

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 19 年度～21 年度 総合研究報告書

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

1. 研究組織	1
2. 重金属を含む食品に関する研究	2
3. ポン子絵	4
4. 小児、漁村女性、農村女性の食事調査および砒素、水銀曝露評価	5
5. 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
6. 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	38
7. 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	42
8. 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	46
9. ワラビ中プタキロサイドの加工による影響	71
10. 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	83
11. publication list	101

## 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  
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 教授  
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 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 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

## 総合

### 目的

- (1) カドミウムなど重金属の高曝露コホート群について追跡調査を行う。また、その地域の部落単位で個別訪問し、健康影響調査に勧誘し全数調査を行う。
- (2) 10歳小児、漁協女性で自記式食事歴調査を行い、砒素、水銀の曝露評価を行う。
- (3) ワラビ中発癌物質プタキロサイドの加工調理による減衰率を調べ、リスク評価を行う。

### 方法

- (4) H19年度はE地域で尿中カドミウム濃度10マイクロg/gクレアチニン以上の農家女性42人に精密検査を行った。H20年度はF地域で5年後の追跡調査を行った。H21年度はE地域の未調査地区部落の全数調査を行った。(2)H19年度は旭川市で10歳児89人、千葉県漁協女性110人の調査を行った。H20年度は小児142人、漁協女性92人、H21年度は小児87人の調査を行った。(3)H20年に栃木県で採取したワラビを重曹で灰汁抜きのみ、灰汁抜き塩漬け、灰汁抜きなし乾燥のみの加工後にガスクロマトフィー法により定量を行った。

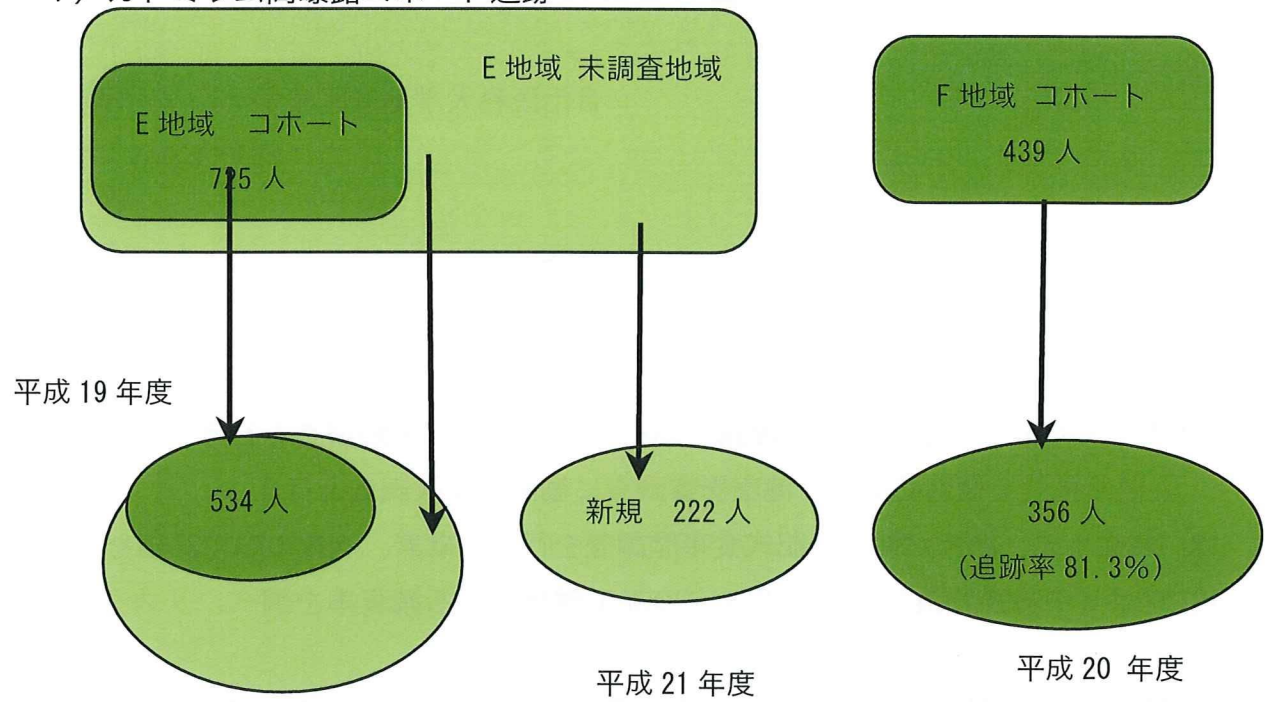
(1)E地域の24人の受診者中2人にカドミウム腎症があった。F地域は、50歳代以上の尿中カドミウムは地域Eよりも有意に高い値を示した。低分子量タンパク尿症は、対照地域と比べ、70歳代では有意に上昇した。E地域のX、Y地区で80%の調査した結果、Y地区では70歳代以上で高度な低分子タンパク尿症が見られた。(2)小児では血中カドミウム濃度と血中鉛濃度に相関が見られた。また、秋田農協女性で血中ヒ素濃度と血中水銀濃度とに相関が見られた。毛髪中の水銀とヒ素濃度とは相関は見られなかった。

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。

(1)カドミウム曝露の高い地域の2地区で約80%の調査対象者を調べると、一地域で70歳以上の女性81人中5人にカドミウム腎症患者が見いだされた。汚染地域での農産物中カドミウム濃度スクリーニングとリスク・コミュニケーションが重要である。(2)旭川小児において水銀、カドミウム、砒素、水銀曝露は低く、魚介類摂取との関連性は低かった。食事調査と血中脂質などは相関が見られた。(3)ワラビの灰汁抜き、灰汁抜きおよび塩漬けにより、含有するプタキロサイドは大部分除去することが出来ることが明らかになった。

ポンチ絵

1) カドミウム高曝露コホート追跡



2) ヒ素、水銀、鉛の曝露評価



ヒ素曝露評価

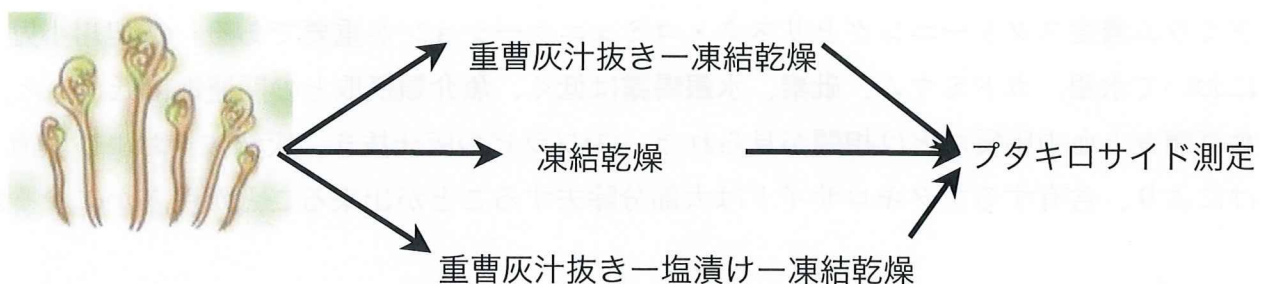
毛髪中総水銀濃度

毛髪中総砒素濃度

尿中ヒ素排泄量

血中カドミウム、ヒ素、水銀、鉛

3) ワラビ中プタキロサイド濃度の灰汁抜きによる減衰



# 小児、漁村女性、農村女性の食事調査および砒素、水銀曝露評価 (平成19年度)

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

研究協力者 吉田貴彦 旭川医科大学

圓藤陽子 関東労災病院

## 研究目的

1) 食品中汚染物質の曝露評価と健康影響評価は、日本人の食生活の多様性や調査集団に実施する147品目の食品の自記式食事歴調査票(東京大学 佐々木敏博士作成)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う。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する。トータルダイエツト方式による評価とモンテカルロ・シュミレーションを用いた確率論的曝露評価を実施する。

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。必要があれば、海草類中のヒ素の吸収率を求める実験研究を準備する。

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。この調査結果は、日本の伝統的食習慣がもたらす健康リスクをどのように評価すべきかについての貴重な資料を提供することになる。

## 研究の方法

・コホート調査で得られる調査地域の被験者の食品摂取量と、農林水産省が実施中の農産物中の重金属類の調査データとを用い、曝露評価を行う。

1. 魚介類、海草類中のヒ素化合物を測定し、加工・調理による減衰率を求め、曝露評価に用いる。また、魚介類、海草類中のヒ素のヒトでの吸収率、代謝についての国内外の知見を整理し、ヒトでの吸収率調査研究の準備を行う。

2. 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。必要があれば、海草類中のヒ素の吸収率を求める実験研



究を準備する。

## 2. 研究の成果

### (1) 研究の成果と概要

以上の問題点から平成 19 年度は、以下の計画で調査を行った。

- ① 小児調査は、旭川市で 10 歳児を対象として、小児科医院、PTA を通じて募集した。
- ② 海産物を多く摂取する漁村の女性の食事調査および毛髪と 24 時間蓄尿を採取した。
- ③ 生物学的半減期の短い砒素および水銀と食事調査との関係を調査した。

- ① 小児 10 歳の学童 89 名の調査を 11 月に実施した。

(ア) 血中カドミウム、鉛を測定した。小児では対数変換すると血中 Cd 濃度と血中 Pb 濃度に相関が見られた (図 1)。また、秋田農協女性で血中ヒ素濃度と血中水銀濃度とに相関が見られた (図 2)。

(イ) 毛髪を採取し、頭皮から 1.5 センチ毛髪中を切り出して、過去約 1 ヶ月に伸張した毛髪中として、毛髪中に含まれる総水銀濃度を国立水俣病研究所にて測定した。また、総砒素濃度を調査した。しかし、毛髪中の水銀とヒ素濃度とは相関はほとんど見られなかった。

図 1

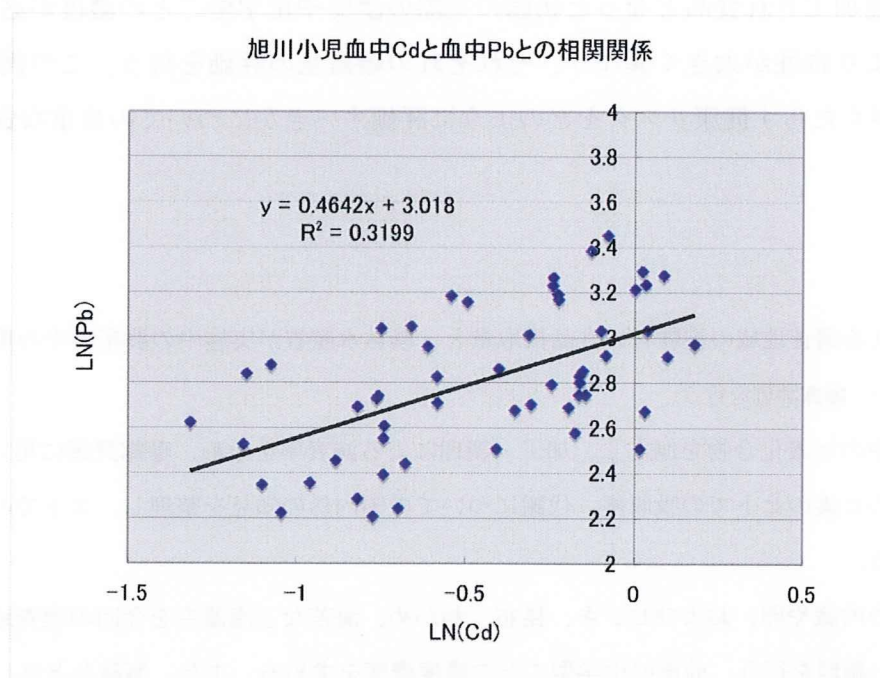
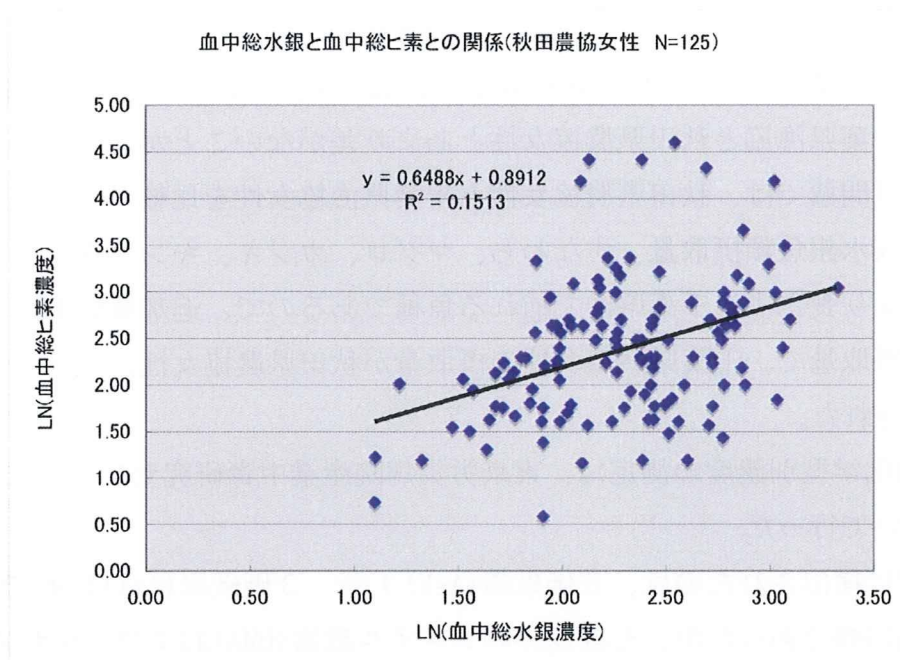


図 2



② 千葉県勝浦町の漁協の女性 110 名の調査を 11 月に行った。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。頭皮から 1.5 cm の毛髪を採取し、過去約 1 ヶ月に伸張した毛髪として、毛髪中の総水銀濃度および総砒素濃度を調査した。また、24 時間蓄

表 1

	単位	旭川小児	千葉漁協女性	秋田農協女性
被験者数	人	89(M44,F45)	109	125
年齢 *	歳	9.5±0.5	65.9±9.4	60.1±8.1
BMI *		17.5±2.9	25.7±4.5	24.5±3.0
血中カドミウム濃度 §	µg/L	0.6, 0.7, 0.3-1.2	実施せず	2.1, 2.2, 0.5-6.4
血中鉛濃度 §	µg/L	16.6, 16, 9.1-32	実施せず	17.3, 17.0, 6.9-85.0
毛髪総水銀濃度 §	µg/g	1.49, 1.57, 0.41-5.18	4.64, 4.68, 0.68-41.03	実施せず
毛髪総砒素濃度 §	ng/g	54.6, 57.5, 20.3-323	50.0, 51.7, 10.4-346	実施せず
尿中総砒素排泄量 §	µg/day	実施せず	176.5, 188.8, 26.3-2133	実施せず
DHQ海藻摂取量 §	g/1000kcal	3.6, 3.6, 0.0-40.8	3.6, 3.2, 0.0-82.5	4.7, 6.1, 0.0-48.7
追加質問票海藻摂取量 §	g/1000kcal	1.0, 1.2, 0.0-17.8	2.0, 2.4, 0.0-22.9	2.2, 2.4, 0.1-14.3
海藻合計摂取量 §	g/1000kcal	4.8, 5.3, 0.0-58.5	5.8, 5.6, 0.0-105.4	7.9, 9.2, 0.5-50.8
DHQ魚介類摂取量 §	g/1000kcal	25.9, 27.0, 5.3-76.2	53.1, 59.9, 14.5-164.9	45.6, 50.4, 15.1-170.0
追加質問票高水銀魚摂取量 §	g/1000kcal	1.2, 3.4, 0.0-41.5	8.4, 12.0, 0.0-43.3	1.9, 3.4, 0.0-30.5
魚介摂取量合計 §	g/1000kcal	30.5, 30.7, 9.6-85.6	74.2, 79.6, 16.6-496.2	49.8, 51.6, 16.2-177.4

\* 算術平均±標準偏差 § 幾何平均、中央値、最小値-最大値



尿を行い、尿中総砒素および化学型別の砒素排泄量を調べた。

- ③ 旭川の 10 歳の小児と千葉県漁協女性とを比較すると、毛髪中水銀濃度は 3 倍程度と高いことが明らかとなった。特に、千葉漁協女性の毛髪中総水銀が 40 $\mu$ /mg を超える被験者が数名存在する。JECFA の NOAEL が 14ng/mg であるので、このようなりスクグループと考えられる人たちには何らかの指導が必要かも知れない。DQH の海草類摂取量は、旭川小児、千葉漁協女性とあまり差はなく、むしろ秋田県農協の海藻類摂取量が高かった。追加質問票の方がより実際の摂取量を表している可能性がある。
- また、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、千葉県漁協の 2 倍であり、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。

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。

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、これまでの調査と比べ高い値を示した (表 2)。

表 2 尿中ヒ素代謝物の検出下限値 (LOD) と検出率

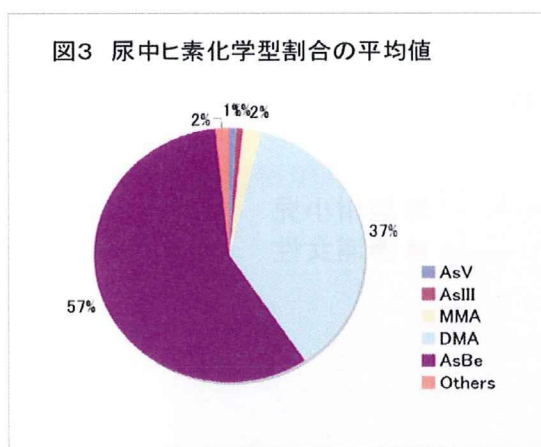
	LOD ( $\mu$ gAs/L)	検出率
AsV	1.5	1%
AsIII	1.6	9%
MMA	2.5	34%
DMA	2.1	100%
AsBe	1.1	100%

表3 千葉県漁協女性の24時間蓄尿中の化学型別砒素濃度(μg/day)

	AsV	AsIII	MMA	DMA	AsBe	Others	Sum
幾何平均	1.3	1.5	3.2	58.4	91.8	2.5	163.9
平均	1.4	1.7	4.1	73.2	145.2	4.7	225.1
標準誤差	0.0	0.1	0.3	4.7	19.7	0.8	22.8
中央値	1.3	1.4	2.7	58.1	101.0	1.8	176.7
標準偏差	0.5	1.1	3.2	48.8	207.1	8.2	238.8
最小	0.5	0.5	1.1	6.8	7.5	0.5	20.4
最大	3.7	8.4	17.5	209.7	1920.0	56.1	2133.0

被験者数 110名、AsV, AsIII, MMAの検出限界以下の場合は、LODの1/2を代入して計算した。

千葉県漁港の女性の尿中ヒ素排泄は、アルセノベタインが57%、ジメチルヒ素が37%で大部分であった。(表3、図3)



次に、毛髪中ヒ素濃度の度数分布について旭川小児(図4)と勝浦女性(図5)に示す。

図4

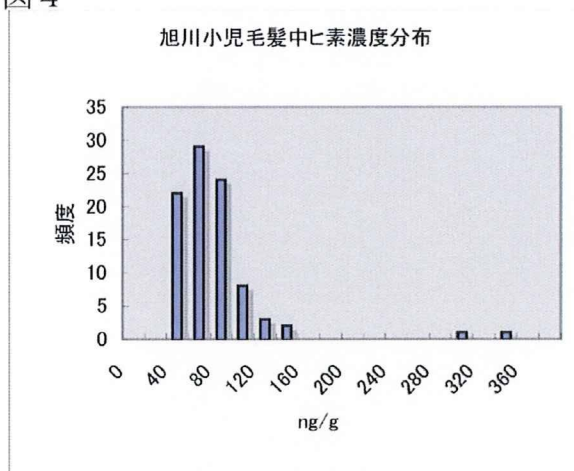
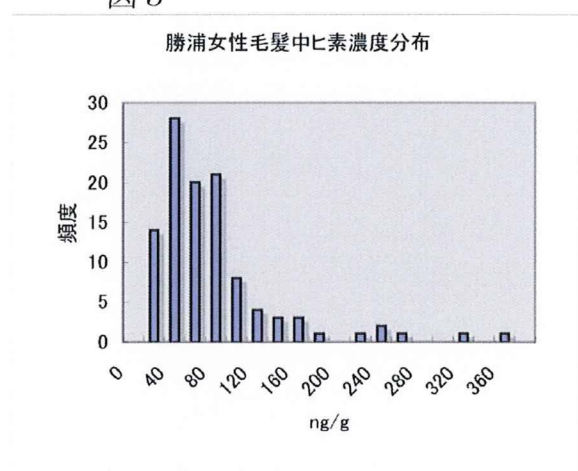


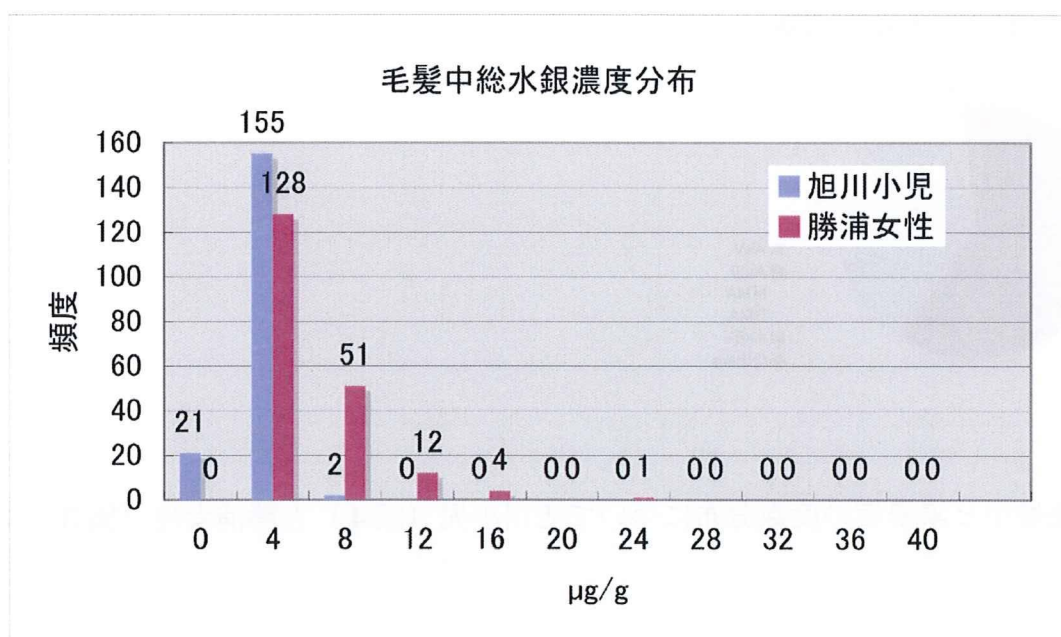
図5



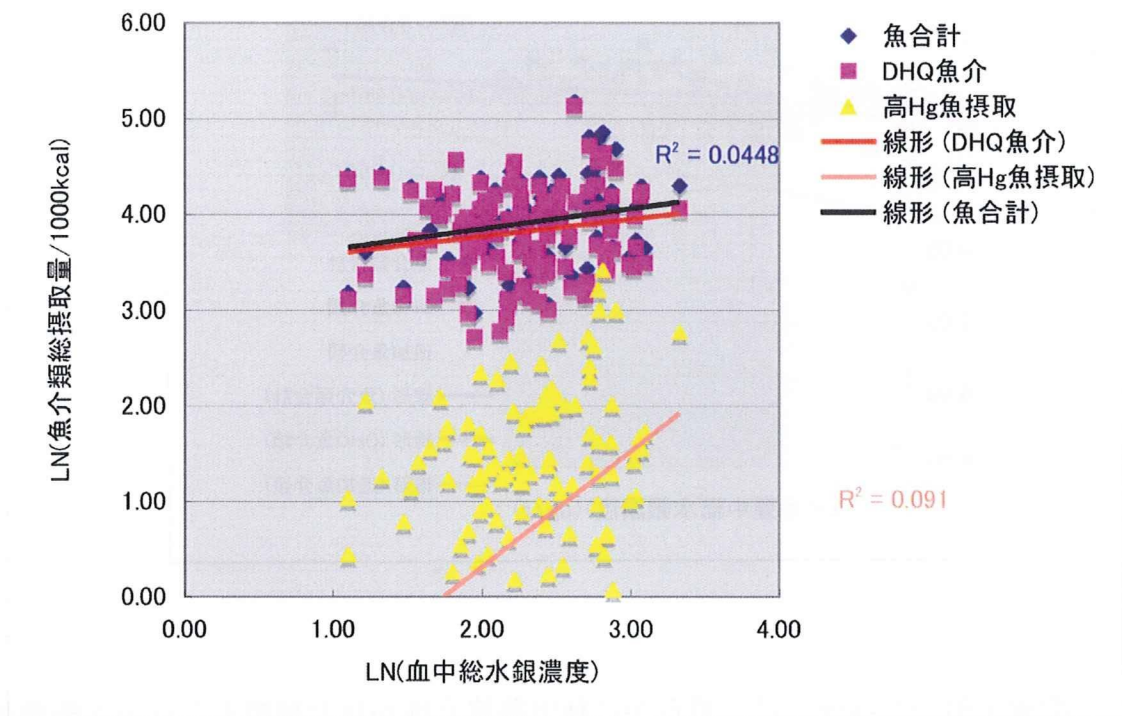
特に、摂取量調査では、旭川と勝浦とで差はなかったが、毛髪中ヒ素濃度の分布にも差はなかった。

また、海草類摂取量と毛髪中ヒ素並びに尿中総ヒ素排泄量との相関はなかった。毛髪ヒ素には、無機砒素およびモノメチルヒ素のみが移行すると言われており、魚介類および海草類中の大部分がアルセノベタインやトリメチルヒ素であるので、相関することは少ないと思われる。

図6に、旭川および勝浦の被験者の毛髪中ヒ素濃度の度数分布を示す。

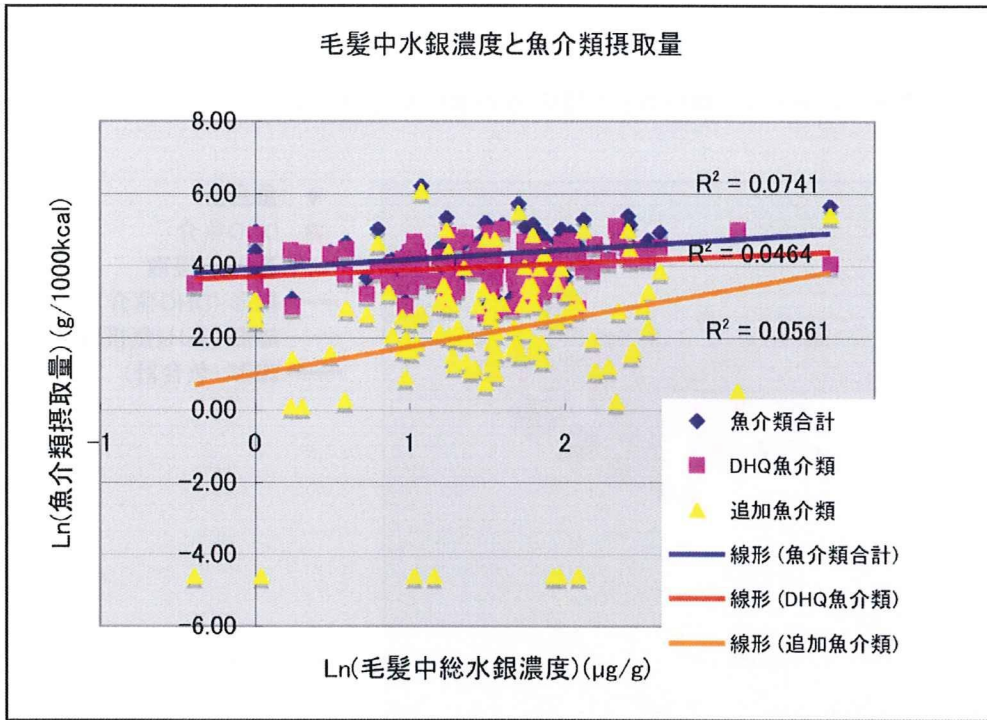


血中総水銀と魚介類摂取との関係(秋田農協女性 N=125)



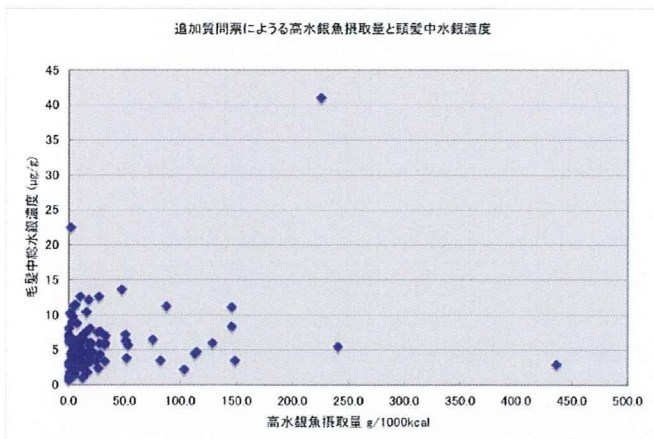
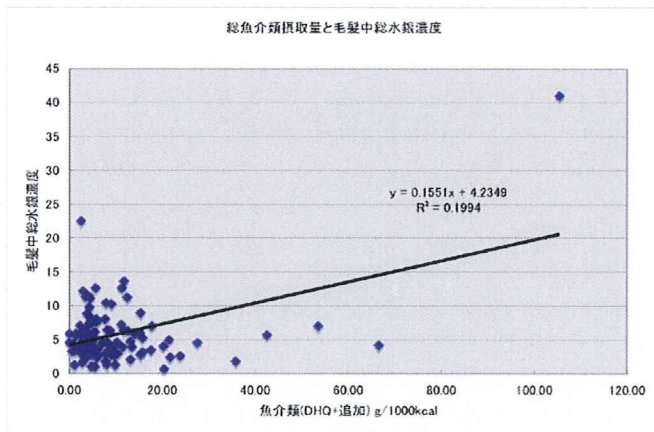
明らかに、勝浦女性の方が毛髪中総水銀濃度は高いことが明らかとなった。また、水銀の高い魚種を頻繁に食べていることが、追加質問票で明らかとなった。





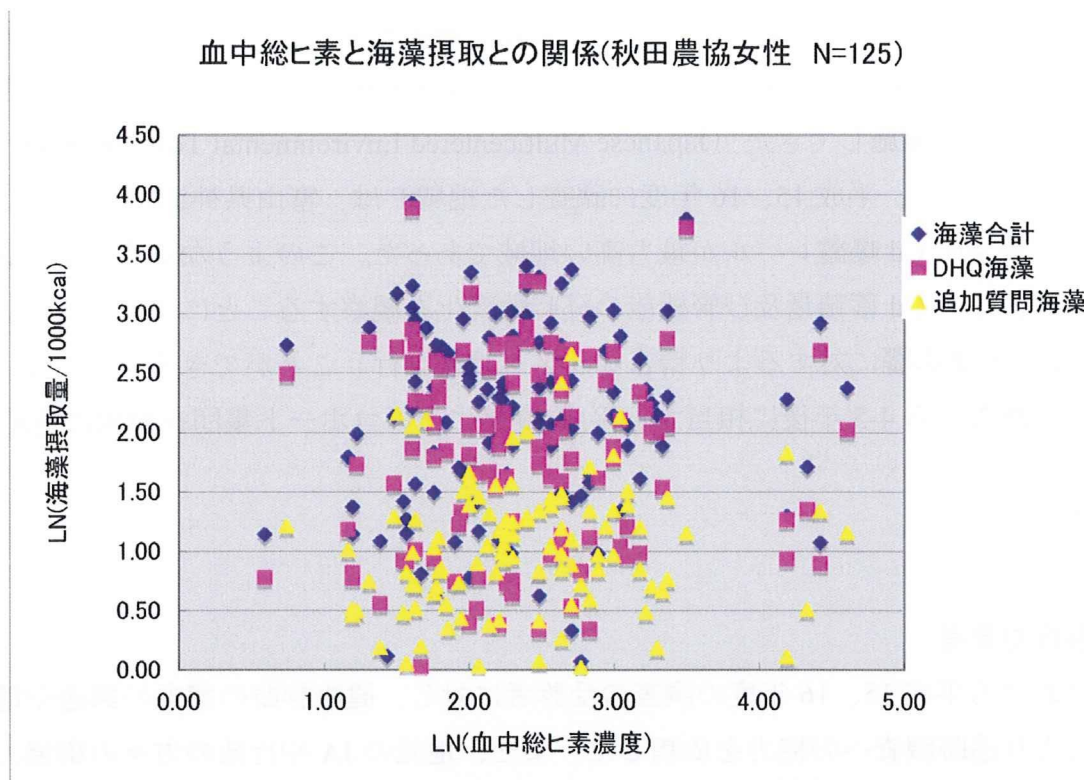
追加質問票を用いた評価では、明らかに秋田農協女性が魚介類摂取と血中水銀濃度との上昇を追加質問票が有効であることが示唆された。

個人の (DHQ 魚介類 + 高水銀魚種) 摂取量と毛髪中水銀濃度の相関も個人レベルではあまりよくない。





また、海藻類および追加質問票の海藻を負荷して考慮して、血中ヒ素濃度と相関関係も低いことが明らかである。



海藻に関しては、生体試料中ヒ素濃度と海藻および魚介類摂取量との関係を明らかにすることは、かなり難しいと考えられる。

# 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（平成 20 年度）

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的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相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イムレス原子吸光光度計 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  $\alpha_1$  ミクログロブリン（ $\alpha 1MG$ ）、尿中  $\beta_2$  ミクログロブリン（ $\beta 2MG$ ）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エンス株式会社（東京）が行ったが、具体的には前二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  $\beta 2MG$  尿症の割合の地域間比較は  $\chi^2$  乗検定によって行った。重回帰モデルは目的変数に尿  $\alpha 1MG$  あるいは尿  $\beta 2MG$  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		6	1		4(米摂取歴と1人重複)	4	1		
関節リウマチ	1									
SLE	1		1							
サルコイドーシス										
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	1		
その他	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					
非日本人										
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  $\alpha$  1MG・ $\beta$  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ため、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
<b>All ages</b>				
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
<b>20-29 yr</b>				
Number	0	15	0	15
AM $\pm$ ASD	-	24.9 $\pm$ 3.0	-	24.9 $\pm$ 3.0
<b>30-39 yr</b>				
Number	1	26	7	34
AM $\pm$ ASD	-	35.4 $\pm$ 3.2	36.3 $\pm$ 1.5	35.5 $\pm$ 2.9
<b>40-49 yr</b>				
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
<b>50-59 yr</b>				
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
<b>60-69 yr</b>				
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
<b>70-79 yr</b>				
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
<b>80- yr</b>				
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  $\alpha$  1MG・ $\beta$  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  $\alpha$  1MG・ $\beta$  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  $\alpha$  1MG・ $\beta$  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  $\beta$  2MG 尿症の占める割合の地域間比較も行った (表 4)。尿中  $\beta$  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  $\beta$  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  $\beta$  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  $\alpha$  1MG・ $\beta$  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  $\beta$  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 $\alpha$ 1MG・ $\beta$ 2MGのレベル

	Area G&H	Area E	Area F
<b>Peripheral blood Cd (<math>\mu</math>g/L)</b>			
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)*#†
<b>Urinary Cd (<math>\mu</math>g/g cr.)</b>			
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)*#†
<b><math>\alpha</math>1MG (mg/g cr.)</b>			
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)†
<b><math>\beta</math>2MG (<math>\mu</math>g/g cr.)</b>			
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)