

ットにカドミウムを投与するとラット小腸内の鉄含有量を低下させることが個体レベルでの実験 (Sugawara and Sugawara, 1991) および摘出臓器実験 (Iturri and Nunez, 1998) によって明らかにされている。ただしカドミウムによる鉄吸収の抑制は飼料中の鉄含有量が低値か正常値の場合のみに観察された (Crowe and Morgan, 1997)。Klapcinska et al. (2002) らはカドミウムの酢酸塩を加えた水 (50mgCd/l) を 12 週間ラットに飲み水として与えたところ、末梢血におけるヘモグロビンおよび赤血球が減少したことを報告している。Hiratsuka et al. (1996) による動物実験では卵巣摘出をしたラットに塩化カドミウムを 0.5mg/kg/day を週に 5 日、合計 50 週にわたって静脈内投与したところ、血清鉄とフェリチンが減少し、貧血が見られたが、これらの変化は尿量、尿中 NAG、LDH 活性の増加を伴っており、貧血の原因として腎機能障害が関連している可能性が考えられた。

人間では、食事によるカドミウム吸収は、血清フェリチンが正常群よりも低値群において高いことが報告されている (Flanagan et al., 1978)。本研究では、貧血群あるいは鉄欠乏群における Cd-Ucr は、フェリチンが両グループとも対照群と比べて明らかに低くても上昇せず、上記 (Flanagan et al., 1978) とは異なる結果を得た (表 4、5)。また、貧血群において Cd-Ucr の上昇が見られなかったこと (表 5) から調査対象とした症例の鉄欠乏状態の程度がカドミウム吸収を上昇させるほど著しくはなかったと考えら

れる。さらに、3つのグループにおいて Cd-Ucr に変化がなかったことは、本研究におけるカドミウム曝露レベルは鉄不足をもたらすほど大きくはなかったことを示している。実際、動物実験ではラットにおけるカドミウムと鉄代謝の相互作用は量に依存しており (Chmielnicka and Sowa, 1996)、カドミウム含有量が 50 ないし 100  $\mu$ g/ml の飲み水を投与すると肝臓における鉄の濃度は減少したが (推定 4.5 -9mg/kg)、それ以下の濃度の水を飲ませても減少は見られなかった。

#### E. 結論

本研究では、貧血群および鉄欠乏群では対照群に比して血清鉄の低下、TIBC の上昇が見られた。ただし赤血球の減少は著しくはなかった。貧血群および鉄欠乏群の Cd-Ucr は対照群と比べて高くなく、また尿細管障害の指標である  $\alpha_1$ -MG-Ucr、 $\beta_2$ -MG-Ucr についても上昇は見られなかった。年齢、地域を対応させた解析でも、貧血群および鉄欠乏群のいずれにおいても貧血および鉄欠乏によって Cd-Ucr、 $\alpha_1$ -MG-Ucr、 $\beta_2$ -MG-Ucr は上昇しなかった。

現在の一般日本人女性における鉄欠乏状態の程度で、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ないと言える。ただし重度の貧血症例については、この結論が適用できるとは限らない。

引用文献

- Chmielnicka, J., Sowa, B. (1996) Cadmium interaction with essential metals (Zn, Cu, Fe), metabolism metallothionein, and ceruloplasmin in pregnant rats and fetuses. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **35**, 277-281.
- Crowe, A., Morgan, E.H. (1997) Effect of dietary cadmium on iron metabolism in growing rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **145**, 136-146.
- Ezaki, T., Tsukahara, T., Moriguchi, J., Furuki, K., Fukui, Y., Ukai, H., Okamoto, S., Sakurai, H., Honda, S., Ikeda, M. (2002) No clear-cut evidence for cadmium-induced renal tubular dysfunction among over 10,000 adult women in general Japanese population: a nation-wide large-scale survey. 投稿中
- Flanagan, P.R., McLellan, J.S., Haist, J., Cherian, M.G., Chamberlain, M.J., Valberg, L.S. (1978) Increased dietary cadmium absorption in mice and human subjects with iron deficiency. *Gastroenterology*, **74**, 841-846.
- Goyer, R.A. (1995) Nutrition and metal toxicity. *Am. J. Clin. Nutr.*, **61** (3 Suppl), 646S-650S.
- Goyer, R.A. (1997) Toxic and essential metal interactions. *Annu. Rev. Nutr.*, **17**, 37-50.
- Hiratsuka, H., Katsuta, O., Toyota, N., Tsuchitani, M., Umemura, T., Marumo, F. (1996) Chronic cadmium exposure-induced renal anemia in ovariectomized rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **137**, 228-236.
- Ikeda, M., Zhan, Z.-W., Higashikawa, K., Watanabe, T., Shimbo, S., Moon, C.-S., Nakatsuka, H., Matsuda-Inoguchi, N. (1999) Background

- exposure of general women populations in Japan to cadmium in the environment and possible health effects. *Toxicol. Lett.*, **108**, 161-166.
- Ikeda, M., Zhang, Z.-W., Shimbo, S., Watanabe, T., Nakatsuka, H., Moon, C.-S., Matsuda-Inoguchi, N., Higashikawa, K. (2000) Exposure of women in general populations to lead via food and air in east and southeast Asia. *Am. J. Ind. Med.*, **38**, 271-280.
- Iturri, S., Nunez, M.T. (1998) Effect of copper, cadmium, mercury, manganese and lead on Fe<sup>2+</sup> and Fe<sup>3+</sup> absorption in perused mouse intestine. *Digestion*, **59**, 671-675.
- Jackson, S (1966) Creatinine in urine as an index of urinary excretion rate. *Health Phys.*, **12**, 843-850.
- Klapińska, B., Poprzecki, S., Dolezych, B., Kimsa, E. (2000) Cadmium-induced changes in hematology and 2,3-DPG levels in rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **64**, 93-99.
- Ohta, H., Cherian, M.G. (1995) The influence of nutritional deficiencies on gastrointestinal uptake of cadmium and cadmium-metallothionein in rats. *Toxicology*, **97**, 71-80.
- Schaefer, S.G., Schwegler, U., Schuemann, K. (1990) Retention of cadmium in cadmium-naïve normal and iron-deficient rats as well as in cadmium-induced iron-deficient animals. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **20**, 71-81.
- Shimbo, S., Imai, Y., Tominaga, N., Goto, T., Yokota, M., Inoguchi, N., Ikeda, Y., Watanabe, T., Moon, C.-S., Ikeda, M. (1996) Insufficient calcium and iron intakes among general female population in Japan, with special

- reference to inter-regional differences. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 10, 133-138.
- 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.
- Schuemann, K., Friebel, P., Schmolke, G., Elsenhans, B. (1996) State of iron repletion and cadmium tissue accumulation as a function of growth in young rats after oral cadmium exposure. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 31, 483-487
- Shakula, A., Agarwal, K.N., Shukla, G.S. (1990) Effect of latent iron deficiency on the levels of iron, calcium, zinc, copper, manganese, cadmium and lead in liver, kidney and spleen of growing rats. *Experientia*, 46, 751-752.
- Sugawara, N., Sugawara, C. (1991) Interactions of cadmium compounds with endogenous iron in the intestinal tract. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 46, 263-270.
- Tandon, S.K., Khandelwal, S., Jain, V.K., Matthur, N. (1994) Influence of dietary iron deficiency on nickel, lead and cadmium intoxication. *Sci. Total Environ.*, 148, 167-173.
- Watanabe, T., Koizumi, A., Fujita, H., Kumai, M., Ikeda, M. (1983) Cadmium levels in the blood of inhabitants in nonpolluted areas in Japan with special references to aging and smoking. *Environ. Res.*, 31, 472-483.

- Watanabe, T., Ishihara, N., Miyasaka, M., Koizumi, A., Fujita, H., Ikeda, M.  
(1986) Hemoglobin levels among Japanese farmers : With special  
reference to climate and work intensity. *Human Biol.*, 58, 197-208
- 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 10 years. *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.
- Zhang, Z.-W., Shimbo, S., Miyake, K., Watanabe, T., Nakatsuka, H.,  
Matsuda-Inoguchi, N., Moon, C.-S., Higashikawa, K., Ikeda, M.(1999)  
Estimates of mineral intakes using food composition tables vs measures  
by inductively-coupled plasma mass spectrometry: Part 1. calcium,  
phosphorus and iron. *Eur. J. Clin. Nutr.* 53, 226-232.

表 1 血液尿検体収集地区

地区 府県	都市	担当機関	検体数
宮城	仙台	(財) 宮城県労働衛生医学協会	118
新潟	新潟	(社) 新潟県労働衛生医学協会	205
神奈川	横浜	(財) 神奈川県予防医学協会	98
京都	京都	(財) 京都工場保健会	775
福岡	北九州	(財) 西日本産業衛生会	44
沖縄	那覇	(財) 沖縄県総合保健協会	236
計			1,476

表 2 血液および尿の分析

検体	分析対象	方法	機器	製造会社	定量下限
血清	鉄(Fe)	ニトロソ PSAP	オートアナライザー	日立	5 $\mu$ g/100 ml
	フェリチン	RPHA	キット	ダイア イアトロン	25 ng/ml
尿	TIBC <sup>a</sup>	ニトロソ PSAP	オートアナライザー	日立	30 $\mu$ g/100 ml
	カドミウム (Cd)	無炎原子極光	ゼーマン	日立	0.5 $\mu$ g/l
	$\alpha_1$ -ミクログロブリン ( $\alpha_1$ -MG)	RIA	50 Well Gamma System	アロカ	0.6 mg/l
	$\beta_2$ -ミクログロブリン ( $\beta_2$ -MG)	RIA	50 Well Gamma System	アロカ	1.0 $\mu$ g/l
	クレアチニン(cr)	アルカリペピクリン酸	オートアナライザー	日立	3 mg/l

<sup>a</sup> TIBC: 総鉄結合能

表 3 外部精度管理

検体	対象	機関	年
血液	赤血球数	日本医師会	2000
	ヘモグロビン	日本医師会	2000
血清	鉄 (Fe)	日本医師会	2000
尿	カドミウム (Cd)	German Society of Occupational Medicine and Environmental Medicine	2000 (1月)
	クレアチニン(cr)	日本医師会	2000



表 4 貧血群、鉄欠乏群と対照群の比較

項目	群																		
	全被験者 (1,476名)				貧血群 (39名)				鉄欠乏群 (577名)				対照群 (860名)						
	平均 <sup>a</sup>	標準偏差 <sup>a</sup>	最小値	最大値	平均 <sup>a</sup>	P <sup>b</sup>	標準偏差 <sup>a</sup>	最小値	最大値	平均 <sup>a</sup>	P <sup>c</sup>	標準偏差 <sup>a</sup>	最小値	最大値	平均 <sup>a</sup>	標準偏差 <sup>a</sup>	最小値	最大値	
単位																			
年齢	44.2	10.2	20	74	44.2 ↓ ↓ ↓		5.4	29	54	40.8 ↓ ↓		8.7	20	69	46.4	10.6	21	74	
血液・血清																			
フェリチン	29.6	28.5	<25 <sup>c</sup>	400	<25					<25					41.9	32.1	25	400	
鉄	95.3	42.3	9	344	18.2 ↓ ↓ ↓ ↓ ↓		9.4	9	60	85.7 ↓ ↓		44.2	11	239	105.2	36.5	14	344	
TIBC	352.7	51.7	33	586	430.4 ↑ ↑ ↑ ↑		38.7	325	510	381.2 ↑ ↑		49.8	255	586	330.0	39.1	33	480	
ヘモグロビン	13.0	1.4	6.6	38.3	8.8 ↓ ↓ ↓ ↓ ↓		0.8	6.6	9.9	12.7 ↓ ↓		1.5	10.0	38.3	13.4	0.8	11.0	15.9	
赤血球数	431.4	31.4	141	586	407.8 ↓ ↓ ↓ ↓ ↓		34.4	350	484	429.9 ↓		32.4	141	525	433.4	30.0	314	586	
尿 (クレアチニン補正)																			
Cd	1.07	2.00	<DL	6.8	1.07 NS ↑		2.00	<DL	5.4	1.01 ↓ ↓		1.92	<DL	5.3	1.10	2.06	<DL	6.8	
α <sub>1</sub> -MG	2.44	2.04	<DL	18.6	2.44 NS ns		2.04	<DL	7.2	2.23 ↓ ↓		1.97	<DL	17.3	2.59	2.07	<DL	18.6	
β <sub>2</sub> -MG	112.5	1.84	1.9	963	112.5 NS ns		1.84	39.3	392.9	107.6 NS		1.75	1.9	777.4	114.8	1.91	2.6	963.3	

<sup>a</sup> 血液・血清については算術平均と算術標準偏差、尿については幾何平均と幾何標準偏差

<sup>b</sup> 鉄欠乏群(大きい矢印)、対照群(小さい矢印)との比較(矢印2ヶはP ≤ 0.01、1ヶはP < 0.05)。矢印の方向は上昇・低下を示す。

<sup>c</sup> 対照群との比較。矢印についてはbと同じ。

表5 貧血群と対を作った対照群、および鉄欠乏群を作った対照群との比較

項目	貧血群と対照群の比較						鉄欠乏群と対照群の比較													
	貧血群 (35名)			対になった対照群 (35名)			鉄欠乏群 (389名)			対になった対照群 (389名)										
	平均 <sup>a</sup>	P <sup>b</sup>	標準偏差 <sup>a</sup>	最小値	最大値	対になった対照群 (35名) フェリチン $\geq$ 25 ng/ml; ヘモグロビン $\geq$ 10 g/100 ml	平均 <sup>a</sup>	P <sup>b</sup>	標準偏差 <sup>a</sup>	最小値	最大値	対になった対照群 (389名) フェリチン $\geq$ 25 ng/ml; ヘモグロビン $\geq$ 10 g/100 ml								
年齢	44.6	NS	5.5	29	54	44.6	5.5	5.5	29	54	41.6	NS	9.1	22	69	41.6	9.1	22	69	
血液・血清																				
フェリチン	<25					32.1	15.5	25	100			<25				37.8	34.5	25	400	
鉄	17.9	$\downarrow\downarrow$	9.4	9	60	95.3	30.3	29	167			81.8	$\downarrow\downarrow$	44.2	11	239	37.9	14	309	
TIBC	428.9	$\uparrow\uparrow$	39.9	325	510	336.2	33.7	264	407			381.6	$\uparrow\uparrow$	49.7	255	537	331.6	229	480	
ヘモグロビン	8.8	$\downarrow\downarrow$	0.8	6.6	9.9	12.4	0.7	11.2	14.3			12.4	$\downarrow\downarrow$	1.1	10.0	15.2	13.1	0.8	11.0	15.9
赤血球数	408.6	NS	35.5	350	484	405.9	28.1	362	470			426.9	NS	34.4	141	525	424.8	31.3	314	586
尿 (クレアチニン補正)																				
Cd	1.32	NS	1.77	<DL	5.4	1.13	1.92	<DL	4.3			1.03	$\uparrow$	1.95	<DL	5.3	0.95	2.02	<DL	6.8
$\alpha_1$ -MG	2.36	NS	2.08	<DL	7.2	2.36	1.66	0.8	8.7			2.28	NS	2.01	<DL	17.3	2.25	2.03	0.1	16.7
$\beta_2$ -MG	127.4	NS	1.62	39	393	104.2	1.84	19	231			101.2	NS	2.06	<DL	485	108.6	1.85	5.6	963.3

<sup>a</sup> 血液・血清については算術平均と算術標準偏差、尿については幾何平均と幾何標準偏差

<sup>b</sup> 対になった対照群との比較 (矢印 $\downarrow$ はP  $\leq$  0.01,  $\downarrow\downarrow$ はP  $<$  0.05)。矢印の方向は上昇・低下を示す。

## 個別研究5.

加齢に伴う骨粗鬆症や腎機能の低下等と栄養状態等との関連について

分担研究者 香山不二雄 自治医科大学保健科学 主任教授

### 研究要旨

The 55<sup>th</sup> FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA)で食品中のカドミウム(Cd)の一日摂取量の国際基準を決定するために、さらなる調査研究が必要であると要請が出された。日本政府はそれに対応して疫学調査を行うことを Codex Committee on Food Additives and Contaminants (CCFAC)で表明した。それを受けて、我々は全国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1407名の農家女性を対象として調査を行った。その中には現行のCd摂取量の国際基準であるProvisional Tolerable Weekly Intake (PTWI)を越え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Cd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Cd摂取量などから、個人の総Cd経口曝露量を算定し評価した。解析の結果、尿中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Cd曝露指標である尿中Cd排泄量の増加や摂食している米中Cd濃度、Cd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、Cd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かった。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Cd経口曝露を受けていた被験者に、年齢調整を行うと腎機能異常出現の比率は、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CdのPTWIはまだ安全域を有していると考えられた。

### 研究協力者

浜口兵剛、小熊悦子、池田陽子  
宮本佳代子、町田宗仁  
(自治医科大学)  
佐々木敏  
(国立がんセンター研究所支所)

北地方)の農家女性(20歳代から70歳代)の栄養と汚染物質曝露を調査し、加齢に伴う腎機能低下に対して、食物から経口的に摂取される重金属が与える影響について調査した。加齢に伴い腎機能低下や骨粗鬆症が徐々に進行していくことが知られているが、これらの加齢変化が栄養摂取の偏りや食品中に微量に含まれるCdなどの環境汚染物質によりの増悪させら

### A. 目的

全国5カ所(九州、近畿、関東、東

れるかどうか検証した。現行の JECFA で定められている Cd の Provisional Tolerable Weekly Intake (PTWI) に近い量の Cd 曝露を受けている被験者をこの調査で見出し、特に Cd の健康影響を受けやすいと考えられている貧血および糖尿病を有する集団における腎機能障害、骨粗鬆症などの健康影響を調査し、より正確な摂取許容量算定に有用なデータを提供することを調査の目的とした。

## B. 研究方法

今回の調査地域は、農林水産省農産課が 1971 年から 6 年間実施した重金属類概況調査結果および、食糧庁が 1997 年、1998 年に実施した米中カドミウム実態調査結果を参考にして、米中 Cd 濃度の分布が明らかな地域の中から、鉱山や金属精錬工場のこの 30 年間操業がない地域で、かつ大規模な土壌改良工事が行われてない地域で、低濃度から中程度の Cd 濃度が見つかる地域 4 カ所と、対照地域として非汚染地域（地域 A）とを選んだ。東北、関東、近畿、近畿、九州の 2002 年 7 月 18 日 5 地域の J A 女性部の協力を得て、栄養および環境汚染物質と骨粗鬆症などの健康影響との関係を調査する全国調査に協力してくれる農家女性を募った。30 歳以上の女性における栄養および生活習慣を調査し、腎機能障害、骨粗鬆症などについて検討した後に、それらの総合評価を作成し、それに基づいて生活指導、栄養指導を行った。

- 栄養調査 佐々木ら (Sasaki et al. 1998, Sasaki et al. 2000a, Sasaki et al. 2000b) により開発され検証

された自記式質問票による栄養調査、過去 1 ヶ月の食事について代表的食品 110 種類の摂取量と摂取頻度に関する質問で構成されている。米に関しては、日頃使用するお茶碗の大きさを聞き、三食でそれを用いてご飯を何杯食べるかを聞いた。説明会で記入方法を説明の上、自宅で記入して貰った。記入に要する時間は一般的に 40.60 分間である。健診当日、栄養士が記載状況、内容を本人に確認の上、質問票を回収した。

- 各自持参の米と味噌の収集 Cd 濃度測定のために少量(約 20 g)の白米および味噌を健診当日に、健診参加者全員から収集した。味噌は塩分濃度測定も行った。地域 E では、調査時に 2000 年産米と 2001 年産米を提出してもらった。
- Cd 摂取量の算定 各自の米からの Cd 摂取量は、各被験者の持参した白米中 Cd 濃度を自記式栄養質問票から得られた各自の白米摂取量に乗ずることで求めた。因みに、白米摂取量は、栄養質問票から得られた米飯 1 日摂取量を重量増加率(2.1、食品成分表より)で割算して求めた。同様に、味噌中の Cd 濃度も測定し、味噌摂取量に乗じて、味噌からの Cd 摂取量を求めた。地域 E では、2000 年産米と 2001 年産米の Cd 濃度の平均値を解析に用いた。
- 質問票による生活習慣調査、運動量、運動習慣を記入して貰い、健診当日に栄養士および保健婦による確認をした後に、質問票を回収した。

- 身体計測、身長、体重、握力（骨密度測定を行う非利き手の握力）骨密度計測（DEXA法、非利き手の橈骨尺骨遠位側）を行った。

- 血液・尿検査項目

血中 Pb、Cd、p,p'-DDE、hexachlorbenzen、尿中 Pb、尿中 Cd  
貧血指標 血算、血清鉄、フェリチン  
糖尿病指標 空腹時血糖、ヘモグロビン A1c

肝機能指標 GOT、GPT、 $\gamma$ 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 血中 $\beta$ 2-ミクログロブリン、尿中 $\beta$ 2-ミクログロブリン、尿中 $\alpha$ 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（ダイゼイン、ゲネスチン、イクイオール）

- Cd および鉛の測定法

血液および米の試料には硝酸添加の後にマクロ波加熱装置（MDS-200, CEM）で行い、HP4500 series ICP-MS（Yokokawa Analytical Systems）で定量した。尿は硝酸を加え24時間放置後に、フレイムレス原子吸光分析計 SIMAA 6000（Perkin Elmer）にて Cd、鉛の定量を行った。全てのサンプルには、インジュウムおよびタリウムを内部標準として加えて、測定を行った。精度管理は、

精度管理用サンプルを用いて変動をコントロールし、部分的に ICP-MS と原子吸光分析の両方法を用いて確認を行った。

### 統計解析

尿中 Cd、蛋白質の濃度は、尿中クレアチニンで補正した。尿中、血中、米中 Cd 濃度、尿中蛋白濃度の代表値として、算術平均値、幾何平均値、中央値の3つを併記した。5地域間の Cd 濃度、尿中低分子蛋白の比較は、one-way ANOVA を用い、さらに地域 A との比較は、Bonferroni の多重比較を用いた。また、各地域間での米中 Cd 濃度と腎機能異常の比率の差の比較には、カイ二乗検定を行った。また年齢、尿中 Cd、血中 Cd、米中 Cd、尿低分子蛋白の関係については、ピアソンの相関係数を求めた後に、尿蛋白に影響を及ぼす因子を決定するために重回帰分析を行った。この解析の過程では、年齢を除いてすべて対数変換値を用いて解析した。

### C. 研究結果

#### 調査地域における Cd 摂取量の評価

全国5地域で調査を行い、地域A 202名、地域B 202名、地域C 204名、地域D 204名、地域E 596名、合計1408名の健診参加者を得た（1名は米と味噌の提出のみ）。それぞれの農家女性が持参した白米の Cd 濃度の測定を行った。表1に各地域の白米中の Cd 濃度を示す。幾何平均値は地域A 0.022  $\mu$ g/g、地域B 0.061  $\mu$ g/g、地域C 0.054  $\mu$ g/g、地域D 0.113  $\mu$ g/g、地域E は 0.154  $\mu$ g/g であった。図1に 0.2  $\mu$ g/g および 0.4  $\mu$ g/g 以上の Cd を含む白米

の割合を円グラフに示す。0.2 $\mu$ g/を越える Cd を含む白米の百分率は地域A 0%、地域B 3%、地域C 10%、地域D 20%、地域E 35%であった。さらに 0.4 $\mu$ g/g以上の Cd を含む白米の百分率は地域Cで 1.5%、地域D 1%、地域E 7.4%であった。

各地域の米および味噌からの Cd 摂取量の平均値を、調査参加者各自の白米中および味噌中の Cd 濃度と各自の白米摂取量とを乗じて求めた結果を表 2 に示す。すなわち、自家産米を食べることにより Cd 曝露量は、B、C、次ぎに D、さらに E になるほど高くなることが推定された。

#### 食事由来の全 Cd 摂取量の推定

トータル・ダイエット調査の結果では、一日の Cd 摂取量は 1999 年のデータでは、28 $\mu$ g/日であり、米からが 10.2 $\mu$ g/日 (全体の 36.5%) で、それ以外が、17.8 $\mu$ g/日 (全体の 63.5%) であった。このデータを用いて、米以外の Cd 摂取量を推定した。

推定 A では、全 Cd 摂取量の中で米からの Cd の占める百分率が一定、すなわち 36.5%とする。この場合、他の食品も、米と同じように汚染していると考えられる。推定 B では、他の食品からの Cd 摂取量が一定であるとする。すなわちトータル・ダイエット調査の結果の 17.8 $\mu$ g/日と見なして加算することにより個人の全 Cd 摂取量を算定する。しかし、味噌の Cd 濃度の平均値が示すように、米の汚染度に平行して、味噌中 Cd 濃度が高くなっているため、推定 B より高いことは明かである。従って、現実的には推定 A と推定 B の間にあると考えられる (表 3)。この計算で求められた個人の Cd 総摂

取量を体重で割算し、一週間の摂取量に換算して、現行の PTWI (7 $\mu$ g/kg/week) と比較したものを図 2 に示す。棒グラフ中の数字は、PTWI 以上および以下の Cd を経口摂取していると推定される調査参加者の人数を示している。すなわち、推定 A、推定 B で求めた全 Cd 摂取量からは、地域 A 0.5.2.5%、地域 B 4.5.20.3%、地域 C 6.9.22.2%、地域 D 24.0.52.5%、地域 E 35.6.66.8%の調査参加者が現行の PTWI を越えている事が示された。

#### 腎機能の評価

腎機能の解析には、健診参加者 1407 名から 29 名の 20 歳代、52 名の現時点及び過去の喫煙者を除き、1 名の透析中の慢性腎不全、13 名の既往および現病の慢性関節リュウマチ、1 名の治療中の全身性紅斑性狼そう、1 名の治療中サルコイドーシス、1 名の血中尿中  $\beta$  2 MG 異常高値の参加者を、統計解析から除外した。解析から除外した健診受診者の内訳を表 4 にしめす。JECFA の勧告にあるように、Cd の毒性をより受けやすいと考えられている糖尿病、貧血、尿所見異常の既往、腎疾患の既往のある被験者は解析から除外しなかった。すなわち、空腹時血糖が 140mg/dl 以上の方が 2.8%、ヘモグロビン濃度が 11.5 g/dl の人が 6.8%含まれていた。最終的な解析については、地域 A 187 名、地域 B 194 名、地域 C 194 名、地域 D 197 名、地域 E 538 名、合計 1310 名について行った。平均年齢は、地域 D にて 4.5 歳若い傾向をしめしたが、年齢階層で分析をすればその影響は排除することができた (表 5)。

被験者の提出した米の Cd 濃度によ

り、被験者を Cd 低曝露群と高曝露群に分ける計画を立てていたが、被験者の米中 Cd と血中 Cd および尿中 Cd との間の相関関係が低く (図 3, 4)、被験者の米からの Cd 摂取量と血中 Cd および尿中 Cd との相関も低かった (図 5, 6) また地域 E での 2000 年産米と 2001 年産米の Cd 濃度が、ほぼ同じ田圃で採取されたにかかわらず相関が低いので (図 7)、一つの米のサンプル中の Cd 濃度で、被験者の長年の曝露評価指標として、米中 Cd 濃度を用いることはできないと結論し、地域ごとに年齢階層ごとに、比較検討を行うこととした。

各地域の農家女性の Cd 曝露量を評価するために、血中 Cd 濃度および尿中 Cd 濃度について検討した。血中 Cd 濃度は、地域 E での年齢階層でも他地域に比べ高値を示していたが、それ以外の地域では、地域によって血中 Cd 濃度の幾何平均値に各地域の米の平均 Cd 濃度と相関する傾向は見られなかった (表 6)。一方、尿中 Cd 値は、米からの Cd 曝露がほとんどないと考えられる A 地域と比べて、他の地域では尿中の Cd 濃度は明らかに高い値を示しており、 $A < C < D < B < E$  の順番に尿中 Cd 濃度の幾何平均値が高くなっていた (表 7)。これは、米の平均濃度の順番とは一致していないが、D 地域の被験者の年齢が若かったためもあるであろうと考えられる (表 5)。しかし、年齢階層別に検討してみると、年齢とともに尿中 Cd が上昇し、また地域ごとに比較してみても米の汚染度に対応して尿中 Cd 濃度は上昇していくことが明らかとなった (図 1)。

それぞれの調査地域の被験者の尿中  $\alpha 1\text{MG}$  および  $\beta 2\text{MG}$  濃度を検討した。表 8 に示すように、全年齢では地域 D のみがむしろ低いために有意となっているが、これは地域 D の年齢が若いためと考えられる。各年齢層で比較すると統計学的に有意の差はなかった。すなわち表 8, 9 にしめすように、地域 A と比較してそれぞれの尿中蛋白濃度は特に有意の差を示さなかった。また、腎尿細管機能障害の指標として、 $\beta 2\text{MG}$   $300\mu\text{g/g}$  クレアチニン、または  $1000\mu\text{g/g}$  クレアチニンの基準で分けてカイ二乗検定を行ったが、各地域間で統計学的に有意の差は見られなかった。(表 10)

一般に、長期に渡る Cd の曝露指標として尿中 Cd 濃度が、最近の Cd の曝露指標として血中 Cd 濃度が用いられている。しかし、尿中 Cd 濃度と尿中  $\alpha 1\text{MG}$  (図 8) および尿中 Cd 濃度と尿中  $\beta 2\text{MG}$  (図 9)、血中 Cd 濃度と尿中  $\alpha 1\text{MG}$  (図 10) および血中 Cd 濃度と尿中  $\beta 2\text{MG}$  (図 11) のそれぞれの間の関係を散布図で観察したが、それぞれ Cd 曝露指標と尿中蛋白濃度の相関は低いことが予想された。さらに、尿中と血中 Cd 濃度と腎機能障害の指標、および年齢に関して単相関を検討しピアソンの相関係数を求めた (表 11)。尿中 Cd と年齢とは各地域で高い有意の相関関係をしめしたが、クレアチニン補正して対数変換した血中 Cd 濃度および尿中 Cd 濃度と尿中蛋白と汚染のない地域 A も含めて全ての地域でピアソンの相関係数  $0.15\text{--}0.25$  の弱い相関が見られた。米中 Cd と尿中蛋白とは相関は見られなかった。

すなわち、尿中蛋白濃度は、加齢が

最も大きな影響を与えていること推察された。年齢と尿中蛋白濃度との関係を図 12、13 に示す。加齢と共に腎機能は低下して、尿中蛋白濃度が増加する被験者が増えることを示している。また、加齢と共に、長期に蓄積した Cd は肝臓や腎臓皮質に蓄積される。加齢と共に血中 Cd および尿中 Cd 排泄量は増加してくる。これまで報告されてきたように、加齢と共に、相関は低いが尿中 Cd および血中 Cd も増加傾向にある (図 14、15)。

これらの結果に基づき、重回帰解析を行った。尿中  $\alpha$  1MG と尿中  $\beta$  2MG を従属変数とし、尿中 Cd および米中 Cd を独立変数として解析を行った結果、偏相関係数は年齢に対して各地域で 0.2 を越えたが、尿中 Cd は、地域 E のみで尿中  $\alpha$  1MG と 0.161、尿中  $\beta$  2MG と 0.112 の弱い相関係数を示したが、汚染のない地域 A でもそれぞれ 0.161 と 0.189 を示したのみであった。それ以外の地域では差が見られなかった (表 12)。すなわち尿中  $\alpha$  1MG および  $\beta$  2MG の上昇には年齢が下も重要な要因として働いているのであり、尿中 Cd や米中 Cd は重要な要因とは考えられなかった。最も汚染の高い地域 E で、尿中 Cd が低い相関係数にかかわらず統計学的に有意となったのは、E 地域の調査検体数が多いためと考えられ、そのために判定には 0.2 以上を統計学的に有意であるとして判断した。尿中蛋白濃度を従属変数に、血中 Cd 濃度、米中 Cd 濃度を独立変数として重回帰分析も行ってみたが、年齢との尿中低分子蛋白とに高い有意の相関が見られた以外には有意の差は見られなかった (表 13)。

#### D. 考察

この研究は、低濃度の Cd を経口的に生涯にわたり摂取してきたと推定される農家女性を対象に Cd 曝露が腎機能障害の増悪に影響があるのかを調べるために行った。この調査では、個人の Cd 摂取量を、現在食べている自家産米の白米中の Cd 濃度と自記式栄養調査票から得た被験者本人の米摂取量を用いて Cd 経口曝露量を出来る限り精密に調査を行った。この結果から、全く汚染がないと考えられる地域 A の農家女性の 0.5%、最大の推定でも 2.5% が現行の PTWI を越えていることが明らかとなった。また、汚染の最も高い地域の地域 E では、最低の推定で 35.6%、最大の推定で 66.8% の調査参加者が、現行の PTWI を越える Cd を経口的に摂取していることが推定された。これまでに個別の汚染物質の経口曝露評価を今回の調査のように大規模に精密に行った調査はなされておらず、この結果は、JECFA および CCFAC が要請している Dietary Exposure Assessment の実例として、今後非常に有用な情報となりうる。

また、今回の調査で地域 E の米 Cd 濃度が 2000 年度米と 2001 年度米とでかなり異なっており、米中の Cd 濃度はその年の気象や栽培条件で大きく変動することが明らかとなった。また、米中 Cd 濃度および米からの Cd 摂取量と尿中 Cd などの曝露指標との相関が低かったことから、低濃度曝露を評価する場合、米試料 1 個で個人の長年の曝露を推定することはできないことが明らかとなった。しかしながら、その地域の米中平均 Cd 濃度と長



期間にわたる曝露指標として有用と考えられる尿中 Cd 濃度とが、各地域において、特に年齢階層別に見れば非常に良く相関していた。また、米と味噌との汚染状況も非常に良く相関していることが明らかとなった。

Nogawa らは、高濃度 Cd 汚染地域である富山県神通川流域および石川県梯川流域の農村の住民を対象とした調査結果を報告している。その対象に含まれるイタイタイ病の患者の尿中 Cd の平均値は、20-30  $\mu\text{g/g}$  クレアチニンを越えると報告されている (Nogawa et al., 1983a; Nogawa and Kido, 1993; Nogawa et al., 1983b)。一方、我々の調査地域の一番汚染度の高い地域 E でも、平均尿中 Cd 濃度はその 1/10 程度の低濃度曝露集団である。また、Nogawara らは、米中 Cd 濃度が高いほど腎機能障害が起こり、低濃度の Cd 曝露でも 50 年以上の居住期間になってくると低濃度でも腎機能障害が起こることを報告している (Nogawa et al., 1992)。しかし、彼らの調査地域は高濃度 Cd 汚染の後に、急速に汚染源対策が進み、さらに土壌改善を含めて種々の対策が行われた。調査時点の米中の Cd 濃度が必ずしも長期間の曝露濃度に対応して居らず、過去はさらに曝露量が高かった可能性があり、過去の曝露の過小評価をした可能性がありうる。そのような理由から我々の調査結果と異なっている可能性がある。

今回の調査地域は、農林水産省農産課により 1971 年から 6 年間実施された重金属類概況調査結果および、食糧

庁により 1997 年、1998 年に実施された米中カドミウム実態調査によってほぼ同程度の米中 Cd 濃度および分布頻度であることが確認されており、この 30 年間の曝露レベルの変化が無かった地域であると考えられる。一般的に、断面的疫学調査では、過去の Cd 曝露量評価はほとんど困難であるが、今回我々が調査した地域では、最近 30 年間に汚染の上昇はあり得ないと考えられる。しかし、確認のためにも、今後、今回の農家女性を前向きコーホト調査の対象として追跡する必要はあると考えられる。

#### E. 結論

以上の結果を全体的に評価すると、全国 5 カ所の種々のレベルの Cd 経口曝露を受けている集団、その中には現行の Cd の PTWI を越える曝露を受けている人を含む農家女性を調査した結果、尿中蛋白濃度の増加、高値の頻度の増加は加齢によることが明らかとなり、長期の Cd 曝露指標である尿中 Cd の増加や摂食している米中の Cd 濃度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、Cd の悪影響をより受け易いと考えられる糖尿病や貧血、腎機能異常の既往のある個人なども含まれていたが、統計学的に意味のある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 Cd 曝露を受けていた被験者に、年齢調整を行うと腎機能異常出現の比率は、対照群と同じであることが明らかとなった。以上の結果より現行の Cd の PTWI はまだ安全域を有していると考えられた。

## 引用文献

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

Nogawa K, Kawano S, Kato T, Sakamoto M. 1983a. [The prevalence of itai-itai disease and the mean cadmium concentration in. *Nippon Eiseigaku Zasshi* 37:843-847.

Nogawa K, Kido T. 1993. Biological monitoring of cadmium exposure in itai-itai disease epidemiology. *Int Arch Occup Environ Health* 65:S43-46.

Nogawa K, Kido T, Shaikh ZA. 1992. Dose-response relationship for renal dysfunction in a population environmentally exposed to cadmium. *IARC Sci Publ*:311-318.

Nogawa K, Yamada Y, Honda R, Ishizaki M, Tsuritani I, Kawano S, Kato. 1983b. The relationship between itai-itai disease among inhabitants of the Jinzu. *Toxicol Lett* 17:263-266.

Sasaki S, Yanagibori R, Amano K. Self-administered diet history questionnaire developed for health education: a relative validation of the test-version by comparison with 3-day diet record in women. *J Epidemiol* 8:203-15(1998).

Sasaki S, Yanagibori R, Amano K. Validity of a self-administered diet history questionnaire for assessment of sodium and potassium. Comparison with single 24-hour urinary excretion. *Jpn Circ J* 62:431-5(1998).

Sasaki S, Ushio F, Amano K, Morihara M, Todoriki T, Uehara Y, Toyooka T. Serum biomarker-based validation of a self-administered diet history questionnaire for Japanese subjects. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 46:285-96(2000).

## 成果

Dietary exposure assessment of cadmium close to the current PTWI and its effects on renal biomarkers among female farmers in Japan  
Hyogo Horiguchi, Etsuko Oguma, Satoshi Sasaki, Kayoko Miyamoto, Yoko Ikeda, Munehito Machida and Fujio Kayama 投稿中

表 1. 5地域における米中カドミウム濃度

地域	A	B	C	D	E
N	202	202	204	204	596
AM±SD (μq/q)	0.032±0.031	0.076±0.049	0.084±0.085	0.138±0.082	0.192±0.135
GM (μg/g)	0.022	0.061*	0.054*	0.113*	0.154*
Median (μg/g)	0.022	0.068	0.054	0.128	0.161
Max (μq/q)	0.178	0.308	0.546	0.494	0.971
Min (μg/g)	ND	ND	ND	ND	ND

N; 数, AM; 相加平均, GM; 幾何平均, SD; 標準偏差, Median; 中央値, Max; 最大値, Min; 最小値

ND; 0.02 μg/g未満

\*; p<0.01 (A地域との比較)

図1 調査参加者の持参した白米中 Cd 濃度の分布割合

