能性が示唆された。さらに精緻な分析を継続する必要がある。