

厚生労働科学研究費補助金
食品の安全確保推進研究事業

研究課題：自家産米摂取によってカドミウム曝露を受けた
農家に対する砒素と鉛の複合曝露とその健康影響

(課題番号：H22-食品-一般-014)

平成22年度～平成24年度
総合研究報告書

研究代表者：香山 不二雄

(所属機関 自治医科大学)

平成25年5月

目 次

目次	1
研究組織	2
概要	3
自家産米摂取によってカドミウム曝露を受けた農家に対する砒素と鉛の複合曝露とその健康影響	9
ICP-MS による尿中カドミウム濃度測定におけるモリブデンの干渉とその対策	81
医療機関における腎機能低下を示す通院及び入院患者に対するカドミウム腎症のスクリーニング	94
漁業従事者における海産物摂取による砒素曝露の実態調査	102

研究組織

研究代表者：香山不二雄 自治医科大学医学部環境予防医学講座

研究分担者：堀口兵剛 秋田大学大学院医学系研究科医学専攻環境保健学講座

研究協力者：佐々木敏 東京大学大学院公共健康医学専攻疫学保健学講座

研究協力者：宮本佳代子 千葉県立保健医療大学健康科学部栄養学科

研究協力者：小熊悦子 秋田大学大学院医学系研究科医学専攻環境保健学講座

研究協力者：村田勝敬 秋田大学大学院医学系研究科医学専攻環境保健学講座

研究協力者：伊藤安紀 いであ株式会社環境創造研究所

研究協力者：佐々木亨 独立行政法人労働者健康福祉機構秋田労災病院内科

研究協力者：上小牧憲寛 国際医療福祉大学病院循環器内科

<概 要>

自治医科大学医学部環境予防医学講座

香山不二雄

秋田大学大学院医学系研究科医学専攻環境保健学講座

堀口兵剛

1. 自家産米摂取によってカドミウム曝露を受けた農家に対する砒素と鉛の複合曝露とその健康影響

研究目的

秋田県内の或る農村地域では、比較的高濃度のカドミウムを含む自家産米を摂取してきたためにカドミウムの腎臓への高度の蓄積とそれによる腎機能への影響を認める農家が存在する。しかし近年、米中カドミウム濃度を低減するために稲の出穂期前後に田に水を張る湛水管理という方法が行われるようになってきた。ところが一方で、湛水管理により米中砒素濃度が高くなるという可能性も指摘されている。この研究では高度の経口カドミウム曝露を受けた農家の集団において健康診断を実施し、カドミウムの体内蓄積のレベルとその健康影響について調べるだけでなく、それにおける砒素や鉛等の環境汚染金属類の複合曝露による影響やメタロチオネインの関与などについても明らかにする。

研究方法

平成 21 年度、22 年度に引き続き、平成 23 年度には上記の地域において 6 カ所の部落を選択し、40 歳以上の農家を対象に健康診断を実施した。健康診断では採血、採尿、骨密度測定、食品摂取頻度調査などを行った。金属類の曝露指標として、血液中カドミウム・鉛濃度、尿中カドミウム・総砒素濃度を測定した。腎機能への影響の指標として尿中 α_1 -ミクログロブリン・ β_2 -ミクログロブリン濃度を測定した。さらに、尿中メタロチオネイン濃度の測定も行った。また、農家の自家産米中のカドミウム・総砒素濃度の測定、及び砒素の形態別分析も行った。平成 21 年度から 23 年度までの結果をまとめて解析した。

結果と考察

平成 23 年度では新たに 346 人の受診者が得られたが、平成 21 年度からの 3 年間をまとめると、対象者は 1,382 人、受診者は 975 人となった（受診率 70.5%）。基準値以上のカドミウム濃度の米は見られなかったため、湛水管理の徹底により近年の当該地域の農家の経口カドミウム曝露量は低下しているものと考えられた。米中総砒素濃度も日本の他の地域のものと比較して高くはなかったため、湛水管理による米からの砒素の曝露の増加はほとんどないものと推測された。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%と比較的高いものであったが、総砒素濃度が高いと無機砒素の割合は小さくなる傾

向も見られた。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の間で比較すると、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カドミウム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。また、全受診者を統合して検討すると、血中・尿中カドミウム濃度はともに高齢者で高い値を示しており、特に70歳を超える高齢者の中にはカドミウムによる腎機能障害が疑われる方が数人見つかった。従って、やはり当該地域の農家は高度の経口カドミウム曝露を受けたために体内にカドミウムが高度に蓄積しており、その中でも特に高齢者において腎尿細管機能への影響が現れているものと考えられた。一方、血中鉛濃度と尿中総砒素濃度のレベルは健康影響を引き起こす程の高いものではなく、そのためにこの程度の鉛や砒素の曝露ではカドミウムによる腎尿細管機能障害に対する複合的な影響はほとんどないものと考えられた。また、砒素の摂取源としては米よりも魚介類が重要であった。尿中メタロチオネイン濃度はカドミウム曝露レベルに応じて高くなる傾向が見られたが、これにはカドミウムによるメタロチオネイン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た。また、メタロチオネインの産生能には個人差があり、高メタロチオネイン産生者ではカドミウム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。骨密度に対するカドミウム曝露や腎尿細管機能の影響はほとんど見られなかった。

結論

当該地域は鉱山の影響により土壤中カドミウム濃度が高くなっており、そのために農家は自家産米摂取によりカドミウム曝露を受け、腎臓への影響も現れている。しかし、近年は湛水管理により米中カドミウム濃度も低くなり、従ってカドミウム曝露レベルも低下していると考えられる。湛水管理は、当該地域では米中砒素濃度への影響もないと考えられ、若い世代における新たなカドミウム曝露を予防するために今後も継続して行う必要がある。そして、当該地域に加え、県内には他にもカドミウム汚染地域が広範囲に存在するため、このような地域では引き続きカドミウムの健康診断を実施する必要性は非常に高いと考えられる。

2. ICP-MSによる尿中カドミウム濃度測定におけるモリブデンの干渉とその対策

研究目的

ICP-MSでCd濃度を測定する場合、試料中に共存するモリブデンによって干渉を受ける。これは、カドミウム（原子量111など）に対し、モリブデン（原子量95など）に酸素（原子量16）が結合した酸化物イオンの分子量（ $95+16=111$ ）が重なり合い、いずれも質量数111の信号として観測されるためである。特に、モリブデンは体内での代謝が非常に速く、尿中濃度がかかなり高くなることが推測されるため、尿中カドミウム濃度をICP-MSによって測定する際にはモリブデンの干渉に注意する必要があると考えられる。そこで、ICP-MSによる実際の試料中のカドミウム濃度とモリブデン濃度を測定し、モリブデン干渉の程度

を明らかにした上で、その対策について考察する。

研究方法

土壌中カドミウム濃度が比較的高い秋田県内の農村地域において平成 21-23 年に農家を対象として実施した「カドミウムの健康診断」で得られた米、血液、尿の試料中のカドミウム濃度及びモリブデン濃度を ICP-MS によって測定し、共存するモリブデンによるカドミウム測定値に対する干渉作用を観察した。

結果と考察

カドミウムとモリブデンの検量線用標準液を別々に測定し、それぞれに検量線を作成した。その際、モリブデン標準液によるカドミウムへの干渉信号も同時に計測した。そのうえで試験液のカドミウム及びモリブデンを測定し、検量線により定量した。モリブデン標準液によるカドミウムへの干渉データをもとに、モリブデン 1 ppb あたりのカドミウムへの干渉の程度を算出し、これを「干渉係数」とした。そのうえで次の式により、試験液のカドミウム測定値からモリブデン干渉分を減じてカドミウム補正值とした。

$$\text{カドミウム補正值} = \text{カドミウム測定値} - (\text{モリブデン測定値} \times \text{干渉係数})$$

米中及び血液試料中モリブデン濃度の幾何平均値は低く、モリブデン干渉の程度も非常に小さかったため、試料中モリブデンのカドミウム測定値への影響はほとんど無視できるものと考えられた。ところが、尿試料中モリブデン濃度の幾何平均値は米や血液と比較して非常に高い値を示し、モリブデン干渉の程度もそれぞれ男性で 4.45%、女性で 2.79%であった。従って、尿中カドミウム濃度を ICP-MS で測定する場合は、試料中に共存するモリブデンの干渉は無視できないため、必ず補正する必要があると考えられた。

一方、ICP-MS による測定の際に、衝突/反応ガスとして大流量の水素ガス導入を試みたところ、モリブデン酸化物を劇的に低減できることが新たに判明した。そこで、測定条件を大流量水素導入条件に切り替えて尿中カドミウム濃度測定を実施したところ、モリブデン干渉がほとんどみられず補正も必要なく、かつ従来法でモリブデン補正を実施した場合と同等の測定値を得ることができた。

結論

ICP-MS でカドミウム濃度を測定する場合、試料中に共存するモリブデンによって干渉を受ける。米や血液中のモリブデン濃度は高くないために特に問題はないが、尿中には通常多量のモリブデンが含まれており、カドミウム濃度への干渉は無視できないため、そのための対策が必要である。今回、モリブデンを同時に測定してその干渉係数により補正する方法と水素導入条件で測定する方法の 2 つを検討したが、いずれも共存するモリブデンの干渉の影響を除くことができる良い方法であることが確認できた。

3. 医療機関における腎機能低下を示す通院及び入院患者に対するカドミウム腎症のスクリーニング

研究目的

秋田県内の土壤中カドミウム濃度の高い農村地域において「カドミウムの健康診断」を実施してきた結果、今日でもカドミウム濃度の高い自家産米の継続的摂取により多くの農家が高度のカドミウム経口曝露を受けており、特に70歳以上の女性ではカドミウム腎症を発症していると考えられる人も存在することを見出して来た。しかし、70%以上の受診率ではあったものの、健康診断を受診しなかった高齢の地域住民の中には、健康診断会場まで足を運ぶ体力のない、あるいは医療機関に入院中のカドミウム腎症患者や、あるいはもしかしたらイタイイタイ病患者が存在していた可能性がある。実際に、当該地域には血清クレアチニンの値が高くなっている、すなわち腎機能が低下している方が多いとの印象を当該地域の病院に勤務している内科医師は持っている。そこで、当該地域の中核的医療機関のひとつである秋田労災病院の内科に通院・入院している腎機能低下を示す患者を対象にカドミウム腎症のスクリーニング検査を行い、これまでの健康診断で見逃していた可能性のあるカドミウム腎症患者を把握する。

研究方法

独立行政法人労働者健康福祉機構秋田労災病院内科に通院・入院している患者のうち、血清クレアチニン濃度の高い人を対象とし、血中・尿中 Cd 濃度、及び尿中 α_1 -ミクログロブリン濃度と β_2 -ミクログロブリン濃度を測定した。

結果と考察

35名（男性 15名、女性 20名）の通院・入院患者に対するスクリーニング検査を実施した結果、血中・尿中 Cd 濃度が比較的高く、さらに病歴や居住歴などから、カドミウム腎症あるいはそれに近い病態であると考えられる人は5名存在した。従って、当該地域の医療機関の患者に対するスクリーニングを実施することにより、極めて高率にカドミウム腎症患者を見つけられると考えられた。

結論

土壤中カドミウム濃度の高い地域の中核病院において腎機能低下を示す通院・入院患者を対象にカドミウム腎症のスクリーニングのための検査を実施したところ、従来当該地域で実施してきたカドミウムの健康診断よりも高率にカドミウム腎症と考えられる患者を見出すことができた。従って、今後も当該地域の他の医療機関などへスクリーニングの対象を拡大して実施する必要性は非常に高い。

4. 漁業従事者における海産物摂取による砒素曝露の実態調査

研究目的

近年、土壤中カドミウム濃度の高い農村地域では米中 Cd 濃度の低減のために湛水管理による稲の栽培を行っているが、そのために米中砒素濃度が高くなることも危惧されている。平成 21 年-23 年度の厚生労働科学研究により、湛水管理により生産された自家産米を摂取している農家を対象に健康診断を実施したが、砒素曝露レベルも高くはなく、その健康影響も特に認められなかった。しかし、過剰の砒素曝露を受けている集団の調査結果などの情報がなく、比較ができないために確定的とは言えなかった。そこで、魚介類や海藻類などの海産物からの砒素摂取量が比較的多いと考えられる秋田県男鹿半島の漁村地域において、漁業従事者とその家族を対象に健康診断を実施し、砒素の曝露のレベルとその健康影響について検討した。

研究方法

平成 24 年 6-7 月に、上記の地域においてインフォームド・コンセントを得られた受診希望者を対象に健康診断を実施した。健康診断では身長・体重・握力測定、採血・採尿、骨密度の測定、質問票の記入内容の確認と回収、米サンプルの提出依頼と受領、等を行った。尿中総砒素濃度、血中・尿中 Cd 濃度、血中鉛濃度、尿中 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) 濃度、尿中 α_1 -ミクログロブリン濃度、尿中 β_2 -ミクログロブリン濃度、尿中メタロチオネイン濃度、等の測定を行った。

結果と考察

男性 53 名（平均年齢 71.9 歳、54 歳～93 歳）、女性 76 名（平均年齢 67.4 歳、44 歳～84 歳）、合計で 129 名の受診者が得られた。尿中総砒素濃度は日本人の平均よりも 2 倍前後の高い値であり、また魚介類や海藻類の摂取量と相関を示す傾向にあった。しかし、尿中の 8-OHdG 濃度については、漁業従事者の方が農家よりも若干高い値であったが有意ではなかった。尿中・血中 Cd 濃度は高い値ではなく、尿中 α_1 -ミクログロブリン濃度、尿中 β_2 -ミクログロブリン濃度も高い値ではなかった。尿中メタロチオネイン濃度は尿中 Cd 濃度と関連する傾向を示した。

結論

当該漁村地域の受診者は、海産物の多食により高度の経口砒素曝露を受けていたものの、そのほとんどが有機砒素であるために、大きな健康影響は認められなかったものと考えられる。しかし、対照地域での調査結果がまだ得られていないこと、当該漁村地域での対象者数もまだ若干不足していること、砒素の健康影響の指標として尿中 8-OHdG 濃度以外のものと検討する必要性もあること、などが今後の課題である。

自家産米摂取によってカドミウム曝露を受けた農家に対する

砒素と鉛の複合曝露とその健康影響

秋田大学大学院医学系研究科医学専攻環境保健学講座

堀口兵剛

1. 研究の背景・目的

カドミウム (Cd) は広く一般環境中に分布している重金属のひとつであり、食品摂取や喫煙等（特に日本人の場合は米）によりヒトの体内に取り込まれ、腎臓や肝臓に蓄積し、特に腎臓の蓄積量が閾値を超えると腎臓の多発性近位尿細管障害を引き起こす（カドミウム腎症）。その状態が長期に継続すると低リン血症などによる骨代謝異常も惹起され、最終的には骨軟化症を発症する（イタイイタイ病）（Nordberg GF, et al., 2007; Horiguchi H, et al., 2010）。

自治医科大学は、Cd の耐容摂取量や米中 Cd の国際・国内基準値の妥当性を検討するために、平成 12 年から全国数カ所において、自家産米摂取により Cd の経口曝露を受けた 40 歳以上の農家女性を対象に疫学調査（JMETS: Japanese Multicentered Environmental Toxicant Study）を実施してきた。その結果、Cd の暫定耐容摂取 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週、及び当時の日本の食糧庁通達による実質的な米の Cd 濃度の基準値 0.4ppm（食品衛生法による正式な基準値は 1.0 ppm 未満）は妥当であるとの結論を得、コーデックス委員会でもこれに基づいて平成 18 年に国際基準値を 0.4ppm と決定した（Horiguchi H, et al., 2004; Horiguchi H, et al., 2005）。また我が国においても、厚生労働省は平成 22 年 4 月 8 日に米の Cd 濃度の基準値を「玄米及び精米中に 0.4 ppm 以下」と改正した（適用は平成 23 年 2 月 28 日）。

ところがその過程で、秋田県の或る地域で生産される米の Cd 濃度は過去の鉱山活動などの影響により比較的高くなる傾向にあり、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継続的に摂取して来ており、そのために農家の中には腎尿細管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人が存在することなどが判明した。具体的には、この地域の農家の数%が基準値以上の Cd 濃度の自家産米をそうとも知らずに摂取しており、しかも尿中 Cd 濃度が腎尿細管機能障害発症の閾値とされている 10 $\mu\text{g}/\text{g}$ cr. を超えていた。特に、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と考えられる農家も見つかった（堀口、2012）。

実際に、秋田県には農用地土壌汚染防止法により指定されている Cd に係る農用地土壌汚染対策地域（解除地域を含む）が全国で最も広く（環境省水・大気環境局、2012）、また産業技術総合研究所の地球化学図においても秋田県の当該地域の土壌中 Cd 濃度は最も高い。その中でも大規模な鉱山や精錬工場のあった県北の小坂町では実際にカドミウム腎症の存

在が過去に報告されている（齋藤、他、1975; Saito et al., 1977）。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、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、あるいはもしかしたらイタイイタイ病までもが発症する可能性は否定できないと考えられた（平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金報告書）。

そこで、自治医科大学では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察した。

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（農林水産省、2011）、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、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。

そして実際に、自治医科大学は平成 21 年度に秋田県の 2 カ所の部落において 40 歳以上の全住民を対象にカドミウム健康診断を実施した。その結果、221 名の受診者（受診率約 80%）を得、その中から 5 名のカドミウム腎症疑いの人が見つかった（平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金報告書）。そしてこれらの人には追加の精密検査を行い、更に地元の医療機関へ紹介した。これらの結果は、カドミウム健康診断を当該地域で実施する意義が極めて高いことを示している。またその過程で、住民に対する健康診断の事前・事後説明会やリーフレットの配布などにより稲作の際の湛水管理の重要性についての広報活動も行った。

一方、湛水管理を行うことにより米中砒素濃度は逆に高くなる可能性が指摘されている。ところで、砒素は環境中に広く存在している金属類であり、様々な化学形態で種々の食品中に検出される。砒素は魚介類や海藻類に比較的高濃度に含まれるが、そのほとんどが人体への健康影響の極めて低い有機砒素である。しかし、ひじきだけが毒性の高い無機砒素を高度に含有し、その摂取による健康影響に対する危惧が提示されている（Nakamura Y, et al., 2008）。また、米は高濃度の砒素に汚染されることがあり、しかもその無機砒素の占める割合が比較的高いことが分かっている（Meharg AA, et al., 2009; Sun GX, et al., 2009）。従って、湛水管理によって米中の無機砒素濃度が高くなり、それによる健康影響の発生が懸念される。実際に、産業技術総合研究所の地球化学図によれば、当該地域には一部土壌中砒素濃度の高い地域が存在する。

砒素は皮膚障害作用や発癌性などの毒性を持つことが一般に知られている（Fowler BA,

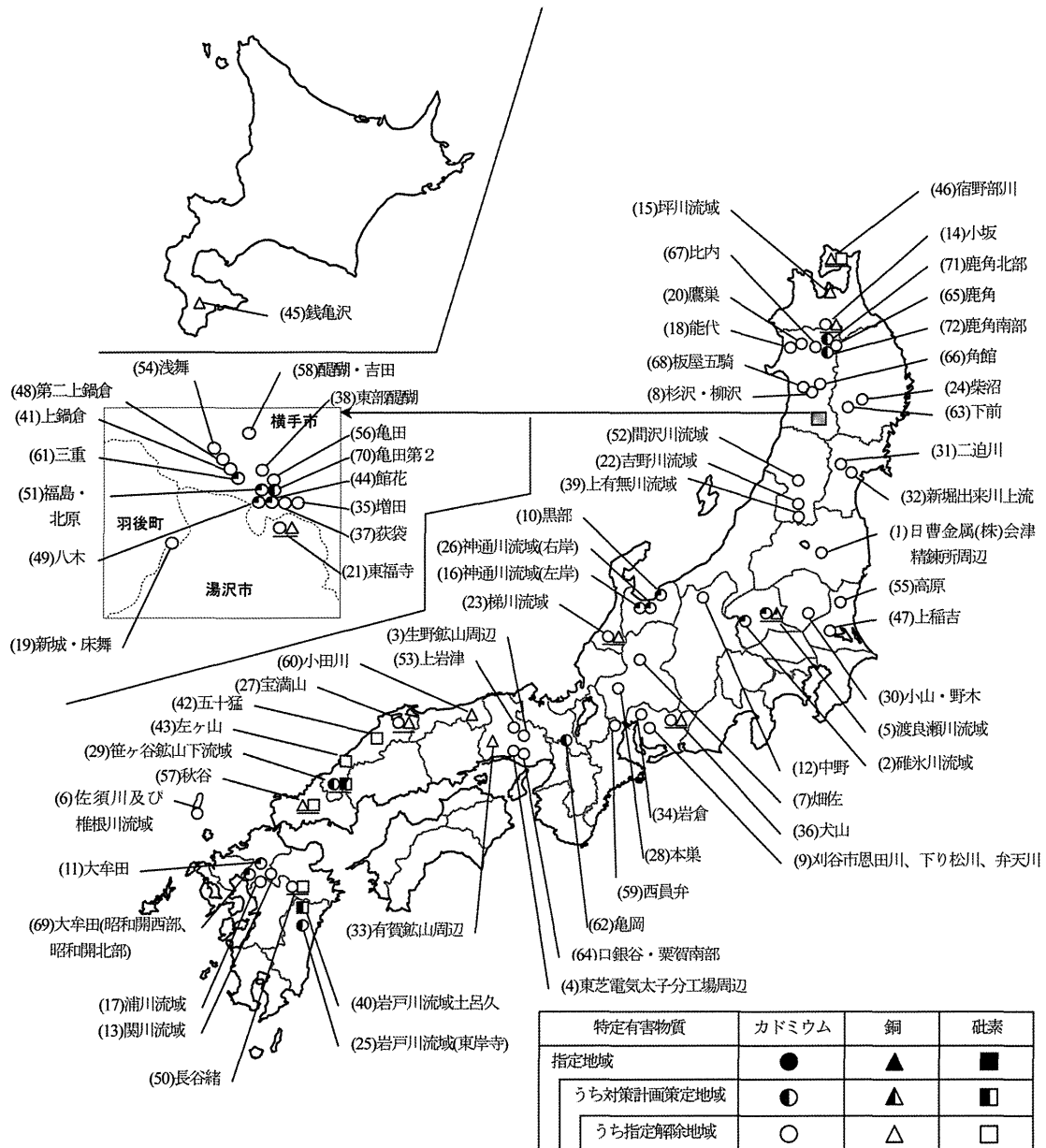
et al., 2007)。また、砒素はCdの腎尿細管機能障害を増強するという報告も実験研究と疫学研究の両方においてされており (Liu J, et al., 2000; Nordberg GF, et al., 2005)、またその複合曝露による発癌性の増強の有無はいまだに解明されていない。更に、普遍的な環境汚染重金属である鉛も腎機能障害を惹起するが、Cdと砒素との複合曝露によるその増強作用も不明である。

ところで、生体はCdに曝露されるとメタロチオネイン (metallothionein ; MT) という蛋白質を産生する。MTとは分子量約 6,500 という低分子量の蛋白質であるが、61個のアミノ酸のうちシステインが 1/3 の 20 個を占めるため、金属との結合能が高い (Kägi JH, 1991)。MTはCd、亜鉛、水銀、銅などの金属によって産生が誘導され、同時にそれらの金属と結合することによりその毒性軽減や体内における運搬などの役割を演じていると考えられている。特にヒトがCdを経口摂取した場合、消化管から吸収されたCdはまず血漿中のアルブミンと結合して肝臓に運ばれ、そこでMTが産生される。肝臓中のMTと結合したCdは血液を介して腎臓の糸球体から濾過された後に尿細管から再吸収され、腎臓中に蓄積する。従って、高度のCdに曝露されたヒトの腎臓中のMT濃度は高くなり、そのMTはCdを蓄積・解毒する働きをしていると考えられている (Nordberg GF, et al., 2007)。そして産生されたMTは広く酸化ストレスに対しても防御的に働くため、鉛、砒素も含めた他の環境汚染物質による腎臓障害作用を軽減している可能性も考えられる。

ところがヒトのMTの遺伝子にはいくつかの多型があり、その中でもMT2Aのプロモーター領域に存在する -5A/G SNP (SNP rs28366003) はその転写に影響することが分かっている (Kita K et al., 2006)。そして実際に日本人の剖検例で腎臓中のCd濃度とMT濃度との関係を観察したところ、同等の腎臓中Cd濃度にも拘らず比較的腎臓中MT濃度の低い集団が存在することが確認されている (Yoshida M, et al., 1998; Miura N, 2009)。従って、ヒトの集団には「高MT産生者」と「低MT産生者」が存在することが示唆され、前者はCd、あるいは他の環境汚染物質による影響が出にくく、逆に後者は出やすい可能性が考えられる。

従って、この研究では、Cd曝露を受けた農家の集団を対象にカドミウム健康診断を実施し、Cdの曝露レベルとその健康影響についての調査及び稲作の際の湛水管理の重要性についての広報活動などの保健活動を実施すると同時に、砒素と鉛の曝露レベルについても調べ、更に尿中のMT濃度の測定も併せて行い、これらの金属類の複合曝露による健康影響の増強作用の有無や程度とそれらに対するMTの関与等について検討する。平成22年度の研究では、引き続き当該地域でさらに4つの部落を選択し、カドミウム健康診断を実施した。その結果、548人の対象者の中、406人の受診者が得られた (受診率 74.1%)。そして平成23年度は、研究主体を自治医科大学から秋田大学に移し、同地域においてさらに6つの部落を選択し、同様にカドミウム健康診断を実施した。最終的にこれらの3年間の受診者のデータを統合して、上記の検討を行った。

資料

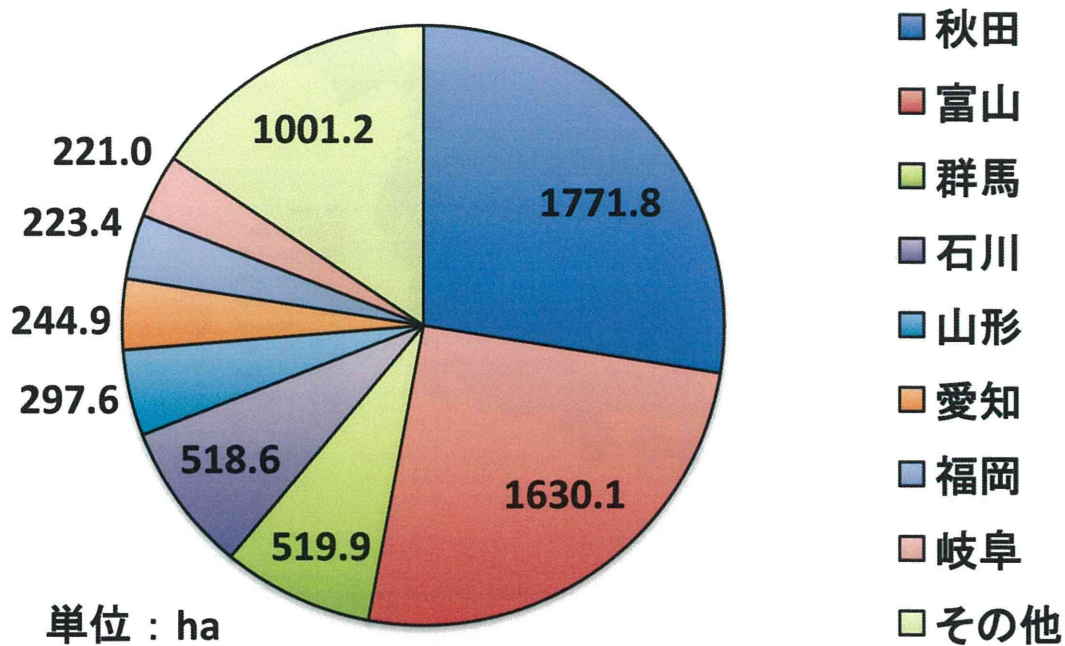


- 注) 1. ◐▲などの下線は、複数の特定有害物質による汚染であることを示す。
 2. ◐▲は、それぞれカドミウム、銅に係る指定地域で一部について指定解除された地域であることを示す。

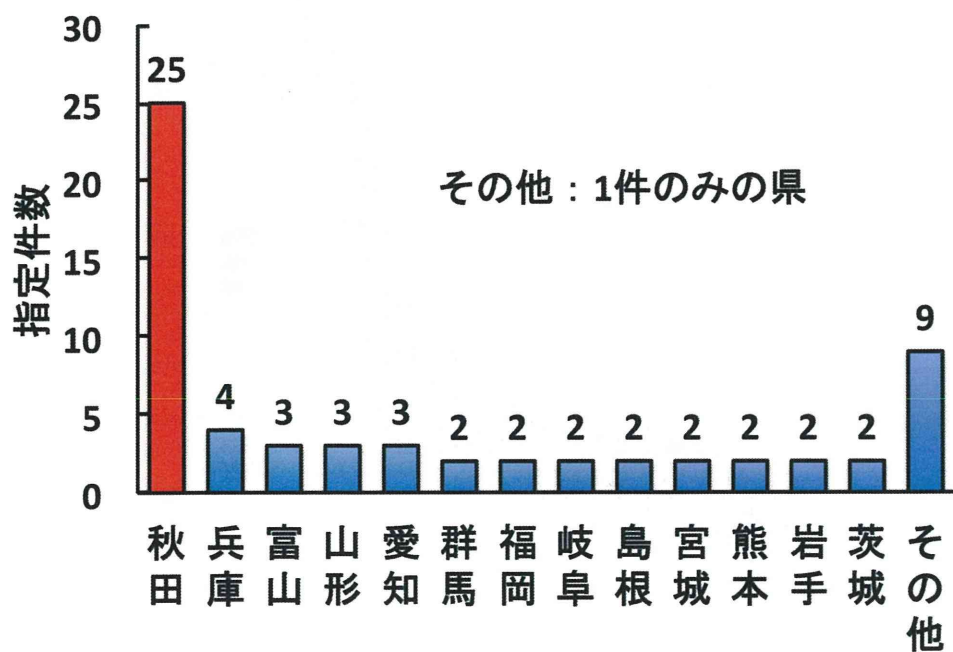
農用地土壌汚染対策地域位置図

(環境省水・大気環境局「平成23年度農用地土壌汚染防止法の施工状況」より)

資料

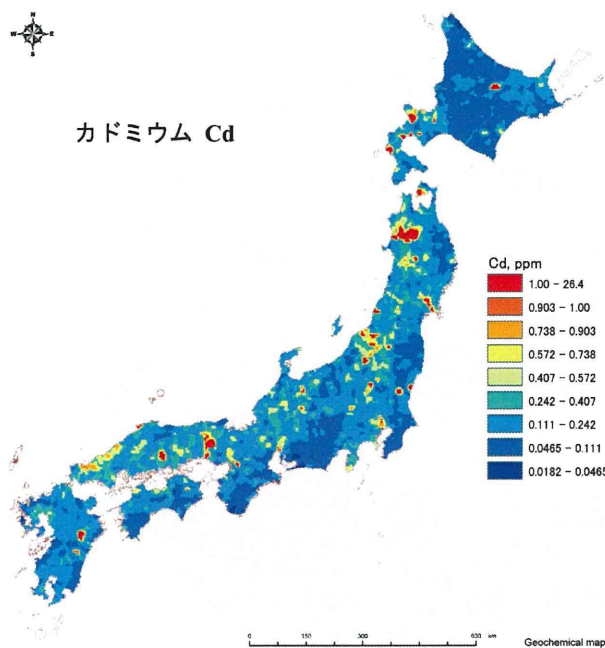


カドミウムに係る農用地土壌汚染対策地域の指定面積（解除地域を含む）
 （環境省水・大気環境局「平成23年度農用地土壌汚染防止法の施工状況」より）

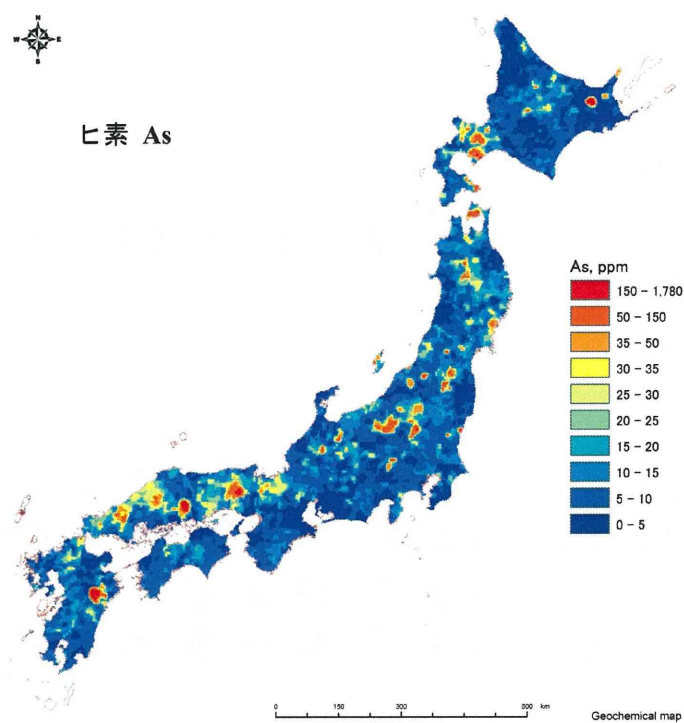


カドミウムに係る農用地土壌汚染対策地域の指定件数（解除地域を含む）
 （環境省水・大気環境局「平成23年度農用地土壌汚染防止法の施工状況」より）

資料



日本における土壤中カドミウム濃度の分布
(産業技術総合研究所 地球化学図 カドミウム)



日本における土壤中砒素濃度の分布
(産業技術総合研究所 地球化学図 砒素)

2. 研究方法

1) 対象地域及び対象者

平成 21 年度には、秋田県の或る農村地域において、かつて上流に鉾山があり、そのために土壌中 Cd 濃度が高くなっている 2 つの水系 (H 川、L 川) の地域から、それぞれひとつの部落 (C、L) を調査対象地域として選択し、健康診断を行った。平成 22 年度には、上流に鉾山が存在していた別の水系 (Y 川) から更に 3 つの部落 (F、H、J) を、上流に鉾山は存在していなかった水系 (I 川) から 1 つの部落 (A) を選択し、計 4 つの部落で健康診断を行った。平成 23 年度には、I 川からひとつの部落 (B) を、H 川から 2 つの部落 (D、E) を、Y 川から 3 つの部落 (G、I、K) を新たに選択し、計 6 つの部落で健康診断を行った。そして、これらの計 12 部落を図 1 のように 4 つの水系毎にまとめ、水系間での比較・検討を行った。

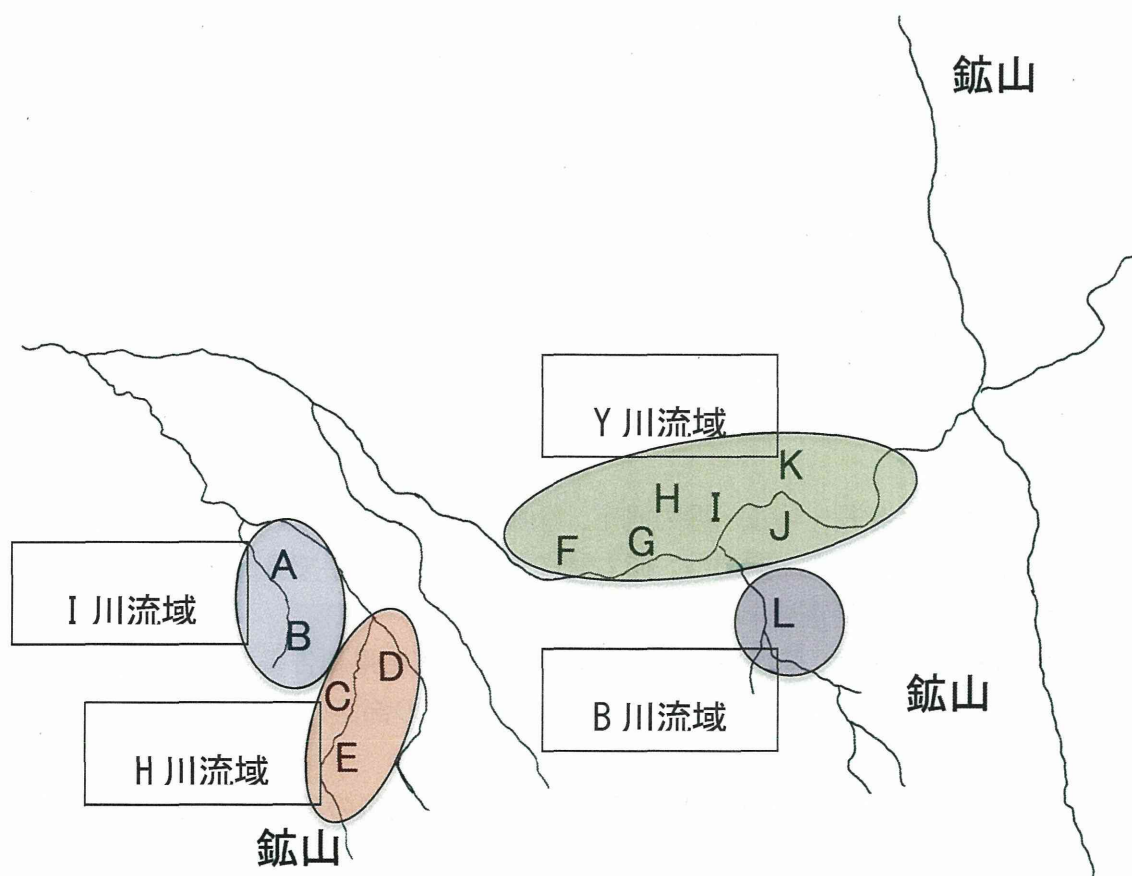


図 1. 健康診断を行った部落とその水系・鉾山との地理的位置関係

それぞれの部落に住む 40 歳以上のすべての農家を健康診断の対象とした。地元の JA の職員に各部落のリーダーの方々を紹介していただき、御協力をいただいた。まず、それぞれの部落の住民名簿を入手し、次いで地図上からも世帯をリストアップし、その上でリーダーの方々に現在の状況（居住、移転、死亡等）を確認して完成させたものを最終的な対象者名簿とした。

2) 健康診断の実施

平成 23 年度もこれまでと同様に、それぞれの部落の自治会館等において健康診断の説明会を数回にわたって開催した。更に、受診率を上げるために説明会に来なかった人には戸別訪問による受診の勧誘を行った。説明会あるいは戸別訪問の際に、受診希望者からインフォームド・コンセントを得た。それと同時に、後述する質問票を渡し、健康診断当日までに可能な範囲内で記入してくるよう依頼した。また、1 世帯毎にプラスチックの小瓶を渡し、いつも食べている米を約 30 mg 入れて健康診断当日に持ってきてくれるよう依頼した。

平成 23 年度の健康診断の実施日程は以下のとおりである（いずれも午前 6 時から午前 11 時まで）。

- ・ 6 月 25 日（土）～6 月 26 日（日）：D 部落
- ・ 10 月 29 日（土）～10 月 30 日（日）、12 月 1 日（木）：K 部落
- ・ 11 月 3 日（木）：E 部落
- ・ 11 月 4 日（金）～11 月 5 日（土）：B 部落
- ・ 11 月 6 日（日）～11 月 7 日（月）、12 月 4 日（日）：I 部落
- ・ 11 月 12 日（土）～11 月 13 日（日）：G 部落

健康診断では身長・体重・握力測定、採血・採尿、骨密度の測定、質問票の記入内容の確認と回収を行った。握力は、握力計によって非利き手で 3 回測定し、そのうち最も高い値を最終的な測定結果とした。

健康診断終了後は、受診結果を受診者全員に個人結果報告書として発送した。また部落毎にデータをまとめて全体の報告会をそれぞれの部落において数回にわたって開催した。

異常所見の見られた受診者には、全体の報告会の前後の時間などを用いて、個人面談による健康相談、保健指導などを行った。さらに、精密検査や治療が必要と思われる受診者には、近くの病院・医院へ紹介した。特に、Cd 中毒による健康障害が認められると考えられる受診者には Cd 中毒に関連する追加の精密検査を行い、病院と連携・情報交換してその後の検査や治療を継続してお願いした。

3) 血液・尿検査

採血は血算用（EDTA-K 添加）、金属測定用（ヘパリン Na 添加）、血清分離用の 3 種類

の真空採血管によって行い、合計で約 16 ml の末梢血を採取した。血清は遠心分離により得た。尿は通常のハルンカップによって受診者に自己採取してもらい、エームス尿検査紙ヘマコンビスティックス SG-L (シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス(株)、東京) やデジタル尿比重屈折計 UG-D (ATAGO、東京) などを用いて比重、pH、糖、蛋白等を測定した後に硝酸添加 (金属測定用)、炭酸ナトリウム添加 (β_2 -ミクログロブリン (β_2 MG) 測定用)、無添加の 3 種類に分けて保存した。これらのサンプルは、一般的な検査のための分を後述する検査会社にそのまま当日中に渡し、それ以外は健康診断会場で速やかにドライアイスとともに冷凍保存し、その後は測定までに -80°C で保存した。

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 (α_1 MG)、 β_2 MG の測定をラテックス凝集比濁法によって行った。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 (酵素法) 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。これらの血液・尿の生化学的検査は三菱化学メディエンス株式会社 (東京) に依頼した。

4) 金属濃度測定

Cd 曝露の指標として全血中・尿中 Cd 濃度の測定を、鉛曝露の指標として全血中鉛濃度の測定を、砒素曝露の指標として尿中総砒素濃度の測定を行った。また、米の Cd 濃度、総砒素濃度の測定も行った。測定は誘導結合プラズマ質量分析計 (ICP/MS) Agilent 7500ce (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) を用いて行った。尿中 Cd 濃度については、サンプル中に共存するモリブデンの干渉を避けるためにモリブデンの干渉係数による補正を行うか、あるいは水素ガス導入条件下での測定結果を用いた。また、米中砒素の形態別分析は、純水による超音波抽出を行った後、HPLC-ICP-MS によって行った (Narukawa et al., 2008)。これらの金属濃度測定はすべていであ株式会社・環境創造研究所 (静岡県焼津市) に依頼した。

5) 尿中 MT の測定

尿中の MT 濃度の測定は、「Metallothionein ELISA キット」(株式会社フロンティア研究所、北海道石狩市) を用いて行った。

6) 骨密度の測定

骨密度の測定は、非利き腕の前腕部において、DEXA 法によって行った (DTX-200, Osteometer Mediatech, Inc., Hawthorne, CA, USA)。

7) 質問票

居住歴、米摂取歴、病歴、等は「生活習慣等についての質問票」を用いて受診者との直接面談により聴取した。また、食習慣については brief-type diet history questionnaire (BDHQ) (Kobayashi S, et al., 2011) を用いて、同様に受診者との直接面談により聴取した。さらに、無機砒素の経口曝露の程度を確認するために、追加の

質問票によりひじきの摂取量の聴取も行った（参考資料）。

8) 倫理審査委員会の承認

平成 21 年度・22 年度の研究は、自治医科大学遺伝子解析倫理審査委員会から承認を得て行われ（受付番号：第 遺 0 9-3 8 号；課題名：自家産米摂取によってカドミウムの経口曝露を受けた農家の集団における疫学研究；研究責任者：堀口兵剛）、平成 23 年度の研究は、秋田大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会から承認を得て行われた（受付番号：761；課題名：自家産米摂取によってカドミウムの経口曝露を受けた農家の集団における疫学研究；研究責任者：堀口兵剛）。

食習慣についての追加の質問票

記入日： 平成 年 月 日

ふりがな

ID 氏 名：

問1. あなたはヒジキを最近1ヶ月間にどれだけ食べましたか。a から h の中からひとつを選んで○をつけてください。

- | | |
|-----------|-----------|
| a. 毎日2回以上 | e. 週1回 |
| b. 毎日1回 | f. 月2～3回 |
| c. 週4～6回 | g. 月1回 |
| d. 週2～3回 | h. 食べなかった |

問2. 問1でaからeとお答えになった方にお聞きします。1回に食べたヒジキの量は、水に戻して大さじ2杯分と較べて、どのくらいでしたか。a から e の中からひとつを選んで○をつけてください。

- | | |
|----------|-----------|
| a. 5割まで | d. 2～3割増し |
| b. 2～3割減 | e. 5割増し以上 |
| c. 同じくらい | |

問3. ヒジキはどのようにして食べましたか。a から f の中からひとつを選んで○をつけてください。

- a. 生でそのまま食べた
- b. 生を加熱調理し、出汁も一緒に食べた
- c. 生を加熱調理し、出汁は捨てて食べた
- d. 乾燥品を水に戻してそのまま食べた
- e. 乾燥品を加熱調理し、出汁も一緒に食べた
- f. 乾燥品を加熱調理し、出汁は捨てて食べた

3. 結果と考察

1) 健康診断の受診者数及び受診率

平成 21 年度には 222 人、平成 22 年度には 407 人の受診者が得られたが、平成 23 年度には新たに 346 人の受診者が得られ、合計で 975 人となった(そのうち 2 人は 39 歳)。受診者名簿から算出した対象者数(40 歳以上)は 1,382 人であったので、全体の受診率は最終的に 70.5%となった(39 歳の受診者 2 人を除いた場合は 70.4%) (表 1)。

表 1. 部落毎の健康診断の受診者数及び受診率

水系	部落	対象者数	受診者数	受診率 (%)
I 川流域	A	121	106	87.6
	B	103	67	65.0
H 川流域	C	93	82	88.2
	D	88	56	63.6
	E	50	26	52.0
Y 川流域	F	130	98	75.4
	G	84	57	67.9
	H	83	57	68.7
	I	132	79	59.8
	J	214	146	68.2
	K	129	61	47.3
B 川流域	L	155	140	90.3
全体		1,382	975	70.5

※I、J 部落では 39 歳の受診者をそれぞれ 1 人ずつ含む。

2) 健康診断受診者の性別・年齢別分布

平成 21 年から平成 23 年の受診者の男女別の年齢別分布をそれぞれ表 2、表 3 に示した。