

## 総 説

### 環境要因の健康リスク評価と疾病予防への貢献

有澤 孝吉, 日吉 峰麗, 武田 英雄

徳島大学大学院ヘルスパイオサイエンス研究部社会環境医学講座予防医学分野

(平成17年3月2日受付)

(平成17年3月8日受理)

#### はじめに

著者らは、これまで環境要因とヒトの健康との関連、とくにカドミウム(Cd)およびダイオキシンなどの環境汚染物質の健康リスク評価ならびにヒトT細胞白血病I型ウイルス(human T-cell lymphotropic virus type-I, HTLV-I)感染の疫学を中心に研究を行ってきた。これらの調査研究においては、とくに地域住民全体の健康を考慮すること、および健康障害リスクに対して偏りのない正しい疫学的評価を行うことを心がけてきた。本総説では、最近5年間の研究結果を中心に概説する。

#### 1. 環境Cdの健康リスク評価

図1は、環境Cdの曝露量と生体影響との関係についてまとめたものである。Cd曝露に伴う生体反応あるいは健康影響として、解毒蛋白であるメタロチオネインの合成(肝、腎)、低分子量蛋白尿( $\beta$ 2-microglobulin[ $\beta$ 2-MG] retinol-binding proteinなどの尿中排泄増加)、多発性近位尿細管機能異常(Fanconi症候群)、糸球体機能の低下、貧血およびイタイタイ病が知られている<sup>1)</sup>。

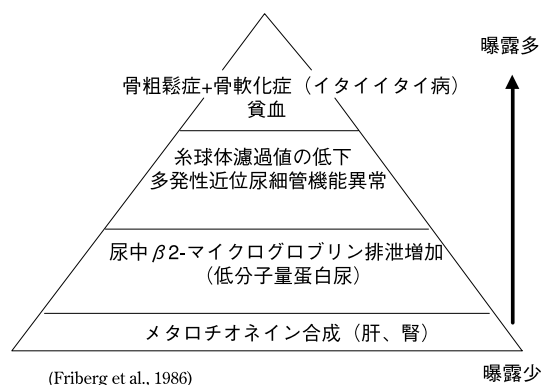


図1. 環境カドミウム曝露量と生体影響との関係

Cdによる腎障害は、1950年にスウェーデン・カロリンスカ研究所のFribergにより、産業中毒として最初に報告されたが<sup>2)</sup>、日本では、富山県神通川流域でイタイタイ病が発生したために、骨への影響が重要視され、Cd汚染地域住民に多発する低分子量蛋白尿の健康上の意義については明らかにされてこなかった。そこで、著者らは、Cdによる低分子量蛋白尿の意義を明らかにするため、長崎県対馬において15年間のコホート調査(対象者275人、前半は後ろ向き、後半は前向き)を行った<sup>3)</sup>。その結果、男女ともCdによる低分子量蛋白尿のある群では、低分子量蛋白尿のない群に比較して明らかに生存割合が低下していることを見出した(図2)。また、年齢、血圧、Body Mass Index その他の要因を調整した際、尿中 $\beta$ 2-MG上昇( $>1,000\mu\text{g/g creatinine}$ )に伴う死亡の率比は約2であること、さらに、糸球体機能の低下がより強く死亡率の上昇と関連しており、血清 $\beta$ 2-MG高値群および血清クレアチニン高値群の正常群に対する率比は約3であることを明らかにした(表1)。図3は、基準集団として対馬および長崎県の全人口を用い、低分子量蛋白尿の有無別に標準化死亡比(SMR)を示したものである。いずれの場合でも、尿中 $\beta$ 2-MG  $1,000\mu\text{g/g}$

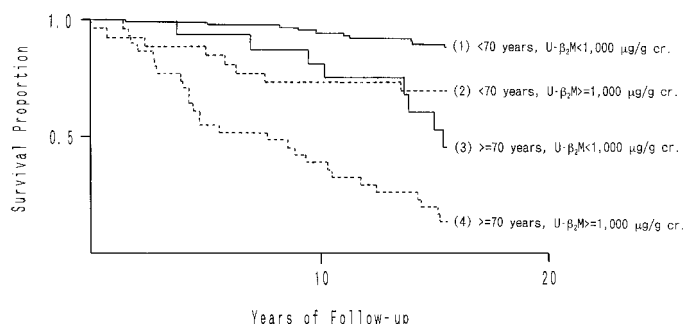


図2. 年齢および尿中 $\beta$ 2-microglobulin排泄量と生存割合との関連(長崎県対馬A町, 女性)(群1)と群2)のP値は0.01, 群3)と群4)のP値は0.004, log-rank検定)

creatinine 以上群の標準化死亡比は、138 - 162であり100より有意に高いという結果であった。一方、尿中  $\beta$ 2-MG 1,000 $\mu$ g/g creatinine 未満群の SMR は66 - 76であり、100より有意に低かった。

図4は、重松ら(当時、国立公衆衛生院)の調査結果<sup>4)</sup>であるが、それまで、Cd 汚染地域の死亡率は、汚染の程度が軽度から高度と高くなるほど低くなり、これは循環器疾患死亡が少ないためであるとの説明がなされ、これが広く内外で引用されてきた。しかし、著者らの調査はこれと全く異なるものであり、Cd による尿細管障害を持つ人においては、明らかに生命予後が悪化していることを示すものであった。その後、千葉大学の能川らのグループにより、富山県神通川流域住民において、蛋白

尿(Kingsbury-Clark 法)陽性群における死亡率の有意な上昇および蛋白尿陰性群における死亡率の有意な低下が報告され<sup>5)</sup>、著者らの結果が普遍性を持つものであることが示されたと考えている。

## 2. ダイオキシン類の健康リスク評価

ダイオキシン類摂取量の安全基準値としては、現在、世界保健機関(WHO)により、一日耐容摂取量、つまり、ヒトが一生涯摂取し続けても健康影響が生じないと考えられる量は1 4pg 毒性等量/kg 体重と定められている。これは、動物実験において生体影響が認められる最も低い体内負荷量(Lowest Observed Adverse Effect Level,

表1. 環境カドミウム曝露、腎障害と総死亡率との関連

Variables	No. of events	RR <sup>a</sup>	95% CI	P value
<b>Men</b>				
S $\beta$ 2M( > = 2.3 vs . < 2.3mg/l)	39	2.68	1.02 - 7.03	0.05
S Cr( > = 1.4 vs . < 1.4mg/dl)	39	2.11	0.66 - 6.68	0.21
C $\beta$ 2M( > = 1.0 vs . < 1.0% C Cr)	38	2.22	0.80 - 6.15	0.12
C Ua( > = 20 vs . < 20% C Cr)	39	1.74	0.80 - 3.80	0.17
U $\beta$ 2M( > = 1,000 vs . < 1,000 $\mu$ g/g cr.)	41	2.05	0.94 - 4.47	0.07
U Cd( > = 10.0 vs . < 10.0 $\mu$ g/g cr.)	41	1.83	0.83 - 4.03	0.13
<b>Women</b>				
S $\beta$ 2M( > = 2.3 vs . < 2.3mg/l)	49	1.97	0.99 - 3.90	0.05
S Cr( > = 1.2 vs . < 1.2mg/dl)	49	3.04	1.50 - 6.15	0.002
C $\beta$ 2M( > = 1.0 vs . < 1.0% C Cr)	47	2.44	1.30 - 4.60	0.006
C Ua( > = 20 vs . < 20% C Cr)	47	1.21	0.65 - 2.26	0.55
U $\beta$ 2M( > = 1,000 vs . < 1,000 $\mu$ g/g cr.)	47	2.05	1.05 - 4.01	0.04
U Cd( > = 10.0 vs . < 10.0 $\mu$ g/g cr.)	47	0.82	0.43 - 1.59	0.56

<sup>a</sup>Adjusted for age at baseline, body mass index, blood pressure and serum total cholesterol levels. RR, rate ratio, CI, confidence interval, S- $\beta$ 2M, serum  $\beta$ 2-microglobulin, S-Cr, serum creatinine, C- $\beta$ 2M,  $\beta$ 2-microglobulin clearance, C-Cr, creatinine clearance, C-Ua, uric acid clearance, U- $\beta$ 2M, urinary  $\beta$ 2-microglobulin, U-Cd, urinary cadmium, cr., creatinine.

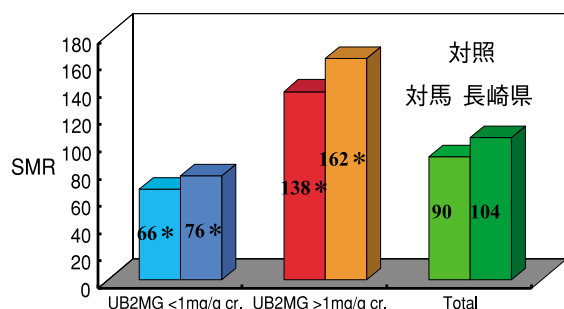


図3. 尿中  $\beta$ 2-microglobulin 排泄量別の標準化死亡比 (長崎県対馬 A 町) \*P < 0.05.

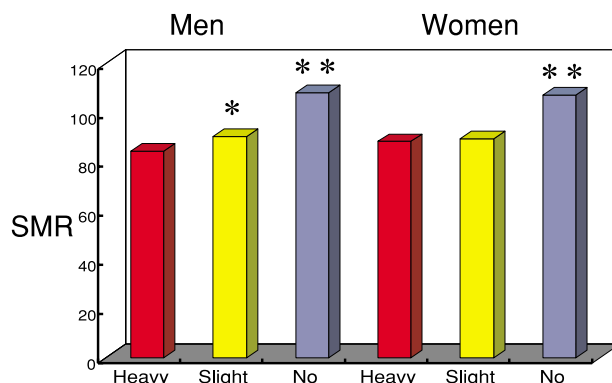


図4. 富山県神通川流域カドミウム汚染地域における汚染の程度と標準化死亡比(重松ら, 1982) \*P < 0.05, \*\*P < 0.01.

LOAEL)をもとに、生物学的半減期、吸収率および不確実係数10を用いて求められている<sup>6)</sup>。

現在、著者らは、環境省関連の研究班に参加させていただき、3年間で血液分析が750人、食事分析が225人という世界で最も大きい集団について、厳格な精度管理の下、日本人におけるダイオキシン類の曝露レベルおよびその関連要因を調査している<sup>7)</sup>。図5は、その結果の一部であり、3日間のかけ膳方式によって推定したダイオキシン類摂取量のヒストグラムを示している。一日摂取量が4 pg 毒性等量/kg 体重を超える人は4%と少なかった。図6は、血中ダイオキシン類濃度のヒストグラムを示しているが、80pg 毒性等量/g lipid (イタリア・セベソにおいて子孫の男女比の偏りが報告されている値)<sup>8)</sup>を超える人の割合も1%と低かった。

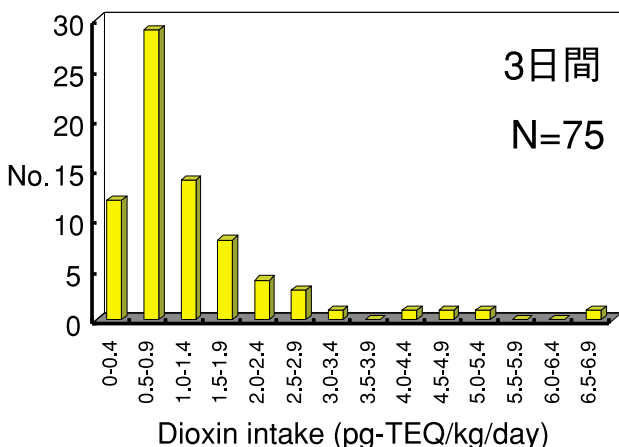


図5. 食事中ダイオキシン類摂取量の分布 (pg 毒性等量/kg 体重/日, 環境省, 2002年)

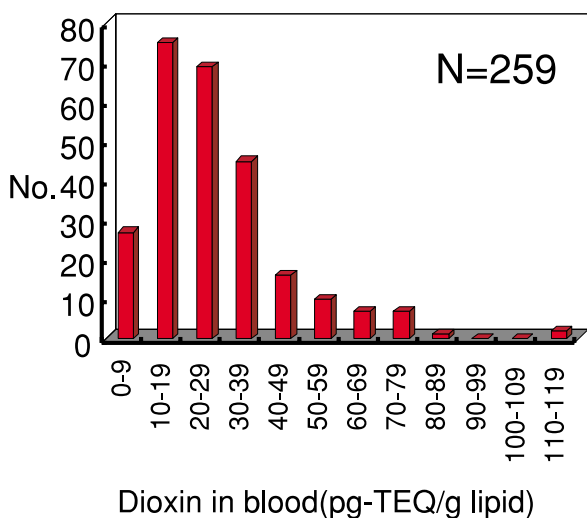


図6. 血液中ダイオキシン類濃度の分布 (pg 毒性等量/g 脂肪, 環境省, 2002年)

血中ダイオキシン類濃度の関連要因としては、日本人では魚摂取の生物学的指標である血中 $\omega$ -3多価不飽和脂肪酸濃度が重要であり、総毒性等量、polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins (PCDDs) polychlorinated dibenzo-furans (PCDFs) coplanar polychlorinated biphenyls (co-PCBs) ともに血中エイコサペンタエンサン (EPA) およびドコサヘキサエン酸 (DHA) 濃度との間に正の相関が見られた<sup>9)</sup>。質問紙調査の結果では、刺身の摂取頻度が総毒性等量と関連していた。

図7は、動物実験およびヒトの疫学調査において、生殖系系、免疫系および神経行動発達への影響が認められる体内負荷量およびそれと対応するヒトの摂取量を示している<sup>6,8)</sup>。現在のヒトのダイオキシン類曝露レベルは、少数例を除けば耐容摂取量を下回っていると考えられる。しかし、オランダ、米国およびドイツの一般集団において、ダイオキシン類/non-dioxin-like PCBs, 特にnon-dioxin-like PCBs の子宮内曝露と小児の神経行動発達抑制との関連が認められていることを考慮すると、再生産年齢の女性ではダイオキシン類/PCBs の曝露をさらに低下させることが望ましいと考えられる<sup>10)</sup>。

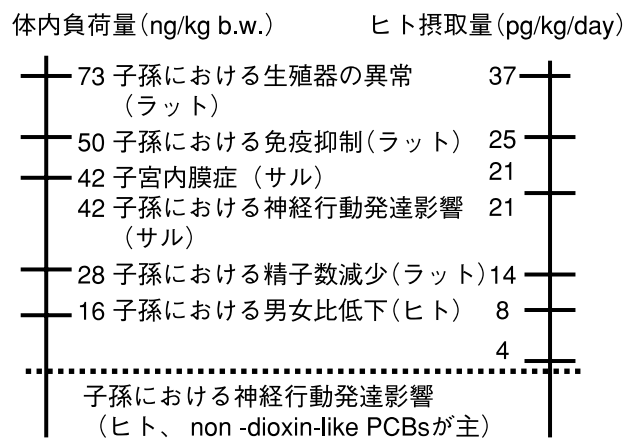


図7. ダイオキシン類の体内負荷量およびそれと対応するヒトの摂取量と生体影響との関係

### 3. HTLV-I の健康影響に関する疫学研究

HTLV-I は、ヒトで発見された最初のレトロウイルスであり、成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL), HTLV-I 関連脊髄症、ぶどう膜炎などを引き起こす。日本の九州、四国西南部、カリブ海周辺、中央アフリカに流行がある。著者らが長年調査を行ってきた長崎県の離島では、HTLV-I 抗体陽性割合が40歳以上で20 - 25%と非常に高く、公衆

衛生上の課題となってきた。

まず、地域(人口26,870人)で発生したリンパ系悪性腫瘍の患者さんのカルテを閲覧させていただき、鑑別診断を行い、地域の人口および性・年齢階級別 HTLV-I 抗体陽性割合をもとに、HTLV-I キャリアにおける ATL の罹患率を推定した<sup>11)</sup>。生涯発症リスク(30 - 79歳の累積罹患率、罹患割合)は男性6.6%、女性2.1%、男女の率比は2.5(95%信頼区間1.3 - 4.7)と推定された。この調査で、長崎県がん登録の精度が高いことが確認されたので、次に県全体の罹患率を推定した。図8は、男性における地域別の年齢調整罹患率(基準集団は世界人口)を示しているが、五島、対馬、平戸など離島部で罹患率が高く、一方、江戸時代に大きな戦乱(島原天草一揆)があり、人が入れ替わってしまったと考えられる島原半島で罹患率が低く、10倍以上の差が認められた。また、県全体では年間90人の発症があり、ATL は non-Hodgkin-lymphoma 罹患の約40%を占めていると推定された<sup>11,12)</sup>。

なお、長崎県では、1987年より、母乳遮断によるHTLV-I 母児間感染防止事業が行われている。妊婦の抗体陽性割合は、出生年とともに低下してきていることが知られており、介入を全く行わない場合は一世代で抗体陽性割合が約1/2に、全員が母乳遮断を行った場合は約1/20に

なると推定される。今後、ATL 罹患率の自然減、および介入による減少傾向を evidence として示していくことが課題と考えている。

次に、ATL の発症予防ができないかと考え、ATL 発症の血清学的危険因子についてのコーホート内患者対照研究を行った<sup>13)</sup>。対象者は、24,000人、追跡期間は12年間であった。追跡期間中に発生した29人の ATL を患者群とし、対照群は、性、出生年、血清採取年および HTLV-I 抗体陽性をマッチさせた158人とした。保存血漿中 HTLV-I 抗体価は、発症の平均6.5年前においても患者群の方が高く、1,024倍をカットオフ値とすると、HTLV-I 抗体価高値に伴う ATL のオッズ比は2.9(95%信頼区間0.98 - 9.5)と推定された。図9は保存血漿中可溶性 Interleukin-2 (IL-2)レセプター濃度の分布を示しているが、これも患者群の方が高く、500U/ml 以上群の500U/ml 未満群に対するオッズ比は20.5(95%信頼区間4.5 - 194)であった。HTLV-I 抗体価および可溶性 IL-2レセプター濃度は、末梢血中 HTLV-I proviral DNA 量(または HTLV-I 感染細胞数)と高い相関があることが判明している。したがって、これらの結果は、HTLV-I proviral DNA 量の高値が ATL の発症リスクと強く関連していることを示唆する。最近、宮崎大学の岡山らにより、保存血球を用いて、HTLV-I

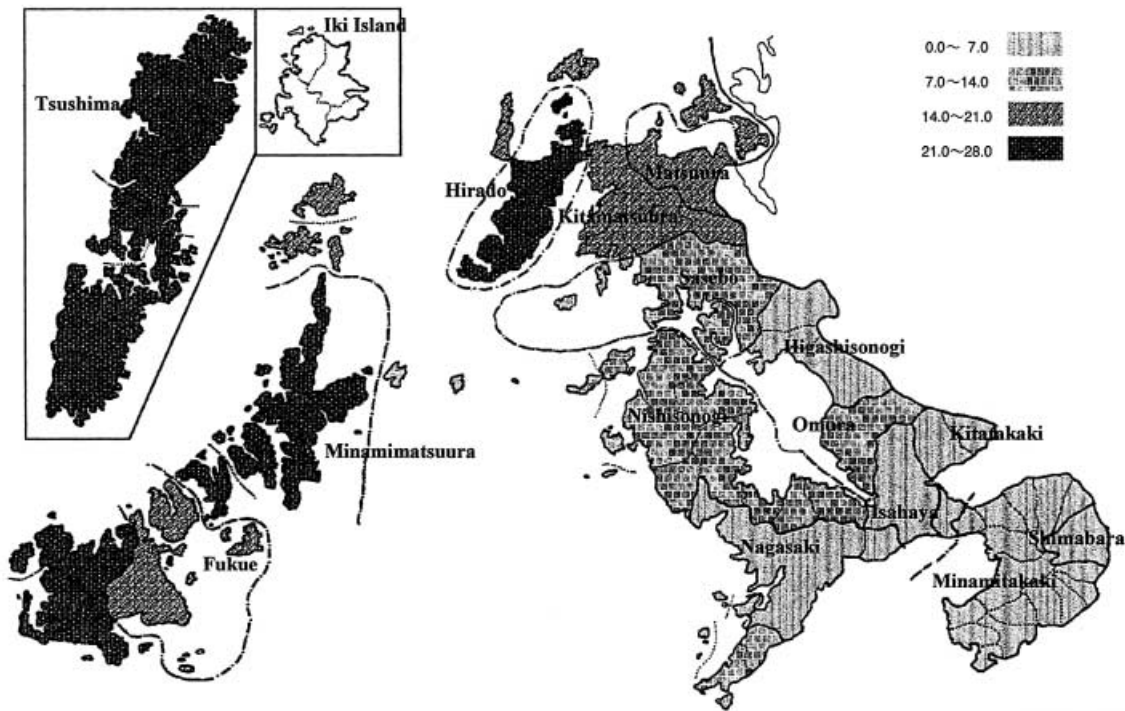


図8．長崎県における成人 T 細胞白血病/リンパ腫の地域別年齢調整罹患率(人/10万人・年、男性)

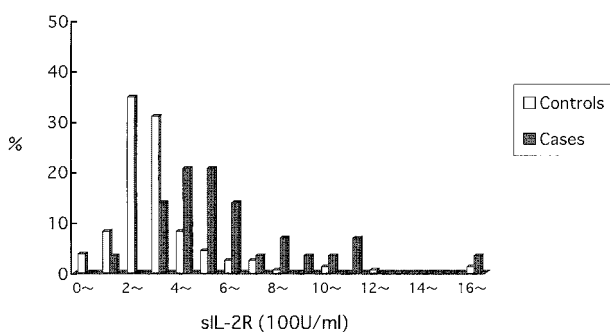


図9．症例群(29人)および対照群(158人)における保存血漿中 Soluble interleukin-2 receptor 濃度の相対頻度分布

proviral DNA 量の高値が ATL の発症と関連していることが示された<sup>14)</sup>。現在、日本全国の HTLV-I キャリア数は約100万人と推定されており、将来、4万人の発症が見込まれる。以上の結果は、HTLV-I proviral DNA 量を低下させれば、ATL 発症を予防できる可能性があることを示している。しかし、現時点では、HTLV-I proviral DNA 量を低下させる特効薬がないために、ATL 発症予防の介入は行われていない。

これまで、HTLV-I の Tax または pX 遺伝子を導入したトランスジェニックマウス・ラットの実験<sup>15)</sup> やヒトの患者対照研究<sup>16)</sup> において、HTLV-I 感染が他臓器がんのリスクを上昇させるとする報告がいくつかなされてきた。この仮説が正しいかどうかを検証するために、著者らは国立がんセンターと共同で7年間(対象者4,297人)のコーホート調査を行った<sup>17)</sup>。その結果、全がんの率比は ATL を除いた場合も、除かない場合も約1であり、後ろ向き患者対照研究と異なり、HTLV-I キャリアにおいてがんの全般的なリスク増加はないと結論された(図10)。

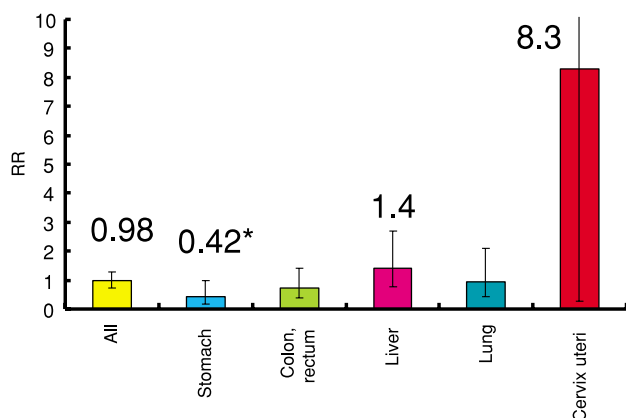


図10．HTLV-I 抗体陽性群における悪性腫瘍の罹患率比 (基準：HTLV-I 抗体陰性群) \*P<0.05.

また、HTLV-I キャリアでは胃がんの罹患率が0.42倍(95%信頼区間0.17-0.99)と低く、肝臓がん、子宮頸部がんの罹患率が高い傾向があった。総合すると、HTLV-I 感染と他臓器のがんと関連は、全般的にリスクが上昇するのではなく、おそらく軽度の免疫抑制によって、感染症関連のがんのリスクが低下する場合(HTLV-I 感染に伴う胃壁の炎症反応減弱による *Helicobacter pylori* の持続感染阻害)と増加する場合(HTLV-I と Hepatitis C virus および Human papilloma virus 16, 18 との正の interaction)があると解釈された。

その他、ウイルス学・内科学教室との共同研究を行い、HTLV-I 感染が流行地域においてシェーグレン症候群および慢性関節リウマチの一部で発症要因となっていることを示唆する結果を得、報告した(オッズ比はそれぞれ3.1と2.8、人口寄与割合は、それぞれ18%と13%)<sup>8, 19)</sup>。

#### 4. 徳島県における地域別標準化死亡比の分析<sup>20)</sup>

現在、SMR の分析を通して、徳島県の疾病予防においてどのような貢献ができるかを検討している。悪性腫瘍では、食道がん(SMR は男67, 女62)、胃がん(SMR は男85, 女88)の死亡率が日本全国より有意に低い一方、肝臓がん(SMR は男113, 女114)死亡率の有意な上昇があり、Hepatitis C virus の流行が考えられた。疾患別標準化死亡比では、従来から指摘されているように、糖尿病の死亡率が有意に高く(SMR は男134, 女129)、一方、自殺の死亡率が低い(SMR は男82, 女75)という結果であった。

おわりに

著者らは、Cd およびダイオキシンなどの環境汚染物質の健康リスク評価ならびに HTLV-I 感染の疫学研究を行い、(1)環境 Cd による低分子量蛋白尿および糸球体機能の低下が生命予後悪化と密接に関連していることを明らかにした(2)無症候性 HTLV-I キャリアにおける ATL の血清学的危険因子(可溶性 IL-2 受容体 > = 500U/l, HTLV-I 抗体価 > = 1,024)を明らかにした(3)HTLV-I と他臓器がん罹患に関する前向きコーホート調査を初めて実施し、HTLV-I と胃がんリスク低下との関連を明らかにした(4)共同研究により、HTLV-I の新しい病原性(シェーグレン症候群)を明らかにした。

今後も、地域特性を大切にしつつ、普遍性の高い情報

を発信し、疾病予防に貢献していきたいと考えている。

## 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上五島病院・白濱敏院長、放射線影響研究所疫学部・早田みどり副部長、ハーバード大学公衆衛生大学院・Nancy Mueller 教授、長崎大学・齋藤寛学長、国立水俣病総合研究センター・中野篤浩部長、富山医科薬科大学・加須屋実名誉教授、東京大学・鈴木継美名誉教授、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., Elinder, C.G., Kjellstrom, T., Nordberg, G.F.: Cadmium and health: a toxicological and epidemiological appraisal. Vol. II. Effects and response, CRC Press, Boca Raton, FL, 1986
- 2) Friberg, L.: Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic cadmium poisoning. Acta Medica Scand., 240(Suppl.): 7-124, 1950
- 3) Arisawa, K., Nakano, A., Saito, H., Liu, X-J., *et al.*: Mortality and cancer incidence among a population previously exposed to environmental cadmium. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 74: 255-262, 2001
- 4) Shigematsu, I.: An epidemiologic study on the cause of death among inhabitants in cadmium polluted areas. Kankyo Hoken Report 48: 118-138, 1982
- 5) Matsuda, T., Kobayashi, E., Okubo, Y., Suwazono, Y., *et al.*: Association between renal dysfunction and mortality among inhabitants in the region around the Jinzu River basin polluted by cadmium. Environ. Res. A, 88: 156-163, 2002
- 6) van Leeuwen, F. X. R., Feeley, M., Schrenk, D., Larsen, J.C., *et al.*: Dioxins: WHO's tolerable daily intake (TDI) revisited. Chemosphere 40: 1095-1101, 2000
- 7) 環境省 平成14年度 ダイオキシン類の人への蓄積量調査結果, 東京, 2003
- 8) Mocarelli, P., Gerthoux, P.M., Ferrari, E., Patterson, D.G. Jr., *et al.*: Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. Lancet 355: 1853-1863, 2000
- 9) Arisawa, K., Matsumura, T., Tohyama, C., Saito, H., *et al.*: Fish intake, plasma omega-3 polyunsaturated fatty acids, and polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins (PCDDs)/polychlorinated dibenzo-furans (PCDFs) and coplanar polychlorinated biphenyls (co-PCBs) in the blood of the Japanese population. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 76: 205-215, 2003
- 10) Arisawa, K., Takeda, H., Mikasa, H. Background exposure to PCDDs/PCDFs/PCBs and its potential health effects: A review of epidemiologic studies. J. Med. Invest 52: 10-21, 2005
- 11) Arisawa, K., Soda, M., Endo, S., Kurokawa, K., *et al.*: Evaluation of adult T-cell leukemia/lymphoma incidence and its impact on non-Hodgkin's lymphoma incidence in southwestern Japan. Int. J. Cancer, 85: 319-324, 2000
- 12) Arisawa, K., Soda, M., Shirahama, S., Saito, H., *et al.*: Geographic distribution of the incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma and other malignancies in Nagasaki Prefecture, Japan. Jpn. J. Clin. Oncol. 32: 301-306, 2002
- 13) Arisawa, K., Katamine, S., Kamihira, S., Kurokawa, K., *et al.*: A nested case-control study of risk factors for adult T-cell leukemia/lymphoma among human T-cell lymphotropic virus type-I carriers in Japan. Cancer Causes Control, 13: 657-663, 2002
- 14) Okayama, A., Stuver, S., Matsuoka, M., Ishizaki, J., *et al.*: Role of HTLV-1 proviral DNA load and clonality in the development of adult T-cell leukemia/lymphoma in asymptomatic carriers. Int. J. Cancer, 110: 621-625, 2004
- 15) Yamada, S., Ikeda, H., Yamazaki, H., Shikishima, H., *et al.*: Cytokine-producing mammary carcinomas in transgenic mice carrying the pX gene of human human T-lymphotropic virus type I. Cancer Res, 55: 2524-2527, 1995
- 16) Kozuru, M., Uike, N., Muta, K., Goto, T., *et al.*: High occurrence of primary malignant neoplasms in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma, their siblings, and their mothers. Cancer, 78: 1119-1124, 1996
- 17) Arisawa, K., Sobue, T., Yoshimi, I., Soda, M., *et al.*: Human T-lymphotropic virus type-I infection, survival and cancer risk in southwestern Japan: A prospective

- cohort study. *Cancer Causes Control* ,14 : 889-896 , 2003
- 18) Terada, K., Katamine, S., Eguchi, K., Moriuchi, R., *et al.* : Prevalence of serum and salivary antibodies to HTLV-1 in Sjogren's syndrome. *Lancet* ,344 : 1116-1119 ,1994
- 19) Eguchi, K., Origuchi, T., Takashima, H., Iwata, K., *et al.* : High seroprevalence of anti-HTLV-I antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* ,39 : 463-466 ,1996
- 20) 武田英雄, 三笠洋明, 佐野雄二, 有澤孝吉 : 徳島県における保健所管内別標準化死亡比の分析(1999-2002). *四国公衆衛生雑誌* ,50 : 45-46 ,2005

## ***Risk assessment of environmental factors and contribution to disease prevention***

***Kokichi Arisawa, Mineyoshi Hiyoshi, and Hideo Takeda***

*Department of Preventive Medicine, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

### **SUMMARY**

The research interest of authors has focused on the risk assessment of environmental pollutants such as cadmium and dioxin-related compounds, and epidemiology of human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I) infection. The authors(1) showed that low-molecular weight proteinuria and reduced glomerular filtration rate caused by environmental cadmium were strongly associated with shortened survival(2) clarified serological risk factors for development of adult T-cell leukemia/lymphoma among asymptomatic HTLV-I carriers( plasma levels of soluble interleukin2-receptor  $> = 500\text{U/ml}$  and HTLV-I antibody titer  $> = 1/24$  )(3) conducted the first prospective study of HTLV-I infection and development of malignancies other than ATL, and found a significantly reduced risk of gastric cancer among HTLV-I carriers, and(4) by a cooperative study, clarified a new pathogenicity of HTLV-I( association with Sjogren's syndrome )

Key words : cadmium, dioxins, human T-cell lymphotropic virus type-I, risk assessment, epidemiology