

20031197

厚生労働科学研究費補助金
食品安全確保研究事業

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15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 櫻井治彦

平成16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 尿中カドミウム濃度および腎尿細管機能指標評価の …… 24
加齢に伴う変化
他田 正之
- 2 栄養および加齢による腎機能影響評価 …… 49
香山 不二雄
- 3 カドミウム汚染地域における食品からのカドミウム
摂取量調査 …… 66
香山不二雄
- 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研究 …… 113
大前 和幸

厚生労働労働科学研究費補助金（食品安全確保研究事業）

平成 15 年度総括研究報告書

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

尿中カドミウム濃度および腎尿細管機能指標評価の加齢に伴う変化を調べる目的で、国内各地のカドミウム非汚染地域在住一般成人非喫煙女性(30歳以下～80歳以上)計 11,090 名より得た午前尿を検体として解析した結果、加齢に伴って尿中クレアチニン濃度および尿比重(比重の下二桁の値を指標として用いた)は著しく低下し、30歳の値を1とすると80歳ではクレアチニン濃度は0.4、比重は0.7前後の値となった。この低下には加齢とともに閉経も要因の一つと推定された。尿中カドミウム、 α_1 -MG および β_2 -MG も加齢に伴う変化を示し、カドミウムでは約3倍、 α_1 -MG と β_2 -MG では1.2～1.8倍程度の上昇をみた。但し NAG の加齢上昇は著明でなかった。これらの測定値にクレアチニン補正あるいは比重補正を適用すると、クレアチニンあるいは比重自体が加齢に伴って低下するため、上記の変化はさらに2倍あるいは1.4倍程度拡大されて表現された。従って高齢者を含む集団について尿中カドミウム濃度および尿細管機能障害指標の評価を行う場合(ことにクレアチニン補正を適用した場合)の評価には過大評価の誤りを犯さないように十分な配慮が必要と考えられた。

主として農家の女性を対象として、E地域に隣接し米中Cd濃度の高いF地域で240人、富山県神通川流域婦中地域で156人並びにその対照地域としての富山県氷見市で144人の住民健康診断を行い、経口Cd曝露とその健康影響について検討した。それぞれの居住期間が10年以下の者および腎機能に関連のある既往歴、現病歴のある者を解析から除外した。腎臓の尿細管機能の評価には、クレアチニン補正した尿中 α_1 ミクログロブリン(α_1 MG)と β_2 ミクログロブリン(β_2 MG)を用いた。対照地域であるA地域と氷見地域と比較して、現在最も高いCd曝露量を示したF地域では尿中 α_1 MGと β_2 MGの濃度の幾何平均

値において、統計学的に有意な上昇はみられなかった。70歳代にクレアチニン補正 β_2 MG値が $10,000\mu\text{g/g cr}$ を超える被験者が1人いたが、13年間にわたる鉱山労働に従事していたため職業曝露の可能性が否定できないので、食品中のCdの経口摂取による健康影響を評価することが困難と考えられた。また、婦中地域では、60歳代の中に β_2 MG値が $10,000\mu\text{g/g cr}$ を超える被験者が3人いたものの、集団での比較では尿中 α_1 MGと β_2 MGの濃度が高値を示すことはなかった。以上のことより、現在の日本で最も高度のCd曝露を受けていると考えられるF地域や過去に極めて高度のCd曝露を受けたと考えられる婦中地域においても、その住民を集団として解析すれば、加齢による腎機能低下にCd曝露による増悪傾向は認められなかった。しかし、婦中地域の高齢者の中には過去の高度のCd曝露による腎機能障害を来している被験者が数人いることを示唆され、これらの被験者については、血液、腎臓、骨等について精密検査を実施する必要があると考えられる。また、米中Cd濃度は耕作改善により低下傾向にあり、平均米摂取量は低下傾向にあるので、曝露量は今後減少していくであろうが、今回の調査では特に腎機能障害が認められなくとも、かなりの量の体内Cd蓄積量を示す者がいるので、これら被験者の追跡調査を行う必要もある。さらに、米中Cd濃度が高い地域では、米中Cd濃度のスクリーニングがすでに農業団体で実施されているが、これらの地域での自家保有米についてもスクリーニングを実施して、米生産者およびその家族のCd曝露量の低減のための施策が必要であると考えられる。今回の調査で得られた結果では、近年の食品からのCd曝露による腎機能障害があるとは結論することが出来なかった。

カドミウムの暫定耐容週間摂取量 Provisional Tolerable Weekly Intake (PTWI) $7\mu\text{g/kg/week}$ と同等または超えると考えることが有ると考えられる地域の農家女性のカドミウム曝露評価を、トータルダイエツト・スタディ方式と陰膳法との二つの方法を用いて行った。13群の食品群から代表的な食品と、カドミウムの含有量が高く食品摂取量が多く、カドミウム曝露の寄与が高いと考えられる食品を94品目、一品目につき最低3~19サンプル、合計530サンプルを採取し、原子吸光法で濃度を測定した。また、この地域での疫学調査被験者964名のそれぞれの食品の摂取量を掛け合わせるによりカドミウム摂取量を計算した。また、陰膳法では、地域Eにおいて過去の健康調査に参加した農家女性の中から調査の目的を理解し、陰膳の作成が出来る人、17名を選び、3日間の食事、間食、飲料を含めた陰膳を収集し、原子吸光法でカドミウム濃度

を測定し、それぞれの摂取量と掛け合わせて総カドミウム摂取量を求めた。トータルダイエツト・スタディ方式で求められた結果は、 $115 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ すなわち7日間に換算して $8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ となり PTWI を超える結果となった。陰膳法による一日摂取量は $044 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となり、陰膳法の方が約半分の結果を示した。陰膳法では、個人内の日間変動が献立により大きく変動することが明らかとなり、特に魚介類、根菜類の摂取がある時に高い値を示すことが明らかとなった。3日間では、その個人のカドミウム摂取量を代表していないことは明らかであり、被験者の選抜も協力可能な個人を選ぶことがこのような調査の前提である。このような理由から、かなり大きな差があったと考えられた。陰膳法で集められた食品の量は多く、意図的に小食を装うようなことはなかったと考えられ、過小評価につながったことは今回の陰膳法ではなかったと考えている。カドミウム汚染がある地域でのカドミウム摂取量調査は、平均値で $115 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であり、米からのカドミウム曝露は約50%を占めていた。カドミウム曝露の寄与の高いものは、米および魚介類、海草類、きのこなどの順であった。米等のカドミウム汚染のない地域でも、魚介類、海草類を頻繁に食する日本的食習慣はカドミウム負荷量が大きくなることは明らかであり、今後、魚介類、海草類からのカドミウム曝露の評価および影響評価も重要であることが明らかとなった。

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。本年度は、サルにカドミウム含有米を与え、ヒトボランティア実験で行った **Input output balance** 研究を施行し、サルによるカドミウム体内吸収率を確認し、その後胆汁からのカドミウム排泄量を確認し、体内動態を明らかにするため実験を行った。その結果、通常カドミウム食摂取日から最終日までのカドミウム排泄量（以下 総カドミウム排泄量とする）から、低カドミウム食により安定低値となった基礎カドミウム排泄量を減じ、通常カドミウム摂取日以降の過剰カドミウム摂取量で除した値（消化管吸収率A）と、総カドミウム排泄量を通常カドミウム摂取日以降の総カドミウム摂取量で除した値（消化管吸収率B）の2つを計算したが、消化管吸収率Aは平均 99.60% (SD 7.67)、消化管吸収率Bは平均 79.54% (SD 14.20) であった。低濃度カドミウム食摂取時の胆汁を採取できた7頭のサルにおける胆汁中カドミウム排泄量は平均 $0.0063 \mu\text{g}/\text{day}$ (SD 0.0025) であった。胆汁中カドミウムが全便中（胆汁混入）に占める率は平均で 1.06% (SD 0.61) であつ

た。

分担研究者

他田 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. 全体の研究目的

- 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 同しく上記 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 10ppm(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($7 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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15年度は平成13、14年度に引き続き、疫学研究と実験研究を行った。

C 15年度の研究目的

1 尿中カドミウム濃度および腎尿細管機能指標評価の加齢に伴う変化
カドミウムの毒性に関する一般住民を対象にした疫学調査では通常若年者・壮年者のみならず高齢者までの広範囲の年齢層を含む。また尿には生理的に濃淡の変動があるためカドミウム曝露指標や腎尿細管障害指標については尿中クレアチニン(クレアチニンまたは cr)あるいは尿比重(SG または sg)による補正を行うことが一般化しているか、ことにクレアチニンについては数百人程度の小規模調査ではあるが加齢に伴って低下することを示す報告がある。そこで、本年度の研究では、①尿の濃淡の補正に一般に用いられるクレアチニンあるいは SG について、加齢に伴う変化を定量的に把握する、②カドミウム疫学の基本指標である尿中カドミウム、 $\alpha_1\text{-MG}$ 、 $\beta_2\text{-MG}$ および NAG についての加齢に伴う変化があるか否かを明らかにする、③カドミウム、 $\alpha_1\text{-MG}$ 、 $\beta_2\text{-MG}$ 、NAG をクレアチニン補正あるいは SG 補正をした場合、どのような変化が現れるかを極力定量的に示すことを一万人以上の大規模な調査解析により行うことを目的とした。③によって得られた結果は高齢者を含むカドミ

ウム疫学における基本的な判断基準を提供し得ると考えた。

2 栄養および加齢による腎機能影響評価

第 61 回 JECF で定められた Provisional Tolerable Weekly Intake (PTWI) を越えるカドミウム曝露を受けている被験者が含まれる集団で、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。これまで全国 5 カ所(九州、近畿、関東、東北地方)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や骨粗鬆症を差し引くと、明らかなカドミウム経口慢性曝露による健康影響を見いだすことはできなかった。そこで平成 15 年度は E 地域よりさらに曝露の高いと考えられる F 地域と、過去に高度の曝露があり現在は大規模な土壌改良工事が行われた婦中地域および同じ県内のカドミウム曝露の可能性のない氷見地域とを調査地域に選定して、加齢変化が栄養摂取の偏りや食品中に微量に含まれるカドミウムなどの環境汚染物質により増悪させられるかどうか検証することを目的とした。

3 カドミウム汚染地域における食品からのカドミウム摂取量調査

日本の土壌には過去の鉱山活動や火山性の地質のためにカドミウム濃度が高い地域があり、61st FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) にて定められた暫定耐容週間摂取量 Provisional Tolerable Weekly Intake (PTWI) $7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ に非常に近いまたは超えるカドミウム曝露を受けている可能性のある集団がある。そこで今回、PTWI と同等または超えると考えることが有ると考えられる地域の農家女性のカドミウム曝露を、トータルダイエツトスタディ方式と陰膳法との二つの方法を用いて評価することを目的とした。

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研究

平成 14 年度までに行った、若年女性を対象としたヒトボランティア研究では、消化管における通常食中カドミウムの吸収率が 47.2% (range -9.4~83.3) (1 日通常カドミウム食摂取群)、36.6% (range -9.2~73.5) (3 日通常カドミウム食摂取群)、出納バランスが 23.9% (-4.0~37.7) (1 日通常カドミウム食摂取群)、23.7% (-8.2~56.9) (3 日通常カドミウム食摂取群) であることが明らか

になった。吸収率及び出納バランス共に、過去の研究より高い結果となった。しかし以上の研究では、蓄積したカドミウムを反映すると考えられる胆汁中カドミウムの便中への混入が考慮されていない為、消化管からの真のカドミウム吸収率とは言えない。本研究では、サルを用い、排泄胆汁中カドミウム量を明らかにし、真のカドミウム吸収率を得ることを目的とした。

D 研究方法

1 尿中カドミウム濃度および腎尿細管機能指標評価の加齢に伴う変化
すでに分担研究者の許には成人女性を調査対象とした、①2000～2001年の10,883名および②2002年の1,482名よりなるデータ・ベースが保管されている。これらのデータ・ベースは40～60代女性を主体に構成されているので、③本年度は京都市およびその他の地域に居住する60歳以上の女性を中心に1,274名から午前尿を収集し、あわせて自記式質問票調査(喫煙習慣、月経状況等)分析に供した。いずれの対象者からも書面によるインフォームド・コンセントを得た。

①、②および③のデータ・ベースから重複登録者を除き、さらに非喫煙者(never-smokers)のみを選抜し

て11,090例の有効例を得た(全国集団)。地域差が存在する可能性に配慮し、全国集団から京都市在住者のみを再選択して1,851例を得た(京都集団)。全例の尿解析は平成14・15・16年度を通して全国同一のプロトコルに従って行った。年齢には正規分布、カドミウム、 α_1 -MG、 β_2 -MGおよびNAGには対数正規分布を想定した。クレアチニンおよびSGは正規分布より若干逸脱するため正規分布と対数正規分布の2様の考察を行った。推計学的パラメータとしては正規分布には算術平均(AM)と算術標準偏差(ASD)、対数正規分布には幾何平均(GM)と幾何標準偏差(GSD)を用いた。相関には一次回帰(一次式、 $y = \alpha + \beta x$)と二次回帰(二次式、 $y = \alpha + \beta x + \gamma x^2$)を想定した。二次回帰の場合にはyが極大あるいは極小となるxを $x = -\beta/2\gamma$ として算出出来るがxが年齢の場合、日本人女性の平均寿命(2000年)が約80歳であること(厚生統計協会2003)を考慮し、 $0 < x < 80$ の場合にのみ有意な値として採用した。

2 栄養および加齢による腎機能影響評価

これまでの全国5カ所の調査地域の中のE地域に隣接し現在の日本国内でカドミウム濃度の高い米が見出

される頻度の最も高いF地域、また過去に極めて高濃度のカドミウム環境汚染があり多数のイタイイタイ病患者の発生があった富山県神通川流域（婦中町を中心とする地域、以下婦中地域）ならびにその対照地域としての富山県氷見市の3つの地域において、主として農家の女性を対象として住民健康診断を行い、経口カドミウム曝露とその健康影響について検討した。婦中地域では、イタイイタイ病対策協議会および地域住民組織の協力を得て健康診断を呼びかけにより156名の受診希望者を得て、11月下旬に調査を実施した。また、この婦中地域は過去のカドミウム曝露が非常に高く、また骨変化について地域特性が強い可能性が考えられるため、当初の計画には含まれていなかったが、これまでカドミウム汚染および曝露の可能性がなく婦中地域と同じ県内の氷見地域を選んだ。F地域および氷見地域ではこれまでのようにJA女性部の協力を得て、被験者を集めた。氷見地域を、婦中地域の対照地域として比較検討した。

3 カドミウム汚染地域における食品からのカドミウム摂取量調査

- (1) トータルダイエット・スタディ調査地域として、これまでの全国5地域の調査地域の中から、もっと

もカドミウム曝露の高い地域Eおよび隣接するF地域（平成15年度調査地域）を採用した。厚生労働省が実施しているトータルダイエット・スタディに基づいて、13群の食品群から代表的な食品と、カドミウムの含有量が高く食品摂取量が多く、カドミウム曝露の寄与が高いと考えられる食品を94品目、一品目につき最低3~19サンプル、合計530サンプルを採取した。採取にあたっては、少なくとも同一の食品3点の一部を採り合わせて、均一になるようにしてその一部を1サンプルとした。サンプル中カドミウム濃度測定は（財）日本食品分析センター多摩研究所に依頼したため、サンプルは冷蔵状態で宅急便を使って送付した。食品サンプルの前処理は、トータルダイエット・スタディに準じた。可食部のみを取り出して、サンプルとした。加熱等の調理をして食するものも、カドミウムは加熱によって変化することはないので、加熱は行わなかった。乾燥食品は水に戻して食材とするが、水に戻した時の重量の換算率をかけ算することで、実際の食するときの重量を求めた。食品試料中のカドミウム分析方法についての詳細は、個別研究報告に記載した。カドミウム曝露量は、食品サンプル中のカドミウムを測定し、これまでの調査で得

たこれら地域の農家女性 965 名の各食品の摂取量をかけ算することにより推定した。但し、重量換算率（乾燥食品のもとし率）は、5 訂食品成分表、調理のためのヘーシックデータ（女子栄養大学出版部）を参考として、精白米を米飯に換算するために 2.3 倍、大豆は 2 倍、塩蔵わかめ 2 倍、乾燥わかめ 14 倍、ひしき 4 倍を用いて計算を行った。

(2) 陰膳法

被験者としては、地域 E において過去の健康調査に参加した農家女性の中から調査の目的を理解し、陰膳の作成が出来る人、17 名を選び、19 日分の陰膳を収集した。陰膳採取方法、収集および輸送、秤量および灰化、原子吸光分析、計算等の詳細は、個別研究報告に記載した。

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研究

雌カニクイザル 8 頭を用いた。まず、比較的高濃度カドミウム米摂取の際の intake-output balance を得る目的で、14 日間の投与期間中尿、便を採取しカドミウムを測定した。その後以下の研究により排泄胆汁中カドミウム量を明らかにした。すなわち、まず胆管に胆汁採取用のカテーテルを留置した。カテーテル留置処置前 1 週間～10 日程度からカテーテル留置後 1 週間～10 日程度、カテ

ーテル処置後の容体と胆汁排泄が安定するまで低カドミウム米を与えた。カテーテル留置後胆汁を採取し、胆汁中カドミウム濃度を測定した。検体の採取、分析等の詳細は、個別研究報告書に記載した。健康状態を確認する目的で、血液、尿を 6 回採取し、尿については、クレアチニン、 β_2 マイクログロブリン、蛋白、血液については鉄、フェリチン、赤血球数、白血球数、血液球像、血色素量、ヘマトクリット等)、BUN、クレアチニン、GOT、GPT、 γ -GTP、ALP、LDH、血清総蛋白、アルブミン、総コレステロール、トリグリセリド、ヒルルビン（総、直接、間接）、電解質を測定した。

E. 結果

1 尿中カドミウム濃度および腎尿管機能指標評価の加齢に伴う変化
全国集団と京都集団の年齢、クレアチニン、ファクター G の分布を解析したところ、クレアチニンおよびファクター G がいずれも生涯にわたって加齢に従ってほぼ直線的に低下することがわかった。一次回帰式を用いて 30 歳 (I) および 80 歳 (II) 時点でのクレアチニンおよびファクター G を求め II/I の値を計算したところ、80 歳時点では 30 歳での値に比してクレアチニンでは約 40% に、ファク

ターG では約 70%にまで低下することが明らかとなった。閉経への移行期にあり、かつ月経に関する回答のあった全国集団 40~49 歳女性 3,485 名 50~59 歳女性 3,532 名についてそれぞれ閉経前、閉経進行中、閉経後の 3 群に分類(但し手術後閉経となった事例は除外)し、各群ごとにクレアチニンおよびファクターG の平均値を求めたところ、クレアチニンおよびファクターG のいずれについても閉経の進行に伴って AM、GM は低下した。クレアチニンとファクターG との間には強い相関が観察された。全国集団と京都集団におけるカドミウム、 α_1 -MG、 β_2 -MG および NAG をみると、カドミウムの GM 値はクレアチニン補正 SG 補正の有無に関わらず最高 16 $\mu\text{g/g cr}$ (京都集団)であり、全国集団・京都集団ともに集団としてカドミウム汚染地域住居者でないと推定された。この推定と対応して α_1 -MG、 β_2 -MG および NAG の GM 値はいずれも低値に止まっていた。カドミウムの加齢に伴う変化を解析すると、カドミウムはおそらく生涯を通して上昇し続けることが示唆された。同様の解析を α_1 -MG、 β_2 -MG および NAG について行ったところ、 α_1 -MG および NAG については極値はごく限られた場合しか算出されず、カドミウム

と同様に加齢に従って上昇すると判断された。これに反して β_2 -MG の場合には、真数を用いた二次回帰でいずれも極小が算出された。しかしその年齢は 20~44 歳であり、これらの年齢層以上の年齢域では加齢とともに上昇すると判断された。因みに一次回帰では勾配はすべて正(>0)の値をとり、加齢に従って上昇することを示している。クレアチニンおよびファクターG と同様に一次回帰式を用いて 30 歳時(I)および 80 歳時(II)の値を推定し、両値の比率を求めた。先ず非補正值について見ると、II/I の比率は全国集団で 3.16、京都集団で 3.55 と 80 歳時では 30 歳時の 3 倍以上の値となることが観察された。 α_1 -MG、 β_2 -MG ではいずれも両集団とも 1 を上廻ったが、NAG の場合には全国集団では 1 を僅かに上廻ったが京都集団では 1 以下となり、変化は著明ではなかった。しかしクレアチニン補正值について見ると比は非補正值に比して著しく大きい値となった。また比重補正でも比は上昇したがその程度は小さく、非補正值とクレアチニン補正值との中間の値を示した。この関係を一層明らかにする為、非補正值で得られた比を 1 として、クレアチニン補正值、比重補正值での相体的な変化を相対比として計算すると、クレアチニン補

正值では 2 前後あるいはそれを上廻る値となり、比重補正值の場合には 1.4 倍それをやや下廻る値となっており、クレアチニン補正、比重補正ともに非補正值に比して加齢による変化を大きく見せること、その程度は比重補正時に比してクレアチニン補正時に一層著しいことが確認された。

2 栄養および加齢による腎機能影響評価

F 地域では農家女性 240 名、婦中地域では 156 名が受診した。婦中地域は、カドミウム汚染地の復元事業が行われていることに加え、近年、新興住宅地がたくさん造成され都市化が進行したため、生誕から汚染地域住民である人が被験者に占める割合は約 20%と低く、20 歳代に外部の非汚染地域から移住してきた者が多数を占めていた。F 地域では、同地域のみ居住歴を持つ受診者は 60%を超え、比較的人口移動の少ないコミュニティが保たれているものと考えられた。氷見地域の受診者の中には過去にカドミウム汚染地の居住歴のある者はいなかった。最終的に、汚染地域でもその居住歴が 10 年未満の受診者を除き、さらに腎機能に影響を与える可能性のある関節リュウマチや IgA 腎症の病歴や喫煙歴のある被験者を除いて解析対象者とし

た。F 地域の健診参加者が持参した平成 15 年産米中のカドミウム濃度の幾何平均は $0.139 \mu\text{g/g}$ で、その分布は、 $1.0 \mu\text{g/g}$ 以上は 0%、 0.4 以上 $1.0 \mu\text{g/g}$ 未満は 9.2%、 0.2 以上 $0.4 \mu\text{g/g}$ 未満は 31.7%、 $0.2 \mu\text{g/g}$ 未満は 59.2%であった。氷見地域および婦中地域では米中のカドミウム濃度は低いことが予想され、米中カドミウム濃度の測定は行われなかった。

血液中カドミウム濃度は、全体の平均値でも各年齢階級における平均値でも、F 地域が E 地域や婦中地域よりも高い値を示していた。一方、婦中地域は E 地域よりも低い値であった。血液中カドミウム濃度は比較的現在に近い時期のカドミウム曝露量を反映することから考えると、これは、F 地域の住民は今日でもかなりの量のカドミウム曝露を受けていること、婦中地域の住民の近年の曝露は F 地域に比較して低いことを示していると考えられた。すなわち、かつて極めて高濃度のカドミウム汚染地域であった神通川流域では近年では汚染地復元事業などにより、住民へのカドミウム曝露量が減少してきていることを示唆するものである。

尿中カドミウム濃度では、F 地域は E 地域よりも高い値を示し、また高値の人の割合も高かった。しかし、F 地域を婦中地域と比較した場合、

40 歳代の若い世代では F 地域の者が高いものの、50 歳代以上の高齢世代では逆転し、婦中地域の者が高い値を示していた。このことは、尿中カドミウム濃度は腎臓への生涯蓄積量を反映することを考えると、F 地域は調査した中では現在最も高度なカドミウム曝露を受けている地域ではあるが、婦中地域の高齢者の中にはかつてそれをも上回るような高濃度カドミウム汚染の曝露を受けた被験者が含まれていることを示唆するものであると考えられた。

今回の F 地域の尿中カドミウム濃度は E 地域のそれよりも低かったが、これは平成 15 年度の冷夏のため F 地域で広く行われた水管理により米へのカドミウム吸収が少なかったためと考えられた。平成 13 年調査の E 地域と単純には比較できないが、総合的に判断すると、これまでカドミウム曝露は F 地域の者が E 地域より高かったと考えられた。

腎臓の尿細管機能の評価には、クレアチニン補正した尿中 α_1 ミクログロブリン (α_1 MG) と β_2 ミクログロブリン (β_2 MG) を用いた。対照地域である A 地域と氷見地域と比較して、現在最も高いカドミウム曝露量を示した F 地域では尿中 α_1 MG と β_2 MG の濃度の幾何平均値が統計学的に有意な上昇はみられなかつ

た。しかしながら、70 歳代にクレアチニン補正 β_2 MG 値が $10,000 \mu\text{g/g cr}$ を超える被験者が 1 人いて、腎尿細管障害を起していることが疑われた。同様に、婦中地域でも全般的に尿中 α_1 MG と β_2 MG の濃度が高値を示すことはなかったが、60 歳代の中に β_2 MG 値が $10,000 \mu\text{g/g cr}$ を超える被験者が 3 人いた。婦中地域の 60 歳代の尿中 β_2 MG の値が比較的高めであったのは非常に高い 3 人の被験者が含まれていたためであると考えられる。以上のことより、現在の日本で最も高度のカドミウム曝露を受けていると考えられる F 地域や過去に極めて高度のカドミウム曝露を受けたと考えられる婦中地域においても、その住民を集団として解析すれば、加齢による腎機能低下にカドミウム曝露による増悪傾向は認められなかったが、高齢者の中には過去の高度のカドミウム曝露のため若干の腎機能障害を来している被験者が数人いることを示唆された。

上記で認められた腎機能障害の可能性のある数人の者について、集団健診で得られた他の臨床的データや生活歴などを総合的に検討し、それが慢性カドミウム中毒による腎機能障害かどうかを検討した。3 地域において、尿中 β_2 MG 濃度が $1,000 \mu\text{g/g cr}$ を超えた被験者を抽出して表

にしたところ、1,000 $\mu\text{g/g cr}$ を超えた被験者は、氷見地域では 2 人 (15%)、婦中地域では 11 人 (7%)、F 地域では 15 人 (67%)、前回調査の A 地域で 5 人 (27%)、E 地域で 20 人 (37%) いた。一般的に、尿中 $\beta_2\text{MG}$ 濃度が 1,000 $\mu\text{g/g cr}$ を超えることが腎尿細管機能障害の指標として使用されることが多いが、このように非カドミウム汚染地である氷見地域や前回調査の A 地域でも数人の 1,000 $\mu\text{g/g cr}$ を超える者が認められることから、実際のカドミウム曝露による腎機能障害判定のための基準値はもっと高いレベルにあるのではないかと考えられた。

3 カドミウム汚染地域における食品からのカドミウム摂取量調査

(1) トータルダイエット・スタディ

(ア) 食品中カドミウム濃度

食品の中で、米以外ではホタテや牡蠣などの貝類、海草類、魚介類が高いものもあった。また、根菜類のサトイモ、ゴボウなどやキノコ類が高いものが見いだされた。また、枝豆の中にはカドミウム濃度が高いサンプルがあり、枝豆はこの地域で採取されたものであると考えられた。

(イ) 食品群別摂取量平均

第 1 群の米類は 300 $\mu\text{g/day}$ と約 50% を占めていた。次に第 8 群のそ

の他の野菜、きのこ類、海草類が 88 $\mu\text{g/day}$ 、第 10 群の魚介類が 62 $\mu\text{g/day}$ と大きな値を示していた。第 8 群の中でもきのこおよび海草類の寄与が高く 8 割を占める。また、第 10 群の中では、ホタテ、アサリ、シシミなどのその他の貝類、および牡蠣類、イカ塩辛の寄与が高かった。のり、ひじき、昆布などの海草類もカドミウム濃度が高く、頻繁に食べる習慣のある個人にとっては比較的カドミウム摂取が大きくなることが推測できる。

体重当たりカドミウム摂取量は年齢と共に上昇し、年齢が高いほどカドミウム曝露が多くなる傾向が見られた。また、精白米からの 1 日当たりのカドミウム摂取量が高く、持参した米中カドミウム濃度が高い被験者で、1 日当たりカドミウム摂取量が増加する傾向があった。

(ウ) 地域 E および地域 F のカドミウム摂取量の度数分布

地域 E および地域 F での疫学調査で得られた個人の各食品別摂取量のデータと地域 E および地域 F で収集された食品中のカドミウム濃度の平均値をかけ算することによっていられた個人のカドミウム曝露推計値の度数分布を求めた。分布は対数正規分布に近いと考えられた。

(エ) 年齢階層別摂取量

高齢者より若年者の持参した精白米のカドミウム濃度が低かった。特に 20 歳代の被験者の米中カドミウム濃度は $0.15 \mu\text{g}/\text{kg}$ と最も低かった。また、若い人ほと米の摂取量が少ないことから、今回の調査からは若年者のカドミウム摂取量推計値が低めになっていることが明らかとなった。一日あたりのカドミウム摂取量は 40 歳代以下では、PTWI を下回る人が多く、それ以上高齢になると PTWI を超える人が増えることが明らかとなった。

(オ) まとめ

トータルダイエツトスタディ方式で収集された食品のカドミウム濃度とこの地域の農家女性の食品摂取量とを掛け合わせることで得られたカドミウム摂取量の推定値は、 $57.4 \mu\text{g}/\text{day}$ であり、体重 50 kg でわり算すると、 $1.15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となり、PTWI を超える結果となった。

(2) 陰膳法

(ア) 陰膳法からもとめたカドミウム摂取量の平均値

今回の陰膳法によるカドミウム摂取量の全被験者の平均は、 $23.9 \mu\text{g}/\text{day}$ 、 $0.44 \pm 0.21 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であった。 $1.00 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を超える被験者はいなかった。米の寄与が高い個人が 2 名居り、米からのみが 0.59 、 $0.44 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と大きな値を示していた。

米以外からの食品からのカドミウム摂取量が $0.40 \mu\text{g}/\text{kg}$ を超える個人が 3 名あり、魚介類摂取の寄与が高いことが明らかである。全体の平均では、被験者個人の日間変動が大きく個人差も大きい、全体として、PTWI $7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ と比較すると、およそそれ以下に収まっていることが明らかとなった。

(イ) 個人内の変動

カドミウム曝露量は個人がどのような食生活をしているかによって定まってくるということが明らかとなった。すなわち、食している米中カドミウムが大きな寄与をしており、米中カドミウム濃度が高い被験者はよりカドミウムを曝露することになる。今回被験者は、農家中年女性であり、米は自家保有米を食している、米飯からのカドミウム摂取量は 3 日間毎日あまり変動しなかった。しかし、副食からのカドミウム摂取量はその日の副食や間食により大きく変動することが明らかとなった。食事調査から確認すると、海産物(イカ、魚、昆布) およびこの地域の一部の野菜(根菜類、枝豆等)が献立に含まれているときにカドミウム摂取量が上昇することが明らかとなった。その日の米以外の食品からのカドミウム摂取量が $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を超える日が、全被験者 3 日間の延べ日

数 51 日中に 10 日間あった。その日に高い原因となった献立を調べると、7 日間はイカ、魚、昆布が原因と考えられ、それ以外 3 日間は根菜類と肉とを食していた。このことから、魚介類、貝類の摂取が個人のカドミウム摂取量の日間変動の大きな原因となっていることが明らかとなった。

(ウ) カドミウム摂取量と生体曝露指標との関係

尿中カドミウム濃度は過去からの長期間の曝露使用であり、血中カドミウム濃度は現時点および最近の曝露量を反映していると考えられている。陰膳法の調査に参加した被験者の血中カドミウムと尿中カドミウム濃度との関係はかなりよい相関関係を示していた。被験者の陰膳法から求めた体重当たりの一日カドミウム摂取量と血中カドミウム濃度との相関は低かった。

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研究

実験期間中を通してサル健康状態に特に悪化は見られなかった。比較的高濃度カドミウム米を摂食させ、便及び尿中カドミウム量を実測し、**Input-output balance** を下記の式で計算した。

$$\text{Input output balance (\%)} = 100 \times (1 - \text{排泄カドミウム量} / \text{摂食カド}$$

ミウム量)

その結果、8 頭の平均値は 89.8% (SD 7.24) であった。最大値は 96.29%、最小値は 75.10% であった。

胆汁中カドミウム排泄を測定するため、胆汁をカテーテルにより採取し、便への混入を防いだ。低カドミウム米摂取時の採取胆汁中カドミウムは計算可能であった 7 頭のサル(便、胆汁が採取してきたサル)で計算すると平均 $0.0063 \mu\text{g/day}$ (SD 0.0025) であった。胆汁中カドミウムが全便中(胆汁混入)に占める率を下記の式で計算した。

$$100 \times (\text{胆汁中カドミウム量} / (\text{便中カドミウム量} + \text{胆汁中カドミウム量}))$$

その結果、胆汁中カドミウムが胆汁を含む便中カドミウムに占める割合、即ち、蓄積カドミウムが全便中カドミウム(食事由来の排泄+蓄積カドミウム)に占める割合は平均で 1.06% (SD 0.61) であった。

カドミウム吸収率を知るために、低濃度カドミウム摂取を行い(約 1 週間~10 日)、その後胆管にカテーテルを挿入し、通常カドミウム食摂取後に翌日から最終日までのカドミウム排泄量(以下 総カドミウム排泄量とする)から、低カドミウム食により安定低値となった基礎カドミウ

ム排泄量を減じ、通常カドミウム摂取日以降の過剰カドミウム摂取量で除した値（消化管吸収率A）と、総カドミウム排泄量を通常カドミウム摂取日以降の総カドミウム摂取量で除した値（消化管吸収率B）の2つを計算した。計算に用いた検体は、連日でなくても、カテーテル留置、比較的高濃度カドミウム摂取の後、7日以上便、胆汁を排出したサルのものでした。

その結果、消化管吸収率Aは平均99.60% (SD 7.67)、消化管吸収率Bは平均79.54% (SD 14.20)であった。低濃度カドミウム食摂取時の胆汁を採取できた7頭のサルにおける胆汁中カドミウム排泄量は平均0.0063 $\mu\text{g/day}$ (SD 0.0025)であった。胆汁中カドミウムが全便中（胆汁混入）に占める率は平均で1.06% (SD 0.61)であった。

F 考察

1 尿中カドミウム濃度および腎尿細管機能指標評価の加齢に伴う変化
今回の解析では全国集団で得られたほとんどすべての所見は京都集団でも再現された。このことは所見には地域差がおそらくみられないと考えて良いことを示している。

今回の解析により80歳時点では30歳時点に比してクレアチニンは

著明に低下することが確認された。腎機能は加齢に伴って一般に低下すると推定されているが、尿中クレアチニン濃度との対応をみた研究は見当たらない。加齢に伴う筋肉量の低下は最も予想される原因の一つであるが、この点についても尿中クレアチニン濃度との定量的な報告は見当たらない。また肉類の摂取量は尿中クレアチニンの決定要因のひとつであり、日本人女性の肉類(魚肉、鶏肉を含む)摂取量は15~19歳を最高(175 g/日)に加齢とともに低下する(70歳以上では133 g/日)傾向にあるが、個人間での変動が大きく(健康・栄養情報研究会 2003)表5には示した変化を説明出来るとは考えられない。

閉経による尿中クレアチニン低下と加齢による低下の影響は今回の解析では区別し得なかった。40~49歳女性の場合、閉経前群と閉経後群ではクレアチニンに0.19 g/lの差があり、回帰式から両群の平均年齢の差3.7歳に対応するクレアチニンの低下量として推定される0.059 g/l(=0.016 \times 3.7)の約3倍になっている。同様に50~59歳群でも年齢差で説明出来るクレアチニン低下よりも2倍以上の低下が観察された。従っておそらく加齢とは別に閉経自体がクレアチニンを低下させる要因と

推定されるが、なお明らかではなく、今後の検討を要する課題として残されている。

尿中指標濃度にクレアチニン補正を行うことは前述のように広く行われているが、その妥当性については早くからすでに異議が提出されている。今回の解析では極めて多数例の検体分析が行われているので尿の濃淡補正は評価の上で不必要となったと考え、非補正值を中心に変化を考えると、加齢に伴って(30歳に比べて80歳では)カドミウムは3~4倍、 α_1 -MG、 β_2 -MGおよびNAGは0.9~1.8倍程度に上昇する(但し、いずれも正常範囲にとどまっている)が、この上昇はクレアチニン補正値を用いるとさらに2倍、比重補正値を用いても1.4倍程度拡大されて表現されることが明らかになった。この結果クレアチニン補正あるいは比重補正を適用した場合あたかもカドミウム上昇に伴う尿細管機能障害指標上昇が発生しているかのような誤った評価に到る可能性があり得る。高齢者を含む集団の評価を行う場合にはこの点について十分な配慮が必要と考えられた。

2 栄養および加齢による腎機能影響評価

今回の調査では尿中 β_2 MG濃度

が $1,000 \mu\text{g/g cr}$ 以上を示した被験者が1948人中65人の数が限られていたため、基準値を設定することは難しいか、他に腎機能に影響を与える疾患の現病歴および既往歴もなく $10,000 \mu\text{g/g cr}$ を超える異常高値を示した被験者が認められたのは、婦中地域とF地域のみであったことから、 $10,000 \mu\text{g/g cr}$ を超えた場合に「腎尿細管機能に異常がある者(腎機能障害者)」として以下の考察を進めた。

婦中地域では、3人(婦中-1、2、3)が $10,000 \mu\text{g/g cr}$ を超える尿中 β_2 MG濃度の値を示した。この3人は、カドミウム汚染地居住年数も長く、ずっと農業に従事して自家保有米を摂取しており、また血中並びに尿中カドミウム濃度も非常に高い値を示していることから、カドミウムを高濃度に含む米を長期間にわたって経口摂取したために腎臓に高濃度にカドミウムが蓄積し、その結果腎尿細管機能障害を来した可能性が高いと考えられる。また、この3人の骨密度はいずれも低く、尿細管機能障害に続発した骨軟化症の可能性もあると考えられる。さらに、婦中-3では著明な貧血が認められ、これは正球性正色素性貧血であること、鉄欠乏が無いことから、腎臓でのエリスロポエチン産生低下による腎性貧血で

ある可能性も考慮に入れなくてはならない。

F地域では、1人(F-1)が10,000 $\mu\text{g/g cr}$ を超える尿中 $\beta_2\text{MG}$ 濃度の値を示した。この被験者はカドミウム汚染地域にのみ住み、生来農業に従事して自家保有米を摂取しており、血中尿中カドミウム濃度も高いため、やはりカドミウムの長期間経口曝露による腎尿細管機能障害が引き起こされた可能性が高いと考えられた。しかし、婦中地域の3人のような骨密度の低下や著明な貧血などは認められず、腎機能障害に続発する健康影響は現在のところ特に見付かってないと考えられた。

今回、尿中カドミウム濃度が10 $\mu\text{g/g cr}$ の被験者がF地域で45名、婦中地域で37名、氷見地域で3名、地域Aで0名、E地域で27名、合計112名いたが、10 $\mu\text{g/g cr}$ を超えると腎機能が低下するという閾値は見いだせなかった。

E地域とF地域は地理的に隣接し交流はあるが、歴史的文化的には異なる地域である。汚染源はほぼ同様な鉱山活動による土壌汚染が主体である。F地域は、E地域に比べカドミウム曝露量が高いことが明らかとなったが、平均値の比較では明らかな腎機能障害の増悪は見られなかった。

今回の調査では、米中カドミウム濃度を測定される機会のなかった農家自家保有米を食べることにより日本の他地域と比較しても現在ももっとも高いカドミウム曝露を受けていると考えられるF地域と、現在は曝露は低いが過去に極めて高濃度のカドミウム曝露を受けたと考えられる婦中地域において、実際にカドミウムによる腎機能障害が引き起こされている住民がいるかどうかを検討したところ、腎機能に影響を与える生活歴・既往歴のある被験者を除外し、加齢による腎機能低下を考慮に入れたところ、地域集団として比較を行った解析では、これらの地域の住民においては、腎機能が悪化している傾向は見られなかった。しかし、個別にその臨床データや生活歴などを検討したところ、婦中地域の高齢者の中には3人のカドミウムの長期曝露による腎尿細管機能障害の可能性が高い被験者が認められた。これら3人については腎尿細管機能障害に続発する骨軟化症や腎性貧血も続発している可能性が考えられた。

また、F地域-1の75歳の被験者については、Cd汚染地域に住み、生来農業に従事して自家保有米を摂取しており、10,000 $\mu\text{g/g cr}$ を超える尿中 $\beta_2\text{MG}$ 濃度の値を示しているものの、鉱山労働に13年間従事して