

令和元年6月7日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05261

研究課題名(和文) 忘れられた我が国最大のカドミウム汚染地 秋田県 における実態調査と保健・医療対策

研究課題名(英文) Health and medical measures as well as investigations in Akita prefecture, the forgotten Japanese heaviest cadmium-polluted area

研究代表者

堀口 兵剛 (Horiguchi, Hyogo)

北里大学・医学部・教授

研究者番号：90254002

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：鉱山由来の秋田県のカドミウム(Cd)汚染地域において、集落単位の住民健康診断と、腎機能低下患者を対象とする医療機関におけるCd腎症スクリーニングを実施した。多くの集落において農家中心の地元住民は自家産米摂取により現在でも高い体内Cd蓄積量を示した。Cdによる腎尿細管機能への影響は全体的には明確ではなかったが、Cd腎症と考えられる高齢患者が認められた。スクリーニングによりイタイタイ病(イ病)患者を疑う人も見つかった。以上より、秋田県のカドミウム汚染地域では現在でもCd腎症やイ病の患者が潜在するため、今後も住民のCdによる健康影響についての経過観察を継続する必要があると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、環境省から公表されている農用地土壌汚染対策地域からCd汚染地域である可能性が高いにも拘らずCdに係る住民健康調査がほとんど実施されて来なかった秋田県の当該地域の実態を初めて明らかにし、患者に対しては適切な医療を提供するための道を開くことができた。また、当該地域で広く実施されている米中Cd濃度を軽減するための湛水管理は安全で有効であることも示すことができた。そして、これらの結果は当該地域の農業従事者が今後も適切に湛水管理を実施することへの動機付けになり、さらには一般国民への安全な米の供給にもつながると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In cadmium (Cd)-polluted areas in Akita prefecture, health examinations for local residents in each hamlet and hospital-based screening for Cd nephropathy for patients with renal dysfunction were prosecuted. The residents in many hamlets, most of them were farmers who had consumed self-harvested rice, showed high Cd accumulation in bodies even today. Although the adverse effects of Cd on renal tubular function were not clearly recognized on the whole, there were some aged patients with Cd nephropathy. Through hospital-based screening, a patient with Cd nephropathy who was suspected to suffer from itai-itai disease was detected. These results indicate the potential existence of such patients in the Cd-polluted areas in Akita prefecture, suggesting that it is necessary to observe for Cd effects of the residents continuously.

研究分野：重金属の毒性学

キーワード：カドミウム 腎尿細管機能障害 米 秋田県 イタイタイ病 湛水管理



### 3. 研究の方法

#### 1) 住民健康診断

##### (1) 対象地域及び対象者

秋田県の北部地域（鹿角市・小坂町の尾去沢鉱山周辺、小坂川下流域、小坂鉱山周辺にある集落）、南部地域（横手市の吉乃鉱山下流域の集落）を対象とした。平成 28 年度から 30 年度までの 3 年間に亘り、上記の地域において農閑期の 10 月から 11 月にかけて住民健康診断を実施した。しかし、南部地域のひとつの集落ではリンゴ栽培で秋期も多忙であったために平成 31 年 2 月に実施したが、金属測定結果はまだ出ていないために解析から除外した。また、平成 25 年・26 年に秋田県内の非 Cd 汚染地で実施した住民健康診断の結果を対照として用いた。

##### (2) 住民健康診断の測定項目

- ・血液中・尿中 Cd 濃度 (ICP-MS) : Cd 曝露の指標
  - ・血液中鉛濃度 (ICP-MS) : 鉛曝露の指標
  - ・尿中総ヒ素濃度 (ICP-MS) : ヒ素曝露の指標
  - ・尿中  $\alpha$  1MG 濃度と  $\beta$  2MG 濃度 : Cd による腎尿細管機能障害の指標
  - ・骨密度 (二重エネルギー X 線吸収測定法) : Cd による骨障害の指標
- ※尿中濃度は尿中クレアチニン濃度で補正した。

#### 2) 医療機関におけるカドミウム腎症スクリーニング

大館市の秋田労災病院、大仙市の大曲厚生医療センターにおいて、原因不明で血清クレアチニンの上昇している高齢の通院患者をリストアップして、そのうち尿中  $\beta$  2MG 高値を示した人から末梢血と尿を採取して血液中・尿中 Cd 濃度を測定した。また、秋田県内の対照医療機関として由利組合総合病院、県外の対照医療機関として神奈川県相模原市の独立行政法人地域医療機能推進機構相模野病院を選択して同様に血清クレアチニンの高い患者を対象に血液中・尿中 Cd 濃度を測定した。

### 4. 研究成果

#### 1) 住民健康診断

##### (1) 対象者の概略

###### ●対照と年度別の対象者数

	対照	H28	H29	H30	3年間の合計
集落数	2	4	5	4*	12
受診者数 (男/女)	144 (63/81)	182 (85/97)	168 (82/86)	165 (77/88)	515 (244/271)

\*H29 に住民健康診断を実施したひとつの集落と重複

###### ●各集落の対象者数

集落	対照	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
男	63	18	34	9	24	17	6	22	20	14	19	36
女	81	19	38	6	34	17	14	23	27	17	30	27
計	144	37	72	15	58	34	20	45	47	31	49	63

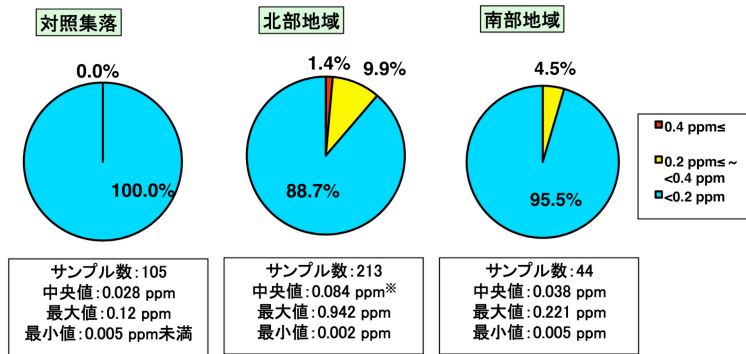
###### ●各集落の年齢の平均値と範囲

集落	対照	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
男	62.3	64.8	65.1	62.6	68.6	68.8	59.5	68.2	73.2	62.4	70.4	68.9
	36-85	43-88	39-88	38-79	41-89	43-87	45-68	46-85	51-91	40-80	53-90	40-84
女	65.4	68.4	66.2	63.2	68.4	68.0	65.3	68.3	70.9	71.5	73.9	69.0
	39-83	47-85	50-88	38-80	46-87	50-83	38-82	43-85	47-90	39-86	51-87	55-83

※A は尾去沢鉱山周辺、B から G は小坂川下流域、H から J は小坂鉱山周辺、K は吉乃鉱山下流域の集落

##### (2) 米中 Cd・総ヒ素濃度

米中 Cd 濃度の中央値は北部地域で対照集落よりも有意に高かったが、南部地域では差はなかった。また、北部地域では 3 検体が基準値 0.4 ppm 以上の Cd 濃度であった。また、米中総ヒ素濃度の中央値は北部地域・南部地域ともに対照集落よりも有意に低かった。



\*p < 0.05で対照集落と有意差有り

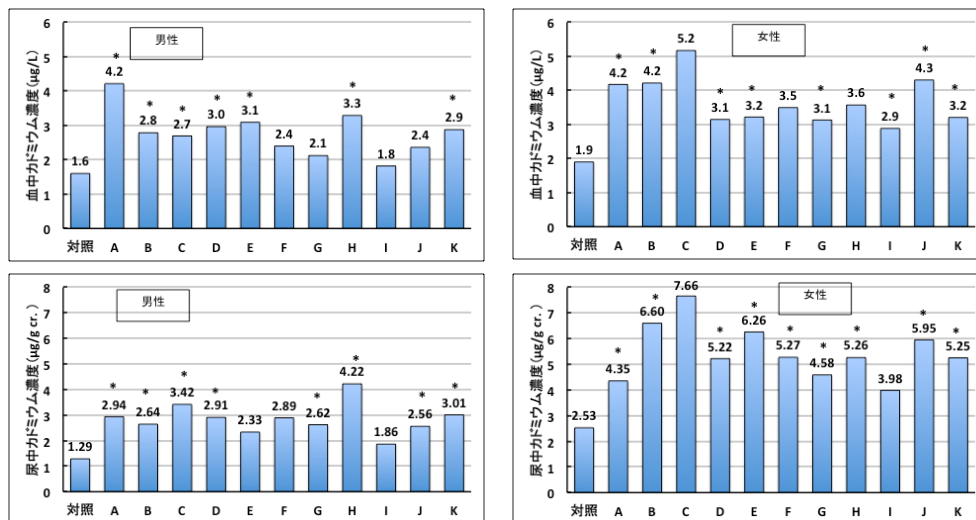
### ● 米中総ヒ素濃度 (ppm)

	対照	北部地域	南部地域
検体数	105	213	44
中央値	0.11	0.09*	0.08*
最小値-最大値	0.07-0.18	0.03-0.22	0.03-0.15

\* : 対照と比較して p<0.05、Steel-Dwass 法

### (3) 血液中・尿中 Cd 濃度

血液中・尿中 Cd 濃度は男性よりも女性の方が高い傾向があった。そして、男性・女性とも多くの集落で血液中・尿中 Cd 濃度は対照集落よりも有意に高い値を示した。

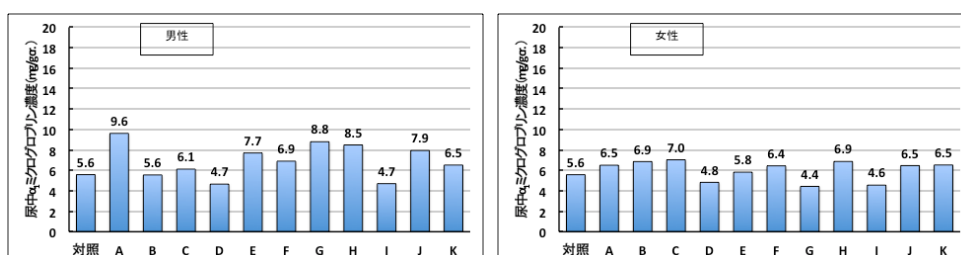


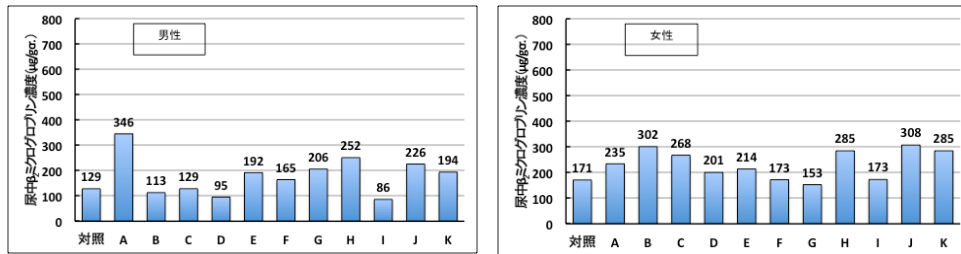
各集落における血液中・尿中 Cd 濃度 (中央値、\*: 対照と比較して p<0.05、Steel-Dwass 法)

一方で、腎尿細管機能障害の閾値と考えられている 10  $\mu\text{g/g cr.}$  以上の尿中 Cd 濃度を示した人は、男性で 5 名、女性で 24 名であった。

### (4) 尿中 $\alpha$ 1MG 濃度と $\beta$ 2MG 濃度

尿中  $\alpha$  1MG 濃度と  $\beta$  2MG 濃度は全集落において男性・女性とも対照集落と比較して有意な差は認められなかった。しかし、尿中  $\beta$  2MG 濃度の分布を見ると、カドミウム腎症を疑う 10,000  $\mu\text{g/g cr.}$  を超える人は男性で 1 名、女性で 2 名、3 つの集落で見つかった。





各集落における尿中α1MG濃度とβ2MG濃度(中央値、Steel-Dwass法で対照と有意差なし)

(5) 骨密度、血液中鉛濃度、尿中総ヒ素濃度

いずれの集落においても男女とも骨密度に对照集落と間に有意な差は認められなかった。血液中鉛濃度は、男女ともにいくつかの集落において对照集落よりも高い値を示していたが、健康影響の発生する程の高度のものではなかった。また、血液中鉛濃度と血液中Cd濃度は若干の相関を示す傾向にあることが観察された。尿中総ヒ素濃度は男女ともに集落間で大きなばらつきが見られたが、对照集落よりも有意に高い値を示す集落はなかった。

2) 医療機関におけるカドミウム腎症スクリーニング

秋田労災病院では1名のスクリーニング対象者が得られ、血液中・尿中Cd濃度が高かったため、カドミウム腎症患者であると判定した。しかも、当患者は全身骨格の変形が著しく、腎臓の萎縮が見られ、腎性貧血も呈していたため、イタイイタイ病の可能性が考えられた。一方、大曲厚生医療センターでは2名のスクリーニング対象者が得られたが、血液中・尿中Cd濃度は低く、カドミウム腎症ではないと考えられた。对照医療機関の由利組合総合病院において血清クレアチニンの高い63名の対象者が得られ、そのうち13名で尿中β2MG濃度の高い人を認めた(20.6%)。しかし、血液中・尿中Cd濃度の測定を行ったところ、いずれも低い値であり、Cd曝露に由来するものではないことを確認した。また、相模野病院においても、血清クレアチニンの高い243名の対象者が得られ、そのうち41名で尿中β2MG濃度の高い人を認めた(16.9%)。従って、Cd曝露の低い一般的な集団においても腎機能低下を示す人の中には高い尿中β2MG濃度を示す人が一定の割合で存在すると考えられた。

3) 考察

北部地域の米中Cd濃度は对照集落より高かったものの中央値が基準値以下であり、また南部地域の米中Cd濃度は对照集落とほぼ同じレベルであったため、湛水管理は米中Cd濃度の低減に非常に有効であると考えられた。ちなみに、湛水管理に加えて当該地域のJAでは自主的に米中Cd濃度の測定を実施しているため、市場には安全な米のみが出荷されている。一方、米中ヒ素濃度の国際基準値は無機ヒ素濃度で0.2ppmとなっており、一般に米中の無機ヒ素は総ヒ素の約80%であることが分かっているため、仮に総ヒ素濃度の基準値を0.25ppmとすると、基準値以上のヒ素濃度の米はなかったと考えられる。従って、当該地域では米中Cd濃度を低減するために湛水管理を実施しても健康影響の出る程にヒ素濃度が上昇する心配は小さいと考えられるため、当該地域では今後も継続して湛水管理を実施する有効性と安全性は高いと言える。

当該地域の住民の血液中・尿中Cd濃度は高い値であったため、おそらくは過去における基準値以上のCd濃度の自家産米の継続的な摂取により体内のCd蓄積量が高くなり、中にはCd腎症発症のリスクのある人も存在すると考えられた。尿中α1MG濃度とβ2MG濃度は全集落において对照集落と同じレベルであったが、カドミウム腎症を疑う尿中β2MG濃度10,000µg/g cr.を超える人が見つかったため、当該地域の住民は、全体として見れば高い体内Cd蓄積量による腎尿細管機能への影響は明確ではなかったものの、中にはカドミウム腎症を発症している可能性のある人も存在していると考えられた。また、医療機関におけるカドミウム腎症スクリーニングにより、イタイイタイ病の可能性が考えられる住民も見つかった。

以上の結果より、秋田県北部の尾去沢鉱山と小坂鉱山などに由来するCd汚染地域では、広い範囲の集落において、農家を中心とした地元住民は自家産米摂取により高度のCd経口曝露を受けており、現在でも高い体内Cd蓄積量を示すことが判明した。また、秋田県南部ではまだ1つの集落しか住民健康診断の結果が得られていないが、やはり秋田県北部と同様に地元住民は高度の体内Cd蓄積量を示した。Cdによる腎尿細管機能への影響は全体としては明らかなものではなかったが、高齢者の中にはカドミウム腎症患者と考えられる人が認められた。また、カドミウム腎症スクリーニングによりイタイイタイ病患者を疑う人も見つかった。このように、秋田県のCd汚染地域では現在でもカドミウム腎症やイタイイタイ病の患者が潜在することが判明した。以上の結果より、Cdの腎尿細管機能への影響は高齢になってから現れる傾向があるため、秋田県北部のCd汚染地域では今後も継続して住民のCdによる健康影響についての経過観察を継続するとともに、秋田県南部のCd汚染地域ではさらに広い範囲で住民健康診断を実施する必要があると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① Sasaki T, Horiguchi H, Arakawa A, Oguma E, Komatsuda A, Sawada K, Murata K, Yokoyama K, Matsukawa T, Chiba M, Omori Y, Kamikomaki N. Hospital-based screening to detect patients with cadmium nephropathy in cadmium-polluted areas in Japan. *Environ Health Prev Med.* 2019;24:8. DOI:10.1186/s12199-019-0762-3. (査読有り)
- ② 堀口兵剛. 2017. イタイタイ病, 日本医師会雑誌 第146巻・特別号(2)「環境による健康リスク」. S300-S302. DOI無し. (査読無し)
- ③ 堀口兵剛. 2017. 産業保健におけるカドミウム中毒, 産業医学レビュー, 30(1). 1-17(5月発行). DOI無し. (査読有り)
- ④ 堀口兵剛. 2016. 薬剤・化学物質による腎尿細管障害, 腎と透析. 80増刊号(診療指針2016). 334-336. DOI無し. (査読無し)

[学会発表] (計 10 件)

- ① 堀口兵剛、小熊悦子、大森由紀、他：カドミウム汚染地域住民におけるメタロチオネイン産生能と腎尿細管機能障害との関係。平成31年2月1日-3日、第89回日本衛生学会総会、名古屋。
- ② 堀口兵剛：食品からのカドミウム曝露の健康リスクについての再検討。平成30年12月7日(金)、第16回 食品安全フォーラム、東京。
- ③ 堀口兵剛：湛水管理実施下の秋田県カドミウム汚染地域における米作農家への健康影響及び米中カドミウムとヒ素濃度の現状、シンポジウム「食品中の重金属類の人体蓄積と健康影響 Up-To-Date」平成30年9月10日-11日、フォーラム2018 衛生薬学・環境トキシコロジー、佐世保。
- ④ 堀口兵剛：忘れられたカドミウム汚染地域に挑む、シンポジウム2「衛生学における知行合一」平成30年3月22日-24日、第88回日本衛生学会総会、東京。
- ⑤ 堀口兵剛、小熊悦子、青島恵子：イタイタイ病における貧血についての症例集積研究。平成30年3月22日-24日、第88回日本衛生学会総会、東京。
- ⑥ 堀口兵剛：カドミウム毒性研究のこれまでの知見と今後の意義、シンポジウム1「メタルバイオサイエンス研究の最前線と展望」平成29年10月13日-14日、メタルバイオサイエンス研究会2017、岡山。
- ⑦ 堀口兵剛、小熊悦子、村田勝敬、他：秋田県の鉾山下流域農村の稲作農業者におけるカドミウム曝露とその腎機能への影響。平成29年3月26日-28日、第87回日本衛生学会総会、宮崎。
- ⑧ Horiguchi H, Oguma E, Murata K, et al. Cadmium exposure and its age-relevant hazardous effect on renal tubular function among rice farmers in a cadmium-polluted area of northern Japan. The 56th Annual Meeting of the Society of Toxicology, Baltimore, 12-16 March, 2017.
- ⑨ 堀口兵剛：忘れられたカドミウム汚染地—秋田県の農家におけるカドミウム経口曝露とその健康影響の現状、シンポジウム19「カドミウム研究の新たな展開 一疫学から分子機構まで—」平成28年6月29日-7月1日、第43回日本毒性学会学術年会、名古屋。
- ⑩ 堀口兵剛、佐々木亨、荒川明、他：秋田県内の医療機関におけるカドミウム腎症スクリーニング。平成28年5月11日-13日、第86回日本衛生学会総会、旭川。

[図書] (計 2 件)

- ① Aoshima K and Horiguchi H. Historical Lessons on Cadmium Environmental Pollution Problems in Japan and Current Cadmium Exposure Situation. In Himeno S and Aoshima K. (Ed.), *Cadmium Toxicity*. Springer. 2019. 12-19.
- ② Horiguchi H. Cadmium exposure and its effects on the health status of rice farmers in Akita prefecture. In Himeno S and Aoshima K. (Ed.), *Cadmium Toxicity*. Springer. 2019. 75-83.

## 6. 研究組織

(1) 研究分担者

- ・中嶋 克行 (Nakajima Katsuyuki)、研究者番号：10444051  
所属研究機関・職名：女子栄養大学 付置研究所 客員教授
- ・姫野 誠一郎 (Himeno Seiichiro)、研究者番号：20181117  
所属研究機関・職名：徳島文理大学 薬学部 教授
- ・松川 岳久 (Matsukawa Takehisa)、研究者番号：60453586  
所属研究機関・職名：順天堂大学 医学部 助教
- ・小松田 敦 (Komatsuda Atsushi)、研究者番号：70272044  
所属研究機関・職名：秋田大学 医学系研究科 准教授
- ・千葉 百子 (Chiba Momoko)、研究者番号：80095819  
所属研究機関・職名：順天堂大学 医学部 客員教授

(2) 研究協力者：なし

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。