

## ブラジルにおける咽頭がん・喉頭がん危険因子の研究

松木 秀明\*

### はじめに

ブラジルにおける口腔がんの発生は人口 10 万あたり 6.1 で、インドとならび世界で最も高率であり、また咽頭がん、喉頭がんも世界で高レベルにある。ブラジルのこれらのがんのリスクファクターの原因究明は未解決であるが、喫煙問題とならび室内汚染、特に暖房用あるいは調理用に用いる薪ストーブによる汚染が重要因子であることが示唆されている<sup>1)</sup>。本研究の目的はこれらのがんの成因として室内汚染物質、特に発がん物質・ETS 成分・生活習慣とこれらのがんの関連を疫学的に調査することであった。

本研究は 1995 年～1997 年にかけて、サンパウロ市中央に位置する Jabaquara 地区の小学校およびサンパウロ市郊外に位置する Penha 地区の小学校に在籍する学童の呼吸器症状有症率、家庭環境調査、肺機能検査の調査を実施、また学童家庭の冬期における室内および屋外の発がん関連多環芳香族炭化水素 polynuclear aromatic hydrocarbon (PAH)、学童の尿中 nicotine、cotinine の分析および学童の NO<sub>2</sub> 個人曝露量、室内の居間の NO<sub>2</sub> 濃度、屋外の NO<sub>2</sub> 濃度を測定した。また 1998 年～1999 年にかけてサンパウロにおいてがん専門病院の咽頭・喉頭がん患者について case-control study を行った。

### 方 法

#### 1) 学童の呼吸器症状調査・肺機能検査

質問票調査は、正確を期するため、サンパウロ大学の大学生が面接調査の訓練をし、各家庭

を直接訪問、面接調査を行った。質問票の内容は、住所、氏名、年齢、人種、居住歴、呼吸器症状、呼吸器系疾患の既往歴、住居形態、暖房の種類、住居の部屋数などについてである。質問票調査の実施数は Jabaquara 地区の小学校で 596 名、Penha 地区の小学校で 585 名であった。肺機能検査は各々の小学校において実施した。使用器材は Chest 社製 Microspiro HI-601 である。

#### 2) 室内汚染物質および ETS 関連調査

1997 年 6 月～8 月にかけて（ブラジルでは冬期に当たる）ブラジル・サンパウロ市中央に位置する Jabaquara 地区および Penha 地区の小学校に在籍する学童から無作為に抽出した学童家庭 100 世帯を対象とし、室内・屋外・学童の NO<sub>2</sub> 個人被曝量、室内・屋外の発がん関連 PAH のサンプリングを行った。サンプリングは各家庭を訪問し、家庭環境・生活習慣に関する質問を行うと同時に機械を装着し、翌日まで 24 時間サンプリングを行った。PAH のサンプル採取については柴田科学社製ミニポンプ Model MP-15CF 型により、1.0 l/min で 24 時間サンプリングし、分析に供するまで -80 °C で保存した。分析は松下等<sup>2)3)</sup>が開発した高速液体クロマトグラフィー法によって測定した。分析した PAH の種類は phenanthrene (Phe)、anthracene (Ant)、fluoranthene (Fluor)、pyrene (Py)、benzo[b]fluorine (BbF1)、chrysene (Chry)、triphenylene (Tph)、benzo[a]anthracene (BaA)、perylene (Pery)、benzo[e]pyrene (BeP)、benzo[b]fluoranthene (BbF)、benzo[k]fluoranthene (BkF)、benzo[a]pyrene (BaP)、indeno-

\* 東海大学健康科学部看護学科

[1, 2, 3, -cd]pyrene (IP)、benzo[ghi]perylene (BghiP)、dibenz[a, c]anthracene (DBacA)、benzo[b]chrysene (BbC)、dibenz[a, h]anthracene (DBahA)、coronene (Cor)、dibenzo[a, e]-pyrene (DBaeP)である。

NO<sub>2</sub> 個人曝露量、居間、屋外のNO<sub>2</sub> 濃度の測定はToyo Roshi Advantec 社製フィルターバッジを24時間曝露、分析は柳沢等<sup>4)</sup>の方法によった。また尿中nicotine、cotinineを測定するための尿採取は個々の家庭環境調査実施日の早朝尿を採取した。尿中nicotine、cotinineは松木等<sup>5)</sup>が改良したキャピラリーカラムを装着したガスクロマトグラフィー法により、また尿中creatinine 濃度はテクニコン社製オートアナライザーII型<sup>6)</sup>により分析を行った。

### 3) 咽頭・喉頭がん患者調査

1998年6月～1999年10月にかけて、サンパウロ大学付属A. C. Camargo病院をはじめとする大学付属5病院における入院患者のうち、咽頭がんあるいは喉頭がんと診断された者を患者群(case)とした。対照(control)は患者と同月のA. C. Camargo病院の外来・入院患者である。対照を選択するに当たっては患者各人と性・人種を一致させ、年齢についてもできる限り一致させた。

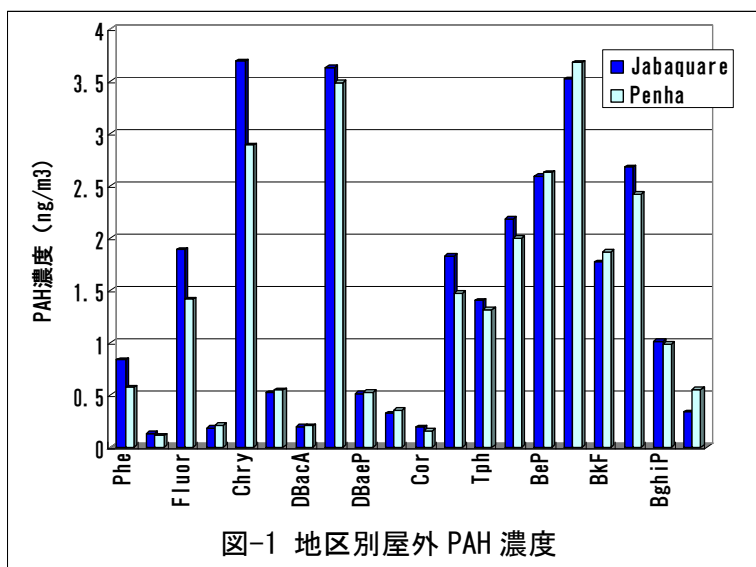
調査方法は各々の被験者について、主治医に

依頼し、本調査の趣旨を説明し承諾を得た後、訓練されたサンパウロ大学医学部大学院生によって、聞き取り調査を実施した。質問の内容は喫煙習慣、飲酒習慣、職業、婚姻状態、緑黄色野菜の摂取頻度、学歴、ブラジル特有のマテ茶の飲用頻度などである。

## 結 果

### 1) 学童の呼吸器症状調査・肺機能検査

サンパウロ市内および郊外地区に居住する学童の呼吸器症状有訴率において、せき症状：7.6%、たん症状：6.0%、ぜん鳴症状：5.1%であり、これらを、日本の学童調査結果と比較するとせき症状、たん症状（日本では持続性せき、持続性たん症状）はブラジルが日本より高率であった。「これまでに医師に診断された疾患」について、ぜん息：18.2%、肺炎：15.8%、アレルギー：26.4%であり、これらも日本の学童より高率であった。受動喫煙と学童の呼吸器症状の関連について検討した。すなわち、両親共に喫煙する群、片親のみが喫煙する群、両親共に非喫煙者である群に分類、また呼吸器症状については上記のせき症状、たん症状、ぜん鳴症状、呼吸困難、鼻汁の項目で1項目でも症状ありと回答した者を有訴者として、非有訴者とのクロス集計を行った。しかし各群間に有意差は認められなかった。



肺機能の検査結果は、一秒量 (FEV 1.0) と努力性肺活量 (FVC) の比 (FEV 1.0/FVC) を算出し、予測肺活量に対するパーセントで表した。これらのパーセントを呼吸器症状有訴者と非有訴者について家庭での両親の喫煙本数により、分類し集計した結果、1日10本以上喫煙家庭群の学童が、非喫煙家庭の学童に比べ、有意に低値を示した ( $p < 0.05$ )。

## 2) 室内汚染物質およびETS 関連調査

NO<sub>2</sub> の測定値について、サンパウロ市中央の Jabaquara 地区が郊外地区 (Penha) よりも NO<sub>2</sub> 個人曝露量・室内・屋外ともに高値を示したが有意差は認められなかった。また NO<sub>2</sub> 濃度は室内が屋外よりも平均値は高かったが統計的有意差は認められなかった。Jabaquara 地区で PAH のサンプルが採取できた家庭数は 41 世帯であり、市郊外に位置する Penha 地区では 49 世帯であった。地区別屋外の PAH 濃度を図-1 に示す。Jabaquara 地区が Penha 地区よりも高値を示した PAH は室内の Phe ( $p < 0.05$ )、Fluor ( $p < 0.001$ )、屋外の Py ( $p < 0.01$ )、Phe ( $p < 0.05$ ) であった。また全家庭の室内と屋外の PAH 濃度を比較したところ、Phe、Ant、Fluor、BbF1、Chry、Py、Tph、BaA、BbF、BkF の平均値は屋外が室内濃度に比べ高く、特に Fluor、BbF1、Py、Tph は統計的有意差が認められた ( $p < 0.01$  または  $p < 0.05$ )。一方室内が屋外より高値を示した項

目は Pery、BbC、BghiP、Cor であり、Pery、BghiP は  $p < 0.05$  で有意差が認められた。

受動喫煙と尿中 nicotine : creatinine 比 (Nic/Creat)、cotinine : creatinine (Cot/Creat) 比について検討した。受動喫煙本数は家庭環境の調査時に、母親から家庭内で家族が喫煙するシガレット本数を聞き取り調査した。Jabaquara 地区家庭での喫煙率 53.3%、Penha 地区では 50.9% であり、平均喫煙本数は Jabaquara で 13.5 本/day、Penha で 14.1 本/day であった。Nic/Creat、Cot/Creat は共に受動喫煙群が非受動喫煙群に比べ平均値は高値を示したが統計的有意差は認められなかった。

受動喫煙と各種 PAH 濃度の関係は、非喫煙家庭が受動喫煙家庭より高い値を示す項目が多かったが有意差は認められなかった。

各家庭で使用するストーブの形態により、薪ストーブとガスストーブに分類して室内の PAH 濃度を比較した。薪ストーブ家庭は 21 家庭、ガスストーブ家庭は 68 家庭であった。またサンパウロ市内あるいは郊外地域においても、対象とした家庭で電気による暖房を用いている家庭はなかった。図-2 に示すように BeF1 を除いて、すべての項目で薪ストーブ使用家庭が、ガスストーブ使用家庭より高値を示し、特に Phe、Fluor、DBaC、DBaE、Cor、Py、BeP は有意差が認められた ( $p < 0.01$  または  $p < 0.05$ )。

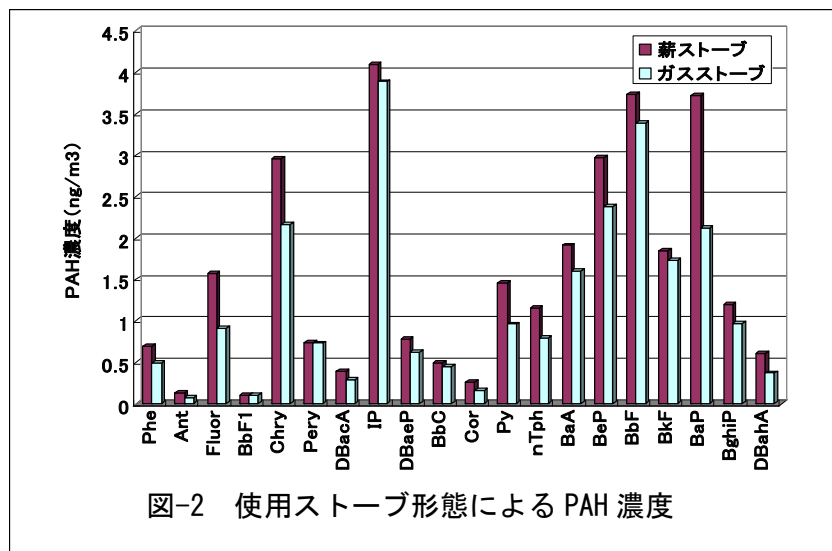


表-1 患者群、対照群における喫煙習慣の比較

	患者群	対照群	オッズ比	95% CI
＜喫煙歴 (Pack Year)＞				
Non-smoker	5	24	1.0	-
1 - 30	13	36	3.1	1.4-10.3
31 - 50	38	21	8.9	4.2-38.5
51 -	35	10	13.1	7.6-53.6
＜たばこの種類＞				
非喫煙	5	24	1.0	-
市販のたばこ	53	39	8.3	4.1-27.3
手巻き+市販たばこ	33	28	31.5	12.4-102.3
＜マテ茶の飲用頻度＞				
飲まない	12	48	1.0	-
1日 1-2回	38	28	3.6	1.8-9.5
1日 3回以上	41	15	13.2	8.4-48.2

### 3) 咽頭・喉頭がん患者調査結果

調査し得た咽頭がん患者の性別は男性 81 例、女性 10 例であった。患者群および対照群の年齢は 60-69 歳が最も多く、人種においては白人が多数を占めていた。喫煙に関する項目については、喫煙習慣を非喫煙、前喫煙、現喫煙に分類、喫煙歴 (pack year) を非喫煙、1-10 pack year、11-30 pack year、51 pack year 以上の各群に分類、たばこの種類によって、市販たばこのみ喫煙、手巻きたばこ+市販たばこ喫煙 (ブラジルでは black tobacco と呼ばれる手巻きたばこ愛用者が存在する) に分類、喫煙開始年齢を 18 歳以上、12-18 歳、12 歳未満の各群に分類、またブラジルにはマテ茶と呼ばれる苦みのあるお茶の葉を陶器の器に入れ、熱湯を注ぎ、金属の茶こしのついたパイプ状の道具を用いて吸飲する習慣があるため、マテ茶の飲用頻度を、飲まない群、1日 1-2 回飲用群、1日 3 回以上飲用群に分類して多重ロジスティック解析を行い、オッズ比、95% 信頼区間を算出した。その結果を表-1 に示す。

喫煙習慣については現喫煙者の非喫煙者に対するオッズ比は 8.7、前喫煙者に対しては 4.5 を示した。また喫煙歴の 51 pack year 以上群は non-smoker 群に対し 13.1、たばこの種類の手巻きたばこ+市販たばこ愛用者は 31.5 という高いオッズ比を示した。また喫煙開始年齢につい

ては開始年齢が早いほどオッズ比は高値を示した。さらに 12 歳未満での喫煙開始が調査対象者合計 182 名中 34 名 (18.7%) を占め、18 歳以上を基準とするとオッズ比は 9.6 を示していた。またマテ茶の飲用頻度については「飲まない群」を基準にオッズ比を算出すると「1日 1-2 回飲用群」で 3.6、「1日 3 回以上飲用群」では 13.2 を示した。緑黄色野菜の摂取頻度については 1 週間に 1 回摂取を基準としてオッズ比を算出すると、1 週間に 2 回以上摂取群が 1.1、毎日摂取群が 0.8 をしめした。

### 考 察

発展途上国では、依然として室内の暖房・調理に薪ストーブが使用されており、呼吸器系にかなりの影響があることが危惧されている<sup>7)8)</sup>。ブラジルにおいては、咽頭がん、喉頭がんの罹患率、死亡率が高く、case-control study により、その主原因は喫煙、飲酒、木材ストーブの使用であることが示唆されている<sup>9)</sup>。しかしブラジルでの室内汚染調査の詳細は報告されていない。

本調査ではサンパウロ市内および郊外地区の学童について呼吸器症状調査・肺機能検査を実施した。その結果、サンパウロ市に在住する学童の呼吸器症状有訴率は日本の学童に比べ高率であった。

サンパウロ市内及び郊外地区の屋外 NO<sub>2</sub> 濃度は日本の冬期における測定値の 2-3 倍の値であり<sup>10)</sup>、過去に我々が測定したブラジル南部の農村地域クリチバ<sup>11)</sup>に比べても約 2 倍の濃度であった。また屋外の PAH の様々な項目の値も東京での測定値の約 10 倍であった。これらのことからサンパウロ市内及び郊外地区では室内汚染よりは大気汚染による NO<sub>2</sub> あるいは PAH 濃度の上昇が危惧された。

受動喫煙による学童の尿中 Nic/Creat 比、Cot/Creat 比の値は受動喫煙群が非受動喫煙群よりも高い値を示したが、統計的有意差は認められなかった。この原因として調査時期は冬期であったが、調査年度は暖冬であり、調査時期である6月～8月の平均気温 16.5 °Cであったため、多くの家庭では日中窓を開けておいたことも考慮しなくてはいけないと思われる。

暖房あるいは調理用で使用される薪ストーブ・ガスストーブの形態による室内 PAH 濃度は薪ストーブ使用家庭がガスストーブ使用家庭に比べ多くの PAH 項目で高値を示した。これらの値は日本における PAH 項目に比べ、3-10 倍の値を示し<sup>12)</sup>、ブラジルの咽頭がん、喉頭がんの罹患率、死亡率が高いことに関与している可能性があると考えられる。しかし以前に調査したクリチバ<sup>11)</sup>の薪ストーブ使用家庭の Py 濃度は 282 ng/m<sup>3</sup>、BaP 濃度は 114 ng/m<sup>3</sup> に比べかなり低値を示したことを考えると、暖冬のため窓を開放していたことを考慮してもブラジルにおける地域差を考慮しなければならないと思われる。

サンパウロ大学付属 A. C. Camargo 病院等の 5 病院における咽頭がんあるいは喉頭がん入院患者を対象とした調査について、既に先進国で行われてきたがんの疫学的研究から、咽頭・喉頭がんと喫煙の関係は多くの論文で指摘されている。本調査からも咽頭・喉頭がんと喫煙の関係は明らかにされた。すなわち、現喫煙群の非喫煙群に対する扁平上皮がん発生に対するオッズ比は 8.7 とかなり大きく、pack year が大きい群ほど咽頭・喉頭がん発生に対するオッズ比が高い値を示した。また手巻きタバコの喫煙者の

オッズ比が 31.5 と高値を示した。喫煙開始年齢については、他研究<sup>13)</sup>でも明らかのように、喫煙開始年齢が早い程オッズ比は高いことは事実であったが、12 歳未満で喫煙を開始している割合が 19.8% も存在していたことは、ブラジルにおける喫煙問題が、日本とはかなり異なる局面を有することが窺われた。さらにブラジル特有のマテ茶の飲用習慣について、「飲まない群」に比べ、1 日 3 回以上の常飲者群はオッズ比が 13.2 と高く、これらの因子がブラジルの咽頭がん・喉頭がんの発生に関与していることが示唆された。

## 謝 辞

本研究は長期にわたる喫煙科学研究財団の助成金により実施された。また、松下秀鶴先生（静岡大学名誉教授）、雨谷敬史先生（静岡県立大学）、高橋ゆかりさん（元静岡県立大学）、ブラジルの Gerson S Hamada、Lucy Ito、Luiz P Kowalskisi（サンパウロ大学付属 A. C. Camargo がん病院）などの多くの先生方、友人にご助言・ご協力を頂いた研究である。ここに謝意を表する次第である。

## 文 献

- 1) Mirra AP, Franco EL. Cancer incidence in Sao Paulo country, Brazil LICR Cancer Epidemiology Monograph Series, Ludwig Institute for Cancer Research, SaoPaulo, 1985; 1-12.
- 2) 松下秀鶴、高橋ゆかり、雨谷敬史、Suporn Koottatep. タイチェンマイ市の沿道大気中の多環芳香族炭化水素. 環境化学 1998; 1: 63-70.
- 3) 松下秀鶴. 環境汚染物質と毒性、有機物質篇 IX, 多環芳香族炭化水素. 化学の領域増刊 1980; 129: 115-34.
- 4) 柳沢幸雄、西村 肇. 生活環境中濃度測定用 NO<sub>2</sub> パーソナル・サンプラー. 大気汚染学会誌 1980; 15: 316-23.
- 5) 松木秀明、川野吉郎、春日 斉. 尿中コチニンのガスクロマトグラフィー・マススペクトルによる測定法の改良とその疫学的応用. 東海大学短期大学紀要 1995; 29: 7-11.
- 6) Technicon auto analyzer, Clin. Med. No. SE0011FCA, Technicon, New York, 1975.
- 7) Pandey MR, Neupane RP, Gautam A. Domestic smoke pollution and acute respiratory infections in a rural community of the Hill

- Region of Nepal. Environ Int 1989; 15: 337-40.
- 8) Franco EL. Epidemiology of cancers of the upper respiratory and digestive system. Rev Bras Cir Cab Pesc 1978; 11: 23-33.
  - 9) Franco EL, Kowalski LP, Oliveira BV et al. Risk factors for oral cancer in Brazil: a case control study. Int J Cancer 1989; 43: 992-1000.
  - 10) Dassen WG, Matsuki H, Kasuga H et al. Determinants of indoor NO<sub>2</sub>-concentration and the personal exposures of children and their mothers in Japanese homes. Tokai J Exp Clin Med 1987; 12: 83-95.
  - 11) Hamada GS, Kowalski LP, Murata Y, Matsushita H, Matsuki H. Wood stove effects on indoor air quality in Brazilian homes: carcinogens, suspended particulate matter, and nitrogen dioxide analysis. Tokai J Exp Clin Med 1992; 17: 145-53.
  - 12) 高橋ゆかり、雨谷敬史、松下秀鶴. 蒸気および粒子状多環芳香族炭化水素による室内および大気環境の汚染状況—静岡市および清水市における調査結果. 環境化学 1998; 8: 71-87.
  - 13) U.S. Department of Health and Human Service. *The Health Consequences of Involuntary Smoking — A Report of the Surgeon General*, Public Health Service, Office on Smoking and Health, Rockville, MD, pp66-102, 1986. [DHHS Publication No. (CDC) 87-8398].