環境カドミウム曝露の健康影響に関する縦断的研究

有 澤 孝 吉

長崎大学医学部衛生学教室

Longitudinal Studies on the Health Effects of Exposure to Environmental Cadmium

Kokichi ARISAWA

Department of Preventive Medicine and Health Promotion, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki

Abstract Renal damage induced by cadmium (Cd) results in a proximal renal tubular dysfunction, characterized by low-molecular weight (LMW) proteinuria, renal glucosuria, generalized aminoaciduria and decreased renal tubular reabsorption of uric acid and phosphate. Since LMW proteinuria is thought to be one of the earliest adverse health effects caused by Cd, the prevention of the progress of LMW proteinuria is important to avoid further deteriorations in the health condition. Follow-up studies on residents in Cd-polluted areas and Cd-exposed workers have indicated that Cd-induced LMW proteinuria is generally irreversible and progressive even after the cessation or reduction of exposure. The intensity of exposure and the body burden of Cd before the reduction of exposure may influence the prognosis of Cd-induced LMW proteinuria. Several studies have reported a gradual decline in the glomerular filtration rate even after the reduction of Cd exposure.

Cohort studies performed in Cd-polluted areas of Japan showed that renal tubular dysfunction and a decreased glomerular filtration rate were strongly associated with increased risk of mortality. However, the results also suggested that overall mortality rates in Cd-polluted areas were not necessarily increased, because of the low mortality among those with urinary β_2 -microglobulin concentrations $<1,000 \mu\text{g/g}$ creatinine. At present, incidence data are too limited to draw a conclusion regarding the cancer risk among residents in Cd-polluted areas.

Key words: β_2 -microglobulin (β_2 -マイクログロブリン), cadmium (カドミウム), cancer incidence (がん罹患率), cohort study (コホート研究), kidney function (腎機能), mortality (死亡率)

結 言

慢性カドミウム (Cd) 中毒における標的臓器は腎臓であり, Cd による腎障害が, 低分子量蛋白尿, 腎性糖尿, 全般的アミノ酸尿, 尿細管における尿酸およびリン酸の再吸収率の低下などを主徴とする近位尿細管障害であることは, Friberg らの Cd 蓄電池工場労働者についての報告 (1950)¹⁾ をはじめ, 多くの研究により確立されている²⁾。わが国では, 富山県神通川流域でイタイイタイ病が発生したために, Cd の骨への影響が特に注目され,

「イタイイタイ病および慢性カドミウム中毒に関する総合的研究」研究班などによって長年研究が行われてきた。しかし, イタイイタイ病は, Cd による健康影響のいわば氷山の頂点に過ぎず, 全国各地の Cd 汚染地域には, Cd による腎尿細管障害を持つ人が数多く存在する。 β_2 -microglobulin (β_2 -MG), retinol-binding protein (RBP) などの低分子量血漿蛋白の尿中排泄増加 (低分子量蛋白尿または尿細管性蛋白尿) は, Cd による健康影響のうちで最も早期に出現するものの一つであることから, 低分子量蛋白尿の進展を防ぐことは, より重度の健康障害を予防する上で重要であると考えられている³⁾。これまで, Cd 作業員や Cd 汚染地域住民において, 曝露が軽減した後に低分子量蛋白尿が回復するのか, あるいは回復せずに悪化していくのかどうかについて関心が持たれてきた。

受付 2001 年 1 月 18 日, 受理 2001 年 2 月 27 日

Reprint requests to: Kokichi ARISAWA

Department of Preventive Medicine and Health Promotion, Nagasaki University School of Medicine, 1-12-4 Sakamoto, Nagasaki 852-8523, Japan

また、日本のCd汚染地域を中心として、Cd曝露およびCdによる低分子量蛋白尿・腎尿細管障害と死亡率との関連が議論的となってきた。本総説では、Cd曝露軽減後の低分子量蛋白尿・腎尿細管障害の予後、およびCd汚染地域住民の死亡率についての縦断的研究を中心に、著者らの調査結果を含めて概説する。

1. Cd 曝露軽減後の低分子量蛋白尿・腎尿細管障害の予後（可逆性）

Cd曝露軽減後の腎尿細管障害の予後（可逆性）についての初期の研究は、尿中蛋白の定性検査や尿中総蛋白濃度などを腎障害の指標として用いていた。この中には、Cdによる蛋白尿は可逆的であるとした Tsuchiya の研究⁴⁾

も含まれているが、尿中総蛋白は、Cdによる腎尿細管障害の指標としては感度・特異度の点で限界がある。これらの初期の研究については Kjellström の総説³⁾に詳しくまとめられているので、本稿では、それ以後の尿中低分子量蛋白の定量を用いた研究を中心に、Cd曝露労働者の調査結果も含めて述べる。

Table 1 に、主な研究について、年代順に対象集団、追跡期間、腎機能の変化、曝露状況、血液中Cd濃度および尿中Cd濃度の変化をまとめて示した。低分子量蛋白尿の診断のための尿中 β_2 -MG濃度のカットオフポイントは報告によって異なっていたので（欧米では300 $\mu\text{g/g}$ creatinine [cr.] が、日本では1,000 $\mu\text{g/g}$ cr. が用いられることが多い）、ここでは論文中で用いられているものをそ

Table 1 Follow-up studies on the prognosis of cadmium-induced low-molecular weight proteinuria after the reduction of exposure

Author (year)	Population, Country (Years of follow-up)	Change in renal function	Change in exposure, B-Cd and U-Cd
Roels et al. (1982) ⁵⁾	11 Cd workers, Belgium 3.6 years	U- β_2 M 570 $\rightarrow$ 2,820 $\mu\text{g/g}$ cr.	Removal from occupational exposure B-Cd 31.9 $\rightarrow$ 13.1 $\mu\text{g/l}$ U-Cd 31.6 $\rightarrow$ 14.7 $\mu\text{g/g}$ cr.
Elinder et al. (1985) ⁷⁾	13 solders Sweden 7 years	U- β_2 M 664 $\rightarrow$ 1,286 $\mu\text{g/l}$ Prevalence of U- β_2 M > 300 $\mu\text{g/g}$ cr. 8/13 $\rightarrow$ 9/13	Stopping of Cd containing materials U-Cd 59.8 $\rightarrow$ 14.8 $\mu\text{g/l}$
Kasuya et al. (1986) ⁸⁾	93 residents in the Jinzu River basin, Toyama, Japan 10 years	Correlation coefficient of U- β_2 M in 1975 and 1985 = 0.84 U- β_2 M decreased more frequently among those with initial U- β_2 M < 1,000 $\mu\text{g/g}$ cr. < 40 years old with residential period < 30 years	Decreased
Kido et al. (1988) ⁹⁾	74 residents in the Kakehashi River basin, Ishikawa, Japan 5 years	U- β_2 M 857.6 $\rightarrow$ 1,252.1 $\mu\text{g/g}$ cr.	Cd in rice 0.54-0.96 $\rightarrow$ 0.06 mg/kg* U-Cd 10.0 $\rightarrow$ 9.6 $\mu\text{g/g}$ cr.
Roels et al. (1989) ⁶⁾	23 smelter workers Belgium 5 years	U- β_2 M 1,770 $\rightarrow$ 2,580 $\mu\text{g/l}$ S-Cr 12.0 $\rightarrow$ 15.1 mg/l* S- β_2 M 1.89 $\rightarrow$ 3.00 mg/l*	Removal from occupational exposure B-Cd 14.3 $\rightarrow$ 9.7 $\mu\text{g/l}$ * U-Cd 22.2 $\rightarrow$ 18.0 $\mu\text{g/l}$ *
Iwata et al. (1993) ¹⁰⁾	102 residents in the Sasu area, Tsushima Island, Japan 10 years	Prevalence of U- β_2 M > 1,000 $\mu\text{g/g}$ cr. 17/52 $\rightarrow$ 19/52 U- β_2 M 1,136 $\rightarrow$ 2,000 $\mu\text{g/g}$ cr. ($\geq$ 40 years old)	Dietary intake > 200 $\mu\text{g/day}$ $\rightarrow$ approximately half U-Cd 11.4 $\rightarrow$ 8.7 $\mu\text{g/g}$ cr. ($\geq$ 40 years old)
Roels et al. (1997) ¹³⁾	32 Cd production workers, Belgium 9 years	U- β_2 M 697 $\rightarrow$ 262 $\mu\text{g/g}$ cr. (N=5) (initial U- β_2 M 300-1,500 $\mu\text{g/g}$ cr.) U- β_2 M 8,959 $\rightarrow$ 18,082 $\mu\text{g/g}$ cr. (N=10) (initial U- β_2 M $\geq$ 1,500 $\mu\text{g/g}$ cr.)	Removal from occupational exposure B-Cd 11.5 $\rightarrow$ 5.7 $\mu\text{g/l}$ (N=5) U-Cd 12.9 $\rightarrow$ 7.5 $\mu\text{g/g}$ cr. (N=5) B-Cd 15.1 $\rightarrow$ 8.5 $\mu\text{g/l}$ (N=10) U-Cd 16.7 $\rightarrow$ 11.6 $\mu\text{g/g}$ cr. (N=10)
Järup et al. (1997) ¹⁴⁾	46 solderers exposed to Cd, Sweden, 9 years	Irreversible in most cases (U- β_2 M $\geq$ 300 $\mu\text{g/g}$ cr.)	Stopping of Cd containing solders U-Cd 8.6 $\rightarrow$ 3.7 $\mu\text{g/g}$ cr.*
Fan et al. (1998) ¹²⁾	173 females living in the Jinzu River basin, Toyama, Japan 11 years	U- β_2 M 1,410 $\rightarrow$ 3,820 $\mu\text{g/g}$ cr. Prevalence of U- β_2 M > 1,000 $\mu\text{g/g}$ cr. 94/173 $\rightarrow$ 122/173	Cd in polished rice 0.28 $\rightarrow$ 0.13 mg/kg
Hots et al. (1999) ¹⁶⁾	593 subjects enrolled in the Cadmibel Study, Belgium 5 years	U- β_2 M 73 $\rightarrow$ 63 $\mu\text{g/g}$ cr. (Men) U- β_2 M 73 $\rightarrow$ 63 $\mu\text{g/g}$ cr. (Women) CCr 93.8 $\rightarrow$ 91.6 ml/min. (Men)* CCr 82.0 $\rightarrow$ 82.3 ml/min. (Women)*	Reduction in environmental exposure B-Cd 1.06 $\rightarrow$ 0.69 $\mu\text{g/l}$ (Men) B-Cd 1.23 $\rightarrow$ 0.88 $\mu\text{g/l}$ (Women) U-Cd 1.00 $\rightarrow$ 0.84 $\mu\text{g/day}$ (Men) U-Cd 0.99 $\rightarrow$ 0.85 $\mu\text{g/day}$ (Women)

U- β_2 M, urinary β_2 -microglobulin; cr., creatinine; B-Cd, blood cadmium; U-Cd, urinary cadmium; S-Cr, serum creatinine;
S- β_2 M, serum β_2 -microglobulin; Ccr, creatinine clearance.

* Arithmetic means are indicated. Otherwise, geometric means are indicated.

のまま示した。なお、著者らは、1,000 $\mu\text{g/g cr.}$ を採用しているが、これは、Cd 汚染地域では高齢者が多いことや非汚染地域住民の 95 パーセンタイル値がこの値に近いことによる。また、血液中 Cd 濃度は数週から数ヵ月前の曝露を、尿中 Cd 濃度は腎皮質中 Cd 濃度または体内蓄積量を主として反映するものとされている²⁾。

Roels ら⁵⁾ は、11 人の Cd 作業員について、職業性曝露解消の前後 3.6 年の間に尿中 $\beta_2\text{-MG}$ 濃度の測定を 2 回行い、幾何平均値が 4.9 倍に上昇したこと、また、この間に低分子量蛋白尿 ($\beta_2\text{-MG} \geq 200 \mu\text{g/g cr.}$) が消失した人はいなかった (0 人/8 人) ことを報告した。この調査は retrospective なものであったため、その後、彼らは 23 人の非鉄金属精錬所の労働者について 5 年間の prospective study を行った⁶⁾。この調査では、尿中 $\beta_2\text{-MG}$ 濃度 ($\mu\text{g/l}$) の幾何平均値は約 1.5 倍に上昇し、また、加齢のみでは説明できない程度の糸球体機能の低下 (血清 $\beta_2\text{-MG}$ 濃度およびクレアチニン濃度の上昇) も認められた。Elinder ら⁷⁾ による Cd 作業員 13 人についての 7 年間の調査では、ベースライン時に尿中 $\beta_2\text{-MG}$ が一時的に上昇していたと考えられた 1 人を除いて、尿中 $\beta_2\text{-MG}$ の排泄増加 ($>300 \mu\text{g/g cr.}$) は職業性曝露の解消後も消失しなかった。また、2 人では、新たに低分子量蛋白尿が出現した。

加須屋ら⁸⁾ は、富山県神通川流域のイタイイタイ病患者家族 93 人について、1975 年と 1985 年の 2 回、尿中 $\beta_2\text{-MG}$ 濃度を測定した。両年の測定値の間には相関係数 0.84 と高い相関が認められ、全体的には低分子量蛋白尿の持続が示唆された。しかし、詳細に検討すると、尿中 $\beta_2\text{-MG}$ 濃度が 10 分の 1 以下に低下している例があり、これらは 1975 年の尿中 $\beta_2\text{-MG}$ 濃度が 1,000 $\mu\text{g/g cr.}$ 未満、年齢が 40 歳未満で、汚染地域居住年数が 30 年未満の人に

多かった。Kido ら⁹⁾ は、石川県梯川流域で最も Cd 汚染の強かった地域の住民 74 人について、1981 年と 1986 年の 2 回、尿中 $\beta_2\text{-MG}$ 濃度を測定した。1979 年に汚染土壌が復元され、米中 Cd 濃度が低下したにもかかわらず、尿中 $\beta_2\text{-MG}$ の幾何平均値は約 1.5 倍に上昇していた。なお、尿中 Cd 濃度には有意な変化は見られなかった。著者ら¹⁰⁾ は、長崎県対馬の Cd 汚染地域住民 102 人について、尿中 $\beta_2\text{-MG}$ 排泄量を 1979 年から 1989 年まで追跡した。Fig. 1 に、最初と最後の時点における尿中 $\beta_2\text{-MG}$ 濃度の変化と年齢との関係を示す。汚染土壌復元工事が 1981 年に終了した結果、平均 Cd 摂取量が 200 $\mu\text{g/日}$ 以上から約半分に低下し、また、尿中 Cd 濃度の幾何平均値は約 0.7 倍に低下していた。しかし、低分子量蛋白尿 (尿中 $\beta_2\text{-MG} > 1,000 \mu\text{g/g cr.}$) は全員で不可逆性であり、40 歳以上または最初の尿中 $\beta_2\text{-MG}$ 濃度が 1,000 $\mu\text{g/g cr.}$ を超えた群では、尿中 $\beta_2\text{-MG}$ 濃度の幾何平均値が約 1.8 倍に上昇していた。さらに、この調査においては、Cd による腎障害の重い人ほど死亡により追跡から脱落しやすいことが指摘された。1996 年までの継続調査でも同様の結果であり、尿中 $\beta_2\text{-MG}$ 濃度の上昇が見られた¹¹⁾。樊ら¹²⁾ は、富山県神通川流域 Cd 汚染地域の女性住民 173 人について、1983-1984 年と 1994-1995 年の 2 回、調査を行った。この間、精白米中 Cd 濃度の幾何平均値が 0.28 mg/kg から 0.13 mg/kg に低下していたが、尿中 $\beta_2\text{-MG}$ 濃度の幾何平均値は 1,410 $\mu\text{g/g cr.}$ から 3,820 $\mu\text{g/g cr.}$ (2.7 倍) に上昇していた。また、低分子量蛋白尿 (尿中 $\beta_2\text{-MG} > 1,000 \mu\text{g/g cr.}$) の有病割合は、94/173 (54.3%) から 122/173 (70.5%) に増加していた。ただし、この地域では、Cd 汚染田の復元工事は一部しか完了しておらず、過剰な Cd 曝露がまだ続いていると見る

Fig. 1 Change in urinary β_2 -microglobulin excretion between the first and last examination in men (A) and women (B) in relation to age. * = subjects recognized as requiring observation; Δ = subjects who died during the observation period.

べきである。

Roels ら¹³⁾ は、亜鉛-Cd 生産プラントの労働者について曝露軽減の前後約 9 年間に 2 回の調査を行った。曝露軽減前の尿中 β_2 -MG 濃度が 300-1,500 $\mu\text{g/g cr.}$ で、かつ尿中 Cd 濃度が一度も 20 $\mu\text{g/g cr.}$ を超えたことがなかった 5 人では、 β_2 -MG 濃度および尿中 RBP 濃度の低下が見られた。一方、曝露軽減前の尿中 β_2 -MG 濃度が 1,500 $\mu\text{g/g cr.}$ を超えており、かつ尿中 Cd 濃度が 20 $\mu\text{g/g cr.}$ を超えた 10 人では、尿中 β_2 -MG 濃度および尿中 RBP 濃度はさらに上昇していた。これらの結果から、体内 Cd 蓄積量がそれほど多くない人では軽度の低分子量蛋白尿は可逆性であるが、より重度の低分子量蛋白尿は不可逆性であろうとした。Järup ら¹⁴⁾ は、46 人の Cd 作業者（曝露は 1978 年に軽減）について、1984 年と 1993 年の 2 回調査を行ったところ、尿中 Cd 濃度の幾何平均値は 57% 低下したが、低分子量蛋白尿（尿中 β_2 -MG > 300 $\mu\text{g/g cr.}$ ）はほとんどの人で持続性であったと報告した。

ベルギーの低濃度 Cd 汚染地域における断面調査 (Cadmibel Study) で、尿中 Cd 排泄量と RBP, N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), β_2 -MG, アミノ酸およびカルシウムの尿中排泄量との間に有意な関連があり、尿中 Cd 排泄量が 2-4 $\mu\text{g/日}$ を超えると上記 4 マーカーの尿中排泄増加の有病割合が約 10% になると報告された¹⁵⁾。この集団の 5 年後の追跡調査では、環境中 Cd 排出量の減少や井戸水・自家野菜の摂取の制限の結果、血中 Cd 濃度の幾何平均値は 28-35% 低下し、尿中 Cd 濃度の幾何平均値は 14-16% 低下した。アルブミン, RBP, NAG, β_2 -MG, カルシウムの尿中排泄量およびクレアチニンクリアランスの値には悪化は認められず、項目によっては改善傾向が見られた¹⁶⁾。ただし、この集団全体のベースライン時における尿中 Cd 排泄量の幾何平均値は約 1.0 $\mu\text{g/日}$ であり、日本の非汚染地域の値 (2.3 $\mu\text{g/g cr.}$)¹⁷⁾ に比較してもかなり低い。したがって、この調査結果は、Cd 曝露労働者や日本の Cd 汚染地域住民のものと同列に論ずることはできない。

この他、表には示していないが、糸球体機能を含む他の腎機能についての追跡調査がある。原田ら¹⁸⁾ は、長崎県対馬の Cd 汚染地域において、重症の Cd 腎障害のために要経過観察と判定された 14 人の血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス、血液中 HCO_3^- 、尿細管リン再吸収率について 9 年間の経過観察を行い、汚染改善後にもかかわらず、すべての項目が徐々に悪化する傾向を認めた。Kido ら¹⁹⁾ も、石川県梯川流域の Cd 汚染地域住民 21 人について、曝露軽減後に血清クレアチニン濃度の上昇と血液中 HCO_3^- 濃度の低下を認めている。Järup ら²⁰⁾ は、16 人の Cd 作業者（文献 14 の対象者 46 人に含まれる）について、1984 年と 1989 年の 2 回、糸球体ろ過値を測定したところ、糸球体ろ過値の低下の度合は空气中 Cd の累積曝露量と関連していたと報告した（相関係数 = -0.45, $p=0.08$ ）。

以上のデータは、Cd 曝露による低分子量蛋白尿 (β_2 -

MG > 300-1,000 $\mu\text{g/g cr.}$) は、多くの場合、曝露軽減後も不可逆性・進行性であることを示している。これは、Cd の生物学的半減期が非常に長く、肝臓に蓄積された Cd が Cd-メタロチオネインの形で腎臓へ運ばれ、尿細管細胞を傷害し続けるためと考えられる。Cd 腎障害の予後が、Cd 曝露軽減前の曝露強度や体内 Cd 蓄積量によって影響を受ける可能性がある。例えば、Roels らの調査⁵⁾ では、腎障害の進展速度が非常に速い印象を受けるが、この集団の最初の時点での血中 Cd 濃度の幾何平均値は 31.9 $\mu\text{g/g cr.}$ と高く、職業性曝露解消前の曝露が非常に強かったことが推察される。また、いくつかの調査において、曝露軽減後に糸球体機能の低下傾向が見られている。

2. 環境 Cd 曝露、腎尿細管障害と死亡率との関連

Cd 曝露労働者におけるコホート調査では、1960 年代から肺がんおよび前立腺がんのリスクの上昇が問題視されてきたが、これについては、Elinder と Kjellström²¹⁾ によって詳しくレビューされている。1993 年に、International Agency for Research on Cancer (IARC) は、Cd および Cd 化合物を発がん物質 (グループ 1) であると結論したが²²⁾、最近の論文では、前立腺がんについてはリスクの上昇は観察されておらず²³⁾、肺がんについては、喫煙、砒素化合物 (非鉄金属精錬所)、ニッケル (ニッケルカドミウム電池工場) の曝露による交絡が問題になるようである^{23,24)}。また、Cd 曝露労働者の死亡率・がん罹患率についてのコホート調査は、追跡が開始された時期が早いこともあり、多くの調査において Cd 曝露または Cd による健康影響に関する信頼性の高い biological indicator が用いられていないなどの問題点がある。一方、環境 (経口) Cd 曝露では、職業性 (経気道) 曝露と異なり、肺がんのリスクは問題になっておらず、また、前立腺がんのリスクの有意な上昇を示した報告はない。ここでは、Cd 汚染地域で問題になっている腎尿細管障害と死亡率との関連を中心に述べることにする。

Table 2 に、Cd 汚染地域住民の死亡率に関する主なコホート調査について、対象集団、追跡期間、標準化死亡比 (Standardized mortality ratio, SMR) または率比 (Rate ratio, RR)、および対照集団をまとめて示した。重松ら^{25,26)} は、富山県神通川流域 Cd 汚染地域 (人口約 34,000 人) の総死亡率 (1948-1977 年) は、男女とも同県内の非汚染地域のそれに比べて有意に低いこと、また、男性では、汚染の程度が高くなるにつれて SMR が低くなることを報告した。一方、Nakagawa ら²⁷⁾ は、石川県梯川流域 Cd 汚染地域の男性住民 1,078 人において、尿中 RBP 陰性群 (一元免疫拡散法, < 4 mg/l) を基準とした時の尿中 RBP 陽性群の SMR が 191 であり、100 より有意に高いことを報告した。そして、重松らの結果は、対照地域として山間部を選んだことに起因する選択バイアスによるものであろうとした。しかし、重松らの調査^{25,26)} では、個人の Cd 曝露や Cd による健康影響に

Table 2 Cohort studies on the all cause mortality among populations exposed to environmental cadmium

Author (year)	Area, Country (Follow-up period) (Number of subjects)	Cohort	SMR or RR (p-value or 95%CI)	Reference group
Shigematsu et al. (1980) ^{25,26)}	Jinzu River basin, Toyama, Japan (1948–1977) (N=33,403–33,855)	All residents	88 (p<0.01) (Men) 89 (p<0.01) (Women) (polluted + reference areas = 100)	Non-polluted area in the same prefecture
Lauwerys and De Wals (1981) ³³⁾	Liege, Belgium (1969–1976) (N=617,572)	All residents	107 (p<0.05) (All cause) 196 (p<0.05) (Nephritis, Nephrosis)	Total Belgian population
Inskip et al. (1982) ³⁵⁾	Shipham, U.K. (1939–1979) (N=501)	All residents	89 (p<0.05) 95 (p>0.05)	England and Wales South-west England
Nakagawa et al. (1987) ²⁷⁾	Kakehashi River basin, Ishikawa, Japan (1974 or 1975–1981 or 1982) (N=2,414)	U-RBP ≥ 4 mg/l	191 (p<0.001) (Men) 119 (p>0.05) (Women)	U-RBP < 4 mg/l
Iwata et al. (1991) ²⁹⁾	Sasu area, Tsushima Island, Japan (1982–1989) (N=275)	U-β ₂ M > 1,000 μg/g cr. U-β ₂ M < 1,000 μg/g cr. All residents	215 (93–424) (Men) 187 (116–287) (Women) 76 (41–131) (Men) 35 (7–103) (Women) 101 (63–155) (Men) 126 (81–186) (Women)	Total population of Tsushima Island
Iwata et al. (1992) ³⁰⁾	Kosaka Town, Akita, Japan (1975 or 1977–1990) (N=230)	All residents	RR associated with 10-fold increase in U-β ₂ M =1.44 (1.02–2.04) (Women)	—
Nishijo et al. (1994) ³¹⁾	Kakehashi River basin, Ishikawa, Japan (1981 or 1982–1991) (N=3,178)	U-β ₂ M ≥ 1,000 μg/g cr. U-β ₂ M < 1,000 μg/g cr. All residents	129.5 (104.0–155.0) (Men) 146.0 (121.5–170.6) (Women) 78.0 (67.1–88.9) (Men) 77.2 (64.5–89.9) (Women) 87.7 (77.5–97.9) (Men) 100.3 (88.5–112.1) (Women)	Total Japanese population
Nishijo et al. (1999) ³²⁾	Kakehashi River basin, Ishikawa, Japan (1981 or 1982–1997) (N=3,119)	U-Cd ≥ 10 μg/g cr.	p<0.1 (Men, 50–59 years) p<0.1 (Men, 60–69 years) p>0.05 (Men, 70–79 years) p>0.05 (Men, ≥80 years) p>0.05 (Women, 50–59 years) p<0.1 (Women, 60–69 years) p<0.05 (Women, 70–79 years) p>0.05 (Women, ≥80 years)	U-Cd<10 μg/g cr.
Elliott et al. (2000) ³⁶⁾	Shipham, U.K. (1939–1997) (N=351)	All residents	90 (79–101)	South-west England
Arisawa et al. (2001) ³⁸⁾	Sasu area, Tsushima Island, Japan (1982–1997) (N=275)	U-β ₂ M ≥ 1,000 μg/g cr. U-β ₂ M < 1,000 μg/g cr. All residents S-β ₂ M ≥ 2.3 mg/l U-β ₂ M ≥ 1,000 μg/g cr. S-β ₂ M ≥ 2.3 mg/l S-Cr ≥ 1.2 mg/dl C-β ₂ M ≥ 1%CCr U-β ₂ M ≥ 1,000 μg/g cr.	138 (101–183) 66 (49–87) 90 (73–109) 2.68 (1.02–7.03) (Men) 2.05 (0.94–4.47) (Men) 1.97 (0.99–3.90) (Women) 3.04 (1.50–6.15) (Women) 2.44 (1.30–4.60) (Women) 2.05 (1.05–4.01) (Women)	Total population of Tsushima Island S-β ₂ M < 2.3 mg/l U-β ₂ M < 1,000 μg/g cr. S-β ₂ M < 2.3 mg/l S-Cr < 1.2 mg/dl C-β ₂ M < 1%CCr U-β ₂ M < 1,000 μg/g cr.

SMR, standardized mortality ratio; RR, rate ratio; CI, confidence interval; U-RBP, urinary retinol-binding protein;
U-β₂M, urinary β₂-microglobulin; cr., creatinine; S-β₂M, serum β₂-microglobulin; S-Cr, serum creatinine; C-β₂M, β₂-microglobulin clearance;
CCr, creatinine clearance.

関する情報が用いられておらず（つまり，ecologic study
であり，原因推論上，限界がある²⁸⁾），Nakagawa らの調
査²⁷⁾ では，尿中低分子量蛋白の測定が半定量的なもので
あり，また，外部コントロール集団が用いられていなか
った。そこで，著者らは，これらの点を考慮して，長
崎県対馬の Cd 汚染地域においてコホート調査を行っ

た²⁹⁾。同地域の 40 歳以上の男女 275 人を 1982 年から 1989 年まで 7 年間追跡したところ、Cox 回帰分析を用いて年齢を調整しても、男女とも尿中 β_2 -MG、血清 β_2 -MG および血清クレアチニンの高値が総死亡率の上昇と密接に関連していることが明らかとなった。しかし、尿中 β_2 -MG 1,000 $\mu\text{g/g cr.}$ 未満群の死亡率が低い傾向があったため、対馬全体を基準集団とした時の地域全体の SMR は、男性で 101 (95%信頼区間 [CI] 63-155)、女性で 126 (95%CI 81-186) であり、有意な上昇は見られなかった。秋田県小坂町における調査では、Cd 汚染地域内のみでの検討ではあるが、女性において β_2 -MG および総アミノ窒素の尿中排泄量の高値が死亡率の上昇と有意に関連していた³⁰⁾。尿中 β_2 -MG 排泄量が 10 倍になることに伴う年齢調整ハザード比は 1.44 (95%CI 1.02-2.04) と推定された。

その後、石川県梯川流域住民 3,178 人について 7.9 年間の追跡調査が行われ、男女とも β_2 -MG、総蛋白および総アミノ窒素の尿中濃度と死亡率との間に有意な関連があることが報告された³¹⁾。しかし、日本全国を基準とした時の地域全体の SMR は、男性で 87.7 (95%CI 77.5-97.9)、女性で 100.3 (95%CI 88.5-112.1) であり、上昇は見られず、男性では逆に 100 より有意に低かった。この理由として、Nishijo らは、Cd に対する感受性の高い人が早期に死亡したための survivor effect が考えられるとした。最近、同地域の 50-69 歳の男性および 60-79 歳の女性において、尿中 Cd 濃度 10 $\mu\text{g/g cr.}$ 以上群の死亡率が 10 $\mu\text{g/g cr.}$ 未満群より有意またはほぼ有意に高いことが報告された³²⁾。しかし、率比の推定および外部対照集団との死亡率の比較は行われなかった。

ベルギーでは、Lauwerys と De Wals³³⁾ が、低濃度 Cd 汚染地域 (Liege, 人口約 62 万) における腎炎・ネフローゼの SMR が 196 であり、100 より有意に高いことを報告した。しかし、この地域の女性における尿中 Cd 濃度の平均値は、2.2 $\mu\text{g/day}$ (範囲 0.4-8.8) と報告されており³⁴⁾、日本の非汚染地域の値¹⁷⁾ とほぼ同じである。英国の高濃度 Cd 汚染地域 (Shiphams) の住民 501 人における追跡調査 (1939-1979 年) では、地域全体の SMR は 89 (England and Wales を基準) および 95 (South-west England を基準) であり、上昇は認められなかった³⁵⁾。また、1997 年までの継続調査でも、地域全体の SMR は 90 (95%CI 79-101, South-west England を基準) であり、上昇は認められなかった³⁶⁾。ただし、この地域における食事からの平均 Cd 摂取量は約 30 $\mu\text{g/日}$ と報告されており、日本の非汚染地域の値 (幾何平均=25 $\mu\text{g/日}$)³⁷⁾ とほぼ同じである。したがって、地域住民が過剰に Cd に曝露されているとは言えない。

Fig. 2 に、対馬の Cd 汚染地域住民 275 人 (対象者は文献 29 と同じ) における、1982 年から 1997 年までの年齢 (70 歳以上, 70 歳未満) および尿中 β_2 -MG 排泄量 (β_2 -MG 1,000 $\mu\text{g/g cr.}$ 以上, 1,000 $\mu\text{g/g cr.}$ 未満) 別の累積生存割合を示した³⁸⁾。男性の 70 歳以上を除き、尿中 β_2 -MG

1,000 $\mu\text{g/g cr.}$ 以上群の生存割合は 1,000 $\mu\text{g/g cr.}$ 未満群のそれに比べて有意に低かった (Log-rank 検定)。また、年齢, Body Mass Index, 血圧値, 血清コレステロール値の影響を補正しても、男性では血清 β_2 -MG および尿中 β_2 -MG の高値, 女性では血清クレアチニン, β_2 -MG クリアランスおよび尿中 β_2 -MG の高値が死亡率の上昇と有意またはほぼ有意に関連しており、ハザード比は 2 を超えていた。尿中 Cd 濃度と死亡率との間には関連は見られなかったが、これは、対象者の中に重症の Cd 腎障害を持つ人が含まれていたためと思われる。すなわち、このような例では、腎の萎縮・繊維化により、腎皮質中 Cd 濃度が正常人と比較しても低下しており³⁹⁾、尿中 Cd 濃度はもはや体内 Cd 蓄積量を反映しないと考えられる。対馬全体を基準集団とすると、地域全体、尿中 β_2 -MG 1,000 $\mu\text{g/g cr.}$ 以上群および 1,000 $\mu\text{g/g cr.}$ 未満群の SMR は、それぞれ 90 (95%CI 73-109), 138 (95%CI 101-183) および 66 (95%CI 49-87) であった。長崎県全体を基準集団としても結果に大きな違いはなく、選択バイアスの影響は考えにくかった。尿中 β_2 -MG 1,000 $\mu\text{g/g cr.}$ 未満群の死亡率が低いことの生物学的機序としては、メタロチオネインによる抗酸化作用の可能性⁴⁰⁾ を考えた。

Cd 汚染地域住民のがん罹患率についての報告は少ない。Elliott らの Shiphams における調査³⁶⁾ では、地域全体の全悪性腫瘍の標準化罹患比 (Standardized Incidence Ratio, SIR) は 167 (95%CI 106-250) と高かったが、対照地域 (Hutton) でも SIR は 167 (95%CI 105-253) と高くなっており、解釈は難しい。著者らの対馬の汚染地域における調査³⁸⁾ では、対馬全体を基準とした時の地域全体、尿中 β_2 -MG 1,000 $\mu\text{g/g cr.}$ 以上群および 1,000 $\mu\text{g/g cr.}$ 未満群の全がんの SIR は、それぞれ 71 (95%CI 44-107), 103 (95%CI 41-212) および 58 (95%CI 32-97) であり、1,000 $\mu\text{g/g cr.}$ 未満群ではがんの罹患率が有意に低かった。肺がんおよび前立腺がんのリスクの上昇は見られなかった。

以上の結果を総合すると、(1) Cd 汚染地域住民において、尿細管機能および糸球体機能の低下は総死亡率の上昇と密接に関連している、(2) 結果の解釈は研究者によって異なる部分はあるが、尿中 β_2 -MG 濃度が 1,000 $\mu\text{g/g cr.}$ 未満の人の死亡率が低いために、汚染地域全体では、必ずしも総死亡率は上昇しない、(3) 現時点では、Cd 汚染地域住民における悪性腫瘍の罹患率のデータは限られており、発がんのリスクについて明確な結論を出すのは困難である、と考えられる。

結 語

Cd による腎障害は、低分子量蛋白尿, 腎性糖尿, 全般的アミノ酸尿, 尿細管における尿酸およびリン酸の再吸収率の低下などを主徴とする近位尿細管障害である。このうち、低分子量蛋白尿は、Cd による健康影響のうちで最も早期に出現するものの一つであると考えられてい

Fig. 2 Survival proportions according to age and urinary β_2 -microglobulin concentrations (U- β_2 M) among men (A) and women (B). P-value for the difference was 0.02 for Group (1) vs. (2) and 0.30 for Group (3) vs. (4) among men. P-value for the difference was 0.01 for Group (1) vs. (2) and 0.004 for Group (3) vs. (4) among women. cr, creatinine.

る。したがって、低分子量蛋白尿の進展を防ぐことは、より重度の健康障害を予防する上で重要である。Cd 汚染地域住民および Cd 作業労働者における追跡調査は、低分子量蛋白尿が、多くの場合、曝露の中止後あるいは軽減後も不可逆性・進行性であることを明らかにした。Cd による低分子量蛋白尿の予後が、Cd 曝露軽減前の曝露強度や体内 Cd 蓄積量によって影響を受ける可能性がある。また、いくつかの調査で、Cd 曝露軽減後に糸球体機能が徐々に低下する傾向が認められている。

日本の Cd 汚染地域におけるコホート調査は、尿細管機能および糸球体機能の低下が総死亡率の上昇と強く関連していることを明らかにした。しかし、尿中 β_2 -MG 濃度が 1,000 $\mu\text{g/g cr}$. 未満の人の死亡率が低いために、Cd 汚染地域全体では、必ずしも総死亡率は上昇しないと考えられる。現時点では、Cd 汚染地域住民における悪性腫瘍の罹患率に関するデータは少なく、発がんのリスクについて明確な結論を出すのは困難である。

謝 辞

一連の研究の実施に際し、ご指導・ご協力を賜りまし

た長崎大学医学部衛生学教室・齋藤寛教授、国立水俣病総合研究センター基礎研究部・中野篤浩部長、放射線影響研究所疫学部・早田みどり副部长、富山医科薬科大学医学部公衆衛生学教室・加須屋実教授、ならびに共同研究者の皆様に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Friberg L. Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic cadmium poisoning. *Acta Medica Scand* 1950; suppl 240: 1-124.
- 2) World Health Organization. International Programme on Chemical Safety. *Environmental Health Criteria 134 Cadmium*, Geneva: WHO, 1992.
- 3) Kjellström T. Renal effects. In: Friberg L, Elinder CG, Kjellström T, Nordberg GF, editors. *Cadmium and Health: A Toxicological and Epidemiological Appraisal*, Vol II, Boca Raton, FL: CRC Press, 1986: 21-109.
- 4) Tsuchiya K. Proteinuria of cadmium workers. *J Occup Med* 1976; 18: 463-466.
- 5) Roels H, Djugang J, Buchet JP, Bernard A, Lauwerys R. Evolution of cadmium-induced renal dysfunction in workers

- removed from exposure. *Scand J Work Environ Health* 1982; 8: 191-200.
- 6) Roels HA, Lauwerys RR, Buchet JP, Bernard AM, Vos A, Oversteens M. Health significance of cadmium induced renal dysfunction: A five year follow up. *Br J Ind Med* 1989; 46: 755-764.
- 7) Elinder CG, Edling C, Lindberg E, Kågedal B, Vesterberg O. β_2 -microglobulinuria among workers previously exposed to cadmium: Follow-up and dose-response analyses. *Am J Ind Med* 1985; 8: 553-564.
- 8) 加須屋実, 寺西秀豊, 窪田裕子, 加藤輝隆, 青島恵子, 西条旨子, 岩田孝吉, 金井正光. イタイイタイ病患者とその家族における尿中および血中低分子蛋白測定の意義—尿中低分子蛋白の10年後の経過観察—. 環境保健レポート1986; 52: 176-180.
- 9) Kido T, Honda R, Tsuritani I, Yamaya H, Ishizaki M, Yamada Y, Nogawa K. Progress of renal dysfunction in inhabitants environmentally exposed to cadmium. *Arch Environ Health* 1988; 43: 213-217.
- 10) Iwata (Arisawa) 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.
- 11) 劉曉潔. 長崎県対馬カドミウム土壤汚染地域住民の頭髮, 尿および血液カドミウム濃度—土壤復元前後18年での比較—. 日衛誌1999; 54: 544-551.
- 12) 樊健軍, 青島恵子, 加藤輝隆, 寺西秀豊, 加須屋実. 富山県神通川流域カドミウム環境汚染地域住民の尿細管障害に関する追跡研究 第1報 土壤汚染改良事業開始後のカドミウム曝露の変化と尿細管障害の予後. 日衛誌1998; 53: 545-557.
- 13) Roels HA, Van Assche FJ, Oversteens M, De Groof M, Lauwerys RR, Lison D. Reversibility of microproteinuria in cadmium workers with incipient tubular dysfunction after reduction of exposure. *Am J Ind Med* 1997; 31: 645-652.
- 14) Järup L, Persson B, Elinder CG. Blood cadmium as an indicator of dose in a long-term follow-up of workers previously exposed to cadmium. *Scand J Work Environ Health* 1997; 23: 31-36.
- 15) Buchet JP, Lauwerys R, Roels H, Bernard A, Bruaux P, Claeys F, Ducoffre G, De Plaen P, Staessen J, Amery A, Lijnen P, Thijs L, Rondia D, Sartor F, Remy AS, Nick L. Renal effects of cadmium body burden of the general population. *Lancet* 1990; 336: 699-702.
- 16) Hotz P, Buchet JP, Bernard A, Lison D, Lauwerys R. Renal effects of low-level environmental cadmium exposure: 5-year follow-up of a subcohort from the Cadmibel Study. *Lancet* 1999; 354: 1508-1513.
- 17) Ikeda M, Moon C-S, Zhang Z-W, Iguchi H, Watanabe T, Iwami O, Imai Y, Shimbo S. Urinary α_1 -microglobulin, β_2 -microglobulin, and retinol-binding protein levels in general populations in Japan with references to cadmium in urine, blood, and 24-hour food duplicates. *Environ Res* 1995; 70: 35-46.
- 18) 原田孝司, 平井義修, 原耕平, 嘉村末男. カドミウム環境汚染地域における経過観察者の近位尿細管障害の推移. 環境保健レポート1988; 54: 127-133.
- 19) Kido T, Nogawa K, Ishizaki M, Honda R, Tsuritani I, Yamada Y, Nakagawa H, Nishi M. Long-term observation of serum creatinine and arterial blood pH in persons with cadmium-induced renal dysfunction. *Arch Environ Health* 1990; 45: 35-41.
- 20) Järup L, Persson B, Edling C, Elinder CG. Renal function impairment in workers previously exposed to cadmium. *Nephron* 1993; 64: 75-81.
- 21) Elinder CG, Kjellström T. Carcinogenic and genetic effects. In: Friberg L, Elinder CG, Kjellström T, Nordberg GF, editors. *Cadmium and Health: A Toxicological and Epidemiological Appraisal*, Vol II, Boca Raton, FL: CRC Press, 1986: 205-229.
- 22) International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 58 Beryllium, Cadmium, Mercury, and Exposures in the Glass Manufacturing Industry. Lyon: IARC, 1993.
- 23) Järup L, Bellander T, Hogstedt C, Spång G. Mortality and cancer incidence in Swedish battery workers exposed to cadmium and nickel. *Occup Environ Med* 1998; 55: 755-759.
- 24) Sorahan T, Lancashire RJ. Lung cancer mortality in a cohort of workers employed at a cadmium recovery plant in the United States: an analysis with detailed job histories. *Occup Environ Med* 1997; 54: 194-201.
- 25) 重松逸造, 箕輪真澄, 臼井竹次郎, 永井正規, 喜多村正次, 武内重五郎, 福島匡昭. カドミウム環境汚染地域住民の死因に関する疫学調査研究. 環境保健レポート(下巻)1980; 46: 1-71.
- 26) 重松逸造, 箕輪真澄, 永井正規, 大村外志隆, 竹内和子. カドミウム環境汚染地域住民の死因に関する疫学調査研究(補遺)—富山県における汚染程度別死亡率の検討—. 環境保健レポート1982; 48: 118-136.
- 27) Nakagawa H, Kawano S, Okumura Y, Fujita T, Nishi M. Mortality study of inhabitants in a cadmium-polluted area. *Bull Environ Contam Toxicol* 1987; 38: 553-560.
- 28) Morgenstern H. Ecologic studies. In: Rothman KJ, Greenland S, editors. *Modern Epidemiology*, Second Edition. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1998, 459-480.
- 29) Iwata (Arisawa) K, Saito H, Nakano A. Association between cadmium-induced renal dysfunction and mortality: Further evidence. *Tohoku J Exp Med* 1991; 164: 319-330.
- 30) Iwata (Arisawa) K, Saito H, Moriyama M, Nakano A. Follow up study of renal tubular dysfunction and mortality in residents of an area polluted with cadmium. *Br J Ind Med* 1992; 49: 736-737.
- 31) Nishijo M, Nakagawa H, Morikawa Y, Tabata M, Senma M, Kitagawa Y, Kawano S, Ishizaki M, Sugita N, Nishi M, Kido T, Nogawa K. Prognostic factors of renal dysfunction induced by environmental cadmium pollution. *Environ Res* 1994; 64: 112-121.
- 32) Nishijo M, Nakagawa H, Morikawa M, Tabata M, Miura T, Yoshita K, Higashiguchi K, Seto T, Kido T, Nogawa K, Mizukoshi K, Nishi M. Relationship between urinary cad-

- mium and mortality among inhabitants living in a cadmium polluted area in Japan. *Toxicol Lett* 1999; 108: 321-327.
- 33) Lauwerys R, De Wals P. Environmental pollution by cadmium and mortality from renal diseases. *Lancet* 1981; i: 383.
 - 34) Lauwerys R, Roels H, Bernard A, Buchet JP. Renal response to cadmium in a population living in a nonferrous smelter area in Belgium. *Int Arch Occup Environ Health* 1980; 45: 271-274.
 - 35) Inskip H, Beral V, McDowall M. Mortality of Shiphams residents: 40-year follow-up. *Lancet* 1982; i: 896-899.
 - 36) Elliott P, Arnold R, Cockings S, Eaton N, Järup L, Jones J, Quinn M, Rosato M, Thornton I, Toledano M, Tristan E, Wakefield J. Risk of mortality, cancer incidence, and stroke in a population potentially exposed to cadmium. *Occup Environ Med* 2000; 57: 94-97.
 - 37) Shimbo S, Zhang Z-W, Moon C-S, Watanabe T, Nakatsuka H, Matsuda-Inoguchi N, Higashikawa K, Ikeda M. Correlation between urine and blood concentrations, and dietary intake of cadmium and lead among women in the general population of Japan. *Int Arch Occup Environ Health* 2000; 73: 163-170.
 - 38) Arisawa K, Nakano A, Saito H, Liu X-J, Yokoo M, Soda M, Koba T, Takahashi T, Kinoshita K. Mortality and cancer incidence among a population previously exposed to environmental cadmium. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74: 255-262.
 - 39) Ellis KJ, Yuen K, Yasumura S, Cohn SH. Dose-response analysis of cadmium in man: Body burden vs kidney dysfunction. *Environ Res* 1984; 33: 216-226.
 - 40) Saito H, Iwata (Arisawa) K, Moriyama M. Mortality rate among cadmium-exposed inhabitants was significantly higher than the entire Japanese population (Letter). *Arch Environ Health* 1996; 51: 471-473.