

カドミウム汚染地域住民における
近位尿細管障害の予後調査

研究計画書

Ver. 1.01 (2002年3月16日)

Ver. 1.02 (2002年4月10日)

Ver. 1.10 (2004年10月6日)

1. 研究の概要

目的：

1979年～1984年に実施された富山県のカドミウム汚染地域および非汚染地域での住民健康調査受診者について長期間の追跡調査を行い、カドミウム曝露と生命予後の関係について検討する。

研究デザイン：

後向きコホート研究

対象：

富山県において1979年～1984年に50歳以上を対象に実施された改訂環境庁方式による住民健康調査の検診を受診した9,680名が対象者であり、カドミウム環境汚染地域（男3,432名，女4,099名，計7,531名）および非汚染地域住民（男944名，女1,205名，計2,149名）からなる。

方法：

住民基本台帳の閲覧などにより2000年12月までの生存状態についての追跡調査を行い、死亡者については人口動態調査死亡票データと照合して死因を把握する。全死亡および死因別の死亡に関して、比例ハザードモデルなどの統計モデルを用いて、汚染地域と非汚染地域の比較、カドミウム汚染程度別の比較、尿蛋白ないし尿糖の陽性の有無による比較、および近位尿細管機能異常の有無による比較などを行う。

研究実施期間：

2001年4月～2007年3月

2. 研究の背景・経緯

慢性カドミウム曝露による悪性新生物や循環器疾患超過死亡の有無や、腎障害の進行による腎疾患死亡の実態などは、慢性カドミウム曝露の長期予後を考える上で重要な知見である。

職域におけるカドミウム作業員での腎疾患やがん死亡の報告が多く、Kiplingら（1967）は悪性新生物、特に前立腺がんが多いことを、Kolonelら（1976）は腎がんの発生が多いことを報告している。Kjellstromら（1979）もカドミウム作業員において悪性新生物の死亡率や罹患率が高いことを報告した。1985年には、Armstrongら、Thunら、Elinderらが肺がんや前立腺がんおよび腎疾患が多いことを報告した。また、Sorahanら（1987）やAdesら（1988）も肺がんの死亡率が高いことを明らかにした。

地域における調査では、英国Shiphanの住民を40年間追跡したInskipら（1982）は循環器疾患死亡の多いことを報告し、Lauwerryら（1981）はベルギーの汚染地域で腎疾患死亡が多いことを報告している。

わが国においては、石川県梯川流域のカドミウム汚染地域において腎尿細管障害や尿中カドミウム排泄が多いほど死亡のリスクが高いことが報告され（中川 1993、西条 1994、西条 1999）、死因別には心不全や腎疾患死亡が多いことが示されている（西条 1995、中川 1996）。また、岩田ら（1991、1992）によって長崎県および秋田県のカドミウム汚染地域住民健康調査受診者の追跡が行われ、尿中 2-MG やアミノ酸尿の認められる腎尿細管障害者の死亡リスクの上昇が報告されている。しかし、いずれの研究も対象数が少なく、死因別死亡の解析は十分でない。一方、最大の汚染地域であり、イタイイタイ病の発生地域である富山県神通川流域カドミウム汚染地域については、重松ら（1980、1982）や石原ら（2001）によるカドミウム汚染地域における死亡調査があるものの、全国的に広範囲に行われた改訂環境庁方式健康調査受診者の追跡調査は行われていない。

本研究では、富山県神通川流域カドミウム汚染地域について系統的に行われた改訂環境庁方式健康調査受診者を対象として長期の追跡調査を行い、カドミウム汚染の生命予後への影響について検討することとした。

3. 研究の目的

富山県のカドミウム汚染地域および非汚染地域で 1979 年～1984 年に実施された改訂環境庁方式による住民健康調査受診者を対象として長期の追跡調査を行い、カドミウム曝露と生命予後の関係について検討する。すなわち、全死亡および死因別の死亡に関して、汚染地域と非汚染地域の比較、カドミウム汚染程度別の比較、尿蛋白ないし尿糖の陽性の有無による比較、および近位尿細管機能異常の有無による比較などを行い、カドミウム汚染にかかわる長期的健康影響を解明する。

4. 研究のデザイン

後向きコホート研究

表1 富山県での住民健康調査の検診受診状況

		合計	汚染地域			非汚染地域		
			計	男	女	計	男	女
第1次検診 A	対象	10,814	8,266	3,819	4,447	2,548	1,130	1,418
	受診	9,680	7,531	3,432	4,099	2,149	944	1,205
第1次検診 B	対象	1,958	1,642	818	824	316	179	137
	受診	1,958	1,642	818	824	316	179	137
第2次検診	対象	913	842	316	526	71	37	34
	受診	723	669	253	416	54	29	25
第3次検診	対象	381	372	155	217	9	6	3
	受診	334	330	136	194	4	2	2
近位尿細管機能異常	疑い以上	277	276	98	178	1	0	1
	存在	162	162	41	121	0	0	0

5. 研究対象

富山県において1979年～1984年に50歳以上を対象に実施された改訂環境庁方式による住民健康調査の検診を受診した9,680名が対象者であり、カドミウム環境汚染地域（男3,432名，女4,099名，計7,531名）および非汚染地域住民（男944名，女1,205名，計2,149名）からなっている。なお、住民健康調査（以下、ベースライン調査）での検診の受診状況は表1のとおりであり、その検診受診者の年齢構成は表2のとおりである。

表2 住民健康調査の検診受診者の年齢構成

	汚染地域				非汚染地域			
	男		女		男		女	
50-59歳	1,540	44.9%	1,736	42.4%	416	44.1%	512	42.5%
60-69歳	1,106	32.2%	1,295	31.6%	323	34.2%	373	31.0%
70-79歳	602	17.5%	876	21.4%	165	17.5%	230	19.1%
80歳以上	184	5.4%	192	4.7%	40	4.2%	90	7.5%
計	3,432		4,099		944		1,205	

6. 生存状態についての追跡調査

住民健康調査をベースライン調査として、2000年12月31日までの生存状態についての追跡調査を次の手順で実施する。

追跡調査実施のため、調査対象者リストを作成する。調査対象者リストには、対象者の氏名、住所地、性別、生年月日、世帯主氏名および個人番号の個人識別情報のみからなり、他の健康調査・検診の項目は一切含まれない。＜国立保健医療科学院疫学部＞

調査対象者リストを、金沢医科大学公衆衛生学教室に送付する。＜国立保健医療科学院疫学部＞

住民基本台帳の閲覧および調査地域の市町村および保健所の協力を得て、調査対象者の生死および転出についての情報を収集する。収集する情報は、2000年12月31日での居住状態（生存、死亡、転出）、死亡の場合は死亡年月日と本籍地、転出の場合は転出年月日、転出先の住所および本籍地である。＜金沢医科大学公衆衛生学教室＞

調査対象者の生死および転出についての情報を、国立保健医療科学院疫学部へ送付する。＜金沢医科大学公衆衛生学教室＞

生存状態が不明な転出した調査対象者について、住民票の照会ないし戸籍の照会を行ない、生死についての情報を収集する。戸籍照会において死亡が判明した場合には、死因などの死亡届記載事項内容の証明を請求する。＜国立保健医療科学院疫学部＞

7. 死因の把握と統計解析用データの作成

死亡が判明した対象者の死因を、次の手順で把握する。

1979年から2000年までの人口動態調査死亡票の目的外使用の承認を得る。

追跡調査により収集した住所地、性別、生年月日および死亡年月日に基づき、人口動態調査死亡票の磁気化された情報との照合を行い、死因についての情報を得る。あわせて、戸籍照会により判明した死因についての情報を結合する。匿名結合不能な統計解析用データを作成する。すなわち、死因および死亡年月日の情報を、ベースライン調査の情報と結合する。また、結合されたデータから個人を識別可能な個人番号、氏名、住所地、生年月日および死亡年月日の情報を削除し、新たに生死の有無および追跡期間(1979-1984年調査から死亡までの期間、ないし生存が確認された時点までの期間)の情報を追加する。

8. ベースライン調査の使用項目

1) 比較する群の作成

ベースライン調査の情報に基づいて、次のように比較する群を構成する。

汚染地域と非汚染地域：

汚染地域： 富山市、婦中町、大沢野町、八尾町の調査集落

非汚染地域：宇奈月町、高岡市、滑川市、氷見市、福光町、魚津市、小矢部市、大山町の調査集落

カドミウム汚染程度[#]：

汚染地域： 婦中町（蔵島、下轡口、清水島、鶴坂、分田、塚原、上轡口、羽根新、田島、上田島、宮ヶ島、砂子田、袋、下坂倉、成子、横野、新屋、地角、広田、中名、道場、下井沢、堀、道喜島、十五丁、為成新、萩島、持田、添島、速星、増田、板倉、東本郷、西本郷）

軽度汚染地域： 婦中町（浜子、田屋、安田、下条、小泉）、富山市（新保、才覚寺、惣在寺、任海、福居、南中田、押上、塚原、秋ヶ島、友杉、上栗山、西新星、経田、萩原）、大沢野町（岩木新、岩木、加納、西塩野、春日、上二杉、長走、下夕林、西大沢、八木山、上大久保、稲氏、笹津、長附、中大久保、神通、東大久保、塩、新村、下大久保、合田）、八尾町

非汚染地域：宇奈月町、高岡市、滑川市、氷見市、福光町、魚津市、小矢部市、大山町の調査集落

[#]：重松逸造，柳川洋，川口毅．カドミウム汚染要観察地域住民健康調査の季節管理に関する研究（第3報）．環境保健レポート 1976；36：79-101．

個人のカドミウム曝露程度

7. 居住歴の長短、自家米喫食の有無および井戸水の使用の有無などを総合した

カドミウム曝露推計量による群

1. 尿中Cd濃度陽性(10ug/l)のものとそれ以外のもの

尿蛋白と尿糖の陽性の有無：

ア. ベースライン調査での第1次検診Bの対象か否か(表1)。すなわち、尿蛋白ないし尿糖の陽性のものとそれ以外のもの

イ. 尿蛋白および尿糖の陽性のものとそれ以外のもの

近位尿細管機能異常の有無：

ア. ベースライン調査での第3次検診の対象か否か(表1)

イ. ベースライン調査での第3次検診の判定：

- ・近位尿細管機能異常の疑い： 低分子量蛋白尿、糖尿、全般性アミノ酸尿の3項目のうち、2項目以上に該当するもの
- ・近位尿細管機能異常の存在： 「疑い」のうち、尿細管リン再吸収率80%以下、血中重炭酸イオン濃度23mEq/l未満のもの

<上記の項目の基準>

a. 低分子蛋白尿

第1次検診から第3次検診までの3回の検診のうち、同一の項目で2回以上が次の条件を満たす場合

- ・ α_2 -ミクログロブリン 1.0mg/dl以上
- ・リゾチーム 0.2mg/dl以上

b. 糖尿

第1次検診から第3次検診までの3回の検診のうち、2回以上が次の条件を満たす場合

- ・試験紙法 (±)以上
- ・グルコースオキシダーゼ法 10mg/dl以上

c. 全般性アミノ酸尿

第1次検診から第3次検診までの3回の検診のうち、総アミノ酸濃度について2回以上が20mM以上を示す場合

ウ. その他の判定による区分

例えば、b2-MGの量やb2-MGなどにより区分

その他：

ア. 第3次検診での骨所見の有無

イ. 第2次検診での貧血の有無

2) 統計的調整に使用する可能性のある調査項目

ベースライン調査の項目のうち、次のものを共変量として使用する可能性がある。性別、年齢、世帯人数、居住期間、職業とその従事期間、カドミウム関係への従事、既往歴(高血圧、心臓病、腎炎、糖尿病、神経痛・リウマチ、骨・関節の病気、鼻の病気、肺炎・気管支炎、腰痛、膀胱炎、腎盂腎炎、その他)、イ

タイタイ病、家族歴（脳卒中、心臓病、腎炎、糖尿病、神経痛・リウマチ、骨・関節の病気、がん、精薄、小人症、肝臓病、その他）、家族のイタイタイ病、妊娠回数、死産・流産、妊娠中毒、自覚症状（悪心、嘔吐、下痢、便秘、食欲不振、たん、せき、息切れ、睡眠不足、胸痛、腰痛、上下肢痛、関節痛、神経痛、鼻汁、臭覚異常、鼻づまり、多尿、その他、調査時受療、生活習慣（米、飲料水、日当たり、タバコとその本数、小魚・椎茸）、イタイタイ病の認定

なお、性別と年齢については、サブグループ解析におけるサブグループ化のための項目としても使用する。

9. 倫理およびプライバシーの保護

以下の理由により、文書によるインフォームドコンセントの取得は行わない。

- (1) 本研究は富山県のカドミウム汚染地域および非汚染地域の死亡状況を集団として比較するものであり、対象者が特定できる形で公表されることはない。したがって、対象者が不利益をこうむったり、その人権が侵害されたりする恐れは極めて小さい。
- (2) 生死および転出の有無に関する情報を入手することに対するインフォームドコンセントについては、死亡者から得ることは不可能であり、生存者については住民基本台帳などの公開された資料により調査するため、調査対象者本人からの改めての情報収集は行わない。
- (3) ベースライン調査時点において60歳以上が56%を占めており、20年ほどを経過した現時点では死亡者が多数に上ると予想される。また、対象者数が膨大であることもあり、インフォームドコンセントの再取得は事実上困難である。
- (4) 研究の実施について、国立保健医療科学院および金沢医科大学の倫理審査委員会の承認を得る。

プライバシー保護については、次のような対策を講じて機密を保持する。

- (1) 国立保健医療科学院疫学部と金沢医科大学公衆衛生学教室との間で秘密保持契約を結ぶ。
- (2) 調査対象地域での追跡調査は、慎重な倫理的配慮の下で金沢医科大学公衆衛生学教室が実施する。
- (3) 個人識別情報を含むベースライン調査の情報と死亡情報に接しえるものは国立保健医療科学院疫学部（簗輪眞澄、藤田利治および杉江拓也）に限定し、機密を厳重に管理する。
- (4) 統計解析には、個人識別情報を削除した匿名結合不能データを用いる。
- (5) 個人が特定しえない様式で公表する。

10. 主たるエンドポイント

- ・ 全死亡

- ・ 次の死因
 - ア. 骨軟化症 (ICD10: M83) および骨の密度及び構造の障害 (M80 ~ M85)
 - イ. 悪性新生物 (C00 ~ C97)
 - 前立腺の悪性新生物 (C61)
 - 気管、気管支および肺の悪性新生物 (C33 ~ C34)
 - ウ. 腎疾患 (N00 ~ N29)
 - エ. 循環器系の疾患 (I00 ~ I99)
- ・ その他の死因簡単分類については副次的なエンドポイントとする
- ・ 骨の密度及び構造の障害及び腎疾患については、基本分類の各死因を副次的なエンドポイントとする

11. 統計解析の方法

主たるエンドポイントの発生について、ベースライン調査に基づき構成したそれぞれの群について人年法による死亡率を算出する。群間の比較には、比例ハザードモデルやポアソン回帰モデルなどの統計モデルを用いる。この際、ベースライン調査の調査項目のうち主たるエンドポイントの発生に対して独立の寄与のある項目を選択し、共変量として統計モデルに加えて、その影響を調整する。また、生命表法 (Kaplan-Meier 法) による累積生存率曲線を用いて、群間の経時的推移の比較を行なう。同様の検討を、性別、年齢階級別などのサブグループについても探索的に実施する。

また、標準化死亡比を用いて、研究対象者の死亡リスクを富山県全体のものと比較する。すなわち、富山県の 1979 年 ~ 2000 年の各年次の死亡率に基づき各群の期待死亡数を求め、性別に年齢を調整した標準化死亡比とその 95% 信頼区間を算出する。期待死亡数の算出には、年次ごとに年初の対象者の 5 歳年齢階級と観察期間を用いる。また、群間の経時的推移について検討するため、観察期間を 5 年間程度に分割して標準化死亡比とその 95% 信頼区間を算出する。

本研究ではカドミウム汚染による長期的健康影響の探索的な検討を目的としていることから、統計的推測の多重性についての調整は特に行わない。有意水準として両側 5% を目安として、統計的推測を行う。

12. 研究実施期間

研究計画書の策定と追跡調査準備：	2001 年 4 月 ~ 2002 年 3 月
追跡調査の実施：	2002 年 4 月 ~ 2006 年 9 月
統計解析の実施と報告書の作成：	2006 年 10 月 ~ 2007 年 3 月

13. 研究組織

- ・主任研究者
 箕輪眞澄（国立保健医療科学院）
- ・顧問
 重松逸造（放射線影響研究所名誉顧問）
- ・運営委員会
 箕輪眞澄（国立保健医療科学院） 委員長（主任研究者）
 中川秀昭（金沢医科大学）
 西条旨子（金沢医科大学）
 藤田利治（国立保健医療科学院）
 杉江拓也（国立保健医療科学院）
- ・追跡調査委員会
 中川秀昭（金沢医科大学） 委員長
 青島恵子（富山医科薬科大学）
 加須屋実（富山医科薬科大学）
 加藤照隆（富山医科薬科大学）
 城戸照彦（金沢大学）
 寺西秀豊（富山医科薬科大学）
 西条旨子（金沢医科大学）
 森河裕子（金沢医科大学）
- ・研究計画諮問委員会
 小林悦子（千葉大学）
 能川浩二（千葉大学）
 山口直人（国立がんセンター研究所）

14. 結果の公表

結果は、「カドミウム汚染地域住民における近位尿細管障害の予後調査（環境省委託 重金属等の健康影響に関する総合研究）」報告書として平成 15 年度に公表する予定である。また、医学専門雑誌への投稿および学会における発表をあわせて行う。オーサーシップについては、別途研究者で協議する。

15. 研究計画書の履歴

研究計画書案作成：	2002 年 2 月 13 日
国立公衆衛生院倫理委員会による研究計画の承認：	2002 年 2 月 22 日
研究計画書（初版 Ver. 1.01）確定：	2002 年 3 月 16 日
金沢医科大学倫理委員会による研究計画の承認：	2002 年 4 月 10 日
国立保健医療科学院による研究経過の承認：	2004 年 10 月 6 日

16. 参考文献

- Kipling MD, Watwerhouse JAH. Cadmium and prostatic carcinoma. *Lancet* 1967;I:730-731.
- Kolonel LN. Association of cadmium with renal cancer. *Cancer* 1976;37:1782-1787.
- Kjellstrom T, Friberg L, Rahnster B. Mortality and cancer morbidity among cadmium-exposed workers. *Environ.health perspect* 1979;28:199-204.
- Armstrong BG, Kazantzis G. Prostatic cancer and chronic respiratory and renal disease in British cadmium workers: a case-control study. *Br J Ind Med* 1985;42:540-545.
- Thun M, Schnorr TM, Smith AB, Halperin WE, Lemen RA. Mortality among a cohort of U.S. cadmium production workers. *JNCI* 1985;74:325-333.
- Elinder CG, Kjellstrom T, Hogsted C, Andersson K, Spang G. Cancer mortality of cadmium workers. *Br J Ind Med* 1985;42:651-655.
- Sorahan T. Mortality from lung cancer among a cohort of nickel cadmium battery workers. *Br J Ind Med* 1987;44:803-809.
- Ades AE, Kazantzis G. Lung cancer in non-ferrous smelter: the role of cadmium. *Brit J Ind Med* 1988;45:435-442.
- Inskip H, Bera V, McDowell M. Mortality of Shipham residents: 40-year follow-up. *Lancet* 1982; I:896-899.
- Lauwerrys R, Wals D. Environmental pollution by cadmium and mortality from renal diseases. *Lancet* 1981;II:383.
- Nakagawa H, Nishijo M, Morikawa Y, Tabata M, Senma M, Miura K, Kitagawa Y, Kawano S, Ishizaki M, Sugita N, Nishi M, Kido T, Nogawa K. Urinary 2-microglobulin concentration and mortality rate in a cadmium-polluted area. *Arch Environ Health* 1993;48:420-35.
- M.Nishijo, H.Nakagawa, Y.Morikawa, M.Tabata, M.Senma, Y.Kitagawa, S.Kawano, M.Ishizaki, N.Sugita, M.Nishi, T.Kido, K.Nogawa. Prognostic factors of renal dysfunction induced by environmental cadmium pollution. 1994 64:112-121.
- Nishijo M, Nakagawa H, Morikawa Y, Tabata M, Miura K, Yoshita K, Higashiguchi K, Seto T, Kido T, Nogawa K, Mizukoshi K, Nishi M. Relationship between urinary cadmium and mortality among inhabitants living in a cadmium polluted area in Japan *Toxicol Lett* 1999 108:321-327.
- Nishijo M, Nakagawa H, Morikawa Y, Tabata M, Senma M, Miura K, Takahara H, Kawano S, Nishi M, Mizukoshi K, Kido T, Nogawa K. Mortality of inhabitants in an area polluted by cadmium: 15 year follow up. *Occup Environ Med* 1995 2:181-18.
- Nakagawa H, Nishijo M, Morikawa Y, Tabata M, Miura K, Takahara H, Okumura Y, Yoshita K, Kawano S, Nishi M, Mizukoshi K, Kido T, Nogawa K. Increased urinary 2-microglobulin and mortality rate by cause of death in a cadmium-polluted area. *Environ Health Prev Med* 1996;1:144-48.
- Iwata K, Saito H, Moriyama M, Nakano A. Association between renal tubular dysfunction and mortality among residents in a cadmium polluted area, Nagasaki Japan. *Tohoku J Exp Med* 1991 164:93-102.
- Iwata K, Saito H, Moriyama M, Nakano A. A follow up study of renal tubular dysfunction and mortality in residents of an area polluted with cadmium. *Br J Indust Med* 1992 49:736-737.
- 重松逸造, 竹内重五郎, 箕輪眞澄, 永井正規, 喜田村正次, 臼井竹次郎, 福島匡昭. カドミウム汚染地域住民の死因に関する疫学調査研究. *環境保健レポート* 1980 46(Part 2):1-71.
- 重松逸造, 竹内重五郎, 箕輪眞澄, 永井正規, 大村外志隆, 竹内和子. カドミウム汚染地域住民の死因に関する疫学調査研究 (補遺). *環境保健レポート* 1982 48:118-138.
- Ishihara T, Kobayashi E, Okubo Y, Suwazono Y, Kido T, Nishijo M, Nakagawa H, Nogawa K. Association between cadmium concentration in rice and mortality in the Jinzu River basin, Japan. *Toxicology* 2001 163:23-28.