

で表現される。さらにより一般的な定式化として、アスベストの付着率関数が  $c(t)$  である場合の ERR は、

$$ERR(t|c) = \left\{ 1 + \frac{\beta}{t} \int_0^t c(u) du \right\} \left\{ 1 + \frac{\beta}{t} \int_0^t \int_0^v c(u) dudv \right\}^{k-1}, \quad (2)$$

により表現される。上述の(1)や(2)によれば、中皮腫罹患に関する ERR は曝露時年齢に依存しないことになるが、実際には同依存性が存在していることが想定される。そのような状況に対する生物学的説明や数理的記述についても、放射線曝露の場合 (Ohtaki et al., 1985; Ohtaki and Niwa, 2001; 大瀧, 2007) と同様に適用・解釈が可能である。

### 3-2.4 カレンダー時刻に基づいたモデルの記述

前節でのモデルの記述では、時間変数として個人の「年齢」を用いていた。アスベストの新規付着危険度状況が年齢にのみ依存し、カレンダー時刻に依存しない状況の下ではそれで問題はないが、実際にはその危険度は時代に依って大きく変動していることは明らかであり、年齢よりも「カレンダー時刻」を時間変数として用いることが必要となる。この場合、個人の誕生時刻を  $b$  とするとき、中皮腫罹患に関する超過相対危険度は、式(2)より

$$\left\{ 1 + \frac{\beta}{t-b} \int_b^t c(u) du \right\} \left\{ 1 + \frac{\beta}{t-b} \int_b^t \int_b^v c(u) dudv \right\}^{k-1}, \quad (3)$$

と表されることが分かる。

### 3-2.5 未知母数の推定

観察データ  $\{(y_i, c_i, t_i, b_i) | i=1, \dots, n\}$  が与えられているとき、加齢促進モデル (3) のもとで部分尤度法 (Cox, 1972) を適用すると、その部分尤度関数は

$$L(\beta) = \prod_{i \in I} \frac{\left\{ 1 + \frac{\beta}{t_i - b_i} \int_{b_i}^{t_i} c_i(u) du \right\} \left\{ 1 + \frac{\beta}{t_i - b_i} \int_{b_i}^{t_i} \int_{b_i}^v c_i(u) dudv \right\}^{k-1}}{\sum_{j \in R_i} \left\{ 1 + \frac{\beta}{t_i - b_j} \int_{b_j}^{t_i} c_j(u) du \right\} \left\{ 1 + \frac{\beta}{t_i - b_j} \int_{b_j}^{t_i} \int_{b_j}^v c_j(u) dudv \right\}^{k-1}}, \quad (4)$$

で与えられる。ただし、 $I = \{i | y_i = 1\}$  は追跡が「中皮腫罹患」で終了した全ての個人のインデックスで構成される集合であり、 $R_i = \{j | t_j \geq t_i\}$  は  $t_i$  におけるリスク集合である。このとき、曝露効果係数  $\beta$  の最尤推定値は部分尤度関数(4)を最大化するものとして求めることができる。

### 3-2.6 腫瘍の生長期間の長さ

既述の中皮腫罹患に関するハザードの定式化では、正常細胞ががん化するまでの過程を主に扱っており、がん化した細胞の出現から後のがんが臨床的に診断されるまでの期間 (腫瘍の生長期間) の長さについては、十分短いことが前提とされている。実際の発がん過程を考

察する際に、そのような前提を設定することに問題はないのであろうか。以下、簡単に考察をする。

一個のがん細胞が部位中に出現した後、途中で死滅するか、分裂を繰り返しながら細胞数を増やしながら腫瘍を形成し臨床的診断に至るまでの過程（腫瘍の生長過程）については、定常性を仮定すると以下のような分岐過程で記述できる(Harris, 1963; Steel, 1977)。いま、各がん細胞は1世代（細胞分裂直後から次の細胞分裂までを1世代という単位で表現している）を経るごとに細胞死を起こすか、そうでないならば2個に分裂して増殖するものとする(図2参照)。このとき、あるがん細胞のクローン（1個のがん細胞を共通な祖先とする細胞の集合）における第 $t$ 世代におけるがん細胞の個数を $X_t$ 、1世代時間（細胞分裂直後から次の細胞分裂までの時間）当たりでの生存確率を $p$ とすると、漸化式として、 $X_1 = 1$ ,

$$\Pr(X_t = y | X_{t-1} = x) = \binom{x}{y/2} p^{y/2} (1-p)^{x-y/2},$$

$y \in \{0, 2, 4, 6, \dots, 2x\}, x \in \{1, 2, 3, \dots\}$ , が得られる  $t = (2, 3, 4, \dots)$ 。

一つのクローンにおける細胞数の倍加時間（細胞数が倍増するのに要する時間）を $\Delta$ 世代時間とすると定義より  $(2p)^\Delta = 2$  が成り立つことに基づき、Collins (1956) らによる実際のがんの腫瘍の生長に対する観察結果へ当てはめると、多くの場合、腫瘍の容積の倍加時間は細胞の世代時間よりもかなり長く生存確率 $p$ の値として0.5~0.6辺りが推定される。この過程において1個のがん細胞が死滅することなく腫瘍を形成し臨床的な診断に至る確率は、 $p > 0.5$ のとき $2 - p^{-1}$ 、 $p \leq 0.5$ のとき0となることが理論的に得られる(Harris, 1965)。しかし、 $p \square 0.5$ の場合、細胞数 $X_t$ の変動における不確定性は顕著となり、 $X_t$ がある閾値(例えば $10^6$ 個)を超過するまでの待ち時間は大きな分散をもつことが、モンテカルロ法により確かめられる(Ohtaki, 1993)。このことは、現実のがんの腫瘍の生長期間の長さには大きな個体差が在りうることを示唆しており、がんの罹患における年齢依存性などを解析する場合には考慮されるべきであろう。

### 3-3. 考察

アスベスト曝露の種類や強度には個体差がありその実態の把握は完全には行えないものと思われる。例えば、原爆被爆者の被曝線量においても個人ごとの線量の誤差の標準偏差は平均値の20%を超えている可能性が指摘されている(Sposto et al., 1987)。また、肺がん罹患の要因としてタバコの喫煙が知られているが、疫学的調査研究において、個人ごとの喫煙状況が経年的に観察されている例は皆無に近い。最近、さらに困難な問題も注目され始めている。同じような曝露を受けても発がん危険度に関して感受性に個体差が存在しうる。例えば、P450と呼ばれる酵素活性を規定する因子に関わる遺伝子の型の違い（遺伝子多型と呼ばれている）が肺がんと密接に相関すること(Caporaso et al., 1995)、実際、遺伝子CYP2A6は煙草に含まれる発がん物質ニトロソアミンを活性化して肺がん罹患し易くさせるらしく、同遺伝子を欠損するヒトは肺がん罹患の危険度が低いとの研究報告もある。このような個体差の存在を考慮にいれたリスク解析を行うには、ランダム効果母数や潜在変数の導入によるモデルの拡張も重要と考えられる。実際、部分尤度(4)に基づく未知母数の推定を行うには、理想的には観察対象となっている全ての個人における新規付着危険度に関するデータが必要となる。しかし、現実にはそのようなデータを採取することは特殊な例外的状況を除いて困難であり、代わりに個人毎に定期的ないし不定期的な観察に基づく内挿値を近似データとして、経験的な累積曝露関数を用いることが考えられる。したがって、新規付着危険度が観察途中で大きく変動した場合には、その原因や背景について情報を収集しておくことが必要である。しかし、一般にそのような情報を得ることすら困難である場合が多い。

最近, さらに困難な問題も注目され始めている. 同じような曝露を受けても発がん危険度に関して感受性に個体差が存在しうる. 例えば, P450 と呼ばれる酵素活性を規定する因子に関わる遺伝子の型の違い (遺伝子多型と呼ばれている) が肺がん罹患と密接に相関するとの研究報告もある (Caporaso et al., 1995). このような個体差の存在を考慮にいたしたリスク解析を行うには, ランダム効果母数や潜在変数の導入によるモデルの拡張も重要と考えられる (Vaupel et al., 1979; Izumi and Ohtaki, 2004, 2007) .

## REFERENCES

- Armitage, P. and Doll, R. (1954). The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *British Journal of Cancer* **8**, 1-12.
- Caporaso, N., DeBaun, M.R. and Rothman, N. (1995). Lung cancer and CYP2D6 (the debrisoquine polymorphism): sources of heterogeneity in the proposed association. *Pharmacogenetics* **5**, S129-134.
- Chiang, C. L. (1979). Survival and stages of disease. *Mathematical Biosciences* **43**, 159-171.
- Collins, V.P., Leoffler, R. K. and Tivey, H. (1956). Observation on growth rates of human tumors. *American Journal of Roentgenology* **76**, 473-490.
- Cox D. R. (1972): Regression models and life tables. *Journal of Royal Statistics Society* **B34**, 187-220.
- Harris, T.E. (1963). The Theory of Branching Process. Springer-Verlag, Berlin, Gottingen, Heidelberg.
- Izumi, S. and Ohtaki, M. (2004). Aspects of the Armitage--Doll Gamma frailty model for cancer incidence data. *Environmetrics* **15**, 209-218.
- Izumi, S. and Ohtaki, M. (2007). Incorporation of inter-individual heterogeneity into the multistage carcinogenesis model: approach to the analysis of cancer incidence data. *Biometrical Journal* (in press)
- Lin R.-T., Takahashi, K, Karjalainen A, Hoshuyama T, Wilson D, Kameda T, Chan C-C, Wen C-P, Furuya S, Higashi T, Chien L-C, Ohtaki M: Ecological relation between asbestos-related diseases and historical asbestos consumption: a global analysis. *The Lancet* **369**, 2007 (in press)
- Muller, H.J. (1951). Radiation damage to the genetic material. *Science in Progress* **7**, 1-93.
- Nakamura, T. (1992). Proportional hazards model with covariates subject to measurement error. *Biometrics* **48**, 829-838.
- Nordling, C.O. (1953). A new theory of the cancer inducing mechanism. *British Journal of Cancer* **7**, 68-72.
- Ohtaki, M. (1981). An approximation of the left tail of a distribution for waiting time in an irreversible point process. *Journal of Japan Statistical Society* **11**, 111-118.
- Ohtaki, M. (1993). A stochastic model for proliferation of cancer cells and growth of tumor -- A Monte Carlo simulation study --. *Japanese Journal of Biometrics* **14**, 47-54.
- Ohtaki, M., Fujita, S., Hayakawa, N., Kurihara, M. and Munaka, M. (1985). The age distribution of human adult cancer and an initiation-manifestation model for carcinogenesis. *Japanese Journal of*

*Clinical Oncology* **15**, S325-343.

Ohtaki, M. and Niwa, O. (2001). A mathematical model of radiation carcinogenesis with induction of genomic instability and cell death. *Radiation Research* **156**, 672-677.

大瀧 慈 (2007). 発がんの数理モデル, 特集・統計科学のすすめ [その 1], 数学セミナー, 日本評論社, 2007年2月号, 33-39.

Pierce, D.A. and Mendelsohn, M.L. (1999). A model for radiation-related cancer suggested by atomic bomb survivor data. *Radiation Research* **152**, 642-654.

Pierce, D.A. and Vaeth, M. (2003). Age-time patterns of cancer to be anticipated from exposure to general mutagens. *Biostatistics* **4**, 231-248.

Spoto, R., Stram, D.O. and Awa, A.A. (1987). An investigation of random errors in DS86 dosimetry using data on chromosome aberration and severe epilation.} *Radiation Effects Research Foundation* (Technical Report 7-90), Hiroshima.

Steel, G. (1977). Growth kinetics of tumors. Clarendon Press, Oxford.

Vaupel, J.W., Manton, K.G. and Strallard, E. (1979). The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality. *Demography* **16**, 439-454.

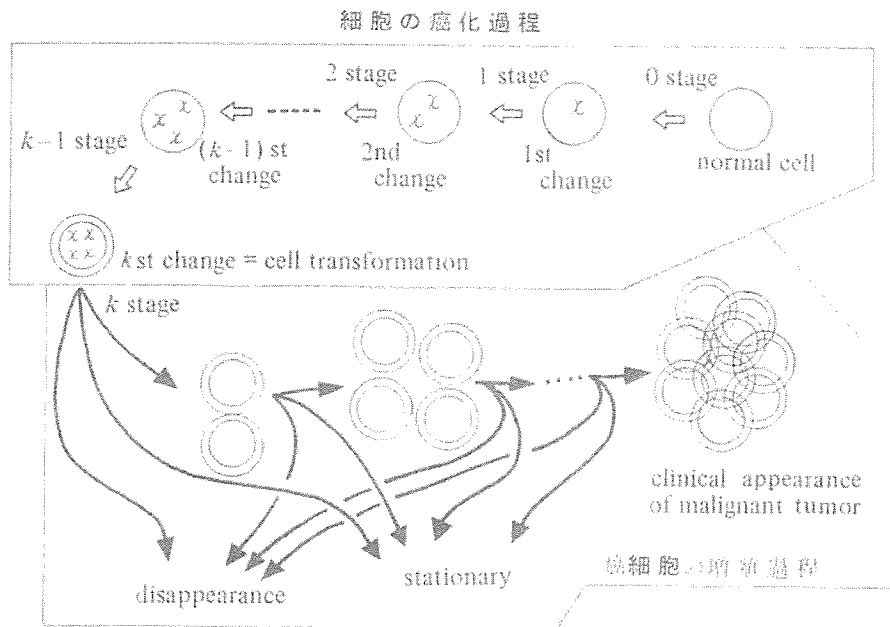


図1. 発がんに関する多段階モデルの模式図 (k-stage モデル)

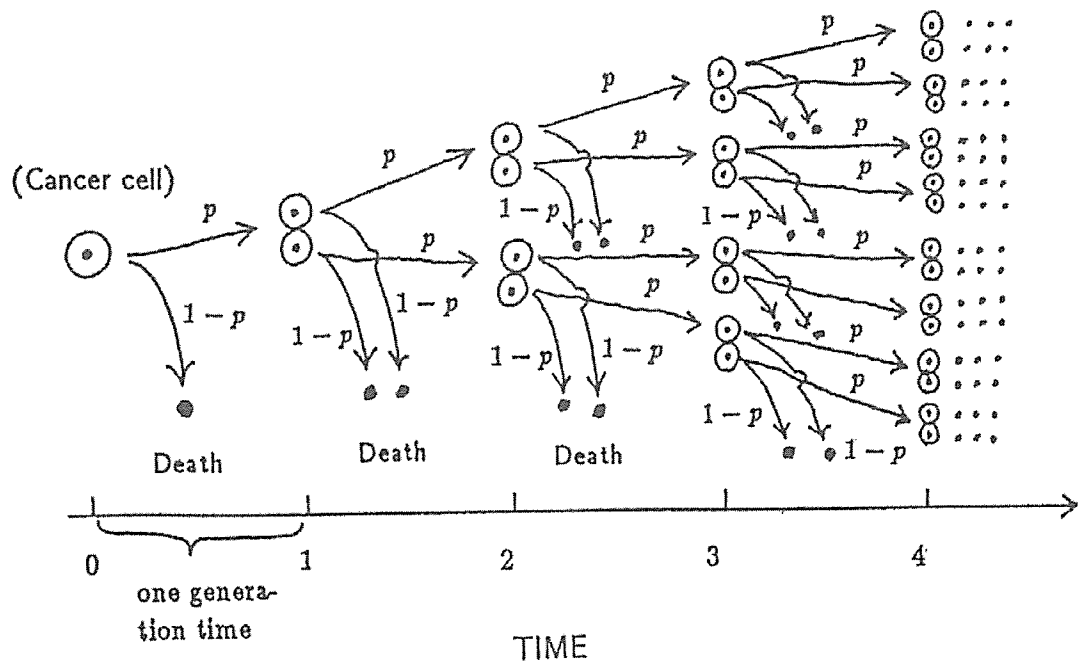


図2. がん細胞の増殖に関する分岐過程モデル

#### 4. リスクコミュニケーション手法の確立と実践

### 石綿関連疾患に関するリスクコミュニケーション研究

研究分担者 中皮腫・じん肺・アスベストセンター  
(社) ひらの亀戸ひまわり診療所  
所長 名取 雄司

#### 4-1. 研究目的

国民の間に石綿問題が広く認知されるに及び、科学的に精度の高い正確な情報提供が必要となる一方で過剰な健康不安を解消する必要も生じている。その際、国民の視点に立った正確でわかりやすい情報提供および情報伝達の手法を確立する必要が生じている。政策と関連したリスク・コミュニケーションについては国内外で取組みが始まっており、わが国で取組む場合にも既存の経験や知見を踏まえる必要があるが、リスクの認知は国による格差が大きく、各国の社会制度や国民性も違うため、欧米の経験がそのまま日本の現状に適用できるとは限らない。むしろ、日本独自のリスク・コミュニケーション手法の確立は急務と言える。

そこで、本研究は、今後様々な産業現場や自治体で生じる石綿ばく露に関する健康障害リスクとその後の対策に関する説明と理解（石綿リスク・コミュニケーション）を確立することを目的とする。

#### 4-2. 平成18年度の進捗状況

アスベスト相談窓口においてさまざまな相談事例が発生している。そこで、同相談窓口における様々な相談事例について収集を行い、437例についてデータベース登録を終了した。内1事例については出張調査を実施した。今後も収集を継続しながら、最終目的である石綿リスク・コミュニケーション・マニュアルの整備へ向け、内容を系統的に分類し、分析を加えている。

現在、多くの事例が補償を受けるための手続きや訴訟の可能性と関連する場合もあるため、名前を伏せたとしても、内容を公表できる段階にはない。

#### 4-3. 平成19年度の研究計画予定

今後、相談事例をリスク・コミュニケーションの観点から分類・分析予定である。さらに、わが国および海外のアスベストに関する産業衛生及び自治体環境例等の様々なリスク・コミュニケーション事例を収集・分析する。個人情報に抵触せず、内容を公表する方法論の検討も必要である。

わが国では、特に保健所および自治体において、関連する経験の蓄積が少ないため、そこで実施される相談対応の基礎的資料の必要性が高まっている。最終的には、様々なセクターに対応可能な、わが国独自の石綿リスク・コミュニケーション・マニュアルとして整備する。

## 5. 今後の研究計画および関連する学会発表・論文出版の予定

今後の研究について次のように計画している。今回、石綿ばく露と健康障害発症リスクに関する総説を一通り終え、本報告書にまとめた。同内容を基に総説論文にまとめ、論文投稿する。その際、2つの異なる観点を想定している。一つは、わが国の今後の石綿関連疾患対策に資する目的で、リスク評価にとどまらず予防・診断・治療を網羅した最近の疫学研究論文の和文総説である[下記(1)]。そのためには邦文論文を細大漏らさず総説の範囲に含める必要がある。もう一つは、今後、石綿関連疾患の流行が途上国にも拡大する懸念を踏まえ、アジアにおける途上国の現状記述および将来予測の観点に立った英文総説である[下記(2)]。

各国のばく露と疾患に関連するマクロデータを用いた疫学的指標の開発により、生態学的指標については開発を終えた。すなわち、ばく露側で国民一人当たり石綿消費量、影響側で人口規模および年齢について調整を加えた国別死亡率である。世界の現状について、国レベルで断面的にみると、直近の石綿関連疾患の死亡率は、1960年代の国民一人当たり消費量と強い相関があることが判明した。ただし、年齢調整には1966年の世界人口を採用しているため、本手法をそのまま世界の現状評価に適用することはできない。さらに、国レベルでは多くの国でデータが欠損（ばく露側、影響側、両側）しているため、妥当性のある外挿法が求められる。以上の2点を克服する解析上の方法についてはおよそ検討を終了しており、世界的規模での石綿関連疾患の流行状況について精度の高い推定が行える見通しである[下記(3)]。さらに、国レベルで石綿禁止措置や石綿使用量の削減などを一定の介入とみなせば、疫学的手法を用いて介入効果の有無と程度を評価することがも可能となる[下記(4)]。また別途実施した国レベルでの石綿に関連する現状についての質問票調査（各国研究者・行政官宛てに実施した）の結果を取り込み疫学的指標の開発が可能である[下記(5)]。

なお、個人レベルのばく露指標の開発に資する目的で、既に全国の石綿外来・石綿健診実施機関を対照とした質問票調査を終了している（2-2. 参照）。同調査結果については学会発表を4月に行い、論文にまとめる予定である[下記(6)]。石綿外来において、石綿ばく露問診表への依存割合が高いが、実際のばく露評価の際に困難を感じ、新規のばく露評価システム[下記(7)]が必要と感じている者が多いことがわかっている。

### 学会発表予定

西川晋史・高橋謙・他. 石綿外来・石綿健診の実態報告—実施医療機関を対象とした質問票調査結果（第80回日本産業衛生学会[大阪]）

### 学術論文予定

- (1) 清本芳史, 高橋謙, 他. 石綿ばく露による健康障害リスクに関する最近の疫学研究の動向（仮）, 原稿準備中
- (2) Nishikawa K, Takahashi K *et al.* Review of the global asbestos epidemic: implications for the East Asian Region (tentative title), in progress [commissioned, Int Arch Occup Environ Health]
- (3) Todoroki M, Takahashi K, *et al.* Estimation of the global asbestos epidemic (tentative title), in progress.
- (4) Nishikawa K, Takahashi K, *et al.* The effect of intervention on the global asbestos epidemic (tentative title), in progress.
- (5) Development and application of national indicators on the asbestos situation. 検討中
- (6) Questionnaire survey on asbestos clinics in Japan. 検討中
- (7) Computerized system to identify and evaluate personal history of asbestos exposure. 検討中

《資料 A》



最新医学・第62巻・第1号 (2007年1月号 別刷)

特集 アスベストによる健康障害

# 石綿ばく露と石綿関連疾患の国際比較疫学

高橋 謙

最新医学社

## ● アスベスト関連疾患の疫学

## 石綿ばく露と石綿関連疾患の国際比較疫学

高橋 謙\*

## 要 旨

世界各国の国段階における石綿ばく露と石綿関連疾患，特に中皮腫死亡について，既存統計を利用したグローバルな実態について記述した．国際比較可能な統計としては，石綿ばく露については1人当たり石綿消費量，中皮腫についてはWHOの死亡データベースによる死亡数が利用可能である．欧米では中皮腫に関する最近の増加傾向は明らかであり，将来の増加予測もほぼ確実と言えよう．このように，ばく露の広がり，罹患や死亡に関する国段階あるいはグローバルな評価が行われる機会が増えている．

## はじめに

医学分野の学術論文の中で，アスベスト（以下 石綿）をテーマとする学術論文は膨大な数に上る．ちなみに2006年9月現在，PubMedを用いて文献検索を行うと，asbestosをキーワードにした場合と，この中で英語の疫学文献に絞った場合，それぞれ9,316件と1,929件の文献がヒットする．これは，同物質が長年各国でさまざまな産業や製品と密接に関連してきたことや，ばく露後に長い潜伏期間を経て悪性中皮腫（以下 中皮腫），石綿肺，肺がんなどの健康影響を引き起こすために医学上の重要課題であり続けたことが理由であろう．

国際がん研究機関はすでに1972年に石綿を発がん物質と評価しているが，研究テーマ

としては論争が続いている側面もある．例えば，中皮腫の起因物質としての青石綿（アンフィボール系）と白石綿（クリソタイル）のリスクの差異，あるいは白石綿ばく露者に見られる発がんリスクが不純物としてのトレモライトに由来するのではないか（アンフィボール仮説）という議論などである．このほかにも，残念ながらイデオロギーと絡んで科学的議論にバイアスがかかることが，石綿問題の特徴になってしまった面もある．

我が国では，2005（平成17）年6月末日のクボタ工場元従業員や周辺住民の健康被害に関する報道から，石綿が大きな社会問題となったが，実は欧米先進国においても時相や社会的文脈の違いはあっても社会問題化のプロセスを経験している．その経緯について論文などへの報告は極めて乏しく，今後は途上国が活用できる形で整備すべき課題である．さらに臨床・疫学・実験分野の知見と組み合わせることで，産業保健分野のグローバル保

\* 産業医科大学 環境疫学 教授

キーワード：石綿，ばく露，統計，疫学，国際比較

健の向上に役立てられる。

本稿では、石綿および石綿関連疾患の国段階の統計に疫学研究の知見を加え、国際比較疫学という視点で最新の知見を提示することを目的とする。特に、石綿消費の国際動向から推定される石綿ばく露と中皮腫死亡の実態に焦点を当てたい。

### 石綿ばく露

各国で石綿ばく露がどの程度の広がりを見せているかという視点は重要である。職業性ばく露実態のうち「人口中のばく露者の割合」について推定はされているが、精度は不明である。クボタ事例をはじめ、我が国で補償問題に結びつく環境性ばく露の実態（例えば「人口中のばく露者の割合や程度」など）については、ほとんど科学的知見がない。

他方、成人男性の20~40%が何らかの石綿ばく露の可能性のある職業に従事したとする報告が存在する<sup>1)2)</sup>。国や地域など大きな集団での石綿ばく露者の割合については、以下の点が推定を困難にしている。

(1) 環境性ばく露を測定ないし推定した結果をばく露者の割合や程度に外挿した結果がない。

(2) 女性の石綿ばく露者に関する基本的情報が不足している。

(3) 職業性ばく露集団におけるばく露レベル、ばく露量の測定は労働衛生目的で実施されているが（日本で言えば作業環境測定）、その結果は一部の疫学研究に利用されることはあっても、ばく露者の割合や程度の推定に利用されていない。

国や地域などの集団単位で石綿ばく露者割合などを評価しようとする時、集団間の格差は産業実態や歴史的時期に依存する面が強い。これまでの研究は、石綿の「消費量」や「消費量の推移」がある程度当該集団の「ばく露実態」を反映する指標になりうるという

仮定に基づいている。この中には、実態を記述するための報告的論文と、後述の生態学的関連を評価した論文が含まれる。

生態学的研究などで国段階の消費量をばく露指標とする試みがある。なお、生態学的関連によって因果関係を論じることはできず、記述疫学研究の一種と見なすべきである。国段階の石綿消費量の定義については、米国地質学調査において消費量=生産量+輸入量-輸出量という式が採用されている。この値を当該国の同時点の人口で除することで、国民1人当たり石綿消費量という指標が求まる。

一般の疫学研究で、すなわち個人を解析単位として、職業性石綿ばく露に関する詳細なばく露歴を、しかも正確に聞きだすことは難しく、研究の足かせとなってきた。その理由は、数十年前の記憶に頼らざるをえないことや、石綿ばく露程度がさまざま、例えば石綿として認識されずに使用、接触、周辺ばく露していた状況がありうること、職歴自体の同定が困難であるうえに職業-ばく露連関が多様であることなどである。居住歴などの環境性石綿ばく露については、同定も記述もさらに困難となる。

### 石綿関連疾患全般

Selikoff は、1960年代の早い段階から石綿関連疾患の世界的流行を予見し、警告していた<sup>3)4)</sup>。石綿研究者の中でいち早く「地球規模での石綿病の流行(Global Asbestos Epidemic)」という文脈を確立したと言える。

現在、世界の石綿関連疾患に関する規模の推定値として、労働者における石綿関連がん死亡数が年間10~14万人に達するという数字がある。しかし、その根拠は必ずしも明確でない。肺がん全体のうちの5~7%が職業性石綿ばく露に起因するという推定もなされている。ただし肺がんの場合、喫煙が最大のリスク要因となることから、一般集団はも

もちろん職業集団においても肺がんに対する石綿ばく露寄与割合の推定は困難であり、5～7%という推定割合には両方向のバイアスがありうる。

フィンランド産業医学研究所が主催した1997年のヘルシンキ専門家会議では、西欧、北米、日本、オーストラリアを併せると毎年2万人の石綿肺がんおよび1万人の中皮腫が発生しているとのコンセンサスを得ている<sup>7)</sup>。

途上国における石綿関連疾患の実態については、情報が極めて限られる。その理由は、① 罹患・死亡頻度自体が少ない、② 過少診断、過少報告が起きている、などである。①があるとすれば、特に石綿関連がんについては、平均寿命が先進国ほど長くなく他疾病との競合リスクがある、過去の使用実態からいまだ潜伏期間に達していないなどの理由が考えられる。②については、職業病、職業関連疾患全般について途上国共通の問題であるが、多かれ少なかれ影響しているであろう。

石綿関連疾患全般の疫学的特徴として、男性が女性よりも罹患率、死亡率ともに高いことが知られているが、これは一般に男性のほうが石綿ばく露を伴う職業に就く場合が多いためと説明されている。ただし、石綿ばく露に対する生物学的反応の性差があるかどうかという報告は見当たらず、検討余地がある。

中皮腫の男女比に関する諸外国の報告は、2:1から10:1である<sup>9)6)</sup>。我が国では、死亡統計で見ると限り諸外国に比べて女性の割合が高い。中皮腫の部位別には、胸膜および腹膜中皮腫の男女比について、諸外国の報告は5:1および2:1である<sup>7)</sup>。

職業性ばく露集団の疫学研究において報告された石綿関連肺がんと中皮腫の比(割合)は2:1が最も多いが、30:1ないし40:1とする報告もある<sup>6)8~10)</sup>。他方、一般集団で石綿関連肺がんと中皮腫の比(割合)については調べられていない。その理由は、前述した

ように一般集団においては肺がんの一義的原因は喫煙とされるからである。なお、肺がんに対する喫煙の寄与割合は、一般に男性で80%、女性で45%とされている。

## 中皮腫

中皮腫は国際疾病分類第10回分類(ICD-10)で、初めて分類に加わっている(ICD-10: C45)。第9回分類までは胸膜の悪性腫瘍(ICD-9: 163)に多くの胸膜中皮腫が分類されていたと考えられる。では、胸膜の悪性腫瘍(ICD-9: 163)がそのまま胸膜の中皮腫(ICD-10: C45.0)に取って代わられたかと言えばそうではない。中皮腫に関して部位を分類根拠としたICD-9と、病理診断を分類根拠としたICD-10では大きな差異があるからである。さらに、胸膜以外にも腹膜や心膜の中皮腫が少なからず存在する。したがって、中皮腫の死亡実態をICD分類に基づいて連続的に扱おうとすれば、不確実性が導入されてしまう。さらに各国でICD-10へ移行したタイミング(暦年)も異なっているため、国際比較は容易ではない。

表1に世界各国の中皮腫の死亡実態を示す。WHO死亡統計に中皮腫の登録があるのは、現在WHO加盟193カ国中62カ国と1/3以下である(ちなみに肺がんについては127カ国(約2/3)の登録がある)。

中皮腫の将来予測をテーマに世界的に高い評価を受けた最初の論文はJulian Petoによるものである。同論文は1995年の『Lancet』に掲載された英国の将来予測で、Petoは4年後に「ヨーロッパにおける中皮腫の流行(mesothelioma epidemic)」を報告している。出生コホート分析という手法を中皮腫の将来予測に適用し、英国で男性の中皮腫死亡が2020年頃に約3,000名に達することを予測した。ただし統計予測である以上、実態との解離が生じる。同予測結果をその後の実測値

表1 世界各国の中皮腫 (ICD-10: C45 または C45 以下計) 死亡実態 [WHO 死亡統計より男女計を抽出]

国名 (原文表記)	年											小計	
	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004		
1 Argentina				60	60	64	73	87	92	109			545
2 Australia					403	390	435	519	489				2,236
3 Austria									68	75	75		218
4 Bahrain					1								1
5 Belize				1									1
6 Bermuda					1								1
7 Brazil			44	54	54	45	57						254
8 Canada							292	297	331				920
9 Cayman Islands							1						1
10 Chile				26	32	31	38	32	44				203
11 Colombia				24	35	32							91
12 Costa Rica				5	3	2	2		3				15
13 Croatia		7	17	22	28	21	45	37	48	34	41		300
14 Cuba								9	5	6			20
15 Czech Republic	39	40	40	33	32	49	30	46	49	54	36		448
16 Denmark	67	62	51	61	82	69	89	75					556
17 Dominican Republic			1	1	1	1							4
18 Ecuador					4	2	2	1		3			12
19 Estonia				2	4	4	8	1	2	2			23
20 Finland			59	67	78	63	74	67	70	74	78		630
21 France							768	732	816				2,316
22 Georgia					3	1		1					5
23 Germany					818	976	1,055	1,094	1,094	1,083	1,117		7,237
24 Guadeloupe							2						2
25 Hong Kong								8	20				28
26 Hungary			32	28	38	36	34	36	42	39			285
27 Iceland			1	2	3		2	1	5	1			15
28 Israel					22	20	17			37			96
29 Japan		500	576	597	570	647	710	772	810	878			6,060
30 Korea, South		6	24	23	24	16	21	24	27				165
31 Kyrgyzstan							2		1	1	1		5
32 Latvia			3	9	12	6	10	7	11	11	9		78
33 Lithuania					18	10	15	15	13	12	10		93
34 Luxembourg					4	5	2	3	3	7	7		31
35 Malta			2	3	1	3	5	2	6	3	5		30
36 Mexico					108	116	142	114	139				619
37 Netherlands			326	377	325	402	389	401	394	393	398		3,405
38 New Zealand							56						56
39 Nicaragua					1		1						2

(次ページに続く)

国名 (原文表記)	年											小計
	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	
40 Norway			55	42	53	61	39	48	53	45		396
41 Panama					1	2	1	2		2		8
42 Paraguay				1	1	2						4
43 Peru						652	10					662
44 Poland						58	70	83	85	88		384
45 Portugal									27	19		46
46 Puerto Rico						4	5	3				12
47 Republic of Moldova			7	3	6	2	2	4	5	4	5	38
48 Réunion								1				1
49 Romania						45	73	66	62	54	51	351
50 Serbia and Montenegro				13	18	32	25	26	28			142
51 Slovakia	12	11	10	15	15	18	11	12	12			116
52 Slovenia				8	13	21	18	12	29	29		130
53 South Africa			192									192
54 Spain						236	217	291	295	260		1,299
55 Sweden				118	117	116	130	119	139			739
56 Trinidad and Tobago						2						2
57 United Kingdom								1,767	1,755	1,795		5,317
58 United States of America						2,343	2,384	2,371	2,430			9,528
59 Uruguay				4	7	5	9					25
60 Venezuela			13	12	10	13	13	8	6			75
61 Virgin Islands (UK)			1									1
62 Virgin Islands (USA)							1					1
小計	118	626	1,454	1,611	3,006	6,623	7,385	9,194	9,508	5,118	1,833	46,476

と比較した論文もあり、予測が過大または増加傾向が鈍化したとする意見が示されている。

Peto の報告以後、各国で中皮腫の将来予測に関する研究報告が相次いで出され、ジャンルとして確立しつつある (表 2)。フランスでは 2000 年に、英国では Peto とは別に 2005 年に、イタリアでは 2005 年に、日本では 2006 年に Murayama らが、それぞれの国における中皮腫の将来予測について報告し

ている。これまでのところ西欧、北欧および米国に関する報告が多い。

こうした報告は、補償の見通しを立てるうえで行政、施策に少なからぬインパクトを与える。また今後、このような方法論の適用が他国、他地域へ普及したり、既存分についてもデータの更新や精緻化が進んだりすることは容易に予測できる。ただ、いずれの国において実施された将来予測も中皮腫の確実な増加を予測しており、将来水準は現在に比べて

表2 中皮腫の将来予測, 増加傾向を扱った最近の論文

PMID	年	著者	掲載雑誌	国	論文タイトル	備考
16362942	2006	Murayama T, et al	Am J Ind Med	日本	日本における年齢コホートモデルに基づく胸膜中皮腫死亡の将来予測	
15668716	2005	Hodgson JT, et al	Br J Cancer	英国	英国における職業性石綿ばく露と予測できる石綿関連疾患	インドの石綿使用実態から定性的に将来増加を予測
16032742	2005	Dave SK & Beckett WS	Am J Ind Med	インド	英国の1968~2001年における中皮腫死亡	最近の死亡傾向を分析
15757980	2005	McElvenny DM, et al	Occup Med (Lond)	英国	英国の2002~2050年の中皮腫死亡予測	
15668716	2005	Hodgson JT, et al	Br J Cancer	英国	ニュージーランドの死亡・疾患・石綿肺症: 石綿ばく露の遺産	最近の増加傾向がテーマ
15570336	2004	Smartt P	N Z Med J	ニュージーランド	米国中皮腫死のトレンドの変化	
15090665	2004	Weill H, et al	Occup Environ Med	米国	西豪 Wittenoom のクロシドライト鉱夫や精製所労働者における悪性胸膜腹膜中皮腫	累積数を報告
15031405	2004	Berry G, et al	Occup Environ Med	西オーストラリア	オランダにおける胸膜中皮腫死亡予測のアップデート	
12499457	2003	Segura O, et al	Occup Environ Med	オランダ	ヨーロッパの胸膜中皮腫罹患: 増加傾向の減速の証拠	
14674744	2003	Montanaro F, et al	Cancer Causes Control	ヨーロッパ	ニュージーランドの中皮腫罹患の増加: 石綿がんの流行が開始	
11198540	2000	Kjellstrom T & Smartt P	N Z Med J	ニュージーランド	フランス男性における中皮腫死亡の将来動向	
10854503	2000	Banaei A, et al	Occup Environ Med	フランス	デンマーク男性における悪性中皮腫の罹患率および将来予測人数	
10817376	2000	Kjaergaard J & Andersson M	Scand J Work Environ Health	デンマーク	スウェーデンの胸膜中皮腫: 石綿使用量に応じた罹患の分析	最近の増加傾向がテーマ
10448315	1999	Jarvholm B, et al	Occup Environ Med	スウェーデン	フランスにおける中皮腫死亡の過去と将来の人数の推定	
9924453	1998	Ilg AG, et al	Occup Environ Med	フランス	米国中皮腫死亡の現在の傾向の分析	現在の傾向の分析がテーマ
9012593	1997	Price B	Am J Epidemiol	米国	過去の石綿ばく露による中皮腫罹患の増加	[オランダ語]
9380136	1997	Burdorf A, et al	Ned Tijdschr Geneeskd	オランダ	英国における中皮腫死亡の増加は続く	
7776771	1995	Peto J, et al	Lancet	英国	西豪 Wittenoom の元石綿労働者における中皮腫・肺がん・石綿肺症の予測	
1663385	1991	Berry G	Br J Ind Med	オーストラリア		

かなり高くなると予測している。ただし、米国ではピークを越えたとする意見が強い。

中皮腫の将来予測に採用された統計モデルはほとんどが出生年コホート法を基本とし、暦年・年齢（階級）別の死亡を計数する2要因モデルを採用している。これとは別に将来の中皮腫発生を引き起こす要因として、すなわち独立のパラメーターとして、ばく露指標である石綿使用量を取り込んだ Banaei らによる分析手法もある。前述のように、集団単位で石綿使用と中皮腫の発生（死亡）の間には相関が見込まれる。そこから Banaei はフランス社会全体に着目し、そこで発生する中皮腫の将来予測を行ったわけである。我が国で石綿消費量との関連において将来予測を実施する場合や、白石綿と青石綿の影響を分けて解析する場合などは、類似の方法論を検討する必要がある。

### 最後に

本稿では、国段階の統計を概観し、マクロレベルで石綿および石綿関連疾患の実態描写を試みた。いわば国際比較疫学的な手法と言えるが、方法論的に確立されたものではない。国を解析単位とした生態学的研究は従来から適用例があるが、我々の研究室では「石綿関連疾患と歴史的石綿使用量の生態学的関連：グローバルな解析」と題する論文を報告した<sup>11)</sup>。国段階の統計を使って1960年代の歴史的石綿使用量と直近の石綿関連疾患の死亡率の間の生態学的関連を評価し、強い相関があることを示した。さらに、回帰式に基づいて単位石綿使用量当たりのリスクの大きさを定量的に評価した。既存の知見に比べて国別データや石綿関連疾患の範囲を広げるとともにデータ精度も向上し、統計学的に妥当性の高い解析手法を適用している。その結果、男性中皮腫での歴史的石綿使用量の説明率は74% ( $p < 0.001$ ) および単位石綿使用量当

り2.4倍のリスク上昇、男性石綿肺症での説明率79% ( $p < 0.001$ ) および単位石綿使用量当たり2.7倍のリスク上昇、などの知見を得た。

近年、国際労働機関 (ILO) と世界保健機関 (WHO) は、石綿関連疾患の撲滅を両機関の共同事業の優先事項として位置づけている。現在 ILO は、石綿関連疾患の流行が顕在化し、かつ増大しつつあるとの認識から警戒感を表明している。その際、石綿関連疾患に特有な長期の潜伏期間に配慮する必要があることを、“iron grip of latency” (潜伏期間は鉄のように硬いグリップで握られている) と表現している。また2006年6月の国際労働総会は、世界規模で石綿の使用禁止を促進するための決議文を採択している。さらに、WHO は石綿関連疾患の撲滅を目指した政策文書を草稿中であることに付言して稿を終えたい。

### 文 献

- 1) Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Work Environ Health* 23 (4): 311-316, 1997.
- 2) Goldberg M, et al: Past occupational exposure to asbestos among men in France. *Scand J Work Environ Health* 26 (1): 52-61, 2000.
- 3) Selikoff IJ: Asbestos disease-1990-2020: the risks of asbestos risk assessment. *Toxicol Ind Health* 7 (5-6): 117-127, 1991.
- 4) Selikoff IJ, et al: Asbestos exposure and neoplasia. *JAMA* 188: 22-26, 1964.
- 5) Hillerdal G: Mesothelioma: cases associated with non-occupational and low dose exposures. *Occup Environ Med* 56 (8): 505-513, 1999.
- 6) McDonald JC, et al: Epidemiology of mesothelioma. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc. 1996. The epidemiology of mesothelioma in historical context. *Eur Respir J* 9 (9): 1932-1942, 1996.
- 7) Jones RD, et al: Mesothelioma in Great Britain in 1968-1983. *Scand J Work Environ Health* 14 (3): 145-152, 1988.



- 8) Albin M, et al: Asbestos and cancer: An overview of current trends in Europe. *Environ Health Perspect* 107 (Suppl 2): 289-298, 1999.
- 9) Darnton A J, et al: Estimating the number of asbestos-related lung cancer deaths in Great Britain from 1980 to 2000. *Ann Occup Hyg* 50 (1): 29-38, 2006.
- 10) Liddell F D, et al: The 1891-1920 birth cohort of Quebec chrysotile miners and millers: development from 1904 and mortality to 1992. *Ann Occup Hyg* 41 (1): 13-36, 1997.
- 11) Lin R T, et al: Ecological relation between asbestos-related diseases and historical asbestos consumption: a global analysis. *Lancet*. (in press)
- 

International Comparative Epidemiology of Asbestos Exposure  
and Asbestos Related Disorders

Ken Takahashi

Department of Environmental Epidemiology, IIES, University  
of Occupational and Environmental Health

## 《資料 B》

# Ecological association between asbestos-related diseases and historical asbestos consumption: an international analysis

Ro-Ting Lin, Ken Takahashi, Antti Karjalainen, Tsutomu Hoshuyama, Donald Wilson, Takashi Kameda, Chang-Chuan Chan, Chi-Pang Wen, Sugio Furuya, Toshiaki Higashi, Lung-Chang Chien, Megu Ohtaki

## Summary

**Background** The potential for a global epidemic of asbestos-related diseases is a growing concern. Our aim was to assess the ecological association between national death rates from diseases associated with asbestos and historical consumption of asbestos.

**Methods** We calculated, for all countries with data, yearly age-adjusted mortality rates by sex (deaths per million population per year) for each disease associated with asbestos (pleural, peritoneal, and all mesothelioma, and asbestosis) in 2000–04 and mean per head asbestos consumption (kg per person per year) in 1960–69. We regressed death rates for the specified diseases against historical asbestos consumption, weighted by the size of sex-specific national populations.

**Findings** Historical asbestos consumption was a significant predictor of death for all mesothelioma in both sexes (adjusted  $R^2=0.74$ ,  $p<0.0001$ , 2.4-fold [95% CI 2.0–2.9] mortality increase was predicted per unit consumption increase for men; 0.58,  $p<0.0001$ , and 1.6-fold [1.4–1.9] mortality increase was predicted for women); for pleural mesothelioma in men (0.29,  $p=0.0015$ , 1.8-fold [1.3–2.5]); for peritoneal mesothelioma in both sexes (0.54,  $p<0.0001$ , 2.2-fold [1.6–2.9] for men, 0.35,  $p=0.0008$ , and 1.4-fold for women [1.2–1.6]); and for asbestosis in men (0.79,  $p<0.0001$ , 2.7-fold [2.2–3.4]). Linear regression lines consistently had intercepts near zero.

**Interpretation** Within the constraints of an ecological study, clear and plausible associations were shown between deaths from the studied diseases and historical asbestos consumption, especially for all mesothelioma in both sexes and asbestosis in men. Our data strongly support the recommendation that all countries should move towards eliminating use of asbestos.

## Introduction

The possibility of a global epidemic of asbestos-related diseases is a cause for widespread concern. Such diseases include asbestosis and many types of mesothelioma. Selikoff and colleagues<sup>1,2</sup> have urged caution about the use of asbestos since the 1960s, and in more recent years, Peto and colleagues<sup>3,4</sup> have predicted a drastic increase in future mesothelioma deaths in the UK<sup>3</sup> and Europe.<sup>4</sup> Further investigations showed close agreement between projected and actual numbers on one hand, and tapering<sup>5</sup> or deceleration<sup>6</sup> of the mesothelioma epidemic on the other. Statistical projections of mesothelioma rates suggest substantial increases in many countries.<sup>7–10</sup>

The worldwide burden of diseases associated with asbestos has also been estimated; the yearly number of asbestos-related cancer deaths in workers could be 100 000–140 000.<sup>11</sup> 5–7% of lung cancer cases might be attributable to occupational asbestos exposure,<sup>11,12</sup> although such estimates would vary with the amount of tobacco consumed. At the International Expert Meeting on Asbestos, Asbestosis, and Cancer in 1997, delegates discussed such a worldwide epidemic, and agreed that every year, 20 000 cases of lung cancer and 10 000 cases of mesothelioma in west Europe, North America, Japan, and Australia could be due to asbestos.<sup>13</sup> The International

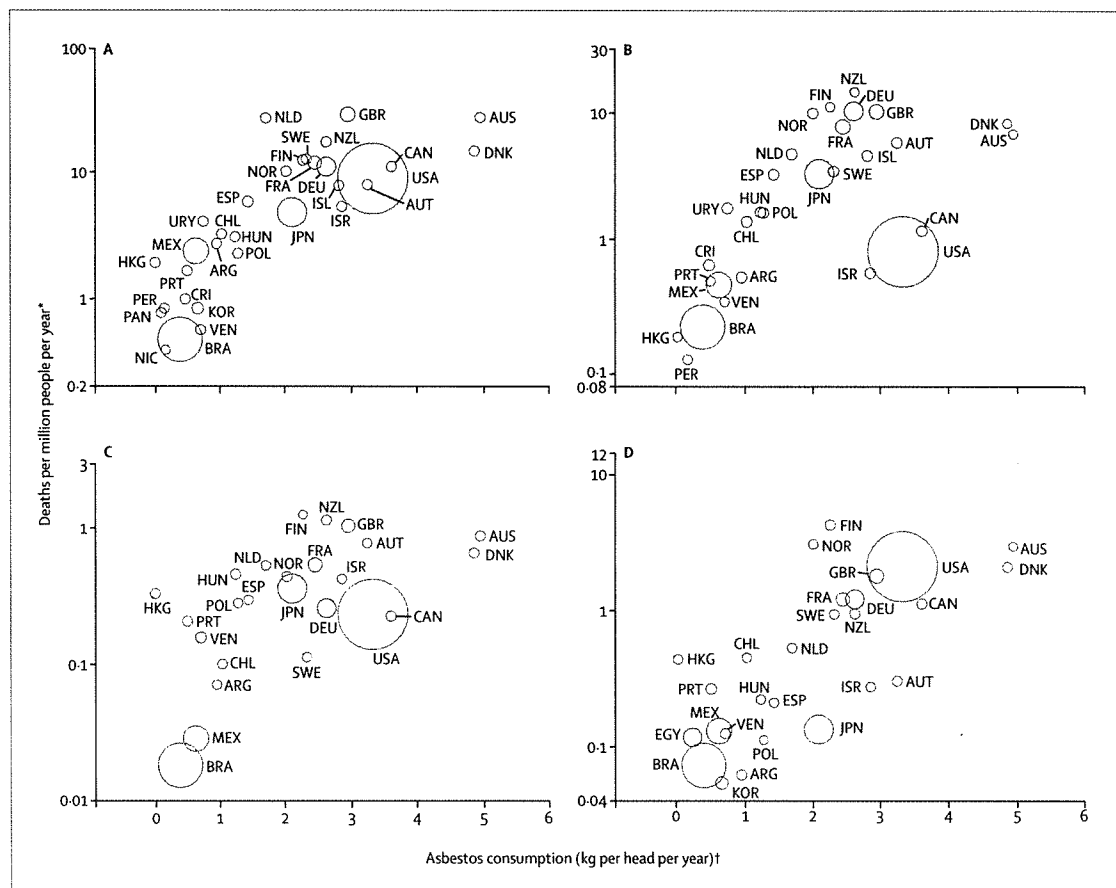
Labour Organisation (ILO) and WHO jointly announced the elimination of diseases associated with asbestos as a priority for collaboration. ILO has expressed much concern about an evolving epidemic of these diseases, especially since disease is seen only after a long latent period (30–40 years),<sup>14</sup> and has adopted a resolution to promote a worldwide asbestos ban.<sup>15</sup>

The extent of asbestos exposure around the world is difficult to estimate, mainly because quantified measurement data are few. To the present day, about 20–40% of adult men are thought to have held jobs that could have entailed some asbestos exposure.<sup>13,16</sup> However, attempts to estimate the proportion of exposed people in populations are generally hampered by the absence of reliable estimates of exposure for people with occupational asbestos exposure, for women's exposure, and for environmental exposure. A wide disparity in exposure status of populations is likely, and would be affected by the timeframe studied, and be different depending on the country. The volume of asbestos consumed per head can act as a surrogate for the exposure level of a population and ecological associations between exposure rates and disease rates can be measured. The volume of asbestos consumption over time was used to characterise various populations.<sup>11,17</sup> These indices suggest that people living in

Lancet 2007; 369: 844–49

Department of Environmental Epidemiology, Institute of Industrial Ecological Sciences, University of Occupational and Environmental Health, Yahatanishiku, Kitakyushu, 807-8555, Japan (R-T Lin MSc, Prof K Takahashi MD, T Hoshuyama MD, D Wilson MD, T Kameda MD); Department of Epidemiology and Biostatistics, Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland (A Karjalainen MD); Institute of Occupational Medicine and Industrial Hygiene, College of Public Health, National Taiwan University, Taiwan (Prof C-C Chan ScD); Centre for Health Policy Research and Development, National Health Research Institutes, Taiwan (C-P Wen MD); Japan Occupational Safety and Health Resource Centre, Tokyo (S Furuya BA); Department of Work Systems and Health, Institute of Industrial Ecological Sciences, University of Occupational and Environmental Health, Japan (Prof T Higashi MD); Department of Biostatistics, School of Public Health, University of North Carolina at Chapel Hill, NC, USA (L-C Chien MS); and Department of Environmetrics and Biometrics, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University, Japan (Prof M Ohtaki PhD)

Correspondence to: Prof Ken Takahashi ktaka@med.uoeh-u.ac.jp



**Figure:** Ecological relations between current mortality rates of asbestos-related diseases and historical asbestos consumption weighted by the size of sex-specific national populations

(A) All mesothelioma (males, n=32), (B) Pleural mesothelioma (males, n=29), (C) Peritoneal mesothelioma (males, n=25), (D) Asbestosis (males, n=27). n=number of countries. Circles are proportional to the size of the sex-specific national populations (countries with less than 20 million sex-specific national populations are drawn to the size of 20 million). ARG=Argentina; AUS=Australia; AUT=Austria; BRA=Brazil; CAN=Canada; CHL=Chile; CRI=Costa Rica; DEU=Germany; DNK=Denmark; EGY=Egypt; ESP=Spain; FIN=Finland; FRA=France; GBR=United Kingdom; HKG=Hong Kong; HUN=Hungary; ISL=Iceland; ISR=Israel; JPN=Japan; KOR=South Korea; MEX=Mexico; NIC=Nicaragua; NLD=Netherlands; NOR=Norway; NZL=New Zealand; PAN=Panama; PER=Peru; POL=Poland; PRT=Portugal; SWE=Sweden; URY=Uruguay; USA=United States; and VEN=Venezuela. \*Yearly mean 2000–04. †Yearly mean 1960–69.

developing countries are faced with increasing exposure to asbestos.<sup>11,17</sup> Preliminary investigations for mesothelioma have produced plausible findings for its association with amount of asbestos consumption per head, although these investigations were limited by the small number of countries assessed, and by studying only mesothelioma.<sup>12,18,19</sup> The aim of our study was therefore to investigate the ecological association between national mortality rates from diseases associated with asbestos and historical asbestos consumption in the respective countries.

## Methods

The diseases associated with asbestos that we studied were: pleural mesothelioma (C45·0, as classified by the International Classification of Diseases, 10th revision [ICD-10]); peritoneal mesothelioma (C45·1, ICD-10); all mesothelioma; and asbestosis (J61, ICD-10). All

mesothelioma was defined as mesothelioma (C45, ICD-10) as an independent category or composite of all or any of its subcategories—ie, pleural (C45·0), peritoneal (C45·1), pericardial (C45·2), other sites (C45·7), and unspecified (C45·9), as reported by the respective countries. To improve the accuracy of our analysis, we precluded lung cancer, because of its link with smoking and an absence of reliable, comparable data for adjustment.

The yearly number of deaths in 2000–04 for individual diseases by sex and 5-year age category was obtained from the WHO mortality database.<sup>20</sup> National population data were obtained from WHO,<sup>20</sup> the US Census Bureau (USCB),<sup>21</sup> and the UN,<sup>22</sup> prioritised for use in this order. For each country, sex-specific and age-specific mortality rates (deaths per million population per year) were calculated by division of the number of sex-specific deaths in 2000–04 by the size of the corresponding sex-specific