

2008J600/B (別冊あり)

厚生労働科学研究費補助金

安全衛生総合研究事業

石綿ばく露による健康障害リスクに関する
疫学調査の開発研究

平成18～20年度 総合研究報告書

研究代表者 高橋 謙

平成21(2009)年3月

厚生労働科学研究費補助金

安全衛生総合研究事業

石綿ばく露による健康障害リスクに関する疫学調査の開発研究

平成 18～20 年度 総合研究報告書

目 次

	頁
I. 総合研究報告・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	3
1. 石綿ばく露による健康障害リスクに関する疫学調査の開発研究・・・・・・・・	5
高橋 謙 他	
2. わが国の将来の中皮腫患者発生を予測するためのモデル構築・・・・・・・・	15
－石綿消費量と中皮腫死亡率の年次変動の関連性の分析－	
大瀧 慈 他	
3. リスク・コミュニケーション手法の確立と実践・・・・・・・・	23
－石綿リスク・コミュニケーション・マニュアルの基礎的整備に関する研究－	
名取雄司	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・	29
III. 研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・	37

I. 総合研究報告

1. 石綿ばく露による健康障害リスクに関する
疫学調査の開発研究

高橋 謙 他

総合研究報告

石綿ばく露による健康障害リスクに関する疫学調査の開発研究

研究代表者 高橋 謙（産業医科大学教授）

研究要旨：欧米先進国とわが国の間で、石綿使用・法規制・疾病流行の各側面について 10-15年の時相差がある。欧米先進国でなお中皮腫の増加傾向が続く中、既に鈍化傾向が始まっている例もある。これに比し、わが国は全中皮腫と胸膜中皮腫の死亡水準は諸外国に比べて中位だが、両疾患とも統計的に有意の増加を示す世界で唯一の国である。わが国で欧米並みの鈍化傾向がいつ始まるかについて異なる意見があるが、前述の欧米との時相差、ならびに過去の使用量の減少速度が緩徐であったことから当面先と考えられる。ただし、中皮腫の将来予測を目指した新規統計モデルの開発により、石綿曝露は1965年頃までは石綿消費量に比例するが、それ以降は指数関数的に減少する可能性も示唆された。中皮腫の長期の潜伏期間を考慮すれば、今後さらに数十年単位の長期的な政策対応が求められる点に変わりはない。リスク・コミュニケーション研究として、数百の相談事例を基に石綿リスク・コミュニケーションマニュアルを作成した。

分担研究者

大瀧 慈（広島大学原爆放射線科学研究所・環境情報計量生物分野・教授）

名取雄司（医療法人社団 ひらの亀戸ひまわり診療所・医師）

東 敏昭（産業医科大学産業生態科学研究所・所長（同作業病態学研究室・教授））

寶珠山務（産業医科大学産業生態科学研究所・環境疫学研究室・准教授）

Delgermaa Vanya（産業医科大学産業生態科学研究所・環境疫学研究室・助教）

林(Lin) 若婷(Ro-Ting)（産業医科大学産業生態科学研究所・環境疫学研究室・元助手—平成19年1月31日退職）

井手玲子（産業医科大学産業生態科学研究所・作業病態学研究室・学内講師）

研究協力者

Le Giang Vinh（産業医科大学産業生態科学研究所・環境疫学研究室・大学院生）

西川晋史（産業医科大学産業生態科学研究所・環境疫学研究室・元修練医）

清本芳史（産業医科大学産業生態科学研究所・環境疫学研究室・元修練医）

Donald Wilson（産業医科大学産業生態科学研究所・環境疫学研究室・元大学院生）

轟美和子（産業医科大学産業生態科学研究所・環境疫学研究室・大学院生）

長尾典尚（産業医科大学産業生態科学研究所・環境疫学研究室・非常勤助教）

A. 研究目的

平成 17 (2005) 年 6 月、石綿使用工場の元従業員や周辺住民に多数の中皮腫を含む石綿疾患患者存在することが報道されて以来、わが国で石綿疾患が大きな社会問題となった。中でも、これまでの歴史的な石綿使用の実態、取扱工場の労働衛生対策、法規制のあり方、今後の新規ばく露防止対策、ハイリスク者の長期追跡手法、治療や補償および救済のあり方についての国民的関心が高まった。これらの問題に適正に対応するためには広範な科学的根拠に基づく必要がある。

疫学的知見は人間の経験に基づくだけに証拠価値は高い。また、国民的理解も得やすい。然るに、これまでの疫学的知見は膨大だが欧米に偏重し、わが国発の知見が不足するとともに課題によっては整理が不十分なため一般的知識として定着していない。他方、国民の間に石綿問題が広く認知されるに及んでいるため過剰な不安を解消しながら、国民の視点に立ったわかりやすく正確な情報提供および情報伝達の手段を確立する必要がある。

そこで、本研究目的は、石綿ばく露による健康障害リスクに関する疫学調査法について、国民的視点から既存知見を系統的にわかりやすく整理するとともに、国段階の対策評価に資するような記述疫学指標および中皮腫の将来予測に関するわが国発の疫学調査法を開発する。さらに、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リスクとその対策に関する説明と理解 (リスク・コミュニケーション) の確立を目指す。

B. 研究方法

各国での経験を取り込んだ国際比較に基づいてわが国の実態を捉える必要があるため、以下の指標や方法を採用した。

石綿使用実態を国際比較するため、人口規模

を補正することから、従来用いられてきた国別の使用トン数に代わり、国民 1 人当たり石綿使用量 (単位キロ/1 人/1 年) を採用した。国別人口は使用量データと同年または最も近い人口データを使用した。国別の石綿使用量に関しては米国地質学調査 (USGS) が 1920 年頃からデータを収集している。ただし、原料としての石綿繊維全体に関するものであり、繊維の種類別統計は存在しない。

国民 1 人当たり石綿使用量を用いて、各国の歴史的な石綿使用実態を記述するとともに、国民レベルの曝露水準の代替指標として採用した。これは、各国における石綿曝露のレベルを比較することは、測定データ自体が極めて限定される上、比較性も担保されない、などの問題があるためである。加えて、国際比較に供するエンドポイントとしては年齢調整死亡率となることから、国段階の比較を行う指標としては同程度の代表性を持つと考えて差支えないとの判断に基づいている。

国際比較分析としては、国段階指標どうしの相関係数を評価するいわゆるエコロジカル分析を行った。その際、初めに指標の絶対水準 (1 人当たり石綿使用量 vs. 年齢調整死亡率)、次に指標の変化分 (1 人当たり石綿使用量の変化分 vs. 年齢調整死亡率の変化分) の相関を評価した。言うまでもなく、この両者で相関が認められれば、相関関係は因果関係を示唆する論拠として強まる (絶対的論拠とはなることはない)。

以上は、単純相関分析であるが、より高次の統計解析モデルとして、同じ国段階指標に依拠しながらも、「石綿曝露は、ある時点 t までは石綿消費量に比例するが、その時点以降は指数関数的に減少する」という仮定を設定し、さらに「中皮腫患者における石綿曝露から中皮腫死亡までの期間の長さはガンマ分布に従う確率変数である」として、年次別 1 人当たり石綿使用量と中皮腫死亡に対する統計モデルを定式化した。本モデルにより t を推定した。

リスクコミュニケーション研究手法としては、石綿相談調査票を設計し、NPO 法人で実施された数百件以上の相談事例を適用、データベース化した。相談者の属性分析とともに「石綿関連質問・リスク Q&A」として整理した後、既存の書籍や論文の知見を考慮し、複数の専門家による討議を経て「石綿リスク・コミュニケーション・マニュアル」として編集した。

C. 研究結果

石綿使用量は法規制の影響を受け、さらに石綿使用量はその後の中皮腫の死亡率と関連する。総論的にわが国の法規制の推移を諸外国のそれを比較すると、昭和 47(1972)年の労働安全衛生法(安衛法)および特定化学物質等障害予防規則(特化則)の制定(管理物質としての石綿の規定)後、昭和 50(1975)年の特化則の大幅改正における石綿対策強化と翌 76 年の通達による石綿対策強化で抑制濃度 2 本/ml(クロシドライト 0.2 本/ml)を達成した。この頃までは、欧米先進国に比べわが国の石綿対策で大きく後れていたとは言えない。しかしその後 80 年代終わり頃まで欧米先進国で規制強化と大幅使用削減が同時進行したのに対し、わが国でとられた対策は使用削減と直結しなかった【平成 19 年度報告書】。同時期(1980~1990 年)の日本の石綿使用量は約 26(1985 年)~40(1980)万トン(USGS)、国民 1 人当たり使用量は 2.20(1985 年)~3.41(1980 年)キロと欧米先進国に比べて際立って高かった。なお、現在の中皮腫の動向は昭和 35~45(1960~1970)年頃の石綿使用と関係していると見るべきである。

・国段階の対策評価に資するような記述疫学指標として何を開発したか?

石綿ばく露指標としては「1 人当たり石綿消費量 per capita use」(指標①)を、石綿疾患の結果指標としては絶対水準を表すものとして「年齢調整期間死亡率 age-adjusted period Mortality Rate (pMR)」(指標②)を、トレンド

を表すものとして「年変化率 annual percent change (APC)」(指標③)を開発・適用した。

なお、指標①は概念としては既存であったが科学的分析に供したのは我々が世界初である(Lancet 2007;369:844-849 および J Occup Health 1999; 41:8-11.)。②は既存、③は我々が初めて石綿問題への適用を行った(Environ Health Perspect 2008; 116: 1675-80)。

・わが国の中皮腫の国際水準は高いといえるのか?トレンド(増加/減少とその程度)は?

わが国では平成 7(1995)年の死亡統計に ICD10 を採用して以降、中皮腫全体(C45, ICD10)や部位別の中皮腫(例.胸膜中皮腫 C45.0)の死亡実態が全数捕捉できるようになった。1996-2005 年の年齢調整期間死亡率(period Mortality Rate: pMR)を算出可能な N=31 ヶ国で国際比較すると、pMR の上位 3 カ国はニュージーランドの 21.1[単位は人/人口百万人一年;以後同じ]、フィリピン^{*}の 12.3、ルウェー^{*}の 11.3、中央値は 2.3、5 カ国で pMR≤0.5 となった。わが国は 3.6 で 31 ヶ国中 15 位であった。なお、胸膜の悪性腫瘍(163, ICD9)の pMR を算出可能な N=9 ヶ国で国際比較すると、pMR の上位 3 カ国はイタリアの 12.3、英国の 10.8、豪州の 8.2 となった。

ここで ICD-10 における胸膜中皮腫と ICD-9 における胸膜の悪性腫瘍は同じものではない。が、同じ国で期間を定めてトレンドについて変化率をもって評価する限りにおいて、これらの国々を合わせて評価することが可能になる。同期間中の死亡率トレンドについては、年変化率(Annual Percent Change: APC[%/年])が統計的有意の上昇を示したのがギリシア(12.6%)、チェコ(8.8%)、日本(5.0%)を含む 5 カ国、境界有意の上昇を示した国が他に 5 カ国あった。22 カ国は不定、6 カ国は判定不能であった。反対に 2 カ国でトレンドは減少を示した。ラトビア(-8.2%)が有意の減少を、アイスランド(-9.2%)は境界有意の減少を示した。

次に世界で全中皮腫(C45, ICD-10)の死亡実

態を評価できる国は、日本を含む 36~40 カ国である(数値に範囲があるのは採用する評価指標によって数が異なってくるため)。この中で、1996-2005 年の pMR が最高値を示したのは英国の 35.0 人。オーストラリア(31.9 人)、フランス(31.1 人)が続いて、これらが上位 3 カ国となった。なお中央値は 6.4 人、5 カ国が pMR ≤1.0 を示した。わが国の全中皮腫死亡率は百万人年当たり 5.3 人であった。死亡水準が評価可能 40 カ国中の 22 位であった。同期間中の死亡率トレンドについては、年変化率 APC(%/年)が統計的有意の上昇を示したのがアメリカ(10.7%)、ロシア(9.1%)、日本(4.0%) の 3 カ国、境界有意の上昇を示した国が他に 7 カ国あった。25 カ国は不定、4 カ国は判定不能であった。反対にパナマ(-3.0%) の一カ国のみが境界有意の減少を示した。

以上から、わが国は胸膜中皮腫と全中皮腫について、死亡水準こそ世界中位であるものの、年齢調整死亡率が統計的有意の上昇トレンドを示す世界で唯一つの国であることがわかった【高橋謙、諸外国でのアスベスト中皮腫臨床検査、2008、他】。

▶わが国の中皮腫の今後の動向につきどのように予測されるか？

指標①と指標②の組み合わせ(1)、および指標①の変化量と指標③の組み合わせ(2)により、以下の知見を得た。

(1) 歴史的な石綿使用量の絶対水準から

WHO の国際死亡統計を基に、最近の石綿関連疾患(ARD)4 区分(全中皮腫、胸膜中皮腫、腹膜中皮腫、石綿肺症)の死亡実態を評価する目的で、わが国を含む各国の pMR を算出し、独自開発指標である 1 人当たり石綿年間消費量との関係性を評価した。その結果、欧米先進国で石綿使用がピークだった 1960-69 年の 1 人当たり石綿消費量が、2000-04 年の石綿疾患(ARD)の死亡率と強い相関があることを見出した。その統計的関連から、1 人当たり石綿年

間消費量が 1 キロ増えると、男性の中皮腫死亡率が 2.4 倍、女性では 1.6 倍に増えることを明らかにした。同様に男性の石綿肺による死亡率も 2.7 倍となった。さらに、中皮腫による死者の割合は男性 3 に対し、女性 1 となった(【Lin R-T et al. *Lancet*, 2008. 成果物明示】本論文は英国の権威ある同誌の press release 用論文に選ばれて国際発信された他、国際中皮腫学会において賞を受賞した)。

すなわち、1 人当たり石綿消費(使用)量の絶対水準は 30-40 年後の石綿疾患の死亡水準規定因子となり得る。ちなみに USGS データに基づくわが国の 1 人当たり石綿消費のピークは 1980 年前後に記録され、本解析に適用した欧米先進国のピーク期間である 1960-69 年に比べて 15 年ほど時相の遅れがある。

(2) 歴史的な石綿使用量のトレンドから

上述の知見は一時点における中皮腫の死亡水準を評価しているが、より重要な死亡トレンドについてはこれまで報告がなかった。そこで、新たにわが国を含むデータを有するあらゆる国々のデータを入手し、最近の胸膜中皮腫の死亡トレンドを石綿使用のトレンドを合わせ、さらに石綿禁止措置導入のタイミングも含め総合的に分析した。つまり、わが国を含む数十の国で実現した石綿使用禁止措置の導入が、中皮腫のトレンドにどのような影響を与えているか(与える可能性があるか)について検討した。

その結果、禁止措置の導入により石綿使用が約 2 倍のペースで削減される点、および、胸膜中皮腫については、石綿使用減少速度がその後の中皮腫死亡の減少速度と相関がある点を明らかにした。このことから、禁止措置を含む石綿使用量の大幅削減がその後の疾病負担を減らす重要な予測因子であると言える。本研究は、国段階データに基づいて、使用禁止措置によって一定期間を経た後に中皮腫発生のリスクの低減が期待できることを示すことができた点で意義がある【Nishikawa K et al. *Environ Health*

Perspect 2008, 成果物明示】。

以上(1)(2)の知見からわが国の中皮腫の見通しについて次のように推論できる。わが国において1人当たり石綿使用量の絶対水準は欧米先進国より10~15年ほど遅れ、1970年後半~1980年頃にピークを示し、なおかつその後の減少速度は欧米先進国との比較において緩徐であった。既述のように欧米先進国の中には既に中皮腫の流行がピークに近づきつつある、すなわち鈍化傾向を示し始めた国もある。が、わが国の場合、欧米先進国に比べ、対策のタイミングや1人当たり石綿使用量のピークやその後の減少速度が緩徐であったことから、中皮腫の鈍化傾向の開始はその分遅れ、またピークの遷延化も想定する必要がある。

(3) 新規の統計的評価法から

中皮腫の将来予測を目指した新規統計モデルの開発により、わが国を含む8カ国の国別の中皮腫死亡データおよび歴史的な石綿使用量データを解析した結果、石綿曝露は1965年頃までは石綿消費量に比例するが、それ以降は指数関数的に減少する可能性が示唆された。すなわち、1965年以降の曝露量の減少は急激である。換言すれば、1人当たり石綿消費量を曝露指標とした場合、曝露指標としての代表性が1965年以降悪化する(実際の曝露を過大評価する)可能性を示している。ただし、現時点ではモデルの解釈には検討の余地が大きいと判断している。

(4) 今後の評価法の展開

・国民の視点に立ったわかりやすく正確な情報提供・情報伝達的手段として何を確立・提供したか?

(1) NPO法人「中皮腫・じん肺・アスベストセンター」は平成15(2003)年から石綿ばく露や石綿関連疾患に関する相談窓口を実施している。そこで収集された434件の相談事例について、相談者特性を含む相談内容を整理

【平成19年度報告書】した上で、既存書籍や論文知見に基づいて再整理を行い、石綿リスク・コミュニケーション・マニュアルとして完成させた【平成20年度報告書】。

(2) 国民の石綿健康不安の高まりに対して医学的に応答する機関としての石綿外来・石綿健診機関(回答137施設)の実態調査を行い、調査報告にまとめた。標準的な問診票を活用して効率的な対応が図られる一方、担当医はマンパワー不足と石綿曝露評価で特に苦慮していることが判明した【長尾他,産衛誌,2008,成果物明示】。

(3) 石綿の作業環境管理・作業管理、肺内石綿繊維の定量技術と解釈、アスベスト関連呼吸器疾患の診断、胸膜中皮腫の治療を各内容とする『石綿疾患対策専門家向け基礎研修用ビデオ』を制作した【産業医科大学環境疫学事務局,2008,成果物明示】。

(4) 曝露指標としての「国民1人当たり石綿使用量」が将来の石綿関連疾患の予測因子となることを論文報告した。同指標が1965年以降の曝露実態を過大評価してしまう可能性についての初期的知見を得た【大瀧他,未発表】ため、さらに検討を加えている。

D. 考察

石綿曝露後中皮腫発生までの潜伏期間は約40年であり、現在統計的に判明している中皮腫死亡実態としては2005年が中心であるから、現在の疾病動向に対応する歴史的時期は1965±5年(1960~1970年)、すなわち昭和40±5年(昭和35~45年)と考えられる。以下、現在の中皮腫実態が1965年頃の石綿使用を反映していると想定して考察を進めたい。

昭和40(1965)年前後の時期の1人当たり石綿消費量は0.99~3.10キロである。わが国の

1人当たり消費量はその後、1980年の3.41キロをピークに1990年に至るまで平均2.0キロ超の水準を維持した。今回、国際比較分析により、石綿の1人当たり消費量と中皮腫等石綿疾患死亡の間に明瞭な相関が示され、現在が1965年に対応していると想定すれば、わが国の中皮腫死亡の将来動向として、今後25年間にわたって現水準に比べ増加傾向に至ると考えることには妥当性がある。【以上、将来の石綿疾患について、現在の疾病動態が1965年に対応していると仮定した場合、今後25年にわたり石綿疾患の予測数を確実に押し上げるプラス要因①】

次に、中皮腫に対するクロシドライト等アンフィボール系繊維（青・茶石綿）の発がんリスクがクリソタイル（白石綿）を凌駕することには科学的コンセンサスがあるが、リスクの差については百家争鳴である。然るにわが国石綿使用の歴史的経緯の中で、アンフィボール系繊維の使用比率について全国レベルの統計データは存在しない。クボタの尼崎工場の資料では青石綿の使用は1950年代後半に始まり、1965年頃にピークを迎え、1970年代前半でボトムアウトしている。一工場のデータとは言え、当時、石綿使用の全国シェアの大きな部分を占めていたことも既知であるから、同工場の使用実態が全国の使用実態をある程度反映していたと想定できる。その前提に立てば、わが国の青石綿使用のピークは1960～1970年となる。さらに、1975年以降は青石綿の使用は僅かになったと考えられる。ただし、わが国で青・茶石綿の使用が法律で禁止されたのは1995年であるから、僅少なながらも一定水準の青・茶石綿の使用が同年まで継続したと考えられる（石綿繊維の種類別の全国使用量を直接または間接的に示すデータを発掘する必要がある）。【以上、将来の石綿疾患について、現在の疾病動態が

1965年に対応していると仮定した場合、後5～10年ほどは発生予測数を押し上げるプラス要因②となるが、10年後以降（2015年以降）は押し下げるマイナス要因①となる】

最終年度で新たに構築した統計モデルによれば、1965年を境に、1人当たり石綿使用量の曝露指標としての代表性について、実際の曝露を過大評価する可能性が示された。

【以上、将来の石綿疾患について、現在の疾病動態が1965年に対応していると仮定した場合、今後、早い段階から石綿疾患の予測数を押し下げるマイナス要因②】

過去の石綿使用実態としては「1人当たり石綿消費量」指標で代表されるような量的依存の問題の他に、労働衛生対策の普及による曝露の質的な問題がある。歴史的経緯としては、管理濃度の厳格化、曝露低減/防止対策等の労働衛生対策の普及振興により、時代とともに労働者の曝露量は減少していったと考えて差支えない。一時的な需要増大や企業規模格差を反映した対策の不徹底によって、全体的な曝露減少トレンドが中断または反転する場面があったにせよ、大まかな傾向としては曝露が低減する方向にあったことは間違いなくであろう。【以上、将来の石綿疾患について、現在の疾病動態が1965年に対応していると仮定した場合、労働衛生対策の普及による曝露の低減が実現されたと想定される年代に対応して、今後、石綿疾患の予測数を押し下げるマイナス要因③となる】

平成21(2009)年現在で判明している石綿疾患の実態は2005年前後の統計であり、これは1965年の石綿使用実態を反映しているはずである。中皮腫をはじめとする石綿疾患が今後、また将来にわたって、どのような動向を辿るかを予想する上で、1965年を起点とする歴史的経緯には、疾病の将来予測数を押し上げるプラスに働く要因と、押し下げる

マイナスに働く要因がある。最終的な動静は両方向の要因のバランスにより決定される。

主任研究者として、両方向の要因について本研究で得られた知見の軽重を総合的に考慮し、プラス要因が優位であると斟酌する。これは将来予測について安全サイドに立つ見方と一致する。さらに中皮腫の長期の潜伏期間を考慮すれば、今後数十年単位の長期的な政策対応が必要となると考える必要がある。いずれにしても、1965年以降数年間の使用経緯の影響は今後数年間に表面化するため、遠からず要因間のバランスの優劣、その結果としての疾患動向の方向性が判明すると考えられる。

E. 結論

わが国は欧米に比べ、石綿使用・法規制・疾病流行の各側面について10-15年の遅れをとったことが認められる。全世界で利用可能なデータを最大限活用した国際比較分析により1960年代の1人当たり石綿使用量が直近の中皮腫等石綿疾患の予測因子であることを明らかにした。さらに使用量の変化はその後の疾病死亡の変化に比例した。わが国の1960年代以降の使用量の減少速度は極めて緩徐であったことから、わが国の石綿疾患の流行が欧米に比べて長期化・遷延化する懸念は強い。ただし、別のモデル解析では1965年以降に実際の使用量に比べた曝露量が減少するとの初期的知見も得られたことから、今後数年間の関連疾病の動向を詳細に注視する必要がある。

F. 研究発表

別表

G. 知的所有権の取得状況

該当せず

2. わが国の将来の中皮腫患者発生を

予測するためのモデル構築

—石綿消費量と中皮腫死亡率の年次変動の関連性の分析—

大瀧 慈 他

アスベスト消費量と中皮腫死亡率の年次変動の関連性の分析

研究分担者 大瀧 慈 広島大学原爆放射線医科学研究所

研究要旨

本研究は、国別の年次別一人当たりのアスベスト消費量と中皮腫死亡率の関連性を検討することを目的とするものである。対象となった中皮腫死亡率は1980年以降よりICD9が適用された期間に限定した。アスベスト消費量は、米国地質学調査USGSから発表されたものを使用した。「アスベスト曝露は、ある時点 τ まではアスベスト消費量に比例するが、その時点以降は指数関数的に減少する」という仮定を設定した。また、「中皮腫患者におけるアスベスト曝露から中皮腫死亡までの期間の長さはガンマ分布に従う確率変数である」として、年次別アスベスト罹患・死亡に対する統計モデルを定式化し、日本を含む8カ国の国別の中皮腫死亡データに当てはめた。その結果、 τ は1965前後であること、その後の曝露量の減少は急激であること、平均的には曝露から中皮腫死亡までの期間は数十年以上であることが推測されたが、その解釈には検討の余地も大きいものと思われた。

A. 研究目的

アスベスト曝露時と中皮腫死亡の発生の時間的関連性を定量的に把握することを目的とする。

年間消費量 (kg/year/capita) を求めた。その国別の処理結果を図1に示す。なお、中皮腫死亡率データはICD9における「胸膜の悪性腫瘍」によるものに限定した。

B. 方法

[データ]

米国地質学調査USGSより1920年以降の国別アスベスト消費量として、1970年までは10年毎、その後1995年までは5年毎、それ以降2000年までは各年毎の値が公表されている。これらの値を対応する国別総人口で除し、スプライン（折れ線）で内挿することにより、1920年～2000年の期間における国別年次別一人当たりアスベスト

[統計モデル]

まず、アスベスト曝露と中皮腫死亡との関連性について、以下の仮定を設定した。
仮定1. アスベスト曝露に起因した中皮腫の元となる変異を持つ人はアスベスト曝露強度に比例して増加し、ある期間の後、臨床的な診断を経て死亡に至る。

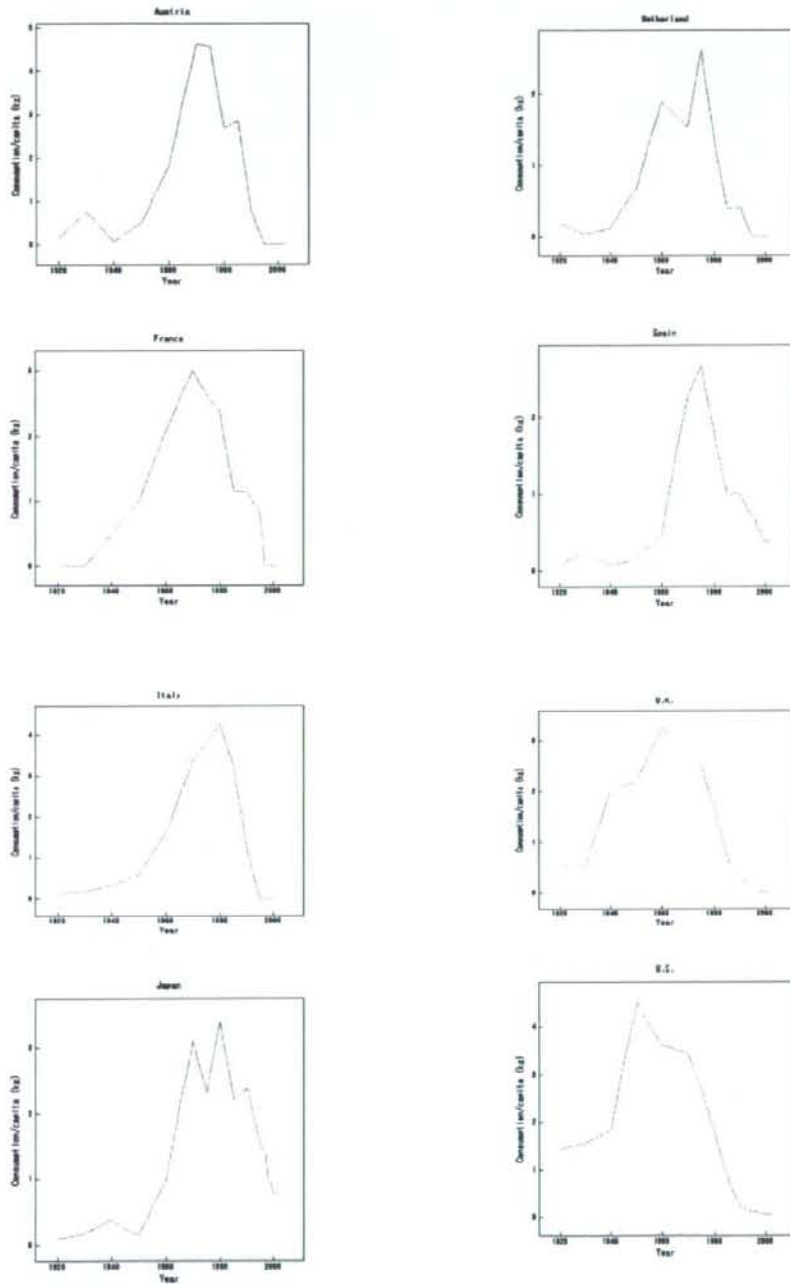


図1. 国別一人当たりアスベスト年間消費量の年次変動 (1920年～2000年)

仮定2. アスベスト曝露から中皮腫死亡までの長さは形状母数が k 、平均が μ のガンマ分布に従う確率変数である。

このとき、年次 y におけるアスベスト曝露強度を $\lambda(y)$ 、ガンマ分布の密度関数を $g(w|k, \mu)$ とすると、年次 t での中皮腫死亡率 $f(t)$ は下記のように現される。

$$f(t) \propto \int_{1920}^t \lambda(y) g(t-y|k, \mu) dy \\ \propto \int_{1920}^t \lambda(y) (t-y)^{k-1} e^{-\frac{k}{\mu}(t-y)} dy. \quad (1)$$

次に、アスベスト消費量と曝露との関連性について下記の仮定を設定した。

仮定3. アスベスト曝露の強度は、ある時点 τ までは一人当たりアスベスト消費量に比例し、それ以降は指数関数的に減少する。

(この時点 τ のことを消費量寄与変化点と呼ぶことにする。)

いま、年次 y での一人当たりのアスベスト年間消費量を $c(y)$ とすると、この仮定3の下において、式(1)より年次 t での中皮腫罹患率は、下記のように現される。

$$f(t) \propto \int_{1920}^t c(y) (t-y)^{k-1} e^{-\frac{k}{\mu}(t-y) - \beta(y-\tau)} dy \\ \square \sum_{y=1920}^t c(y) (t-y)^{k-1} e^{-\frac{k}{\mu}(t-y) - \beta(y-\tau)}. \quad (2)$$

ただし、 $z_+ = (z + |z|)/2$ である。したがって、中皮腫死亡率は、式(2)の右辺を $h(t|k, \mu, \tau, \beta)$ とすると、中皮腫罹患率は、比例定数 ζ を用いて、 $\zeta h(t|k, \mu, \tau, \beta)$ と現される。いま、総人口と中皮腫死亡者数のデータ $\{(n_y, m_y), y=1980, \dots\}$ および母数 (k, μ, τ, β) の値が与えられているときの比例定数 ζ の最尤推定値は、

$$\hat{\zeta}(k, \mu, \tau, \beta) = \sum m_y / \sum n_y h(y|k, \mu, \tau, \beta) \quad (3)$$

と表現される。この結果を用いることで、 ζ を局外母数として、 (k, μ, τ, β) に対する最尤推定値を求めることができる。

C. 結果

[未知母数の推定結果]

アスベスト消費量と中皮腫死亡の双方について、十分な情報量を持つデータが得られた国に関して、先節のモデルを用いたデータ解析を行った。対象となった国は、Austria, France, Italy, Japan, Netherlands, Spain, UK, および US の9カ国である。事前解析として、ガンマ分布の形状母数 k の最適化を試行した。

k の値の下限を3.0, 上限を10.0として国毎に個別に最適化させて解析した(解析1)結果を表1に示す。 β 値は、どの国も20を超える値(∞ とみなされる)が推定された。なお、消費量寄与変化点 τ の値は、下限を1940(年)、上限を1990(年)とし、男女共通としている。表1に示されているように、 k に関する推定値は国によって、3.0から10.0までかなり分散が大きいことが示

表1. 国別の母数の推定結果

Country	k	μ (M)	μ (F)	τ
Austria	3.2	300.0	49.5	1959
France	4.5	97.6	70.7	1952
Italy	3.0	215.8	98.2	1964
Japan	10.0	150.2	49.5	1970
Netherlands	5.0	300.0	113.3	1940
Spain	4.2	300.0	82.8	1940
UK	10.0	62.3	56.7	1956
US	10.0	57.0	52.3	1948

表 2 a. 国別の母数の推定結果 (k=3)

Country	μ (M)	μ (F)	τ
Austria	300.0	45.9	1962
France	116.7	68.0	1965
Italy	215.8	98.2	1964
Japan	300.0	300	1950
Netherlands	300.0	76.0	1965
Spain	300.0	52.4	1965
UK	112.2	70.5	1979
US	43.6	34.0	1980

表 2d. 国別の母数の推定結果 (k=6)

Country	μ (M)	μ (F)	τ
Austria	94.8	45.8	1958
France	96.1	75.7	1940
Italy	128.8	98.0	1940
Japan	300.0	300	1970
Netherlands	182.8	98.7	1964
Spain	139.5	73.8	1940
UK	65.5	55.5	1966
US	45.0	39.6	1966

表 2 b. 国別の母数の推定結果 (k=4)

Country	μ (M)	μ (F)	τ
Austria	181.3	52.0	1956
France	100.0	69.2	1956
Italy	152.7	94.6	1956
Japan	300.0	300.0	1950
Netherlands	300.0	94.0	1951
Spain	300.0	76.4	1951
UK	80.8	60.9	1973
US	41.5	34.3	1976

表 2 e. 国別の母数の推定結果 (k=7)

Country	μ (M)	μ (F)	τ
Austria	111.5	63.4	1940
France	86.1	71.2	1940
Italy	110.2	89.4	1940
Japan	300.0	128.2	1972
Netherlands	142.3	90.3	1940
Spain	117.2	71.2	1940
UK	62.3	54.2	1964
US	48.4	43.3	1960

表 2 c. 国別の母数の推定結果 (k=5)

Country	μ (M)	μ (F)	τ
Austria	118.2	48.7	1957
France	97.9	73.3	1947
Italy	140.5	98.6	1947
Japan	300.0	300	1974
Netherlands	300.0	113.7	1940
Spain	190.2	77.9	1940
UK	69.1	56.1	1970
US	41.0	35.1	1973

表 2f. 国別の母数の推定結果 (k=8)

Country	μ (M)	μ (F)	τ
Austria	76.4	42.5	1940
France	79.9	68.2	1965
Italy	99.5	83.8	1940
Japan	300.0	58.4	1978
Netherlands	122.1	84.9	1940
Spain	83.2	49.0	1960
UK	61.9	54.9	1961
US	51.4	46.5	1955

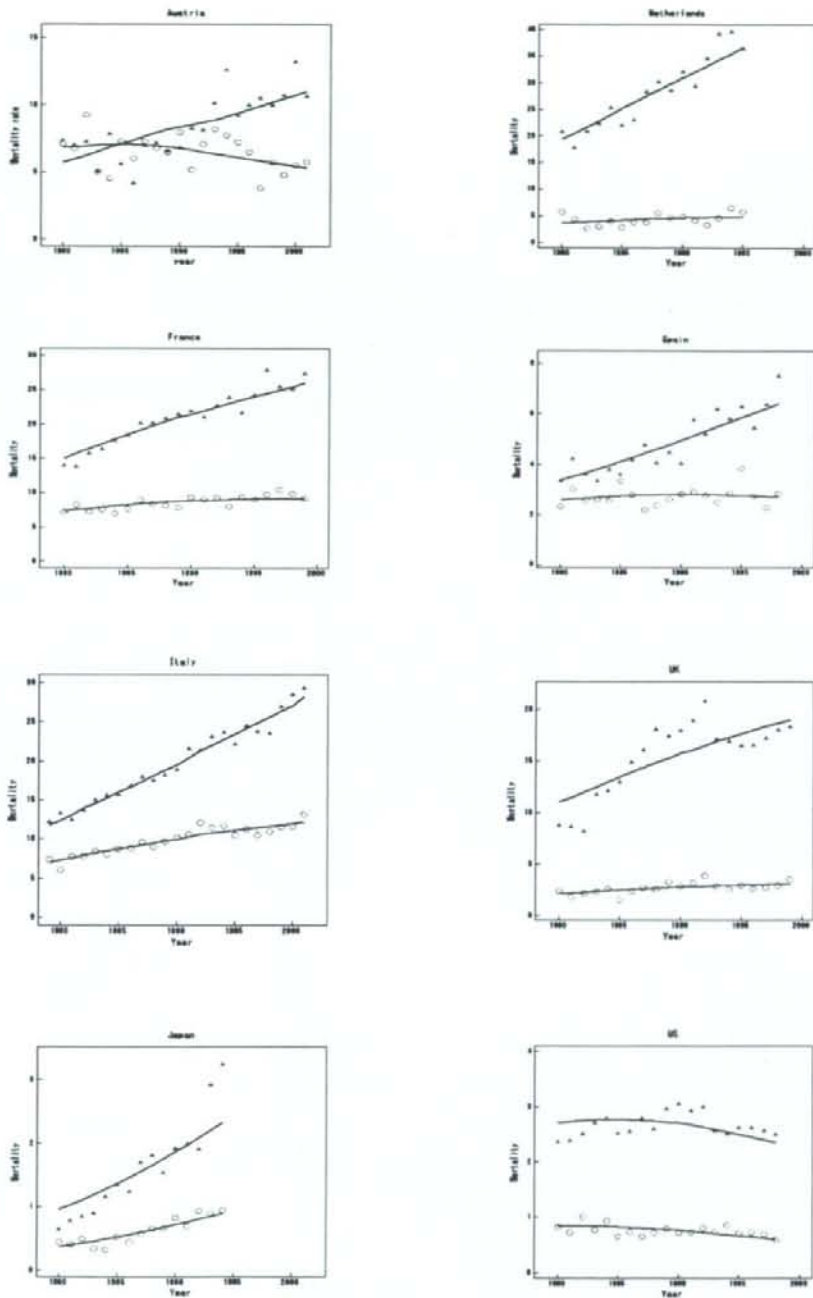


図 2. 国別性別中皮腫死亡率の年次変動の観測値とモデルによる予測値

唆された。また、位置母数である μ の推定値もかなりばらついており、Netherlands と Spain に関しては 300(年)となっており、推定値を求める際の上限值に達するものとなった。それらの原因としてデータの持つ情報量に比してモデルが複雑すぎることによることも考えられたので、未知母数の個数を減じてモデルを簡約化し、推定値の安定化を図るとともに解析結果に対する解釈を容易にすることを試みた。そこで、 k の値を各国共通の整数値、 $\beta=60$ (各国共通)、 τ の値は、下限が 1940(年)、上限が 1990(年)として解析 2 を行った。その結果を表 2a~表 2f 示す。

解析 2 では、解析 1 に比べて、より安定した推定結果が得られたが、位置母数 μ の値は k 値の大小にかかわらず 男女ともかなり大きく、男性で 40(年)以上、女性でも 30(年)以上の値が推定された。その値は、どの国においても男性の方が女性よりも大きい値となっていた。かなりの場合において、 μ の推定値は 100(年)前後かそれを超えるものとなっており、実質科学的に解釈が困難なものとなっている。また、 τ の値も推定の際に設定していた下限値の 1940(年)に一致するものやそれに近いかなり昔の年代が推定された。その値が 1970(年)以降のものは、Japan ($k=6,7,8$ としたとき) および US ($k=3,4,5$ としたとき)のみであった。なお、日本の場合は推定値への収束が不安定で不完全であった。

[モデルの適合度]

前述した未知母数の推定結果に基づいて、表 2c ($k=5$ 、ただし、 $\beta=60.0$ は各国の男女に関して共通の値) に示されている推

定値を用いて、モデルによる中皮腫死亡率の理論値を式(2)の右辺の値と式(3)で定められる $\hat{\zeta}$ の値の積により求め、1980年以降の観察死亡率の年次変動とともに重ね描きを行った。図 2 にその結果を示す。青い実線が男性の、赤い実線が女性に関して当てはめられた理論値を示している。この期間における男性の中皮腫死亡率の増加傾向や女性の場合の増加率の減少傾向などの特徴については理論曲線によってもほぼ問題なく再現されている。

D. 考察

今回の解析では、アスベスト消費量の年次変動と中皮腫死亡率の経年的変動のズレとして、数十年以上の予想を超える長い時間が推定されたが、この結果に対して、そのまま曝露時点から罹患(死亡)時点までの所要時間と解釈して良いかどうか疑問は残る。その背景として、今回の解析では「母集団での曝露が均一であること」という仮定を暗黙の前提としているからである。現実には、「極少数の高曝露者が母集団中に混在して、その人々が高い頻度で中皮腫死亡に至っている」と想像される。解析結果の男女差もそれで説明できるのかもしれない。今後、アスベスト曝露に関して不均一母集団の仮定の下で統計モデルを再構築し、再解析を行う必要がある。ただし、現段階では、死亡データが ICD9 によるものしか使用困難なために、複雑なモデルによる解析を実行するにはデータの情報量が十分でない。そのためにも、ICD10 データの蓄積および ICD9 データとの整合性のある校正処理が重要であると思われる。

3. リスク・コミュニケーション手法の確立と実践

—石綿リスク・コミュニケーション・マニュアルの
基礎的整備に関する研究—

名取 雄司