

## イタイイタイ病患者の血圧に関する一観察

金沢大学大学院医学研究科衛生学講座(主任 石崎有信教授)

能 川 浩 二

金沢大学医学部公衆衛生学講座(主任 加藤孝之助教授)

河 野 俊 一

(昭和43年10月14日受付)

本論文の要旨は1967年4月, 第17回日本医学会総会衛生関係6分科会連合学会において発表した.

富山県神通川流域の婦中町を中心として発生した, イタイイタイ病は, 主として更年期の経産婦に多発し, 骨軟化症様の症状を呈する疾患である. 本病の臨床症状や病理所見については, すでに詳細な報告<sup>1)~6)</sup>があるが, 近年本病の本態に関して中毒性腎障害が第一義的なものであり, それにつづいて骨症状がおこったことが明らかとなり, 原因物質としてカドミウムが考えられている<sup>7)8)~11)</sup>. このカドミウムの慢性中毒に際しては, Schroeder はラッテによる実験で腎障害とともに著明な最高血圧の上昇を示すと報告<sup>12)13)</sup>し, また脳血管障害, 高血圧症の間は, 他の疾患の者に比して腎臓におけるカドミウム含有量が多いといっている<sup>14)</sup>. イタイイタイ病がカドミウム中毒である以上, 果して Schroeder のような高血圧症が存在するか否かは吟味しておく必要があると考え, イタイイタイ病検診で患者, 容疑者の血圧が測定してあったので, その様相を明らかにし, 富山県農村の住民の血圧との比較を試みた.

### 調 査 方 法

昭和37年以降, 神通川水系の婦中町, 大沢野町で, 「イ病疫学調査」が実施され, レ線写真上疑わしいものについて精密検査が行なわれ, 血圧, 尿蛋白, 尿糖等の検査が行なわれた. またイタイイタイ病が神通川水系にのみ発生しているかどうかを吟味するため, 対照地区として庄川水系の砺波市, 黒部川水系の入善町, 常願寺川水系の富山市西の番地区の40歳以上の女子について, 成人病検診のかたちでイタイイタイ病対照地区住民検診が実施された. この際血圧, 尿蛋白, 尿糖の検査が行なわれていたので, その資料を利用す

ることとした.

1. 調査日時 婦中町, 大沢野町, 砺波市, 入善町は昭和40年11月24日~30日, 富山市西の番地区は昭和39年7月20日~30日の間に調査を行なった.

2. 対象者 婦中町を除く4地区では40歳以上の女子を対象とした. 婦中町では40歳以上の男女について, レ線写真上イタイイタイ病が疑われた者の精密検査が行なわれたが, 男子はきわめて少数であり, この観察からは除外し40歳以上の女子を対象とした. その年代別受診数は表1のとおりである.

表1 受 診 人 員 (女性)

地区 年令	婦中町	大沢野	砺波	入善	西の番
40~49	18	101	160	372	118
50~59	37	127	259	430	121
60~69	52	87	225	314	57
70~	26	23	90	143	19
計	133	338	734	1259	315

### 3. 調査項目

1) 血圧 被検者は坐位で, 右上腕にて測定した. 拡張期圧は第5点をとって定めたが, 不明の際は第4点で定めた.

2) 尿蛋白 ズルフォサリチル酸法及びCombistixで検査したが, 蛋白濃度 10~20 mg/dl 以上を陽性とした.

3) 尿糖 Tes-tepe で検査したが, 糖濃度1/10%以上を陽性とした.

A Survey of the Blood pressure of women suspected of "Itai-itai" disease **Kōji Nogawa**, Department of Hygiene (Director: Prof. A. Ishizaki), School of Medicine, Kanazawa University. **Shunichi Kawano**, Department of Public Health (Director: Ass. Prof. T. Kato), School of Medicine, Kanazawa University.

研究成績

I. 最高血圧値 (表2)

最高血圧を年齢別に区分してみると、大沢野地区の70歳以上を除き本病発生地区(婦中町, 大沢野町)は対照の3地区に比して、平均値が低い。婦中地区の平均値と他地区の平均値の差、及び大沢野地区と他地区の平均値の差を統計学的に検定してみると、本病発生地区と砺波、入善地区では各年代を通じて有意な差がみられるが、西の番との間では差が明らかではない。しかしこれは西の番の検診が夏季に行なわれたという季節の影響で説明できると思う。

II. 最低血圧値 (表3)

最低血圧においても本病発生地区は対照地区に比較して平均値が各年代を通じて低くなっている。ただし統計学的検定で差が有意なのは50歳代, 60歳代である。

III. 脈圧値 (表4)

本病発生地区と入善地区との間に有意の差をみとめるが、その他の地区との間に有意差をみとめない。

IV. 最高血圧と最低血圧の相関 (表5)

最高血圧と最低血圧との相関係数を計算してみたが、各地区間にほとんど差がみとめられなかった。

V. 地区別尿蛋白, 尿糖陽性率 (図1)

発生地区である婦中町は、尿蛋白, 尿糖とも陽性率, それぞれ39%, 41%と高い値を示している。大沢

野町は、尿蛋白陽性率は、14%と、他の3地区に比して、あまり差はみとめないが、尿糖陽性率は9%で他の3地区の2倍以上である。またこの資料は発生地区住民を代表する数字ではないが、対照地区は尿糖陽性率が尿蛋白陽性率の1/2以下であるが、発生地区は同じ程度であることが注目される。

VI. 年齢別尿蛋白, 尿糖陽性率 (図2, 3)

各地区とも年齢増加とともに陽性率も増加している。40歳代では、各地区間に陽性率の相違はほとんど

図1 地区別尿蛋白・尿糖陽性率

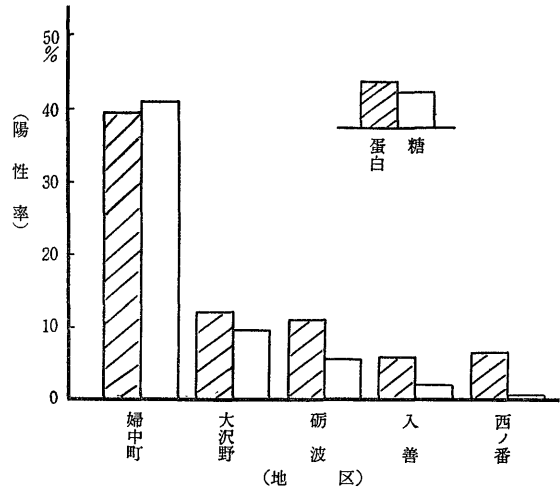


表2 最高血圧一覽表 (女性)

(mmHg)

地区 検診日	婦中町	大沢野	砺波	入善	西の番
年齢	40.11.30	40.11.29	40.11.26.27	40.11.24.25	39.7.20~30
40~49歳	133.9±22.9	130.7±19.1	136.1±21.4	135.6±20.0	141.0±25.5
50~59	133.4±24.9	137.8±19.9	143.0±24.3	143.5±24.3	140.2±28.3
60~69	142.0±26.2	147.4±23.8	153.6±26.9	153.3±24.2	145.6±25.5
70~	147.2±25.9	165.4±31.2	160.7±28.3	164.1±25.6	156.1±32.2

Mean±S.D.

(婦中町との比較地)

(大沢野との比較)

地区 年齢	大沢野	砺波	入善	西の番	婦中町	砺波	入善	西の番
40~49歳	.	.	.	.	.	(+) *	(+) *	(+) **
50~59	.	(+) *	(+) *	.	.	(+) *	(+) **	.
60~69	.	(+) **	(+) **	.	.	(+) *	(+) *	.
70~	(+) *	(+) *	(+) **	.	(-) *	.	.	.

\* P<0.05 \*\* P<0.01

みられないが、50歳代以上になると、発生地区、特に  
 婦中町で年齢増加とともに高率になっており、70歳以  
 上では、70%と高率を示している。

Ⅶ. 最高血圧と尿蛋白、尿糖陽性率 (図4, 5)  
 最高血圧と尿蛋白陽性率との関係では、対照地区で

は、最高血圧の高いほど蛋白陽性率が高いという傾向  
 がはっきりあらわれていて、血圧を4段階にわけて、  
 蛋白陽性率に差があるか否かを、 $\chi^2$  テストで検定し  
 てみると対照地区は5%の危険率で最高血圧と尿蛋白  
 陽性率に有意の関連性をみとめるが、発生地区では有

表3 最低血圧一覧表 (女性) (mmHg)

地区 検診日 年齢	婦中町	大沢野	砺波	入善	西の番
	40.11.30	40.11.29	40.11.26,27	40.11.24,25	39.7.20~30
40~49歳	80.1±16.9	79.7±10.5	81.0±13.3	81.3±11.8	82.2±11.4
50~59	81.7±15.1	81.7±11.4	86.0±12.6	84.3±13.0	85.0±13.1
60~69	80.4±13.7	82.2±11.4	89.8±13.5	85.8±12.4	84.6±12.8
70~	84.3±15.4	86.6±13.7	90.9±15.2	86.0±11.2	84.4±13.2

Mean±S.D.

(婦中町との比較)

(大沢野との比較)

地区 年齢	大沢野				婦中町			
	大沢野	砺波	入善	西の番	大沢野	砺波	入善	西の番
40~49歳	.	.	.	.	.	.	.	.
50~59	.	.	.	.	.	(+) **	(+) *	(+) *
60~69	.	(+) **	(+) **	.	.	(+) **	(+) *	.
70~	.	.	.	.	.	.	.	.

\* P<0.05 \*\* P<0.01

表4 脈圧一覧表 (女性) (mmHg)

地区 検診日 年齢	婦中町	大沢野	砺波	入善	西の番
	40.11.30	40.11.29	40.11.26,27	40.11.24,25	39.7.20~30
40~49歳	53.4±15.5	50.4±13.2	53.7±13.8	53.5±12.5	49.8±14.3
50~59	50.4±15.3	55.4±13.7	56.9±16.8	58.7±15.8	54.5±19.7
60~69	60.1±18.1	61.3±16.7	63.8±19.5	66.8±17.9	60.7±20.0
70~	63.0±16.0	60.2±18.8	69.1±21.4	78.3±22.0	71.5±25.1

Mean±S.D.

(婦中町との比較)

(大沢野との比較)

地区 年齢	大沢野				婦中町			
	大沢野	砺波	入善	西の番	大沢野	砺波	入善	西の番
40~49歳	.	.	.	.	.	.	(+) *	.
50~59	.	(+) *	(+) **	.	.	.	(+) *	.
60~69	.	.	(+) *	.	.	.	(+) *	.
70~	.	.	(+) **	.	.	.	(+) **	.

\* P<0.05 \*\* P<0.01

意の関連性はみとめない。血圧 180 mmHg 以上で特に低い値を示している。ただしこの現象は、例数が少ないから確かなことはわからない。

最高血圧と尿糖陽性率についても、対照地区では血圧の高い群ほど陽性率も増加する傾向がみられるが、

発生地区、特に婦中町では血圧と並行しない。尿蛋白陽性率と同様なかたちで統計学的に検定を行なうと、5%の危険率で対照地区は、尿糖陽性率と最高血圧との間に有意の関連性をみとめるが、発生地区では有意の関連性はみとめられない。ただし、血圧と尿蛋白、

表5 相関係数一覧表 (女性)

地区 検診日 年令	婦中町	大沢野	砺波	入善	西の番
	40.11.30	40.11.29	40.11.26,27	40.11.24,25	39.7.20~30
40~49歳	0.765	0.725	0.819	0.771	0.739
50~59	0.815	0.759	0.760	0.785	0.798
60~69	0.643	0.606	0.706	0.701	0.651
70~	0.829	0.691	0.598	0.665	0.738

(婦中町との比較)

(大沢野との比較)

地区 年令	大沢野との比較				婦中町との比較			
	大沢野	砺波	入善	西の番	婦中町	砺波	入善	西の番
40~49歳	•	•	•	•	•	•	•	•
50~59	•	•	•	•	•	•	•	•
60~69	•	•	•	•	•	•	•	•
70~	•	(-) **	(-) *	•	•	•	•	•

\* P<0.05    \*\* P<0.01

図2 年令と尿蛋白陽性率

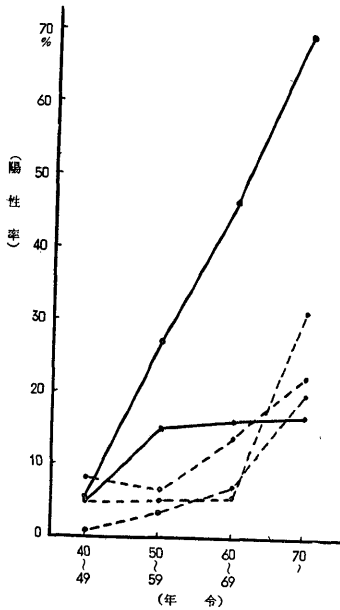


図3 年令と尿糖陽性率

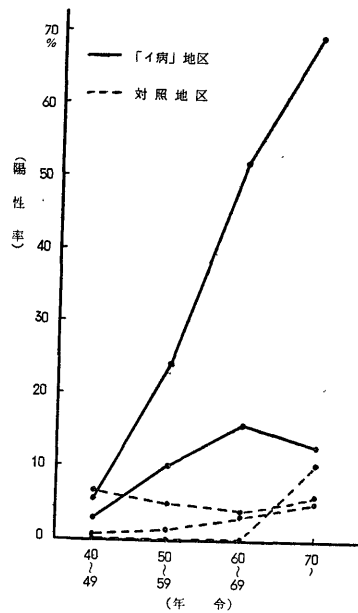


図4 最高血圧と尿蛋白陽性率

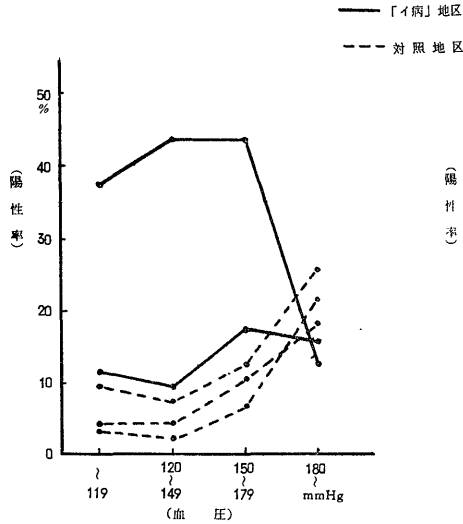


図5 最高血圧と尿糖陽性率

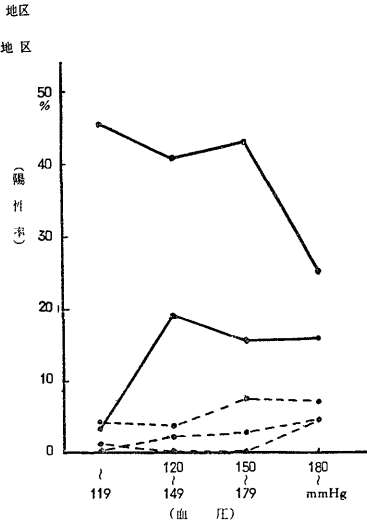


図6 最低血圧と尿蛋白陽性率

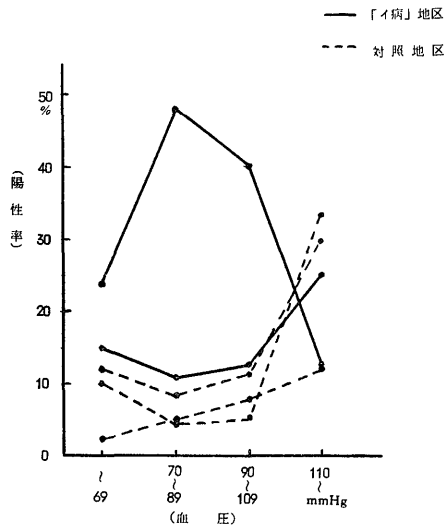
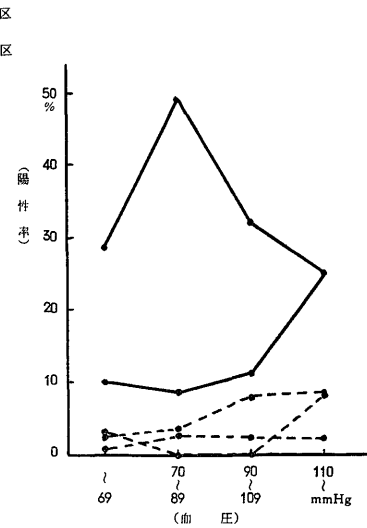


図7 最低血圧と尿糖陽性率



尿糖陽性率との関連を考えると、年齢を考えに入れねばならぬ。血圧と尿蛋白陽性率との間には、当然本質的な関連が存在するが、血圧と尿糖陽性率の場合には、おのおの単独でも年齢が増加するとともに高くなる性質があると考えられ、このようなときには、両者の間に直接的な関連がなくても、年齢要素のために見かけの関連が現われてくると考えられるからである。

VIII. 最低血圧と尿蛋白、尿糖陽性率(図6, 7)  
最低血圧と尿蛋白陽性率についてみると、対照地

区、及び大沢野地区では、血圧増加とともに陽性率も増加しているが、婦中地区ではそれと全く別の傾向を示しており、血圧 70~89 mmHg で陽性率 48% と最高を示している。最低血圧と尿糖陽性率との関係についても、対照地区と発生地区の間に異なった傾向があらわれている。

考 察

尿蛋白は高血圧者の腎臓障害を知るための検査として、重要なことはいうまでもない。これまでの諸報

告<sup>15)~18)</sup>をみても、高血圧者群では正常血圧者群に比して著しく尿蛋白陽性率が高いということがいわれている。我々の調査においても、対照地区では、血圧の上昇につれて尿蛋白陽性率も増加しており、これまでの報告と一致している。しかし発生地区、ことに婦中町では、尿蛋白陽性率と高血圧とは並行せず、血圧はむしろ低い値にありながら尿蛋白陽性率は非常に高率であり、明らかに異なった関係を示している。カドミウムの慢性中毒においては、人間の中毒の例では、蛋白尿がほとんどの症例<sup>19)~22)</sup>にみられ、腎臓の侵されている証拠とされ、これは剖検や生検で確かめられている<sup>23)~26)</sup>。また動物実験では、腎臓の変化は尿細管が主であり、糸球体はほとんど侵されないという報告<sup>11)27)~31)</sup>が多い。イタイイタイ病の疫学調査でも、患者の大部分に蛋白尿がみとめられ<sup>32)33)</sup>、また患者の腎臓は、機能検査で尿細管障害がみとめられ、生検では糸球体の変化は軽度で、主病変は尿細管であるという共通の所見が確認されている<sup>7)</sup>。従って尿細管障害のため尿の濃縮力が低下している際に、血圧が上昇しないのは充分考えられることであり、発生地区の血圧が高くないことはこれで説明できると考えられる。Schroeder は、脳血管障害、高血圧症で死亡した人間は、他の疾患の死亡者よりも腎臓におけるカドミウム含有量、Cd/Zn 比が増加していると報告<sup>14)</sup>し、またラッテにおける慢性中毒の実験で、著明な最高血圧の上昇をきたすと報告している<sup>12)13)</sup>。この報告は、我々の調査とは相反するものであるが、これは種族差、実験条件の差等によるものであろう。またユーゴスラビアの Sava 川とルーマニア、ブルガリアの Danube 川沿岸に住む人の間に存在する特殊の地方病が知られている。この病気は子供にはなく、流行地に10~20年以上生活している人におこり、蛋白尿がみられ、尿細管障害を最初におこし、ついには尿毒症で死亡するものであると報告されているが、まだ原因は不明であるという<sup>34)</sup>。イタイイタイ病では、糸球体は正常で、窒素化合物の代謝産物の排泄は良好で、血中残余窒素は低く、尿毒症の傾向のないことは、武内らの報告によって充分考えられることであって<sup>7)</sup>、Danube nephropathy とは異なった疾患であると考えられる。一方イタイイタイ病の患者の大部分に尿糖がみとめられるが<sup>32)33)</sup>、これは nonhyperglycemic glycosuria の範疇に入るものと考えられており<sup>35)</sup>、従って発生地区における尿糖は、尿細管障害にもとづく再吸収障害によるものであり、対照地区の陽性者は、おそらく島性のものが主であろうから、これとは全く異なる性質のものであって、血圧との関係が違った様相にあらわれ

たことも当然であろう。Kuhlencordt<sup>36)</sup>は成人にみられるいわゆる Fanconi 症候群を glykosurische Osteopathie と呼び、尿糖のみられることを強調しているが、イタイイタイ病も広くは、この範疇に入るものであろう。

## 結 論

イタイイタイ病の発生をみた神通川流域の住民 471 名と発生をみない地区の住民 2308 名について、血圧、尿糖、尿蛋白について検査を行ない以下の結果をえた。

1. レ線写真上イタイイタイ病の疑いをもたれた40歳以上の女子は、同病の発生をみない地区の住民と比較して、全年令を通じて最高血圧の平均値は低い。また最低血圧も50歳代、60歳代では低い平均値を示している。

2. 尿蛋白、尿糖陽性率はイタイイタイ病容疑者群においては著しく高率であるが、血圧とは関連性がない。

以上のことはイタイイタイ病患者の腎臓障害が糸球体ではなく尿細管に限られるという所見と一致するものであると考える。

稿を終るに当り、御指導、御校閲いただきました石崎有信教授に深謝いたします。御指導いただきました福島昭助教授、加藤孝之助教授に感謝いたします。

## 文 献

- 1) 多賀一郎・村田 勇・中川昭忠・古本節夫・萩野昇：日整外会誌，30，381 (1956)。
- 2) 河野稔・萩野 昇：臨栄，9，1 (1956)。
- 3) 豊田文一・和田 光・高橋喜美雄・井川和夫・西能正一郎：日農村医会誌，5，1 (1956)。
- 4) 中川昭忠：金沢医理叢書，56，1 (1960)。
- 5) 石崎有信：日本の奇病，185頁，東京，現代書房，1964。
- 6) 梶川欽一郎・奥野史郎・井川和夫・広野了徹：日病理会誌，46，655 (1957)。
- 7) 武内重五郎・篠田 晤・小林一到・中本 安・高沢 至・黒崎正夫：内科，21，876 (1968)。
- 8) 萩野 昇・吉岡金市：日整外会誌，35，812 (1962)。
- 9) 小林 純：日衛誌，20，156 (1965)。
- 10) 石崎有信・野村亨一・田辺 釧・坂本倫子：日衛誌，20，261 (1966)。
- 11) 松田 悟：十全医会誌，76，239 (1968)。
- 12) Schroeder, H. A. & Vinton, W. H. : Amer. J. Physiol., 202, 515 (1962)。
- 13) Schroeder, H. A. : Amer. J. Physiol., 207,

- 62 (1964). 14) **Schroeder, H. A.** : J. Chron. Dis., 18, 647 (1965). 15) 厚生省 : 昭和36, 37年成人病基礎調査報告, 東京, 厚生統計協会, 1964. 16) 厚生省 : 国民栄養の現状, (昭和37年度国民栄養調査成績), 東京, 厚生省, 1962. 17) 高橋 担 : 日公衛誌, 8, 631 (1961). 18) 窪木外造 : 十全医会誌, 75, 568 (1967). 19) **Friberg, L.** : Arch. Industr. Health, 16, 30 (1957). 20) **Smith, G. C.** : Brit. J. Industr. Med., 14, 240 (1957). 21) **Piscator, M.** : Arch. Environ. Health, 4, 55 (1962). 22) **Smith, J. C., Kench, J. E. & Lane, R. E.** : Biochem. J., 61, 698 (1955). 23) **Friberg, L.** : Acta Med. Scand., 138, 240 (1950). 24) **Baader, E. W.** : Deutsch. Med. Wschr., 76, 484 (1951). 25) **Kazantzis, G., Flynn, F. V. & Spowage, J. S.** : Quart. J. Med. New Series., 32, 165 (1963). 26) **Greeth, J. M., Kekwick, R. A., Haris, H., Robson, E. B. & Flynn, F. V.** : Clin. Chim. Acta., 8, 406 (1963). 27) **Prodan, L.** : J. Industr. Hygiene, 14, 174 (1932). 28) **Wilson, R. H., Deeds, F. & Coxtr, A. T.** : J. Pharmacol. Exp. Ther., 71, 222 (1941). 29) **Anwar, R. A., Langhan, R. F., Hoppert, C. A., Byrrum, R. U. & Alfredson, B. V.** : Arch. Environ. Health, 3, 456 (1961). 30) **Dalhamn, T. & Friberg, L.** : Acta Path. Microbiol. Scand., 40, 475 (1957). 31) **Minden, H., Bruckner, C. H. & Simon, J.** : Arch. Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, 17, 531 (1959). 32) 重松逸造・加藤孝之・河野俊一・森純一・窪木外造・高野陽 : 臨牀, 27, 766 (1965). 33) 石崎有信・福島匡昭・加藤孝之・河野俊一 : 日衛誌, 23, 193 (1968). 34) **Hall, P. W., Dammin, G. J., Griggs, R. C., Fajgelj, A., Zimonjic, B. & Gaon, J.** : Amer. J. Med., 39, 210 (1965). 35) イタイイタイ病研究班 : 日臨, 25, 200 (1967). 36) **Kuhlencordt, F.** : Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk. N. F., 9, 622 (1958).

## Abstract

The subjects are 471 women aged 40 years and over who live in the "Itai-itai" disease endemic district and who are suspected of "Itai-itai" disease by roentgenography, and 2308 women (as the control) who live in other districts where no case of the disease has been found. The blood pressure, proteinuria and glycosuria of the subjects were examined. The results obtained were as follows.

1. The mean systolic blood pressure of the women suspected of "Itai-itai" disease by roentgenography was lower than that of the control at 40 years of age and over. Among the subjects of 50-69 years, the mean diastolic blood pressure of the suspected was lower than that of the control.

2. The appearance of glycosuria and proteinuria of the suspected subjects was higher than that of the control, and there was no relation between the blood pressure and the urinary findings in the suspected, being different from those in the control.

These findings are in accord with the fact that the kidneys of the patients suffering from "Itai-itai" disease are destroyed not in glomeruli but in tubules.