

交替制勤務者の発がんリスク評価に関する 時間生物学の進展

久保達彦[✉]

産業医科大学 医学部 公衆衛生学

交替制勤務は日中に加えて本来は休息を取るべき夜間にも及ぶ長時間の連続操業を必要とする産業労働現場で広く導入されており、その従事者数は非常に多い。厚生労働省が実施した平成19年労働者健康状況調査によれば本邦では労働者の17.9%が深夜業（午後十時から午前五時の間に行われる業務）を含む交替制勤務あるいは深夜業に従事している。交替制勤務従事が労働者に与える影響は多彩であり、それらは健康リスクにとどまらず、安全リスク（労働災害事故等）、そして社会リスク（地域社会からの孤立等）として整理されている。本稿では交替制勤務による健康リスクのなかから近年特に注目が集まっている悪性腫瘍（がん）リスク評価について、その進展がどのようにもたらされたかを一人の米国人疫学者の足跡を辿りながら報告する。

当該研究分野のオリジンをたどると一人の米国人がん疫学者、Richard G. Stevens（現コネチカット大学教授）に行き着く。1980年代、彼はフィラデルフィアの癌研究所で乳がんの疫学研究に取り組んでいた。疫学的に乳がんの罹患率（発生率）には大きな地域差があり（北欧や北米で高くアジアでは低い）、また局所的に乳がん罹患率が急増している地域が存在していることが知られている。なぜそのような地域差がもたらされるのか、多くの疫学者がその原因究明に参加しており、当時、特に注目されていたのが食習慣（高脂肪食）であった。これは日本人移民を対象にした研究で日本在住日本人より米国在住日本人移民は乳がんリスクが高いことがわかり生活様式の欧米化を一因と指摘する報告があったからであった。しかし引き続き検証研究では地域差や一部地域での急増を説明できるほどの大きな高脂肪食による影響はどの研究グループからも報告されず、どちらかといえば疫学者の期待は空振りに終わっていた。

Stevensは1984年に米国エネルギー省関連の研究所に異動、上司が電磁波に関する少額の研究資金をもって情報を収集しはじめた。当時、電磁波の健康影響に対する懸念は環境保護運動の色彩も帯びて社会問題化していた。Stevensにとってそのことはどちらかといえば敬遠したいような状況であったようだが、様々な分野の多くの研究者とコンタクトを取りつつ1960年代の論文まで遡って情報収集を行った結果、動物実験研究によるエビデンスに基づいて電磁波を入りに口に全く新しい研究仮説が構築できることを見いだした。

1987年、36歳の時にStevensは電力使用量の増加が乳がん患者を増加させるという研究仮説を単著で発表した（1）。彼は電磁波曝露と夜間光刺激によってメラトニン分泌が抑制されること、メラトニン分泌低下は女性ホルモン（エストロゲン等）の分泌を亢進させて乳がんリスクにつながることを既存の動物実験研究結果をもとに指摘、結論として欧米化（すなわち近代化）と一体的におこる環境変化である電力使用量の増加（電磁波及び夜間光刺激）が乳がんの地域差や急増の原因であるという仮説を提唱した。しかし何より論文発表時点ではこの仮説を直接的に検証した疫学研究は全く存在してなかった。電力というありふれた曝露要因が発がんリスクがありうるという指摘は医学的にも社会的にも受け入れられることはなく、当時の周囲の研究者の反応は実に冷ややかなものであったという。加えてStevens自身、当時、急激な経済発展を遂げた日本の乳がん罹患率が米国より未だ低いことに疑問を持つようになった。彼はすぐさま電力の専門家にコンタクトをとり計算を依頼、日本が高度経済成長を果たした1973年時点でも米国と比較して家庭電気使用量は低かったこと（1.9MWh vs. 8.2MWh）、その後10年間

✉kubo@med.uoeh-u.ac.jp（〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1） TEL: 093-691-7244 FAX: 093-603-4307

で用量が急増はしているものの上り幅は50%ほどであったことを確認した。疑問の解決により確信を深めたStevensは以降、四半世紀にわたり粘り強く研究活動を継続していく。なおこの最初の論文では時間生物学的記述はほとんど登場せず(circadianという用語がホルモン分泌日内変動に対して限定的に用いられたのみ)、交替制勤務(shift work)という用語も登場していなかった。

5年後の1992年、Stevensは毒性学者、内分泌学者らと共著で新たな論文を発表。(2) この論文では多分野からエビデンスがより精巧に引用されて仮説構築に係る論理の精緻化が進んだ。一方で疫学論文については相変わらず決め手となる研究はなかったが、夜間光刺激による影響を受けない盲目の女性は乳がんリスクが低いことや、乳がん死亡率は地方より都市部で高いという切り口による疫学的傍証が紹介された。この論文では交替制勤務に関する記述も登場し、このとき紹介されたのが12万人の女性看護師(交替制勤務者を多数含む)を対象に米国で実施されていた大規模コホート研究であるNurses' Health Studyであった。しかしこの時点では交替制勤務はどちらかと言えばStevensが目していた松果体機能に影響を与える可能性のあるその他の要因(むしろ評価を阻害する要因)という取り扱いであり、時間生物学的な記述もほとんどなく、曝露要因についても電磁波に関する記述が夜間光刺激より多かった。

実は当初の論文を発表した1987年、Stevensは重要な行動をとっていた。当時計画段階であった第2次Nurses' Health Studyを率いることとなる栄養疫学者のWalter Willett(現ハーバード大学公衆衛生大学院教授)に手紙を書き、交替制勤務に関する項目を調査に追加するように進言したのである。Willettはこの働きかけを受けて検討を行い、1989年にStevensに宛てた返信で同年から開始される第二次調査に交替制勤務に関する項目を追加したことを報告した。

Stevensが2報目の仮説提唱論文(2)を発表したしばらく後、1995年頃から別の領域で奇妙な報告が散見されるようになっていた。国際線航空機に乗務するパイロットやキャビンアテンダントにおける悪性腫瘍リスクに関する報告である。これらはもともと航空機乗務中の電離放射線(宇宙線)曝露に伴う腫瘍リスクの上昇を検討するため研究として実施されていたが、予測されていた皮膚癌などのリスクは観察されず、なぜか女性乗務員の乳がんリスクや

男性乗務員の前立腺がんリスクが繰り返し観察されていた。

2001年4月、仮説の精緻化を進めたStevensは光生物学者であるMark S. Reaとの共同執筆論文を発表。(3) この論文ではもはや電磁波に関する記述はなくなり曝露は夜間光刺激に、提唱するメカニズムのベースも概日周期の乱れに絞込まれた。ここに至って、電力使用が乳がんリスクを増加させるというStevensの仮説は時間生物学との融合をもって世に示されることとなった。そして同年末、医学的ブレイクスルーとなる二本の疫学原著論文が奇しくも同じジャーナルの同じ号に同時に発表された。一報はStevensを含む疫学研究チームが(4)、そしてもう一報はNurses' Health Studyのグループが10年間の追跡研究の結果(5)としてそれぞれ女性交替制勤務者における乳がんリスクを報告した。とりわけNurses' Health Studyという世界最大の前向きコホート疫学研究による報告のインパクトは大きかった。そして重要なことに、この報告は1987年にStevensがWillettに宛てた手紙によって採用された調査項目に基づく研究成果であった。Willettへの手紙から14年、この年、Stevensが多くの動物実験研究結果と、いくつかの傍証的疫学研究結果にもとづいて構築してきた仮説は疫学研究による直接的な裏付けを得たのである。

この後の5年間は世界中の独立した研究グループから女性交替制勤務者の乳がんリスクに関する報告が相次ぐこととなった。この時期の疫学分野での成果の充実は同時期の時間生物学の爆発的な進展と無関係ではないだろう。影響は後に、航空機乗務員を対象にした研究結果の解釈にも及んだ。すなわち95年ころから相次いでいた航空機搭乗員における悪性腫瘍リスクの上昇は電離放射線というより概日周期の乱れ(時差ぼけ)による健康影響を観察した研究結果として捉えなおされるようになったのである。

一方、国際的動向をよそに日本では2001年以降も交替制勤務者の乳がんリスク疫学評価はまったく手つかずの分野であった。当時、筆者は泌尿器科医でありながら母校の産業医科大学大学院で疫学研究を開始していたが思うような進捗を得られない日々を過ごしていた。そのような折、筆者をはげますように普段から飲み連れてくれていた先輩泌尿器科医から大学近くの行きつけの店である研究を紹介された。それがNurses' Health Studyによる交替制勤務者の乳がんリスク報告であった。乳がんと前立腺がんはそれぞれ女性・男性のがんであるが、

性ホルモン感受性があるなど共通点が多い。そこで我々は女性交替制勤務者で乳がんが増加するのであれば、男性では前立腺がんが増加しているのではないかと考え検証を思い立った。当時、筆者は時間生物学という言葉すら知らず、このテーマについては産業衛生曝露による泌尿器疾患をアウトカムとした研究という認識しかなかった。しかし論文を辿るたびに分野を超えて広がっていく研究世界の広大さに圧倒され、また前立腺がんリスクの存在を示唆する動物実験研究を中心とした傍証が驚くほど多く、そして手つかずのまま存在していることを知り胸が高鳴る日が続いた。幸運なことに筆者は日本の代表的な大規模コホート研究であるJACC Study (Japan Collaborative Cohort Study) に若手として参加しており、更に幸運なことにJACC Studyが1988年に実施したベースライン調査票には勤務時間帯に関する項目が含まれていた (Stevensのように手紙を書いて追跡結果を14年間も待つ必要がなかった)。2006年、我々は約1万4千人の男性労働者を9年間追跡した結果として、働く時間が昼夜決まていない交替制勤務者では 仕事の時間が昼間に限られる日勤者に比べて前立腺がんリスクが3.0倍上昇していることを報告 (6)、我々の研究は男性交替制勤務者の前立腺がんリスクを疫学研究によって実証したファーストリポートとなった。

研究発表後はStevensを含め海外の研究者からは驚くほど多くの反応があった。一方で国内の研究者の反応は実に冷ややかなものであった。その背景には疫学研究の限界と、研究結果の社会的影響という二つのことがあったと筆者は考えている。

交替制勤務による健康影響評価においては以下3点にまとめられる重大な疫学的課題がある。すなわち①曝露情報 (数十年に及ぶ交替制勤務就業歴) の正確な把握が一般的に困難で、また把握できたとしてもシフトスケジュール (二交替や三交替など) 毎に異なる影響をそれぞれ定量的に評価する方法が未だ十分には確立されていないこと、②産業保健的配慮

によって健康な者が交替制勤務者に選別される、あるいは何らかの疾病に罹患した交替制勤務者が日専勤務に配置転換されることで、交替制勤務者の疾病リスクが低く見積もられてしまうこと (いわゆる Healthy Worker Effect)、③交替制勤務従事者と日勤者の社会経済的格差が結果に与える影響を無視できないこと (社会経済因子による交絡)、である。これらはどれも重大で疫学研究結果の妥当性に直結する課題である。今後、疫学研究を進め研究成果の社会応用を果たしていくためには特に①曝露評価の手法を向上させていくことが何より求められており、ここに時間生物学の貢献が強く期待されている。

また研究の社会的影響については、研究開始当初から「交替制勤務は決して無くすことはできないし、すでに社会はそのリスクを受容している (現状で問題になっていない)。それでも評価を行う必要があるのか? そのような研究は社会の混乱を招くばかりではないか?」という指摘があった。これは当時、大学院生だった筆者には手に負いきれない指摘であった。

筆者は2006年に大学院卒業後、産業医として企業に就職し労働現場で交替制勤務者の健康管理実務に従事した。この際、筆者が理解したことは交替制勤務には大きな利点 (表1) があるということであった。実際の労働現場では健康上のリスクが明らかの場合でも交替制勤務従事継続を希望する労働者がほとんどだった。働く目的はそもそも健康ではなく幸せになることという当たり前のことによろやく気づきつつ、筆者は勤務先企業の健康管理データを用いて研究活動を細々と継続していった。

2007年、この課題に社会的ブレイクスルーが起きた。世界保健機関WHOの下部機関で発がん性に関する権威ある科学的分類を発表している国際がん研究機関IARC (International Agency for Research on Cancer) が交替制勤務による発がんリスクに関するエビデンスの蓄積を受けて “交替制勤務 (概日

表1 交替制勤務従事に伴う利点の例

深夜業従事に対する割増賃金が得られる
日専勤務と比べて時間外労働が少ない
日勤職と比較して業務内容が確立されていることが多い
平日に休みがあるのでプライベートでの活動がしやすい (買い物・通院・旅行)
職場や社会を守っている自負・充実感を感じられる

周期の乱れを含む)”による発がん性を五段階評価(表2)の二番目であるGroup2A(おそらくヒトに対して発がん性がある)に分類すると発表したのである。(7)IARCのレポートは各国の行政施策に強い影響力を持っているが、このレポートによる社会的影響も甚大でデンマークでは20年以上の交替制勤務従事の後に乳がん罹患した女性労働者に対して同国の労働者災害補償保険による給付が2008年から開始されることとなった。提唱から21年、Stevensの仮説は一国の制度の改変に行き着いたのである。

日本でもIARCのレポートをきっかけに産業衛生専門家の認識が「まだ支持はできないが無視もできない課題のようだ」というように少しずつ変化していった。IARCの判断と日本の産業衛生専門家の認識のずれが生じている原因としては、①時間生物学を中心とした動物実験研究の爆発的な発展を判断材料に加味するか(IARCは加えているが日本では疫学研究のみで議論される場合がほとんど)ということと、②専門家にとってメカニズム等が馴染み深かつ管理可能な課題であるか(例えば広く受け入れられている交替制勤務者の循環器疾患リスクとの間に疫学的評価の質に大差はない。しかし循環器疾患リスクは古くから指摘されており、また生活習慣病として理解および管理が可能である。一方、悪性腫瘍リスクの時間生物学的メカニズムは目新しく致死性の疾患であるため管理も難しい)ということが指摘できると筆者は考えている。

また現在、筆者は、この無くすことのできないリスクを積極的に評価すべき理由を以下の5点と考えている。すなわち①労働者の15-20%が従事する極めて一般的な職業曝露であること、②既知の他のリ

スク因子と比較しても相対リスクが大きいこと、③職業性曝露であるため個人が危険を知らされないまま不本意に暴露されている可能性があること(現場はリスクを知らされなければ対応の検討すらできないこと)、④ゼロには出来ないリスクであるとしても何もできないリスクではないこと(定期健診での不適応者早期発見や仮眠ルール導入、がん検診実施など)、そして⑤すでに海外では労災として扱われる事例がでてきおり、今後、本邦でも行政裁判等の係争が起こる可能性があること(関係者が疲弊するような混乱を予防するために科学的根拠を備えておく必要がある)、である。特に、交替制勤務を無くせずともやれることは多々ある(逆に言えば専門家がなさねばならぬことが多々ある)ことを産業衛生の実務経験に基づいて確信できたことは、筆者が労働現場で得た大きな成長であった。

IARCの発表から2年後、筆者は産業医科大学医学部公衆衛生学に異動した。産業医科大学は働く人々の健康を予防的に管理する産業医を専門に養成するために設立された目的大学である。大学に異動して1年半後、ようやく研究と医学部学生教育の仕事に慣れてきた2011年3月、東日本大震災、そして東京電力福島第一原子力発電所事故が発生した。大学は国の要請を受け福島第一原発の免震重要棟に産業衛生のスキルを有する医師を派遣することを決定、筆者はコアメンバーとして今も同支援事業に参加している。震災直後の福島第一原発免震重要棟内は使命感のみで我が身を支える復旧作業の緊張、疲労、そして決意で満たされていた。支援活動の束の間、当時、照明が失われて星の輝きが増した被災地の夜空を見上げて、私はあらためて日本の夜がいかに明るかったかを思い知った。我々は豊かさや安全、安心を求めて暗闇を照らそうとしてきた。しか

表2 IARC発ガン性分類

グループ	評価内容	例
Group 1	ヒトに対して発ガン性がある (carcinogenic to humans)	喫煙、アルコール、アスベスト、ベンジジン 煙突掃除、紫外線ABC
Group 2A	ヒトに対しておそらく発ガン性がある (probably carcinogenic to humans)	塩素化ビフェニル(絶縁油)、アクリルアミド (染料原料)、石油精製作業、交代制勤務
Group 2B	ヒトに対して発ガン性を示す可能性がある (possibly carcinogenic to humans)	クロロホルム(医薬品)、エポキシブタン(合成 樹脂原料)、漬け物、コーヒー、木工作业、ドラ イクリーニング作業
Group 3	ヒトに対して発ガン性について分類できない (cannot be classified as to carcinogenicity in humans)	エオジン(染料)、ジアゼパム(医薬品) カフェイン、茶、コレステロール、ペンキ製造業
Group 4	ヒトに対しておそらく発がん性がない (probably not carcinogenic to humans)	カプロラクタム(ナイロン原料)

しその努力や願いと引き替えにあのような事故が起こり、そしてStevensが提唱したように悪性腫瘍までも増えているとすれば、それはなんと皮肉なことなのだろうかと考えた。豊かさについて新しい定義が必要になっているのだと思う。

2012年、交替制勤務者の発がんリスクについて細々と研究を開始してから約10年後、筆者は日本時間生物学会学術奨励賞という栄誉を受けた。現在は更なるエビデンスを得るために日本企業が労働安全衛生法に基づき実施している健康診断等の情報を利用した研究を進めている。またデンマークの状況などを調査して社会保障制度へのエビデンスの応用を模索している。この年の12月、筆者はニューヨークでRichard Stevensと面会する機会を得た。2013年5月に放送予定のNHKスペシャル病の起源の取材班に同行してのことだった。その撮影で筆者はStevensが煌煌と光り輝く夜のタイムズスクウェアの中心に立って人工光に満たされたニューヨークの夜を見上げている情景に出会った。その瞬間、1987年に彼がこの仮説を発表した際に晒された冷笑や、2001年に起きた科学的ブレイクスルーの興奮、そして2007年の社会的ブレイクスルーに伴った緊張が一気に目の前を駆け抜けたように感じられた。10年前、筆者はStevensの存在を知らずに産業衛生学と泌尿器科学の境界領域課題として交替制勤務に関する研究を細々と開始した。気がつけば筆者の研究進捗過程はStevensが20年以上前に作り出した科学的潮流に流れ込み時間生物学という宇宙にもつながる大海に辿り着いた。Stevensの航跡の神髄は既存の研究領域や概念、そして斬新さゆえの批判にとらわれることなく、現実世界の現象にあくまで忠実であったことだと筆者は考える。彼は今も多くの異分野の研究者と協同し、彼が産み出した仮説を更に高いエビデンスレベルで証明し続けようとしている。(8-10) 世界に数名いる彼の熱心なフォロワーの中で筆者の特性は労働と健康の調和に関する労働現場での実務経験にあると考えている。その特性を活かし、今後はリスクコミュニケーションや社会保障制度への反映にも力点をおいてこの時間生物学的課題に取り組んでいきたい。またStevensが今なおそうであるように常にオープンなマインドを持ち領域を超えて仲間をつくっていける研究者であり続けたいと考えている。

謝辞

時間生物学の指導者を持たずに研究を開始した筆者

が、今でもこの課題に発展性を感じながら取り組み続けられているのは日本時間生物学会というソサイエティーがあり、その会員の先生方が若手向けの夏の学校開催などオープンな運営をなさってくれているおかげである。オープンな気風をもつ日本時間生物学会の全ての会員の先生方に感謝する。時間生物学の大海原のなかでは私が取り組むテーマは非常にマイナーのものであると自覚しているが、一会員として私なりに役割を見つけ果たして参りたい。

当該リスクに関する筆者の研究は科研費(課題番号:19790437, 22590618)及び産業医学振興財団(産業医学に関する調査研究助成金:平成19年度~平成20年度)による助成を受けて実施されている。

引用文献

- 1) Stevens RG. Electric power use and breast cancer: a hypothesis. *Am J Epidemiol.* Apr;125(4):556-61.(1987)
- 2) Stevens RG, Davis S, Thomas DB, Anderson LE, Wilson BW. Electric power, pineal function, and the risk of breast cancer. *FASEB J.* Feb 1;6(3):853-60.(1992)
- 3) Stevens RG, Rea MS. Light in the built environment: potential role of circadian disruption in endocrine disruption and breast cancer. *Cancer Causes Control.* Apr;12 (3):279-87.(2001)
- 4) Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* Oct 17;93 (20) :1557-62. (2001)
- 5) Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst.* Oct 17;93 (20):1563-8. (2001)
- 6) Kubo T, Ozasa K, Mikami K, Wakai K, Fujino Y, Watanabe Y, et al. Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: findings from the Japan collaborative cohort study. *Am J Epidemiol.* Sep 15;164(6):549-55.(2006)
- 7) Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting.

- Lancet Oncol. Dec;8(12):1065-6.(2007)
- 8) Zhu Y, Stevens RG, Hoffman AE, Fitzgerald LM, Kwon EM, Ostrander EA, et al. Testing the Circadian Gene Hypothesis in Prostate Cancer: A Population-Based Case-Control Study. Cancer Res. Nov 24;69 (24) :9315-22. (2009)
- 9) Kloog I, Haim A, Stevens RG, Portnov BA. Global co-distribution of light at night (LAN) and cancers of prostate, colon, and lung in men. Chronobiol Int. Jan;26(1):108-25.(2009)
- 10) Zhu Y, Stevens RG, Hoffman AE, Tjønneland A, Vogel UB, Zheng T, et al. Epigenetic impact of long-term shiftwork: pilot evidence from circadian genes and whole-genome methylation analysis. Chronobiol Int. Dec;28 (10):852-61.(2011)