

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	向田 賢市
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目 Mustard gas exposure and mortality among retired workers at a poisonous gas factory in Japan: a 57-year follow-up cohort study (マスタードガス曝露が死亡原因に及ぼす影響の調査：57年間にわたる大久野島毒ガス工場元従業員の追跡コホート研究)			
論文審査担当者			
主査	教授	武島 幸男	印
審査委員	教授	烏帽子田 彰	
審査委員	教授	長尾 正崇	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>マスタードガス（以下、MG と略記）は 20 世紀において最も広く使用された化学兵器である。しかしながら MG 曝露が長期予後に与える影響については限られた報告しかなく、不明な点も多い。そこで本研究では、MG 曝露と長期死亡率の関連を明らかにすることを目的として、1929 年から 1945 年まで広島県の大久野島にて稼動した毒ガス工場の元従業員を対象に 1952 年から 2009 年までの 57 年間に及ぶ長期間の予後調査を行った。</p> <p>本論文の研究対象は、大久野島毒ガス工場の元従業員のうち、2009 年 12 月 31 日時点での生存転帰が判明した男性 2,392 人と女性 1,226 人である。これは元従業員全体の 53%（男性の 62%、女性の 41%）に当たる。大久野島毒ガス工場の元従業員は、MG の製造に直接従事した A 群、MG 製造に直接携わらなかったが検査や修理などの作業で MG 製造研究室に出入りをした B 群、医療業務や事務に従事し MG 製造研究室には立ち入らなかった C 群と、従事した職種によって 3 群に分類される。当然ながら MG 曝露のリスクは A 群&gt;B 群&gt;C 群の順に高いと推測される。男女別に職種群の内訳を見ると、男性は A 群 694 人、B 群 793 人、C 群 903 人で、女性は A 群 23 人、B 群 85 人、C 群 1,117 人であった。女性元従業員の 9 割以上は MG 曝露のリスクが小さい C 群であったため、結果は主として男性元従業員のものを示す。</p> <p>まず、主要な死因について全国及び広島県の人口を基準とした標準化死亡比（以下、SMR と略記）を計算した。SMR は年齢構成の異なる 2 つの集団において死亡率を比較するための指標であり、対象集団における死亡を、基準となる集団における死亡を 1 とした場合の比率として表す。SMR が有意に高かった死因については、MG 曝露との関連を調べるために、コックス比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った。従業員個々の MG 曝露量を知る方法がないため、代わりに毒ガス工場での職種群と勤務期間を、MG 曝露量を反映する因子として解析に加えた。また交絡因子として喫煙の有無と勤務開始時の年齢も解析に加えた。次にこのコックス比例ハザード分析で得られた職種群のハザード比（HR<sub>x</sub>; x=A,B,C）に勤務期間（ℓ）を掛けることによって、より正確に従業員個々の MG 曝露量を反映する指</p>			

標が得られると考え、これを「大久野島 MG インデックス」と名付けた（大久野島 MG インデックス=HR<sub>x</sub>×ℓ）。この指標によって研究対象を高／中／低インデックス群の3つのサブグループに階層化し、それぞれの累積死亡率をカプラン・マイヤー法によって比較した。

男性元従業員においては、上気道癌（SMR 3.06）、肺癌（SMR 2.01）、胃癌（SMR 1.20）、肝癌（SMR 1.67）そして慢性気管支炎及び肺気腫（SMR 4.84）による死亡率が、全国あるいは広島県男性人口のそれと比較して有意に高かった。女性元従業員においては、胃癌（SMR 1.44）、肝癌（SMR 1.60）そして慢性気管支炎及び肺気腫（SMR 2.29）による死亡率が、全国あるいは広島県女性人口のそれと比較して有意に高かった。

男性元従業員のコックス比例ハザード分析の結果、呼吸器癌（上気道癌及び肺癌）と慢性気管支炎及び肺気腫については、MG 曝露のリスクが大きい職種群ほど（A群>B群>C群）、また勤務期間が長いほど死亡リスクが有意に高まることが示された。胃癌と肝癌については、そのような相関は見られなかった。さらに大久野島 MG インデックスにより研究対象を3つのサブグループに階層化したところ、呼吸器癌と慢性気管支炎及び肺気腫については、大久野島 MG インデックスの高いサブグループほど累積死亡率が高くなることが統計学的な有意差をもって示された。

大久野島毒ガス工場の男性元従業員において、上気道癌、肺癌、胃癌、肝癌、そして慢性気管支炎及び肺気腫による死亡率が、全国あるいは広島県男性人口のそれと比較して有意に高かった。このうち上気道癌、肺癌そして慢性気管支炎及び肺気腫については、死亡と MG 曝露との間に因果関係を認めた。とりわけ慢性気管支炎及び肺気腫による死亡と MG 曝露との因果関係は、過去の研究で示されたことのない新しい知見であった。さらに、職種群のハザード比と勤務期間を掛けた大久野島 MG インデックスが、従業員個々の累積 MG 曝露量を推定するうえで有効な指標となり得ることも示された。

以上の結果から、本論文は、大久野島毒ガス工場の元従業員における長期的な予後を疫学的に明らかにした点で高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。