

北陸公衆衛生学会誌 第46巻第1号 別刷

2019年10月

北陸公衆衛生 第46巻 第1号

1

原 著

北陸三県住民における有害金属体内蓄積に関する調査研究

安田 寛¹, 榊原 千秋², 城戸 照彦³, 北村 敬一郎³, 鈴木 信雄⁴

¹ら・べるびい予防医学研究所, 金沢大学環日本海域環境研究センター

²訪問看護ステーション「ややのいえ」(院長)

³金沢大学医薬保健研究域 ⁴金沢大学環日本海域環境研究センター

Research Study on the Body Burdens of Toxic Metals in the Populations in the Hokuriku Region, Japan

Hiroshi YASUDA¹, Chiaki SAKAKIBARA², Teruhiko KIDO³,
Kei-ichiro KITAMURA³ and Nobuo SUZUKI⁴

¹La Belle Vie Research Laboratory/
Cooperation Researcher, Institute of Nature and Environmental Technology, Kanazawa University

²Community Nurse Station "YaYa House"

³Division of Health Sciences, Kanazawa University

⁴Institute of Nature and Environmental Technology, Kanazawa University

The body burden levels of 5 toxic metals (cadmium, mercury, lead, arsenic and aluminum) were examined for the populations in the Hokuriku region, in some areas of which Itai-Itai disease attacked several decades ago. Total 291 subjects (aged 1-81 year-old) in Toyama, Ishikawa and Fukui prefectures were enrolled, and compared with those in Shizuoka prefecture (N=505). The body burden levels of toxic metals were determined with inductively-coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) method. The geometric mean burden levels of cadmium and lead in the Hokuriku region were significantly higher than those in Shizuoka prefecture ($p<0.001$), while mercury burden level was significantly lower in the former ($p<0.001$). There was no significant district-difference for arsenic and aluminum burden levels. Interestingly, a high significant relationship between cadmium and lead burden levels ($r=0.550$, $p<0.00001$) was observed, and also significant relation between cadmium and aluminum ($r=0.415$, $p<0.00001$), suggesting that these toxic metals are multiply accumulated into human body. These findings suggest that the Hokuriku region, particularly Toyama prefecture, has been suffering from cadmium and lead burdens. In contrast, the population in Shizuoka prefecture has been suffering from mercury burden.

Keywords: Toxic metals, Body burden level, Cadmium, Lead, Mercury, Aluminum, Arsenic, ICP-MS, Metallome analysis

1. 結 言

我国では、これまでに「水俣病・水銀」・「イタイイタイ病・カドミウム」・「鉛・ヒ素中毒事件」など、

有害金属の体内異常蓄積による重篤な環境汚染問題が発生し、公衆衛生学の主要な研究テーマの一つとなってきた¹⁻⁷⁾。環日本海地域の中央に位置する北陸三県(富山県・石川県・福井県)においても、最近

では、食・住・健康など生活環境に恵まれた「幸福度」ランキング上位に位置する⁸⁾とはいえ、かつては、カドミウム汚染による「イタイイタイ病」が富山県神通川流域と石川県梯川流域において^{4,5)}、また、水銀汚染による「新潟水俣病」が新潟県阿賀野川流域において^{2,3)}社会問題化した。

更に、これら有害金属の持続的な体内蓄積による生涯に渡る健康影響が懸念され、その影響調査は今もなお続いている^{6,7)}。しかし、北陸三県でのこれら有害金属元素種の体内蓄積状況を明らかにした研究はこれまでにない。

本調査研究では、鉱山廃水由来のカドミウム汚染による「イタイイタイ病」が発症した富山県・石川県での「カドミウム体内蓄積」の現状を知ることを主目的とし、福井県を含めた北陸三県住民291名を対象として頭髮サンプルを用いて調査した。なお、頭髮サンプルは、一種の細胞体組織であるので、細胞外液由来の血清・血漿サンプルよりも水銀の体内蓄積研究用試料として適すると国際的にも認知され、汎用されている^{1,9,10)}。

有害金属濃度の測定には、超微量の多元素同時測定を可能にした、高分解能・高感度の微量元素分析専用の誘導結合プラズマ質量分析機 (ICP-MS) を用いて、カドミウム・水銀・鉛・ヒ素・アルミニウムの5元素を測定した¹¹⁻¹⁵⁾。なお、ICP-MSを用いる多元素同時測定法は、原子吸光法や原子発光法 (ICP-AES) に比べて、分離能・感度・精度において優れた分析法であり^{16,17)}、このICP-MSを用いて、必須ミネラルをも含めた網羅的な体内金属分析・解析研究 (臨床メタロミクス研究) が、将来の予防・未病医学に繋がるomics科学の一翼になると期待されている^{12-15,17,18)}。

本研究では、環日本海域に位置する北陸三県における有害金属体内蓄積の地域的特徴を知る目的から、静岡県住民の検査データと比較することによ

て、太平洋沿岸域との地域差についても解析した。

II. 対象及び方法

1. 調査対象

城戸らが、先行研究として疫学研究調査を行ってきた^{6,10)}石川県梯川流域近傍の小松市のコミュニティハウス「ややのいえ」を調査拠点とし、調査対象者 (27名) を集めた。また、ら・べるびい予防医学研究所で保管しているデータ (石川県人112名; 富山県人82名; 福井県人70名の小計264名) を併せた総計291名の北陸地方住民を解析対象者とし、静岡県人505名のデータと比較解析した (表1)。本研究の調査対象者は、自発的な (小児の場合はその親族の) 意思に基づき毛髪ミネラル検査を受けた人たちであり、インフォームドコンセントについては、質問票において研究目的でのデータ利用を了承されている方です。

2. 頭髮サンプル採取と検査方法

頭髮採取プロトコール: 調査対象者の後頭部の数箇所から採取した頭髮 (0.1 g: 頭皮から3 cm長) を紙袋に入れ、検査施設に郵送された¹¹⁻¹⁴⁾。

検査方法: 既報の定法¹¹⁻¹⁵⁾に従い、頭髮 (75mg) を精秤し、アセトンと0.01% Triton溶液で洗浄した後、6.25% tetra-methyl ammonium hydroxide (TMAH) 溶液中で、75°C 2時間振とう溶解した。この毛髪溶液に内部標準 (スカンジウム・ガリウム・インジウム) 溶液を添加した後、誘導結合プラズマ質量分析機 (ICP-MS: Agilent 7500ce) を用いて、有害金属5元素を含む26微量元素濃度を一斉分析し、頭髮1 g当りのナノグラム量 (ng/g: ppb) もしくは、マイクログラム量 ($\mu\text{g/g}$: ppm) 単位で表示した。

定量下限値は、カドミウム: 2.1 ppb, 水銀: 60 ppb, 鉛: 3.4 ppb, ヒ素: 3.6 ppb, アルミニウム: 47 ppb であり、検査値の日間変動係数 (CV) は、それぞれ、

6.9, 9.4, 11.1, 6.9, 8.2%であった。

3. 統計解析法:

毛髪中の微量元素検査値は対数正規分布することが知られている¹¹⁻¹³⁾。それ故、各金属元素の分析値をすべて対数変換した後、統計学的解析を行った。すなわち、各有害金属元素濃度の対数変換値を用いて、その平均値と標準偏差 (S.D.) を算出した。また、各元素濃度の平均値として、対数平均値を真数値に戻した平均値 (幾何平均値) で表記した。なお、地域差などの群間比較にはt検定、年齢との関連、元素間相互の関連の解析には、重回帰分析 (相関・偏相関行列 & 無相関の検定) を行った。

4. 倫理委員会の承諾:

ら・べるびい予防医学研究所倫理委員会の承諾を得た。

III. 結果

1. 有害金属蓄積と年齢との関係

北陸三県291名 (1-81歳) の水銀値と年齢との関係を図1に示した。最低値 (265 ppb) は7歳児で、最高値 (18,060 ppb) は52歳男性で観察された。水銀値は年齢と有意に正相関 ($r=0.324$, $p<0.0001$) し、水銀蓄積レベルが加齢に伴い高くなることが確認された。県別に解析した結果でも、年齢との間の有意な正相関 ($p<0.01$) が認められた (表2)。その他の有害金属 (カドミウム、鉛、ヒ素、アルミニウム) 値においては、年齢との間に有意な正相関は見られなかった。カドミウムの高値は、30歳男性 (905 ppb), 57歳女性 (638 ppb) で観察され、これらの値は、21-40歳の健康成人男性436名の検査データから算出されている「基準幾何平均値」(13.3 ppb) の60-70倍近い異常高値であった (図2)。鉛の異常高値 (19,980 ppb) は55歳女性で検出され、基準幾何平均値の46倍であった。ヒ素は1歳児で最高値 (394 ppb: 基準幾何平均値の7.7倍) が検出された。アルミニウムは1歳児で最高値 (62,770 ppb: 基準幾何平均値の16.7倍) が検出され、小児 (1-15歳: $N=63$) に限ると、年齢との間に有意な負の相関 ($r=-0.372$, $p<0.01$) が見られた (図3)。

2. 有害金属相互の関係

体内に蓄積している有害金属量間の相互の関連を重回帰分析にて解析した (表2)。カドミウムと鉛の間に有意な正の相関 ($r=0.550$, $p<0.00001$) が見られ (図4)、次いで、カドミウムとアルミニウムの間に ($r=0.415$, $p<0.00001$)、また、鉛とア

ルミニウムの間にも、有意な正の相関 ($r=0.239$, $p<0.01$) が見られた。カドミウムと鉛、カドミウムとアルミニウムとの有意な正の相関は、県別に解析した場合にも認められた (表2)。一方、水銀あるいはヒ素においては、これら3元素との相関性が低いことから、カドミウム・鉛・アルミニウムの3元素が複合して暴露している可能性が示唆された。

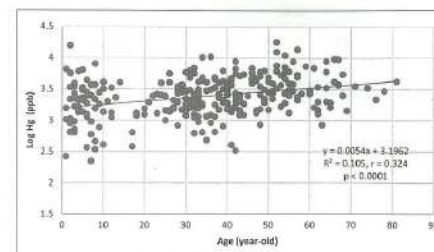


図1. 水銀蓄積量と年齢との関係 (N = 291)
Figure 1. Relationship between age and mercury burden level.

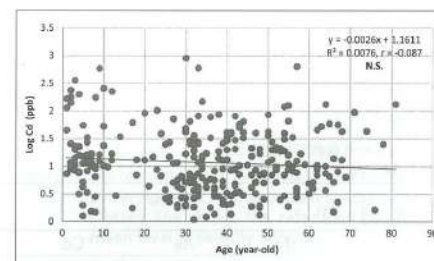


図2. カドミウム蓄積量と年齢との関係 (N = 291)
Figure 2. Relation between age and cadmium burden level.

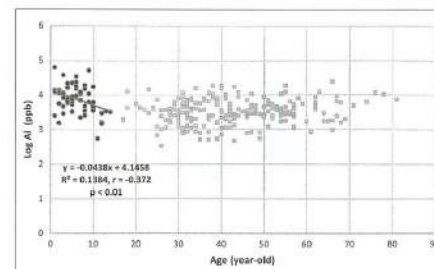


図3. アルミニウム蓄積量と年齢との関係: 小児 (0-15歳: N = 63) での負の相関
Figure 3. Relation between age and aluminum burden level: Inverse relationship in children aged 0-15 year-old (N = 63).

表1. 調査対象者
Table 1. Subjects in this study.

調査地域	例数	女	男	平均年齢	S.D.	年齢幅
北陸3県	N = 291	175	116	34.7	19.3	1-81
石川県	N = 139	95	44	37.7	18.6	2-76
富山県	N = 82	42	40	31.2	19.5	1-81
福井県	N = 70	38	32	32.9	19.8	1-67
静岡県	N = 505	318	187	38.9	18.9	0-87

調査期間: 平成25年2月-平成30年8月

表2. 有害金属蓄積量の相互の関係：相関行列（北陸3県：N = 291）
Table 2. Relationship between toxic metal burdens: Correlation Matrix

	Hg	As	Cd	Pb	Al	Age
Hg	1.000	0.145	-0.112	-0.130	-0.207	0.324 ***
As		1.000	-0.213	-0.154	-0.007	-0.192
Cd			1.000	0.550 *****	0.415 *****	-0.087
Pb				1.000	0.239 **	-0.011
Al					1.000	-0.288 **
Age						1.000

**: p < 0.01

: p < 0.001; **: p < 0.00001

(付表) 有害金属蓄積量の相互の関係：相関行列（県別）
石川県 (N = 139)

	Hg	As	Cd	Pb	Al	Age
Hg	1.000	0.233	-0.044	-0.118	-0.058	0.230 **
As		1.000	-0.259	-0.116	0.029	-0.155
Cd			1.000	0.546 *****	0.363 ***	-0.108
Pb				1.000	0.092	-0.091
Al					1.000	-0.218
Age						1.000

富山県 (N = 82)

	Hg	As	Cd	Pb	Al	Age
Hg	1.000	-0.050	-0.041	0.005	-0.257	0.420 ***
As		1.000	-0.251	-0.325	-0.104	-0.122
Cd			1.000	0.470 *****	0.443 *****	-0.102
Pb				1.000	0.478 *****	0.042
Al					1.000	-0.381 **
Age						1.000

福井県 (N = 70)

	Hg	As	Cd	Pb	Al	Age
Hg	1.000	0.176	-0.327	-0.260	-0.410 ***	0.404 ***
As		1.000	-0.160	-0.154	-0.043	-0.250
Cd			1.000	0.686 *****	0.470 *****	0.026
Pb				1.000	0.308 **	0.132
Al					1.000	-0.259
Age						1.000

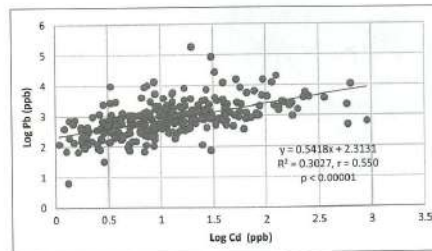


図4. カドミウム蓄積量と鉛蓄積量との相関 (N = 291)
Figure 4. Relationship between cadmium and lead burden level.

3. 有害金属蓄積の地域差：北陸三県と静岡県との比較

マグロ・サメ・クジラなどの大型魚にはメチル水銀が多く含まれているので、マグロ消費量の多い東京都・千葉県ほかの関東圏と太平洋沿岸地域では、水銀の体内蓄積レベルが高く、地域差があることが知られている^{20, 21)}。北陸三県住民での幾何平均値は2,412 ppb (2,41 ppm) であり、石川県・富山県に比べて福井県では少し低い傾向にはある (2,48, 2,52, 2,17 ppm) が、有意な差ではなかった (表3)。太平洋沿岸の静岡県住民の平均値は3,270 ppb (3,27 ppm)

表3. 有害金属蓄積量の地域差：北陸三県と静岡県との比較
Table 3. Comparison of body burden levels of toxic metals between the two regions.

		幾何平均値 (ppb)					
		平均年齢	Hg	As	Cd	Pb	Al
北陸3県	N = 291	34.7	2,412	36.3	11.8	784	3,850
石川県	N = 139	37.7	2,483	30.2	10.5	743	3,545
富山県	N = 82	31.2	2,516	42.1	15.3 *	753	4,222
福井県	N = 70	32.9	2,168	44.1 *	11.0	912	4,074
静岡県	N = 505	38.9	3,270	36.5	8.91	388	3,567
		ng/g (ppb)					
t-検定 (北陸3県vs静岡県)		p<0.001	N.S.	p<0.001	p<0.001	N.S.	

*: p < 0.05 N.S.: Not significant

であり、北陸三県に比べて有意に (p < 0.001) 高かった。

イタイイタイ病の原因物質「カドミウム」に関しては、静岡県住民における幾何平均値8.91 ppbに比べて、北陸三県での平均値は11.8 ppbと有意に高く (p < 0.001) (表3)。中でも、富山県住民の平均値15.3 ppbは最も高く、石川県住民との間にも有意差 (p < 0.05) が認められた。最高値 (905 ppb) は30歳男性 (石川県) で検出された。

鉛に関しても、北陸三県住民での幾何平均値 (784 ppb) は、静岡県 (388 ppb) よりも有意に (p < 0.001) 高く、地域差が認められた (表3)。

ヒ素とアルミニウムに関しては、北陸三県と静岡県との間に有意な差は見られなかったが、福井県住民と石川県住民との間で、ヒ素の平均値に軽度の有意差 (p < 0.05) が見られた。

4. カドミウム異常高値例：

カドミウムが異常高値を示した内の2例 (3歳男児と57歳女性) での体内ミネラルのバランス (メタローム プロファイル) を図5, 6に示した。最初の3歳男児では、カドミウムの特徴的な異常高値 (359 ppb: 基準幾何平均値の51倍) が検出され、アルミニウム (38.3 ppm) と鉛 (3.66 ppm) もそれぞれの基準幾何平均値の10倍近い高値を示した (図5)。本ケースでは、マグネシウム・カルシウム・亜鉛値が共に低く、水銀も低値であることから、典型的な亜鉛/マグネシウム不足&カドミウム異常蓄積例と推測された。

次の57歳女性では、カドミウムの異常高値 (638 ppb: 基準幾何平均値の91倍) のみならず、ベリリウム・コバルト・ゲルマニウム・鉛・ニッケルなども、それぞれの元素の基準幾何平均値の20倍を超える異常

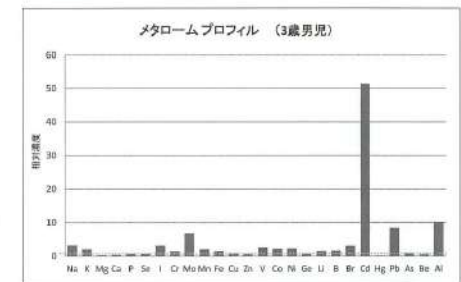


図5. カドミウム異常蓄積例のメタロームプロフィール (3歳男児)
点線 (相対濃度 = 1: 基準幾何平均値レベル)
Figure 5. Metallome profile of a 3-year-old boy suffering from high cadmium burden. Dotted line shows the reference geometric mean level in healthy subjects.

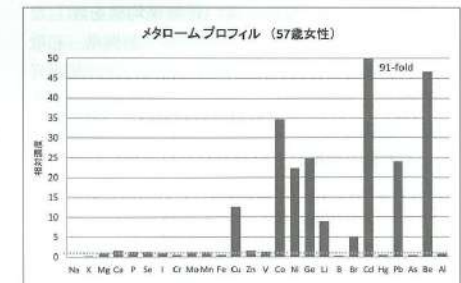


図6. カドミウム異常蓄積・複合汚染例のメタロームプロフィール (57歳女性)
点線 (相対濃度 = 1: 基準幾何平均値レベル)
Figure 6. Metallome profile of a 57-year-old woman suffering from high cadmium burden with multiple pollutions. Dotted line shows the reference geometric mean level in healthy subjects.

高値を示し、多元素複合汚染が推測された(図6)。本ケースでは、ナトリウム値が基準幾何平均値の1/8と極めて低く、カリウム値も1/4の低値であり、毛髪に特徴的な異常所見も検出された。

IV. 考 察

1. 有害金属蓄積の現状

水俣病と有機水銀蓄積との因果関係が明らかにされてから、水銀の体内蓄積をモニターする生体試料として、血液(血清・血漿)サンプルよりも、頭髪サンプルが科学的に適すると国際的にも評価され、汎用されている^{1,9,10,30)}。ヒト頭髪中水銀濃度は血漿中濃度のおよそ250倍、尿中濃度のおよそ2,000倍と言われ^{20,21)}、体内蓄積の指標として、採取し易く保存・安定性の良い頭髪が利用されている。また、頭髪サンプルは、各種の毒物・有害物や麻薬・違法薬物などの科学的検査・検出にも利用されるなど、法医学・疫学研究でも有用な生体試料とされている。

水銀の体内蓄積レベルが加齢に伴い高くなることは、水俣病研究センターの調査研究²⁰⁾及び当研究所の調査研究^{13,23)}において明らかにされており、本調査研究でも同様の結果が得られた(図1)。

今回の北陸三県住民と静岡県住民との比較調査研究において、地域差が見られた元素は、水銀とカドミウム、鉛であった(表3)。

水銀に関しては、魚介類を多く摂取している日本人は、欧米人に比べて体内水銀蓄積レベルが高いことが知られている。今回の調査でも、マグロ類をよく食べる静岡県住民において、石川・富山・福井3県住民よりも、有意に高い幾何平均値を示した(表3)。東京を始めとする関東圏や、静岡県・和歌山県・高知県など太平洋沿岸域では、マグロ類が好んで食されるのに対し、北陸三県では食卓に上る魚種が豊富であり、四季それぞれの旬の魚を食する「食習慣・食風土」の違いによると考えられている^{20,21)}。

カドミウム蓄積に関しては、イタイイタイ病が発症した富山県において特に、今なお高い値が検出され(表3)、静岡県と比べて、水銀とは対称的に、有意に高いレベルにあることが判った。カドミウム高値例は、高齢女性だけでなく幼児でも多く検出され、ここ数十年に渡って増え続けている発達障害(自閉症・ADHDなど)やアレルギー性疾患との関連が懸念されている^{14,15,22-26)}。

鉛蓄積においても、カドミウムに似た地域差が見

られた。すなわち、静岡県に比べて北陸三県において、いずれも高い幾何平均値を示した。また、鉛とカドミウムの蓄積レベルの間に高い相関性($r=0.550$, $p<0.00001$)が認められた(図4)。なお、カドミウム・鉛濃度間の高い相関性については、静岡県住民データでも認められ、地域に拘わらない共通の所見であった。

アルミニウム蓄積に関しては、北陸三県と静岡県との間に地域差は見られなかったが、小児では幼齢になるほど高い($r=-0.372$, $p<0.01$)ことが示唆された(図3)。また、アルミニウムはカドミウムとの相関性が高く($r=0.415$, $p<0.00001$) (表2)、鉛との相関性も見られる($r=0.239$, $p<0.01$)ことから、注意を要する有害金属元素である。

アルミニウムは軽くて熱伝導性が高く、一般家庭生活で広く使用されている便利な金属素材であり、食品添加物(着色料、色止め剤、ベーキングパウダーなど)としても広く利用されている。中でも、乳幼児期に広く接種されている三種・四種混合ワクチン、B型肝炎ワクチン製剤などには、ワクチン抗体価を高めるアジュバント剤としてアルミニウム塩が使用されており、体重当りの許容量を超えるアルミニウム量が乳幼児に投与されていることが最近になって判明した²⁷⁾。本調査研究においても、小児におけるアルミニウム蓄積量が異常に高く、年齢と有意な負の相関を示す($r=-0.372$, $p<0.01$) (図3)ことから、乳幼児期のワクチン接種が、ミルクアレルギー児に処方される「大豆乳ミルク」と共に、幼児でのアルミニウム蓄積の原因の一つであると推測されている²⁷⁻²⁹⁾。

ワクチン製剤に含まれるアルミニウムの問題は、自閉症幼児の多くで検出されていたアルミニウム異常高値^{14,15)}の原因として、また、脳変性疾患・脳発達障害等のエビデンスティック環境因子の一つとして注目されつつあることから、その対策は喫緊の課題となっている^{15,22,27-29)}。

幼少児での複合汚染の可能性が推測されたカドミウム・鉛・アルミニウム蓄積の原因として考慮すべき汚染源として、煙草の受動喫煙の影響も挙げておくことが必要であろう。煙草には、これら3有害金属が共に含まれており、家庭内での受動喫煙の影響に加えて、女性喫煙率の増加に伴う母体での蓄積と、胎児・乳幼児への移行が懸念されている^{13-15,22,30)}。

カドミウムは発がん性物質でもあり、煙草のニコチン・タール成分への注意のみならず、これら有害

金属による複合的・多面的な影響にも注意を払うことが必要であろう。

2. 有害金属蓄積への対応・対策

今回調査した有害金属種の中では、水銀・カドミウムに比べて軽視されていたアルミニウムの有害性について、もう少し触れておきたい。アルミニウムの脳障害性については、欧米の腎透析患者で頻発した透析脳症の原因物質として1970年代には認識されていた^{31,32)}。その後、一時期注目されたアルツハイマー病との関係に疑問が持たれるようになってから、アルミニウム有害説への関心は薄れる状況になっていた。しかし、近年の脳科学研究の進展によって、自閉症・ADHDなど脳発達障害のみならず、多発性硬化症やALS、アルツハイマー病等の脳変性疾患との関わりにも注目が集まっており^{14,15,22,27,28,33-35)}、今後の研究進展に眼を向けておくことが必要であろう。

それでは、体内に蓄積している有害金属を解毒・排出するには、どうすれば良いのか?

大量の鉛を誤って服用した急性鉛中毒症例の場合には、EDTAのようなキレート剤の点滴・服用が第一選択となるが、大多数の、生活環境に由来する鉛蓄積例の場合には、有害金属の解毒・排泄を促す微量栄養素(亜鉛・マグネシウムなど)の摂取が推奨されている^{15,22,36)}。自閉症児を対象とした先行研究において、鉛・カドミウム・アルミニウムのいずれもが、亜鉛と有意な負の相関を示すことが示され^{14,15,22)}、これら有害金属の体内異常蓄積が亜鉛不足と関係することが示唆されている。実際、亜鉛不足状態に晒された動物では、消化管の亜鉛輸送タンパク質(ZIP4)が誘導形成されて、カドミウム等の二価重金属イオンも多く取り込まれること^{37,38)}、また、米国での疫学研究において、亜鉛摂取がカドミウムの排泄量を増やし、体内蓄積量を減ずることが報告されている³⁹⁾。これらの所見をも踏まえて、幼少児期と高齢者に起こりやすい亜鉛不足^{14,40,41)}が、有害金属異常蓄積の原因の一つにもなっていると推測されている^{15,22,29,42)}。

有害金属蓄積への対応・対策として、

- 1) 幼少児で不足し易い必須ミネラル「亜鉛・マグネシウムなど」の検査を、脳の発達期: 幼児期に行うことが不可欠であり、同時に、有害金属異常蓄積の有無をチェックすることも必要である。
- 2) 検査結果に基づき、不足判定された必須ミネラルを積極的に補充する(食の改善)。

- 3) 体内異常蓄積が判明した有害金属については、その体外排泄を促すミネラル(亜鉛・マグネシウム・カルシウムなど^{36,38,39)})を積極的に補充する。などが示唆されている^{22,36,39,42)}。

V. 結 論

環日本海域の中核を占める北陸三県住民における有害金属蓄積量の現状を調査した。

- 1) 北陸三県では、カドミウムと鉛が静岡県に比べて有意に高い値を示し、他方、水銀は静岡県において有意に高い値を示した。ヒ素とアルミニウムの蓄積においては、顕著な地域差は認められなかった。
- 2) 水銀は年齢が高くなると蓄積量が増え、加齢と正相関することが示唆された。
- 3) カドミウムの体内蓄積量は、鉛・アルミニウム蓄積量との間に有意な正の相関($r=0.550$ と $r=0.415$)があり、これら3元素の複合汚染の可能性が推測された。

謝 辞

本研究は平成29年度金沢大学環日本海域環境研究センター一般共同研究(採択番号:17015)の支援により実施された。

文 献

- 1) Harada M: Minamata disease: methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. Critic Rev Toxicol 1995; 25: 1-24.
- 2) Hara N, Saito H, Takahashi K et al: Lower urinary tract symptoms in patients with Niigata Minamata disease: a case-control study 50 years after methyl mercury pollution. Inter J Urol 2013; 20: 610-5.
- 3) Shimohata T, Hirota K, Takahashi H et al: Clinical aspects of the Niigata Minamata disease. Brain Nerve 2015; 67: 31-8.
- 4) Nogawa K, Kido T, Nishijo M et al: Benchmark dose of cadmium concentration in rice for renal effects in a cadmium-polluted area in Japan. J Appl Toxicol 2015; 35: 24-8.
- 5) Nishijo M, Nakagawa H, Suwazono Y et al: Causes of death in patients with Itai-itai disease suffering from severe chronic cadmium poisoning: a nested case-control analysis of a

- follow-up study in Japan. *BioMed J Open* 2017; 7: e015694.
- 6) Phuc HD, Kido T, Oanh NTP et al: Effects of aging on cadmium concentrations and renal dysfunction in inhabitants in cadmium-polluted regions in Japan. *J Appl Toxicol* 2017; 37: 1046–52.
 - 7) Nogawa K, Suwazono Y, Nishijo M et al: Relationship between mortality and rice cadmium concentration in inhabitants of the polluted Jinzu River basin, Toyama, Japan: A 26 year follow-up. *J Appl Toxicol* 2018; 38: 855–61.
 - 8) <https://toyokeizai.net/articles/-/221831> (2019. 5. 14 閲覧).
 - 9) Ohba T, Kurokawa N, Nakai K et al: Permanent waving does not change mercury concentration in the proximal segment of hair close to scalp. *Tohoku J Exp Med* 2008; 214: 69–78.
 - 10) Yorifuji T, Tsuda T, Takao S et al: Total mercury content in hair and neurologic signs: historic data from Minamata. *Epidemiology* 2009; 20: 188–93.
 - 11) Yasuda H, Yonashiro T, Yoshida K et al: Relationship between body mass index and minerals in male Japanese adults. *Biomed Res Trace Elem* 2006; 17: 316–21.
 - 12) Yasuda H, Yoshida K, Tokuda R et al: Metallomics study using hair mineral analysis and multiple logistic regression analysis: Relationship between cancer and minerals. *Environ Health Prevent Med* 2009; 14: 261–6.
 - 13) Yasuda H, Yoshida K, Yasuda Y et al: Two age-related accumulation profiles of toxic metals. *Cur Aging Sci* 2012; 5: 105–11.
 - 14) Yasuda H, Yasuda Y, Tsutsui T: Estimation of autistic children by metallomics analysis. *Sci Rep* 2013; 3: 1199.
 - 15) Yasuda H, Tsutsui T: Assessment infantile mineral imbalances in autism spectrum disorders (ASDs). *Intern J Environ Res Pub Health* 2013; 10: 6027–43.
 - 16) Goullé JP, Mahieu L, Castermant J et al: Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma, urine and hair. Reference values. *Forensic Sci Int* 2005; 153: 39–44.
 - 17) Goullé JP, Sausseureau E, Mahieu L et al: Current role of ICP-MS in clinical toxicology and forensic toxicology: a metallic profile. *Bioanalysis* 2014; 6: 2245–59.
 - 18) Haraguchi H: Metallomics: the history over the last decade and a future outlook. *Metallomics*. 2017; 9: 1001–1013.
 - 19) Tsukasaki K, Kanzaki H, Kyota K et al: Preparedness for protecting the health of community-dwelling vulnerable elderly people in eastern and western Japan in the event of natural disasters. *J Community Health Nurs* 2016; 33: 107–16.
 - 20) Yasutake A, Matsumoto M, Yamaguchi M et al: Current hair mercury levels in Japanese: survey in five districts. *Tohoku J Exp Med* 2003; 199: 161–9.
 - 21) 安田 寛: 誌上ディベート「マグロは食べない」. *日本抗加齢医学会誌* 2009; 6: 863–7.
 - 22) Yasuda H: Early Assessment and Intervention of Mineral Imbalances for Autistic Children. In Valdez A (Ed), *Autism Spectrum Disorders*, Nova Scientific Pub, New York, 2015; 27–49.
 - 23) Arora M, Reichenberg A, Willfors C et al: Fetal and postnatal metal dysregulation in autism. *Nature Commun* 2017; 8: 15493.
 - 24) Curtin P, Austin C, Curtin A et al: Dynamical features in fetal and postnatal zinc-copper metabolic cycles predict the emergence of autism spectrum disorder. *Sci Adv* 2018; 4: eaat1293.
 - 25) Park S, Lee EH, Kho Y: The association of asthma, total IgE, and blood lead and cadmium levels. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1701–3.
 - 26) Yeter D, Portman MA, Aschner M et al: Ethnic Kawasaki disease risk associated with blood mercury and cadmium in U.S. children. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13: E101.
 - 27) Lyons-Weiler J, Ricketson R: Reconsideration of the immunotherapeutic pediatric safe dose levels of aluminum. *J Trace Elem Med Biol* 2018; 48: 67–73.

- 28) Morris G, Puri BK, Frye RE: The putative role of environmental aluminium in the development of chronic neuropathology in adults and children. How strong is the evidence and what could be the mechanisms involved? *Metab Brain Disorders* 2017; 32: 1335–55.
- 29) 安田 寛: Review 亜鉛不足の現状: 早期発見・早期介入の必要性. *Biomed Res Trace Elements* 2016; 27: 125–40.
- 30) Serdar MA, Akin BS, Razi C et al: The correlation between smoking status of family members and concentrations of toxic trace elements in the hair of children. *Biol Trace Element Res* 2012; 148: 11–7.
- 31) Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD: The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *New Engl J Med* 1976; 294: 184–8.
- 32) Wills MR, Savory J: Aluminum poisoning: dialysis encephalopathy, osteomalacia, and anaemia. *Lancet* 1983; 8340: 29–34.
- 33) Mirza A, King A, Troakes C et al: Aluminium in brain tissue in familial Alzheimer's disease. *J Trace Elem Med Biol* 2017; 40: 30–6.
- 34) Mold M, Umar D, King A et al: Aluminium in brain tissue in autism. *J Trace Elem Med Biol* 2018; 46: 76–82.
- 35) Sheykhsari S, Kozielski K, Bill J et al: Redox metals homeostasis in multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis: a review. *Cell Death Disease* 2018; 9: 348.
- 36) Walsh WJ: *Nutrient Power*. Skyhorse Publishing Inc, New York, 2014; 1–209.
- 37) Hashimoto A, Nakagawa M, Tsujimura N et al: Properties of Zip4 accumulation during zinc deficiency and its usefulness to evaluate zinc status: a study of the effects of zinc deficiency during lactation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016; 310: R459–68.
- 38) Goyer RA: Toxic and essential metal interactions. *Annu Rev Nutr* 1997; 17: 37–50.
- 39) Vance TM, Chun OK: Zinc intake is associated with lower cadmium burden in U.S. adults. *J Nutr* 2015; 145: 2741–8.
- 40) Yasuda H, Yoshida K, Yasuda Y et al: Infantile zinc deficiency: Association with autism spectrum disorders. *Sci Rep* 2011; 1: 129.
- 41) Yasuda H, Tsutsui T: Infants and elderlies are susceptible to zinc deficiency. *Sci Rep* 2016; 6: 21850.
- 42) Richter P, Faroon O, Pappas RS: Cadmium and cadmium/zinc ratios and tobacco-related morbidities. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: 1154.

著者への通信先: 安田 寛, 〒103-0006 東京都中央区日本橋富沢町 8-4
ら・べるびい予防医学研究所

(金沢大学環日本海環境研究センター 連携研究員)

Reprint request to: Hiroshi Yasuda, Ph. D. La Belle Vie Research Laboratory,
8-4 Nihonbashi-Tomizawacho, Chuo-ku, Tokyo, 103-0006, Japan
yasuda@lbv.co.jp