

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

重金属等を含む食品の安全性に関する研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

自治医科大学 地域医療学センター 環境医学部門 香山不二雄

研究分担者

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

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 佐々木 敏

横浜国立大学大学院環境情報研究院 中井 里史

旭川医科大学 健康科学講座 吉田 貴彦

目次

重金属を含む食品に関する研究	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に対する 「カドミウム健康診断」	6
農村女性、小児、漁村女性の食事からの総砒素曝露評価	22
Dietary Arsenic Intake Assessment among Japanese Population	26
食品中有害物質の曝露評価手法として採用した栄養調査票の小児への 適応にあたっての妥当性の検証	33

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
吉田 貴彦 旭川医科大学健康科学講座

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 西條 泰明 旭川医科大学健康科学講座

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

重金属等を含む食品の安全性に関する研究

自治医科大学地域医療学センター環境医学部門

研究代表者 香山不二雄

総括（平成21年度）

目的

1. 平成13-18年間に実施してきた疫学調査の8地域の農家女性集団の中で、カドミウム曝露の高い地域のE地域（平成19年）およびF地域（平成20年）の4年または5年後のコホートの追跡調査を行う。平成21年度は、収集した結果を用いてカドミウム曝露評価および健康影響評価を実施し、食品中カドミウムの曝露による影響評価をより精密に実施する。

2. 体重あたりの摂取量が多い小児（10歳児）および魚介類摂取の多い漁協女性および農家女性の三群の調査集団に実施する食品147品目の自記式食事歴調査票（佐々木敏作成）と魚介類および海藻など22品目の摂取量質問票により砒素、水銀、カドミウムの重金属類の曝露評価を行う。平成21年は農林水産省のそれぞれの重金属

類の濃度分布の結果を入手し、トータルダイエツト方式による曝露評価とモンテカルロ・シミュレーションを用いた確率論的曝露評価を実施し、曝露量の評価を行い、ハイリスク集団の評価を行う。

3. 魚介類の肝臓などの内蔵や卵、およびヒジキ、昆布、わかめ、海苔など海藻中を今回の調査地域の調理方法に基づき加工・調理を行う。前後の化学型ごとの濃度濃度を求める。また、海藻などは、ヒト吸収率も加工により大きく異なることが想定されることから、これまでの海草類のヒ素の吸収率や代謝に関する国内外の知見を検索し、整理を行う。

4. ワラビ中発ガン物質のプタキロサイドはあく抜きなどの加工・調理により、どの程度分解され、ワラビ中の残存量がどの程度になるか確認し、リスク評価に資する。

方法

1) 食品中カドミウムの健康影響評価は国内の最もカドミウム曝露の高い地域を含んだ全国9カ所の調査、被験者総数2,400名について、継続的にコホートの追跡調査を行う。

2) 魚介類および海藻などの海産物にはカドミウム、ヒ素、メチル水銀が多いものがあり、その曝露評価のためには、調理加工され食品となった状態の実際の濃度や化学型ごとの濃度が必要である。特にヒ素は化学型により毒性が大きく異なり、それぞれの曝露量の評価を行う。ヒジキなどには無機ヒ素化合物があり、その曝露評価および毒性評価が重要な日本の課題である。

3) ワラビなどに含まれるプタキロサイド(Ptaquiloside)は発癌物質で、IARC発がん性リスク一覧のGroup3に分類される。しかし、平成20年度に実施した調査で、灰汁抜き過程で、殆どの取り除かれていることが明らかとなったので、平成21年度は実施は取りやめた。

4) JECFAにおいても、以前、ヒ素のデータ提出の要請があり、ヒ素の曝露評価を行う必要がある。

5) カドミウム等の汚染物質のリスク評価及びリスク管理を検討する際、曝露評価の重要性は国内外で十分に認識されており、近年、FAOやWHOなどの国際機関等において確率論的統計手法(モンテカルロ・シミュレーション)を用いて、精緻な曝露量の推計が必要である。

2. 研究方法

1) 平成13・18年の間に実施した8地域の中で、カドミウム曝露の高いE地域(平成19年)およびF地域(平成20年)の4年または5年後のコホートの追跡調査を行った。平成21年度は、E地域で未調査の集落の農家住民の健康調査を実施した。

2) 体重当たりの摂取量が多い小児(10歳児)および魚介類摂取の多い漁協女性および農家女性の三群の調査集団に実施する食品147品目の自記式食事歴調査票(佐々木敏作成)と魚介類および海藻など22品目の摂取量質問票により砒素、水銀、カドミウムの重金属類の曝露評価を行う。

3) 魚介類の肝臓などの内臓や卵、およびヒジキ、昆布、わかめ、海苔など海藻中のヒ素前後の化学型ごとの濃度濃度を求める。また、海藻などは、ヒト吸収率も加工により大きく異なることが想定されることから、これまでの海草類のヒ素の吸収率や代謝に関する国内外の知見を検索し、整理を行う。

3. 研究結果

1) 平成21年度は、E地域にて未調査地域の農家集落住民の健康調査を実施し、222人の調査を実施した。平成21年度の生体試料中重金属およびそれぞれの被験者家庭の自家産米中カドミウム濃度、ヒ素濃度は現在測定中である。現在の国内で最も高い曝露がつい最近までであった集団の採血、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。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。

2) 砒素、水銀の曝露量評価

小児調査は、旭川市で 10 歳児を募集し、平成 19-20 年は 232 人、平成 21 年度は 87 人の被験者の調査を実施した。海産物を多く摂取する被験者として、平成 19 年度に千葉県勝浦漁協女性 110 人および平成 20 年度に千葉県銚子漁協女性 92 人を調査した。平成 18 年度に調査したカドミウム曝露の少ない秋田県農家女性 125 人を比較の対照とした。漁協女性、および小児を調査集団として海産物に多い重金属類の曝露評価を行った。食品中総砒素濃度および無機砒素濃度のデータベースは、農水省から提供のあったデータ点数が少なかったため、Uneyama ら (Food Addit Contam. 2007; 24: 447-534) のヒ素濃度を用いた。無機砒素の摂取量の幾何平均は、漁協女性で 2.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週、農家女性で 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週、10 歳小児で 3.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週であり、暫定耐容週間摂取量 (PTWI) 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週 の 18%, 17%, 21%、95 パーセンタイルはそれぞれ 9.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週、5.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週、5.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週であった。

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に対する

「カドミウム健康診断」

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

1. 目的

自治医科大学は、カドミウム (Cd) の耐用摂取量や米中 Cd の国際・国内基準値の妥当性を検討するために、平成 13 年より全国数カ所の農家の女性を対象とした Cd 曝露による健康影響についての疫学調査を行ってきた (JMETS: Japanese Multicentered Environmental Toxicant Study)。その結果、Cd の暫定耐容摂取 $7 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週、及び米中 Cd 濃度の基準値 0.4 ppm は妥当であるとの結論を得、コーデックス委員会でも平成 18 年に国際基準値をそのように決定した。

しかしその過程で、東北地方の或る地域で生産される米の Cd 濃度は比較的高く、時には基準値以上になること、しかし農家ではそうとは知らずにそのような自家産米を食べ続けており、そのために農家の中には腎機能障害を発症してもおかしくはない程度まで体内に Cd が蓄積してしまっている方がおられることなどが判明した。実際に、70 歳以上の高齢者では高度の Cd の腎臓への蓄積とそれによる腎機能への影響が認められ、しかも「カドミウム腎症 (多発性近位尿細管障害)」と考えられる方も若干名見つかっている。

すなわち、この地域では現在でも更に多くのカドミウム腎症患者が潜在しており、しかもこのような状態を放置しておくと、若い世代においても高度の経口 Cd 曝露が継続し、将来にわたってカドミウム腎症、もしかしたらイタイイタイ病までもが発症し続ける可能性は否定できない。

そのための対策として、以下の取り組みが有効であると考えられる。

①湛水管理の徹底

水田の湛水管理（8月の出穂前後3週間、田に水をはる）により稲の土壌からのCdの吸収はかなり軽減することができるので、米作農家はこの栽培方法を徹底し、Cd濃度の高くない米を生産する。

②米のCd濃度測定

各農家で生産された米は、供出米、飯米（自家産米）も含めて、JAなどでCd濃度を調べ、もしそれが基準値を超えるものであれば、その米は決して食用にはしない。

③農家に対する健康診断の実施

40歳以上の自家産米を食べている農家を対象として、以下に述べるようなCdの体内蓄積程度とその健康影響を調べるための「カドミウム健康診断」を行う。

つまり、この研究の目的は、基準値以上のCd濃度の米がしばしば生産されてきたことの分かっている地域において、その地域の自家産米を摂取してきた農家を対象にCd曝露の程度とその腎機能への影響についての健康診断を実施することにより、これらの地域の実態を把握すると同時に各農家にはその結果を自己の健康管理に役立て、さらに米作の際の湛水管理の重要性を認識してもらうことである。

2. 対象と方法

東北地方の或る県において、かつて上流に鉱山があり、そのために土壌中Cd濃度が高くなっている二つの水系の地域から、それぞれひとつの部落（X地区、Y地区）を調査対象地域として選択した。そして、その部落に住む40歳以上の農家を健康診断の対象とした。地元のJAの職員と両部落のリーダーの方々に御協力をいただき、平成21年9月にそれぞれの部落の自治会館において健康診断の説明会を開催した。受診率を上げるために、説明会に来なかった方には戸別訪問をして受診の勧誘を行った。そして、11月18日（水）から25日（水）にかけて健康診断を実施した。

健康診断では身長・体重測定、採血・採尿、骨密度の測定を行った。質問票の記入に不備な点が多かったため、後に戸別訪問により記入内容の確認を行った。Cd曝露の指標として、血液中・尿中Cd濃度の測定を、腎尿細管機能障害の指標として尿中 α_1 ミクログロブリン（ $\alpha 1\text{MG}$ ）、 β_2 ミクログロブリン（ $\beta 2\text{MG}$ ）の測定を行った。また、尿中物質の濃度は同時に測定したクレアチニン濃度によって補正した。その他にも、貧血、肝機能、

血中脂質、糖尿病、腎機能、等の一般的な検査も行った。

得られた結果は、平成 18 年に同県の対照地域で実施した健康診断（女性のみ）の結果と比較・検討した。

健康診断の受診者は X 地区・Y 地区のいずれの地区においても 80%前後であった。最終的な受診者の数と年齢分布は表 1 のとおりである。

表 1

健康診断の受診者数と年齢分布

	男性		対照	女性	
	X地区	Y地区		X地区	Y地区
全年齢					
人数	36	59	223	45	81
平均 ± 標準偏差	62.2 ± 11.9	63.0 ± 10.8	61.8 ± 7.7	62.6 ± 11.6	65.4 ± 12.3
最小値 - 最大値	40 - 83	42 - 83	33 - 79	40 - 84	40 - 85
40歳代					
人数	6	5	15	6	8
平均 ± 標準偏差	46.7 ± 3.5	45.6 ± 2.9	46.2 ± 2.0	45.5 ± 3.6	44.5 ± 3.3
50歳代					
人数	11	20	63	12	22
平均 ± 標準偏差	54.6 ± 2.1	54.9 ± 2.6	55.3 ± 2.8	52.9 ± 3.3	54.6 ± 3.1
60歳代					
人数	7	17	114	13	14
平均 ± 標準偏差	62.4 ± 2.1	63.8 ± 3.3	64.8 ± 2.7	64.6 ± 3.4	63.9 ± 2.7
70歳代					
人数	9	11	114	12	28
平均 ± 標準偏差	75.1 ± 2.9	74.5 ± 2.8	64.8 ± 2.7	75.3 ± 2.8	74.8 ± 2.9
80歳代					
人数	3	6	30	2	9
平均 ± 標準偏差	82.0 ± 1.0	81.5 ± 1.4	72.5 ± 2.4	-	83.2 ± 1.9

3. 結果

1) Cd 曝露の状況

- ・ 対照地域の血液中・尿中 Cd 濃度は世代間に大きな差は見られなかったが、X 地区・Y 地区では男女ともに高齢になるにつれて高くなる傾向にあった。(図 1-4)
- ・ 対照に較べて、X 地区の農家の女性の血液中・尿中 Cd 濃度は高く、Y 地区の農家のそれらはさらに高かった。(図 1-4)
- ・ 男性よりも女性の血液中・尿中 Cd 濃度の方が高い値を示した。(図 1-4)

図 1

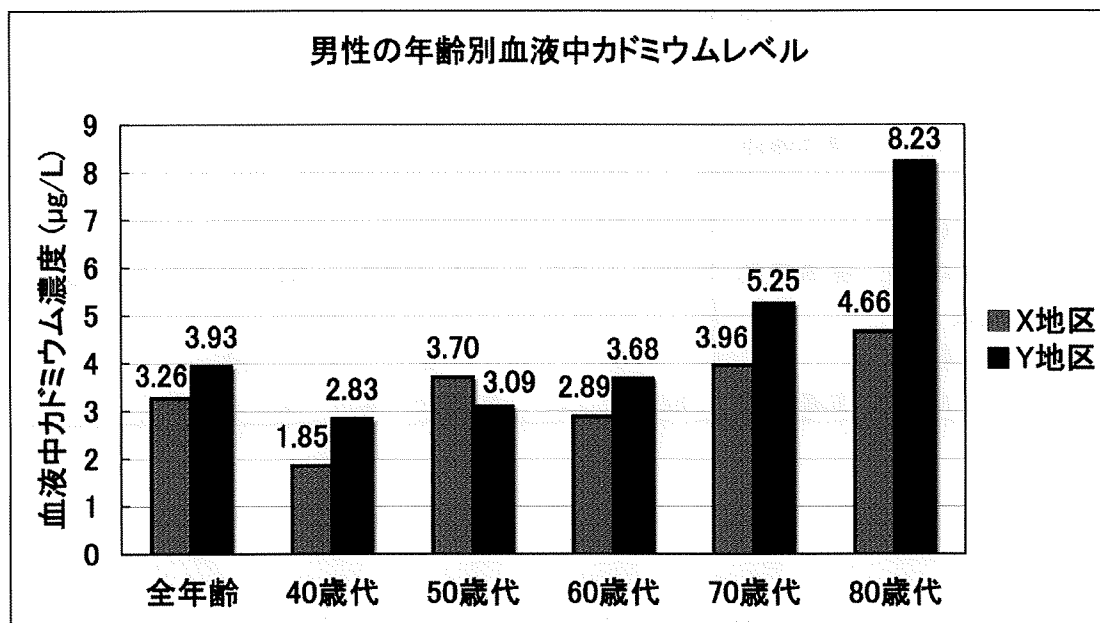


図 2

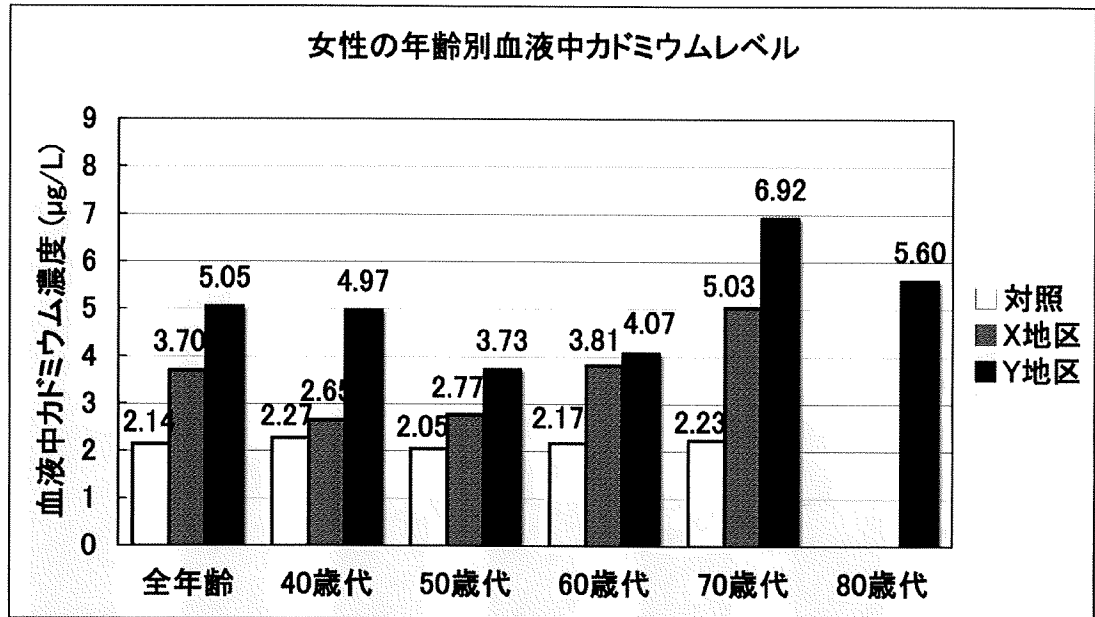


図 3

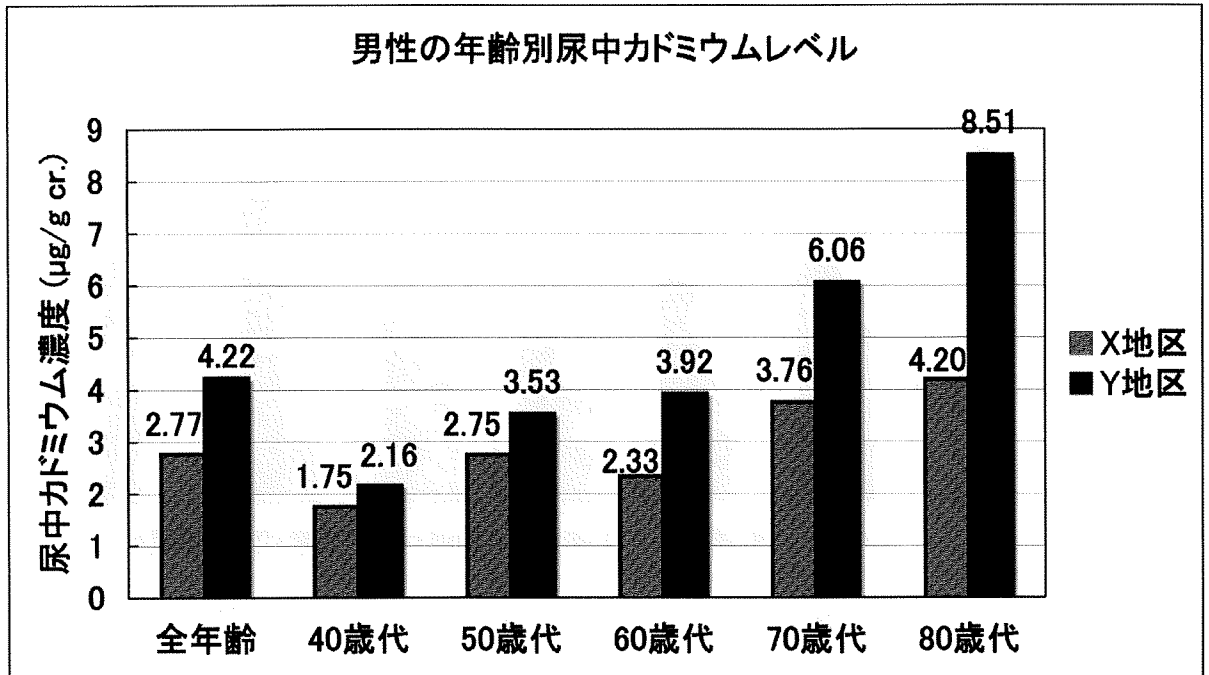
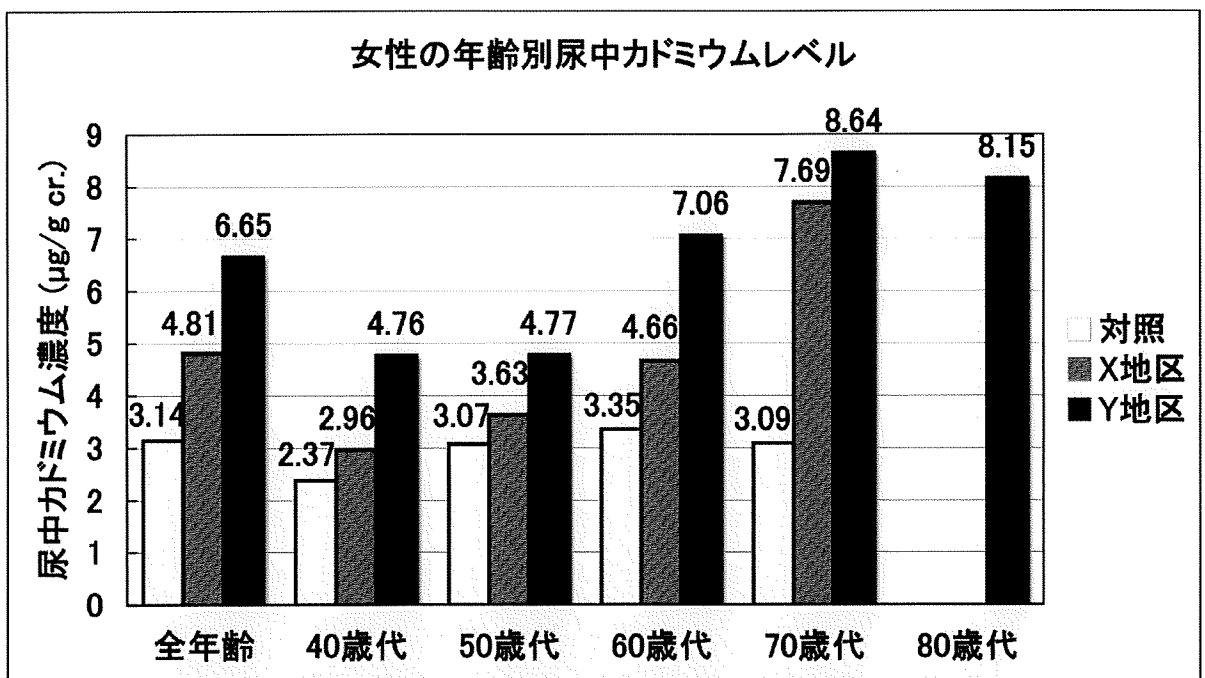


図 4



2) 腎機能への影響

- ・ X 地区の男性では高齢の方が尿中 α 1MG と β 2MG は低い傾向にあったが、それ以外では高齢になるに従って高くなっていった。(図 5、図 7)
- ・ X 地区の女性ではどの世代においても尿中 α 1MG と β 2MG は対照とは大きな差は示さなかったが、Y 地区では 70 歳代以上になると非常に高い尿中 α 1MG と β 2MG の値が見られた。(図 6、図 8)
- ・ Y 地区では、特に 70 歳代以上で、女性の方が男性よりも高い尿中 α 1MG と β 2MG の値を示した。(図 5, 図 6, 図 7, 図 8)

図 5

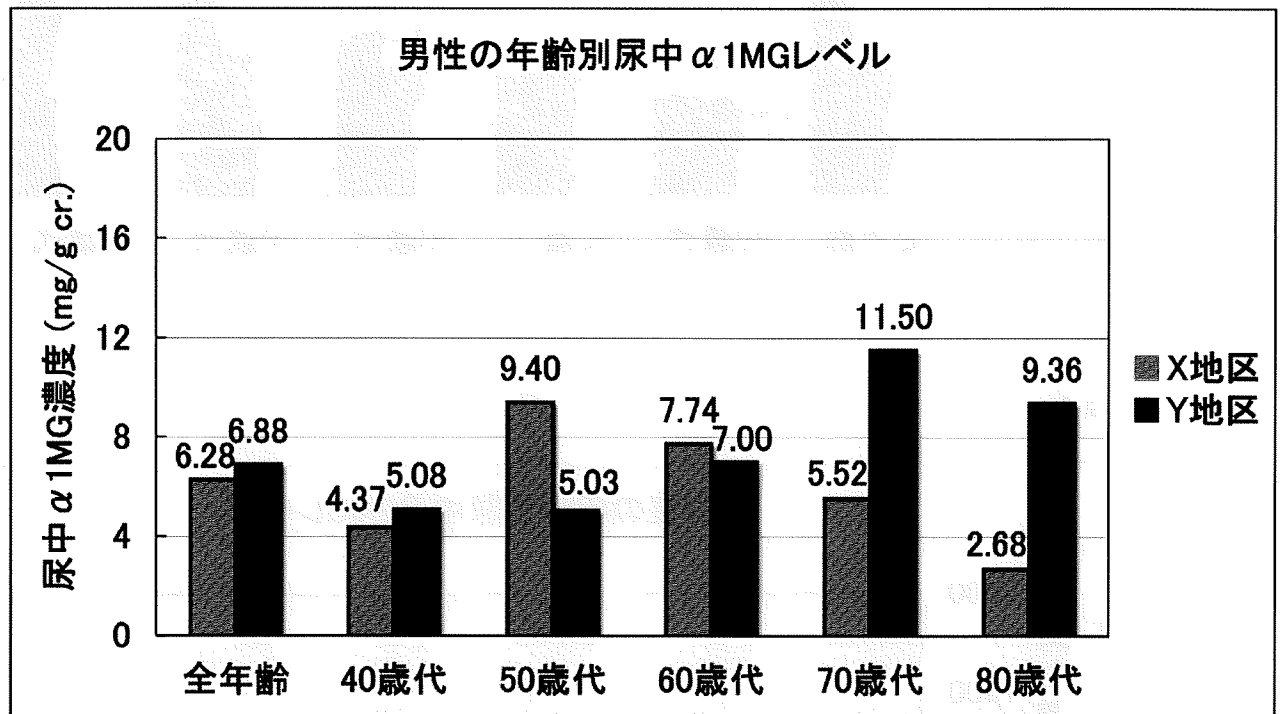


図 6

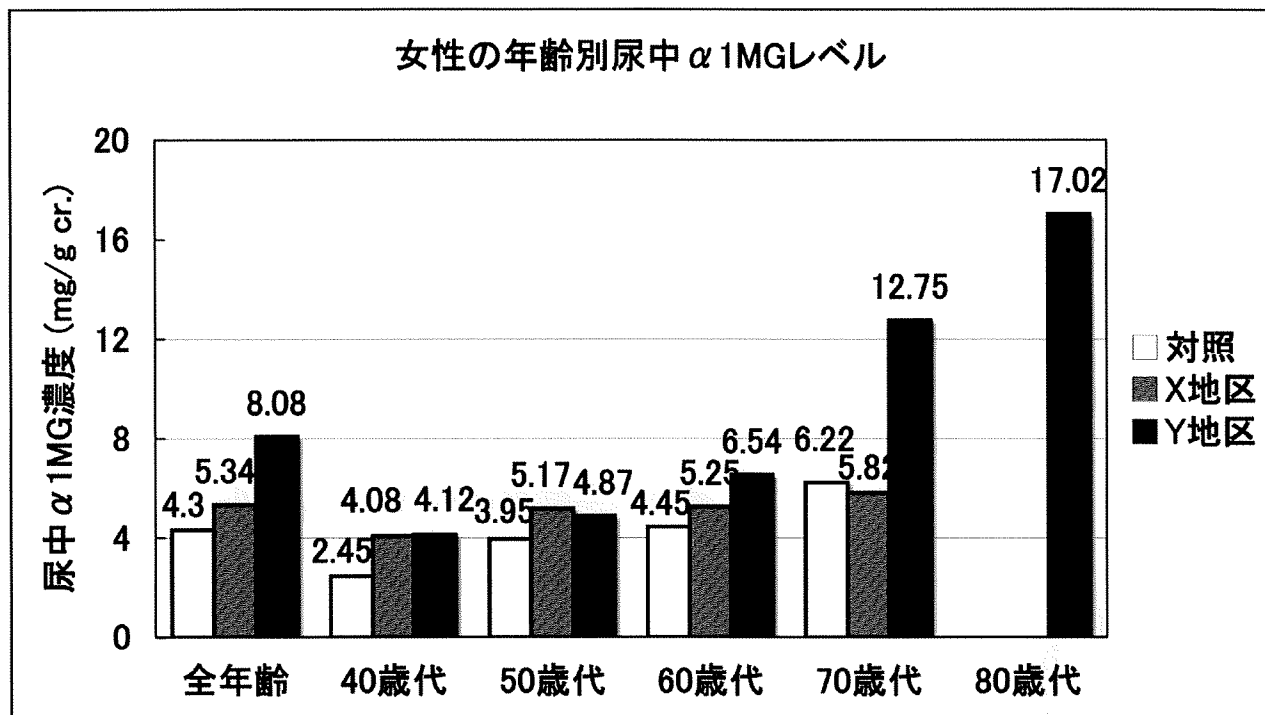
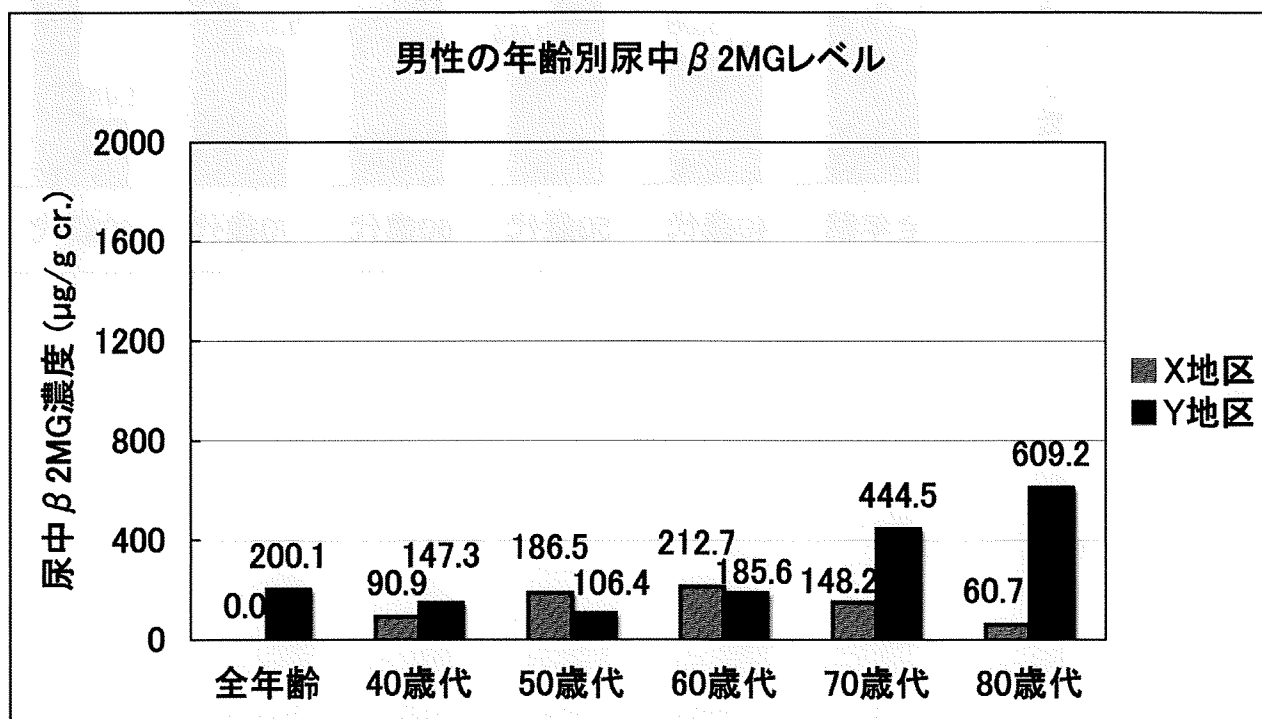
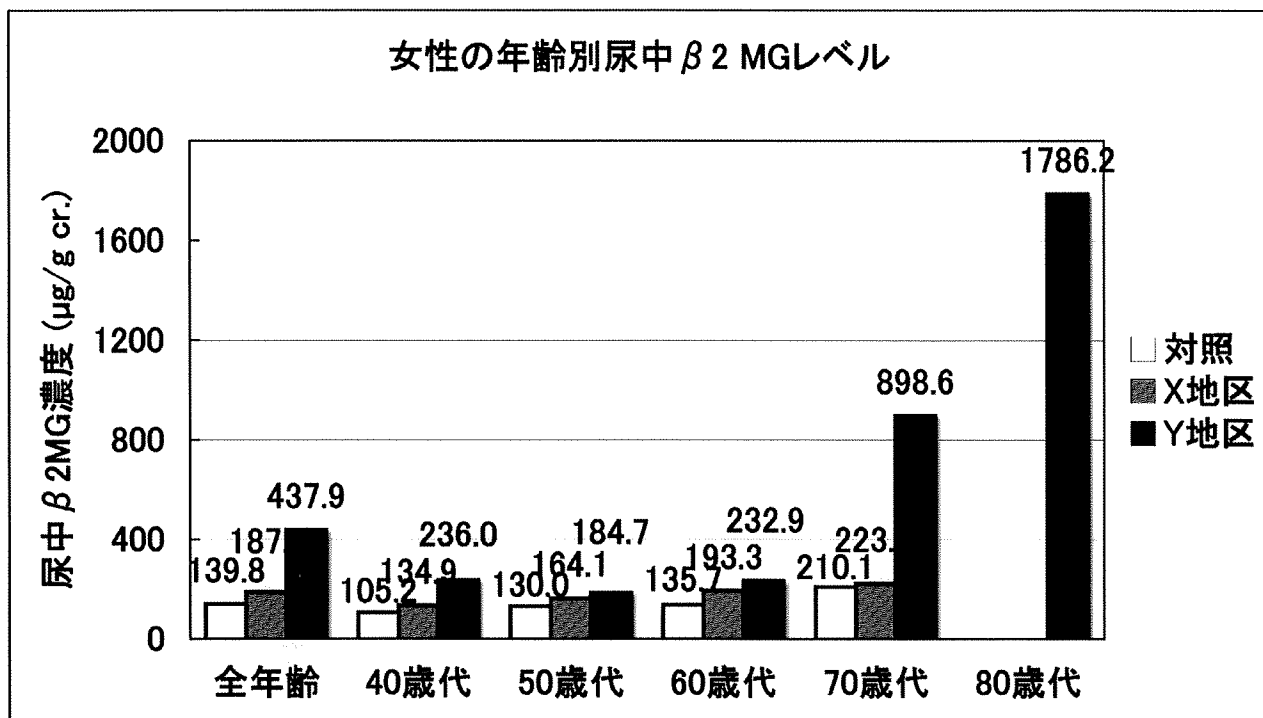


図 7



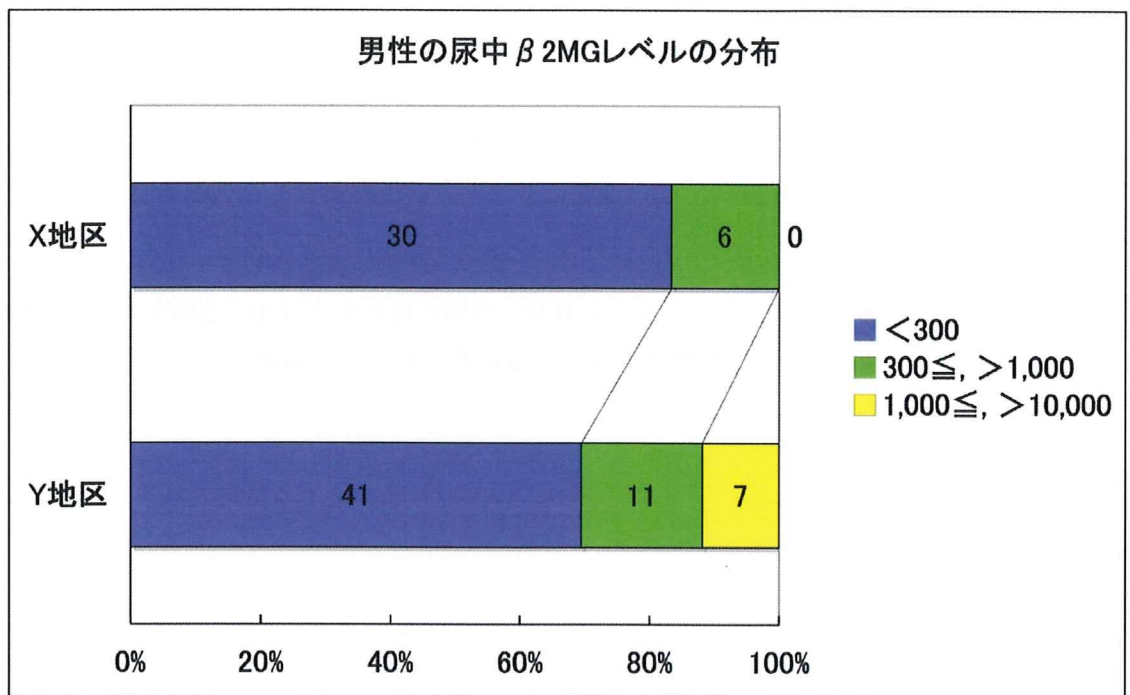


3) Cd 曝露による腎機能障害が疑われた受診者の割合

- ・腎尿細管機能が若干低下していると考えられる尿中 β 2MG が $1,000 \mu\text{g/g cr.}$ 以上を示す（必ずしも Cd によるとは限らない）受診者の割合は、対照よりも X 地区の方が高く、Y 地区の方がさらに高かった。また、女性の方が男性よりもその割合は高い傾向にあった。
- ・Cd による腎機能障害（カドミウム腎症）が強く疑われる尿中 β 2MG が $10,000 \mu\text{g/g cr.}$ 以上を示す受診者は、Y 地区の女性の受診者において 5 名見つかった。（表 2）



男性の尿中β 2MGLレベルの分布



女性の尿中β 2MGLレベルの分布

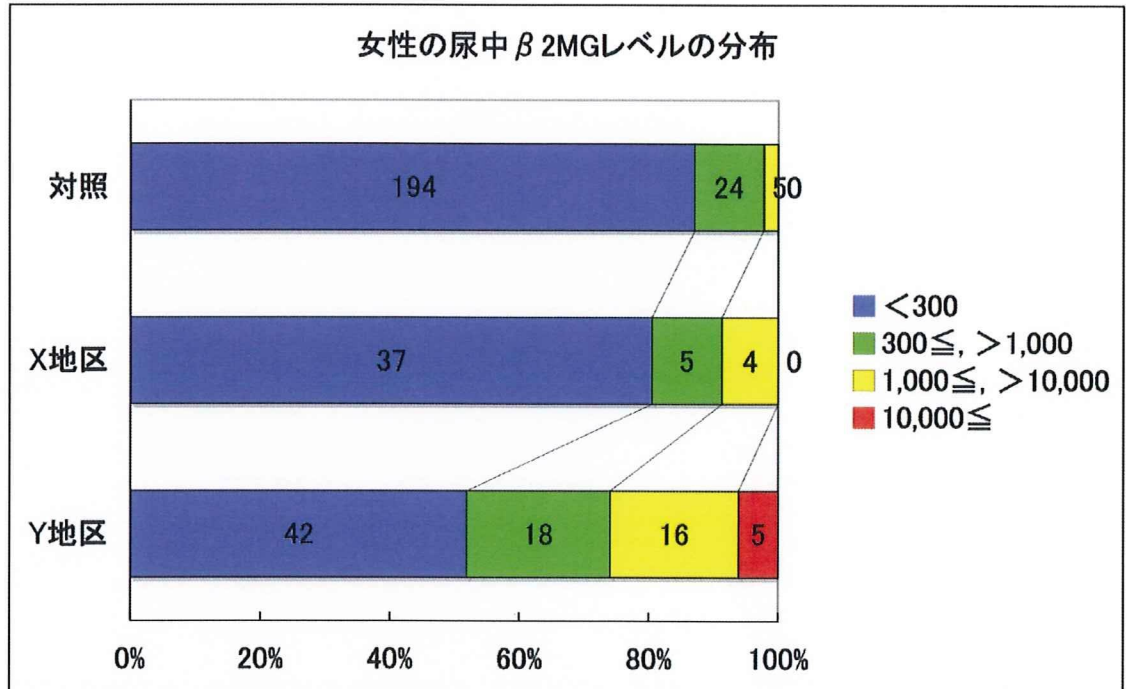


表 2

カドミウム腎症疑いの受診者

番号	1	2	3	4	5
性別	女性	女性	女性	女性	女性
年齢	79	85	85	79	77
血液中Cd ($\mu\text{g/L}$)	7.8	6.6	6.7	8.5	7.2
尿中Cd ($\mu\text{g/g cr.}$)	5.70	7.50	12.17	12.46	5.31
尿中 α 1MG (mg/g cr.)	32.41	75.58	82.57	129.03	149.04
尿中 β 2MG ($\mu\text{g/g cr.}$)	10434.5	26903.8	50239.0	61583.6	74030.2
血清クレアチニン (mg/dL)	0.85	0.78	1.23	1.04	2.03
尿比重	1.015	1.015	1.017	1.004	1.010
尿蛋白	偽陽性	陽性	強陽性	陰性	陰性
尿糖	陰性	偽陽性	強陽性	陰性	陰性
骨密度 (g/cm^2)	0.295	0.359	0.263	0.16	0.254
骨密度若年者比較 (%)	61	75	55	33	53
骨密度同年齢比較 (%)	114	154	112	62	95

4. 考察

- ・ X 地区、Y 地区の農家は、ともに過去に Cd 濃度が比較的高い米を摂取してきたために、体内、特に腎臓中の Cd 蓄積量が多くなったと考えられる。
- ・ Y 地区に較べて X 地区の Cd 曝露程度は低い傾向にあったが、それは Y 地区が本格的に湛水管理に取り組み始めたのが平成 14 年頃であったの対し、X 地区では数十年前より湛水管理を行ってきたことによる可能性が推測される。あるいは、Cd の汚染源である鉱山の Cd 排出量・期間の差に由来するかもしれない。
- ・ 一方、X 地区では腎機能への影響は見られなかったのに対し、Y 地域では腎機能の低下が、特に女性では明確に見られた。このことは、両地区の Cd 曝露レベルの間におおよそのカドミウム腎症発症の閾値があることを示唆する(具体的には、 $8.0 \mu\text{g/g cr.}$ 前後)。
- ・ Cd の腎機能への影響は非常に長い経過を示し、特に 70 歳を越えてから急激に腎機能障害が現れる。この事実は、カドミウム腎症発症の閾値設定には必ず年齢を考慮する

必要があることを示唆する。また、男性よりも女性の方が Cd に対する影響の感受性が高いので、性別による感受性の差も考慮に入れる必要があるかもしれない。

- ・ Y 地区では、女性 81 人中 5 人という極めて高いカドミウム腎症（疑い）の有病率が認められた（単純計算で約 6%）。この結果は、やはりこの地域には潜在的にかなりの数のカドミウム腎症患者が存在し、しかもそれは地区によって、あるいは水系によって大きく偏在していることを示唆する。従って、この地域では今後も前述の対策を継続して行っていく必要性が非常に高いと考えられる。