

9 シデローシス（鉄沈着症）

世界の金属生産のうちの90%以上が鉄鋼か鉄化合物である。ゆえに鉄化合物の職業性ばく露は広範囲にわたっている。鉄鉱山や鉄鋼関連作業では、鉄の粉砕作業や、溶接作業、鉄含有物の切断・変形作業などで鉄粉じんのばく露を受ける。しかし、これら鉄ばく露作業の大部分では、同時に他の多くの物質にもばく露されており、鉄吸入だけの健康影響に着目した研究はそう多くない。

単なる鉄沈着による肺シデローシスのみでは、他の物質によるじん肺症に見られる呼吸機能低下や、線維性増殖性変化などの所見に乏しいとされてきたが、鑄造工や鉄鉱山夫における高頻度の肺癌発生率の疫学的報告や、発癌過程における活性酸素の関連が明らかになってくるにつれて、鉄イオンそのものの役割が重要視されるようになった。

しかし、今回調査した疫学研究においても、肺癌のリスク上昇が認められたのは鉄鋼労働者であり、共存する他のがん原物質ばく露の影響を除外することができない。また、適切な比較対照を設定すると有意差が消滅することもあるなど、見かけ上の関係であることが否定できない。シデローシスに関するこれまでの報告は、鉱山労働者や粉じんばく露労働者に関するものであり、対象者の大部分は既にじん肺その他既知の有害物質ばく露に対する健康管理の対象となっているので、今後は複合ばく露における鉄の作用を解明することが必要であると考えられる。

参考文献

- 1) Nemery B(1998): Lung disease from metal exposure. In Occupational Lung Disease, edited by Banks DE. and Parker JE, 292-293, Chapman & Hall, Lippincott Williams & Wilkins Publishers, Philadelphia
- 2) Funahashi et al. (1988): Welders' pneumoconiosis; tissue elemental microanalysis by energy dispersive X-ray analysis. Br J Ind Med, 45: 14-18
- 3) Lasfargues et al. (1991): Siderose pulmonaire et risques respiratoires a long terme du soudage a l' arc. Rev Mal Res, 8: 304-306
- 4) Billings and Howard(1993): Occupational siderosis and welder's lung; a review Monaldi Arch Chest Dis, 48: 304-314
- 5) Nestor S(1999), Inhalation of Inorganic Dust. Fraser and Pare's Diagnosis of Diseases of The Chest, 4th ed. 2452-2454, W.B. Sanders Co, Philadelphia
- 6) Smith GH, et al. (1987): Respiratory cancer and air pollution from iron foundries in a Scottish town: An epidemiological and environmental

- study. Br J Ind Med, 44: 95-802
- 7) Kelleher, et al. (2000): Inorganic dust pneumonias; the metal-related parenchymal disorders. Environ Health Perspect, 108 (Suppl 4): 685-96
- 8) Weinberg ED(1999): The development of awareness of the carcinogenic hazard of inhaled iron. Oncol Res, 11(3): 109-113
- 9) Dreyfus JR(1936): Lungencarcinom bei Geschwüsten nach Inhalation von eisenoxyhaltigem Staub in der Jugend. Zeit Klin Med, 130: 256-260
- 10) Boyd JT, et al. (1970): Cancer of the lung in iron ore (haematite) miners. Br J Ind Med, 27: 275-280
- 11) Icsó J, et al. (1994): Lung cancer among iron ore miners in east Slovakia: A case control study. Occup Environ Med, 51: 642-643
- 12) Antoine D, et al. (1979): Le cancer bronique des mineurs de fer de Lorraine peut-il etre considere comme une maladie professionnelle? Rev Fr Mal Respir, 7: 63-65
- 13) Turner HM, Grace HG(1993): An investigation into cancer mortality among males in certain Sheffield trades. J Hyg, 838: 90-103
- 14) Blot WJ, et al. (1983): Lung cancer among steel workers. Am J Epidemiol, 117: 706-715
- 15) Sherson D, et al. (1991): Cancer incidence among foundry workers in Denmark. Arch Environ Health, 46: 75-81
- 16) Gibson ES, et al. (1977): Lung cancer mortality in a steel foundry. J Occup Med, 19: 807-812
- 17) Guest L(1978): The endogenous iron content, by Mossbauer spectroscopy, of human lungs- II. Lungs from various occupational groups. Ann Occup Hyg, 21: 151-157
- 18) Corhay JL, et al. (1992): Iron content in human alveolar macrophages. Eur Respir J, 5: 804-809
- 19) Campbell JA(1940): Effects of precipitated silica and of iron oxide on the incidence of primary lung tumors in mice. Br Med J, 2: 275-280
- 20) Pott F, et al. (1987): Carcinogenicity studies on fibres, metal compounds, and some other dust in rats. Exp Pathol, 32: 129-152
- 21) Steinhoff D, et al. (1991): Carcinogenesis studies with iron oxides. Exp Pathol, 43: 189-194
- 22) Castranova V, et al. (1997): Augmentation of pulmonary reactions to quartz inhalation by trace amounts of iron-containing particles. Environ Health Perspect, 105(Suppl. 5): 1319-1324

- 23) Ghio AJ, et al. (1992): Role of surface complexed iron in oxidant generation and lung inflammation induced by silicates. *Am J Physiol*, 263: L511-L518
- 24) Goodglick LA, Kane AB (1986): Role of reactive oxygen metabolites in crocidolite asbestos toxicity to mouse macrophages. *Cancer Res*, 46: 5558-5566
- 25) Keeling B, et al. (1994): Iron enhances uptake of mineral particles and increases lipid peroxidation in tracheal epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 10: 683-688
- 26) Lay JC, et al. (1996): Alveolar macrophages accumulate iron ferritin after in vivo exposure to iron or tungsten dusts. *J Lab Clin Med*, 127: 401-409
- 27) Stokinger HE (1984): A review of world literature finds iron oxides noncarcinogenic. *Am Ind Hyg Assoc J*, 45: 127-133
- 28) Zhang Q, et al. (2002): Roles of bioavailable iron and calcium in coal dust-induced oxidative stress; possible implications in coal workers' lung disease. *Free Radical Research*, 36(3): 285-294
- 29) Xu Z, et al. (1996): Cancer risks among iron and steel workers in Anshan, China. Part I: Proportional mortality ratio analysis, Part II: Case-control studies of lung and stomach cancer. *Am J Ind Med*, 30: 1-6, 7-15
- 30) Stern FB, et al. (1997): Proportionate mortality among unionized construction ironworkers. *Am J Ind Med*, 31: 176-187
- 31) Danielsen TE, et al. (1998): Incidence of lung cancer among shipyard welders investigated for siderosis. *Int J Occup Environ Health*, 4(2): 85-88

10 慢性閉塞性肺疾患 (COPD)

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) とは、慢性気管支炎、肺気腫または両者の併発により惹起される閉塞性換気障害を特徴とする疾患である。通常、COPD による閉塞性換気障害はゆっくりと進行し、治療に反応せず、不可逆的であることが特徴である。

今回の文献調査の結果、現時点における職業性 COPD についての知見は下記のように要約される。

1. 特定の粉じんやガス状物質への職業ばく露は COPD の誘因となりうる。
2. その寄与度は喫煙による寄与度よりも (多分かなり) 小さい。
3. 喫煙と作業環境の相互関連は (多分) 存在する。
4. 単一の原因ではなく多重ヒット (multiple hit) 仮説が妥当である。
5. その進展には喘息の関与がある場合と無い場合とある。
6. 喘息も喫煙歴もない症例はまれである。

Medline を基本とした論文のデータベース (1965-2002) により、「Occupational disease」と「COPD」で検索したところ 254 の論文が検索された。ただし、検索には「英語論文」という条件をつけ、試験管内実験に関するものは除外した。

別添表 (P. 47) に 5 年毎の論文の傾向として示す。病理学的に肺気腫を主体とする COPD の概念が定着したのは 1960 年代である。「職業性」と「COPD」の検索に該当する論文も 1965-1970 年、1971-1975 年は「じん肺」、「炭坑夫肺」、「金鉱夫肺」に関する研究・報告が主体となる。

今回の文献レビューで注目された、COPD の原因となりうる職業やばく露物質は、古典的に知られているカドミウム、塩化ビニールや穀物粉じん以外では、ポップコーン袋詰め作業、ファーストフード店のコック、教師のチョーク粉、ドライクリーニング、受動喫煙、シリコンカーバイド等であった。しかしながら、いずれも未だ因果関係について確立されたものとはいえない。特に、ポップコーン、コック、チョークについては、該当作業者の数に比して報告例が少なく、因果関係については疑問が残る。

参考文献

- 1) 北村 論 (1999): COPD- 慢性閉塞性肺疾患. 別冊・医学のあゆみ、呼吸器疾患 Ver. 3: 345-347
- 2) Hendrick DJ (1996): Occupation and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Occupational lung disease* 9. *Thorax*, 51: 947-955
- 3) Burge PS (1994): Occupation and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J*, 7: 1032-1034

- 4) Schachter EN, et al. (2001): Occupational airway diseases. Reviews on Environmental Health, 16(2): 87-95
- 5) Romundstad P, et al. (2002): Non-malignant mortality among Norwegian silicon carbide smelter workers. Occup Environ Med, 59(5): 345-347
- 6) Parmer AJ, Essen SV(2002): Rapidly progressive, fixed airway obstructive disease in popcorn workers; a new occupational pulmonary illness? J Occup Environ Med, 44(3): 216-218
- 7) Mak GK, et al.: Occupational inhalant exposure and respiratory disorders among never-smokers referred to a hospital pulmonary function laboratory. Am J Med Sci, 322(3): 121-126
- 8) Fleming DM, Charlton JR (2001): The prevalence of asthma and heart disease in transport workers: a practice-based study. Br J Gen Pract, 51(469): 638-643
- 9) Nurminen M, Karjalainen A (2001): Epidemiologic estimate of the proportion of fatalities related to occupational factors in Finland. Scand J Work Environ Health, 27(3): 161-213
- 10) Erkinjuntti-Pekkanen R, et al (1998): Long-term risk of emphysema in patients with farmer's lung and matched control farmers. Am J Respir Crit Care Med, 158(2): 662-665
- 11) Kelsh MA, Sahl JD (1997): Mortality among a cohort of electric utility workers. Am J Ind Med, 31(5): 534-544
- 12) Casale R, Pasqualetti P (1997): Cosinor analysis of circadian peak expiratory flow variability in normal subjects, passive smokers, heavy smokers, patients with COPD and patients with interstitial lung disease. Respiration, 64(4): 251-256
- 13) Park RM, Mirer FE(1996): A survey of mortality at two automotive engine manufacturing plants. Am J Ind Med, 30(6): 664-673
- 14) Reid PJ, Sluis-Cremer GK (1996): Mortality of white South African gold miners. Occup Environ Med, 53: 11-16
- 15) Kupper HU, et al. (1996): Effects on the lung function of exposure to carbon black dusts. Int Arch Occup Environ Health, 68: 478-483
- 16) Chatterjee S, et al. (1995): Pulmonary function of different categories of chronic obstructive pulmonary disease in railway workers of Eastern India. J UOEH, 17(3): 173-189
- 17) Ohtsuka Y, et al. (1995): Three cases of idiopathic interstitial pneumonia with bullae seen in schoolteachers. Am J Ind Med, 28(3):

- 425-435
- 18) Ostiguy G, et al. (1995): Respiratory health of workers exposed to metal dusts and foundry fumes in a copper refinery. Occup Environ Med, 52(3): 204-210
- 19) Vestbo J (1993): Predictors of mortality, COPD morbidity and respiratory cancer—with special reference to respiratory symptoms, lung function, and occupational exposure to cement dust. Dan Med Bull, 40(1): 1-16
- 20) Calvert GM, et al. (1991): Evaluation of chronic bronchitis, COPD, and ventilatory function among workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Am Rev Respir Dis, 144(6): 1302-1306
- 21) Wong O, et al. (1991): An industry-wide epidemiologic study of vinyl chloride workers, 1942-1982, Am J Ind Med, 20: 317-334
- 22) Toren K, et al. (1991): Mortality from asthma, COPD, respiratory system cancer, and stomach cancer among paper mill workers; a case-referent study. Am J Ind Med, 19(6): 729-37
- 23) Blair A, et al. (1990): Cancer and other causes of death among a cohort of dry cleaners. Br J Ind Med, 47(3): 162-168
- 24) Becklake MR(1989): Occupational exposures: evidence for a casual association with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis, 140: S85-91
- 25) Milham S (1979): Mortality in aluminum reduction plant workers. J Occup Med, 21(7): 475-480
- 26) Horne SL, et al. (1986): Pulmonary function in PiM and MZ grainworkers. Chest, 89(6): 795-799
- 27) Miller A, et al. (1975): Changes in pulmonary function in workers exposed to vinyl chloride and polyvinyl chloride. Ann NY Acad Sci, 246:42-52
- 28) Irwin LS (1973): Bullous lung disease in short order cooks. J Occup Med, 15(3): 202-203
- 29) Gross P, et al. (1971): Lungs of workers exposed to fiber glass. Arch Environ Health, 23: 67-76
- 30) Morgan JM, et al. (1971): Tissue cadmium and zinc content in emphysema and bronchogenic carcinom. J Chron Dis, 24: 107-110

(別添)

表. 「職業性」×「COPD」に該当する論文に記載されている起因物質の種類

年代	65~70	71~75	76~80	81~85	86~90	91~95	96~00	01~
総説	1	0	0	2	1	2	2	3
じん肺	5	4	0	0	1	0	0	1
炭坑夫肺	8	22	4	3	1	2	3	1
金鉱夫肺	0	0	0	0	1	3	1	0
アスベスト肺	0	0	0	1	4	0	0	0
綿花肺	0	2	3	4	2	0	0	0
職業性喘息	1	0	0	0	0	0	2	0
肺気腫	1	1	4	14	5	6	1	1
慢性気管支炎	1	0	2	2	1	0	1	0
肺がん	1	2	0	0	0	2	0	1
XP・CT所見	1	1	2	0	2	4	5	1
一般臨床・基礎	15	26	5	4	7	10	5	0
その他のばく露物質	0	4	2	1	3	10	5	3
陽性		カドミウム ビニルクロライド コック	カドミウム	粉じん	ドライクリーニング 穀物粉じん カドミウム	チョーク ヒューム カドミウム サイロ作業 ビニルクロライド	農夫肺 受動喫煙	ポップコーン シシトババ
陰性		ガラス繊維 アルミニウム還元*			セメント ダイオキシン 銅ヒューム 鉄道作業者	電気工事 自動車エンジン カーボンブラック		運送業
					紙粉砕			

11 木材の塵埃によるがん

IARC モノグラフシリーズ 62 「Wood Dust and Formaldehyde」 (1995 年刊行) によれば、鼻腔および副鼻腔の腺癌は、木材粉じん、特に堅木粉じんばく露と因果関係があること、鼻腔および副鼻腔の扁平上皮癌は、腺癌に比べるとばく露によるリスク上昇は少なく、因果関係は支持されないこと、鼻咽頭と木材粉じんへの職業ばく露との関連性が示唆されたことが記載されている。なお、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については、木材粉じんの職業ばく露との因果関係は証明されなかったとされている。

IARC モノグラフが出版された以降の研究報告でも、木材粉じんばく露と鼻腔および副鼻腔がん発生との関連を認める報告が多い。また、比較的低濃度の木材粉じんばく露と特発性線維性肺肺炎 (CFA) との関連性を認める報告があり、更なる検討の必要がある。

また、日本における木材粉じんの発がん影響の疫学的研究については、大工職人や家具製造職人での副鼻腔癌の有意なリスク上昇が示唆された症例対照研究の報告が散見される程度でコホート研究は見当たらなかった。確認できたうちで最も新しい研究発表は 1989 年に出されたもので、これ以後は報告が無いようである。わが国の副鼻腔がんの疫学的な特徴として、男女とも上顎洞の扁平上皮癌が多く、欧米で篩骨洞の腺癌が多いことと対照的であるが、その理由は明らかではない。

今後、木材の種類別に見たばく露の程度、人数などを調査するとともに、より詳細な疫学調査の実施が望まれる。

参考文献

- 1) International Agency for Research on Cancer (1995) : IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Wood Dust and Formaldehyde. Volume 62, 94-165, 191-194, IARC, Lyon
- 2) Van den Oever R (1996) : Occupational exposure to dust and sinonasal cancer. An analysis of 386 cases reported to the N.C.C.S.F. Cancer Registry. Acta Otorhinolaryngol Belg, 50: 19-24
- 3) Szadkowska-Stanczyk I and Szymczak W (2001) : Nested case-control study of lung cancer among pulp and paper workers in relation to exposure to dusts. Am J Ind Med, 39(6): 547-556
- 4) Weiderpass E, et al (2001) : Occupational exposures and cancers of the endometrium and cervix uteri in Finland. Am J Ind Med, 39(6): 572-580
- 5) Kauppinen T, et al (2001) : Occupational exposure to carcinogens in

Estonia, Latvia, Lithuania and the Czech Republic in 1997. Scand J Work Environ Health, 27: 343-345

- 6) Hubbard R (2001) : Occupational dust exposure and the aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. Eur Respir J, 18(Suppl. 32): 119s-121s
- 7) Fukuda K, et al. (1987) : Squamous cell cancer of the maxillary sinus in Hokkaido, Japan; a case-control study. Br J Ind Med, 44: 263-266
- 8) Fukuda K, Shibata A (1988) : A case-control study of past history of nasal diseases and maxillary sinus cancer in Hokkaido, Japan. Cancer Res, 48: 1651-1652
- 9) Shimizu H, et al (1989) : Chronic sinusitis and woodworking as risk factors for cancer of the maxillary sinus in northeast Japan. Laryngoscope, 99: 58-61
- 10) Takasaka T, et al. (1987) : A case-control study of nasal cancers. An occupational survey. Acta Otolaryngol (Stockh), 435(Suppl.): 136-142
- 11) Yoshimura T, et al. (1983) : Nasal cancer mortality in areas with a high proportion of wood and furniture workers in Japan. J UOEH, 5(4): 433-439
- 12) 高橋謙 (2002) : 第 90 回 ILO 総会で採択された条約・勧告・議定書. ①労働安全衛生条約 (155 号) の〇二年議定書、②職業病一覧表ならびに業務災害・職業病の記録と報告に関する勧告 (194 号). 世界の労働 52 (8) : 44-49
- 13) 産業医科大学産業生態科学研究所監訳 (2002) : 労働災害および職業性疾病の記録と通知—ILO 行動指針—. 76-86, 労働調査会, 東京

【文献レビュー担当者】

産業医科大学 学長 大久保利晃先生

- ① 薬剤による疾病
- ② スズ又はその化合物による疾病 (金属熱を除く)
- ③ 亜鉛又はその化合物による疾病 (金属熱を除く)
- ④ シデローシス (鉄沈着症)
- ⑤ 慢性閉塞性肺疾患 (COPD)
- ⑥ 木材の塵埃によるがん

慶應義塾大学医学部衛生学教室 教授 大前 和幸先生

- ① タリウム又はその化合物による疾病
- ② オスミウム又はその化合物による疾病
- ③ 銅又はその化合物による疾病
- ④ オゾンによる疾病
- ⑤ ベンゾキノンによる疾病