#### 研究成果報告書 科学研究費助成事業

今和 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Cd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であれて、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 supported to suffer from ital ideal disease was detected. These results indicate the 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 イタイイタイ病 湛水管理

## 1. 研究開始当初の背景

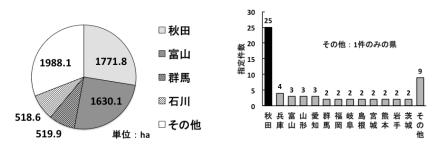
かつて上流の神岡鉱山由来のカドミウム (Cd) によって高度に汚染された富山県神通川流域の農村地域では、米作農家を主とした地域住民が川水や Cd 汚染米の摂取により大量の Cd 経口曝露を受け、多数のカドミウム腎症 (近位尿細管障害) やそれに続発するイタイイタイ病 (骨軟化症、腎性貧血) の患者が発生した。今日では土壌復元事業が完了して Cd 汚染米は生産されなくなったが、Cd の生物学的半減期は 15-30 年と極めて長いため、過去の曝露により高度の腎臓中 Cd 蓄積を示す神通川流域住民の中から今日でも新たなカドミウム腎症やイタイイタイ病の患者が発生し続けている (青島、日衛誌、2012)。

富山県に限らず、秋田県には過去に多数の鉱山や精錬所が活動していた影響により、過去に基準値を超える Cd 濃度の米が生産されたために農用地土壌汚染防止法に基づいて指定された Cd に係る農用地土壌汚染対策地域の総面積は秋田県が全国で最も大きく、指定件数も秋田県が 25 件と突出して多い(環境省、下図)。そして、秋田県の Cd 汚染地域は、北部地域(大館市・鹿角市・小坂町)、中部地域(角館市・大仙市)、南部地域(横手市・湯沢市)の 3 カ所に集中している。すなわち、秋田県には大小様々な程度の Cd 土壌汚染農用地が全県に亘って広範囲に散在していると考えられる。従って、そのような地域の米作農家を主とした地域住民は Cd 濃度の高い自家産米・地元産米の摂取により高度の Cd 経口曝露を生涯にわたって受けてきたことは当然推測される。しかし、カドミウム腎症は自覚症状・他覚所見に乏しいため、患者が発生しても見逃されて来た可能性は非常に高い。

実際に、過去の申請者による秋田県北部の一部の調査によれば、基準値を超える Cd 濃度の自家産米を摂取した農家の高度 Cd 曝露と高齢のカドミウム腎症患者が認められた (Horiguchi et al., Environ Int, 2013)。さらに、同地域の中核医療機関において、通院・入院中の腎機能低下を示す患者を対象に血中・尿中 Cd 濃度等を測定する「カドミウム腎症スクリーニング」を試験的に実施したところ、35 名中 5 名、すなわち約 14%という高い率でカドミウム腎症患者が見出された(堀口、厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書、2013)。

しかし、これらは秋田県内の Cd 土壌汚染地域のほんの一部での結果にしか過ぎず、北部の未調査地域や中部・南部地域を考慮に入れると、秋田県内には相当数のカドミウム腎症患者が、そしてイタイイタイ病患者までもが潜在することが推測される。ところが、1970 年代の北部地域での歴史的な疫学調査(齋藤 他、日内会誌、1975)以来、秋田県の Cd 汚染地域では近年までまったく住民健康調査が実施されることはなかった。すなわち、秋田県はかつての富山県神通川流域に匹敵する「忘れられた我が国最大の Cd 汚染地域」なのであり、全県的な住民健康調査の実施による実態把握と潜在するカドミウム腎症患者・イタイイタイ病患者を見出して適切な保健対策や医療を施すことは喫緊の課題である。

ところで、現在秋田県では稲作の際、8月中に田に水を張る湛水管理という方法により米中 Cd 濃度の低減に成功しているが、一方で湛水管理により米中ヒ素濃度が高くなると言われているため (川崎 他,日衛誌,2012)、Cd とヒ素の複合曝露による農家への健康影響が危惧される。その結果は米中無機ヒ素の国際基準値 (0.2mg/kg) の妥当性の検討にも資すると考えられる。また、研究代表者はこれまでの調査において血中 Cd 濃度と血中鉛濃度の間に有意な正の相関が存在する可能性を見出している (未発表データ)。



Cdに係る農用地土壌汚染対策指定地域の総面積と件数(平成 25 年度農用地土壌汚染防止法の施行状況)

## 2. 研究の目的

秋田県は鉱山や精錬所の影響により土壌中カドミウム(Cd)濃度の高い地域が全国で最も広い「忘れられた Cd 汚染地域」である。そのような地域の米作農家は Cd 濃度の高い米の摂取により高度の Cd 経口曝露を受けており、カドミウム腎症やイタイイタイ病の患者が多数潜在する可能性が高い。従って、上記の地域において、農家を対象とした住民健康診断による実態調査、及び中核医療機関に通院・入院中の腎機能低下を示す患者を対象としたカドミウム腎症スクリーニングを実施することにより、秋田県の農家における Cd 曝露とその健康影響についての実態把握、Cd の健康影響発生機序の解明、農家の健康増進、などを目指す。さらに、湛水管理の米中ヒ素濃度への影響等についても検討する。

## 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 α 1MG 濃度とβ 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

€74.MC   ∞74.3K   3K									
	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)				

<sup>\*</sup>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	В	С	D	E	F	G	Н	Ι	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

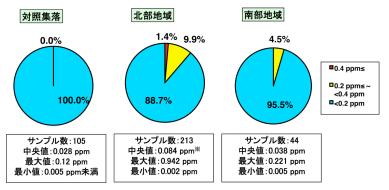
# ●各集落の年齢の平均値と範囲

<u> </u>												
集落	対照	A	В	C	D	E	F	G	Н	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

<sup>※</sup>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0.4ppm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

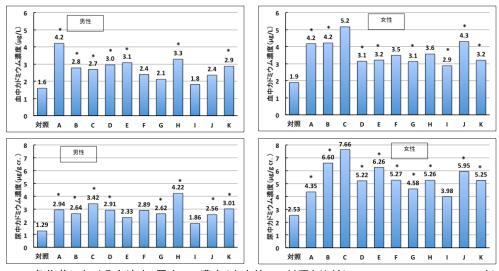
# ●米中総ヒ素濃度 (ppm)

大 T N C T N N N N N N N N N N N N N N N N									
	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*						
最小值-最大值	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。

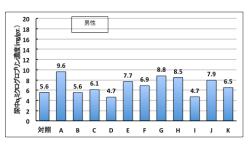


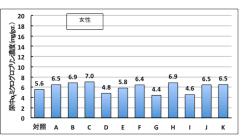
各集落における血液中・尿中 Cd 濃度(中央値、\*:対照と比較して p<0.05、 Steel-Dwass 法)

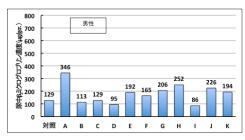
一方で、腎尿細管機能障害の閾値と考えられている 10  $\mu$ g/g cr.以上の尿中 Cd 濃度を示した人は、男性で 5名、女性で 24名であった。

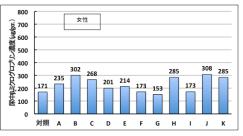
## (4) 尿中α1MG濃度とβ2MG濃度

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 μg/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 α 1MG 濃度とβ 2MG 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対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対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、対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。対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  $\beta$  2MG 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  $\beta$  2MG 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  $\beta$  2MG 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 濃度は対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 濃度は対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 0.2 ppm 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 0.25 ppm 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  $\alpha$  1MG 濃度と  $\beta$  2MG 濃度は全集落において対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  $\beta$  2MG 濃度 10,000  $\mu$ g/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, <u>Horiguchi H</u>, Arakawa A, Oguma E, <u>Komatsuda A</u>, Sawada K, Murata K, Yokoyama K, <u>Matsukawa T</u>, <u>Chiba M</u>, 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 <u>堀口兵剛</u>. 2017. イタイイタイ病, 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. D0I 無し. (査読無し)
- ③ <u>堀口兵剛</u>. 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 <u>堀口兵剛</u>. 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 <u>堀口兵剛</u>、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 <u>堀口兵剛</u>: 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 <u>堀口兵剛</u>: 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 <u>堀口兵剛</u>、小熊悦子、青島恵子:イタイ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 <u>堀口兵剛</u>、小熊悦子、村田勝敬、他:秋田県の鉱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。
- 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 ―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 <u>堀口兵剛</u>、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 <u>Horiguchi H.</u> 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。