

環境モニタリングとしての地域がん登録の役割

ダイオキシン

山口 直人*

1. ダイオキシンに関する基本的事項

ダイオキシンは、ポリ塩化ジベンゾダイオキシン (PCDD) の総称であり、これにポリ塩化ジベンゾフラン、ポリ塩化ビフェニル (PCB) の異性体の中で扁平構造を持つコプラナー PCB を加えて「ダイオキシン類」と総称される。数多くの同族体の中で 2,3,7,8-TCDD の持つ毒性が最も高いことが知られている。ダイオキシン類の発生源としては、ゴミ焼却による割合が最も高く、一般廃棄物焼却で全体の 80%、産業廃棄物焼却で 10%、計 90% が焼却施設から発生していると考えられている¹⁾。環境庁による推定 (1998 年) によれば、我が国では 1 年間に 5,140~5,300g のダイオキシン類が環境中に排出されていると考えられる¹⁾。世界中で行われた発がん性のリスク評価では除草剤製造工場による産業曝露が問題とされたが、我が国では焼却による発生に比べれば量的には極めて少ない。

日本人の一般的な生活の中で体内に取り込まれるダイオキシン類の 1 日量は、体重 1kg あたり 0.52~3.53pg と推定される¹⁾。食品からの摂取量は 0.26~3.26pg、大気から呼吸器を通じて取り込まれる量は 0.18pg、手に付いた土から経口的に取り込まれる量は 0.084pg、飲料水からは 0.001pg と推定されている。したがって、摂取源としては食品による割合が最も高く、毎日食べる食品の違いによって摂取量に大きな差が生ずる。食品の中では脂肪分の多い魚、肉、

乳製品、卵などに多く含まれる。欧米では肉による摂取が多いのに比較して我が国では魚からの摂取が多いと言われる¹⁾。

ダイオキシン類は体内に取り込まれると次第に肝、脂肪組織に集まり、長期間蓄積する。2,3,7,8-TCDD の生物学的半減期は約 7 年と推定されている。化学物質の耐容 1 日摂取量 (TDI) は暴露量と反応の関係から求められるが、ダイオキシン類は蓄積性が高いために体内負荷量に基づく設定が行われた。すなわち、各種の動物実験の中で最も低い体内負荷量の値は雌性生殖器官の形態異常を示した例を含めて、86ng/kg 前後と推定されることから、この体内負荷量に相当する人の 1 日摂取量を 43.6pg/kg/day と算出し、それに不確実係数 10 を適用して、4pg/kg/day が当面の TDI として策定された²⁾。

2. ダイオキシン類の発がん性のリスク評価

IARC は 1997 年に、2,3,7,8-TCDD が人に発がん性あり (グループ 1) という判定を下した³⁾。動物実験では、2,3,7,8-TCDD を 10ng/kg/day 以上の用量でラットに 2 年間投与し続けると肝腫瘍が発生する。2,3,7,8-TCDD は細胞質にはいるとアシル炭化水素受容体 (Ah リセプタ) と結合して核内に入り、転写因子として遺伝子発現を変化させて毒性を引き起こすと考えられている。2,3,7,8-TCDD 自身には遺伝子障害性 (genotoxicity) がないことから、イニシエータ

*国立がんセンター研究所がん情報研究部 部長

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1 Tel: 03-3542-2511 Fax: 03-3248-1553

でなく、プロモータとしてがん発生を高めると考えられている。一方、疫学研究では、化学工場で職業暴露を受けた人達のコホート研究、産業事故で暴露された一般住民の研究、PCDDの混入した除草剤の散布を行った集団の研究などである。特に暴露レベルの高かった4つの職業コホート研究のデータをプールして解析を行った結果、全がん死亡のSMRは1.4で統計的に有意な結果となった ($p < 0.001$)。また、全がん死亡ではドイツの2つのコホート研究において、暴露レベルとの間に量反応関係が認められたとしている。臓器別に見ると肺がん死亡のSMRは1.4で統計的に有意な増加を示した ($p < 0.01$)。この増加は喫煙では説明できないと判断されている。他に臓器としてかねて問題となっていた非ホジキンリンパ腫、軟部組織肉腫、消化器がんについては意味のある増加は見いだせなかった。疫学研究の総合評価では、人における発がん性に関しては限定的な証拠が得られている (limited evidence) との判断が示された。このように疫学研究において十分な証拠が得られていないにも関わらず、グループ1に分類された根拠としては、Ahリセプタを介したプロモータ作用が動物実験で確認され、しかもAhリセプタは人を含む多くの動物種で進化的に保存されていることによる。

3. ダイオキシン類の発がんリスク評価における地域がん登録の役割

ダイオキシン類の発がん性に関するリスク評価は、疫学研究、動物実験の総合評価によってなされる。上述のIARCによるリスク評価に対しては異論も多く、引き続き疫学研究を進めて行く必要がある。疫学研究において地域がん登録が極めて重要な役割を果たすことは、これまでの多くの研究で示されている通りである。特定のコホートにおけるがん発生の増加を外部比較によって評価する際には、標準人口におけるがん罹患率が必要であり、地域がん登録による推定値が必須である。特に、暴露レベルが

高いと考えられる焼却施設の作業員や化学工場の作業員における発がんリスクを評価する際には死亡率の評価よりも精度の高い罹患率の分析が期待される。一方、がん登録に登録されたがん患者情報を個人レベルで疫学研究に用いる場合には、個人情報保護を徹底した上で地域がん登録データを活用する具体的方法が今後の検討課題である。

4. ダイオキシン類のリスク管理における地域がん登録の役割

ダイオキシン類の発がん性に関するリスク評価での地域がん登録の役割は、上述したように疫学研究を遂行する上での活用である。疫学研究で得られた成果は、対象集団のみならず、ある程度の普遍性を持って社会に適用されることが期待される。

これに対して、ある特定の集団が、ダイオキシン類への暴露によって過剰な発がんリスクに曝されていないかをモニタリングするために、すなわちリスク管理のために地域がん登録を活用できないか、多くの期待が集まっている。もしも過剰リスクが認められる場合には何らかの対策をとって過剰リスクの消失を確認することもリスク管理としては重要である。

発がん性のリスク管理に対する具体的なアプローチとしては以下の2種類が考えられる。第一は、ある地域の住民がダイオキシン類への暴露によって発がんリスクが増加していることが事前に疑われている場合である。例えば、ゴミ焼却施設の周辺住民が、がん罹患の増加を訴えた場合などがこれにあたる。これは「暴露中心のアプローチ」と呼ぶこともできる。これに対して、事前に特にダイオキシン類への暴露増加が疑われているわけではなく、住民の継続的なサーベイランスとして、がん罹患率を観察して、特定の地域の住民に発がんリスクの増加が認められた場合に、原因の究明に着手するという考え方もリスク管理としては成立する。これは「疾病中心のアプローチ」と呼ぶこともで

きょう。

暴露中心のアプローチでは、暴露評価とがん罹患の把握が個人単位でなされるか、集団単位でなされるかによって、調査計画も大きく異なる。暴露と疾病の把握が個人単位でなされる場合は症例対照研究などの手法が適用可能であり、一般の仮説検証型の分析疫学研究に準じたアプローチになるであろう。暴露評価、疾病把握の一方あるいは両方が集団単位でなされる場合にはエコロジカルなアプローチが用いられることになる⁴⁾。

いずれの場合にも問題点としては、ダイオキシン類による発がんリスクの増加が通常は 10～20 年の潜伏期間を経て現れること、リスク増加が職業性暴露のように高度な場合であっても SMR で 1.4 倍程度の弱いリスク上昇しか期待できないことであり、相当に検出感度の高い手法を用いて評価をしないと、僅かなリスク上昇を検出することは極めて困難であろう⁵⁾。

疾病中心のアプローチは、疾病サーベイランスとして位置づけられる。市区町村などの地域別にがん罹患率を算出して、がん発生の地域集積性をモニターする方法が有力である。このようなサーベイランスはダイオキシン類に特定することなく、多くの環境発がんをモニターすることになり、地域集積性が認められた際には探索的に環境問題の寄与の有無が検討されることになる。この場合にも、もちろん、仮にダイオキシン類によって発がんリスクの増加が起こっていたとしても、長い潜伏期間と僅かなリスク上昇のためにダイオキシン類の影響を見出すためには相当に検出感度の高い手法で評価する必要があることは暴露中心のアプローチと同じである。しかも一般住民におけるダイオキシン類の摂取量は食生活によって大きく異なることも既に述べたとおりであるし、ダイオキシン類の体内蓄積が長期間を経て起こることを考え合わせると、ダイオキシン類への暴露によるがん発生が異常な地域集積性として検出することはほとんど不可能である⁵⁾。む

しろ、地域がん登録の役割としては、がんが異常に発生しているのではという地域住民の不安に答えるべく、地域のがん発生に関する客観的で信頼性の高い測定値を提示できることである。

5. まとめ

ダイオキシン類による環境汚染ががん発生を高めているのではないかという住民の不安は極めて大きいものがあり、地域がん登録によりがん罹患率の推定値を算出することがますます重要となりつつある。ただし、これまでの疫学研究の結果から考えて、発がんリスクの増加は、あっても僅かなものであり、がん罹患率の推定は信頼性の高いものである必要がある。環境問題から住民の健康を守ることが行政の重要課題であることを考え合わせると、地域がん登録制度の法制面からの整備が望まれる。

参考文献

- 1) 香山不二雄：環境ホルモンの健康影響．保健婦雑誌．55: 597-602. 1999.
- 2) 木村慎吾：新たなダイオキシンの耐容 1 日摂取量 (TDI) の策定について．かんきょう．24: 36-37. 1999.
- 3) International Agency for Research on Cancer: Polychlorinated dibenzo-para-dioxins and polychlorinated dibenzofurans. IARC Monograph. 69: 335-343. 1997.
- 4) Yamaguchi, N: Role of epidemiology in cancer risk assessment. Rev. Toxicol. 2: 53-58. 1998.
- 5) Yamaguchi N: Uncertainty in risk characterization of weak carcinogens. In: A J Bailar, C Maltoni, J C Bailar III, F Belpoggi, J V Brazier, M Soffritti (eds.): Uncertainty in the risk assessment of environmental and occupational hazards. Annals of New York Academy of Sciences. 895: 338-347. 1999.

Summary

The population-based cancer registry is expected to play an important role in the risk assessment and management of carcinogenicity of dioxins. It plays substantial roles in epidemiological studies assessing the increased cancer risk due to exposures to dioxins by providing cancer incidence data for standard populations, or by providing cancer incidence data for study subjects. For risk management, the cancer registry is an important data source to assess cancer incidence rates in specific

populations, such as residents living in the vicinity of incineration plants. However, taking in account the long latency and an observed small increase in standardized mortality ratio of about 1.4, a study with high sensitivity would be needed to fully evaluate the increased risk. In light of high public concern for dioxins, it is also important to provide the public with the public risk status in relation to dioxins exposure as the risk communication, whether the actual cancer risk has been increased or not.