

200807023A

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：重金属等を含む食品の安全性に関する研究

課題番号：H19-食品-一般-008

研究報告書

平成20年度

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

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：重金属等を含む食品の安全性に関する研究

課題番号：H19-食品-一般-008

研究報告書

平成20年度

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

目次

1. 研究組織	-----	2
2. 平成20年度研究総括	-----	3
3. 自家産米摂取により経口的にカドミウム曝露を受けてきた農家女性における 健康影響についての断面調査及び追跡調査	-----	8
4. カドミウム曝露の高い農家女性に対する個人面談による生活・保健指導	---	28
5. 保健指導のための資料 カドミウムの健康影響とその予防	-----	32
6. 農村女性、小児、漁村女性の食事からの総砒素、水銀曝露評価	-----	36
7. ワラビ中プタキロサイドの加工による影響	-----	60

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

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

研究協力者 小熊 悦子 自治医科大学地域医療学センター環境医学部門

研究協力者 村上健太郎 東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻疫学保健学講座
社会予防疫学分野

研究協力者 吉田 貴彦 旭川医科大学健康科学講座
西條 泰明 同上
伊藤 俊弘 同上
中木 良彦 同上

研究協力者 坂本 峰至 国立水俣病総合研究センター疫学部

研究協力者 圓藤 陽子 東京労災病院産業中毒研究センター
小川 真規 同上
鈴木 芳宏 同上

研究協力者 渡邊 智子 千葉県立保健医療大学栄養学科
鈴木亜夕帆 同上

研究協力者 鈴木 広之 千葉県農林水産部水産局水産課振興室
金野 勝江 銚子漁業組合女性部

研究協力者 細川 正清 千葉科学大学薬学部製材/薬物動態学教室

1. 研究目的

1) 自家産米摂取によるカドミウム曝露の健康影響断面調査及び追跡調査

カドミウム (Cd) の経口曝露の健康影響に対するリスク評価を行う目的で、農家女性被験者の体内 Cd 蓄積量及び腎機能の経時的变化を観察することにより、ヒトにおける Cd 曝露の健康影響に対するより精密なリスク評価を行うことができる。そこで、平成 15、16 年度に調査を実施し、他の地域に比べ曝露の高い地域 F の追跡対象被験者のベースラインの調査から 4・5 年後に相当する平成 20 年にそのコホート集団を対象に追跡調査を行い、現在の国内で最も高い曝露が最も最近までであった集団の Cd 曝露の健康影響に関して検討を行った。

2) 砒素、水銀の曝露量評価

農家女性、漁協女性、および小児を調査集団として 147 品目の食品の自記式食事歴調査票 (佐々木敏作成) に、魚介類、海藻など 22 品目の摂取頻度と一回量を聞く質問票を追加して、海産物に多い重金属類の曝露評価を行い、海産物の多食による曝露評価とリスクに関する検討を行った。

3) ワラビ中発癌物質ブタキロサイドの加工による減衰効果

ワラビ中に含まれる発癌物質ブタキロサイドの通常実施されている調理方法により、ブタキロサイドが分解されている程度を検討し、ワラビを食べることが発がんリスクに繋がるか否かについて検討した。

2. 研究方法

1) 地域 F における平成 15、16 年度の調査の受診者に対し、追跡調査への協力を依頼した。平成 20 年 11 月および 12 月に健康診断を実施し、再受診者数は 356 名で、追跡率は 81.3%であった。

受診者から採血、採尿、質問票の聴取、栄養調査 (希望者のみ)、身長・体重・握力測定、骨密度測定を行った。Cd 曝露指標として、血中 Cd、尿中 Cd 濃度を測定した。

統計解析は、地域 F および地域 E と同県の米中 Cd が低い地域 G と地域 H の農家女性の調査結果と比較した。また、すべての地域の受診者を統合して重回帰分析を実施した。

また、地域 E における横断・追跡疫学調査の結果、尿中 Cd が腎機能障害の閾値と考えられている 10 $\mu\text{g/g cr}$ 以上であった受診者 55 名の腎症が疑われる被験者のうち、平成 18 年の受診がなかった 11 人を除く 44 人に対し、個人面談の案内を郵送し、希望者に対して、個人面談を行った。その際に「カドミウムの健康影響とその予防」という資料を渡して説明を行った。尿を採取し、尿中 Cd、 $\alpha 1\text{MG}$ 、 $\beta 2\text{MG}$ の測定を行った。

2) 重金属、難分解性有機汚染物質、カビ毒などの摂取量評価に対応できる質問票を平成 18 年度食品健康影響評価技術研究 (研究課題: 一般集団およびハイリスク集団への食品中有害物質の曝露評価手法の開発) の中で作成して来た。この質問票を用いて、農家女性、漁協女性、10 歳の小児で質問票を実施し、食品摂取量を得る。また、尿、血液、毛髪を採取し、食事調査による曝露指標と生体内負荷量を比較する。

3) ワラビ中ブタキロサイドの調理による減衰

ワラビ試料は、大田原市にて 2008 年 5 月 5 日、ワラビを採取した。採取後湿重量 100g のワラビを 1 検体とし、15 検体を作成した。加工の種類は、①重曹灰汁抜き群、②重曹灰汁抜き後、塩漬け+塩抜き群、③生をそれぞれ 3 種類は、凍結乾燥して、粉碎し、メタノールで抽出し、濃縮し、フィルターして分析資料とした。

分析は、高速液体クロマトグラフィーで、測定した。ブタキロサイド標準物質は、藤田保健衛生大学 伊藤充也先生が提供して下さった、NMR による構造確認済みの抽出物を用いた。

3. 研究結果

1) 地域 F は血中・尿中 Cd がよりも高いだけでなく、50 歳代以上の尿中 Cd は地域 E よりも有意に高い値を示した。そして、尿中 α -1 ミクログロブリン濃度(α 1MG)、尿中 β -2 ミクログロブリン濃度(β 2MG)は、60 歳代までは対照地域 G&H との差は明らかではなかったものの、70 歳代では有意に、急激に上昇していた。

全体的に地域 G&H < 地域 E < 地域 F の順で高 β 2MG 尿症の割合が高くなる傾向にあったが、特に 70 歳以上では有意に地域 F で高 β 2MG 尿症の占める割合が高くなっていった。

さらに、地域毎に尿中 α 1MG・ β 2MG を目的変数とし、年齢、血中・尿中 Cd、尿中クレアチニンを説明変数とする重回帰モデルを作成し、Cd 曝露の腎機能への影響の強さについて地域間の比較を行った。地域 G&H ではいずれのモデルにおいても年齢の標準偏回帰係数が大きく、Cd のそれは極めて小さかった。しかし地域 F では、Cd の標準偏回帰係数は、やはり年齢のそれよりも若干小さい値ではあったものの、特に尿中 β 2MG のモデルでは他の地域と比較して大きな値を示しており、やはりこの地域の Cd 曝露レベルは腎機能に対して大きな影響があるものと考えられる。

カドミウム腎症の疑われる対象者の 44 名のうち、24 名が面談を受けた。尿中 Cd が減少傾向を示す受診者が多かったが、これは地元の JA による稲作の際の水管理の指導などの影響があるかもしれない。ただし、希望者だけの観察であるので、バイアスの影響も考慮に入れなくてはならない。

そのうちで、尿中 β 2MG が 70 歳を過ぎた時から急激に上昇し、面談時の値が 10,000 $\mu\text{g/g cr}$ 以上を示した受診者がひとりいた。これは尿中 Cd が 10 $\mu\text{g/g cr}$ 以上であり、70 歳を過ぎて明らかにカドミウム腎症へと急速に進展した経過が観察できた貴重な症例であると考えられる。また、尿蛋白が陽性化し、骨密度の低下も著しく、若干の貧血傾向も見られたので、イタイイタイ病への進展の可能性も考慮に入れた今後の経過観察が必要であると思われる。

2) 秋田県農協女性 125 名、平成 18 年から 20 年にかけて旭川市において小児 10 歳の学童 232 名、平成 19 年度勝浦漁女性 110 名、平成 20 年度銚子漁港女性 92 名の調査を実施した。DHQ による 147 品目の食品の食事調査を行い、さらなる追加質問票により、過去 1 ヶ月の 29 品目の高曝露リスク食品摂取量を調査した。

全血中カドミウム、鉛を測定した。小児では血中カドミウム濃度と血中鉛濃度に相関が見られた。しかし、血中カドミウム濃度とクレアチニン補正した尿中カドミウム濃度とは相関が見られなかった。旭川小児および千葉県漁協女性の毛髪中砒素濃度は対数正規分布をしていた。毛髪中の水銀と砒素濃度とは相関は見られなかった。小児毛髪中砒素には男女差は無かった。また、小児と漁協女性の毛髪中砒素濃度には、ほとんど差は見られなかった。

また、毛髪中総水銀濃度を、旭川の 10 歳の小児の幾何平均値は、1.41ng/mg と千葉県漁協女性では 4.64ng/mg であり、毛髪中水銀濃度は千葉県漁協関係者が約 3 倍程度と高いことが明らかとなった。JECFA で定めた NOAEL が毛髪中 14ng/mg を超える被験者が 201 名中 5 名のみいた。しかし、この NOAEL は妊婦に対してであるので、特に問題にはないが、この地域では特に妊婦に対する指導は必要である。

尿中砒素化合物化学型別濃度の測定は、東京労災病院産業中毒研究センターにて、HPLC-ICM/MS を用いて行った。定量下限値は、5 価砒素(AsV) 1.5 $\mu\text{g As/L}$ 、3 価砒素(AsIII) 1.6 $\mu\text{g As/L}$ 、モノメチル砒素(MMA) 2.5 $\mu\text{g As/L}$ 、ジメチル砒素(DMA) 2.1 $\mu\text{g As/L}$ 、アルセノベタイン(AsBe) 1.1 $\mu\text{g As/L}$ であった。無機砒素が尿中に検出されたのは、5 価砒素(AsV) 1%、3 価砒素(AsIII) 9%であり、モノメチル砒素(MMA) 34%であったが、それ以外のジメチル砒素(DMA) およびアルセノベタイン(AsBe) は 100%検出された。千葉県漁協の女性の尿中砒素化合物の平均値の化学型別比率は、アルセノベタインが 57%、ジメチル砒素が 37%で大部分であった。これまでの調査と比べ高い値を示した。

DHQ 食事歴調査票から得られる魚介類摂取量は、千葉県漁協女性も秋田県農協女性の差はみられないが、追加質問票で得られた水銀濃度の高い魚種は明らかに千葉県漁協女性が多く食べており、大きな差に成っている。秋田県農協女性の居住する地域は八郎潟の北部で海岸にも隣接している地域であるので、魚介類の摂取量は多い集団である。しかし、それぞれの地域で捕獲される魚種が異なっていることが大きく影響していることを示している。すなわち、金目鯛、マグロは明らかに千葉県漁協女性の摂取量が多く、旭川小児および秋田県農協女性は鮭の摂取量が多いのは地域性を示している。海草類に関しては、DHQ による海草類と追加質問票による海草類に、各集団に明らかな差は見られない。千葉県はヒジキの産地であるので、摂取量が多いことを推定していたが、1000kcal 当たりおよび体重当たりでも差は見られなかった。

秋田県農協女性の血中水銀濃度と魚介類摂取量の関係では、高水銀魚種摂取量と血中総水銀濃度とは、有意ではないが相関がある傾向があった。毛髪中総水銀濃度と魚介類摂取量 (DQH+追加質問票) 並びに追加質問票の高水銀含有魚種摂取量とに相関はみられず、毛髪中水銀濃度と過去一ヶ月の魚介類摂取量との相関は弱かった。

また、魚介類摂取量/1000kcal を縦軸にとり、横軸に血中総水銀濃度をとると千葉県漁協女性では、魚介類摂取と血中水銀濃度とは、追加質問票の高水銀含有魚種の摂取量と毛髪中の水銀濃度との相関はまったくみられなかった。

次に、DHQ 魚介類摂取量と追加質問票から得られた高水銀濃度魚種等摂取量を比較検討した。DHQ 魚介類摂取量と追加質問票とは弱く相関する傾向は見られるが、有意な相関の傾向は見られなかった。

・旭川小児、千葉県漁協の女性の頭髪中水銀濃度の幾何平均は、それぞれ 1.49 $\mu\text{g/g}$ および 4.64 $\mu\text{g/g}$ であり、明らかに高かった。DHQ と追加質問票を用いることにより、水銀曝露リスクが集団として比較した場合、より明らかとなった。しかし、個人の曝露推計量と毛髪中の水銀濃度とは相関は低かった。砒素に関する曝露評価は、頭髪中砒素および1日蓄尿中砒素排泄量との相関がほとんどなく、化学型による代謝速度、毛髪への移行、尿中への排泄速度が異なっており、食事調査による砒素曝露評価と生物学的曝露指標の相関を求めることは難しかった。

3) 高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によるワラビ中PTの分析結果 ワラビ抽出液をHPLCにより分析した際に得られたクロマトグラムの解析

(1) 塩漬け+塩抜き処理ワラビ

リテンションタイム5分代にピークは確認できず、PTをほとんど含有していないことが明らかとなった。

(2) 重曹処理ワラビ

リテンションタイム5分代にピークは確認できず、ブタキロサイドをほとんど含有していないことが明らかとなった。

(3) 生鮮ワラビ

リテンションタイム約5.4分にブタキロサイドのピークが確認できた。

(4) 定量 HPLCによりワラビ抽出液を分析した結果ワラビ生鮮物100g中のPT含有量

ワラビ生鮮物100g中のブタキロサイド含有量の平均値は、生鮮物10.52mg、重曹処理後0.02mg、重曹処理後塩漬け+塩抜き後0.34mgであった。

ワラビ生鮮物のPT含有量は10.52mg%であったのに対し、塩漬け+塩抜きは0.34mg%と約96.8%減少、また重曹でのあく抜きを行ったワラビは0.02mg%と約99.8%減少した。

4. 結論

1) 自家産米摂取によるカドミウム曝露の健康影響断面調査及び追跡調査

・米中Cd濃度の基準値及び尿中Cd濃度の閾値

近年、米中Cdの基準値を現行の0.4 ppmよりも下げるべきであるという意見が国内外で見られる。また、腎機能障害を惹起する尿中Cdの閾値も、10 µg/g cr.よりももっと低い値であるという意見も聞かれる。しかし、今回の我々の研究結果は、米中Cd濃度の基準値も尿中Cd濃度の閾値も現在のものが妥当であることを示している。これらの意見の相違は、以下のようにCdによる腎機能障害のエンドポイントの取り方の違いに由来するものと考えられる。

①明らかなカドミウム腎症（尿中β2MGが10,000 µg/g cr.以上）をエンドポイントとすると：

・米中Cd濃度の基準値は0.4 ppmで妥当である。

（0.4 ppm以上のCd濃度の米が全体の8.3%を占める地域Eにおいて、カドミウム腎症患者の発生は、後述するように800人以上のうちで1人（0.125%）にしかすぎない）

・尿中Cd濃度の閾値は70歳以上で10 µg/g cr.あたりであるが、60歳未満では不明である。

（但し、70歳以上の解析対象者の数はもっと必要）

②カドミウム腎症の存在しない集団において（あるいはそれを無視して）、その量-反応関係に基づいて導き出したエンドポイントを用いると（95パーセンタイル値、ベンチマークドーズなど）：

・米中Cd濃度の基準値も尿中Cd濃度の閾値も上記よりも非常に低くはなるが、恣意的に決められるために一定の値が得られない。

つまり、米のCd基準値や尿中Cd濃度の閾値を下げるべきであるという意見は、カドミウム腎症患者の発生などまったく見られないごく低濃度のCd曝露しか受けていない集団における疫学研究か、あるいは実際には屈曲点を持つ二相性の量-反応関係であることを無視してそれを単純な直線的な量-反応関係と看做し、その上で恣意的にエンドポイントを決めて基準値等を算出している疫学研究に基づいて出されているものである。確かに、カドミウム腎症の存在を除外すれば、尿中Cdと腎機能の指標との間には緩やかな上昇傾向を持つ量-反応関係が見られるが、そこから恣意的に決められた「腎機能障害（カドミウム腎症のような臨床的に確立されている疾患概念ではなく、単に比較的腎機能の指標値が高い、という状態）」を引き起こすCd曝露レベルを閾値とすることが、果たして医学的・毒性学的に意義のあることなのであろうか。

・Cd閾値を設定する際の年齢の考慮の必要性

今回の研究結果から明らかなように、カドミウム腎症発症の閾値の設定には年齢を考慮することが必須である。すなわち、今回の調査対象地域のように米の摂取によりCdの経口曝露を受けてきた集団であれば、尿中Cd濃度が10 µg/g cr.以上で70歳を超える、ということが閾値になる。しかし、かつての富山県神通川流域でのCd汚染地では、同じ体内Cd蓄積量程度でも60歳代以下でカドミウム腎症が発症しているが、これはこの地域では米からのCd曝露に加え、神通川からのCd汚染水の飲用による曝露もあったなど、Cd曝露のレベルが極めて高度であったためと推測される。

・今日の日本における高度Cd曝露集団に対する対策

今回の研究結果から明らかなように、今日においても基準値以上のCd濃度の自家産米をそうとは知らずに摂取し続けており、そのために閾値を超える体内Cd蓄積量を示す農家が日本に多数存在し、実際にカドミウム腎症も発生している。この集団は、日本の、あるいは世界の中でも、最も高度のCdに曝露されているハイリスク集団であり、少なくとも以下のような予防対策をとる必要性があると考えられる。そうしなければ、今後も若い世代でCd曝露が継続する可能性が極めて高く、公衆衛生学上の大きな問題点である。

2) 魚介類摂取量は、DHQの魚介類摂取量は、旭川小児に比較して、千葉県漁協女性の摂取は2倍である

が、千葉県漁協と秋田県農協女性とあまり差がないことが明らかとなった。しかし、追加質問票では、秋田県農協女性と千葉県漁協女性を比較すると追加質問票から計算した高水銀魚類摂取量、すなわち、マグロ、カジキ、キンメダイなどの魚類は秋田ではあまり食さず、千葉県沖で捕れる魚種であるので、追加質問票から評価した高水銀魚類摂取量で、千葉県漁協女性の摂取量が秋田県農協女性に比べ、明らかに高いことが示された。

砒素の曝露評価のために、海藻に関して詳しい追加質問票を作成したが、毛髪中砒素濃度、尿中砒素濃度、血中砒素濃度との間に相関は見られなかった。

3) ワラビ中のブタキロサイドは、生鮮物と比較し、塩漬け+塩抜き、または重曹であく抜きを行った試料中には、ほとんど含有していないことが明らかとなった。

今後の課題としては、今回は一地域より採取されたワラビを分析したため、採取される地域あるいは品種によってワラビに含有されるブタキロサイド含有量には差異があることが考えられる。食品製造やあるいは家庭や地域での利用に際し、安全に食すための処理法についての指針が必要ではないかと考える。

自家産米摂取により経口的にカドミウム曝露を受けてきた農家女性における健康影響についての断面調査及び追跡調査

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

目的

平成12年度より、カドミウム (Cd) の経口曝露の健康影響に対するリスク評価を行う目的で、日本国内の10カ所の農村地域において自家産米を摂取してきた農家の女性を対象とした疫学調査を実施してきた (Japanese Multicentered Environmental Toxicant Study (JMETS))。そのうち、平成15、16年度に調査した地域Fは、富山県神通川流域のCd汚染地を除けば農家のCd曝露レベルが最も高い地域であった。このような高度のCd曝露集団を追跡し、体内Cd蓄積量及び腎機能の経時変化を観察することにより、ヒトにおけるCd曝露の健康影響に対するより精密なリスク評価を行うことができる。そこで、ベースラインの調査から4-5年後に相当する平成20年にそのコホート集団を対象に追跡調査を行った。

方法

・調査・解析対象者

地域Fにおける平成15、16年度の調査の受診者に対し、健康診断の案内の郵送や電話勧誘などにより追跡調査への協力を依頼した。また、地元のJAや行政の方々の御協力により、地元情報誌による健康診断のチラシの配布やポスターの添付なども行った。平成20年11月に9日間にわたって健康診断を実施したが、追跡率を上げるためにさらに追加の健康診断を12月までに7日間行った。結果的に、439名の平成15、16年の受診者のうち、平成20年の再受診者数は356名にのぼり、追跡率は81.3%となった (但し、4名は平成21年6月に実施)。これに加え、49名が平成20年に新規に健康診断を受診した。

従って、まず平成15、16年の地域Fの受診者に平成20年の新規受診者49名を加え、既調査地域である同県内の対照地域 (G&H) と地域Fに次ぐ高度Cd曝露地域Eを比較する三地域間の横断研究として新たに解析を行った (表1)。ただし、喫煙者、腎臓疾患等の解析に不適当と考えられる者は除外した。次いで、これら三地域のデータを統合し、Cd曝露レベルで3群に分けて解析した。そして、地域Fのコホートについてはベースライン時の調査結果と比較し、この4-5年間の変化を観察したが、さらに平成18年に地域Eで行ったコホートにおける変化との比較も行った。

・健康診断

受診希望者に対して健康診断の約1週間前に事前説明会を実施したが、その際にインフォームド・コンセントを得た。健康診断は早朝から午前にかけて実施し、採血、採尿、質問票の聴取、栄養調査 (希望者のみ)、身長・体重・握力測定、骨密度測定を行った。Cd曝露指標として、血中Cd、尿中Cd濃度を測定した。Cdの測定はすべていで株式会社 (静岡) が行った。具体的には、血液サンプルは硝酸を添加してマイクロ波式分解装置 MDS-200 (CEM) で灰化した後に HP4500 ICP-MS (Yokogawa Analytical Systems) を用いて、尿サンプルは硝酸を加えて24時間放置した後にフレームレス原子吸光度計 SIMAA 6000 (Perkin Elmer) を用いてCd濃度を測定した。腎尿細管機能の指標としては、尿中 α_1 ミクログロブリン (α 1MG)、尿中 β_2 ミクログロブリン (β 2MG) 濃度を測定した。また、尿中濃度補正のためにクレアチニン濃度の測定も行った。これらの血液・尿生化学検査は三菱化学メディアエンス株式会社 (東京) が行ったが、具体的には前者はラテックス凝集法、後者は酵素法によって測定した。

・統計解析

対数正規分布をとるデータについては、幾何平均値と幾何標準偏差で示し、以下の解析の前に対数変換を行った。年齢階層毎の地域間比較、及び年齢階層毎の尿 Cd レベルによる群の間の比較は、全体では Bonferroni の多重比較を、40 歳以上 80 未満の各年齢階層では二元配置分散分析によって交互作用の有無を確認した後に Bonferroni の多重比較あるいは Holm の変法を用いて行った。高 β 2MG 尿症の割合の地域間比較は χ^2 乗検定によって行った。重回帰モデルは目的変数に尿 α 1MG あるいは尿 β 2MG をとり、説明変数に年齢、血中 Cd あるいは尿中 Cd、尿中クレアチニンをとって作成した。コホートにおけるベースラインと 4・5 年後の比較は対応のある t 検定で行った。

表1.三地域の横断研究における解析対象者

	地域G&H			地域E			地域F			合計
	平成18年度	平成18年度	平成13年度	平成14年度	平成18年度	平成15年度	平成16年度	平成20年度		
	125	117	596	129	205	240	198	49		
受診者数										1659
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	9		
現病歴・既往歴										
腎不全	2		1						1(慢性腎炎)	
腎炎	1									
腎盂腎炎	1									
腎臓腫瘍	1									
関節リウマチ	1	1	6	1		4(米摂取歴と1人重複)	4	1		
SLE	1									
サルコイドーシス			1							
強皮症										
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	2		
その他	1	1					1			
生活習慣質問票不備										
血液サンプル無し		1								
尿サンプル無し					1					
非日本人								1		
除外者総数	12	7	49	17	18	58	18	15		194
解析対象者数	113	110	547	112	187	182	180	34		1465
群別解析対象者数	223			846			396			1465

結果

1. 三地域間の比較

Cd 曝露レベル、尿中 α 1MG・ β 2MG はいずれも加齢によって影響を受けることが分かっているの
で、まずそれぞれの地域の解析対象者に対して表2のように年齢による階層化を行い、その上でそれ
ぞれの年齢階層で地域間の比較をした。

表2.三地域における解析対象者の年齢分布

	Area G&H	Area E	Area F	Total
All ages				
Number	223	846	396	1465
AM \pm ASD	61.8 \pm 7.7	58.9 \pm 10.6*	57.3 \pm 8.8*#	58.9 \pm 9.8
Min - Max	33 - 79	20 - 81	34 - 86	20 - 86
20-29 yr				
Number	0	15	0	15
AM \pm ASD	-	24.9 \pm 3.0	-	24.9 \pm 3.0
30-39 yr				
Number	1	26	7	34
AM \pm ASD	-	35.4 \pm 3.2	36.3 \pm 1.5	35.5 \pm 2.9
40-49 yr				
Number	15	104	74	193
AM \pm ASD	46.2 \pm 2.0	45.5 \pm 2.9	45.9 \pm 2.7	45.7 \pm 2.8
50-59 yr				
Number	63	249	151	463
AM \pm ASD	55.3 \pm 2.8†	54.7 \pm 2.8†	54.6 \pm 2.7†	54.8 \pm 2.8
60-69 yr				
Number	114	339	133	586
AM \pm ASD	64.8 \pm 2.7†	64.6 \pm 2.7†	63.8 \pm 2.8*#†	64.5 \pm 2.7
70-79 yr				
Number	30	111	29	170
AM \pm ASD	72.5 \pm 2.4†	72.9 \pm 2.4†	72.6 \pm 2.5†	72.8 \pm 2.4
80- yr				
Number	0	2	2	4
AM \pm ASD	-	-	-	82.8 \pm 2.8

Data are presented by arithmetic mean \pm arithmetic standard deviation.

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

#: P<0.05 (compared to the value in Area E)

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

三地域の Cd 曝露と腎機能のレベルを表3に示した。Area G&H では、加齢による血中・尿中 Cd のレベルには変化が見られなかったが、尿中 α 1MG・ β 2MG は加齢により次第に上昇する傾向が認められた。この結果は、腎機能は Cd の曝露とは無関係に加齢によって低下するものであることを示唆する。

Area E と Area G&H を比較すると、血中・尿中 Cd はいずれの年齢層においても Area E の方が Area G&H よりも高く、しかも加齢による上昇傾向も見られたが、尿中 α 1MG・ β 2MG については両地域間にはほとんど差は認められなかった。つまり、Area E の農家の方々はおそらくは過去に Cd 濃度の高い自家産米を摂取していたために Cd の体内蓄積量は増加しているが、そのレベルは腎機能障害を引き起こす程のものではないと考えられる。一方、Area F は血中・尿中 Cd が Area G&H よりも高いだけでなく、50 歳代以上の尿中 Cd は Area E よりも有意に高い値を示した。そして、尿中 α 1MG・ β 2MG は、60 歳代までは Area G&H との差は明らかではなかったものの、70 歳代では有意に、急激に上昇していた。

高 β 2MG 尿症の占める割合の地域間比較も行った (表4)。尿中 β 2MG による階層化は、ヨーロッパと日本でそれぞれよく用いられる 300、1,000 $\mu\text{g/g cr.}$ において行った。全体的に Area G&H < Area E < Area F の順で高 β 2MG 尿症の割合が高くなる傾向にあったが、特に 70 歳以上では有意に Area F で高 β 2MG 尿症の占める割合が高くなっていた。以上の結果は、Area F 程度の高い Cd 曝露を受けても、その腎機能への影響は 70 歳以上にならないと現れないことを示す。

さらに、地域毎に尿中 α 1MG・ β 2MG を目的変数とし、年齢、血中・尿中 Cd、尿中クレアチニンを説明変数とする重回帰モデルを作成し、Cd 曝露の腎機能への影響の強さについて地域間の比較を行った (表5)。なお、血中 Cd と尿中 Cd の共線性を考慮してそれぞれ A と B の 2 種類のモデルを作成した。Area G&H ではいずれのモデルにおいても年齢の標準偏回帰係数が大きく、Cd のそれは極めて小さかった。Area E においても Area G&H とほぼ同様の結果であり、Cd の標準偏回帰係数は年齢と比較して常に遥かに小さい値を示した (p 値が 0.05 未満のモデルもあるが、これらの偏相関係数はいずれも 0.1 よりも小さく、単なる数の大きさによる偽陽性と考えられる)。しかし Area F では、Cd の標準偏回帰係数は、やはり年齢のそれよりも若干小さい値ではあったものの、特に尿中 β 2MG のモデルでは他の地域と比較して大きな値を示しており、やはりこの地域の Cd 曝露レベルは腎機能に対して大きな影響があるものと考えられる。

表3. 三地域における血中・尿中Cdと尿中 α 1MG・ β 2MGのレベル

	Area G&H	Area E	Area F
Peripheral blood Cd (μg/L)			
All ages	2.14 (1.49) (range 0.76-6.90)	3.57 (1.62)* (range 0.51-13.07)	3.48 (1.80)* (range 0.74-31.20)
20-29	-	1.79 (1.71)	
30-39	-	1.93 (1.68)	3.09 (1.57)
40-49	2.27 (1.64)	3.60 (1.61)*	2.87 (1.73)#
50-59	2.05 (1.56)	3.31 (1.60)*	2.98 (1.75)*
60-69	2.17 (1.42)	3.81 (1.54)*	4.09 (1.68)*†
70-79	2.23 (1.51)	4.34 (1.50)*	6.28 (1.76)*#†
Urinary Cd (μg/g cr.)			
All ages	3.14 (1.57) (range 0.90-16.72)	4.30 (1.71)* (range ND-27.26)	5.86 (1.79)*# (range 0.35-29.66)
20-29	-	1.57 (1.46)	
30-39	-	2.36 (1.48)	4.16 (1.87)
40-49	2.37 (1.53)	3.76 (1.76)*	3.85 (1.80)*
50-59	3.07 (1.56)	4.11 (1.68)*	5.55 (1.71)*#†
60-69	3.35 (1.55)	4.71 (1.62)*†	7.37 (1.57)*#†
70-79	3.09 (1.53)	5.34 (1.56)*†	8.51 (1.82)*#†
α1MG (mg/g cr.)			
All ages	4.30 (2.11) (range ND-24.10)	4.67 (2.05) (range ND-56.04)	4.23 (2.13) (range ND-48.56)
20-29	-	1.60 (1.68)	
30-39	-	2.22 (1.84)	1.42 (1.90)
40-49	2.45 (1.59)	2.92 (1.76)	3.04 (1.94)
50-59	3.95 (2.10)	4.65 (1.96)†	3.91 (1.93)
60-69	4.45 (2.13)†	5.49 (1.94)†	5.01 (2.02)†
70-79	6.22 (1.92)†	6.03 (2.08)†	8.88 (2.47)†
β2MG (μg/g cr.)			
All ages	139.8 (2.1) (range ND-1217.8)	153.3 (2.4) (range ND-5688.5)	166.3 (2.4)* (range ND-15331.8)
20-29	-	78.3 (1.5)	
30-39	-	88.3 (1.9)	78.1 (1.4)
40-49	105.2 (1.3)	109.5 (1.9)	113.1 (1.9)
50-59	130.0 (2.0)	149.5 (2.3)	149.5 (2.1)
60-69	135.7 (2.1)	169.9 (2.3)†	189.2 (2.3)†
70-79	210.1 (2.6)	202.7 (3.0)†	531.1 (4.1)*#†

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

ND: not detected.

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

#: P<0.05 (compared to the value in Area E)

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

表4.三地域における高β2MG尿症の占める割合

β2MG (μg/g cr.)	Area G&H		Area E		Area F		P value (χ ² test)
	N	%	N	%	N	%	
All ages							
Total	223	100.0	846	100.0	396	100.0	0.245
>300	194	87.0	693	81.9	315	79.5	
300 ≤, >1,000	24	10.8	126	14.9	66	16.7	
1,000 ≤	5	2.2	27	3.2	15	3.8	
40-49 yr							
Total	15	100.0	104	100.0	74	100.0	0.224
>300	15	100.0	101	97.1	68	91.9	
300 ≤, >1,000	0	0.0	2	1.9	6	8.1	
1,000 ≤	0	0.0	1	1.0	0	0.0	
50-59 yr							
Total	63	100.0	249	100.0	151	100.0	0.435
>300	57	90.5	206	82.7	126	83.4	
300 ≤, >1,000	5	7.9	35	14.1	23	15.2	
1,000 ≤	1	1.6	8	3.2	2	1.3	
60-69 yr							
Total	114	100.0	339	100.0	133	100.0	0.192
>300	100	87.7	271	79.9	102	76.7	
300 ≤, >1,000	13	11.4	58	17.1	25	18.8	
1,000 ≤	1	0.9	10	2.9	6	4.5	
70- yr							
Total	30	100.0	111	100.0	29	100.0	0.022
>300	21	70.0	74	66.7	11	37.9†	
300 ≤, >1,000	6	20.0	29	26.1	11	37.9	
1,000 ≤	3	10.0	8	7.2†	7	24.1*	

*: significantly higher than expected.

†: significantly lower than expected.

表5.三地域における腎機能についての重回帰分析

Area	Model	Dependent variables	Independent variables	B	SE	p value	SCC	PCC	R ²
Area G&H (N=223)	A	log α 1MG	Age	0.229	0.003	< 0.001	0.150	0.252	0.487
			log Blood cadmium	-0.060	0.117	0.308	-0.057	-0.069	
			log Urinary creatinine	0.475	0.081	< 0.001	0.441	0.476	
	B	log α 1MG	Age	0.224	0.003	< 0.001	0.150	0.242	0.483
			log Urinary cadmium	0.006	0.107	0.949	0.363	0.004	
			log Urinary creatinine	0.472	0.126	< 0.001	0.441	0.325	
Area G&H (N=223)	A	log β 2MG	Age	0.131	0.003	0.036	0.068	0.141	0.403
			log Blood cadmium	0.016	0.119	0.798	0.013	0.017	
	B	log β 2MG	Age	0.125	0.003	0.049	0.068	0.132	0.405
			log Urinary cadmium	0.066	0.108	0.490	0.343	0.047	
Area E (N=846)	A	log α 1MG	Age	0.330	0.001	< 0.001	0.230	0.352	0.572
			log Blood cadmium	0.029	0.048	0.337	0.083	0.033	
			log Urinary creatinine	0.538	0.038	< 0.001	0.467	0.540	
	B	log α 1MG	Age	0.311	0.001	< 0.001	0.230	0.330	0.576
			log Urinary cadmium	0.106	0.045	0.008	0.449	0.091	
			log Urinary creatinine	0.460	0.054	< 0.001	0.467	0.364	
Area E (N=846)	A	log β 2MG	Age	0.185	0.001	< 0.001	0.135	0.185	0.389
			log Blood cadmium	0.082	0.058	0.014	0.106	0.085	
	B	log β 2MG	Age	0.195	0.001	< 0.001	0.135	0.191	0.384
			log Urinary cadmium	0.058	0.055	0.204	0.298	0.044	
Area F (N=396)	A	log α 1MG	Age	0.308	0.002	< 0.001	0.263	0.339	0.608
			log Blood cadmium	0.090	0.063	0.037	0.191	0.105	
			log Urinary creatinine	0.549	0.060	< 0.001	0.504	0.566	
	B	log α 1MG	Age	0.294	0.002	< 0.001	0.263	0.316	0.610
			log Urinary cadmium	0.146	0.065	0.015	0.511	0.123	
			log Urinary creatinine	0.448	0.087	< 0.001	0.504	0.360	
Area F (N=396)	A	log β 2MG	Age	0.297	0.002	< 0.001	0.325	0.311	0.536
			log Blood cadmium	0.226	0.070	< 0.001	0.326	0.243	
	B	log β 2MG	Age	0.312	0.002	< 0.001	0.325	0.310	0.512
			log Urinary cadmium	0.209	0.074	0.001	0.433	0.161	
B	log β 2MG	log Urinary creatinine	0.233	0.099	< 0.001	0.328	0.182		

B: standard partial regression coefficient; SCC: simple (Pearson) correlation coefficient; PCC: partial correlation coefficient.
R²: multiple correlation coefficient adjusted for the degrees of freedom.

2. 三地域の統合データの解析

次いで、どのレベルの Cd 曝露から腎機能への影響が開始するか、換言すれば尿中 Cd の腎機能障害を引き起こす閾値を導き出すために、三地域のデータを統合し、尿中 Cd と尿中 α 1MG・ β 2MG との関係を年齢階層毎に散布図を作成して検討した (図1、2)。

60歳代までは、尿中 Cd と尿中 α 1MG・ β 2MG との間に特に量・反応関係などは見られなかったが、70歳代になると若干の量・反応関係が認められた。しかし、さらによく観察すると、尿中 Cd レベルがおよそ $10 \mu\text{g/g cr.}$ 以上になると高度の尿中 β 2MG を示す方が多くなる傾向がうかがわれたので、むしろこれは単なる直線的な量・反応関係ではなく、尿中 Cd $10 \mu\text{g/g cr.}$ を屈曲点とする二相性の量・反応関係を示すものと考えられる。

上記の尿中 Cd と腎機能の関係をさらに確認するために、尿中 Cd のレベルが 5 未満、5 以上 10 未満、10 以上 ($\mu\text{g/g cr.}$) の 3 群に分け、各年齢階層で腎機能の尿中 Cd 群間比較を行った (表6)。60歳代以下の各年齢階層では、いずれも尿中 Cd のレベルが高くなるにつれて尿中 α 1MG・ β 2MG のレベルも緩やかに上昇する傾向が見られ、その傾きもほぼ同程度であったが、70歳代では尿中 Cd が $10 \mu\text{g/g cr.}$ までは 60歳代以下と同様の緩やかな上昇傾向を示したが、それ以上になると急勾配の上昇へと明らかに変化していた (図3)。

以上の結果より、60歳代までは尿中 Cd と腎機能の間には緩やかな上昇傾向の直線的な量・反応関係があり、閾値は (あるいはその存在は) 明らかではないが、70歳以上では尿中 Cd の腎機能障害に対する閾値は明らかに存在し、それはおよそ $10 \mu\text{g/g cr.}$ である、とすることができる。換言すれば、たとえ Cd が経口曝露により高度に体内に蓄積したとしても、70歳未満であれば明らかな腎機能障害は発症することはないが、70歳を超すと尿中 Cd が $10 \mu\text{g/g cr.}$ 以上であれば急激に腎尿細管障害が進行し始める、という可能性が考えられる。

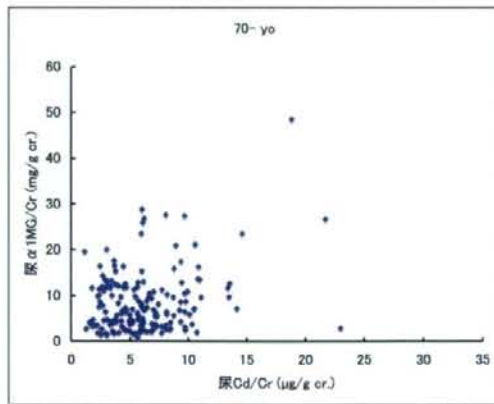
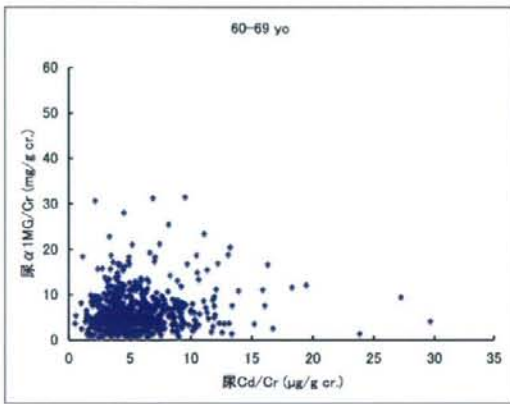
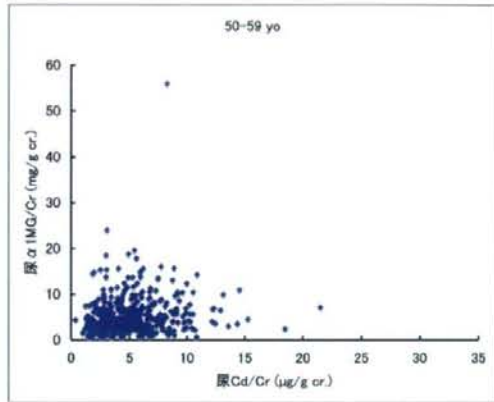
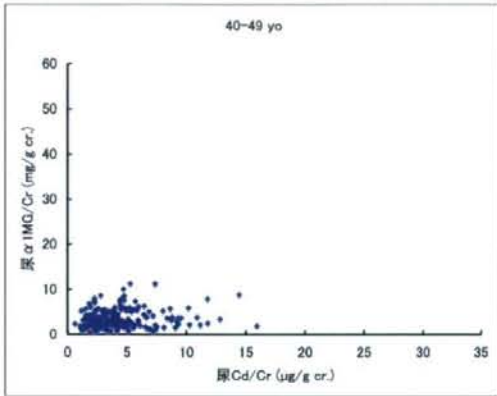
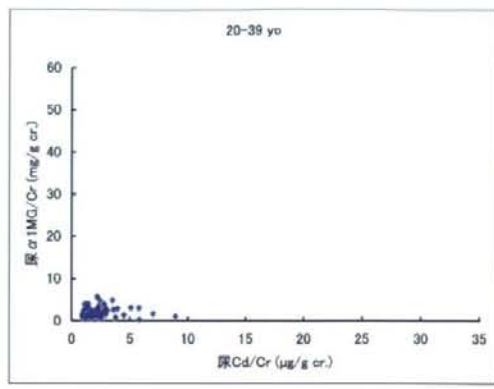
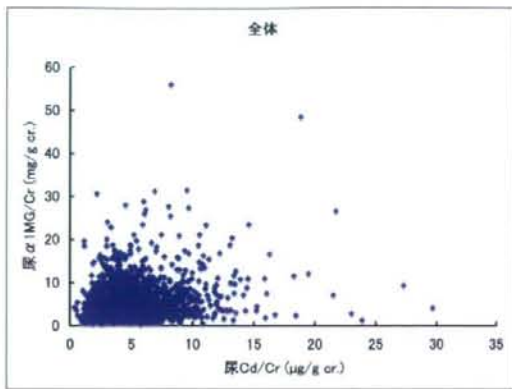


図1 .尿中 Cd と尿中 α 1MG との関係

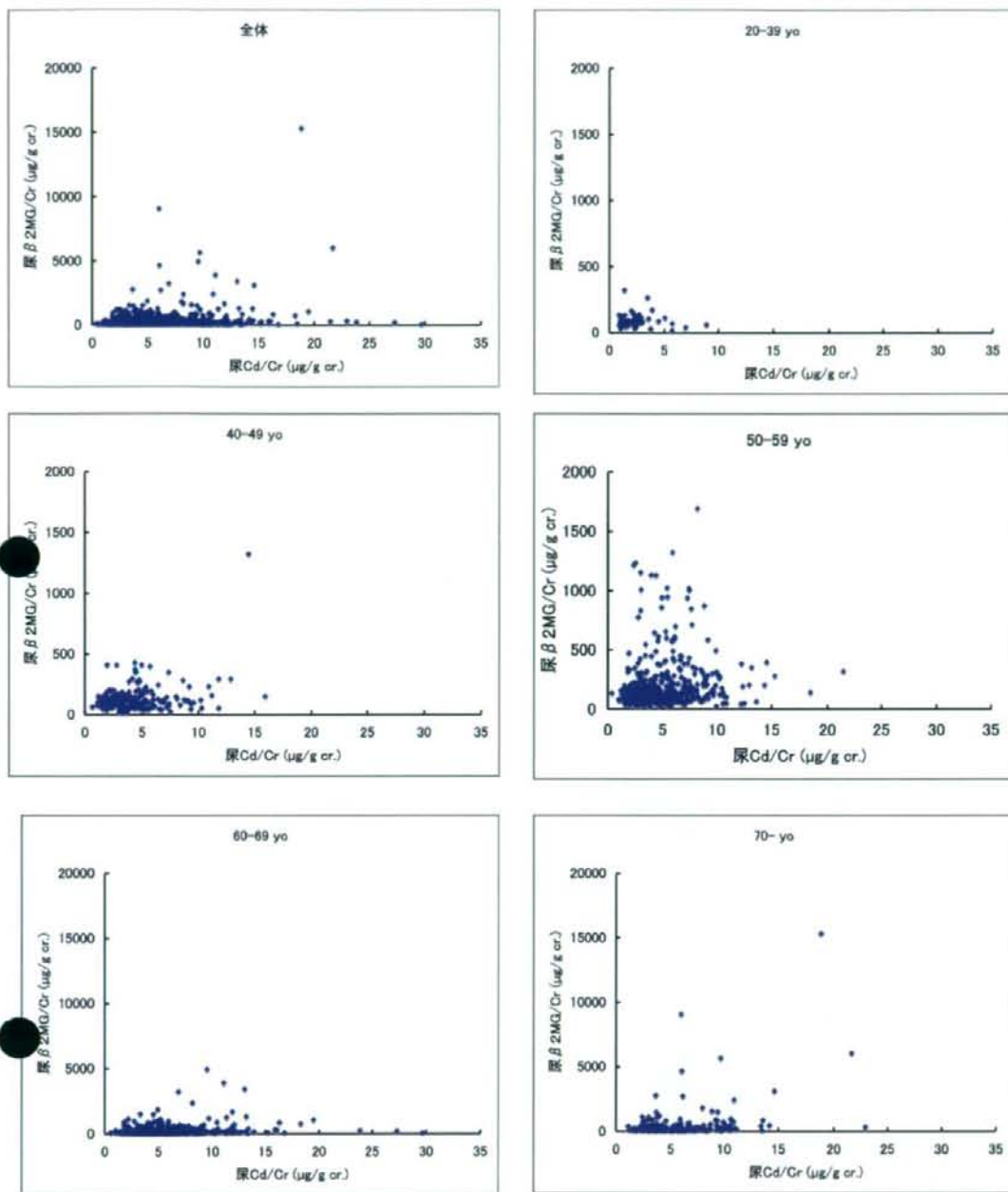


図2. 尿中 Cd と尿中 β 2MG との関係