

1976 年(Tsuchiya K, 1976)および 2003 年(Kikuchi Y, et al. 2003)の Cd 非汚染地域の日本人のカドミウムの糞中・尿中一日排泄量では、いずれの年代においても、尿中排泄量は糞中排泄量の十分の一～百分の一である。Cd が胆汁中へ排泄されることは知られているが、定量的に評価できる情報は見つからなかった。その他、毛髪、乳汁、唾液などに Cd は排泄されるが、量的には無視できるであろう。

3 腎機能への影響

3-1 イタイイタイ病の腎病変

イタイイタイ病の中心的像は「Cd による尿細管障害が発生し、次いで骨軟化症をみる」とされている。

イタイイタイ病患者の剖検所見ことに昭和 40 年代以降の剖検例では 1) 全般的に腎萎縮を認め、2) 腎の糸球体には顕著な変化がないが、3) 曲尿細管上皮は高度に萎縮しており、4) 間質は炎症性反応に乏しく、5) 組織への石炭沈着は著明ではない等と要約されている(梶川ほか、1974)。病変が尿細管に著しく(但し炎症性細胞の浸潤を伴わない)、糸球体には著しくないことは他の研究者によっても指摘されている(Yasuda et al. 1995)。疫学研究において健康影響の指標として尿細管病変の指標である β_2 -MG(β_2 -ミクログロブリン)、 α_1 -MG(α_1 -ミクログロブリン)、RBP(レチノール結合蛋白)、NAG(N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ)が用いられていることは上記の所見と良く対応している。

3-2 食事由来 Cd 摂取量の経年変比

我が国の一日当り食事由来 Cd 摂取量(Cd-F)に関する既報値を表 2 に要約する。神通川流域の 1960 年代における Cd-F は約 600 μ g/日 とされ、他の汚染地域のいずれも 300 μ g/日を超える高摂取量であったとされている(環境庁 1972; 喜田村 1972)。非汚染地域の一般住民の Cd-F についても、かつては 50 μ g/日を上回る高値が報告されているが、近年の値は 40 μ g/日以下であり、1990 年代では 25 μ g/日程度の値が得られている(Watanabe et al., 2000)。トータル・ダイエット・スタディ(国立医薬品食品衛生研究所、2002)の結果得られた値も 1980 年代は 26-42 μ g/日、1990 年代は 26-34 μ g/日の値を示し、この期間の数値を直線回帰させると経年的には 0.3-0.4 μ g/年程度の低下傾向を示す。しかし、これらの日本の Cd-F 値は近隣諸国の 9-21 μ g/日(表 3)に比べるとなお 2-3 倍の高値にある。

3-3 カドミウム汚染地域の疫学

3-3-1 国外での研究

汚染地域での疫学調査研究としては国外ではベルギーで行われた Camibel Study が良く知られており、また中国でも最近 19 ヶ所の Cd 汚染地域が報告されたという。

Cadmibel Study は 1985 年から 1989 年にかけてベルギー国内での軽度汚染地域 2 ヶ所と非汚染地域 2 ヶ所の男女住民 2327 名を対象に行われた調査研究である。Cd-U 一日排泄量(幾何平均値)に従って住民を 0-0.51、0.52-0.89、0.90-1.40、1.41-8.00 $\mu\text{g}/\text{日}$ の 4 群(いずれも約 400 名/群)にわけて解析した結果では $\beta_2\text{-MG}$ ($\mu\text{g}/\text{日}$)は 99、101、107、117、RBP ($\mu\text{g}/\text{日}$)は 119、132、145、153、NAG (IU/日)は 1.53、1.70、1.75、1.89 と、いずれも最高 Cd-U 群において他群よりも有意な高値を示した (Buchet et al., 1990)。

中国での Cd 地域汚染の全容についてはなお今後の調査に待たねばならないが、そのうち江西省大余地区と浙江省温州地区については比較的詳細な報告がある。前者ではタングステン鉱山と精錬所の操業に由来して河川水(飲料水および灌漑用水として使用)が汚染され、住民の曝露が発生した。汚染地域住民の食事由来の Cd 摂取量は男子 313 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、女子 299 $\mu\text{g}/\text{日}$ (対照地域男子 63.9 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、女子 61.5 $\mu\text{g}/\text{日}$)、汚染地域住民 431 例の Cd-U は 11.3 $\mu\text{g}/\text{g cr}$ (幾何平均値)であったという。また後者は灌漑用の河川水が鉛・亜鉛精錬所の操業によって汚染されたためとされており、精錬所周辺の高度汚染地域、12km 離れた中等度汚染地域の住民の Cd-U 濃度(幾何平均値)はそれぞれ 10.7 $\mu\text{g}/\text{l}$ 、1.6 $\mu\text{g}/\text{l}$ で対照地域の 0.4 $\mu\text{g}/\text{l}$ に比して、また $\beta_2\text{-MG-U}$ (幾何平均値)は 531 $\mu\text{g}/\text{g cr}$ 、159 $\mu\text{g}/\text{g cr}$ で対照地域の 130 $\mu\text{g}/\text{g cr}$ に比して、高度汚染地域の値は高値であった。(樊ほか、2000)

3-3-2 国内での研究

富山県神通川流域におそらく 1950 年代をピークに発生していたと思われるイタイイタイ病はその上流での鉱業活動に伴う排水により流域の水田土壌の汚染が生じ、それを介して流域住民に発生した Cd による慢性中毒症である。尿細管障害を伴う地域女性 78 名を $\beta_2\text{-MG}$ の分画排泄率に従って 5 群に分類した解析では 1%以下から 30%以上の排泄率に対応して Cd-U cr ($\mu\text{g}/\text{g cr}$: 幾何平均値)は 17.1 から 29.9 に、また $\beta_2\text{-MG cr}$ ($\mu\text{g}/\text{g cr}$: 幾何平均値)は 1,100 から 88,900 に上昇していた(対照群の Cd-U cr は未検、 $\beta_2\text{-MG cr}$ は 100)、またイタイイタイ病と認定された女性患者 6 例の場合 Cd-U cr は 4.1~48.3 $\mu\text{g}/\text{g cr}$ 、 $\beta\text{-MG cr}$ は 77,200~167,600 $\mu\text{g}/\text{g cr}$ (いずれ最小~最大値)であった。かつ、これら 5 群のうち $\beta_2\text{-MG}$ 分画排泄率が 1%を超えない群でも対照群に比して尿酸・カルシウム・ナトリウム・塩素の再吸収が低下していた (Kasuya et al., 1992; 青島、1997)。

石川県南部を流れる梯(カケハシ)川の上流では江戸時代初期より鉱山活動

が行われ、下流流域に Cd 汚染をもたらした。この地域住民を対象に 1981～83 年に実施された調査では Cd-U cr ($\mu\text{g/g cr}$) の幾何平均値 (男子 : 女子) は 7.5:10.1、また $\beta_2\text{-MG}$ $\beta_2\text{-MG-U cr}$ ($\mu\text{g/g cr}$) では 7,116 : 10,934 で対照群の 2.5:4.0 および 141:174 に比して有意な上昇を示した (木戸、1995)。

長崎県対馬の巖原町佐須地区では鉱業活動に伴い鉱滓などが堆積されており、降雨等によって生じたカドミウム含有水が、河川・井戸・灌漑水・農地等の汚染をもたらした。1979～1980 年に行われた同町 (巖原-I : 檜根地区、巖原-II : 下原、小茂田、椎根地区) 調査によれば成人 (男子 : 女子) の Cd-U cr ($\mu\text{g/g cr}$ 、幾何平均値) は巖原-I では 20 才台の 4.3:5.0 から 70 才以上の 11.8:14.6、巖原-II では 50 才台の 6.2:9.8 から 70 才以上の 8.3:12.3 に分布し、対照地区 (秋田県井川町) の 1.0:1.2 (20 才台) ～2.2:2.9 (70 才以上) に比して高値であった。 $\beta_2\text{-MG-U cr}$ ($\mu\text{g/g cr}$ 幾何平均値) もこれに対応して巖原-I で 20 才台 60:127 から 70 才以上 3,900:11,885、巖原-II で 50 才台 141:215 から 70 才以上 723:4,315 と対照地区の 20 才台 46:72、70 才台以上 62:158 に比べていずれも有意に上昇していた (斎藤ほか、2003)。

最近報告された新潟県下の Cd 汚染地域調査 (Nakadaira and Nishi, 2003) では汚染地域住民 (男子 44 名 : 女子 54 名) の Cd-U cr ($\mu\text{g/g cr}$ 、幾何平均値) は 2.7:4.7 で対照群 (男子 21 名 : 女子 29 名) の 1.1:1.7 に比して上昇していたが、 $\beta_2\text{-MG cr}$ は対照地域群に比して上昇していなかった (102:183 対 117:171)。しかし $\alpha_1\text{-MG cr}$ は 2.82:3.87 対 2.59:2.35 と女子では有意に上昇していた。汚染地域住民 34 名の自家消費米中には Cd 含有量が 1ppm あるいは 0.4ppm を上回る例が多数含まれていた。

3-4 特定のカドミウム汚染を伴わない地域での疫学調査

3-4-1 国外での研究

スウェーデン南部で行われた横断的調査研究 (OSCAR Study) は、バッテリー工場従業員 242 名、この工場周辺の住民 206 名を含む男女計 1021 名を対象としている。この研究では Cd-U cr にならんで腎障害の指標としては $\alpha_1\text{-MG cr}$ が用いられている。重回帰分析では年齢を補正しても Cd-U cr と $\alpha_1\text{-MG cr}$ の間には男女ともに有意な相関が認められた。Cd-U cr 最低値群 ($<0.3 \text{ nmol Cd/mmol}$ クレアチニン; 大略 $\mu\text{g/g}$ クレアチニンに一致する) を 1 とした場合の $\alpha_1\text{-MG-U cr-uria}$ の OR は Cd-U cr に対応して上昇し、Cd-U cr が $0.3 \sim <0.5 (\text{nmol/mmol}$ クレアチニン) の群では OR の 95% 下限値は 1 以下であったが (但し非職業暴露群のみでは 1.1)、 $0.5 \sim 1$ 群では 1.4 と 1 を上回っていた (Jaerup et al., 2000)。

3-4-2 国内での研究

国内の2県4ヶ所(いずれも非汚染地域)の男子1,105名女子1,648名より得られた血液および尿検体を用いてCd-B、Cd-U、 β_2 -MG-UおよびNAG-Uを分析し、重回帰分析およびロジスティック回帰分析を行なった結果、Cd-B およびCd-U と尿細管機能障害の指標の間に相関が認められた。(Suwazono et al., 2000)。

さらに3つの非汚染地域に居住する40-59才の労働者あるいは地域住民より得た24時間尿(2回採取)を検体として分析を行ない同様の解析を行なった結果でも、Cd-Uは腎影響指標との間で有意な相関を示した(小林ほか、2003)。

しかし国内19箇所非汚染地域に居住する農家の女性378名より1日食事検体、血液検体および尿検体を得、それぞれの検体中のCd(Cd-F、Cd-B、Cd-U)ならびに β_2 -MG-Uなどを分析して推計学的解析を行なった結果では、Cd曝露の指標の上昇が尿細管障害指標の悪化をもたらすことを示す明らかな所見は得られなかった(Ikeda et al. 1995)。また国内30ヶ所の非汚染地区に居住する非喫煙成人女性60才についてCd-B、Cd-U、 β_2 -MG-Uを分析し、年令とともに重回帰分析およびロジスティック回帰分析を行った結果では、前者では年令の交絡が大きく、後者では従属変数である β_2 -MG-Uのカットオフ値を $400 \mu\text{g/g cr}$ にするとCd-Uを有意とする所見が得られたが、 $1,000 \mu\text{g/g cr}$ に設定するとその有意性は消失した(Ikeda et al., 2000)。さらに国内10府県の非汚染地域地区に居住する成人女性10,753名(1府県当り約1,000名)より一時尿を得てCd-U、 α_1 -MG-U、 β_2 -MG-Uを分析し、重回帰分析(ステップ・アップ)に供した結果では、年令が強い交絡因子であり、年令の影響を除外するとCd-Uと α_1 -MG-Uあるいは β_2 -MG-Uの間に明らかな関連性は認められなかった(Ezaki et al., 2003a)。因みにCd-Uの上昇に伴い β_2 -MG-Uはわずかに上昇するが、同様の変化はCa-U、Zn-U、Mg-Uと β_2 -MG-Uの間にも認められる(Ezaki et al., 2003b)。

Suwazono et al. (2000)とEzaki et al. (2003)がともに大規模の調査でありながら相反する結果が得られた原因については、国内3ヶ所約2,800名対10ヶ所1万名強の調査規模および調査地点選定の差とともに、前者の対象者は後者より年齢幅が大きいこと(クレアチニンは年齢とともに低下するのでクレアチニン補正が逆に誤差要因として作用する可能性が大きくなる)などを要因として考えることができる。小林ほか(2003)の研究は年齢幅の狭い被験者から24時間尿を得ているのでこの点に回答を与える可能性があるが、学会抄録としての発表で、その詳細はなお明らかでない。所見の推計学的な有意性は直ちに医学的に有意であることを意味しないこと、 β_2 -MG上昇はCd暴露に特異的でなく、Ca、Zn、Mgなど他の金属濃度とも相関すること、上昇幅の小さい β_2 -MG上昇は医学的に直ちに有意とは云えないこと、 β_2 -MG上昇が軽度な腎障害では可能性が観察されていること等を含めた総合的な判断が必要と思わ

れる。後段の論点はカットオフ値として用いる β_2 -MG の値の選択とも連動している (5. および 6. ii) 参照)。

また 6 府県の非汚染地域に在住する非喫煙成人女性 1,482 名より血液と尿検体を得、鉄欠乏性貧血が Cd 吸収を亢進させる可能性について検討した研究では、貧血群で Cd-U はやや上昇するがその程度は有意でなく、一般人口に認められる程度の貧血は Cd 負荷のリスク要因にはならないと考えられた (Tsukahara et al., 2003)。

3-5 Cd-U cr と β_2 -MG-U cr との量的関係

国内汚染地域および非汚染地域住民の Cd-U cr と β_2 -MG-U cr (いずれも幾何平均値) を国際誌に報告している諸論文を資料として、汚染地域および非汚染地域成人女子についてそれぞれ 29 群と 30 群の値を得、両値間の関係を解析した研究では、Cd-U cr が低値の範囲では β_2 -MG-U cr はほとんど上昇せず、Cd-U cr が大略 $10 \mu\text{g/g cr}$ よりも高い集団では β_2 -MGcr が急上昇することが観察された。Cd-U cr 高値群での勾配は約 $6,000 (\mu\text{g } \beta_2\text{-MG-U} / \mu\text{g Cd-U})$ で低値群の勾配-25 に比してはるかに大きい (Ikeda et al., 2003)。

3-6 Cd 汚染地域住民における β_2 -MG-uria の予後

石川県梯川流域 (Cd 汚染地域) の住民 (男子 32 名、女子 42 名) について土壌復元事業により Cd 曝露が軽減したのち 5 年間観察を行なった研究では、曝露軽減の当初に β_2 -MG-U cr $< 1,000 \mu\text{g/g cr}$ であった例ではその大部分が 5 年後もその範囲にとどまったが、当初から $\geq 1,000 \mu\text{g/g cr}$ であった例では 5 年後には β_2 -MG-U cr はさらに上昇していた (Kido et al., 1998)。

長崎県対馬の佐須地区 (Cd 汚染地域) の住民 46 名の β_2 -MG-U を 1979 年から 1989 年にわたって 10 年間観察した研究では、当初から β_2 -MG-U cr $> 1,000 \mu\text{g/g cr}$ であった 16 名では β_2 -MG-U cr の幾何平均値は 4,849 (1979 年) $\rightarrow$ 7,593 (1986 年) $\rightarrow$ 8,830 (1989 年) と上昇し続けたのに対し、 $< 1,000 \mu\text{g/g cr}$ であった 30 名では 130 (1979 年) $\rightarrow$ 80 (1986 年) $\rightarrow$ 173 (1989 年) と著しい上昇を認めなかった (Iwata et al., 1993)。

因みに Cd 曝露男子労働者 32 名についての約 10 年観察の場合、当初 $300 \mu\text{g/g cr} < \beta_2\text{-MG-U cr} < 1,500 \mu\text{g/g cr}$ であり、かつ Cd-U cr が $20 \mu\text{g/g cr}$ を超えたことがない労働者では β_2 -MG-uria に回復の徴候が認められたが、 $\beta_2\text{-MG-U cr} \geq 1,500 \mu\text{g/g cr}$ でかつ Cd-U が $20 \mu\text{g/g cr}$ を超えたことがある労働者では Cd 曝露を軽減あるいは終了させても β_2 -MG-uria の進行はとまらなかった (Roels et al., 1997)。

4 カルシウム代謝及び骨への影響