

Lungcancers epidemiologi med hänsyn till industriell verksamhet

En studie från en sydsvensk stadsförsamling

Allan Sjöberg

Folke Bröndum

Karl-Magnus Lundgren

Tage Tejler

Olav Axelsson

Numer accepteras i allmänhet cigarettökning som en betydelsefull orsaksfaktor för lungcancer, en faktor som med hänsyn till rökningens stora utbredning får en kvantitativt sett dominerande betydelse. Det kan emellertid finnas skäl att oftare och mer ingående söka bedöma också betydelsen av vissa arbetsmiljöer för uppkomsten av lungcancer. I synnerhet gäller detta när olika riskfaktorer i samverkan kan åstadkomma extra stora risker (s k potentiering) som tycks vara fallet i kombinationen rökning och asbestarbete.

För att närmare studera betydelsen av industriell verksamhet för lungcancers uppkomst undersöktes sambandet mellan olika anställningsförhållanden och förekomsten av lungcancer i en sydsvensk stad. Resultatet antyder möjligheterna att senare decenniers ökade lungcancersjuklighet kan förklaras inte

bara genom ökad cigarettkonsumtion utan också genom industriellt betingade "lokala epidemier".

Undersökningen kan illustrera möjligheten att med begränsad arbetsinsats genomföra epidemiologiska studier i samarbete med företagsläkare. Härvid skapas också goda förutsättningar för att värdera möjligheten till tänkbara preventiva åtgärder.

Allan Sjöberg är företagsläkare vid Boliden Kemi Aktiebolag, Helsingborg, och Supra Aktiebolag, Landskrona. Folke Bröndum är företagsläkare vid AB Landskronaindustrins hälsovårdscentral, Landskrona. Karl-Magnus Lundgren och Tage Tejler var båda tidigare företagsläkare vid Hälsovårdscentralen, Öresundsvarvet, AB, Landskrona. Olav Axelsson är bitr överläkare vid yrkesmedicinska kliniken, Regionsjukhuset, Örebro.

Den ökade sjukligheten i lungcancer under 1900-talet har gått parallellt med en stigande tobakskonsumtion. Numera accepteras i allmänhet också cigarettökning som en betydelsefull etiologisk faktor för lungcancer. I många fall har dock även industriella expositionsfaktorer visat sig kunna orsaka lungcancer, t ex radon och radondöttrar (Härtig och Hesse 1879; Arnstein 1913; Archer och Lundin 1967; Lundin o a 1971) och asbest (Doll 1955; Selinkoff o a 1964) men också en lång rad andra agens har aktualiserats i sammanhanget. En

stegring av lungcancerrisken tycks ibland kunna åstadkommas genom samverkan mellan cigarettökning och agens som radondöttrar och asbest. Härigenom ökas antalet lungcancerfall samtidigt som rökningen lätt kommer att betraktas som den enda mera betydelsefulla orsaken till lungcancer medan industriellt förekommande expositioners roll förbises. Det kan därför finnas skäl att oftare och mera ingående söka bedöma betydelsen av industriella expositioner för uppkomsten av lungcancer även om rökningens stora utbredning får en

kvantitativt sett dominerande betydelse. En framgångsrik prevention torde ligga väl inom möjligheternas ram om flera etiologiskt verksamma faktorer samtidigt kan angripas. Isynnerhet gäller detta när de olika riskfaktorerna i samverkan åstadkommer mer än en additiv effekt dvs när en sk potentiering föreligger såsom tycks vara fallet bland annat vid kombinationen rökning och asbestexposition.

För att närmare studera betydelsen av industriell verksamhet med hänsyn till lungcancersjukligheten i en sydsvensk stad (Landskrona stadsförsamling med drygt 30 000 invånare) undersöktes vilka anställningsförhållanden som förelegat hos de personer, som drabbats av lungcancer i jämförelse med en referensgrupp, kontroller, under perioden 1960—1974. Studien bedömdes i första hand kunna vara av intresse med hänsyn till inriktningen av företagshälsovårdens förebyggande verksamhet, även om undersökningar av epidemiologisk karaktär tenderar att spegla expositionsförhållanden för åtskilliga år sedan och som i många fall inte längre existerar. Det föreföll också värdefullt att ur närmast metodologisk synpunkt försöka åstadkomma en modell för lokalt samabete mellan företagsläkare på det epidemiologiska planet. Också för hälsoövervakande myndigheters behov torde lokala epidemiologiska studier ha stort intresse i synnerhet om relativt enkelt genomförbara principer för sådana undersökningar kan etableras.

Material och metoder

Som en första orientering beräknades förväntad total dödlighet hos män i alla åldrar och lungcancerdödligheten i åldrarna 20—74 år hos män i stadsförsamlingen under tidsperioden 1960—1971 resp 1960—1974. Jämförelse gjordes sedan med observerad dödlighet. Utgångspunkt för beräkningarna för den förväntade dödligheten var länsstyrelsens statistik över stadsförsamlingens åldersfördelning åren 1960, 1965 och 1970 samt Sveriges officiella statistik avseende orsaks-, köns-, och åldersspecifik dödlighet. De angivna begränsningarna med hänsyn till ålder och tidsintervall motiveras av praktiska aspekter, bl a oenhetligt och något bristfälligt redovisad åldersfördelning i åldrar över 74

år, då även dignostiken kan tänkas bli något osäkrare än i yngre åldrar. Vidare kunde totaldödligheten i församlingen inte erhållas senare än 1971. Med lungcancer avses genomgående i denna studie elakartad tumör i luftstrupe, luftrör, lunga och lungsäck. Vidare gäller att dödbokens diagnoser avseende lungcancer i princip accepterades som korrekta, men kontroll gentemot sjukhusjournaler gjordes i några tveksamma fall.

Resultatet av jämförelsen mellan beräknad och observerad total dödlighet resp dödlighet i lungcancer framgår av *tabellerna 1 och 2*. I den senare har konfidensintervallet för ratkvoten (relativa ris-

Tabell 1. Förväntad (exp) och observerad total dödlighet hos män i stadsförsamlingen 1960—1971 (senare uppgifter ej tillgängliga). Förväntningsvärdet beräknat med 1965 resp. 1970 års åldersfördelning och rikets åldersspecifika mortalitet för perioderna 1964—1967 resp. 1969—1972.

År/period	Obs person-år	Exp	Obs	Ratkvot (rel. risk)
1965	14 528	144,8	137	0,95
1970	15 020	166,4	149	0,90
1960—1971*	177 288	1 867	1 857	0,99

* Approximerat genom att anta 1965 såsom representativ för periodens första sex år och 1970 som representativ för de sista sex åren. Neonatalperiodens dödlighet ej inräknad i förväntningsvärdena men ingår i observerad dödlighet.

Tabell 2. Förväntad och observerad lungcancer (dvs malign tumör i luftstrupe, luftrör, lungor och lungsäck) som dödsorsak hos män i åldern 20—74 år i stadsförsamlingen under perioden 1960—1974. Förväntningsvärdet (exp) beräknat på basen av 1960, 1965, 1970 och (extrapolerad) 1974 års åldersfördelning och rikets åldersspecifika mortalitet från 1961, 1965, 1970 och 1971—1972.

Obs personår	Exp	Obs	Ratkvot (relativ risk)	
			Punkt-estimat	90 % konf. interv.
152 622	51,6	62	1,20	0,9—1,5

ken) approximerats enligt en av Miettinen nyligen angiven metod (Miettinen 1974).

För att närmare belysa den industriella verksamhetens betydelse för lungcancersjukligheten inom stadsförsamlingen försågs varje lungcancerfall med en åldersmatchad kontroll, som avlidit samma år av annan orsak än lungcancer. Både fall och kontroll hämtades således ur församlingens dödbok och åldersmatchningen har gjorts inom 4 år. Som "exposition" (jämför tabell 3) uppfattades dels även mycket kort tids anställning i ett visst företag, dels anställning under 1/2 år eller mera. I båda fallen gällde dock kravet att denna anställning skulle ha förelegat mer än 10 år före dödsfallet, dvs härigenom infördes ett krav på viss latenstid mellan expositionen (= anställningen) och senare utveckling av lungcancer. Fem större företag och kommunen hade tillgängliga anställningsregister, inom vilka fallen och kontrollerna kunde sökas och

Tabell 3. Antal par (av totalt 62 par) med diskordant "exposition" samt konfidensintervall för ratkvot (relativ risk) i parvis åldersmatchad fallkontroll-(case-control)-studie avseende död i lungcancer i åldrar *t o m* 74 år. Med "exposition" avses kollektivanställning 1/2 år mer än 10 år före dödsfall (dvs mer än 10 års latenstid) i olika industriell verksamhet.

Verksamhet	Exposition i		95 % konfidensinterv. för ratkvot
	fall	kontroll	
Konstgödselindustri	5	8	0,2—2,2
Varvsindustri	9	5	0,5—6,8
därav plåtslageri ¹	6	1	0,7—276
samt plåtslageri och rörläggeri ¹	8	1	1,1—356*
Tung verkstadsindustri med gjuteri	7	0	1,4—∞*
Verkstadsindustri	0	1	—
Metallsmälteri	2	1	0,1—118
Kommunalarbete	0	6	0,0—0,9**
Samtlig metallindustri ²	13	5	0,9—9,3

¹ Asbestexposition möjlig och sannolik.

² Efter hänsynstagande till multipel exposition, dvs anställning i någon metallindustri betraktad som exposition.

* Ratkvoten överstiger 1 ($p < 0,025$; ensidigt test).

** Ratkvoten understiger 1 ($p < 0,025$; ensidigt test).

Tabell 4. Antal par (av totalt 76 par) med diskordant "exposition" samt konfidensintervall för ratkvot (relativ risk) i parvis åldersmatchad fallkontroll-(case-control)-studie avseende död i lungcancer i alla åldrar. Med "exposition" avses kollektivanställning vid något tillfälle mer än 10 år före dödsfall (dvs mer än 10 års latenstid) i olika industriell verksamhet.

Verksamhet	Exposition i		95 % konfidensinterv. för ratkvot
	fall	kontroll	
Konstgödselindustri	6	8	0,2—2,5
Varvsindustri	12	8	0,6—4,2
därav plåtslageri ¹	8	1	1,1—356*
samt plåtslageri och rörläggeri ¹	10	1	1,4—434*
Tung verkstadsindustri med gjuteri	7	0	1,4—∞
Verkstadsindustri	1	1	0,01—78,4
Metallsmälteri	2	1	0,1—118
Kommunalarbete	0	6	0,0—0,9*
Samtlig metallindustri ²	17	6	1,1—8,8*

¹ Asbestexposition möjlig och sannolik.

² Se motsvarande fotnot till tabell III.

* Ratkvoten överstiger 1 ($p < 0,025$; ensidigt test)

* Ratkvoten understiger 1 ($p < 0,025$; ensidigt test)

ibland identifieras som tidigare anställda, dvs exponerade enligt de ovan angivna villkoren. Efter som eventuella lungcancerframkallande agens inom industrin huvudsakligen torde drabba kollektivavtalsanställd personal bortsågs från andra anställningsformer. I sammanhanget bör dock anmärkas att expositionsmaått av typen anställning eller yrkesbeteckning utgör dåliga parametrar på faktiska expositionsförhållanden, men är likväl oftast de enda tillgängliga.

I tabellerna 3 och 4 framgår närmare vilka olika industrianställningar som erhållit karaktär av exposition. Tillsammans torde de aktuella fem industrierna och kommunen ha sysselsatt omkring 20—30 % av den manliga befolkningen i stadsförsamlingen. I samma tabeller framgår vidare att en restriktion till olika åldrar har genomförts för att något belysa när i livet eventuellt industriellt betingad lungcancer företrädesvis tenderar att upp-

träda. Det må tillfogas att tabellerna endast redovisar de expositionsdiskordanta, informationsbärande paren. Konfidensintervallet för ratkvoten (relativa risken) har beräknats på basen av binomialfördelning och enligt en metodik föreslagen av Miettinen (1970) och har angivits dubbelsidigt för 95 % (dvs 97,5 % i de fall när gränsen går mot noll eller oändligheten).

Uppgifter om rökvanor har ej gått att erhålla i önskvärd omfattning, vilket dessvärre ofta är fallet i studier av denna karaktär. I gengäld ägnas resultaten en mer omfattande och principiell diskussion vad avser betydelsen av eventuellt avvikande rökvanor inom de studerade industrierna.

Resultat

Under den studerade tidsperioden 1960—1974 inträffade 76 lungcancerfall. Som framgår av tabell 1 föreligger inte någon väsentligt avvikande total dödlighet från vad som kunnat förväntas. Dock omfattas alla åldrar, vilket gör att en mindre avvikelse från det förväntade mönstret i någon åldersgrupp eventuellt skulle kunna maskeras. Tabell 2 visar att lungcancerdödligheten inte heller avviker övertygande från vad man kunnat beräkna på basen av riksstatistik. Likväl antydes att visst överskott — av storleksordningen tio lungcancerfall — skulle kunna föreligga. Denna möjlighet är av speciellt intresse mot bakgrunden av de följande tabellerna, som för vissa verksamheter visar på en förhöjd lungcancerriks. Det gäller i synnerhet en verkstadsindustri med gjuteri men också för plåtslagare och rörläggare inom stadens varvsindustri, vilka båda senare grupper kan vara rimliga att betrakta tillsammans med hänsyn till att asbestexposition sannolikt förelegat. Kommunalarbete har däremot medfört en låg risk för lungcancer relativt övriga studerade verksamheter. Någon anmärkningsvärd förändring i nämnda hänseende erhålles inte genom att något variera ålder och definitionen av anställning även om tabell 4 anger något starkare tendenser. Vidare framgår att metallindustri sammantagen svarar för en översjuklighet i lungcancer. Övriga verksamheter har en kompensande lägre sjuklighet och därför kan man endast ana ett antytt överskott av lungcancer

om stadsförsamlingen betraktas i sin helhet såsom i tabell 2.

Både bland fall och kontroller finns ett antal individer med anställning vid mer än ett företag. De närmare förhållandena härvidlag framgår av tabell 5, där även kan utläsas att man totalt kunde återfinna 27 fall och 23 kontroller i något eller några av personalregistren vad avser kollektivavtalsanställning vid de fem företagen och kommunen.

Tabell 5. Fördelning av antal "expositioner" på fall och kontroller, varvid "exposition" avser någon tids anställning i undersökt verksamhet minst 10 år före dödsfall.

	1 expos.	2 expos.	3 expos.	Samtl. exponerade
Fall	23	4	0	27
Kontroller	20	1	2	23

Diskussion

En närliggande slutsats av denna studie är att lungcancersjukligheten kan vara mycket olikartat fördelad med hänsyn till yrkesverksamhet. Detta förhållande kan dock lätt förbises om inte tillräckligt differentierade undersökningar genomföres med hänsyn till expositionsmonster. Om således kollektivavtalsanställning (jämför härvidlag även begrepp som socialgrupp) hade fått tjäna som expositions-mått skulle studien ha blivit resultatlös såsom framgår av tabell 5. Principiellt måste likväl hävdas att expositionen även i denna studie är alltför trubbigt angiven (i form av kollektivavtalsanställning vid viss typ av industri) för att preventiva åtgärder skall kunna initieras och genomföras gentemot riskfaktorer i form av speciella agens eller preciserbara industriella processer. Även om studien härvidlag sålunda är bristfällig kan man dock ändå tillmötesgå den angivna principen på indirekt väg genom att i materialet finns fyra tumörer, vilka torde vara mesotelium. Denna tumör har ansetts vara en sk signaltumör med hänsyn till asbestexposition (Selikoff 1975) och relationen mellan mesotelium och bronchialcancer tycks vara omkring två till tio gånger (McDonald och McDonald 1975).

Mesoteliomen i detta material är dock inte odiskutabla och endast ett av de fyra sannolika mesoteliomfallen bär primärt denna diagnos. I två fall anges tumor malignum pleurae som diagnos och i fjärde fallet sarcoma pleurae. Mesoteliomet och ett fall av tumor malignum pleurae återfinnes inom tung verkstadsindustri med gjuteri tillsammans med fem andra lungtumörer, medan de båda övriga inte har någon identifierad exposition.

Asbestexposition ter sig som en mycket trolig orsak till översjukligheten inom varvsindustrin, där asbesthantering tidigare varit vanlig. Även inom verkstadsindustri och gjuterier torde avsevärd användning av asbest ha kunnat förekomma. Sotexpositionen i gjuterier tilldrar sig emellertid också ett intresse i sammanhanget. En översjuklighet i lungcancer hos gjuteriarbetare har nyligen konstaterats i en finsk undersökning (Koskela o a 1975). Två av fallen i föreliggande studie bar yrkesbeteckningen sandberedare.

Avgörande för trovärdigheten i resultaten av en studie av detta slag är jämförbarheten mellan fall och kontroller med hänsyn till ursprung, dvs potentiell möjlighet för exposition, och med avseende på observationen av expositionen. Vidare kräves kontroll av sådana riskfaktorer, som kan vara associerade med expositionen, s k confounding-faktorer. För denna studie gäller att församlingens dödbok levererat såväl fall som kontroller. Något skäl att tro på mekanismer ägnade att primärt snedfördela exposition mellan fall och kontroller finns knappast, även om olycksfallsrisken i tung industri skulle kunna diskuteras i sammanhanget. Denna skulle dock närmast åstadkomma en överrepresentation av "exposition för tung industri" bland kontrollerna, dvs tendera att motverka resultatet i studien. En närmare analys av kontrollernas dödsorsaker visar också att endast två fall avlidit av olyckshändelse, varav det ena var ett trafikolycksfall. Observationen av expositionen har gjorts på samma sätt för fall och kontroller och det finns föga anledning förmoda att lungcancerdöda skulle vara annorlunda registrerade än andra i de olika företagens personallistor.

Rökningen har inte kontrollerats i denna studie och kräver därför en speciell diskussion såsom en

välkänd riskfaktor för lungcancer. Frågan är då om det kan förhålla sig så att anställda i de "lungcancerbelastade" verksamheterna röker onormalt mycket och att detta betingar resultatet, dvs rökningen skulle då vara en confounding-faktor (för precis definition se Miettinen 1974). Resultatet från enkätundersökningar 1974 och 1975 bland plåtslagare vid varvet och kollektivanställd personal vid konstgödselindustrin visade 65 respektive 68 % rökare. Några siffror för rökfrekvensen från övriga företag eller från tidigare år är ej kända.

För att närmare kunna teoretiskt belysa rökningens roll i sammanhanget må antagas att 95 % av alla personer med lungcancer är rökare och att ca 80 % av de anställda i belastade verksamheter röker samt att 50 % i den allmänna populationen är rökare, dvs dessa svarar då för 95 % av inträffad lungcancer (angivna procentsatser är inte kritiska för resonemanget). Om sålunda 80 % är rökare i viss studerad population väntas följaktligen en relativ stegring av lungcancern till $0,80 \times 0,95 / 0,50 + (1 - 0,80) \times 0,05 / 0,50 = 1,54$ jämfört med 1,00 dvs ratkvoten skulle kunna nå $1,54 / 1,00 = 1,5$ på grund av för många rökare (80 %) i berörd subpopulation.

Konsekvenserna för p-värdesberäkningen av onormalt hög frekvens rökare i en industripopulation kan även förtjäna att diskuteras. I en parvis matchad case-control-studie är ratkvoten som bekant förhållandet mellan de expositionsdiskordanta paren (redovisad i tabell 3—4). Den antagna överfrekvensen av rökare i industripopulationen (80 %) kan då väntas få till följd att expositionsdiskordanta par tenderar att oftare innehålla ett exponerat fall och en oexponerad kontroll än motsatsen. Sannolikheten för en sådan "snedfördelning" blir härvid $1,54 / (1,54 + 1,00) = 0,61$ resp $1,00 / (1,54 + 1,00) = 0,39$, när rökvanorna är såsom antagits 80 % mot 50 % i den allmänna populationen och betingar en confounding-ratkvot av 1,54.

Med hjälp av en binomial erhålles sannolikheten för utfallet 0 par av 7 med kontrollen inom tung verkstadsindustri med gjuteri som

$${}^7_0(0,61)^7(0,39)^0 = 0,032$$

istället för vad som skulle gälla vid "normala rök-

vanor" inom industripopulationen, då någon "snedfördelning" inte inträffar utan sannolikheten för att återfinna antingen fallet eller kontrollen som exponerad i de expositionsdiskordanta paren blir lika och 0,5. p-värdet erhålles i detta senare fall som

$$\binom{7}{0}(0,5)^7(0,5)^0 = 0,0078$$

Med tidigare premisser om avvikande rökvanor för personer inom rörlägeri och plåtslageri kan man beräkna sannolikheten för att erhålla utfallet 1 par av 11 eller extremare (dvs 0 par av 11) till 0,035 (dvs summan av sannolikheten 0,0306 för 1 par av 11 och 0,0044 för 0 par av 11).

I det ovan genomförda resonemanget har således antagits en betydande överfrekvens av rökning i en speciell subpopulation. Överfrekvenser av en mer betydande omfattning — t ex upp till 80 % som här använts i diskussionen — torde dock vara relativt ovanliga inom olika yrkesgrupper.

Sammanfattningsvis kan således hävdas att bristen på möjlighet att kontrollera rökningen i denna studie troligen inte betingar resultatet. I varje fall är detta en långt mindre sannolik förklaring till fynden än förekomsten av någon eller några cancerogener i vissa av verksamheterna, varvid intrycket främst kommer att riktas mot asbest. Samtidigt bör noteras att om rökning betraktats som enda exposition hade sannolikt den traditionella bilden framträtt, dvs nästa alla fall hade visat sig röka mot cirka hälften av kontrollerna. Väsentligt är därför att flera etiologiskt möjliga expositioner ägnas tillräckligt intresse så att företag med ökad sjuklighet bland sina anställda kan uppmärksammas på önskvärdheten av preventiva åtgärder. Resultatet i denna lilla studie antyder också möjligheten av att senare decenniers ökade lungcancersjuklighet kan ha sin förklaring inte bara i ökad cigarettkonsumtion utan till stor del också i industriellt betingade "lokala epidemier". Detta skulle

också till väsentlig del kunna förklara varför lungcancersjukligheten ökar med urbaniseringsgrad (= industrialiseringsgrad). Slutligen förefaller det möjligt att med en ganska begränsad arbetsinsats genomföra epidemiologiska studier i samarbete mellan företagsläkare. Härvid skapas även goda förutsättningar för att värdera betydelsen av en eventuellt konstaterad översjuklighet med hänsyn till vilka preventiva åtgärder som kan behöva initieras.

LITTERATUR

- Archer V E, Lundin F E: Radiogenic lungcancer in man: Exposure — effect relationship. *Environm. Res.* 1, 370—383, 1967.
- Arnstein A: Über den sogenannten "Schneeberger Lungenkrebs". *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 16, 332—342, 1913.
- Doll R: Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Brit. J. Industr. Med.* 12, 81—86, 1955.
- Härting F H, Hesse W: Der Lungenkrebs, die Bergkrankheit in den Schneeberger Gruben. *Vjschr. Med. Gerich. K.* 30, 296—307; 31, 102—132; 31, 313—337, 1879.
- Koskela R-S, Kärävä R, Hernberg S, Luoma K, Pirilä V, Vaheeri E: Valimotyöntekijöiden terveydentila, Työterveyslaitoksen tutkimuksia 110, Helsinki 1975.
- Lundin F E, Wagoner J K, Archer V E: Radon daughter exposure and respiratory cancer. Quantitative and temporal aspects. NIOSH and NIEHS joint monograph no 1, U.S. Dept. of Health, Education and Welfare, Springfield, Virg. 1971.
- McDonald A, McDonald C: Epidemiology of mesothelioma from estimates of incidence. XVIII Int. Congr. Occup. Hlth, Session 4, Brighton, Sept. 1975.
- Miettinen O S: Estimation of relative risk from individually matched series, *Biometrics* 26, 75—86, 1970.
- Miettinen O S: Confounding and effect-modification. *Am. J. Epidemiol.* 100, 350—353, 1974.
- Miettinen O S: Simple interval estimation of risk ratio. *Am. J. Epidemiol.* 100, 515—516, 1974.
- Selikoff I J: Recent perspectives in occupational cancer. *Ambio* 4, No 1, 14—17, 1975.
- Selikoff I J, Churg J, Hammond E C: Asbestos exposure and neoplasia. *J.A.M.A.* 188, 22—26, 1964.