

20031290

平成15年度厚生労働科学研究費補助金  
化学物質リスク研究事業

ダイオキシン類汚染に起因する悪性新生物死亡  
の超過リスクに関するコホート研究

平成15年度 総括・分担研究報告書  
主任研究者 丹後俊郎

平成16（2004）年3月

## 目次

総括研究報告	ダイオキシン類汚染に起因する悪性新生物死亡の超過リスクに関するコホート研究 丹後俊郎ほか ... 1
分担研究報告 1	ごみ焼却施設、施設周辺の市区町村、死因の選定に関する研究 ーダイオキシン類によるがん発生についての因果関係の検討ー 谷畑健生、藤田利治、簗輪真澄 ... 7
分担研究報告 2	固定発生源周辺における超過リスク検出のための統計モデルに関する研究 丹後俊郎... 13
分担研究報告 3	ごみ焼却施設由来の土壌中ダイオキシン類の曝露評価に関する研究 国包章一、田中勝、内山巖雄、丹後俊郎 ... 17
分担研究報告 4	ごみ焼却施設周辺の湖沼底質年代評価に関する研究 内山巖雄、田中勝、国包章一、丹後俊郎 ... 37
分担研究報告 5	ダイオキシン曝露と悪性新生物リスクに関するコホート研究の メタ・アナリシス 斎藤京子、横山徹爾、丹後俊郎 ... 67

# 総括報告

厚生科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
総括研究報告書

ダイオキシン類汚染に起因する悪性新生物死亡の  
超過リスクに関するコホート研究

主任研究者 丹後俊郎 国立保健医療科学院

研究要旨：前年度に決定された研究プロトコールにしたがい、以下の分担研究を実施した。  
(1) 悪性新生物の死因の選定とダイオキシン類による人のがん発生の因果関係について文献的考察：選定された施設それぞれに1980年から2000年までの過去21年間の920市町村の人口動態調査死亡票を申請により取得した。検討対象とする死因は全悪性新生物、胃がん結腸がん、肝がん、鼻腔・中耳の悪性新生物、副鼻腔の悪性新生物、上咽頭の悪性新生物、喉頭の悪性新生物、肺・気管支の悪性新生物、膀胱がん、軟部悪性新生物、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、白血病の13死因である。(2) 固定発生源周辺における超過リスク検出のための統計モデルに関する研究を昨年度に引き続き行うとともに、過去21年間の悪性新生物死亡状況の推移を人口動態死亡票を利用して「出生コホート」として解析できるように再編集する方法を検討した。  
(3) ごみ焼却施設由来の土壌中ダイオキシン類の曝露評価に関する研究と(4) 湖沼底質年代測定調査に関する研究：平成14年度に調査したデータの測定結果が平成15年度初期に得られたのでそれをまとめるとともに、焼却施設周辺地域の土壌中ダイオキシン類濃度の測定、近傍湖底における湖沼底質年代測定調査は、新たな施設を選定して調査を実施した。(5) ダイオキシン類の悪性新生物リスクに関するメタ・アナリシス：ダイオキシン類が生体に及ぼす影響に関する疫学的研究（コホート研究）について系統的な文献レビューを行った。

分担研究者

谷畑健生（国立保健医療科学院疫学部主任研究官）  
藤田利治（国立保健医療科学院疫学部室長）  
簗輪真澄（国立保健医療科学院疫学部長）  
国包章一（国立保健医療科学院水道工学部長）  
内山巖雄（京都大学工学部教授）  
田中勝（岡山大環境理工学部教授）

ための的確な情報を提供するため、日本全国の焼却施設の中から排出量の多い中規模以上の焼却施設を選び、その周辺における住民への影響、特にダイオキシン類の健康影響として欧米でその影響が示唆されている悪性新生物死亡への超過リスクを人口動態死亡票を利用した日本で初めての大規模後ろ向きコホート研究により解明することを目的とする。

A. 研究目的

今日焼却施設から排出されるダイオキシン類の及ぼす健康影響について国民の関心が高まりその的確な対策が急がれている。しかし、マスコミ等で様々な暴露状況、健康影響に関する報道が繰り返されているがダイオキシン類の測定の困難性から測定法上問題の多いデータが一人歩きして、見かけの影響、誤った解釈が国民を混乱に陥らせている可能性もある。本研究は、国民の間のいたずらな混乱・不安を解消するとともに、有効な施策の

B. 研究方法

本年度は、ごみ焼却施設周辺のコホート調査を実施する上で実現可能でかつ効果的な研究プロトコールの策定のための必要な5つの分担研究を行った。

1. ごみ焼却施設、施設周辺の市区町村、死因選定に関する研究－ダイオキシン類によるがん発生についての因果関係の検討－  
(分担者：谷畑健生、藤田利治、簗輪真澄)

選定された施設それぞれに1980年から2000年までの過去21年間の920市町村の人口動態調査死亡票を申請により取得した。検討対象とする死因は全悪性新生物、胃がん結腸がん、肝がん、鼻腔・中耳の悪性新生物、副鼻腔の悪性新生物、上咽頭の悪性新生物、喉頭の悪性新生物、肺・気管支の悪性新生物、膀胱がん、軟部悪性新生物、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、白血病の13死因である。また、ダイオキシン類による人のがん発生の因果関係について文献的考察を行った。

## 2. 固定発生源周辺における超過リスク検出のための統計モデルに関する研究（分担者：丹後俊郎）

本年度は昨年度と同様に、方法論の研究の継続である。これまでの固定発生源周辺の環境汚染による超過リスクを検出する方法の多くは、周辺地域あるいは周辺住民に関する曝露情報がほとんどないため、1) 曝露量は固定発生源からの距離に反比例する、2) ある一定期間に発生した疾病の発生率は距離に反比例する、という基本的仮定をおいて、疾病の空間的分布を検討している。これに対して、本研究でも、同様な距離減衰の仮定をおくが、ごみ焼却施設周辺の悪性新生物死亡の経年的推移の変化とごみ焼却施設からの距離との関連性を検討して、環境汚染による超過リスクを検出する空間-時間モデル(space-time model)を検討する。

## 3. ごみ焼却施設由来の土壤中ダイオキシン類の曝露評価に関する研究（分担者 国包章一、田中勝、内山巖雄、丹後俊郎）

本年度も、施設周辺ダイオキシン類土壤中濃度の空間的広がりの分布を評価するモデルを構築するための有力な情報として代表的なごみ焼却施設を選定し、発生源由来の土壤中ダイオキシン類測定調査（空間的分布）を行う。

## 4. ごみ焼却施設周辺の湖沼底質年代評価に関する研究（分担者 内山巖雄、田中勝、国包章一、丹後俊郎）

本研究ではごみ焼却施設周辺の湖沼底質中のダ

イオキシン類濃度及び低質項目について測定を行うことにより、周辺地域におけるダイオキシン類の経年変化（時間的分布）を追い、曝露年代を推定することを目的とする。本年度も昨年度と同様に、調査対象地域の選定として、分担研究「ごみ焼却施設由来の土壤中ダイオキシン類の曝露評価に関する研究」で選択した焼却施設の周辺にある湖沼を選定する。

5. ダイオキシン曝露と悪性新生物リスクに関するコホート研究のメタ・アナリシス（分担者：丹後俊郎；研究協力者：斎藤京子、横山徹爾）  
ダイオキシンと悪性新生物の罹患・死亡リスクに関するこれまでのコホート研究の報告状況を把握するために、系統的な情報収集を行った。情報収集にはMedLine(PubMed)を用いた。MedLineは1950年代から2003年12月のデータベースを使用した。検索式は cohort studies[MeSH] AND dioxins[MeSH] AND Cancer[MeSH] とし、2003年12月15日に検索を行った結果、50件の文献が抽出された。文献のタイトルとAbstractから、ダイオキシン類と悪性新生物の罹患または死亡に関係するコホート研究（後ろ向きコホート研究を含む）についての原著論文を抽出した。Review、Comment、Letter等の文献は除外した。その結果、25件の文献が該当した。

同一の対象集団から追跡年数の違い等により複数の報告が行われている可能性があるため、最初に25件の文献を対象集団により大きく分類し、各対象集団の特徴を記述した。各対象集団からの主要な研究報告（原則として観察期間が一番長いもの）を1編程度選び、その結果を要約表に整理した。

## C. 研究結果

1. ごみ焼却施設、施設周辺の市区町村、死因選定に関する研究—ダイオキシン類によるがん発生についての因果関係の検討（分担者：谷畑健生、藤田利治、藁輪真澄）  
ダイオキシン類による発がんについて現在考

えられているものは血液系悪性腫瘍、肺がん、消化器がんおよび軟部悪性腫瘍（肉腫）が特徴的である。PCDDsは軟部悪性腫瘍およびnon-Hodgkin型リンパ腫に多いとされている。またPCDDsのうち最も毒性が強いとされるものは2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)である。TCDDは血液系悪性腫瘍および軟部悪性腫瘍に関連が強いとされている。また人の血清ダイオキシン量と発がんの関係も明らかになってきた。そこでダイオキシン類と悪性新生物発生の因果関係については、動物モデルによって研究が進められている。通常ダイオキシン類の細胞レセプターであるarylhydrocarbon receptor (AhR)はHSP90, AhR activated 9, p23の複合体とともにとともに不活性の状態にいるが、ダイオキシン類に結合することによって核内移行、細胞内シグナル伝達を開始される。この複合体は標的遺伝子のプロモータ領域に存在する外来異物応答配列(XRE)と結合して転写を調節し、例えば細胞増殖に関連するTGF- $\beta$ , IGF-1などのタンパク質の誘導・抑制を行う。逆にエストロゲンとエストロゲンレセプター結合することによる核内応答配列(estrogen response element)への結合阻害が示される。このAhRの発現をなくしたマウス、すなわちAhR Knock-Outマウスにダイオキシン類、特に2,3,7,8-TCDDを投与しても発がん性、催奇形性は示さない。逆に最新の知見では、2,3,7,8-TCDDがなくてもAhRが活性化した状態(constitutively active-AhR)のマウスが遺伝子工学によって作成され、胃の粘膜がんが発生することが確認された。

2. 固定発生源周辺における超過リスク検出のための統計モデルに関する研究(分担者: 丹後俊郎)

ごみ焼却施設別に、周辺市区町村の全年齢層の21年間のヒストリカル・コホートデータに基づいて、出生コホートの効果を調整したプロスペクティブなPoisson回帰モデルを検討した。その際、追跡データを「年齢階級3歳、期間3年」毎に分類・集計する。今年度で検討したモデルではほぼ解析の準備が整ったと考えているが、ごみ焼却施設周辺

の市区町村別悪性新生物死亡データの取得が、死亡個票の申請許可の手続きが遅れたため今年度後半にずれ込んだため、実データに基づくモデルの有効性の検討、必要な修正は来年度の前半を行う予定である。

3. ごみ焼却施設由来の土壌中ダイオキシン類の曝露評価に関する研究(分担者 国包章一、田中勝、内山巖雄、丹後俊郎)

施設周辺ダイオキシン類土壌中濃度の空間的広がりの分布を評価するモデルを構築するための有力な情報として代表的なごみ焼却施設を選定し、発生源由来の土壌中ダイオキシン類測定調査(空間的分布)を行った。空間的分布の推定については、厚生省が平成9年4月に緊急対策の判断規準として示した「排煙1立方メートル当たり80ng-TEQを越えた施設」を対象候補施設として選定し、それぞれの施設周辺のダイオキシン類排出状況、排出負荷量、地形、土地利用状況、気象観測所からの距離などを調査した。その中から1施設に絞り、その周辺20数箇所を選択し土壌サンプルを採取した。結果の判明は来年度の予定。本報告書では、平成14年度に調査を行った結果の詳細を掲載した。平成14年度の結果の概要は、選定された施設から半径5kmの円内の20地点の土壌を測定したものであるが、ダイオキシン類の平均値は21pg-TEQ/g、範囲は5.2-83pg-TEQ/gの通常レベルの値であった。ただ、施設からの距離とダイオキシン類濃度との関係にはわずかながらも距離減衰が認められた

4. ごみ焼却施設周辺の湖沼底質年代評価に関する研究(分担者 内山巖雄、田中勝、国包章一、丹後俊郎)

分担研究(3)で選定した焼却施設周辺の湖沼の底質中のダイオキシン類濃度及び低質項目について測定を行った。これらの測定結果は来年度の初期頃に判明する予定である。本報告書では、平成14年度の結果の詳細を報告する。調査対象とした池の3地点において、底質コアを各地点2本ずつ(計6本)、アクリルコアを用いて採取した。1地

点につき2本の底質を採取しており、各底質の色、性状、混入物を観察した。底質は、3地点とも、表層より30cm程度で黒色から暗オリーブ褐色に色が変わっていた。外観より判断し、1地点2本(計6本)の底質コアのうち、亀裂や生物などによる攪乱の見られない底質コアを各1本ずつ(計3本)選び、1cmごと(50cm以深は2cmごと)にスライスした。各層について含水率及び強熱減量を測定することによって各コアの攪乱の有無を調べた。攪乱が無く一様に堆積している場合、含水率や強熱減量の鉛直方向の変化は緩やかであり、深くなるほど値が下がっていくが、地点1での底質コアについては、21~22cm程度の部分で含水率と強熱減量がともに著しく下がっており、何らかの攪乱があったものと考えられる。また、地点3のコアについても24cm以深の値にばらつきがみられている。このため、比較的なだらかな変化を示した地点3の底質コアについて、年代測定及びダイオキシン類分析を行った。その結果、1948年で4.3pg-TEQ/g、1960年頃で15pg-TEQ/g、1975年頃で34pg-TEQ/gと濃度が上昇し、その後、年代が同定された3時点(1988, 1996, 2002年)では40pg-TEQ/g程度で濃度の変動は少なかった。

#### 5. ダイオキシン曝露と悪性新生物リスクに関するコホート研究のメタ・アナリシス(分担者: 丹後俊郎; 研究協力者: 斎藤京子、横山徹爾)

ダイオキシン曝露と悪性新生物リスクに関するこれまでのコホート研究の報告について、系統的な情報収集を行った。12の集団から25編の報告がなされていた。各報告におけるダイオキシン曝露量の推定法とカテゴリー分けの方法は様々であったが、個人レベルでダイオキシン曝露量を推定してコホート内で比較した場合には、高曝露者ほど全悪性新生物リスクが高い傾向が認められるようであった。しかし、部位別悪性新生物はイベント数が非常に少ない場合が多く、個別の研究結果からは一定の傾向は読み取れなかった。全ての報告の結果を統計学的に統合して評価するためのメタ・アナリシスの手法を工夫する必要がある。

#### D. 考察

本年度の研究は平成16年度の最終年度に実施する総合解析を行うためのデータの収集、データベースの作成、データ解析の方法論などの検討、並びに、統計モデルを考案する上で必要な情報となるごみ焼却施設周辺の空間的曝露状況、過去から現在までの時間的曝露状況、並びに、過去のダイオキシン類曝露による悪性新生物リスクに関する文献によるメタ・アナリシスを行ったものである。

本研究の目的は、全国にある中規模以上の焼却施設周辺における住民への健康影響、特に、ダイオキシン類の健康影響として欧米でその影響が示唆されている悪性新生物死亡について、これらの超過リスクが焼却施設から排出されるダイオキシン類との関連で現在までにどの程度であるのかを疫学研究により解明する点にある。

本研究は平成11-13年度生活安全総合研究事業「ごみ焼却施設周辺におけるダイオキシン汚染に起因する周産期の健康影響に関する疫学研究」(主任研究者: 上畑鉄之丞)を発展させたもので、焼却施設周辺の焼却施設が稼動する前後から約20年間にわたる悪性新生物死亡状況を後ろ向き出生コホートの形で詳細に分析する点に焦点をあてた世界で初めての後ろ向きコホート研究である。方法論においても、本研究ではごみ焼却施設周辺の住民を対象にして、1) 施設周辺の悪性新生物死亡状況の推移が施設の操業開始時点を境にして変化しているか否か、その変化が施設周辺に大きいか否かを鋭敏に検出する方法論を検討する、2) ゴミ焼却施設の煙突から排出されるダイオキシン類の影響を検討するため、代表的なごみ焼却施設を選定し、当該施設周辺地域の土壌中ダイオキシン類濃度を測定し、それとの関連を見るという点で、これまでの報告に比べて精度の高い調査結果が期待され、世界的に見ても初めての独創的なアプローチと言える。

#### E. 結論

本年度はごみ焼却施設周辺のコホート調査を実施する上で実現可能でかつ効果的な研究プロトコ

ールを策定するために5つの分担研究を実施した。現在、本年度後半に取得された市区町村毎の悪性新生物死因のデータを人口動態統計調査票のデータベース・解析ソフトの整備を行っている。順調にすすめば、平成16年度中期に解析が開始され、焼却施設周辺における住民の周産期への健康影響として、悪性新生物死亡への超過リスクが日本で初めての大規模後ろ向きコホート研究により解明することができる。

#### F. 研究発表

##### 学会発表

1) 高橋邦彦, 丹後俊郎. ある平面領域同定の検定とその評価法: 疾病集積性を例として. 統計関連学会連合大会, 名城大学, 講演報告集 2003: 269-270.

##### 論文発表

1) Kulldorff M, Tango T and Park PJ. Power comparisons for disease clustering tests. Computational Statistics and Data Analysis 2003; 42: 665-684.



# 分担研究報告

ごみ焼却施設、施設周辺の市区町村、死因の選定に関する研究  
ーダイオキシン類によるがん発生について因果関係の検討ー  
(化学物質リスク研究事業) 分担研究報告書

谷畑健生 (国立保健医療科学院疫学部)

藤田利治 (国立保健医療科学院疫学部)

養輪眞澄 (国立保健医療科学院疫学部)

研究要旨

本年度は、昨年選定した悪性新生物 13 死因について、選定された施設それぞれに 1980 年から 2000 年までの過去 21 年間の 920 市町村の人口動態調査死亡票を申請により取得した。さらに、検討対象した 13 死因について、ダイオキシン類による人のがん発生の因果関係について文献的考察を行った。ダイオキシン類による発がんについて現在考えられているものは血液系悪性腫瘍、肺がん、消化器がんおよび軟部悪性腫瘍(肉腫)が特徴的である。PCDDs は軟部悪性腫瘍および non-Hodgkin 型リンパ腫に多いとされている。また PCDDs のうち最も毒性が強いとされるものは 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) である。TCDD は血液系悪性腫瘍および軟部悪性腫瘍に関連が強いとされている。また人の血清ダイオキシン量と発がんの関係も明らかになってきた。そこでダイオキシン類と悪性新生物発生の因果関係については、動物モデルによって研究が進められている。通常ダイオキシン類の細胞レセプターである arylhydrocarbon receptor(AhR)は HSP90, AhR activated 9, p23 の複合体とともにとともにも不活性の状態にいるが、ダイオキシン類に結合することによって核内移行、細胞内シグナル伝達が開始される。この複合体は標的遺伝子のプロモータ領域に存在する外来異物応答配列(XRE)と結合して転写を調節し、例えば細胞増殖に関連する TGF- $\beta$ , IGF-1 などのタンパク質の誘導・抑制を行う。逆にエストロゲンとエストロゲンレセプター結合することによる核内応答配列(estrogen response element)への結合阻害が示される。この AhR の発現をなくしたマウス、すなわち AhR Knock-Out マウスにダイオキシン類、特に 2,3,7,8-TCDD を投与しても発がん性、催奇形性は示さない。逆に最新の知見では、2,3,7,8-TCDD がなくても AhR が活性化した状態(constitutively active-AhR)のマウスが遺伝子工学によって作成され、胃の粘膜がんが発生することが確認された。ミクロ研究と人の疫学研究から、ダイオキシン類による人のがん発生について因果関係をすぐに類推することは難しいが、それが可能となる下地ができてきた。

A. 研究目的

昨年、我々は、ダイオキシン類の健康影響として欧米でその影響が示唆されている悪性新生物死亡への超過リスクを人口動態死亡票を利用した日本で初めての大規模後ろ向きコホート研究を行うための基本的な調査デザインを検討し、解析対象とする悪性新生物死亡の死因として、全悪性新生物、胃がん、結腸がん、肝がん、鼻腔・中耳の悪性新生物、副鼻腔の悪性新生物、上咽頭の悪性新生物、喉頭の悪性新生物、肺・気管支の悪性新生物、膀胱がん、軟部悪性新生物、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、白血病の 13 死因とした。本年度は、選定された施設それぞれに 1980 年から 2000 年までの過去 21 年間の 920 市町村の人口動態調査死亡票の目的外使用申請により取得するとともに、ダイオキシン類による人のがん発生の因果関係について文献的考察を行う。

B. 研究方法

ダイオキシン類とがん発生についての研究は細胞内シグナル伝達をはじめとするミクロ研究と、疫学によるマクロ研究が行われている。しかしこの 2 つの方向はなかなか混じり合うことがなく、ダイオキシン類による人のがん発生の因果関係について検討がなされることが少なかった。今回文献学的な検討

を加えることによって、マイクロ研究による因果関係が、人についてどの程度いえるかどうかを検討した。

### C. 結果と考察

#### 1. 悪性新生物死亡に関する人口動態統計死亡票の取得について

本年度後半に取得の許可が下りた。

#### 2. ダイオキシンについて

旧環境庁の調査によると<sup>1)</sup>、日本人の一般的な生活環境で取り込まれるダイオキシンの量は、1日に体重 1kg 当たり 0.52~3.53pg/kg/day と推定されている。このうち食物からの取り込みは 0.26~3.26pg/kg/day と推定されており、体内への取り込み量の大部分をしめているが、呼吸により空気から取り込む量が 0.18pg/kg/day と少なくない<sup>2)</sup>。

ダイオキシン類の毒性としての内分泌攪乱作用は、発がん、生殖毒性、免疫毒性、知能・行動への影響として現れるが、メカニズムの基本はダイオキシン類の性質によっている。ダイオキシン類はきわめて安定な物質であり、水には溶けないが、脂質には溶ける。消化管、肺、皮膚から吸収され、血液を介して全身に移行する。その後、脂質の多い組織、すなわち脂肪組織、肝臓に蓄積される。またダイオキシンの性質より、受容体 (aryl hydrocarbon receptor) への結合が起きる<sup>3)</sup>。

#### 3. ダイオキシン類によるがん死亡と疫学

現在考えられているものは血液系悪性腫瘍、肺がん、消化器がんおよび軟部悪性腫瘍(肉腫)が特徴的である。PCDDs は軟部悪性腫瘍および non-Hodgkin 型リンパ腫に多いとされている。また PCDDs のうち最も毒性が強いとされるものは 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) である。TCDD は血液系悪性腫瘍および軟部悪性腫瘍に関連が強いとされている<sup>3④)</sup>。

ダイオキシン類汚染による悪性新生物死亡が認められている<sup>7-12)</sup>。たとえばダイオキシンを多く被曝する環境下の労働者を長期に観察したところ、軟部悪性腫瘍および non-Hodgkin 型リンパ腫が増加した<sup>11)</sup>という研究がなされている。またベトナム戦退役軍人に軟部組織腫瘍による死亡が、期待値の 1.9 人に比べて多かった<sup>12)</sup>。

ダイオキシンの摂取量については、血清中 7pgTEQ/kg/day 以上になるとがん死亡が認められ、それ以下では認められないことが明らかになった<sup>13)</sup>。

#### 4. ダイオキシン類と新生物発生の因果関係

ダイオキシン類と悪性新生物発生の因果関係については、動物モデルによって研究が進められている。ダイオキシン類は消化管、肺、皮膚などから体内に吸収される。吸収されたダイオキシン類は、血管、軟部組織、消化器、肺の細胞にレセプターを介して、細胞内シグナル伝達を開始される。

通常ダイオキシン類の細胞レセプターである aryl hydrocarbon receptor(AhR)は HSP90, AhR activated 9, p23 の複合体とともにとともに不活性の状態にいるが、ダイオキシン類に結合することによって核内移行、細胞内シグナル伝達を開始される。この複合体は標的遺伝子のプロモータ領域に存在する外来異物応答配列(XRE)と結合して転写を調節し、例えば細胞増殖に関連する TGF- $\beta$ , IGF-1 などのタンパク質の誘導・抑制を行う。逆にエストロゲンとエストロゲンレセプター結合することによる核内応答配列(estrogen response element)への結合阻害が示される。

この AhR の発現をなくした Transgenic mice, すなわち AhR Knock-out マウスにダイオキシン類、特に 2,3,7,8-TCDD を投与しても発がん性、催奇形性は示さない<sup>15)</sup>。逆に最新の知見では、2,3,7,8-TCDD

がなくても AhR が常に活性化した状態(constitutively active-AhR)の Transgenic mice が遺伝子工学によって作成され、胃の粘膜がんが発生することが確認された<sup>16)</sup>。これらのことにより、ダイオキシン類の受容体が AhR であることが証明されたといえる。またこれらの研究によって、AhR を解する細胞内シグナル伝達がダイオキシン類によって起きることが明らかになった。

ダイオキシン類によって、arylhydrocarbon receptor (AhR)を介し、新生物の発生に関係する内分泌物質エストロゲン、細胞増殖に関連するサイトカイン TGF- $\beta$ 、IGF-1 などが盛んに分泌されることによって、サイトカイン・内分泌ネットワークの破綻が起きる<sup>2,16)</sup>。これらのネットワークは実験動物と人の違いは小さいことから、マイクロ研究結果を用いて、人について類推が可能である（特にサイトカインは分子量が小さく、例えば TGF- $\beta$  は刺胞動物であるヒドラと人とで分子構造に違いが少ない）。ダイオキシン類による細胞内シグナル伝達の基本構造については、図 1 を参照のこと。

動物モデルと人モデルの問題点はダイオキシン類と AhR の親和性が異なることにより、細胞内シグナルの強度に違いが出てしまうことがあげられる。AhR についての Transgenic mice が作成され、がん化マウスの作成がされている<sup>16)</sup>が、現段階ではマイクロ研究であってもサイトカイン・内分泌ネットワークの全体像は明らかになっておらず、またこのネットワークの破綻と、正常細胞ががん化するための遺伝子レベルのスイッチングのメカニズムが明らかになっていない。

人のがん発生と血清ダイオキシン類量の関係が疫学研究明らかになったことから<sup>13)</sup>、人についてもダイオキシン類の過剰摂取とがん発生の因果関係これまでに比べて類推することが可能となってきたと思われる。これらのことから、マイクロ研究と人の疫学研究から、ダイオキシン類による人のがん発生について因果関係をすぐに類推することは難しいが、それが可能となる下地ができてきた。

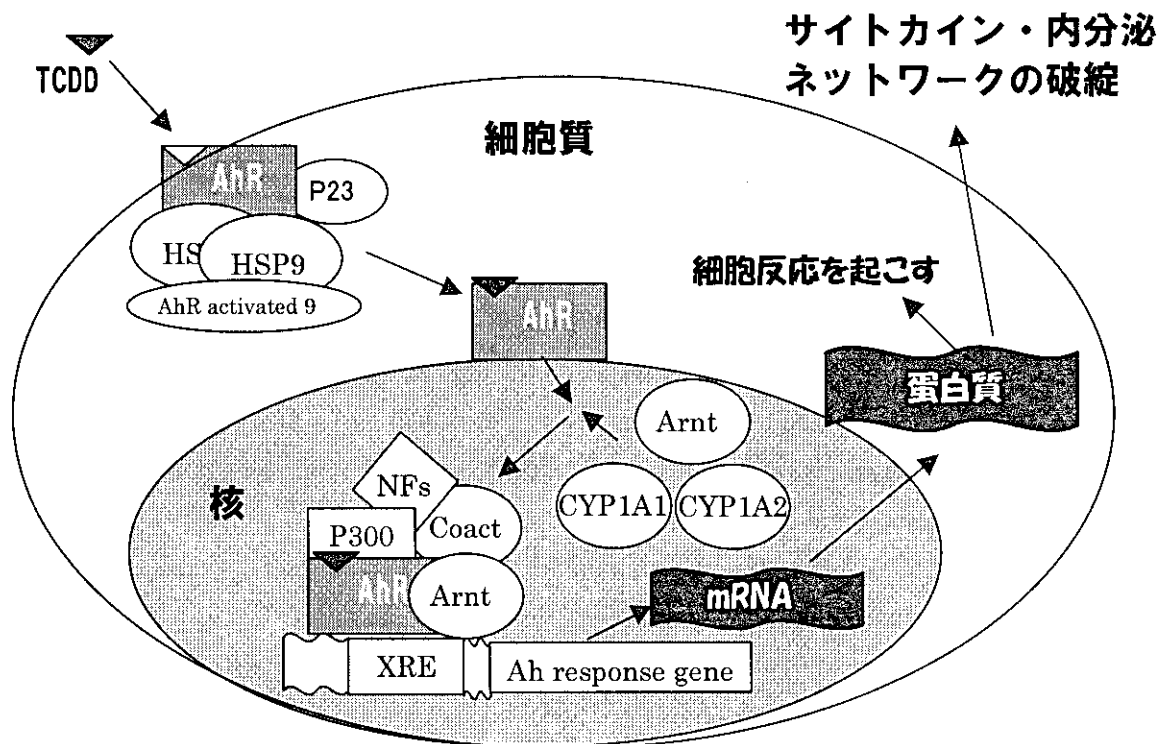


図 1 TCDD が AhR 接着後における細胞内反応 Safe<sup>17)</sup>モデル改変  
 XRE: 外来異物応答配列, Coact: 核内 coactivator・活性化因子, NF: nuclear factor  
 Arnt: aryl-hydrocarbon receptor nuclear translocator

#### D. 研究発表

なし

#### 文献

1. 宮原裕一, ほか。ダイオキシン類の内分泌攪乱作用と毒性。エコインダストリー, 4 (8)
2. 石田卓己, ほか。ダイオキシン類の生殖毒性渡航世代への影響並びにその機構。福岡医誌, 94 (5): 183-195; 2003.
3. Hattemer-Frey, HA. and Travis, CC. Health Effects of Municipal Waste Incineration. CRC Press: Boca Raton, FL.
4. Fingerhut MA, Halperin WE, et al. Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. N Engl J Med 1991 Jan 24;324(4):212-8
5. Hardell L, Eriksson M. The association between soft tissue sarcomas and exposure to phenoxyacetic acids. A new case-referent study. Cancer. 1988 Aug 1;62(3):652-6.
6. Eriksson M, et al. Exposure to dioxins as a risk factor for soft tissue sarcoma: a population-based case-control study. J Natl Cancer Inst. 1990 Mar 21;82(6):486-90.
7. Elliott P, Shaddick G, Kleinschmidt I, Jolley D, Walls P, Beresford J, and Grundy C. Cancer incidence near municipal solid waste incinerators in Great Britain.. Br J Cancer 1996; 73 (5): 702-10.
8. Elliott P, Eaton N, Shaddick G, and Carter R. Cancer incidence near municipal solid waste incinerators in Great Britain. Part 2: histopathological and case-note review of primary liver cancer cases.. Br J Cancer 2000; 82 (5): 1103-6.
9. Suruda AJ, Ward EM, and Fingerhut MA. Identification of soft tissue sarcoma deaths in cohorts exposed to dioxin and to chlorinated naphthalenes.. Epidemiology 1993; 4 (1): 14-9.
10. Viel JF, Arveux P, Baverel J, and Cahn JY. Soft-tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma clusters around a municipal solid waste incinerator with high dioxin emission levels.. Am J Epidemiol 2000; 152 (1): 13-9.
11. Kogevinas M, Kauppinen T, Winkelmann R, Becher H, Bertazzi PA, Bueno-de-Mesquita HB, Coggon D, Green L, Johnson E, Littorin M, and et al. Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins: two nested case-control studies.. Epidemiology 1995; 6 (4): 396-402.
12. Kogan MD, et al. Soft tissue sarcoma mortality among Vietnam veterans in Massachusetts, 1972 to 1983. Int J Epidemiol. 1988 Mar;17(1):39-43.
13. Crump KS, et al. Meta-analysis of dioxin cancer dose response for three occupational cohorts. Environ Health Perspect. 2003 May;111(5):681-7.
14. Safe S, et al. Mechanisms of Inhibitory Aryl Hydrocarbon Receptor-Estrogen Receptor Crosstalk in Human Breast Cancer Cells. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2000; 5(3): 295-306.
15. Foussat J, et al. The 4S benzo(a)pyrene-binding protein is not a transcriptional activator of Cyp1a1 gene in Ah receptor-deficient (AHR -/-) transgenic mice. Arch Biochem Biophys. 1998 Jan

15:349(2):349-55.

16. Andersson, et al. A constitutively active dioxin/aryl hydrocarbon receptor induces stomach tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 23:99 (15): 9990-5.
17. Safe S, et al. Mechanisms of inhibitory aryl hydrocarbon receptor-estrogen receptor crosstalk in human breast cancer cells. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2000 Jul;5(3):295-306.

## 固定発生源周辺における超過リスク検出のための統計モデルに関する研究 (化学物質リスク研究事業) 分担研究報告書

研究者 丹後俊郎 国立保健医療科学院技術評価部長

研究要旨：前年度に引き続き、ごみ焼却施設などの固定発生源周辺の問題している疾病の発生（死亡）状況の経年的推移の大きさと固定発生源からの距離をモデル化して、環境汚染により超過リスクを鋭敏に検出する方法論を検討した。前年度は単一年齢層を追跡する際に、市区町村別の死亡数がゼロとなる場合を考慮した方法を新しく検討したが、今年度は、全年齢層の21年間のヒストリカル・コホートデータに基づいて、出生コホートの効果を調整したプロスペクティブなPoisson回帰モデルを検討し、来年度の総合解析に向けた準備がととのった。

### A. 研究目的

本研究では欧米で示唆されているごみ焼却施設周辺における悪性新生物死亡の超過リスクに焦点を当て、世界で始めての大規模な後ろ向きコホート調査により悪性新生物死因別死亡の経年変化を追跡することにより、ダイオキシン類の健康影響を検討することをねらいとしている。したがって、本研究では、ごみ焼却施設などの固定発生源周辺の問題している疾病の発生（死亡）状況の経年的推移が固定発生源の周辺に大きいか否かを鋭敏に検出する方法論、つまり、空間的変動と時間的変動を同時に考慮する方法論を検討する。

### B. 研究方法

本年度では、前年度に検討したモデルと同様に、1) ダイオキシン類への曝露量はごみ焼却施設からの距離に反比例する、2) ある一定期間に発生した疾病の発生率は距離に反比例する、という基本的仮定をおき、ごみ焼却施設周辺の悪性新生物死亡の経年的推移の変化とごみ焼却施設からの距離との関連性を検討した。前年度では、複数の焼却施設（固定発生源）周辺の超過リスクを問題にしていたものの、市区町村毎のデータがゼロが多い場合を想定したため、解析においてはごみ焼却施設の効果を調整できないモデルを検討していた。今年度は、次ページに示す「超過リスク検出のための統計モデル」に記載されているように、ごみ焼却施設別に、周辺市区町村の全年齢層の21年間のヒストリカル・コホートデータに基づいて、出

生コホートの効果を調整したプロスペクティブなPoisson回帰モデルを検討した。その際、表1に示すように、追跡データを「年齢階級3歳、期間3年」毎に分類・集計した。

### C. 研究結果

来年度、今年度で検討したモデルではほぼ解析の準備が整ったと考えているが、ごみ焼却施設周辺の市区町村別悪性新生物死亡データの取得が、死亡個票の申請許可の手続きが遅れたため今年度後半にずれ込んだため、実データに基づくモデルの有効性の検討、必要な修正は来年度の前半に行う予定である。

### D. 考察・結論

来年度の総合的なデータ解析においては、今年度検討した基本モデルの適合度を考慮して、必要に応じたより複雑なモデル、つまり、経年変化の非線形性、曝露量のごみ焼却施設からの距離減衰に関する他のモデルなどの導入、など更なる検討を加える予定である。

### F. 研究発表

学会発表

1) 高橋邦彦, 丹後俊郎. ある平面領域同定の検定とその評価法: 疾病集積性を例として. 統計関連学会連合大会, 名城大学. 講演報告集 2003: 269-270.

論文発表

1) Kullendorff M, Tango T and Park PJ. Power comparisons for disease clustering tests. Computational Statistics and Data Analysis 2003; 42: 665-684.

## 1. 超過リスク検出のための基本的な統計モデル

研究対象であるごみ焼却施設の数  $K$  としよう。以下の議論は、すべての悪性新生物死亡について同様に適用できる。

### 1.1 一つの焼却施設について

ここでは、ある焼却施設  $k(=1, \dots, K)$  の周辺についての議論であるものの、特に焼却施設に番号はつけないで議論する。いま、ごみ焼却施設周辺が  $m$  個の市区町村（以下、地区と呼ぶ）から構成され、各地区の住民は表 1 に示すように追跡開始年齢に基づいて  $C$  個のコホートから構成されているとする。第  $i(=1, \dots, m)$  地区、第  $j(=1, \dots, C)$ 、第  $t(=1, \dots, T)$  年において、ある悪性新生物による死亡数は確率変数  $N_{ijt}$  と考えられる。ここでその観察死亡数を  $n_{ijt}$  とし、その合計を  $n = \sum_{ijt} n_{ijt}$  としよう。焼却施設周辺で疾病の集積性は空間的にも時間的にもないという帰無仮説の下では、 $N_{ijt}$  は期待値  $e_{ijt}$  をもつそれぞれ独立な Poisson 分布に従う：

$$H_0 : E(N_{ijt}) = e_{ijt}, \quad (i = 1, \dots, m, t = 1, \dots, T) \quad (1)$$

ここで期待値  $e_{ijt}$  は年齢を調整して標準人口集団の死亡率から各年  $t$  毎に計算される。さて、なんらかの時間的あるいは空間的集積性があるという対立仮説の下では

$$H_1 : E(N_{ijt}) = \theta_{ijt} e_{ijt}, \quad (i = 1, \dots, m, t = 1, \dots, T), \quad (2)$$

と表現できる。ここで、 $\theta_{ijt}$  は時間-空間的な相対危険度であり、そのモデル化が本研究の重要課題である。焼却施設周辺の問題を考えると、一つの簡単で自然なモデルは次のような構造であると考えられる：

$$\log(\theta_{ijt}) = h_{ij}(t) + \log \left( 1 + \epsilon \int_{a_i}^t g_i(u, d_i) du \right) \quad (3)$$

$$(i = 1, \dots, m, t = 1, \dots, T)$$

ここで、 $h_{ij}(t)$  は焼却施設からの曝露に無関係の時間的変動、 $a_i$  は第  $i$  地区で初めて曝露を受けた年、 $g_i(t, d_i)$  は焼却施設からの距離  $d_i$  である第  $i$  地区で、第  $t$  年に受けた曝露量の関数である。この関数の一次近似として、次のモデルを考えることができる

$$h_{ij}(t) = \xi_i + \delta_j + \gamma_j t \quad (4)$$

$$g_i(t, d_i) = \tau / d_i \quad (5)$$

つまり、経年変化は対数線形で近似でき、曝露量は距離に反比例するという自然なモデルである。この仮定の下では、次のモデルが提案できる。

$$\log(\theta_{ijt}) \approx \alpha_i + \tau_j + (\gamma_j + \beta/d_i)t. \quad (6)$$

$$(i = 1, \dots, m, j = 1, \dots, C, t = 1, \dots, T)$$

こうすると、超過リスクは傾き  $\beta$  の推定となり、また、興味ある帰無仮説、つまり、時間的にも空間的にも集積性がないという仮説  $H_0 : \beta = 0$  は

$$H_0 : \beta = 0 \quad (7)$$

となる。この検定には自由度 1 の尤度比検定が適用できる。

### 1.2 全焼却施設での推定

各焼却施設周辺のデータで得られた推定値  $\hat{\beta}_k, k = 1, \dots, K$  を利用し、メタ・アナリシスの手法（(1) 母数モデル、(2) 変量モデル、(3) ベイズ推定）を利用して全国の超過リスクの推定を行う。

## 2. 基本モデルの拡張

実際のデータ解析においては、上述した基本モデルの適合度を考慮して、必要に応じたより複雑なモデル、つまり、経年変化の非線形性、曝露量のごみ焼却施設からの距離減衰に関する他のモデルなどの導入、など更なる検討を加える予定である



表1 悪性新生物の21年間追跡データの3歳3年へのグループ化

	1980-82	83-85	86-88	89-91	92-94	95-97	98-2000
年齢 40-42	A						
年齢 43-45	B	A					
年齢 46-48	C	B	A				
年齢 49-51	D	C	B	A			
年齢 52-54	E		C	B	A		
年齢 55-57	F			C	B	A	Cohort No.1
年齢 58-60	G				C	B	A
年齢 61-63	H					C	B
年齢 64-66		H					C
年齢 67-69			H				
年齢 70-72				H			
年齢 73-75					H		
年齢 76-78						H	
年齢 79-81							H
							Cohort No. 8

本研究で選定されたごみ焼却施設の操業開始時点が1970年代後半から1980年代前半に集中しているため、調査対象地域の悪性新生物死亡の追跡期間として、1980年から2000年までの過去21年間とした。人口動態死亡票を利用して「出生コホート」として解析できるように再編集する方法の一つとして、下記のように「年齢階級3歳、期間3年」でデータを分類する。このようにすることにより「3歳、3年」のセルで定義される同一出生時期をもつ「8つの異なったコホート」が上図のようにA、B、C、...Hと生成されそれぞれのコホートが7期間現れることになる。

## ごみ焼却施設由来の土壌中ダイオキシン類の曝露評価に関する研究 (化学物質リスク研究事業) 分担研究報告書

研究者 国包章一 国立保健医療科学院水道工学部長  
研究者 田中勝 岡山大環境理工学部教授  
研究者 内山巖雄 京都大学工学部教授  
研究者 丹後俊郎 国立保健医療科学院技術評価部長

研究要旨：平成14年度に実施したごみ焼却施設周辺のダイオキシン類土壌中濃度が平成15年度前半に判明したので、ここでは、まずそれを報告する。と同時に、本年度も、新たなごみ焼却施設を選定し、発生源由来の土壌中ダイオキシン類測定調査を行った。平成14年度の結果は、選定された施設から半径5kmの円内の20地点の土壌を測定したものであるが、ダイオキシン類の平均値は21pg-TEQ/g、範囲は5.2-83pg-TEQ/gの通常レベルの値であった。ただ、施設からの距離とダイオキシン類濃度との関係にはわずかながらも距離減衰が認められた。今年の調査施設については、昨年と同様に厚生省が平成9年4月に緊急対策の判断規準として示した「排煙1立方メートル当たり80ng-TEQを越えた施設」を対象候補施設とし、それぞれの施設周辺のダイオキシン類排出状況、排出負荷量、地形、土地利用状況、気象観測所からの距離などを検討した。その中から1施設に絞り、その周辺20数箇所を選択し土壌サンプルを採取した。測定結果は来年度初中頃にわかる予定。

### A. 研究目的

高濃度のダイオキシン類排出が確認されたごみ焼却施設周辺の土壌中ダイオキシン類濃度を測定し、施設からの周辺住民の住居までの距離とダイオキシンの関係を調査し空間的曝露状況を評価し、施設周辺ダイオキシン類土壌中濃度の空間的広がりや分布と悪性新生物の超過リスクとの関連を評価するモデルを構築するための有力な情報を得ることを目的とする。

### B. 研究方法

#### 1. 調査対象地域の選定

平成14年度、15年度も、調査対象地域の選定に当たっては、厚生省が平成9年4月に緊急対策の判断規準として示した「排煙1立方メートル当たり80ng-TEQを越えた施設」について、以下の条件を考慮して選定作業を行った。

##### 1. 1 排出負荷量

厚生省ホームページのデータには、試料がサンプリングされた際のガス排出量等の運転状況が記載されていないため、ダイオキシン類がどの程度排出されたのか（排出負荷量）を算定することは出来ない。このため、平成8年度のダイオキシン類濃度を焼却炉のごみ処理能力に乗じることによって、負荷量的な意味をもつ数値を算出するとともに、平成8年より11年までの排出負荷量の合計を求め、排出負荷量積算量として検討項目に加えた。

##### 1. 2 周辺人口

周辺人口が少ない場合、ダイオキシン類濃度と、その健康影響を評価することが難しくなるため、周辺人口は多いことが望ましい。周辺人口と出生数は比例する可能性が高いため、出生数のデータより、周辺人口を評価した。

### 1. 3 地形条件

焼却施設周辺の地形が極端な山間地であったり海や湖等があるなどの状況によっては、煙突から排出された排ガスの移流拡散をトレースするのが困難であり、ダイオキシン類が土壌に移行する過程を把握することが難しくなる。また、調査実施上も問題がある。

## C. 研究結果

### C.1 平成14年度調査結果

#### 1. 調査対象施設

平成14年の調査は、群馬県館林市の館林清掃センター周辺で行った。調査内容については平成14年度の報告書と重複するが、理解しやすさを考慮してここでも記述する。

#### 2. 調査方法

##### 2.1 調査地域の地点位置図

図2.2に示す通りである。

## 2.2 現地調査

### 2.2.1 採取地点

採取地点は、廃棄物焼却施設を中心として、それぞれ0.5km、2km、5km離れた点、合計20地点を地図上にプロットし、模式的な土壌試料採取地点とした(図2.1参考)。

地図上にプロットされた土壌試料採取地点の近傍を実際に現地踏査し、土壌の採取が可能な場所が近傍にあるかどうか踏査した。公園等の、土壌の入れ替えや更新が行われていないところを選定した。農薬などの影響を受けそうな畑地や庭などはなるべく避け、また、高い建物が近くにあったり、木や草が生い茂っているところ等も避けた。表2.2に20地点の位置と、発生源からの距離を示す。

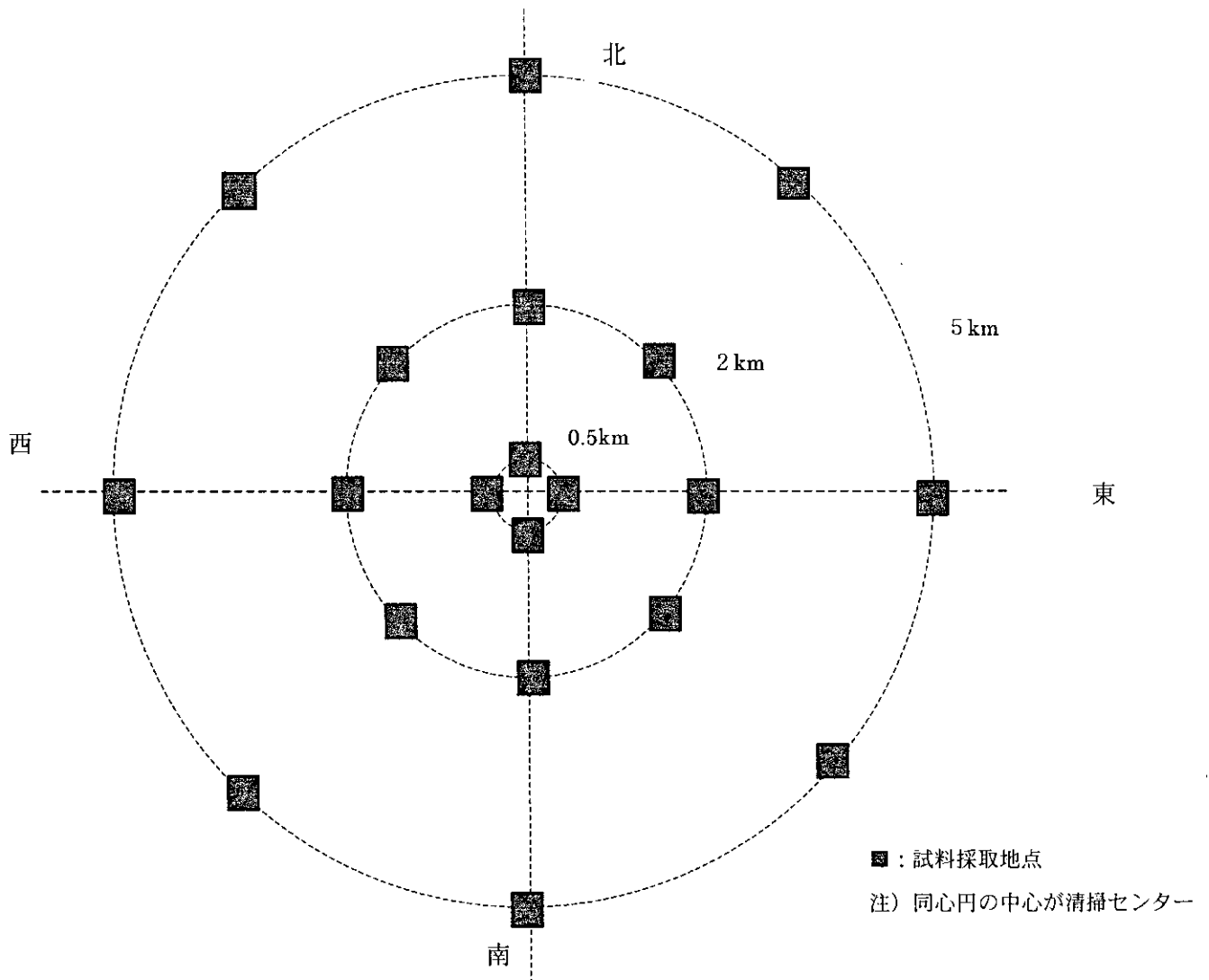


図 2.1 試料採取地点の模式図