

(参考)

食品中に残留するカドミウムの
健康影響評価について（全体報告）

平成 13 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 櫻井治彦

食品中に残留するカドミウムの健康影響評価について

主任研究者 櫻井治彦 中央労働災害防止協会

労働衛生調査分析センター所長

研究要旨：

全国 10 箇所に住する 35-60 歳代の女性約 1,000 名 (合計 10,833 名) を対象としたカドミウム曝露と腎機能に関する大規模調査により、腎機能障害の指標である尿中 α_1 -ミクログロブリンおよび β_2 -ミクログロブリンの上昇をもたらす最も強い要因は加齢であることが明らかになった。非職業性カドミウム曝露が腎機能障害の割合を増加させる明らかな証拠は得られなかった。各地域の尿中カドミウム濃度は、幾何平均値で $0.76 \mu\text{g/g cr}$ から $3.16 \mu\text{g/g cr}$ の範囲にあった。この結果は、日本人一般人口に対してのカドミウムによる腎尿細管への影響は強くみても限界域程度であることを意味していると考えられた。

尿中 α_1 -ミクログロブリン及び β_2 -ミクログロブリンの上昇と関連する尿中カドミウム濃度の閾値は見出されなかった。しかしこれはカドミウムに限られた現象ではなく、カルシウム、マグネシウムおよび亜鉛の諸元素にも共通する所見であった。

非職業性のカドミウム曝露源としては、現時点においても米穀由来の摂取が全カドミウム負荷の中で極めて大きい位置を占めていることが再確認された。

全国 6 地域に在住する 20 歳から 74 歳までの女性 1,476 名女性集団 (1,476 名) についての調査結果から、現在の一般日本人女性における鉄欠乏状態の程度では、非職業性カドミウム曝露によるカドミウム吸収の上昇、およびそれに伴う腎機能障害の発生は見出されないことが明らかになった。この集団の尿中カドミウム濃度の幾何平均値は $1.07 \mu\text{g/g cr}$ 、範囲は <DL から $6.8 \mu\text{g/g cr}$ であった。

全国 5 カ所 (対照地域として非汚染地域 1 カ所を含む) で各地域 202 名から 596 名の主として 30 歳以上の農家女性からなる 1,407 名を対象として調査を行った結果、尿中低分子蛋白濃度は加齢によって増加することが明らかとなり、長期のカドミウム曝露指標である尿中カドミウム排泄量の増加や摂取している米中カドミウム濃度、カドミウム 総摂取量により腎機能障害が増悪することは示されなかった。この調査集団には現行のカドミウム摂取の国際基準である耐容週間摂取量 (Provisional Tolerable Weekly Intake : PTWI) を越えると推定される曝露を受けている人が含まれていた。これらの結果から、現行のカド

ミウムの耐容摂取量はまだ安全域を有していると考えられた。

健康で喫煙習慣の無い女性ボランティア 25 名に、通常より大幅に低いカドミウムを含有する飲食材を用いて調理した食品を 12 日間摂食し、カドミウム基礎排泄に可能な限り近づけ、その後通常濃度のカドミウムを含む食品を 1-3 日摂食し、その後さらに低濃度食品に戻す実験に協力を得て、カドミウムの消化管からの吸収率を測定した結果、本研究における食品中カドミウムの消化管からの吸収率は約 24%と推定された。

搗精・製粉工程におけるカドミウム濃度の変化を調べたところ、米については、搗精後の製品と原料玄米との間に良好な相関が得られず検討するに至らなかったが、試験搗精による結果では、原料玄米に対し、精米、糠がそれぞれ約 97%及び約 139%の濃度であった。小麦については、原料玄麦に対して、1 等粉は約 53%、2 等粉は約 64%、3 等粉は約 95%、末粉は約 165%、ふすまは約 223%の濃度であった。

食品の加工・調理によるカドミウム濃度の変化を調べたところ、米の加工、調理における変化は少なく、精白米の場合、洗米、炊飯過程後に約 95%が残存していた。大豆では、原料大豆に含まれるカドミウムのうち、蒸煮大豆に約 90%、豆腐に約 60%が移行していた。

分担研究者

池田正之（京都工場保健会産業医学研究所 理事）

大前和幸（慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室 教授）

香山不二雄（自治医科大学保健科学講座環境免疫学毒性学部門 教授）

條 照雄（独立行政法人農林水産消費技術センター本部 技術研究課長）

安井明美（独立行政法人食品総合研究所 分析科学部長）

A. 研究目的

1. 食品からのカドミウム摂取について、正確な耐容摂取量を設定する

根拠となる定量的情報を得ること。

2. 農産物中のカドミウムの安全な水準を明らかにすること。
3. 上記 1、2 の目的を達成するために、ヒトの集団についてカドミウム曝露量と健康影響の関係を調べ、量・影響関係、量・反応関係を明らかにすること。
4. 上記 1、2 の目的を達成するために、ボランティアについて食品由来カドミウムの体内取り込み動態を明らかにすること。
5. 搗精・製粉工程及び食品の加工・調理におけるカドミウムの動態を解明すること。

B. 研究の背景

カドミウムは地球上に遍在する元素であり、生体に摂取されると排泄速度が遅く、生物学的半減期が極めて長いという特性を持つ。多くの臓器に蓄積するが、腎臓への蓄積が濃度としては最大であり、一定度の蓄積を超えると腎機能への影響が現れる。ヒトの生物学的半減期は 10 年程度或いはそれ以上と推定されている。従ってカドミウムへの低濃度長期曝露を受けていると、数十年後に腎臓でのカドミウム濃度が有害レベルに達し腎機能障害を起こす場合がある。更に最近では同程度の曝露レベルのカドミウムが骨粗鬆症の発症要因として関連しているとの報告もある。長期の曝露後に成立するこの種の影響を予防するための耐容摂取量を明らかにすることは容易ではなく、いまだに明確な根拠に基づいた耐容摂取量は確立されていない。

現在、食品衛生法における米のカドミウム基準値は 1.0ppm(昭和 45 年告示)とされているが、国際的な基準値設定の場であるコーデックス委員会 (FAO/WHO 合同食品規格委員会) の食品添加物・汚染物質部会(CCFAC)において、0.2ppm とする基準値案をめぐって議論がなされている。この基準値案は、JECFA(FAO/WHO 合同食品添加物専門家会合)におけるカドミウムのリスク評価に基づき、暫定的に設定された週間耐容摂取量(7 μ g/kg 体重)を基に設定されたものである。しかし、2000 年 6 月に開催された JECFA において、この週間耐容摂取量の改訂にあたり、カドミウムのリス

ク評価を行うには、データが不十分であるとの結論に至り、再評価に資する詳細な疫学調査研究等の実施の勧告が出された。

わが国は、火山による影響や歴史的な鉱山開発等によって土壌中のカドミウムレベルが比較的高く、現行の食品衛生法に基づく基準値に比べた場合には問題となる濃度ではないが、農産物中のカドミウム濃度が比較的に高くなる地域が散見される。したがって科学的なデータに基づいて耐容摂取量を設定すること、及び農産物中に含まれるカドミウムの安全な水準を明らかにすることが必要となっている。

本研究では、上記の目的を達成するために、十分に大きなヒトの集団を対象とする疫学研究、及びボランティアを対象とする体内取り込み動態研究を行うこととした。

また搗精・製粉工程や、食品の加工・調理におけるカドミウムの動態を解明するために実験を行った。

C. 研究方法

カドミウムに関しては、一般人の曝露レベルが十分に大きな安全域を持っているとは想定されないため、精度の高い耐容摂取量を設定する必要がある。したがって実験動物によって得られる量・影響関係についての情報からヒトへの外挿を行うことは不相当と考えられるので、すべてヒトを対象として研究を実施した。カドミウム曝露に関して女性が男性よりも大きなリスクを負っていると考えられるの

で、限定されたサンプルサイズを有効に活用するため本研究班の疫学研究では、研究対象を中年期以降の女性に限定した。この基本方針によりカドミウム曝露と影響の関係を疫学的、定量的に明らかにするために、研究デザインの異なる 3 つの疫学研究を行った。またボランティアを対象とし、食品由来カドミウムの体内取り込み動態に関する実験的研究を行った。

1. 日本人一般人口におけるカドミウム曝露と腎機能に関する大規模調査 (分担研究者 池田正之) :

全国 10 箇所に住居する 35-60 歳代の女性約 1,000 名 (合計 10,833 名) を対象とした。カドミウム曝露指標として尿中カドミウム、関連元素として尿中亜鉛、カルシウム、及びマグネシウム、腎機能指標として尿中 α_1 -ミクログロブリン (α_1 -MG)、及び β_2 -ミクログロブリン (β_2 -MG) を測定した。質問紙調査により、閉経関連情報、出産関連情報、職業的重金属曝露に関する情報を得た。文書による情報提供を十分に行い同意書に署名を得られた場合にのみ尿サンプルの提供を受けた。

2. 鉄欠乏状態とカドミウム負荷との関連についての調査 (分担研究者 池田正之) :

全国 6 地域に在住する 20 歳から 74 歳までの女性 1,476 名を対象とした。カドミウム曝露指標として尿中カドミウム、腎機能指標として尿中 α_1 -MG、及び β_2 -MG、赤血球系指標として赤血

球、ヘモグロビン、血清鉄、フェリチン、総鉄結合能を測定した。質問紙調査により、最近までの健康状態、既往歴、現病歴、カドミウム曝露歴、飲酒、喫煙といった生活習慣、出産歴、授乳歴、月経状態等に関する情報を得た。本研究は京都工場保健会倫理委員会で研究計画が承認された。

3. カドミウム生涯摂取による一般住民における腎機能障害と骨粗鬆症の関連の全国調査 (分担研究者 香山不二雄) :

日本全国にまたがる 5 地区 (対照地域として非汚染地域 1 箇所を含む) に居住する、30 歳以上の農家女性で、各地域 202 名から 596 名、合計 1,407 名を対象とした。調査項目として、血液中カドミウム、鉛、p,p-DDE、ヘキサクロロベンゼン、貧血指標 (血算、ヘモグロビン、血清鉄)、肝機能指標 (GOT、GPT、 γ GTP)、脂質 (総コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセリド)、腎機能指標 (血中 β_2 -ミクログロブリン、尿中 β_2 -ミクログロブリン、 α_1 -ミクログロブリン、尿中クレアチニン)、骨代謝指標 (血中カルシウム、リン、オステオカルシン、骨型 ALP、尿中 NTX、尿中デオキシピリジノリン)、性腺刺激ホルモン (LH)、骨代謝に影響を与える要因 (イソフラボン類) を測定した。また、自記式質問票による栄養調査、及び、各自持参の米と味噌、味噌の塩分濃度測定、カドミウム、鉛濃度を測定した。研究計画は自治医科大学生命倫理委員会で審査され承認を得た。

4. 食品由来カドミウムの体内取り込み動態解明に関するボランティア研究 (分担研究者 大前和幸):

カドミウム曝露量と曝露指標の関係を明らかにすることによりカドミウムの耐容摂取量の設定に資することを目的として、ボランティアを対象とする実験的研究を行った。カドミウム曝露指標として尿中カドミウム排泄量を採用し、上記の「1」、「3」の疫学研究によりその一定の値を曝露限界値と想定できることが明らかになった場合に、次にそれに対応する経口カドミウム摂取量を知る必要がある。カドミウムの経口摂取に関する耐容摂取量としては、数十年にわたり摂取し続け平衡状態に達した状態において、ちょうど曝露限界に相当する尿中カドミウム排泄に到達する量を採用するのが適当である。平衡状態における経口摂取量の限界値 (耐容摂取量) は腸管からの吸収量が尿中及び腸管排泄量の和に等しくなる経口摂取量であり、この値は腸管への排泄量と腸管での吸収率がわかれば計算できる。したがって本研究では女性ボランティア 25 名について、実験的にカドミウムの腸管吸収率を測定した。経口カドミウム摂取量を通常の濃度からゼロに近い低濃度に変化させ、その後通常濃度のカドミウムを含む食品を摂食することについて協力を得て、吸収率を測定する方法を採用した。研究計画は慶應義塾大学医学部倫理委員会において承認を得た。

5-1. 搗精・製粉工程におけるカドミウムの動態解明 (分担研究者 條 照雄)

米、小麦について、市場流通している製品と、その原料玄米、玄麦等を手し、カドミウム濃度を測定した。

5-2. 食品の加工・調理によるカドミウムの動態解明 (分担研究者 安井明美)

米、大豆の加工・調理過程におけるカドミウム濃度の変化を測定した。

D. 結果

1. 日本人一般人口におけるカドミウム曝露と腎機能に関する大規模調査 (分担研究者 池田正之):

全国 10 府県在住の一般成人女性 10,753 名を対象とした本研究では腎機能障害の指標である α_1 -MG-Ucr および β_2 -MG-Ucr の上昇をもたらす最も強い要因は加齢であり、非職業性カドミウム曝露が腎機能障害の割合を増加させる明らかな証拠は得られなかった。各地域の尿中カドミウム濃度は、幾何平均値で $0.76 \mu\text{g/g cr}$ から $3.16 \mu\text{g/g cr}$ の範囲にあった。この結果は既報の研究(Ikeda et al. 2000)と同様の結果であり、日本人一般人口に対してのカドミウムによる腎尿細管への影響は強くみても限界域程度であることを意味していると考えられた。(個別研究 1. 日本人一般人口におけるカドミウムによる腎機能障害に関する大規模調査)

α_1 -MG-Ucr および β_2 -MG-Ucr の上昇と関連するカドミウム-Ucr の関

値は見出されなかった。 α_1 -MG-Ucr、 β_2 -MG-Ucr が尿中元素濃度に依存して増加すること、および、 α_1 -MG-Ucr、 β_2 -MG-Ucr の増加をもたらす尿中元素濃度に閾値が認められなかったことはカドミウムに限られた現象ではなく、カルシウム、マグネシウムおよび亜鉛の諸元素にも共通する所見であった。(個別研究 2. 日本における非汚染地域女性住民の腎尿細管障害に關しての尿中カドミウム値の閾値に關する研究)

なお非職業性のカドミウム曝露源としては、現時点においても米穀由来の摂取が全カドミウム負荷の中で極めて大きい位置を占めていることが再確認された。(個別研究 3. 日本人一般住民に対する最も主要なカドミウム曝露源としての米飯)

2. 鉄欠乏状態とカドミウム負荷との關連についての調査(分担研究者 池田正之):

人体側の要因として鉄欠乏性貧血によるカドミウム毒性の増強が懸念されるが、全国 6 地域に在住する 20 歳から 74 歳までの女性 1,476 名女性集団 (1,476 名) についての調査結果から、現在の一般日本人女性における鉄欠乏状態の程度では、非職業性カドミウム曝露によるカドミウム吸収の上昇、およびそれに伴う腎機能障害の発生は見出されないことが明らかになった。この集団の尿中カドミウム濃度の幾何平均値は $1.07 \mu\text{g/g cr}$ 、範囲は $<DL$ から $6.8 \mu\text{g/g cr}$ であった。(個別研究 4. 鉄欠乏状態とカドミウム負荷との關連についての調査)

3. カドミウム生涯摂取による一般住民における腎機能障害と骨粗鬆症の關連の全国調査(分担研究者 香山不二雄):

全国 5 カ所 (対照地域として非汚染地域 1 カ所を含む) で各地域 202 名から 596 名の主として 30 歳以上の農家女性からなる 1,407 名を対象として調査を行った。その中には現行のカドミウム摂取量の国際基準である耐容週間摂取量 (Provisional Tolerable Weekly Intake : PTWI) を越えると推定される曝露を受けている人が含まれていた。農家女性の持参した自家消費用保有米の白米中カドミウム濃度と自記式栄養調査票から得られた米消費量から求めたカドミウム摂取量などから、個人の総カドミウム経口曝露量を算定し評価した。解析の結果、尿中低分子蛋白濃度は加齢によって増加することが明らかとなり、長期のカドミウム曝露指標である尿中カドミウム排泄量の増加や摂食している米中カドミウム濃度、カドミウム総摂取量により腎機能障害が増悪することは示されなかった。また、この調査集団には、カドミウムの悪影響をより受け易いと考えられている糖尿病や貧血、腎機能異常の既往のある個人なども含まれていたが、このような個人の存在が解析結果に特に影響を及ぼすことはなく、統計学的に有意な変化は証明することができなかった。これまでの一生涯、PTWI に前後するカドミウム経口曝露を受けていた被験者における腎機能異常出現の比率は、年齢調整を行うと対照群と同じで

あることが明らかとなった結果から、現行のカドミウムの PTWI は、腎機能への影響について、まだ安全域を有していると考えられた。(個別研究 5. カドミウム生涯摂取による一般住民における腎機能障害と骨粗鬆症の関連の全国調査)

4. 食品由来カドミウムの体内取り込み動態解明に関するボランティア研究 (分担研究者 大前和幸):

健康で喫煙習慣の無い女性ボランティア 25 名に、通常より大幅に低いカドミウムを含有する飲食材を用いて調理した食品を 12 日間摂食し、カドミウム基礎排泄に可能な限り近づけ、その後通常濃度のカドミウムを含む食品を 1-3 日摂食し、その後さらに低濃度食品に戻す実験に協力を得て、カドミウムの消化管からの吸収率を測定した。その結果、この実験における食品中カドミウムの消化管からの吸収率は約 24% と推定された。(個別研究 6. 食品由来カドミウムの体内取り込み動態解明に関するボランティア研究)

5-1. 搗精・製粉工程におけるカドミウムの動態解明 (分担研究者 條 照雄)

米については、搗精後の製品と原料玄米との間に良好な相関が得られず検討するに至らなかったが、試験的に実施した小型の搗精機による結果では、搗精工程によりカドミウム濃度が低減することが確認された。小麦については、食品用となる 1~3 等粉にう

ち、1、2 等粉においては原料玄米より濃度は低減したが、3 等粉でほぼ同濃度、また主に工業用等となる末粉では原料玄麦より濃度が高いことがわかった。さらに、食品用の小麦粉では高級な製品ほどカドミウム濃度が低減していることがわかった。(個別研究 7. 搗精・製粉工程におけるカドミウムの動態解明)

5-2. 食品の加工・調理によるカドミウムの動態解明 (分担研究者 安井明美)

カドミウムは米の加工、調理における損耗が少なく、精白米の洗米、炊飯過程では約 95% が残存していた。大豆では、原料大豆に含まれるカドミウムのうち、蒸煮大豆に約 90%、豆腐に約 60% が移行していた。大豆の種皮にはカドミウムが集積しており、加工に利用される脱皮大豆にはカドミウムの低減効果が考えられた。(個別研究 8. 食品の加工・調理によるカドミウムの動態解明)

E. 今後の研究報告

平成 14 年度研究報告として、平成 13 年度に研究が実施され現段階で結果の解析が未完了である、骨密度、骨代謝指標、肝機能、脂質代謝等々の測定結果、及び貧血又は糖尿病のある農家女性集団のカドミウム経口摂取における吸収率に関する報告を予定している。

個別研究 1.

日本人一般人口におけるカドミウムによる腎機能障害に関する大規模研究

池田 正之 江崎 高史 塚原 照臣 森口 次郎
(財) 京都工場保健会

A. はじめに

我が国は火山国であることや米食主体の食生活と関連して、特定の環境汚染の認められない地域でも食品経由の長期間にわたるカドミウム曝露により、健康影響を生じる可能性があることと懸念されている。我が国の場合主食である米がカドミウム曝露の主要因であることが確認されている (Watanabe et al. 2000; Shimbo et al. 2001)。ただし近年では米の摂取は減少していて、例えば最近6年間の米の消費量は4.3%減少しており (健康・栄養情報研究会 1995, 2001)、これに伴ない食品からのCd負荷は近年減少している。イタイイタイ病患者に見られたような非職業性の長期間環境曝露による腎尿細管障害の事例などから (International Programme on Chemical safety 1992a and b)、日本の一般人口におけるカドミウム曝露と腎障害に関する疫学的研究については以前よりいくつかの報告が行われている (Ikeda et al. 1995, 2000; Watanabe et al. 1996; Yamanaka et al. 1998; Oo et al. 2000; Suwazono et al. 2000)。しかし、日本の広範な一般地域住民のカドミウム曝露状況および健康障害の把握については現在

までに得られているデータはなお十分ではなく、さらなる調査研究が必要である。そこで日本における非職業性カドミウム曝露と腎機能障害の関連性を確認するため、日本全国における一般女性10,000人以上を対象とした大規模調査を行ない、カドミウム曝露指標および腎尿細管機能指標の収集を行なった。

B. 対象および方法

この研究は、京都工場保健会の倫理委員会において承認された研究プロトコールによって2000年から2001年の間に実施した。対象集団は、通常の食生活により暮らしている特定の重金属汚染のない全国10地点 (北海道、宮城、新潟、神奈川、長野、京都、岡山、高知、福岡、沖縄) 在住の日本人女性10,883名 (1地点あたり約1,000名、ほとんどは35から60歳) である (図1)。各地点に所在する労働衛生機関において健康診断および人間ドックを受診した人の中で、文書により研究目的について十分な情報を提供、さらに必要なときは口頭で説明を補足した後に、同意書に同意の署名が得られた人のみを調査対象とした。

自己記入式問診票により年齢、カド

ミウム・鉛曝露の可能性のある職業歴、喫煙飲酒習慣、既往歴、出産歴および哺育歴を調査した。問診によりカドミウム曝露とは無関係と思われる明らかな腎障害のあることが確認された事例、尿量不足の事例および現在妊娠中または母乳哺育中の事例を削除した。その結果、調査対象者 10,883 名から削除例を除いた有効例として 10,753 名 (21~77 歳、平均 48.2 歳) の尿試料および問診票を得た (表 1)。

対象者から提供された尿試料は回収後直ちに 3 つのプラスチック容器に分けた。1 つ目は酸洗浄により金属漏出を防止した 25ml 容器〔カドミウム (Cd-U) 分析用〕、2 つ目は清潔な 25ml 容器〔クレアチニン、比重、カルシウム (Ca-U)、マグネシウム (Mg-U)、亜鉛 (Zn-U) 分析用〕、3 つ目は 20% 炭酸ナトリウム水溶液 30 μ l を加え使用前に風乾した 10ml 容器〔 α_1 -ミクログロブリン (α_1 -MG-U) および β_2 -ミクログロブリン (β_2 -MG-U) 分析用〕である。この 3 つ目の容器では、 β_2 -MG が尿 pH の影響を受けないように尿分注直後に炭酸ナトリウムが溶けて尿の pH を 7~8 に保つよう工夫してある。3 つの容器に入れた尿サンプルは直ちに凍結保存し、問診票と一緒に京都工場保健会に郵送した (表 2、表 3)。それぞれの検査値はクレアチニン (cr) 補正を行った。

推計学的解析には STAT-VIEW Version 5.0 を使用した。得られたデータは分散分析、多重比較、単回帰・重回帰分析 (ロジスティック回帰分析

を含む)、カイ 2 乗検定により推計学的評価を行った。各変数の分布を正規に近づけるため、 α_1 -MG-Ucr、 β_2 -MG-Ucr ならびに Cd-Ucr については対数 (log) 変換を行なった。年齢、Ca-U、Mg-U、Zn-U は真数のまま解析を行った。

C. 結果

表 4 に地域別 Cd-Ucr ならびに α_1 -MG-Ucr、 β_2 -MG-Ucr の分布を、表 5 に Ca-Ucr、Mg-Ucr ならびに Zn-Ucr の分布を示す。Cd-Ucr の幾何平均値は、全例平均で 1.3 μ g/g cr であったが、地域により平均値は異なる [0.8 (第 10 地域) ~ 3.2 μ g/g cr (第 3 地域)] (表 4)。

logCd-Ucr と log α_1 -MG-Ucr および log β_2 -MG-Ucr との間の単相関を表 6 に、また年齢、log α_1 -MG-Ucr、log β_2 -MG-Ucr および logCd-Ucr、Ca-Ucr、Mg-Ucr、Zn-Ucr の間の相関行列を表 7 に示す。全年齢において log α_1 -MG-Ucr および log β_2 -MG-Ucr (各々 $r=0.272$ 、 $r=0.202$) は logCd-Ucr と有意な相関を示したが、同時に年齢とも相関していた (各々 $r=0.280$ 、 $r=0.213$) (表 7)。年齢は logCd-Ucr と最も高い相関を示した ($r=0.461$)。しかし年令幅を狭め 41-50 歳群あるいは 51-60 歳群で見ると、log α_1 -MG-Ucr および log β_2 -MG-Ucr は logCd-Ucr と有意な相関を示さなかった。

α_1 -MG-Ucr および β_2 -MG-Ucr に影響を与える変数を確認するため、年齢、logCd-Ucr、Ca-Ucr、Mg-Ucr お

よび Zn-Ucr の 5 項目を独立変数として、また $\log \alpha_1$ -MG-Ucr あるいは $\log \beta_2$ -MG-Ucr を従属変数として重回帰分析 (以下 MRA) を行った (表 8)。全年齢群を用いて $\log \alpha_1$ -MG-Ucr を従属変数として MRA を行ったところ、年齢が 5 項目の中で最も強く影響することがわかった。次いで $\log \text{Cd-Ucr}$ が強い影響を示した。しかし全項目の影響を合わせても全変動の 8% しか説明し得なかった。41-50 歳群ならびに 51-60 歳群について MRA 解析を行ったところ、年齢の影響は減少したが、 $\log \text{Cd-Ucr}$ の影響力もまた同様に減少した。年齢の影響を抑制すると、併用した 5 項目は全体の変動のわずか 3% しか説明できなかった。

$\log \beta_2$ -MG-Ucr を従属変数として用いると (表 8)、全年齢群で行った MRA では再び年齢 (PPC=0.213) が $\log \text{Cd-Ucr}$ (PPC=0.202) より大きい影響を示したが、5 項目を併用した場合の影響は全体の変動の 8% 以下でしか説明できなかった。年齢の影響を少なくするために 41-50 歳群ならびに 51-60 歳群で行った解析では、 $\log \text{Cd-Ucr}$ の偏相関係数は全年齢群での 0.202 から 41-50 歳群、51-60 歳群の 0.168 か 0.183 まで減少した。41-50 歳群または 51-60 歳群では Ca-Ucr は 3 群では最も影響が大きかったが、その原因はなお明らかでない。

ロジスティック回帰分析 (以下 LRA) を行うにあたり、 β_2 -MG-Ucr の分析には $400 \mu\text{g/g cr}$ と $1,000 \mu\text{g/g cr}$ の 2 つのカットオフ値を選択した。低カットオフ値は Yamanaka et

al. (1998)、高カットオフ値は Kido and Nogawa (1993)、および Arisawa et al. (2001) からそれぞれ引用した。 α_1 -MG-Ucr に対するカットオフ値は文献には提案されていない。しかし、本研究では $\log \beta_2$ -MG-Ucr と $\log \alpha_1$ -MG-Ucr が相関していることが明らかになっており (相関係数 0.420~0.463; 表 7)、回帰直線 $Y = -0.709 + 0.508X$ [ただし X は $\log \beta_2$ -MG-Ucr ($\mu\text{g/g cr}$)、Y は $\log \alpha_1$ -MG-Ucr (mg/g cr)] が得られた。この式から β_2 -MG-Ucr のカットオフ値 400 および $1,000 \mu\text{g/g cr}$ に対して α_1 -MG-Ucr として 5.00 および 8.19mg/g cr が得られた。これらの値は、以前の研究の値 4.9 および 8.4mg/g cr (Ikeda et al. 2000) とかなり近い。従って [A] 5.00 および [B] 8.19mg/g cr を α_1 -MG-Ucr に対する 2 つのカットオフ値とし、[C] 400 および [D] $1,000 \mu\text{g/g cr}$ を β_2 -MG-Ucr のカットオフ値として LRA を行った。計算の結果を表 9、表 10 に示す。これらの表からも明らかのように分析を全年齢群で行った場合、 α_1 -MG-Ucr または β_2 -MG-Ucr が A、B また C のカットオフ値より高いか否かを決定するのに年齢が有意な影響要因になるが、D ではこのようなことはなかった。全年齢群においては、Cd-Ucr ($\log \text{Cd-Ucr}$ として) は全てのカットオフ値で有意に影響していた。しかし 41-50 歳群および 51-60 歳群について解析したところ、 α_1 -MG-Ucr、 β_2 -MG-Ucr の高カットオフ値を用いた場合では 51-60 歳群の B 以外は有意

でなくなったが、低カットオフ値を用いると 41-50 歳群と 51-60 歳群の A、51-60 歳群の C の場合に有意であった。

尿中の他の元素について見ると、年齢群にかかわりなく Zn-Ucr が α_1 -MG-Ucr に影響を与えたことは興味深い (表 9、表 10)。Zn-Ucr は A および B のいずれのカットオフ値においても全年齢群で α_1 -MG-Ucr に影響を与えるものの、オッズ比を見ると全てわずかに 1 を超えている程度であった。それに加え Ca-Ucr も年齢の選択に関係なく α_1 -MG-Ucr、 β_2 -MG-Ucr の両者において影響を与える傾向にあったが、オッズ比はわずかに増加したにすぎなかった。

対象者は 51-60 歳群が最も多かったが、Cd-U が定量下限 (DL: $0.5 \mu\text{gCd/l}$ 尿) 以下である例は 41-50 歳群に最も多かった。そこで、41-50 歳の対象者について年齢および DL 以下を示す Cd-U によって分類し、Cd-Ucr が最も高い対象者から年齢を対応させて同人数選択した。この結果 484 対の女性が抽出された。同様に 51-60 歳の対象者も年齢を対応させて抽出を行い、152 対の女性を得た。41-50 歳群、51-60 歳群の両者とも、Cd-U 低値群よりも Cd-U 高値群の方が α_1 -MG-Ucr および β_2 -MG-Ucr のいずれも有意に高かった (表 11)。しかしカットオフ値を超える (α_1 -MG、 β_2 -MG) 事例の割合を比較してみたところ (表 12)、カットオフ値を越える $\log \alpha_1$ -MG-Ucr と $\log \beta_2$ -MG-Ucr を示す事例は α_1 -MG-Ucr のカットオフ値 5.00mg/gcr を採用した場合を除い

て有意には多くなかった。

D. 考察

本研究では Cd-Ucr を全曝露経路を総括した指標として使用している。因みに一般人口において Cd 汚染大気からの曝露は極めて少なく主要経路は食事による経口曝露であることが知られている (Ikeda et al. 2000)。それに加え Ca、Mg、および Zn の 3 つの栄養元素を Cd と共に測定した。Ca と Zn の代謝に対して Cd は相互に作用し (Goyer 1995、1997)、さらに Ca と Mg は少なくとも大量投与の条件下では代謝において互いに影響しあう (Standing Committee 1997) ことが知られている。

本研究では腎機能障害の指標として α_1 -MG-U と β_2 -MG-U を使用し (International Programme on Chemical Safety 1992a and b)、レチノール結合蛋白 (RBP) は使用していない。尿中 RBP は、Cd 高濃度曝露時には増加するが、低濃度 Cd 曝露後の腎尿細管障害を見つけるためには α_1 -MG-U と β_2 -MG-U ほどは鋭敏ではない (Ikeda et al. 2000)。研究対象を中年女性に限定したのは、他の集団と比較し Cd の毒性に対し影響を受けやすいと経験上考えられている (International Programme on Chemical Safety 1992a and b) ためである。

本研究での全年齢群を対象にした解析によれば、 $\log \alpha_1$ -MG-Ucr と $\log \beta_2$ -MG-Ucr は $\log \text{Cd-Ucr}$ と関連性 (それぞれ $r=0.272$ と 0.202) を示し

たが、同時に年齢とも密接に関連していた（それぞれ $r=0.280$ と 0.213 ; 表 7）。しかし、同じ解析において 41-50 歳群あるいは 51-60 歳群で見ると、 $\log \alpha_1\text{-MG-Ucr}$ 、 $\log \beta_2\text{-MG-Ucr}$ と $\log \text{Cd-Ucr}$ は有意な相関は示さなかった（表 7）。さらに重回帰分析、ロジスティック回帰分析では、Cd-U が $\alpha_1\text{-MG-U}$ と $\beta_2\text{-MG-U}$ に与える影響を評価するに際して、年齢が攪乱要因であることが明らかになり、41-50 歳群、51-60 歳群と年齢幅を小さくすると $\log \text{Cd-Ucr}$ と $\log \alpha_1\text{-MG-Ucr}$ 、 $\log \beta_2\text{-MG-Ucr}$ の相関は無くなるか弱くなった。（表 8、9、10）。Cd-U 低値群と高値群の比較では、Cd-U 低値群よりも Cd-U 高値群の方が $\alpha_1\text{-MG-Ucr}$ および $\beta_2\text{-MG-Ucr}$ のいずれも有意に高かったが、カットオフ値を超える対照者の割合を比較してみると $\alpha_1\text{-MG-Ucr}$ のカットオフ値 5.00mg を採用した場合を除いて有意には多くなかった（表 11、12）。

従って全体として評価すると、日本人一般成人女性を対象とした本研究では非職業性 Cd 曝露が腎機能障害の割合を増加させる明らかな証拠は得られなかった。この結果は我々の過去の研究 (Ikeda et al. 2000) と同様の結果であり、現在問題になっている日本人一般人口に対しての Cd による腎尿細管障害の影響は強くみても限界域程度であることを意味している。もちろん公衆衛生の観点からは、一般人口のカドミウムによる環境曝露の程度を低下させるよう努力することは明らかに望ましいことである。

イタイタイ病に関しては、患者の Cd-Ucr の平均値は $20\text{-}30 \mu\text{g/g cr}$ (Nogawa and Kido 1993) と報告されている。また住民に腎尿細管障害を引き起こす地域の Cd-Ucr は約 $6\text{-}10 \mu\text{g/g cr}$ であると要約されている (Watanabe et al. 2000)。それに対し、今回の調査において全対象においての GM は $1.3 \mu\text{g/g cr}$ 、最も曝露が大きい新潟地区での Cd-Ucr は、GM で $3.2 \mu\text{g/g cr}$ であった（表 5）。事実、近年の食事による Cd 負荷は減ってきており、1977-1981 年に比べ 1991-1997 年の負荷は 32%減少している (Watanabe et al. 2000)。

最近 Yamaoka et al. (1998) は日本の千葉県房総半島の Cd 汚染が知られていない地域において 558 人の男性、743 人の腎尿細管障害指標を調査した。重回帰分析、ロジスティック回帰分析の両者において Cd 曝露指標として Cd-U は $\beta_2\text{-MG-U}$ 、NAG と明らかな関連を示した。この関連は、男性、女性それぞれに、また両者を併せても認められた。また Oo et al. (2000) は、同様の研究を 2 つの Cd 非汚染地域である能登半島で 1510 人 (男性 568 人、女性 942 人) の住民で行い、同様の結果を得ている。

引き続き Suwazono et al. (2000) は Yamaoka et al. (1998) と Oo et al. (2000) の研究対象を併せて (合計 2800 人以上) 推計学的解析を行った。重回帰分析により尿中・血中 Cd と 2 つの腎機能機能である $\beta_2\text{-MG-U}$ と NAG の間の明らかな量-反応関係を見出し、同様の結果はロジスティック

ク回帰分析においても認められた。

Suwazono et al. (2000) [Yamaoka et al. (1998) と Oo et al. (2000) を代表するものとして] の研究と本研究では結果は必ずしも一致していない。女性人口だけを比較すると Cd-Ucr の幾何平均値は、Suwazono et al. (2000) の調査での $2.4 \mu\text{g/g cr}$ に対して本研究は $1.3 \mu\text{g/g cr}$ であり (表 5)、前者の方が後者より曝露レベルが高い可能性を示唆している。実際、Oo et al. (2000) の研究の場合 2 つの地域では $3.9 \mu\text{g/g cr}$ と $2.8 \mu\text{g/g cr}$ であったが、Yamaoka et al. (1998) では $1.3 \mu\text{g/g cr}$ であった。これらの研究で、すべてに共通して用いられた腎尿細管機能指標は $\beta_2\text{-MG-Ucr}$ であるが、その幾何平均値 (幾何標準偏差) は Suwazono et al. (2000) では $148 \mu\text{g/g cr}$ (2.7) であり、本研究では $115 \mu\text{g/g cr}$ (1.8) であった (表 5)。

研究デザイン上の違い、すなわち 2 つの県、3 地域における 1,648 人の女性 (Suwazono et al. 2000) と日本全国の 10 県における 10,753 人 (本研究; 表 1) という違いに加え、注意すべき今一つの点は研究対象人口の年齢層である。Suwazono et al. (2000) が研究した女性の年齢層は 50 歳から 99 歳にまで及びんでいる (60-69 歳の対象は 43%)。本研究の女性人口は相対的に若く、41-60 歳が 77% を占めた (表 1)。MRA では全年齢群を解析した結果と比べると、41-50 歳群、51-60 歳群を選択して解析した場合、 $\log \alpha_1\text{-MG-Ucr}$ 、 $\log \beta_2\text{-MG-Ucr}$ の決定要因

としての $\log \text{Cd-Ucr}$ の影響力は弱まった (表 8)。

Cd 曝露によって引き起こされる $\alpha_1\text{-MG-Ucr}$ と $\beta_2\text{-MG-Ucr}$ の変化については推計学的有意性とは別に、中毒学的意義を考察することも重要であろう。本研究 (表 6) により確立された $\alpha_1\text{-MG-Ucr}$ と $\beta_2\text{-MG-Ucr}$ の方程式は以下のとおりである。

$$\begin{aligned} \log \alpha_1\text{-MG-Ucr} (\text{mg/g cr}) \\ &= 0.38 + 0.26 \log \text{Cd-Ucr} (\mu\text{g g cr}) \\ \log \beta_2\text{-MG-Ucr} (\mu\text{g/g cr}) \\ &= 2.08 + 0.17 \text{Cd-Ucr} (\mu\text{g g cr}) \end{aligned}$$

両者の方程式に地域ごとの最小・最大の Cd-Ucr の幾何平均値 (第 10 地域の $0.76 \mu\text{g g cr}$ と第 3 地域の $3.16 \mu\text{g g cr}$) を入れて計算すると、それぞれ $\alpha_1\text{-MG-Ucr}$ は 2.23、3.23 mg/g cr、 $\beta_2\text{-MG-Ucr}$ は 105、132 $\mu\text{g/g cr}$ となる。この濃度増加分が中毒学的に如何なる意味を持つのかの評価は今後の課題として残されている。

最近 Jaerup et al. (2000) は、 $\beta_2\text{-MG-U}$ の増加を引き起こす Cd-U の閾値を見つけるための興味ある推計学的分析結果を報告した。本研究グループもこの課題に興味を持っている。この解析結果はもう一つの報告に記載する (Ezaki et al. 2002)。

引用文献

- Arisawa K, Nakano A, saito H, Liu X-J, Yokoo M, Soda M, Koba T, Takahashi T, Kinoshita K (2001) Mortality and cancer incidence among population previously exposed to environmental cadmium. *Int Arch Occup Environ Health* 74: 255-262
- Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H, Honda S, Ikeda M (2002) The absence of the threshold for Cd-dose dependent increases in α_1 - and β_2 -microglobulin levels in urine of over 10,000 adult women in general Japanese population. 投稿中
- Goyer RA (1995) Nutrition and metal toxicity. *Am J Clin Nutr* 61 (3 Suppl): 646S-650S
- Goyer RA (1997) Toxic and essential metal interactions. *Annu Rev Nutr* 17: 37-50
- Ikeda M, Moon C-S, Zhang Z-W, Iguchi H, Watanabe T, Iwami O, Imai Y, Shimbo S (1995) Urinary α_1 -microglobulin, β_2 -microglobulin and retinal-binding protein levels in general populations in Japan with reference to cadmium in urine, blood, and 24-hour food duplicates. *Environ Res* 70: 35-46
- Ikeda M, Zhang Z-W, Moon C-S, Shimbo S, Watanabe T, Nakatsuka H, Matsuda-Inoguchi N, Higashikawa K (2000) Possible effects of environmental cadmium exposure on kidney function in the Japanese general population. *Int Arch Occup Environ Health* 73: 15-25

International Programme on Chemical Safety (1992a) Environmental Health Criteria 134 Cadmium. World Health Organization, Geneva.

International Programme on Chemical Safety (1992b) Environmental Health Criteria 135 Cadmium – environmental aspects. World Health Organization, Geneva.

Jaerup L, Hellstroem L, Alfven T, Carlsson AM, Grubb A, Persson B, Pettersson C, Spang G, Schuetz A, Elinder C-G (2000) Low level exposure to cadmium and early kidney damage; the OSCAR study. *Occup Environ Med* 57: 668-672

健康・栄養情報研究会 (1995) 国民栄養の現状：平成5年国民栄養調査. 第一出版、東京。

健康・栄養情報研究会 (2001) 国民栄養の現状：平成11年国民栄養調査. 第一出版、東京。

Kido T, Nogawa K (1993) Dose-response relationship between total cadmium intake and β_2 -microglobulinuria using logistic regression analysis. *Toxicol Lett* 69: 113-120

Nogawa K, Kido T (1993) Biological monitoring of cadmium exposure in itai-itai disease epidemiology. *Int Arch Occup Environ Health* 63: S43-S46

Oo YK, Kobayashi E, Nogawa K, Okubo Y, Suwazono Y, Kido T, Nakagawa H (2000) Renal effects of cadmium intake of a Japanese general population in two areas unpolluted by cadmium. *Arch Environ Health* 55: 98-103.

Shimbo S, Zhang Z-W, Watanabe T, Nakatsuka H, Matsuda-Inoguchi N,

Higashikawa K, Ikeda M (2001) Cadmium and lead contents in rice and other cereal products in Japan in 1998-2000. *Sci Total Environ* 281: 165-175

Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes (1997) Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. National Academy Press, Washington, D.C. p. 194.

Suwazono Y, Kobayashi E, Okubo Y, Nogawa K, Kido T, Nakagawa H (2000) Renal effects of cadmium exposure in cadmium nonpolluted areas in Japan. *Environ Res Section A* 84: 44-55

Watanabe T, Nakatsuka H, Shimbo S, Iwami O, Imai Y, Moon C-S, Zhang Z-W, Iguchi H, Ikeda M, (1996) Reduced cadmium and lead burden in Japan in the past 10years. *Int Arch Occup Environ Health* 68:305-314.

Watanabe T, Zhang Z-W, Moon C-S, Shimbo S, Nakatsuka H, Matsuda-Inoguchi N, Higashikawa K, Ikeda M, (2000) Cadmium exposure of women in general populations in Japan during 1991-1997 compared with 1977-1981. *Int Arch Occup Environ Health* 73: 26-34.

Yamanaka O, Kobayashi E, Nogawa K, Suwazono Y, Sakurada I, Kido T (1998) Association between renal effects and cadmium exposure in cadmium-nonpolluted area in Japan. *Environ Res A* 77: 1-8

表 1 尿検体収集地域

地域 番号	機関	総数	有効数 ^a
1	(財) 北海道労働保健管理協会	932	927
2	(財) 宮城県労働衛生医学協会	1,043	1,042
3	(社) 新潟県労働衛生医学協会	1,032	1,028
4	(財) 神奈川県予防医学協会	1,000	994
5	(財) 中部公衆医学研究所 と (財) 京都工場保健会	1,327	1,323
6	(財) 京都工場保健会	1,301	1,213 ^b
7	(財) 中国労働衛生協会	1,141	1,131
8	(財) 高知県総合保健協会	1,105	1,104
9	(財) 西日本産業衛生会	1,002	998
10	(財) 沖縄県総合保健協会	1,000	993
合計		10,883	10,753

^a 腎障害等の既往歴および現症歴のある人などを除外

^b 質問票回答不備などによる減少

表 2 尿分析手法

分析項目	方法	機種	様式	製作全託	定量下限
カドミウム (Cd)	無炎原子吸光	ゼーマン原子吸光	Z-5710	日立	0.5 μ g/l
α_1 -ミクログロブリン(α_1 -MG)	RIA	50 Well Gamma System	ARC-950	アロカ	0.6 mg/l
β_2 -ミクログロブリン(β_2 -MG)	RIA	50 Well Gamma System	ARC-950	アロカ	1.0 μ g/l
カルシウム (Ca)	OCPC	オートアナライザー	7600	日立	3 mg/l
マグネシウム (Mg)	キシリジブルルー	オートアナライザー	7600	日立	3 mg/l
亜鉛 (Zn)	有炎原子吸光	原子吸光	AA-220	バリアン	0.05 mg/l
クレアチニン(cr)	アルカリーピクリン酸	オートアナライザー	7600	日立	3 mg/l
比重		屈折計		アタゴ	0.001

表 3 外部精度管理

分析対象	機関	年
カドミウム (Cd)	German Society of Occupational Medicine and Environmental Medicine (occupational and environmental levels)	2000 (1月)
カルシウム (Ca)	日本医師会	2000
亜鉛 (Zn)	College of American Pathologists (Product Code R)	2001
クレアチニン	日本医師会	2000