

12. 環境汚染と疾患

高木 廣文
東邦大学看護学部

環境汚染による疾患の流行

1. イタイイタイ病
2. 水俣病
3. 大気汚染

2

1. イタイイタイ病

主に第二次世界大戦後、富山県神通川流域の特定農村地域で、更年期以降の経産婦間に多発した。

- ・河野稔らが1955年10月22日、第231回整形外科集談会東京地方会で初報告。
- ・骨軟化症osteomalaciaと同様とされるが、骨芽細胞を欠く例もある。高度の骨粗鬆症osteoporosisを伴う例が少なくない。腎尿細管障害を認める例が多数。

3

イタイイタイ病のスクリーニング

第1次スクリーニング（1960年当時）

- (1) 自覚的疼痛
（そけい部、腰部、背部、関節部等）
- (2) 特有の歩行
（Watschel-gang あひる歩行）
- (3) 骨（上顎骨、肋骨）のX線所見
（Umbau-zone 改変層）

4

第2次スクリーニング

- (1) X線検査
（骨盤部、頭部側面）
 - (2) 疼痛部位
 - (3) 検尿（タンパク、糖が陽性）
 - (4) 検血（アルカリフォスターゼの上昇、血清無機リンの減少）
 - (5) 一般診察
- 精密検査：上記以外の一般的な諸検査

5

イタイイタイ病患者

1955年 熊野地区30歳以上女子
420名中41名（9.8%）

1961年 新保地区
540名中21名（3.9%）

1968年当時 92名確認

6

イタイイタイ病の原因

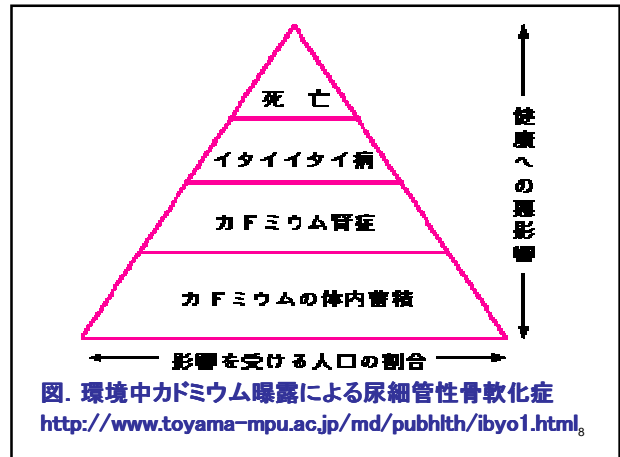
上流にある神岡鉱山から排出されたカドミウム・鉛・亜鉛などによる農業用水を介しての水田土壌汚染が発生。

用水を飲料とし、汚染された水田で収穫された米・大豆などを常食していた住民の体内には高濃度のカドミウムが蓄積。

⇒ 尿細管性骨軟化症

⇒ イタイイタイ病

7



有機水銀中毒

水俣病（熊本）

1953年頃、水俣湾に面した漁村で特異な神経障害を主徴とする奇病が発生。

初期には地方病と考えられた。

- ・ 死亡患者6例を剖検：

Hunter & Russellの報告にある有機水銀中毒症例と酷似することが判明。

9

水俣病の主要臨床症状

視野狭窄、知覚障害、運動失調、
言語障害、聴力障害、歩行障害など
(Hunter-Russell 症候群)

10

小児水俣病

母親が発症しない場合であっても、有機水銀が胎児に移行し発症。

精神障害、運動失調、言語障害、
歩行障害、咀嚼・嚥下障害、流涎等

11

水俣病の原因の特定

- ・ 水俣湾沿岸の新日本窒素水俣工場が汚染源の可能性大。
- ・ 工場廃水口付近の汚泥中の水銀濃度：最高2,010ppm、湾内の魚介類10~35ppm（対照地区では2ppm以下）
- ・ 新日本窒素水俣工場：塩化ビニール、酢酸の製造過程で触媒に無機水銀を使用。

12

熊本大学医学部の発表

- ・ 1959年7月
水俣病の発症の直接原因は有機水銀であることを発表。
- ・ 新日本窒素水俣工場では、1968年までアセトアルデヒドの生産を続け、無処理廃液を放出。

13

第2水俣病(新潟水俣病)

- ・ 1964年：阿賀野川河口の31歳の川魚漁民が視野狭窄・歩行障害・言語障害など、熊本水俣病と同様の症状で新潟大学医学部付属病院脳神経外科に入院。
- ・ 1965年：新潟大学医学部神経内科の樫忠雄教授が患者の毛髪から高濃度の水銀を検出。阿賀野川流域に水俣病患者の存在することを確認。
- ・ 新潟大学と県衛生部の協力で阿賀野川流域の疫学調査と検診が進み、1999年までに690名の水俣病患者認定。

14

新潟水俣病の原因の特定

- ・ 阿賀野川流域には2つの合成工場。
河口の日本ガス化学工場は汚染源から除外。
- ・ **上流の昭和電工鹿瀬工場**：
アセトアルデヒド生産量は約1500トン／月。
'63、'64年と急増―'65年1月閉鎖。
ボタ山から最高11,800ppmの水銀検出。
工場廃水口の水苔中からメチル水銀検出
(総水銀量461.8ppm)

15

大気汚染と人体影響

戦後における大気汚染

- ・ **硫黄酸化物対策**
1967年：四日市公害訴訟
1972年：判決
→三重県硫黄酸化物総量規制条例の実施
1974年：環境庁二酸化硫黄環境基準の改正強化、大気汚染防止法(1968)の改正最終改正は1995)
→二酸化硫黄の大幅な濃度低下。

16

窒素酸化物(NOx)汚染

- ・ 硫黄酸化物から窒素酸化物へ
- ・ **固定発生源対策**：
工場、事業所などでの排出規制：
1973年：第1次規制
1981年：窒素酸化物に係わる総量規制
東京都特別区等地域、横浜市等地域及び大阪市等地域の3地域

17

自動車排出ガス対策-1

世界的に最も厳しいレベルの規制：

- 1966年 一酸化炭素の濃度規制
- 1973年 ガソリン車の規制開始
- 1974年 ディーゼル車の規制開始
- 1989年 中央公害対策審議会答申による強化
- 1997年 同 第二次答申
ガソリン車：二段階で強化、H12～H14にかけて窒素酸化物を7割削減。H17を目途に更に半減。

18

自動車排出ガス対策-2

1998年 同 第三次答申

ディーゼル車：二段階で規制強化。
車種によりH14～H16にかけて窒素酸化物を
25～30%削減。各車種ともH19を目途に排
出ガスを更に半減。

19

自動車NOx法

大都市地域での窒素酸化物の総量削減を図る
H4年6月「自動車から排出される窒素酸化物
の特定地域における総量の削減等に関する特
別措置法」

- ・特定地域：埼玉、千葉、東京、神奈川、
大阪、兵庫の196市区町村

NOxの排出量の少ない車の使用の義務づけ
る車種規制、低公害車の普及、物流対策・
人流対策・交通流対策の推進など

20

地域環境管理と公害防止対策

- ・公害：一般には公衆の迷惑 public nuisance
とか、多数の人が不快に思うことを指す。
- ・公害対策基本法（昭和42年）による定義：

事業活動その他、人の活動に伴って生ずる相当範
囲にわたる大気汚染、水質汚濁（水質以外の
水の状態、または水底の底質が悪化することを含
む）、土壌汚染、騒音、振動、地盤沈下（鉱物
の採掘によるものを除く）、および悪臭によっ
て、人の健康、または生活環境に係わる被害が生
ずること。

21

1. 公害対策基本法（1967年） （環境基本法, 1993年）

- ・公害対策の総合的推進を図り、国民の健康
を保護するとともに、生活環境を保全する
ことを目的。
- ・生活環境：人の生活に密接な関係のある財
産ならびに動植物およびその生育環境を含
むもの。



環境基準の設定

22

2. 環境基準 standard for environmental quality

- ・大気汚染防止法 1970年
- ・水質汚濁防止法 1970年
- ・騒音規制法 1970年
- ・農耕地の汚染防止等に関する法律 1970年
- ・悪臭防止法 1971年

環境基準の設定：

行政上の目標という性格を有する。
→大気、水質、土壌、騒音に関する基準。

23

2. 環境アセスメント（環境影響評価）

- ・閣議決定「環境影響評価の実施について」
（1984年）
⇒ 国／地方公共団体—行政指導：
1976年川崎市が条例制定、以後、
各自治体で独自に制度を制定。
- ・環境影響評価法 1997年成立

24

3. 地球環境管理

- ・ 地域レベルでの環境汚染・環境破壊が地球規模に拡大（1980年代以降）

- ・ 地球温暖化
- ・ オゾン層の破壊と紫外線増加
- ・ 酸性雨 ・ 森林破壊
- ・ 海洋汚染 ・ 砂漠化
- ・ 野生動物の減少など

25

地球環境問題への国際的取り組み

地球規模の諸現象の解明研究など：

- ・ 地圏・生物圏国際共同研究計画
- ・ 世界気候研究計画
- ・ 地球変動の人間の次元国際共同研究計画
⇒ 地球変動解析・研究および研修システム
各地域ブロックに地球環境の監視・観察

26

環境と開発に関する国連会議（1992） （地球サミット）

- ブラジル（リオデジャネイロ）で開催：
低環境負荷型の社会・経済システムの誘導
- 持続可能な開発 sustainable development
 - ・ 21世紀に向けての人類の行動計画
「アジェンダ21—持続可能な開発のための人類の行動計画」採択
→ 4つの協議事項

27

アジェンダ21—(1)

社会的・経済的側面：

国際協力／貧困の撲滅／消費形態の変更
人口動態、人の健康、人間居住の開発
意思決定における環境と開発の統合

28

アジェンダ21—(2)

開発資源の保護と管理：

大気保全／陸上資源の計画および管理への統合アプローチ、森林減少対策、脆弱な生態系の管理—砂漠化と早魃の管理、持続可能な山岳開発、持続可能な農業と農村開発の促進、生物多様性の保全、バイオテクノロジーの環境上適正な管理／海洋、閉鎖系および準閉鎖系海域を含むすべての海域および沿岸域の保護／淡水資源の質と供給の保護、有害科学物質の環境上適正な管理／有害廃棄物の環境上適正な管理／固形廃棄物および下水関連の環境上適正な管理／放射性廃棄物の安全かつ適正な管理

29

アジェンダ21—(3)

主たるグループの役割強化：

女性のための地球規模の行動／持続可能な開発における子どもおよび青年、先住民およびその社会の役割の認識および強化／非政府組織の役割強化／アジェンダ21の支持における地方公共団体のイニシアティブ／労働者および労働組合の役割の強化／産業界の役割の強化／科学的・技術的団体の強化

30

アジェンダ21ー(4)

実施手段：

資金源およびメカニズム／環境上適正な技術の移転、協力および対処能力の強化／持続可能な開発のための科学、教育・意識啓発および訓練の推進、開発途上国における能力開発のための国の政策決定および国際協力／国際的な機構の整備、国際的法制度およびメカニズム、意思決定のための情報

31

地球規模の化学物質汚染問題

ディルドリン・DDT、ダイオキシン類、PCBなど
ー生態系に長期間残存：

- ・有機化学汚染物質類
persistent organic pollutants(POPs)



生物濃縮

32

食中毒の疫学

●中毒患者またはその死体の届出 (食品衛生法第27条)

- 1) 食品、添加物、器具、容器包装に起因する患者(疑いも含む)、死体：
 - ・医師は直ちに最寄りの保健所に届出。文書、口頭、電話などで24時間以内。食品衛生法では直ちに、施行規則では24時間。
- 2) 保健所長は調査を行い、知事に報告。
 - (1) 中毒原因の追求に必要な疫学的調査
 - (2) 病因を同定するための細菌学的、理化学的試験による調査。
- 3) 知事は厚生労働大臣に報告。

食中毒原因調査の概要

1. 食中毒の発生と規模の認知

- 1) 患者(疑いを含む)発生の情報
- 2) 診断の確認
- 3) 時、場所、人などの流行規模

2. 原因物質の検索

3. 原因食品の検索

4. 汚染源(感染源)の追求

2. 原因物質の検索

- (1) 微生物学検査
- (2) 理化学的検査
- (3) 生物学的検査

3. 原因食品の検索

- 1) 集団発生の場合
 - ・共通食品の推定と確定
 - ・マスターテーブルの作成
- 2) 個人の場合
 - ・食事の詳細な調査

4. 汚染源（感染源）の追求

- 1) 聞き取り調査
- 2) 立ち入り調査

マスターテーブルについて

- ・ 集団発生の場合、患者と非患者の2群にわけ、摂取したと思われる全食品について、各食品についての2群での喫食の有無を比較するために作成する表。
- ・ 患者群の方が高率に摂取している食品があれば、それが食中毒の原因食品の疑いが強いことになる。
- ・ 統計学的方法としては、特定の食品について患者群での喫食割合と、非患者群での喫食割合の差が有意か否かを、カイ2乗検定を用いて行う。

マスターテーブルの例

食品	発病者(30人) 喫食者 (%)	非発病者(30人) 喫食者 (%)	χ^2 値*
刺身	2 5 (83.3)	2 4 (80.0)	0.000
煮物	2 2 (73.3)	1 9 (63.3)	0.308
焼魚	2 8 (93.3)	2 9 (96.7)	0.000
サラダ	2 7 (90.0)	1 5 (50.0)	9.603
酒	2 6 (86.7)	2 4 (80.0)	0.120

* χ^2 値は連続修正済み。3.84以上で5%水準で有意。

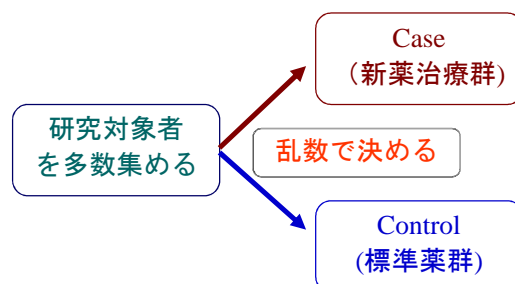
13. Intent-to-treatとは何か

高木 廣文
東邦大学看護学部
国際保健看護学研究室

ランダム化比較試験 randomized compared trial (RCT)

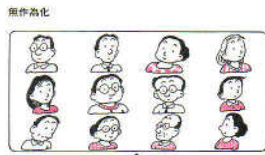
- ・ 新しい治療法の効果を評価するために計画された科学的研究方法。
- ・ 比較すべき治療法の患者へのランダム割付けを特徴とする。
- ・ EBMの基礎をなす研究デザイン。

無作為割付 random allocation



無作為割付の効果は？

Case Group



Control Group



一人ひとり異なるが、集団で見るとかなり似たものになる。

無作為割付の特徴

- ・割り当てたグループでの各種特性は、平均的には同一になると期待される。
- ・一回の割り当てでは、必ずしも同一特性をもった集団に分割されるとは限らない。
- ・対象者数が多いほど、集団特性が均一化されるものと期待できる。
- ・各種の推測統計学の手法が適用可能。

ランダム割付けによる比較

(例) 冠状動脈疾患 coronary heart disease, CHD
の新薬のリスク減少の効果について評価する
場合の方法は？

- ・既存の薬またはプラセボ（偽薬）との科学的に正しい比較が必要。
- ・対象者に対してどちらの薬剤を用いるかをランダムに割り当てる。
- ・インフォームドコンセントの問題

割付けでの問題点

- ・医師も患者もどちらの薬を割り付けられるか知らされていないこと：
 - ・「**二重マスク化試験**」
知っていることによるバイアスを避ける
- ・倫理的な問題が生じないこと：
治療法により一方のグループが不利益を生じることはないか。

エンドポイントの設定

- ・薬剤の効果は何か？
(例) 心疾患の発生を抑制
- ↓
- ・5年間で各グループ内の心疾患発生割合を比較する。

研究途中での問題

- ・プラセボ群の対象が研究途中で他の薬剤を使用した。
 - ・プラセボ群だけがもらった薬を飲まない。
 - ・新薬群の対象に薬を飲まないものがある。
- ・**コンプライアンス compliance** の問題
 - ・**アドヒアランス adherence** の問題

治療薬変更などへの対処法は？

- 1) 途中の治療がどうであろうと、最初のランダム割付けのまま扱う。
- 2) 割付けられた治療法に違反したのだから、解析から除外する。
- 3) 事前に予測できる事項であるので、プロトコルに除外規定を設けておき、それに違反した場合に解析から除外する。

- 1) 途中の治療がどうであろうと、最初のランダム割付けのまま扱う。

➡ **Intent-to-treat の考え方**

一度も割り付けられた薬を飲まなくても治療群として解析する

何か変？

- 2) 割付けられた治療法に違反したのだから、解析から除外する。
- 3) 事前に予測できる事項であるので、プロトコルに除外規定を設けておき、それに違反した場合に解析から除外する。



評価可能例のみの解析
(per-protocol 解析)

推奨される解析方法

- 1) Intent-to-treat の考え方で行った解析結果
- 2) 評価可能例のみの解析(per-protocol 解析)で行った解析結果

- 1) と 2) の両方を行い、両者ともに新薬が有効な場合に、「有効」と判定する。

➡ **なぜ、intent-to-treatによる方法が必要なのか？**

割り付けられた薬剤の服用状況

- 1) 新薬投与グループA：割り付けられた薬剤をきちんと飲み続けた対象者
- 2) 新薬投与グループB：割り付けられた薬剤を正しく飲み続けなかった対象者
- 3) プラセボグループA：割り付けられた薬剤をきちんと飲み続けた対象者
- 4) プラセボグループB：割り付けられた薬剤を正しく飲み続けなかった対象者

統計学的仮説検定について

2つの薬剤の正しい比較：

- (A) 対象者全員が新薬を用いた結果
- (B) 対象者全員がプラセボを用いた結果
 - ・ (A)と(B)を比較することで検証
 - ・ 両方の場合を観察できない
(counter-factual model)

帰無仮説「新薬とプラセボによる心疾患のリスク減少に違いはない（効果はない）」
・ 帰無仮説を否定することで差を示す。

CHD発生が等しい場合の検定

- (X) 観察期間中に必ずCHDを発症
- (0) 観察期間中にはCHDを発症しない

- ・対象者の全員がXか0のどちらかのタイプであるとする。
- ・新薬かプラセボかに関係ないのでランダムに割り付けられれば、Intent-to-treatの考えで正しく仮説検定が行える。

アドヒアランスの良否は結果に影響しない。

表. CHD発生が等しい場合

グループ	発症	なし	計
新薬：継続	34	136	170
不定期	6	24	30
偽薬：継続	32	128	160
不定期	8	32	40

表. CHD発生が等しい場合の検定結果

グループ	発症	なし	計	
<u>intent-to-treat</u>				RR=1
新薬：	40	160	200	OR=1
偽薬：	40	160	200	p=1
<u>評価可能例のみ</u>				RR=1
新薬：	34	136	170	OR=1
偽薬：	32	128	160	p=1

両方とも同一の結果を与える

CHD発生が等しい場合の検定-2

- (X) きちんと指示された薬剤を飲むものは性格が優しく観察期間中にCHDを発症
- (0) 観察期間中にはCHDを発症しない対象は新薬なら飲むが、プラセボなら飲まない（ことが多い、何故かは不明だが...）

この場合、アドヒアランスの悪い者を除いて解析すると、治療効果に差がないにも関わらず、「新薬でCHDが減少」という誤った結論になる。

表. CHD発生が等しい場合：例2

グループ	発症	なし	計
新薬：継続	36	144	180
不定期	4	16	20
偽薬：継続	38	82	120
不定期	2	78	80

表. CHD発生が等しい場合の検定結果2

グループ	発症	なし	計	
<u>intent-to-treat</u>				RR=1
新薬：	40	160	200	OR=1
偽薬：	40	160	200	p=1
<u>評価可能例のみ</u>				RR=0.632
新薬：	36	144	180	OR=0.549
偽薬：	38	82	120	$\chi^2=4.664$
				p=0.031

評価可能例のみの解析は誤った結果となる。

CHD発生が等しい場合の検定-3

薬を飲み続けるか否かは、偶然のみによって決まる。

intent-to-treat による場合でもper-protocol 解析でも「CHD発症は等しい」という結論になる。

ただし、アドヒアランスの良否は偶然決まるというのは現実的ではない。

新薬でCHD発生が減少する場合

新薬を使用することでCHDが減少するという結論を得なければならない。

全員が正しく治療法を守った場合はOK!

現実には割付を守ったグループと守らなかったグループがそれぞれ含まれる。

intent-to-treat 法では薄まった効果の結果しか得られない(薬剤を飲まないものが含まれるため)。

表. CHD発生が減少する場合の例

グループ	発症	なし	計
新薬：継続	32	128	160
不定期	12	28	40
偽薬：継続	64	96	160
不定期	16	24	40

表. CHD発生が減少する場合の検定結果

グループ	発症	なし	計	
<u>intent-to-treat</u>				RR=0.55
新薬：	44	156	200	OR=0.423
偽薬：	80	120	200	$\chi^2=14.317$
<u>評価可能例のみ</u>				RR=0.50
新薬：	32	128	160	OR=0.375
偽薬：	64	96	160	$\chi^2=14.300$

新薬でCHD発生が減少する場合(続)

評価可能例のみの解析

「薬剤を飲み続けるかは偶然に決まる」場合のみ、正しい結論を得る。

通常は、偶然ではなく必然。



真の治療効果よりも過大な評価結果を与えることが多い。

intent-to-treat法がよい理由は?

評価可能例のみの解析でも、intent-to-treat による解析でも、正しい結論に達しない。

- ・薄まった治療効果の評価は可能
- ・実際の治療方法を反映している

→ 実践的な治療効果

現実的な治療効果の解析法は？

3種類の対象集団を設定し解析する。

- 1) 全ての対象者
- 2) 適格な対象者で、最低一度は割り付けられた治療薬を服用し、エンドポイントに関するデータもいくつか得られている。
- 3) 適格な対象者で、治療状況、エンドポイントの評価などがプロトコルで定められた必要最低限以上のもの。

Intent-to-treat の実際の対象

2) 適格な対象者で、最低一度は割り付けられた治療薬を服用し、エンドポイントに関するデータもいくつか得られている。

- 1) の95%以上から構成される場合：
intent-to-treat による解析の対象とする。

評価可能例のみの解析対象は

3) 適格な対象者で、治療状況、エンドポイントの評価などがプロトコルで定められた必要最低限以上のもの。

全対象の75%以上（intent-to-treat の解析対象者集団の80%以上）の場合：
評価可能例のみの解析対象集団

治療効果の判定

Intent-to-treat による結果が「治療効果あり」でかつ、評価可能例のみによる解析でも「治療効果あり」の場合



治療効果あり