

研究課題の概要

研究課題名	日本人の生体試料を用いた鉛・カドミウム等有害元素摂取量の全国レベルでの推定
主任研究者	池田 正之
所属機関	財団法人京都工場保健会
研究成果の概要	8府県在住成人女性1420例の血液を検体に カドミウム(Cd)・クロム(Cr)・マンガン(Mn)・ニッケル(Ni)・鉛(Pb) のICP-MS分析を行った。予め ICP-MS は低濃度血中Pb を含めて十分な感度を有し、また採血器具由来の金属汚染は無視できることを確認した。各金属濃度の幾何平均は Cd 1.23、Cr 0.55、Mn 13.2、Ni 1.83、Pb 15.8 μg/l で、Cd は他国に比して高値であった。Pb は恐らく最も低値であり、小児の知能発達に影響を与えることが懸念されている30～50 μg/lを十分下回ることが確認された。また、推計学的考察により血中 Cd・Pb 濃度から Cd・Pb の1日摂取量を推定する計算式を確立した。さらに成人女性各700名のスポット尿について尿中 Cd および腎尿細管障害指標3種を分析し、既報値と結合して推計学的解析を行った。本州日本海沿岸北東部諸県では産米玄米中および尿中 Cd はともに全国平均に比して高い地域は存在するが、腎尿細管機能を指標とした場合、Cdによる健康影響の存在は確認されなかった。これらの研究成果は、食品安全委員会の自ら評価(鉛ワーキンググループ)で活用された。

評価所見	国内の未調査地域における尿・血液中の鉛、カドミウム等重金属の濃度を精力的に調査し、全国レベルでの食事からのカドミウム、鉛の推定摂取量等が明らかにされるなど、リスク評価上重要なデータが得られた。具体的には鉛、カドミウムについて、最新の分析手法で測定されており、日本人のバックグラウンド値として今後活用が期待される。研究成果が、食品安全委員会の「鉛の自ら評価」で活用された点は、特記すべき事項である。さらに、カドミウムについても、今後のリスク評価での活用が十分期待される。
評価結果	目標以上の成果があった。

研究成果報告書（研究要旨）

研究課題名 日本人の生体試料を用いた鉛・カドミウム等有害元素摂取量の全国レベルでの推定

主任研究者名 所属:(財) 京都工場保健会

氏名: 池田 正之 (研究課題番号:0802)

A県（西部）およびE県在住の成人女性から尿・末梢血検体の提供を受けてカドミウム（Cd）および腎尿細管機能指標を分析した。既存調査結果と合わせて国内一般住民 1403 例の尿中カドミウム濃度（クレアチニン補正值の幾何平均値）は $1.00 \mu\text{g/g cr}$ 、食事由来カドミウム摂取量は $15.8 \mu\text{g/日}$ であることを明らかにした。A県（西部）およびE県での Cd 負荷は全国レベルにほぼ等しく、Cd による健康障害は認められなかった。高分解能 ICP-MS（ICP-sector field MS）を用いて A・E 両県を含む国内各地非汚染地域在住成人女性から提供された血液検体 1420 例について 5 種の金属を分析した。幾何平均値は Cd 1.23, Cr 0.55, Mn 13.2, Ni 1.83, Pb 15.8（単位はいずれも $\mu\text{g/l}$ ）で、血中 Pb は小児の知能発達に影響を与えることが懸念されている $30\text{-}50 \mu\text{g/l}$ を十分下回ることが確認された。これらの所見は日本人小児の知能発達が胎児期の鉛曝露によって抑制されるリスクは極めて小さいことを示している。

なお、これらの研究成果は、食品安全委員会における鉛に関する自ら評価（鉛ワーキンググループ）の中間とりまとめに反映された。

研究成果報告書

研究課題名 日本人の生体試料を用いた鉛・カドミウム等有害元素摂取量の全国レベルでの推定

主任研究者名 所属:(財) 京都工場保健会

氏名: 池田 正之 (研究課題番号:0802)

1. 研究の概要

鉛(Pb)・カドミウム(Cd)・クロム(Cr)・ニッケル(Ni)・マンガン(Mn)はいずれも人体に対する有害性が確認されている金属元素であり、とりわけ鉛・カドミウムは環境中に長く残留し、経口(ことに食事由来)・経気道的に摂取されると体内でも年あるいは十年単位で残留して健康に影響を与える (International Programme on Chemical safety 1992)。

本研究では1. Cd高負荷地域である可能性(Shimbo et al. 2001; 今井ほか 2004; Koizumi and Ikeda 2009) が推定されながら未調査のまま残されているA県(西部)およびE県の成人女性から尿・末梢血検体の提供を受け、既存調査結果と合わせて国内一般住民のカドミウム摂取量を明らかにすること、及び2. 2002 年に国内6県在住成人女性から提供を受けた血液検体と上記A・E両県からの血液検体を合わせた約 1200 検体について高分解能 ICP-MS (ICP-sector field MS) を用いて Cd・Cr・Mn・Ni・Pb を測定し、これら 5 元素血中濃度の参照値 (Reference value) を確立することを目的とした。

あわせて Cd 負荷と腎尿細管機能指標変化との対応など重金属暴露と健康影響の関連性について推計学的解析を行い、リスク評価に必要な指標を検討した。産業職場あるいは特定汚染地域のように Cd 暴露が高い場合、健康影響評価手法として

一般に尿中 β_2 -ミクログロブリンのクレアチニン補正值が用いられるが、今回の調査対象のように非汚染地域に住んでいる人々（Cd 摂取が非汚染地域としては相対的に高くても暴露量自体は汚染地域に住む人々に比べて恐らく 1/10 あるいはそれ以下と推定される）に対してもなおこの手法が有効であるか、他の指標例えば α_1 -ミクログロブリンや NAG の非補正值・比重補正值が有用である可能性についても検討を行った。その結果 A 県（西部）および E 県での Cd 負荷は全国レベルにほぼ等しく、Cd による健康障害の存在は認められなかった。A 県から E 県に連なる地域計 7 県について既報値と合わせて考察した結果、地域の中央部には Cd 負荷が全国レベルを上回る県が存在するが、これらの県を含めて明らかな健康影響は確認できず、Cd 負荷が相対的に高くても健康影響が懸念されるレベルには至っていないと判断された。非汚染地域の一般住民健診の場合、曝露指標としては $Cd-U_{ob}$ が、また影響指標としては $NAG-U_{ob}$ が最も鋭敏であることが確認出来た。

Pb については血中鉛が暴露・健康影響両面にわたる指標として用いられてきたが、国内一般住民のように恐らく血中鉛濃度が $10 \mu g/100 ml$ を下回ると推定される場合には従来産業職場で用いられてきた黒鉛炉原子吸光法では定量下限に近く、測定値自体の信頼性が問題となり得る。本研究では高分解能 ICP-MS を用いた低濃度暴露領域でも信頼性の高い分析法を導入し、暴露が低い一般住民に対する新たな健康指標の開発・確認を行った。高分解能 ICP-MS は血中 5 金属のいずれについても実用検出下限は $0.1 \mu g/l$ と低く、Cd・Mn・Pb については個人レベルの評価にも堪えて十分な実用性が確認された。Cr と Ni については 5 例以上の事例を含む集団レベルでの評価には十分使用できるが、個人レベルでの評価についてはなお干渉作用の排除を含む技術的問題の解決が望まれる。日本人成人女性 1420 例の幾何平均値として Cd 1.23, Cr 0.55, Mn 13.2, Ni 1.83, Pb 15.8（単位はいずれも $\mu g/l$ ）を得た。小児の知能発達に影響を与えることが懸念されている Pb $30-50 \mu g/l$ を十分下回

る値が確認されたことは 公衆衛生上大きな意義を示すと考えられる。

全国レベルでの食事由来の Pb 及び Cd 摂取量として $13.7 \mu\text{g Pb/日}$ と $15.8 \mu\text{g cd/日}$ (いずれも成人女性) が得られた。

研究実施体制については主任研究者である池田正之は研究の総括に当たり、あわせて対外折衝および内部作業調整を担当した。また分担研究者である森口次郎は各個人についての調査成績の評価、同じく分担研究者である櫻木園子は推計学的解析を担当した。

2. 研究の成果

主任研究者である池田正之は研究の総括に当たり、あわせて対外折衝および内部作業調整を担当、分担研究者である森口次郎は各個人についての調査成績の評価、同じく分担研究者である櫻木園子は推計学的解析を担当したが、これらの研究は一連・一体の作業であるため、一括して三名の研究成果を一括して記述・報告する。

(1) 研究の成果と概要

1) 平成 20 年度研究成果の概要

①平成 20 年度研究の目的

A 県(西部)および E 県の非汚染地域に在住する成人女性から尿各 700 検体および末梢血検体各 100 検体の提供を受けること、および京都大学生体試料バンクから同バンク所蔵の血液検体提供をうけることを目的とした。

②平成 20 年度研究の方法

それぞれの地域で活動している健康検診機関を訪問し、尿および末梢血検体収集について、協力を依頼して、検体提供者から informed consent (署名付き)とともに収集可能との了承を得た。京都大学生体試料バンクを訪問し、同バンクが凍結保存・管理している全国レベルで収集した血液検体の一部提供を依頼して、同意を得た。

③平成 20 年度研究の成果

A県西部とE県の血液・尿検体(各100例)は平成20年秋までに、また 残る尿検体各 600 検体はいずれも平成21年3月末までに収集を完了した。京都大学生体試料バンクから凍結血液検体が融解しない冬季に検体の移送を完了した。一部の検体について血中金属および尿中Cd分析を開始した。

2) 平成 21 年度研究成果の概要

①平成 21 年度研究の目的

収集した尿検体について曝露指標としてCdの、健康影響指標として腎尿細管障害3指標(α_1 -MG, β_2 -MG および NAG) の分析を行い、結果の推計学的解析と文献考察を行う。提供を受けた血液について Cd・Cr・Mn・Ni・Pb の分析を行い、結果の推計学的解析と文献考察を行うことを目的とした。

②平成 21 年度研究の方法

尿中 Cd は黒鉛炉原子吸光法、 α_1 -MG と β_2 -MG はラテックス法、NAG は比色法、血中5金属は高分解能 ICP-MS を用いた。Cd については必要に応じて二分析法間のクロスチェックを行った。推計学的解析には対数正規分布を想定した。地域の環境情報収集のため、各地の県・市立図書館を訪問し、資料を収集した。

③平成 21 年度研究の成果

尿検体全 1404 例について尿中 Cd および尿細管機能障害3指標の分析を完了した。結果の推計学的分析および文献学的考察を行い、今回の調査対象地域であるA県(西部) およびE県を含む日本海沿岸北東部7県では尿中Cd濃度の上昇を見る地域は有るがこれらの地域を含めていずれの地域でも Cd による腎障害は見出されなかった。血液 1214 検体について高分解能 ICP-MS による5金属濃度定量を完了した。クロスチェックの結果、高分解能 ICP-MS は Cd・Mn・Pb については極めて高精度の分析能力を示し、Cr・Ni についても集団レベルでは十分評価に堪えることが明らか

になった。幾何平均値として Cd 1.23, Cr 0.55, Mn 13.2, Ni 1.83, Pb 15.8 (単位はいずれも $\mu\text{g/l}$) を得た。血液・尿検体提供者には転宅等のため連絡不能の例を除いて全員に各個人の結果を報告した。

3) 2年間の研究成果のまとめ

①研究全体の目的

1. Cd高負荷地域である可能性(Shimbo et al. 2001; 今井ほか 2004; Koizumi and Ikeda 2009) が推定されながら未調査のまま残されているA県(西部)およびE県の成人女性から尿・末梢血検体の提供を受け、既存調査結果と合わせて国内一般住民のカドミウム摂取量を明らかにすること、及び 2. 2002 年に国内6県在住成人女性から提供を受けた血液検体と上記A・E両県からの血液検体を合わせた約 1200 検体について高分解能 ICP-MS (ICP-sector field MS) を用いて Cd・Cr・Mn・Ni・Pb を測定し、これら 5 元素血中濃度の参照値 (Reference value) を確立することを目的とした。

②研究全体の方法

京大試料バンクに保管されている国内 6 県より収集した血液検体についてバンクより 1214 検体、0.1 ml/検体の提供を受け、検体を当京都工場保健会に移送して分析に供した。あわせてA県(西部)より血液 100 検体、E県より血液 106 検体(いずれも成人女性)を収集した。成人女性尿検体の収集(両県とも血液検体提供者を含む)については、A県(西部)より 700 検体、E県より 704 検体を収集した。E県の場合全 709 例を収集したが其の内 5 例は尿量不足のためCd分析を行い得なかった。これらを不完全例として除外し、有効例として 704 例を得た。

血液・血清中指標は採血後速やかに分析、尿中指標は検体を凍結して京都に輸送した後、解凍して分析した。ただし β_2 -ミクログロブリンは pH 5.5 以下では相対的に不安定であるため、採尿後速やかに結晶炭酸ナトリウム添加試験管に分注して pH

を6-7に調整した後、凍結保存した。この条件下では凍結3日後と凍結10日後で測定値に変化が無く、安定であることを確認し得た。尿中Cd分析についてはRound Robinによる外部精度管理を行うとともに、分析のバッチ間変動を極小かするため全検体収集完了後に一連した分析を行った。

血中Cd・Cr・Mn・Ni・Pbの分析のため高分解能ICP-MSを用いた場合の分析条件を表1に要約する。機器定量下限 (instrumental limit of detection) はCd 0.0006, Cr 0.0002, Mn 0.0003, Ni 0.0004, Pb 0.0002 $\mu\text{g/l}$ で血液の場合検体 0.1 ml を高純度硝酸存在下にマイクロウェーブ加熱し、湿式灰化の後超純水 5 ml に溶取するため 50 倍希釈することになるのでそれぞれ定量下限として 0.03, 0.01, 0.015, 0.02, 0.019 $\mu\text{g/l}$ を得るが、実用上の定量下限として 0.1 $\mu\text{g/l}$ を設定した。

検体提供者には転宅等のため連絡不能の例を除いて全員に各個人の結果を報告した。

③研究全体の成果および考察

i) A・E両県における成果

表2にA県(西部)およびE県で収集し得た尿検体計1404例と、比較に用いた全国9720検体の年齢および尿濃度の分布を要約する。全国例に比してA県では高年齢に、E県では低年齢層にやや偏っているが、その程度は小さい。尿濃度については著しい偏りを認めない。

Cdの曝露指標であるカドミウムについて観察すると、A県の幾何平均値(GM)はE県のGMに比して高値であるが、全国値GMと同じレベルにあり、むしろE県の値が全国値GMに比して低値であることに注目すべきであろう。Cdの生体影響(腎尿細管障害)指標である尿中 α_1 -ミクログロブリン(α_1 -MG)・ β_2 -ミクログロブリン(β_2 -MG)の値(表3)は両県ともに全国値に比して等しい(A県)かむしろ低い(E県)レベルにあった。この所見は尿中Cdレベルに上昇が認められないことと良く対応している。

NAG については全国値が無く比較し得ないが、A県・E県内において(A県の Cd レベルがE県のレベルよりやや高値の傾向を示すにもかかわらず)有意な差を認め得なかった。

β_2 -MG レベルについては $300 \mu\text{g/g cr}$ (Bernard 1996,2008)あるいは $1000 \mu\text{g/g cr}$ (例えば Ezaki et al. 2008) をカットオフ値としてこれを超える頻度を検討することが行われている (α_1 -MG・NAG については類似したカットオフ値提案は未だ無い)。

尿クレアチニン濃度がほぼ 1 に近い (表 2) ことに留意して、上記のカットオフ値と同時に $300 \mu\text{g/l} \cdot 1000 \mu\text{g/l}$ (いずれも非補正值)もカットオフ値として判定に用いた (表 4)。全国値に比して β_2 -MG $300 \mu\text{g/l}$, $300 \mu\text{g/g cr}$, $1000 \mu\text{g/l}$ では両県ともに頻度の有意な上昇を認めなかった。 $1000 \mu\text{g/g cr}$ をカットオフ値とした場合、A県では有意な ($p<0.01$) 上昇を認めたがその根拠となった 6 例について検討したところ、5 例ではクレアチニン濃度が $0.2 \sim 0.5\text{g/l}$ と低値(従って CR 補正值は異常に高くなる)であった。第 6 例では尿中 Cd が $0.5 \mu\text{g/l}$ (非補正值)あるいは $0.7 \mu\text{g/g cr}$ (クレアチニン補正值)と低値であって、Cd 曝露に伴う β_2 -MG 上昇の可能性は極めて低い。

ii) 北陸・東北 7 県についての考案

考察の対象としたA県 (西部) ~E県に連なる計 7 県について河川底質(GM) (今井ほか, 2004)、玄米 (GM) (Koizumi and Ikeda 2009) および精白米 (GM) (Shimbo et al. 2000) 中の Cd 濃度を比較すると (表 5) 今回の 2 県を含む 7 県の値は全国レベルに比して、いずれも高値といえる [但し、底質中の Cd についてはE県の、精白米中 Cd についてはA県 (西部) の値は無い]。玄米中の Cd (図1[a]) および尿中 Cd_{cr} (図1[b]) について 7 県の値を北から南に並べると、両値ともに第一のピークおよび第二のピークの位置が両図間でほぼ一致しており、玄米由来の Cd が摂取されて曝露指標である尿中 Cd_{cr} を高めてことを示している。言い換えれば曝露負荷が相対的に高いことは尿中 Cd に反映され、高値/低値の比率は約 3 倍にも達している。これに対して

生体影響の代表的指標である β_2 -MG_{cr} の変化は 100 弱から 130 弱 (μ g/g cr) のレベルではほぼ一定 (最高値/最低値の幅は 37%程度) である。すなわち生体負荷の上昇は認められても、そのレベルは生体影響をもたらすには到っていないと考えられる。因みにA県とE県は隣り合う県に比して玄米中 Cd 濃度も低いことは地理的条件とも良く一致している。また今回の調査ではA県については西部に限定したが、東部の底質・玄米中 Cd 濃度は西部に比して低値 (表 5) であるため、今回の限定は妥当な選択であったと判断される。

iii) Cd-B・Cd-U の全国レベルでの考察、および非曝露地域調査に有効な健康影響指標の検討

今回の調査[A県 (西部) とE県]より得た 206 例および過去の調査 (Tsukahara et al. 2003) で得た 1197 例についてはいずれも非汚染地域在住の成人女性を対象にし、かつ今回の研究で分解能 ICP-MS による Cd-B 分析を行ったので表 6 に示す血液・尿 16 項目の全項目についてデータが得られている。これらの事例計 1403 例について曝露指標である Cd-B・Cd-U と影響 (腎尿細管障害) 指標である、 α_1 -MG・ β_2 -MG・NAG との相関の強弱を比較し、一般住民調査時に最も感度の高い影響指標を求めることを試みた。結果を表 7 に要約する。Cd-B と Cd-U 尿の濃淡補正にどの方法を用いた場合にも相互に有意 ($p < 0.01$) に相関した。Cd-B と Cd-U の比較をするため Cd-B・Cd-U と α_1 -MG-U・ β_2 -MG-U・NAG-U の非補正值・CR-補正值・SG-補正值との相関を見た結果では尿の濃淡補正の方法如何にかかわらず常に Cd-U の方が Cd-B よりも高い相関を示した ($P < 0.01$)。さらに尿の濃淡補正間の比較を行うため、補正方法が等しい組合せについて Cd-U と α_1 -MG-U・ β_2 -MG-U・NAG-U との間の相関係数を求め (表 7 の中段)、得られた 3 種の相関係数の大小関係を比較 (表 7 下段) したところ、尿補正の如何を問わず NAG が常に最も強い相関を示した。さらに NAG について濃淡補正方法の異なる場合の 3 種の相関係数間で有意差検定を行った

結果（表 7 最下行）、NAG-U_{ob} の Cd-U_{ob} との相関係数（0.557）は NAG-U_{cr} と Cd-U_{cr}（0.331）、NAG-U_{sg} と Cd-U_{sg}（0.376）よりも有意（ $p < 0.01$ ）に大きいことが検出された。この所見は非汚染地域の一般住民健診の場合、曝露指標としては Cd-U_{ob} が、また影響指標としては NAG-U_{ob} が最も鋭敏であることを示している。これらの所見は既報に見られる クレアチニン補正による誤りをおかす可能性（Moriguchi et al. 2003, 2005a, 2005b）、 α_1 -MG が β_2 -MG よりも優れていること（Moriguchi et al. 2004）、NAG がおそらく最も優れていること（Moriguchi et al. 2009）の指摘と良く一致している。因みに採血には採血者・被採血者の両側に低率ではあるが感染（例えば Jones and Wallis 1993）・局所の神経障害合併（例えば Berry and Wallis 1977）などの危険性を伴うことは古くから知られており、これらの危険を回避できる点でも尿指標の優位性が確認されたことは實際上大きな意義を持っている。

iv) 高分解能 ICP-MS による Cd-B・Cr-B・Mn-B・Ni-B 分析および Pb-B 分析の信頼性検討

測定値の再現性を検討する目的で同一県内から収集した血液 60 検体を第一回目と第二回目の間に約 1 年間の間隔を置いて 2 度測定し、両測定値間の一致の程度を検討した。第一回測定値を X 軸に、第二回測定値を Y 軸に置いて回帰分析を行った結果を表 8 に要約する。Cd-B, Mn-B および Pb-B については勾配はいずれも 1 に近く、その 95%信頼区間は 1 を挟んで両側に分布した。また切片はいずれも極めて小さく、相関係数は 0.98 又はそれ以上で両値間の再現性は極めて高いと考えられた。分布幅の広い真数値でなく、対数値について計算してもこれらの所見に著変を見なかった。これに対して Cr-B の場合には 2 つの GM 値間で有意な差を認めない（ $p > 0.10$ ）が勾配は小さく、相関係数も 0.2 以下で有意でなかった（ $p > 0.10$ ）。対数値について計算しても大きな改善を見なかった。Ni-B の場合にも相関係数は低く、対数値を計算に用いた場合にも改善を認めなかった。これらの所見は Cr-B・Ni-B の場合には集団とし

て再現性があっても、個体値レベルでは再現性が十分でない可能性を示めている。60 検体を 12 等分し、12 個の GM ($n=5$) 間の分散分析を行った結果ではいずれの組合せ間にも有意差を認めなかった ($p>0.10$)。この所見は 5 個又はそれ以上の例数を測定すれば正しい GM 値を求め得る可能性を示している。Cr-B および Ni-B の分析が再現性に問題を見る (Nuffal et al. 1995) 原因の一つには、湿式灰化によって得られた検体液中で ^{52}Cn と $^{40}\text{Ar}^{12}\text{C}$, ^{60}Ni と $^{23}\text{Na}^{37}\text{Cl}$ の干渉をおこすことが考えられる (Case et al. 2001)。因みに Ar は分析用のガスとして使用 (表 1) しており、また生体試料の灰化液を分析検体としているので検体中には C, Na, Cl が高濃度に存在している。

v) 高分解能 ICP-MS による Cd-B・Cr-B・Mn-B・Ni-B・Pb-B の測定結果

分析の結果を表 9 に要約する。原子量の違いを無視して重量単位の GM 値を比較した場合 Pb-B の GM ($15.8 \mu\text{g/l}$) が最も高く Mn-B ($13.2 \mu\text{g/l}$) がこれに次ぎ Ni-B ($1.83 \mu\text{g/l}$) と Cd-B ($1.23 \mu\text{g/l}$) は 1 桁低く、Cr-B の GM ($0.55 \mu\text{g/l}$) が最も低い。Cr-B の場合には全 1420 検体中 34 検体 (2.4%) が共通の検出下限 $0.1 \mu\text{g/l}$ 以下の値となった。因みに他の金属では検出下限以下の例を認めなかった。県別の 5 金属濃度(GM)を表 10 に示す。対数値について分散分析 (Scheffe の多重比較を伴う) を行ったところ、 $\log\text{Cd-B}$ 、 $\log\text{Cr-B}$ 、 $\log\text{Ni-B}$ は C 県で他の県よりも有意 ($p<0.01\sim 0.05$) に高く、 $\log\text{Pb-B}$ は F 県で有意 ($p<0.05$) に高値であった。これらの原因については現時点では明らかでない。 $\log\text{Mn}$ については県間で差を認めなかった ($p>0.10$)。

vi) 金属濃度間の相関

5 金属濃度間での相関を対数値について検討したところ (表 11) 個人レベルでは多数の組合せで有意 ($p<0.01\sim 0.05$) な相関が検出されたが、その要因の 1 つに $n=1420$ と例数が大きいことが挙げられ、相関係数が 0.2 を超すかそれに近い組合せは年齢と $\log\text{Cd-B}$ 、年齢と $\log\text{Pb-B}$ 以外には $\log\text{Cr-B}$ と $\log\text{Ni-B}$ の組合せを認めるのみであった。県ごとの GM 値間の相関を検討した場合には年齢と $\log\text{Cr-B}$ が負の有意な

相関 ($p < 0.01$) を示すのみであった。

vii) 加齢に伴う血中金属濃度の変化

全 1420 例について年齢を独立変数に金属濃度の対数値を従属変数として回帰分析を行った結果 (表 12 の上半分) では $\log \text{Cd-B}$ と $\log \text{Pb-B}$ は加齢に伴って上昇することを示す所見を得た。他の 3 金属の対数値の場合には勾配はいずれも負の値を示し、加齢に伴って低下することを示した。この所見が各県でも再現されるか否かを検討する目的で、県当りの例数が最も多い F 県 ($n=486$) について同様の分析を行ったところ (表 12 の下半分)、結果はほぼ再現された。

viii) 非曝露人口における血中金属濃度対数値との比較

一般人口を対象に $\text{Cd-B} \cdot \text{Cr-b} \cdot \text{Mn-B} \cdot \text{Ni-B} \cdot \text{Pb-B}$ を測定・報告している諸文献のうちで主要 21 報の報告値を表 13 に要約する。分析に用いられた機器には 1990 年代中頃からすでに GFAAS と並んで ICP-MS が導入されている (Nuffal et al. 1995) が、2000 年代に入ってもなお Pb-B 測定に GFAAS が用いられた報告例 (Kummrow et al. 2008) もある。 Pb-B 値が 13 例と最も多く、 Cr-B が 9 例とこれに続く。分析機器の相違を無視して測定例の比較を試みると Cd-B については日本人を対象にした今回の $1.23 \mu\text{g/l}$ 、Ikeda et al. (1999) の $2.1 \mu\text{g/l}$ はパキスタン人についての Afridi et al. (2006) の $4.0 \mu\text{g/l}$ を除くと他の測定例 (すべて $1 \mu\text{g/l}$ 以下) よりも高い。 Cd 曝露は 90%以上が食事由来であるが、とりわけ日本人の Cd 摂取量が高いとする従来所見 (例えば Ikeda et al. 2000a) と良く一致している。日本人の Pb-B については今回の測定値 ($15.8 \mu\text{g/l}$: $\mu\text{g/dl}$ 単位に換算すると $1.58 \mu\text{g/dl}$) は他の国での測定値 (カナダ人についての Clark et al. 2007 による $21.3 \mu\text{g/l}$ からパキスタン人についての Afridi et al. 2006 による $180 \mu\text{g/l}$ まで) に比べて極めて低い値といえる。日本国内の一般大気中鉛濃度・食事経由の鉛摂取がともに低く、鉛摂取量は少ないことを示した従来所見 (例えば Ikeda et al. 2000a,b) と良く一致している。今回の Cr-B 測定値 (0.55

$\mu\text{g/l}$) は全測定例 9 例中のほぼ中央に位置している。Mn-B については今回の測定値 ($13.2\mu\text{g/l}$) は Afridi et al. (2009) がパキスタン人口について分析した $48.0\mu\text{g/l}$ に次いで高く、おそらく高値群に属すると思われる。Ni-B の一般人口を対象にした報告例はなお少なく詳細な比較は困難であるが、おそらく中位に属すると思われる。

ix) Pb-B からの食事由来の Pb 摂取量 (Pb-D) 推定

文献調査によれば Pb-B と Pb-D を共に報告している論文は Moon et al. (1995, 1996, 2003), Ikeda et al. (1996), Watanabe et al. (1996, 2000a, 2000b), Zhang et al. (1997, 1998, 2000), Oh et al. (2006) の 11 報があり、Aung et al. (2006) および松田 (2008) の報告する日本人 Cd 摂取量と組み合わせると Kaji (2007), 高木ほか (2009) および今回の分析結果についても組合せを作ることが出来る。これら 14 報の論文から Pb-B と Pb-D の組合せは 68 例と多数あるが、Pb-U と Pb-D の組合せは 13 例と少ない。因みに曝露指標として評価される Pb-B に対する Pb-U の相関はことに Pb-B の低い例では弱く (Higashikawa et al. 2000)、Pb-U の価値は低い。Pb-B の GM と Pb-D の GM の分布幅は $11.8\sim 79.0\mu\text{g/l}$ および $2.2\sim 56.7\mu\text{g/l/日}$ と幅広い (表 14)。Pb-B と Pb-D の 68 対について回帰分析を行った結果では (表 15) 両者の間の相関は $r = 0.360$ ($p < 0.01$) と有意ではあるが強くない。Pb-B と Pb-Ucr の間には $r = 0.701$, $p < 0.01$ と強い相関が認められたが、これは Pb-B が高い例 (表 14) を含んでいるため、PB-U cr と Pb-D の相関は例数が 13 例と少ないこともあって有意ではない。一般住民の Pb-B を決定する要因には食事由来の Pb の他に大気中の Pb (Pb-A) があり、Pb による大気汚染が強い場合には呼吸に伴う Pb 負荷が増加するとともに、一般環境汚染に伴う食事中 Pb 量も上昇し Pb-D は大きくなる。従って Pb-B は $\text{Pb-A} \cdot \text{Pb-D}$ 両要因によって決定され (Ikeda et al. 2000a,b)、Pb-B と Pb-D の間の相関は必ずしも高くはないと考えられる。

全国レベルでの食事由来 Pb 摂取量を推定する目的で、表 15 Eq. 1 Pb-D (μ

$g/\text{日} = 8.737 + 0.317 [\text{Pb-B } (\mu\text{ g/l})]$ に $\text{Pb-B} = 15.8 \mu\text{ g/l}$ (表 9) を代入すると $\text{Pb-D} = 13.7 \mu\text{ g/日}$ が算出された。

ix) Cd-B、Cd-U から食事由来の Cd 摂取量(Cd-D)推定

Pb と同様に Pb についての文献調査により、Cd-B または Cd-U と Cd-D を共に報告している論文は Watanabe et al. (1993, 1996, 1998, 2000b), Moon et al. (1995, 1996, 2003)、Ikeda et al. (1996), Zhang et al. (1997, 1998, 1999a, 1999b), Horiguchi et al. (2004), Oh et al. (2006) があり、松田 (2008) の報告する日本人 Cd 摂取量と組合せると今回の分析値についても組合せを作ることが出来る。これら 15 報の論文から Cd-B と Cd-D の組合せは 18 例、Cd-U cr と Cd-D の組合せは 20 例確認出来た (表 15)。Cd-B と Cd-U の間、Cd-U との間 Cd-U にはいずれも高く ($r=0.792, 0.570$), 有意 ($p<0.01$) な相関を認める (表 15)。Cd の負荷はほとんど食事由来であること (Ikeda et al. 1999, 2004) と良く対応した所見と考えることが出来る。

全国レベルでの食事由来 Cd 摂取量を推定する目的で、表 15 Eq. 4 $\text{Cd-D } (\mu\text{ g/日}) = -0.343 + 13.16 [\text{Cd-B } (\mu\text{ g/l})]$ に $\text{Cd} = 1.23 \mu\text{ g/l}$ (表 9) を代入すると $\text{Cd-D} = 15.8 \mu\text{ g/日}$ が算出された。

xi) 引用文献

- Afridi HI, Kazi TG, Jamali MK, Kazi GH, Arain MB, Jalbani N, Shar GQ, Sarfaraz A (2006) Evaluation of toxic metals in biological samples (scalp hair, blood and urine) of steel mill workers by electrothermal atomic absorption spectrometry. *Toxicol Ind Health* 22:381-393
- Afridi HI, Kazi TG, Kazi NG, Jamali MK, Arain MB, Sirajuddin Kandhro GA, Shah AQ, Baig JA (2009) Evaluation of arsenic, cobalt, copper and manganese in biological samples of steel mill workers by electrothermal atomic absorption spectrometry. *Toxicol Ind Health* 25:59-69
- Aung NN, Yoshinaga J, Takahashi J-I (2006) Dietary intake of toxic and essential trace elements by children and parents living in Tokyo Metropolitan Area, Japan. *Food Add Contam* 23:883-894
- Bernard A (1996) Biomarkers in surveillance of workers exposed to cadmium. *Int*

- J Occup Environ Health 3:533-536
- Bernard A (2008) Biomarkers of metal toxicity in population studies: Research potential and interpretation issues. J Toxicol Environ Health A71:1259-1265
- Berry PR, Wallis WE (1977) Venepuncture nerve injuries. Lancet i (8024):1236-1237
- Case CP, Ellis L, Turner JC, Fairman B (2001) Development of routine method for the determination of trace metals in whole blood by magnetic sector inductively coupled plasma mass spectrometry with particular relevance to patients with total hip and knee arthroplasty. Clin Chem 47:275-280
- Clark NA, Teschke K, Rideout K, Copes R (2007) Trace element levels in adults from the west coast of Canada and association with age, gender, diet, activities, and levels of other trace elements. Chemosphere 70:155-164
- Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H, Honda S, Ikeda M (2003) No clear-cut evidence for cadmium-induced tubular dysfunction among over 10,000 women in the Japanese general population; a nationwide large-scale survey. Int Arch Occup Environ Health 76:186-196
- Higashikawa K, Zhang Z-W, Shimbo S, Moon C-S, Watanabe T, Nakatsuka H, Matsuda-Inoguchi N, Ikeda M (2000) Correlation between concentration in urine and in blood of cadmium and lead among women in Asia. Sci Total Environ 246:97-107
- Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M, Kayama F (2004) Dietary exposure to cadmium at close to the current provisional tolerable weekly intake dose not affect renal function among female Japanese farmers. Environ Res 95:20-31
- Ikeda M, Zhang Z-W, Moon C-S, Imai Y, Watanabe T, Shimbo S, Ma W-C, Lee C-C, Guo Y-LL (1996) Background exposure of general population to cadmium and lead in Tainan City, Taiwan. Arch Environ Contam Toxicol 30:121-126
- Ikeda M, Zhang Z-W, Higashikawa K, Watanabe T, Shimbo S, Moon C-S, Nakatsuka H, Matsuda-Inoguchi N (1999) Background exposure of general women populations in Japan to cadmium in the environment and possible health effects. Toxicol Lett 108:161-166
- Ikeda M, Zhang Z-W, Shimbo S, Watanabe T, Nakatsuka H, Moon C-S, Matsuda-Inoguchi N, Higashikawa K (2000a). Urban population exposure to lead and cadmium in east and south-east Asia. Sci Total Environ 249:373-384
- Ikeda M, Zhang Z-W, Shimbo S, Watanabe T, Nakatsuka H, Moon C-S, N.

- Matsuda-Inoguchi N, Higashikawa K (2000b) Exposure of women in general populations to lead via food and air in east and southeast Asia. *Am J Ind Med* 38:271-280
- Ikeda M, Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J (2004) Dietary cadmium intake in polluted and non-polluted areas in Japan in the past and in the present. *Int Arch Occup Environ Health* 77:227-234
- International Programme on Chemical safety (1992) Environmental Health Criteria. 134. Cadmium. World Health Organization, Geneva
- Jones JW, Pether JVS (1993) Gloves for venepuncture. *Brit Med J* 306:653
- Kaji M (2007) Blood levels in Japanese children – Effects of passive smoking. *Biomed Res Trace Elem* 18:199-203
- Koizumi N, Ikeda M (2009) Health effect of cadmium intake through daily food consumption – Correlation analysis between Cd level in brown rice and SMR or renal failure mortality in all prefectures in Japan. *Int Arch Occup Environ Health* (DOI:10.1007/s00420-009-0472-z)
- Kummrow F, Silva FF, Kuno R, Souza AL, Oliveira PV (2008) Biomonitoring method for the simultaneous determination of cadmium and lead in whole blood by electrothermal atomic absorption spectrometry for assessment of environmental exposure. *Talanta* 75:246-252
- Moon C-S, Zhang Z-W, Shimbo S, Watanabe T, Moon D-H, Lee C-U, Lee B-K, Ahn K-D, Lee S-H, Ikeda M (1995) Dietary intake of cadmium and lead among the general population in Korea. *Environ Res* 71:46-54
- Moon C-S, Zhang Z-W, Watanabe T, Shimbo S, Noor Hassim I, Jamal HH, Ikeda M (1996) Non-occupational exposure of Malay women in Kuala Lumpur, Malaysia, to cadmium and lead. *Biomarkers* 1:81-85
- Moon C-S, Paik J-M, Choi C-S, Kim D-H, Ikeda M (2003) Lead and cadmium levels in daily foods, blood and urine in children and their mothers in Korea. *In. Arch Occup Environ Health* 76:282-288
- Moriguchi J, Ezaki T, Tsukahara T, Furuki K, Fukui Y, Okamoto S, Ukai H, Sakurai H, Shimbo S, Ikeda M (2003) Comparative evaluation of four urinary tubular dysfunction markers, with special references to the effects of aging and correction for creatinine concentration. *Toxicol Lett* 143:279-290
- Moriguchi J, Ezaki T, Tsukahara T, Furuki K, Fukui Y, Okamoto S, Ukai H, Sakurai H, Ikeda M (2004) α_1 -Microglobulin as a promising marker of cadmium-induced tubular dysfunction, possibly better than β_2 -microglobulin. *Toxicol Lett* 148:11-20

- Moriguchi J, Ezaki T, Tsukahara T, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Shimbo S, Sakurai H, Ikeda M (2005a) Decrease in urine specific gravity and urinary creatinine in elderly women. *Int Arch Occup Environ Health* 78:438-445
- Moriguchi J, Ezaki T, Tsukahara T, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Shimbo S, Sakurai H, Ikeda M (2005b) Effects of aging on cadmium and tubular dysfunction markers in urine from adult women in non-polluted areas. *Int Arch Occup Environ Health*, 78:446-451
- Moriguchi J, Inoue Y, Kamiyama S, Horiguchi M, Murata K, Sakuragi S, Fukui Y, Ohashi F, Ikeda M (2009) N-Acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) as the most sensitive marker of tubular dysfunction for monitoring residents in non-polluted areas. *Toxicol Lett* 190:1-8
- Nuttall KL, Gordon WH, Ash KO (1995) Inductively coupled plasma mass spectrometry for trace element analysis in the clinical laboratory. *Ann Clin Lab Sci* 25:264-271
- Oh E, Lee E-I, Lim H, Jang J-Y (2006) Human multi-route exposure assessment of lead and cadmium for Korean volunteers. *J Prev Med Publ Health* 39:53-58 (in Korean with English abstract)
- Shimbo S, Zhang Z-W, Watanabe T, Nakatsuka H, Matsuda-Inoguchi N, Higashikawa K, Ikeda M (2001) Cadmium and lead contents in rice and other cereal products in Japan in 1998-2000. *Sci Total Environ* 281:165-175
- Sugita M, Tsuchiya K (1995) Estimation of variation among individuals of biological half-times of cadmium calculated from accumulation data. *Environ Res* 68:31-37
- Tsukahara T, Ezak T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H, Ikeda M (2003) No significant effect of iron deficiency on cadmium body burden or kidney dysfunction among women in the general population in Japan. *Int Arch Occup Environ Health* 76:275-281
- Watanabe T, Iwami O, Shimbo S, Ikeda M (1993) Reduction in cadmium in blood and dietary intake among general populations in Japan. *Int Arch Occup Environ Health* 65:S205-S208
- Watanabe T, Nakatsuka H, Shimbo S, Iwami O, Imai Y, Moon C-S, Zhang Z-W, Iguchi H, Ikeda M (1996) Reduced cadmium and lead burden in Japan in the past 10 years. *Int Arch Occup Environ Health* 68:305-314
- Watanabe T, Zhang Z-W, Moon C-S, Shimbo S, Nakatsuka H, Matsuda-Inoguchi N, Higashikawa K, Ikeda M (2000a) Cadmium exposure of women in general populations in Japan during 1991-1997 compared with 1977-1981. *Int Arch*

- Occup Environ Health 73:26-34
- Watanabe T, Zhang Z-W, Qu J-B, Gao W-P, Jian Z-K, Shimbo S, Nakatsuka H, Matsuda-Inoguchi N, Higashikawa K, Ikeda M (2000b) Background lead and cadmium exposure of adult women in Xian city and two farming villages in Shaanxi Province, China. Sci Total Environ 247:1-13
- Zhang Z-W, Shimbo S, Ochi N, Eguchi M, Watanabe T, Moon C-S, Ikeda M (1997) Determination of lead and cadmium in food and blood by inductively coupled plasma mass spectrometry: a comparison with graphite furnace atomic absorption spectrometry. Sci Total Environ 205:179-187
- Zhang Z-W, Subida RD, Agetano MG, Nakatsuka H, Inoguchi N, Watanabe T, Shimbo S, Higashikawa K, Ikeda M (1998) Non-occupational exposure of adult women in Manila, the Philippines, to lead and cadmium. Sci Total Environ 215:157-165
- Zhang Z-W, Moon C-S, Watanabe T, Shimbo S, He F-S, Wu Y-Q, Zhou S-F, Su D-M, Qu J-B, Ikeda M (1999a) Background exposure of urban populations to lead and cadmium: comparison between China and Japan. Int Arch Occup Environ Health 69:273-281
- Zhang Z-W, Shimbo S, Watanabe T, Sriamujata S, Banjong O, Chitchumroonchokchai C, Nakatsuka H, Matsuda-Inoguchi N, Higashikawa K, Ikeda M (1999b) Non-occupational lead and cadmium exposure of adult women in Bangkok, Thailand. Sci Total Environ 226: 65-74
- Zhang Z-W, Moon C-S, Shimbo S, Watanabe T, Nakatsuka H, Matsuda-Inoguchi N, Higashikawa K, Ikeda M (2000) Further reduction in lead exposure in women in general populations in Japan in the 1990s, and comparison with levels in east and south-east Asia. Int Arch Occup Environ Health 73:91-97
- 今井 登, 寺島 滋, 太田充恒, 御子柴(氏家)真澄, 岡井高司, 立花好子, 富樫茂子, 松久幸敬, 金井 豊, 上岡 晃, 谷口政碩 (2004) 日本の地球化学図 産業技術総合研究所地質調査総合センター, つくば市
- 高木麻衣, 田宮さやか, 吉永 淳, 加治正行 (2009) 日本人小児の血中鉛濃度:鉛分布に関する基礎的検討. 日衛誌 64, 403
- 松田りえ子 (2008) 食品中の有害物質等の摂取量の調査及び評価に関する研究.
<http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/research/NISRO2.do>

④ 研究全体の結論

1. 国内一般住民 1403 例の尿中カドミウム濃度 (クレアチニン補正值の幾何平均値) は $1.00 \mu\text{g/g cr}$, 食事由来カドミウム摂取量は $15.8 \mu\text{g/日}$ であるこ

とを明らかにした。

2. A県（西部）およびE県での Cd 負荷は全国レベルにほぼ等しく、Cd による健康障害は認められなかった。

3. 日本海沿岸北東部では全国一般に比べて相対的に尿中 Cd 濃度が高いが、Cd による健康障害事例は検出されていない。

4. 高分解能 ICP-MS (ICP-sector field MS) は血中 Cd, Mn, Pb の分析法として極めて優れている。Cr および Ni の分析法としてはなお改良の余地を残している。

5. 国内各地非汚染地域在住成人女性からの血液検体 1420 例の幾何平均値は Cd 1.23, Cr 0.55, Mn 13.2, Ni 1.83, Pb 15.8 (単位はいずれも $\mu\text{g/l}$) であった。

6. 血中 Pb は小児の知能発達に影響を与えることが懸念されている 30-50 $\mu\text{g/l}$ を十分下回ることが確認された。この所見は日本人小児の知能発達が胎児期の鉛曝露によって抑制されるリスクは極めて小さいことを示している。

7. これらの所見はいずれも任意提出された検体の分析に基いており、無作為抽出検体ではない。

⑤ 今後のリスク評価への貢献

1. 国内で相対的に Cd 負荷が高いと推定されている日本海沿岸北東部7県において尿中 Cd 濃度が他県より高い地域は存在するが、これらの地域を含めていずれの地域においても Cd によると思われる腎障害例は見出されなかった。

2. 日本人女性の血中 Pb 濃度は幾何平均値として 15.8 $\mu\text{g/l}$ であり、小児（胎児を含む）の知能発達に影響を与えることが懸念されている 30-50 $\mu\text{g/l}$ より低いレベルにあることが確認された。

(2) 本研究を基に発表した論文と掲載された雑誌名のリスト

- i) Masayuki Ikeda, Fumiko Ohashi, Yoshinari Fukui, Jiro Moriguchi, Sonoko Sakuragi.

Low cadmium levels in urine of residents in two prefectures where cadmium levels in locally-harvested brown rice are higher than in other prefectures in Japan

Biol Trace Elem Res 印刷中 DOI: 10.1007/s12011-010-8646-9

- ii) Masayuki Ikeda, Fumiko Ohashi, Yoshinari Fukui, Sonoko Sakuragi, Jiro Moriguchi.

Cadmium, chromium, lead, manganese and nickel concentrations in blood of women in non-polluted areas in Japan, as determined by inductively coupled plasma-sector field mass spectrometry

Int Arch Occup Environ Health 印刷中 DOI: 10.1007/s00420-010-0542-2

- iii) Masayuki Ikeda, Fumiko Ohashi, Yoshinari Fukui, Sonoko Sakuragi, Jiro Moriguchi.

Closer correlation of cadmium in urine than that of cadmium in blood with tubular dysfunction markers in urine among general women populations in Japan

Int Arch Occup Environ Health 印刷中 DOI: 10.1007/s00420-010-0527-1

- iv) Masayuki Ikeda, Shinichiro Shimbo, Takao Watanabe, Fumiko Ohashi, Yoshinari Fukui, Sonoko Sakuragi, Jiro Moriguchi.

Estimation of dietary Pb and Cd intake from Pb and cd in blood or urine

Biol Trace Elem Res 印刷中 DOI: 10.1007/s12011-010-8661-x

(3) 特許及び特許出願の数と概要

なし

(4) その他（各種賞、プレスリリース、開発ソフト・データベースの構築等）

なし

3. 問題点等

(1) 検体の収集について

検体提供者の選定には理論上は無作為抽出が望ましいが、現実には不可能に近く、機会に依存するしかない。

検体収集を行うA県（西部）およびE県はともに積雪地域であって冬季の検体収集には困難が伴うことが予想された。調査を極力早期に開始する努力を行った結果、比較的少数例（100例）である血液+尿検体提供者の場合は両県とも10月末時点で収集を完了、さらに尿のみを収集する600例についてもA県では降雪期以前に完了し得たが、E県の場合には降雪期にも収集を継続して完了し得た。

尿検体のみの提供を受ける場合にも同意書に署名を求めたが、この場合血液検体提供の場合と異なり提供者側に違和感があり、詳細な説明を要する場合があった。

Cd 負荷の程度に拘わらず腎機能障害例や貧血例等が見出される可能性は常に存在する。このような場合については地域の医療機関と共同して対応を行い得た。予め地域の医療機関の協力を得ておくことが極めて重要である。

(2) 血中金属元素分析について

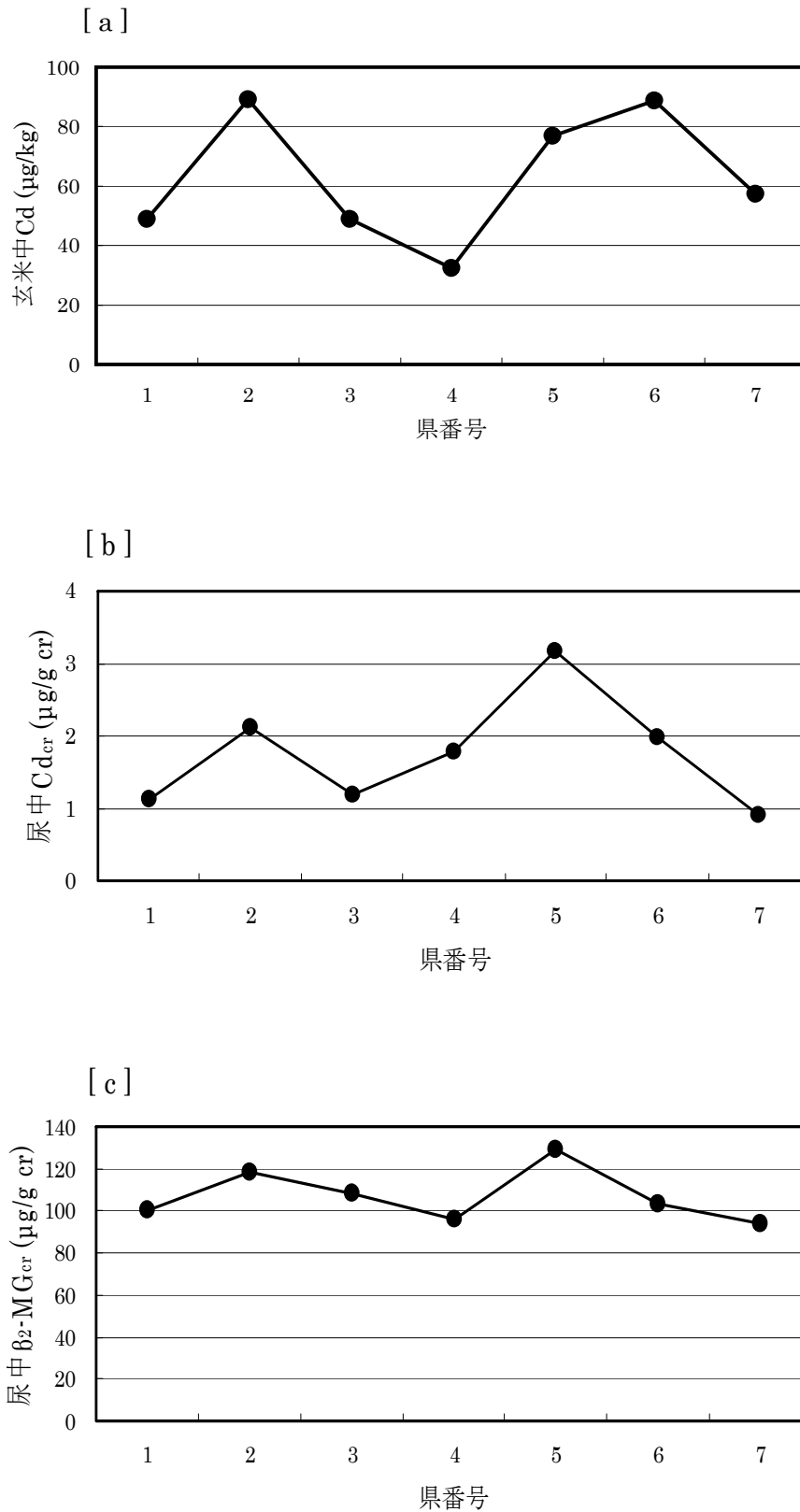
血中金属元素分析法としては 高分解能 ICP-MS 法が現時点では多数検体に適用可能でかつ最も精度の優れた分析法と思われるが、Cr・Ni についてなお技術上の問題点が残されている。Cd・Mn・Pb については極めて優れており、例えば Pb の定量下限 $0.1 \mu\text{g/l}$ について比較すると、最も汎用されている黒鉛炉原子吸光法（無炎原子吸光法）の場合自動注入装置を装着して精度を高めた場合でもせいぜい $5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ($=50 \mu\text{g/l}$) であることと比べると十分に優れた精度であると云える。

分析の進行に伴って京大生体試料バンクから提供を受けた検体の中には地域によって検

体数が 100 例に満たない地域のあることおよび 100 例を超える地域があることが判明した。

血液検体の確保は尿検体に比較して困難を伴うことが多く、一般住民に対する Cd 曝露指標として尿中 Cd の価値が大きいことを確認し得たことは実際面で大きな意義を持つと考える。

図 1 7県の指標の変動幅



県番号: 日本海沿岸北東部7県 北から南へ

表 1 ICP-MS分析条件

大項目	小項目	条件
システム	Thermo Scientific ELEMENT2 高分解能ICP質量分析計	
誘導結合プラズマ	高周波出力:	1.250 kW
	ネブライザー:	微小アップテイク同軸ネブライザー
	ガス:	アルゴン
	ガス流量:	プラズマガス, 16 L/min
		補助ガス, 0.87 L/min
		ネブライザーガス, 0.979 ~ 1.190 L/min
		チャンバーガス, 0.005 ~ 0.120 L/min
イオンサンプリング	サンプリングコーンオリフィス径	1.0 mm
	スキマーコーンオリフィス径	0.8 mm
質量分析計	測定質量数:	52(Cr), 55(Mn), 60(Ni), 111(Cd), 208(Pb) m/z
	質量分解能	中分解能 (R=4000)
	ピーク分割数	20
	定量範囲	60 %
	真空度:	Fore vacuum, 2 ~ 3 E-4 mbar High vacuum, 1 ~ 2 E-7 mbar

表 2 例数, 年齢および尿濃度分布

県名	例数 (40-59 歳 (%))	年齢 (歳)			クレアチニン (g/l)			比重 (G単位 ^a)		
		AM ^b	ASD ^b	<i>p</i> ^c	AM ^b	ASD ^b	<i>p</i> ^c	AM ^b	ASD ^b	<i>p</i> ^c
A県(西部)	700 (95.7)	49.1	6.1	↑↑	1.04	0.60	ns	18.1	6.4	ns
E県	704 (54.1)	43.6	11.3	↓↓	0.97	0.61	↓↓	17.7	7.1	ns
全日本 ^d	9720 (79.4)	47.8	7.6		1.04	0.59		17.8	6.6	

^a G単位: $G = (\text{比重} - 1.000) \times 1,000$

^b AM:算術平均 ASD:算術標準偏差

^c 矢印2個: $p < 0.01$ (↑↑ 高値、↓↓ 低値) ns $p \geq 0.05$

^d 9県

表 3 尿中カドミウム, α_1 -ミクログロブリン, β_2 -ミクログロブリンとNAG濃度の分布

指標 県	非補正值			クレアチニン補正值			比重補正值		
	GM ^a	GSD ^a	<i>p</i> ^b	GM ^a	GSD ^a	<i>p</i> ^b	GM ^a	GSD ^a	<i>p</i> ^b
カドミウム (μg/l または μg/g cr)									
A県(西部) ^c	0.99	2.26	ns	1.13	1.89	ns	0.94	1.91	ns
E県 ^c	0.78	2.35	↓↓	0.91	2.09	↓↓	0.74	2.10	↓↓
全日本 ^c	0.99	2.34		1.14	1.99		0.98	2.01	
α_1 -ミクログロブリン (mg/l または mg/g cr)									
A県(西部) ^c	2.29	2.21	ns	2.62	1.93	ns	2.19	1.86	ns
E県 ^c	1.99	2.20	↓↓	2.32	2.05	ns	1.88	1.93	ns
全日本 ^c	2.17	2.20		2.49	2.54		2.14	2.17	
β_2 -ミクログロブリン (μg/l または μg/g cr)									
A県(西部) ^c	87	2.08	↓↓	100	2.02	↓↓	84	1.93	↓↓
E県 ^c	80	1.99	↓↓	94	1.98	↓↓	76	1.82	↓↓
全日本 ^c	99	1.90		113	1.81		97	1.71	
NAG (unit/l または unit/g cr)									
A県(西部) ^c	2.95	2.29		3.38	1.71		2.82	1.86	
E県 ^c	2.87	2.03	ns	3.34	1.58	ns	2.72	1.64	ns
全日本 ^c	NA			NA			NA		

^a GM:幾何平均値 GSD:幾何標準偏差

^b 矢印2個: $p < 0.01$ (↑↑ 高値、↓↓ 低値) ns $p \geq 0.05$

^c 9県

表 4 β_2 -MGのカットオフ値を超える事例の両県での比率と全日本での比率との比較

県名	例数	カットオフ値							
		β_2 -MG _{ob} >300 $\mu\text{g/l}$		β_2 -MG _{cr} >300 $\mu\text{g/g cr}$		β_2 -MG _{ob} >1000 $\mu\text{g/l}$		β_2 -MG _{cr} >1000 $\mu\text{g/g cr}$	
		例数 (%)	p^a	例数 (%)	p^a	例数 (%)	p^a	例数 (%)	p^a
A県(西部)	700	17 (2.4)	ns	35 (5.0)	ns	2 (0.3)	ns	6 (0.8)	**
E県	704	24 (3.4)	ns	41 (5.8)	ns	2 (0.3)	ns	2 (0.3)	ns
全日本 ^b	9720	321 (3.3)		444 (4.6)		15 (0.2)		24 (0.3)	

^a p -値: ** $p<0.01$; ns $p \geq 0.10$ (カイ二乗検定)

^b 9県

表 5 河川底質, 玄米, 精白米中のカドミウム

県名	カドミウム (幾何平均値)		
	河川底質 ^a (mg/kg)	玄米 ^b (µg/kg)	精白米 ^c (µg/kg)
A県			
西部	0.476	48.9	NA ^d
全県	0.249	34.6	63.7
E県	NA ^d	57.3	102.5
当該地域中の他の5県 ^e	0.156-0.283	32.3-89.1	37.4-103.8
全日本 ^f	0.141	33.1	52.9

^a 今井ほか (2004) より計算

^b Koizumi and Ikeda (2009) より計算

^c Shimbo et al. (2000) より計算

^d 測定値なし

^e 日本海沿岸北東部7県からA県とE県を除いた5県

^f 9県

表 6 全 1403 尿検体の分布

項目		(単位 ^a)	GM ^b	GSD ^b	最小値	中央値	最大値
年齢		(歳)	44.3	10.4	20	45	81
血液							
	Cd	(μg/l)	1.23	1.69	0.1	1.2	6.9
尿							
	クレアチニン(CR)	(g/l)	1.07	0.65	0.07	0.98	5.36
	比重(SG)	(G ^c)	18.1	7.3	2	19	43
Cd	Cd _{ob}	(μg/l)	0.87	2.44	0.3	0.9	10.5
	Cd _{cr}	(μg/g cr)	1.00	2.03	0.1	1.0	9.6
	Cd _{sg}	(μg/l)	0.85	2.04	0.1	0.9	9.3
α ₁ -MG	α ₁ -MG _{ob}	(mg/l)	1.92	2.61	0.10	2.2	23.4
	α ₁ -MG _{cr}	(mg/g cr)	2.21	2.08	0.05	2.3	21.6
	α ₁ -MG _{sg}	(mg/l)	1.89	2.07	0.05	1.9	13.4
β ₂ -MG	β ₂ -MG _{ob}	(μg/l)	91	2.12	0.5	98	867
	β ₂ -MG _{cr}	(μg/g cr)	105	1.94	2	109	963
	β ₂ -MG _{sg}	(μg/l)	90	1.84	1	94	771
NAG	NAG _{ob}	(unit/l)	2.8	2.2	0.1	2.9	23.7
	NAG _{cr}	(unit/g cr)	3.2	1.7	0.2	3.2	26.1
	NAG _{sg}	(unit/l)	2.7	1.7	0.2	2.8	15.0

^a G = (比重 - 1.000) x 1,000^b GM:幾何平均値 GSD:幾何標準偏差

表 7 Cd曝露指標と影響指標との相関

	尿の濃淡補正					
マーカー	非補正值		CR-補正值		SG-補正值	
	Cd-B	Cd-U	Cd-B	Cd-U	Cd-B	Cd-u
Cd-U	0.462 **		0.563 **		0.551 **	
α_1 -MG-U	0.061 *	0.463 **	0.092 **	0.289 **	0.078 **	0.303 **
β_2 -MG-U	0.031 ns	0.366 **	0.040 ns	0.214 **	0.026 ns	0.167 **
NAG-U	0.065 *	0.557 **	0.090 **	0.331 **	0.075 **	0.376 **
α_1 -MG-U, β_2 -MG-U, NAG-U 間の比較	NAG-U » α_1 -MG-U » β_2 -MG-U		NAG-U ≡ α_1 -MG-U > β_2 -MG-U		NAG-U > α_1 -MG-U » β_2 -MG-U	
NAG-U 間の比較	NAG-U _{ob} »NAG-U _{cr} ≡NAG-U _{sg}					

全 1403 例の解析

**, *, ns は $p < 0.01$, < 0.05 と ≥ 0.05 を示す。

», >, ≡ は $p < 0.01$, < 0.05 と ≥ 0.05 を示す。

表 8 2回反復分析による再現性の検討

血中 金属	第一回		第二回		切片		勾配		r	p-値
	GM ^c	GSD ^c	GM ^c	GSD ^c	α	(95% 信頼区間)	β	(95% 信頼区間)		
Cd ^a	1.18	1.624	1.19	1.646	-0.042	(-0.129 - 0.045)	1.042	(0.983 - 1.100)	0.98	<0.01
					[0.002	(-0.016 - 0.019)	0.983	(0.903 - 1.063)	0.96	<0.01]
Cr ^b	0.80	1.816	0.84	2.313	0.934	(0.536 - 1.333)	0.226	(-0.093 - 0.545)	0.18	>0.10
					[-0.025	(-0.119 - 0.069)	0.518	(0.174 - 0.861)	0.37	<0.01]
Mn ^a	13.9	1.414	14.1	1.428	-0.676	(-1.524 - 0.172)	1.063	(1.008 - 1.117)	0.98	<0.01
					[-0.005	(-0.065 - 0.054)	1.009	(0.958 - 1.061)	0.98	<0.01]
Ni ^b	1.81	1.550	1.92	1.498	1.739	(1.217 - 2.261)	0.172	(-0.060 - 0.405)	0.19	>0.10
					[0.227	(0.152 - 0.302)	0.216	(-0.020 - 0.451)	0.23	>0.05]
Pb ^a	14.4	1.412	14.9	1.433	-0.621	(-1.454 - 0.212)	1.086	(1.035 - 1.136)	0.99	<0.01
					[-0.008	(0.074 - 0.059)	1.021	(0.964 - 1.078)	0.98	<0.01]

第一回分析値をX、第二回分析値をYとして計算。()内の斜字は対数値について計算結果を示す。

^a 第一回、第二回測定値間で有意差なし($p<0.01$, 対数転換前後, 対応のある t -検定)

^b 第一回、第二回測定値間で有意差なし($p<0.01$, 対数転換前後, 対応のない t -検定)

^c GM: 幾何平均値 GSD: 幾何標準偏差

表 9 全1420血液検体中の金属濃度

血中金属	原子量	GM ^a (μg/l)	GSD ^a	最小値 (μg/l)	中央値 (μg/l)	最大値 (μg/l)	定量下限 ^b 以下の検 体数
Cd	112.4	1.23	1.700	0.1	1.2	6.9	0
Cr	52.0	0.55	2.407	<LOD	0.5	41.8	34
Mn	54.9	13.2	1.359	5.3	13.1	33.4	0
Ni	58.7	1.83	1.822	0.1	1.8	75.8	0
Pb	207.2	15.8	1.527	4.8	15.7	105	0

^a GM:幾何平均値 GSD:幾何標準偏差

^b 5金属に共通して検出下限 = 0.1 μg/l 血液

表 10 県別血中金属濃度

府県名	例数	Cd (μg/l)			Cr (μg/l)				Mn (μg/l)			Ni (μg/l)			Pb (μg/l)		
		GM ^a	中央値	最大値	GM ^a	中央値	最大値	検出下限 ^b 以下の検 体数	GM ^a	中央値	最大値	GM ^a	中央値	最大値	GM ^a	中央値	最大値
A県(西部)	100	1.37	1.3	4.8	0.51	0.5	5.8	2	12.2	12.0	25	1.75	1.6	11.4	13.8	14.6	35.4
B県	122	1.28	1.2	6.9	0.65	0.7	13	1	12.5	12.2	33.4	1.84	1.7	14.9	15.0	15.4	57.4
C県	100	1.11	1.1	3.6	0.75	0.8	5.1	2	13.5	13.1	29.3	1.89	1.8	75.8	14.3	14.4	38.3
D県	209	1.42	1.4	5.3	0.95	0.9	41.8	2	13.4	13.3	27.5	2.39	2.4	21.8	14.7	13.9	71.6
E県	106	1.38	1.4	5.5	0.45	0.4	2.2	1	13.4	13.1	29.6	1.44	1.5	7.4	14.2	14.8	42.8
F県	486	1.25	1.3	5.4	0.40	0.4	11.4	15	13.2	13.1	32.8	1.73	1.6	22.5	18.0	17.3	105
G県	47	1.22	1.2	3.6	0.78	0.7	5.9	0	14.5	14.3	27.4	1.37	1.3	6.1	13.9	13.4	36.2
H県	250	0.98	1	3.1	0.58	0.6	21.3	11	13.2	13.2	33.1	1.94	1.9	14.3	15.9	15.9	76.5

^a GM:幾何平均値^b 検出下限:5金属に共通して0.1 μg/l 血液. 検出下限以下の例はCrにのみ認められ、他の金属はすべて検出可能

表 11 5金属血中濃度および年齢間の相関

		府県レベル (n=8)					
		Cd	Cr	Mn	Ni	Pb	年齢
個人レベル (n=1420)	Cd	--	0.04 ns	-0.222 ns	0.04 ns	-0.280 ns	-0.385 ns
	Cr	0.04 ns	--	0.4 ns	0.53 ns	-0.437 ns	-0.806 **
	Mn	0.19 **	0.04 ns	--	-0.321 ns	-0.121 ns	-0.559 ns
	Ni	0.04 ns	0.27 **	0.06 *	--	0.150 ns	-0.303 ns
	Pb	0.19 **	-0.012 ns	-0.080 **	-0.002 ns	--	0.22 ns
	年齢	0.2 **	-0.071 **	-0.184 **	-0.027 ns	0.300 **	--

表 12 金属濃度に対する年齢の影響： 全国およびF県での検討

Y ^a	r	p値	勾配	(95% 信頼区間)	加齢に伴う 変化
全国 (n=1420)					
log Cd	0.225	<0.01	0.005	(0.004 to 0.006)	上昇
log Cr	0.114	<0.01	-0.004	(-0.006 to -0.002)	低下
log Mn	0.183	<0.01	-0.002	(-0.003 to -0.002)	低下
log Ni	0.069	<0.01	-0.002	(-0.003 to 0.000)	低下
log Pb	0.331	<0.01	0.006	(0.005 to 0.007)	上昇
F県 (n=486)					
log Cd	0.317	<0.01	0.007	(0.005 to 0.009)	上昇
log Cr	0.070	>0.10	-0.002	(-0.005 to 0.001)	低下傾向
log Mn	0.175	<0.01	-0.002	(-0.003 to -0.001)	低下
log Ni	0.004	>0.10	0.000	(-0.002 to 0.002)	低下傾向
log Pb	0.375	<0.01	0.007	(0.005 to 0.008)	上昇

年齢(歳)をX軸に、血中金属濃度の対数値をY軸にとった。

表 13 血中5金属濃度の既報値

引用文献		血中金属 (GM:µg/l)					分析方法 ^c
著者	発表年	Cd	Cr	Mn	Ni	Pb	
今回の調査		1.23	0.55	13.2	1.83	15.8	ICP-MS
Schermaier et al.	1985		0.37 ^a				GFAAS
Micciolo et al.	1994					148 ^a	Fl-AAS
Nuttall et al.	1995	0.71 ^b		11.8 ^b		54.3 ^b	ICP-MS
Bader et al.	1999			7.1 ^b			
Ikeda et al.	1999	2.1					GFAAS, ICP-MS
Zhang et al.	1999	0.61				45.8	GFAAS, ICP-MS
Case et al.	2001		0.14 ^b		0.65 ^b		ICP-MS
Polizzi et al.	2002			6.3 ^b		88.2 ^b	GFAAS (推定)
Muttamara and Leon	2004		0.8 ^a				GFAAS
Kim et al.	2005		1.9 ^b		3.1 ^b		ICP-MS
Vitayavirasuk et al.	2005					40.7 ^b	GFAAS
Afridi et al.	2006	4.0 ^b	74.9 ^b		1.75 ^b	180 ^b	GFAAS
Ekong et al.	2006					<50	記述なし
Clark et al.	2007					21.3	ICP-MS
Coelho et al.	2007	0.59 ^b				72.5 ^b	GFAAS
Sathwara et al.	2007		29 ^b				
Antoniou et al.	2008		0.05				ICP-MS
Bazzi et al.	2008		1.1 ^b	8.2 ^b		48.3 ^b	ICP-MS
Jusko et al.	2008					62 ^a , 65 ^a	GFAAS
Kummrow et al.	2008	0.28 ^b				23.1 ^b	GFAAS
Afridi et al.	2009			48.0 ^b			GFAAS

^a 中央値^b Moment method (Sugita and Tsuehiya 1996) を用いてAM, ASDからGMを計算

引用文献		血中金属 (GM:µg/l)					分析方法 ^c
著者	発表年	Cd	Cr	Mn	Ni	Pb	

^c GFAAS; 黒鉛炉原子吸光法(無炎原子吸光法)

表 14 Pb-B, Pb-U, Pb-D, Cd-B, Cd-U, Cd-D 文献値の基本的係数 (いずれもGM値)

A Pb (14報)

指標 ^a	Pb-B ($\mu\text{g/l}$)	Pb-U _{cr} ($\mu\text{g/g cr}$)	Pb-D ($\mu\text{g/日}$)
例数	68	13	68
算術平均値	30.3	3.7	18.3
算術標準偏差	13.8	2.0	12.1
中央値	27.7	3.55	16.4
最小値	11.8	1.23	2.2
最大値	79.0	7.0	56.7

B Cd (15報)

指標 ^a	Cd-B ($\mu\text{g/l}$)	Cd-U _{cr} ($\mu\text{g/g cr}$)	Cd-D ($\mu\text{g/日}$)
例数	68	20	68
算術平均値	2.13	3.16	27.6
算術標準偏差	1.15	1.69	19.2
中央値	1.99	3.11	23.3
最小値	0.29	0.64	5.64
最大値	4.84	7.78	92.3

^a 算術平均値の分布を示す。

表 15 Pb-B, Pb-U_{cr}, Pb-D, Cd-B, Cd-U_{cr}, Cd-D の間の回帰分析

回帰式 番号	独立変数	従属変数	切片	勾配		例数	相関係数	<i>p</i> -値
			(α)	(β)	(95% 信頼区間)			
Eq. 1	Pb-B	Pb-D	8.737	0.317	(0.115 - 0.519)	68	0.360	<0.01
Eq. 2	Pb-B	Pb-U _{cr}	-0.120	0.143	(0.047 - 0.240)	13	0.701	<0.01
Eq. 3	Pb-D	Pb-U _{cr}	2.645	0.072	(-0.049 - 0.194)	13	0.368	>0.10
Eq. 4	Cd-B	Cd-D	-0.343	13.16	(10.47 - 15.66)	68	0.792	<0.01
Eq. 5	Cd-U _{cr}	Cd-D	6.219	4.619	(1.322 - 7.916)	20	0.570	<0.01

Pb-B, Pb-U_{cr}, Pb-D, Cd-B, Cd-U_{cr}, Cd-D は幾何平均値 (単位 μg/l, μg/g cr 又は μg/日)