

# 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

いであ株式会社環境創造研究所  
伊藤安紀

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毒性重金属のひとつである。Cd は食品の中では穀類、野菜類、海産物等に比較的多く含まれるが、特に日本人は米の摂食により Cd の総摂取量の約 40% を体内に取り込む (2007 年の国立医薬品食品衛生研究所によるトータルダイエットスタディによる)。そのために、我が国では食品衛生法に基づき米中 Cd 濃度の基準値が 0.4ppm と設定されている<sup>1)</sup>。消化管から吸収された Cd は門脈を介して肝臓へ運搬され、さらにそこで合成されたメタロチオネインと結合して血液循環により腎臓へ取り込まれる。Cd の生物学的半減期は 10-30 年と非常に長いため、長期に渡って摂取された Cd は腎臓に蓄積し、その量が閾値を超えると多発性近位尿細管障害を引き起こす<sup>2)</sup>。

ヒトにおける Cd の曝露指標としては、一般に血中 Cd 濃度と尿中 Cd 濃度が測定される。Cd は血液中では主に赤血球中に存在するため、血中 Cd 濃度を測定する際には全血中濃度を用いるのが一般的である。血中 Cd 濃度は最近数ヶ月間の Cd への曝露レベルを反映すると考えられている。特に、呼吸器からの吸収率 (25-50%) の方が消化管からの吸収率 (10%未満) よりも高いため、喫煙者では血中 Cd 濃度が高くなる傾向にある。しかし、長期にわたる Cd 曝露の後には、血中 Cd 濃度は体内の Cd 蓄積量を反映する指標にもなる。一方、尿中 Cd 濃度は尿中クレアチニン濃度で補正された値がよく用いられ、腎臓中に蓄積した Cd のレベルを反映すると考えられている。従って、加齢や Cd 曝露レベルの増加に伴って尿中 Cd 濃度も上昇するが、高度の Cd 蓄積により腎臓障害が進行している状態では逆に腎臓の組織崩壊のために尿中 Cd 濃度は減少する<sup>2)</sup>。

モリブデン (Mo) はヒトや他の多くの生物における必須元素のひとつであり、窒素を固定するニトロゲナーゼなど多くの Mo 含有酵素も知られている<sup>3)</sup>。Mo は多くの食品に含まれるが、特に穀類、牛乳や乳製品、豆類、などからヒトは Mo を摂取する。また、ヒトは Mo を消化管から非常に効率よく吸収する (88-93%)。そして、体内に吸収された Mo は腎臓、肝臓、骨などに分布するが、その後速やかに尿中に排泄される。ヒトでの Mo の生物学的半減期は、早期の段階では 4-70 分、後期の段階でも 3-30 時間と推測されている。

ところで、食品中や血中・尿中の Cd 濃度は原子吸光光度計 (Atomic Absorption Spectrometry; AAS) や誘導結合プラズマ質量分析計 (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry; ICP-MS) などを用いて測定されることが多い。ところが、ICP-MS 測定においては、試料中に高濃度の Mo が共存する場合に、Cd 測定値に干渉を及ぼすことが指摘されている<sup>4)</sup>。これは、Cd (原子量 111 など) に対し、Mo (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<sup>5)</sup>。特に、Mo は前述したように代謝が非常に速く、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 Cd 濃度を ICP-MS によって測定する際には Mo の干渉に注意する必要があると考えられる。そこで、実際に比較的高度の Cd 経口曝露を受けた農家の集団から得られた米、尿、血液試料中の Cd 濃度及び Mo 濃度を測定し、共存する Mo による Cd 測定値に対する干渉作用を観察した。さらに、その対策について、干渉係数を用いて Cd 測定値を補正する方法、あるいは水素導入条件において測定する方法、などを検討した。

## 2. 研究方法

### 2.1. 試料

測定のための試料は、鉱山や製錬所などの影響により土壤中 Cd 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、尿の一部を用いた（平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金報告書）。米試料は平成 23 年度の 6 月と 10-11 月の健康診断で得られた 186 検体、血液試料は平成 23 年度の 10-11 月の健康診断で得られた 290 検体、尿試料は平成 22 年度の 11 月の健康診断で得られた 406 検体及び平成 23 年度の 6 月と 10-11 月の健康診断で得られた 346 検体である。

### 2.2. 米試料の分析方法

#### 2.2.1. 試料調製

測定対象元素の標準液として Cd 標準液（和光純薬工業（株）、大阪）を (1+4) 硝酸により適宜希釈し、内標準を添加して検量線用標準液の濃度系列を作製した。また、後述の干渉補正のために、Mo 標準液（和光純薬工業（株））について、Cd とは別に濃度系列を作製した。

内標準として、イットリウム (Y) 標準液（和光純薬工業（株））、ロジウム (Rh) 標準液（同）、及びインジウム (In) 標準液（関東化学（株）、東京）を混合して(1+4) 硝酸で希釈し、検量線用標準液及び試験液に添加した。

なお、硝酸は超高純度試薬 Ultrapur-100（関東化学（株））を、希釈用の超純水は純水装置 Milli-Q Gradient A-10（Millipore 社、Billerica, MA）による精製水を用いた。

米試料については、精米 1.5 g ないし 2 g を粉砕し、その粉末試料 0.1 g を清浄なフッ素樹脂製容器に採取して硝酸 2 mL を加え、80 °C 湯浴で発泡が収まるまで加温した後、マイクロ波分解装置 SPEEDWAVE-4（BERGHOF 社、Eningen, Germany）により 190 °C まで昇温させて試料中の有機物を分解し、内標準を添加のうえ超純水で 10 mL に定容して試験液とした。さらに、試料マトリクスによる測定値への影響の程度を評価するため、全試料について標準添加を実施した。

#### 2.2.2. 機器分析

検量線用標準液及び試験液を ICP-MS により測定した。測定装置として 7500ce または 7500cx（いずれも Agilent Technologies 社、Santa Clara, CA）を用い、ロバストなチューニング（試料マトリクスによる影響を受けにくい汎用パラメータとして Agilent 社が推奨している設定）により測定に供した。測定対象元素のモニターイオンを表 1 に示した。

測定値は基本的に内標準法により算出したが、内標準法と標準添加法との間で測定値に 10 % 以上の差がみられた場合は標準添加法を適用した。

表 1 米試料の測定における ICP-MS のモニターイオン設定

分析対象元素	測定質量数	衝突ガス	内標準
Cd	111	なし	Y (m/z 89), Rh (m/z 103) または In (m/z 115)

## 2.3. 血液試料の分析方法

### 2.3.1. 試料調製

測定対象元素の標準液として、Cd 標準液（和光純薬工業（株））を(1+4)硝酸により適宜希釈し、内標準を添加して検量線用標準液の濃度系列を作製した。また、後述の干渉補正のために、Mo 標準液（和光純薬工業（株））について、Cd とは別に濃度系列を作製した。

内標準として、Rh 標準液（和光純薬工業（株））及び In 標準液（関東化学（株））を混合して(1+4)硝酸で希釈し、検量線用標準液及び試験液に添加した。

なお、硝酸は超高純度試薬 Ultrapur-100（関東化学（株））を、希釈用の超純水は純水装置 Milli-Q Gradient A-10（Millipore 社）による精製水を用いた。

血液試料については、試料 0.5 mL を清浄なフッ素樹脂製容器に採取して硝酸 2 mL を加え、80 °C 湯浴で発泡が収まるまで加温した後、マイクロ波分解装置 SPEEDWAVE-4（BERGHOF 社）により 190 °C まで昇温させて試料中の有機物を分解し、内標準を添加のうえ超純水で 10 mL に定容して試験液とした。さらに、試料マトリクスによる測定値への影響を評価するため、試料の一部について標準添加を実施した。

### 2.3.2. 機器分析

検量線用標準液及び試験液を ICP-MS により測定した。測定装置として 7500ce または 7500cx（いずれも Agilent Technologies 社）を用い、ロバストなチューニングにより測定に供した。測定対象元素のモニターイオンを表 2 に示した。

測定値は基本的に内標準法により算出したが、内標準法と標準添加法との間で測定値に 10 %以上の差がみられた場合は標準添加法を適用した。

表 2 血液試料の測定における ICP-MS のモニターイオン設定

分析対象元素	測定質量数	衝突ガス	内標準
Cd	111	なし	Rh (m/z 103) または In (m/z 115)

## 2.4. 尿試料の分析方法

### 2.4.1. 試料調製

測定対象元素の標準液として、Cd 標準液（和光純薬工業（株））を 3 %硝酸により適宜希釈し、内標準を添加して検量線用標準液の濃度系列を作製した。また、後述の干渉補正のために、Mo 標準液（和光純薬工業（株））について、Cd とは別に濃度系列を作製した。

内標準として、Y 標準液（和光純薬工業（株））、Rh 標準液（同）、及び In 標準液（関東化学（株））を混合して 3 %硝酸で希釈し、検量線用標準液及び試験液に添加した。

なお、硝酸は超高純度試薬 Ultrapur-100（関東化学（株））を、希釈用の超純水は純水装置 Milli-Q Gradient A-10（Millipore 社）による精製水を用いた。

尿試料については、試料 0.4 mL を清浄なポリエチレン樹脂製容器に採取して硝酸 0.2 mL を加え、80 °C で 60 min 加温して試料中の懸濁物を分解し、内標準を添加のうえ超純水で 4 mL に定容して試験液とした。さらに、試料マトリクスによる測定値への影響を評価するため、試料の一部について標準添加を実施した。

#### 2.4.2. 機器分析

検量線用標準液及び試験液を ICP-MS により測定した。測定装置として 7500ce, 7500cx または 7700x (いずれも Agilent Technologies 社) を用い、ロバストなチューニングにより測定に供した。測定対象元素のモニターイオンを表 3 に示した。

測定値は基本的に内標準法により算出したが、内標準法と標準添加法との間で測定値に 10 %以上の差がみられた場合は標準添加法を適用した。

表 3 尿試料の測定における ICP-MS のモニターイオン設定

分析対象元素	測定質量数	衝突ガス	内標準
Cd	111	平成 23 年度尿試料：なし 平成 22 年度尿試料：水素	Y (m/z 89), Rh (m/z 103) または In (m/z 115)

### 3. 結果と考察

#### 3.1. Cd 測定値に対する Mo の干渉とそれに対する干渉係数による補正

##### 3.1.1. 干渉係数による補正の方法

Mo 標準液を ICP-MS で測定すると、Cd の測定質量数に干渉がみられる。これは、Cd (原子量 111 など) に対し、Mo (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<sup>7)</sup>。Cd はいくつかの安定同位体を持つが、Mo もまた多くの同位体を持ち、主要な Cd 同位体はすべて Mo の干渉を受ける (表 4)。また Mo 以外にパラジウム (Pd)、スズ (Sn) または In による干渉も生じうるが、その中では干渉イオン種の少ない質量数 111 が定量イオンとして好ましいと考えられた。

表 4 Cd 及び干渉元素の安定同位体の存在比 (%)<sup>5)</sup>

Mass Number	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116
Cd	1.25	—	0.89	—	12.49	12.80	24.13	12.22	28.73	—	7.49
Pd	27.33	—	26.46	—	11.72	—	—	—	—	—	—
Sn	—	—	—	—	—	—	0.97	—	0.66	0.34	14.54
In	—	—	—	—	—	—	—	4.29	—	95.71	—
Mass Number (Oxide, +16)	90 (106)	91 (107)	92 (108)	93 (109)	94 (110)	95 (111)	96 (112)	97 (113)	98 (114)	99 (115)	100 (116)
Mo	—	—	14.53	—	9.15	15.84	16.67	9.60	24.39	—	9.82

Mo 酸化物の干渉補正法としては、米国環境保護庁 (USEPA) が Method 200.8 (水質及び排水の分析法) において補正式を提案しており<sup>6)</sup>、木村ら<sup>4)</sup>がコメ標準試料及び大豆の測定に適用しているが、補正はやや複雑となり Pd 同重体やストロンチウム (Sr) 酸化物による干渉を無視できることが新たな条件となる<sup>3)</sup>。そこで本研究では後述のように、より単純な補正式を採用した。

##### [測定操作]

Cd の検量線用標準液と Mo の検量線用標準液を別々に測定し (Cd と Mo を混合してはならない)、Cd、Mo それぞれに検量線を作成した。その際、Mo 標準液による Cd への干渉信号も同時に計測した。そのうえで試験液の Cd 及び Mo を測定し、検量線により定量した。

##### [データ解析]

Cd への Mo の干渉の程度は Mo 濃度に比例する。Mo 標準液による Cd への干渉データをもとに、Mo 1 ppb あたりの Cd 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 Cd 測定値から Mo 干渉分を減じて Cd 補正值とした。

$$\text{Cd 補正值} = \text{Cd 測定値} - (\text{Mo 測定値} \times \text{干渉係数})$$

干渉係数と補正の実例を表 5 に示した。

表 5 Mo による Cd への干渉係数と補正の実例(1)

(a) Mo 標準液 (50 ng/mL) の測定による干渉係数の算出

	<sup>111</sup> Cd	
検量線	0.078	ng/mL
ドリフトチェック 1	0.088	ng/mL
ドリフトチェック 2	0.081	ng/mL
ドリフトチェック 3	0.083	ng/mL
ドリフトチェック 4	0.086	ng/mL
ドリフトチェック 5	0.091	ng/mL
ドリフトチェック 6	0.085	ng/mL
ドリフトチェック 7	0.088	ng/mL
ドリフトチェック 8	0.064	ng/mL
平均	0.083	ng/mL
干渉係数 (Mo 1 ng/mL あたりの干渉)	0.0017	

試料が多い場合は 10 試料毎に装置感度の変動確認 (ドリフトチェック) を入れており、ここでは検量線及びドリフトチェック 8 回の合計 9 データの平均を求めている。

(b) (a)の干渉係数による尿 Cd 測定値の補正【Cd 測定値 - (Mo 測定値 × 干渉係数)】

試料名	<sup>111</sup> Cd			Mo (m/z 95)
	Mo 補正 なし	Mo 干渉 補正後	Mo 干渉 の程度*	
	ng/mL	ng/mL	%	ng/mL
1	7.3	7.2	1.7	76
2	24.8	24.4	1.7	261
3	3.3	3.0	7.7	152
4	12.0	11.8	1.7	123
5	1.3	1.2	6.4	49
6	8.0	7.9	1.9	92
7	1.1	0.9	9.8	63
8	3.8	3.7	2.3	53
9	2.1	2.0	3.8	47
10	2.8	2.6	8.4	142
Mo 干渉係数	0.0017			-

\* Mo 干渉の程度：干渉補正前の定量値に対して、補正項の占める割合。

### 3.1.2. 実際の試料中の Mo 濃度と Cd 測定値の干渉係数による補正

実際の米・血液・尿試料において Cd 濃度及び Mo 濃度を測定し、前項で解説した Mo 干渉係数を用いて Cd 測定値の補正を行った (表 6-10)。

表 6 米試料中の Mo 濃度とそれによる Cd 測定値に対する干渉 (N=186)

	<sup>111</sup> Cd			Mo (m/z 95)
	Mo 補正なし	Mo 干渉補正後	Mo 干渉の程度	
	ng/mL	ng/mL	%	ng/mL
幾何平均値	0.10	0.10	0.61	0.61
25-75 パーセンタイル	0.07 - 0.14	0.07 - 0.14	0.40 - 0.90	0.43 - 0.82
最小値～最大値	0.01～0.33	0.01～0.33	0.13～4.62	0.19～2.30

表 7 血液試料中の Mo 濃度とそれによる Cd 測定値に対する干渉  
(男性 130 名、年齢 40-88 歳、平均 65.2 歳)

	<sup>111</sup> Cd			Mo (m/z 95)
	Mo 補正なし	Mo 干渉補正後	Mo 干渉の程度	
	ng/mL	ng/mL	%	ng/mL
幾何平均値	3.06	3.06	0.05	1.63
25-75 パーセンタイル	2.10 - 4.41	2.10 - 4.41	0.03 - 0.08	1.23 - 2.09
最小値～最大値	1.10～11.08	1.09～11.08	0.01～0.25	0.57～6.61

表 8 血液試料中の Mo 濃度とそれによる Cd 測定値に対する干渉  
(女性 160 名、年齢 39-93 歳、平均 65.8 歳)

	<sup>111</sup> Cd			Mo (m/z 95)
	Mo 補正なし	Mo 干渉補正後	Mo 干渉の程度	
	ng/mL	ng/mL	%	ng/mL
幾何平均値	3.87	3.87	0.04	1.58
25-75 パーセンタイル	2.75 - 5.65	2.75 - 5.65	0.03 - 0.06	1.16 - 2.16
最小値～最大値	1.06～13.92	1.06～13.92	0.01～0.27	0.43～4.56

表 9 尿試料中の Mo 濃度とそれによる Cd 測定値に対する干渉  
(男性 152 名、年齢 40-88 歳、平均 64.5 歳)

	<sup>111</sup> Cd			Mo (m/z 95)
	Mo 補正なし	Mo 干渉補正後	Mo 干渉の程度	
	ng/mL	ng/mL	%	ng/mL
幾何平均値	2.58	2.42	4.45	84.0
25-75 パーセンタイル	1.61 - 4.40	1.48 - 4.21	2.58 - 7.76	49.4 - 149
最小値～最大値	0.25～12.3	0.20～12.23	0.36～22.0	6.75～549

表 10 尿試料中の Mo 濃度とそれによる Cd 測定値に対する干渉  
(女性 194 名、年齢 39-93 歳、平均 66.0 歳)

	<sup>111</sup> Cd			Mo (m/z 95)
	Mo 補正なし	Mo 干渉補正後	Mo 干渉の程度	
	ng/mL	ng/mL	%	ng/mL
幾何平均値	3.05	2.94	2.79	60.6
25-75 パーセンタイル	1.90 - 4.60	1.83 - 4.55	1.68 - 4.38	33.7 - 103
最小値～最大値	0.46～27.7	0.46～27.1	0.51～20.8	1.57～502



米中及び血液試料中 Mo 濃度の幾何平均値は低く、Mo 干渉の程度もそれぞれ 0.61%、0.04-0.05% と非常に小さかったため、試料中 Mo の Cd 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 Mo 濃度の幾何平均値は、男性で 84.0 ng/mL、女性で 60.6% と ng/mL と米や血液と比較して非常に高い値を示し、Mo 干渉の程度もそれぞれ 4.45%、2.79% であった。従って、尿中 Cd 濃度を ICP-MS で測定する場合は、試料中に共存する Mo 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。

### 3.2. Cd 測定値に対する Mo の干渉に対する水素導入条件での測定による対処

#### 3.2.1. 水素導入条件での測定

近年の ICP-MS には、質量分析部に衝突/反応ガスを導入し、そのガスの働きによって干渉を低減できる機種があり、本研究で用いた Agilent 社の装置ではヘリウム及び水素の導入が可能である。そのガスの一般的な流量設定も Agilent 社より提示されているが、本研究において、より大流量の水素ガス導入を試みたところ、Mo 酸化物を劇的に低減できることが新たに判明した（未発表データ）。そこで、測定条件を大流量水素導入条件に切り替えて測定を実施した。

新しいメソッドであるため、実地での検証の意味で、測定操作及びデータ解析は Mo 干渉の程度を評価しつつ、従来法（水素導入なし）と併行で実施した。この結果、新たな水素導入条件では Mo 干渉がほとんどみられず補正も必要なく、かつ従来法で Mo 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（表 11）。

表 11 Mo による Cd への干渉係数と補正の実例(2)

(a) Mo 標準液 (20.1 ng/mL) の測定による干渉係数の算出

	<sup>111</sup> Cd (水素導入)		<sup>111</sup> Cd (従来法)	
検量線	0.0004	ng/mL	0.031	ng/mL
ドリフトチェック 1	-0.0003	ng/mL	0.030	ng/mL
ドリフトチェック 2	-0.0004	ng/mL	0.029	ng/mL
ドリフトチェック 3	-0.0003	ng/mL	0.027	ng/mL
ドリフトチェック 4	-0.0003	ng/mL	0.030	ng/mL
ドリフトチェック 5	0.0001	ng/mL	0.026	ng/mL
ドリフトチェック 6	-0.0003	ng/mL	0.028	ng/mL
ドリフトチェック 7	-0.0004	ng/mL	0.028	ng/mL
平均	-0.0002	ng/mL	0.028	ng/mL
干渉係数 (Mo 1 ng/mL あたりの干渉)	0 (-0.000009)		0.0014	

試料が多い場合は 10 試料毎に装置感度の変動確認 (ドリフトチェック) を入れており、ここでは検量線及びドリフトチェック 7 回の合計 8 データの平均を求めている。

(b) (a)の干渉係数による尿 Cd 測定値の補正【Cd 測定値 - (Mo 測定値 × 干渉係数)】

試料名	<sup>111</sup> Cd (水素導入)			<sup>111</sup> Cd (従来法)			Mo (m/z 95)
	Mo 補正なし	Mo 干渉補正後	Mo 干渉の程度*	Mo 補正なし	Mo 干渉補正後	Mo 干渉の程度*	
	ng/mL	ng/mL	%	ng/mL	ng/mL	%	ng/mL
30001	8.1	-	0.0	8.2	8.2	0.5	30
30002	3.8	-	0.0	4.0	3.8	3.7	104
30003	6.1	-	0.0	6.1	6.1	0.9	38
30004	4.9	-	0.0	5.0	5.0	1.0	34
30005	5.6	-	0.0	5.8	5.7	1.4	58
30006	0.7	-	0.0	0.8	0.7	6.2	33
30007	1.7	-	0.0	1.8	1.7	2.9	35
30008	1.9	-	0.0	2.1	2.0	2.8	42
30009	18.0	-	0.0	18.6	18.5	0.8	110
30010	5.6	-	0.0	5.9	5.7	3.3	136
Mo 干渉係数	0			0.0014			-

\* Mo 干渉の程度：干渉補正前の定量値に対して、補正項の占める割合。

### 3.2.2. 実際の試料における水素導入条件での尿中 Cd 濃度測定

実際の尿試料において水素導入条件で Cd 濃度測定を測定し、Mo の干渉係数によって補正した Cd 測定値と比較した (表 12、13)。

表 12 尿試料における水素導入条件での Cd 濃度測定値と Mo 干渉補正值との比較  
(男性 184 名、年齢 41-91 歳、平均 63.4 歳)

	<sup>111</sup> Cd			Mo (m/z 95)
	水素導入	従来法	Mo 干渉補正後	
	ng/mL	ng/mL	ng/mL	ng/mL
幾何平均値	2.75	2.90	2.77	83.9
25-75 パーセンタイル	1.73 - 4.64	1.88 - 4.84	1.75 - 4.69	48.1 - 136
最小値～最大値	0.44～16.6	0.46～17.3	0.44～17.1	9.37～488

表 13 尿試料における水素導入条件での Cd 濃度測定値と Mo 干渉補正值との比較  
(女性 222 名、年齢 39-95 歳、平均 65.2 歳)

	<sup>111</sup> Cd			Mo (m/z 95)
	水素導入	従来法	Mo 干渉補正後	
	ng/mL	ng/mL	ng/mL	ng/mL
幾何平均値	3.22	3.34	3.24	64.6
25-75 パーセンタイル	2.05 - 5.57	2.09 - 5.92	2.04 - 5.66	39.6 - 115
最小値～最大値	0.27～16.4	0.36～16.9	0.28～16.5	8.90～492

尿試料中の Mo 濃度はやはり男性、女性ともに非常に高い値であり、Cd 測定値に影響を与えると考えられた。そして、Mo の干渉係数によって補正した尿試料中 Cd 濃度は、補正しない場合と比較して若干低い値となった。一方、水素導入条件での尿試料中 Cd 濃度測定値は Mo 干渉補正值とほぼ同じ値を示した。従って、水素導入条件で尿中 Cd 濃度を測定すれば、Mo の干渉係数によって補正する必要がないことが確認できた。

#### 4. 結語

ICP-MS で Cd 濃度を測定する場合、試料中に共存する Mo によって干渉を受ける。米や血液中の Mo 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 Mo が含まれており、Cd 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、Mo 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 Mo 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。

## 5. 参考文献

- 1) 堀口兵剛：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 2012;67:447-454.
- 2) Nordber 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.
- 3) Turnlund JR, Friberg LT. 2007. Molybdenum. In Handbook on the toxicology of metals (G. F. Nordberg, B. A. Fowler, M. Nordberg, L. T. Friberg, Eds.), 3rd ed., pp. 731–741. Academic Press, Burlington.
- 4) 木村和彦, 吉田光二, 杉戸智子, 山崎慎一：ICP-MSによるCd測定に対するMoの干渉とその補正, 日本土壌肥料学雑誌 2003;74:493-497.
- 5) 日本化学会 原子量専門委員会：原子量表, 2013
- 6) Method 200.8. 1994. Determination of trace elements in waters and wastes by inductively coupled plasma - mass spectrometry (Revision 5.4, EMMC Version), p.38, USEPA.
- 7) May TW and Wiedmeyer RH: A Table of Polyatomic Interferences in ICP-MS. Atomic Spectroscopy 1998;19:150-155.

# 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

独立行政法人労働者健康福祉機構秋田労災病院内科  
佐々木亨  
国際医療福祉大学病院循環器内科  
上小牧憲寛  
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) は人体に対して強い毒性を持つ重金属であるが、岩石中に含まれていたものが風化作用により環境中に放出・拡散されてきたため、特に土壌中には微量ながらも普遍的にその存在が認められる (Nordberg GF, et al., 2007)。Cd は亜鉛、鉛、銅などの鉱石に比較的高濃度に含まれるため、それらの鉱山での採掘や精錬などに由来する人為的な高度の Cd 汚染がしばしば我が国で発生してきた。その中でも最も大きな社会的問題を引き起こしたのが岐阜県神岡鉱山からの排液に多量に含まれていた Cd によって汚染された富山県神通川流域である。そこで米作を営んでいた農家は、Cd を含む川水や米の摂取により高度の Cd 経口曝露を受け、その中から中年以上の女性を中心にイタイイタイ病が多発した (Kasuya, 2000)。

経口的に摂取された Cd は消化管から吸収され、主に腎臓や肝臓に蓄積する。そして、腎皮質中の Cd 濃度が 200  $\mu\text{g/g}$  を超えると多発性近位尿細管障害が進行してくる (Bernard et al., 1979)。これが「カドミウム腎症」と呼ばれる病態であり、近位尿細管での再吸収機能が低下するために尿量が増加し、尿中へのカルシウム、リン、グルコース、アミノ酸、低分子量蛋白質、等の排泄量も増加する (齋藤、他、1975)。尿細管障害がさらに進行すると、腎臓の広汎な組織障害のために糸球体機能も次第に低下してくる。カドミウム腎症の段階では多尿以外に目立った自覚・他覚症状は認めないが、この状態が継続すると、低リン血症などによる骨代謝異常が進行し、骨軟化症へ進展する (Aoshima, 1987; Horiguchi, et al., 2010)。これがイタイイタイ病であり、患者は歩行困難、全身的な痛みなどを訴え、進行例では身長短縮、亀背、多発骨折、腎性貧血等の臨床所見を認める。

わが国では富山県以外にもいくつかの Cd 汚染地が存在し (石川県梯川流域、長崎県対馬、等)、これまでに多数のカドミウム腎症患者も見つかっている (Iwata et al., 1993; 城戸、他、1987)。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地域という観点に基づくと、解除地域も含めると秋田県には全国で最も広い Cd 汚染地域が存在し (環境省水・大気環境局、2012)、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)。そして、自治医科大学と秋田大学の研究グループは、平成 13 年より秋田県内の Cd に係る農用地土壌汚染地域を含む農村地域において農家を対象とした疫学調査を実施したところ、今日でも Cd 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 Cd 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（堀口、2012; Horiguchi, et al., 2013）。

ところで、上記の疫学研究は健康診断という形式で実施されてきており、特に平成21年から23年までの「カドミウムの健康診断」では40歳以上の地域住民の70%を超える受診率ではあったものの、或る程度の選択バイアスが結果に影響している可能性は否定できない。すなわち、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かもしれない。実際に、当該地域の病院に勤務している内科医師の印象では、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のではないかとのことであった。従って、腎機能低下のために当該地域の医療機関に通院・入院している患者の中には、それがカドミウム腎症に由来する人が潜在する可能性が考えられる。

当研究では、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（Cd曝露レベルの指標として血中・尿中Cd濃度、及び腎尿細管機能の指標として尿中 $\alpha_1$ -ミクログロブリン（ $\alpha 1MG$ ）濃度と $\beta_2$ -ミクログロブリン（ $\beta 2MG$ ）濃度）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。それにより、当該地域住民におけるCd曝露とその健康影響についてのより正確な実態を解明し、その結果に基づいてより効果的な治療や生活指導などを行うなど、地域住民の健康増進に貢献する。

## 2. 研究方法

### 1) 対象

まず、秋田県大館市にある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リストアップし、さらにその中でインフォームド・コンセントの得られた人を対象とした。

### 2) 検体採取とスクリーニングのための測定項目

末梢血はヘパリン Na を添加した採血管により採取した。尿は通常のコップによって採取し、尿一般検査の後に硝酸添加 (Cd 測定用)、炭酸ナトリウム添加 ( $\beta$  2MG 濃度測定用)、無添加 ( $\alpha$  1MG 濃度及びクレアチニン測定用) の 3 種類に分けて保存した。

Cd 測定用以外の尿検体は 4°C で保存し、当日中に検査会社に渡した。Cd 測定用の末梢血と尿の検体は - 20°C で保存した。

腎尿細管機能障害の指標として尿中  $\alpha$  1MG、 $\beta$  2MG 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。これらの測定は三菱化学メディエンス株式会社 (東京) に依頼した。

Cd 曝露の指標として全血中・尿中 Cd 濃度の測定を行った。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。これらの Cd 濃度測定は、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。

さらに、居住歴、米の摂取歴、生活習慣等についての聞き取りを質問票を用いて行った。

### 3) 倫理審査委員会の承認

本研究は秋田労災病院倫理委員会から承認を得て行われた (研究題目: 大館市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; 研究責任者: 秋田労災病院 内科部長 佐々木亨)。



### 3. 結果と考察

#### 1) スクリーニング被験者

秋田労災病院内科に通院・入院している血清クレアチニン濃度の高い人 68 名をリストアップし、研究協力を依頼したところ、35 名（男性 15 名、女性 20 名）から承諾が得られてスクリーニング検査を行った。

スクリーニング被験者の平均年齢は 81.1 歳（最低年齢 60 歳、最高年齢 95 歳）であった。

#### 2) 検査結果

一般に、Cd による腎尿細管機能への影響の程度は、尿中  $\beta$  2MG 濃度のレベルにより以下のように分類される (Bernard, 2004)。

尿中 $\beta$ 2MG 濃度 ( $\mu\text{g/g cr.}$ )	腎尿細管障害の程度
<300	Normal value (正常)
300-1,000	Incipient cadmium tubulopathy (初期尿細管症) 尿中 Cd 濃度が 20 $\mu\text{g/g cr.}$ 未満であり、Cd 曝露がなくなれば、 腎尿細管機能は回復する可能性あり
1,000-10,000	Irreversible tubular proteinuria (非可逆性尿細管症) 加齢による GFR の低下を加速するが、この段階では GFR は正常 か軽度の低下のみ
>10,000	Overt Cd nephropathy (カドミウム腎症) 多くの場合 GFR の低下を伴う

また、富山県神通川流域の Cd 汚染地域住民健康調査の 1 次検診では尿中  $\beta$  2MG 濃度が 5,000  $\mu\text{g/g cr.}$  以上であれば 2 次検診の対象とされている。これらの分類や基準値に準拠すると、尿中  $\beta$  2MG 濃度が高いと考えられる人の割合は以下のとおりであった。

- 1,000  $\mu\text{g/g cr.}$  以上 : 14 名 / 35 名 (40%)
- 5,000  $\mu\text{g/g cr.}$  以上 : 9 名 / 35 名 (25.7%)
- 10,000  $\mu\text{g/g cr.}$  以上 : 5 名 / 35 名 (14.3%)

上記のうち、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 (尿中  $\beta$  2MG 濃度 10,000  $\mu\text{g/g cr.}$  以上) あるいはそれに近い病態であると考えられる人は以下の 5 名であった。

患者番号	性別	年齢	尿中 $\alpha$ 1MG (mg/g cr.)	尿中 $\beta$ 2MG ( $\mu$ g/g cr.)	血中 Cd (ng/mL)	尿中 Cd ( $\mu$ g/g cr.)	尿蛋白
1	女性	95	64.23	24,688	5.8	11.2	2+
2	男性	81	62.64	14,715	3.1	9.54	3+
3	女性	81	94.34	12,558	10	7.19	1+
4	女性	84	40.07	7,830	6.8	8.10	-
5	女性	60	47.34	5,799	3.4	8.84	3+

平成 21 年から 23 年にかけて同地域で実施したカドミウムの健康診断では受診者 975 名のうち尿中  $\beta$  2MG 濃度が 10,000  $\mu$ g/g cr. 以上であった人が 10 名未満であったことから考えると、同地域の医療機関の患者に対するスクリーニングにより、極めて高率にカドミウム腎症患者が見つかると考えられた。

### 3) 今後の課題

当研究で行ったのは最小限の検査によるスクリーニングであり、カドミウム腎症の確定診断のためには、例えば富山県神通川流域の Cd 汚染地域住民健康調査の 2 次・3 次検診で行われているような、%TRP、血清アルカリフォスファターゼ測定、貧血検査、血液ガス分析、血清電解質定量、骨 X 線検査、等を実施する必要がある。

しかし、当研究により当該地域の医療機関におけるカドミウム腎症のスクリーニングという新しいアプローチの有効性が確認できたため、今後当該地域の他の医療機関や老人保健施設などへスクリーニングの対象を拡大することは、地域住民の Cd 曝露の実態の解明や医療・保健活動の向上のために非常に重要であると考えられる。

#### 4. 結語

土壌中 Cd 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。

#### 5. 謝辞

本研究の遂行に際して、秋田労災病院中央検査部の舘敏幸様、高橋幸子様には多大なる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

Aoshima K. Epidemiology of renal tubular dysfunction in the inhabitants of a cadmium-polluted area in the Jinzu River basin in Toyama Prefecture. *Tohoku J Exp Med* 1987;152:151-172.

Bernard A, Buchet JP, Roels H, Masson P, Lauwerys R. Renal excretion of proteins and enzymes in workers exposed to cadmium. *Eur J Clin Invest* 1979;9:11-22.

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

堀口兵剛. 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* 2012;67:447-454.

Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Okubo H, Murakami K, Miyamoto K, Hosoi Y, Murata K, Kayama F. Age-relevant renal effects of cadmium exposure through consumption of home-harvested rice in female Japanese farmers. *Environ Int* 2013;56C:1-9.

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;83:953-970.

Iwata K, Saito H, Moriyama M, Nakano A. Renal tubular function after reduction of environmental cadmium exposure: a ten-year follow-up. *Arch Environ Health* 1993;48:157-163.

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行状況. 2012. <http://www.env.go.jp/press/press.php?serial=16134>

Kasuya M. Recent epidemiological studies on itai-itai disease as a chronic cadmium poisoning in Japan. *Water Sci Technol* 2000;42:147-154

城戸照彦, 本多隆文, 釣谷伊希子, 山谷春喜, 石崎昌夫, 山田裕一, 能川 浩二. 石川県梯川流域の Cd 汚染地住民の腎障害に関する疫学的研究. *日本衛生学雑誌* 1987;42:964-972.

Nordber 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.