

森永ひ素ミルク中毒被害者の青年・中年期(27歳~49歳)における死亡の解析

タナカ ヒデオ オオシマ アキラ
田中 英夫* 大島 明*

目的 1955年春から夏にかけて西日本を中心に発生した「森永ひ素ミルク中毒」被害者の、20歳代後半から約20年間の予後および死因別死亡リスクを明らかにする。

方法 財ひかり協会に対して救済事業を希望する生存被害者のうち、事件当時2歳以下であった5,064人(男3,133人, 女1,931人)を調査対象とし、1982年4月1日から2004年末日まで観察した(前向きコホート研究)。死亡事実は、協会の救済活動を通じて行われる被害者との定期連絡により把握し、死因は、遺族から提出された死亡診断書の写しによった。大阪府一般住民の死因別死亡率から算出される期待死亡数(O)と実測死亡数(E)との比(O/E)を求め、調査対象の死因別死亡リスクを評価した。

成績 観察開始時平均年齢は27.4歳で、平均22.3年観察し、211人の死亡を把握した。全死因による全観察期間の死亡リスクは、一般住民に比べ男1.2倍(95%信頼区間(CI): 1.03-1.43)、女1.5倍(95%CI: 1.18-1.95)といずれも有意に高かった。全死因のO/E値は、経過年数の増大とともに次第に低下し、10年以上経過すると一般住民と有意差がなくなった。

観察開始当初に非就労状態であった男性被害者352人のO/E値は、全死因3.3、神経系および感覚器系36.7、循環器系3.7、呼吸器系5.7、損傷および中毒3.4と有意に高く、全死亡リスクは10年を経過しても有意に高かった。一方、就労状態にあった2,732人の全期間の死亡リスクは、一般住民との間に差を認めなかった。女性の就労者では循環器系のO/E値が3.6、女性の非就労者では神経系および感覚器系の疾患のO/E値が8.5と、各々有意に高かった。観察開始当初に喫煙していた男性では肺がんのO/E値が2.6と有意に高かった(95%CI: 1.10-4.68)。

結論 森永ひ素ミルク中毒被害者の20歳代後半から約20年間の死亡リスクを調べたところ、全体としては30歳代後半以後になると、一般住民とはほぼ同じ程度にまで低下していた。観察開始当初に非就労状態にあった男性被害者の死因別のリスクから推定して、この集団には、砒素中毒の後遺症の程度の高い者が、より多く含まれていたことが示唆された。

Key words : 砒素, 森永ひ素ミルク中毒事件, 予後, 死因, コホート研究

1 はじめに

1. 事件の経緯

1955年(昭和30年)の春から夏にかけて西日本一帯で発生した、いわゆる「森永ひ素ミルク中毒事件」は、森永乳業徳島工場で生産された粉乳の中に砒素化合物が混入したことによって生じ、被害児12,131人中、1956年6月9日までに砒素中毒

によると認められた死亡者130人を出すという(厚生省発表、大惨事となった¹⁾)。同工場で問題の期間(1955年4月12日~8月13日)に製造され、国が回収した70万缶の粉ミルクのうち、約46万缶に砒素化合物が混入していたことが当時推定された。砒素が検出された粉ミルクの砒素濃度を、当時の国立衛生研究所、大阪、岡山、京都、滋賀の4府県の衛生研究所および岡山大学医学部法医学教室の6施設で合計76サンプル測定したところ、30 mg/kg前後に最頻値を持つ1 mg/kgから60 mg/kgの分布を示していたことが報じられた。

* 大阪府立成人病センター調査部
連絡先: 〒537-8511 大阪市東成区中道 1-3-3
大阪府立成人病センター調査部 田中英夫

1956年(昭和31年)3月26日に厚生省公衆衛生局長通達により、全国で一斉に被害児の検診が行われたが、その結果は「ほとんど後遺症は心配する必要はない」とされるものであった(西沢委員会)。1959年には同委員会は全員を「治癒」と診断し、親達は子供の健康に不安を抱きつつも、「全快」の診断を信用せざるを得なかった。

当時の被害児が14歳になった1968年(昭和43年)に、大阪大学医学部衛生学教室丸山博教授(当時)の指導で、保健師・養護教諭らによる訪問調査が行われた。この結果、被害児の中に、中枢神経系の変化(脳性麻痺、てんかん、精神発達遅延、微細脳障害症候群等)や砒素中毒に特異的な皮膚変化(点状白斑、角化症)を示す者が存在することが報告された²⁾。これに続き、「広島大学・岡山大学合同検診班」は、1971年に広島県内において、母乳のみまたは他の会社の人工乳で育てられた、被害者と同年齢の集団を対照群として設定し、盲検法によって比較を行うという、綿密な疫学調査を実施した³⁾。その結果から同班は、砒素入りミルクを飲用した集団では、対照群に比べて、骨の発育遅延、視野狭窄、黄斑部変性、脳波異常所見などの有所見を呈する者の割合が高かったと報告した³⁾。1973年10月に(現)厚生労働省、「(現)森永ひ素ミルク中毒の被害者を守る会」および森永乳業株式会社が被害者救済に関する協議を行い、これら三者の合意を基盤に1974年(昭和49年)4月に財団法人ひかり協会が設立された(<http://www.hikari-k.or.jp/>)。

2. 本調査の経緯と目的

勸ひかり協会は発足以来一貫して、森永ひ素ミルク被害者の救済に向けた保健・医療面、生活保障・援助、自立生活促進などの活動を実施している。その中で勸ひかり協会は1979年に、被害者についての医学的諸問題を研究する体制を確立することを任務とする「医学的研究特別委員会」を常任理事会の中に設けた。その目的は、被害者の健康被害の全体像、全経過を把握することであったが、過去に生じた被害を遡及調査することは事実上困難であった。そこで同委員会は、被害者のその後の加齢に伴って起こる可能性のある退行性変化等を長期的に検討することを確認し、これにより、(現)厚生労働省、「森永ひ素ミルク中毒の被害者を守る会」、森永乳業および勸ひかり協会の

協議に基づいて、被害者の予後と死因を長期的に追跡調査し、各種疾病による死亡リスクを評価する前向きコホート研究の実施が1982年(昭和57年)から開始された。その調査の目的は、得られた知見を被害者の救済事業に役立てるとともに、この事件の医学的教訓を後世に遺すことにあった。

3. 本調査の成果を発表する目的

本調査を発表する目的は、上記の経緯で開始されたコホート調査について、被害者が50歳代を迎えようとした時点においてその総括を行い、被害者の20歳代後半から約20年間の死亡率および死因を一般集団と比較し、乳幼児期に起きた砒素の集団経口摂取という事件が、青年・中年期にどのような健康影響を及ぼしたかを記録として残すことにある。

II 方 法

1982年4月1日時点での勸ひかり協会の救済事業の対象者である被害者数は8,114人であった。この中で、協会と常時連絡の取れる関係にあった被害者は、6,389(78.7%)人いた。このうち、事件の起きた時に満2歳以下であった被害者(1953年以後に生まれた者)が6,223人(97.4%)いた。これらの被害者へは救済事業の一環として、協会は、1年に数回の頻度で電話または訪問による連絡を取っており、この連絡活動を通じて協会は被害者の生死を把握している。この中で、結婚や就職等を契機に勸ひかり協会からの連絡を希望しなくなった被害者が2004年12月末日までの間に1,041人(男性604人、女性437人、16.7%)あった。この1,041人に対して勸ひかり協会が予後を把握することは困難であったことから、これらの被害者を調査対象から除外した。また、2002年12月末日までに転居等によって連絡が途絶えた118人(男性74人、女性44人、1.9%)も、調査対象から除外し、残りの5,064人(男性3,133人、女性1,931人)を集計対象とした。

勸ひかり協会は、被害者の死亡事実を把握すると、遺族に対して死亡診断書の写しの提出を依頼し、弔慰金を支給している。これにより死亡した被害者の死因が把握された。原因死は筆者の1人が国際疾病分類第9版⁴⁾に基づきコード化した。集計時の死因分類は、感染症及び寄生虫(0010-1398)、悪性新生物(1400-2089、

2300-2349), 内分泌, 栄養及び代謝ならびに免疫障害 (2400-2799), 精神障害 (2900-319), 神経系及び感覚器の疾患 (3200-3899), 循環器系の疾患 (390-4599), 呼吸器系の疾患 (460-5199), 消化器系の疾患 (5200-5799), 筋骨格系及び結合組織の疾患 (7100-7399), 先天異常 (7400-7599), 損傷および中毒 (E800-E999) とした。

1982年4月1日を観察開始日とし, 死亡年月日または2004年12月末日を観察終了日として, 対象者の観察人年を計算した。対象者の性別, 5歳年齢階級別, 5暦年別観察人年に, 対応する一般住民での死因別死亡率を乗じ, 対象者における死因別期待死亡数 (E) を計算した。対象者の多くは西日本に在住しており, 対象者の50%の住所地が近畿2府4県と岡山県にあったことから, 期待死亡数を計算する際の一般住民での死亡率は, 5暦年毎の大阪府の性別, 5歳年齢階級別死亡率で代用した。ただし, 2000年~2004年の大阪府の死亡率には, 2000年の死亡率を用いた。実測死亡数 (O) との比 (O/E) によって, 対象者における死亡リスクを定量した。なお, 勸ひかり協会は調査対象者が受けた砒素化合物の種類と曝露量に関する情報を保有しておらず, また, 調査対象者におけるこれらの情報は現存しないことから, 砒素化合物の種類と曝露量を考慮した死亡リスクの評価は実施できない。

勸ひかり協会は1982年から84年にかけて, 救済事業を希望する被害者を対象に, 記名自記式の「健康と生活」実態調査を行った。筆者らは, 調査対象の健康状態に関連するであろう要因として, この調査項目の中から, 当時 (27歳~29歳) の就業状況に注目した。また, がんや循環器疾患の死亡リスクとの関連を調べる目的で, 当時の喫煙状況に注目した。そして, 本調査対象におけるこれらの情報を勸ひかり協会から入手した。この中で被害者の就業状況は, ①就労, ②在宅 (主婦を除く), ③主婦, ④在学, ⑤訓練, ⑥福祉施設入所, ⑦入院, ⑧その他, からの択一となっている。この情報により, 対象を, ①の「就労者」と, それ以外の「非就労者」に再分類した。また, 喫煙状況は, ①吸う, ②以前吸っていたがやめた, ③吸わない, からの択一となっており, この情報を①の「喫煙」とそれ以外の「非喫煙または禁煙」に再分類した。再分類された情報を対象者のペー

スラインデータに加え, 層別化解析を行った。有意水準5%で両側検定を行った。

本調査は, 勸ひかり協会からの委託により実施し, 本稿の公表にあたっては勸ひかり協会との合意を得た。

III 結 果

1. 死因の分布と各死因のリスク

対象者の観察開始時の平均年齢は27.4歳, 平均観察期間は22.3年で総観察人年は112,481人年であった。211人の死亡を把握し, 全死因による死亡率は10万人年あたり平均188 (男215, 女143) であった。一般住民を基準とした全死因による死亡リスクは, 男1.2倍 ($P < 0.05$), 女1.5倍 ($P < 0.01$) となり, いずれも有意に高かった (表1)。

死因のうちで最も多かったのが悪性新生物 (60人) で, O/E値は男女計で1.1と一般住民の死亡リスクとほぼ等しかった。悪性新生物で最も多かったのが肺がん (11人), 次いで胃がん (10人) であった。肝がん死亡4人, 膀胱がん死亡2人を認めた。腎がん, 皮膚がんによる死亡者はみられなかった。部位別にみた悪性新生物による死亡リスクは, 男女とも一般住民との間に有意な差を認めなかった。

悪性新生物に次いで多かったのが損傷および中毒 (59人) で, O/E値は男女計で1.4と有意に高かった ($P < 0.05$)。その中で, 交通事故死のリスクが有意に高かった (O/E=2.0, $P < 0.05$)。

損傷および中毒に次いで多かった死因は循環器系の疾患 (45人) で, その内訳は, 急性心不全でその他の死因情報のない者12人, 心不全でその他の死因情報のない者10人, 心筋梗塞4人, 高血圧性心疾患による心不全1人, 心のう炎1人, 拡張型心筋症1人, 不整脈1人, 脳出血7人, くも膜下出血4人, 脳梗塞3人, 肺血栓1人であった。循環器疾患死亡リスクは男女計で有意に高かった (O/E=1.4, $P < 0.05$) (表1)。

神経系および感覚器系の疾患による死亡数は男女計で11人認め, その内訳はてんかん発作による窒息4人, 脳性麻痺による呼吸および循環不全2人, てんかん発作による転倒に起因する頭蓋内出血1人, 脳性麻痺に起因する心不全1人, 筋萎縮性側索硬化症1人, 筋ジストロフィーによる心不全1人, DUCHENNE型ジストロフィー1人で

表1 対象者の死因別にみた実測死亡数 (O) と期待死亡数 (E) との比 (O/E)

調査対象数	男			女			計		
	3,133人			1,931人			5,064人		
観察開始時平均年齢 (SD)	27.4歳 (0.41)			27.4歳 (0.42)			27.4歳 (0.41)		
平均観察期間 (SD)	22.3年 (2.20)			22.4年 (1.84)			22.3年 (2.07)		
死 因	O	O/E	(95%信頼区間)	O	O/E	(95%信頼区間)	O	O/E	(95%信頼区間)
全 死 因	149	1.2*	(1.03- 1.43)	62	1.5**	(1.18- 1.95)	211	1.3**	(1.13-1.48)
感染症および寄生虫	0	0.0	(-)	0	0.0	(-)	0	0.0	(-)
悪性新生物	34	1.0	(0.69- 1.37)	26	1.3	(0.87- 1.90)	60	1.1	(0.86-1.43)
胃 (再掲)	6	0.8	(0.30- 1.63)	4	1.0	(0.25- 2.11)	10	0.9	(0.42-1.52)
肺 (再掲)	9	1.7	(0.78- 3.05)	2	1.2	(0.11- 3.37)	11	1.6	(0.79-2.68)
内分泌, 栄養および代謝障害	2	0.9	(0.09- 2.73)	2	4.1	(0.38-11.46)	4	1.5	(0.40-3.42)
精神障害	1	1.8	(0.00- 6.53)	0	0.0	(-)	1	1.5	(0.00-5.60)
神経系および感覚器の疾患	8	5.3**	(2.28- 9.67)	3	5.6*	(1.13-14.71)	11	5.4**	(2.73-9.23)
循環器系の疾患	35	1.4	(0.96- 1.88)	10	1.5	(0.72- 2.60)	45	1.4*	(1.03-1.85)
脳血管の疾患 (再掲)	10	1.2	(0.59- 2.12)	3	1.1	(0.21- 2.72)	13	1.2	(0.63-1.93)
呼吸器系の疾患	6	1.2	(0.45- 2.45)	3	2.0	(0.38- 4.90)	9	1.4	(0.65-2.51)
消化器系の疾患	6	0.6	(0.21- 1.13)	1	0.7	(0.00- 2.61)	7	0.6	(0.23-1.10)
筋骨格系および結合組織疾患	1	3.0	(0.00-13.07)	2	4.3	(0.38-11.46)	3	3.7	(0.71-9.19)
先天異常	1	3.1	(0.00-13.07)	0	0.0	(-)	1	1.9	(0.00-7.84)
損傷および中毒	48	1.3	(0.99- 1.75)	11	1.6	(0.78- 2.64)	59	1.4*	(1.05-1.76)
交通事故 (再掲)	11	1.6	(0.81- 2.76)	4	4.3*	(1.16- 9.87)	15	2.0*	(1.10-3.10)
自 殺 (再掲)	22	1.1	(0.72- 1.67)	5	1.1	(0.36- 2.35)	27	1.1	(0.75-1.62)

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ SD: 標準偏差

あり, 男女とも有意に高い死亡リスクを認めた。表1の死因別集計に計上されていない11人の死因別内訳は, 原発性血小板減少症1人, 急性腎不全1人, 慢性腎不全1人, 妊娠・分娩に続発する合併症1人, 頓死1人, および死亡診断書の入手ができなかった原因不明の病死6人であった。

2. 経過期間別の死亡リスク

観察開始からの経過期間を4期に分けてO/E値を求めた(表2)。全死因のO/E値は0-4年では2.1, 5-9年では1.8と, ともに有意に高かったが, 10年以上経過すると, 10-14年で1.2, 15年以上で1.1と減少した。神経系および感覚器系, 循環器系のO/E値は, 観察期間によって有意に高くなる時期が存在したことを認めた。

3. 就労, 非就労別にみた死亡リスク

男性3,133人のうち, 観察開始直後(1982年~1984年)の就業情報が得られていたのは3,084人(98%)であった。このうち非就労者の割合は11.4%(352人)であった。男性の非就労者では, 全死亡のリスクが一般住民の3.3倍と有意に高く

($P < 0.01$), また, 神経系および感覚器系, 循環器系, 呼吸器系および損傷および中毒による死亡リスクも有意に高かった。これに対し, 男性の就労者の全死亡リスクは, 一般住民の0.9倍になり, 有意差はなく, また, 死因別にみても有意差はみられなかった(表3)。

女性1,931人のうち, この時点の就業情報が得られていたのは1,913人(99%)であった。このうち, 非就労者の割合は74%(1,424人)であり, これら非就労者の全死亡リスクは, 一般住民の1.4倍であったが, 有意差を認めなかった。神経系および感覚器系(O/E=8.5)では有意に高かった。女性の就労者では, 循環器疾患のO/E値が有意に高かった(表3)。

男性の非就労者では, 観察開始から10年以上経過しても, なお全死亡リスクが有意に高値を示していた(10-14年: O/E=3.9, 15年以上: O/E=2.3)(表4)。一方, 女性では就労者の全死亡リスクは, 観察開始から15年以上で有意に高く(O/E=2.1), 非就労者では0-4年で有意に高かった

表2 観察開始からの期間別(0-4年, 5-9年, 10-14年, 15年以上)にみた実測死亡数(O)と期待死亡数(E)との比較

死 因	0-4年		5-9年		10-14年		15年以上	
	O	O/E (95%信頼区間)	O	O/E (95%信頼区間)	O	O/E (95%信頼区間)	O	O/E (95%信頼区間)
全 死 因	36	2.1** (1.49- 2.88)	39	1.8** (1.31- 2.46)	37	1.2 (0.83- 1.59)	99	1.1 (0.86- 1.28)
悪性新生物	5	1.6 (0.51- 3.34)	5	0.9 (0.29- 1.92)	12	1.2 (0.62- 1.99)	38	1.1 (0.77- 1.46)
胃 (再掲)	2	2.1 (0.19- 5.73)	1	0.7 (0.00- 2.58)	2	0.9 (0.09- 2.61)	5	0.8 (0.24- 1.54)
肺 (再掲)	0	0.0 (-)	1	2.1 (0.00- 8.00)	4	3.0 (0.80- 6.83)	6	1.2 (0.44- 2.40)
神経および感覚器	3	9.0 (1.89-24.52)	2	5.8 (0.63-19.11)	3	7.5* (1.41-18.39)	7	3.1 (2.77-13.15)
循環器系の疾患	6	2.4 (0.83- 4.54)	13	3.4** (1.81- 5.53)	6	1.0 (0.35- 1.90)	20	1.0 (0.63- 1.53)
脳卒中 (再掲)	2	3.3 (0.31- 9.55)	2	1.8 (0.17- 5.21)	0	0.0 (-)	9	1.3 (0.57- 2.23)
呼吸器系の疾患	1	1.4 (0.00- 5.60)	1	1.2 (0.00- 4.36)	0	0.0 (-)	7	1.9 (0.77- 3.65)
損傷および中毒	13	1.7 (0.87- 2.66)	13	1.7 (0.90- 2.73)	13	1.5 (0.80- 2.45)	20	1.1 (0.65- 1.59)
交通事故 (再掲)	5	2.9 (0.93- 6.08)	3	1.8 (0.33- 4.33)	1	0.6 (0.00- 2.45)	6	2.2 (0.80- 4.36)
自 殺 (再掲)	7	1.7 (0.68- 3.21)	5	1.3 (0.39- 2.58)	8	1.7 (0.73- 3.09)	7	0.6 (0.25- 1.21)

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

表3 就労形態別にみた死亡リスク

死 因	男				女			
	就労者		非就労者		就労者		非就労者	
調査対象数	2,732人		352人		489人		1,424人	
観察開始時平均年齢 (SD)	27.4歳 (0.39)		27.4歳 (0.49)		27.4歳 (0.41)		27.4歳 (0.42)	
平均観察期間 (SD)	22.5年 (1.57)		21.5年 (3.42)		22.5年 (1.48)		22.5年 (1.78)	
死 因	O	O/E (95%信頼区間)	O	O/E (95%信頼区間)	O	O/E (95%信頼区間)	O	O/E (95%信頼区間)
全 死 因	93	0.9 (0.69- 1.04)	43	3.3** (2.36- 4.30)	17	1.7 (0.96- 2.53)	41	1.4 (0.99- 1.83)
感染症および寄生虫	0	0.0 (-)	0	0.0 (-)	0	0.0 (-)	0	0.0 (-)
悪性新生物	29	1.0 (0.65- 1.35)	3	0.8 (0.15- 1.99)	6	1.2 (0.44- 2.40)	18	1.3 (0.74- 1.91)
内分泌, 栄養および代謝障害	1	0.5 (0.00- 2.06)	1	4.4 (0.00-19.60)	1	8.0 (0.01-56.01)	1	2.7 (0.00- 9.80)
精神障害	0	0.0 (-)	0	0.0 (-)	0	0.0 (-)	0	0.0 (-)
神経系および感覚器の疾患	2	1.5 (0.15- 4.41)	6	36.7** (10.80-58.81)	0	0.0 (-)	3	7.5* (1.41-18.39)
循環器系の疾患	23	1.0 (0.65- 1.49)	10	3.7** (1.76- 6.35)	6	3.6* (1.27- 6.92)	4	0.8 (0.21- 1.81)
血管の疾患 (再掲)	9	1.2 (0.57- 2.20)	1	1.1 (0.00- 4.36)	2	2.9 (0.27- 8.19)	1	0.5 (0.00- 1.96)
呼吸器系の疾患	2	0.5 (0.04- 1.33)	3	5.7* (1.13-14.71)	1	2.6 (0.00- 9.80)	2	1.8 (0.17- 5.21)
消化器系の疾患	4	0.4 (0.11- 0.97)	2	1.8 (0.17- 5.21)	1	2.7 (0.00- 9.80)	0	0.0 (-)
筋骨格系および結合組織疾患	1	3.4 (0.00-13.07)	0	0.0 (-)	0	0.0 (-)	1	2.9 (0.00-13.07)
先天異常	0	0.0 (-)	1	17.9 (0.01-98.01)	0	0.0 (-)	0	0.0 (-)
損傷および中毒	29	0.9 (0.61- 1.28)	13	3.4** (1.77- 5.39)	2	1.1 (0.10- 3.18)	8	1.6 (0.66- 2.79)
交通事故 (再掲)	8	1.3 (0.57- 2.42)	1	1.4 (0.00- 5.60)	2	8.6 (1.11-33.72)	2	2.9 (0.27- 8.19)
自 殺 (再掲)	15	0.9 (0.49- 1.39)	5	2.4 (0.75- 4.93)	0	0.0 (-)	4	1.2 (0.47- 4.04)

※ 1982-84年時点 * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ SD: 標準偏差

(O/E=2.4)。

4. 喫煙状況の影響

観察開始直後(1982年~1984年)の喫煙状況が得られていたのは, 男性3,022人(96%), 女性1,896人(98%)であった。男性の喫煙者では肺がんによる死亡リスクが一般住民に比べて有意に高かった(O/E=2.6, $P < 0.05$)。また, 男性の非喫煙または禁煙者では, 神経系および感覚器系疾

患による死亡リスクが有意に高かった(O/E=8.7, $P < 0.01$) (表5)。女性の喫煙状況別の集計では, 有意に高いO/E値を示す死因はみられなかった。

IV 考 察

砒素化合物の経口摂取による慢性の健康影響については, 地下水に混入した砒素化合物を, 井戸

表4 観察開始からの期間別にみた実測死亡数(O)と期待死亡数(E)との比較. 就労形態[※]別

	0-4年			5-9年			10-14年			15年以上		
	O	O/E	(95%信頼区間)	O	O/E	(95%信頼区間)	O	O/E	(95%信頼区間)	O	O/E	(95%信頼区間)
男												
就労者	7	0.6	(0.25-1.20)	18	1.3	(0.78-1.99)	16	0.8	(0.44-1.19)	52	0.8	(0.62-1.06)
非就労者	7	5.0**	(1.95-9.26)	9	5.2**	(2.36-9.16)	10	3.9**	(1.83-6.60)	17	2.3**	(1.32-3.47)
女												
就労者	2	1.8	(0.17-5.21)	2	1.4	(0.13-4.09)	1	0.5	(0.00-1.96)	12	2.1*	(1.08-3.46)
非就労者	8	2.4*	(1.03-4.36)	8	1.9	(0.81-3.44)	8	1.4	(0.59-2.50)	17	1.0	(0.60-1.57)

※ 1982-84年時点 * P<0.05 ** P<0.01

表5 喫煙状況[※]別にみた死亡リスク

	男				女			
	喫煙		非喫煙または禁煙		喫煙		非喫煙または禁煙	
調査対象数	1,855人		1,167人		190人		1,706人	
観察開始時平均年齢 (SD)	27.3歳 (0.38)		27.4歳 (0.44)		27.3歳 (0.40)		27.4歳 (0.42)	
平均観察期間 (SD)	22.5年 (1.40)		22.5年 (1.40)		22.5年 (1.35)		22.5年 (1.36)	
死因	O	O/E (95%信頼区間)	O	O/E (95%信頼区間)	O	O/E (95%信頼区間)	O	O/E (95%信頼区間)
全死因	68	0.9 (0.72-1.16)	45	1.0 (0.71- 1.27)	6	1.5 (0.54-2.94)	45	1.3 (0.92-1.65)
悪性新生物	21	1.0 (0.64-1.52)	7	0.5 (0.22- 1.02)	3	1.6 (0.30-3.87)	21	1.2 (0.75-1.79)
胃 (再掲)	4	0.9 (0.24-2.07)	1	0.4 (0.00- 1.45)	0	0.0 (-)	2	0.5 (0.05-1.55)
肺 (再掲)	8	2.6* (1.10-4.68)	0	0.0 (-)	0	0.0 (-)	2	1.3 (0.13-3.82)
神経系および感覚器の疾患	2	2.2 (0.21-6.37)	5	8.7** (2.63-17.24)	0	0.0 (-)	1	2.1 (0.00-7.84)
循環器系の疾患	15	1.0 (0.55-1.55)	12	1.2 (0.64- 2.06)	1	1.5 (0.00-5.60)	8	1.4 (0.58-2.46)
脳血管の疾患 (再掲)	3	0.6 (0.12-1.50)	4	1.3 (0.34- 2.86)	0	0.0 (-)	2	0.8 (0.08-2.39)
呼吸器系の疾患	3	1.0 (0.20-2.54)	1	0.5 (0.00- 2.18)	0	0.0 (-)	3	2.3 (0.44-5.66)
損傷および中毒	21	1.0 (0.61-1.45)	13	1.0 (0.51- 1.56)	0	0.0 (-)	8	1.3 (0.55-2.34)
自殺 (再掲)	10	0.9 (0.41-1.49)	5	0.7 (0.22- 1.42)	0	0.0 (-)	4	1.0 (0.27-2.28)

※ 1982-84年時点 * P<0.05, ** P<0.01 SD: 標準偏差

水等を介して長期間にわたって摂取した地域住民を対象に行われた調査結果がある。このうち発癌に関する評価は、台湾⁵⁻⁹⁾、チリ¹⁰⁾、アルゼンチン^{11,12)}、日本¹³⁾、英国¹⁴⁾、米国¹⁵⁾から報告されている。研究方法別には、飲料水の砒素濃度別に地域間での疾病量を比較したエコロジカル研究や^{5-7,9-12)}、コホート研究^{8,13,14)}および症例対照研究¹⁵⁾がある。砒素化合物の長期経口摂取により、皮膚^{5-7,11,12)}、肺^{5-8,10-13)}、膀胱⁵⁻¹⁵⁾、腎^{5-7,9)}、肝^{5-7,11-13)}でのリスクが有意に高くなることが報告されている。癌以外では、角化症などの皮膚症状の他に、虚血性心疾患¹⁶⁾、脳卒中¹⁷⁾のリスクが高くなるとの報告もある。また、長期の経口摂取により呼吸機能や免疫機能へ影響すること、末梢神経障害を生じる可能性があることが示唆されている¹⁸⁾。

西田らが1970年に報告した、被害児のうち愁訴を有していた47人の調査結果によると、問題とされる粉ミルクの製造期間の製品を飲用していた期間は、1か月7人、2か月7人、3か月9人、4か月9人、不明15人であった¹⁹⁾。本調査では、対象者の経口摂取した砒素化合物の種類と量、摂取期間などが不明であり、また、対象者は乳幼児期の短い期間に粉ミルクを介した曝露を受けたという、他に例のない特異性を有している。このため、前述の先行研究が示す砒素の長期曝露による慢性影響の結果と、本調査の結果を直接比較することはできないが、他に類似した事例が存在しないため、乳幼児期に受けた砒素中毒による後遺症の長期的影響を考察する上で、参考にせざるを得ないと考えている。

対象者の全死因の死亡リスクは、大阪府一般住

民と比較して、男1.2倍、女1.5倍といずれも有意に高くなっていった(表1)。しかし全死因のO/E値を観察期間別にみると(表2)、観察開始から4年以内(男女計)で2.1と最も高く、5-9年で1.8、10-14年で1.2、15年以上で1.1と減少し、対象者の平均年齢が37歳を過ぎた10年以上の経過期間では、一般住民での死亡率との差はほぼ消失した。このことから対象者が中年期にさしかかったあたりから、ようやく生命予後が同世代の集団と同じレベルにまで低下したことが示された。他方、大阪疫学研究会は1985年に予備調査として、被害者11,870人の1962年(被害者が7歳相当)から1981年(被害者が26歳相当)までの間の全死因の累積死亡リスクを、働ひかり協会が把握した死亡情報を元に推計し、これを同世代の一般住民のそれと比較した²⁰⁾。この報告においても、観察開始当初の学童期でのO/E値が最も高く、経過期間が長くなるにつれてO/E値は低下する傾向が見られていた²⁰⁾。この報告と、本調査におけるO/E値の継時的変化の傾向から考えて、今回の観察を開始する以前の若年期での被害者の死亡リスク比は、今回の観察開始当初に認められた死亡リスク比を上回っていたものと推察した。

表1の男女計欄のO/E値により、死因別の死亡リスクをみていくと、神経系および感覚器系の疾患が5.4倍($P<0.01$)、損傷および中毒が1.4倍($P<0.05$)、交通事故が2.0倍($P<0.05$)、循環器系の疾患が1.4倍($P<0.05$)と有意に高くなった。神経系および感覚器系の死亡者11人の死因をみると、脳性麻痺に起因するものが3人、てんかん発作に起因するものが5人いた。この8人の死亡者は、西田らの有愁訴被害児47人中11人に中枢神経障害を認めたという報告結果¹⁹⁾、および、てんかん症による被害児の剖検所見からみた病因論的考察²¹⁾とを合わせて考えると、砒素による中枢神経障害の後遺症がもたらした死亡例である可能性が高いと推察した。大平、青山らは1971年に広島県安芸郡において、同地域に居住する1954年~55年生まれの115人に対して検診を実施し、森永ひ素ミルク飲用歴のある34人、他の会社の粉ミルクの飲用歴のある26人、母乳のみで育てられた53人の3群に分けて盲検法で結果を比較した³⁾。この報告では砒素ミルク群は、他の2群に比べて、骨年齢が暦年齢に比べて低い者の割合が高く、視野狭

窄、黄斑部変性などの眼底の有所見や、脳波異常所見を示した者の割合が高かったことが示された。一方、3群間で妊娠時の胎児の発育および砒素ミルクを飲用する前の乳児期の発育には差がなかったことを報告している³⁾。このことから、砒素ミルクの飲用が誘因となってこれらの有所見を呈した者が、砒素ミルク群の中にいたものと推定された³⁾。この報告と本調査結果とから、砒素中毒による感覚器障害の後遺症の有無や程度と、中年期以後の交通事故死亡率および交通事故の詳しい内容との関係について、さらに詳しく調べる必要があると考える。

観察開始直後の1982年~84年に把握した就業状況は、とくに男性の対象者においては、当時の健康状態や日常生活動作の程度を強く反映していることが推測できる。男性の非就労者では、神経系および感覚器、循環器、呼吸器の死亡リスクが有意に高かった。一方、観察開始直後に就労状態にあった者は男性の89%を占めていたが、これらの者ではいずれの死因によるリスクも、一般住民と比べて差を認めなかった。これらのことから、男性被害者の中で砒素中毒の後遺症を残した者の中に、成人になって就業できず、その後、後遺症が誘因となって病死した者がいたと推察した。また、砒素化合物の経口摂取に関する先行の疫学研究成績から類推して、男性非就労者でみられた循環器疾患^{16,17)}および呼吸器疾患¹⁸⁾の高い死亡リスクにも、砒素中毒が誘因になっていた可能性が否定できない。さらに、男性の非就業者では交通事故や自殺を含む外因死のリスクが一般の3.4倍と有意に高いこと、観察期間が15年を過ぎてもなお全死亡リスクが一般の2.3倍と有意に高いことから、身体面、心理面、社会面での継続的な支援活動が必要と思われた。これに対し女性の対象者では、観察開始直後の時点で非就労であった者が74%を占めたが、これは当時結婚や育児の時期にあっていた者が多かったためと推測する。しかし、非就労の女性にみられた高い神経系および感覚器疾患死亡リスクは、男性の場合と同様に、砒素中毒の後遺症によるものであることを示唆していると考えた。

全悪性新生物の死亡リスクは、男女とも一般住民と比べて有意な差を認めなかった。砒素の長期にわたる経口摂取が発癌に関与すると報告のあっ

た皮膚、肺、膀胱、腎、肝の各部位についても同様であった。ただし、観察開始直後に喫煙したと答えた男性に限ると、肺がんによる死亡リスクが一般の2.6倍と有意に高く、現在でも喫煙中の被害者については、早急に禁煙の必要性を伝えることが重要であると考えられる。なお、発癌リスクの評価については、死亡よりも罹患で行うことが望ましく、さらに一般住民での発癌年齢に相当する50歳代以後に、砒素による影響が出現しないか、観察を続ける必要がある。また、本調査対象の男性では非就労者は就労者に比べて喫煙習慣が「非喫煙または禁煙」の者の割合が比較的高かった。このため、非就労者において高かった神経系および感覚器の死亡リスクは、結果的に「非喫煙または禁煙」の者においてもみられたが、非喫煙または禁煙と神経系および感覚器の死亡との間に因果関係があるとは生物学的には考えられない。

本調査の方法上の限界は、第1に、調査対象が受けた砒素化合物の種類と曝露量が不明であることである。このため、曝露量と疾病量との量反応関係を検討することができず、そのため今回得られた死亡リスクの持つ意味は、乳幼児期の砒素の経口摂取による後遺症と死因との関係を普遍化するものではなく、この集団において、どの程度死亡リスクが一般住民に比べて増大したかという実態を明らかにしたものに止まる。

第2に、著者らは勸ひかり協会の救済事業の対象者である被害者8,114人の中から、1982年4月1日時点および観察途中で同協会からの連絡を希望しなくなった2,766人を、予後把握の困難さを理由に調査対象から除外した。このことが被害者からの調査対象の代表性にどう影響したかが問題となる。大阪疫学研究会が1985年に集計した1982年～84年のコホート調査結果によると、事件発生当初に被害認定を受けた男性被害者の全死因の標準化死亡比は1.26（3,307人中7人）であるのに対し、同協会が1975年に開始した未確認飲用認定作業により認定を受けた男性被害者の全死因の標準化死亡比は3.85（467人中3人）であった（未発表データ）。このことから、同協会により認定を受けた被害者の方が、事件発生当初に被害認定を受けた者に比べて死亡リスクが高いことが推測されていた。同協会により認定を受けた被害者の占める割合は、1982年4月1日時点で同協会と常

時連絡の取れる関係にあった6,389人では12.4%（793人）であったが、その関係になかった1,725人では5.2%（90人）に止まり、前者で高かった（勸ひかり協会内部資料）。以上から、勸ひかり協会と常時連絡の取れる被害者に調査対象を限ったことは、全死亡リスクを幾分押し上げたと推察する。

第3に、死因の把握は遺族からの死亡診断書の提出によったが、死亡診断書が提出されず、病死の事実のみ確認し得た者が6例あった。これにより死因別死亡リスクの過小評価を起こした可能性がある。第4に、死因には心不全とのみ記載され、原疾患などの記載情報のない者が22例と、全死亡数の10%を占めていた。このことは、循環器死亡リスクの過大評価と、他の死因のリスクの過小評価を起こした可能性がある。第5に、本調査では大阪府の死亡率を基準にして調査対象の期待死亡数を算出したが、大阪府の1990年の年齢調整死亡率は、全国を100とした場合、男性110.3、女性110.6と高く、被害者が多く居住する近畿2府4県と岡山県の中でも一番高い²²⁾。このことにより、死亡リスクの過小評価を起こした可能性がある。

本調査から勸ひかり協会の救済事業対象者の20歳代後半から約20年の間の死亡リスクおよび死因の特徴が明らかになった。全体としては30歳代後半以後になると対象者の予後は、同世代の一般住民のそれとほぼ同じ程度まで低くなっていた。しかし、一部の属性を有する被害者では、一般住民に比べて高い死亡リスクが、この間も続いていた。今回の結果を基盤として、被害者が50歳を過ぎようとしている現時点で今後どのような保健・医療面での救済事業が適切であるかの検討が、関係者によってなされることを期待する。

1982年～94年に実施された本調査の企画および解析は、日山與彦大阪府立成人病センター調査課長（当時）が主に担当した。集計および解析には木下典子氏、裏山宇代氏、幸谷安恵氏の技術協力を得た。死亡情報の提供を頂いた被害者のご遺族に対し心から深謝する。本調査は、勸ひかり協会からの委託事業として研究資金を得た。本調査にこれまで参画、ご協力あるいはご支援頂いた方々、組織に謝意を表し、列記する。藤本伊三郎および佐々木陽 元大阪府立成人病センター調査部部长、中村正和 現大阪府立健康科学センター健康生活推進部部长、細川一真勸ひかり協会常任理事、勸ひかり協会事務局、厚生労働省医薬食品局食品安全

部企画情報課, 森永乳業株式会社, 大阪府健康福祉部
地域保健課。

(受付 2006.10. 6)
(採用 2007. 2.19)

文 献

- 1) 中川米造, 飯淵康雄. 森永砒素ミルク中毒症追跡調査について. 医学のあゆみ 1970; 74: 1-3.
- 2) 復刻版14年目の訪問: 森永ヒ素ミルク中毒追跡調査の記録. 森永ミルク中毒事後調査の会編. 大阪: せせらぎ出版, 1988.
- 3) 大平昌彦, 青山英彦, 広大・岡大合同検証班. 森永砒素ミルク中毒に関する疫学調査—瀬野地区における広大・岡大合同検診最終報告—. 日衛誌. 1973; 27: 501-531.
- 4) 疾病, 傷害および死因統計分類提要. 第2巻内容例表示. 厚生省大臣官房統計情報部編. 東京: 財団法人厚生統計協会, 1978.
- 5) Chen CJ, Chuang YC, Lin TM, et al. Malignant neoplasms among residents of a blackfoot disease-endemic area in Taiwan: high-arsenic artesian well water and cancers. *Cancer Res* 1985; 45: 5895-5899.
- 6) Wu MM, Kuo TL, Hwang YH, et al. Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular diseases. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 1123-1132.
- 7) Chen CJ, Wang CJ. Ecological correlation between arsenic level in well water and age-adjusted mortality from malignant neoplasms. *Cancer Res* 1990; 50: 5470-5474.
- 8) Chiou HY, Hsueh YM, Liaw KF, et al. Incidence of internal cancers and ingested inorganic arsenic: a seven-year follow-up study in Taiwan. *Cancer Res* 1995; 55: 1296-1300.
- 9) Guo HR, Chiang HS, Hu H, et al. Arsenic in drinking water and incidence of urinary cancers. *Epidemiology* 1997; 8: 545-550.
- 10) Smith AH, Goycolea M, Haque R, et al. Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 660-669.
- 11) Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Fuchs A, et al. Bladder cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Argentina. *Epidemiology* 1996; 7: 117-124.
- 12) Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Smith AH. Lung and kidney cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Cordoba, Argentina. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 561-569.
- 13) Tsuda T, Babazono A, Yamamoto E, et al. Ingested arsenic and internal cancer: a historical cohort study followed for 33 years. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 198-209.
- 14) Cuzick J, Sasieni P, Evans S. Ingested arsenic, keratosis, and bladder cancer. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 417-421.
- 15) Bates MN, Smith AH, Cantor KP. Case-control study of bladder cancer and arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 523-530.
- 16) Chen CJ, Hsueh YM, Lai MS, et al. Increased prevalence of hypertension and long-term arsenic exposure. *Hypertension* 1995; 25: 53-60.
- 17) Chiou HY, Huang WI, Su CL, et al. Dose-response relationship between prevalence of cerebrovascular disease and ingested inorganic arsenic. *Stroke* 1997; 28: 1717-1723.
- 18) Health effects of arsenic in; Goyer RA (eds). *Arsenic in Drinking Water*. Washington DC: National Academy Press, 2000; 83-149.
- 19) 西田 勝, 神尾守房, 豊島協一郎. 森永砒素ミルク中毒症追跡調査中間報告 (小児科). 医学のあゆみ 1970; 74: 4-13.
- 20) 森永ヒ素ミルク中毒被害者の死亡の実態—死因の解析—昭和59年度報告書. 大阪疫学研究会・疫学研究班. 1985. 大阪.
- 21) 岡野錦彌, 岡本祐三, 浜 六郎. 森永ヒ素ミルク中毒児の剖検例. 医学のあゆみ 1972; 82: 385-401.
- 22) 都道府県別年齢調整死亡率. 厚生指標 1992; 39: 387-426.

Excess mortality among 5,064 victims of arsenic poisoning from ingestion of arsenic-contaminated “Morinaga dry-milk” in 1955: A prospective study from 1982 to 2004

Hideo TANAKA* and Akira OSHIMA*

Key words : arsenic poisoning, mortality, cohort study

Objectives A prospective cohort study was conducted to assess the excess mortality among victims of arsenic poisoning who had ingested “Morinaga dry-milk” that was contaminated with arsenic compounds in 1955.

Methods We identified and enrolled 5,064 individuals who had ingested contaminated Morinaga dry-milk when they were aged two years or younger, in 1982 (mean age: 27.4 years) and they were followed until 2004 (mean length of follow-up: 22.3 years). The death certificates of subjects who died between 1982 and 2004 were examined. The risk of death was assessed by the ratio of the observed number (O) to the expected number of deaths (E), calculated from the mortality rate among Osaka residents.

Results The O/E ratio for all causes of death was 1.3 (O = 211, $P < 0.01$). Significant excess mortality was observed for diseases of the central nervous system (O/E = 5.4) or circulatory system (O/E = 1.4), external causes (O/E = 1.4) and traffic accidents (O/E = 2.0). Excess mortality from all causes appeared 0 to 4 years after study enrollment (O/E = 2.1, $P < 0.01$), and then the O/E ratio decreased to unity (O/E = 1.2) beyond 10 years after study enrollment. The 352 males who were unemployed at the time of enrollment in the study showed significantly elevated risk of death from all causes (O/E = 3.3), death from disease of the central nervous system (O/E = 36.7), circulatory system (O/E = 3.7) or respiratory system (O/E = 5.7), and death from external causes (O/E = 3.4).

Conclusion This prospective cohort study showed that excess mortality from all causes among the victims of arsenic poisoning from ingestion of arsenic-contaminated “Morinaga dry-milk” in 1955 decreased to unity when they reached middle age.

* Department of Cancer Control and Statistics, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases.