

厚生労働科学研究費補助金  
食品・化学物質安全総合研究事業

食品中に残留するカドミウムの  
健康影響評価について

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 櫻井治彦

平成15年3月

## 目 次

### I. 総括研究報告

- 食品中に残留するカドミウムの健康影響評価について ..... 1  
櫻井 治彦

### II. 分担研究報告

1. 貧血および鉄欠乏状態とカドミウム負荷との関連の有無 ..... 17  
池田 正之
2. 国内カドミウム汚染地域・非汚染地域住民における尿中  
 $\beta_2$ -ミクログロブリン( $\beta_2$ -MG-U)上昇に関する尿中  
ミウム(Cd-U)値の閾値 ..... 33  
池田 正之
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」骨密度への影響 ..... 44  
香山 不二雄
4. 「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」カドミウムの吸収率に関する  
研究 ..... 76  
香山不二雄
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」  
－腎機能への影響についての追跡解析結果－ ..... 91  
香山不二雄
6. 食品由来カドミウムの体内取り込み 動態解明に関する研究 ..... 102  
大前 和幸

厚生科学研究費補助金（食品・化学物質安全総合研究事業）

総括研究報告書

## 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

全国の6府県に在住している成人女性1,482名から末梢血と一時尿を採取し、貧血群37名、鉄欠乏群388名、年齢および居住県を一致させた対照群を選出した。貧血群およびその対照群の36対、鉄欠乏群とその対照群280対の比較を行ったところ、貧血群、鉄欠乏群いずれの群でも血液所見にかかわらず尿中のカドミウム、 $\alpha_1$ -ミクログロブリン、 $\beta_2$ -ミクログロブリンは有意な上昇を示さなかった。

国内のカドミウム汚染地域および非汚染地域の住民を対象に実施された研究で、地域住民のCd-Ucrおよび $\beta_2$ -MGUcrのを記述している12論文を得た。これらの論文に記載されている汚染地域住民（女子28群、男子15群）および非汚染地域住民（女子30群、男子17群）のCd-Ucrおよび $\beta_2$ -MGUcr（いずれも幾何平均値）について解析した結果、男女いずれにおいてもCd-Ucrが10-12  $\mu\text{g/g cr}$ 以下の範囲では $\beta_2$ -MGUcrは著変を示さず、Cd-Ucrが10-12  $\mu\text{g/g cr}$ を超えた場合に著しく上昇することが確認された。

カドミウムの経口曝露による骨密度への影響を評価することを目的とし、全国5カ所（地域A 175名、地域B 191名、地域C 188名、地域D 186名、地域E 503名、合計1243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。解析の結果、骨密度は加齢に伴って低下すること、地域Bと地域Eとで（特に閉経後早期に）骨密度が

他地域に比べ低かったが、さらに高齢になると他の地域との差は消失することがわかった。重回帰モデルでは年齢、BMI、地域 E、握力、尿中 Ca 濃度、地域 B の順番で寄与率が高く (p 値<0.05)、ロジスティック回帰モデルで、年齢、BMI、地域 E、握力、尿中 Ca 濃度の順番で寄与率が高く (p 値<0.05)、カドミウム曝露指標である尿中 Cd および血中 Cd とは、相関を示さなかった。さらに、骨密度は腎機能障害の指標にも相関は見られなかった。骨密度は、年齢や体格、栄養、運動、遺伝的素因などの多因子によって影響を受けて変化するが、地域差の要因も骨密度に大きな影響を与えていることが明らかとなり、今後、遺伝的素因を含めてさらに解析を続ける必要があると考えられた。また、より微細な影響を調査するために、骨代謝マーカーについて検討を行ったが、カドミウム曝露が骨代謝に影響を与えている結果は得られなかった。高度なカドミウム曝露と栄養不良状況では骨密度に悪影響を与えることは知られているが、今回の調査した地域のカドミウム曝露量では骨代謝に影響を与えているとする根拠は得られなかった。

Cd 吸収率の平均値は、20-39 歳の女性では約 44%と高値を示すが、加齢とともに減少し、40-59 歳で 1.0%、60-79 歳で-5.9%を示すことが明らかとなった。また、ヘモグロビン濃度で定めた貧血群での解析では Cd 吸収率に差は見られなかった。

現行の PTWI を越える曝露を長期間にわたり受けていたと考えられる集団において、今回の解析でも、明らかな腎機能障害を示す結果は得られなかった。

食品由来カドミウムの体内取り込み動態を考えると、体内に蓄積したカドミウムの胆汁からの排泄量を考慮する必要がある。また、過去に行われた動物実験、ヒトボランティア研究では、食品由来のカドミウムではなく、CdCl<sub>2</sub>等を食品に添加した実験であり、食品由来カドミウムの取り込み量との差異は現時点で不明確である。以上から、胆汁からのカドミウム排泄量、摂取カドミウム (CdCl<sub>2</sub> 及び米中 Cd) の違いにより消化管からの Cd 吸収の差異を明らかにする研究を開始した。本年度はサルからの胆汁採取及び目的とする研究用の飼料作成を行った。

## 分担研究者

池田 正之 (財団法人京都工場保健会産業医学研究所理事)

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)

大前 和幸 (慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教授)

## 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. 同じく上記1、2の目的を達成するために、ヒトおよびサルを用いた実験により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。

## 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 $\mu$ 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壤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、ボランティアおよびサルを対象とする体内取り込み動態研究を行っており、平成14年度は平成13年度に引き続き、疫学研究と実験研究を行った。

### 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、ヒトを対象とする疫学研究を実施した。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、研究対象を主として中年期以降の女性とした。また昨年度に行ったボランティアを対象とする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の結果を補完するために、サルを用いる実験的研究を行った。

1. 貧血および鉄欠乏状態とカドミウム負荷との関連の有無（分担研究者 池田 正之）

6 府県（宮城、新潟、神奈川、京都、福岡、沖縄）に在住する成人女性（20-74 才）1,482 名から研究協力についての同意を得、血液および尿を採取した。あわせて既往歴・現症・喫煙・飲酒習慣等の関連情報を自記式調査票により収集した。喫煙による Cd 負荷変化を避けるため情報に基づき喫煙歴の無い（非喫煙）女性のみを推計解析の対象とした。

尿中カドミウム(Cd-U)、 $\beta_2$ -ミクログロブリン( $\alpha_1$ -Mg-U、 $\beta_2$ -MG-U)

は、クレアチニン補正值 (Cd-Ucr、 $\alpha_1$ -MG-Ucr、 $\beta_2$ -MG-Ucr) を推計解析に用いた。これら 3 種類の尿分析値には対数正規分布を想定し、幾何平均 (GM) と幾何標準偏差 (GSD) を推計処理に用いた。

血液検体は採血後その一部を速やかに赤血球数およびヘモグロビン測定に用い、残りは血清分離を行った。血清は Fe [フェリチン、および総鉄結合能] を分析した。これらの血液・血清パラメータには正規分布を想定し、算術平均 (AM) および算術標準偏差 (ASD) を算出した。

2. 国内カドミウム汚染地域・非汚染地域住民における尿中 $\beta_2$ -ミクログロブリン( $\beta_2$ -MG-U)上昇に関する尿中カドミウム(Cd-U)値の閾値 (分担研究者 池田 正之)

国内のカドミウム汚染地域および非汚染地域の住民を対象に行われた研究でかつ地域住民の Cd-Ucr および $\beta_2$ -Ucr の幾何平均値を記述している論文を対象に文献検索を行い、汚染地域 7 論文と非汚染地域 7 論文 (うち 2 論文は汚染地域論文と重複) を得た。これらの論文に記載された被験者群別 Cd-Ucr および $\beta_2$ -MG-Ucr 幾何平均値を解析データとして用いた。

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」骨密度への影響 (分担研究者 香山不二雄)

①調査地域：平成 12, 13 年度に九州、近畿、関東、東北の中の 5 地域の JA 女性部の協力を得て、35 歳から 75 歳の農家女性を調査した。

インフォームド・コンセントを研究協力者から得るときは、この研究は環境汚染物質の健康影響調査のみならず、種々の栄養や生活習慣が与える健康影響に関する調査研究であることを明記して、種々の交絡因子を解析できるように了解を得た。ビタミン D レセプター、エストロゲン・レセプターなどの遺伝子多型などの遺伝子解析に関しては、研究協力の選択肢の自由をもたせて、協力を要請した。因みに、この研究計画は自治医科大学の生命倫理委員会にて承認されている。

②調査事項：尿 (尿一般検査、尿比重、尿中クレアチニン、尿中 Cd)、骨代謝指標 (尿中デオキシピリジノリン, NTX、カルシウム)、血液曝露指標 (血中 Cd) 骨代謝指標 (血中カルシウム、リン、オステオカルシン)、骨代謝に影響を与える要因 (イソフラボン等、および性腺刺激ホルモンとして閉経の現状確認のため LH)、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）、保健婦、栄養士による聞き取り調査（仕事、睡眠、運動、食品、栄養、月経、妊娠、出産回数、授乳期間）、骨密度測定、身体計測、身長、体重、握力、各自持参の米と味噌、味噌の塩分濃度測定、Pb、Cd濃度測定。

③統計解析：閉経の状況、血清中LH濃度と年齢から、前閉経期（41-48歳）、閉経期（49-55歳）、閉経後早期（56-65歳）、閉経後晚期（66-75歳）とに分けて、年齢および女性ホルモン状態の骨密度への影響を調整した。尿中、血中Cd濃度の代表値として、幾何平均値、中央値、レンジの3つを併記した。5地域間の対数変換したCd濃度の比較は、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、各地域間での骨密度の比率の差の比較には、カイ二乗検定を行った。また年齢、BMI、尿中Cd、血中Cd、カルシウム摂取量およびビタミンD摂取量はカロリー摂取量で調整するために1kcal当たりの摂取量を解析に用いた。また、クレアチニン補正尿中Cd濃度が、2.5, 3.5, 5.0  $\mu\text{g/g cre}$  をカットオフ値として、被験者を4群に分けて、Bonferroniの多重比較を用いた。さ

らに、それぞれの年齢階層内での変化の傾向を明らかにするために単回帰分析を行った。骨密度と年齢、BMI、握力、尿中Cd濃度、血中Cd濃度、カルシウム摂取量、ビタミンD摂取量について、ピアソンの相関係数を求めた後に、骨密度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。地域差の影響は無視できないと考え、それぞれの地方にダミー変数を当てはめ、参照地域Aに対して重回帰分析および多重ロジスティック回帰モデルについて検討を行った。

#### 4. カドミウムの吸収率に関する研究（分担研究者 香山不二雄）

前年度において、特にCd曝露の高かった一地域の597名の調査対象者から、Cd濃度約0.4 ppmの米を長年食していたと考えられ、なおかつ糖尿病を有する被験者（ヘモグロビンA1c; 6.0%以上）10名とその年齢をマッチさせた対象者14名、さらに貧血を有する被験者（ヘモグロビン濃度; 11.0g/dl以下）6名とその年齢を適合させた対象者12名、計42名を選び出し、Cd吸収率算定のための町営の宿泊施設での7泊8日の合宿調査の協力を依頼し、同意を得た。合宿は2回に分け、糖尿病群とその対照群を対象にした第1回目



は平成14年1月9日から17日にかけて、貧血群とその対照群を対象にした第2回目は平成14年2月11日から28日にかけて行った。糖尿病群7名並びにその対照群13名、貧血群5名並びにその対照群12名で解析を行った。

合宿期間中、参加者にはこちらから提供する食事、おやつ、飲料品、調味料のみを食してもらい、それら全ての食べ残しをチェックし摂取量を正確に記録した。また、毎食の陰膳、おやつ、飲料品に加え、参加者の毎日の全量の尿、便も採取し、Cd濃度の測定のために保存した。特に、米は0.4 ppm前後のCdを含むものを特別に用意した。副食は、おかずと汁ものに分けてCd濃度を測定した。おやつ、調味料、水道水等のCd濃度もすべて測定した。

5. 腎機能への影響についての追加解析結果(分担研究者 香山不二雄) 統計解析：今年度は、尿中 $\alpha_1$ -MGあるいは尿中 $\beta_2$ -MGを従属変数とし、血中Cd濃度あるいは尿中Cd濃度を独立変数とした4種類の重回帰モデルおよび多重ロジスティック回帰モデルによって、腎機能に対するCd曝露の影響を検討した。さらに、地域差を考慮に入れるため、それぞれの地域にダミー変数を当て

はめ、地域Aを対照とした他の4地域の影響についても検討を加えた。

Cd曝露による軽微な変化がこの集団で起こっているかどうか確認するために、クレアチニン補正尿中Cd濃度(2.5, 3.5, 5.0  $\mu\text{g/g Cr}$ )によって、被験者を4群に分けた群間比較によってCd曝露量と腎機能との関連を検討した。さらに年齢階層別に分けることにより、年齢の影響の大きさについても検討した。

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研究(分担研究者 大前和幸)

雌カニクイザル16頭(8頭 $\times$ 2群)を対象とする。目的とする2項目を検査する前に、カニクイザルにおける普通米摂取の際のintake-output balanceを得る。一群は普通米、もう一群は低Cd米にCdCl<sub>2</sub>を添加し普通米と同一Cd濃度としたもの、の2群とし、14日間の投与期間中尿、便を採取しカドミウムを測定する。排泄胆汁中カドミウム量を明らかにするため、胆管にカテーテルを留置する。留置は1日4頭とし、4日間かけて行う(4/7-10)。カテーテル留置処置後最大で2週間低Cd米を与える。この期間の終盤(2回 4/17, 19)に胆汁を採取する。検体の扱いについては、尿は1日分(例 毎日午

前 10 時採取)の全尿を採取。全量を測定、記録。良く攪拌した後比重測定、記録。更に攪拌直後の 10 ml を冷凍保存し、尿中カドミウム測定を行う。便は、1 日分(例 毎日午前 10 時採取)の全便を採取。重量を測定、記録。全便をシャーレに入れ凍結保存する。その後凍結乾燥、灰化し、便中カドミウム濃度測定を行う。血液(隔日採取)は、隔日に最低 200  $\mu$ l を採取し、血液中カドミウム濃度を測定。

倫理面の配慮として、本研究は慶應義塾大学医学部動物実験委員会に研究許可の申請し承認を得た。

#### D. 研究結果

1. 貧血および鉄欠乏状態とカドミウム負荷との関連の有無(分担研究者 池田 正之)

フェリチンおよびヘモグロビン濃度についてカットオフ値をそれぞれ <20 ng/ml および <10 g/100 ml とし、両カットオフ値以下の例を貧血群(37 名、3.1%)、フェリチンのみ低値(ヘモグロビン  $\geq$  10 g/100 ml)の例を鉄欠乏群(388 例、32.6%)、両カットオフ値を満たす例を対照群(765 例、64.3%)とした。

また Cd の食物由来の摂取量は居住地で収穫された食品によって異なることが知られているので、貧血群

および鉄欠乏群の各例について年齢および居住県を一致させた対を対照群から選出し、36 対(貧血群)および 280 対(鉄欠乏群)について比較を行った(貧血群 1 名および鉄欠乏群 108 名については対を得られなかった)。

貧血群では指標として用いたフェリチンおよびヘモグロビンの低値に平行して鉄および赤血球数は有意に低下し、これに対応して総鉄結合能は大きく上昇していた。しかし尿中の 3 指標については Cd-Ucr が GM としては対照群より大きい値になっているが変動幅が大きくてその上昇は有意でなく、 $\alpha_1$ -MG-Ucr および  $\beta_2$ -MG-Ucr についても変化は有意ではなかった。

同様に鉄欠乏群とその対照群 280 例について比較を行ったところ、ヘモグロビンおよび赤血球数の低下の程度は当然貧血群ほど強くないが、それ以外の血液・尿所見はすべての項目で貧血群に見られた所見が再現された。

本調査の被験者中に一例顕著な鉄欠乏性貧血と思われる所見を示した症例が見出された。この症例は著しい鉄欠乏状態では Cd の吸収増加が起こるかもしれない可能性を示すものとして注目された。

以上の知見により、日本人女性に

広く認められる程度の貧血あるいは鉄欠乏が Cd の吸収上昇をもたらす危険性は極めて小さいと判断された。

2. 国内カドミウム汚染地域・非汚染地域住民における尿中 $\beta_2$ -ミクログロブリン( $\beta_2$ -MG-U)上昇に関する尿中カドミウム(Cd-U)値の閾値(分担研究者 池田 正之)

女子については 28 汚染地域群および 30 非汚染地域群が、また男子については 15 汚染地域群および 17 非汚染地域群が得られた。

女子の Cd-Ucr を指標に見ると、非汚染地域群の最高値(GM)が  $5.6 \mu\text{g/g cr}$  であるのに対して汚染地域群の最低値は  $6.8 \mu\text{g/g cr}$  であって非汚染地域群と汚染地域群は連続していた。従って $\beta_2$ -MG-Ucr に注目して GM が $\beta_2$ -MG-Ucr のカットオフ値  $400 \mu\text{g/g cr}$  および  $1,000 \mu\text{g/g cr}$  を超える群を $\beta_2$ -MG-Ucr 上昇群と考え、それぞれ 25 例および 19 例を得た。

両群について  $X=\text{Cd-Ucr}$ 、 $Y=\beta_2\text{-MG-Ucr}$ (いずれも GM)として回帰直線 $Y=\alpha+\beta X$ を求めて勾配 $\beta$ を比較すると、前者(カットオフ値  $400 \mu\text{g/g cr}$ )では  $6,194(\mu\text{g } \beta_2\text{-MG-Ucr} / \mu\text{g Cd-Ucr})$ 、後者(カットオフ値  $1,000 \mu\text{g/g cr}$ )では  $6,642$  とほぼ同じ値を得た。非曝露群 30 例について同様に

回帰直線を求めたところ  $\alpha \doteq 0$ 、 $\beta \doteq 0$  で回帰直線は X 軸とほぼ重複した。非汚染地域群の回帰直線から汚染地域群の回帰直線に移行する変曲点として両回帰直線の交点に対応する Cd-Ucr を求め、 $11.0$  および  $11.7 \mu\text{gCd/g cr}$  を得た。但し前者は汚染地域群に対するカットオフ値として  $400$ 、後者は  $1,000$  を用いた場合である。

男子についても女子についてと同様の解析を行ったところ、女子での所見と一致した所見を得た。すなわち非汚染地域群での回帰直線は X 軸にほぼ重複し、汚染地域の回帰直線はこれとは明らかに異なる勾配を示してその角度は女子で得られた所見とほぼ一致していた。二群の回帰直線の交点に対応する Cd-Ucr は  $10.0$  および  $11.0 \mu\text{g Cd/g cr}$  であって、これらの値も女子での  $11.0$  および  $11.7 \mu\text{g Cd/g cr}$  にはほぼ一致していた。

これらの結果から、男女いずれにおいても Cd-Ucr が  $10\text{-}12 \mu\text{g/g cr}$  以下の範囲では $\beta_2$ -MG-Ucr は著変を示さず、Cd-Ucr が  $10\text{-}12 \mu\text{g/g cr}$  を超えた場合に著しく上昇することが確認された。

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」骨密度への影響（分担研究者 香山不二雄）

骨密度 ( $\text{g/cm}^2$ ) は全年齢層では、地域Bと地域Eが有意に低かった。年齢階層で比較すると、閉経後早期に地域Bと地域Eとで骨密度が低下していることが明らかとなった。地域Bはカドミウム汚染度としては汚染地域の中では最も低い地域であったが、骨密度が閉経後早期で低いことが明らかとなり、カドミウム曝露以外の地域性が、すなわち地域によって違う何らかの要因がかなり影響を与えていることが明らかとなった。しかし、この2地域の閉経後晩期では、他地域の同年齢階層の骨密度となら差が無くなった。

さらに、若年期の骨密度の平均値の80%未満の被験者、すなわち骨密度減少者の比率を各年齢階層および地域に関してカイ二乗検定を行うと、閉経後早期の年齢層で地域Bと地域Eとで有意の差が見られた。

クレアチニン補正尿中 Cd 濃度 ( $2.5, 3.5, 5.0 \mu\text{g/g Cr}$ ) によって、被験者を4群に分けた群間比較によって、さらに年齢階層は閉経を考慮に入れた同じ年齢階層で以降の解析を行った。

この分類における骨密度の変化を分析したところ全年齢をまとめて解析すれば明らかに尿中 Cd 濃度高値

の群がより骨密度は低くなる。また、年齢階層別に観察すると、閉経後早期および閉経後晩期で尿中 Cd 濃度  $5.0 \mu\text{g/g Cr}$  の群で有意の骨密度の低下が見られ、単回帰係数も負の値を示し有意な変化であった。

尿中カルシウム濃度は、全年齢階層では、尿中 Cd 濃度が高い群に行くほど、尿中カルシウム濃度は上昇していたが、各年齢階層で見ると閉経期のみ尿中へのカルシウムの排泄が有意に増加していたが、その他の年齢階層では有意の差は見られなかった。但し、カドミウム曝露が増大すればカルシウム排泄は増加する傾向が見られた。

骨代謝マーカーに関しては、骨形成マーカーである骨型アルカリフォスファターゼは、全年齢階層で解析すると尿中 Cd 濃度が高い群に行くほど、有意に上昇していた。しかしそれぞれの年齢階層で解析すれば、その変化は消失した。オステオカルシンも全く同様な傾向を示していた。また、骨吸収マーカーである尿中 NTx は、全年齢階層で比べると尿中 Cd 濃度が高い群に行くほど、上昇していた。さらに、閉経期、閉経後早期に尿中 Cd 濃度が高い群で、有意の上昇を示していた。また、もう一つの骨吸収マーカーである尿中デオキシピリジノリンは全年齢階層で

比較すると年齢とともに上昇していたが、この傾向は各年齢階層で比較するとほとんど系統的な変化を示していなかった。骨代謝マーカ―では NTx のみが、Cd 曝露の影響を示している可能性があった。

次に、骨密度、骨代謝マーカ―、年齢、BMI、握力、尿中と血中 Cd 濃度と腎機能障害の指標、カルシウム摂取量、ビタミン D 摂取量、および血清中 Ca 及びリンに関して単相関を検討し、ピアソンの相関係数表を求めた。骨密度と年齢で最も大きな負の相関を示し、握力、次に BMI が次に大きな正の相関を示した。デオキシピリジノリン濃度以外の骨代謝マーカ―は全て高い負の相関を示した。尿中  $\alpha_1$ -MG と尿中 Ca および尿中 Cd 濃度は負の相関を示していた。

次に、ピアソンの相関係数が高かった項目の共線性を考慮に入れて、4 種類の重回帰モデルにて骨密度を従属変数として、カドミウム曝露指標として、尿中 Cd 濃度または血中 Cd 濃度を用い、腎機能のパラメーターとして  $\alpha_1$ -MG または  $\beta_2$ -MG を用いて、それぞれの組み合わせについて関連性を検討した。モデル 1 では、対数変換血中 Cd 濃度と対数変換尿中  $\alpha_1$ -MG 濃度を用いた。このモデルでは、年齢、BMI、次に地域 E、握

力、尿中 Ca 濃度の順番に寄与が高いことを示していた。それ以外のモデルでは、それぞれのモデルの解析結果はモデル 1 と同じであり、高い標準偏回帰係数を示す項目は年齢、BMI、次に地域 E、握力、尿中 Ca 濃度の順番に寄与が高いことを示していた。

次に、若年成人平均骨密度 80% 未満の骨密度減少者と骨密度正常者の二群について、4 種類のロジスティック回帰モデルの解析を行った。モデル 1 では、高い標準偏回帰係数を示す項目は年齢、BMI、地域 E、次に握力、尿中 Ca 濃度の順番に寄与率が高かった。骨密度低下者と尿中 Cd 濃度、尿中低分子蛋白との相関はなかった。その他の回帰モデルもほぼ同じ結果であった。

以上の解析結果を総合すると、骨密度には地域差があり、地域 B と地域 E とで閉経後早期に骨密度の有意に低下する傾向が見られたが、さらに高齢になると他の地域との差は明らかとならなかった。骨密度は、年齢、BMI と極めて高い相関を示し、さらに地域 E、握力、尿中 Ca 濃度に有意の寄与をしていることが明らかとなったが、この被験者群では、カドミウム曝露指標である尿中 Cd および血中 Cd や腎機能障害のマーカ―とは、相関を示さなかった。また、より微細な影響を調査するため

に、骨代謝マーカーについて検討を行ったが、カドミウム曝露が骨代謝に影響を与えている結果は得られなかった。

#### 4. カドミウムの吸収率に関する研究 (分担研究者 香山不二雄)

第1回目の合宿参加者の毎日の総Cd摂取量と大便中へのCd排泄量、さらにそれぞれの1週間の合計を計算し、そこからCd吸収率の平均値を算出すると、対照群では-11.1%、糖尿病群では2.8%という結果になった。さらにこれらの母数についての区間推定を行ったところ、対照群の95%信頼区間は-21.9~0.3%、糖尿病群では-24.8~19.1%であり、両群の間でCdの吸収率には有意の差は認められなかった。一方、尿中へのCd排泄量も対照群と糖尿病群との間には有意の差は認められず、合宿開始日から最終日まで大きな変化を示すことはなかった。

第2回目の合宿参加者のCd吸収率の平均値を同様に算出すると、対照群では27.4%、貧血群では13.6%という結果になった。さらにこれらの母数についての区間推定を行ったところ、対照群の95%信頼区間は12.0~42.9%、貧血群では-29.9~57.1%であり、この場合も両群の間で、Cdの吸収率には有意の差は見

とれられなかった。

以上の結果より、糖尿病や貧血の基礎疾患のある人においても、その同年代の人と比べれば、消化管からのCdの吸収が亢進しているわけではないことが明らかとなった。

次に消化管からのCdの吸収に対する年齢の関与の程度、さらには他の因子の関与の有無を考慮するために、全ての参加者37名におけるCd吸収率と年齢を含む他の種々の因子との相関関係を検討した。Cdの吸収率は、年齢、尿中Cd、血清フェリチン濃度、血清鉄、血中Cdと有意の負の高い相関を示したが、ヘモグロビン、ヘマトクリット、ヘモグロビンA1c、空腹時血糖とは低い相関しかなかった。さらに、Cd吸収率を従属変数とし、高い相関を示した年齢、フェリチン濃度、血清鉄、尿中Cd濃度、血中Cd濃度の中から共線性を考慮して、それぞれ3つの因子を独立変数として選び、4種類の重回帰分析を行った。その結果、いずれの場合も、年齢のみと有意の高い負の偏相関係数を示し、尿中Cd濃度、血中Cd濃度、血清フェリチン濃度、血清鉄とは相関を示さなかった。年齢の因子のみが、消化管からのCdの吸収に大きく関与していることが判明した。

次ぎに、年齢別の吸収率を求めた

ところ、Cd吸収率の平均値は、20-39歳の女性では約44%と高値を示すが、加齢とともに減少し、40-59歳で1.0%、60-79歳で-5.9%を示すことが明らかとなった。

#### 5. 腎機能への影響についての追加解析結果(分担研究者 香山不二雄)

5地域の被験者を対象として、腎機能のパラメーターとして $\alpha_1$ -MGまたは $\beta_2$ -MGを従属変数として、カドミウム曝露指標として、尿中Cd濃度または血中Cd濃度を独立変数として、4種類の重回帰モデルを作成した。いずれのモデルにおいても、年齢の標準偏回帰係数が最も高かった。血中Cd濃度に対しては低い標準偏回帰係数しか示さなかった。尿中Cd濃度を独立変数とした場合は、高い標準偏回帰係数を示したが、年齢に対して1/3程度の寄与であると考えられた。

次に、この解析に地域差による差異を解析に取り込むために、それぞれの地域にダミー変数を当てはめ、参照地域Aと地域B、C、D、Eとの比較を行い標準偏回帰係数を用いて比較検討を行った。従属変数を $\alpha_1$ -MGおよび $\beta_2$ -MGとして解析したところ地域差はほとんど寄与していないことが明らかとなった。

ロジスティック回帰モデルによる解析では、モデル2およびモデル4

で、年齢が0.7と高い標準偏回帰係数を示し、次に尿中Cd濃度が0.28程度の標準偏相関係数を示した。しかし、自由度調整済み重回帰係数は0.06, 0.07と大変低く、回帰モデルとしてあまり良くないと考えられた。

クレアチニン補正尿中Cd濃度(2.5, 3.5, 5.0  $\mu\text{g/g Cr}$ )によって、被験者を4群に分けた分類について解析を行った。全年齢階層をまとめて比較すると、尿中カドミウム濃度がより高い群で、より高い $\alpha_1$ -MG濃度を示したが、各年齢階層で解析すると、その傾向は消失して、50歳代で尿中Cd濃度5 $\mu\text{g/g Cre}$ 群のみで有意の上昇があった。 $\beta_2$ -MGについても全く同様の結果であった。

#### 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研究(分担研究者 大前和幸)

平成14年度に実施した実験結果は以下のとおりである。

えさの調整：炊飯米を多食することによる3大栄養素のアンバランス、および、カドミウムの腸管吸収に影響すると考えられる鉄や亜鉛等のアンバランスを補正するための、サルの栄養摂取の文献を参考に管理栄養士が高脂肪・高タンパクサプリメント、ミネラル・ビタミンサプリメント

トのレシピを作成した。米にレシピの成分や排泄指標色素を混合して炊飯したり、炊飯後に混合する等、調理方法を数回試した結果、炊飯米と固まり状態・食姿などから、サプリメント成分は炊飯米と別途に固形飼料様状態にして投与することとした。この飼料は、カニクイサルが実食することを確認した。

胆管カテーテル留置実験： カニクイサルの胆管のサイズにみあうカテーテルを検討した結果、アメリカ製品が最適であった。該当製品を輸入し、胆管カテーテル挿入の外科的手技の熟練と数週間のカテーテル留置可能性を探るための予備実験を実施し、留置が可能であることを確認した。これらの予備実験に続き、次年度に本実験を実施する予定である。

## E. 結論

1. 日本人女性に広く認められる程度の貧血あるいは鉄欠乏が Cd の吸収上昇をもたらす危険性は小さいと判断された。
2. 男女いずれにおいても Cd-Ucr が 10-12  $\mu\text{g/g cr}$  以下の範囲では  $\beta_2\text{-MGUcr}$  は著変を示さず、Cd-Ucr が 10-12  $\mu\text{g/g cr}$  を超えた場合に著しく上昇することがわかった。
3. 骨密度には地域差があり、地域 B と地域 E とで閉経後早期に骨密度の有意に低下する傾向が見られたが、さらに高齢になると他の地域との差は明らかとならなかった。骨密度は、年齢、BMI と極めて高い相関を示し、さらに地域 E、握力、尿中 Ca 濃度が有意の寄与をしていることが明らかとなったが、この被験者群では、カドミウム曝露指標である尿中 Cd および血中 Cd や腎機能障害のマーカーとは、相関を示さなかった。また、より微細な影響を調査するために、骨代謝マーカーについて検討を行ったが、カドミウム曝露が骨代謝に影響を与えている結果は得られなかった。骨密度は、年齢や体格、栄養、運動、遺伝的素因などに大きく影響を受ける。カドミウムは高濃度曝露の場合では、骨組織に影響を与える可能性はあるが、これらの調査地域のようなレベルのカドミウム曝露量では骨代謝に影響を与えているとする根拠は得られなかった。
4. Cd 吸収率の平均値は、20-39 歳の女性では約 44% と高値を示すが、加齢とともに減少し、40-59 歳で 1.0%、60-79 歳で -5.9% を示すことが明らかとなった。また、ヘモグロビン濃度



で定めた貧血群での解析では Cd 吸収率に差は見られなかった。

5. 現行のPTWIを越える曝露を長期間にわたり受けていたと考えられる集団において、今回の解析でも、明らかな腎機能障害を示す結果は得られなかった。

#### F. 健康危険情報

特記すべきものはない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Tsukahara T, Ezaki T, Moriguchi J, Furuki K, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H, Ikeda M. Effects of iron-deficiency anemia on cadmium uptake or kidney dysfunction are essentially nil among women in general population in Japan. Tohoku J Exp Med 197, 243-247, 2002
- 2) Tsukahara T, Ezaki T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H, Ikeda M. No effect of iron-deficiency anemia on cadmium intake

or kidney dysfunction among women in general population in Japan. Int Arch Occup Environ Health, *in press*.

- 3) Ikeda M, Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H. Threshold levels of urinary cadmium in relation to increases in urinary  $\beta_2$ -microglobulin among general Japanese populations. Toxicol Lett, 137, 135-141, 2003.
- 4) Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamaoto K, Ikeda Y, Machida M, and Kayama F. Dietary cadmium exposure close to the current provisional tolerable weekly intake among Japanese female farmers. Environmental Research (投稿中)
- 5) Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamaoto K, Ikeda Y, Machida M, and Kayama F. Comprehensive study of the effects of egae, iron deficiency, diabetes mellitus and cadmium

burden on dietary cadmium absorption in cadmium-exposed female Japanese farmers.

- 6) International Archives of Occupational and Environmental Health (投稿中)
- 7) Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamaoto K, Ikeda Y, Machida M, and Kayama F.
- 8) Environmental exposure to cadmium at the level insufficient to induce renal tubular dysfunction does not affect on bone density among Japanese female farmers. (投稿準備中)

## 2. 学会発表

- 1) 原照臣ほか「鉄欠乏状態とカドミウム負荷との関連」。第76回日本産業衛生学会(2003年4月24-26日、於山口市)。
- 2) 池田 正之ほか「非職業的Cd曝露に伴う尿中 $\beta_2$ -MG上昇をもたらす尿中Cd濃度の閾値」 第73回日本衛生学会(2003年3月25日-28日、於大分市) 発

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。

厚生労働科学研究費補助金（食品・化学物質安全総合研究事業）

## 分担研究報告書

### 貧血および鉄欠乏状態とカドミウム負荷との関連の有無

分担研究者 池田 正之 （財）京都工場保健会産業医学研究所 理事

#### 研究要旨

全国 6 府県在住成人女性 1,482 名の協力を得て末梢血と一時尿を採取した。うち非喫煙者 1,190 名を選抜して貧血群（ヘモグロビン $<10$  g/100 ml かつフェリチン $<20$  ng/ml）37 名鉄欠乏群（ヘモグロビン $\geq 10$  g/100 ml、フェリチン $<20$  ng/ml）388 名および対照群（ヘモグロビン $\geq 10$  g/100 ml、フェリチン $>20$  ng/ml）765 名にわたった。さらに貧血群および鉄欠乏群について年齢および居住県を一致させた対を対照群より選出した。貧血群およびその対照群の 36 対、鉄欠乏群とその対照群 280 対の比較を行ったところ、貧血群、鉄欠乏群いずれの群でも血液所見にかかわらず尿中のカドミウム、 $\alpha_1$ -ミクログロブリン、 $\beta_2$ -ミクログロブリンは有意な上昇を示さなかった。

#### 研究協力者

塚原照臣（（財）京都工場保健会）  
江寄高史（（財）京都工場保健会）  
森口次郎（（財）京都工場保健会）  
古木勝也（（財）京都工場保健会）  
福井良成（（財）京都工場保健会）  
鶴飼博彦（（財）京都工場保健会）  
岡本 浩岡本浩

るカドミウム (cd) と必須元素である鉄 (Fe) との間には代謝上の相乗作用があることが知られている (例えば Goyer1995、1997)。さらにヒトでの観察でも血清フェリチンが低値の人では Cd 吸収が高進しており (Flanagan et al. 1978)、妊婦あるいは非妊娠女性では貯蔵鉄が低下すると Cd 吸収が高まることが報告されている (例えば Vahter et al. 2002)。

#### A. 研究目的

動物実験によれば汚染元素であ

日本人の Fe 摂取量は一般に低い (例えば Watanabe et al. 1986; Shimbo et al. 1996)、さらに Fe 摂取量の推定は食品成分表に基づいて行われることが多いが、この方法では実測値に比して過大に評価される場合がある (Ehang et al. 1999)。加えて日本人の Cd 摂取量は近年抑制されてはいるものなお国際的には高値に属する (Watanabe et al. 1996,2000; Ikeda et al. 1999,2000)。

この研究は日本人の Fe 摂取量が低く Cd 摂取量が高いことに注目して中年女性で鉄欠乏性貧血が Cd 代謝に影響を及ぼしているか否かを検討することを目的としており、その成果の一部は速報 (Tsukahara et al. 2002) として発表した。

## B. 研究方法

2002 年に国内 6 府県 (宮城、新潟、神奈川、京都、福岡、沖縄) に在住する成人女性 (20-74 才) 1,482 名の協力を得、血液および午前中の一時尿を採取した。あわせて既往歴・現症・喫煙・飲酒習慣等の関連情報を自記式調査票により収集した。全被験者に居住県別にかつ受診順に従って登録番号を付した。喫煙による Cd 負荷変化を避けるため情報に基づき喫煙歴の無い (非喫煙) 女性のみを推計解析の対象とした。

尿中カドミウム (Cd-U) は無炎原子吸光法、 $\alpha_1$ -および  $\beta_2$ -ミクログロブリン ( $\alpha_1$ -Mg-U、 $\beta_2$ -MG-U) はラジオイムノアッセイ (RIA) によって測定し、クレアチニン補正值 (Cd-Ucr、 $\alpha_1$ -MG-Ucr、 $\beta_2$ -MG-Ucr) を推計解析に用いた。これら 3 種類の尿分析値には対数正規分布を想定し、幾何平均 (GM) と幾何標準偏差 (GSD) を推計処理に用いた。

血液検体は採血後その一部を速やかに赤血球数およびヘモグロビン測定に用い、残りは血清分離を行った。血清は Fe (ニトロソ PSAP 法; 定量下限 (DL) =  $5 \mu\text{g}/100\text{ml}$ )、フェリチン (CLIA 法; DL =  $0.5\text{ng}/\text{ml}$ )、および総鉄結合能 (TIBC、ニトロソ PSAP 法; DL =  $30 \mu\text{g}/100\text{ml}$ ) 分析に供した。これらの血液・血清パラメータには正規分布を想定し、算術平均 (AM) および算術標準偏差 (ASD) を算出した。

## C. 研究結果

### ① 貧血群、鉄欠乏群および対照群への分類

被験者全体のヘモグロビンおよび赤血球数平均値は  $12.9\text{g}/100\text{ml}$  および  $432 \text{万個}/\text{mm}^3$  であった (表 1)。フェリチンおよびヘモグロビン濃度についてカットオフ値をそれぞれ  $<20\text{ng}/\text{ml}$  および  $<10\text{g}/100\text{ml}$  とし、両カットオフ値以下の例を