

平成 22 年 3 月 26 日現在

研究種目：基盤研究(B)
研究期間：平成 18 年度～平成 20 年度
課題番号：18406023
研究課題名（和文） タイ王国汚染地域におけるカドミウム暴露と動脈硬化に関する研究
研究課題名（英文） Cadmium exposure and arteriosclerosis in the environmental polluted area in Thailand
研究代表者
中川 秀昭（NAKAGAWA HIDEAKI）
金沢医科大学・医学部・教授
研究者番号：00097437

研究成果の概要：タイ王国カドミウム（Cd）汚染地域住民の動脈硬化の程度および下肢動脈閉塞の程度を、血圧脈波検査装置を用いて測定し、同時に尿中の腎臓、骨障害の指標や Cd 暴露の指標として尿中、血中 Cd を測定した。その結果、尿中カドミウムが高いほど動脈硬化度は低い、下肢血管は血中 Cd が高いほど閉塞の程度が強いことが明らかとなった。また、尿中セレン（Se）の動脈硬化に対する作用や Cd との拮抗作用は認められなかった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	7,000,000	2,100,000	9,100,000
2007 年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
2008 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
年度			
年度			
総計	13,300,000	3,990,000	17,290,000

研究分野：医歯薬学 A

科研費の分科・細目：衛生学

キーワード：カドミウム（Cd）、動脈硬化、血圧脈波、セレン（Se）、腎障害、疫学調査

1. 研究開始当初の背景

(1) 汚染米の発見を機に、タイ王国北部汚染鉱山周辺のメーソット地区では Cd 汚染の存在が知られるようになり、2003 年には 15 歳以上の地域住民 6800 人を対象として尿中 Cd の測定が行われた。その結果、尿中 Cd が $5 \mu\text{g/gCr}$ 以上であり健康リスクの高い者が約 800 名認められた。

(2) これまでに石川県梯川 Cd 汚染地域住民のコホート調査を行い、腎尿細管障害のある者や尿中 Cd が高い者の死亡率、特に心不全や脳梗塞の死亡率が高いことを報告してきた。また、イタイイタイ病患者などの高濃度 Cd 暴露者では、むしろ血圧が低くなることが示唆されている。

(3) 近年、一般住民を対象に行われたアメリカ合衆国における大規模研究では PWV による動脈硬化度と尿中 Cd の関連が示唆されている。しかし、より暴露レベルの高い Cd 汚染地域住民についての Cd と動脈硬化との関係については検討されていない。

(4) Se は動脈硬化との関連が報告されている微量元素であるが、一方で Cd との拮抗作用が知られている元素であり、動脈効果についても、Cd と Se の相互作用が予想される。

2. 研究の目的

(1) 非観血的な動脈硬化性血管病変のスクリーニング方法である脈波伝達速度（PWV）を用いて Cd 汚染地域住民における動脈硬化

度と腎障害や Cd 暴露との関連性について、動脈硬化のリスクファクターの交絡を除いた上で検討する。

(2) Cd の動脈硬化についての影響について Se の存在による相違があるか否かについて検討する。

3. 研究の方法

(1) タイ王国メーソット地区 Cd 汚染地域住民で 2003 年の健康影響調査で尿中 Cd が $5 \mu\text{g/gCr}$ 以上であった住民 798 名を対象とし、尿および血液の採取、アンケート調査、血圧脈波検査装置(Coli, Japan)による左右の上腕一足関節脈波伝播速度(baPWV)および足関節/上腕血圧比 (ABI) の測定を行った。尿中 Cd は硝酸パラジウムで希釈した後、全血中 Cd は硝酸で沈殿させた時の上澄みを、フレイムレス原子吸光度計で直接測定した (本多ら、1989)。また、尿中 Se は硝酸と過塩素酸を用いて灰化、塩酸で還元した後、フレイムレス原子吸光度計を用いて測定した。腎尿細管障害の指標としては尿中 $\beta 2$ マイクログロブリン($\beta 2$ -MG)と NAG を測定した。また、動脈硬化のリスクファクターとして、座位での右上腕血圧、空腹時血糖、総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪を測定し、空腹時血糖 126 以上を糖尿病と定義した。

(参考文献：本多隆文：フレイムレス原子吸光度法による血液中、尿中カドミウム、鉛の定量。金沢医科大学雑誌 14:348-351, 1989)

(2) データ解析にあたっては、SPSS ソフトウェアを用いて、偏相関、重回帰分析を行った。また、PWV が下表に示した値以上であった場合、動脈硬化の疑いとし、ABI が 0.9 以下であった場合は下肢動脈の閉塞の疑いあり、と評価した。

4. 研究成果

(1) 尿中 Cd の平均値は男 5.3、女 $5.8 \mu\text{g/gCr}$ であり、50 歳代までは年齢と共に上昇していた。また、血中 Cd は男 8.2、女 $6.4 \mu\text{g/L}$ と性差があり、40 歳代は比較的低かった。一方、尿中 Se の平均値は男 18.2、女 $21.7 \mu\text{g/gCr}$ で、女が男より高かった。さらに、尿中 $\beta 2$ -MG と NAG もその平均値が、男 $240.7 \mu\text{g/gCr}$ 、 4.2U/gCr 、女 189.8g/gCr 、 4.6U/gCr と高く、年齢と共に上昇していた。

(2) 左右の baPWV の平均値は男 1547.5、女 1455.3 cm/sec であり、年齢と共に増加していた。また、左右の ABI の平均値は男 110.7、女 107.6 であり、男が女に比べ高かった。一方、baPWV の陽性率を年代別に算出したところ、全体の陽性率は、男 28.8%、女 32.9% であり、特に女の 40 歳未満群の陽性率が 61.8% と高かった。また、ABI が 0.9 以下で血管閉塞が疑われる者は、男 5 名(2.3%)、女 5 名(1.4%)、ABI が 1.3 以上で血管の石灰化

が疑われる者も、男 2 名(0.9%)、女 1 名(0.3%) と少なかった。

(3) 動脈硬化のリスクファクターと知られている血圧値については収縮期血圧の平均値が、男 127.5、女 125.2 mmHg、拡張期血圧が男 77.7、女 77.5 mmHg であった。また、血清脂質検査では総コレステロールは男 189.2、女 207.9mg/dl と、性差が認められた。また、中性脂肪の平均値は男 162.4mg/dl で年齢と共に低下する傾向にあるのに対して、女では平均値は 161.1mg/dl と男との相違はなかったものの、年齢が高いほど高くなる傾向が認められた。なお、血糖については空腹時血糖が 126mg/dl 以上であった者を糖尿病と判定したところ、男 12 名(6.6%)、女 12 名(3.9%)であった。

(4) 喫煙習慣については、現在喫煙している者が男 52.8%、女 19.8%であったが、喫煙歴のある者は男 91.8%、女 90.3%と高かったため、現在の喫煙の有無を喫煙習慣の変数として解析に用いた。

(5) 年齢を調整した時の baPWV と ABI と Cd 暴露指標との偏相関係数を表 1 に示した。

表 1 年齢を調整した時の偏相関係数

	男性		女性	
	PWV	ABI	PWV	ABI
尿中Cd	0.0277	0.0034	-0.1186 *	-0.0504
血中Cd	-0.053	-0.0739	-0.0898	-0.1493 **
尿中 $\beta 2$ -MG	-0.0392	-0.0222	-0.0261	-0.0595
尿中NAG	0.0185	-0.1331	-0.023	-0.0617
尿中Se	-0.0503	-0.1204	0.0652	-0.0878
尿中Cd/Se	0.0162	0.0366	-1.022	0.0044

男では有意な関連を認められなかったが、女では baPWV が尿中 Cd と、ABI が血中 Cd と有意な負の相関を認めた。しかし、尿中 Se および尿中 Cd/Se は baPWV および ABI 共に有意な相関は認められなかった。同様に、年齢を調整した時の baPWV、ABI と動脈硬化の危険因子との偏相関係数を表 2 に示した。

表 2 年齢を調整した時の偏相関係数

	男性		女性	
	PWV	ABI	PWV	ABI
身長	-0.0529	0.0788	-0.0233	0.16 **
体重	-0.0562	-0.0374	-0.0347	0.1321 *
BMI	-0.0407	-0.0828	-0.0331	0.0903
ウエスト	0.0254	-0.0727	0.0483	0.0929
収縮期血圧	0.4749 ***	-0.022	0.3511 ***	-0.0942
拡張期血圧	0.4375 ***	0.0693	0.2224 ***	0.0126
空腹時血糖	0.0373	0.0976	0.1102	0.0389
総コレステロール	0.088	-0.1253	0.0914	-0.1324 *
HDLコレステロール	0.0829	0.0551	0.0721	-0.0538
中性脂肪	0.13	-0.1659 *	0.017	-0.1291 *

その結果、男女共に baPWV と血圧値との偏相関は正の有意な相関を示した。しかし、ABI は血圧との有意な相関は認められず、男では中性脂肪との間に負の有意な相関、女では身長、体重と正の相関、総コレステロール、中性脂肪と負の有意な相関が認められた。

(6) baPWV を目的変数とし、年齢、尿中 Cd、血圧、中性脂肪を説明変数とした重回帰分析

を行い、年齢や動脈硬化の危険因子を調整した時の尿中 Cd と baPWV との関連性を検討し、その結果を表 3 に示した。男では年齢と収縮期および拡張期血圧が有意の正の関連を示し、尿中 Cd と baPWV の関連性は有意ではなかった。しかし、女では年齢と血圧は baPWV と正の有意な関連性が認められ、尿中 Cd は負の有意な関連性が認められた。

表 3 年齢や動脈硬化の危険因子を調整した時の尿中 Cd と baPWV との関連

	非標準化係数		標準化係数 t 値		有意確率
	B	標準誤差	ベータ	t	
男性 (定数)	-192.03	219.99		-0.873	0.384
年齢	12.18	1.41	0.467	8.669	0.000
尿中 Cd	43.81	56.19	0.040	0.780	0.437
収縮期血圧	7.64	1.04	0.395	7.334	0.000
中性脂肪	35.22	82.02	0.022	0.429	0.668
(定数)	-232.33	238.65		-0.973	0.331
年齢	15.87	1.41	0.609	11.228	0.000
尿中 Cd	27.35	58.49	0.025	0.468	0.641
拡張期血圧	9.76	1.66	0.320	5.882	0.000
中性脂肪	64.06	85.00	0.041	0.754	0.452
女性 (定数)	242.99	144.68		1.679	0.094
年齢	11.18	1.15	0.441	9.699	0.000
尿中 Cd	-79.29	40.90	-0.083	-1.939	0.053
収縮期血圧	5.05	0.79	0.290	6.373	0.000
中性脂肪	33.99	59.74	0.026	0.569	0.570
(定数)	305.23	158.13		1.930	0.054
年齢	12.75	1.16	0.502	10.988	0.000
尿中 Cd	-90.47	42.19	-0.095	-2.144	0.033
拡張期血圧	4.92	1.21	0.181	4.056	0.000
中性脂肪	86.00	60.74	0.065	1.416	0.158

次に、ABI を目的変数とし、年齢、血中 Cd、身長又は体重、総コレステロール、中性脂肪を説明変数とした重回帰分析を行い、年齢や動脈硬化の危険因子を調整した時の血中 Cd と baPWV との関連性を検討した (表 4)

表 4 年齢や動脈硬化の危険因子を調整した時の血中 Cd と ABI との関連

	非標準化係数		標準化係数 t 値		有意確率
	B	標準誤差	ベータ	t	
男性 (定数)	108.14	20.15		5.367	0.000
年齢	-0.03	0.05	-0.042	-0.601	0.549
身長	0.16	0.11	0.097	1.398	0.164
全血中 Cd	-0.18	0.13	-0.095	-1.378	0.170
総コレステロール	-0.02	0.02	-0.110	-1.481	0.140
中性脂肪	-7.07	3.20	-0.164	-2.209	0.028
(定数)	132.18	8.10		16.310	0.000
年齢	-0.03	0.05	-0.046	-0.623	0.534
体重	0.05	0.08	0.051	0.651	0.515
全血中 Cd	-0.17	0.13	-0.087	-1.261	0.209
総コレステロール	-0.03	0.02	-0.117	-1.557	0.121
中性脂肪	-7.42	3.29	-0.172	-2.257	0.025
女性 (定数)	82.21	13.49		6.092	0.000
年齢	0.04	0.03	0.064	1.161	0.246
身長	0.21	0.08	0.139	2.615	0.009
全血中 Cd	-0.24	0.09	-0.140	-2.652	0.008
総コレステロール	-0.02	0.01	-0.128	-2.360	0.019
中性脂肪	-1.16	1.81	-0.036	-0.643	0.521
(定数)	112.02	4.45		25.149	0.000
年齢	0.05	0.04	0.079	1.360	0.175
体重	0.09	0.04	0.113	2.011	0.045
全血中 Cd	-0.23	0.09	-0.132	-2.502	0.013
総コレステロール	-0.03	0.01	-0.130	-2.383	0.018
中性脂肪	-2.22	1.85	-0.068	-1.203	0.230

その結果、男では中性脂肪が有意に ABI と負の関連を示したが、血中 Cd との関連は有意ではなかった。しかし、女では総コレステロールと共に、血中 Cd が ABI と有意な負の関連を示していた。ただし、ABI は 0.9 以下と 1.3 以上で動脈閉塞の危険性が高まるため、直線的な関連性の認められる ABI 1.3 未満の対象者のみで解析を行った。

さらに、動脈硬化と関連の深い糖尿病の有無と喫煙の有無を表 3 で用いた説明変数に加え、重回帰分析を行ったところ、この表 3 と同様、男女共に baPWV と年齢および血圧のみ有意な関連を示し、女では尿中 Cd は baPWV と有意な負の関連性を認めた (表 5)。

表 5 baPWV を目的変数とし、糖尿病と喫煙の有無を説明変数に加えた重回帰分析

	非標準化係数		標準化係数 t 値		有意確率
	B	標準誤差	ベータ	t	
男性 (定数)	-267.42	249.38		-1.072	0.285
年齢	13.73	1.59	0.520	8.659	0.000
尿中 Cd	22.35	69.07	0.019	0.324	0.747
収縮期血圧	8.00	1.26	0.380	6.351	0.000
総コレステロール	0.19	0.56	0.021	0.333	0.740
中性脂肪	-2.97	103.32	-0.002	-0.029	0.977
糖尿病	98.43	85.89	0.068	1.146	0.254
喫煙の有無	46.65	42.75	0.063	1.091	0.277
(定数)	-345.34	263.59		-1.310	0.192
年齢	17.22	1.59	0.652	10.853	0.000
尿中 Cd	23.65	70.58	0.020	0.335	0.738
拡張期血圧	10.47	1.84	0.342	5.682	0.000
総コレステロール	-0.16	0.58	-0.018	-0.271	0.787
中性脂肪	65.48	104.32	0.041	0.628	0.531
糖尿病	60.39	87.30	0.042	0.692	0.490
喫煙の有無	43.74	43.70	0.059	1.001	0.318
女性 (定数)	381.11	174.90		2.179	0.030
年齢	12.00	1.41	0.460	8.516	0.000
尿中 Cd	-121.24	47.37	-0.128	-2.559	0.011
収縮期血圧	5.38	0.93	0.309	5.798	0.000
総コレステロール	0.31	0.42	0.039	0.756	0.450
中性脂肪	-88.08	76.56	-0.063	-1.151	0.251
糖尿病	67.40	79.66	0.042	0.846	0.398
喫煙の有無	37.12	43.35	0.043	0.856	0.393
(定数)	486.02	189.73		2.562	0.011
年齢	13.74	1.43	0.527	9.617	0.000
尿中 Cd	-133.78	49.40	-0.141	-2.708	0.007
拡張期血圧	4.51	1.38	0.171	3.266	0.001
総コレステロール	0.35	0.43	0.044	0.799	0.425
中性脂肪	-28.55	78.75	-0.020	-0.363	0.717
糖尿病	85.38	82.97	0.053	1.029	0.304
喫煙の有無	16.24	45.02	0.019	0.361	0.719

また、表 4 で用いた説明変数に糖尿病と喫煙の有無を加え、ABI を目的変数とした重回帰分析を行い、男では中性脂肪が ABI との有意な関連性を認めたのみであったのに対し、女では身長が正の、総コレステロール、血中 Cd が負の有意な関連性を認めた (表 6)。

(7) 以上のことから、女では年齢や動脈硬化の危険因子を調整した上でも、尿中 Cd が増加すればするほど baPWV が低下することが明らかとなり、Cd 暴露量の多いほど血管の硬化は起こりにくいことが示唆された。一方、ABI については血中 Cd との負の関連が ABI が 1.3 未満の女で認められ、血中 Cd が高く、

最近の Cd 暴露が多いほど血管の閉塞の可能性が高いことが推察された。

表 6 ABI を目的変数とし、糖尿病と喫煙の有無を説明変数に加えた回帰分析

	非標準化係数		標準化係数 t		有意確率
	B	標準誤差	t	p	
男性 (定数)	107.87	22.48		4.799	0.000
年齢	0.01	0.05	0.013	0.161	0.872
身長	0.17	0.13	0.103	1.311	0.192
全血中Cd	-0.27	0.15	-0.149	-1.847	0.067
総コレステロール	-0.02	0.02	-0.089	-1.055	0.293
中性脂肪	-8.55	3.68	-2.202	-2.323	0.021
糖尿病	1.13	2.88	0.031	0.391	0.696
喫煙の有無	0.61	1.49	0.033	0.412	0.681
(定数)	133.35	9.15		14.577	0.000
年齢	0.01	0.06	0.009	0.110	0.912
体重	0.04	0.09	0.046	0.511	0.610
全血中Cd	-0.26	0.15	-0.144	-1.776	0.078
総コレステロール	-0.02	0.02	-0.094	-1.098	0.274
中性脂肪	-8.86	3.77	-2.209	-2.348	0.020
糖尿病	0.67	1.51	0.036	0.445	0.657
喫煙の有無	1.06	2.91	0.029	0.365	0.716
女性 (定数)	75.44	16.38		4.605	0.000
年齢	0.06	0.04	0.100	1.516	0.131
身長	0.27	0.10	0.170	2.714	0.007
全血中Cd	-0.21	0.10	-0.129	-2.098	0.037
総コレステロール	-0.03	0.01	-0.129	-2.012	0.045
中性脂肪	-2.76	2.30	-0.080	-1.201	0.231
糖尿病	3.19	2.41	0.081	1.322	0.187
喫煙の有無	-0.73	1.33	-0.034	-0.551	0.582
(定数)	111.79	5.25		21.283	0.000
年齢	0.09	0.04	0.138	1.991	0.048
体重	0.15	0.05	0.193	2.808	0.005
全血中Cd	-0.19	0.10	-0.121	-1.957	0.051
総コレステロール	-0.02	0.01	-0.126	-1.968	0.050
中性脂肪	-5.00	2.36	-1.146	-2.119	0.035
糖尿病	0.20	1.38	0.009	0.145	0.885
喫煙の有無	2.88	2.42	0.073	1.192	0.234

動脈硬化と Cd 暴露との関連性については、アメリカ合衆国の一般住民を対象とした大規模研究での報告があるが(Navas-Acien 他 2004 and 2005)、高濃度暴露者を含んだ Cd 汚染地域住民に関する報告はない。これまで、Cd の循環器系に関する作用としては、血圧に対する作用や不整脈に対する作用に関する報告されてきたが、本研究では血圧の影響を調整した場合にも尿中や血中 Cd が動脈硬化の指標や血管閉塞の指標に影響を及ぼしていた。また、血清脂質や糖尿病などの動脈硬化の危険因子を調整した上でも、Cd 暴露指標と baPWV や ABI との関連性は変わらず、交絡要因の影響ではないと考えられた。

(参考文献：① Navas-Acien、他：Lead, cadmium, smoking, and increased risk of peripheral arterial disease. *Circulation* 109:3196-3201, 2004. ② Navas-Acien、他：Metals in urine and peripheral arterial disease. *Environ Health Perspect* 113:164-169)

(8) Se は動脈硬化の指標との関連性は認められなかったが、尿中 Cd や腎障害への影響は認められた。尿中 Cd と Se は有意な正の相関(男：相関係数 0.12、女 0.11)が認められ、

尿中 NAG とも、男女共に相関係数 0.11 と、有意な正の相関を示した。また、尿中 Cd を共変量として尿中 NAG を目的変数とした重回帰分析を行うと、尿中 Se は有意な相関を示さず、尿中 NAG との正の単相関は尿中 Cd を介した作用と考えられた。これらのことから、尿中 Se は Cd と拮抗作用を示さず、むしろ共に増加し、Cd を介して腎機能に影響することが示唆された。

(9) Cd により骨軟化症と骨粗しょう症を合併した骨障害を生じることがよく知られているため、本研究でも骨マーカーを測定した。一方で、更年期女性においては、骨密度の間に負の相関があり、骨密度が低いほど、baPWV が高く、骨粗しょう症の女性は冠動脈の動脈硬化のリスクが高いことが報告されている(Seo, 他 2009)。そこで、本研究でも 50 歳以上の女性でデオキシピリジノリンなどの骨マーカーと baPWV との相関を検討したが、有意の相関は得られなかった。

(参考文献：Seo, 他：Bone mineral density, arterial stiffness, and coronary atherosclerosis in healthy postmenopausal women. *Menopause*, 16:937-43, 2009)

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① Swaddiwudhipong W, Limpatanachote P, Nishiho M, Honda R, Mahasakpan P, Krintratun S : Cadmium-exposed population in MaeSot district, Tak province: 3. Associations between urinary cadmium and renal dysfunction, hypertension, diabetes, and urinary stones. *J Med Assoc Thai* 93:231-8, 2010 査読有
- ② Nambunmee K, Honda R, Nishiho M, Swaddiwudhipong W, Nakagawa H, Ruangyuttikarn W: Bone resorption acceleration and calcium reabsorption impairment in a Thai population with high cadmium exposure. *Toxicol Mech Meth* 20:7-13, 2010 査読有
- ③ Panyamoon A, Nambunmee K, Nishiho M, Swaddiwudhipong W, Ruangyuttikarn W: Detection of urinary kidney injury molecule-1 in a chronic cadmium exposed population, MaeSot district, Tak Province. *Thai J Toxicol* 24: 72-80, 2010

[学会発表] (計 4 件)

- ① Pham T T, Nambunmee K, 本多隆文, 西条 旨子, 三浦克之, 中川秀昭: タイ王国カ

ドミウム汚染地域における尿中カドミウム、セレンと腎障害との関連について。
日本衛生学会， 熊本， 2008 年 3 月 31 日

- ② Nambunmee K, Pham T T, 本多隆文, 西条旨子, Ruangyuttikarn W 三浦克之, 中川秀昭 : タイ王国カドミウム汚染地域における腎尿細管障害と骨代謝マーカーとの関連. 日本衛生学会, 熊本, 2008 年 3 月 31 日
- ③ Pham-The T, Nambunmee K, 本多隆文, Panyamoon A, Pham Thi Minh Ngoc, 西条旨子, 中川秀昭 : タイ王国におけるカドミウム汚染地域住民の腎障害に関する検討. 日本環境学会, 富山, 2008 年 8 月 10 日
- ④ Nambunmee K, Panyamoon A, 本多隆文, Pham Thi Minh Ngoc, Pham-The T, 西条旨子, 寺西秀豊, 中川秀昭 : タイ王国におけるカドミウム汚染地域住民の骨影響に関する検討. 日本環境学会, 富山, 2008 年 8 月 10 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中川秀昭 (NAKAGAWA HIDEAKI)
金沢医科大学・医学部・教授
研究者番号：00097437

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者

西条旨子 (NISHIJO MUNeko)
金沢医科大学・医学部・准教授
研究者番号：40198461

森河裕子 (MORIKAWA YUKO)
金沢医科大学・看護学部・教授
研究者番号：20210156

本多隆文 (HONDA RYUMON)
金沢医科大学・看護学部・准教授
研究者番号：60097441