

A-4 紫外線の増加が人に及ぼす影響に関する疫学的視点を中心とした研究

(1) 紫外線のヒト健康への総合的影響に関する疫学的研究

研究代表者 国立がんセンター研究所がん情報研究部 山口直人

厚生省国立がんセンター研究所

がん情報研究部

山口直人・金城芳秀

(委託先)

神戸大学医学部

市橋 正光 (皮膚科学)

宮崎医科大学

井上 勝平 (皮膚科学)

鹿児島大学医学部

秋葉 澄伯 (公衆衛生学)

産業医科大学

高橋 謙 (環境疫学)

平成10年度合計予算額 24,762千円

〔要旨〕 紫外線の健康影響として注目されている皮膚がんとその前がん病変に焦点を当てて、疫学的手法による分析を行った。皮膚がん検診の成績から、紫外線レベルの高い地域では皮膚前がん病変である日光角化症の有病率が高いことが明らかとなり、わが国でも紫外線暴露が皮膚悪性腫瘍の危険因子であることを示唆する結果が得られた。また、日焼け止めクリームを使用する者では日光角化症の有病率が低いことも明らかとなり、我が国で皮膚がん予防を具体化する上で貴重な成績を得ることができた。皮膚がん死亡率の分析では、悪性黒色腫に僅かな上昇が認められたのに対して、その他の皮膚悪性腫瘍では減少傾向が認められ、今後、皮膚悪性腫瘍を罹患率でモニタリングする必要性が明らかとなった。さらに、子宮がん、白血病でも紫外線暴露レベルと地域相関が認められ、今後の研究の必要性が示された。また、個人別の紫外線暴露レベルと悪性腫瘍の発症の相関を分析する症例対照研究を実施するに当たり、皮膚のしわの数が過去の紫外線累積暴露指標として有用であることが明らかとなった。

〔キーワード〕 日光角化症、皮膚悪性腫瘍、疫学、紫外線

1. 序

オゾン層破壊によって地上に到達する紫外線量が増加する可能性が懸念されている。したがって、紫外線がヒトに及ぼす健康影響を理解することは、オゾン層破壊による健康被害を予防する上で、最も重要な課題である。本研究では、実際にヒト集団に起こりつつある現象を把握する疫学的方法を用いて、紫外線のヒトへの健康影響を把握し、オゾン層破壊による健康影響を予防することを目指す。特に健康影響として注目しているのは皮膚の悪性腫瘍とその前がん病変の発生状況である。また、その他の疾患の発生が紫外線暴露によって影響を受けている可能性を地理疫学的手法で検討する。

2. 研究目的

本研究の目的は、ヒト集団における疾病の発生状況が、紫外線暴露によりどのように影響を受けるかを、疫学的手法を用いて研究することである。具体的な研究項目は以下の通りである。

(1) わが国における皮膚悪性腫瘍死亡率の疫学的検討

人口動態死亡統計のデータを用いて、悪性黒色腫、その他の皮膚悪性腫瘍の死亡率が増加しているかどうか、その経年変化を分析する。また、紫外線暴露レベルが異なると考えられる地域別に死亡率の違いを検討する。

(2) 皮膚がん検診による皮膚悪性腫瘍、その前がん病変の発生状況の把握

緯度が異なり紫外線暴露レベルが異なると考えられる地域において、皮膚がん検診を継続的に実施して、皮膚悪性腫瘍、その前がん病変の有病率を推定し、それらの危険因子を検討する。

(3) 皮膚悪性腫瘍以外の疾病死亡率の地理疫学的検討

人口動態死亡統計のデータを基に、皮膚悪性腫瘍以外の悪性腫瘍について、紫外線暴露レベルの異なる11地域別に死亡率を算出して、紫外線暴露レベルとの関連性を検討する。

(4) 紫外線暴露の健康影響に対する分析疫学的アプローチの方法論的検討

特定の環境因子と疾病発生間の相関関係を分析する分析疫学的手法として、症例対照研究(case-control study)を我が国で実施する必要性、可能性について、方法論上の検討を行う。

3. 研究方法

それぞれの研究テーマ別の研究方法は以下の通りである。

(1) わが国における皮膚悪性腫瘍死亡率の疫学的検討

共同研究者の高橋らが緯度、全天日射量、オゾン量推定値から推定した11地域(北海道、東北、関東、甲信越、北陸、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄)のUVB地上到達量推定値と、人口動態死亡統計のデータを基に算出した11地域の悪性黒色腫、その他の皮膚悪性腫瘍の死亡率の相関関係を分析する。

(2) 皮膚がん検診による皮膚悪性腫瘍、その前がん病変の発生状況の把握

緯度が異なり紫外線暴露レベルが異なると考えられる3地域(兵庫県加西市、宮崎県清武町、沖縄県伊江村)において、皮膚がん検診を継続的に実施して、皮膚悪性腫瘍、その前がん病変の有病率を推定する。さらに、日焼けに対する反応の異なる3つのスキントイプ別に有病率を算出して、スキントイプの影響を検討する。

(3) 皮膚悪性腫瘍以外の疾病死亡率の地理疫学的検討

紫外線暴露レベルの異なる11地域のUVB地上到達量推定値[(1)参照]と、人口動態死亡統計のデータを基に算出した皮膚以外の悪性腫瘍の死亡率(年齢の地域差を補正した標準化死亡比)の間の相関関係を定量的に分析する。さらに、人口10万人以上の39都市を対象として、各都市の緯度、全天日射量、オゾン量推定値から推定したUVB地上到達量推定値と、各都市の部位別がん標準化死亡比の相関を検討する。また、UVB実測値が利用可能な札幌市、つくば市、鹿児島市、那覇市を対象として、UVB実測値とがん標準化死亡比の関係を分析する。

(4) 紫外線暴露の健康影響に対する分析疫学的アプローチの方法論的検討

特定の環境因子と疾病発生との相関関係を分析する分析疫学的手法として、症例対照研究の具体的実施方法を検討する。特に、過去の累積紫外線暴露量を推定するための具体的方法について検討する。

4. 研究成果

(1) わが国における皮膚悪性腫瘍死亡率の疫学的検討

1975年から1995年までの20年間における皮膚悪性腫瘍死亡率の推移を分析した。その結果、29歳以下の群では、悪性黒色腫、その他の悪性腫瘍ともに大きな変化は認められなかったが、30-59歳群、60歳以上群では、悪性黒色腫には僅かながら増加の傾向が認められ、逆に、その他の皮膚悪性腫瘍では減少傾向が認められた(図表1)。特に、その他の皮膚悪性腫瘍の減少傾向を死亡率の高い60歳以上群で見ると、1975年には人口10万人あたり男3.5人、女2.8人であったものが1995年には男1.6人、女1.4人と半減しているのが注目される。この間には、治癒率の向上、診断基準の変化など、発症リスク以外に考慮すべき因子が多く、今後の検討課題である。

1983年から1992年までの10年間に悪性黒色腫で死亡した男1,653名、女1,365名、他の皮膚悪性腫瘍によって死亡した男1,779名、女1,586名を対象として、11地域(北海道、東北、関東、甲信越、北陸、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄)の死亡率を、全国を標準(1)とした場合の標準化死亡比(SMR)として計算したところ、紫外線地上到達量との正の相関は認められなかった(図表2)。経年変化から明らかのように、皮膚悪性腫瘍死亡率の地域差にも様々な要因が関与していると考えられ、今後、紫外線の影響をよりよく反映する指標を用いる必要性が示唆された。

(2) 皮膚がん検診による皮膚悪性腫瘍、その前がん病変の発生状況の把握

紫外線レベルが異なる兵庫県加西市と沖縄県伊江村において1992年から1998年まで行った皮膚がん検診の成績をまとめた結果、加西市における日光角化症の有病率(人口10万人対)は男281.5人、女120.4人であるのに対し、沖縄県伊江村では、日光角化症有病率は男808.3人、女876.7人で、統計的に有意な違いが認められた。1992年から1998年までに基底細胞癌と診断されたのは加西市では3名、伊江村では10名で伊江村に多い傾向が認められた。扁平上皮癌は、加西市で1名、伊江村で2名であった。

皮膚がん検診を継続受診した者は発見の機会が増えるため、初回受診時の結果のみを対象として、有病率を算出した(図表3)。その結果、男女とも日光角化症の有病率が60歳を越えてから急速に増加すること、男と女では男の方が有病率が高いこと、加西市と伊江村では一貫して伊江村の有病率の方が高いことが明らかになった。この結果を基に、60歳以上を対象として両地区の年間平均紫外線地上到達量との相関を分析した(図表4)。加西市に対する伊江村における日光角化症の有病率のオッズ比(近似的にリスク比を表すと考えられる)は、男で4.11倍、女で8.97倍と大きな違いが認められた。

日光角化症との相関関係を示す因子として、脂漏性角化症との関係を分析した結果、脂漏性角化症が5個以下の群と6個以上の群では、日光角化症の有病率が有意に異なることが明らかとなった。加西市では、脂漏性角化症5個以下の群での有病率(人口10万人対)は73.4人に対して、6個以上群では286.7人、伊江村では5個以下群での有病率は211.1人に対して、6個以上群では1327.9人であった。

加西市において、日焼け止めクリームを使用する群としない群で日光角化症の有病率を比較した結果、使用群では人口10万人対66.5人であるのに対して、未使用群では315.9人で、有意に使用群の有病率が低かった。

(3) 皮膚悪性腫瘍以外の疾病死亡率の地理疫学的検討

有害紫外線(UV-B)地上到達量推定値[曝露指標]と地域別主要がん死因別標準化死亡比(SMR)[影響指標]の間で認められた生態学的関連(地域相関)を検討した。その結果、11地域・39都市いずれの地域単位の解析においても有意の正相関を認めたのは男女の白血病および女の子宮がんであり、有意の負相関を認めたのは女の食道がん(男の食道癌は非有意かつ不定)および男の膵臓癌(女の膵臓癌は未解析)であった。このうち白血病は男女で共通の傾向を示し、特に男の白血病の相関係数が高かった。

日本全国を11地域に分けた場合、1983-1992年の白血病(男)の地域別SMRと地域別UV-B量推定値の間に正相関が認められた。このうち、特に60歳以上群と全暦年(1960年代、1970年代、1980年代、1990年)に渡るUV-B量推定値の間に0.6-0.8程度の相関が示された。ただし、本相関は九州および沖縄の二つのブロックでSMRおよびUV-B量が高いことが相関係数の高さに影響している。

日本全国の人口10万人以上38都市で評価した場合、1983-1992年の白血病(男)の地域別SMRと地域別UV-B量推定値の間に正相関が認められた。このうち、特に40歳以上-60歳未満群、60歳以上群、全年齢群と全暦年に渡るUV-B量推定値の間に0.3-0.5程度の相関が示された。本相関は上述の60歳以上群とは異なり、飛び離れ値の影響ではない。

(4) 紫外線曝露の健康影響に対する分析疫学的アプローチの方法論的検討

紫外線曝露の健康影響に対する疫学的アプローチとして、経年変化の分析、地理的分布の分析等の記載疫学的な分析から、我が国においても紫外線曝露と疾患リスクの間に相関関係を示す成績を得ることができた。今後の課題としては、個人別に紫外線曝露レベルを測定して、各個人の曝露レベルと罹患リスクとの関係を分析しなくてはならない。このような分析疫学的手法としては、曝露レベルの異なる集団を追跡調査するコホート研究と疾患に罹患した症例群と罹患していない対照群の間で過去の曝露歴を比較する症例対照研究が代表的である。紫外線曝露では、過去の曝露の総体と疾病リスクの関連性を分析する場合は、症例対照研究が適している。症例対照研究において、過去の曝露レベルを如何に測定するかが最大の問題となるが、本研究班では、質問紙法による曝露歴の把握とともに、皮膚の変化(photoaging)を指標として、過去における紫外線の累積曝露量を推定する方法の検討を行った。

本年度は、鹿児島県と秋田県において各100名を対象として、加齢、日光曝露と皮膚変化の関係を分析した。その結果、皮膚のしわの数は、年齢と比例すると同時に、日光への曝露時間とも関連することが確認された。一方、皮膚への色素沈着は、閉経、爪の亜鉛濃度など、様々な要因と関連していることが明らかとなり、紫外線の生涯曝露レベルと推定には、皮膚のしわの数が適当であることが明らかとなった。

5. 考察

紫外線の健康影響として、皮膚悪性腫瘍及びその前がん病変に焦点を当てて研究を行ってきたが、本年度は、皮膚癌検診の過去の成績をまとめると同時に、皮膚悪性腫瘍による死亡率の

経年変化の分析、皮膚における紫外線累積暴露指標の検討などを行った。皮膚癌検診の成績では、日光角化症の有病率が紫外線暴露レベルの異なる地域で4倍近い違いが認められ、中緯度地域で暮らすアジア系人種に対しても、紫外線の影響が健康障害のレベルに達し得ることを示した意義は大きい。また、スキンタイプや脂漏性角化症の個数と日光角化症の有病率との間に相関関係が認められたことは、皮膚悪性腫瘍のハイリスクグループを明確にしてゆく上で貴重な成績を考えられる。さらに、日焼け止めクリームを使用する群で日光角化症の有病率が低かったことは、皮膚悪性腫瘍の予防を具体化してゆく上でも大きな進歩であったと考える。

全国レベルで皮膚悪性腫瘍の死亡率の経年変化を分析した結果では、悪性黒色腫では死亡率に僅かな上昇が認められるものの、それ以外の皮膚悪性腫瘍では減少傾向が認められた。死亡率の経年変化は、治癒率の向上など、多くの要因によって変化し得るために、紫外線増加による健康影響をモニターする目的に対しては必ずしも適当とは言えない。今後、地域がん登録によるがん罹患率のモニターや皮膚癌検診の活用など、実態把握のシステム作りを進める必要性が示されたと言える。

最後に、今後の研究課題として、症例対照研究による発症リスクの研究を推進する必要があるが、皮膚のしわの数を測定することが紫外線への過去の累積暴露レベルの指標となることを明らかにできた意義は大きい。平成11年度から開始を予定している症例対照研究では、質問票による聞き取りと並行して、皮膚の所見による検討を行う予定である。

6. 参考文献

- (1) Green, A. Premature ageing of the skin in a Queensland population. *Med. J. Australia* 155, 473-478, 1991.
- (2) Fritschi, L., et al. A non-invasive measure of photoageing. *Int. J. Epidemiol.* 24, 150-154, 1995.
- (3) Green, A., et al. Skin cancer in a subtropical Australian population: Incidence and lack of association with occupation. *Am. J. Epidemiol.* 144, 1034-1040, 1996.

[国際共同研究等の状況]

- (1) 1998年2月に、オーストラリアの Queensland Institute of Medical Research を訪問し、Adele Green 教授らと、皮膚悪性腫瘍の症例対照研究について、国際共同研究の可能性に関する検討を進めた。
- (2) 1999年2月17-19日に東京で紫外線の健康影響に関するワークショップ (International Workshop on the Health Effects of Ultraviolet Radiation) を開催した。海外から10名の研究者を招待し、この分野での、今後の研究の方向性と国際共同研究の進め方について検討を行うことができた。
- (3) 1999年3月に世界保健機構を訪問し、その紫外線対策プロジェクト (WHO Intersun Project) の責任者である M. Repacholi 博士と、今後、世界保健機構の一員として、我が国が紫外線の健康影響に関する国際共同研究で果たすべき役割について、討議を行った。

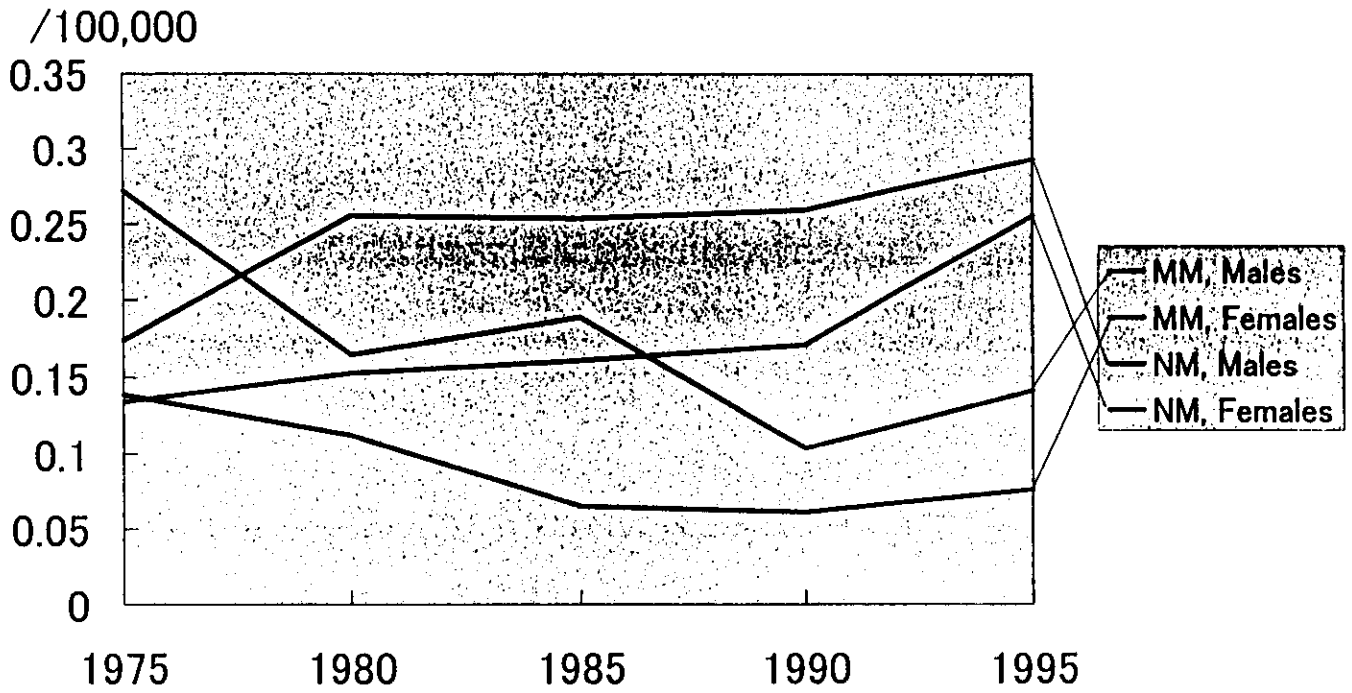
[研究成果の発表状況]

1. Ueda M, Ouhtit A, Bito T, Nakazawa K, Lubbe J, Ichihashi M, Yamasaki H, Nakazawa H: Evidence for UV-associated activation of telomerase in human skin. *Cancer Res* 57: 370-374, 1997
2. 伊東寿樹、山泉 克、市橋正光、小野友道：新しい遺伝性光線過敏症疾患「UVs 症候群」. *臨床皮膚科* 51 (5 増) : 7-9, 1997
3. Ahmed NU, Ueda M, Ichihashi M: p21WAF1/CIP1 expression in non-melanoma skin tumors. *J Cutan Pathol* 24: 223-227, 1997
4. 市橋正光：紫外線発癌. *週刊医学のあゆみ* 181 (9) (知っておきたい 200 ワード-現代医学用語集) : 751, 1997
5. Ahmed NU, Ueda M, Ichihashi M: Increased level of c-erbB-2/new/HER-2 protein in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 136 (6):908-912, 1997
6. 市橋正光：子どもの皮膚と太陽光線. *小児科* 38(8): 1021-1030, 1997
7. Ouhtit A, Ueda M, Nakazawa H, Ichihashi M, Dumaz N, Sarasin A, Yamasaki H: Quantitative detection of ultraviolet-specific p53 mutations in normal skin from Japanese patients. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 6: 433-438, 1997
8. 市橋正光：太陽紫外線は人体に有害. *医学のあゆみ* 182(6,7): 436-439, 1997
9. Funasaka Y, Ichihashi M: The effect of ultraviolet B induced adult T cell leukemia-derived factor/ thioredoxin (ADF/TRX) on survival and growth of human melanocytes. *Pigment Cell Res* 10: 68-73, 1997
10. Naruse K, Ueda M, Nagano T, Suzuki T, Harada S, Imaizumi K, Watanabe S, Ichihashi M: Prevalence of actinic keratosis in Japan. *J Dermatol Sci* 15(3): 183-187, 1997
11. Ahmed NU, Ueda M, Ito A, Ohashi A, Funasaka Y, Ichihashi M: Expression of fibroblast growth factor receptors in nevus-cell nevus and malignant melanoma. *Melanoma Res* 7: 299-305, 1997
12. 市橋正光、原田 晋、上田正登、鈴木高昭、長野 徹、今泉基佐子、枋谷 忍、三木恵美子. 皮膚癌発症要因に関する疫学的共同研究. *神緑会学術誌* 13: 19-23, 1997
13. Suzuki T, Ueda M, Naruse K, Nagano T, Harada S, Imaizumi K, Watanabe S, Ichihashi M. Incidence of actinic keratosis of Japanese in Kasai city, Hyogo. *J. Dermatol. Sci.* 16(1):74-78, 1997

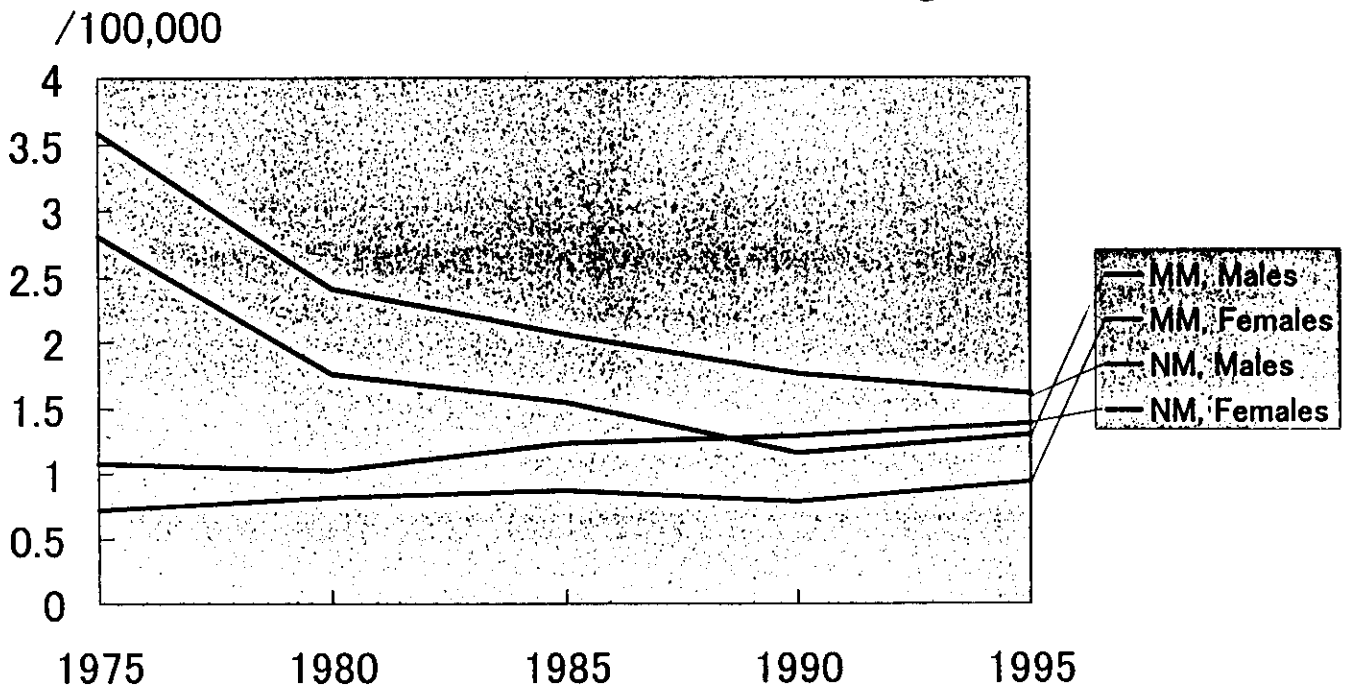
14. Nagano T, Ichihashi M, et al. Skin cancer screening in Okinawa Japan. *J Dermatol Sci* 19:161-165, 1999
15. Ichihashi M, et al. Chronic and intensive solar ultraviolet exposure in tropical areas promotes photoaging and skin cancer. *Jpn J Tropical Med Hygiene* 27:39-41, 1999
16. Araki K, Yamaguchi N, Ichihashi M, et al. Incidence of skin cancers and precancerous lesions in Japanese, risk factors and prevention. *J Epidemiol* (in press).
17. Takahashi K, Yamaguchi N, et al. Regional correlation between estimated UVB levels and skin cancer mortality in Japan. *J Epidemiol* (in press)
18. Akiba S, Yamaguchi N, Ichihashi M, et al. Influence of chronic UV exposure and lifestyle on facial skin photo-aging, results from a pilot study. *J Epidemiol* (in press)

图表 1

Death rate of malignant melanoma (MM) and non-melanoma skin cancer (NM) for age 30-59



Death rate of malignant melanoma (MM) and non-melanoma skin cancer (NM) for age 60+



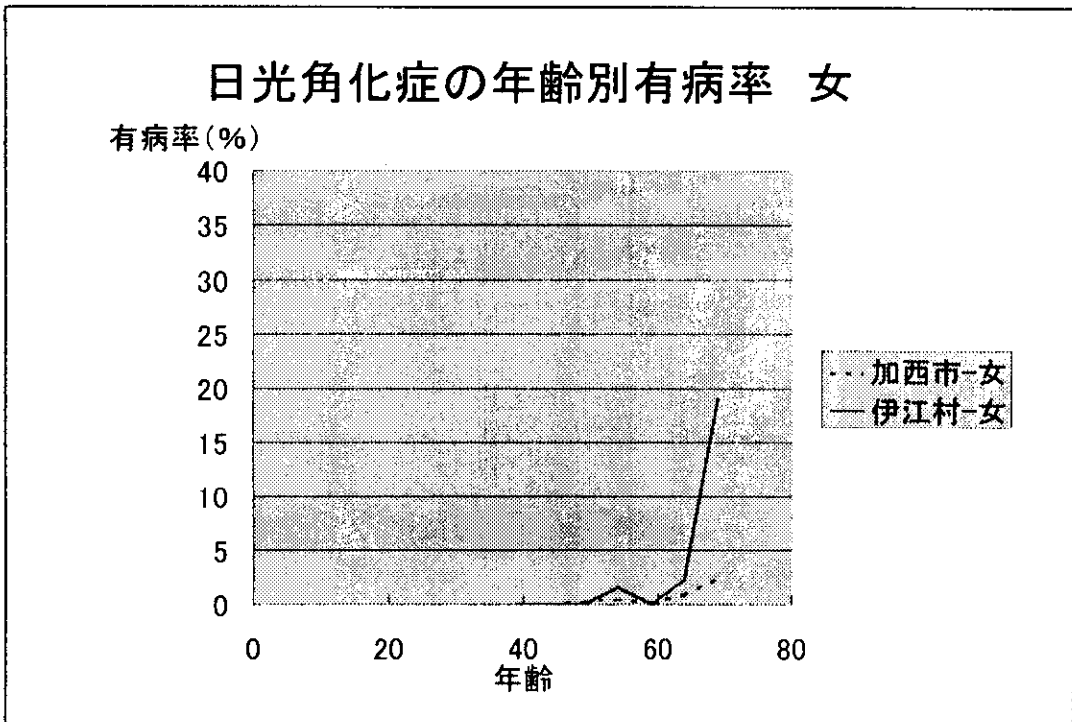
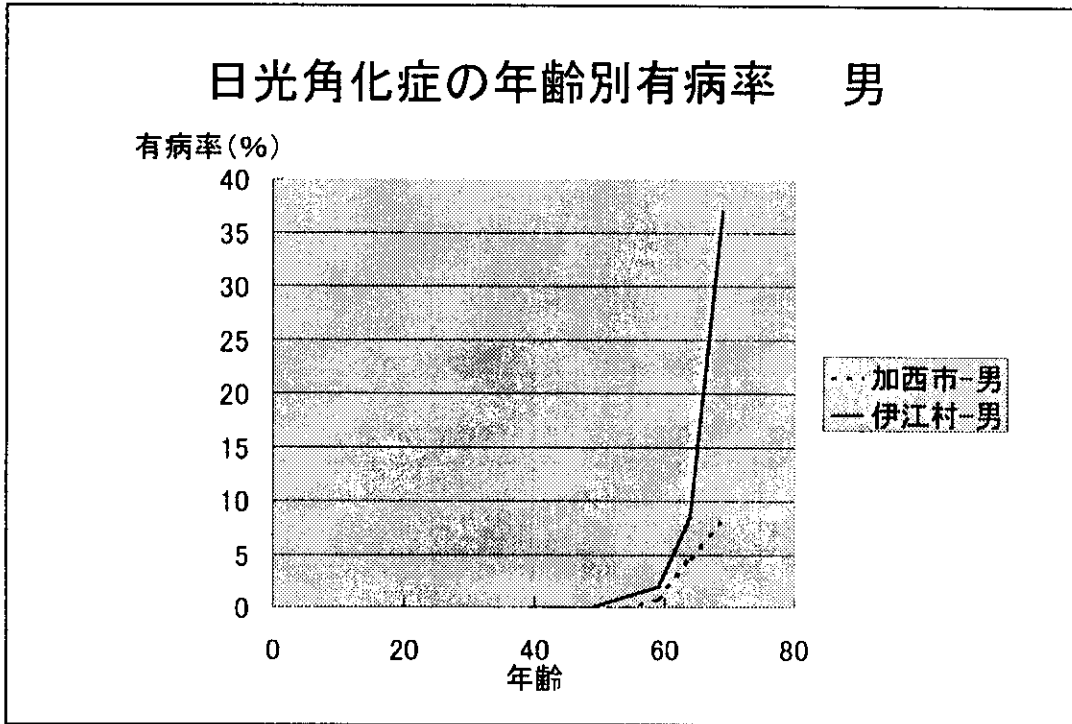
图表 2

Summary of geographical correlation for malignant melanoma of skin (ICD172) and other malignant neoplasms of the skin (ICD173)

SMR ¹ [period]	11 Regions (UVB period)				Large cities ²
	(1961-1969)	(1970-1979)	(1980-1989)	(1990)	(1990)
Malignant melanoma of the skin (ICD162)					
Male					
[1983-1992]	-0.736 (p=0.010)	-0.609 (p=0.047)	-0.664 (p=0.026)	-0.600 (p=0.051)	-0.238 (p=0.169)
[1973-1994]	-0.664 (p=0.026)	-0.573 (p=0.066)	-0.627 (p=0.039)	-0.555 (p=0.078)	-0.155 (p=0.352)
Female					
[1983-1992]	-0.364 (p=0.272)	-0.455 (p=0.160)	-0.482 (p=0.133)	-0.373 (p=0.259)	-0.073 (p=0.668)
[1973-1994]	-0.373 (p=0.259)	-0.509 (p=0.110)	-0.527 (p=0.096)	-0.427 (p=0.190)	-0.090 (p=0.584)
Other malignant neoplasms of the skin (ICD173)					
Male					
[1983-1992]	0.245 (p=0.467)	0.282 (p=0.401)	0.209 (p=0.537)	0.155 (p=0.650)	0.151 (p=0.358)
[1973-1994]	0.409 (p=0.212)	0.464 (p=0.151)	0.409 (p=0.212)	0.364 (p=0.272)	0.268 (p=0.099)
Female					
[1983-1992]	0.027 (p=0.937)	-0.155 (p=0.650)	-0.236 (p=0.484)	-0.145 (p=0.670)	0.135 (p=0.431)
[1973-1994]	0.245 (p=0.467)	0.018 (p=0.958)	-0.027 (p=0.937)	0.045 (p=0.894)	0.282 (p=0.082)

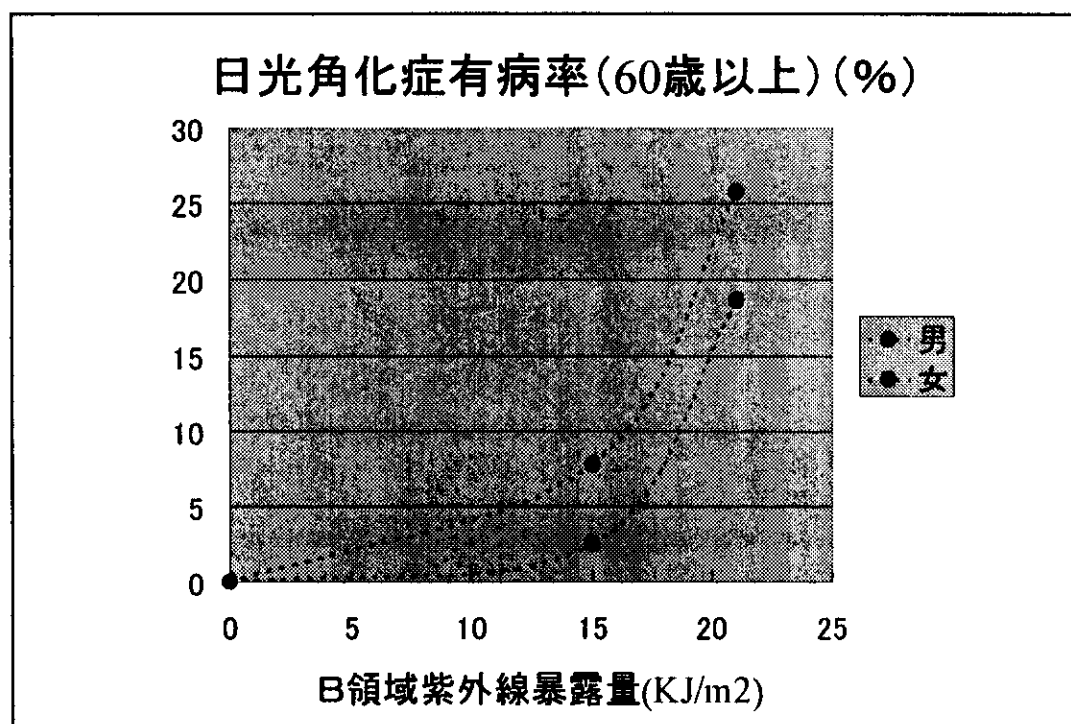
¹standardized mortality ratio; ²large cities with corresponding meteorological data (see text)

図表 3



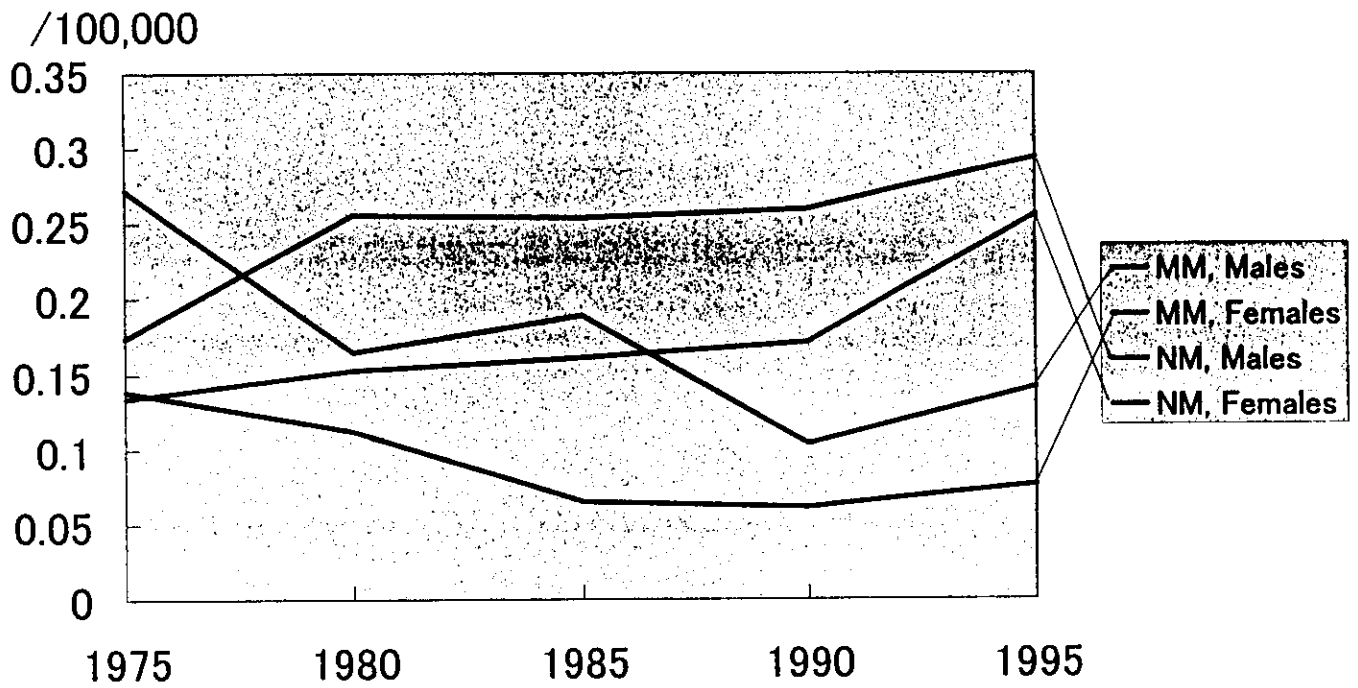
図表 4

日光角化症(60歳以上)の地域差							
		男			女		
		被験者 人数	有病率		被験者 人数	有病率	
兵庫県加西市	898	70	7.80	1404	35	2.49	
沖縄県伊江村	163	42	25.77	327	61	18.65	
			オッズ比 4.11			オッズ比 8.97	

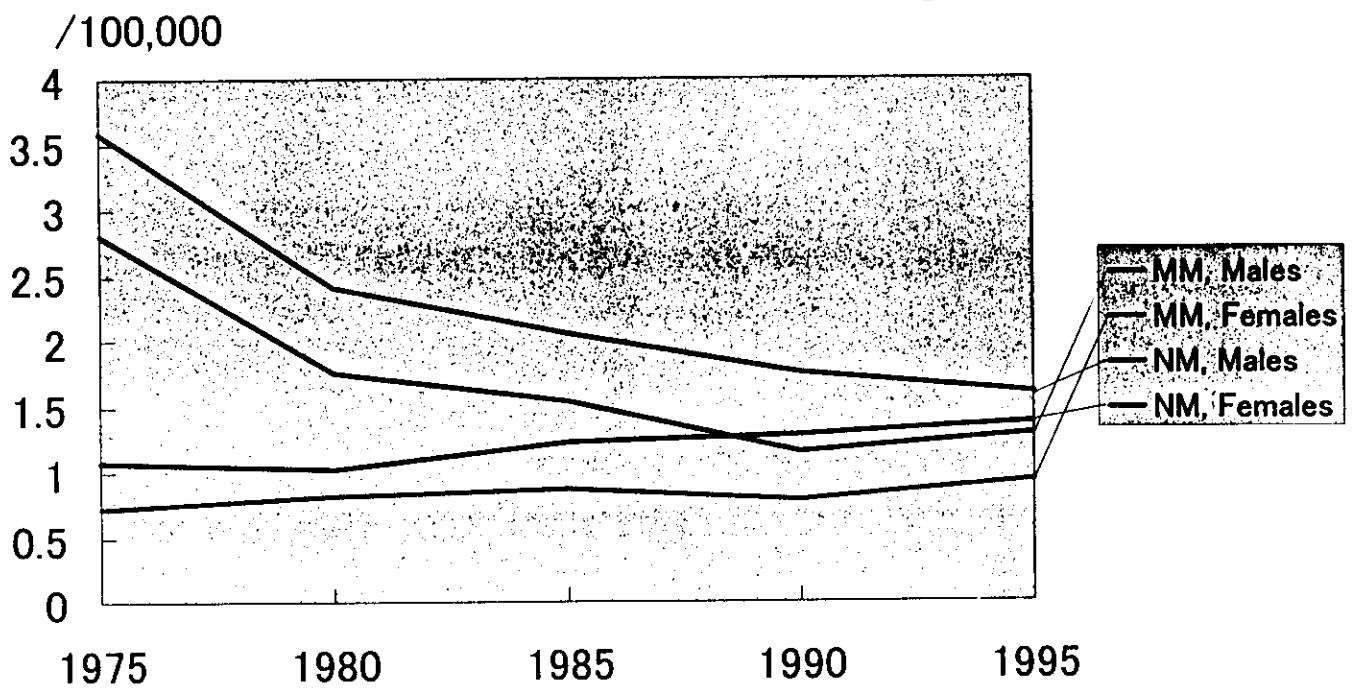


图表 1

Death rate of malignant melanoma (MM) and non-melanoma skin cancer (NM) for age 30-59



Death rate of malignant melanoma (MM) and non-melanoma skin cancer (NM) for age 60+



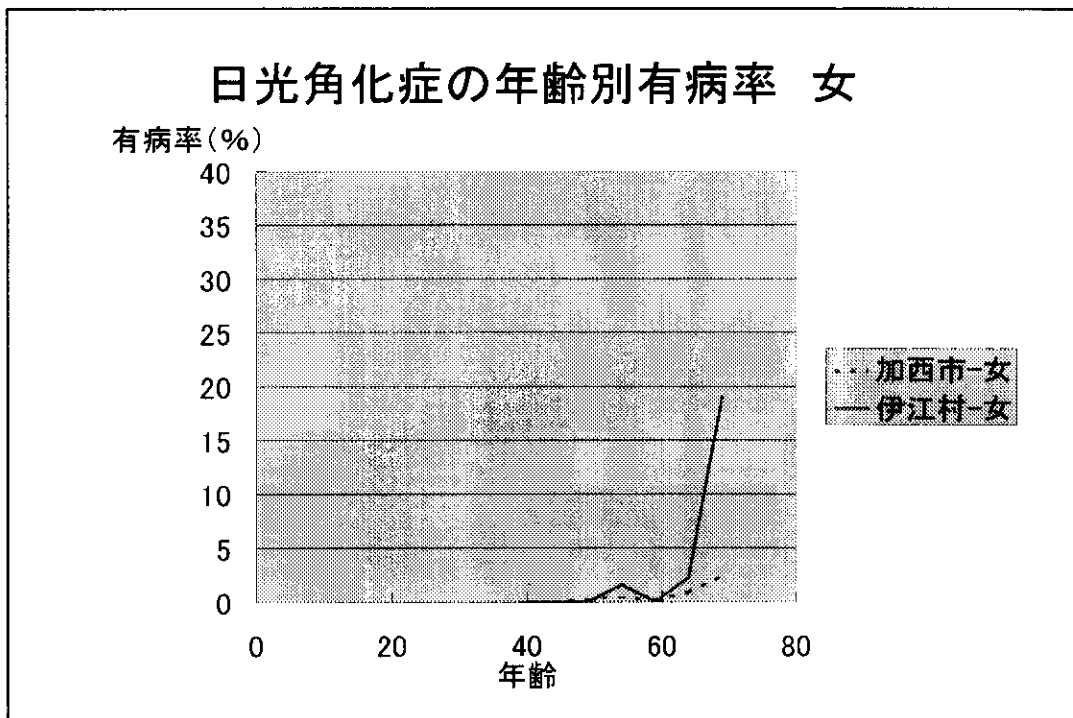
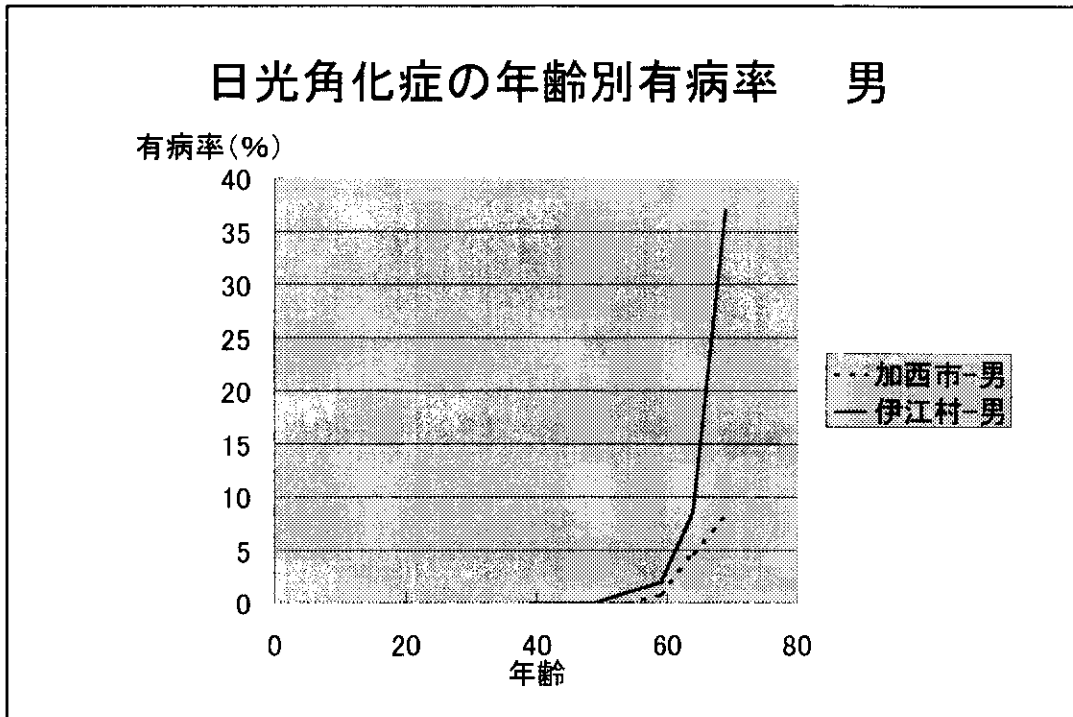
図表 2

Summary of geographical correlation for malignant melanoma of skin (ICD172)
and other malignant neoplasms of the skin (ICD173)

SMR ¹ [period]	11 Regions (UVB period)				Large cities ²
	(1961-1969)	(1970-1979)	(1980-1989)	(1990)	(1990)
Malignant melanoma of the skin (ICD162)					
Male					
[1983-1992]	-0.736 (p=0.010)	-0.609 (p=0.047)	-0.664 (p=0.026)	-0.600 (p=0.051)	-0.238 (p=0.169)
[1973-1994]	-0.664 (p=0.026)	-0.573 (p=0.066)	-0.627 (p=0.039)	-0.555 (p=0.078)	-0.155 (p=0.352)
Female					
[1983-1992]	-0.364 (p=0.272)	-0.455 (p=0.160)	-0.482 (p=0.133)	-0.373 (p=0.259)	-0.073 (p=0.668)
[1973-1994]	-0.373 (p=0.259)	-0.509 (p=0.110)	-0.527 (p=0.096)	-0.427 (p=0.190)	-0.090 (p=0.584)
Other malignant neoplasms of the skin (ICD173)					
Male					
[1983-1992]	0.245 (p=0.467)	0.282 (p=0.401)	0.209 (p=0.537)	0.155 (p=0.650)	0.151 (p=0.358)
[1973-1994]	0.409 (p=0.212)	0.464 (p=0.151)	0.409 (p=0.212)	0.364 (p=0.272)	0.268 (p=0.099)
Female					
[1983-1992]	0.027 (p=0.937)	-0.155 (p=0.650)	-0.236 (p=0.484)	-0.145 (p=0.670)	0.135 (p=0.431)
[1973-1994]	0.245 (p=0.467)	0.018 (p=0.958)	-0.027 (p=0.937)	0.045 (p=0.894)	0.282 (p=0.082)

¹standardized mortality ratio; ²large cities with corresponding meteorological data (see text)

図表 3



図表 4

日光角化症(60歳以上)の地域差							
		男			女		
		被験者 人数	有病率		被験者 人数	有病率	
兵庫県加西市	898	70	7.80	1404	35	2.49	
沖縄県伊江村	163	42	25.77	327	61	18.65	
			オッズ比 4.11			オッズ比 8.97	

