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

An Epidemiological Study on Renal Dysfunction of Inhabitants
in Cd-Exposed Areas in the Takehashi River Basin in Ishikawa Prefecture

金沢医科大学衛生学教室

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

Teruhiko Kido, Ryumon Honda, Ikiko Tsuritani, Haruki Yamaya,
Masao Ishizaki, Yuichi Yamada and Kōji Nogawa

Department of Hygiene, Kanazawa Medical University, Uchinada, Ishikawa

Urine samples were collected from 3178 inhabitants of the Takehashi River basin, an area exposed to Cd, and 294 nonexposed inhabitants of Ishikawa Prefecture. All subjects were over 50 years old. The samples were analyzed for protein, glucose, amino acid, β_2 -microglobulin and Cd.

The mean urinary concentrations of these parameters were higher in the Cd-exposed subjects than in the nonexposed subjects.

The concurrent prevalences of proteinuria and glucosuria, as well as those of aminoaciduria and β_2 -microglobulinuria were higher in the Cd-exposed subjects than in the nonexposed subjects. β_2 -microglobulin was considered to be the most useful indicator of the renal effects of Cd exposure.

In the Cd-exposed subjects, the prevalence of β_2 -microglobulinuria was higher in those who ate Cd-polluted rice than in those who ate unpolluted rice.

Among them, the prevalence of β_2 -microglobulinuria increased in men living in the polluted area for over 60 years and in women living there for over 40 years.

Key words: Cadmium-exposed inhabitants, Renal dysfunction, β_2 -microglobulinuria, Cd-polluted rice

カドミウム汚染地住民, 腎障害, 尿中 β_2 -ミクログロブリン, カドミウム汚染米

緒言

富山県神通川流域に発生したイタイイタイ病は上流の鉱山から流されたカドミウム (Cd) による慢性中毒によることが明らかにされている¹⁻³⁾。一方, 日本各地で Cd による汚染が報告され⁴⁾, 各汚染地住民の Cd による健康影響調査が実施され, 腎障害が対照地区に比べて多くみられることも報告されている⁵⁻¹⁰⁾。

慢性 Cd 中毒による初期の人体影響は腎臓でも特に尿細管の再吸収機能障害として現れ, その早期診断の指標としては, β_2 -ミクログロブリン (β_2 -m), α_1 -ミクログロ

ブリン, レチノール結合蛋白 (RBP), リゾチーム, メタロチオネイン等の尿中低分子蛋白や N-acetyl- β -D-glucosaminidase 活性等の測定が有用とされている¹¹⁻¹⁶⁾。

これらの検査を広範な Cd 汚染地住民を対象として実施した疫学的研究としては, 昭和49, 50年に石川県梯川流域 Cd 汚染地住民2691名を対象にして尿中 RBP 濃度を測定した¹⁷⁾ 研究と昭和51年に神通川流域 9 部落596名について尿中 β_2 -m 濃度を測定した調査¹⁸⁾ があり, いずれも対照に比べ明らかな異常者出現率の増加を認めている。しかし, 両研究とも RBP や β_2 -m の分析が一元免疫

拡散法で行われたため検出限界が約 4 mg/l と高値であり、正常者において定量はおこなえなかった。

その後、Radioimmunoassay (RIA) を用いて尿中 β_2 -m 濃度を測定した研究が実施されているが、昭和54、55年に秋田県小坂町、石川県小松市の一部落、長崎県厳原町の Cd 土壤汚染地域住民、計901名を対象とした研究¹⁹⁾や別に長崎県厳原町の Cd 土壤汚染地域住民316名を対象とした研究²⁰⁾がみられるにすぎず、いまだその数は少ない。

本研究は RIA を用いた尿中 β_2 -m 測定を含む尿諸検査を石川県梯川流域の Cd 汚染地の50歳以上の全住民を対象に実施することにより、梯川流域の Cd による人体影響の実態をより詳細に明らかにするとともに、全国各地の Cd 汚染地における人体影響に関する研究に有用な資料を作成しようとするものである。

研究 方 法

1. 調査地区ならびに調査対象者

石川県梯川流域の Cd 汚染地区の50歳以上の全住民を対象とした。この地域の概要は以下のものである。昭和43年河川水から0.011 ppm の Cd が検出され、その後昭和48年に産米中 Cd 濃度が基準値の1.0 ppm をこえるものが検出された²¹⁾。その後の調査により梯川上流に存在した旧尾小屋鉾山（昭和46年閉山）の採掘に由来していることが明らかにされた。昭和49、50年にはじめての Cd による健康影響調査が実施され汚染地区2691人、非汚染地区248人の受検者中尿細管機能異常により継続的な健康管理を必要とする者86人が発見された。昭和52年以降、排土、客土による農用地土壌汚染対策事業を実施し、59年末までに事業対象面積439.3 hr のうち308.8 hr の客土工事が完了している。

対照としては小松市の他河川流域の Cd 非汚染地区2部落の50歳以上の全住民とした。尿検査を受けた人びとの性、年齢別内訳は Table 1 に示してある。Cd 汚染地区

の受検率は91%、対照地区は94%であった。

2. 調査期間

昭和56年11月24日から12月4日までの間の9日間に汚染地区12町と対照地区1町で実施し、昭和57年10月22日から11月27日までの間の15日間に残りの汚染地区11町と対照地区1町で実施した。

3. 採尿

早朝尿をポリエチレン容器に採尿した。ポリエチレン容器は酸処理し蒸留水で洗浄したものを用いた。採尿後は β_2 -m 測定用の尿についてはすみやかに pH を 6 以上に調整し、分析時まで -20°C で保存した。

4. 分析方法

蛋白は Kingsbury-Clark の変法²²⁾、糖は0-Toluidine boric acid 法²³⁾、アミノ-N は TNBS 法²⁴⁾、 β_2 -m は RIA 法 (Phadebas β_2 -micro test, Pharmacia Diagnostic AB, Uppsala, Sweden) Cd は希釈尿をフレイムレス原子吸光度計(日立180-80型)で直接測定する方法²⁵⁾、クレアチニン は Jaffé 反応法²⁶⁾で測定した。

結 果

1. 尿中各物質濃度平均値の Cd 汚染地—非汚染地別観察

測定した尿中糖、蛋白、アミノ-N、 β_2 -m、Cd について幾何平均値と標準偏差を計算し、Cd 汚染地、非汚染地別、男女別、年齢別に Table 2、3 に示した。濃度の表現は未補正值とクレアチニン (Cr) 1g 当たりの補正值の2種類を用いた。幾何平均値を用いたのは各物質の濃度分布が対数正規に近似していたためである。

尿糖濃度の汚染地と非汚染地との比較では、汚染地の方が高い傾向を示したが、有意差を認めたのは未補正值の60歳代の男性のみである。

尿蛋白濃度を汚染地と非汚染地について比較すると、補正值、未補正值とも汚染地の方が高い濃度を示したが、有意差の認められたのは男性では未補正值の60歳代と全

Table 1 Age and sex distribution of population studied.

Age	Men	Cd-exposed subjects			Nonexposed control subjects		
		Women	Men and women		Men	Women	Men and women
50 — 59	600	713	1313		62	64	126
60 — 69	494	591	1085		38	49	87
70 — 79	265	340	605		26	34	60
80 —	65	110	175		7	14	21
Total	1424	1754	3178		133	161	294

Table 2 Urinary findings in Cd-exposed and nonexposed subjects. (concentrations in deciliters or liters)

Sex	Subjects	Age	N	Glucose mg/dl		Protein mg/dl		Amino acids mg/l		β_2 -microglobulin $\mu\text{g/l}$		N	Cadmium $\mu\text{g/l}$	
				G.M.	S.D.	G.M.	S.D.	G.M.	S.D.	G.M.	S.D.		G.M.	S.D.
Men														
Cd-exposed	50-59	600	11.9	2.83	1.4	1.94	135.2	1.64	77.5	4.14	598	4.11	2.01***	
	60-69	494	10.3	2.62*	1.6	2.40*	117.9	1.65	157.3	4.75**	485	3.91	2.00***	
	70-79	265	9.7	2.33	2.0	3.01	110.2	1.64	314.0	5.72	262	3.87	2.05***	
	80-	65	10.3	1.96	3.0	3.18	125.1	1.73	927.8	7.31	58	4.94	2.19**	
	Total	1424	10.8	2.63	1.6	2.41*	123.7	1.66	143.9	5.44**	1403	4.02	2.02***	
Nonexposed	50-59	62	11.6	3.39	1.3	1.77	137.8	1.75	65.7	2.76	60	1.94	2.06	
	60-69	38	8.1	1.79	1.3	1.74	113.9	1.63	99.6	2.57	37	1.63	1.76	
	70-79	26	10.1	2.16	1.8	2.22	117.1	1.54	231.6	6.87	26	1.87	2.17	
	80-	7	8.8	1.57	2.1	3.77	103.1	1.56	210.2	5.59	7	2.13	2.12	
	Total	133	10.1	2.63	1.4	1.97	124.5	1.67	100.7	3.85	130	1.84	1.99	
Women														
Cd-exposed	50-59	713	7.4	2.38	1.3	1.82	99.1	1.71	67.2	3.50	696	4.00	2.08***	
	60-69	591	7.2	2.84	1.4	2.07	87.0	1.70*	127.3	4.76*	581	3.70	2.05***	
	70-79	340	7.5	2.61	2.1	2.89*	92.0	1.72	357.9	6.26***	334	3.82	2.07***	
	80-	110	10.7	3.34	4.3	3.86*	108.5	1.73	1371.4	7.81**	105	4.05	2.19***	
	Total	1754	7.5	2.65	1.6	2.39	94.0	1.72	139.3	5.80***	1716	3.86	2.08***	
Nonexposed	50-59	64	6.4	2.23	1.3	2.11	97.3	1.79	58.9	2.43	64	1.83	2.21	
	60-69	49	6.8	3.04	1.6	2.82	73.8	1.54	80.9	3.05	49	1.39	1.74	
	70-79	34	6.1	2.02	1.5	1.93	85.6	1.78	86.5	2.49	33	1.94	2.23	
	80-	14	8.0	2.56	1.8	2.95	92.4	1.47	211.3	5.28	13	1.66	2.01	
	Total	161	6.6	2.45	1.5	2.36	86.6	1.71	78.6	2.99	159	1.69	2.07	

N: Number of persons examined, G.M.: Geometric mean, S.D.: Standard deviation, Significant difference compared with nonexposed subjects. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$.

年齢、女性では70歳以上であった。

尿中アミノ-N 濃度の汚染地と非汚染地との比較では男性は一定の傾向を示さず、女性では汚染地の方が全体に高い濃度を示し、補正值の70歳代と全年齢層、未補正值の60歳代で有意な差を認めた。

尿中 β_2 -mの汚染地と非汚染地との比較では、補正值、未補正值ともすべての年代で男女とも汚染地の方が高い傾向を示し、男女の全年齢層と女性では70歳以上で有意な増加を示した。さらに未補正值では男女共60歳代でも明らかに高い濃度を示した。

尿中Cd濃度は汚染地では、補正值で男女共年齢増加と共に増加する傾向を示している。汚染地と非汚染地を比較すると、補正值、未補正值ともすべての年代で汚染地の方が有意に高い値を示した。

2. 各尿所見異常者出現率のCd汚染地-非汚染地別観察

尿中糖、蛋白、アミノ-N、 β_2 -mについて異常者出現率を性、年齢別に計算し、汚染地、非汚染地について比較した結果をTable 4に示した。判定値として糖は20 mg/dl、蛋白は5 mg/dl、アミノ-Nは20 mMと300 mg/g.cr.の両者、 β_2 -mは1000 $\mu\text{g/l}$ と1000 $\mu\text{g/g.cr.}$ を用いた²⁷⁾。

尿糖、尿蛋白同時異常者出現率は男性の50歳代、女性の60歳代を除いて汚染地の方が高い傾向を示したが、有意差はいずれも認めなかった。汚染地の異常者出現率は年齢増加と共に増加する傾向を示した。アミノ-N異常者出現率は20 mMでは汚染地の方が非汚染地より全般的に高い傾向を示すが有意差は認めない。また年齢に伴う一定の傾向は認めない。300 mg/g.cr.の場合は、女性では各年代で汚染地の方が高い傾向を示し、特に80歳以上と全年齢で有意に高い異常者出現率を示した。男性では70歳以上で高値であったが有意差は示さなかった。また年齢の増加と共に異常者出現率も増加する傾向を示した。

Table 3 Urinary findings in Cd-exposed and nonexposed subjects. (concentrations in gram-creatinine)

Sex	Subjects	Age	N	Glucose mg/g.cr.		Protein mg/g.cr.		Amino acids mg/g.cr.		β_2 -microglobulin $\mu\text{g/g.cr.}$		N	Cadmium $\mu\text{g/g.cr.}$	
				G.M.	S.D.	G.M.	S.D.	G.M.	S.D.	G.M.	S.D.		G.M.	S.D.
Men														
Cd-exposed	50-59	600	120.2	2.75	14.2	2.13	136.3	1.38	78.1	4.48	598	4.15	1.81***	
	60-69	494	121.5	2.43	18.9	2.63	139.4	1.39	186.0	5.34	485	4.63	1.84***	
	70-79	265	127.4	2.23	26.6	3.10	144.8	1.43	412.9	6.33	262	5.09	1.91***	
	80-	65	131.4	1.79	38.0	3.69	158.9	1.46	1178.6	8.25	58	6.44	1.78***	
	Total	1424	122.4	2.50	18.4	2.66	139.9	1.40	162.9	6.19*	1403	4.56	1.85***	
Nonexposed	50-59	62	118.2	3.37	13.1	2.01	140.0	1.37	66.7	2.76	60	2.00	1.75	
	60-69	38	104.7	1.52	16.7	1.81	148.0	1.42	129.4	2.34	37	2.15	1.57	
	70-79	26	120.6	1.70	21.0	2.48	139.3	1.36	275.6	7.56	26	2.23	1.78	
	80-	7	115.6	2.02	27.3	3.37	135.3	1.18	275.9	6.41	7	2.80	1.43	
	Total	133	114.5	2.46	16.0	2.16	141.8	1.37	114.7	4.03	130	2.12	1.69	
Women														
Cd-exposed	50-59	713	124.0	2.21	21.3	2.05	166.4	1.44	112.8	3.96	696	6.76	1.82***	
	60-69	591	140.7	2.75	27.1	2.29	169.7	1.47	248.3	5.30	581	7.25	1.78***	
	70-79	340	148.9	2.48	41.3	3.02*	181.9	1.51*	707.5	6.53***	334	7.57	1.80***	
	80-	110	211.3	3.42	84.3	4.43*	213.7	1.64	2700.0	8.87**	105	8.13	2.11***	
	Total	1754	138.6	2.55	28.6	2.65	173.1	1.48*	256.4	6.50***	1716	7.15	1.82***	
Nonexposed	50-59	64	108.3	1.66	22.7	2.43	163.5	1.28	98.9	2.40	64	3.07	1.76	
	60-69	49	146.9	2.75	34.3	3.01	158.8	1.29	174.2	3.22	49	2.98	1.52	
	70-79	34	110.4	1.87	27.6	1.89	154.5	1.29	156.1	2.88	33	3.51	1.70	
	80-	14	147.1	2.40	32.5	3.00	168.9	1.29	386.3	4.65	13	2.92	2.10	
	Total	161	122.5	2.13	27.7	2.57	160.6	1.29	145.7	3.11	159	3.12	1.70	

N : Number of persons examined, G.M. : Geometric mean, S.D. : Standard deviation, Significant difference compared with nonexposed subjects. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$.

Table 4 Prevalence of abnormal urinary findings in Cd-exposed and nonexposed subjects.

Sex	Age	Cd-exposed subjects					Nonexposed subjects				
		50-59	60-69	70-79	80-	total	50-59	60-69	70-79	80-	total
Men	N	600	494	265	65	1424	62	38	26	7	133
	Glucose ≥ 20 mg/dl with protein ≥ 5 mg/dl	1.3%	2.6%	4.2%	7.7%	2.6%	4.8%	0.0%	0.0%	0.0%	2.3%
	Amino acids ≥ 20 mM	5.5	2.8	1.9	4.6	3.9	3.2	2.6	0.0	0.0	2.3
	Amino acids ≥ 300 mg/g.cr.	0.7	1.6	3.0	9.2	1.8	1.6	2.6	0.0	0.0	1.5
	β_2 -m ≥ 1000 $\mu\text{g/l}$	3.3	11.3*	22.3	46.2	11.6*	0.0	0.0	23.1	14.3	5.3
	β_2 -m ≥ 1000 $\mu\text{g/g.cr.}$	4.8	13.0**	28.7	52.3	14.3**	0.0	0.0	26.9	14.3	6.0
	N	713	591	340	110	1754	64	49	34	14	161
Women	Glucose ≥ 20 mg/dl with protein ≥ 5 mg/dl	0.6%	1.9%	7.1%	20.0%	3.5%	0.0%	4.1%	0.0%	7.1%	1.9%
	Amino acids ≥ 20 mM	2.0	0.8	3.2	3.6	1.9	3.1	0.0	2.9	0.0	1.9
	Amino acids ≥ 300 mg/g.cr.	5.9	7.8	10.6	23.6*	8.6***	1.6	2.0	2.9	0.0	1.9
	β_2 -m ≥ 1000 $\mu\text{g/l}$	2.5	7.8	24.4***	48.2	11.4***	0.0	4.1	0.0	21.4	3.1
	β_2 -m ≥ 1000 $\mu\text{g/g.cr.}$	4.9*	17.1*	36.5***	61.8**	18.7***	0.0	6.1	5.9	21.4	5.0
	N	713	591	340	110	1754	64	49	34	14	161

N : Number of persons examined, Significant difference compared with nonexposed subjects.

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$.

β_2 -m の異常者出現率は1000 $\mu\text{g/l}$, 1000 $\mu\text{g/g.cr.}$ のいずれの場合でも男女共全年齢では汚染地の方が有意に高値を示した。さらに1000 $\mu\text{g/l}$ では男性の60歳代, 女性の70歳代, 1000 $\mu\text{g/g.cr.}$ では男性の60歳代, 女性のすべての年代で異常者出現率は有意に高値を示した。また両者

において年齢と共に異常者出現率の増加を認めた。

3. Cd 汚染地住民の自家保有米摂取別, 居住年数別の各種尿検査異常者出現率および尿中 Cd 濃度の観察

Cd 汚染地住民について自己記入式質問票によりこれまでの梯川流域の Cd 汚染田で収穫された自家保有米摂

Table 5 Prevalence of abnormal urinary findings in Cd-exposed men in relation to residence time at present address and intake of Cd-polluted rice.

	Average Age		Number of persons examined		Prevalence (%)					
					Proteinuria with glucosuria ^{a)}		Aminoaciduria ^{b)}		β_2 -microglobulinuria ^{c)}	
Intake of Cd-polluted rice	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
Nonexposed subjects		63.1		111		2.7		1.8		6.3
Cd-exposed subjects										
Residence time (years)										
0 — 19	59.3	59.9	23	143	0	0.7	0	0.7	13.0	4.9
20 — 39	59.4	61.0	70	70	2.9	2.9	1.4	2.9	2.9	2.9
40 — 59	56.6	59.6	413	101	1.7	1.0	1.2	0	9.0	6.9
60 — 79	68.6	68.0	335	87	4.8	2.3	2.7	2.3	24.8	16.1
80 —	83.4	82.8	37	8	10.8	0	10.8	0	62.2	50.0
Total	62.6	62.2	878	409	3.3	1.5	2.2	1.2	16.9***	8.3

Normal upper limit values of each finding are as follows: a) Protein, 5 mg/dl; Glucose, 20 mg/dl. b) Amino acids, 300 mg/g.cr. c) β_2 -microglobulin, 1000 $\mu\text{g/g.cr.}$ Significant difference compared with men who ate unpolluted rice. ***: $p < 0.005$.

Table 6 Prevalence of abnormal urinary findings in Cd-exposed women in relation to residence time at present address and intake of Cd-polluted rice.

	Average Age		Number of persons examined		Prevalence (%)					
					Proteinuria with glucosuria ^{a)}		Aminoaciduria ^{b)}		β_2 -microglobulinuria ^{c)}	
Intake of Cd-polluted rice	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
Nonexposed subjects		64.4		131		2.3		1.5		4.6
Cd-exposed subjects										
Residence time (years)										
0 — 19	61.9	60.0	36	193	0	1.0	8.3	4.1	8.3	4.7
20 — 39	57.3	58.5	214	159	0.9	1.3	5.1	3.8	7.5	5.0
40 — 59	59.5	62.1	337	110	1.5	2.7	8.3	10.9	13.9	13.6
60 — 79	69.2	69.2	331	100	7.3*	2.0	13.6*	5.0	37.5***	21.0
80 —	83.1	82.8	54	12	25.9	8.3	35.2	16.7	72.2	66.7
Total	63.7	62.0	972	574	4.6***	1.7	10.9***	5.7	23.6***	10.6

Normal upper limit values of each finding are as follows: a) Protein, 5 mg/dl; Glucose, 20 mg/dl. b) Amino acids, 300 mg/g.cr. c) β_2 -microglobulin, 1000 $\mu\text{g/g.cr.}$ Significant difference compared with women who ate unpolluted rice. *: $p < 0.05$, ***: $p < 0.005$.

取の有無と汚染地居住年数を調べた。居住年数は20年ごとに区分し、さらに男女別に尿所見異常者出現率と尿中Cd濃度を求めた。判定値には尿糖、尿蛋白同時異常者出現率は前述の値を用い、アミノ-N、 β_2 -mについては300 mg/g.cr., 1000 μ g/g.cr. と補正值を用いて異常者出現率をTable 5, 6にまとめた。尿中Cd濃度については、補正值、未補正值の両方について検討した結果をTable 7に示した。

Cd汚染地住民を自家米摂取の有無で比較すると、自家米摂取の方が男性では β_2 -mの全体比較において有意に高い異常者出現率を示し、女性では各検査の60年～79年居住年数群と全体比較で有意に高い異常者出現率を認めた。さらに、自家米摂取群と非汚染地住民と比較すると男性では居住年数60年以上で β_2 -mが有意に高い異常者出現率を示し、女性では40年以上でアミノ-Nと β_2 -mが有意に増加し、60年以上で尿糖、尿蛋白同時異常者出

Table 7 Urinary Cd concentrations in Cd-exposed subjects in relation to residence time at present address and intake of Cd-polluted rice.

Intake of Cd-polluted rice	Cd in urine (μ g/l)											
	Men						Women					
	(+)			(-)			(+)			(-)		
	N	G.M.	S.D.	N	G.M.	S.D.	N	G.M.	S.D.	N	G.M.	S.D.
Nonexposed subjects				130	1.84	1.99				159	1.69	2.07
Cd-exposed subjects												
Residence time												
(years)												
0 — 19	23	2.50	1.78	142	2.33	1.90	35	3.29	2.01**	188	2.19	2.06
20 — 39	68	3.78	1.97*	70	2.92	1.76	211	4.45	1.88***	157	3.46	2.08
40 — 59	410	4.94	1.89***	100	3.22	1.89	329	4.86	1.95	108	3.99	1.83
60 — 79	332	4.68	1.96*	86	3.80	2.01	322	4.28	1.96	96	3.37	1.99
80 —	32	5.67	2.24	8	4.98	2.19	53	4.66	2.32	11	3.21	2.02
Total	865	4.68	1.96***	406	2.96	1.96	950	4.49	1.97***	560	3.03	2.09

Intake of Cd-polluted rice	Cd in urine (μ g/g.cr.)											
	Men						Women					
	(+)			(-)			(+)			(-)		
	N	G.M.	S.D.	N	G.M.	S.D.	N	G.M.	S.D.	N	G.M.	S.D.
Nonexposed subjects				130	2.12	1.69				159	3.12	1.70
Cd-exposed subjects												
Residence time												
(years)												
0 — 19	23	2.79	1.52	142	2.53	1.72	35	4.92	1.62*	188	3.83	1.71
20 — 39	68	3.73	1.72	70	3.32	1.63	211	7.70	1.67***	157	6.26	1.70
40 — 59	410	5.18	1.70***	100	3.75	1.63	329	8.61	1.60***	108	6.52	1.65
60 — 79	332	6.00	1.80***	86	4.28	1.75	322	9.04	1.66***	96	7.00	1.73
80 —	32	7.76	1.83	8	6.63	1.40	53	10.03	2.14*	11	5.55	1.90
Total	865	5.33	1.79***	406	3.33	1.76	950	8.43	1.69***	560	5.44	1.80

N: Number of persons examined, G.M.: Geometric mean, S.D.: Standard deviation, Significant difference compared with subjects who ate unpolluted rice. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$.

現率の有意の増加を認めた。一方、自家米非摂取群と非汚染地住民との比較では男性は全体比較では有意な差はなく、60年以上の β_2 -m においてのみ有意差を認めた。女性では、 β_2 -m は40年以上で差を認めたが、尿糖、尿蛋白同時異常者出現率では全体比較において差を認めなかった。

尿中 Cd 濃度は補正值、未補正值にかかわらず男女とも自家米摂取群の方がすべての居住年代で高い傾向を示し、全体の比較では有意差を示した。

考 察

尿中 Cd 濃度は Cd の暴露量を表す指標の 1 つと考えられている。今回の成績も、汚染地の方が非汚染地より各年齢層で有意に高く、Cd 暴露の事実を明らかにしている。尿所見上も平均値や異常者出現率の比較では、汚染地の方が全体に高い傾向を示しており、なかでも、 β_2 -m は男女の全年齢層でその上昇は有意であり、女性では特に広範な年齢層で明らかな差を認めた。このことは Cd 汚染地において、尿細管障害を生じている人が多数存在することを示すものと考えられる。また、Cd による人体影響を早期に明らかにする尿検査として β_2 -m が有用であることを疫学調査上も示している。

汚染地について、さらに詳しく検討するため、自家米の摂取の有無と居住年数について調べた。その結果、同じ汚染地に居住していても自家米摂取群の尿所見異常者出現率の方が非摂取群より高いことが明らかになった。また自家米非摂取群と非汚染地住民との比較では、アミノ-N や β_2 -m の一部で自家米非摂取群の方が高い尿所見異常者出現率を示した。

このことは、同じ汚染地に居住しても Cd 汚染米の摂取の有無により腎障害の発生率に差があることを示している。他方、自家米非摂取の汚染地住民でも米以外の Cd 暴露による腎障害の可能性もあることを示している。これまでの研究では日本人の主食である米が環境 Cd 暴露においては主な暴露経路であるとされている²⁸⁾。またこの地域での Cd 平均摂取量調査でも、汚染地では 1 日当たり 195 μg の Cd を摂取しており、そのうち 161 μg は米からであるとされている²⁹⁾。今回の成績は、米を介しての Cd 暴露が人体影響に密接な関連性を有することを示している点で、これらの報告と符合する。さて、石川県公害環境部（当時）が実施した昭和49年産政府買入れ米のブロック別産米調査成績のうち、昭和49年度、50年度に健康調査の行われた22町分の食品衛生法に基づく規格

検査結果によれば、この地域の産米中 Cd 濃度は、平均 0.41 ppm（最低0.19～最大0.67 ppm）である⁵⁾。その後も昭和50年0.50 ppm、51年0.68 ppm、52年0.73 ppm、53年0.72 ppm を示している。従って、この程度の Cd 汚染米を男性は60年、女性は40年以上摂取しつづけると尿細管障害をひきおこす危険性がきわめて高いことが推定できる。

今回の成績をこれまでに実施された環境中 Cd 暴露の人体影響に関する疫学的研究と比較すると、最初の大規模な調査としては、富山県神通川流域のイタイイタイ病発生地域における福島らによる報告がある³⁰⁾。この調査では神通川流域の30歳以上の全住民を対象としており、尿検査としては糖、蛋白等が測定されている。検査方法が今回と同一の Kingsbury-Clark 法である蛋白異常者出現率を年齢が相応する50歳代、60歳代の男女について比較すると、イ病発生地の方が明らかに高い値を示した。また、神通川水系に属したイ病患者発生の可能性を否定できない「境界地」との比較でも、「境界地」の方が有意に高く、神通川流域全体における腎障害の重篤さが示されている。

その後、小林らは神通川流域の Cd 汚染地の中心部に位置する 9 部落の住民を対象に尿検査を実施した¹⁸⁾。検査方法が等しい糖、蛋白、アミノ-N について、その平均値を梯川流域でも最も汚染の強かった金平、金野地区と年齢が相応する50歳代、60歳代の男女について比較すると、一部の項目を除き、全体としては神通川流域の方が明らかに高値を示した。このように両地域の Cd 汚染の最もひどかった地区の比較の結果からも Cd による腎障害が神通川流域に多数おこったことがわかる。

β_2 -m を指標にした Cd 汚染地調査としては秋田県小坂鉱山の製練所の排煙による Cd 汚染の最も激しかった細越地区住民215名についての葎らによる報告がある³¹⁾。

この成績を梯川流域の金平地区の今回の値と比較すると50歳以降の男女ともほぼ同程度の値を示し、尿細管障害の発生頻度がほぼ等しいと考えられる。

なお、河野らは、梯川流域での昭和49年、50年の第一回疫学的調査での測定された RBP の異常者出現率と今回の調査で再度、同一な方法で測られた RBP の異常者出現率を比較した結果、男性は6.8%から3.6%に女性は8.3%から5.9%に見かけ上減少しているが、その理由として、最初の異常者がより多く死亡により除かれ、より影響の少ない世代が対象に加えられているためであることを明らかにしている³²⁾。

従って、本来梯川流域において今回の成績よりも強い

腎障害のみられた可能性のあることを考慮しなくてはならない。

しかし、今回の成績はこの点を考慮しても日本各地のCd汚染地の人体影響の規模や程度をあらかじめし、今後その実態を総合評価する上で有用と思われる。

結 論

石川県梯川流域Cd汚染地と他河川流域のCd非汚染地の50歳以上の全住民を対象にして、Cd暴露による人体影響を明らかにする目的で調査を実施した。受検者はCd汚染地区3178人、非汚染地区294人であり、性、年齢別に汚染地、非汚染地間の尿所見を比較し、さらに汚染地については自家保有米摂取の有無と居住年数別に検討し、以下の結論を得た。

1. 尿糖、蛋白、アミノ-N、 β_2 -mの平均濃度は汚染地の方が非汚染地より高い傾向を示したが、有意差は蛋白、アミノ-Nの70歳以上の女性と、 β_2 -mの男女の全年齢層とさらに女性では60歳以上で認めた。また、Cd濃度は各年齢層で汚染地の方が高値を示した。

2. 尿糖、尿蛋白同時異常者出現率、アミノ-N、 β_2 -mの各異常者出現率は汚染地の方が高い傾向を認めたが、有意差を認めたのは、アミノ-Nでは女性の80歳以上と全年齢層で、 β_2 -mでは男女の全年齢層とさらに男性は60歳代、女性は各年齢層であった。

3. 汚染地において自家米摂取の有無で尿所見異常者出現率を比較すると、男性は β_2 -mの全居住年数群で、女性は各尿所見とも60年～79年群と全居住年数群で明らかな高値を示した。また自家米摂取群と非汚染地住民との β_2 -mの異常者出現率の比較では、男性では居住年数が60年以上、女性では40年以上で摂取群の方が有意に高い異常者出現率を示した。これよりCd汚染地住民でも自家米摂取の有無により腎障害の発症率に違いがありCd暴露者における米の役割が大きいことが明らかになった。

文 献

- 1) 石崎有信、福島匡昭：イタイイタイ病、日衛誌、**23**, 271-285 (1968)。
- 2) Fukushima, M.: Environmental pollution by cadmium and its health effects: An epidemiological to the "Itai-itai" disease, In "New Methods in Environmental chemistry and Toxicology" (Editor: Coulston, F. Korte and M. Goto), 231-252, International Academic printing Co. Tokyo (1973)。
- 3) Friberg, L., Piscator, M., Nordberg, G.F. and Kjellström, T.: Cadmium in the Environment, 2nd Edition, CRC Press, Cleveland (1974)。
- 4) 山本宣正：カドミウム環境汚染の現状、環境保健レポート、**11**, 7-12 (1972)。
- 5) 石川県厚生部：梯川流域住民健康調査報告書、p. 1-78, 石川県厚生部、金沢 (1976)。
- 6) 緒方弘文、原 耕平、松田源治、近藤 厚、計屋紘信、有吉敏彦、大塚喜久雄、矢島邦康、渡辺剋孝、松尾礼三、東 房之：長崎県対馬（佐須川、椎根川流域）住民の腎障害に関する研究、環境保健レポート、**38**, 118-122 (1976)。
- 7) Saito, H., Shioji, R., Hurukaya, Y., Nagai, K., Arikawa, T., Saito, T., Sasaki, Y., Furuyama, T. and Yoshinaga, K.: Cadmium-induced proximal tubular dysfunction in a cadmium-polluted area, *Cotr. Nephrol.*, **6**, 1-12 (1977)。
- 8) 能川浩二、石崎有信、小林悦子、稲岡宏美、柴田市子：兵庫県市川流域のCd汚染地住民の腎障害に関する研究、日衛誌、**30**, 549-555 (1975)。
- 9) 渡辺 弘、村山ヒサ子、松下純雄、小野一男、永倉苑子、奥野俊博、荒木万嘉、荒木容子、山本昭夫、山本 淳：カドミウム汚染地域住民の腎尿細管機能変化に関する疫学的研究(1)(2)、環境保健レポート、**31**, 12-17 (1974)。
- 10) Tsuchiya, K. (Editor): Cadmium Studies in Japan, p. 144-257, Kodansha LTD and Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Tokyo and Amsterdam, New York, Oxford (1978)。
- 11) Piscator, M.: Proteinuria in chronic cadmium poisoning; III. Electrophoretic and immunoelectrophoretic studies on urinary proteins from cadmium workers with special reference to the excretion of low molecular weight proteins, *Arch. Environ. Health*, **12**, 335-344 (1966)。
- 12) Nogawa, K.: Biologic Indicators of Cadmium Nephrotoxicity in Persons with Low-Level Cadmium Exposure, *Environ. Health Perspect.*, **54**, 163-169 (1984)。
- 13) Nogawa, K., Kido, T., Yamada, Y., Tsuritani, I., Honda, R., Ishizaki, M. and Terahata, K.: α_1 -microglobulin in urine as an indicator of renal tubular damage by environmental cadmium exposure, *Toxicol. Lett.*, **22**, 63-68 (1984)。

- 14) 福島匡昭：カドミウム汚染地住民検診のための尿検査方法に関する研究 (III) Tubular proteinuria のスクリーニング方法について，十全医会誌，**84**，159-165 (1975)。
- 15) Bernard, A.M., Moreau, D. and Lauwerys, R.: Comparison of retinol-binding protein and β_2 -microglobulin determination in urine for the early detection of tubular proteinuria, Clin. Chim. Acta, **126**, 1-7 (1982)。
- 16) Nogawa, K., Yamada, Y., Kido, T., Honda, R., Ishizaki, M., Tsuritani, I. and Kobayashi, E.: Significance of elevated urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase activity in chronic cadmium poisoning, Sci. Total Environ., **53**, 173-178 (1986)。
- 17) 河野俊一，酒井義昭，飯田成美，西 正美，東野重孝，稲木公彦，松田晴夫，加藤充哉：梯川流域住民のカドミウム健康影響調査成績，環境保健レポート，**38**，104-117 (1975)。
- 18) 小林悦子：環境中カドミウムの人体影響に関する疫学的研究 (第 1 報) 性，年齢別検査成績，日本公衛誌，**29**，123-133 (1982)。
- 19) 中野篤浩，斉藤 寛，脇坂一郎：カドミウム土壌汚染地域住民におけるカドミウムと β_2 -マイクログロブリンの尿中排泄に関する研究，国立公害研究所研究報告，**84**，13-30 (1985)。
- 20) 杉平直子，斉藤 寛：カドミウム汚染地域住民における N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼと β_2 -マイクログロブリンの尿中排泄，日衛誌，**41**，665-671 (1986)。
- 21) 石川県環境部：梯川流域重金属汚染の現状と対策，石川県環境白書，207-220，石川県環境部，金沢 (1985)。
- 22) 福島匡昭，坂元倫子：カドミウム汚染地住民検診のための尿検査法に関する研究 (II) Kingsbury-Clark 法による尿蛋白測定法の吟味，十全医会誌，**83**，741-748 (1974)。
- 23) 福島匡昭，坂元倫子：カドミウム汚染地住民のための尿検査法に関する研究 [I] O-Toluidine Boric Acid 法による尿糖定量について，十全医会誌，**83**，733-740 (1974)。
- 24) 福島匡昭，小林悦子：カドミウム汚染地住民検診のための尿検査法に関する研究 (IV) 2, 4, 6-Trinitro benzene sulfonic acid 法 (TNBS 法) による尿中アミノ酸定量，十全医会誌，**84**，166-171 (1975)。
- 25) 城戸照彦，釣谷伊希子，本多隆文，石崎昌夫，山田裕一，能川浩二：偏光ゼーマン原子吸光光度計を用いた尿中カドミウムの直接定量法，金沢医大誌，**9**，70-75 (1984)。
- 26) Bonnes, R.W. and Taussky, H.H.: On the calorimetric determination of creatinine by the Jaffé reaction, J. Biol. Chem., **158**, 581-591 (1945)。
- 27) 石川県厚生部：梯川流域住民健康調査報告書，p. 1-56，石川県厚生部，金沢 (1984)。
- 28) 日本公衆衛生協会摂取蓄積研究班報告：要観察地域におけるカドミウムの摂取と蓄積に関する研究，p. 1-49，日本公衆衛生協会，(1970)。
- 29) 村松 進：梯川流域カドミウム汚染地における研究，日本公衛誌，**21**，299-308 (1974)。
- 30) 福島匡昭，石崎有信，能川浩二，坂元倫子，小林悦子：イタイイタイ病発生地住民の腎障害に関する疫学的研究 (第 1 報) 神通川流域住民の尿検査成績，日本公衛誌，**21**，65-73 (1974)。
- 31) 蓑 幸三，斉藤 寛，中野篤治，海上 寛，高田健右，佐藤徳太郎，古山 隆，吉永 馨，有川 卓，永井謙一：カドミウム環境汚染地域住民の尿中 β_2 -microglobulin-世代別，性別の検討，ならびに近位尿細管検査成績との比較，日衛誌，**23**，45-62 (1981)。
- 32) 河野俊一，中川秀昭，奥村義治，辻川研一郎，金森ちえ子：Cd 汚染地区住民の尿中 RBP の推移と死亡状況，環境保健レポート，**50**，191-196 (1984)。

(受付 1987 年 4 月 3 日 受理 1987 年 6 月 9 日)