

原 著

成人気管支喘息の罹病頻度に対する 作業関連要因の寄与の推定

¹⁾昭和大学医学部衛生学公衆衛生学講座（衛生学部門）

²⁾実践女子大学生活科学部食生活科学科

³⁾昭和大学医学部内科学講座（呼吸器アレルギー内科学部門）

加藤 チイ*^{1,2)} 中館 俊夫¹⁾ 相良 博典³⁾

抄録：気管支喘息（以下、喘息）は比較的有病率の高い慢性呼吸器疾患であり、その作業関連性を定量的に推定するために、医療機関の外来患者を対象として症例対照研究を行った。質問票を用いた職業歴調査から、喘息罹病を高めると考えられる作業関連要因として、粉じんやヒューム曝露、有害なガスや蒸気曝露、および車輛排気ガス曝露を示す作業歴の有無を判定し、作業関連要因保有に関するオッズ比と症例群における当該要因保有率を算出した。性および喫煙歴の交絡を調整した後のオッズ比の値は4前後の有意な高値を示し、人口寄与危険割合は10%を上回る値と推定された。これらの推定値の大きさは、喘息の特徴や年齢、居住地等の背景因子により種々細分しても一貫しており、また、欧米の先行研究の結果ともおおむね合致するものであった。喘息は慢性の呼吸器疾患の中では有病率が高く、今後さらに増えると予想される疾患であり、その罹病頻度の約1割強が作業関連要因に関連していると推定されることは、その予防と管理の対策を図る上で、職業上の曝露管理が重要であることを示すものと考えられる。

キーワード：作業関連喘息、作業関連性、人口寄与危険割合

わが国における職業に関連する有害物質への曝露状況は、作業環境管理や作業管理の進展により近年大幅に改善され、それに伴って、職業性の曝露に直接起因する職業性疾患は大きく減少した¹⁾。職業性曝露が直接的な原因として作用して発生する職業病としての気管支喘息（以下喘息）としては、超硬合金などの金属やトルエンジイソシアネートなどの化学物質によるものや、かき打ち作業者のホヤ喘息、米杉、ネズコなどの木材粉、小麦粉等の有機物質によるものなど多くの種類が知られている²⁾が、その頻度は一般に必ずしも高いものではなく、わが国では喘息全体のうち約2%とされている³⁾。

一方、WHO / ILO⁴⁾が指摘するように、職業性の種々の負荷が、職業性以外の要因と協働して疾患を発症させたり、また、職業性以外の原因で発生した既存疾患を増悪させるなどの作業関連疾患については依然として重要な課題である。喘息においても、その病態は可逆性の気流閉塞と気道の過反応性によって特徴付けられることから、職業の場で起こ

る刺激性物質の経気道曝露による非特異的負荷が、既存の喘息の病態を増悪させたり、あるいは発症の一要因として作用する可能性がある。これらの喘息は作業増悪性喘息とも呼ばれ、作業関連性を有する喘息であり、前述の職業性喘息と併せて、職場における作業要因に関連して発生する作業関連性喘息（Work-related asthma, WRA）を構成している。

作業関連性の疾患において、作業要因の寄与の程度を明らかにすることができれば、職業環境の改善がその疾患の予防や社会的コストの削減にどの程度有効かを推定する上で有用であることから、近年欧米ではWRAの頻度や社会に与える負荷に関する報告が盛んに行われている^{5,6)}。しかし、これまでわが国では、比較的最近の舟越らの外来患者を対象とした報告⁷⁾があるのみで、その知見はごく限られている⁸⁾。

本研究は、明確な職業起因性の喘息を除いたWRAの作業関連性、とくに作業に伴う刺激性物質の経気道曝露の可能性を示唆する職業従事歴の有無

*責任著者

が、一般人口集団で見られる喘息の発症や増悪の頻度をどの程度増加させているかについて、疫学的手法を用いて推定することが目的である。

研究方法

本研究は症例対照研究によって、まず作業関連要因保有オッズ比から喘息に対する作業関連要因の相対危険度を推定し、次に症例群中の作業関連要因保有率と相対危険度から、人口寄与危険割合 (Population attributable risk proportion, Population attributable risk percent [PAR%]) を推定した。

1. 対象者

昭和大学医学部第一内科 (当時) 外来にて 2003 年 11 月時点で管理されている喘息患者のうち、職業性の原因物質が特定されているものを除いた患者 (症例群)、および同科外来にて、関節リウマチ、糖尿病、脂質異常症、高血圧症のいずれかにて管理されている患者 (対照群) を対象とした。両群の対象者には、次項以下の情報取得に先立ち、主治医が外来にて、本研究に関する説明文書をもとに説明と協力の依頼を行い、書面による同意を得た。症例群の参加者が 100 名になった時点で参加の依頼を終了し、その時点で対照群の参加者は 52 名となった。

これら全 152 名について、以下の調査による情報の収集と確認、および追跡調査を行った結果、症例群の 4 名と対照群の 3 名では、職業に関連するこれまでの有害物質曝露状況について十分な情報が得られなかったため解析から除外し、残りの症例群 96 名、対照群 49 名の計 145 名を解析対象とした。

2. 喘息に関する情報

まず基本情報として、氏名、性別、生年月日をカルテに記載された内容から主治医が転記した。次に症例群に関して、喘息の病型 (アトピー性かアトピー性以外か)、発症年齢、現在の重症度 (軽症間欠型、軽症持続型、中等症持続型、重症持続型の 4 分類)、現在の治療状況、他のアレルギーの合併、および公害認定 (公害健康被害の補償等に関する法律) の有無について、主治医がカルテに記載された内容から転記した。なお対照群については、同意取得時に喘息の既往がないことを確認した。

3. 作業関連要因保有状況

自己記入式の調査票を作成し、外来受診時に主治医が配布と回収を行って、全対象者について本人か

ら回答を得た。調査項目は、現在の職業 (総務省による日本標準職業分類に準拠) と従事年数、過去からの粉じん・ヒューム曝露作業従事経験 (炭鉱・鉱山、石切場、石の加工・細工、鋳物・陶器工場、木綿・亜麻・大麻の工場、石綿工場、建物解体作業、道路工事などの土木作業、その他について、種類と従事年数)、ガスまたは有害蒸気曝露作業従事経験 (化学工場、塗料・塗装工場、溶接職場、樹脂やプラスチックの工場、ガラス工場、人工繊維工場、酸・アルカリ工場、その他について、種類と従事年数)、職業性の車輛排気ガス曝露作業従事経験 (バス・トラック運転手、バス・トラック整備士、自動車整備士、ディーゼル機関士・整備士、道路料金所徴収員、その他について、種類と従事年数) である。またこれと合わせて、調査票記載内容確認用の連絡先 (住所または電話番号)、交絡要因としての喫煙歴について調査票に含めて情報を得た。

症例群/対照群についてブラインドとして、主治医とは異なる研究担当者が、回収された調査票の記載内容の確認を行い、未回答や矛盾などの不備がある場合は、前述の確認用連絡先に記載がある場合これを利用して、電話による問診、郵送による書面調査により情報の追加、訂正を行った。

4. 解析

まず各対象者の職業歴から、3 種類の作業関連要因の保有について、それぞれ現在もしくは過去の従事履歴があるものを保有あり、ないものを保有なしの 2 通りに分類した。次に症例群と対照群の作業関連要因保有オッズを保有ありの人数対保有なしの人数として計算し、その 2 値からオッズ比を算出し、作業関連要因保有の有無による喘息罹病に関する相対危険 (RR) の推定値とした。その際あらかじめ、現在の年齢、喫煙習慣、居住地など職業歴に関連する可能性がある背景因子について、症例群と対照群における分布をカイ 2 乗検定または Fisher の正確な検定を用いて比較し、必要な場合は交絡因子として調整した値を、ロジスティック回帰分析によって算出した。

次に、一般人口集団での喘息患者集団における作業関連要因保有率 (Pc) の推定値として、本研究で得られた症例群の作業関連要因保有率を用い、PAR% を下記のように算出した。

$$PAR\% = P_c \times \frac{(RR-1)}{RR}$$

$\frac{(RR-1)}{RR}$

RR は寄与危険割合であり、作業関連要因を有する集団における疾病増加の割合を示すことから⁹⁾、これを喘息患者集団における作業関連要因保有者の割合 P_c に乗じることで、PAR% が得られる。

PAR% の推定は、全対象者に加えて、交絡因子として調整を行わなかった背景因子、および症例群の喘息の状況に基づいて限定された一部の対象者についても実施した。

なお、本研究は昭和大学医学部医の倫理委員会にて承認を受けて実施された（承認番号 212 号，2003 年 12 月 24 日付）。

結 果

1. 症例群，対照群における背景因子の分布

解析対象者の職業歴に関連する可能性がある背景因子として、性、現在の年齢、喫煙習慣、現在の居住地、現在の職業の分布を、症例群、対照群別に Table 1 に示した。

性別では、対照群が男女ほぼ同数であるのに対して、症例群では女性が男性の約 1.5 倍で、統計学的には有意ではないものの、若干の差が認められた。年齢では、症例群が対照群に比べてやや若い区分で頻度が高い傾向にあったが、統計学的には有意差は認められなかった。また、症例群と対照群における年齢の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ 53.8 ± 14.2 、 57.0 ± 14.3 であり、平均値に有意な差は認められなかった。

喫煙習慣を、これまで習慣的に喫煙したことがない非喫煙者、以前習慣的に喫煙したことがあるが現在は喫煙しない前喫煙者、および現在習慣的に喫煙する現在喫煙者の 3 区分に分けて比較すると、回答が得られなかった 3 名を除いて、現在喫煙者が症例群では 10% 未満であるのに対して、対照群では約 30% と大きな差が認められ、非喫煙者も症例群のほうが対照群を 15% 程度上回る頻度であり、症例群は対照群に比較して喫煙習慣の頻度が少ない傾向が見られ、統計学的にも有意な差であった。

現在の居住地分布では、研究を実施した医療機関のある東京都品川区と周辺の大田区、目黒区、世田谷区を城南地区としてまとめ、東京 23 区の他の 19

区と都下の郡市部を他の東京地区としてまとめた。また、交通の便からこの医療機関を比較的利用しやすいと考えられる神奈川県の川崎市、横浜市を川崎横浜地区としてまとめ、それ以外の地域からの受診者をその他としてまとめた。城南以外の東京地区、川崎横浜地区の頻度にやや群間の差が見られ、統計学的には有意差ではないものの（Fisher の検定、 $p = 0.07$ ）、城南以外の東京地区の受診者が対照群では少数であり、また、両群ともその他の地区からの受診者はごく少なかった。

職業分布では、調査時点で職業に就いているものが症例群で 52 名 (54.2%)、対照群で 26 名 (53.1%) とほぼ同じ頻度で、そのうちおよそ半数が専門・管理・事務の職に就いていると回答しており、両群間で有意な分布の差は認められなかった。動植物由来する吸入性アレルゲンに曝露する可能性が高いと考えられる農林漁業に就労していると答えたものは症例群の 1 名のみであった。

以上の結果から、職業歴に関連することが明らかで、有意ではないものの 2 群間で若干の分布差を示した性別と、2 群間で有意な分布差を示した喫煙習慣を交絡因子として調整し、他の背景因子については、その値からサブグループに区分した解析を行った。

2. 喘息発症年齢，タイプ，重症度の分布

症例群の喘息発症年齢の分布を、10 歳階級のヒストグラムとして Fig. 1 に示した。分布はおおよそ 2 峰性を示し、10 歳未満が 15 名、全体の約 1/6 を占めて一つのモードを形成し、もう一つの峰は 50 歳代にあった。30、40、50 歳代の 3 区分でおおよそ全体の半数を占めていた。小児期までに発症している喘息のように、職業生活を開始する以前に発症した喘息は職業に起因するとは考えられないので、喘息の発症という観点から厳密に考える場合は、若年発症の患者は症例群から除外する必要がある。しかし、小児期発症の喘息でも、一旦アウトグロウしたものが、成人期以降に作業関連要因の負荷によって再発する、あるいは増悪の頻度や程度が増すという作業関連性も考えられるので、本研究では、25 歳未満の発症者を除いた場合と、全症例を含めた場合の両方の解析を行った。

喘息のタイプでは、96 名のうち 50 名がアトピー体質に伴う喘息であることがカルテに記載されたもの（アトピー性）であり、また重症度は、確定でき

Table 1 Frequency distribution of the subjects by selected background factors in the case and control groups

| Factor/Category | Asthma | Control | p value* |
|----------------------------------|--------|---------|----------|
| | n | n | |
| Gender (M/F) | 38/58 | 24/25 | 0.28 |
| Age (years) <39 | 19 | 9 | 0.61 |
| 40-49 | 16 | 6 | |
| 50-59 | 24 | 10 | |
| 60-69 | 22 | 12 | |
| 70+ | 15 | 12 | |
| Smoking Never | 55 | 20 | 0.004 |
| Former | 32 | 13 | |
| Current | 8 | 14 | |
| Unspecified | 1 | 2 | |
| Residential Area | | | |
| Jonan | 54 | 32 | 0.07 |
| Tokyo other than Jonan | 28 | 6 | |
| Kawasaki/Yokohama | 6 | 7 | |
| Other | 8 | 4 | |
| Current job | | | |
| None | 44 | 23 | 0.720 |
| Professional. | 18 | 6 | |
| Administrative | 3 | 2 | |
| Clerical | 10 | 4 | |
| Retail/Wholesale | 6 | 6 | |
| Manufacturing | 5 | 1 | |
| Safety/Security | 1 | 0 | |
| Logistics | 2 | 0 | |
| Service | 4 | 5 | |
| Agriculture/Forestry/ Fishing | 1 | 0 | |
| Others | 2 | 2 | |

*p value for the difference of frequency distribution between the two groups by chi-square test or Fisher's exact test.

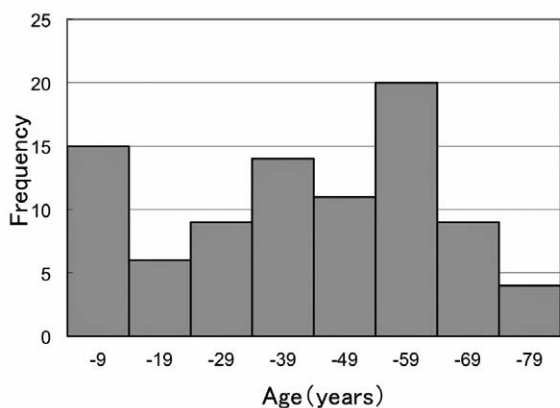


Fig. 1 Frequency distribution of age at onset of asthma in the case subjects

なかった3名を除いて、軽症間欠型、軽症持続型、中等症持続型、および重症持続型の順にそれぞれ、14、38、33、8名であった。そこで以下の解析では、アトピー性かアトピー性以外かで区分した解析、重症度は、軽症間欠型と軽症持続型を合わせて軽症、中等症持続型および重症持続型を合わせて中等症以上と2つに区分した解析を実施した。

3. 作業関連要因保有状況

症例群と対照群の作業関連要因の保有状況をTable 2に示した。症例群では、何らかの粉じん・ヒューム曝露、また有害ガスあるいは蒸気曝露が考えられる職業を経験しているものが、それぞれ

Table 2 Frequency of the subjects with positive job history in relation with possible respiratory exposure to harmful dust, fume, gas, and vapor as well as vehicle exhaust materials among the case and control subjects

| Possible exposure | Asthma | Control |
|----------------------------|-----------|----------|
| | n (%) | n (%) |
| Dust/Fume | 7 (7.3) | 3 (6.1) |
| Gas/Vapor | 10 (10.4) | 0 (0) |
| Vehicle exhaust | 7 (7.3) | 2 (4.1) |
| Any of those above | 19 (19.8) | 5 (10.2) |
| Dust/Fume and/or Gas/Vapor | 14 (14.6) | 3 (6.1) |

7.3%, 10.4%に見られた。一方対照群では、粉じん・ヒュームで6.1%が経験を有していたが、ガス・蒸気では経験があると答えたものはいなかった。車輛運転手や整備士など車輛排気ガスの曝露を受ける可能性がある職業の経験についても、粉じんやガスの場合と同様に、症例群が対照群よりもやや頻度が高い傾向を示した。

3種の職業経験のいずれかをもつものを作業関連要因ありと考えると、症例群では19.8%、対照群では10.2%がそれに該当した。またそのうち、車輛排気ガスを除く粉じん・ヒューム、ガス・蒸気のいずれかに該当する者は、症例群、対照群それぞれ、14.6%、6.1%であった。

4. 作業関連要因オッズ比, PAR%の推定

Table 3に、作業関連要因保有のオッズ比 (OR), 症例群の要因保有率 (Pc), およびこの2つから計算された人口寄与危険割合 (PAR%) を示した。3種類の作業関連要因区分毎では、Table 2に示したように要因保有者の絶対数が少なく、OR推定の精度が低下するので、3区分のうち、曝露が共存する可能性が高い粉じん・ヒューム曝露作業とガス・蒸気曝露作業の少なくとも一方の作業従事歴を保有する場合と、さらに車輛排気ガス曝露作業まで含め3区分のいずれかの作業従事歴を保有する場合の2通りを検討した。前述のように、全解析対象者での解析に加えて、発症年齢や重症度など喘息に関連する要因と、年齢、居住地などの背景因子で限定した一部対象者での解析も合わせて行い、性、喫煙習慣については、ロジスティック回帰分析により調整した

場合の推定も実施した。調整を行わない場合、ORはいずれの場合も1を上回ったものの、統計学的に有意な増加ではなかったが、調整後OR値は増加し、統計学的に有意な区分が見られた。

作業関連要因を粉じん・ヒューム曝露またはガス・蒸気曝露とした場合、全対象者の調整後ORは4を上回る有意な高値となり、PAR%は11.3%となった。背景因子等で区分した一部対象者における解析でも、調整後ORは現在無職の区分を除いて2を大きく上回る値となり、25歳以上で発症した喘息、軽症の喘息、現在有職のものでは有意な増加であった。対応するPAR%はおおむね10%を挟んで5~19%となった。

車輛排気ガスを作業関連要因に含めた場合は、含めない場合に比べて、調整後ORは全体的にごくわずかに低下する傾向にあり、全対象者の調整後ORは3.6となったが、統計学的には同様に有意な高値であり、Pc値が増加する結果、PAR%は14.3%となった。一部対象者における解析も類似した結果となり、現在無職の区分を除いて2を下回ることはなく、粉じん・ヒュームまたはガス・蒸気曝露に限定した場合と同様に、25歳以上で発症した喘息、現在有職の区分に加えて、アトピー性以外の喘息、居住地を城南、川崎・横浜地区に限定した場合で有意な増加を認めた。またPcは車輛排気ガス曝露が含まれるため10~20%前後の値となり、PAR%は一部を除いて10%を超える値を示し、20%を超える場合も見られた。

考 察

喘息の病態は変動性・可逆性の気流閉塞と気道の過反応性が特徴であり、作業環境気中の刺激物質が既存の喘息に影響を及ぼすことが考えられるが、明らかな職業起因性喘息以外の、一般に見られる喘息の作業関連性については最近まで不明の点が多かった。しかし、近年になって欧米では、これらのWRAに対する関心が高まり、英国におけるサーベイランスの結果から、職業性呼吸器疾患のうち26%が作業関連性喘息であるとする報告や¹⁰⁾、また、一般の成人喘息の約15%が作業関連性であるとする2003年の米国胸部疾患学会のレビュー報告¹¹⁾、さらに、地域社会におけるWRAの公衆衛生上の負担に関する報告^{12,13)}などさまざまな報告がなされている。

Table 3 Work-related odds ratio (OR) and population attributable risk proportion (PAR%) estimated for entire study subjects and some selected subgroups defined by several asthma-related factors and background factors. The values are shown as crude estimates and those adjusted for sex and smoking status.

| Subjects category | Pc (%) | Crude estimates | | | Adjusted estimates | | |
|---|--------|-----------------|----------|------|--------------------|----------|-------|
| | | OR | p value* | PAR% | OR | p value* | PAR % |
| (A) Any of the 3 types of occupational exposure | | | | | | | |
| Whole group | 19.8 | 2.17 | 0.15 | 10.7 | 3.60 | 0.04 | 14.3 |
| Subgroups | | | | | | | |
| Asthma onset : Below 25y/o | 11.8 | 1.17 | 0.82 | 1.7 | 2.24 | 0.34 | 6.5 |
| 25y/o or older | 24.2 | 2.81 | 0.06 | 15.6 | 4.63 | 0.02 | 19.0 |
| Asthma type : Atopic | 16.0 | 1.68 | 0.40 | 6.5 | 2.83 | 0.15 | 10.4 |
| Other than atopic | 23.9 | 2.77 | 0.08 | 15.3 | 5.53 | 0.02 | 19.6 |
| Asthma severity : Mild | 17.3 | 1.84 | 0.31 | 7.9 | 4.04 | 0.06 | 13.0 |
| Moderate or severe | 22.0 | 2.47 | 0.13 | 13.1 | 3.94 | 0.05 | 16.4 |
| Neighborhood area residence | 21.7 | 2.42 | 0.15 | 12.7 | 4.16 | 0.04 | 16.5 |
| Current employment : (+) | 26.9 | 2.82 | 0.13 | 17.4 | 6.80 | 0.03 | 23.0 |
| (-) | 11.4 | 1.35 | 0.74 | 2.9 | 1.47 | 0.69 | 3.6 |
| Current age : Below 50 y/o | 22.9 | 4.15 | 0.20 | 17.4 | 3.56 | 0.34 | 16.4 |
| 50y/o or older | 18.0 | 1.65 | 0.43 | 7.1 | 3.47 | 0.09 | 12.8 |
| (B) Dust/Fume and/or Gas/Vapor | | | | | | | |
| Whole group | 14.6 | 2.62 | 0.15 | 9.0 | 4.43 | 0.04 | 11.3 |
| Subgroups | | | | | | | |
| Asthma onset : Below 25y/o | 8.8 | 1.48 | 0.64 | 2.9 | 2.58 | 0.35 | 5.4 |
| 25y/o or older | 17.7 | 3.31 | 0.08 | 12.4 | 5.53 | 0.03 | 14.5 |
| Asthma type : Atopic | 14.0 | 2.50 | 0.21 | 8.4 | 4.28 | 0.08 | 10.7 |
| Other than atopic | 15.2 | 2.75 | 0.16 | 9.7 | 5.29 | 0.05 | 12.3 |
| Asthma severity : Mild | 15.4 | 2.79 | 0.15 | 9.9 | 6.52 | 0.03 | 13.0 |
| Moderate or severe | 14.6 | 2.63 | 0.19 | 9.1 | 3.79 | 0.10 | 10.8 |
| Neighborhood area residence | 15.0 | 2.12 | 0.28 | 7.9 | 3.52 | 0.11 | 10.7 |
| Current employment : (+) | 21.2 | 3.22 | 0.15 | 14.6 | 8.03 | 0.03 | 18.5 |
| (-) | 6.8 | 1.61 | 0.69 | 2.6 | 1.30 | 0.83 | 1.6 |
| Current age : Below 50y/o | 20.0 | 3.50 | 0.26 | 14.3 | 3.72 | 0.32 | 14.6 |
| 50y/o or older | 11.5 | 2.07 | 0.38 | 6.0 | 4.39 | 0.13 | 8.9 |

*p value for the null hypothesis that OR is equal to unit.

しかし、わが国では WRA の頻度に関する報告は、舟越ら⁷⁾が臨床的な研究で外来喘息患者のうち、米国 NIOSH の基準で WRA に該当する者が 22.7%であることを報告しているのみで、他に見当たらないのが現状である。その理由の一つとして、アトピーなど体質に関連する喘息や、すでにダニやハウスダストなど原因抗原が特定されている喘息では、増悪因子として作業関連要因を位置づけたとしても、その関与の程度を定量的に把握することが困

難であることが挙げられる。

曝露要因の人口寄与危険割合 (PAR%) は、相対危険度を RR, 一般人口集団中の当該要因保有率を Pe としたとき、

$$PAR\% = \frac{Pe (RR - 1)}{[Pe (RR - 1) + 1]}$$

となる。したがって、RR が高く曝露寄与割合が高い場合であっても、人口集団の中でその曝露要因を有するものがごく一部であれば、PAR% は必ずし

も高い値とはならない。このことは、疾病の発症や増悪に対していかに強い要因であっても、その要因が作用するものの割合を低くすることができれば人口寄与危険割合を低く抑えることができ、したがってその人口集団での健康に対する負荷を低く制御することができることになる。一方、発症や増悪に対しては必ずしも強い要因ではない場合でも、それが作用するものの割合が人口集団中で高い場合は、人口寄与割合、すなわちその人口集団における健康への負荷は無視できないものとなる。

PAR%の推定に用いる人口集団中の曝露要因保有率を適切に得ることはなかなか容易ではない。とくに作業関連要因はその集団の種々の状況によって変化するので、適切な標本集団を設定するのは困難であることも少なくない。一方、患者集団中の曝露要因保有率 (Pc) がわかれば、PAR%は以下のように推定できる。

$$\text{PAR}\% = \text{Pc} \times \frac{(\text{RR} - 1)}{\text{RR}}$$

このような疫学的手法による推定の最大のメリットは、職業要因に関連して増加した喘息が、現時点の当該要因への曝露の有無や患者自身の作業関連性に対する認識の有無にかかわらず検出できることである。個々の喘息患者の作業関連性を臨床的に評価する場合は、患者の過少申告¹⁴⁾がバイアスとなる可能性や、離職して当該曝露をすでに受けていない患者では、その作業との関連性を適切に評価されず、過小評価につながる選択バイアスが存在する³⁾ことなどが指摘されている。

本研究では、職業性の原因物質が明らかになっている職業性喘息を除外した上で、WRAの相対危険度の推定値を症例対照研究のオッズ比とし、その症例群の作業関連要因保有率をPcの推定値とすることでPAR%を推定した。その結果、粉じんやヒューム、有害なガスや蒸気などの従来から呼吸器疾患のリスク要因として同定されている作業関連要因におけるPAR%は、全体で約10%と推定された。また作業関連要因に車輻排気ガス曝露を含めた場合のPAR%の推定値は約15%となり、含めない場合に比べて高値を示す傾向にあった。喘息の特徴や背景因子によりPAR%は5%～20%程度の値となり、成人発症のアトピー性以外の喘息で、現在職に就いているもので高い値を示す傾向にあった。これらの

結果は、現在のわが国における職場の粉じん・ヒューム、ガス・蒸気、車輻排気ガスに曝露する作業環境のレベルに対応して約10～15%程度のWRA増加が生じている可能性を示唆するものであり、作業環境の改善によって、それだけの喘息頻度の低下が期待できることを意味している。

喘息のPAR%に関するこれまでの報告は、対象となった人口集団の人種や背景となる職業がさまざまであり、また研究デザインも、症例対照研究を始め、コホート研究、横断研究など多様であるが、米国胸部疾患学会は代表的な疫学研究をレビューして、一般成人に見られる喘息の作業関連性に関するPAR%を約15%と報告している¹¹⁾。また、大規模なデータに基づく推定として、WHOが世界の健康に関する負荷要因を検討したプロジェクトの結果として、喘息に対する作業関連要因PAR%を11%とした報告や¹³⁾(WHO)、ごく最近では、米国CDC¹⁵⁾が、38州における2006～2009年の大規模なデータベース分析値として、雇用経験のある成人喘息患者のうち9%が作業関連性であると推定され、2012年には同様の22州のデータから、この値を15.7%に更新している。これらの知見をまとめると、欧米の先行研究で報告された喘息のPAR%は、作業関連要因の定義によって高低が大きく、少ないもので数%、多いもので数十%に達したが、おおむね10～20%を示す報告が多い。喘息では、有機粉じんに曝露する機会の多い農業従事者を多く含む集団ではPAR%が高値を示す傾向にあるので、農林漁業従事者がほとんどいない本研究対象者の職業構成を考えると、ほぼ欧米の先行研究と合致するPAR%であったと考えられる。またわが国における舟越ら⁷⁾の75人の喘息患者を対象とした臨床的研究では、PAR%に相当する数値として22.7%が報告されているが、そのうち6.7%が職業性喘息であり、本研究のWRAに対応する数値は16%となることから、本研究と近似した結果であると言える。

本研究の限界として、まず病院を受診する外来患者を対象とした症例対照研究であることに由来するバイアスの可能性が挙げられる。症例群が専門外来を受診患者であることから、一般的な喘息患者を母集団と考えたとき、軽症例が少なく、比較的重症度の高い標本集団になっている可能性がある。しかし、喘息は喘鳴を伴う病態で特徴づけられる頻度の

高い疾患であるため、他の疾患が喘息として診断されている場合もあり、そのような誤分類を避ける意味で、病院の専門外来受診者を対象とする利点は大きい。また本研究では、重症度によって軽症と中等症以上に区分した場合でも、PAR%に顕著な差は認めなかった。

同様に、症例群との比較可能性を保つ目的で対照群も病院の外来受診患者から選択したが、このことは対照群が何らかの疾患を有することを意味し、その疾患の作業関連性がバイアスになる可能性が否定できない。しかし本研究では、現職の有無は2群でほぼ等しく、また有職者の職業分布にも2群間に顕著な差は認められていないので、大きな偏りをもたらした可能性は低いと考えられる。

さらに、症例対照研究が後ろ向き研究であるため、作業従事歴の詳細、たとえば粉じん、ガス等の曝露量や作業中の保護具の使用状況などWRAの頻度に影響する重要な要素について調査することができなかった。同様に両親のアレルギーの状況など重要な背景要因についても調査できなかったものがある。これらの要素も含んだ詳細な検討は、今後コホート研究など別のデザインによる疫学研究によって実施する必要がある。

また、本研究は疫学的な手法を用いた集団としての頻度に関する研究であり、個々の症例の作業関連性の有無を検討したものではない。したがって、発症自体に関連する増加か、増悪に関連する増加かといった頻度増加の機序については明らかにするものではない。職業性喘息と作業関連喘息については、臨床的な観点からはその相同についてなお不明の点も多く^{16,17)}、病態生理を含めた臨床的研究の進展が必要である。

研究対象者数については、症例群と対照群の比較可能性を保つために、研究への参加依頼期間を同一にした結果、対照群でやや小標本となった。そのため3種類の作業関連要因毎の検討ができなかった。それでも調整後オッズ比は3種類の要因を合わせた解析において有意水準5%で有意な結果が得られ、種々の要因で区分した一部対象者の分析におけるPAR%の推定値も安定していた。したがって、本研究における推定において、偶然誤差が大きく影響した可能性は少ないものと考えられる。しかし、作業関連要因を詳細に分けた分析や、より精度の高い

推定のためには、研究対象者数をさらに増やすことが有効である。

最後に、本研究が「疫学研究に関する倫理指針」に従って実施され、インフォームドコンセントの過程で、対象者が本研究の仮説を知っているために生じるリコールバイアスの関与は否定できない。しかし、職業歴は勤務・雇用という事実に関わるものであり、症状や生活習慣などの場合に比べて、その関与は少ないものと考えられる。

結論として、PAR%を用いて、都市部の人口集団における喘息罹病の作業関連性を評価したところ、その10～15%が作業関連要因に関連付けられるものと推定され、おおむね欧米で報告されている頻度と合致していた。喘息は感染症を除く呼吸器疾患の中ではきわめて頻度の高い疾患であり、その罹病の1割強が作業関連性であると推定されることは、喘息の予防と管理の対策を図る上で、職業上の曝露管理対策が重要であることを示すものである。

謝辞 本研究の実施にあたり、多大なご尽力を賜りました外来担当医師および外来スタッフの皆様、前昭和大学医学部教授足立 満先生に感謝致します。

本研究に関し開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 中央労働災害防止協会. 労働衛生のしおり. 平成27年度. 東京: 中央労働災害防止協会; 2015.
- 2) Parkes WR. Occupational lung disorders. 3rd ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1994.
- 3) 藤村直樹. 気管支喘息: 診断と治療の進歩. 喘息の特殊病態. 職業性喘息. 日内会誌. 1996;85: 234-239.
- 4) World Health Organization. Occupational and work-related diseases. (accessed 2015 Dec 31) http://www.who.int/occupational_health/activities/occupational_work_diseases/en/
- 5) Tarlo SM, Malo JL; Fourth Jack Pepys Workshop on Asthma in the Workplace Participants. An official American Thoracic Society proceedings: work-related asthma and airway diseases. Presentations and discussion from the Fourth Jack Pepys Workshop on Asthma in the Workplace. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10:S17-S24.
- 6) Accordini S, Corsico AG, Calciano L, *et al.* The impact of asthma, chronic bronchitis and allergic rhinitis on all-cause hospitalizations and

- limitations in daily activities: a population-based observational study. *BMC Pulm Med*. 2015;15:10.
- 7) 舟越光彦, 田村昭彦, 埜田和史, ほか. 外来患者における気管支喘息の作業関連性の検討. *アレルギー*. 2004;53:1123-1130.
 - 8) 灰田美知子. 気管支喘息の管理に影響する職場の問題. *日職業・環境アレルギー会誌*. 2015;22:51-64.
 - 9) 大木いずみ. 率の差と比, それらの組み合わせ 1, 2. 柳川 洋, 坂田清美編. *疫学マニュアル*. 改訂6版. 東京: 南山堂; 2003. pp12-13.
 - 10) Meredith S. Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom, 1989-90. *J Epidemiol Community Health*. 1993;47:459-463.
 - 11) Balmes J, Becklake M, Blanc P, *et al*. Environmental and Occupational Health Assembly, American Thoracic Society. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:787-797.
 - 12) Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Assessment of public health impact of work-related asthma. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12:22.
 - 13) Fingerhut M, Nelson DI, Driscoll T, *et al*. The contribution of occupational risks to the global burden of disease: summary and next steps. *Med Lav*. 2006;97:313-321.
 - 14) Anderson NJ, Fan ZJ, Reeb-Whitaker C, *et al*. Distribution of asthma by occupation: Washington State behavioral risk factor surveillance system data, 2006-2009. *J Asthma*. 2014;51:1035-1042.
 - 15) Mazurek JM, White GE; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Work-related asthma-22 states, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:343-346.
 - 16) Vandenplas O, Toren K, Blanc PD. Health and socioeconomic impact of work-related asthma. *Eur Respir J*. 2003;22:689-697.
 - 17) Lemiere C, Boulet LP, Chaboillez S, *et al*. Work-exacerbated asthma and occupational asthma: do they really differ? *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:704-710.

ESTIMATION OF THE CONTRIBUTION OF WORK-RELATED FACTORS TO THE MORBIDITY OF ADULT BRONCHIAL ASTHMA

Chii KATO^{1, 2)}, Toshio NAKADATE¹⁾ and Hironori SAGARA³⁾

¹⁾Department of Hygiene and Preventive Medicine, Showa University School of Medicine

²⁾Department of Food and Health Science, Jissen Women's University

³⁾Department of Medicine, Division of Respiratory Medicine and Allergology, Showa University School of Medicine

Abstract — To estimate the contribution of work-related factors to the morbidity of adult bronchial asthma, we carried out a case-control study on out-patients who regularly visited the Showa University Hospital in November 2003. A total of 152 patients were recruited for this study, 145 of them (96 asthma patients and 49 control patients) with sufficient information on past occupational history were analyzed. The control group consisted of the patients treated for rheumatoid arthritis, diabetes mellitus, dyslipidemia, or hypertension.

The relative odds of asthma patients to controls for the work experience of possible inhalation exposure to harmful substances was significantly elevated. After adjustment for sex and smoking status, the estimated population attributable risk proportion (PAR%) was 11% when considering the exposure to dust/fume or gas/vapor, and increased to 14% when the exposure to vehicle exhaust substance was additionally considered. These results indicate that further improvement of occupational environment will likely be helpful to significantly reduce morbidity and the health care cost of adult bronchial asthma, since asthma is one of the most common diseases in working age adults.

Key words: work-related asthma, work-related factors, population attributable risk

[受付：1月15日，受理：1月28日，2016]