

表 2 6. 女性受診者における尿中 α 1 MG・ β 2MG 濃度に対する Cd 曝露と尿中 MT の影響についての重回帰分析 (N=417)

従属変数	独立変数	回帰係数	標準回帰係数	P 値	単相関係数	偏相関係数
log 尿中 α 1 MG $R' = 0.626$ ($p < 0.01$)	年齢	0.010	0.311	0.000	0.331	0.346
	log 血中 Cd	0.059	0.033	0.430	0.189	0.039
	log 尿中 MT	0.219	0.229	0.000	0.517	0.181
	log 尿中クレアチニン	0.503	0.338	0.000	0.505	0.264
log 尿中 α 1 MG $R' = 0.628$ ($p < 0.01$)	年齢	0.010	0.302	0.000	0.331	0.334
	log 尿中 Cd	0.108	0.087	0.201	0.529	0.063
	log 尿中 MT	0.209	0.219	0.000	0.517	0.171
	log 尿中クレアチニン	0.414	0.278	0.000	0.505	0.183
log 尿中 β 2 MG $R' = 0.490$ ($p < 0.01$)	年齢	0.013	0.315	0.000	0.350	0.317
	log 血中 Cd	0.140	0.066	0.163	0.217	0.069
	log 尿中 MT	0.227	0.199	0.004	0.360	0.141
	log 尿中クレアチニン	0.295	0.166	0.015	0.310	0.119
log 尿中 β 2 MG $R' = 0.491$ ($p < 0.01$)	年齢	0.012	0.310	0.000	0.350	0.310
	log 尿中 Cd	0.172	0.116	0.128	0.388	0.075
	log 尿中 MT	0.218	0.191	0.006	0.360	0.134
	log 尿中クレアチニン	0.146	0.082	0.321	0.310	0.049

R' : 自由度修正済み重相関係数

10) 骨密度

平成 21 年度から平成 23 年度までの受診者のデータを用いて、骨密度に対する Cd 曝露の影響について検討した。

(1) 性別・年齢別の骨密度

骨密度を性別・年齢別に分けて比較した（表 2 7）。骨密度は男女ともに加齢に伴って低下する傾向、及び男性より女性の方が低い傾向が見られた。

表 2 7. 性別・年齢別の骨密度の平均値 (g/cm²)

	男性		女性	
	N	平均 ± SD	N	平均 ± SD
全体	430*	0.543 ± 0.100	538*	0.372 ± 0.096
最小～最大		0.265～0.806		0.157～0.675
39-49 歳	40	0.612 ± 0.068	57	0.480 ± 0.061
50-59 歳	131	0.582 ± 0.084*	131	0.439 ± 0.075*
60-69 歳	123	0.557 ± 0.084*	138	0.372 ± 0.071*
70-79 歳	92	0.485 ± 0.088*	145	0.314 ± 0.069*
80 歳以上	44	0.447 ± 0.108*	67	0.274 ± 0.057*

※男性で 1 人、女性で 6 人の骨密度のデータ無し

*: p < 0.05、39 - 49 歳群と比較 (Holm の変法による多重比較)

(2) 骨密度に対する重回帰分析

骨密度に対する Cd 曝露の影響を観察するために、骨密度を従属変数に、年齢、BMI、血中 Cd 濃度あるいは尿中 Cd 濃度（対数変換値）、尿中 α 1 MG 濃度あるいは尿中 β 2MG 濃度（対数変換値）、尿中クレアチニン濃度（対数変換値）を独立変数とする重回帰分析を男女別に行った。共線性を考慮し、血中 Cd 濃度あるいは尿中 Cd 濃度、尿中 α 1 MG 濃度あるいは尿中 β 2MG 濃度を単独で説明変数のひとつとして使用した 4 種類の重回帰モデルを作成した。自由度が大きいために P 値は無意味と考え、便宜上、偏相関係数が 0.2 以上の場合にその独立変数を有意と判定した。

表 28. 男性受診者における骨密度に対する年齢、BMI、Cd 曝露、腎尿細管機能の影響についての重回帰分析 (N=430※)

従属変数	独立変数	回帰係数	標準回帰係数	P 値	単相関係数	偏相関係数
骨密度 R' =0.568 (p < 0.01)	年齢	-0.004	-0.454	<0.001	-0.503	-0.459
	BMI	0.009	0.282	<0.001	0.354	0.320
	log 血中 Cd	-0.009	-0.021	0.627	-0.191	-0.024
	log 尿中 α 1 MG	0.006	0.019	0.687	-0.026	0.020
	log 尿中クレアチニン	-0.005	-0.012	0.809	0.085	-0.012
骨密度 R' =0.569 (p < 0.01)	年齢	-0.004	-0.458	<0.001	-0.503	-0.458
	BMI	0.009	0.285	<0.001	0.354	0.321
	log 血中 Cd	-0.009	-0.021	0.616	-0.191	-0.024
	log 尿中 β 2 MG	0.007	0.031	0.459	-0.114	0.036
	log 尿中クレアチニン	-0.004	-0.009	0.835	0.085	-0.010
骨密度 R' =0.569 (p < 0.01)	年齢	-0.004	-0.478	<0.001	-0.503	-0.458
	BMI	0.009	0.287	<0.001	0.354	0.323
	log 尿中 Cd	0.019	0.060	0.340	-0.111	0.046
	log 尿中 α 1 MG	0.000	0.001	0.989	-0.026	0.001
	log 尿中クレアチニン	-0.018	-0.044	0.468	0.085	-0.035
骨密度 R' =0.569 (p < 0.01)	年齢	-0.004	-0.480	<0.001	-0.503	-0.458
	BMI	0.009	0.290	<0.001	0.354	0.324
	log 尿中 Cd	0.018	0.055	0.370	-0.111	0.044
	log 尿中 β 2 MG	0.005	0.022	0.608	-0.114	0.025
	log 尿中クレアチニン	-0.018	-0.045	0.452	0.085	-0.037

※ 1 人の骨密度のデータ無し

R' : 自由度修正済み重相関係数

表 2 9. 女性受診者における骨密度に対する年齢、BMI、Cd 曝露、腎尿細管機能の影響についての重回帰分析 (N=538※)

従属変数	独立変数	回帰係数	標準回帰係数	P 値	単相関係数	偏相関係数
骨密度 R' =0.706 (p < 0.01)	年齢	-0.006	-0.693	<0.001	-0.705	-0.649
	BMI	0.000	0.042	0.175	0.017	0.059
	log 血中 Cd	-0.030	-0.071	0.034	-0.326	-0.092
	log 尿中 α 1 MG	0.010	0.040	0.285	-0.213	0.046
	log 尿中クレアチニン	-0.001	-0.002	0.955	0.041	-0.002
骨密度 R' =0.706 (p < 0.01)	年齢	-0.006	-0.690	<0.001	-0.705	-0.652
	BMI	0.000	0.042	0.175	0.017	0.059
	log 血中 Cd	-0.030	-0.072	0.033	-0.326	-0.092
	log 尿中 β 2 MG	0.006	0.032	0.355	-0.235	0.040
	log 尿中クレアチニン	0.003	0.008	0.791	0.041	0.011
骨密度 R' =0.708 (p < 0.01)	年齢	-0.005	-0.679	<0.001	-0.705	-0.633
	BMI	0.000	0.041	0.181	0.018	0.058
	log 尿中 Cd	-0.042	-0.142	0.007	-0.218	-0.116
	log 尿中 α 1 MG	0.010	0.041	0.277	-0.213	0.047
	log 尿中クレアチニン	0.039	0.107	0.041	0.041	0.089
骨密度 R' =0.708 (p < 0.01)	年齢	-0.005	-0.676	<0.001	-0.705	-0.635
	BMI	0.000	0.041	0.180	0.018	0.058
	log 尿中 Cd	-0.042	-0.142	0.007	-0.218	-0.116
	log 尿中 β 2 MG	0.006	0.032	0.361	-0.236	0.040
	log 尿中クレアチニン	0.043	0.117	0.021	0.041	0.100

※ 6 人の骨密度のデータ無し

R' : 自由度修正済み重相関係数

男性の場合、年齢と BMI の標準回帰係数は常に比較的大きく、有意であった。しかし、血中・尿中 Cd 濃度及び尿中 α 1 MG・ β 2MG 濃度の標準回帰係数は常に小さく、有意でもなかった。一方、女性の場合、年齢の標準回帰係数は常に比較的大きく、有意であったが、BMI、血中・尿中 Cd 濃度及び尿中 α 1 MG・ β 2MG 濃度の標準回帰係数は常に小さく、有意でもなかった。

以上の結果より、当該地域における Cd 曝露や腎尿細管機能のレベルでは、骨密度はほとんど影響を受けないものと考えられた。

4. 結語

過去に鉱山の影響を受けた当該地域において、平成 21 年度、22 年度に引き続き、平成 23 年度も同様にカドミウムの健康診断を実施した。それにより、鉱山の影響のレベルの異なる 4 つの水系に属する部落群からの結果が得られ、水系間の比較を行うことができた。その結果、鉱山近くに位置する水系の方が、そうでない水系よりも農家における Cd の曝露レベル及びその腎尿細管機能に対する影響も高いことが判明した。

一方で、当該地域では近年の稲作の際の湛水管理の徹底、及び地元 JA による米中 Cd 濃度の ICP 発光分光分析装置を用いた測定による自主管理などにより、基準値以上の Cd 濃度の米がほとんど生産されなくなって来ている。従って、当該地域の農家の近年の経口 Cd 曝露量も低減していると考えられる。しかしながら、過去に比較的高いレベルの Cd 曝露を受けたために高度の体内 Cd 蓄積量を示す農家は依然として少なからず存在しており、そのような農家から将来カドミウム腎症やイタイイタイ病が発生することが危惧される。従って、今後も当該地域においては、一定期間毎にこのような形式の健康診断を実施する必要があると考えられる。それに加え、秋田県内には農用地の土壌の汚染防止等に関する法律に基づいて「農用地土壌汚染対策地域」として指定された Cd 汚染地域が他にも広範囲に存在しており、そのような地域においても自家産米摂取を続けてきた農家を対象としたカドミウムの健康診断を実施する必要性も非常に高いと思われる。

湛水管理による米中砒素濃度の上昇が危惧されたが、当該地域で生産された米の総砒素濃度は日本の他の地域のものと比較して高くはなかった。従って、少なくとも当該地域ではおそらくそのような心配は必要なく、湛水管理は米中 Cd 濃度を低減するための非常に効果的な手段であると考えられる。若い世代における新たな Cd 曝露を予防するために今後も継続して湛水管理を行う必要がある。また、米中の総砒素に占める無機砒素の割合は平均で 84.3%と比較的高かったが、総砒素濃度が高いと無機砒素の割合は小さくなる傾向が見られた。湛水管理によって米中総砒素濃度が高くなると同様の現象が起きる可能性が考えられるが、今後の更なる検討が必要である。

砒素及び鉛の Cd との複合曝露による腎尿細管機能に対する影響は特に認められなかったが、それは単に当該地域の農家における砒素（特に無機砒素）及び鉛の曝露レベルが高いものではなかったためとも考えられる。

尿中 MT 濃度は Cd 曝露レベルに応じて高くなる傾向が見られたが、それには Cd による MT の産生誘導作用と腎尿細管の再吸収機能低下作用の両方が複合的に働いているものと考えられる。また、MT の産生能には個人差があり、高 MT 産生者では Cd による腎尿細管機能障害が出にくい可能性が示唆された。今後の更なる検討が必要であると思われる。

5. 謝辞

本研究の遂行に際して、あきた北農業協同組合、独立行政法人労働者健康福祉機構
秋田労災病院、大館市立扇田病院、聖霊女子短期大学生活文化科の先生方には多大な
御協力を賜りました。ここに感謝の意を表します。

6. 引用文献

Bernard A. Renal dysfunction induced by cadmium: biomarkers of critical effects. *Biometals*. 2004;17(5):519-523.

Fowler BA, Chou CH SJ, Jones RL, Chen CJ. (2007). Arsenic. In *Handbook on the toxicology of metals* (G. F. Nordberg, B. A. Fowler, M. Nordberg, and L. T. Friberg, Eds.), 3rd ed., pp. 367-406. Academic Press, Burlington.

Horiguchi H, Aoshima K, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Hosoi Y, Katoh T, Kayama F. Latest status of cadmium accumulation and its effects on kidneys, bone, and erythropoiesis in inhabitants of the formerly cadmium-polluted Jinzu River Basin in Toyama, Japan, after restoration of rice paddies. *Int Arch Occup Environ Health*. 2010;83(8):953-970.

堀口兵剛：2012. 日本人のカドミウム曝露の現状 —特に米中カドミウム濃度の基準値及び農家の自家産米摂取による曝露とその近位尿細管機能への影響—、日本衛生学雑誌 (in press)

Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M, Kayama F. Dietary exposure to cadmium at close to the current provisional tolerable weekly intake does not affect renal function among female Japanese farmers. *Environ Res*. 2004;95(1):20-31.

Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M, Kayama F. Environmental exposure to cadmium at a level insufficient to induce renal tubular dysfunction does not affect bone density among female Japanese farmers. *Environ Res*. 2005;97(1):83-92.

Kägi JH. Overview of metallothionein. *Methods Enzymol*. 1991;205:613-626.

Kimura S, Yamauchi H, Hibino Y, Iwamoto M, Sera K, Ogino K. Evaluation of urinary 8-hydroxydeoxyguanine in healthy Japanese people. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98(5):496-502.

Kita K, Miura N, Yoshida M, Yamazaki K, Ohkubo T, Imai Y, Naganuma A. Potential effect on cellular response to cadmium of a single-nucleotide A → G polymorphism in the promoter of the human gene for metallothionein IIA. *Hum Genet*.

2006;120(4):553-560.

Kobayashi S, Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Hirota N, Notsu A, Fukui M, Date C. Comparison of relative validity of food group intakes estimated by comprehensive and brief-type self-administered diet history questionnaires against 16 d dietary records in Japanese adults. *Public Health Nutr.* 2011; 14(7):1200-1211.

Liu J, Liu Y, Habeebu SM, Waalkes MP, Klaassen CD. Chronic combined exposure to cadmium and arsenic exacerbates nephrotoxicity, particularly in metallothionein-I/II null mice. *Toxicology.* 2000;147(3):157-166.

Meharg AA, Williams PN, Adomako E, Lawgali YY, Deacon C, Villada A, Cambell RC, Sun G, Zhu YG, Feldmann J, Raab A, Zhao FJ, Islam R, Hossain S, Yanai J. Geographical variation in total and inorganic arsenic content of polished (white) rice. *Environ Sci Technol.* 2009;43(5):1612-1617.

Miura N. Individual susceptibility to cadmium toxicity and metallothionein gene polymorphisms: with references to current status of occupational cadmium exposure. *Ind Health.* 2009;47(5):487-494.

Nakamura Y, Narukawa T, Yoshinaga J. Cancer risk to Japanese population from the consumption of inorganic arsenic in cooked hijiki. *J Agric Food Chem.* 2008;56(7):2536-2540.

Narukawa T, Inagaki K, Kuroiwa T, Chiba K. The extraction and speciation of arsenic in rice flour by HPLC-ICP-MS. *Talanta.* 2008;77(1):427-432.

Nordberg GF, Jin T, Hong F, Zhang A, Buchet JP, Bernard A. Biomarkers of cadmium and arsenic interactions. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;206(2):191-197.

Nordberg GF, Nogawa K, Nordberg M, Friberg LT. (2007). Cadmium. In *Handbook on the toxicology of metals* (G. F. Nordberg, B. A. Fowler, M. Nordberg, L. T. Friberg, Eds.), 3rd ed., pp. 445-486. Academic Press, Burlington.

農林水産省消費・安全局. (2011) コメ中のカドミウム濃度低減のための実施指針. <http://www.maff.go.jp/j/press/syouan/nouan/pdf/110804-02.pdf>

Satarug S, Haswell-Elkins MR, Moore MR. Safe levels of cadmium intake to prevent

renal toxicity in human subjects. *Br J Nutr.* 2000;84(6):791-802.

Sun GX, Williams PN, Zhu YG, Deacon C, Carey AM, Raab A, Feldmann J, Meharg AA. Survey of arsenic and its speciation in rice products such as breakfast cereals, rice crackers and Japanese rice condiments. *Environ Int.* 2009;35(3):473-475.

Uneyama C, Toda M, Yamamoto M, Morikawa K. Arsenic in various foods: cumulative data. *Food Addit Contam.* 2007;24(5):447-534.

Yamauchi H, Aminaka Y, Yoshida K, Sun G, Pi J, Waalkes MP. Evaluation of DNA damage in patients with arsenic poisoning: urinary 8-hydroxydeoxyguanine. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004;198(3):291-296.

Yoshida M, Ohta H, Yamauchi Y, Seki Y, Sagi M, Yamazaki K, Sumi Y. Age-dependent changes in metallothionein levels in liver and kidney of the Japanese. *Biol Trace Elem Res.* 1998;63(2):167-175.

7. 研究発表

1) 論文発表

- ・堀口兵剛：2012. 日本人のカドミウム曝露の現状 ―特に米中カドミウム濃度の基準値及び農家の自家産米摂取による曝露とその近位尿細管機能への影響―、日本衛生学雑誌 (in press)

2) 学会発表

- ・堀口兵剛、小熊悦子、細井陽子、香山不二雄、大久保公美、村上健太郎、佐々木敏、宮本佳代子、村田勝敬：秋田県の農家における自家産米摂取によるカドミウム経口曝露の実態とそれに対する保健対策。平成23年7月22日、第60回東北公衆衛生学会、福島（東北公衆衛生学会誌第60巻：19、2011）
- ・堀口兵剛：日本の農家における自家産米摂取によるカドミウム曝露とその腎機能への影響及び年齢とメタロチオネインの関与、シンポジウム「生活環境からの重金属曝露による健康影響」。平成23年12月8日（木）～9日（金）メタロチオネインおよびメタルバイオサイエンス研究会 2011、名古屋
- ・堀口兵剛、村田勝敬、小熊悦子、細井陽子、香山不二雄、大久保公美、村上健太郎、佐々木敏、宮本佳代子：自家産米摂取によりカドミウム曝露を受けた日本の農家女性の追跡研究。平成24年3月24日-3月26日（発表日は25日）、第82回日本衛生学会総会、京都（日本衛生学雑誌第67巻第2号：268、2012）
- ・堀口兵剛：日本人のカドミウム曝露の現状 ―特に農家の自家産米摂取による曝露とその健康影響―、シンポジウム「カドミウム研究の現状と今後の展望 ―疫学研究から分子機構まで―」。平成24年3月24日-3月26日（発表日は26日）、第82回日本衛生学会総会、京都（日本衛生学雑誌第67巻第2号：241、2012）

8. 研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況

無し

9. 健康危険情報

本報告書で記述したとおり、当該地域においては将来にわたって Cd 曝露による健康障害が発生する可能性がある。

