

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	β	SE	p value	SCC	PCC	R'
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	
	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	
	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	
	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	
		log Urinary creatinine	0.233	0.099	< 0.001	0.328	0.182		

β : standard partial regression coefficient; SCC: simple (Pearson) correlation coefficient; PCC: partial correlation coefficient.
R': 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出始めるか、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。

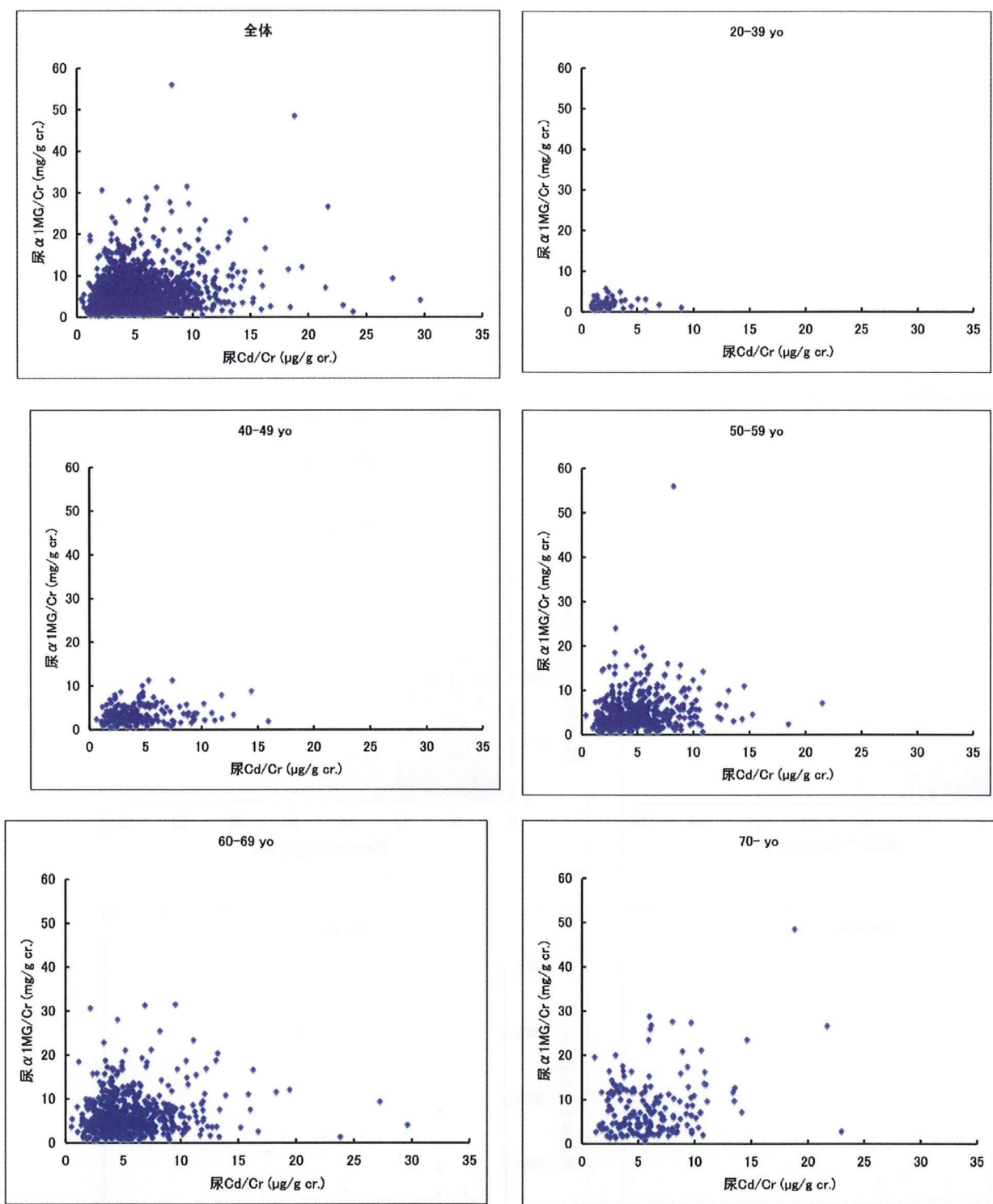


図1.尿中Cdと尿中α1MGとの関係

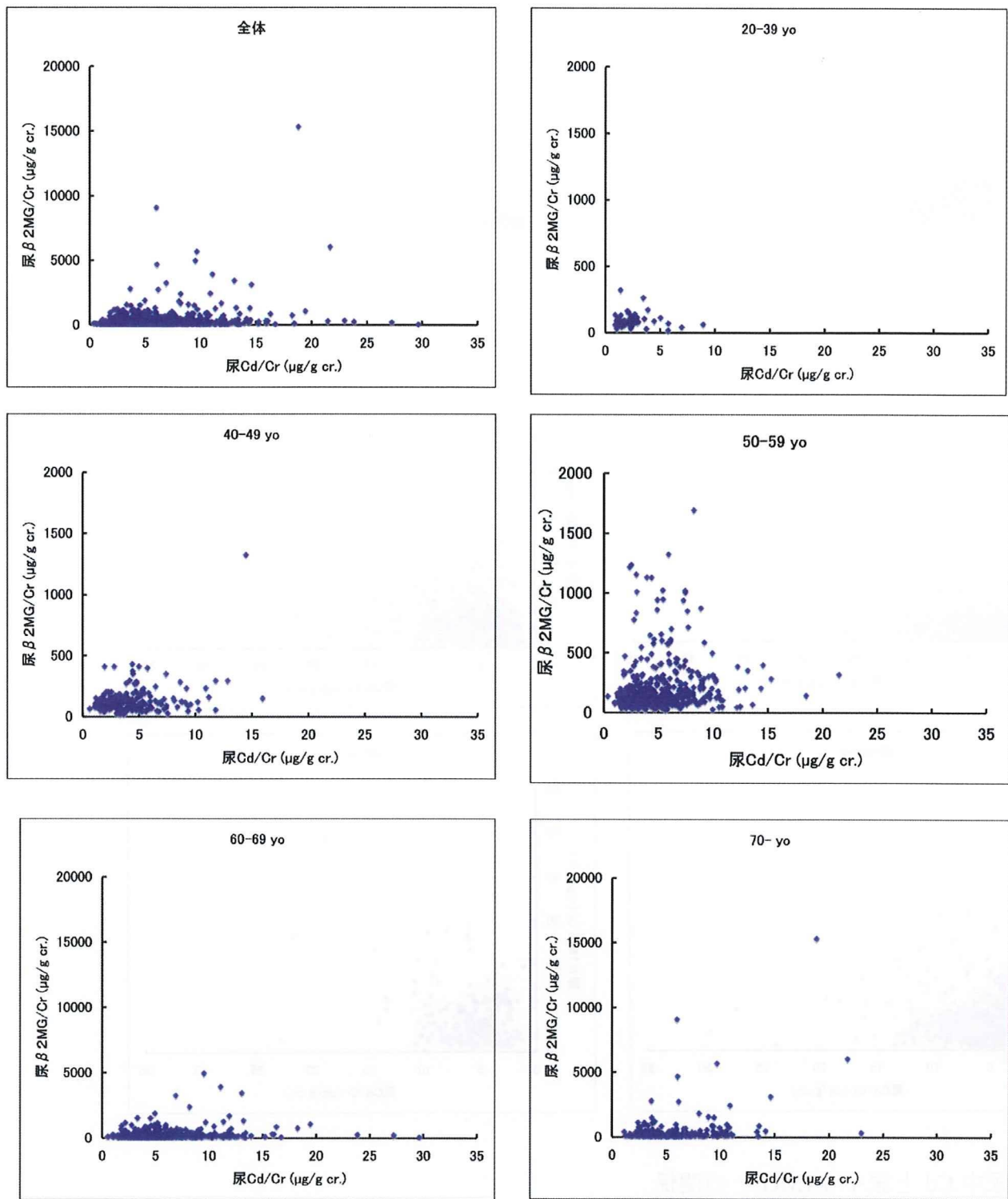


図2. 尿中 Cd と尿中 β 2MG との関係

尿6.三地域の統合データにおける血中・尿中Cdと尿中 α 1MG・ β 1MG

	Urinary Cd ($\mu\text{g/g cr.}$)			Total
	< 5	5 \leq , < 10	10 \leq	
Number				
All ages	821	545	99	1465
20-49 yo	182	51	9	242
50-59 yo	257	184	22	463
60-69 yo	308	228	50	586
70- yo	74	82	18	174
Age (AM \pm ASD)				
All ages	57.1 \pm 10.6	60.8 \pm 8.4*	62.7 \pm 7.5*	58.9 \pm 9.8 (range 20 - 86)
20-49 yo	42.0 \pm 6.9	45.6 \pm 3.8*	47.9 \pm 1.8*	43.0 \pm 6.5
50-59 yo	54.6 \pm 2.9†	54.8 \pm 2.7†	56.0 \pm 2.3†	54.8 \pm 2.8†
60-69 yo	64.5 \pm 2.8†	64.5 \pm 2.8 †	64.5 \pm 2.5†	64.5 \pm 2.7†
70- yo	72.8 \pm 2.4†	73.2 \pm 3.3†	73.1 \pm 2.3†	73.0 \pm 2.8†
Blood Cd ($\mu\text{g/L}$)				
All ages	2.66 (1.6)	4.03 (1.5)*	6.03 (1.7)*	3.28 (1.7) (range 0.51 - 31.2)
20-49 yo	2.47 (1.6)	4.62 (1.6)*	5.13 (1.7)*	2.90 (1.7)
50-59 yo	2.53 (1.6)	3.51 (1.6)*†	5.60 (1.7)*	3.00 (1.7)
60-69 yo	2.79 (1.6)	4.15 (1.5)*	5.78 (1.7)*	3.47 (1.6)†
70- yo	3.02 (1.6)†	4.66 (1.4)*	8.01 (1.7)*	4.10 (1.7)†
Urinary Cd ($\mu\text{g/g cr.}$)				
All ages	3.01 (1.5)	6.69 (1.2)*	12.58 (1.3)*	4.46 (1.8) (range 0.35 - 29.66)
20-49 yo	2.56 (1.5)	6.54 (1.2)*	12.02 (1.2)*	3.31 (1.8)
50-59 yo	2.99 (1.5)†	6.57 (1.2)*	12.33 (1.2)*	4.37 (1.7)†
60-69 yo	3.29 (1.4)†	6.74 (1.2)*	12.70 (1.3)*	4.88 (1.7)†
70- yo	3.15 (1.4)†	6.90 (1.2)*	12.82 (1.3)*	5.27 (1.7)†
Urinary α 1MG (mg/g cr.)				
All ages	4.10 (2.1)	4.87 (2.0)*	6.17 (2.2)*	4.50 (2.1) (range ND - 56.04)
20-49 yo	2.58 (1.8)	2.85 (1.9)	3.73 (1.8)	2.67 (1.9)
50-59 yo	3.95 (2.0)†	4.82 (2.0)*†	4.85 (2.0)	4.32 (2.0)†
60-69 yo	5.02 (2.0)†	5.13 (2.0)†	6.27 (2.1)	5.16 (2.0)†
70- yo	6.28 (2.0)†	6.03 (2.2)*†	10.19 (2.2)*†	6.48 (2.1)†
Urinary β 2MG ($\mu\text{g/g cr.}$)				
All ages	137.2 (2.2)	170.3 (2.4)*	258.6 (3.1)*	155.2 (2.3) (range ND - 15331.8)
20-49 yo	102.9 (1.7)	100.4 (1.9)	185.4 (2.6)	104.6 (1.8)
50-59 yo	135.2 (2.1)†	168.5 (2.2)†	156.8 (2.1)	148.6 (2.1)†
60-69 yo	149.8 (2.2)†	175.9 (2.2)†	251.0 (2.9)*	166.7 (2.3)†
70- yo	203.0 (2.8)†	221.4 (3.3)†	612.2 (4.0)*†	237.0 (3.3)†

Data are presented by geometric mean (geometric standard deviation) except for age.

*: P < 0.05 (compared to the value in the group of urinary Cd < 5 $\mu\text{g/g cr.}$)

†: P < 0.05 (compared to the value in 20-49 yo group)

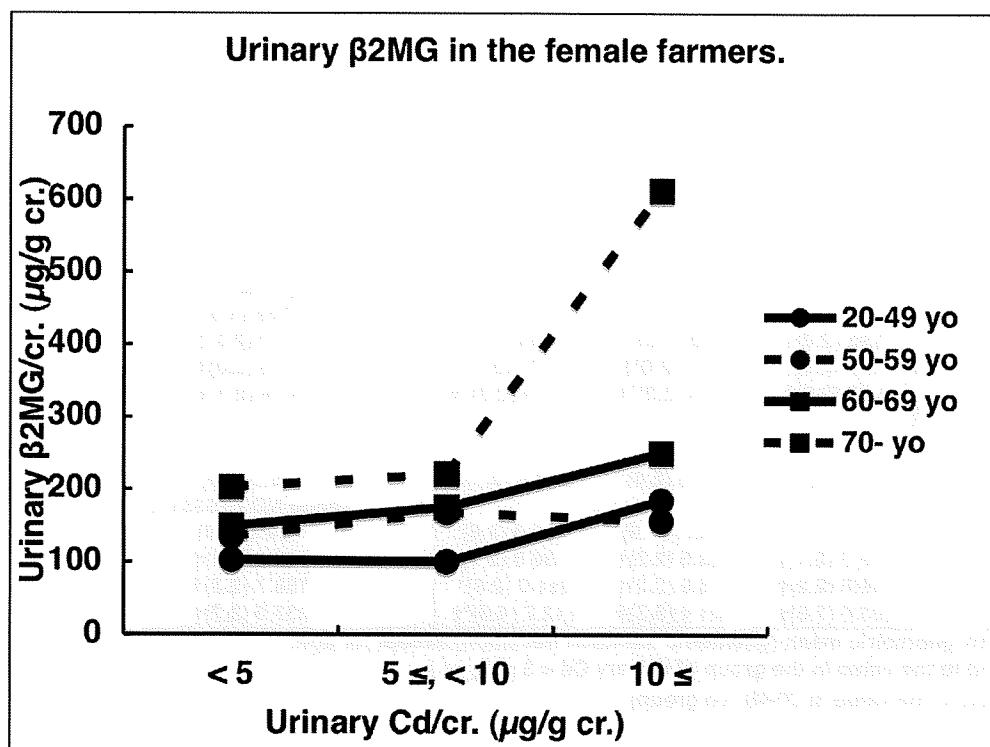
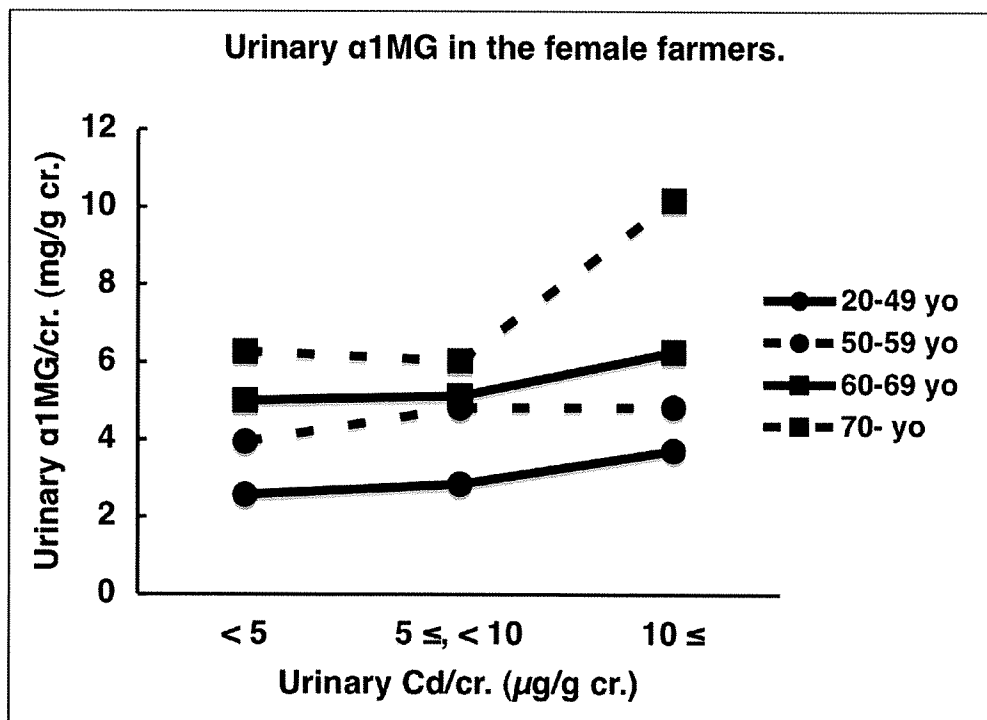


図3.年齢階層別に見た尿中 Cd と尿中 α 1MG・ β 2MG との関係

3. コホートの解析

Area Fにおけるコホートについて、ベースラインの年齢で階層化し（表7）、4-5年間の体内Cd蓄積量と腎機能の変化を各年齢階層において観察した（表8）。さらに、Area Eにおけるコホートとその変化を比較した。

血中Cdは、Area Eでは有意ではないものの20-40歳代で上昇傾向、50歳代以上で減少傾向であったのに対し、Area Fでは30-50歳代で上昇傾向、60歳代以上で減少傾向であった。つまり、両地域とも血中Cdは若い世代では上昇し、高齢の世代では減少する、という傾向が観察された。これらの結果より、血中Cdは体内Cd蓄積量に加えて最近の曝露量を反映することから、ベースラインの時点で較べて4-5年後の時点でのCdの摂取量が減少したために（おそらくは米のCd濃度が低下したために）、高度にCdが蓄積していた高齢の世代では曝露量の減少分だけ血中Cdは低下したという可能性が考えられる。実際に、初回の調査より地元のJAによる農家に対する稲作の際の水管理の指導を強化したとのことである。一方、若い世代で血中Cdが増加傾向にあった理由は不明であるが、閉経前であるためエストロゲンがCdの消化管からの吸収に何らかの影響を与えている可能性などが推測される。

尿中Cdは、Area Eでは20-30歳代で減少傾向、40歳代以上で有意な増加を示したのに対し、Area Fでは30歳代で減少傾向、40歳代で有意な増加が見られたのはArea Eと同じであったが、50歳代以上になるとほぼ有意な減少傾向を示した。Cdの生物学的半減期は極めて長い（10-30年）ために、一般にCdの体内（あるいは腎臓中）蓄積量はCdの継続的な経口摂取により加齢とともに次第に上昇することが分かっており、従ってそれを反映する尿中Cdも加齢とともに上昇する。Area Eで、血中Cdが減少していたにも拘らず尿中Cdは増加していたのもそのためであると考えられる。しかし、Area Fで尿中Cdが減少していたのは、後述するようにむしろ腎機能障害に関連していると思われる。

次いで尿中 α 1MG・ β 2MGの4-5年間の変化を見ると、Area Eでは有意ではないが若干の上昇傾向にあったが、Area Fでは50歳代以上で有意な上昇を示し、特に70歳代では著明な増加を認めた。特に70歳代で尿中 α 1MG・ β 2MGは急激な上昇を示した。Cdによる腎臓障害が進行するとかえって尿中へ排泄されるCdの量が減少することが分かっているため、Area Fの50歳代以上で尿中Cdが減少したのは腎機能障害の進行を反映している可能性が考えられる。

つまり、コホートにおいても高度にCdが体内に蓄積すると70歳以上になってから腎機能障害が急激に進行することが確認できた。

4. カドミウム腎症（尿中 β 2MG 10,000 μ g/g cr.以上）の個別追跡

ベースラインの時点で極めて尿中 β 2MGが高く、カドミウム腎症（Cd曝露を原因として惹起された多発性近位尿細管障害）と考えられたArea Fのひとりの受診者の5年間の

追跡の結果を表9に示す。ベースラインでは72歳であったが、血中・尿中Cdはともに非常に高く、尿中 β 2MGは10,000 $\mu\text{g/g cr.}$ を超えており、この時点で既にカドミウム腎症であったと考えられる。5年後には尿中 α 1MG・ β 2MGはともに約2倍の高さまで上昇しており、腎機能障害がさらに進行していることが示唆された。さらに、血清クレアチニンのレベルが高く、尿蛋白も陽性であるので、腎糸球体機能も低下しているようである。つまりこの症例は、70歳以上でCd曝露による腎機能障害、すなわちカドミウム腎症の閾値が存在し、それを越すと急速に、非可逆性に腎機能障害が進行することを示唆するものと考えられる。

表7.コホートにおける年齢分布

	Area E		Area F	
	2001-2002	2006	2003-2004	2008
All subjects				
Number	483		295	
Age	57.3 ± 10.1	62.1 ± 10.0	57.1 ± 8.3	61.7 ± 8.4
Maximun age	78	83	76	81
Minimun age	22	27	34	40
20-29 y.o.				
Number	8		0	
Age	26.0 ± 3.1	30.9 ± 2.9	-	-
30-39 y.o.				
Number	16		6	
Age	34.6 ± 3.0	39.4 ± 3.0	36.3 ± 1.6	41.2 ± 1.5
40-49 y.o.				
Number	69		51	
Age	45. ± 2.7	50.3 ± 2.7	46.1 ± 2.6	50.7 ± 2.7
50-59 y.o.				
Number	167		116	
Age	54.4 ± 2.9	59.3 ± 3.0	54.7 ± 2.7	59.1 ± 2.8
60-69 y.o.				
Number	187		104	
Age	64.6 ± 2.8	69.4 ± 2.9	63.8 ± 2.7	68.5 ± 3.0
70-79 y.o.				
Number	36		18	
Age	72.4 ± 2.3	76.9 ± 2.4	72.1 ± 2.1	77.2 ± 2.5

Age data are presented as arithmetic mean ± arithmetic standard deviation.

表8コホートにおける血中・尿中Cdと尿中 α 1MG・ β 2MGの変化

Age classes	Area E		Area F	
	2001-2002	2006	2003-2004	2008
Peripheral blood Cd ($\mu\text{g/L}$)				
All ages	3.61 (1.63)	3.75 (1.56)*	3.50 (1.82)	3.48 (1.60)
Min - Max	0.55 - 13.07	0.86 - 19.00	0.74 - 31.20	1.00 - 12.00
20-29 y.o.	1.74 (1.53)	1.92 (1.40)	-	-
30-39 y.o.	1.95 (1.70)	2.31 (1.42)	2.98 (1.62)	3.45 (1.78)*
40-49 y.o.	3.60 (1.68)	3.73 (1.53)	2.75 (1.77)	2.87 (1.61)
50-59 y.o.	3.38 (1.59)	3.66 (1.54)*	3.05 (1.78)	3.10 (1.50)
60-69 y.o.	4.02 (1.51)	4.02 (1.49)	4.16 (1.67)	4.07 (1.54)
70-79 y.o.	4.39 (1.62)	4.20 (1.76)	6.51 (1.92)	5.47 (1.69)
Urinary Cd ($\mu\text{g/g cr.}$)				
All ages	4.14 (1.74)	5.05 (1.59)*	5.94 (1.77)	5.51 (1.61)*
Min - Max	ND - 27.26	0.88 - 17.34	0.61 - 29.66	1.03 - 21.52
20-29 y.o.	1.81 (1.47)	1.64 (1.67)	-	-
30-39 y.o.	2.27 (1.48)	1.97 (1.56)	3.82 (1.90)	3.72 (2.03)
40-49 y.o.	3.68 (1.77)	4.48 (1.61)*	3.80 (1.85)	4.33 (1.65)*
50-59 y.o.	4.06 (1.69)	5.07 (1.48)*	5.63 (1.64)	5.13 (1.54)*
60-69 y.o.	4.76 (1.67)	5.85 (1.40)*	7.66 (1.55)	6.55 (1.51)*
70-79 y.o.	4.37 (1.70)	5.63 (1.61)*	8.02 (1.89)	7.63 (1.61)
Urinary α1MG (mg/g cr.)				
All ages	4.77 (2.04)	4.91 (2.06)	4.34 (2.09)	5.08 (2.21)*
Min - Max	ND - 31.29	ND - 46.69	ND - 48.56	ND - 90.69
20-29 y.o.	1.92 (1.58)	1.80 (1.35)	-	-
30-39 y.o.	2.71 (1.54)	3.12 (1.53)	1.36 (2.00)	1.92 (2.03)
40-49 y.o.	3.00 (1.83)	3.41 (1.83)	3.18 (1.88)	3.29 (1.89)
50-59 y.o.	4.69 (2.01)	4.82 (1.97)	3.96 (1.91)	4.61 (1.95)*
60-69 y.o.	5.90 (1.89)	5.69 (2.04)	5.24 (2.00)	6.19 (2.08)*
70-79 y.o.	6.53 (2.18)	7.79 (2.18)	9.40 (2.27)	14.21 (2.68)*
Urinary β2MG ($\mu\text{g/g cr.}$)				
All ages	161.2 (2.25)	166.2 (2.43)	168.9 (2.42)	201.1 (2.68)*
Min - Max	ND - 3262.6	ND - 21223.4	ND - 15331.8	ND - 33438.9
20-29 y.o.	97.2 (1.35)	87.4 (1.21)	-	-
30-39 y.o.	98.3 (1.85)	104.9 (2.22)	86.5 (1.25)	74.7 (1.75)
40-49 y.o.	110.3 (1.97)	111.1 (2.08)	116.3 (1.91)	126.8 (1.92)
50-59 y.o.	161.9 (2.19)	165.3 (2.11)	151.8 (2.10)	173.9 (2.12)*
60-69 y.o.	183.8 (2.21)	185.1 (2.44)	196.3 (2.35)	236.2 (2.44)*
70-79 y.o.	230.8 (2.86)	298.3 (3.69)	505.2 (4.15)	1037.2 (5.12)*

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

ND: not detected.

*: $P < 0.05$ (compared to the value in the baseline)

表9.Area Fのコホートにおけるカドミウム腎症と考えられる1症例

項目	基準値	平成15年11月	平成21年6月
Age		75	81
身長(cm)		132.5	132.3
体重(kg)		41.6	35.4
BMI		23.7	20.2
赤血球数($10^4/mm^3$)	380~500	411	401
ヘモグロビン(g/dL)	11.5~15.0	11.2	13.0
ヘマトクリット(%)	34.8~45.0	37.5	41.4
血小板数($10^4/mm^3$)	14.0~34.0	16.2	13.7
白血球数(/ mm^3)	3300~9000	3700	2900
MCV(μm^3)	85~102	91	103
MCH(pg)	28.0~34.0	27.3	32.4
MCHC(%)	30.2~35.1	29.9	31.4
血清鉄($\mu g/dL$)	40~180	67	133
フェリチン(ng/mL)	4.0~64.2	27	213
GOT(IU/L)	40以下	34	38
GPT(IU/L)	5~45	19	24
γ -GTP(IU/L)	30以下	25	37
HbA _{1c} (%)	4.3~5.8	4.3	5.5
空腹時血糖値(mg/dL)	70~109	96	89
血液Cd($\mu g/L$)		31.2	未測定
尿Cd/Cr($\mu g/g$ cr.)		18.81	未測定
米Cd(ppm)		0.339	未測定
尿 α 1MG/Cr(mg/g cr.)		48.56	90.69
尿 β 2MG/Cr($\mu g/g$ cr.)		15331.8	33438.9
血清クレアチニン(mg/dL)		1.09	2.04
尿pH		6.0	6.5
尿比重		1.015	1.010
尿潜血		+-	+
尿蛋白		3+	2+
尿糖		-	+-
骨密度(g/cm^2)		0.228	0.225
若年齢比較(%)	≥ 80.0	47.4	47.0
同年齢比較(%)		82.1	90.0
骨型AI-P(U/L)	9.6~35.4	42.1	30.1
オステオカルシン(ng/mL)	3.1~12.7	9.9	23.5
尿NTX($nmol/mmol$ cr.)	~55	96.2	74.8
尿D-Pyr($nmol/mmol$ cr.)	2.8~7.6	7.5	3.9
血清カルシウム(mg/dL)	8.4~10.4	8.9	9.4
血清リン(mg/dL)	2.5~4.5	4.2	4.3

考察

1. 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 β 2MG 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-反応関係であるの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。

2. 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 $\mu\text{g/g cr.}$ 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。

3.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。

①水田の水管理の徹底

今回の追跡調査の結果からも、稲作の際の水田の水管理は米中 Cd 濃度を低く抑えるのにかなりの効果が期待できると言える。

②米の Cd 濃度スクリーニング

各農家で生産された米は、販米・自家産米も含めて、地元の JA などでも Cd 濃度を調べ、もし基準値を超えるようであれば、その米は決して食用にはしない。

③農家の健康診断

今回の研究結果から考えて、潜在的なカドミウム腎症患者やその発症リスクの高い方は今回の調査対象地域には数倍存在すると推測される。従って、これらの地域においてもっと地域住民一般を対象とした「Cd の健康診断」を実施し、それに併せて Cd の健康影響についての啓蒙活動を行う必要がある。

さらに、米中 Cd の基準値が正式に 0.4 ppm に決定した後には、基準値以上の Cd 濃度の米の予想外の拡散の危険性（農家の自家消費や非正規ルートへの販売など）も考えておく必要があると思われる。

4.カドミウム腎症患者の対応

一旦カドミウム腎症になると、有効な治療法もなく、腎機能の悪化とそれに伴う骨密度の減少や腎性貧血の発症などが加齢とともに進展する。従って、今回の研究で見つかった

カドミウム腎症の患者は今後も経過観察をする必要がある。また、万が一、将来「イタイイタイ病」にまで進展した場合の医療上のケアや社会的な対応も考えておく必要があると思われる。

目的

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は合計で 55 名であった（表 1）。

表 1. 地域 E における尿中 Cd が $10 \mu\text{g/g cr.}$ 以上であった受診者数

平成 13 年、14 年度	平成 18 年度	人数
尿 Cd $10 \mu\text{g/g cr.}$ 以上	尿 Cd $10 \mu\text{g/g cr.}$ 未満	13 人
尿 Cd $10 \mu\text{g/g cr.}$ 未満	尿 Cd $10 \mu\text{g/g cr.}$ 以上	15 人
尿 Cd $10 \mu\text{g/g cr.}$ 以上	尿 Cd $10 \mu\text{g/g cr.}$ 以上	11 人
尿 Cd $10 \mu\text{g/g cr.}$ 以上	受診無し	11 人
受診無し	尿 Cd $10 \mu\text{g/g cr.}$ 以上	5 人
尿 Cd $10 \mu\text{g/g cr.}$ 以上の受診者数の合計		55 人

これらの方々の中には明らかなカドミウム腎症は見られなかったが、今後の腎機能の経過観察は行う必要があると考えられた。また、このような結果を単に受診者に対して受診結果報告書として送付するだけでなく、身体的・心理的なケアを提供する必要性もあると思われた。

従って、このような受診者に対して個人面談を実施し、健康相談や今後の生活面や健康上の注意点などについて説明を行った。

方法

上記の 55 人の受診者のうち、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、希望者に対して平成 20 年 5 月の 3 日間にわたって、地域 E における JA の施設におい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（資料）。尿を採取し、尿中 Cd、 $\alpha 1\text{MG}$ 、 $\beta 2\text{MG}$ （補正の為にクレアチニンも）の測定を行った。その結果、尿中 $\beta 2\text{MG}$ が $1,000 \mu\text{g/g cr.}$ であった 2 人の方には、平成 20 年 11 月に再度健康診断を実施した。

結果と考察

44名のうち、最終的に24名の方が面談を受けたが、その結果を表2に示す。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β2MGが70歳を過ぎた時から急激に上昇し、面談時の値が10,000 μg/g cr.以上を示した受診者がひとりいた(表3)。これは尿中Cdが10 μg/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。

表2.個人面談を受けた受診者の尿中Cd、 α 1MG、 β 2MGの測定値の推移

番号	年齢		尿 α 1MG(mg/g cr.)		尿 β 2MG(μ g/g cr.)		尿Cd(μ g/g cr.)	
	平成13・14年	平成18年	平成13・14年	平成18年	平成13・14年	平成18年	平成13・14年	平成18年
1	58	63	4.91	14.57	132.8	190.5	4.06	10.09
2	59	64	2.66	3.42	155.2	100.6	6.08	10.44
3	50	55	1.64	3.43	127.3	309.9	6.84	11.21
4	49	54	8.9	5.81	1326.3	460.1	14.44	13.61
5	57	62	3.34	3.54	86.6	123.3	6.65	12.13
6	53	58	8.91	20.75	358.9	269	7.75	10.76
7	51	56	12	17.3	653.3	837.9	8.6	11.84
8	58	63	18.58	21.19	836.1	417.3	2.95	12.32
9	46	51	2.15	4.35	75.3	72.5	7.38	11.81
10	60	65	5.9	3.66	376.4	219.5	9.16	10.17
11	53	58	3.23	4.8	92.1	97	5.32	10.21
12	53	58	14.33	7.19	104.5	119.8	10.84	7.87
13	57	62	7.83	10.29	263.3	313.6	10.21	12.06
14	47	52	1.95	2.26	151.5	60.9	15.93	8.18
15	63	67	2.9	1.89	63.4	114.8	10.25	10.13
16	66	70	9.41	21.06	1705.4	4220.4	11.88	13.04
17	47	51	1.7	1.82	132.6	106.2	8.11	10.06
18	55	59	3.07	1.71	67	50	13.54	10.43
19	58	62	10.5	11.07	147.1	198.7	10.5	8.05
20	49	53	6.01	7.04	123.7	136.9	10.18	7.43
21		75		9.7		196.4		11.09
22		75		7.11		131		10.48
23		72		5.99		465		10.1
24		53		4.09		46.2		12.15

番号	年齢	尿 α 1MG	尿 β 2MG	尿Cd	年齢	尿 α 1MG	尿 β 2MG	尿Cd
	平成20年5月				平成20年11月			
1	65	6.42	177.2	5.52				
2	66	1.3	127.2	4.19				
3	56	4.34	233.5	10.23				
4	56	4.66	289.3	11.92				
5	64	5.28	263.9	9.05				
6	59	9.4	657.9	12.22				
7	58	13.79	1241.4	10.66	59	5.72	414.9	8.70
8	64	9.75	271.2	7.63				
9	53	2.69	99.1	4.25				
10	66	3.34	195.6	13.12				
11	60	10.78	838.3	5.63				
12	60	11.93	334	6.2				
13	64	3.09	154.7	9.06				
14	53	1.66	129.1	3.69				
15	69	2.31	133.7	6.94				
16	72	53.01	23716.9	12.28	73	48.21	18019.4	9.29
17	52	1.52	141.5	7.75				
18	61	1.98	125.9	9.17				
19	64	6.41	169.9	8.08				
20	54	6.23	246.1	6.52				
21	77	6.43	214.2	13.16				
22	77	1.45	64.4	6.73				
23	74	3.61	211.3	8.62				
24	54	3.81	457.1	4.69				

表3.Area Eのコホートにおけるカドミウム腎症と考えられる1症例(16番)

項目	基準値	平成14年11月	平成18年11月	平成20年5月	平成20年11月
Age		66	70	71	72
身長(cm)		148	147.5		
体重(kg)		44.3	44.4		
BMI		20.2	20.4		
赤血球数(10 ⁴ /mm ³)	380~500	409	416		389
ヘモグロビン(g/dL)	11.5~15.0	12.2	12.2		11.4
ヘマトクリット(%)	34.8~45.0	37.8	38.2		37.9
血小板数(10 ⁴ /mm ³)	14.0~34.0	15.3	18.2		15.2
白血球数(/mm ³)	3300~9000	6700	5700		6700
MCV(μm ³)	85~102	92	92		97
MCH(pg)	28.0~34.0	29.8	29.3		29.3
MCHC(%)	30.2~35.1	32.3	31.9		30.1
血清鉄(μg/dL)	40~180	113	139		65
フェリチン(ng/mL)	4.0~64.2	109	119		89.7
エリスロポエチン(mIU/mL)					14.9
GOT(IU/L)	40以下	22	18		24
GPT(IU/L)	5~45	19	9		24
γ-GTP(IU/L)	30以下	17	14		23
HbA _{1c} (%)	4.3~5.8	4.6	4.8		4.9
空腹時血糖値(mg/dL)	70~109	95	94		93
血液Cd(μg/L)		12.9	8.6		14.4
尿Cd/Cr(μg/g cr.)		11.88	13.04	12.28	9.29
米Cd(ppm)		0.45	0.07		
尿α1MG/Cr(mg/g cr.)		9.41	21.06	53.01	48.21
尿β2MG/Cr(μg/g cr.)		1705.4	4220.4	23716.9	18019.4
血清クレアチニン(mg/dL)					0.93
尿pH		6.0	6.0	6.5	6.0
尿比重		1.010	1.015	1.010	1.015
尿潜血		-	+-	-	-
尿蛋白		-	+	+	+
尿糖		-	-	+	-
骨密度(g/cm ²)		0.233	0.207		0.202
若年齢比較(%)	≥ 80.0	49.0	43.0		42.0
同年齢比較(%)		69.0	66.5		68.0
骨型Al-P(U/L)	9.6~35.4	32.3	23.7		30.9
オステオカルシン(ng/mL)	3.1~12.7	8.9	8.9		10.5
尿NTX(nmol/mmol cr.)	~ 55	49.5	80.9		104
尿D-Pyr(nmol/mmol cr.)	2.8~7.6	5.0	6.6		5.9
血清カルシウム(mg/dL)	8.4~10.4	9.4	9.4		9.5
血清リン(mg/dL)	2.5~4.5	2.6	2.8		3.1
副甲状腺ホルモン(pg/mL)	10~65				32
活性型ビタミンD(pg/mL)	20~60				40
不活性型ビタミンD(ng/mL)	9.0~33.9				21.4

自治医科大学

地域医療学センター

環境医学部門

～はじめに～

カドミウムは土壌中、鉱物中に広くに分布している重金属です。しかし、火山の噴火などの自然現象や鉱山での採掘など的人為的活動によって局地的にカドミウムの汚染が比較的高度になることがあります。

〇〇県〇〇は、そのような地域であると考えられます。従って、この土地で栽培された農作物、特にお米のカドミウム濃度がしばしば高くなり、そのようなお米を食べてこられたために体内のカドミウム蓄積量も高くなってしまった方々が健康診断で何人か見つかりました。

この冊子は、そのような方々のために、カドミウムの健康影響とその予防のための生活上の注意についてまとめたものです。健やかな一生を送るためにお役に立てていただければ幸いです。