

表 1 年齢階級別被験者数

集団		年齢階層							計
		≤29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥80	
全国集団	人数	131	1,503	3,652	4,154	1,256	346	48	11,090
	%	1.2	13.6	32.9	37.5	11.3	3.1	0.4	100.0
京都集団	人数	45	209	544	660	360	32	1	1,851
	%	2.4	11.3	29.4	35.7	19.4	1.7	0.1	100.0

表 2 二集団の基本指標

指標	単位	全国集団 ^a				京都集団 ^b			
		AM	ASD	GM	GSD	AM	ASD	GM	GSD
被験者数		11,090				1,851			
年齢	歳	50.0 9.8 (最低 20 最高 86)				50.8 10.0 (最低 21 最高 82)			
尿									
クレアチニン	g/l	0.99	0.57	0.83	1.91	0.96	0.57	0.79	1.93
ファクター G ^c		17.4	6.52	15.9	1.60	17.3	6.44	15.8	1.59

^a 全国より参加を得た集団

^b 全国集団より京都在住者のみを抽出した集団

^c ファクター G = (尿比重 - 1.000) × 1000

表 3 年齢に対応した尿中クレアチニン濃度と尿比重の低下

集団	被験者数	年齢 (歳)		クレアチニン (g/l)				ファクター G ^a													
		AM	ASD	AM	ASD	GM	GSD	AM	ASD	GM	GSD										
全国集団																					
20 - 29	131	26	2	3	1	25	0	70	1	04	1	93	19	7	7	6	17	7	1	67	
30 - 39	1,503	36	3	2	2	1	24	0	66	1	04	1	89	19	2	7	0	17	5	1	61
40 - 49	3,652	44	8	2	9	1	10	0	60	0	92	1	90	18	3	6	7	16	7	1	60
50 - 59	4,157	54	0	2	9	0	90	0	50	0	76	1	88	16	8	6	2	15	4	1	59
60 - 69	1,257	63	2	2	8	0	78	0	41	0	68	1	77	15	6	5	6	14	4	1	53
≥70	394	74	5	3	7	0	69	0	41	0	59	1	76	14	2	5	7	13	1	1	52
京都集団																					
20 - 29	45	25	5	2	4	1	44	0	79	1	23	1	84	21	4	7	5	19	7	1	58
30 - 39	209	36	6	2	0	1	25	0	72	1	02	2	02	19	1	7	2	17	3	1	65
40 - 49	544	44	6	2	8	1	07	0	58	0	90	1	91	18	3	6	6	16	7	1	60
50 - 59	660	54	4	2	9	0	84	0	49	0	70	1	92	16	5	6	2	15	1	1	59
60 - 69	360	63	1	2	8	0	80	0	44	0	69	1	77	15	8	5	3	14	8	1	51
≥70	33	72	6	3	0	0	76	0	36	0	67	1	69	15	5	5	4	14	4	1	51

^a ファクター G = (尿比重 - 1 000)x1000

表 4 尿中クレアチニンおよび尿比重の加齢に伴う変化(一次回帰および二次回帰想定)

回帰式中のY (単位) 真数・対数 回帰式	全国集団				京都集団			
	α	β	γ	R^2	α	β	γ	R^2
クレアチニン g/l 真数 一次	1 786	-0.016		0.075	1 792	-0.016		0.081
g/l 対数 一次	0.258	-0.007		0.056	0.234	-0.007		0.053
g/l 真数 二次	2 059	-0.027	11×10^{-5}	0.075	2 547	-0.048	32×10^{-5}	0.087
g/l 対数 二次	0.313	-0.009	2.1×10^{-5}	0.056	0.540	-0.019	13×10^{-5}	0.057
ファクター-G ^a 真数 一次	23 957	-0.130		0.038	23 980	-0.131		0.042
対数 一次	1 358	-0.003		0.023	1 347	-0.003		0.021
真数 二次	23 325	-0.105	-25×10^{-5}	0.038	27 634	-0.284	15×10^{-4}	0.043
対数 二次	1 318	-0.001	-1.6×10^{-5}	0.023	1 458	-0.008	4.6×10^{-5}	0.022

α 、 β 、 γ は一次回帰式 $Y = \alpha + \beta X$ または二次回帰式 $Y = \alpha + \beta X + \gamma X^2$ の係数 (但しXは年齢)

^a ファクター-G = (尿比重 - 1.000) × 1000

表 5 30歳時の値に対する80歳時の値の比 尿中クレアチニンおよび尿比重

回帰式中のY (単位)	全国集団			京都集団		
	I	II	II/I ^a	I	II	II/I ^a
	30歳	80歳		30歳	80歳	
クレアチニン(真数) g/l	1 31	0 51	0 39	1 31	0 51	0 39
クレアチニン(対数)	1 12	0 50	0 45	1 06	0 47	0 45
ファクターG(真数)	20 1	14 2	0 70	20 1	13 5	0 67
ファクターG(対数)	18 5	13 1	0 71	18 1	12 8	0 71

一次回帰を想定した場合の30歳時の値(I)に対する80歳時の値(II)の比を示す。
ただし、クレアチニンおよびファクターGは真数および対数の二様の計算を行った。

表 6 閉経に伴う尿中クレアチニンおよび尿比重の変化

年齢階層	被験者数	年齢 (歳)		クレアチニン (g/l)				ファクターG ^a			
		AM	ASD	AM	ASD	GM	GSD	AM	ASD	GM	GSD
閉経											
40 - 49 歳群											
閉経前	2,696	44 2	2 8	1 12	0 61	0 94	1 92	18 4	6 8	16 7	1 63
閉経中	594	46 5	2 5	1 06	0 55	0 91	1 83	18 0	6 3	16 7	1 54
閉経後	195	47 9	1 6	0 92	0 48	0 78	1 87	17 1	6 1	15 7	1 58
50 - 59 歳群											
閉経前	340	51 3	1 6	1 05	0 57	0 90	1 82	18 1	6 2	16 8	1 50
閉経中	595	51 6	1 5	0 91	0 49	0 77	1 92	17 0	6 4	15 4	1 63
閉経後	2,597	54 9	2 7	0 88	0 49	0 74	1 86	16 7	6 1	15 3	1 58

40-49 歳群および 50-59 歳群は全国集団より抽出

^a ファクター G = (尿比重 - 1 000)x1000

表7 閉経状況別クレアチニンおよびファクターG

年齢階層	被験者数	独立変数		R	R ²
		第1変数 (PCC F値)	第2変数 (PCC F値)		
	従属変数				
40 - 49 歳群					
	クレアチニン 3,465	閉経状況 ^a (-0.078 F=21)	年齢 (-0.067 F=16)	0.088	0.008
	ファクターG 3,465	閉経状況 ^a (-0.043 F=6)	年齢 (-0.031 F=3)	0.046	0.002
50 - 59 歳群					
	クレアチニン 3,532	閉経状況 ^a (-0.098 F=34)	年齢 (-0.078 F=21)	0.104	0.011
	ファクターG 3,532	閉経状況 ^a (-0.063 F=14)	年齢 (-0.053 F=10)	0.068	0.005

^a 閉経状況 1 閉経前 2 閉経中 3 閉経後に分類した。

表8 二集団のCd, α_1 -MG, β_2 -MGおよびNAG

指標	単位	全国集団		京都集団	
		GM	GSD	GM	GSD
被験者数 ^a		11,090		1,851	
Cd _{ob}	μ g/l	1.10	2.42	1.23	2.51
Cd _{cr}	μ g/g cr	1.32	2.10	1.55	2.01
Cd _{sg}	μ g/l	1.10	2.09	1.24	2.07
α_1 -MG _{ob}	mg/l	2.14	2.43	2.47	2.42
α_1 -MG _{cr}	mg/g cr	2.58	2.01	3.11	2.02
α_1 -MG _{sg}	mg/l	2.15	1.98	2.49	1.97
β_2 -MG _{ob}	μ g/l	100.2	1.98	100.00	2.00
β_2 -MG _{cr}	μ g/g cr	120.8	1.87	126.18	1.93
β_2 -MG _{sg}	μ g/l	100.7	1.75	100.93	1.80
NAG _{ob}	Unit/l	3.01	2.07	3.27	2.11
NAG _{cr}	Unit/g cr	4.10	1.68	3.94	1.64
NAG _{sg}	Unit/l	3.23	1.69	3.20	1.72

^a NAGについては全国集団2115例、京都集団817例。

表 9 Cdの加令に伴う変化(一次回帰および二次回帰想定)

回帰式中のY		全国集団						京都集団									
		(単位)	真数・対数	回帰式	α	β	γ	R ²	極大	極小	年令	α	β	γ	R ²	極大	極小
Cd _{ob}	μ g/l	真数	一次	0.086	0.030		0.040				0.045	0.034		0.051			
	μ g/l	対数	一次	-0.438	0.010		0.060				-0.460	0.011		0.073			
	μ g/l	真数	二次	-1.708	0.102	-0.001	0.045	極大	51.0		-0.599	0.061	0.000	0.051			nc
	μ g/l	対数	二次	-0.956	0.030	0.000	0.065			nc	-0.726	0.022	-0.000	0.075			nc
Cd _{cr}	μ g/g cr	真数	一次	-1.152	0.058		0.167				-1.283	0.063		0.258			
	μ g/g cr	対数	一次	-0.696	0.016		0.245				-0.694	0.017		0.329			
	μ g/g cr	真数	二次	-2.373	0.107	0.000	0.169			nc	-1.312	0.064	10 ⁻⁵	0.258			nc
	μ g/g cr	対数	二次	-1.269	0.039	0.000	0.255			nc	-1.266	0.041	0.000	0.340			nc
Cd _{sg}	μ g/l	真数	一次	-0.432	0.037		0.104				-0.537	0.042		0.140			
	μ g/l	対数	一次	-0.592	0.013		0.151				-0.603	0.014		0.188			
	μ g/l	真数	二次	-1.527	0.081	0.000	0.107			nc	-0.571	0.043	10 ⁻⁵	0.140			nc
	μ g/l	対数	二次	-1.069	0.032	0.000	0.157			nc	-0.979	-0.029	0.000	0.192			nc

α 、 β 、 γ は一次回帰式 $Y = \alpha + \beta X$ または二次回帰式 $Y = \alpha + \beta X + \gamma X^2$ の係数、但しXは年令(歳)。

° フアクター-G = (尿比重 - 1.000) x 1000。

表 10 α_1 -MGの加令に伴う変化(一次回帰および二次回帰想定)

回帰式中	全国集団						京都集団										
	のY (単位)	真数・対数	回帰式	α	β	γ	R^2	極大	極小	年令	α	β	γ	R^2	極大	極小	年令
α_1 -MG _{0b}	mg/l	真数	一次	2 063	0 019		0 005				1 510	0 038		0 017			
	mg/l	対数	一次	0 178	0 003		0 006				0 116	0 005		0 020			
	mg/l	真数	二次	0 539	0 080	-0 001	0 060	極大	40 0		2 442	0 000	0 000	0 018			nc
	mg/l	対数	二次	-0 137	0 016	0 000	0 008				0 126	0 005	10^{-6}	0 020			
α_1 -MG _{cr}	mg/g cr	真数	一次	-0 474	0 075		0 085				-1 363	0 105		0 126			
	mg/g cr	対数	一次	-0 008	0 010		0 100				-0 117	0 012		0 155			
	mg/g cr	真数	二次	-1 397	0 112	0 000	0 086		nc		-0 626	0 074	0 000	0 127			nc
	mg/g cr	対数	二次	-0 450	0 025	0 000	0 105				-0 414	0 024	0 000	0 158			
α_1 -MG _{sg}	mg/l	真数	一次	0 742	0 039		0 038				0 100	0 059		0 071			
	mg/l	対数	一次	0 024	0 006		0 042				-0 027	0 008		0 080			
	mg/l	真数	二次	0 002	0 069	0 000	0 039		nc		1 258	0 011	0 000	0 072			nc
	mg/l	対数	二次	-0 251	0 017	0 000	0 044				-0 127	0 013	10^{-5}	0 080			

α 、 β 、 γ は一次回帰式 $Y = \alpha + \beta X$ または二次回帰式 $Y = \alpha + \beta X + \gamma X^2$ の係数、但しXは年令(歳)。
 \circ ファクター-G = (尿比重 - 1 000) × 1000。

表 11 β_2 -MGの加令に伴う変化(一次回帰および二次回帰想定)

回帰式中		全国集団				京都集団								
のY(単位)	真数・対数	回帰式	α	β	γ	R^2	極大 極小	年齢	α	β	γ	R^2	極大 極小	年齢
β_2 -MG _{ob}	μ g/l	真数	一次	85 858	0 801	0 005			66 326	1 209	0 01	0 01		
	μ g/l	対数	一次	1 955	0 001	0 001			1 922	0 002	0 003	0 003		
	μ g/l	真数	二次	217 294	-4 501	0 051	0 009	極小 44 1	255 551	-6 717	0 080	0 018	0 018	極小 42 0
	μ g/l	対数	二次	2 187	-0 008	0 000	0 003		2 269	-0 013	0 000	0 007	0 007	
β_2 -MG _{cr}	μ g/g cr	真数	一次	-50 900	4 027	0 062			-45 625	4 049	0 064	0 064		
	μ g/g cr	対数	一次	1 696	0 008	0 077			1 688	0 008	0 080	0 080		
	μ g/g cr	真数	二次	223 756	-7 054	0 108	0 071	極小 32 7	122 778	-3 004	0 071	0 068	0 068	極小 21 2
	μ g/g cr	対数	二次	1 874	0 001	0 000	0 079		1 728	0 006	10^{-5}	0 080	0 080	
β_2 -MG _{sg}	μ g/l	真数	一次	20 155	1 991	0 034			12 030	2 173	0 039	0 039		
	μ g/l	対数	一次	1 800	0 004	0 026			1 779	0 004	0 030	0 030		
	μ g/l	真数	二次	200 499	-5 284	0 071	0 043	極小 37 2	172 380	-4 543	0 067	0 045	0 045	極小 33 9
	μ g/l	対数	二次	2 074	-0 007	0 000	0 030		2 015	-0 005	10^{-5}	0 032	0 032	

α 、 β 、 γ は一次回帰式 $Y = \alpha + \beta X$ または二次回帰式 $Y = \alpha + \beta X + \gamma X^2$ の係数、但しXは年齢(歳)。

。フアクターG = (尿比重 - 1 000)x1000。

表 12 NAGの加令に伴う変化(一次回帰および二次回帰想定)

回帰式中	全国集団						京都集団										
	のY (単位)	真数・対数	回帰式	α	β	γ	R^2	極大	極小	年令	α	β	γ	R^2	極大	極小	年令
NAG _{ob}	Unit/l	真数	一次	3 325	0 009		0 002				4 682	-0 008		0 001			
	Unit/l	対数	一次	0 339	0 001		0 004				0 589	-0 001		0 003			
	Unit/l	真数	二次	3 505	0 002	10^{-5}	0 002	nc			2 919	0 069	-0 001	0 002	極大	34 5	
	Unit/l	対数	二次	0 519	-0 003	10^{-5}	0 005				0 484	0 003	10^{-5}	0 003			
NAG _{cr}	Unit/g cr	真数	一次	0 557	0 073		0 147				1 445	0 057		0 074			
	Unit/g cr	対数	一次	0 212	0 007		0 206				0 314	0 005		0 009			
	Unit/g cr	真数	二次	2 327	0 001	0 001	0 150	nc			1 534	0 053	0 000	0 074			nc
	Unit/g cr	対数	二次	0 273	0 005	10^{-5}	0 207				0 252	0 008	10^{-5}	0 092			
NAG _{sg}	Unit/l	真数	一次	1 691	0 036		0 054				2 684	0 020		0 009			
	Unit/l	対数	一次	0 269	0 004		0 071				0 415	0 002		0 008			
	Unit/l	真数	二次	3 012	-0 018	0 001	0 056	極小	9 0		2 578	0 024	0 000	0 009			nc
	Unit/l	対数	二次	0 398	-0 001	10^{-5}	0 073				0 413	0 002	10^{-6}	0 008			

α 、 β 、 γ は一次回帰式 $Y = \alpha + \beta X$ または二次回帰式 $Y = \alpha + \beta X + \gamma X^2$ の係数、但しXは年令(歳)。

^c ファクター-G = (尿比重・1 000)x1000。

表 13 30歳時の値に対する80歳時の値の比 Cd, α_1 -MG, β_2 -MG, NAG

回帰式中 のY (単位)	全国集団 ^a				京都集団 ^b			
	I	II	II/I ^a	相対比 ^b	I	II	II/I ^a	相対比 ^b
	30歳	80歳	30歳		80歳			
Cd _{ob} μ g/l	0.73	2.30	3.16	1.00	0.74	2.63	3.55	1.00
Cd _{cr} μ g/g cr	0.61	3.84	6.31	2.00	0.65	4.63	7.08	1.99
Cd _{sg} μ g/l	0.63	2.81	4.47	1.41	0.66	3.29	5.01	1.41
α_1 -MG _{ob} mg/l	1.85	2.62	1.41	1.00	1.85	3.28	1.78	1.00
α_1 -MG _{cr} mg/g cr	1.96	6.19	3.16	2.24	1.75	6.97	3.98	2.24
α_1 -MG _{sg} mg/l	1.60	3.19	2.00	1.42	1.63	4.10	2.51	1.41
β_2 -MG _{ob} μ g/l	97	108	1.12	1.00	96	121	1.26	1.00
β_2 -MG _{cr} μ g/g cr	86	217	2.51	2.24	85	213	2.51	1.99
β_2 -MG _{sg} μ g/l	83	132	1.58	1.42	79	126	1.58	1.26
NAG _{ob} Unit/l	2.34	2.62	1.12	1.00	3.62	3.23	0.89	1.00
NAG _{cr} Unit/g cr	2.64	5.92	2.24	2.00	2.91	5.18	1.78	2.00
NAG _{sg} Unit/l	2.45	3.88	1.58	1.42	2.99	3.76	1.26	1.41

^a 一次回帰を想定した場合の30歳時の値(I)に対する80歳時の値(II)の比。

^b OB値についての II/ Iを1.0とした場合のCR値、SG値についての II/ Iの相対比。

厚生労働科学研究費補助金（食品安全確保研究事業）

分担研究報告書

栄養および加齢による腎機能影響評価

分担研究者 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 主任教授

研究要旨

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。

研究協力者

堀口兵剛 (自治医科大学保健
科学講座 環境免
疫学・毒性学部門
助教授)

町田宗仁 (自治医科大学保健
科学講座 環境免
疫学・毒性学部門)

小熊悦子 (同 上)

宮本佳代子 (同 上)

池田陽子 (同 上)

佐々木敏 ((独)国立健康・栄
養研究所)

青島恵子 (富山医科薬科大学
医学部公衆衛生学
教室)

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 Cd 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。

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県内の Cd 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 Cd 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。

A 研究目的

第 61 回 JECFA で定められた Provisional Tolerable Weekly Intake (PTWI)を越える Cd 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

B. 研究方法

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Cd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Cd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Cd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Cd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Cd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。

C 研究結果

F地域では農家女性240名が健診に参加した。被験者の年齢分布

は30～39歳11名、40～49歳44名、50～59歳60名、60～69歳91名、70～79歳33名であった。

婦中地域では156名が受診し30～39歳1名、40～49歳34名、50～59歳59名、60～69歳61名、70～79歳1名であった。氷見地域では144名が受診し、30～39歳5名、40～49歳37名、50～59歳64名、60～69歳35名、70～79歳3名であった。

婦中地域は、Cd汚染田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ている。そのため、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（表1-1）。それに対し、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（表1-2）。また、氷見地域の受診者の中には過去にCd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（表1-3）。

一方、F地域の健診参加者が持参した平成15年産米中のCd濃度

の幾何平均は $0.139 \mu\text{g/g}$ で、その分布は、 $10 \mu\text{g/g}$ 以上は 0%、 0.4 以上 $10 \mu\text{g/g}$ 未満は 92%、 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 Cd 濃度は低いことが予想され、米中 Cd 濃度の測定は行わなかった（表 3, 表 4）。

年齢分布

今回の 3 地域における解析対象者の年齢分布を 30 歳代、40 歳代、50 歳代、60 歳代、70 歳代等に分けて調べた（表 2）。F 地域には比較的高齢者、特に 70 歳以上の者が多く、その結果全体の平均年齢が他の 2 地域より少し高めであった。Cd の体内蓄積量や腎機能障害の指標は年齢の上昇とともに高くなるので、調査地域間での年齢分布の違いによる影響を避けるために、以後はこの年齢階級ごとの比較を行った。また、前回調査の F 地域に隣接する Cd 汚染地域（E 地域）と対照地域（A 地域）との比較も同時に行った。

Cd 曝露量の評価

Cd 曝露量の評価のために、血液中と尿中 Cd 濃度測定を行った（尿中濃度はクレアチニンで補正）。

血液中 Cd 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（表 3）。一方、婦中地域は E 地域よりも低い値であった。血液中 Cd 濃度は比較的現在に近い時期の Cd 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 Cd 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。すなわち、かつて極めて高濃度の Cd 汚染地域であった神通川流域では近年では汚染田復元事業などにより、住民への Cd 曝露量が減少してきていることを示唆するものである。

一方、尿中 Cd 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（表 3, 表 4-1）。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 Cd 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最も高い Cd 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過去にそれを大幅に上回るような高濃度 Cd 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。

また、今回の F 地域の米中 Cd

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Cd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Cd曝露はF地域の者がE地域より高かったと考えられる(表3、表4-2)。

腎機能の評価

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が統計学的に有意な上昇はみられなかった(表5)。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(表6)。同様に、婦中地域でも一般的に尿中 α_1 MGと β_2 MGの濃度が高値を示すことはなかったが(表5)、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(表6)。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

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が、高齢者の中には過去の高度のCd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。

腎機能障害者の検討

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Cd中毒による腎機能障害かどうかを考察した。

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(表6、表7)。一般的に、尿中 β_2 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Cd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 Cd 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る。今回の調査では尿中 $\beta_2\text{MG}$ 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るため、基準値を設定することは難しいが、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 (表 5, 表 8)、 $10,000 \mu\text{g/g cr}$ 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る。

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 $\beta_2\text{MG}$ 濃度の値を示した。この 3 人は、Cd 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 Cd 濃度も非常に高い値を示していることから、Cd 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 Cd 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 Cd 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いるが、生活歴調査で鉱山関連の仕事に 40~52 歳の 13 年間従事しており、職業性曝露の可能性もある。血中尿中 Cd 濃度も高いため、Cd の長期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る。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る。

今回、尿中 Cd 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。

70 歳代の受診者は少なく、各地域間の比較検討は難しかった。世代間で比較は種々の問題がつきまとう。高齢となると、筋肉量の低下のために、個人の日クレアチニン排泄量も減少する。そのため、

クレアチニン補正を行うことは、尿中の Cd 濃度や低分子タンパク質濃度をかえって濃度を高く過大評価することとなる。その点を明確にするためには、全尿蓄尿が望ましいが、大規模な集団で行うことは、現実的には難しい。

D 考察

E 地域と F 地域は地理的に隣接し交流はあるか、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 Cd 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 Cd 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っとも高い Cd 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 Cd 曝露を受けたと考えられる婦中地域において、実際に Cd 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。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 Cd 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 年間従事しており、経気道からの職業曝露を受けている可能性が否定できないので、食品中のカトミウム経口摂取による健康影響を評価することが困難と考えた。

F 地域は以前鉱山による大気汚染もあり、食品からだけの曝露とは断言できない被験者が含まれているので、居住区域についてのさらに詳しい調査および解析が必要であるとともに、可能であれば血液、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てもかなりの体内 Cd 蓄積量を示す者がいたので、これら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多くの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健康障害を未然に防ぐ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。

E 健康危険情報

特記すべきものはない。

F. 研究発表

論文発表

- 1 Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M, Kayama F
Dietary exposure to cadmium at close to the current provisional tolerable weekly intake does not affect renal function among female Japanese farmers
Environ Res 2004
May,95(1) 20-31

- 2 Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M, Kayama F
Comprehensive study of the effects of age, iron deficiency, diabetes mellitus, and cadmium burden on dietary cadmium absorption in cadmium-exposed female Japanese farmers
Toxicol Appl Pharmacol 2004
Apr 1,196(1) 114-23

- 3 Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M, Kayama F
Environmental exposure to cadmium at a level insufficient to induce renal tubular dysfunction does not affect bone density among female Japanese farmers
Environ Res 2004 in press, proofreading

- #### G. 知的財産権の出願・登録状況
- なし。

表1-1 婦中町における健診受診者の居住歴

	N	%
汚染地のみ	32	20.5
汚染地(居住10年以上)と他地域	114	73.1
汚染地(居住10年未満)と他地域	10	6.4
計	156	100.0

×汚染地居住歴10年未満は除外

表1-2 F地域における健診受診者の居住歴

	N	%
F地域のみ	151	62.9
F地域とE地域のみ	14	5.8
F地域とE地域と他地域	8	3.3
F地域(10年以上)と他地域	64	26.7
F地域(10年未満)と他地域	3	1.3
計	240	100.0

×F地域・E地域居住歴10年未満(3人)は除外

表1-3 解析からの除外者

	水見	婦中	F地域
汚染地居住歴10年未満 現病歴・既往歴 関節リウマチ IgA腎症 喫煙歴有り	1 7	10 1 7	3 4 9
除外者合計	8	18*	16
健診受診者数	144	156	240
解析対象者数	136	139*	224

*居住歴と喫煙歴で1人の重複有り

表2 調査対象地域の調査対象者人数とその年齢分布

	H地域	G地域	F地域	A地域(前回調査)	E地域(前回調査)
All ages					
N	136	139	224	187	538
AM±ASD	54.6±7.7	56.2±7.9	59.1±9.9	57.2±9.2	57.4±9.5
Max	74	69	82	75	78
Min	34	39	34	33	30
30-39 yr					
N	4	1	6	3	23
AM±ASD	-	-	36.7±2.0	-	35.3±3.3
40-49 yr					
N	34	29	41	39	88
AM±ASD	46.8±2.3	45.1±2.3	45.7±2.7	45.8±2.5	45.3±3.0
50-59 yr					
N	60	53	57	58	175
AM±ASD	54.4±2.7	53.9±2.3	55.1±2.6	53.3±2.5	54.6±2.9
60-69 yr					
N	35	56	88	71	221
AM±ASD	63.3±2.7	64.2±2.8	64.1±2.9	64.5±2.8	64.5±2.8
70-79 yr					
N	3	0	31	16	31
AM±ASD	-	-	73.2±2.4	71.4±1.5	72.9±2.1
80-89 yr					
N	0	0	1	1	1
AM±ASD	-	-	-	-	-