

2006. 12. 26

食品安全委員会

第15回汚染物質専門調査会

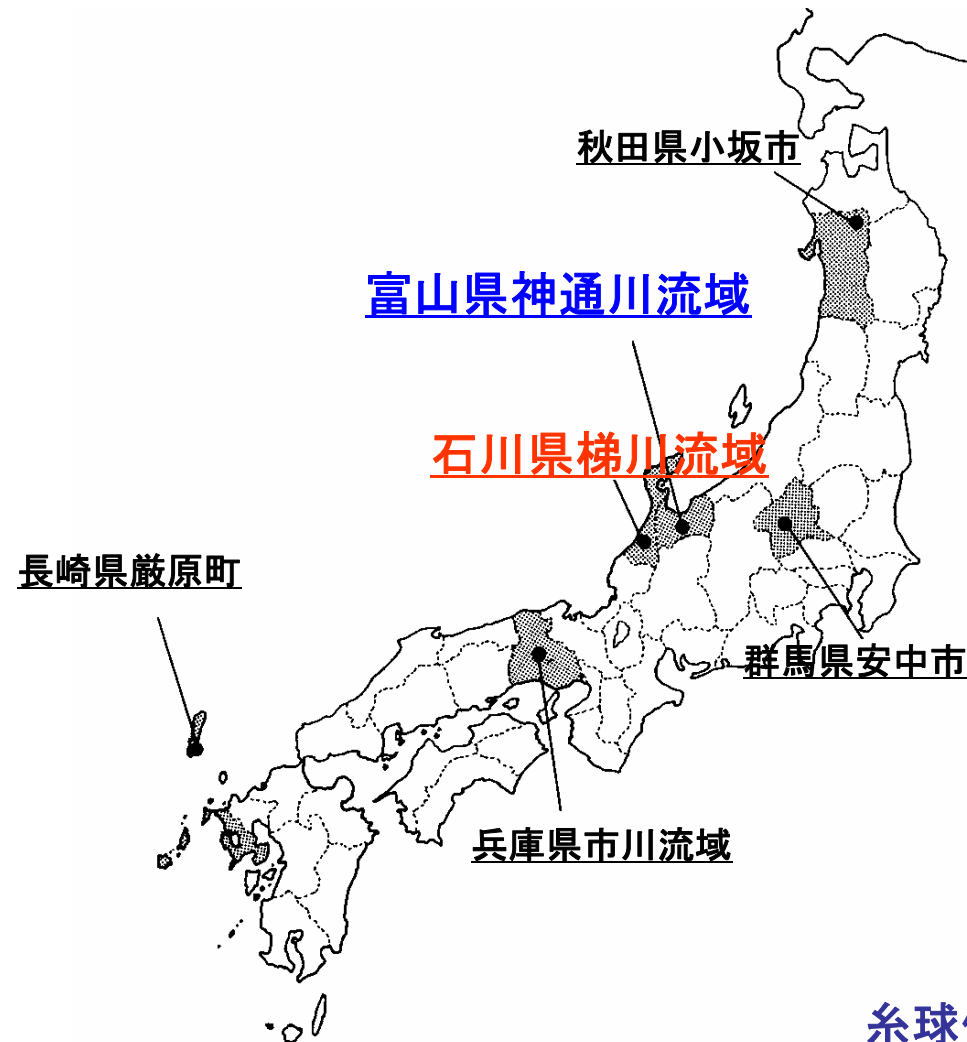
カドミウム暴露と生命予後

金沢医科大学

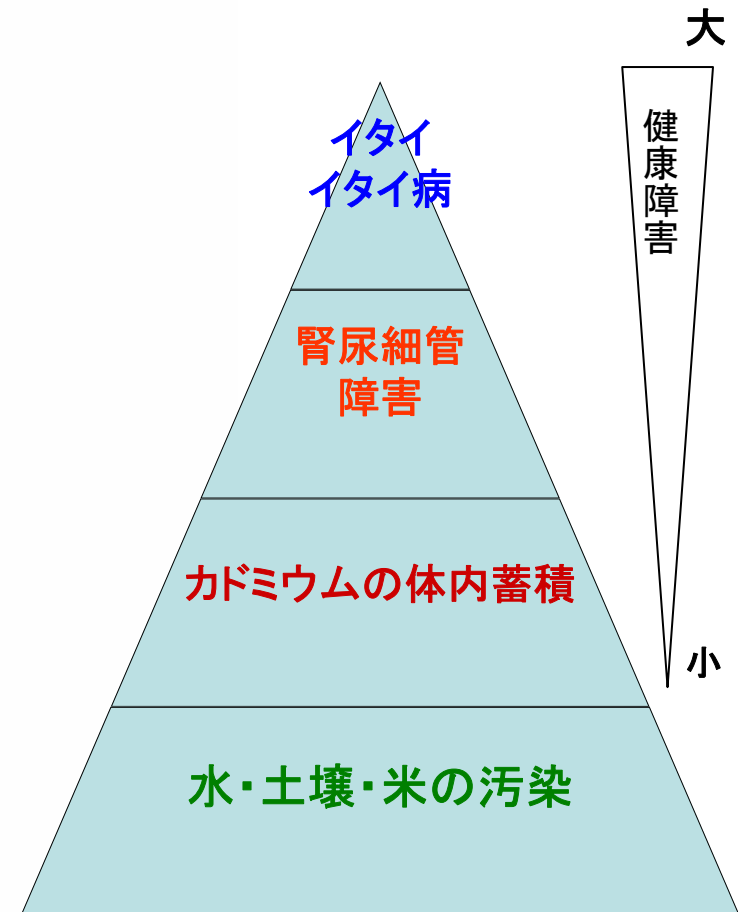
健康増進予防医学(公衆衛生学)

中川秀昭

カドミウム汚染地域住民の健康影響



日本のカドミウム汚染地域



糸球体腎炎とは異なり予後は良いのでは？

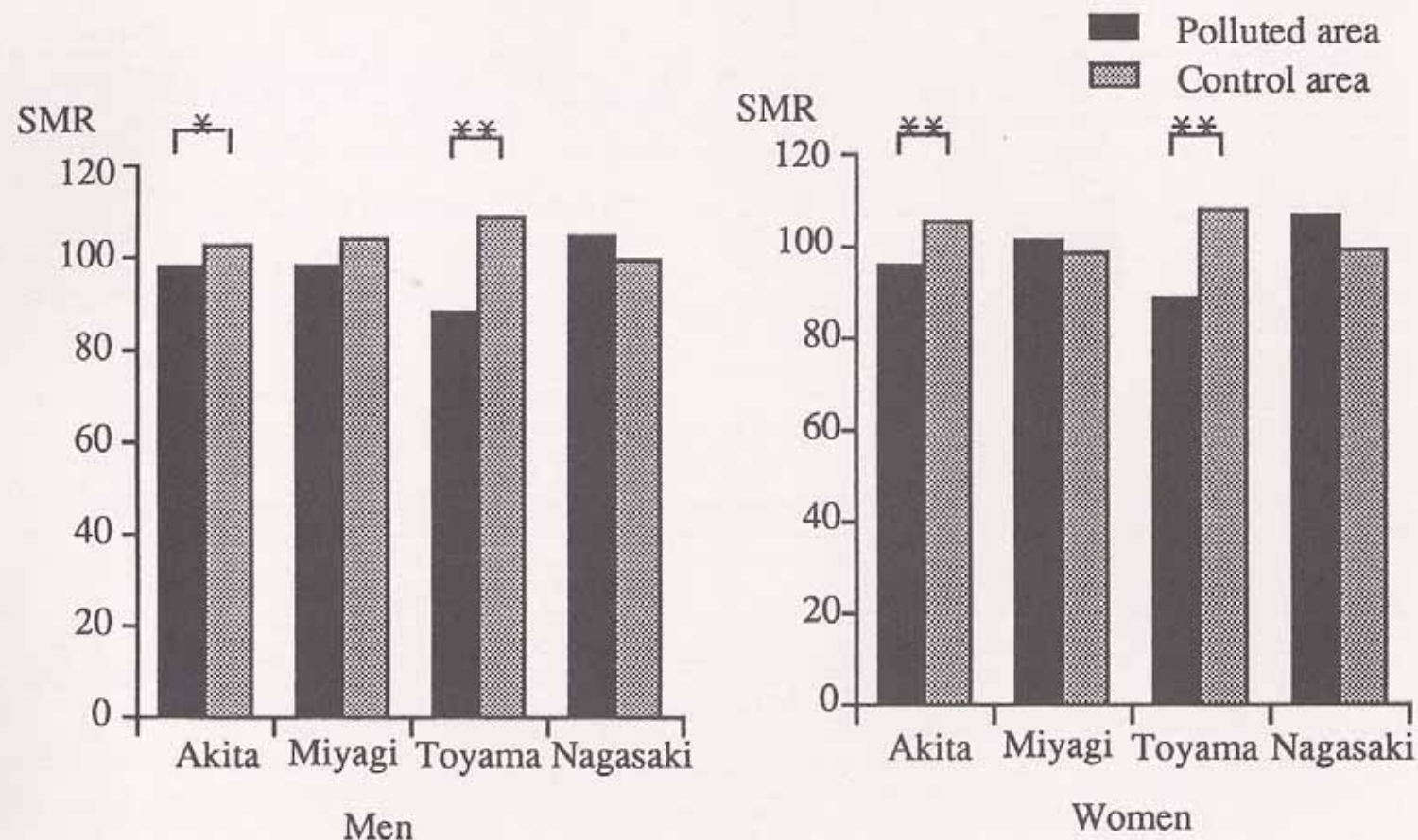


Fig. 1. Comparisons of SMR for all causes of death of inhabitants between Cd-polluted areas and control areas in Japan. Data from Shigematsu *et al.*⁽⁸⁾ *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$

環境保健レポート、No46(Part 2)1-71、1980

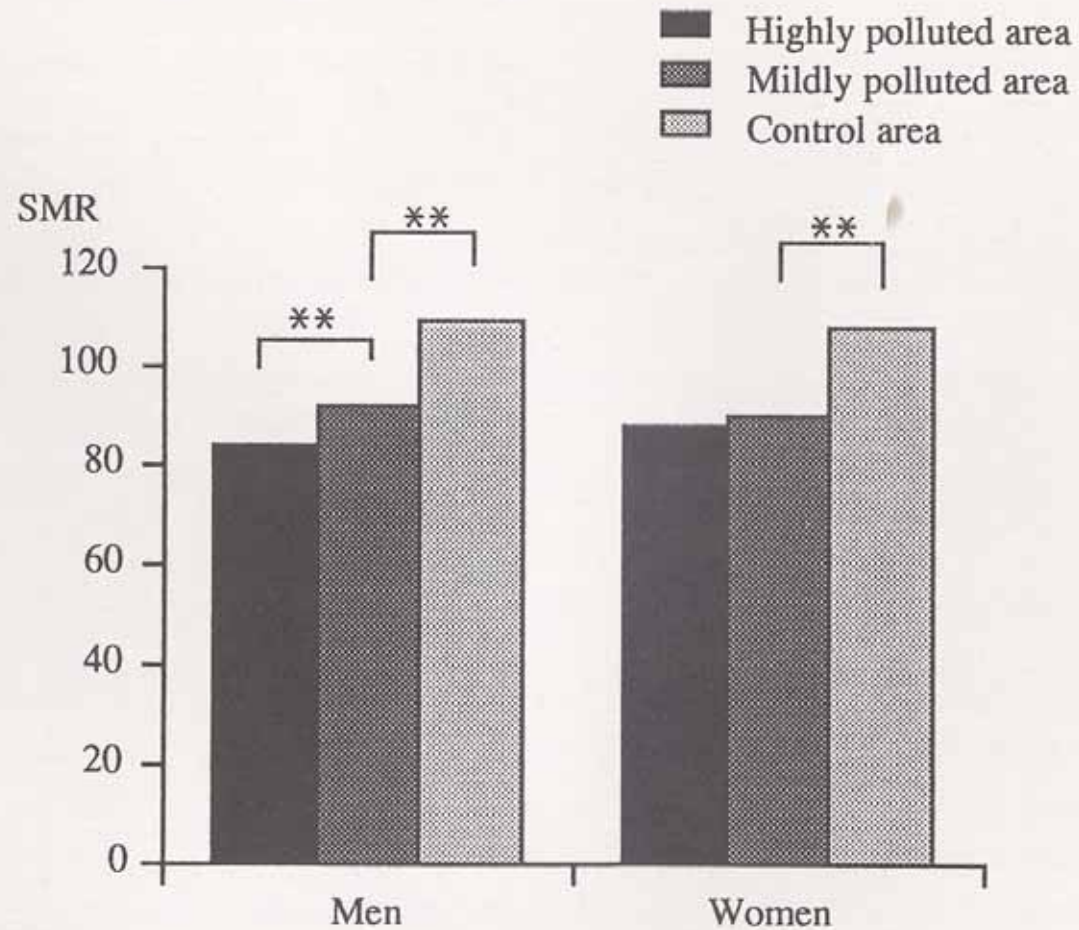


Fig. 2. Comparisons of SMR for all causes of death of inhabitants of a Cd-polluted area in Toyama by the degree of pollution. Data from Shigematsu *et al.*⁽⁹⁾ *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$

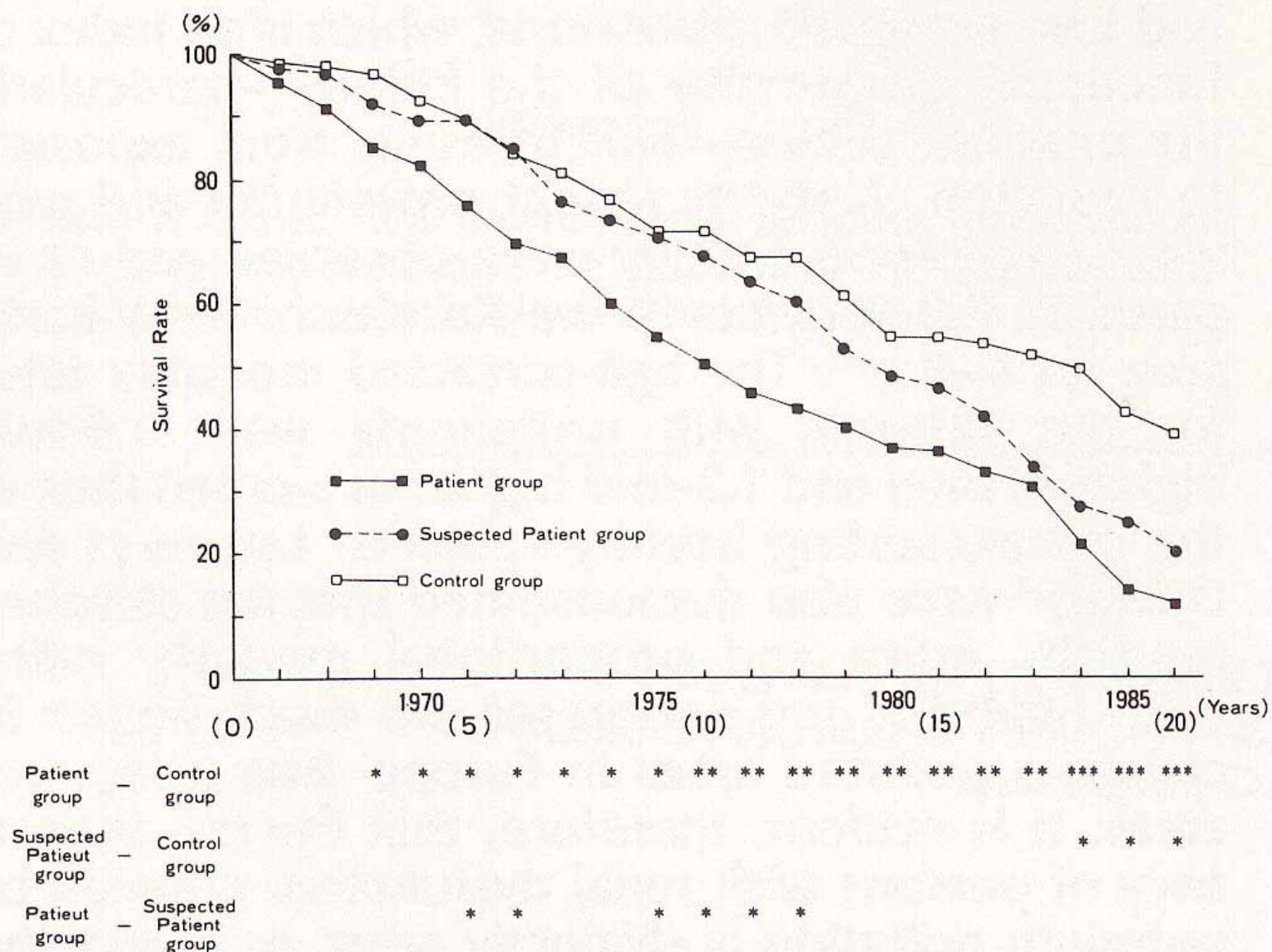
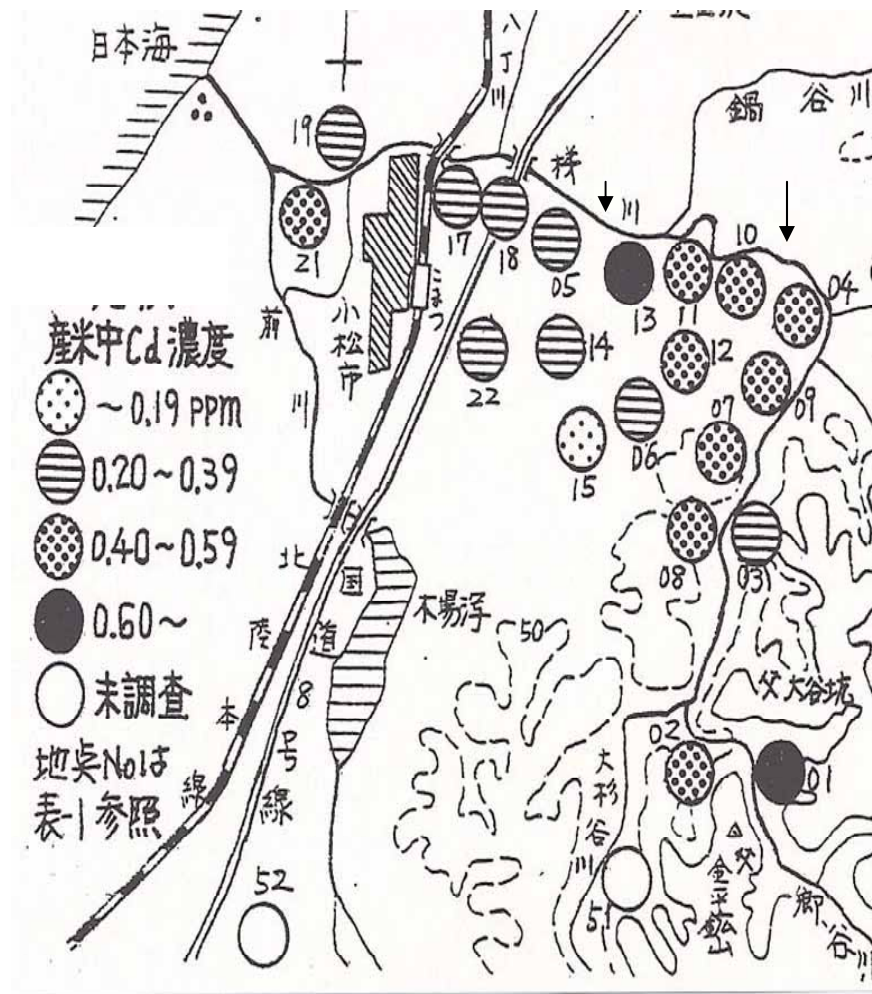


Fig. 1. Survival rates for the patient, suspected subject, and control groups from the life expectancy table. * $p < .05$, ** $p < .01$, and * $p < .001$.**

Arch Environ Health 45,283-287(1990)

石川県梯川流域



- 1981-2年に50歳以上の全住民3508名を対象に健康影響調査実施し、3178名(男1424名、女1754名)が参加
- 尿中Cd陽性率
($\geq 10 \mu\text{g/gCr}$)は20%、 $\beta 2\text{-MG}$ 陽性率
($\geq 1000 \mu\text{g/gCr}$)は男14.4%、女18.8%だった。
- 2003年までの20年間の追跡(生死、転出、死因)調査実施

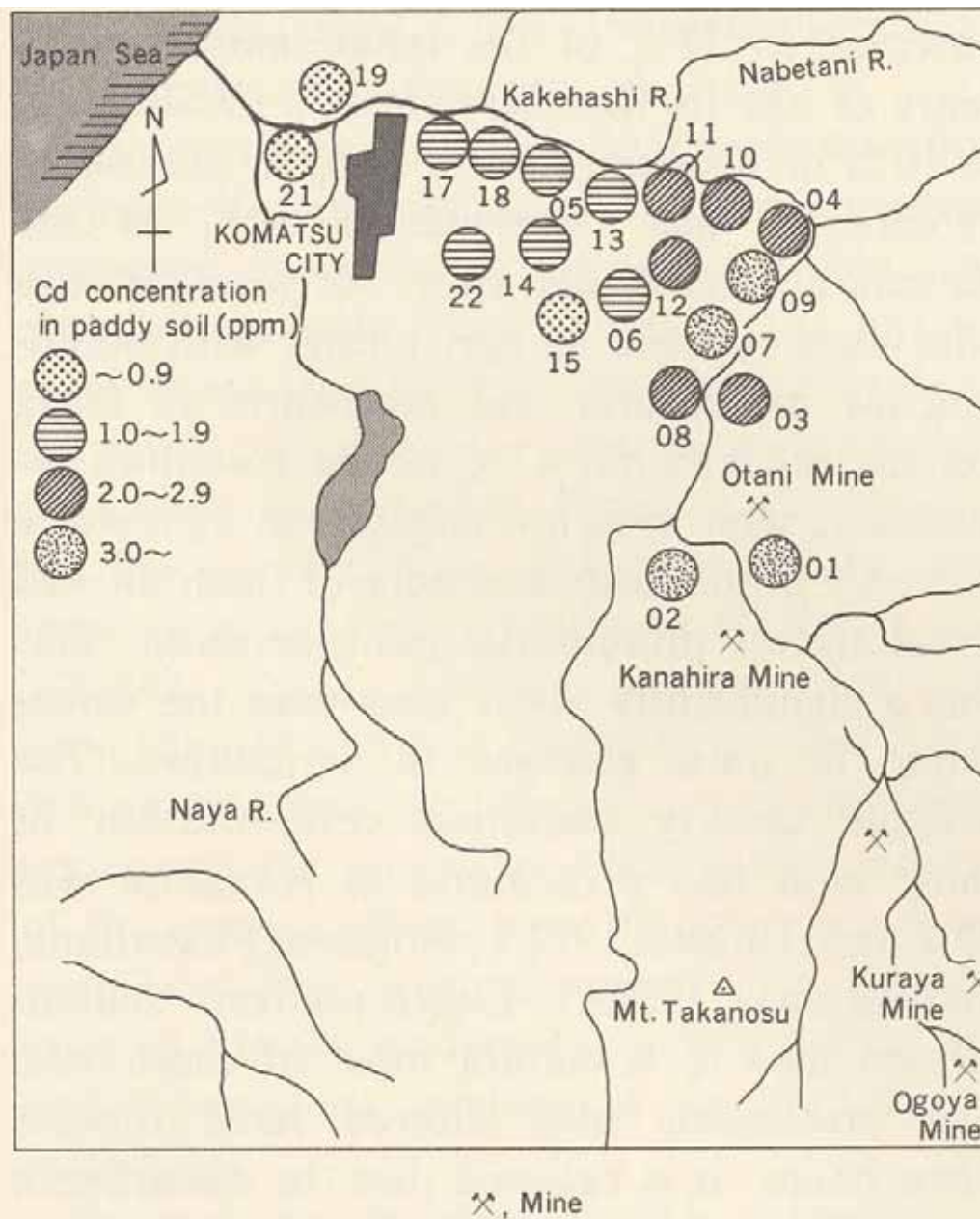


Fig. 6-25. Location of cadmium mines and concentrations of cadmium in paddy soil, Kakehashi River Basin. 1974 survey.

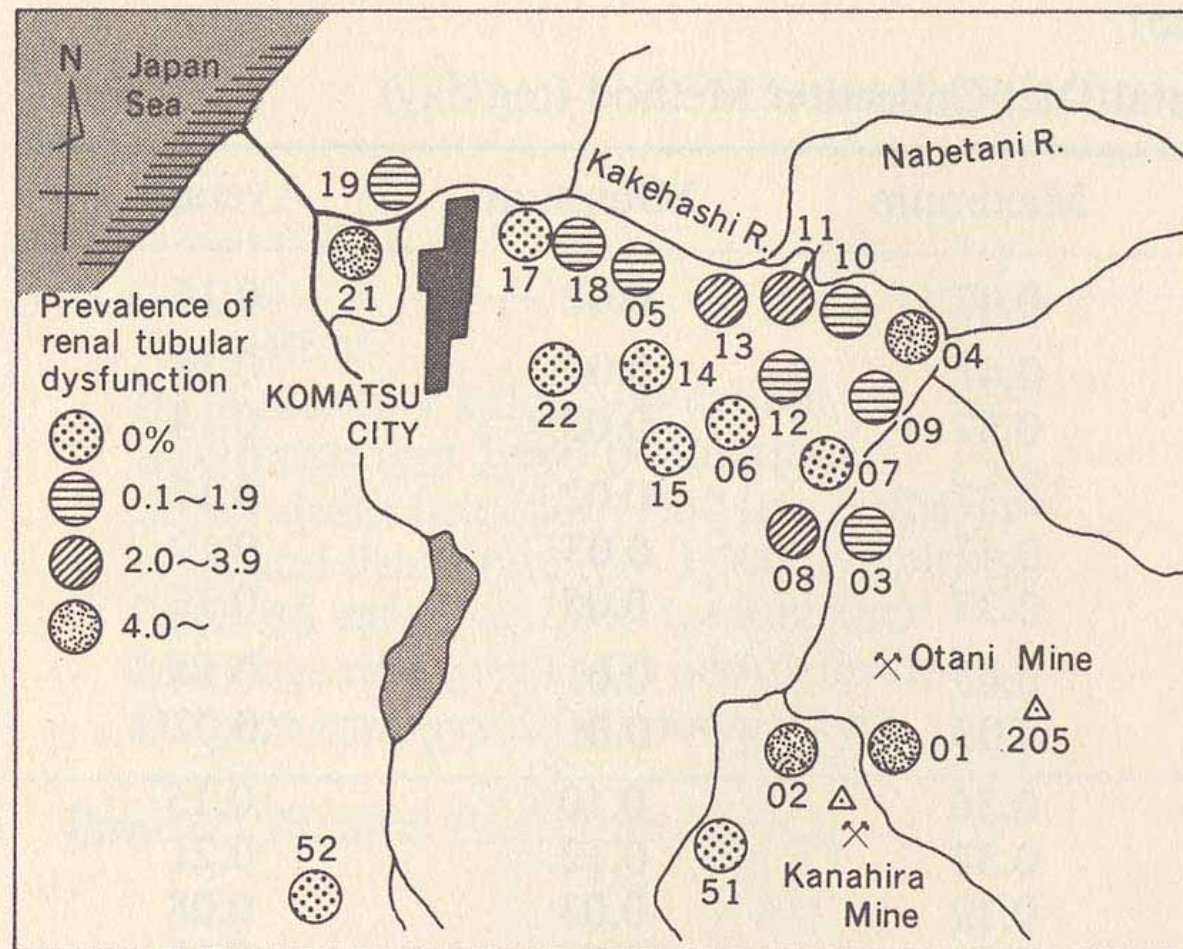


Fig. 6-31. Prevalence of renal tubular dysfunction in the Kakehashi River Basin.

Source: Ishikawa Prefecture 1976C

Note: Numbers correspond to key on Fig. 6-25.

51 Hasadani, 52 Futatsumashi

これまでの生命予後研究

1974-75年の第1回健康影響調査受診者の追跡調査

Nakagawa H et al: Mortality study of inhabitants in a cadmium-polluted

Bull Environ Contam Toxicol. 1987 ;38(4):553-60

Nishijo M et al: Mortality of inhabitants in an area polluted by cadmium: 15 year follow up.

Occup Environ Med. 1995;52(3):181-4.

Nakagawa H et al: Urinary beta 2-microglobulin concentration and mortality in a cadmium-polluted area
Arch Environ Health. 1993 Nov-Dec;48(6):428-35.

A 9-y follow-up study of 3,178 persons who lived in a cadmium-polluted area was conducted to assess the influence of environmental cadmium exposure on long-term outcome. The standardized mortality ratios of the urinary beta 2-microglobulin-positive subjects ($> 1,000$ micrograms/g creatinine) of both sexes were higher than those of the general Japanese population, whereas the cumulative survival curves were lower than those of the urinary beta 2-microglobulin-negative group. A significant association was also found between urinary beta 2-microglobulin and mortality, using a Cox's proportional hazards model. Moreover, mortality rates increased in proportion to increases in the amount of urinary beta 2-microglobulin excreted. These results suggest that the prognosis for cadmium-exposed subjects with proximal tubular dysfunction is unfavorable. The mortality rate tended to become higher as the severity of renal dysfunction progressed.

Nishijo M et al: Mortality in a cadmium polluted area in Japan. *Biometals*. 2004 17(5):535-8.

A 15-year follow-up study of 3178 inhabitants (1424 men and 1754 women) living in the cadmium (Cd) polluted Kakehashi River basin was conducted. The results clarified effects on mortality of renal dysfunction induced by Cd indicated by urinary beta-2-microglobulin (beta2-MG), total protein, glucose, and total amino acids. This study used Cox's proportional hazard model. The mortality risk ratio of urinary beta2-MG positive (≥ 1000 microg/gCr) subjects was significantly increased in both sexes: 1.35 for men and 1.73 for women. The increased mortality ratio of the urinary protein positive (≥ 10 mg/dl) subjects was also significant for both sexes, with risk ratios of 1.82 for men and 2.01 for women. Only the women showed significantly increased mortality of the urinary glucose positive (≥ 20 mg/dl) subjects and amino acids positive (≥ 300 microg/gCr) subjects. When the subjects were divided into four categories according to urinary beta2-MG, <300 , 300-1000, 1000-10000, ≥ 10000 microg/gCr, the mortality risk ratios were increased in proportion to the increase of urinary beta2-MG in both sexes. These results suggest that mortality of Cd-exposed subjects increased with increasing excretion of four urinary markers of renal tubular dysfunction, and in proportion to increases in the amount of urinary beta2-MG excretion including under 1000 microg/gCr.

Nishijo M et al.; Causes of death and renal tubular dysfunction in residents exposed to cadmium in the environment. Occup Environ Med. 2006;63(8):545-50.

To clarify the causes of death of residents with renal tubular dysfunction induced by cadmium (Cd) in the environment. METHODS: A 15 year follow up study was performed with the inhabitants living in the Cd polluted Kakehashi River basin in Japan. Standardised mortality ratios (SMRs) for causes of death, classified by ICD-9, were computed using the person-years method to investigate the excess mortality of subjects with urinary beta2-MG (microglobulin) ≥ 1000 microg/gCr. Mortality risk analysis was performed using Cox's proportional model to compare mortality between subjects with urinary beta2-MG ≥ 1000 and < 1000 microg/gCr, and to investigate the relationship between the degree of urinary beta2-MG and mortality. RESULTS: Excess mortality due to heart failure and cerebral infarction in both sexes, and nephritis and nephrosis in men, was observed among subjects with urinary beta2-MG ≥ 1000 microg/gCr. Significant increases in mortality risk for cerebral infarction in men and for malignant neoplasms in women with urinary beta2-MG ≥ 1000 microg/gCr were observed during the first five year observation period. For nephritis and nephrosis, the mortality risks for men and women with urinary beta2-MG ≥ 1000 microg/gCr significantly increased over the 15 year observation period. The mortality risks for heart failure and cerebral infarction increased in proportion to the increased urinary beta2-MG in both sexes. Increased mortality risks for nephritis and nephrosis were identified in the subjects with urinary beta2-MG ≥ 10000 microg/gCr in both sexes. CONCLUSION: Renal tubular dysfunction induced by Cd affected the causes of death, and mortality for heart failure, cerebral infarction, and nephritis and nephrosis was increased among inhabitants living in a Cd polluted area in Japan. In women, cancer mortality may have been increased while Cd pollution was ongoing.

Nakagawa H et al: Urinary cadmium and mortality among inhabitants of a cadmium-polluted area in Japan.

Environ Res. 2006;100(3):323-9

The influence of cadmium (Cd) body burden on mortality remains controversial. Excess mortality and the dose-response relationship between mortality and urinary cadmium excretion were investigated in this study among environmentally exposed subjects. A 15-year follow-up study was carried out on 3119 inhabitants (1403 men and 1716 women) of the Cd-polluted Kakehashi River basin, whose urinary Cd concentration was examined in a 1981-1982 health impact survey. The mortality risk of high urinary Cd (≥ 10 microg/g Cr) subjects after adjustment for age using Cox's proportional hazard model was higher than that of moderate urinary Cd (< 10 microg/g Cr) subjects in both sexes. When the subjects were divided into five groups according to the amount of urinary Cd (< 3 , 3-5, 5-10, 10-20, ≥ 20 microg/g Cr), the mortality risk was significantly increased among the subjects with urinary Cd ≥ 3 microg/g Cr in proportion to the increases in the amount of urinary Cd concentration after adjustment for age, especially in women. Furthermore, special causes of death among high and moderate urinary Cd were investigated, and mortality risk ratio for heart failure, which is a cause of death often diagnosed in cases with a gradual deterioration culminating in death, was significantly increased in both sexes, compared with the moderate urinary Cd subjects. Also, in women the mortality risk for renal diseases in the high urinary Cd subjects was significantly higher than that in the moderate urinary Cd subjects. These results suggest that a causal association between Cd body burden and mortality exists among inhabitants environmentally exposed to Cd but that no special disease may be induced except renal diseases.

梯川Cd汚染地住民の追跡調査

(「平成17年度・18年度環境省重金属等の健康影響に関するによる総合研究」による研究成果)

研究目的

石川県梯川流域のCd汚染地域住民における
長期追跡調査を実施し、Cd暴露やCdによる
腎尿細管障害と、生命予後や死因との関連を
調査する

研究方法

対象者：

梯川流域Cd汚染地域住民で1981-2年に行われた
早朝尿による健康影響調査の受診対象者

追跡期間：

1981-82年の第2回健康影響調査の受診時点から
2003年2月15日まで(約22年間)

追跡方法：

- 1) 所轄保健所や小松市の協力の下に住民基本台帳を基に、受診者の現況確認と死亡状況を調査した。
- 2) 追跡調査結果を基に、死因については所轄保健所に保存している死亡小票を調査し、国際疾病分類ICD9を用いて死因分類を行なった。

解析方法 1

- ①尿中 β 2-MGのカットオフ値を $1000 \mu\text{g/gCr}$ とした時の高 β 2-MG群と低 β 2-MG群の死亡のリスク比をCox比例ハザードモデルを用いて、男女別に求める。
- ②蛋白尿、糖尿の有無と死亡のリスク比をCox比例ハザードモデルを用いて、男女別に求める。
- ③尿中 β 2-MGが $1000 \mu\text{g/gCr}$ 以上および未満の対象者の全死因および死因別標準化死亡比(SMR)を算出する。
- ④全死因および腎疾患や循環器疾患死亡など主要死因におけるSMRの経年変化を検討する。
- ⑤Cox比例ハザードモデルによる尿中 β 2-MG濃度と全死因および死因別死亡リスク比の関連性の検討を行う。

解析方法 2

- 1) 尿中Cdのカット値を10および5 $\mu\text{g/gCr}$ とした時の高Cd群と低Cd群の死亡のリスク比をCox比例ハザードモデルを用いて、男女別に求める。
- 2) 尿中Cdを3未満、3-5、5-10、10 $\mu\text{g/gCr}$ 以上の4群に対象者をカテゴリー化し、尿中Cd濃度と死亡率との関連性を男女別に検討する。
- 3) 尿中メタロサイオネン (MT) を400 $\mu\text{g/gCr}$ をカット値として、尿中MT陽性群の死亡のリスク比を求める。
- 4) 尿中Cdが10 $\mu\text{g/gCr}$ 未満、あるいは5 $\mu\text{g/gCr}$ 未満の者を対象として、尿中MT陽性者の死亡のリスク比を男女共に求める。

表 1 尿中 β 2-MG陽性率と観察されたperson-years

	Men			Women		
	β 2-MG (-)	β 2-MG (+)	Total	β 2-MG (-)	β 2-MG (+)	Total
No of the subjects	1219	205	1424	1425	329	1754
(β 2-MG positive rate %)		14.4			18.8	
Person-years observed						
1981-1986	5320.9	828.2	6149.1	6287.1	1378.5	7665.6
1987-1991	5242.9	604.2	5847.1	6449.5	1103.8	7553.3
1992-1996	4310.4	408.8	4719.2	5527.6	706	6233.6
1997-2003	5192.25	366	5558.25	7039	775.25	7814.25
Total	20066.4	2207.2	22273.7	25303.2	3963.55	29266.75
Mean observed year / person	16.5	10.8	15.6	17.8	12	16.7

β 2-MG(-): Urinary β 2-microglobulin <1000 μ g/gCr, β 2-MG(+): Urinary β 2-microglobulin $\geq$ 1000 μ g/gCr

Cox比例ハザードモデルによる $\beta 2$ -MGと 死亡のリスク比の関連 梯川流域

	対象者数	死亡者数	ハザード数	(95%信頼区間)
男性				
$\beta 2$ -MG<1000	1209	574	1	
$\beta 2$ -MG $\geq$ 1000	205	167	1.47	(1.23, 1.77)
女性				
$\beta 2$ -MG<1000	1403	431	1	
$\beta 2$ -MG $\geq$ 1000	327	231	1.62	(1.37, 1.92)

Table Changes of mortality in β 2-microglobulin positive and negative subjects

	Men			Women		
	β 2-MG	Death	Hazard ratio(95%CI)	Death	Hazard ratio(95%CI)	
All causes						
5years(-1986)	—	86	1	64	1	
	+	58	1.83 (1.27-2.62)***	66	1.79 (1.23-2.61)**	
10years(-1991)	—	216	1	164	1	
	+	104	1.61 (1.25-2.07)***	145	1.82 (1.43-2.33)***	
15years(-1996)	—	367	1	271	1	
	+	140	1.56 (1.27-1.92)***	199	1.86 (1.53-2.27)***	
22years(-2003)	—	574	1	431	1	
	+	167	1.47 (1.23-1.77)***	231	1.62 (1.37-1.92)***	

男性における尿中 β 2-MG (+; $\geq 1000 \mu\text{g/gCr}$) 群と (-; < 1000) 群の全死因および死因別標準化死亡比 (SMR)

	β 2-MG (-) N=219			β 2-MG (+) N=205		
	Obs.	SMR	95% (C. I.)	Obs.	SMR	95% (C. I.)
全死因	574	81.6	(74.9-88.3)	167	120.7	(102.4-139.0)
悪性新生物	161	72.6	(61.4-83.8)	30	90.9	(58.4-123.4)
胃がん	33	68.3	(45.0-91.6)	7	88.9	(23.1-155)
肺がん	44	86.6	(61.0-112.0)	9	121.8	(42.2-201)
虚血性心疾患	24	47.4	(28.5-66.4)	7	70.4	(18.2-123.0)
心不全	46	88.3	(62.8-113.8)	23	167.3	(98.9-235.6)
脳血管疾患	68	66.7	(50.8-82.5)	35	149.7	(100.0-199.2)
脳出血	18	71.8	(38.6-105.0)	4	84.1	(1.7-166.5)
脳梗塞	43	60.4	(42.4-78.5)	32	154.4	(101.0-207.9)
肺炎・気管支炎	74	102.2	(78.9-125.4)	11	66.9	(27.3-106.4)
消化器疾患	25	86.3	(52.5-120.1)	10	188.6	(71.7-305.5)
泌尿器系疾患	11	68.4	(28.0-108.7)	13	364.1	(166-562.1)
腎疾患	10	69.3	(26.3-112.2)	13	424.4	(194.0-655.1)

女性における尿中 β 2-MG(+; $\geq 1000 \mu\text{g/gCr}$)群と(-;
 < 1000)群の全死因および死因別標準化死亡比(SMR)

	β 2-MG (-) N=1219			β 2-MG (+) N=205		
	Obs.	SMR	95% (C. I.)	Obs.	SMR	95% (C. I.)
全死因	431	77.7	(70.4-85.0)	231	130.7	(113.9-147.6)
悪性新生物	102	75.1	(60.5-89.7)	28	93.0	(58.6-127.5)
胃がん	21	82.3	(47.1-117)	4	62.7	(1.25-124.0)
肺がん	12	69.3	(30.1-109)	6	158.8	(31.7-286.0)
虚血性心疾患	21	47.7	(27.3-68.2)	11	81.0	(33.1-129.0)
心不全	65	117.1	(88.6-145.6)	52	240.5	(175.0-305.8)
脳血管疾患	75	71.5	(55.3-87.7)	42	115.5	(80.6-150.5)
脳出血	19	81.0	(44.6-117.5)	3	42.1	(0-89.4)
脳梗塞	45	71.3	(50.5-92.1)	34	146.0	(96.9-195.0)
肺炎・気管支炎	43	86.2	(60.4-112.0)	17	103.4	(54.2-152.5)
消化器疾患	27	109.6	(68.3-150.9)	18	241.0	(130.0-352.4)
泌尿器系疾患	9	53.0	(18.4-87.7)	11	208.4	(85.2-331.5)
腎疾患	4	27.1	(0.54-53.6)	10	224.6	(85.4-363.9)

尿中 β 2-MG陽性群と陰性群の標準化死亡比 (SMR) の経年変化

	β 2-MG (-)			β 2-MG (+)		
	Obs.	SMR	95% (C. I.)	Obs.	SMR	95% (C. I.)
全死因 男						
1981-1986	86	67.3	(53.0-81.5)	57	122.5	(90.7-154.4)
1987-1991	133	86.7	(71.9-101.4)	47	129.1	(92.2-166.0)
1992-1996	148	90.4	(75.8-105.0)	36	131.1	(88.2-173.9)
1997-2003	207	79.9	(77.9-81.9)	27	96.6	(78.0-155.1)
全死因 女						
1981-1986	64	72.8	(55.0-90.6)	67	124.5	(94.7-154.4)
1987-1991	102	87.2	(70.3-104.2)	83	170.4	(133.7-207.0)
1992-1996	105	82.7	(66.9-98.5)	49	146.8	(105.7-187.9)
1997-2003	160	71.8	(69.5-74.1)	32	78.4	(65.7-91.1)

Cox比例ハザードモデルを用いた尿中 β 2-MG濃度と死亡のリスク比との関連

全死因と心不全

β 2-MG	男性				女性			
	N.	Obs.	ハザード比	(95% C.I.)	N.	Obs.	ハザード比	(95% C.I.)
全死因								
<100	555	198	1		450	78	1	
100-300	448	256	1.43	(1.18, 1.82)	630	192	1.41	(1.08, 1.84)
300-1000	206	130	1.42	(1.10, 1.79)	323	170	2.15	(1.64, 2.83)
1000-10000	162	129	1.72	(1.36, 2.19)	240	157	2.41	(1.81, 3.20)
>=10000	43	40	2.79	(1.96, 3.98)	87	75	2.88	(2.05, 4.05)
心不全								
<100	549	15	1		448	8	1	
100-300	445	20	1.2	(0.61, 2.36)	627	22	1.36	(0.60, 3.06)
300-1000	205	11	1.06	(0.48, 2.35)	320	35	3.46	(1.59, 7.52)
1000-10000	160	15	1.53	(0.72, 3.26)	239	31	3.32	(1.50, 7.38)
>=10000	43	8	3.87	(1.57, 9.55)	87	21	4.74	(2.01, 11.2)

Cox比例ハザードモデルを用いた尿中 β 2-MG濃度と死亡のリスク比との関連

脳梗塞と腎疾患

β 2-MG	男性				女性			
	N.	Obs.	ハザード比	(95% C.I.)	N.	Obs.	ハザード比	(95% C.I.)
脳梗塞								
<100	549	11	1		448	8	1	
100-300	445	17	1.57	(0.73, 3.38)	627	22	2.46	(1.19, 5.09)
300-1000	205	15	2.57	(1.15, 5.72)	320	15	3.01	(1.41, 6.46)
1000-10000	160	25	4.92	(2.30, 10.5)	239	24	3.89	(1.80, 8.39)
>=10000	43	7	6.79	(2.50, 18.4)	87	10	3.31	(1.30, 8.42)
腎疾患								
<100	549	1	1		448	1	1	
100-300	445	7	7.65	(0.64, 62.6)	627	1	1	(0.37, 2.73)
300-1000	205	3	6.51	(0.66, 64.2)	320	2	1.53	(0.54, 4.30)
1000-10000	160	8	22.3	(2.65, 188.6)	239	4	1.82	(0.63, 5.24)
>=10000	43	5	80.1	(8.84, 726.4)	87	6	3.42	(1.07, 10.9)

Cox比例ハザードモデルによる 尿蛋白糖同時陽性と 死亡のリスク比の関連 梯川流域

	対象者数	死亡者数	ハザード比	(95%信頼区間)
男性				
糖(-)&/or蛋白(-)	1385	725	1	
糖(+)&/or蛋白(+)	29	28	3.38	(2.30, 4.96)
女性				
糖(-)&/or蛋白(-)	1683	629	1	
糖(+)&/or蛋白(+)	47	43	1.65	(1.20, 2.28)

ダミー変数を用いた尿糖・蛋白同時陽性者の死亡リスク

梯川流域

	対象者数	死亡者数	ハザード比	(95%信頼区間)
男性	1414	753		
糖(-)蛋白(-)	1157	596	1	
糖のみ	168	78	0.96	(1.76, 1.21)
蛋白のみ	60	51	1.72	(1.29, 2.29)
糖(+)蛋白(+)	29	28	3.51	(2.38, 5.16)
女性	1730	672		
糖(-)蛋白(-)	1523	532	1	
糖のみ	96	50	1.78	(1.33, 2.37)
蛋白のみ	64	47	2	(1.47, 2.71)
糖(+)蛋白(+)	47	43	1.84	(1.33, 2.54)

Cox比例ハザードモデルによる $\beta 2$ -MGと 死亡のリスク比の関連 梯川流域

	対象者数	死亡者数	ハザード比	(95%信頼区間)
男性				
$\beta 2$ -MG<10000	1371	713	1	
$\beta 2$ -MG $\geq$ 10000	43	40	2.02	(1.46, 2.80)
女性				
$\beta 2$ -MG<10000	1643	597	1	
$\beta 2$ -MG $\geq$ 10000	87	75	1.56	(1.21, 2.01)

男性におけるCox比例ハザードモデルを用いた 尿中Cd濃度と死亡のリスク比の関連

	N	死亡数	ハザード比	(95% C.I.)
尿中Cd (カットオフ値 10 μ g/gCr)				
<10	1238	627	1	
≥ 10	155	107	1.32	(1.07, 1.62)
尿中Cd (カットオフ値 5 μ g/gCr)				
<5	793	375	1	
≥ 5	600	359	1.21	(1.05, 1.40)
尿中Cd濃度カテゴリ				
<3	357	164	1	
3-5	436	211	1.12	(0.91, 1.37)
5-10	445	252	1.22	(1.00, 1.49)
≥ 10	155	107	1.48	(1.16, 1.89)

女性におけるCox比例ハザードモデルを用いた 尿中Cd濃度と死亡のリスク比の関連

	N	死亡数	ハザード比	(95% C. I.)
尿中Cd (カットオフ値 10 μ g/gCr)				
<10	1208	438	1	
≥ 10	490	219	1.18	(1.01, 1.39)
尿中Cd (カットオフ値 5 μ g/gCr)				
<5	439	140	1	
≥ 5	1259	517	1.34	(1.11, 1.61)
尿中Cd濃度カテゴリ				
<3	131	41	1	
3-5	308	99	1.46	(1.01, 2.11)
5-10	769	298	1.67	(1.20, 2.32)
≥ 10	490	219	1.81	(1.29, 2.53)

年齢群別の尿中カドミウムによる メタロチオネイン陽性率 ($\geq 400 \mu\text{g/gCr}$)

年齢 (歳)	N	Cd<5 $\mu\text{g/gCr}$ (%)	N	Cd<10 $\mu\text{g/gCr}$ (%)	N	Cd ≥ 10 $\mu\text{g/gCr}$ (%)
男性						
50-59	371	12 (3.2)	546	29 (5.3)	44	6 (13.6)
60-69	269	27 (10)	419	58 (13.8)	55	23 (41.8)
70-79	129	5 (3.9)	223	20 (9.0)	42	19 (45.2)
≥ 80	21	1 (4.8)	46	9 (19.6)	12	3 (25.0)
Total	790	45 (5.7)	1234	116 (9.4)	153	51 (33.3)
女性						
50-59	196	13 (6.6)	509	57 (11.2)	168	55 (32.7)
60-69	143	13 (9.1)	403	75 (18.6)	170	89 (52.4)
70-79	73	16 (21.9)	228	56 (24.6)	108	47 (43.5)
≥ 80	20	4 (19.0)	61	12 (19.7)	43	27 (62.8)
Total	433	46 (10.6)	1201	200 (16.7)	489	218 (44.6)

男性における尿中Cd濃度別 尿中メロチオネイン(MT)陽性者の死亡のリスク比

	N	死亡数	ハザード比	(95% C.I.)
全対象者				
尿中MT (μ g/gCr)				
<400	1235	629	1	
≥ 400	173	120	1.27	(1.05, 1.55)
尿中Cd <10 μ g/gCrの対象者				
尿中MT (μ g/gCr)				
<400	1118	550	1	
≥ 400	116	74	1.27	(1.00, 1.62)
尿中Cd <5 μ g/gCrの対象者				
尿中MT (μ g/gCr)				
<400	745	351	1	
≥ 400	45	22	0.98	(0.64, 1.51)

女性における尿中Cd濃度別 尿中メタロチオネイン(MT)陽性者の死亡のリスク比

	N	死亡数	ハザード比(95%C.I.)
全対象者			
尿中MT(μ g/gCr)			
<400	1290	459	1
≥ 400	436	211	1.12(0.95, 1.33)
尿中Cd<10 μ g/gCrの対象者			
尿中MT(μ g/gCr)			
<400	1001	336	1
≥ 400	200	101	1.39(1.11, 1.74)
尿中Cd<5 μ g/gCrの対象者			
尿中MT(μ g/gCr)			
<400	387	113	1
≥ 400	46	26	2.47(1.60, 3.80)

結果のまとめ 1 尿中 β 2-MGとの関連

- 1) 22年間という長期の追跡調査を行い、対象者の99%を追跡した。
- 2) 尿中 β 2-MG $1000 \mu\text{g/gCr}$ 以上群陽性者の死亡のリスク比は男性において1.47、女性では1.62であり、尿中 β 2-MG $1000 \mu\text{g/gCr}$ 未満群に比べ有意に上昇していた。
- 3) 死因別のSMRについては、尿中 β 2-MG陽性群では男女共に循環器疾患死亡が最も多く、男性では脳梗塞、女性では心不全による死亡が多かった。
- 4) 尿中 β 2-MG陽性者の男性では腎疾患が、女性では消化器疾患のSMRが高かった。
- 5) 尿中 β 2-MG $100 \mu\text{g/gCr}$ 群の死亡率を1とした時、男女共に全死因、脳梗塞や腎疾患死亡のリスクが尿中 β 2-MGが増加するに従い上昇していた。

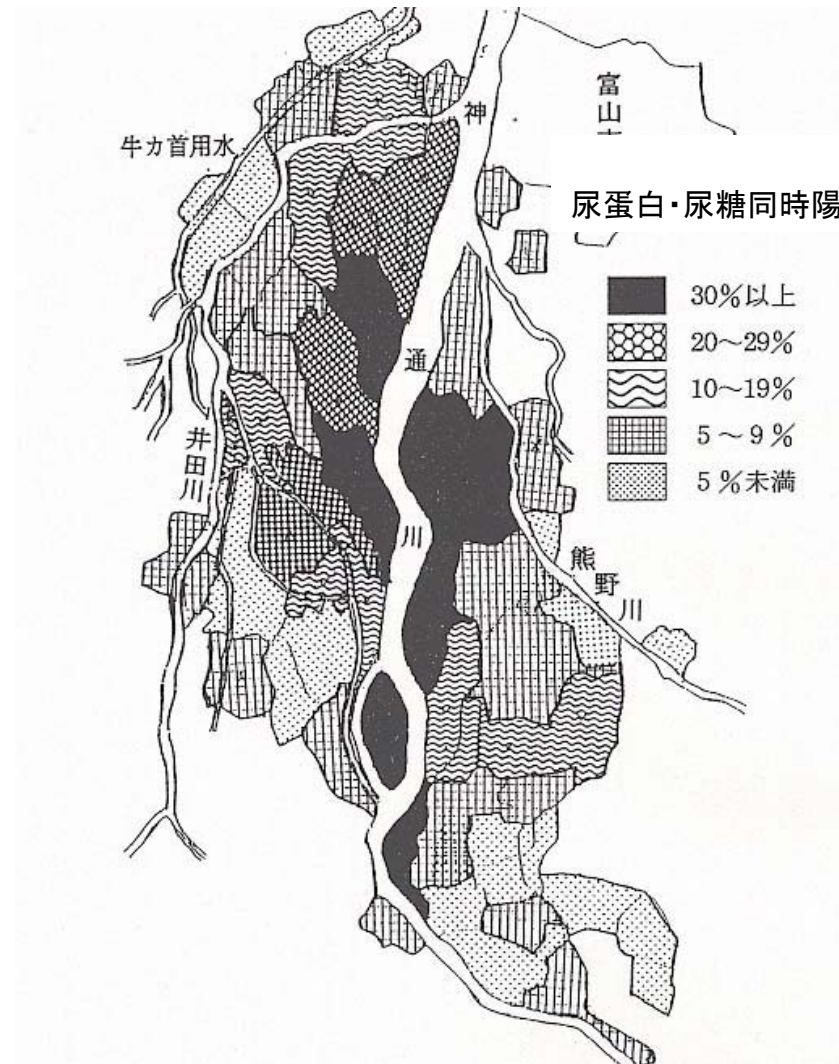
結果のまとめ 2 尿中Cdとの関連

- 1) 尿中Cd $10 \mu\text{g/gCr}$ 以上群の死亡のリスク比は男性において1.32、女性では1.18であり、尿中Cd $10 \mu\text{g/gCr}$ 未満群に比べ有意に上昇していた。
- 2) 尿中Cdのカットオフ値を $5 \mu\text{g/gCr}$ とした場合にも、尿中Cd $5 \mu\text{g/gCr}$ 以上群の死亡のリスクは $5 \mu\text{g/gCr}$ 未満に比べ有意に上昇し、そのリスク比は男性では1.21、女性では1.34であった。
- 3) 尿中Cdの濃度により対象者を <3 、 $3-5$ 、 $5-10$ 、 $10 \mu\text{g/gCr}$ 以上の4群に分けた時、その死亡のリスク比がCd濃度に従って上昇し、男性では $5 \mu\text{g/gCr}$ 以上の2群で、女性においては $3 \mu\text{g/gCr}$ 以上の3群で、有意なリスク比の上昇を認めた。

結果のまとめ 3 尿中MTとの関連

- 4) 全対象者における尿中MT400 μ g/gCr以上群の死亡のリスク比は男性では1.27、女性では1.12であり、尿中Cd 400 μ g/gCr未満群に比べ有意に上昇していた。
- 5) 尿中Cdが10 μ g/gCr未満群のみに対象者を限定すると、尿中MT400 μ g/gCr以上群の死亡のリスク比は男性では1.27、女性では1.39と有意なリスク比の上昇を認めた。
- 6) 尿中Cdが5 μ g/gCr未満群のみを対象者した場合、尿中MT400 μ g/gCr以上群の死亡のリスク比は男性では0.98、女性では2.47となり、女性のみで有意な上昇を認めた。

富山県神通川流域



- ・ カドミウム汚染地域および対照地域で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が実施。受診者は 汚染地域：男3432人、女4099人、対照地域：男944人、女1205人。
- ・ 住民健康調査受診者を対象として2005年まで追跡

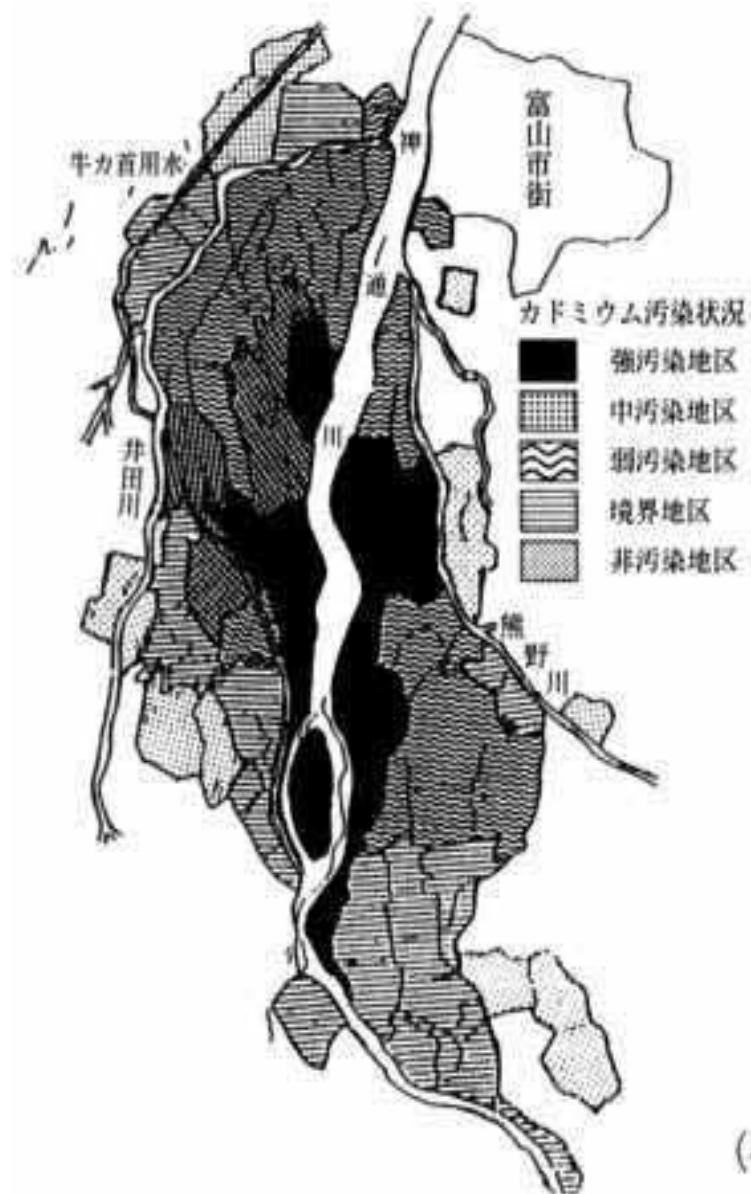


図1 カドミウム汚染程度別地域区分

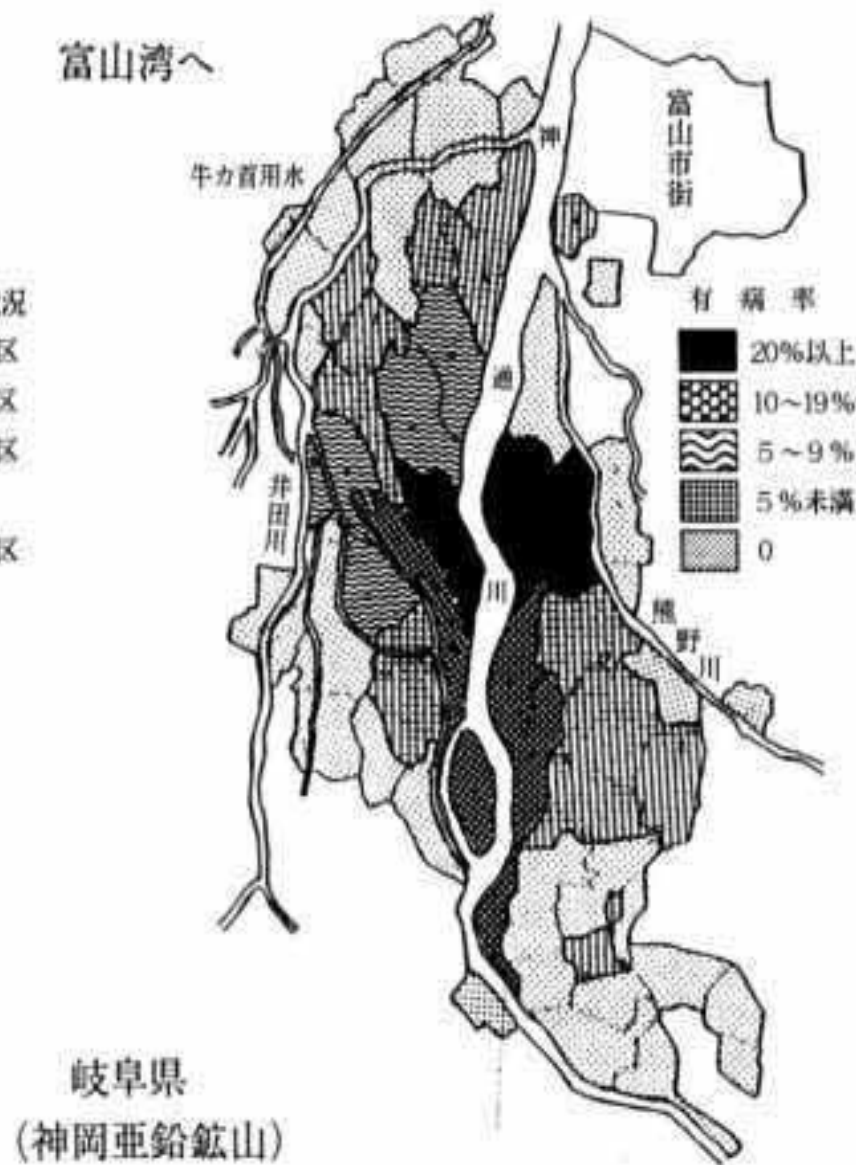


図2 50歳以上女子人口に対する
イタイイタイ病患者有病率

Matsuda T et al: Association between renal dysfunction and mortality among inhabitants in the region around the Jinzu River basin polluted by cadmium
Environ Res. 2002 ;88(3):156-63

A follow-up study was conducted on 5725 inhabitants (men 2858, women 2867) in and around the Jinzu River basin to determine the influence of environmental Cd exposure on mortality. In the Jinzu River basin, standardized mortality ratios (SMRs) investigated according to urinary findings (protein, glucose, and protein+glucose) were significantly low in the urinary protein-, glucose-, and protein+glucose-negative groups. SMRs calculated after dividing urinary protein- and glucose-positive status into two levels were lowest in the proteinuria- and glycosuria-negative groups and tended to be high in the higher positive groups. In the Jinzu River basin, Cox's hazard ratios were significantly higher for men and women in the urinary protein, glucose and protein+glucose-positive-groups. In the same analysis where the urinary protein- and glucose-positive subjects were divided into two levels, mortality was demonstrated to be higher in the groups with the greater degrees of proteinuria and glycosuria. In the Jinzu River water system almost all SMRs and Cox's hazard ratios showed statistical significance. This was not the case in the other water systems. Mortality of inhabitants with Cd-induced renal injury is increased in the Jinzu River basin.

TABLE

Inhabitants Observed and Urinary Findings, by Water System and Sex
(Jinzu River)

	Male	Female
No. observed	1804	1807
No. observed completely	1783	1779
No. deaths	478	371
Mean person-days of observed	5347.2	5505.3
Mean of age (Min.-Max.)	50.1(30-94)	49.6(30-94)
Prevalence of proteinuria (%)	26.4	33.1
Prevalence of glycosuria (%)	24.5	21.9
Prevalence of proteinuria with glycosuria (%)	10.7	13.6

Note. Proteinuria, urinary protein $\geq 10\text{mg/dl}$. Glycosuria, urinary glucose $\geq 1/32\%$

TABLE

Comparison of Standardized Mortality Ratios (SMRs) by Water System, Sex, and Urinary Protein and Glucose Concentrations (Jinzu River)

		SMR	
		No. deaths	(95% confidence intervals)
Males			
Protein	(—)	191	0.72 (0.61, 0.82)
	(+)	232	0.97 (0.85, 1.10)
Glucose	(—)	191	0.72 (0.61, 0.82)
	(+)	165	0.98 (0.83, 1.13)
Protein and glucose	(—)	191	0.72 (0.61, 0.82)
	(+)	110	1.01 (0.82, 1.20)
Female			
Protein	(—)	96	0.65 (0.52, 0.77)
	(+)	252	1.35 (1.19, 1.52)
Glucose	(—)	96	0.65 (0.52, 0.77)
	(+)	162	1.24 (1.05, 1.44)
Protein and glucose	(—)	96	0.65 (0.52, 0.77)
	(+)	138	1.39 (1.16, 1.62)

TABLE Analysis of Urinary protein and Glucose, Related to Mortality, Using Proportional Hazard Model of Cox, by Water System

Male				Female			
Hazard ratio(95% confidence interval)				Hazard ratio(95% confidence interval)			
Jinzu River (N = 1537)				Jinzu River (N =1631)			
Age	1.098	(1.089, 1.108)	(X+1)/X	1.109	(1.097, 1.120)	(X+1)/X	
Protein	1.314	(1.064, 1.622)	+/-	2.090	(1.621, 2.695)	+/-	
Age	1.101	(1.091, 1.111)	(X+1)/X	1.103	(1.091, 1.116)	(X+1)/X	
Glucose	1.362	(1.097, 1.690)	+/-	1.974	(1.494, 2.608)	+/-	
Age	1.100	(1.088, 1.112)	(X+1)/X	1.103	(1.088, 1.118)	(X+1)/X	
Protein and Glucose	1.393	(1.075, 1.805)	+/-	2.243	(1.659, 3.032)	+/-	

TABLE Analysis of Urinary protein and Glucose, Related to Mortality, Using Proportional Hazard Model of Cox, by Water System

Male				Female			
Hazard ratio(95% confidence interval)				Hazard ratio(95% confidence interval)			
Jinzu River (N = 1537)				Jinzu River (N =1631)			
Age	1.097	(1.087, 1.107)	(X+1)/X	1.106	(1.094, 1.121)	(X+1)/X	
Protein (1)	1.210	(0.959, 1.527)	1/0	1.894	(1.440, 2.490)	1/0	
Protein (2)	1.549	(1.180, 2.032)	2/0	2.510	(1.857,3.393)	2/0	
Age	1.101	(1.090, 1.107)	(X+1)/X	1.101	(1.088, 1.114)	(X+1)/X	
Glucose (1)	1.325	(1.048, 1.674)	1/0	1.745	(1.295, 2.361)	1/0	
Glucose (2)	1.481	(1.059, 1.674)	2/0	2.778	(1.941, 3.976)	2/0	
Protein (1)	≥10mg/dl, <30mg/dl			Protein(2)	30mg/dl=<		
Glucose(1)	≥1/32%, <1/8%,			Glucose(2)	1/8%=<		

神通川流域Cd汚染地住民の追跡調査

(平成18年度環境省重金属等の健康影響に関する
総合研究」による研究成果)

研究目的

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

研究方法 1

対象者：

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受診者は9,680名である。

①カドミウム環境汚染地域

富山市、婦中町、大沢野町、八尾町
(男3,432名, 女4,099名, 計7,531名)

②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
(男 944名, 女1,205名, 計2,149名)

研究方法 2

富山県の1979～84年に実施された改訂環境庁方式による健康調査受診者について

「学術研究を目的とする戸籍又は除籍の記録事項証明交付について(申請)」(科学院発第191号, 平成17年6月21日)を申請し, 平成17年6月27日には富山地方法務局から認容したとの通知があった(戸第873号)。これにより対象市町村)に「戸籍等の記録事項証明交付請求書」を発し, すべての地域から回答を得た。その結果を集計したところ, 生存が(43.0%), 死亡が5354人(55.3%), 転籍が(0.1%), 戸籍なしが(1.6%)であった。

研究方法 3

1. 健康調査の実施された年のみが明らかであり、月が不明であったため、年の半ばである6月を観察開始とし、地域での生存・死亡の調査が行われた2005年11月をエンドポイントとした。
2. 転出者は転出年月の時点で、生存打ち切りとした。また、生死不明者および転出年月の不明者、死亡年月の不備などの者については解析対象外とした。
3. 上記より算出した観察月と生死によりCox比例ハザードモデルを用いて、年齢を共変量として死亡のリスク比を解析した。

解析方法

- ①集計した生死、死亡年月日データを基礎に、汚染地域と非汚染地域の死亡率をCox比例ハザードモデルを用いて、年齢を調整した上で比較する。
- ②一次健診時の尿所見（尿蛋白、尿糖、尿糖・尿蛋白同時陽性の有無）別死亡率をCox比例ハザードモデルを用いて解析する

追跡調査結果

	対象者 数	生存		死亡		転出		不明	
		実数	(%)	実数	(%)	実数	(%)	実数	(%)
男性									
対照地域	944	367	39	564	59.7	0	0.0	13	1.4
汚染地域	3432	1182	34	2198	64	2	0.1	50	1.5
女性									
対照地域	1205	640	53	545	45.2	0	0.0	20	1.7
汚染地域	4099	1971	48	2049	50	5	0.1	74	1.8

汚染地域と対照地域の 住民健診受診時の尿所見陽性率の比較 (追跡できた者のみ)

	カットオフ 値	対照地域		汚染地域	
		実数	(%)	実数	(%)
男性		N=931		N=3381	
尿蛋白陽性	10mg/dl	35	3.8	312	9.2
尿糖陽性	(+/-)以上	152	16	657	19.4
尿タンパク・尿同時陽性	上記同様	8	0.9	161	4.8
女性		N=1185		N=4025	
尿蛋白陽性	10mg/dl	50	4.2	406	10.1
尿糖陽性	(+/-)以上	91	7.7	675	16.8
尿蛋白・糖同時陽性	上記同様	6	0.5	269	6.7

汚染地域居住と死亡リスク比

	対象者	死亡	係数	(SE)	ハザード比	(95%信頼区間)
男性						
対照地域	931	564			1	
汚染地域	3381	2198	0.02	(0.05)	1.023	(0.933, 1.123)
女性						
対照地域	1185	545			1	
汚染地域	4025	2049	0.08	(0.05)	1.084	(0.986, 1.192)

SE: 標準誤差

比例ハザードモデルを用いた時の尿蛋白陽性者の死亡リスク比

		対象者	死亡	係数	(SE)	ハザード比	(95%信頼区間)
男性	対照地域						
	蛋白(-)	896	533			1	
	(+)	35	31	0.485	(0.19)*	1.625	(1.125, 2.346)
	汚染地域						
女性	蛋白(-)	3069	1926	0.388	(0.07)***	1	
	(+)	312	272			1.473	(1.293, 1.679)
	対照地域						
	蛋白(-)	1135	506			1	
	(+)	50	39	0.761	(0.17)***	2.141	(1.539, 2.977)
	汚染地域						
	蛋白(-)	3619	1689			1	
	(+)	406	360	0.73	(0.06)***	2.076	(1.841, 2.340)

*: P<0.05, ***: P<0.001 SE: 標準誤差

比例ハザードモデルを用いた時の尿糖陽性者の死亡リスク

		対象者	死亡	係数	(SE)	ハザード比	(95%信頼区間)
男性	対照地域						
	糖(-)	779	468			1	
	(+)	152	96	0.338	(0.11)***	1.401	(1.123, 3.182)
	汚染地域						
女性	糖(-)	2724	1719	0.186		1	
	(+)	657	479		(0.05)***	1.204	(1.088, 1.333)
	対照地域						
	糖(-)	1094	499			1	
	(+)	91	46	-0	(0.16)	0.998	(0.738, 1.352)
	汚染地域						
	糖(-)	3350	1516			1	
	(+)	675	533	0.619	(0.05)***	1.858	(1.677, 2.058)

***: P<0.001 SE: 標準誤差

尿糖尿蛋白同時陽性者の死亡リスク

		対象者	死亡	係数	(SE)	ハザード比	(95%信頼区間)
男性	対照地域						
	糖・蛋白(-)	923	556			1	
	(+)	8	8	1.292	(0.4)***	3.64	(1.823, 7.351)
	汚染地域						
	糖・蛋白(-)	3220	2049			1	
	(+)	161	149	0.498	(0.1)***	1.65	(1.387, 1.952)
女性	対照地域						
	糖・蛋白(-)	1179	539			1	
	(+)	6	6	0.763	(0.4)	2.15	(0.957, 4.809)
	汚染地域						
	糖・蛋白(-)	3756	1794			1	
	(+)	269	255	0.871	(0.1)***	2.39	(2.079, 2.747)

***: P<0.001

SE: 標準誤差

男性におけるダミー変数を用いた 尿糖・蛋白同時陽性者の死亡リスク 神通川流域

	対象者数	死亡者数	ハザード比	(95%信頼区間)
対照地域				
糖(-)蛋白(-)	752	445	1	
糖のみ(+)	144	88	1.34	(1.07, 7.81)
蛋白のみ(+)	27	23	1.41	(0.92, 2.15)
糖(+)蛋白(+)	8	8	3.86	(1.91, 7.81)
汚染地域				
糖(-)蛋白(-)	2697	1696	1	
糖のみ(+)	496	330	1.09	(0.97, 1.23)
蛋白のみ(+)	27	23	1.31	(1.09, 1.58)
糖(+)蛋白(+)	161	149	1.7	(1.43, 2.02)

女性におけるダミー変数を用いた 尿糖・蛋白同時陽性者の死亡リスク 神通川流域

	対象者数	死亡者数	ハザード比	(95%信頼区間)
対照地域				
糖(-)蛋白(-)	1050	466	1	
糖のみ(+)	85	40	0.96	(0.70, 1.33)
蛋白のみ(+)	44	33	2.12	(1.48, 3.02)
糖(+)蛋白(+)	6	6	2.24	(2.24, 5.02)
汚染地域				
糖(-)蛋白(-)	3213	1411	1	
糖のみ(+)	406	278	1.57	(1.38, 1.78)
蛋白のみ(+)	137	105	1.65	(1.35, 2.01)
糖(+)蛋白(+)	269	255	2.67	(2.31, 3.07)

結果のまとめ 4 尿蛋白糖同時陽性

- ①健康調査時の汚染地域居住の有無による死亡のリスク比の上昇は男女共に認められなかった。
- ②尿蛋白陽性者は汚染地域に高率であったが、その死亡のリスクは汚染地域、対照地域共に陰性者に比べ、有意に上昇していた。
- ③尿糖陽性者も汚染地域に高率であったが、男性においては汚染地域、対照地域の尿糖陽性者の死亡のリスクは共に有意に上昇していた。しかし、女性では汚染地域でのみ尿糖陽性者の死亡リスクが有意に上昇していた。
- ④尿糖・尿蛋白同時陽性者については対照地域では数例認められたのみであったが、その死亡リスクは男性では両地域で有意に上昇していたのに対し、女性では汚染地域のみで有意な上昇が認められた。

まとめ

- 1) 石川県梯川流域での追跡調査結果から、腎尿細管障害の程度を示す尿中 β 2-MG 量が多くなるほど、また Cd の体内暴露を示す尿中 Cd 排泄量が増加すると死亡のリスクが大きくなることが示唆された。
- 2) 尿中 β 2-MG が $10000 \mu\text{g/gCr}$ 以上を示す高度な腎尿細管障害例では腎疾患死亡の増加が認められた。
- 3) 富山県神通川流域での追跡調査では、尿糖・尿蛋白同時陽性、蛋白陽性を示す腎障害のあると考えられる者の死亡のリスクは汚染地域、対照地域共に高かった。しかし、汚染地域の尿糖・尿蛋白同時陽性率は非汚染地に比べ男性が 5.5 倍、女性が 13.1 倍であった。
なお、尿中 β 2-MG が $10000 \mu\text{g/gCr}$ 以上の者は高率に尿糖・尿蛋白同時陽性を示しており、高度な腎尿細管障害を有していると考えられる。

結 語

1)カドミウム汚染地域では腎尿細管障害(尿中 β 2-MG、蛋白尿、糖尿)を示す者やCdの体内暴露(尿中Cd, MT)が大きいと考えられる者の生命予後は不良である。

2)特に、尿糖・尿蛋白同時陽性、あるいは β 2-MG10000 μ g/gCr以上を示す者では腎疾患死亡のリスクが高い。

3)今後喫煙や高血圧などの交絡要因についての検討が必要であるが、イタイイタイ病だけでなく、Cd汚染地域では腎障害への対策が必要なことが示唆される。