

平成 27 年度医学研究助成 報告書

平成 30 年 6 月 22 日

公益財団法人中国労働衛生協会
理事長 宮田 明 殿

1. 申請者

氏 名	三橋 利晴		
ふりがな	みつはし としはる	年齢 (38)	
所属機関	岡山大学病院 新医療研究開発センター		
所在地	〒 700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町2-5-1		
役 職	助教		
電話番号	086	— 235	— 7173
E-mail	mitsuh-t@cc.okayama-u.ac.jp		

2. 共同研究者

氏 名	所 属 機 関	役 職	研究分担事項
共同研究者なし			

3. 研究主題名

平成25年に新たに健康障害防止措置が義務づけられた特定化学物質の労働者への健康影響；健康診断結果を用いた後向きコホート研究

4. 研究成果

研究成果1

貴協会から提供を受けた健診データを元に、呼吸器に関する自覚症状の出現をアウトカムとして、インジウム曝露の影響を検討しました。統計モデルとしてAndersen-Gillモデルを採用し、非曝露群を基準とした曝露群のハザード比(HR)とその95%信頼区間(CI)を算出しました。粗解析におけるHRは1.69 (95%CI 1.16-2.45)であり、交絡要因を調整したモデルではHR 1.64 (95%CI 1.06-2.56)でした。以上のことから、インジウム曝露では、呼吸器に関する自覚症状のHRは統計学的有意に1.6倍以上であると推定されました。

産業衛生学雑誌58巻臨増の該当箇所(別添1)および発表スライド(別添2)を添付しております。

研究成果2

2016年5月の日本産業衛生学会総会での発表を踏まえて、他の特化物についても検討する必要が指摘されました。そのため、新たにコバルトを用いた解析を実施しました。貴協会から提供を受けた健診データを元に、皮膚および呼吸器に関する自覚症状の出現をアウトカムとして、コバルト曝露の影響を検討しました。統計モデルとしてAndersen-Gillモデルを採用し、非曝露群を基準とした曝露群のハザード比(HR)とその95%信頼区間(CI)を計算しました。皮膚関連の自覚症状では、粗解析ではHR 1.13 (95%CI 0.79-1.61)であり、交絡要因を調整したモデルではHR 1.14 (95%CI 0.79-1.65)でした。呼吸器関連の自覚症状は、1.14 (95%CI 0.81-1.61)であり、交絡要因を調整したモデルではHR 1.00 (95%CI 0.70-1.44)でした。以上のことから、コバルト曝露では皮膚および呼吸器に関する自覚症状のHRは曝露群・非曝露群の統計学的有意な差はありませんでした。

産業衛生学雑誌59巻臨増の該当箇所(別添3)および発表スライド(別添4)を添付しております。

研究成果3

2度の日本産業衛生学会総会の発表を踏まえて、エチルベンゼンについても検討する必要が指摘されました。そのためデータを再解析しました。貴協会から提供を受けた健診データを元に、尿蛋白所見の出現をアウトカムとして、エチルベンゼン曝露の影響を検討しました。統計モデルはこれまでと同様にAndersen-Gillモデルを採用し、曝露群のハザード比(HR)とその95%信頼区間(CI)を算出しました。合わせて、アウトカムを二値として取扱い、CHAIDモデルを採用し、決定木分析を行いました。粗解析でのHRは1.66 (95%CI 1.51-1.82)であり、交絡要因を調整したモデルではHR 1.68 (95%CI 1.52-1.85)でした。また、決定木分析では、ノードの分岐に喫煙・年齢・エチルベンゼンが選択されました。以上のことから、エチルベンゼン曝露では、尿検査所見の出現のHRは統計学的有意に1.6倍以上であると推定されました。この結果は決定木分析の結果からも裏付けられました。

日本公衆衛生学会総会抄録集76回の該当箇所(別添5)および発表スライド(別添6)を添付しております。また、欧州CERNが管理するZenodoに英語版プレゼンテーションを公開しています。

まとめ

これらの3つの学会での口頭発表の結果から、平成25年に新たに健康障害防止措置が義務づけられた特定化学物質について、コバルト以外については、依然として曝露者への症状発現が高いことが明らかにできました。

また、いずれの発表におきましても、「作業員や作業環境におけるの特化物の曝露濃度・作業環境濃度はどうであったか?」という質問を頂きました。健診データの二次利用による研究であるため、推定不可能であり、本研究の限界点である旨を回答しています。第76回日本公衆衛生学会では、Andersen-GillモデルよりもPWPモデルがより合致するのではないか?との指摘も頂き、論文作成にあたり再解析の必要性も検討しています。

5. 研究報告（当協会からの助成に関わる口頭発表、紙上発表等）

口頭発表

2016年5月

第89回 日本産業衛生学会総会（福島県）

演題名：インジウム曝露による呼吸器に関する自覚症状への影響；後向きコホート研究
産業衛生学雑誌 (1341-0725)58巻臨増 Page283(2016.05)

2017年5月

第90回 日本産業衛生学会総会（東京都）

演題名：コバルト業務従事による皮膚・呼吸器に関する自覚症状への影響；後向きコホート研究
産業衛生学雑誌 (1341-0725)59巻臨増 Page350 (2017.05)

2017年11月

第76回 日本公衆衛生学会総会（鹿児島県）

演題名：エチルベンゼン業務従事による尿検査有所見への影響 後向きコホート研究
日本公衆衛生学会総会抄録集 (1347-8060)76回 Page284(2017.10)

口頭発表の抄録集や発表資料は別添1～6として添付しております。

その他の発表

Mitsuhashi, Toshiharu. (2018, June). Hazard of proteinuria in workers who handle ethylbenzene : the Retrospective cohort study. Zenodo. <http://doi.org/10.5281/zenodo.1296038>

今後の予定

現在、投稿する雑誌をオープンジャーナルPeerJに選定し、原稿準備を進めている最中です。受理されましたら、再度連絡させていただきます。

F-3-25

若年日本人女性の足部寸法と安全靴の適合性の検討

後藤 可奈子^{1), 2)}、阿部 薫²⁾、笹本 嘉朝²⁾、
北澤 友子²⁾、松原 千裕²⁾

¹⁾三菱化学株式会社、²⁾新潟医療福祉大学大学院 医療福祉学
研究科

【緒言】厚生労働省と労働災害防止団体は、休業4日以上の死傷災害で最も件数が多い「転倒災害」を減少させるため、平成27年1月20日から12月31日までを取組期間として、「STOP! 転倒災害プロジェクト2015」が全国で推進された。この実施要領には「作業内容に適した防滑靴やプロテクター等の着用推進」が示され、厚生労働省が配布した同パンフレットには「正しい靴の選び方」として、1.靴の屈曲性、2.靴の重量、3.靴の重量バランス、4.つま先部の高さ、5.靴底と耐滑性のバランスが指導されている。

安全靴はJIS T 8101に規格や耐久試験基準が示されているが、サイズは一般靴用のJIS S 5037が適用される。これには足長と足囲・足幅が規定されており、23.0EEなどと表記される。安全靴は堅牢性や各種耐久性が優先されているが、一般靴のように足部と靴の適合性や履き心地に関して追及されているとは言い難い。普及度の高い安全靴メーカー数社のサイズは、足長に対して足囲・足幅のバリエーションがなく、例えばEEEの1種類のみといった現状にある。若年日本人女性(20代前半)の足型寸法の変遷に関する研究によれば、直近30年間に於いて靴の足長サイズで23.0cm、足囲・足幅サイズはEの出現頻度が最も高いとしている。しかし約10年毎の調査経過によれば、より幅の狭いDサイズの出現頻度が高まってきている。

そこで本研究は若年日本人女性の足型寸法と、普及度の高い安全靴メーカーが製造販売している女性用安全靴の足長サイズと足囲・足幅サイズを調査し、その適合性についての検討することを目的とした。

【方法】対象は20歳前後の若年日本人女性85名(19±1.6歳)計170足を対象とした。Foot Gaugeを用いて足長・足幅を計測し、メジャーを用いて足囲を計測した。肢位は開眼立位で両足部内側縁間を10cm開脚させ、前方の1点を注視させた。安全靴の寸法に関しては、普及度の高い安全靴メーカーが製造販売している女性用安全靴の足長サイズと足囲・足幅サイズを計測した。

【結果】足部寸法に関しては、日本工業規格の靴サイズ表(JIS S 5037-1998)による足囲・足幅の度数分布表で表したところEが最も多く、足長平均は23.06cmであった。安全靴の寸法調査の結果、EEEが最も多かった。

【考察】足部寸法と靴の不適合がもたらす影響は多くの先行研究で指摘されているところであるが、特に歩行運動効率の低下による疲労の増大、トゥクリアランラズ不良によるつまずきや転倒の起因となる労働災害、靴内部形状を誘因とする外反母趾や扁平足などの足部変形の増悪など、枚挙にいとまがない。安全靴がEEEを中心としたラインナップになっているのは「大は小を兼ねる」的思考であることは容易に想像できるが、足部との適合性は著しく不良であることが示唆された。

【まとめ】労働安全衛生の面から、また靴人間工学の面からも足部と安全靴の適合性の問題は喫緊の課題としてクローズアップされるべき問題であり、今後、適合性と安全性の両立を具現化するための研究を展開していく予定である。

H-1-01

インジウム曝露による呼吸器に関する自覚症状への影響：後向きコホート研究

三橋 利晴

岡山大学病院 新医療研究開発センター

【目的】インジウム(In)は、薄型ディスプレイ等の透明電極材料であり、使用量が近年増加している。In曝露による発がん性や間質性肺炎などの呼吸器への影響は既に研究報告がなされており、現行の特定化学物質障害予防規則(平成25年1月1日施行・適応)では、In化合物に対する規制や特殊健康診断の実施が定められている。しかし、自覚症状の出現については、十分に検討されていない。本研究では、呼吸器に関する自覚症状の出現をアウトカムとして、In曝露の影響を検討する。

【方法】本研究は、ある健診機関において平成25年1月1日～平成27年6月30日にIn特殊健診を実施している事業場の健診データ(In特殊健診がない者のデータも含む)の提供を受けた。1人対象者が複数回の健診受診しているため、健診による観察が個人にネストされているとしてデータを取り扱った。一般健診と同時にIn特殊健診受診している場合および一般健診受診前後半年以内にIn特殊健診を受診した場合を「曝露あり」と定義した。一般健診の問診票にて呼吸器に関する自覚症状(声のかれ異物感、咳や痰が続く、動悸息切れ)のいずれかが「ある」と回答した場合、「アウトカムあり」と定義した。本研究でのアウトカムは、同一対象者が複数回発生する可能性がある。そのため、統計モデルはAnderson-Gillモデル(multiple failure survival analysis)を採用し、非曝露群を基準とした曝露群のハザード比(HR)とその95%信頼区間(CI)を算出した。なお、モデルにおいて各観察における観察開始日は前回健診受診日とした。ただし、対象期間内の初回健診では直前の4月1日または10月1日を観察開始日とした。観察終了日は各観察の健診受診日とした。

【結果】提供を受けたデータは22事業場、3161人(延べ健診回数7758件)であった。そのうち、(1)期間中に呼吸器疾患の既往や治療がある者、(2)アウトカム評価が出来ない健診、(3)観察開始時点でアウトカムがある健診を除外し、最終的に22事業所(100%)、2516人(79.6%)、6033件の健診(77.8%)を解析に用いた。総リスク期間は2562.8人年であり、アウトカムは162件発生していた。生存分析の粗解析モデルでは曝露群のHRは1.69(95%CI 1.16-2.45)であり、交絡要因を調整したモデルではHR 1.64(95%CI 1.06-2.56)であった。

【考察】本研究で、In非曝露を基準にしたIn曝露における呼吸器に関する自覚症状のハザード比を1.6倍以上と推定した。この結果は呼吸器疾患の発症前から自覚症状が出やすい可能性を示唆する。本研究の強みは健診データを用いているためサンプルサイズが大きい点やAnderson-Gillモデルを用いることにより健診実施時点で曝露やアウトカムの変化にも関わらず、多くの観察を解析に加えることが出来た点である。一方で、本研究は次のような4点の限界がある。まず、アウトカムが主観的であるため、誤分類の可能性がある。次に、自覚症状出現時点では測定出来ないため、健診時点で代替している点である。さらに、それぞれの事業場内で相関があることが考えられるため、マルチレベル解析等でその影響を考慮する必要がある。4点目として、観察期間途中の変化は無いと仮定してモデル化しているが、実際には変化しうるため、モデルとは合致していない点がある。今後は、より客観的なアウトカムを用い、より現実に合致した解析方法で研究を行う必要がある。

口

演

インジウム曝露による呼吸器に関する 自覚症状への影響 ；後向きコホート研究

32 Slides



新医療研究開発センター 三橋利晴

mitsuh-t@cc.okayama-u.ac.jp

第89回日本産業衛生学会 COI 開示

演題番号 : H-1-01
演題名 : インジウム曝露による呼吸器に関する自覚症状への影響；後向きコホート研究
筆頭演者名 : 三橋利晴

私が発表する今回の演題について開示すべきCOIはありません。
本研究は公益財団法人中国労働衛生協会による助成を受けています。



背景・目的

2

インジウム（化学記号In）は、薄型ディスプレイ等の透明電極材料である。

そのため、使用量が増加している。



背景・目的

3

Inによる**発がん性**や**間質性肺炎**などの呼吸器への影響は既に研究報告がなされている。

特定化学物質障害予防規則では、In化合物に対する規制や特殊健康診断の実施が定められている。



背景・目的

4

しかし、発病前の**自覚症状の出現**については、検討されていない。



背景・目的

5

本研究では、**呼吸器に関する自覚症状**の出現をアウトカムとして、In曝露の影響を検討する。



方法：データ収集

6

ある健診機関において
H25.1/1～H27.6/30に
In特殊健診実施の事業場の
健診データの提供を受けた。

※ In特殊健診がない者も含む。



方法：曝露の定義

7

一般健診と**同時にまたは前後180日以内にIn特殊健診受診**している場合を受診した場合を**In曝露あり**と定義した。



方法：アウトカムの定義

8

一般健診の間診票で**呼吸器に関する自覚症状**※の1つ以上で「ある」と回答した場合、**アウトカムあり**と定義した。

※ 声のかれ異物感・咳や痰が続く・動悸息切れの3項目



方法：データ構造

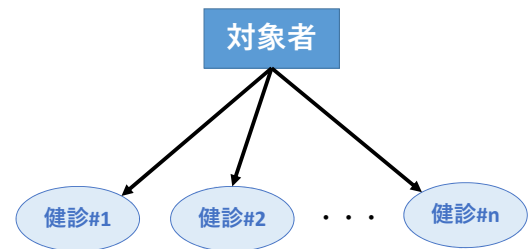
9

対象期間中に**対象者が複数回の健診受診している**ため、健診による観察が個人にネストされているとしてデータを取り扱った。



ネスト構造

10



方法：解析方法

11

アウトカムは、同一対象者で複数回発生する可能性がある。

Anderson-Gillモデルを用いて、曝露群のハザード比と95%信頼区間(CI)を算出した。



方法：解析

12

各観察における観察開始日は**前回健診受診日**とした。

ただし、対象期間内の初回健診では直前の4月1日または10月1日を観察開始日とした。

観察終了日は各観察の**健診受診日**とした。



方法：解析

13

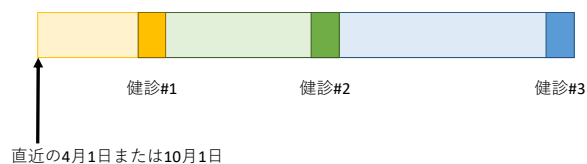
前回健診日にアウトカムがある場合は、**population at risk**に加えない。



具体例

14

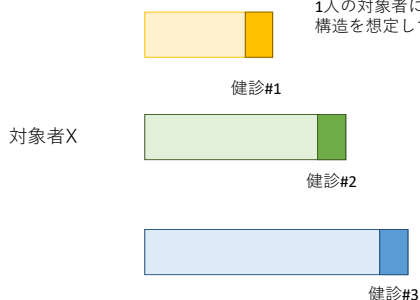
対象者Xの健診受診歴(2013/1/1~2015/6/30)



具体例

15

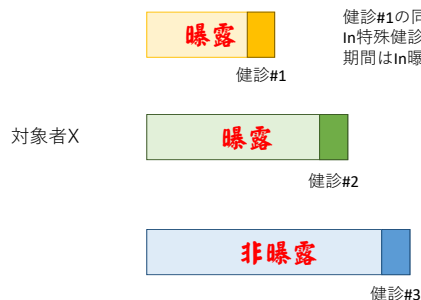
薄い色がリスク下期間、濃い色が健診。
1人の対象者に健診がネストされている構造を想定している。



具体例

16

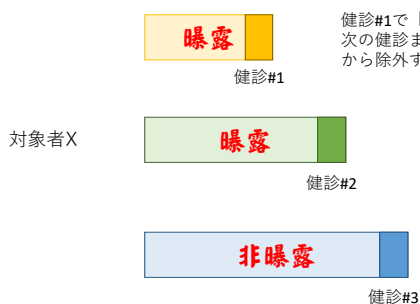
健診#1の同時または前後180日以内にIn特殊健診の受診歴があれば、黄色の期間はIn曝露ありの期間と定義する。



具体例

17

健診#1で「アウトカムあり」の場合、次の健診までの期間はリスク下期間から除外する。



結果

18

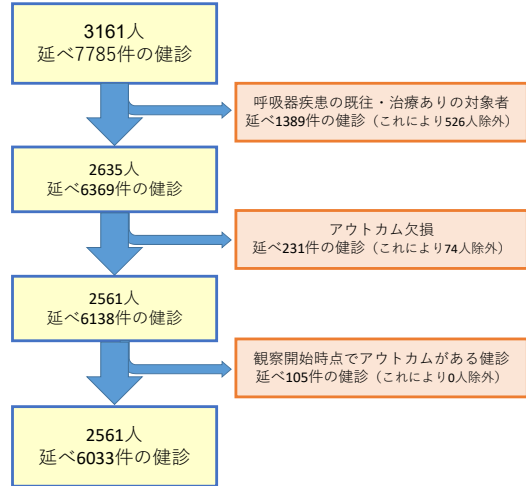
提供を受けたデータは22事業場、3161人、延べ健診回数7758件であった。



結果

19

(1)期間中に呼吸器疾患の既往や治療がある者,(2)アウトカム評価が出来ない健診,(3)観察開始時点でアウトカムがある健診を除外し、最終的に22事業所(100%)、2561人(79.6%)、6033件の健診(77.8%)を解析に用いた。



20

20



結果：記述統計

21

		インジウム曝露	
		あり(412人)	なし(2149人)
性別	男性	347 (84.2%)	1746 (81.2%)
	女性	65 (6.8%)	403 (7.9%)
年齢	平均±SD	35.24±7.64	35.79±8.45
喫煙	なし	175 (42.5%)	1055 (49.1%)
	現在喫煙	180 (43.7%)	796 (37.0%)
	以前喫煙	57 (13.8%)	298 (13.9%)
現業務：粉じん	あり	49 (11.9%)	40 (1.9%)
	なし	363 (88.1%)	2109 (98.1%)
業務歴：粉じん	あり	51 (12.4%)	13 (0.6%)
	なし	361 (87.6%)	2136 (99.4%)



結果：AGモデル

22

総観察人年は**2562.8人年**であり、アウトカム発生は**162件**だった。



結果：AGモデル

23

	粗解析モデル		調整モデル	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
インジウム曝露あり	1.69 (1.16-2.45)	0.006	1.64 (1.06-2.56)	0.027
女性 (vs 男性)			1.59 (1.03-2.45)	0.035
年齢 (5歳ごと)			0.87 (0.79-0.95)	0.003
現在喫煙 (vs 喫煙なし)			1.72 (1.22-2.43)	0.002
以前喫煙 (vs 喫煙なし)			1.20 (0.72-2.01)	0.492
現業務：粉じんあり			1.00 (0.57-1.76)	0.998
業務歴：粉じんあり			1.20 (0.65-2.24)	0.558



結果：AGモデル

24

粗解析モデルでは曝露群のHRは**1.69** (95%CI 1.16-2.45)で、調整モデルでは**1.64** (95%CI 1.06-2.56)であった



考察：結果の解釈

25

非曝露を基準にした曝露における
**呼吸器に関する自覚症状のHRは
1.6倍以上**と推定した。
呼吸器疾患の**発症前から自覚症状
が出やすい**可能性を示唆する。



考察：研究の強み

26

#1. 健診データを用いているため
サンプルサイズが大きい。
#2. AGモデルを用いたことにより
健診実施時点ごとの**曝露やアウト
カムの変化にも関わらず、多くの
観察を解析に加えることが出来た。**



考察：研究の限界

27

#1. **アウトカムが主観的**であるた
め、因果の逆転や誤分類の可能性
がある。



考察：研究の限界

28

#2. 曝露やアウトカムについて、
変化時点では測定出来ないため、
健診時点の測定で代替している点。



考察：研究の限界

29

#3. それぞれの**事業場内で相関**が
あることが考えられる点。



結語

30

本研究には種々の限界点があるが、
インジウム曝露により疾病発症前
に呼吸器に関する自覚症状が多く
なる可能性を示唆した。



今後の研究では、情報バイアスが
少ないアウトカムを用い、より現
実に合致した解析方法で研究を行
う必要がある。

014-04

コバルト業務従事による皮膚・呼吸器に関する自覚症状への影響：後向きコホート研究

三橋 利晴

岡山大学病院 新医療研究開発センター

【目的】

コバルトおよびその無機化合物 (Co) は、リチウムイオン電池の電極材料や磁性材料として用いられており、使用量が近年増加している。Co 曝露による発がん性は IARC 区分 2A/2B であるが、健康影響はそれだけでなく、接触皮膚炎や気管支喘息への影響も既に研究報告がなされている。そのため、特定化学物質障害予防規則（平成 25 年 1 月 1 日施行・適応）では、Co に対する規制や特殊健康診断の実施が定められている。しかし、疾病に至る前の自覚症状の出現については、十分に検討されていない。本研究では、皮膚および呼吸器に関する自覚症状の出現をアウトカムとして、Co 取扱い業務従事の影響を検討した。

【方法】

本研究は、ある健診機関において平成 25 年 1 月 1 日～平成 27 年 12 月 31 日に Co 特殊健診を実施している事業場の健診データ (Co 特殊健診がない者のデータも含む) の提供を受けた。当該期間に個人が複数回の健診を受診しているため、健診による観察が個人にネストされているとしてデータを取り扱った。一般健診と同時に Co 特殊健診を受診している場合および一般健診受診前後 180 日以内に Co 特殊健診を受診した場合を「曝露あり」と定義した。一般健診の間診票にて皮膚や呼吸器に関する自覚症状が「ある」と回答した場合、それぞれ「皮膚アウトカムあり」「呼吸器アウトカムあり」と定義した。アウトカムは、同一個人で複数回発生する可能性がある。そのため、統計モデルは Andersen-Gill モデルを採用し、非曝露群を基準とした曝露群のハザード比 (HR) とその 95% 信頼区間 (CI) を算出した。

【結果】

提供を受けたデータのうちコバルト使用業務があったのは 41 事業場で、健診受診者総数は 9702 人 (延べ健診回数 32363 件) であった。期間中に皮膚科疾患や呼吸器疾患の既往や治療がある者およびアウトカム評価が出来ない健診を除外した。最終的に皮膚の自覚症状では 29969 件の健診 (92.6%)、呼吸器の自覚症状では 25197 件の健診 (77.8%) を解析に用いた。総リスク人年とアウトカム件数は皮膚で 15813.3 人年・470 件、呼吸器で 13128.8 人年・517 件であった。粗解析モデルでは曝露群の皮膚・呼吸器それぞれの HR は 1.13 (95%CI 0.79-1.61)、1.14 (95%CI 0.81-1.61) であり、交絡要因を調整したモデルでは HR 1.14 (95%CI 0.79-1.65)、1.00 (95%CI 0.70-1.44) であった。

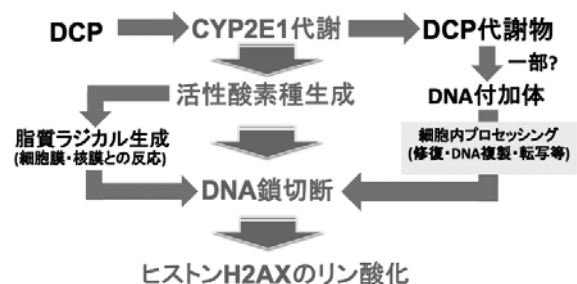
【考察】

これまでの研究報告により Co 曝露によるアレルギー性接触皮膚炎や喘息など発症リスク上昇はよく知られている。しかし、本研究では Co 作業従事における皮膚および呼吸器に関する自覚症状の調整済み HR が統計学的に有意にはならなかった。本研究は健診データを用いているためサンプルサイズが大きい。それに関わらず、有意な結果とならなかったことは実際に曝露効果が無いのか、極めて小さいことを示唆している。一方で、本研究は次のような限界がある。まず、アウトカムが主観的であるため、誤分類の可能性がある。次に、自覚症状出現時点の測定出来ないため、健診時点で代替している点である。今後は、より客観的なアウトカムを適時に測定出来るような前向きコホート研究デザインで研究を行う必要がある。

014-05

 γ -H2AX を指標とした 1,2-ジクロロプロパンの DNA 損傷誘導メカニズムの解明豊岡 達士¹⁾、柳場 由絵¹⁾、須田 恵¹⁾、山口 さち子¹⁾、伊吹 裕子²⁾、王 瑞生¹⁾¹⁾ 独立行政法人 労働者健康安全機構 労働安全衛生総合研究所、²⁾ 静岡県立大学

【目的】 1,2-ジクロロプロパン (DCP) は、我が国のオフセット印刷工場に従業員の胆管がんが多発した事例における主原因物質の一つであると考えられている。国際がん研究機関は当初、DCP の発がん性をグループ 3 (発がん性について分類できない) としていたが、当該事案を契機に見直しをし、2014 年にはグループ 1 (ヒトに対する発がん性が認められる) に再分類された。化学物質による DNA 損傷誘導は、発がんへのファーストステップとして重要であるが、DCP の DNA 損傷性に関する知見は未だ限定的であり、その損傷誘導メカニズムについては全く知見がない。本研究では、近年 DNA 損傷の新規マーカーとして注目されているヒストン H2AX のリン酸化 (γ -H2AX) を指標に、DCP の DNA 損傷性を検討した。加えて、我々の先行研究において、DCP の毒性発現には cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) の関与が重要であることを明らかにしているため、DCP の DNA 損傷誘導メカニズムを CYP2E1 に着目して検討した。【方法】 ヒト肝由来細胞 WRL-68 およびヒト胆管由来細胞 MMNK-1 に DCP (1~10 mM) を作用し、規定時間後 (1~24h) に γ -H2AX の誘導を検出した。また、DNA 損傷誘導メカニズムの解析では、各種 CYP2E1 阻害剤存在下で DCP を作用し、 γ -H2AX の誘導変化、及び、細胞内活性酸素種量の変化等を解析した。【結果】 ヒト肝由来細胞 WRL-68 およびヒト胆管由来細胞 MMNK-1 に DCP を作用したところ両細胞で、作用濃度および作用時間依存的な γ -H2AX 誘導が確認された。なお、本条件では細胞毒性は観察されておらず細胞死に伴う γ -H2AX ではないことを確認している。また、各種 CYP2E1 阻害剤を用いた検討より、DCP による γ -H2AX 誘導は、阻害剤存在下で顕著に抑制された。加えて、DCP の作用により細胞内活性酸素種量が増加したが、この増加は γ -H2AX 誘導と同様に、各種 CYP2E1 阻害剤により抑制された。さらに、抗酸化剤存在下で DCP を作用した場合も γ -H2AX 誘導は抑制された。【考察等】 DCP は培養細胞において、明らかな γ -H2AX 誘導を示すことより DNA 損傷性を有することが明らかとなった。また、各種阻害剤等を用いた検討より、DCP の DNA 損傷性には、CYP2E1 を介した代謝過程で生成される活性酸素種が関与していることが示唆された。一方で、抗酸化剤は DCP の γ -H2AX 誘導を抑制したが、完全抑制ではなかったことより、DCP の代謝活性物質が DNA に付加体を形成し、それが原因で γ -H2AX を誘導した可能性もあると考えられた。



コバルト業務従事による皮膚・呼吸器 に関する自覚症状への影響

: 後向きコホート研究

25 Slides



岡山大学病院
新医療研究開発センター 三橋利晴

mitsuh-t@cc.okayama-u.ac.jp

第90回日本産業衛生学会 COI 開示

演題番号 : O14-04
演題名 : コバルト業務従事による皮膚・呼吸器に関する自覚症状への影響: 後向きコホート研究
筆頭演者名: 三橋利晴

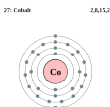
私が発表する今回の演題について開示すべきCOIはありません。
本研究は公益財団法人中国労働衛生協会による助成を受けています。



背景・目的

2

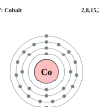
コバルトおよびその無機化合物(Co)は、
リチウムイオン電池の材料として用いられ、
使用量が近年増加している。



背景・目的

3

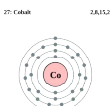
Co曝露の健康影響は発がん性だけでなく、
接触皮膚炎や**気管支喘息**への影響も報
告されている。



背景・目的

4

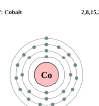
しかし、
発病前の**自覚症状の出現**については、
検討されていない。



背景・目的

5

そこで本研究では、
皮膚・呼吸器に関する自覚症状の出現を
アウトカムとし、Co曝露影響を検討する。



方法：データ収集

6

ある健診機関において
2013年1月1日～2015年6月30日に
Co特殊健診を実施した事業場の
健診データの提供を受けた。

※ Co特殊健診がない者も含む。



方法：曝露の定義

7

一般健診と同時または前後180日以内に
Co特殊健診受診している場合を
Co作業曝露ありと定義した。



方法：アウトカムの定義

8

一般健診の間診票で
「かゆみや発疹」が「ある」と回答
⇒ **皮膚アウトカムあり**と定義。



方法：アウトカムの定義

9

一般健診の間診票で
下記自覚症状※の1つ以上が「ある」と回答
⇒ **呼吸器アウトカムあり**と定義。

※声のかれ異物感、咳や痰が続く、動悸息切れ



方法：データ構造

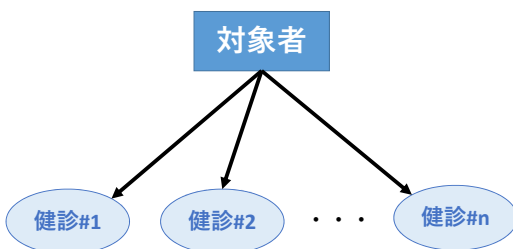
10

期間中に
対象者が複数回の健診受診しているため、
健診による観察が個人にネストされている
としてデータを取り扱った。



方法：データ構造

11



方法：解析方法

12

アウトカムは、同一対象者で複数回発生
する可能性があるため、
Andersen-Gillモデルを用いて、
ハザード比(HR)とその95%信頼区間(CI)
を算出した。



方法：観察開始・終了 13

観察開始は前回健診受診日とした。

ただし、初回健診では直前の4月1日または10月1日とした。

観察終了は各観察の健診受診日とした。



方法：除外条件 14

1. 呼吸器・皮膚疾患の治療がある対象者
2. アウトカム評価が出来ない健診
3. 観察開始時でアウトカムがある健診



結果：提供データ 15

対象事業所	41事業所
対象者数	9,702人
延べ健診回数	32,363回



皮膚・解析データ 16

対象事業所	41事業所 (100%)
対象者数	9,264人 (95.3%)
延べ健診回数	29,969回 (92.6%)
総観察人年	15813.3人年
イベント数	470イベント



皮膚・記述統計 17

		コバルト曝露	
		あり(591人)	なし(8655人)
性別	男性	572 (96.8%)	6875 (79.4%)
年齢	平均±SD	38.22±11.80	37.90±11.23
喫煙	なし	216 (36.5%)	3250 (37.6%)
	現在喫煙	221 (37.4%)	2294 (26.5%)
	以前喫煙	93 (15.7%)	1232 (14.2%)
現業務：有害物	あり	7 (1.2%)	3 (0.0%)
業務歴：有害物	あり	5 (0.8%)	3 (0.0%)



皮膚：AGモデル 18

	粗解析モデル	調整モデル
	HR(95%CI)	HR(95%CI)
コバルト曝露あり	1.13 (0.79-1.61)	1.14 (0.79-1.65)
女性 (vs 男性)		1.55 (1.19-2.00)
年齢 (5歳ごと)		0.99 (0.95-1.04)
現在喫煙 (vs 喫煙なし)		0.90 (0.71-1.14)
以前喫煙 (vs 喫煙なし)		0.80 (0.60-1.06)
現業務：粉じんあり		0.90 (0.36-2.28)
業務歴：粉じんあり		1.35 (0.56-3.28)



呼吸器・解析データ

19

対象事業所	41事業所 (100%)
対象者数	7,840人 (80.8%)
延べ健診回数	25,197回 (77.9%)
総観察人年	13128.8人年
イベント数	517イベント



呼吸器・記述統計

20

		コバルト曝露	
		あり(467人)	なし(7373人)
性別	男性	454 (97.2%)	5856 (79.4%)
年齢	平均±SD	36.62±11.23	36.64±10.79
喫煙	なし	157 (33.6%)	2670 (36.2%)
	現在喫煙	186 (39.8%)	1923 (26.1%)
	以前喫煙	63 (13.5%)	901 (12.2%)
現業務：粉じん	あり	223 (47.8%)	640 (8.7%)
業務歴：粉じん	あり	166 (35.5%)	930 (12.6%)



呼吸器：AGモデル

21

	粗解析モデル	調整モデル
	HR(95%CI)	HR(95%CI)
コバルト曝露あり	1.14 (0.81-1.61)	1.00 (0.70-1.44)
女性 (vs 男性)		1.16 (0.87-1.54)
年齢 (5歳ごと)		0.97 (0.93-1.02)
現在喫煙 (vs 喫煙なし)		1.31 (1.04-1.63)
以前喫煙 (vs 喫煙なし)		1.30 (0.99-1.71)
現業務：粉じんあり		1.17 (0.88-1.56)
業務歴：粉じんあり		0.83 (0.64-1.08)



考察：結果の解釈

22

Co曝露は、**すべての解析**においてHRは信頼区間に1を含む結果であった。
疾患発症前から**自覚症状が出やすい可能性を示唆しなかった。**



考察：研究の強みと限界

23

- サンプルサイズが大きい点。
- AGモデルの解析によるモデル化。
- アウトカムが主観的である。
- 測定タイミングが健診時のみである。
- 事業所内相関をモデル化していない



結論

24

サンプルサイズが大きいのが、有意な結果とならなかった。
自覚症状へのCo曝露影響が無いが、**極めて小さい**ことを示唆する。



同等性を確認する研究を計画している。

客観的なアウトカム
の適時測定や
前向きコホート研究
が必要である。

O-0103-4 不要ながん検診と必要ながん検診 - 日本のがん対策と世界基準の比較 -

瀬川 嘉之
高木学校

【目的】 がん対策推進基本計画案では世界保健機関 WHO を引用し、がん予防を「全てのがんの対策において、最も重要で費用対効果に優れた長期的施策」としている。基本計画と WHO の双方の経緯を調査検討し、がんの罹患者を減らして集団的にも個人的にも悪化を抑える施策の提案につなげたい。

【方法】 基本計画を WHO のプログラムや基準と比較してみる。基本計画では1次予防できるがんのリスク因子として喫煙、飲酒、食事、身体活動、体形、感染を挙げている。WHO は加えて環境汚染、職場の発がん物質、放射線を挙げている。基本計画にこれらが無い理由と WHO が挙げている意図や背景を調べる。

2次予防として基本計画ではがん検診を推進している。WHO は1968年にスクリーニングの国際基準を発表し、2008年には40年間に提案された基準をまとめている。日本のがん検診がこれらの基準に照らしてどうか検討する。

【結果】 日本には、職場だけでなく環境汚染としても対策途上にあるアスベストをはじめ、様々な発がん性化学物質の問題がある。放射線では、世界でも突出して多い医療被ばくや東京電力福島事故の惨害によって急増した環境汚染や職業被ばくがある。放射性物質は2012年、環境基本法における例外規定が削除されている。にもかかわらず基本計画にないのは、がん対策が厚生労働省の管轄で環境省ではないことが関係しているようだ。また、がんを生活習慣病に区分する弊害が顕著に現れている。

スクリーニングにはがんの死亡率を下げる効果がないとする研究は欧米で近年ますます増えている。WHO の基準に照らせば、個別のスクリーニングで死亡率減少に限らない目的とリスク因子の有無や多寡で分ける対象の明確化が重要である。目的も対象もエビデンスからずれている基本計画のがん検診は総じて不要である。

【考察】 がん対策はまず2次予防より1次予防である。WHO の基準にあるように、スクリーニングは1次予防に付随してリスク因子のある対象の全員が公平に受ける機会が得られるよう、登録や手帳を活用した組織的なものとすべきである。コウ素をはじめとする放射性物質による被ばくを受けた子どもを対象とする福島県民健康調査の甲状腺検査はそのモデルになる可能性がある。残念ながら、肝心の目的が不明確でフォローアップに大幅な不備があるために対象者の不満が大きい。

O-0103-5 エチルベンゼン業務従事による尿検査有所見への影響: 後向きコホート研究

三橋 利晴

岡山大学病院新医療研究開発センター

【目的】

エチルベンゼンは、溶剤系塗料に含まれている。発がん性等のため、特定化学物質障害予防規則(平成25年1月1日施行)により規制が追加されている。エチルベンゼンは有機溶剤であるため、曝露によって尿検査での尿蛋白所見が生じるリスクがある。本研究では、エチルベンゼンが特化物に指定され、規制が強化された後に、エチルベンゼン業務従事者が尿検査に与える影響を検討した。

【方法】

本研究は、ある健診機関において平成25年1月1日~平成27年12月31日にエチルベンゼン特殊健診を実施している事業場の健診データの提供を受けた。個人が複数回の健診を受診しているため、健診による観察が個人にネストされているとしてデータを取り扱った。一般健診と同時に特殊健診を受診している場合および一般健診を受診前後180日以内に特殊健診を受診した場合を「曝露あり」と定義した。尿蛋白検査定性で陰性以外を「アウトカムあり」とした。統計モデルは Andersen-Gill モデルを採用し、曝露群のハザード比(HR)とその95%信頼区間(CI)を算出した。交絡の調整には傾向スコアを用いた。さらに、決定木分析(CHAIDモデル)を用いた。

【結果】

解析対象のデータは503事業場で、健診受診者総数は18560人(延べ健診回数50887件)であった。期間中に腎疾患の既往や治療がある者およびアウトカム評価が出来ない健診を除外した。総リスク人年とアウトカム件数は約1009万人年・3557件であった。粗解析モデルでは曝露群のHRは1.66(95%CI 1.51-1.82)であり、交絡要因を調整したモデルではHR 1.56(95%CI 1.35-1.80)であった。同じ変数を用いた決定木分析では、喫煙状況のみによって、3クラスターに分類された。喫煙有りのクラスターで有所見者割合が最多(9.13%)になった。

【考察】

これまでの知見により有機溶剤であるエチルベンゼン曝露は、尿蛋白のリスクであることが分かっている。特化物に指定され、防毒マスクが全面形マスクに変更されるなど、より一層の曝露防止策がとられている。しかし、本研究結果からは依然として曝露がある可能性が示された。ただし、決定木分析では喫煙状況のみが重要な要因であることが示された。本研究は尿蛋白出現時点の測定出来ないため、健診時点で代替している限界点がある。

O-0104-1 放射線業務従事者調査でみられた被ばく線量と生活習慣等との相関(中間集計)

工藤 伸一

公益財団法人放射線影響協会

【背景、目的】 放射線影響協会(以下、放影協)では国の委託により放射線業務従事者を対象とした疫学調査を実施している。過去に一部の対象者に対して行った生活習慣等のアンケート調査からは、放射線被ばく線量の増加と共に現在喫煙者や教育年数が13年未満の者の割合が増加する傾向が見られ、また、これらの変数で調整した場合には放射線リスクを減少させる結果が得られた。放影協では2015年度より新たなアンケート調査を開始しており、2017年度末まで継続することとしている。本発表ではこのアンケートにおける中間集計を報告する。

【方法】 放射線影響協会放射線従事者中央登録センター(以下、中央登録センター)に登録された日本人の放射線業務従事者を対象に、自記式の生活習慣等に関するアンケート調査を2015年から実施している。調査項目は喫煙、飲酒、食事等の生活習慣、職種、健康診断受診歴等とした。

【結果】 集計対象者は、調査対象者となることに同意し2017年2月10日までにアンケート票を返した37,238人である。回答時平均年齢は57.3歳(±14.3)、平均累積被ばく線量は23.5mSvであった。過去の調査と同様、累積被ばく線量の増加と共に現在喫煙者割合、教育年数が13年未満の者の割合が有意に増加する傾向が見られた。新たな調査項目では、習慣的に運動をしない者の割合が累積被ばく線量の増加と共に有意に増加する傾向が見られた。また、野菜をほとんど摂取しない者の割合も累積被ばく線量の増加と共に有意に増加する傾向が見られた。

【結論】 過去の調査と同様、放射線被ばく線量の増加と共に現在喫煙者や教育年数が13年未満の者の割合が増加する傾向が見られ、放射線リスクを検討する際の交絡因子となっている可能性が示唆された。放射線リスクの検討にあたっては、これらの変数で調整する必要があると示唆された。

O-0104-2 IVR(画像下治療)術者における白内障リスクと予防策

今井 信也^{1,2)}、赤羽 学²⁾、今村 知明²⁾

大阪府療養大学保健医療学部¹⁾、奈良県立医科大学公衆衛生学講座²⁾

【はじめに】 国際放射線防護委員会(ICRP)は2011年に、眼の水晶体の等価線量に対して「5年間の平均が20mSv/年、いかなる1年間に於いても50mSv/年を超えないようにすべきである」と示された。この根拠は、最近の疫学調査等の結果を踏まえ、白内障のしきい線量が500mGy程度と考えられることによるものである。医療分野等の従事者の中には、水晶体の年間推定線量が50mSvを超える者がいるため、今後の被ばく軽減に向けた検討が必要と考える。【目的】 本研究は、放射線検査の中で術者の水晶体への被ばく線量が最も高いとされるオーバーテーブル型X線TV装置を用いた内視鏡的逆行性胆管造影(ERCP)における術者の水晶体への被ばく量を測定することで、術者の白内障リスクを推定する。また、水晶体への被ばく軽減方法についても検討する。

【方法】 本研究において、IVR装置には東芝製X線テレビ装置ZEXIA DREX-ZX80、術者の水晶体被ばくの測定には千代田テクノ社製水晶体用線量計「DOSIRIS」を用いた。模擬患者として京都科学社製CT撮影用全身ファントムPBU-60を使用した。模擬術者は頭部のみ京都科学社製頭部CTファントムを使用した。また、被ばく軽減のため放射線防護メガネエタ製PT-99ALも使用した。透視用条件は管電圧106kV、管電流2.3mA、照射野23×23cmで30分間のX線照射を行った。術者立ち位置は、模擬患者の頭部45度方向、照射中心から60cmの位置とした。水晶体の位置は床から160cmの高さとした。【結果】 術者の水晶体の被ばく線量は、左目1.7mSv、右目1.4mSvであった。放射線防護メガネを装着した場合の線量は、左目0.9mSv、右目0.3mSvであり、放射線防護メガネの使用により左目で47%、右目で79%被ばくを低減することができた。【考察】 ERCP時における術者の水晶体の線量は一回あたり1.7mSv程度となる可能性が示された。これはICRPの勧告による20mSv/年間の約12分の1程度の線量に相当し、年間の検査回数が30回以上になると、1年間の限度となる50mSvを超える恐れがあるため、白内障のリスクが懸念される。放射線防護メガネの使用することで水晶体への被ばくは最大79%低減ができたため、IVR術者の積極的な使用が望まれる。

エチルベンゼン業務従事による尿検査 所見への影響

: 後向きコホート研究

27 Slides



新医療研究開発センター 三橋利晴

mitsuh-t@cc.okayama-u.ac.jp

第76回日本公衆衛生学会総会 COI 開示

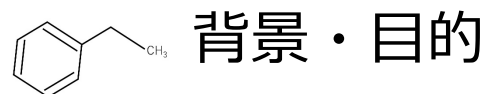
演題番号 : O-0103-05

演題名 : エチルベンゼン業務従事による尿検査所見への影響: 後向きコホート研究

筆頭演者名: 三橋利晴

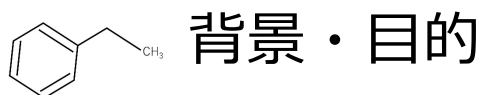
私が発表する今回の演題について開示すべきCOIはありません。
本研究は公益財団法人中国労働衛生協会による助成を受けています。

1



2

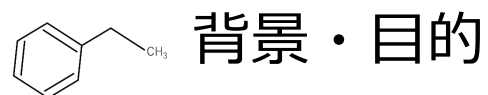
エチルベンゼン(EB)は、**溶剤系塗料**に
含まれ、産業的によく使われている。



3

特定化学物質障害予防規則 (平成25年1月1日施行)

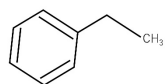
により、**EBに対する規制**が追加された。



4

EB曝露は**発がん性・生殖毒性**など
健康への**悪影響**がある。

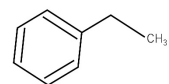
健診では客観的指標の1つとして
尿蛋白所見がある。



背景・目的

5

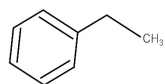
本研究では、**EBが特化物に指定され、規制が強化された後**に、EB曝露が尿蛋白所見の有無に与える影響を検討した。



背景・目的

6

EBの規制強化により、尿蛋白の有所見割合が**EB業務・非従事者と同等程度**になっているのではないか？を明らかにする。



方法：データ収集

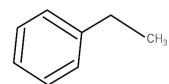
7

ある健診機関において

H25.1/1~H27.6/30に

EB特殊健診実施した事業場の健診データの提供を受けた。

※ EB特殊健診がない者も含む。



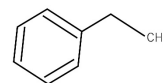
方法：曝露の定義

8

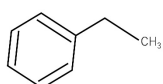
一般健診と**同時または前後180日以内にEB特殊健診受診**している場合を**EB作業従事あり**(EB+)と定義した。

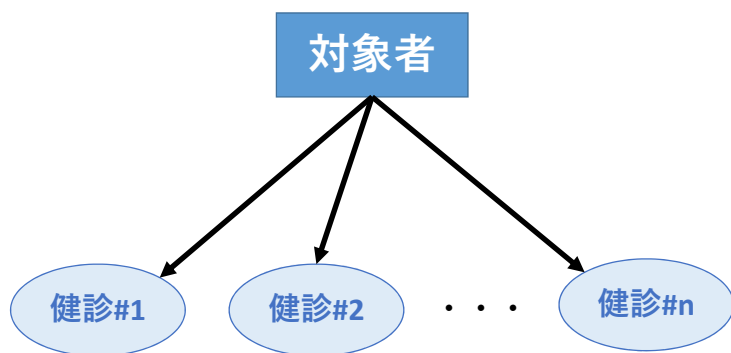
 方法：アウトカムの定義 ⁹

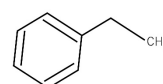
尿蛋白検査定性で陰性以外
⇒ **尿検査所見あり**と定義。

 方法：データ構造 ¹⁰

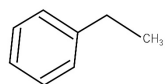
対象期間中に**対象者が複数回の健診受診**。
⇒ 健診による観察が個人にネストされているとしてデータを取り扱った。

 方法：データ構造 ¹¹



 方法：分析からの除外 ¹²

1. 腎疾患の治療歴がある対象者
2. 尿検査結果がない健診
3. 観察開始時でアウトカムがある健診

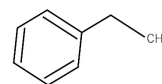


方法：生存分析

13

アウトカムは、同一対象者で複数回発生する可能性がある。

Andersen-Gillモデルを用いて、ハザード比(HR)とその95%信頼区間(CI)を算出した。



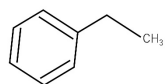
方法：観察期間の定義

14

前回健診受診日を各観察における観察開始日はとした。

ただし、対象期間内の初回健診では直前の4月1日または10月1日を観察開始日とした。

観察終了日は各観察の**健診受診日**とした。



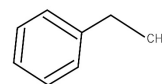
方法：決定木分析

15

アウトカムを二値として取扱い、

CHAIDモデルを採用し、

決定木分析を行った。



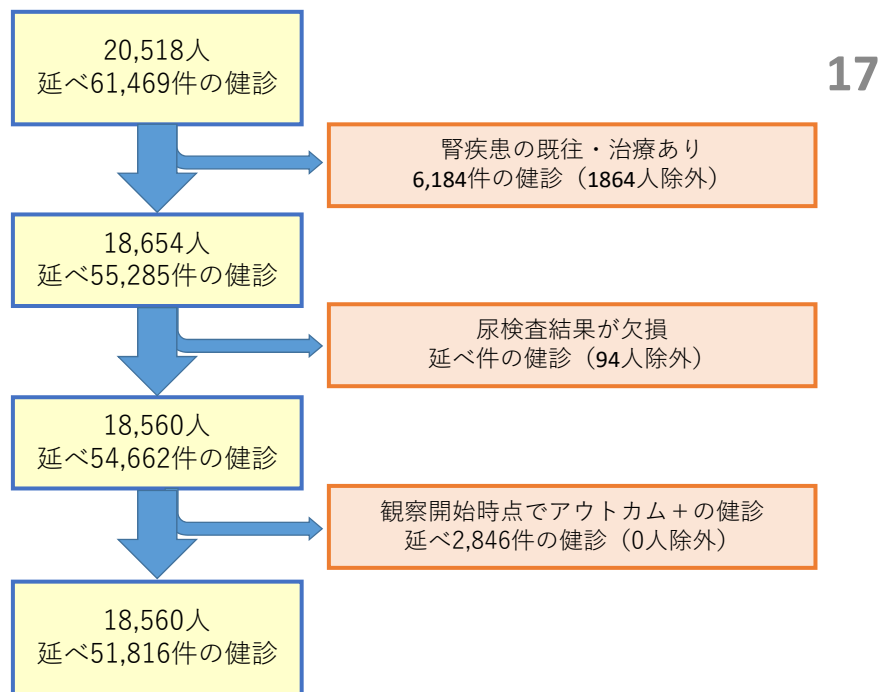
方法：決定木分析

16

データ構造を反映させることが出来ないため、

1健診を1レコードとして取り扱った。

再現性確保のため、**乱数発生シード**を固定した。



18

Cc1ccccc1 結果：分析データ

対象事業所	503事業所
対象者数	18,560人
延べ健診回数	51,816回

19

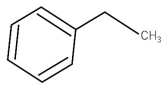
Cc1ccccc1 結果：記述統計

		EB+ 2018人	EB- 16542人
尿蛋白定性検査	陰性以外	205 (10.2%)	1328 (8.03%)
性別	女性	63 (3.12%)	2907 (17.6%)
年齢	平均±SD	38.7±12.1	39.3±12.3
喫煙	現在喫煙	1172 (58.7%)	5565 (38.1%)
	以前喫煙	306 (15.3%)	2683 (18.4%)
現業務：有害物	あり	15 (0.74%)	12 (0.07%)
業務歴：有害物	あり	14 (0.69%)	13 (0.08%)

20

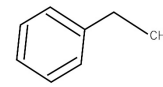
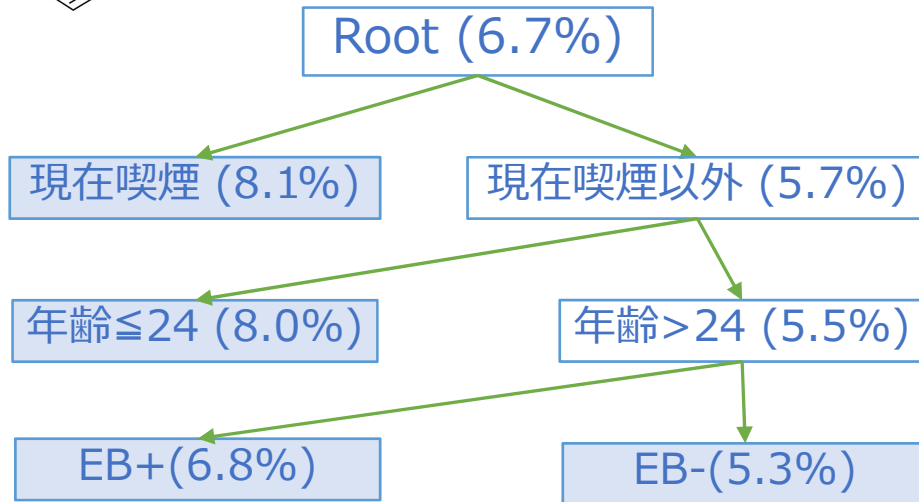
Cc1ccccc1 生存時間分析

	Crude	Adjusted
	HR(95%CI)	HR(95%CI)
EBあり (vs なし)	1.66 (1.51-1.82)	1.68 (1.52-1.85)
女性 (vs 男性)		1.15 (1.03-1.30)
年齢 (5歳ごと)		0.96 (0.95-0.98)
現在喫煙 (vs 喫煙なし)		1.41 (1.29-1.54)
以前喫煙 (vs 喫煙なし)		0.94 (0.84-1.06)
業務歴：有害物取扱い (vs 無)		0.84 (0.14-4.94)
現業務：有害物取扱い (vs 無)		0.57 (0.07-4.46)



結果：決定木CHAID

21

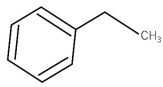


考察：結果の解釈

22

EB作業従事あり群では、
蛋白尿で所見が出現する

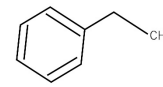
ハザードが有意に高かった。



考察：結果の解釈

23

決定木分析でも、
「EB作業従事あり」は喫煙・年齢と共に、
分岐条件として選択された。



考察：結果の解釈

24

EB作業従事があると、
尿蛋白所見が出現する可能性が高い。

 考察：研究の強みと限界²⁵

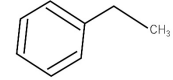
サンプルサイズが大きい。

AGモデルの解析によるモデル化。

曝露濃度が考慮できない。

測定タイミングが健診時のみである。

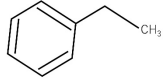
事業所内相関をモデル化していない。

 結論

26

特化物に指定され、表示の厳格化やタンク等内部での全面形マスク使用など、

EB曝露防止策が強化された。

 結論

27

しかし、

尿蛋白所見が多い事から依然として

EB従事者へのEB曝露が

示唆される。