

I . 総括研究報告

木材粉じんによる発がんに関する最近の文献調査

研究代表者 堀江 正知

産業医科大学 産業生態科学研究所 産業保健管理学研究室 教授

権守 直紀¹、川波 祥子²、堀江 正知³

¹産業医科大学産業生態科学研究所産業保健管理学研究室 大学院生、

²同学内講師、³同教授

研究要旨

木材粉じんによる発がんに関する最近の文献を調査した。国際がん研究機関(IARC)が木材粉じんの発がん性に関する2009年までの文献を体系的に整理した結果を2012年にMonographs100cとして公表し、木材粉じんへの曝露による鼻腔・副鼻腔・鼻咽頭がんをGroup 1に分類した後も、国際学術誌に関連分野の原著論文やメタ分析が公表されていた。鼻腔、副鼻腔、鼻咽頭のがんについては、IARCと同様に有意に相関するという結論であった。また、肺がんについて盛んに研究が実施されており、その結果は有意ではないとする論文が多いが、有意と結論づけているメタ分析もあった。

A . 研究目的

木材粉じんによる発がんに関する最近の文献を調査することを目的とした。木IARCは、1981年に、木工家具製造業への就業による鼻腔腺がんをGroup 1に分類し、大工・建具業への就業による鼻腔腺がんとHodgkin病をGroup 2Bに分類した。次に、1995年に、業種ではなく木材粉じんへの曝露による鼻腔・副鼻腔腺がんをGroup 1に分類した。そして、2012年に、再度、見直しを行って、扁平上皮がんを含めて、鼻腔・副鼻腔・鼻咽頭がんをGroup 1に分類した。その後も木材粉じんへの曝露による鼻腔がん、副鼻腔がん鼻咽頭がんによる死亡と有意な関連を示す研究が欧米を中心に蓄積されてい

る。そこで、本研究は、最近の木材粉じんの健康影響に係る国内外の文献を収集して、取りまとめることにした。

B . 研究方法

木材粉じんによる発がん性については、IARCのワーキンググループが2009年までの文献をレビューしており、2012年にIARC Monographs 100cとして改訂版を発表しており、その要点をまとめた。次に、2009年以降の文献をPubMedで検索した。検索式は(wood AND dust) AND (neoplasms OR carcinogens OR cancer)とした。検索期間は2009年1月1日から2015年12月8日とした。この方法により抽出された文献を研究者で点検し、疫

学研究の成果を掲載している英文の原著又はメタ分析を抽出した。さらに、メタ分析に引用されている疫学研究についても点検して、PubMed で検索されていなかった文献を追加した。これらの内容を取りまとめた。

C . 研究結果

1 IARC Monographs 100c, 2012 の要約

木材粉じんと副鼻腔がんとの間には一貫した強力なエビデンスが確認されている。組織像を特定した症例対照研究においては、副鼻腔腺がんと木材粉じん曝露の関係に非常に大きなリスクの増大が観察された。また、症例シリーズでは腺がんの症例の多くが木工職人に見られた。木材粉じんが鼻咽頭がんを引き起こすという弱いエビデンスもある。このことは、木材粉じん曝露の程度と強い関連が観察されたコホート研究のプール解析によって支持されている。交絡因子としてホルムアルデヒド曝露が懸念されたが、木材粉じんとは逆相関であった。一方、咽頭、喉頭および肺についても弱いエビデンスがあったが、コホート研究において支持されなかった。研究の多くは、労働者が曝露した樹種もしくは曝露が主に硬材であったか軟材であったかについては報告していなかった。副鼻腔がんと硬材粉じん曝露の関連には強力なエビデンスがあるが、軟材ではリスクの増加は硬材と比較して小さく、主に扁平上皮がんに関連したものであった。これらの結果、木材粉じんの発がん性に関してはヒトにおける十分なエビデンスがあり、木材粉じん

は鼻腔と副鼻腔および鼻咽頭のがんの原因となると結論づけた。

2 PubMed 等による近年の文献検索

文献検索の結果 86 件が検索された。その中から除外するものとして、言語が英語以外であるもの、症例シリーズや発症機序に関するもの等を除外し、メタ分析で引用されていた原著 11 編を追加した結果、メタ分析 4 編及び原著 25 編を抽出した(図 1、表 1)。このうちメタ分析 4 編と原著 5 編の疫学研究の合計 9 編について以下に概要を示す。

(1) メタ分析 (Paget-Bailly S, 2012)

職業曝露と喉頭がんのメタ分析を行った。PubMed を使用して文献検索し、期間は 1980-2010 年、言語はフランス語と英語以外は除外した。最終的に 99 文献を分析した。木材粉じんの項目については 22 文献を対象に分析した。曝露評価を低曝露群と高曝露群の 2 段階にした。木材粉じんの高曝露群においてメタ分析で RR0.95 (0.80-1.14) であった。異質性は $I^2=48.8\%$ と中等度であり、公表バイアスも明らかには認めなかった。

(2) メタ分析 (Binazzi A, 2015)

職業曝露と鼻腔がんのメタ分析を行った。データベースは PubMed、Google Scholar、Scopus で 1968-2013 年の文献を収集した。1360 文献が対象となり、最終的には 28 件の文献を分析した。症例対照研究のメタ分析は RR5.91(4.31-8.11) と有意だったが、 $I^2=90.4$ と異質性も高かった。腺がんでは RR29.43(16.46-52.61)、 $I^2=80.3$ であった。コホート研究のメタ分析は RR1.61(1.10-2.37) と報告した。

(3) メタ分析 (Alonso M, 2015)

1957-2013 年の期間で MEDLINE (PubMed) を用いて木材粉塵の職業曝露とがんの関係をシステマティックレビューした。114 文献をレビューし、鼻腔がんが 22 文献、肺がんは 11 文献、その他のがんは 9 文献をレビューした。鼻腔腺がんのメタ分析は 4 文献で行い OR10.28 (5.92-17.85) と有意であったが、 $I^2=85\%$ と異質性も高かった。

(4) メタ分析 (Hancock DG, 2015)

木材粉じん曝露と肺がんのメタ分析を行った。データベースは CINAHL, EMBASE, Google Scholar, JSTOR, MEDLINE, PubMed, ScienceDirect, Web of Science, Wiley Online Library を使用した。期間は 2014 年 6 月までとし、言語は英語と中国語を使用して、15057 文献に当たった。その中には IARC モノグラフも入っており、参考文献もレビューした。最終的に 85 件でメタ分析を行った。木材粉じん曝露で RR1.25(1.11-1.41) と有意であったが、異質性も高かった ($I^2=82.1\%$)。主に軟材を扱う北欧では RR0.63(0.39-0.99) とリスクが有意に低下したが、その他の地域 (軟材と硬材の混合) では RR1.34(1.19-1.5) とリスクは上昇し、 $I^2=69.2\%$ と異質性も高かった。木材粉じん関連職業でも RR1.15(1.07-1.23) と有意であったが異質性も非常に高かった。

(5) 疫学研究 (Ekburanawat W, 2010)

2007 ~ 2008 年でバンコクの国立がん研究所において鼻咽頭がんの症例対照研究を実施した。症例は 327 例集めた。対照は病院対照で、性別、年齢、居住地を適合させ 327 例集めた。曝露は面談し職

歴から評価した。喫煙と教育で調整し OR1.63 (1.02-2.61) と有意であった。しかし症例者の 90%以上が EBV の感染が認められたが、EBV の調整はしていなかった。

(6) 疫学研究 (Santibanez M, 2015)

1995-1999 年スペイン南東で、胃がんの症例対照研究が行われた。症例は 399 例集まり、対照は病院対照で年齢、性別、居住地を適合させ 455 例集めた。曝露の評価は面談で職歴等を質問し職業曝露マトリックスで評価した。OR は教育、たばこ、飲酒、食事で調整した。胃がんは OR2.00(0.98-4.10) と有意ではなかったが、びまん型胃がんは OR3.05 (1.11-8.32) と有意な結果であった。

(7) 疫学研究 (Langevin SM, 2013)

1999-2003 年と 2006-2011 年にアメリカで鼻咽頭がんを除く頭頸部扁平上皮がんの症例対照研究が行われた。症例は 951 例集まり、対照は住民対照で年齢 (± 3 歳)、性別、居住地を適合させ 1193 例集まった。曝露の評価は質問票による職歴で評価された。OR は年齢、性別、人種、たばこ、酒、教育、HPV16 で調整した。喉頭がんは OR1.4 (1.0-2.2) と有意ではなかった。また咽頭がん OR0.9 (0.7-1.2)、頭頸部がん OR1.0 (0.8-1.2) も有意な結果は出なかった。

(8) 疫学研究 (Lacourt A, 2013)

2000-2004 年、INTERPHONE study として 7 か国 (オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、イスラエル、ニュージーランド、イギリス) による脳における glioma の症例対照研究が行われた。症例は 1800 例集まり、対照は住民対照で年

年齢、性別（5歳以内）、センターで適合させ、5160例が集まった。曝露の評価は面談による職業曝露マトリックスで評価された。ORは年齢、教育、国際標準職業分類（ISCO）、アトピー、回答者で調整した。木材粉じん曝露はOR1.1（0.8-1.5）であり、有意でなかった。

(9)疫学研究 (Vallieres E, 2015)

1996-2001年、カナダのモントリオールで肺がんの症例対照研究を行った。症例は736例集まり、対照は住民対照で、年齢、性別、居住区で適合させ894例集まった。曝露は面談による職歴等で評価した。ORは年齢、言語、教育、収入、たばこ、回答者、アスベスト、排気ガス、ホルムアルデヒド、カドミウム、クロニウム、ニッケル、シリカで調整した。曝露ありはOR1.1（0.9-1.5）であった。また、ある程度以上の曝露（仕事の週5%以上で5年間以上の中高濃度の曝露）においてはOR1.7（1.1-2.7）と有意な結果であると報告した。

D . 考察

IARCは木材粉じんの項目を改訂し、新たに鼻咽頭がんを追加した。今までは交絡因子のホルムアルデヒド曝露が懸念されていたが、木材粉じん曝露とは逆相関することを確認した。副鼻腔がんにおいては以前からがんとの関係を認めているが、最近は木の種類特に硬材や軟材の違いによるがんの組織像の関係性についての研究がされており、軟材と扁平上皮がんの関係性も小さいものの認められていた。また、咽頭、喉頭、肺の部位に関して実施された症例対照研究では木材粉じ

んとのエビデンスがでてきているが、コホート研究において支持されなかったために明らかな関係性は認められなかったと結論づけていた。今後は、木の種類や組織像、また咽頭、喉頭、肺などの部位における新たな研究が待たれるとしている。

2009年以降の文献調査では、IARC Monographs 100c を支持していた。Hancock DGらが行った肺がんのメタアナリシスは有意な結果ではあったが、一部に逆向きに有意となる研究が含まれているなど異質性が高いために信頼性は低かった。

木材粉じんの曝露に関しては、症例対照研究やコホート研究において定性的又は職業曝露マトリックスを用いて半定量的に行われることが多く、定量的に評価している研究は見当たらなかった。木材粉じんによる発がんリスクを推定するには、定量的な曝露の結果とがんの発生との関連性について評価した研究が必要と考えた。

E . 結論

木材粉じんへの長期間の曝露歴を有する労働者を対象とした発がんに関する質の高い疫学研究からは、鼻腔がん、副鼻腔がん、鼻咽頭がんとの関連性があると考えられた。特に、硬材（hard wood）による曝露であること及び腺がんであることが強い関連性を示していた。喉頭がん、肺がんについては有意な関連性を指摘する研究もあるが結果のばらつきが大きくなり一定の結論は得られないと考えた。

F . 健康危険情報

なし

表、平成 28 年 5 月 26 日

H . 知的財産権の出願・登録情報

なし

G . 研究発表

第 89 回日本産業衛生学会ポスター発

PubMedデータベースの検索
wood x dust x (neoplasms/ carcinogens/ cancer)
x (2009年1月1日 ~ 2015年12月8日)

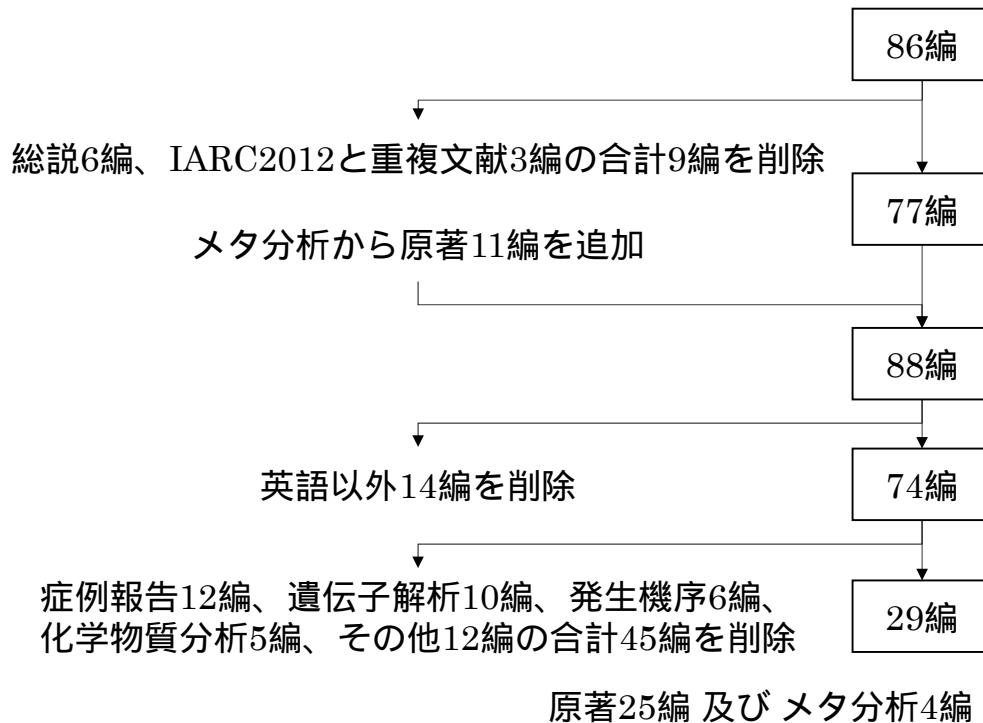


図1 木材粉じんと発がんに関する最近の文献検索の方法

表 1 木材粉じんと発がんに関する最近の文献検索結果

メタ分析 (4 編)

1. Paget-Bailly S, Cyr D, Luce D. Occupational exposures and cancer of the larynx-systematic review and meta-analysis. *J Occup Environ Med.* 2012 Jan;54(1):71-84.
2. Binazzi A, Ferrante P, Marinaccio A. Occupational exposure and sinonasal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2015 Feb 13;15:49.
3. Alonso-Sardón M, Chamorro AJ, Hernández-García I, et al. Association between Occupational Exposure to Wood Dust and Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 Jul 20;10(7):e0133024.
4. Hancock DG, Langley ME, Chia KL, et al. Wood dust exposure and lung cancer risk: a meta-analysis. *Occup Environ Med.* 2015 Dec;72(12):889-98.

PubMed からの抽出 (14 編)

鼻腔・鼻咽頭がん

1. d'Errico A, Pasian S, Baratti A, et al. A case-control study on occupational risk factors for sino-nasal cancer. *Occup Environ Med.* 2009 Jul;66(7):448-55.
2. Ekburanawat W, Ekpanyaskul C, Brennan P, et al. Evaluation of non-viral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in Thailand: results from a case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11(4):929-32.
3. Mayr SI, Hafizovic K, Waldfahrer F, et al. Characterization of initial clinical symptoms and risk factors for sinonasal adenocarcinomas: results of a case-control study. *Int Arch Occup Environ Health.* 2010 Aug;83(6):631-8.
4. Greiser EM, Greiser KH, Ahrens W, et al. Risk factors for nasal malignancies in German men: the South-German Nasal cancer study. *BMC Cancer.* 2012 Nov 6;12:506.
5. Ekpanyaskul C, Sangrajrang S, Ekburanawat W, et al. Semi-quantitative exposure assessment of occupational exposure to wood dust and nasopharyngeal cancer risk. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(10):4339-45.

鼻腔・鼻咽頭・肺がん

6. 鼻 Siew SS, Kauppinen T, Kyyrönen P, et al. Occupational exposure to wood dust and formaldehyde and risk of nasal, nasopharyngeal, and lung cancer among Finnish men. *Cancer Manag Res.* 2012;4:223-32.
7. Smailyte G. Cancer incidence among workers exposed to softwood dust in Lithuania. *Occup Environ Med.* 2012 Jun;69(6):449-51.

頭頸部がん

8. Langevin SM, McClean MD, Michaud DS, et al. Occupational dust exposure and head and neck squamous cell carcinoma risk in a population-based case-control study conducted in the greater Boston area. *Cancer Med.* 2013 Dec;2(6):978-86.

肺がん

9. Bhatti P, Newcomer L, Onstad L, et al. Wood dust exposure and risk of lung cancer. *Occup Environ Med.* 2011 Aug;68(8):599-604.

10. Ferreccio C, Yuan Y, Calle J, et al. Arsenic, tobacco smoke, and occupation: associations of multiple agents with lung and bladder cancer. *Epidemiology.* 2013 Nov;24(6):898-905.

11. Luqman M, Javed MM, Daud S, et al. Risk factors for lung cancer in the Pakistani population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(7):3035-9.

12. Vallières E, Pintos J, Parent ME, et al. Occupational exposure to wood dust and risk of lung cancer in two population-based case-control studies in Montreal, Canada. *Environ Health.* 2015 Jan 7;14:1.

脳腫瘍

13. Lacourt A, Cardis E, Pintos J, et al. INTEROCC case-control study: lack of association between glioma tumors and occupational exposure to selected combustion products, dusts and other chemical agents. *BMC Public Health.* 2013 Apr 12;13:340.

胃がん

14. Santibañez M, Alguacil J, de la Hera MG, et al.; PANESOES Study Group. Occupational exposures and risk of stomach cancer by histological type. *Occup Environ Med.* 2012 Apr;69(4):268-75.

メタ分析からの抽出 (19 編)

鼻腔・鼻咽頭がん

1. d'Errico A, Pasian S, Baratti A, et al. A case-control study on occupational risk factors for sino-nasal cancer. *Occup Environ Med.* 2009 Jul;66(7):448-55.

2. Mayr SI, Hafizovic K, Waldfahrer F, et al. Characterization of initial clinical symptoms and risk factors for sinonasal adenocarcinomas: results of a case-control study. *Int Arch Occup Environ Health.* 2010 Aug;83(6):631-8.

3. Greiser EM, Greiser KH, Ahrens W, et al. Risk factors for nasal malignancies in German men: the South-German Nasal cancer study. *BMC Cancer.* 2012 Nov 6;12:506.

鼻腔・鼻咽頭・肺がん

4. Siew SS, Kauppinen T, Kyyrönen P, et al. Occupational exposure to wood dust and formaldehyde and risk of nasal, nasopharyngeal, and lung cancer among Finnish men. *Cancer Manag Res.* 2012;4:223-32.

5. Smailyte G. Cancer incidence among workers exposed to softwood dust in Lithuania. *Occup Environ Med.* 2012 Jun;69(6):449-51.

肺がん

6. MacArthur AC, Le ND, Fang R, et al. Identification of occupational cancer risk in British Columbia: a population-based case-control study of 2,998 lung cancers by histopathological subtype. *Am J Ind Med.* 2009 Mar;52(3):221-32..

7. Rake C, Gilham C, Hatch J, et al. Occupational, domestic and environmental mesothelioma risks in the British population: a case-control study. *Br J Cancer.* 2009 Apr 7;100(7):1175-83.

8. Hosseini M, Naghan PA, Karimi S, et al. Environmental risk factors for lung cancer in Iran: a case-control study. *Int J Epidemiol.* 2009 Aug;38(4):989-96.

9. Pronk A, Coble J, Ji BT, et al. Occupational risk of lung cancer among lifetime non-smoking women in Shanghai, China. *Occup Environ Med.* 2009 Oct;66(10):672-8.

10. Brenner DR, Hung RJ, Tsao MS, et al. Lung cancer risk in never-smokers: a population-based case-control study of epidemiologic risk factors. *BMC Cancer.* 2010 Jun 14;10:285.

11. Corbin M, McLean D, Mannetje A', et al. Lung cancer and occupation: A New Zealand cancer registry-based case-control study. *Am J Ind Med.* 2011 Feb;54(2):89-101.

12. Bhatti P, Newcomer L, Onstad L, et al. Wood dust exposure and risk of lung cancer. *Occup Environ Med.* 2011 Aug;68(8):599-604.

13. Ganesh B, Sushama S, Monika S, et al. A case-control study of risk factors for lung cancer in Mumbai, India. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(2):357-62.

14. Guida F, Papadopoulos A, Menvielle G, et al. Risk of lung cancer and occupational history: results of a French population-based case-control study, the ICARE study. *J Occup Environ Med.* 2011 Sep;53(9):1068-77.

15. Calvert GM, Luckhaupt S, Lee SJ, et al. Lung cancer risk among construction workers in California, 1988-2007. *Am J Ind Med.* 2012 May;55(5):412-22.

16. Tse LA, Yu IT, Qiu H, et al. Occupational risks and lung cancer burden for Chinese men: a population-based case-referent study. *Cancer Causes Control.* 2012 Jan;23(1):121-31.

17. Peters S, Kromhout H, Olsson AC, et al. Occupational exposure to organic dust increases lung cancer risk in the general population. *Thorax*. 2012 Feb;67(2):111-6..
18. Ferreccio C, Yuan Y, Calle J, et al. Arsenic, tobacco smoke, and occupation: associations of multiple agents with lung and bladder cancer. *Epidemiology*. 2013 Nov;24(6): 898-905.
19. Luqman M, Javed MM, Daud S, et al. Risk factors for lung cancer in the Pakistani population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(7):3035-9.

: PubMed からの抽出とメタ分析からの抽出で重複した文献