

- ①課題番号・課題名： A-4 紫外線の増加がヒトの健康に及ぼす影響に関する研究
 ②サブテーマ名： A-4 (5) 紫外線の人健康への総合的影響に関する分子疫学的研究

研究代表者名 国立がんセンター研究所がん情報研究部
 渡邊 昌

国立がんセンター研究所がん情報研究部	渡邊 昌
同放射線研究部	宗像信生
産業医科大学産業生態科学研究所	高橋 謙
(委託先)	
神戸大学医学部	市橋正光
宮崎医科大学	井上勝平
秋田県農村医学研究所	林 雅人
長野県農村医学研究所	松島松翠
沖縄県環境衛生部	金城康政

平成5 - 7年合計予算額	千円
(平成7年度予算額	6, 617 千円

③[要旨]

40歳以上の住民を対象とした皮膚癌検診を秋田県横手市、長野県南佐久郡、兵庫県加西市、宮城県清武町、沖縄県伊江村の5か所で実施した。1993年度から1995年度にかけての検診にて各地域における日本人口10万人あたりの皮膚癌の前癌症である日光角化症の有病率は横手市では814、南佐久郡では654、加西市では480、清武町では744、沖縄県伊江村では1900であった。その他の皮膚癌は基底細胞上皮腫15例、有棘細胞癌3例その他の皮膚癌7例が発見された。

紫外線の強い沖縄県においては日光角化症の有病率が高くなる傾向が認められたが本州の4地点においては有病率に有為な差は認められなかった。紫外線の増加は南北両半球における高緯度地域に特に顕著に認められるため今後、沖縄県はもとより日本本土においても日光角化症の有病率が高くなる可能性がある。また今回の結果については日光角化症の性質として慢性の紫外線曝露が前提となるため有所見者60才代以上の高齢者となるが70才代以上の高齢者は成人病検診、癌検診の受診率そのものがそれ以下の年代と比較して低いいため結果に誤差が生ずる恐れがあり今後皮膚癌検診を進めていくに当たって70才代以上の高齢者の受診率をいかに上げていくかが課題と考えられる。

今後さらに人口の高齢化が進行し、紫外線Bの増加が予想されるため遮光を含めた皮膚癌の予防が重要であることが示唆された。

④[キーワード]紫外線、皮膚がん、日光角化症、有病率、罹患率、集団検診

⑤本文

1. 序

紫外線の慢性照射によって皮膚癌が生ずることはすでに動物実験によって証明されており、また米国、オーストラリアにおける疫学的調査によって白人において紫外線が皮膚癌の原因となることが証明されている。一方で大気中に排出されるフロンガスの増加によりオゾン層の破壊が進み地表に到達する紫外線の量が増加することによって日本人においても皮膚癌の増加が懸念される。

しかしながら日本人等有色人種においては有棘細胞癌、悪性黒色腫、基底細胞上皮腫等の皮膚癌は白人と比較して発生しにくいことがすでに証明されているため、本邦では住民登録に基づいた皮膚癌の検診は行われておらず、大学病院、基幹病院の外来受診患者を対象とした皮膚癌疾患率の統計が報告されているにすぎない。

2. 目的

皮膚癌の中でも最も致命率が高いことで知られる悪性黒色腫においては死亡届によりその罹患率をある程度推測しうるが、それ以外の皮膚悪性腫瘍では致命率が低いため死亡率から罹患の推定はおこなえない。正確な罹患率、有病率を含む疫学的なデータをを得るためには皮膚癌の検診が必要となってくる。本邦においては老人保健法に基づく癌検診は胃癌、肺癌、子宮癌について行われているにすぎないが、これら検診と並行して皮膚癌検診を行うことにより検診の精度を高められる。

全国の多地点において太陽紫外線量を測定することにより紫外線の増加と日本人の皮膚癌発生に関連について明らかにすること、さらに疫学的調査により日本人皮膚癌発生の危険因子を明らかにし予防に役立てることを目的とする。

生検材料については遺伝子変化など、分子疫学的解析をおこなう。

3. 研究方法

(1) 検診による皮膚癌有病率と罹患率調査

秋田県横手市、長野県南佐久郡、(兵庫県加西市)、宮崎県清武町、沖縄県伊江村の計4か所において老人保健法に基づいた住民登録により登録された40歳以上の男女を対象とした。検診は他の成人病検診、癌検診と並行して行った。統一した質問票を用い、受診者はあらかじめ氏名、年齢、性別、住所、電話番号、スキンタイプ、喫煙の有無、皮膚病の既往、投薬の有無などを回答した後、日光曝露部、すなわち顔面、手背、前腕の診察を受けた。診察は熟練した皮膚科医の視診により行い皮膚癌並びに日光角化症状の有無を明らかにした。皮膚生検は日光角化症が疑われ、かつ受診者の同意が得られた症例のみに行い、生検の結果日光角化症でないことが確認された例は除外した。

(2) 各地域の集団検診

宮崎県清武町(北緯31度54分)は1995年の人口26465(男:13348人、女:13117人)であるが、宮崎医大が企画した検診を統一受診票によっておこなった。秋田県横手市は1993年

から1995年にかけての皮膚癌検診にて総受診者数9488名（うち40歳以上7383名）に達した。男性3747名、女性3636名である。長野県南佐久郡（白田町、川上村など2町4村）では1993年から1995年にかけての皮膚癌検診にて対象者21053名（男：9930名、女：11123名）中6331名（男：2214名、女：4117名）が受診した。兵庫県加西市（北緯34度56分）では加西市の人口約5万人の内、対象となる40歳以上の人口は24853名（男：11698名、女：13155名）であった。沖縄県伊江村（北緯26度42分）では過去3年間ほぼ同一の検診をしている。1995年度における40歳以上の対象人口は2662人（男1229人、女1433人）であった。

4. 結果

宮崎県の受診者は40歳以上は848人（男：304人、女：544人）であった。検診の結果10例の日光角化症、2例の基底細胞上皮腫が見出された。有棘細胞癌及び悪性黒色腫は見出されなかった。40歳以上の人口10万人あたりの有病率は744人であった。

秋田県の検診の結果日光角化症23名、有棘細胞癌1名が見出された。基底細胞上皮腫及び悪性黒色腫は見出されなかった。40歳以上の人口10万人あたりの有病率は814人であった。

長野県の検診により日光角化症116名、ボーエン症4名、基底細胞上皮腫3名、悪性黒色腫瘍1例が見出された。有棘細胞癌は見出されなかった。40歳以上の人口10万人あたりの有病率は654人であった。

兵庫県の検診により、1992年から1995年にかけての皮膚癌検診にて受診者数3984名（男：1335名、女：2649名）中、日光角化症36名、基底細胞上皮腫3名が見出された。40歳以上の人口10万人あたりの有病率は480人であった。日光角化症の男女有病率比較では92、93、94年といずれも男性が女性に比べ1.7倍、1.5倍、5.1倍と有意に高い値を示した。また宿主側の内的危険因子を求める目的で日光曝露部のうち顔面と手背に認められる良性腫瘍（脂漏性角化症、老人性疣贅）数により、受診者をⅠ群：6個以上、Ⅱ群：1-5個、Ⅲ群：0個の3つの群に分類し各群の日光角化症患者数を分析したところ、Ⅰ群では19例、Ⅱ、Ⅲ群では併せて5例とⅠ群の患者数が有意に多く、老人性疣贅が6個以上認められることは日光角化症状の危険因子である可能性が示唆された。

沖縄県伊江村では、1993年度受診者1155名、1994年度受診者1135名、1995年度受診者1038名と毎年4割以上の受診率があり3年間の検診で対象の6割前後を捕捉しているためデータとして信頼性は極めて高い。3年間の検診で日光角化症66例、基底細胞上皮腫7例、有棘細胞癌2例、ボーエン病1例、菌状息肉腫1例が見出された。40歳以上の人口10万人あたりの有病率は1968人と本州の4地点の結果に対し有意に高い結果を示した。男女間では有病率に有意な差は認められなかった。

また2回以上受診した受診者の中で前回受診時に日光角化症が認められず、今回新たに日光角化症が認められたものについて罹患率を求め、さらに3回続けて受診したもののの中で1回目、2回目の受診では日光角化症が無いとされ、3回目に日光角化症が認められたものについても同様に罹患率を求めたところ、各々人口10万対1492, 1547となった。

スキンタイプによる分類では加西市の結果と異なり、各スキンタイプ間においても日光角化症の有病率に有意な差は認められなかった。

5. 考察

紫外線の慢性照射によって皮膚癌が生ずることは種々の動物実験において証明されており、また米国、オーストラリアにおける疫学的研究によって白人において紫外線照射が皮膚癌の原因となることが証明されている。一方で排出されるフロンガス、フロン類似化合物の増加によりオゾン層の破壊が進み地表に到達する紫外線の量が増加することによって日本人においても皮膚癌の発生の増加が予想される。

我々の疫学的研究においてはまず南北5地点を選び皮膚癌検診を行うことによって紫外線の強いと考えられる沖縄、九州地区と他の地区において日光角化症の有病率に有意な差があるかどうかを調査したが、沖縄においては他の地点と比較して明らかに有病率が高かった。しかし、宮崎県と他の地点では有病率に有意な差はなかった。ただし清武町と加西市の日光角化症症例はすべて生検で日光角化症と確認された受診者のみを対象としており、そのため肉眼所見で日光角化症と診断されながら生検を拒否した例は除外されている。そのため実際の有病率より数値が低く出たことは否めず今後、横手市、南佐久郡、伊江村の調査方法に沿った方向で日光角化症の有病率を求める必要がある。

調査を実施した地点においてヒ素、タールなどの皮膚発癌物質に曝露した既往があったとは考えにくいから、この差は沖縄と日本本土との間の紫外線強度の差に起因する物と考えられる。またMardonichらは今後南北両半球において赤道近傍の低緯度地方よりむしろ高緯度地方において地表に到達する紫外線の線量の増加が顕著となることを報告している。そのため今後わが国においても沖縄県よりむしろ本土において皮膚癌の増加が懸念される。

また日光角化症の特徴として長期間の紫外線曝露がその発症の前提となるため有所見者は色素性乾皮症など特殊な遺伝性皮膚疾患の患者を除けば当然高齢者、特に70歳以上の老人に多いことになる。我々の皮膚癌検診では沖縄県伊江村について秋田県横手市において日光角化症の有病率が高い結果が出たが、横手市においては40歳代、50歳代の受診がきわめて多く逆に80歳代の受診が男女併せて11名と少なかったため、少ない受診者の中での有所見者の有無が結果に大きい影響を与える可能性がある。したがって今後宮崎県清武町、秋田県横手市の様に全受診者数に対して70歳以上の受診者の割合が少ない地域においてはさらに広報活動を行い特に高齢者の受診率を上げることが必要となってくると考えられる。

1992年度から1994年度の加西市における皮膚癌検診の結果からスキントイプⅠ（日焼けで赤くなりやすく、ほとんど色素沈着はない）スキントイプⅡ、Ⅲ（赤くなることはあまりなく、色素沈着が目立つ）と比較して日光角化症の有病率が有意に高かったことが報告され、スキントイプⅠは皮膚癌の危険因子であることが示唆されたが、沖縄県伊江村の結果では各スキントイプ間では有病率に有意な差はなかった。これは沖縄県における検診受診者がほとんど農業、水産業に従事し日光に曝露する時間が長時間にわたるため幼小時のスキントイプにかかわらず慢性のSun-tanningの状態にあるためと思われる。もっとも、質問票の問うている意味がうまく理解されなかった面があったかもしれない、今後の検討課題である。

今後地表に到達する紫外線量が増加し日本人においても皮膚癌の発生の増加することが予測されるが、正常皮膚から日光角化症が生じさらに皮膚癌が生ずるに至るまで10年から

20年と非常に長い時間を必要とする。したがって今後10年、20年と長いスパンで皮膚癌の検診を行うとともに、紫外線に対する遮光の必要性を強く訴えていく必要がある。また加西市の検診では屋内、屋外労働者の日光角化症の有病率の比較では明らかに屋外労働者に高い有病率が認められ、また女性の受診者に対して化粧の有無を尋ねたところ、化粧を行わない群は有病率が3倍高かったことから太陽紫外線が日本人の皮膚発癌において大きな要因であることがわかる。

良性腫瘍である脂漏性角化症と日光角化症の関連調査では日光曝露部に脂漏角化症を6個以上発症した人は6個以下の人と比較して日光角化症の有病率が有意に高いことから脂漏性角化症の多発は日光角化症の危険因子となりうると考えられた。但し1994年度1年のみのデータであり、今後加西市での数年にわたる調査ならびに他地区での同様の調査が必要であると考えられた。

従来、日本人においては白人と比較して太陽紫外線が誘因となる皮膚発癌の恐れは少ないと考えられてきた。しかし今回の調査を通して紫外線量の増加にともなって日本人においても皮膚癌発症のリスクが高まっていくことがあきらかになり、発症につながる危険因子を明らかにするとともに予防の重要性も強調していかねばならない。

6. まとめ

1993年度から1995年度にかけての検診にて各地域における日本人口10万人あたりの皮膚癌の前癌症である日光角化症の有病率は横手市では814、南佐久郡では654、加西市では480、清武町では744、沖縄県伊江村では1900であった。その他の皮膚癌は基底細胞上皮腫15例、有棘細胞癌3例その他の皮膚癌7例が発見された。このような地理的差異は紫外線強度の違いによると思われる、今後もモニタリングが必要であることを示唆するデータである。

今後さらに人口の高齢化が進行し、紫外線Bの増加が予想されるため遮光を含めた皮膚癌の予防が重要であることが示唆された。

7. 本研究により得られた成果

紫外線の強い沖縄県においては日光角化症の有病率が高くなる傾向が認められたが、本州の4地点においては有病率に有為な差は認められなかった。紫外線の増加は南北両半球における高緯度地域に特に顕著に認められるため今後、沖縄県はもとより日本本土においても日光角化症の有病率が高くなる可能性がある。また今回の結果については日光角化症の性質として慢性の紫外線曝露が前提となるため、有所見者は60歳代以上の高齢者となるが、70歳代以上の高齢者は成人病検診、癌検診の受診率そのものがそれ以下の年代と比較して低いため、結果に誤差が生ずる恐れがある。今後皮膚癌検診を進めていくに当たって70歳代以上の高齢者の受診率をいかに上げていくかが課題と考えられる。

⑥国際共同研究等の状況

WHOのINTER SUN計画に立案当時から参画している。近い将来、環境研にWHO研究協力センターを開設する方向で検討している。ジュネーブのWHO本部での関連分野も含む検討は全体の研究を遂行する上で益が多い。

⑦研究発表の状況

1. Mizuno S, Watanabe S, et al.
Age-standardized cancer mortality ratios by prefecture for the years, 1980 to 1990. Jpn J Clin Oncol 24: 51-57, 1994
2. Watanabe S, Yamaguchi N, Kinjyo Y.
History and overview of the site-specific cancer registries in Japan. Cancer Treatment and Survival. Gann Mono on Cancer Res, 43, 1-8, 1995
3. Taguchi, M., Watanabe, S., et al.
Immunohistochemical examination of tumor-suppressor gene p53 product and pyrimidine dimer in solar keratosis. J Cancer Res Clin Oncol 119: 260-262, 1993
4. Taguchi M, Watanabe S, Yashima K, Murakami Y, Sekiya T, Ikeda S.
Aberrations of the tumor suppressor p53 gene and p53 protein in solar keratosis in human skin. J Invest Dermatol 103: 500-503, 1994
5. Ichihashi M, Naruse K, Harada S, Nagano T, Nakamura T, Suzuki T, Wadabayashi N, Watanabe S.
IV. Other skin Cancers, Trend in Nonmelanoma Skin Cancer in Japan. Recent Result in Cancer Research, 139, Garbe C, Schmitz S, Orfanos C E. (eds) Springer-Verlag Berlin-Heidelberg, 1995, 263-273.
6. Watanabe, S. A mass-screening program as a cancer control strategy. Asian Med J 36: 341-350, 1993
7. Tsugane S, Watanabe S, et al. Lifestyle and health related factors among randomly selected Japanese residents in the city of Sao Paulo, Brazil and their comparisons with Japanese in Japan. J Epidemiol 4: 37-46 1994
8. 高橋謙、渡邊昌、他、生態学的、環境疫学的研究の暴露指標としての地域別有害紫外線UVB量の確定、産医大誌18: 51-60, 1996