

表1 EDI算定基礎資料

暫定基準表 順位 No.	農薬名	鶏						その他家禽				家禽の卵	残留データ評価年 (JMPPR)等	
		筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	その他内臓	筋系	脂肪	肝臓	腎臓	その他内臓			
1	DIELDIN, ALDRIN													
2	HEPTACHLOR													
3	FENTHION													
4	FIPRONIL	0.006	0.008	0.008	0.008	0.008	0.006	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.006	(EPA1999餌処理率)
5	TERBUFOS	0.05*	0.05*	0.05*	0.05*	0.05*	0.05*	0.05*	0.05*	0.05*	0.05*	0.05*	0.01*	2001JMPPR
6	HALOXYFOP	0.002	0.002	0.009	0.009	0.009	-	-	-	-	-	-	0.002	2005JMPPR
7	ETHION													2001JMPPR
8	NOVALURON	0	0.005	0	0	0	0	0.005	0	0	0	0	0	2005JMPPR
9	DDT													
10	DIAZINON													1999JMPPR(直接処理)
11	DIURON													
12	CHLORDANE													
13	LUFENURON													
14	PROCHLORAZ	0.001	0.001	0.015	0.015	0.001	0.001	0.001	0.015	0.015	0.015	0.015	0.012	2004JMPPR
15	ENDRIN													
16	2, 4-D	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1998JMPPR REDミル
17	CYHALOTHRIN													
18	AMITRAZ													
19	SPINOSAD	0.01	0.01	-	-	0.01	0.01	0.01	-	-	-	-	0.01	2001JMPPR
20	DISULFOTON													
21	LINURON	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	2002EPA-TRED(改定)
22	MALATHION													
23	PHOXIM													
24	CARBARYL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2002JMPPR
25	BHC													
26	MCPA													
27	OXYDEMETON-METHYL	0	0	-	-	0	0	0	-	-	-	-	0	1998JMPPR
28	TEBUCONAZOLE	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	1994JMPPR(LOQ)
29	BIFENTANOL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1995JMPPR
30	CYFLUTHRIN													
31	OMETHOATE													
32	BIFENTHRIN													
33	DITHIOCARBAMATES													
34	BENDIOCARB													
35	ETHOXYQUIN													
36	CHLORFENVINPHOS													
37	PROPANIL													
38	FENPROPIMORPH	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1999JMPPR

表1 EDI算定基礎資料 (ADI, 基準値, TMDI, 飼由来推定負荷量STMR, 畜産品中残留量STMR)

順位	暫定基準表 No.	農薬名	mg/kg/day	ADI 評価国/機関, 評価年 カッコ内は当該機関によるADI	残留基準(暫定基準)				飼由来理論的最大負荷量 ppm				
					暴露量TMDI				基準由来				
					国民全体	幼小児	妊婦	(ADI%比)	肉牛	乳牛	豚	鶏	
39	64	ISOFENPHOS	0.0005	JPN, JMPR 1986 (0.001)	0.0014	0.002	0.0018	5.3	25	6.5			
40	475	FENAMIPHOS	0.0008	JMPR 2002	0.0041	0.0031	0.0044	10	25	10			0.01
41	183	CHLORPYRIFOS	0.01	JPN, JMPR 1982: confirmed 1999	0.0616	0.0383	0.0653	12	24	12	24	22	0.77
42	643	METRIBUZIN	0.0125	JPN	0.0623	0.0465	0.0637	9.4	24	9.2	US, AU		
43	423	PARAQUAT	0.005	JMPR 2003	0.0303	0.0186	0.0323	11	24	12	Codex, US, AU	4.30	4.43
44	489	FENTIN	0.0005	JMPR, 1970: confirmed 1991	0.0029	0.0016	0.003	11	20	11	US, EU		
45	187	CHLORFLUAZURON	0.025	JPN	0.0988	0.0763	0.1017	7.4	19	7.3	AU		
46	228	DIQUAT	0.002	JMPR 1993	0.0073	0.0059	0.0075	6.8	19	6.7	Codex, US, AU, CA		
47	355	DELTAMETHRIN, TRALOMETHRIN	0.01	JPN, JMPR 1982: confirmed 2000	0.0381	0.0285	0.0414	7.1	18	7.4	Codex, US, AU, EU	7.0	6.3
48	491	FENVALERATE (esfenvalerate)	0.02	JPN, JMPR 1986	0.0711	0.0526	0.0786	6.7	17	7.1	Codex, US, AU, EU	0.61	1.60
49	617	MYCLOBUTANIL	0.012	JPN, JMPR 1992 (0.03)	0.0362	0.0314	0.0411	5.7	17	6.2	Codex, US, CA, EU		
50	478	FENOXAPROP-ETHYL	0.0028	JPN	0.0086	0.0072	0.0097	5.8	16	6.2	US, AU		
51	553	PROPAGATE, BPPS	0.01	JMPR 1999	0.0224	0.0251	0.0264	4.2	16	4.7	Codex, US, AU		
52	632	METHIDATHION	0.001	JMPR 1997	0.0033	0.0025	0.0031	6.2	16	5.6	Codex, AU, EU		
53	629	METHAMIDOPHOS	0.004	JPN, JMPR 2002	0.0132	0.0099	0.0132	6.2	16	5.9	Codex, AU, EU	5.3	2.7
54	191	CHLORMEQUAT	0.05	JPN, JMPR 1997	0.1056	0.1194	0.1268	4.0	15	4.6	Codex, AU, EU	35	65
56	343	TETRACHLORVINPHOS	0.04	EPA 1995	0.1407	0.0927	0.1459	6.6	15	6.6			
55	48	ALDICARB	0.001	JPN, JMPR 1992 (0.003)	0.002	0.0023	0.0024	3.8	15	4.3	Codex, US, AU, EU		
56	38	ABAMECTIN	0.002	JMPR 1997	0.0067	0.0045	0.0071	6.3	14	6.4	Codex, US, AU, NZ		
57	229	DICOFOL	0.025	JPN, JMPR 1992 (0.002)	0.0758	0.0559	0.0823	5.7	14	5.9	CA, EU		
58	332	THIOBENCARB	0.009	JPN	0.0307	0.0201	0.0319	6.4	14	6.4	US		
59	226	DICHLORVOS, NALED	0.004	JMPR, confirmed 1977, 1993	0.0105	0.0089	0.0111	4.9	14	5.0	Codex, US, AU		
60	106	ENDOSULFAN	0.006	JMPR, 1989, confirmed 1998	0.0193	0.0133	0.019	6.0	14	5.7	Codex, US, AU, CA, EU		
61	159	CLETHODIM	0.01	JPN, JMPR 1994	0.0247	0.0215	0.0263	4.6	14	4.7	Codex, US		
62	415	NORFLURAZON	0.015	EPA 1995	0.0333	0.0313	0.0379	4.2	13	4.5	US		
63	446	PIPERONYL BUTOXIDE	0.2	JMPR 1995	0.5517	0.4146	0.5342	5.2	13	4.8	Codex, US, AU	158	245
64	157	GLUFOSINATE	0.01	JPN	0.0295	0.0202	0.0311	5.5	13	5.6	Codex, US, AU, CA	11.0	11.1
65	605	PHOSMET	0.01	JMPR, 1994: confirmed 1998	0.0345	0.02	0.0363	6.5	13	6.5	US, AU		
66	568	BROMOXYNIL	0.01	EU 2004	0.0193	0.02	0.0219	3.6	13	3.9	US, AU		

表1 EDI算定基礎資料

順位	暫定基準表No.	農薬名	JMPR評価																			
			飼由来負荷量STMR ppm					STMR														
			肉牛	乳牛	豚	鶏	乳	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	その他臓内										
39	64	ISOENPHOS																				
40	475	FENAMIPHOS		0.130		0.01																
41	183	CHLORPYRIFOS	4.5	5.0	0.044	0.045																
42	643	METRIBUZIN																				
43	428	PARAQUAT	2.39	2.38		0.04	0.00008	1E-04	1E-04	1E-04	1E-04	7E-04	7E-04	7E-04	7E-04	7E-04	7E-04	7E-04	7E-04	7E-04	7E-04	7E-04
44	489	FENTIN																				
45	187	CHLORFLUAZURON																				
46	228	DIQUAT																				
47	355	DELTA METHRIN, TRALOMETHRIN	5.9	5.8		2.1	0.017	-	0.155	0.155	0.155	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	-	-	-
48	491	FENVALERATE (esfenvalerate)	0.14	0.32		0.009																
49	617	MYCLOBUTANIL																				
50	478	FENOXAPROP-ETHYL																				
51	553	PROPACHTE, BPPS	4.3	4.3		0.06	0.001	0.002	0.002	0.02	0.02	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004
52	632	METHIDATHION																				
53	629	METHAMIDOPHOS	1.8	0.9		0.0037	0.01															
54	191	CHLORMEQUAT	6.3	8.1		1.1	0.018	0.04	0.04			0.042	0.042	0.084	0.084	0.084	0.084	0.084				
56	343	TETRACHLORVINPHOS																				
55	48	ALDICARB																				
56	38	ABAMECTIN																				
57	229	DICOFOL																				
58	332	THIOBENCARB																				
59	226	DICHLORVOS, NALÉD																				
60	106	ENDOSULFAN																				
61	159	CLETHODIM		2.9		7						0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
62	415	NORFLURAZON																				
63	446	PIPERONYL BUTOXIDE	50.1	71.7		36.7	0.14															
64	157	GLUFOSINATE	3.7	3.7		4.8	0	0	0			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
65	605	PHOSMET																				
66	568	BROMOXYNIL																				

表 2 畜産品からの農薬摂取量推定値 (幼小児) : 残留基準に基づき TMDI および STMR に基づく EDI

	ADI mg/kg/day	残留基準		STMR (JMPR評価)										
		由来	TMDI mg/人/日	TMDI %ADI	乳	哺乳動物 物筋肉a 80%	哺乳動物 脂肪a 20%	哺乳動物 物筋肉b 90%	哺乳動物 脂肪b 10%	哺乳動物 内臓	鶏筋肉 +脂肪 +内臓	卵	EDI mg/人/日	
														196.9g
4	474	FIPRONIL	0.0002	Codex, US, AU	0.215	680	0.011	0	0.015	0	0.064	0.008	0.006	0.003
5	358	TERBUFOS	0.0002	AU	0.0137	542	0.01	0.05	0.05	0	0.05	0.05	0.01	0.005
6	428	HALOXYFOP	0.0003	AU	0.0216	455	0.22	0.02	0.02	0	0.73	0.009	0.002	0.045
8	412	NOVALURON	0.011	US	0.53	305	0.2	0.19	4.1	0	0.26	0.005	0	0.071
10	321	DIAZINON	0.002	Codex, US, AU, EU, N	0.070	222	0.02	0.02	0.3	0	0.01	0	0	0.006
14	546	PROCHLORAZ	0.0094	Codex, EU	0.1842	124	0	0.06	0.06	0	1.2	0.015	0.012	0.003
16	4	2,4-D	0.01	Codex, US	0.1677	106	0.043	0.125	0.125	0	0	0	0	0.013
19	276	SPINOSAD	0.024	US, AU, NZ	0.2994	79	0.022	0.01	0.32	0	0.064	0.05	0.01	0.008
21	660	LINURON	0.003	US, AU	0.0341	72	0.05	0.1	0.2	0	2.0	0.05	0.05	0.017
24	136	CARBAMETON-METHYL	0.02	Codex, AU	0.2137	68	0.03	0	0	0.02	0.003	0.119	0	0.007
27	119	OXYDEMETON-METHYL	0.0003	US, EU, AU	0.0026	55	0	0	0	0	0	0	0	0.000
28	346	TEBUCONAZOLE	0.0029	Codex, AU, CA	0.0235	51	0.01	0	0	0.05	0.05	0.05	0.05	0.006
29	439	BIFENTANOL	0.0015	Codex, US, AU, CA	0.012	51	0.05	0	0.05	0	0	0.05	0	0.010
38	496	FENPROPMORPH	0.003	Codex, EU	0.0122	26	0.004	0	0	0.009	0.006	0.22	0	0.001
40	475	FENAMIPHOS	0.0008	Codex, US, AU, EU	0.0031	25	0	0	0	0	0	0	0	0.000
42	183	CHLORPYRIFOS	0.01	Codex, US, AU, CA, N	0.0383	24	0.005	0	0.02	0	0	0.01	0.001	0.001
43	423	PARAQUAT	0.005	Codex, US, AU	0.0186	24	8E-05	0.0001	0.0001	0	7E-04	0	0	0.000
48	355	DELTA-METHRIN, TRALOMH	0.01	Codex, US, AU, EU	0.0285	18	0.017	0	0.155	0	0.03	0.038	0.02	0.006
49	491	FENVALERATE (esfenvalera)	0.02	Codex, US, AU, EU	0.0526	17	0	0	0	0	0	0.01	0	0.000
52	553	PROPAGITE, BPPS	0.01	Codex, US, AU	0.0251	16	0.001	0	0.02	0	0.004	0	0	0.000
53	632	METHAMIDOPHOS	0.004	Codex, AU, EU	0.0025	16	0.01	0	0	0	0	0	0	0.002
55	191	CHLORMEQUAT	0.05	Codex, AU, EU	0.1194	15	0.018	0	0	0.04	0	0.084	0.096	0.008
63	159	CLETHODIM	0.01	Codex, US	0.0215	14	0	0	0	0	0	0	0	0.000
65	446	PIPERONYL BUTOXIDE	0.2	Codex, US, AU	0.4146	13	0.14	0	0	0	0	0	0	0.028
66	157	GLUFOSINATE	0.01	Codex, US, AU, CA	0.0202	13	0	0	0	0	0	0.1	0.05	0.003

a,b: 陸生哺乳類の摂取量は、すべて牛または豚とみなし、脂肪と筋肉に分けて基準のある場合で脂肪と脂肪の一方にのみ基準のある場合、他方の残留濃度は0ppmとした。両者に別々の値がある場合は、大きい方の値が多くなる種の割合にした。すなわち、脂肪0.3、筋肉0.1ppmの場合、全ての陸生哺乳動物で脂肪の比率(20%)を牛と同じと見なした。、肉に基準が設定されている場合は、その基準値を脂肪と脂肪の両方に適用した。牛に基準のある場合はaを牛および他の陸生哺乳類に適用。

注1: CODEX基準に基づきTMDIは13.16%、JMPRによるEDI評価(対象:成人)は、世界8地域中3地域の食事でADIを超えている。
 臺灣MRLLは、牛、豚、その他陸生哺乳類の肉0.05、牛肝0.5、牛腎1、乳0.3、鶏肉0.01、鶏内臓0.05、卵0.01
 JMPR報告MRLLは、牛、豚、その他陸生哺乳類の肉0.05、牛肝0.5、牛腎1、乳0.3、鶏肉0.01、鶏内臓0.05、卵0.01

注2: 2004JMPRでは、牛乳5ppm(fat)。家禽への設定なし、その他は同じ。

注3: 食餌由来負荷中央値0.088ppmに対し、2ppmを投与した試験で、すべて<LOQ(乳0.01ppm, 他0.05ppm)。

注4: EPAのRED(2001)によるトランス再評価値 + 鶏肉・卵の臺灣MRLL

注5: LOQがMRLLとして設定されている。食餌由来負荷量STMRの27倍用量を最低用量として投与した試験での平均残留濃度は、乳<0.01、筋肉、脂肪0.03、0.027ppm、肝腎0.63、0.037ppm、LOD (0.05ppm)がMRLLとSTMRに設定された。外挿による推定濃度は、乳で0.0009ppm、乳のみこの値とした場合のEDIはADIの2.2%、0.01ppmとした場合でもADIの9.8%。

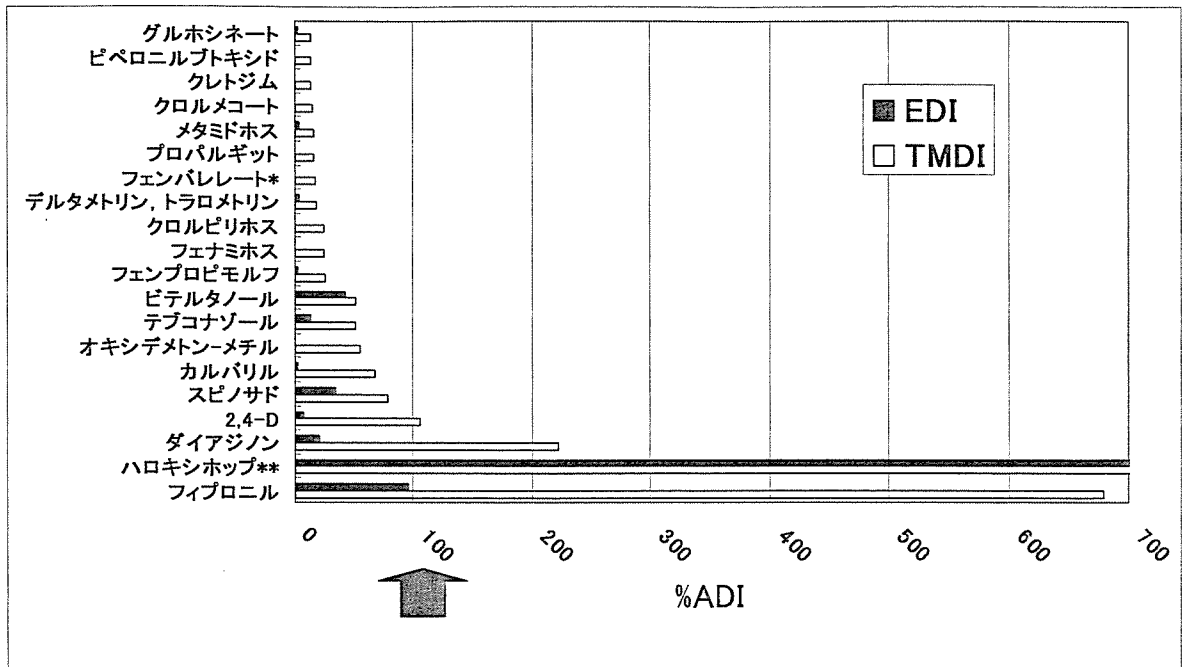


図1 畜産品からの残留農薬摂取量；TMDI と EDI

* エスフェンバレートを含む。

**ハロキシホップの Codex 基準に基づく TMDI は ADI の 13.2 倍。

表3 食肉中の脂肪の割合⁸⁾

肉種類	部位		筋肉脂肪%	皮下脂肪%	脂肪% (皮下+筋間)	肉種類	部位		筋肉脂肪%	皮下脂肪%	脂肪% (皮下+筋間)
和牛肉	かた	脂身付き	11.0	4.3	15.3	輸入牛肉	かた	脂身付き	5.4	5.3	10.7
		皮下脂肪なし	11.5		11.5			皮下脂肪なし	5.7		5.7
	かたロース	脂身付き	17.0	1.8	18.8	かたロース	脂身付き	12.1	0.5	12.6	
		皮下脂肪なし	17.4		17.4		皮下脂肪なし	12.1		12.1	
	リブロース	脂身付き	23.7	4.5	28.2	リブロース	脂身付き	13.9	2.8	16.7	
		皮下脂肪なし	24.8		24.8		皮下脂肪なし	14.4		14.4	
	サーロイン	脂身付き	24.5	11.5	36.0	サーロイン	脂身付き	15.5	12.8	28.3	
		皮下脂肪なし	27.7		27.7		皮下脂肪なし	17.8		17.8	
	ばら	脂身付き				ばら	脂身付き				
		皮下脂肪なし					皮下脂肪なし				
	もも	脂身付き	5.2	5.6	10.8	もも	脂身付き	4.7	3.5	8.0	
		皮下脂肪なし	5.6		5.6		皮下脂肪なし	4.9		4.9	
	そともも	脂身付き	11.4	6	17.4	そともも	脂身付き	12.2	4.5	16.7	
		皮下脂肪なし	12.2		12.2		皮下脂肪なし	12.8		12.8	
ランプ	脂身付き	19.8	7.4	27.2	ランプ	脂身付き	11.5	9.7	21.2		
	皮下脂肪なし	21.4		21.4		皮下脂肪なし	12.8		12.8		
乳用肥育牛肉	かた	脂身付き	12.2	7.9	20.1	大型種肉	かた	脂身付き	7.5	8.2	15.7
		皮下脂肪なし	13.1		13.1			皮下脂肪なし	8		8.0
	かたロース	脂身付き	16.6	2.2	18.8	かたロース	脂身付き	12.4	5.7	18.1	
		皮下脂肪なし	16.9		16.9		皮下脂肪なし	13.1		13.1	
	リブロース	脂身付き	23.1	7.7	30.8	ロース	脂身付き	7.9	11.4	19.3	
		皮下脂肪なし	24.9		24.9		皮下脂肪なし	8.9		8.9	
	サーロイン	脂身付き	12.7	11.5	24.2	もも	脂身付き	3.4	6.9	10.3	
		皮下脂肪なし	15.6		15.6		皮下脂肪なし	3.7		3.7	
	ばら	脂身付き				そともも	脂身付き	7.4	10.2	17.6	
		皮下脂肪なし					皮下脂肪なし	8.3		8.3	
	もも	脂身付き	6.2	5.6	11.8	かた	脂身付き	9.1	9.9	19.0	
		皮下脂肪なし	8.5		8.5		皮下脂肪なし	10.1		10.1	
	そともも	脂身付き	9.9	6	15.9	かたロース	脂身付き	12.6	6.6	19.2	
		皮下脂肪なし	10.4		10.4		皮下脂肪なし	13.6		13.6	
ランプ	脂身付き	12.4	7.7	20.1	ロース	脂身付き	10.6	13.8	24.4		
	皮下脂肪なし	13.4		13.4		皮下脂肪なし	12.2		12.2		
					もも	脂身付き	3.2	11.1	14.3		
						皮下脂肪なし	3.6		3.6		
					そともも	脂身付き	4.5	18.4	22.9		
						皮下脂肪なし	5.5		5.5		

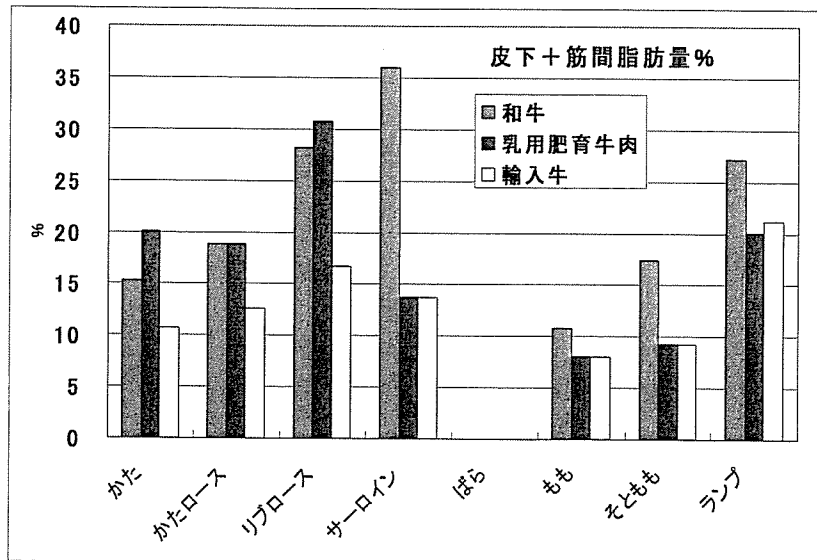


図2 牛肉中の脂肪含量⁸⁾

厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）

Ⅱ. 分担研究報告書

2. 食品からのカドミウム曝露と健康影響

分担研究者 堀口兵剛
（自治医科大学地域医療学センター環境医学部門助教授）

厚生科学研究費補助金(食品の安心・安全確保推進研究事業)
分担研究報告書

食品からのカドミウム曝露と健康影響

分担研究者 堀口兵剛 自治医科大学地域医療学センター環境医学部門助教授

研究要旨

最も Cd 曝露が高い地域 F にて農家女性の腎機能および骨密度などを主体に、健康影響調査を行った。Cd 曝露に影響を与える喫煙者、腎臓疾患の既往者、および、骨密度に影響を与える女性性器疾患罹患者、性ホルモン製剤および副腎皮質ホルモン使用者などを解析対象者から除外した、350 名を対象に、血中および尿中の Cd 濃度と、尿中の $\alpha 1$ -および $\beta 2$ -ミクログロブリン濃度、骨密度、尿中カルシウム濃度との関連を、年齢を独立変数として多変量解析した。この調査した集団では、Cd 曝露による骨密度低下への影響は見られず、カルシウム排泄量の増加も見られなかった。腎機能の低下に最も影響を与えるのは加齢であり、Cd 曝露指標は有意な因子とはならなかった。現行の暫定週間耐用摂取量を超える Cd 曝露を受けてきたと考えられる集団でも、明らかな腎機能障害の増悪は見られなかった。

研究協力者：

香山不二雄 自治医科大学 教授

町田宗仁 同上

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

定める暫定耐容週間摂取量を超える農家女性の被験者が含まれると推定された。この被験者の Cd 曝露指標と腎機能と骨密度との関係を調査することを目的とする。

B. 研究方法

これまでの全国 8 カ所の調査地域では、農家女性 2,000 名弱の被験者がある。この集団について骨密度に関して統計解析を行う。骨密度に影響する Body Mass Index、運動量、ビタミン D、カルシウムなど栄養摂取などの交絡因子を調整して解析する。特にこの中で、F 地域はカドミウムの曝露指標が高く、この集団について骨密度の解析およびカドミウム曝露により尿中カルシウム排泄の増加がないか否か解析を行う。

A. 研究目的

平成 13 年度から開始した全国 8 カ所のカドミウム (Cd) 汚染のほとんどない地域から中程度 Cd 汚染のある地域までの調査では、FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) の

C. 研究結果

農林水産省の全国米中カドミウム汚染状況調査

結果から判断すると、自家保有米を食していることにより国内で最もカドミウムの経口曝露を受けていると考えられる。この地域の農家女性から、カドミウム曝露に影響を与える喫煙者を除き、さらに女性性器疾患罹患者、性ホルモン製剤および副腎皮質ホルモン使用者など骨密度に影響をあたえる条件などを考慮して解析対象者から除外した。最終的な解析対象者350名の年齢構成を表1示す。閉経前期(premenopausal)41-48歳は48名、閉経移行期(perimenopausal)49-55歳は93名、閉経後前期(early postmenopausal)56-65歳は126名、閉経後後期(older menopausal)66-75歳は68名であった。血中Cd濃度は、米中カドミウム濃度の最も低かったA地域とE地域およびF地域の比較では、全年齢でそれぞれ2.04 µg/L, 3.63 µg/L, 3.59 µg/L、閉経前期では1.92 µg/L, 3.70 µg/L, 2.81 µg/L、閉経移行期では2.05 µg/L, 3.29 µg/L, 3.15 µg/L、閉経後前期では2.10 µg/L, 3.72 µg/L, 3.58 µg/L、閉経後後期では2.11 µg/L, 4.17 µg/L, 4.95 µg/Lであった(表2)。明らかにA地域と比較するとそれぞれの月経分類で血中濃度は高かった。また、E地域とF地域との比較ではそれぞれの月経分類でE地域が高い傾向があったが、閉経後後期、すなわち66歳以上75歳以下でF地域の方が高いことが明らかとなった。尿中カドミウム濃度ではと全年齢でそれぞれ2.66 µg/g cr, 4.22 µg/g cr, 6.08 µg/g cr、閉経前期では2.17 µg/g cr, 3.69 µg/g cr, 3.80 µg/g cr、閉経移行期では2.49 µg/g cr, 4.00 µg/g cr, 5.38 µg/g cr、閉経後前期では2.98 µg/g cr, 4.40 µg/g cr, 6.85 µg/g cr、閉経後後期では3.02 µg/g cr, 4.95 µg/g cr, 7.97 µg/g crであった。尿中Cd濃度は、E地域およびF地域の比較で

は、すべての月経分類でE地域よりF地域の方が高い平均値を示した。すなわち、この結果から現在のカドミウム曝露はE地域の方が高いが、過去のカドミウム曝露はF地域の方が高かったと考えることが出来る。

表3に、各地域の月経分類別骨密度と尿中カルシウム濃度とを比較した。骨密度は加齢とともに低下していくが、閉経後前期で、A地域よりE地域は有意に低く、閉経後後期で、A地域よりE地域およびF地域は低かった。尿中カルシウム濃度では閉経前期、閉経移行期、閉経後前期で、A地域よりE地域およびF地域は有意に高かった。

表4に、各地域の月経分類別腎機能を示す。尿中α1-ミクログロブリン濃度では閉経移行期でF地域がむしろ低く、尿中β2-ミクログロブリン濃度では、F地域の閉経後期のみでA地域より高くなっていた。この変化を総合的に評価すれば、平均値の比較では腎機能には影響がないと考えられた。

表5に、骨密度の大きな交絡因子であるBMI (body mass index) と非利き手の握力(grip power)を各地域月経分類別の平均値を示している。それぞれの月経階層で差がないことが明らかとなった。次に、それぞれの交絡因子を調整するために重回帰分析を行った結果を図6に示す。従属変数として骨密度(BMI)とし、独立変数として年齢、BMI、握力、カドミウム曝露指標として対数変換した血中カドミウム濃度または対数変換した尿中カドミウム濃度(クレアチニン補正後)、腎機能指標として対数変換した尿中α1-ミクログロブリン濃度(クレアチニン補正後)または尿中β2-ミクログロブリン濃度(クレアチニン補正後)を用いた。それぞれの独立変数の共線性を考慮して独立変数

を組み合わせることで検討をしたが、それぞれのモデルで、骨密度は年齢、BMIや握力には有意の相関がみられるが、カドミウム曝露指標や腎機能指標とは相関していないことが明らかとなった。また、尿中カルシウム濃度に関しては、尿中 α 1-ミクログロブリン濃度または β 2-ミクログロブリン濃度と相関が見られたが、カドミウム曝露指標とは相関は見られなかった。

D. 考察

骨粗鬆症は中高年の女性の健康問題として重要である。カドミウムの毒性の標的臓器として骨組織であることはイタイイタイ病の事例からも有名である。カドミウム曝露で腎機能障害が著名になれば、骨密度は低下することが報告されているが、腎機能障害がないレベルでも骨粗鬆症が進むという報告もある。この欧米の研究で行われた調査集団の曝露レベルに比べ、我々の調査集団のCd曝露レベルはかなり高く、もしそのような仮説が成り立つのであれば、より明らかな相関関係を示すことができるはずである。

日本で最も高い曝露集団とみなすことができる地域Eと地域Fと、過去に甚大な健康影響を起したと富山県婦中町とその対照地域 氷見市の農家女性を含むこの集団は、Cdの健康影響を詳細に調べることは、現在国内で食品からのCd摂取により健康影響が有るかどうかが明らかにすることが出来る。特に、地域Fの被験者は高い曝露を受けている集団である。今回の調査結果は、おそらく過去からPTWIを超える曝露を受けてきた日本国内で食品から摂取されるCdにより健康影響が起っているかどうかを明らかにすることができると思われる。

結論

F地域の被験者はこれまでの調査地域の中で、カドミウム曝露が最も高い集団であると見なされ

るが、カドミウム曝露による骨密度低下への影響は見られず、カルシウム排泄量の増加も見られなかった。

追加説明

F地域の被験者はこれまでの調査地域の中で、カドミウム曝露が最も高い集団であると見なされるが、カドミウム曝露による骨密度低下への影響は見られず、カルシウム排泄量の増加も見られなかった。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.* 97(1) : 83-92, 2005

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 1

The age distribution of study population in three districts.

	District A	District E	District F
All subjects			
Number	175	614	350
Age	57.7±9.1	58.4±9.6	57.7±9.0
Maximum age	75	78	82
Minimum age	33	30	34
Serum LH (mIU/mL)	22.4±13.5	22.2±12.4	22.3±12.8
30-40 y.o.			
Number	-	33	-
Age		36.8±3.5	
Serum LH (mIU/mL)		5.4±6.2	
Premenopause (41-48 y.o.)			
Number	28	67	48
Age	45.7±2.1	45.6±2.2	45.0±2.4
Serum LH (mIU/mL)	11.1±14.6	10.0±11.7	10.5±12.0
Perimenopause (49-55 y.o.)			
Number	49	130	93
Age	52.2±1.9	52.3±2.0	52.2±2.1
Serum LH (mIU/mL)	26.5±15.4	27.1±14.0	23.9±15.6
Younger postmenopause (56-65 y.o.)			
Number	51	220	126
Age	61.9±2.6	61.2±2.8	60.6±2.5*†
Serum LH (mIU/mL)	24.6±9.6	25.3±10.1	26.3±10.0
Older postmenopause (66-75 y.o.)			
Number	43	157	68
Age	68.7±2.4	68.9±2.6	69.1±2.6
Serum LH (mIU/mL)	24±9.4	22.6±8.7	23.4±8.0

Presented as AM±ASD.

*: P<0.05 (compared to the value in District A)

†: P<0.05 (compared to the value in District E)

表2

Cd concentration in peripheral blood and urine in three districts.

	District A	District E	District F
Peripheral blood Cd ($\mu\text{g/L}$)			
All subjects	2.04 (1.55) (range ND-6.81)	3.63 (1.63)* (range 0.55-13.07)	3.59 (1.77)* (range 0.85-31.20)
30-40 y.o.	-	2.16 (1.66)	-
Pre-menopause (41-48 y.o.)	1.92 (1.62)	3.70 (1.68)*†	2.81 (1.67)*†
Perimenopause (49-55 y.o.)	2.05 (1.57)	3.29 (1.63)*	3.15 (1.71)*
Younger postmenopause (56-65 y.o.)	2.10 (1.47)	3.72 (1.55)*	3.58 (1.70)*
Older postmenopause (66-75 y.o.)	2.11 (1.53)	4.17 (1.56)*	4.95 (1.80)*†
Urinary Cd ($\mu\text{g/g cr.}$)			
All ages	2.66 (1.74) (range ND-7.93)	4.22 (1.72)* (range ND-27.26)	6.08 (1.74)*† (range 0.35-29.66)
30-40 y.o.	-	2.47 (1.49)	-
Pre-menopause (41-48 y.o.)	2.17 (1.46)	3.69 (1.72)*	3.80 (1.69)*
Perimenopause (49-55 y.o.)	2.49 (1.70)	4.00 (1.72)*	5.38 (1.71)*†
Younger postmenopause (56-65 y.o.)	2.98 (1.96)	4.40 (1.73)*	6.85 (1.60)*†
Older postmenopause (66-75 y.o.)	3.02 (1.58)	4.95 (1.61)*	7.97 (1.63)*†

Presented as GM (GSD).

*: P<0.05 (compared to the value in District A)

†: P<0.05 (compared to the value in District E)

表3

BMD and urinary Ca in three districts.

	District A	District E	District F
BMD (g/cm²)			
All subjects	0.437 (0.083) (range 0.215-0.624)	0.400 (0.086)* (range 0.185-0.680)	0.418 (0.090)*† (range 0.207-0.641)
30-40 y.o.	-	0.476 (0.059)	-
Premenopause (41-48 y.o.)	0.502 (0.060)	0.485 (0.045)	0.497 (0.056)
Perimenopause (49-55 y.o.)	0.472 (0.062)	0.457 (0.070)	0.463 (0.063)
Younger postmenopause (56-65 y.o.)	0.421 (0.074)	0.381 (0.070)*	0.410 (0.079)†
Older postmenopause (66-75 y.o.)	0.370 (0.074)	0.329 (0.062)*	0.327 (0.071)*
Urinary Ca (mg/g cr.)			
All ages	107.3 (1.92) (range 12.3-444.4)	136.6 (1.79)* (range 9.7-471.4)	138.6 (1.77)* (range 22.9-500.4)
30-40 y.o.	-	71.6 (1.86)	-
Premenopause (41-48 y.o.)	72.9 (1.91)	105.6 (1.75)*	104.7 (1.88)*
Perimenopause (49-55 y.o.)	114.8 (1.85)	150.9 (1.65)*	142.3 (1.78)*
Younger postmenopause (56-65 y.o.)	107.7 (1.83)	146.8 (1.70)*	144.9 (1.71)*
Older postmenopause (66-75 y.o.)	135.6 (1.89)	143.7 (1.84)	152.8 (1.62)

BMD and Urinary Ca values are presented as AM±ASD and GM (GSD), respectively.

*: P<0.05 (compared to the value in District A)

†: P<0.05 (compared to the value in District E)

表4

Urinary α_1 -microglobulin and β_2 -microglobulin in three districts.

	District A	District E	District F
α_1 -microglobulin (mg/g cr.)			
All subjects	5.04 (2.01) (range ND-37.33)	4.81 (2.05) (range ND-56.04)	4.44 (2.16) (range ND-48.56)
30-40 y.o.	-	2.25 (1.80)	-
Premenopause (41-48 y.o.)	3.21 (1.99)	2.96 (1.72)	3.19 (1.89)
Perimenopause (49-55 y.o.)	5.10 (1.88)	4.21 (1.93)	3.61 (1.92)*
Younger postmenopause (56-65 y.o.)	5.13 (2.02)	5.54 (1.93)	4.61 (2.03)
Older postmenopause (66-75 y.o.)	6.95 (1.84)	6.23 (2.02)	7.20 (2.13)
β_2 -microglobulin (μ g/g cr.)			
All subjects	150 (2.43) (range ND-9352)	162 (2.32) (range ND-5689)	172 (2.51) (range ND-15332)
30-40 y.o.	-	92 (1.64)	-
Premenopause (41-48 y.o.)	96 (2.05)	104 (1.87)	107 (1.95)
Perimenopause (49-55 y.o.)	151 (2.00)	149 (2.11)	134 (2.07)
Younger postmenopause (56-65 y.o.)	147 (2.55)	162 (2.06)	173 (2.07)
Older postmenopause (66-75 y.o.)	216 (2.74)	225 (2.77)	320 (3.15)†

Presented as GM (GSD).

*: P<0.05 (compared to the value in District A)

†: P<0.05 (compared to the value in District E)

表5

BMI and grip in three districts.

	District A	District E	District F
BMI			
All subjects	24.6 \pm 3.4 (range 16.4-41.5)	24.2 \pm 3.2 (range 16.5-37.2)	24.2 \pm 3.4 (range 16.3-43.0)
30-40 y.o.	-	23.3 \pm 4.3	-
Premenopause (41-48 y.o.)	23.9 \pm 3.1	24.0 \pm 3.0	24.0 \pm 4.2
Perimenopause (49-55 y.o.)	24.5 \pm 3.9	24.1 \pm 3.1	24.6 \pm 3.3
Younger postmenopause (56-65 y.o.)	24.5 \pm 3.4	24.4 \pm 3.2	24.6 \pm 3.4
Older postmenopause (66-75 y.o.)	25.5 \pm 3.0	24.3 \pm 3.3*	23.4 \pm 2.7*†
Grip (kg)			
All subjects	25.5 \pm 4.7 (range 10.0-37.0)	24.9 \pm 4.8 (range 6.0-39.5)	26.1 \pm 4.7† (range 10.0-38.5)
30-40 y.o.	-	26.7 \pm 4.4	-
Premenopause (41-48 y.o.)	28.8 \pm 4.0	28.1 \pm 4.2	29.8 \pm 4.6
Perimenopause (49-55 y.o.)	26.1 \pm 4.5	26.1 \pm 4.1	27.1 \pm 3.7
Younger postmenopause (56-65 y.o.)	25.7 \pm 4.2	25.0 \pm 4.5	25.3 \pm 3.9
Older postmenopause (66-75 y.o.)	22.4 \pm 4.3	22.1 \pm 4.4	23.4 \pm 4.3

Presented as AM \pm ASD.

*: P<0.05 (compared to the value in District A)

†: P<0.05 (compared to the value in District E)

表6

Multiple regression analysis on BMD and urinary Ca excretion in District F (N=350).

Dependent variable	Independent variable															
	SPRC	PCC	P value													
BMD	Age	-0.508	-0.511	0.000	SPRC	-0.519	PCC	-0.509	P value	0.000	SPRC	-0.523	PCC	-0.525	P value	0.000
	BMI	0.354	0.463	0.000	0.357	0.464	0.000	0.354	0.462	0.000	0.357	0.463	0.000	0.357	0.463	0.000
	Grip	0.152	0.192	0.000	0.152	0.192	0.000	0.153	0.193	0.000	0.154	0.193	0.000	0.154	0.193	0.000
	logCd-B	-0.036	-0.051	0.346				-0.036	-0.049	0.362				-0.036	-0.049	0.362
	logCd-U/Cr				0.004	0.006	0.918				0.002	0.003	0.951			
	log α 1MG/Cr	-0.059	-0.080	0.140	-0.063	-0.085	0.115	-0.024	-0.032	0.554	-0.034	-0.045	0.403	-0.024	-0.032	0.554
	log β 2MG/Cr															
		$R' = 0.745$			$R' = 0.744$			$R' = 0.743$			$R' = 0.742$					
logU-Ca/cr	Age	0.011	0.010	0.860	-0.032	-0.027	0.620	0.007	0.006	0.911	-0.039	-0.033	0.545	0.007	0.006	0.911
	BMI	0.030	0.032	0.548	0.044	0.047	0.384	0.024	0.026	0.628	0.040	0.043	0.425	0.024	0.026	0.628
	Grip	-0.242	-0.220	0.000	-0.242	-0.221	0.000	-0.247	-0.227	0.000	-0.246	-0.227	0.000	-0.247	-0.227	0.000
	logCd-B	0.001	0.001	0.981				-0.046	-0.046	0.392				-0.046	-0.046	0.392
	logCd-U/Cr				0.114	0.111	0.039				0.098	0.096	0.075			
	log α 1MG/Cr	0.264	0.249	0.000	0.252	0.239	0.000	0.308	0.284	0.000	0.282	0.267	0.000	0.308	0.284	0.000
	log β 2MG/Cr															
		$R' = 0.389$			$R' = 0.402$			$R' = 0.410$			$R' = 0.417$					

SPRC, standard partial regression coefficient; PCC, partial correlation coefficient; R' , multiple correlation coefficient adjusted for the degrees of freedom.

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	雑誌名	巻号	頁	出版年
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.	97	83-92	2005

IV. 研究成果の刊行物・別刷



Environmental exposure to cadmium at a level insufficient to induce renal tubular dysfunction does not affect bone density among female Japanese farmers[☆]

Hyogo Horiguchi,^{a,b} Etsuko Oguma,^b Satoshi Sasaki,^c Kayoko Miyamoto,^a
Yoko Ikeda,^a Munehito Machida,^a and Fujio Kayama^{a,b,*}

^aDivision of Environmental Immunology and Toxicology, Department of Health Science, Jichi Medical School, Yakushiji 3311-1, Minami-Kawachi, Kawachi-Gun, Tochigi 329-0498, Japan

^bCore Research for Evolutional Science and Technology, Japan Science Technology Cooperation (JST-CREST), Honmachi 4-1-8, Kawaguchi 332-0012, Japan

^cNational Institute of Health and Nutrition, Toyama 1-23-1, Shinjuku-Ku, Tokyo 162-8636, Japan

Received 8 September 2003; received in revised form 17 December 2003; accepted 4 March 2004

Abstract

Some recent research suggests that environmental exposure to cadmium, even at low levels, may increase the risk of osteoporosis, and that the bone demineralization is not just a secondary effect of renal dysfunction induced by high doses of cadmium as previously reported. To investigate the effect of exposure to cadmium at a level insufficient to induce kidney damage on bone mineral density (BMD) and bone metabolism, we conducted health examinations on 1380 female farmers from five districts in Japan who consumed rice contaminated by low-to-moderate levels of cadmium. We collected peripheral blood and urine samples and medical and nutritional information, and measured forearm BMD. Analysis of the data for subjects grouped by urinary cadmium level and age-related menstrual status suggested that cadmium accelerates both the increase of urinary calcium excretion around the time of menopause and the subsequent decrease in bone density after menopause. However, multivariate analyses showed no significant contribution of cadmium to bone density or urinary calcium excretion, indicating that the results mentioned above were confounded by other factors. These results indicate that environmental exposure to cadmium at levels insufficient to induce renal dysfunction does not increase the risk of osteoporosis, strongly supporting the established explanation for bone injury induced by cadmium as a secondary effect.

© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Cadmium; Bone; Kidney; Female; Japanese

1. Introduction

Cadmium (Cd) is a toxic heavy metal that induces the deterioration of renal tubular function, which can be detected by the increase in urinary excretion of low

molecular weight proteins such as α_1 -microglobulin (α_1 -MG) or β_2 -microglobulin (β_2 -MG), after sustained environmental exposure (Friberg et al., 1986; WHO, 1992). The most severe form of chronic intoxication, called "Itai-itai disease," was endemic among female farmers in the heavily Cd-polluted area of the Jinzu River basin in Japan and was characterized by renal tubular dysfunction, renal anemia, and multiple bone fractures due to osteomalacia, which lead to generalized severe pain (the Japanese word "itai" means "ouch") (Yamagata and Shigematsu, 1970; Kasuya et al., 1992a, b; Horiguchi et al., 1994). The mechanism of the bone injury has been acknowledged as an acquired Fanconi's syndrome: the decrease of the bone calcium (Ca) pool is accelerated by the continuous loss of Ca and

[☆]This research project was supported by grants mainly from the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare, the Ministry of Agriculture and Forestry, and CREST-JST. We obtained approval of the Committee on Medical Ethics of Jichi Medical School for this project, and written informed consent from all participants.

*Corresponding author. Division of Environmental Immunology and Toxicology, Department of Health Science, Jichi Medical School, 3311-1 Yakushiji, Minami-Kawachi, Kawachi-Gun, Tochigi 329-0498 Japan. Fax: +81-285-44-8465.

E-mail address: kayamaf@jichi.ac.jp (F. Kayama).

phosphorus into urine and/or by the disturbance of vitamin D metabolism in the kidneys due to renal tubular dysfunction (Ishizaki and Fukushima, 1968; Akiba et al., 1980; Ruth et al., 1981; Nogawa et al., 1987; Aoshima et al., 1993). In other words, Cd primarily damages the kidneys, followed by osteomalacia as a secondary effect. In fact, Itai-itai disease developed only among the large number of the inhabitants with Cd-induced nephropathy, and vitamin D treatment alleviated the osteomalacia (Kasuya et al., 1992a).

However, some recent epidemiological studies in Europe have challenged this accepted mechanism, suggesting that Cd can induce osteoporosis at much lower exposure levels than previously reported (Järup et al., 1998; Staessen et al., 1999; Alfvén et al., 2000). In addition to these human studies, there are some experimental studies to suggest the direct Cd effect on bone (Bhattacharyya et al., 1988; Ogoshi et al., 1992; Miyahara et al., 1992). This implies that bone demineralization could be induced as a primary Cd effect before the occurrence of renal damage. If this were true, it would constitute a major public health problem among the Japanese, who have a higher Cd body burden than most other people do because they consume Cd-contaminated rice as a staple food. The conflicting views have prompted the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) to call for additional studies on the impact of lifetime exposure to Cd on the development of osteoporosis (WHO, 2000). Consequently, we undertook a cross-sectional epidemiological study of 1380 female Japanese farmers with dietary exposure to Cd at levels insufficient to induce renal dysfunction in order to investigate the effects of Cd exposure at these levels on bone mineral density (BMD) and bone metabolism.

2. Materials and methods

2.1. Study populations

We conducted health examinations on female Japanese farmers from five districts of Japan in 2001–2002 as previously described, named “Japanese Multicentered Environmental Toxicants Study” (JMETS) (Horiguchi et al., 2004). Briefly, we investigated 202, 202, 203, 204, and 569 participants—1380 in total—from one non-contaminated district (A) as a control, where highly Cd-contaminated rice has never been detected, and four Cd-contaminated districts (B, C, D, and E), where such rice is often detected, respectively. The participants were thought to have been exposed to the sustained levels of Cd through the consumption of the rice grown in their own fields ever since birth. The geometric means (GMs) of urinary Cd levels (Cd-U)

were 2.6, 3.5, 3.2, 3.2, and 4.1 $\mu\text{g/g}$ cr. in the five districts, respectively, with only 1% over the threshold at which Cd induces renal dysfunction (10 $\mu\text{g/g}$ cr.) (Roels et al., 1979; Ikeda et al., 2003). In addition, the GM of urinary β 2-MG in the total population was less than 150 $\mu\text{g/g}$ cr., with less than 3% showing β 2-microglobulinuria (over 1000 $\mu\text{g/g}$ cr. of urinary β 2-MG, a cutoff value considered as the threshold of irreversible tubular dysfunction; Teranishi et al., 1992). Thus, the Cd exposure levels of the investigated subjects can be described as “moderate” and insufficient to induce renal dysfunction.

2.2. Health examinations

At the examinations, we collected peripheral blood and second-morning urine samples before breakfast and measured the participants' weight, height, grasping power, and BMD. Body mass index (BMI) was calculated by dividing weight (kg) by height (m) squared. The grasping power of a participant's non-dominant hand was measured three times with a hand dynamometer, and the highest value was used as an indicator of physical activity. We measured BMD by dual energy X-ray absorption (DXA) in the participant's nondominant forearm with a DTX-200 (Osteometer), which scanned DXA at distal sites of the radius and ulna between the 8 and 24 mm points. Subjects with BMD less than 80% of the young adult mean (YAM) (20–44 years old) were classified as having “decreased BMD” according to the criteria of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (The Committee on Standard Criteria of Primary Osteoporosis, 1996).

We obtained medical information about each participant's health status, including present and past medical history, using a self-administered questionnaire. We investigated the intakes of Ca and vitamin D by another questionnaire, named diet history questionnaire (DHQ), which was designed to determine food and nutrient intake levels in the previous month with regard to the quantity and semi-quantitative frequency of consumption of 110 food items commonly consumed in Japan (Sasaki et al., 1998).

2.3. Analysis of blood and urine samples

Two urinary proteins, α 1-MG and β 2-MG, Ca, and creatinine (Cr) in urine were determined by a latex agglutination method, the *o*-cresolphthalein complexone method, and the Jaffé reaction method, respectively, with one drop of sodium hydrogen carbonate solution added to the β 2-MG sample just after collection to prevent destruction by low pH (Donaldson et al., 1989). Luteinizing hormone (LH), bone-specific alkaline phosphatase (BAP), and bone Gla protein (BGP) in serum