

16) 骨密度と身体活動との関係

骨密度には、これまで検討してきた身体的要因・環境要因だけでなく、身体活動が、特にその骨への荷重負荷の程度が影響する可能性があるため、当該漁村地域の受診者が過去に就いていた職業の身体活動程度、運動習慣、現在の一日の身体活動について聴取、骨密度との関係を検討した。

(1) 職業の身体活動程度

受診者が過去から現在にかけて就いていた職業について、以下のような4段階の身体活動程度に分けてその就労期間（年数）を聴取した。

- a. ほとんど座った状態での作業
(例；事務仕事、縫製、自動車の運転手、等)
- b. 自分自身の体重分の重力負荷がかかる程度（立位、軽く歩き回る、等）の作業
(例；飲食店での接待業、外交員、等)
- c. 全身に自分自身の体重分を超える重力負荷のかかるような中程度（継続的な全身筋肉運動や跳躍運動を伴う）の作業
(例；家事、各種農作業、自転車による各種配達業、等)
- d. 全身にかなりの重量負荷のかかるような重度の作業
(例；重量物運搬、道路工事、等)

その結果、男性、女性ともに中程度の身体活動の職業に従事していた期間が最も長かった。また、重労働については、男性の方が女性よりも長期間就労していた傾向があった（表30）。

表30. 受診者が過去に就いていた職業の身体活動程度別の就業期間（年）

	a 座位労働	b 軽労働	c 中労働	d 重労働
男性				
平均 ± 標準偏差	6.7 ± 14.9	5.2 ± 12.5	20.1 ± 20.9	16.1 ± 21.9
最小値～最大値	0～49	0～57	0～74	0～70
女性				
平均 ± 標準偏差	4.8 ± 10.5	8.5 ± 13.2	25.4 ± 22.9	1.0 ± 5.2
最小値～最大値	0～59	0～60	0～65	0～36

(2) 運動習慣

受診者が過去から現在にかけて行ったことのあるスポーツ・運動について、以下のような4段階の身体活動程度に分けて聴取した。

- a. ゆっくりとした散歩程度
- b. 自分自身の体重分の重力負荷がかかる程度の軽い運動・スポーツ
(例；早足のウォーキング、軽目のダンス・民謡踊り、ラジオ・テレビ体操、軽目のサイクリング、等)
- c. 全身に自分自身の体重分を超える重力負荷のかかるような中程度（継続的な全身筋肉運動や跳躍運動を伴う）の運動・スポーツ
(例；. ジョギング、縄跳び、水泳、各種球技、体操競技、陸上競技、激しいダンス・民謡踊り、登山、スキー、競技自転車、等)
- d. 全身にかなりの重量負荷のかかる激しい運動・スポーツ
(例；相撲、柔道、レスリング、ラグビー、重量挙げ、ウェイトトレーニング、ボディビル、等)

受診者において、何らかの運動習慣（週1回以上）のあった者は、男性、女性でそれぞれ45.3%、36.8%と半数以下であった（表31）。

表31. 受診者における運動習慣の有無

	男性		女性	
	N	%	N	%
運動習慣無し	29	54.7	48	63.2
運動習慣有り	24	45.3	28	36.8
計	53	100.0	76	100.0

そのうち、運動習慣のあった者のみを対象に、運動を行っていた年数を10年、30年で群分けしてその身体活動別の割合を男女別に検討してみると、男性、女性ともに中程度の運動を行っていた期間が最も長い傾向が見られた。また、女性では激しい運動を行っていた者はひとりもいなかった（表32、33）

表 3 2. 運動習慣のある男性における過去の運動の種類と年数

運動年数 (年)	a 散歩程度		b 軽い運動		c 中程度の運動		d 激しい運動	
	N	%	N	%	N	%	N	%
30≥	0	0.0	2	8.3	2	8.3	0	0.0
10≥、<30	0	0.0	2	8.3	0	0.0	0	0.0
0>、<10	3	12.5	1	4.2	16	66.7	3	12.5
0	21	87.5	19	79.2	6	25.0	21	87.5
計	24	100.0	24	100.0	24	100.0	24	100.0

表 3 3. 運動習慣のある女性における過去の運動の種類と年数

運動年数 (年)	a 散歩程度		b 軽い運動		c 中程度の運動		d 激しい運動	
	N	%	N	%	N	%	N	%
30≥	0	0.0	1	3.6	0	0.0	0	0.0
10≥、<30	2	7.1	3	10.7	1	3.6	0	0.0
0>、<10	8	28.6	5	17.9	12	42.9	0	0.0
0	18	64.3	19	67.9	15	53.6	28	100.0
計	28	100.0	28	100.0	28	100.0	28	100.0

(3) 現在の一日の身体活動の状況

受診者の平均的な一日の過ごし方について、性別、休日・平日別、身体活動別にその時間を以下のような5段階の身体活動程度に分けて聴取した。但し、eの時間は非常に短かったため、dとeは合わせて集計した。

a. 睡眠時間

b. 座位や臥位（睡眠以外）になっている時間

（食事、入浴、談話、読書、勉強、事務仕事、テレビ・音楽鑑賞、自動車乗車、等）

c. 自分自身の体重分の重力負荷がかかる程度（立位、軽く歩き回る程度）の身体活動時間

（通勤や通学のための公共交通機関乗車や軽い歩行・自転車乗車、掃除、洗濯、炊事、買い物、散歩、軽目のダンス・民謡踊り、園芸、等）

d. 全身に自分自身の体重分を超える重力負荷のかかるような中程度（継続的な全身筋肉運動や跳躍運動を伴う）の身体活動時間

（各種農作業、ジョギング、水泳や各種球技のような中程度のスポーツ、等）

e. 全身にかなりの重量負荷のかかるような重度の身体活動時間

（重量物運搬作業、ウェイトトレーニング、柔道・レスリングのような激しいスポーツ、等）

受診者の睡眠時間は男性の方が女性よりも若干長く、また平日よりも休日の方が若干長い傾向が見られた（表34、35）。

一方、中程度・激しい身体活動に従事している時間は、男性の方が女性よりも若干長く、また休日よりも平日の方が若干長い傾向が見られた。

表34. 男性（N=53）における一日の身体活動時間

	a. 睡眠	b. 座位・臥位	c. 軽い 身体活動	d+e. 中程度・ 激しい身体活動
休日				
平均±標準偏差	7.8 ± 1.7	9.8 ± 4.4	4.0 ± 3.6	2.4 ± 2.9
最小値～最大値	4～12	2～19	0～12	0～9
平日				
平均±標準偏差	7.6 ± 1.7	8.7 ± 3.4	4.2 ± 3.3	3.5 ± 3.4
最小値～最大値	4～12	2～16	0～12	0～10

表35. 女性（N=75）における一日の身体活動時間

	a. 睡眠	b. 座位・臥位	c. 軽い 身体活動	d+e. 中程度・ 激しい身体活動
休日				
平均±標準偏差	7.4 ± 1.3	9.1 ± 3.6	6.0 ± 3.4	1.4 ± 2.0
最小値～最大値	4～13	3～17	0～14	0～8
平日				
平均±標準偏差	7.2 ± 1.3	8.6 ± 3.7	6.1 ± 3.7	2.1 ± 2.6
最小値～最大値	4～12	3～17	0～17	0～12

(4)重回帰分析

過去に就いていた職業の身体活動程度、運動習慣、現在の一日の身体活動の3つの要因において、中程度以上の身体活動が骨密度に影響を及ぼす可能性があるとして推測し、骨密度を従属変数に、これらを年齢・BMIとともに独立変数に用いて男女別に重回帰分析を行った（表36、37）

男性では年齢が、女性では年齢とBMIが有意な回帰係数を示したが、上記の要因はいずれも高い回帰係数を示さなかった。

以上より、当該漁村地域の受診者において、骨密度には年齢とBMIが強く影響するが、今回検討した身体活動は骨密度への影響はほとんどないと考えられた。

表 3 6. 男性受診者における骨密度に対する年齢、BMI、中労働職業就労期間（年）、重労働職業就労期間（年）、中程度・激しい運動の生活習慣の有無の影響（ダミー変数）、平日の中程度・激しい身体活動時間（時間）についての重回帰分析（N=53）

従属変数	独立変数	回帰係数	β	P 値	単相関係数	偏相関係数
骨密度 R' =0.529 (p=0.001)	年齢	-0.006	-0.596	<0.001	-0.575	-0.488
	BMI	<0.001	0.013	0.918	0.111	0.015
	中労働職業 就労期間	0.001	0.178	0.237	0.121	0.174
	重労働職業 就労期間	0.000	0.038	0.809	-0.261	0.036
	中程度・激し い運動の生活 習慣の有無	-0.002	-0.010	0.940	0.235	-0.011
	平日の中程 度・激しい身 体活動時間	0.001	0.047	0.722	0.206	0.053

β : 標準回帰係数、R' : 自由度修正済み重相関係数

表 3 7. 女性受診者における骨密度に対する年齢、BMI、中労働職業就労期間（年）、重労働職業就労期間（年）、中程度・激しい運動の生活習慣の有無の影響（ダミー変数）、平日の中程度・激しい身体活動時間（時間）についての重回帰分析（N=75）

従属変数	独立変数	回帰係数	β	P 値	単相関係数	偏相関係数
骨密度 R' =0.673 (p<0.001)	年齢	-0.006	-0.708	<0.001	-0.608	-0.628
	BMI	0.011	0.365	<0.001	0.196	0.424
	中労働職業 就労期間	0.001	0.181	0.075	-0.146	0.214
	重労働職業 就労期間	-0.002	-0.105	0.289	-0.082	-0.129
	中程度・激し い運動の生活 習慣の有無	0.017	0.074	0.445	0.222	0.093
	平日の中程 度・激しい身 体活動時間	-0.002	-0.047	0.625	0.057	-0.060

β : 標準回帰係数、R' : 自由度修正済み重相関係数

4. 結語

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中心に健康診断を実施し、砒素、Cd、鉛等の金属の曝露のレベルとその健康影響について検討した。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。対照地域の調査がまだ行われていないため、少々無理があるが、比較が必要な場合は平成 21 年度～23 年度の秋田県内の土壌 Cd 濃度の比較的高い農村地域で実施した際の結果と比較した。

米中の砒素濃度、Cd 濃度はともに高い値ではなかったため、当該漁村地域の受診者が米の摂食により上記の金属の過剰曝露を受けることはないと考えられた。一方、受診者の海産魚や海藻類の摂取頻度は比較的高いものと推測された。

当該漁村地域の受診者の尿中砒素濃度は男女ともに農村地域よりも 2 倍以上高く、日本人の平均値よりも高い値であり、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ため、受診者は海産物の多食により比較的高いレベルの砒素曝露を受けているものと考えられた。しかし、砒素の変異原性の指標として測定した当該漁村地域の受診者の尿中 8-OHdG 濃度は農村地域と比較して若干高い値を示しただけであったので、おそらくは高度の砒素曝露のほとんどが海産物由来の有機砒素であったために、その変異原性としての健康影響はほとんどないものと考えられた。

一方、当該漁村地域の受診者の尿中・血中 Cd 濃度は高い値ではなく、尿中 α 1 MG 濃度、尿中 β 2 MG 濃度も高い値ではなかったために、Cd 曝露による大きな健康影響はないものと考えられた。また、血中鉛濃度も高い値ではなく、砒素や Cd との複合曝露による影響も特に認められなかった。

当該漁村地域の受診者における尿中 MT 濃度は尿中 Cd 濃度と関連する傾向を示したため、Cd への曝露レベルが高くなると、それによって MT の産生も亢進し、尿中 MT 濃度が高くなると考えられた。さらに、腎臓尿細管機能障害が明らかではないレベルの Cd 曝露量においても尿中 MT 濃度が尿 α 1 MG 濃度等と関連性が見られたことより、尿中 α 1 MG 濃度や β 2 MG 濃度などが検出できるよりもっと早期の腎尿細管機能の低下の段階において、MT の尿中への排泄が増加し始める可能性が示唆された。

骨密度に対しては、砒素、Cd、鉛のいずれの金属による影響も見られなかった。

以上より、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。

5. 謝辞

本研究の遂行に際して、秋田県漁業協同組合北浦総括支所、男鹿市生活環境課、男鹿みなと市民病院、鹿嶋医院、聖霊女子短期大学生活文化科、秋田大学大学院医学系研究科保健学専攻地域・老年看護学講座、及び男鹿市の健康診断受診者の皆様方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

青島恵子. イタイイタイ病の現状と今後、日本衛生学雑誌 2012;67(4):455-463.

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.

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(4):447-454.

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.

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.

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.

Kägi JH. Overview of metallothionein. Methods Enzymol. 1991;205:613-26.

川崎 晃、荒尾 知人、石川 覚. 湛水管理によるカドミウムの米への蓄積軽減とその問題点、日本衛生学雑誌 2012;67(4):478-483.

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.

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.

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.

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.

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>

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.

7. 研究発表

1) 論文発表

- ・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. doi: 10.1016/j.envint.2013.03.001.

2) 学会発表

- ・堀口兵剛. カドミウムの経口曝露を受けた農家で観察された腎尿細管機能障害とメタロチオネインの関与. 平成24年12月19日、平成24年度メチル水銀・カドミウム研究ミーティング、東京（平成24年度メチル水銀・カドミウム研究ミーティング要旨集：9、2012）.

- ・堀口兵剛、小熊悦子、村田勝敬、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. 農家女性における体内貯蔵鉄に対する年齢・閉経・カドミウム曝露・腎機能の複合影響. 平成25年3月24日-3月26日、第83回日本衛生学会総会、金沢（日本衛生学雑誌第68巻：S209、2013）.

- ・Horiguchi H, Oguma E, Murata K. Age-dependent threshold of urinary cadmium for renal dysfunction in Japanese farmers. The 48th Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX), Stockholm, Sweden, 17-20 June, 2012. (*Toxicology Letters*, 211S: S141, 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

無し

ミニ特集 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

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—

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

Current Status of Cadmium Exposure among Japanese, Especially Regarding the Safety Standard for Cadmium Concentration in Rice and Adverse Effects on Proximal Renal Tubular Function Observed in Farmers Exposed to Cadmium through Consumption of Self-Grown Rice

Hyogo HORIGUCHI

Department of Environmental Health Sciences, Akita University, Graduate School of Medicine

Abstract Because the staple food in Japan is rice, which absorbs cadmium (Cd) from the soil efficiently, rice is the main source of exposure to Cd in the Japanese population. In addition, there have been many Cd-contaminated farming areas in Japan. Therefore, a safety standard for the Cd concentration in rice was set as 0.4 ppm by the Japanese government. This safety standard has been followed for decades without any appropriate scientific or legal basis. However, recent epidemiological studies of female Japanese farmers exposed to Cd through self-grown rice, that is, a series of Japanese Multi-centered Environmental Toxicant Study (JMETS), showed evidence that the safety standard is appropriate. Therefore, general Japanese consumers are unlikely exposed to Cd excessively with the application of this safety standard, considering the trend of decreasing amount of rice consumed among the Japanese population. On the other hand, Japanese farmers were found to be at risk of Cd exposure through the consumption of self-grown rice with a high Cd concentration. Actually, the JMETS showed that female farmers at 70 years of age or older had a decreased proximal renal tubular function due to the high renal accumulation of Cd. On the basis of these findings, “medical examinations for Cd exposure” have recently been implemented for farmers residing in Cd-polluted areas in northern Japan. Because it has been estimated that such Cd-polluted areas are actually larger, it is necessary to implement medical examinations of more farmers there, particularly the elderly.

Key words: cadmium (カドミウム), rice (米), proximal renal tubular function (近位尿細管機能), safety standard (基準値), farmer (農家)

1. はじめに

カドミウム (Cd) は一般環境中に広く分布している重金属である。Cdは岩石中に存在しているため、その風化によって環境中へ放出されることに加え、亜鉛、銅、鉛などの鉱石の精錬の際の副産物として人為的に生産され、ニカド電池、顔料、耐腐蝕塗料、等の産業用途に使用されている(1)。環境中のCdは種々の経路で生物に取

受付2012年6月28日, 受理2012年8月11日
Reprint requests to: Hyogo HORIGUCHI
Department of Environmental Health Sciences, Akita University,
Graduate School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan
TEL: +81(18)884-6083, FAX: +81(18)836-2608
E-mail: hhyogo@med.akita-u.ac.jp

り込まれるが、特に土壌中の Cd は特定の植物に吸収され、結果的に動物の体内に蓄積される。中でも、稲は土壌中の Cd を効率的に吸収して米に蓄積するという性質を持つため、米を主食とする日本人の場合、その摂食による消化管からの Cd の吸収、そして腎臓中への蓄積という曝露経路が重要になる。また、タバコ葉にも Cd が多く含まれるため、喫煙者の場合は経気道的な Cd の曝露もそれに加わる。また、Cd の生物学的半減期は 10–30 年という極めて長いものであるため、一般に腎臓中の Cd 濃度は加齢依存的な上昇傾向を示す。従って、土壌中の Cd 濃度の高い地域で生産される米を摂取し続けていると腎臓中の Cd 蓄積量も高度になり、高齢になってから腎障害が惹起される危険性がある。Cd 曝露による腎障害は多発性近位尿管機能障害という病態であり、再吸収機能の低下による α_1 -ミクログロブリン (α_1 -MG) や β_2 -ミクログロブリン (β_2 -MG) などの低分子量蛋白質、アミノ酸、ブドウ糖、リン、カルシウム、重炭酸イオン、等の尿中排泄量の増加を特徴とする (カドミウム腎症) (2, 3)。この病態が継続・進行すると、骨石灰化障害による骨軟化症や腎臓からのエリスロポエチンの産生低下による腎性貧血が続発してくる (イタイイタイ病) (4, 5)。

我が国では米が主食であることに加え、土壌中 Cd 濃度の高い地域が多いために (6) 日本人の腎臓中 Cd 濃度は国際的にも高い値を示す傾向にある (1)。それに加えて我が国にはかつて各地に多数の鉱山が存在し、それにより深刻な Cd の環境汚染を受けた地域が少なくなかったため、米の摂取による Cd 経口曝露とその健康影響はしばしば大きな社会問題として注目を集めてきた。富山県神通川流域の Cd 汚染地域はその代表的なものであり、その地域の農家からイタイイタイ病患者が多数発生した (7)。それに加え、石川県梯川流域 (8) や長崎県対馬 (9) などの Cd 汚染地域においても地元住民の中から多数の腎尿細管機能障害例が見つかっている。しかし、これらの事件をきっかけに昭和 40 年代頃より米中 Cd 濃度の基準値設定 (食品衛生法) や Cd 汚染農地の復元事業 (農用地の土壌の汚染防止等に関する法律) などの対策が取られるようになり、その後は局所的な地元住民への高度の Cd 曝露や高濃度の Cd 汚染米の一般消費者への流通などの危険性は次第に小さくなってきた。さらに、近年の日本人の米摂取量の減少などにより、日本人全体の Cd 曝露量も減少傾向にある (10)。従って、一般消費者が Cd の過剰曝露を受ける可能性は今日では極めて低くなったと考えられる。

ところで、上述した米中 Cd 濃度の基準値は昭和 45 年に食品衛生法の規定に基づいて「玄米では 1.0 ppm 未満 (精米では 0.9 ppm 未満)」と設定されたが、実際にはその後に出された「0.4 ppm 以上 1.0 ppm 未満の Cd 濃度の米は消費者感情等を考慮して食用としては売却しない」という食糧庁長官の通達に基づいて「0.4 ppm 未満」が、科学的根拠や法的整備などの点で問題があったにも拘らず、実質的な基準値として長期に渡って適用されてきた。

しかし、ようやく平成 22 年になって、近年の疫学研究成果を根拠とし、食品衛生法の規定に基づいた食品、添加物等の規格基準の改正によって 0.4 ppm を超えてはならない」という米中 Cd 濃度の基準値が正式に決定された (11)。そしてそれでもなおこの基準値にはいくつかの問題が残されている。

一方、上記のような Cd 汚染土壌対策にも拘らず、土壌中 Cd 濃度が比較的高い地域は今日でも日本各地に存在している。しかも米中 Cd 濃度は天候によっても大きく影響されるため (12)、そのような地域では基準値を超える Cd 濃度の米が生産されることも決して稀ではなかった。従って、そのような地域の農家は、Cd 濃度の高い自家産米の摂取により高度の Cd 経口曝露を受ける危険性がある。実際に、過去に鉱山の影響を受けた東北地方の或る農村地域で実施された最近の疫学調査では、基準値を超える Cd 濃度の自家産米の継続的な摂取によって高度に体内に Cd を蓄積したと考えられる農家が多数存在し、しかもその中の高齢者からカドミウム腎症患者も発生していることが判明している (13)。つまり、今日の我が国では、米の一般消費者ではなく、むしろ米作農家の方が Cd の過剰曝露を受ける危険性が高いと考えられる。

このように、我が国における米からの Cd 摂取とその健康影響の問題は決して過去のものではなく、今日でも未解決のまま残されている問題、あるいは新たに見つかった問題などが存在する。従って、本稿ではまず米中 Cd 濃度の基準値設定のこれまでの経緯を概観しながらその問題点について考察し、それに付随して基準値設定の根拠となった農家を対象とした疫学研究及びそこから見えてきた農家における自家産米摂取による Cd 曝露とその健康影響についての問題について述べ、さらにそのために近年実施されている農家に対する保健対策である「カドミウムの健康診断」について紹介したい。

2. 我が国における昭和 45 年の米中 Cd 濃度の基準値設定の経緯

日本では上述のとおり長らく 0.4 ppm という数値が実質的な米中 Cd の基準値として適用されてきたが、実際にはそれが正式に決定されたのはつい最近のことである。すなわち、平成 22 年に食品衛生法の規定に基づく食品、添加物等の規格基準が「米に含有されるカドミウムおよびその化合物あつては、玄米及び精米中に Cd として 0.4 ppm を超えて含有するものであってはならない。」と改正され、平成 23 年 2 月から適用されている (11)。以下にここに到るまでの経緯について述べたい。

現行の米中 Cd 濃度の基準値である 0.4 ppm という数値が最初に公的に採用されたのは、昭和 44 年に厚生省環境衛生局長通知として「カドミウムによる環境汚染暫定対策要領」においてである (14)。しかしここでは Cd の排水、排煙によって直接影響を受けていると判断される

地域がある場合、当該地域の環境汚染調査を行うこととする。その場合には、まず、当該地域の水および玄米について、その Cd 濃度の測定を行う。その結果、Cd 濃度が、水にあっては 0.01 ppm を、または、玄米にあっては 0.4 ppm をこえている場合には、その濃度が排水、排煙または両者による影響が否かを判断して、環境汚染精密調査をすすめる。」とされていた。つまり、米中 Cd 濃度の 0.4 ppm という数値は、最初は健康影響の判断尺度ではなく、環境汚染の判断尺度であった。実際に、この対策要領には 0.4 ppm という濃度は、さらに精密な調査を実施する必要性の有無を判断する尺度であって、安全とか危険とかいうような影響の判断と直接結びつくものではない」という注意書きが添えられている。

上記の暫定対策要領には、①環境汚染精密調査の結果より Cd の環境汚染の存在が明らかになった場合には住民の 1 日あたり Cd 摂取量を推定する、② 1 日あたり Cd 摂取量が 0.3 mg をこえている場合は当該地域を Cd 環境汚染要観察地域」と判断し、住民健康調査を行う、③さらに当該地域において Cd 汚染保健管理対策、Cd 摂取減少対策、発生源対策等を検討・実施する、という具体的な手順が示されている。そしてこれらの結果に基づき、Cd 環境汚染要観察地域における保有米の Cd 濃度の安全基準を平均 0.9 ppm 9～10% 精白米中 Cd 濃度、玄米ならば 1.0 ppm) 未満とすることが適当」との見解が昭和 45 年に厚生省環境衛生局公害部から示された。但しこの数値は、Cd 環境汚染要観察地域における Cd 摂取量と尿中 Cd 排泄量との相関関係に基づいてはいるものの、Cd 環境汚染要観察地域住民健康調査における第一次検診から第二次検診へのスクリーニングの基準の 1 つである尿中 Cd 濃度 30 μg/L から算出されており、そして尿中 Cd 濃度 30 μg/L という数値は経気道曝露を受けた労働者における研究から得られたデータに由来する。従って、体内動態や毒性発現機序における曝露経路による相違が考慮されていない点は注意が必要である。

ところで、上記の安全基準は Cd 環境汚染要観察地域における保有米についてのものであり、食品としての米一般についての安全基準が設定されたわけではなかった。従って、厚生省はさらに微量重金属調査研究会を設置し、上記の基準値の安全性について検討を行った。すなわち、1.0 ppm の米を摂取したと仮定した場合の Cd の 1 日摂取量を推定し、それが労働衛生における空気中 Cd ヒュームの許容濃度 0.1 mg/m³、及び腎障害を認めなかったイヌの長期 Cd 経口曝露実験の結果から算出した曝露量よりも低かったことから、1.0 ppm という数値については、これが人体に有害であると判断することはできない」という結論に至り、昭和 45 年に報告した (14)。しかしながら、この見解にも曝露経路の相違、動物実験の結果のヒトへの外挿、慢性毒性発現に必要な観察期間、前提とした消化管からの吸収率の妥当性、等の問題点が含まれていた。

いずれにせよ、上記の微量重金属調査研究会の見解に

基づき、昭和 45 年に食品衛生法の規定に基づいた食品、添加物等の規格基準として、米 (玄米) に含まれるカドミウムおよびカドミウム化合物は、カドミウム (Cd) として 1.0 ppm 未満でなければならない (精米にあっては、0.9 ppm 未満であれば玄米において 1.0 ppm 未満であったものとして取り扱って差し支えない)」との告示が厚生省から出された (14)。これにより、米中 Cd 濃度の正式な基準値は 1.0 ppm となった。ちなみに、同年にはこれに関連して、Cd 環境汚染要観察地域の保有米の配給上の取扱いについて、Cd 環境汚染要観察地域のうち、農家保有玄米の Cd 濃度が 1.0 ppm 以上と認定された地域の産米は、配給せず、主食用以外の用途に売却するが、それ以外の産米は、食品衛生上安全とみられるが、現在の米穀の需給事情および消費者感情を考慮して配給しない」との食糧庁長官の通達も出されている。

ところがその後、昭和 58 年に「カドミウム含有米の買入れ及び売却に係る取扱いについて」という食糧庁長官の通達が出されたが、その内容は「カドミウム環境汚染要観察地域以外の地域の産米のうち、カドミウム濃度が 0.4 ppm 以上 1.0 ppm 未満のものは、食品衛生上安全とみられるが、消費者感情等を考慮して食用としては売却せず、食用以外の用途に売却するものとする。」というものであった (14)。すなわち、この通達によって日本における米の Cd 濃度の基準値は、食品衛生法上では 1.0 ppm が維持されながら、実質的には 0.4 ppm となり、以後今日まで適用されることになった。しかし、この通達には以下の 2 つの問題点があった。第一に、昭和 44 年に Cd 環境汚染暫定対策要領において採用されていた 0.4 ppm という環境汚染の判断尺度としての数値が、ほとんど何の科学的根拠も示されずに、単なる「消費者感情」に基づいて、健康影響のための安全基準となった点である。第二に、食品衛生法に基づく規格基準の改正という正式な手順を踏まえずに「食糧庁長官の通達」という形で平成 22 年までの長期に渡って適用されてきた点である。ちなみに、1.0 ppm 以上の Cd 濃度の米は県等によって焼却処理され、0.4 ppm 以上 1.0 ppm 未満のものは農林水産省あるいは全国米麦改良協会が買入れ、その流通が防止されてきた (米流通安心確保対策事業) (15)。

3. 米中 Cd 濃度の基準値を巡る国際的動向とそれに対応する疫学調査の実施

ところが平成 10 年に、デンマークから各国の実態調査に基づいた食品中 Cd 濃度についての基準値原案がコーデックス委員会における食品添加物・汚染物質部会 Codex Committee on Food Additives and Contaminants; CCFAC) に提案され、翌年には CCFAC は精米中の Cd 濃度の最大基準値を 0.2 mg/kg ppm) とする原案を提案し、各国にコメントを求めた (16, 17)。日本政府はこれを受けてラットの慢性毒性研究の結果を平成 12 年の FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 Joint FAO/WHO Expert

Committee on Food Additives and Contaminants; JECFA) リスク評価を行う科学的組織であり、コーデックス委員会はこのリスク評価の結果に基づいて基準値を作成する)に提出したが、結局評価を行うためのデータが不十分との結論に至り、JECFA は疫学調査の実施を勧告した(18)。ちなみに、それ以前から設定されていた $7 \mu\text{g}/\text{kg}$ of body weight/week という国際的な Cd 摂取量の基準値である暫定耐容週間摂取量 provisional tolerable weekly intake; PTWI) についても変更されずに据え置かれることになったが、この PTWI 自体がもとはヒトの剖検例の腎皮質中の Cd 濃度から算出されたものであり(19)、実際のヒトの集団における疫学研究に基づくものではなかった。このような米中 Cd 濃度の基準値や耐容摂取量を巡る国際的な動向を受け、日本政府は 0.4 ppm という国内での基準値の妥当性について疫学研究を実施し、それに基づく科学的根拠を提示する必要性に迫られることになった。

その目的のために、Japanese Multi-centered Environmental Toxicant Study JMETS) と呼ばれる疫学研究が平成 13 年より始められた(20)。それは、生産される米の Cd 濃度が段階的に高くなるように日本各地から 5 か所の米作農村地域を選択し、40 歳代から 60 歳代の自家産米を継続的に摂取している農家女性を対象に、Cd 経口曝露とその近位尿細管機能への影響の関連を検討する、という断面調査である。女性のみを対象としたのは、男性よりも女性の方が Cd の健康影響に対する感受性が高いこと、また一般に日本人男性での喫煙率は高く、経気道的な Cd 曝露量も小さくはないと考えられることなどの理由による。まず、5 地域の米はほぼ狙い通りの段階的な Cd 濃度の幾何平均値及び分布を示し、対照として設定した地域では 0.2 ppm 以上の Cd 濃度の米はまったく見られなかったのに対して最も高い Cd 濃度の幾何平均値を示した地域では 0.2 ppm 以上の Cd 濃度の米は全体の 29.4% を占め、 0.4 ppm 以上の米は 7.4% であった。さらに米中 Cd 濃度と農家女性個人々人に対して行った食事調査の結果に基づいて地域毎に推算した週間 Cd 摂取量もやはり同様の段階的な地域差を示し、最も高い地域では低めの推算値は $5.70 \mu\text{g}/\text{kg}$ of body weight/week、高めの推算値は $6.72 \mu\text{g}/\text{kg}$ of body weight/week、つまり PTWI に近いレベルの Cd を摂取しているという結果であった。そして 5 地域の農家女性の血液中・尿中 Cd 濃度も上記の Cd 摂取量とほぼ同じ段階的な地域差を示し、最も Cd 摂取量の高い地域の農家女性における血液中・尿中 Cd 濃度の幾何平均値も最も高かった。すなわち、この地域の農家女性は比較的高いレベルの Cd を継続的に摂取しており、そのために体内 Cd 蓄積量も高くなってしまったものと考えられた。ところが、5 地域の農家女性で近位尿細管機能の指標として尿中の $\alpha_1\text{-MG}$ 濃度と $\beta_2\text{-MG}$ 濃度を測定したところ、5 地域間の幾何平均値及び尿中 $\beta_2\text{-MG}$ 濃度の高い者の割合にはまったく有意の差を認めなかった。すなわち、 0.4 ppm 以上の Cd 濃度の自家産米を 7.4% の人が継続的に摂取してきたにも拘らず、近位尿細管機能への影

響が認められなかったことより、米中 Cd 濃度の基準値は 0.4 ppm で問題はないであろうとの結論に至った。

そして、日本政府はこの日本の農家女性における疫学研究の結果等を平成 14 年に JECFA に提出したところ、平成 16 年の CCFA において米の Cd 濃度の基準値原案を $0.4 \text{ mg}/\text{kg}$ に変更し、さらに平成 18 年のコーデックス委員会において精米の基準値を $0.4 \text{ mg}/\text{kg}$ とすることが最終採択された(21)。また、我が国においても食品安全委員会が平成 21 年にこの疫学調査の結果及び石川県梯川流域での疫学調査(22)の結果に基づいて Cd の PTWI を $7 \mu\text{g}/\text{kg}$ of body weight/week とするという結論を導き出し(10)、さらにこれに基づいて厚生労働省は平成 22 年に食品衛生法の規定に基づく食品、添加物等の規格基準を改正し(11)、ここでようやく米中 Cd 濃度の基準値は正式に 1.0 ppm から 0.4 ppm に変更されることとなった。

但し、このような PTWI と米中 Cd 濃度の国内外における決定において、ヒトの Cd 曝露による健康影響からの保護という点では問題はないものの、両者の間の整合性の問題は残されることになった。すなわち、平成 11 年に JECFA によって提案された 0.2 ppm という米の Cd 濃度の基準値は PTWI $7 \mu\text{g}/\text{kg}$ of body weight/week とは計算上ほぼ整合性のあるものであった(20)。従って、米の基準値を 0.4 ppm とするならば、PTWI は約 $14 \mu\text{g}/\text{kg}$ of body weight/week となるはずであり、約 2 倍のズレが生じてしまう。興味深いことに、食品安全委員会でも上記の梯川流域における疫学研究の結果からヒトの健康に悪影響を及ぼさない Cd の摂取量は $14.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ of body weight/week 以下であると考察している(10, 22)。実際に、上記の日本の農家における疫学研究の結果では、 0.4 ppm を超える Cd 濃度の米がまったく生産されていない対照地域においても週間 Cd 摂取量が $7 \mu\text{g}/\text{kg}$ of body weight/week を超える農家女性は存在しており、また最も Cd 曝露の高かった地域においては 0.4 ppm を超える Cd 濃度の米が全体の 7.4% であったのに対し、33-51% もの農家女性が $7 \mu\text{g}/\text{kg}$ of body weight/week を超える Cd 摂取をしていたことになってしまう。つまり、 $7 \mu\text{g}/\text{kg}$ of body weight/week という PTWI は低過ぎて現実に適合していないと考えられる。

4. JMETS の問題点とその解決のための継続研究

ところで、この JMETS の疫学研究の結果は低～中レベルの Cd 経口曝露を受けた農家女性の疫学研究という実際のヒトの集団の観察から得られたという点において大変重要なものであったが、それでもいくつかの問題点があったことは否めない。まず、対象者が 60 歳代までに限られていたことである。前述のとおり、Cd の生物学的半減期は非常に長いので、同じレベルの Cd 経口曝露が継続しておれば 70 歳以上の農家女性の腎臓での Cd 蓄積量はそれ未滿のものより当然高くなっているはずであり、従って近位尿細管機能への影響が現れる可能性もより高くなると考えられる。つまり、70 歳以上の高齢者につい

ても検討する必要があった。次に、調査対象の 5 地域では Cd の近位尿細管機能への影響が認められず、従って「閾値」が不明であったことである。そのためには、より高度の Cd 曝露を受けた地域を対象とした調査が必要であると考えられる。そして第 3 に、日本各地での調査であるため、地域間の地理的・気候的・文化的な差異による交絡が否定できないことである。そのためには、できるだけ互いに近い地域での調査・比較が望ましい。

以上の問題を踏まえ、JMETS における継続研究として新たに以下のような疫学調査が実施された (13)。前回の 5 か所の調査のうち最も Cd 曝露の高かった地域 (B 地域) は東北地方に属しており、かつては大小何ヶ所もの鉱山が存在していた。さらに、この地域を流れる大きな川の上流に位置する同県内の隣接地域 (C 地域) にはかつて大規模な鉱山及び精錬所が活動しており、従ってこの地域の米作農家における過去の Cd 曝露レベルは B 地域よりも高かったものと考えられる。実際に、C 地域には 1970 年頃の調査により Cd による近位尿細管機能障害例が多数存在することが判明した地域が一部含まれる (23)。これらの比較的高いレベルの Cd 曝露を受けた地域に加え、同県内の B 地域から南西約 50 km に位置する過去に Cd 濃度の高い米の生産されたことのない地域 (A 地域) を対照として選択し、これら A, B, C の 3 地域における 70 歳代までの農家女性を対象に同様の断面調査を平成 14 年から平成 18 年にかけて行った。

A 地域では基準値の 0.4 ppm 以上の Cd 濃度を超える自家産米はまったく見られなかったが、B, C 地域では平成 17 年までは 10% 前後の米が 0.4 ppm 以上の Cd 濃度を示していた。但し、平成 18 年の C 地域ではそのような米は 1.5% のみであったが、これはその頃より始められた米中 Cd 濃度を軽減するための湛水管理 (稲の出穂期前後の 3 週間、すなわち 8 月頃に田に水を張る) (24) によるものと考えられた。そして、農家女性の血液中・尿中 Cd 濃度の中央値は A, B, C 地域の順で高くなる傾向を示し、特にそれは高齢者で顕著であり、C 地域の 70 歳以上の農家女性の尿中 Cd 濃度は Cd 曝露による近位尿細管機能障害の閾値である $10 \mu\text{g/g cr.}$ (25, 26) に近い $9.34 \mu\text{g/g cr.}$ という非常に高い値であった (Fig. 1A, B)。それに対応して、B, C 地域の 60 歳以上の農家女性では尿中 $\alpha_1\text{-MG}$ ・ $\beta_2\text{-MG}$ の濃度の中央値が高い傾向が見られ、特に C 地域の 70 歳以上の尿中 $\beta_2\text{-MG}$ 濃度は A 地域の約 3 倍という高値であった (Fig. 1C, D)。そして実際に極めて高い尿中 $\beta_2\text{-MG}$ 濃度を示す農家女性が C 地域の 70 歳以上で散発的に見られ、カドミウム腎症と考えられる $10,000 \mu\text{g/g cr.}$ (27) を超す尿中 $\beta_2\text{-MG}$ 濃度を示した農家女性も 1 名見つかった。このような傾向は 3 地域を統合した尿中 Cd 濃度による群間比較でも観察され、60 歳代までは尿中 Cd 濃度と尿中 $\alpha_1\text{-MG}$ ・ $\beta_2\text{-MG}$ 濃度の間には緩やかな直線的な量-反応関係が見られたのに対し、70 歳以上になると尿中 Cd 濃度 $10 \mu\text{g/g cr.}$ 以上の群で尿中 $\alpha_1\text{-MG}$ ・ $\beta_2\text{-MG}$ 濃度が急激に高くなるという非常に特徴的な関係を示し

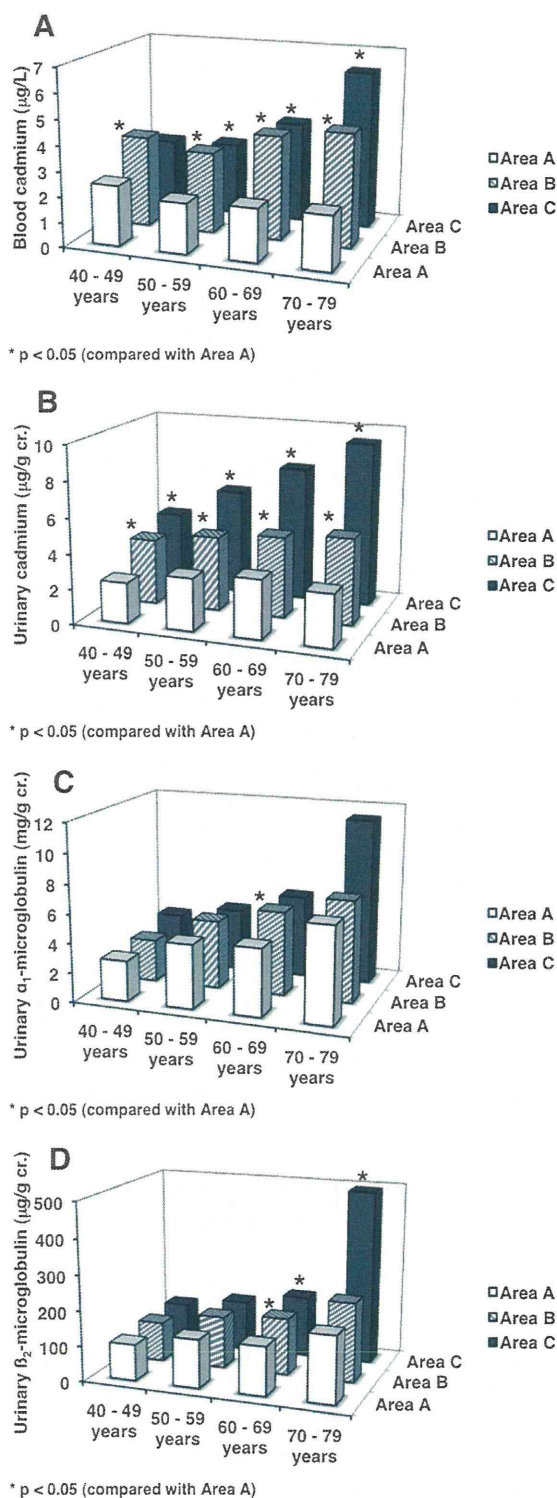


Fig. 1 Blood cadmium (A), urinary cadmium (B), urinary α_1 -microglobulin (C), and urinary β_2 -microglobulin (D) levels in female Japanese farmers exposed to cadmium through consumption of self-grown rice from areas B and C, and comparison with the control, area A. Bars indicate medians. Significance of difference is judged by Steel-Dwass s test.

た。つまり、Cd による近位尿細管機能への影響は、「閾値」以上の Cd が腎臓に蓄積しただけは現れず、その状態で 70 歳を超える頃になってから散発的に見られるようになるものと考えられた。

ところで、前述のとおり、C 地域では調査時期には既に湛水管理が始まっていたために自家産米中の Cd 濃度には低減傾向が見られ、そのためにこの地域の農家女性におけるそれまでに摂取されてきた米の Cd 濃度についての情報は得られず、0.4 ppm という基準値の妥当性の検討に資することはできなかった。しかし、C 地域の農家女性の尿中 Cd 濃度は B 地域よりも高値であったこと、またその一部の地域における過去の調査報告例によると昭和 45 年から 50 年にかけての玄米中の平均 Cd 濃度は 0.66 ± 0.72 ppm (N=77) という非常に高い値であったことから (28)、C 地域では 0.4 ppm 以上の自家産米を摂取してきた農家女性の割合は B 地域よりも高かったものと推測できる。また、B 地域では 10% 前後の農家女性が 0.4 ppm を超える Cd 濃度の米を摂取してきたと考えられる一方、Cd によって近位尿細管機能が低下している可能性のある尿中 β_2 -MG 濃度が $1,000 \mu\text{g/g cr}$. (27) を超える農家女性の割合は A 地域との間で有意の差を認めなかったことから、おそらくは 0.4 ppm という基準値は、少なくとも高過ぎるということはないであろうと考えられる。

このように、上記の一連の JMETS からは 0.4 ppm という米中 Cd 濃度の基準値を支持するための十分な情報が得られたとは必ずしも言えない。しかしこの妥当性を積極的に否定する根拠も得られていないため、現在のところはこの基準値で米中 Cd 濃度の管理を行うことに支障はないものと考えられる。ちなみに、平成 23 年の食品衛生法の規定に基づく米の Cd 濃度の規格基準の改正を受け、同年に 0.4 ppm 以上の Cd 濃度の米の買上げ事業は廃止された (15)。つまり、これは基準値を超える Cd 濃度の米は政府の管理を離れて生産者の自主的な処分に任せられるようになったということであり、その点での注意は必要であるかもしれない。

5. Cd 曝露を受けた農家に対する カドミウムの健康診断

ところで、この一連の JMETS の結果は、米中 Cd 濃度の基準値の妥当性の検討とは別の次元の重要な問題点を提示している。すなわち、Cd 曝露による健康影響から国民を保護するための米の基準値が昭和 45 年 (あるいは昭和 58 年) に設定されたにも拘わらず、土壌中 Cd 濃度の比較的高い地域における農家は 0.4 ppm 以上の Cd 濃度の自家産米をそうとは知らずに摂取してきており、そのために近位尿細管機能障害が引き起こされる程の Cd の過剰曝露を受けてしまい、しかもそれが今日まで見逃されてきたという事実である。一般消費者ではなく、米作農家が Cd 曝露のリスク集団であったということは、日本の食品衛生対策上の盲点であったと言える。但し、この

地域では前述のとおり近年米中 Cd 濃度を低減するための湛水管理を実施しており、またそれと同時に地元の JA では自主的に原子吸光光度計や ICP 発光分光分析装置などを導入して米中 Cd 濃度の測定を行うなど、米中 Cd 濃度の管理体制が確立しつつあり、そのために農家の Cd 曝露も減少傾向にあると考えられる。しかし、Cd は生物学的半減期が長く、しかも Cd による近位尿細管機能への影響は 70 歳を超えてから現れる傾向が明らかになったため、この地域の農家では過去の曝露に由来する高度の Cd の体内蓄積によって今後も近位尿細管機能障害の発症が見られる可能性は否定できない。

従って、これらの地域の農家に対しては特別な保健対策が必要であると考えられ、そのために以下のような「カドミウムの健康診断」が計画され、平成 21 年より実施されている (29)。それは、前述の B、C 地域において、過去の Cd 濃度の高い米の生産歴、鉱山との位置関係、水系などから比較的高い Cd 曝露を受けたことが推測される集落を優先的に選択し、40 歳以上のすべての農家の男女住民を対象に、自家産米中・血液中・尿中 Cd 濃度及び尿中 α_1 -MG, β_2 -MG 濃度等を測定し、異常所見者に対しては個別保健指導及び必要に応じて医療機関への紹介を行い、さらに全体報告会を開いてその地域の Cd 曝露の現状及び湛水管理の必要性について説明する、というものである。健康診断は平成 21 年から 23 年にかけて前述の B 地域における 12 か所の集落で実施され、973 人 (40-95 歳) の受診者が得られている (受診率は 70.5%)。その結果、この地域では湛水管理の実施により基準値を超える Cd 濃度の自家産米は現在ではまったく見られなくなっているものの、対象住民の血液中・尿中 Cd 濃度は依然として加齢依存性の高いレベルが認められた。特に 70 歳以上の女性では 20% 近い人が近位尿細管機能障害の閾値である尿中 Cd 濃度 $10 \mu\text{g/g cr}$. を超えていることが判明し、そのうちカドミウム腎症を疑う $10,000 \mu\text{g/g cr}$. 以上の尿中 β_2 -MG 濃度を示す人も新たに見つかっている。そのような住民には腎機能、骨代謝、貧血等についての詳細な検査を追加で行い、個別に保健指導を実施すると同時に地元の医療機関と情報交換を行いながら経過を観察している。このように、「カドミウムの健康診断」は着実に成果を挙げつつあるが、前述の C 地域に加え、同県内には過去の鉱山の影響により比較的高度の Cd 曝露を受けてきたことが推測される地域が他にも存在するため、今後も対象地域を広げながら継続して実施する必要性は高いと考えられる。

6. 結 語

我が国では、イタイイタイ病患者の多発が明らかになった昭和中期に食品、特に米からの Cd の経口曝露とその健康影響についての問題は大きな社会的関心を引き起こした。その後も、米中 Cd 濃度の基準値の設定及びその妥当性の検討は、我が国の重要な食品衛生上の問題

として国民の関心を集めてきた。本稿で見て来たように、初期の段階で設定された 0.4 ppm という米中 Cd 濃度の基準値には妥当な疫学研究の不足などにより科学的・法的根拠が薄弱であり、長らく便宜的・経験的に適用されてきたという側面のあることは否めない。しかしながら、外庄」がきっかけであったとは言え、近年国内でその妥当性を検証するための疫学研究が本格的に実施され、その科学的根拠に基づいて正式に 0.4 ppm が国内外での米中 Cd 濃度の基準値として決定されたことは、Cd の規制に関する食品衛生の長い歴史の中でひとつの大きな到達点であったと言って良いと考えられる。

それでもなお、本稿で考察したように、この基準値の根拠となった疫学研究にも不十分な点があり、また閉経前の女性における消化管からの Cd の高い吸収率 (30)、糖尿病の合併による腎機能障害の増悪の可能性 (31) など、基準値設定の上で考慮されていない点も残されており、この基準値の妥当性については今後もさらに検討を続ける必要があると考えられる。それに加え、0.4 ppm という値が実質的な基準値として適用されて 40 年近くが経過した今日において、一部の地域の農家が自家産米摂取により比較的高いレベルの Cd 曝露を受けて来ており、しかも近位尿管機能への影響も出ているという現状は、我が国における食品衛生上の新たな大きな問題と捉え、現在は研究者の自主的な研究として健康診断等が実施されているものの、何らかの正式な行政上の対策が行われることが望まれる。

このように、日本人にとっては米からの Cd の経口曝露とその健康影響は古くて新しい問題であり、今後も継続して取り組んでいかなくてはならないものと考えられる。

文 献

- (1) Nordberg GF, Nogawa K, Nordberg M, Friberg LT. Cadmium. In: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg LT eds. Handbook on the toxicology of metals, 3rd ed. Burlington: Academic Press, 2007:445-486.
- (2) 齋藤 寛, 塩路隆治, 古川洋太郎, 有川 卓, 齋藤喬雄, 永井謙一, 道又勇一, 佐々木康彦, 古山 隆, 吉永 馨. カドミウム環境汚染にもとづく慢性カドミウム中毒の研究 秋田県小坂町細越地域住民に多発したカドミウムによる腎障害 多発性近位尿管機能異常症) について. 日本内科学会雑誌 1975;64:1371-1383.
- (3) 青島恵子, 岩田孝吉, 加須屋実. カドミウム環境汚染による健康影響に関する研究 第 1 報) 富山県神通川流域カドミウム汚染地住民の尿管機能, とくに尿 β_2 -マイクログロブリン値との関連において. 日本衛生学雑誌 1988;43:853-863.
- (4) Kasuya M, Teranishi H, Aoshima K, Katoh T, Horiguchi H, Morikawa Y, Nishijo M, Iwata K. Water pollution by cadmium and the onset of Itai-itai disease. Wat Sci Tech 1992; 25:149-156.
- (5) 堀口兵剛. カドミウム中毒における貧血. 日本衛生学雑誌 2007;62:888-904.
- (6) Ikeda M, Shimbo S, Watanabe T, Yamagami T. Correlation among cadmium levels in river sediment, in rice, in daily foods and in urine of residents in 11 prefectures in Japan. Int Arch Occup Environ Health 2006;79:365-370.
- (7) Tsuchiya K. Causation of Ouch-Ouch Disease (Itai-Itai Byō)—an introductory review. I. Nature of the disease. Keio J Med 1969;18:181-194.
- (8) 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.
- (9) 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.
- (10) 食品安全委員会. 汚染物質評価書 カドミウム 第 2 版), 2009. www.fsc.go.jp/fscis/attachedFile/download?retrievalId=kya20090209001&fileId=002 2012 年 6 月 20 日現在)
- (11) 厚生労働省. <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/cadmium/kikakukijun.html> 2012 年 6 月 20 日現在)
- (12) 増井正芳, 金丸日支男, 竹迫 紘, 都田紘志, 難波一郎, 高橋英昭. 水稲玄米のカドミウム汚染度と乾田日数との関係. 東京都農業試験場研究報告 1971;5:1-5.
- (13) 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 self-grown rice in female Japanese farmers. (in submission)
- (14) 日本科学者会議編, 環境化学物質・放射能による食品汚染耐容基準. 環境問題資料集成 第 13 巻. 東京: 旬報社, 2003:180-196.
- (15) 農林水産省. 米流通安心確保対策事業. http://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/kome/k_cd/taisaku/ryutu.html 2012 年 6 月 20 日現在)
- (16) 31st CCFAC. Discussion on the Discussion Paper on Cadmium during 31st CCFAC (Text from ALINORM 99/12A). <https://apps.who.int/fsf/Chemicalcontaminants/CadmiumDISCUSSION31CCFAC.htm> 2012 年 6 月 20 日現在)
- (17) 33rd CCFAC. Codex alimentarius commission. Comments submitted on the draft guideline level and proposed draft maximum levels for cadmium. ftp://ftp.fao.org/codex/meetings/CCFAC/CCFAC33/fa01_28e.pdf 2012 年 6 月 20 日現在)
- (18) 55th JECFA. Comments on the Draft Guideline Level and Proposed Draft Maximum Levels for Cadmium (Agenda Item 16d). <http://www.fao.org/docrep/meeting/005/y0474e/y0474e10.htm> 2012 年 6 月 20 日現在)
- (19) World Health Organization (WHO). WHO Food Additive Series 4: Cadmium. Geneva: World Health Organization, 1972.
- (20) 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;95:20-31.
- (21) 38th CCFAC. Draft maximum levels for cadmium

- (Alinorm 05/28/12, App.XXVI) http://ec.europa.eu/food/fs/ifsi/eupositions/ccfac/ccfac_cont_14b_en.pdf 2012 年 6 月 20 日現在)
- (22) Nogawa K, Honda R, Kido T, Tsuritani I, Yamada Y, Ishizaki M, Yamaya. A dose-response analysis of cadmium in the general environment with special reference to total cadmium intake limit. *Environ Res* 1989;48:7-16.
- (23) Kojima S, Haga Y, Kurihara T, Yamawaki T. A comparison between fecal cadmium and urinary β_2 -microglobulin, total protein, and cadmium among Japanese farmers. An epidemiological study of cooperation between Japan and Sweden. *Environ Res* 1977;14:436-451.
- (24) 農林水産省消費・安全局. 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> 2012 年 6 月 20 日現在)
- (25) 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.
- (26) Ikeda M, Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H. Threshold levels of urinary cadmium in relation to increases in urinary β_2 -microglobulin among general Japanese populations. *Toxicol Lett* 2003;137:135-141.
- (27) Bernard A. Renal dysfunction induced by cadmium: biomarkers of critical effects. *Biometals* 2004;17:519-523.
- (28) Saito H, Shioji R, Hurukawa Y, Nagai K, Arikawa T, Saito T, Sasaki Y, Furuyama T, Yoshinaga K. Cadmium-induced proximal tubular dysfunction in a cadmium-polluted area. *Contrib Nephrol* 1977;6:1-12.
- (29) 堀口兵剛. 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. 平成 22 年度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) 研究報告書. 2011:4-55.
- (30) Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M, Kayama F. Comprehensive study of the effects of age, iron deficiency, diabetes mellitus, and cadmium burden on dietary cadmium absorption in cadmium-exposed female Japanese farmers. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;196:114-123.
- (31) Satarug S, Haswell-Elkins MR, Moore MR. Safe levels of cadmium intake to prevent renal toxicity in human subjects. *Br J Nutr* 2000;84:791-802.



Age-relevant renal effects of cadmium exposure through consumption of home-harvested rice in female Japanese farmers

Hyogo Horiguchi^{a,b,*}, Etsuko Oguma^{a,b}, Satoshi Sasaki^c, Hitomi Okubo^c, Kentaro Murakami^c, Kayoko Miyamoto^{a,d}, Yoko Hosoi^{a,c}, Katsuyuki Murata^b, Fujio Kayama^a

^a Division of Environmental Toxicology, Department of Pharmacology, School of Medicine, Jichi Medical University, Tochigi 329-0498, Japan

^b Department of Environmental Health Sciences, Akita University, Graduate School of Medicine, Akita 010-8543, Japan

^c Department of Social and Preventive Epidemiology, School of Public Health, The University of Tokyo, Tokyo 113-0033, Japan

^d Division of Clinical Nutrition, Chiba Prefecture University of Health Science, Chiba 261-0014, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 18 November 2012

Accepted 1 March 2013

Available online xxxx

Keywords:

Cadmium
Renal effect
Age
Rice
Farmer

ABSTRACT

There are cadmium-polluted areas in Japan, where farmers may be at risk of renal dysfunction due to cadmium exposure through consumption of home-harvested rice. The aims of this study were to investigate levels of cadmium exposure and accumulation and their renal effects in female farmers residing in cadmium-polluted areas, and to consider the relevance of age to the effects of cadmium. We conducted a cross-sectional study of 1200 women (40–79 years old) without symptomatic disorders in two cadmium-polluted areas and one unpolluted area as a control. Rice, blood, and urine samples were collected to measure the cadmium levels, together with urinary levels of α_1 -microglobulin and β_2 -microglobulin for renal tubular function. Cadmium levels in rice were significantly higher in the polluted areas than control area. Blood and urinary cadmium levels, along with urinary protein levels, were also significantly higher in the polluted areas, especially among the elder subjects. There was one case of cadmium nephropathy in the polluted areas. Age- and urinary cadmium-specific analysis for all the subjects showed a mild linear dose–response relationship between urinary cadmium and proteins in the younger women, and a steep progress of renal dysfunction over the threshold of urinary cadmium (10 $\mu\text{g/g}$ creatinine) in the older women. In conclusion, the aged women in the polluted areas showed high accumulation of cadmium and deterioration of renal function through consumption of rice. Also, the aging process itself appeared to contribute to the different renal effects of cadmium observed in the elderly population.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Cadmium, a toxic heavy metal in the environment, accumulates in the kidneys age-dependently because of its long biological half-life (10–30 years) (Nordberg et al., 2007). Cadmium induces proximal renal tubular dysfunction referred to as “cadmium nephropathy”. The nephropathy, although almost asymptomatic at an early stage, is diagnosed by increases in the urinary excretion of low molecular weight proteins including α_1 -microglobulin ($\alpha 1\text{MG}$) and β_2 -microglobulin

($\beta 2\text{MG}$). The most severe form of chronic cadmium toxicity is called “*itai itai* disease”, which is accompanied by osteomalacia and renal anemia, developed among female farmers in the heavily cadmium-polluted Jinzu River Basin in Japan (Horiguchi et al., 2010; Tsuchiya, 1969).

The main source of exposure to cadmium among Japanese is rice, their staple food. The safety standard for cadmium concentrations in rice has been set at 0.4 $\mu\text{g/g}$ by the Japanese government (Notification No. 183, Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare, 2010) as well as Codex (Codex, 2008). Based on this safety standard, the Japanese government has checked cadmium levels in rice before coming onto the market, contributing to prevention of excessive oral exposure to cadmium among general Japanese consumers. Most Japanese farmers, however, consume home-harvested rice whose cadmium levels are not measured by the government (Horiguchi et al., 2004). Such farmers, especially those residing in cadmium-polluted areas, may have a higher risk of cadmium exposure than the general Japanese population. Actually, a Japanese Multi-centered Environmental Toxicant Study (JMETS) conducted in 2000 and 2001 demonstrated that female farmers aged 40–69 years from five areas with various grades of cadmium contamination in rice had the corresponding accumulation levels (Horiguchi et al., 2004).

Abbreviations: $\alpha 1\text{MG}$, α_1 -microglobulin; $\beta 2\text{MG}$, β_2 -microglobulin; BMDL, benchmark dose lower confidence limit; ANOVA, analysis of variance; CV, coefficient of variation; DHQ, a diet history questionnaire; eGFR, estimated glomerular filtration rate; G-EQUAS, German External Quality Assessment Scheme; JA, Japan Agricultural Cooperative; JMETS, Japanese Multi-centered Environmental Toxicant Study; $\mu\text{g/g cr.}$, $\mu\text{g/g}$ creatinine; SD, standard deviations; TRP, tubular reabsorption of phosphorus.

* Corresponding author at: Department of Environmental Health Sciences, Akita University, Graduate School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan. Tel.: +81 18 884 6083; fax: +81 18 836 2608.

E-mail address: hhyogo@med.akita-u.ac.jp (H. Horiguchi).

The area with the highest cadmium contamination was polluted by mines upstream, and 7.4% of rice from the area contained 0.4 $\mu\text{g/g}$ of cadmium or more, while 0–1.5% of rice from the other four areas did (Horiguchi et al., 2004). As a result, 33–51% of farmers living there had a dietary cadmium intake in excess of the provisional tolerable weekly intake, 7.0 $\mu\text{g/kg/week}$ (WHO, 2000), and 5.0% had a urinary cadmium concentration of 10 $\mu\text{g/g}$ creatinine (cr.) or more, the traditional threshold for cadmium nephropathy (Bernard et al., 1979; Ikeda et al., 2003; Roels et al., 1993). Despite the high contamination, no adverse effect on renal function was observed (Horiguchi et al., 2004). Nevertheless, an increase in life expectancy of female Japanese (74.7 years in 1970 and 85.5 years in 2005) (Health and Welfare Statistics Association, 2007) and the long biological half-life of cadmium remind us of the risk for renal dysfunction among female farmers in the area later in life.

There is another cadmium-polluted farming area, where mines and smelting plants had existed in the past, upstream from the region mentioned above. In the area, farmers are expected to have been much more exposed to cadmium through highly-contaminated rice grown in paddy fields polluted by irrigation along with air pollution. According to past investigations conducted during the 1970s (Kojima et al., 1977; Saito et al., 1977), there existed not only many farmers exposed to high levels of cadmium but also patients with cadmium nephropathy. However, no subsequent investigations were carried out in the area after then. Therefore, it is quite valuable to reinvestigate levels of cadmium accumulation and renal function in such farmers, especially elder women.

Thus we made a cross sectional study, as one of a series of JMETS, on female farmers at 40–79 years old in the above two polluted areas, and age-matched female farmers in a control area of the same prefecture where no mines existed and no rice with more than 0.4 $\mu\text{g/g}$ of cadmium had been detected. We first describe cadmium exposure and accumulation levels and their renal effects in the subjects from the three areas. Then, we combine all the subjects and stratify them according to urinary cadmium levels as well as age to clarify the relevance of age to the renal effects of cadmium.

2. Materials and methods

2.1. Study areas and populations

The Committee on Medical Ethics of Jichi Medical University approved the research protocol, and we performed the study in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki. We investigated three farming areas in the same prefecture in northern Japan, one unpolluted area as a control (A) and two cadmium-polluted areas (B and C), in the autumn to winter of 2006, 2001–2002, and 2003–2004, respectively. Area B was the region with the highest cadmium contamination in the previous JMETS as mentioned above (Horiguchi et al., 2004), where we had obtained 569 participants of female farmers at 40–69 years old in 2001, and we recruited additional female farmers including subjects aged 70 years or older in 2002. Area C adjoined area B to the east, and area A was located about 50 km west of area B (Fig. 1). Areas B and C have been irrigated from the same rivers, whereas area A has been irrigated from different ones.

With the cooperation of local Japan Agricultural Cooperatives (JAs) and municipalities, we recruited female farmers from every farming hamlet. We examined women because they are more susceptible to cadmium than men (Nordberg et al., 2007). Area A consisted of two JAs, whose member households numbered 4862 and 4446. The number of member households in areas B and C was 6749 and 4187, respectively. From these households, we obtained 291, 938, and 520 female applicants in areas A, B, and C, of which 242, 725, and 438 underwent health examinations, respectively. From among these original participants, we excluded subjects that were less than 40 years old ($n = 44$), had less than a 10-year history of eating locally-harvested rice ($n = 70$), had a history of smoking ($n = 72$), chronic renal failure while on dialysis ($n = 1$), nephritis ($n = 3$), renal tumor ($n = 1$), rheumatoid arthritis ($n = 17$), systemic lupus erythematosus ($n = 1$), or sarcoidosis ($n = 1$), provided an insufficient volume of blood ($n = 1$), and had incomplete answers in questionnaires ($n = 3$) (there is some overlapping). These exclusions resulted in final counts of 222, 623, and 355 for analyses in areas A, B,

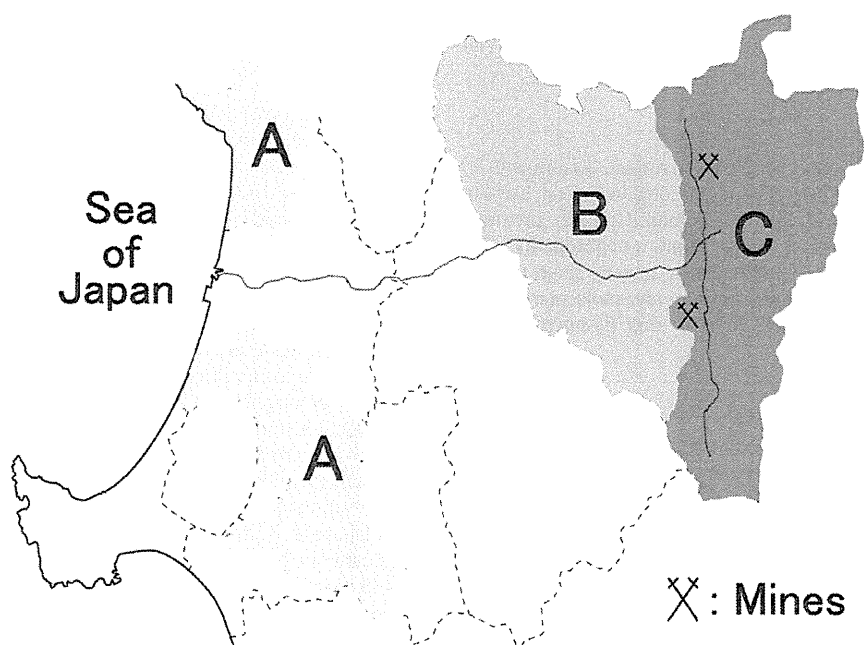


Fig. 1. Geographical relationship of areas A, B, and C. The thick solid line, the thin solid lines, and the dotted lines indicate a coastline, courses of the river, and boundaries of municipalities, respectively.