

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

研究課題名：カドミウムを含む食品の安全性に関する研究

課題番号：H16-食品-004

平成16-18年総合報告書

主任研究者名：

自治医科大学地域医療学センター 環境医学部門

教授 香山不二雄

研究組織

研究代表者：香山不二雄 自治医科大学 地域医療学センター 環境医学部門 教授

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 准教授

宇野 秀之 自治医科大学 地域医療学センター 環境医学部門 助手

佐々木 敏 (独)国立健康栄養研究所健康増進・人間栄養学研究系リーダー

中井 里史 横浜国立大学大学院環境情報研究院 環境疫学 教授

池田 正之 財)京都工場保健会 理事・産業医学研究所長

目次

| | |
|---|----|
| 平成16-18年度 カドミウムを含む食品の安全性に関する研究の要旨 香山不二雄 ----- | 4 |
| 平成16-18年度 農家女性におけるカドミウムによる健康影響評価 堀口兵剛、宇野秀之、佐々木敏、香山不二雄 ---- | 9 |
| 地域Eにおける初回調査から5年後のコホート調査結果 堀口兵剛、佐々木敏、香山不二雄 ----- | 21 |
| Cd曝露を受けた集団並びにCd腎症患者、イタイイタイ病患者における ESR2遺伝子のSNP解析 堀口兵剛、香山不二雄 ----- | 33 |
| モンテカルロ・シミュレーションによる日本人のカドミウム体内負荷量推計 中井 里史 ----- | 53 |
| 尿中各種金属濃度と尿細管機能障害指標の関連に関する研究 池田 正之 ----- | 89 |

平成16-18年度 カドミウムを含む食品の安全性に関する研究の要旨

主任研究者 香山不二雄

要旨

これまでの農業従事者を対象とした調査地域の中で、最も Cd 曝露が高かった地域 F で、198名の追加調査を平成16年度に行った。この集団は FAO/WHO JECFA のカドミウム(Cd)の暫定耐容週間摂取量 Provisional Tolerable Weekly Intake (PTWI)を越える Cd 曝露を受けている被験者が半数近く含まれる集団で、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得ることを目的とした。平成15年度の地域Fでは農家女性224名が健診に参加した。健診参加者が持参した平成15年産米中の Cd 濃度の分布は、1.0 μ g/g 以上は0%、0.4 μ g/g 以上 1.0 μ g/g 未満は9%、0.2 μ g/g 以上 0.4 μ g/g 未満は32%、0.2 μ g/g 未満は59%であった。平成16年度の地域Fでの受診者数は198名で、受診者各自の検診時に食べていた白米中の Cd 濃度の平均は、0.114 μ g/g であり、その分布は 1.0 μ g/g 以上は0%、0.4 μ g/g 以上 1.0 μ g/g 未満は1.5%、0.2 μ g/g 以上 0.4 μ g/g 未満は13.6%、0.2 μ g/g 未満は84.8%であった。同じ地域Fではあるが、被験者の16年度産米中の Cd 濃度は低いことが明らかとなった。

血中 Cd 濃度は、E 地域および F 地域の比較では、全年齢でそれぞれ 3.61 μ g/dl、4.13、40歳代で 3.45 と 3.42、50歳代で 3.43 と 3.75、60歳代で 3.93 と 4.49 であった。50歳代まではあまり差は見られないが、60歳代になると地域Fが高かった。地域Eおよび地域Fの比較では、尿中 Cd 濃度は、全年齢でそれぞれ 4.08 μ g/g cre と 6.37 μ g/g cre、40歳代で 3.59 と 4.35、50歳代で 4.01 と 6.11、60歳代で 4.50 と 7.65 であった。尿中 Cd は過去の曝露を表していることから、地域Fは地域Eより、曝露が長年にわたって高かったことが推定されるが、腎機能障害の比率に上昇は見られなかった。

平成17年度は、骨代謝に関連する遺伝子の中でも新たに estrogen receptor 2 (ESR2) に着目し、種々の程度の Cd 曝露を受けた農家女性についての疫学調査である Japanese Multi-centered Environmental Toxicants Study (JMETS) (Horiguchi et al., 2004; Horiguchi et al., 2005) で集められた末梢血、富山県 Cd 汚染地域における Cd 腎症並びにイタイイタイ病患者からの末梢血、さらには過去に亡くなったイタイイタイ病患者のパラフィン包埋病理標本などから抽出した DNA サンプルを用いて、今までに調べられていないものを含む19種類の ESR2 の SNP のタイピングを行い、Cd 曝露の骨代謝に対する影響、特に慢性 Cd 腎症状からのイタイイタイ病の発症における遺伝的要因の関与について明らかにすることを試みた。JMETS の受診者 2,080 人のうちの 20 サンプ

ルと Cd 腎症患者 49 人のうちの 2 サンプルは、抽出 DNA 量が基準以下であったためにタイピングは実施しなかった。また、地域 B では 3 検体で 4SNP のタイピングしかできず、地域 D, E ではそれぞれ 2 検体、3 検体で 1SNP のタイピングができなかった。

イタイイタイ病患者 88 人の病理標本から抽出した DNA は、13 サンプルについては 1 SNP もタイピングできず、残りの 75 サンプルについても最大でも 7SNP しかタイピングできなかった。これは、サンプル中の DNA 濃度が低だけでなく断片化していたと考えられ、設定したプライマーによる PCR 産物は 300-400bp と大きなものであったことが理由であると考えられる。一般に、ホルマリン固定によって組織中の DNA は低分子化するため、そのような DNA サンプルを PCR で増幅するにはできるだけ短い産物となるようなプライマーを設定する必要があると言われている。

しかし、これではイタイイタイ病患者のサンプル数が少なく、Cd 腎症患者との比較は極めて難しい。クオリティーチェックの際に使用した PCR のプライマーのサイズは 165bp と短く、増幅は 88 サンプル中 33 サンプルで可能であったので、もっと短い増幅産物となるようなプライマーを設定してやり直す必要があると思われる。

種々の程度の Cd 暴露を受けた集団、Cd 腎症患者、イタイイタイ病患者から抽出した DNA において、ESR2 遺伝子の 19 種類の SNP について解析を行ったところ、そのうち 18 種類の SNP について良好な結果が得られた。それに基づき、ハプロタイプの解析を行ったところ、2つのハプロタイプブロックが認められた（サンプル群によっては3つ）。

今後の検討課題としては、イタイイタイ病患者の病理標本からの DNA の SNP 解析をやり直してサンプル数を増やし、その上で症例対照研究を行い、Cd 暴露による骨障害発現に対して影響を及ぼす ESR2 遺伝子内の SNP を解明する計画である。

平成 18 年度には、地域 E および地域 F と同県内同緯度地域の地域 G と地域 F とで、同様の条件で調査を行った。地域 G にて 125 名、地域 H で 117 名の調査協力者を得て、合計 242 名の被験者であるが、解析に交絡因子を有する被験者を除き、最終的な解析対象者は 223 名となった。この地域 G & H 223 人と地域 E 846 名および地域 F 362 名と比較した。すなわち県内での解析総被験者数は 1431 名である。地域 G & F の被験者と比較して、地域 E および地域 F のカドミウム曝露は高く、特に高齢になると有意に高いことを示していた。しかし、これは過去の曝露の高い時期の高曝露であったと考えられる。現在の腎機能検査の平均値で比較すると尿中 α 1-ミクログロブリンおよび β 2-ミクログロブリン濃度は F 地域では E 地域より高くはなく、特に対照群の地域 G & H と比較

しても大きな差は見られなかった。この結果から、平均的にはF地域はE地域より高い曝露を長年受けていたにもかかわらず、加齢による変化を調整すれば、明らかな腎機能障害はない結果となった。

研究により得られた成果の今後の活用・提供

この集団での健康影響を詳細に調べることは、食品からのCd摂取により現在国内で健康影響が起きているかを調査することが出来る。さらに、平成15年度および平成16年度との調査人数を合わせて地域Fで422名となり、隣接する地域Eと合計すると960名の集団となる。8地域の合計で2,000名弱となり、コホートとして追跡調査するには適切な母集団となると考えられる。これまでの断面的調査により、Cd摂取による健康への悪影響の根拠は見出だせなかった。今後長期この1,000名の比較的高いCd曝露の集団を追跡調査することにより、日本国内で食品から摂取されるCdにより健康影響が起きているかどうかを明らかにすることができると考えられる。

研究の実施経過

厚生科学研究費「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（平成13年～平成15年、研究代表者 櫻井治彦）」において、九州から東北地方まで、全国8カ所の米中のCd濃度が異なる地域の農家中年女性の健康影響調査をおこなってきた。平成16年度からは、「カドミウムを含む食品の安全性に関わる研究（研究代表者 香山不二雄）」で引き続き調査を継続している。これまでの調査で最もCd曝露の高かった地区Fで平成15年度に引き続き同様の集団で追加調査を行い、地域Fの被験者数を合計約422名とした。この集団は国内で最も高いCd経口曝露を受けている集団と考えてよいだろう。

この集団の健康影響を追跡調査することは、非常に重要なことである。今後、厚生科学研究事業でこの一連の調査集団2,000名をコホートとして調査することは、世界的にもCdの摂取量の許容基準の妥当性を評価するためにもきわめて重要である。

これまで研究データが限られていたCdの摂取量を求めるために、トータルダイエット・スタディーおよび陰膳法の調査を行った。さらに、汚染地域でのCd曝露量をより精密に評価するために、モンテカルロ推定法を用いて曝露評価研究を行い。第64回

JECFA に資料として提出し、Codex Committee on Food Additives and Contaminants (CCFAC)での米中のCd許容濃度基準作成に貢献することができた。

さらに、これらの調査研究は、CdのPTWIを超えるCd経口曝露を受けている集団の精密評価のためには不可欠である。今後、中程度のCd曝露の可能性のある集団に対する健康指導などに不可欠な情報を供給するためにも、この研究を続ける必要がある。

分担研究者 中井 里史

平成15年度に実施された日本人のカドミウム曝露量推計の方法に基づき、新たにコーデックス委員会から要請されたシナリオに基づく曝露量推計シミュレーションを行った。また、カドミウム曝露量が高いと推測される一地域で実施されたトータルダイエット研究のデータを使用して、我が国で曝露量が高いと思われる地域での曝露量推計を行った。コーデックス基準値原案から米の基準値を変化させた場合の結果を、コーデックス基準値原案による結果と比較したところ、分布の違いはわずかであった。また地域データにシミュレーションを適用した結果については、年齢階級別に実施したシミュレーションにおいては実測データとは若干の違いが認められていたものの、平均値ベースで考える限り、全般的には個別データに基づく集計と大きな違いは認められなかった。今後はシナリオの選定、およびシミュレーションを実施する元となるデータに対する検討もおこないながら、さらなる検討を行う必要がある。

分担研究者 池田正之

要旨

1. カドミウム以外の尿中各種金属濃度が α 1-MG、 β 2-MGに及ぼす影響について検討した。
2. この目的で既存の尿中Cd、Mg、Ca、Znデータに加えて今回新たにMn、Ni、Co、Cuの分析を行った。当初Vaを加えた5元素についての600検体分析を計画していたが、Vaの分析感度が十分でないため4元素750例分析に変更した。
3. 推計学的解析によれば α 1-MG、 β 2-MGの値は尿中CdのみならずCuによっても有意に上昇し、上昇の程度はCdよりもCuの方がより顕著であった。Co濃度の上昇は α 1-MG、 β 2-MGレベルに全く影響を与えなかった。MnとNiの影響はCuとCoの中間の程度であった。
4. 全750例を金属濃度に従って最小値から最大値に4等分(187~188例/群)し、 α 1-MG、

β 2-MG 高値例の発現頻度を比較したところ、Cu 濃度の上昇に伴い α 1-MG 高値例の頻度は明らかに上昇し、その強度は Cd による上昇よりも一層顕著であった。 β 2-MG の場合、 $1000 \mu\text{g/g cr}$ 以上の高値例では例数が少ないために明らかなでなかったが、 $400 \mu\text{g/g cr}$ をカットオフ値とした場合には Cu による顕著な増加が確認された。

5. これらの所見は α 1-MG、 β 2-MG が Cu 濃度の上昇に伴って増加してその影響は Cd よりも一層顕著であることを示している。 α 1-MG および β 2-MG 上昇が直ちに Cd による腎尿細管障害の発生を意味しないことを示す点で極めて意義の大きい所見を考える。

6. 所見を一層確実なものとするため、来年度にも研究を継続して、少なくとも 1000 例の分析を行い、推計学的にダブルチェックの可能なレベルにまで例数を増加させることを強く希望する。

平成 16 年度から 18 年度の研究から示される結論

1. 日本国内で現時点でのカドミウムの経口摂取量が最も高いと思われる集団、すなわち、自家保有米をこれまでの 20 年以上食べてきた農家女性の腎機能障害、および骨密度の低下などの健康影響は、現時点では見られないと考えられる。

平成16-18年度 農家女性におけるカドミウムによる健康影響評価

自治医科大学 地域医療学センター環境医学部門

堀口兵剛、香山不二雄

研究目的

平成13年より始めた全国8カ所の農家女性の健康調査では、米中カドミウムの汚染がほとんど見られない地域Aから、かなり高い米中カドミウムの汚染がみられる地域Eおよび地域Fなど、種々のカドミウム曝露のある農家女性の腎機能および骨密度に焦点を当てて、調査してきた。平成16年度には地域Fでさらに農家女性198名の追加調査を行った。これまで、尿中および血中カドミウム濃度から評価すると、日本国内で最も高い曝露を受けている集団でも、腎機能障害は見られなかった。さらに、多因子が影響する骨密度やその他の疾病などに関して詳細な検討を加えている。しかし、地域Aと地域Eおよび地域Fとでは地方が異なり、同じ農家女性と言えど、食習慣を含めて生活習慣がかなり異なる。そこで、できれば地域Eと隣接する地域Fとがある県内、同緯度に地域でかつ米中カドミウム濃度が低い地域で、同様な調査をして比較検討することが望ましい。そこで、農林水産省の米中重金属全国調査結果を基に、同県内で米中カドミウム濃度の低い地域から地域Gおよび地域Hを選び、JA女性部の協力を得て、調査を行う。

研究方法

● 調査対象地域の選定

調査地域の選定は、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、地域Eと隣接する地域Fとがある県内、同緯度に地域でかつ米中カドミウム濃度が低い地域の中から、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、対照地域として非汚染地域と推定できる地域から地域Gとその隣接した地域Hとを選んだ。平成18年11月に、JA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した。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147品目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。

- 各自持参の米の収集、
- Cd濃度測定のために少量(約20g)の白米を健診当日に、健診参加者全員から収集した。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、 γ 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 β 2-ミクログロブリン(β 2-MG)、尿中 β 2-ミクログロブリン(β 2-MG)、尿中 α 1-ミクログロブリン(α 1-MG)、尿中クレアチニン(cre)

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

- Cd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の定量を行った。全てのサンプルには、インジ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

年齢は算術平均と標準偏差を求め、地域間の比較で、前年齢層では、ダネットの多重比較により検定し、 $p < 0.05$ を統計学的に有意な差とした。40 歳以上では、two way ANOVA の後に Holm の多重比較により検定した。Cd 曝露が腎機能への影響を確認するために、対数変換した $\alpha 1$ -MG/cre または対数変換した $\beta 2$ -MG/cre を従属変数とし、年齢並びに対数変換した血中 Cd 濃度 (Cd-U)、または対数変換した尿中 Cd/cre 濃度 (Cd-U/cr) を独立変数として重回帰分析を行った。偏相関係数 (partial correlation coefficient: PCC) 0.2 以上を統計学的に有意な相関とした。

研究結果

地域 G にて 125 名、地域 H で 117 名の調査協力者を得た。合計 242 名の被験者であるが、表 1 に示すように、地元産米を 10 年未満しか食していないもの 2 名、既往歴および現病歴から腎炎 2 名、腎盂腎炎 1 名、腎腫瘍 1 名、関節リュウマチ 2 名、SLE 1 名を除外し、さらに喫煙者の 7 名、データ欠損で 3 名を除外した。最終的な解析対象者は 223 名となった。

また、地域 E では、追跡対象コホート 725 名中の 534 名 (追跡率 74%) と新規の調査参加者が 266 人加わり、総数 846 名である。地域 F の被験者数は 362 名である。すなわち今回の 1 県の中での解析総被験者数は 1431 名である。

表 2 に示すように、地域 G および H の被験者の平均年齢は 61.8 ± 7.7 と、地域 E および地域 F より、2-3 歳高齢である。一方、被験者の年齢分布は 30-39 歳 1 名、40-49 歳 15 名、50-59 歳 63 名、60-69 歳 114 名、70-79 歳 30 名であった。

表 3 に、血中 Cd 濃度およびクレアチニン補正した尿中 Cd 濃度を示す。どの年齢階層においても、地域 G & H の被験者は、地域 E および地域 F の被験者に比べれば、低い値を示し、統計学的に有意な差を示していた。

表 4 に、尿中低分子タンパクのクレアチニン補正した $\alpha 1$ -MG および $\beta 2$ -MG 濃度を、各年齢階層にまとめて示す。地域 F では、60 歳代および 70 歳代で、地域 G & H と比較して、統計学的に有意に $\alpha 1$ MG および $\beta 2$ MG 濃度が高いことが明らかとなった。

しかし、表5においては、腎障害の変化を β 2MG濃度、 $300\mu\text{g/g cre}$ および $1000\mu\text{g/g cre}$ の閾値で分類してパーセンテージを比較すると70歳以上で於いてのみ、有意差の上昇が見られた。

表6から表8までは、それぞれの地域で、従属変数を尿中低分子タンパク濃度（クレアチニン補正後の α 1MGまたは β 2MGのどちらか）、独立変数として年齢およびCd曝露指標（血中Cd濃度、またはクレアチニン補正後の尿中Cd濃度のどちらか）で重回帰分析を行った。地域G&Hでは、モデル1でもモデル2でもCd曝露と尿中低分子タンパク濃度との相関は、年齢より遙かに寄与は低かった。

地域Eでは、年齢が同様に大きな要因であり、Cd曝露指標に関する標準化偏回帰係数は少し高くはなったが、明らかなCdの寄与は大きくならなかった。また、地域Fでも同様の結果が得られたが、因果関係を示す結果ではなかった。

結論

地域G&Fの被験者と比較して、地域Eおよび地域FのCd曝露は高く、特に高齢になると有意に高いことを示していた。しかし、これは過去の曝露の高い時期の高曝露であったと考えられる。現在の腎機能検査の平均値で比較すると尿中 α 1-MG および β 2-MG濃度はF地域ではE地域より高くはなく、特に対照群の地域G&Hと比較しても大きな差は見られなかった。この結果から、平均的にはF地域はE地域より高い曝露を長年受けていたにもかかわらず、加齢による変化を調整すれば、明らかな腎機能障害はない結果となった。

表1

| | 地域G&H | | 地域E | | | 地域F | | 合計 |
|--------------------|------------|------------|---------------|--------------|------------|--------------------|------------|------|
| | 地域G (ID16) | 地域H (ID17) | 地域E (ID5、8) | 地域E (ID10) | 地域E (ID18) | 地域F (ID11) | 地域F (ID15) | |
| | 125 | 117 | 596 | 129 | 205 | 240 | 198 | |
| 受診者数 | | | | | | | | 1610 |
| 除外者 | | | | | | | | |
| 米摂取歴(地元産米摂取歴10年未満) | 0 | 2 | 8(喫煙歴と1人重複) | 9(喫煙歴と1人重複) | 11 | 47(喫煙歴と6人、病歴と1人重複) | 4 | |
| 現病歴・既往歴 | | | | | | | | |
| 腎不全 | 2 | | 1 | | | | | |
| 腎炎 | 1 | | | | | | | |
| 腎盂腎炎 | 1 | | | | | | | |
| 腎臓腫瘍 | 1 | 1 | 6 | 1 | | 4(米摂取歴と1人重複) | 4 | |
| 関節リウマチ | 1 | | | | | | | |
| SLE | 1 | | | | | | | |
| サルコイドーシス | | | 1 | | | | | |
| ・喫煙歴有り(過去・現在) | 5 | 2 | 34(米摂取歴と1人重複) | 8(米摂取歴と1人重複) | 6 | 14(米摂取歴と6人重複) | 9 | |
| その他 | 1 | 1 | | | | | 1 | |
| 生活習慣質問票不備 | | 1 | | | | | | |
| 血液サンプル無し | | 1 | | | | | | |
| 尿サンプル無し | | | | | 1 | | | |
| 除外者総数 | 12 | 7 | 49 | 17 | 18 | 58 | 18 | 179 |
| 解析対象者数 | 113 | 110 | 547 | 112 | 187 | 182 | 180 | 1431 |
| 群別解析対象者数 | 223 | | 846 | | | 362 | | 1431 |

表2

The age distribution of study population in three districts.

| | 地域G&H | 地域E | 地域F |
|----------|-----------|------------|------------|
| All ages | | | |
| N | 223 | 846 | 362 |
| AM±ASD | 61.8±7.7 | 58.9±10.6* | 57.1±8.6* |
| Max | 79 | 81 | 77 |
| Min | 33 | 20 | 34 |
| 20-29 yr | | | |
| N | 0 | 15 | 0 |
| AM±ASD | — | 24.9±3.0 | — |
| 30-39 yr | | | |
| N | 1 | 26 | 7 |
| AM±ASD | — | 35.4±3.2 | 36.3±1.5 |
| 40-49 yr | | | |
| N | 15 | 104 | 67 |
| AM±ASD | 46.2±2.0 | 45.5±2.9 | 46.1±2.6 |
| 50-59 yr | | | |
| N | 63 | 249 | 138 |
| AM±ASD | 55.3±2.8† | 54.7±2.8† | 54.6±2.7† |
| 60-69 yr | | | |
| N | 114 | 339 | 123 |
| AM±ASD | 64.8±2.7† | 64.6±2.7† | 63.8±2.8*† |
| 70-79 yr | | | |
| N | 30 | 111 | 27 |
| AM±ASD | 72.5±2.4† | 72.9±2.4† | 72.7±2.6† |

*: P<0.05 (compared to the value in District G&H)

†: P<0.05 (compared to the value in 40-49 yr group)

※all agesは、ダネットの多重比較により検定

※40歳以上では、two way ANOVAの後にHolmの多重比較により検定

表3

Cd concentration in peripheral blood and urine in three districts.

| | 地域A | 地域G&H | 地域E | 地域F |
|----------------------------|--------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| Peripheral blood Cd (µg/L) | | | | |
| All ages | 2.00 (1.58) (ND-6.81) | 2.14 (1.49) (range 0.76-6.90) | 3.57 (1.62)* (range 0.51-13.07) | 3.53 (1.81)* range 0.74-31.2 |
| 20-29 | — | — | 1.79 (1.71) | |
| 30-39 | — | — | 1.93 (1.68) | 3.09 (1.57) |
| 40-49 | 1.82 (1.73) | 2.27 (1.64) | 3.60 (1.61)* | 2.90 (1.76) |
| 50-59 | 2.07 (1.59) | 2.05 (1.56) | 3.31 (1.60)* | 2.97 (1.76)* |
| 60-69 | 2.07 (1.50) | 2.17 (1.42) | 3.81 (1.54)* | 4.20 (1.68)*† |
| 70-79 | 2.03 (1.37) | 2.23 (1.51) | 4.34 (1.50)* | 6.57 (1.76)*† |
| Urinary Cd (µg/g cr.) | | | | |
| All ages | 2.63 (1.74) (ND-7.93) | 3.14 (1.57) (range 0.90-16.72) | 4.30 (1.71)* (range ND-27.26) | 6.00 (1.78)* range 0.35-29.6† |
| 20-29 | — | — | 1.57 (1.46) | |
| 30-39 | — | — | 2.36 (1.48) | 4.16 (1.87) |
| 40-49 | 2.14 (1.59) | 2.37 (1.53) | 3.76 (1.76)* | 4.00 (1.79)* |
| 50-59 | 2.53 (1.86) | 3.07 (1.56) | 4.11 (1.68)* | 5.56 (1.72)*† |
| 60-69 | 3.10 (1.65) | 3.35 (1.55) | 4.71 (1.62)*† | 7.68 (1.53)*† |
| 70-79 | 2.70 (1.73) | 3.09 (1.53) | 5.34 (1.56)*† | 8.73 (1.83)*† |

Data are presented by geometric mean (geometric standard deviation).

ND: not detected.

*: P<0.05 (compared to the value in DistrictG&H)

†: P<0.05 (compared to the value in 40-49 yr group)

※all agesは、ダネットの多重比較により検定

※40歳以上では、two way ANOVAの後にHolmの多重比較により検定

表4

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

| | A地域(前回調査) | 地域G&H | 地域E | 地域F |
|---|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| α_1 -microglobulin (mg/g cr.) | | | | |
| All ages | 4.94 (2.00) (ND-37.33) | 4.30 (2.11) (range ND-24.10) | 4.67 (2.05) (range ND-56.04) | 4.38 (2.13) (range ND-48.56) |
| 20-29 | - | - | 1.60 (1.68) | |
| 30-39 | - | - | 2.22 (1.84) | 1.42 (1.90) |
| 40-49 | 3.25 (1.86) | 2.45 (1.59) | 2.92 (1.76) | 3.19 (1.94) |
| 50-59 | 4.88 (1.87) | 3.95 (2.10) | 4.65 (1.96)† | 4.01 (1.91) |
| 60-69 | 5.88 (1.95) | 4.45 (2.13)† | 5.49 (1.94)† | 5.22 (2.01)† |
| 70-79 | 7.60 (2.04) | 6.22 (1.92)† | 6.03 (2.08)† | 9.26 (2.51)† |
| β_2 -microglobulin (μ g/g cr.) | | | | |
| All ages | 148 (2.41) (ND-9352) | 139.8 (2.1) (range ND-1217.8) | 153.3 (2.4) (range ND-5688.5) | 172.5 (2.5)* (range ND-15331.8) |
| 20-29 | - | - | 78.3 (1.5) | |
| 30-39 | - | - | 88.3 (1.9) | 78.1 (1.4) |
| 40-49 | 94 (1.96) | 105.2 (1.3) | 109.5 (1.9) | 116.8 (1.9) |
| 50-59 | 147 (2.05) | 130.0 (2.0) | 149.5 (2.3) | 151.3 (2.1) |
| 60-69 | 169 (2.57) | 135.7 (2.1) | 169.9 (2.3)† | 197.5 (2.3)*† |
| 70-79 | 266.1 (3.20) | 210.1 (2.6) | 202.7 (3.0)† | 589.5 (4.0)*† |

Data are presented by geometric mean (geometric standard deviation).

ND: not detected.

*: P<0.05 (compared to the value in District G&H)

†: P<0.05 (compared to the value in 40-49 yr group)

※all agesは、ダネットの多重比較により検定

※40歳以上では、two way ANOVAの後にHolmの多重比較により検定

※地域Fでは、特に高齢者において腎尿細管機能が有意に低下している。

表5

Prevalence of subjects with β_2 -microglobulinuria in three districts.

| | 地域G&H | | 地域E | | 地域F | | P value (χ^2 test) |
|--------------------|-------|-------|-----|-------|-----|-------|-----------------------------|
| | N | % | N | % | N | % | |
| All ages | | | | | | | |
| Total | 223 | 100.0 | 846 | 100.0 | 362 | 100.0 | 0.142 |
| >300 | 194 | 87.0 | 693 | 81.9 | 284 | 78.5 | |
| $300 \leq, >1,000$ | 24 | 10.8 | 126 | 14.9 | 63 | 17.4 | |
| $1,000 \leq$ | 5 | 2.2 | 27 | 3.2 | 15 | 4.1 | |
| 40-49 yr | | | | | | | |
| Total | 15 | 100.0 | 104 | 100.0 | 67 | 100.0 | 0.173 |
| >300 | 15 | 100.0 | 101 | 97.1 | 61 | 91.0 | |
| $300 \leq, >1,000$ | 0 | 0.0 | 2 | 1.9 | 6 | 9.0 | |
| $1,000 \leq$ | 0 | 0.0 | 1 | 1.0 | 0 | 0.0 | |
| 50-59 yr | | | | | | | |
| Total | 63 | 100.0 | 249 | 100.0 | 138 | 100.0 | 0.476 |
| >300 | 57 | 90.5 | 206 | 82.7 | 115 | 83.3 | |
| $300 \leq, >1,000$ | 5 | 7.9 | 35 | 14.1 | 21 | 15.2 | |
| $1,000 \leq$ | 1 | 1.6 | 8 | 3.2 | 2 | 1.4 | |
| 60-69 yr | | | | | | | |
| Total | 114 | 100.0 | 339 | 100.0 | 123 | 100.0 | 0.117 |
| >300 | 100 | 87.7 | 271 | 79.9 | 92 | 74.8 | |
| $300 \leq, >1,000$ | 13 | 11.4 | 58 | 17.1 | 25 | 20.3 | |
| $1,000 \leq$ | 1 | 0.9 | 10 | 2.9 | 6 | 4.9 | |
| 70- yr | | | | | | | |
| Total | 30 | 100.0 | 111 | 100.0 | 27 | 100.0 | 0.008 |
| >300 | 21 | 70.0 | 74 | 66.7 | 9 | 33.3† | |
| $300 \leq, >1,000$ | 6 | 20.0 | 29 | 26.1 | 11 | 40.7 | |
| $1,000 \leq$ | 3 | 10.0 | 8 | 7.2† | 7 | 25.9* | |

*: significantly higher than expected.

†: significantly lower than expected.

表6
地域G&H 重回帰分析(N=223)

| Dependent variable | Independent variable | Model 1 | | | Model 2 | | |
|---------------------|----------------------|------------|--------|---------|------------|-------|---------|
| | | SPRC | PCC | P value | SPRC | PCC | P value |
| log α 1MG/Cr | Age | 0.285 | 0.284 | 0.000 | 0.273 | 0.268 | 0.000 |
| | log Cd-B | -0.058 | -0.060 | 0.373 | | | |
| | log Cd-U/Cr | | | | 0.037 | 0.038 | 0.571 |
| | | R' = 0.271 | | | R' = 0.267 | | |
| log β 2MG/Cr | Age | 0.186 | 0.185 | 0.006 | 0.171 | 0.169 | 0.012 |
| | log Cd-B | 0.023 | 0.024 | 0.727 | | | |
| | log Cd-U/Cr | | | | 0.085 | 0.085 | 0.207 |
| | | R' = 0.165 | | | R' = 0.183 | | |

SPRC: standard partial regression coefficient.

PCC; partial correlation coefficient.

R' ; multiple correlation coefficient adjusted for the degrees of freedom.

表7
地域E 重回帰分析 (N=846)

| Dependent variable | Independent variable | Model 1 | | | Model 2 | | |
|---------------------|----------------------|------------|-------|------------|---------|-------|---------|
| | | SPRC | PCC | P value | SPRC | PCC | P value |
| log α 1MG/Cr | Age | 0.400 | 0.385 | 0.000 | 0.360 | 0.347 | 0.000 |
| | log Cd-B | 0.039 | 0.040 | 0.240 | 0.136 | 0.138 | 0.000 |
| | log Cd-U/Cr | | | | | | |
| | | R' = 0.411 | | R' = 0.428 | | | |
| log β 2MG/Cr | Age | 0.241 | 0.232 | 0.000 | 0.226 | 0.213 | 0.000 |
| | log Cd-B | 0.092 | 0.091 | 0.008 | 0.116 | 0.111 | 0.001 |
| | log Cd-U/Cr | | | | | | |
| | | R' = 0.279 | | R' = 0.286 | | | |

SPRC: standard partial regression coefficient.

PCC; partial correlation coefficient.

R' ; multiple correlation coefficient adjusted for the degrees of freedom.

表8
地域F 重回帰分析 (N=362)

| Dependent variable | Independent variable | Model 1 | | | Model 2 | | |
|---------------------|----------------------|------------|-------|------------|---------|-------|---------|
| | | SPRC | PCC | P value | SPRC | PCC | P value |
| log α 1MG/Cr | Age | 0.395 | 0.377 | 0.000 | 0.380 | 0.353 | 0.000 |
| | log Cd-B | 0.082 | 0.084 | 0.111 | | | |
| | log Cd-U/Cr | | | | 0.102 | 0.101 | 0.055 |
| | | R' = 0.427 | | R' = 0.430 | | | |
| log β 2MG/Cr | Age | 0.381 | 0.376 | 0.000 | 0.393 | 0.370 | 0.000 |
| | log Cd-B | 0.199 | 0.208 | 0.000 | | | |
| | log Cd-U/Cr | | | | 0.138 | 0.139 | 0.008 |
| | | R' = 0.487 | | R' = 0.467 | | | |

SPRC: standard partial regression coefficient.

PCC; partial correlation coefficient.

R' ; multiple correlation coefficient adjusted for the degrees of freedom.