

表 4 地域別尿中Cd、 α_1 -MG、 β_2 -MG濃度(クレアチニン補正值)

地域番号	例数	α_1 -MG						β_2 -MG					
		幾何平均 ($\mu\text{g/g cr}$)	幾何標準偏差 ($\mu\text{g/g cr}$)	最小値 ($\mu\text{g/g cr}$)	最大値 ($\mu\text{g/g cr}$)	幾何平均 (mg/g cr)	幾何標準偏差 (mg/g cr)	最小値 (mg/g cr)	最大値 (mg/g cr)	幾何平均 ($\mu\text{g/g cr}$)	幾何標準偏差 ($\mu\text{g/g cr}$)	最小値 ($\mu\text{g/g cr}$)	最大値 ($\mu\text{g/g cr}$)
1	927	1.22	1.889	<DL	9.3	2.48	2.027	<DL	41	103	1.720	13	2,895
2	1,042	1.40	2.003	<DL	8.9	2.72	1.970	<DL	21	121	1.784	9	2,012
3	1,028	3.16	1.874	<DL	20.9	3.02	1.903	<DL	18	129	1.871	9	3,400
4	994	1.40	1.898	<DL	6.5	2.08	1.957	<DL	19	116	1.807	<DL	1,188
5	1,323	0.98	1.880	<DL	5.5	2.51	2.039	<DL	45	114	1.734	16	3,862
6	1,213	1.48	1.964	<DL	8.9	3.03	1.986	<DL	20	120	1.864	9	1,516
7	1,131	1.11	1.982	<DL	6.5	2.22	2.117	<DL	18	121	1.747	12	1,912
8	1,104	0.96	1.925	<DL	7.5	2.79	1.927	<DL	22	102	2.003	<DL	2,893
9	998	1.16	1.800	<DL	7.3	2.61	1.833	<DL	19	106	1.744	7	2,953
10	993	0.76	1.946	<DL	10.0	2.05	1.953	<DL	13	114	1.722	<DL	1,000
合計	10,753	1.26	2.099	<DL	20.9	2.54	2.000	<DL	45	115	1.810	<DL	3,862
41-50 歳	4,248	1.15	1.970	<DL	17.7	2.40	1.940	<DL	41	110	1.741	<DL	2,012
51-60 歳	4,051	1.70	1.930	<DL	20.9	3.06	1.980	<DL	45	129	1.920	<DL	3,862
合計(測定値)	10,753	1.09	2.435	<DL	22.8	2.20	2.436	<DL	53	99	1.956	<DL	4,480
合計(比重(1.016)補正值)	10,753	1.07	2.103	<DL	15.9	2.17	1.972	<DL	50	98	1.713	<DL	4,216

DL:定量下限;数値は表2に記載.

表 5 年齢および尿中3元素(カルシウム、マグネシウム、亜鉛)の分布

項目(単位)	年齢別の群					
	全年齢		41-50歳		51-60歳	
	算術平均	算術標準偏差	算術平均	算術標準偏差	算術平均	算術標準偏差
例数	10,753		4,248		4,051	
年齢(歳) (最小値、最大値)	48.22 (21,	7.7 77)	45.95 (41,	2.89 50)	54.87 (51,	2.81 60)
カルシウム(mg/l 又は mg/g クレアチニン)						
測定値	110.9	69.7	110.8	71.3	116.4	67.7
クレアチニン補正值	122.8	75.8	115.5	71.7	144.6	79.5
比重(1.016)補正值	99.6	50.7	96.8	49.8	109.9	50.5
マグネシウム(mg/l 又は mg/g クレアチニン)						
測定値	61.2	38.6	61.0	38.5	58.9	36.0
クレアチニン補正值	64.4	30.5	60.9	29.0	70.3	31.3
比重(1.016)補正值	54.2	23.9	52.8	23.1	55.1	24.0
亜鉛(mg/l 又は mg/g クレアチニン)						
測定値	370	311	382	322	333	277
クレアチニン補正值	366	228	359	222	379	236
比重(1.016)補正值	321	218	324	211	306	199

表 6 α_1 -MG および β_2 -MG の Cd との単回帰分析：全年齢群、41-50歳群、51-60歳群

地域番号	年齢別例数			Y: Log α_1 -MG			Y: Log β_2 -MG							
	41-50 歳	51-60 歳	全年齢 歳	α	β	r	α	β	r					
1	927	334	302	0.36	0.37	0.338 *	0.145	0.182	0.182	1.99	0.25	0.288 *	0.203 *	0.134
2	1,042	483	317	0.40	0.23	0.235 *	0.126	0.173	0.173	2.06	0.17	0.207 *	0.148	0.141
3	994	343	400	0.36	0.23	0.226 *	0.322 *	0.173	0.173	2.03	0.16	0.155	0.263 *	0.155
4	1,028	298	469	0.26	0.37	0.352 *	0.152	0.110	0.110	2.03	0.26	0.276 *	0.176	0.045
5	1,323	556	411	0.40	0.34	0.305 *	0.110	0.266 *	0.266 *	2.06	0.18	0.210 *	0.141	0.202 *
6	1,213	455	540	0.38	0.26	0.272 *	0.089	0.077	0.077	2.04	0.16	0.202 *	0.082	0.045
7	1,131	425	498	0.33	0.33	0.300 *	0.237 *	0.192	0.192	2.08	0.16	0.197	0.192	0.105
8	1,104	489	371	0.45	0.20	0.197	0.063	<0.001	<0.001	2.01	0.18	0.164	0.012	<0.001
9	998	454	319	0.40	0.24	0.232 *	0.100	0.187	0.187	2.02	0.16	0.173	0.095	0.130
10	993	411	424	0.33	0.19	0.192	0.152	0.173	0.173	2.08	0.17	0.212 *	0.155	0.179
合計	10,753	4,248	4,051	0.38	0.26	0.272 *	0.167	0.182	0.182	2.04	0.16	0.202 *	0.141	0.134

Y= α +BX, ただし X は log Cd(μ g/g クレアチニン) Y は log α_1 -MG (mg/g クレアチニン) 又は log β_2 -MG (μ g/g クレアチニン)。r は相関係数。
 * 相関係数が0.2より大きいことを示す。

表 7 年齢・ミクログロブリンおよび元素間の相関行列(尿中濃度はいずれもクレアチニン補正值)

	単位	年齢	Log α 1-MG	Log β 2-MG	Log Cd	Ca	Mg	Zn
[A] 全年齢群								
年齢	歳	1.000	0.280 *	0.213 *	0.461 *	0.244 *	0.186	0.064
Log α 1-MG	mg/g cr		1.000	0.463 *	0.272 *	0.125	0.032	0.117
Log β 2-MG	μ g/g cr			1.000	0.202 *	0.277 *	0.171	-0.017
Log Cd	mg/g cr				1.000	0.129	0.057	0.124
Ca	mg/g cr					1.000	0.548 *	0.125
Mg	mg/g cr						1.000	0.159
Zn	μ g/g cr							1.000
[B] 41-50 歳群 (右上) および 51-60 歳群 (左下)								
年齢	歳	1.000	0.097	0.074	0.158	0.191	0.136	0.075
Log α 1-MG	mg/g cr		1.000	0.420 *	0.168	0.063	-0.012	0.135
Log β 2-MG	μ g/g cr			1.000	0.141	0.231 *	0.145	-0.010
Log Cd	mg/g cr				1.000	0.053	0.002	0.136
Ca	mg/g cr					1.000	0.554 *	0.150
Mg	mg/g cr						1.000	0.166
Zn	μ g/g cr							1.000

表中の数値は相関係数。*は相関係数が0.2より大きいことを示す。

表 8 重回帰分析: α_1 ・MG および β_2 ・MG に対するCdと年齢の影響

従属変数	独立変数 (PCC)					重積		
	例数	第1位 (PCC)	第2位 (PCC)	第3位 (PCC)	第4位 (PCC)	第5位 (PCC)	R	R ²
Log α_1 ・MG・Ucr								
全年齢	10,753	年齢 0.280 *	Cd 0.272 *	Ca 0.125	Zn 0.117	Mg 0.032	0.280 *	0.078
41・50 歳群	4,248	Cd 0.168	Zn 0.135	年齢 0.097	Ca 0.063	Mg -0.012	0.168	0.028
51・60 歳群	4,051	Cd 0.183	Zn 0.097	Ca 0.089	年齢 0.069	Mg 0.003	0.183	0.033
Log β_2 ・MG・Ucr								
全年齢	10,753	Ca 0.277 *	年齢 0.213 *	Cd 0.202 *	Mg 0.171	Zn -0.017	0.277 *	0.077
41・50 歳群	4,248	Ca 0.231 *	Mg 0.145	Cd 0.141	年齢 0.074	Zn -0.010	0.231 *	0.054
51・60 歳群	4,051	Ca 0.266 *	Mg 0.154	Cd 0.133	年齢 0.063	Zn -0.047	0.266 *	0.071

* 相関係数が0.2より大きいことを示す。

Cdは対数。他は真数。

PCC: 偏相関係数。

表 9 ロジスティック回帰分布: α_1 -MG

年齢群	カットオフ値							
	A. 5.00 mg α_1 -MG/g クレアチニン		B. 8.19 mg α_1 -MG/g クレアチニン					
	独立変数 (単位)	確率	オッズ比	95%信頼区間	独立変数 (単位)	確率	オッズ比	95%信頼区間
全年齢	年齢(歳)	<0.01	1.055	1.046-1.064	年齢(歳)	<0.01	1.063	1.047-1.079
	Log Cd (μ g/g cr)	<0.01	2.158	1.786-2.608	Log Cd (μ g/g cr)	<0.01	1.909	1.352-2.695
	Ca (mg/g cr)	<0.01	1.003	1.002-1.004	Ca (mg/g cr)	<0.01	1.003	1.002-1.005
	Mg (mg/g cr)	0.05	0.998	0.996-1.000	Mg (mg/g cr)	0.59	0.999	0.995-1.003
	Zn (mg/g cr)	<0.01	1.001	1.001-1.001	Zn (mg/g cr)	<0.01	1.001	1.001-1.001
41-50 歳	年齢(歳)	<0.01	1.060	1.025-1.096	年齢(歳)	0.11	1.058	0.987-1.134
	Log Cd (μ g/g cr)	<0.01	1.955	1.424-2.684	Log Cd (μ g/g cr)	0.25	1.472	0.763-2.838
	Ca (mg/g cr)	<0.01	1.002	1.001-1.004	Ca (mg/g cr)	0.24	1.002	0.999-1.005
	Mg (mg/g cr)	0.90	1.000	0.996-1.003	Mg (mg/g cr)	0.84	1.001	0.994-1.008
	Zn (mg/g cr)	<0.01	1.001	1.001-1.001	Zn (mg/g cr)	<0.01	1.002	1.001-1.002
51-60 歳	年齢(歳)	<0.01	1.037	1.009-1.065	年齢(歳)	0.08	1.041	0.995-1.089
	Log Cd (μ g/g cr)	<0.01	2.276	1.741-2.977	Log Cd (μ g/g cr)	<0.01	2.554	1.620-4.028
	Ca (mg/g cr)	<0.01	1.003	1.002-1.004	Ca (mg/g cr)	<0.01	1.004	1.002-1.005
	Mg (mg/g cr)	0.03	0.997	0.994-1.000	Mg (mg/g cr)	0.96	1.000	0.996-1.005
	Zn (mg/g cr)	<0.01	1.001	1.000-1.001	Zn (mg/g cr)	<0.01	1.001	1.000-1.001

表 10 ロジスティック回帰分布: β_2 :MG

年齢群	カットオフ値							
	C. 400 $\mu\text{g } \beta_2$:MG/g クレアチニン		D. 1,000 $\mu\text{g } \beta_2$:MG/g クレアチニン					
	独立変数 (単位)	確率	オッズ比	95%信頼区間	独立変数 (単位)	確率	オッズ比	95%信頼区間
全年齢	年齢(歳)	<0.01	1.055	1.035-1.077	年齢(歳)	0.65	0.986	0.927-1.049
	Log Cd ($\mu\text{g/g cr}$)	<0.01	2.162	1.402-3.333	Log Cd ($\mu\text{g/g cr}$)	0.02	4.952	1.249-19.633
	Ca (mg/g cr)	<0.01	1.006	1.005-1.008	Ca (mg/g cr)	<0.01	1.007	1.002-1.012
	Mg (mg/g cr)	0.54	1.001	0.997-1.005	Mg (mg/g cr)	0.58	0.996	0.980-1.011
	Zn (mg/g cr)	0.77	1.000	0.999-1.000	Zn (mg/g cr)	0.22	0.999	0.997-1.001
41-50 歳	年齢(歳)	0.41	1.037	0.950-1.133	年齢(歳)	0.96	0.993	0.759-1.299
	Log Cd ($\mu\text{g/g cr}$)	0.11	1.963	0.856-4.502	Log Cd ($\mu\text{g/g cr}$)	0.51	2.391	0.174-32.818
	Ca (mg/g cr)	<0.01	1.007	1.004-1.010	Ca (mg/g cr)	0.95	0.999	0.985-1.014
	Mg (mg/g cr)	0.56	1.002	0.994-1.011	Mg (mg/g cr)	0.43	0.984	0.946-1.024
	Zn (mg/g cr)	0.91	1.000	0.999-1.001	Zn (mg/g cr)	0.95	1.000	0.997-1.004
51-60 歳	年齢(歳)	<0.01	1.088	1.028-1.151	年齢(歳)	0.44	0.929	0.770-1.120
	Log Cd ($\mu\text{g/g cr}$)	<0.01	2.194	1.242-3.874	Log Cd ($\mu\text{g/g cr}$)	0.07	5.271	0.873-31.833
	Ca (mg/g cr)	<0.01	1.006	1.004-1.008	Ca (mg/g cr)	<0.01	1.009	1.003-1.014
	Mg (mg/g cr)	0.19	1.003	0.998-1.009	Mg (mg/g cr)	0.54	0.994	0.974-1.014
	Zn (mg/g cr)	0.27	1.000	0.999-1.000	Zn (mg/g cr)	0.22	0.998	0.996-1.001

表 11 低Cd群と高Cd群間の α_1 ・MGおよび β_2 ・MGの比較

年齢群	比較	対の数	年齢		Cd		α_1 ・MG		β_2 ・MG	
			算術平均 (年)	算術標準偏差 (年)	幾何平均 ($\mu\text{g/g cr}$)	幾何標準偏差	幾何平均 ($\mu\text{g/g cr}$)	幾何標準偏差	幾何平均 ($\mu\text{g/g cr}$)	幾何標準偏差
41-50 歳										
	低Cd群 ^a	484	45.3	2.9	<DL	1.366	1.97	2.076	99.2	1.649
	高Cd群 ^b	484	45.3	2.9	3.37	1.450	2.77	1.882	123.6	1.683
	P ^c				<0.01		<0.01		<0.01	
51-60 歳										
	低Cd群 ^a	152	54.1	2.7	<DL	1.350	2.31	2.078	110.1	1.902
	高Cd群 ^b	152	54.1	2.7	6.45	1.378	3.77	1.879	144.2	2.041
	P ^c				<0.01		<0.01		<0.01	

^a 低Cd群; 定量下限 (0.5 $\mu\text{g/l}$) 以下の群

^b 高Cd群; 低Cd群と年齢は同一の被験者の中でCdが最高値の人々の集団

^c 対応のあるt-検定

表 12 低 Cd 群と高 Cd 群で α_1 -MG および β_2 -MG のカットオフ値を超える症例の頻度比較

年齢群	比較	対の数	α_1 -MG (mg/g クレアチニン)		β_2 -MG (μ g/g クレアチニン)	
			>5.00 例数 (P ^c)	>8.19 例数 (P ^c)	>400 例数 (P ^c)	>1000 例数 (P ^c)
41-50 歳	低 Cd 群 ^a	484	41 (<0.01)	11 (0.34)	5 (0.30)	1 (>0.99)
	高 Cd 群 ^b	484	80	17	10	1
51-60 歳	低 Cd 群 ^a	152	21 (<0.01)	7 (0.18)	4 (0.38)	0 (>0.99)
	高 Cd 群 ^b	152	51	14	8	1

^a 低Cd群; 定量下限 (0.5 μ g/l) 以下の群

^b 高 Cd 群; 低 Cd 群と年齢は同一の被験者の中で Cd が最高値の人々の集団

^c 対応のあるt-検定

图 1

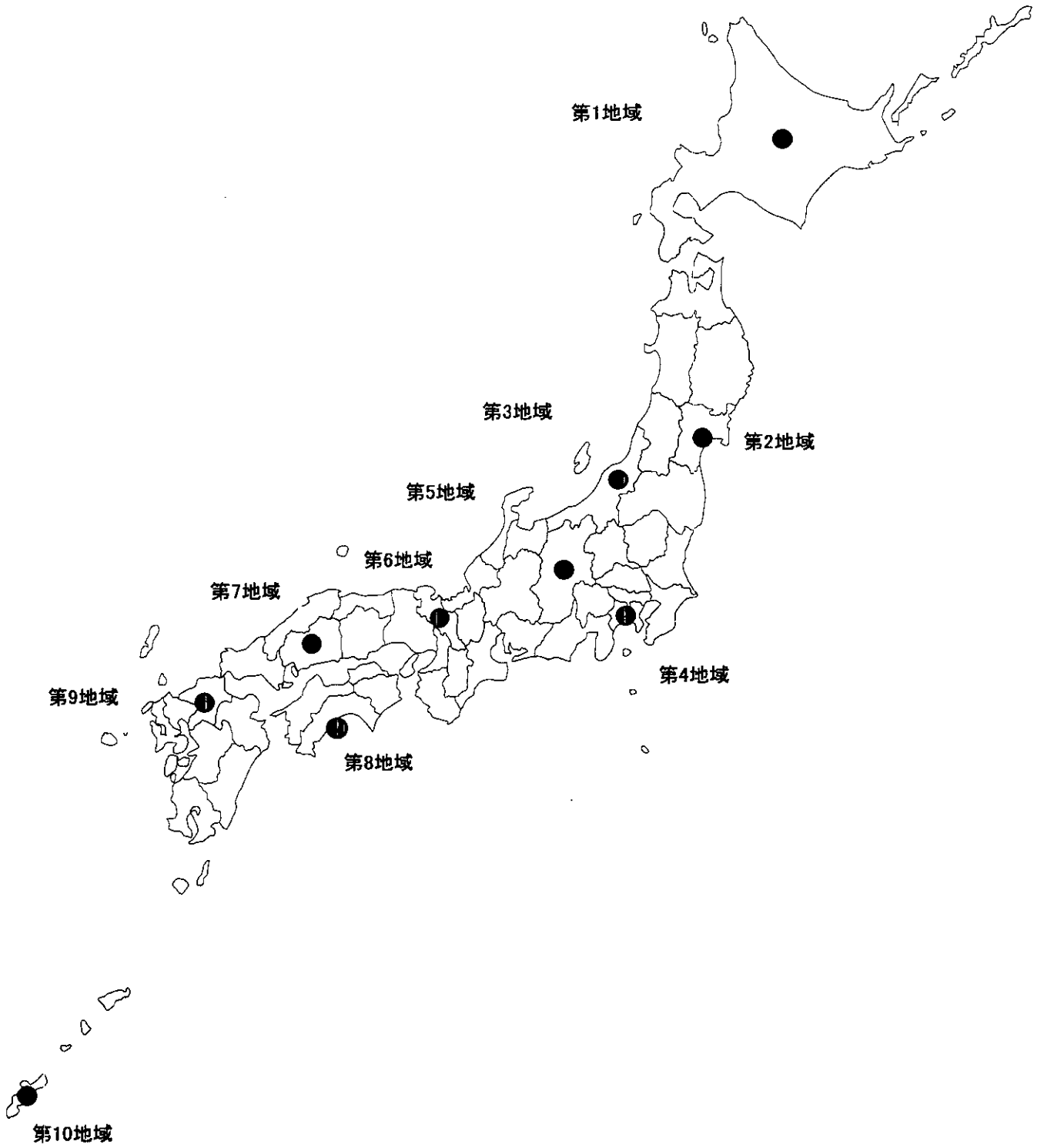
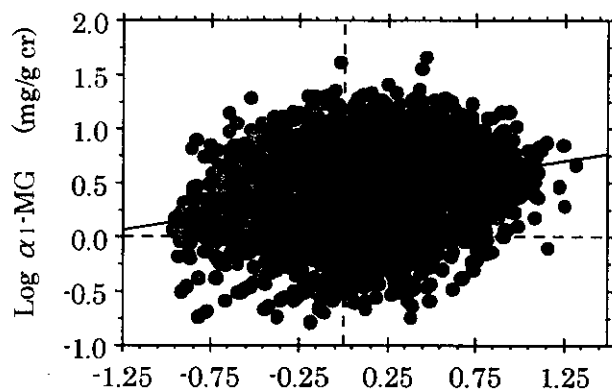
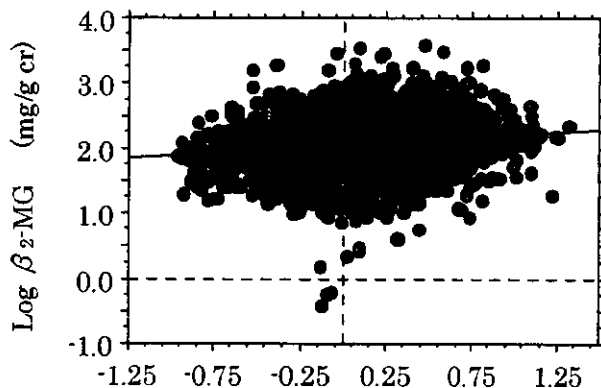


図 2

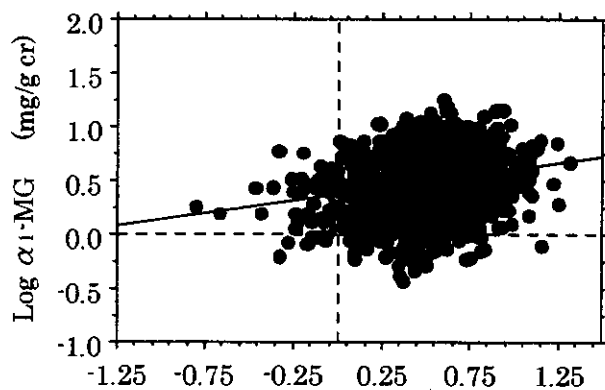
[A] 全日本: $\alpha 1$ -MGマイクログロブリン



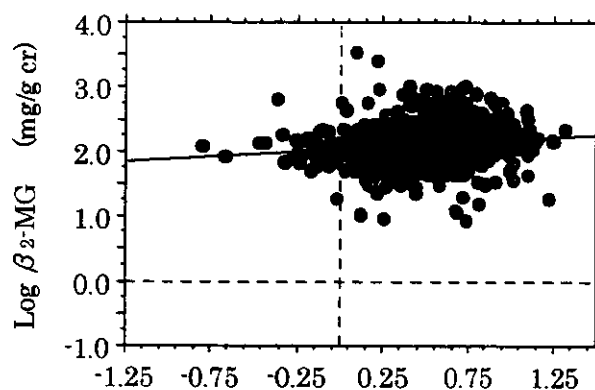
[B] 全日本: $\beta 2$ -MGマイクログロブリン



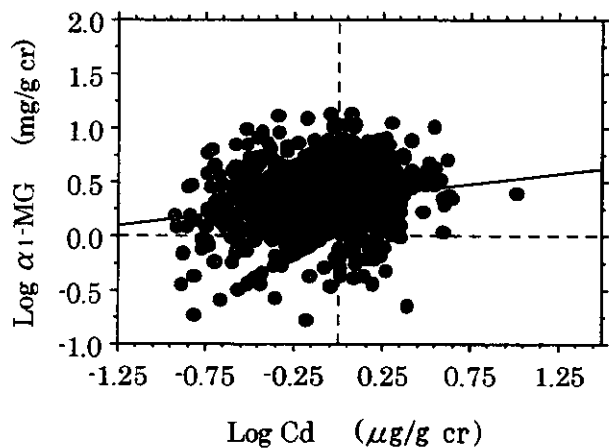
[C] 第3地域: $\alpha 1$ -MGマイクログロブリン



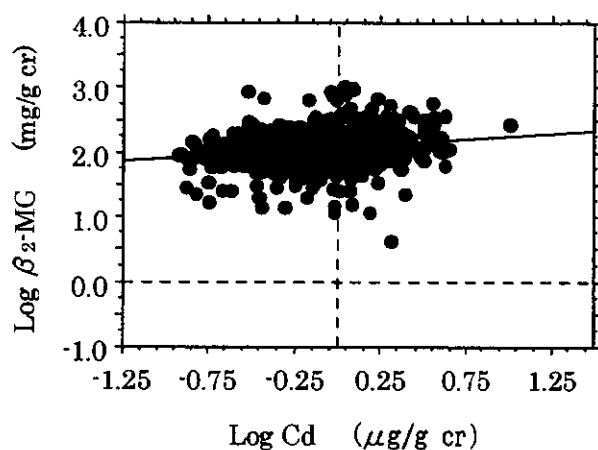
[D] 第3地域: $\beta 2$ -MGマイクログロブリン



[E] 第10地域: $\alpha 1$ -MGマイクログロブリン



[F] 第10地域: $\beta 2$ -MGマイクログロブリン



個別研究 2.

日本における非汚染地域女性住民の腎尿細管障害に 関しての尿中カドミウム値の閾値に関する研究

池田 正之 江崎 高史 塚原 照臣 森口 次郎
(財) 京都工場保健会

A. はじめに

カドミウム (以下 Cd) は職場だけでなく一般市民が日々生活する環境中にも存在する有害元素である (International Programme for Chemical Safety 1992a, b)。Cd に対する特に低濃度長期曝露の後に、腎尿細管障害を含む人体の健康障害を発生させる可能性について多くの報告がなされており (International Programme for Chemical Safety 1992a, b)、腎尿細管障害を予防するために、Cd の閾値 (Cd-U 濃度) が存在するかどうかを知ることは公衆衛生学上重要な課題である (Nogawa et al. 1979; Buchet et al. 1990; Jaerup et al. 1994, 2000; Hayano et al. 1996; Yamaoka et al. 1998; Oo et al. 2000; Suwazono et al. 2000)。特に、日本では一般人口の Cd 曝露が周囲のアジア諸国よりも高いことが知られている (Ikeda et al. 1999, 2000a; Watanabe et al. 2000) から、この課題はとりわけ重要である。

我々研究グループは、今回 10 地域に居住する 10,000 人以上の中年女性を対象に、Cd 曝露強度とそれによる

健康影響を明らかにするため横断疫学的大規模研究を行った。この研究の推計学的解析には前報 Ezaki et al. (2002) のデータベースを使用した。

B. 対象および方法

本研究には 2000 年から 2001 年に実施した既報研究 (Ezaki et al. 2002) のデータベースを使用した。日本全国にわたる Cd の職業曝露がない 10 県の中年女性 10,000 人以上から早朝尿を提供を得た。尿試料は、カドミウム (Cd-U)、カルシウム (Ca-U)、マグネシウム (Mg-U)、亜鉛 (Zn-U)、腎機能の指標である α_1 および β_2 ミクログロブリン (α_1 - and β_2 -MG-U)、クレアチニン (cr) を分析した。尿分析濃度はクレアチニン濃度によって補正を行った (以下例えば Cd-Ucr と記す)。そのため得られたデータは対応のない t 検定、カイ 2 乗検定、分散分析、多重比較およびロジスティック回帰分析により推計学的に解析評価した。10 県における Cd-Ucr の最大幾何平均値は $3.2 \mu\text{g Cd/g cr}$ で、全対象女性から得られた最大 Cd-Ucr 値は $20.9 \mu\text{g Cd/g cr}$ であった。

C. 結果

Cd-Ucr、Ca-Ucr、Mg-Ucr、Zn-Ucr 値による α_1 -MG-Ucr および β_2 -MG-Ucr 濃度レベル

分散分析により Cd 濃度範囲に対応して α_1 -MG、 β_2 -MG の幾何平均値が有意 ($p < 0.01$) に異なることが明らかになった (表 1)。さらに、定量下限以下のクラスと Cd-Ucr がそれよりも高い隣のクラスを対応のない Cd-U が t 検定で比較したところ、後者の α_1 -MG-U の幾何平均値は前者よりも有意に高いことが判明した。同様の比較をさらに他のクラスにも行ったところ、 α_1 -MG-Ucr の増加を引き起こす Cd-Ucr の閾値は認められなかったが、Cd-Ucr の増加に伴い α_1 -MG-Ucr も増加することがわかった。 β_2 -MG-Ucr についてもほとんど同一の結果となった。

年齢が高い集団の方が Cd-Ucr は高く、Cd-Ucr が年齢に影響して増加することが知られている (Ezaki et al. 2002)。本研究において、年齢を 10 歳刻みにした場合全体の中で 41-50 歳 (4,248 名 39.5%) と 51-60 歳 (4,051 名 37.7%) が大部分を占めていたため、2 つの年齢幅の女性 (41-50 歳、51-60 歳) を選択して同様の解析を行った。この 2 つの年齢層の解析によっても、 α_1 -MG-Ucr および β_2 -MG-Ucr の増加を引き起こす Cd-Ucr の閾値が明らかでないという全年齢での結果と同様の結果が得られた。

同様の解析を Ca-Ucr (≤ 75 、 $>$

$75-150$ 、 $>150-225$ 、 >225 -mgCa/g cr; 表 2)、Mg-Ucr (≤ 50 、 $>50-100$ 、 $>100-150$ 、 >150 mgMg/g cr; 表 3)、Zn-Ucr (≤ 200 、 $>200-400$ 、 $>400-600$ 、 >600 mgZn/g cr; 表 4) についても行った。クラス幅が同じで正規分布に近く、また 1,000 例以上が最高値のクラスでも存在するように注意してクラス分けを行った。Ca-Ucr および Mg-Ucr による分析の結果は、Ca-Ucr、Mg-Ucr が増加することで α_1 -MG-Ucr、 β_2 -MG-Ucr のいずれも増加がみられるという点で Cd-Ucr と同様となった。また、 α_1 -MG-Ucr、 β_2 -MG-Ucr 増加を引き起こす Ca-Ucr および Mg-Ucr の閾値は検出されなかった (表 2、表 3)、ただし Mg-Ucr においては α_1 -MG-Ucr の増加は明らかではなかった (表 3)。41-50 歳群、51-60 歳群について行った Ca-Ucr および Mg-Ucr の分析結果は全年齢グループでの結果と本質的に同様であった。全年齢群について Zn-Ucr の解析を行ったところ、 α_1 -MG-Ucr の増加は明らかであった (表 4) が、 β_2 -MG-Ucr では明らかでなかった。同様に 41-50 歳、51-60 歳における解析でも、Zn-Ucr の量による増加は α_1 -MG-Ucr においては明らかであったが、 β_2 -MG-Ucr では明らかでなかった (表 4)。

α_1 -MG-Ucr および β_2 -MG-Ucr のカットオフ値を超える Cd-Ucr、Ca-Ucr、Mg-Ucr および Zn-Ucr の割合

この目的のため、 β_2 -MG-Ucr の 2

つのカットオフ値、400 (Yamanaka et al. 1998) および 1000 $\mu\text{g/g cr}$ (Kido and Nogawa 1993; Arisawa et al. 2001) を文献から引用した。これらに相当する $\alpha_1\text{-MG-Ucr}$ のカットオフ値、5.00 および 8.19 mg/g cr は 2 つのパラメーターについて行った回帰分析より得た (Ezaki et al. 2002)。Cd-Ucr に関して全年齢群 10,753 人の女性を用い (表 1)、それぞれのカットオフ値を超えた $\alpha_1\text{-MG-Ucr}$ 、 $\beta_2\text{-MG-Ucr}$ における 5 群に分けた Cd-Ucr のグループ毎の割合を計算した (表 5)。カイ 2 乗検定によりグループ間の比較を行うと、 $\alpha_1\text{-MG-Ucr}$ については 5.00 および 8.19 mg/g cr を、また $\beta_2\text{-MG-Ucr}$ については 400 $\mu\text{g/g cr}$ を超えた群で有意に Cd-Ucr が高かった。このような傾向は、 $\beta_2\text{-MG-Ucr}$ について 1,000 $\mu\text{g/g cr}$ のカットオフ値を採用したときにも見られた。同様の分析を 41-50 歳、51-60 歳群においても行ったところ、 $\alpha_1\text{-MG-Ucr}$ 5.00 および 8.19 mg/g cr 、あるいは $\beta_2\text{-MG-Ucr}$ 400 $\mu\text{g/g cr}$ をカットオフ値として用いた場合、同様の傾向を認めた。しかし対応する例数が少ないため、推計学的には有意ではなかった。 $\beta_2\text{-MG-Ucr}$ が 1,000 $\mu\text{g/g cr}$ の時には、多くのグループで対応例数が少なかったため推計学的な差を見つけることができなかった。

Cd-Ucr の代わりに Ca-Ucr、Mg-Ucr および Zn-Ucr を用いて解析を行った (表 6、7、8)。Cd-Ucr の代わりに Ca-Ucr を用いても同様の結果

となった (表 6)。また Mg-Ucr を用いても同様の傾向を認めたが、有意差はほとんどのグループで認められなかった (表 7)。Zn-Ucr についての解析では、 $\alpha_1\text{-MG-Ucr}$ 5.00 および 8.19 mg/g cr では他の金属と同様であるが、 $\beta_2\text{-MG-Ucr}$ 400 および 1,000 $\mu\text{g/g cr}$ の時はその傾向は認めなかった (表 8)。

ロジスティック回帰分析による Cd-Ucr の閾値の設定

ロジスティック回帰分析を $\alpha_1\text{-MG-Ucr}$ (カットオフ値 5.00 および 8.19 mg/g cr)、 $\beta_2\text{-MG-Ucr}$ (カットオフ値 400 および 1,000 $\mu\text{g/g cr}$) を従属変数、年齢、log Cd-Ucr、Ca-Ucr、Mg-Ucr および Zn-Ucr を独立変数として行い、

$$\ln[P/(1 - P)]$$

$$= a_1*(\text{age}) + a_2*(\log \text{ Cd-Ucr}) + a_3*(\text{Ca-Ucr}) + a_4*(\text{Mg-Ucr}) + a_5*(\text{Zn-Ucr}) + C$$

の方程式を得た。In と log はそれぞれ log natural と log₁₀ を、*は掛算を意味し、 a_1 から a_5 と C は 4 つのカットオフ値でロジスティック回帰分析を行って得た係数 (表 9) である。年齢、Cd-Ucr、Ca-Ucr、Mg-Ucr および Zn-Ucr の平均値 (表 9) を方程式に入れ、P 値に 1、5、10% を入れたそれぞれの Cd-Ucr を計算した。その結果、10% の発生リスクでは $\alpha_1\text{-MG-Ucr}$ がカットオフ値 5.00 mg/g cr の時は実際的ではない定量下限以下の小さな値を得、

事実上閾値を認めない結果となった。それ以外のカットオフ値では Cd-Ucr が $100\mu\text{g/g cr}$ 以上のとても大きな値となった。発生リスク 5%の仮定を用いると $\alpha_1\text{-MG-Ucr}$ がカットオフ値 8.19mg/gcr の時には Cd-Ucr の閾値として $7.2\mu\text{g/g cr}$ を得たが、その他の条件では閾値は定量下限以下が $30\mu\text{g/g cr}$ 以上と大きな値となった。発生リスクを 1%と仮定すると、 $\beta_2\text{-MG-Ucr}$ がカットオフ値 $1,000\mu\text{g/g cr}$ の場合 Cd-Ucr の閾値は $12.1\mu\text{g/g cr}$ と計算されたが、他の3つのカットオフ値の場合定量下限以下の小さな値となった。

D. 考察

本研究では、被験女性の年齢層と関係なく、Cd-Ucr の増加に対応して $\alpha_1\text{-MG-Ucr}$ 、 $\beta_2\text{-MG-Ucr}$ は増加したが、Cd-Ucr に明らかな閾値は認めなかった (表 1)。また、 $\alpha_1\text{-MG-Ucr}$ および $\beta_2\text{-MG-Ucr}$ のカットオフ値を超える例数の割合は、Cd 量に対応して増加するが、閾値は認められなかった (表 5)。さらに、これらの所見は Cd の代わりに Ca、Mg、Zn でも同様の結果であり (表 2-4、6-8)、 $\alpha_1\text{-MG-Ucr}$ 、 $\beta_2\text{-MG-Ucr}$ の量-反応的な増加にもかかわらず閾値を持たないことは、Cd に特異的なことではなく Ca、Mg、Zn という他の元素についても認められた。ロジスティック回帰分析によって $\alpha_1\text{-MG-Ucr}$ 、 $\beta_2\text{-MG-Ucr}$ の増加に伴う Cd-Ucr の実際的な閾値が存在しないことが確認できた (表 9)。

前述のように、職業性曝露ではなく一般人口において Cd に閾値が存在するかどうかが、1970 年代後半から注目されていた (Nogawa et al. 1979; Buchet et al. 1990; Kido and Nogawa 1993)。当初は日本 (Nogawa et al. 1979) やベルギー (Buchet et al. 1990) における Cd 汚染地域のように、他と比べて明らかに高いレベルの環境 Cd 曝露を受けた人々についての研究が行われたが、その後研究の焦点は Cd 環境汚染のない地域に居住する人々に移っていった (Ikeda et al. 1995、1999、2000a; Watanabe et al. 1996、2000; Yamaoka et al. 1998; Oo et al. 2000; Suwazono et al. 2000)。一般人口を対象とした $\alpha_1\text{-MG-Ucr}$ 、 $\beta_2\text{-MG-Ucr}$ の増加による Cd-U 量の閾値についての検討は現在も続けられている。

最近、Jaerup et al. (2000) は一般市民、パン焼労働者とニッケルカドミウム電池工場 Cd 曝露労働者を併せた集団においての量-反応関係の研究を行い、Cd-U が $0.5\mu\text{g/g cr}$ 以上になると $\alpha_1\text{-MG-U}$ のオッズ比の 95% 信頼区間下限が 1 を超えることを報告した。カットオフ値としては男女それぞれ 0.8 と $0.6\text{mol}\alpha_1\text{-MG}/\text{mmol cr}$ (約 7.1 と $5.3\text{mg}\alpha_1\text{-MG}/\text{g cr}$) が用いられた。本研究は、Cd-Ucr が $1\mu\text{g/g cr}$ 以下でも $\alpha_1\text{-MG-Ucr}$ が増加するという点において、Jaerup (2000) らの結果と一致する。本研究ではさらに $\beta_2\text{-MG-Ucr}$ についても同様の所見が明らかになった。

本研究では α_1 -MG-Ucr、 β_2 -MG-Ucr の増加が Cd-Ucr 増加と相関があるだけでなく、他の元素である Ca、Mg、Zn についても同様の所見を得た。尿中 Cd と Zn はともにメタロチオネインと結合する (Klassen et al. 1999) ため非曝露集団においても相関することが知られている (Watanabe et al. 1991)。また Cd 非汚染地域の一般人口において Ca-U の値は Cd 曝露の後 Cd-U 値と対応して増加することが知られている (Buchet et al. 1990; Klassen and Lauwerys 1993)。実際、腎臓に対する Cd の毒性の結果、尿中への Ca の喪失が起こることが、イタイタイ病患者における骨からの Ca 量の低下に伴う骨軟化症の発生の病因と考えられている (International Programme for Chemical Safety 1992a)。

Mg-Ucr が α_1 -MG-Ucr および β_2 -MG-Ucr と関連することについての中毒学的な説明は現時点ではなお明らかでない (ただし、対象とした人々の中では Ca-Ucr と Mg-Ucr とは相互に相関している : Ezaki et al. 2002)。この点はさらなる解明が必要である。なぜなら妥当な説明ができない場合、 α_1 -MG-U、 β_2 -MG-U の増加が Cd による腎毒性の結果だけでなく Mg のような他の元素による非特異的な影響である可能性が考えられるからである。

E. 結論

α_1 -MG-Ucr および β_2 -MG-Ucr の

増加と関連する Cd-Ucr の閾値は見出されなかった。 α_1 -MG-Ucr、 β_2 -MG-Ucr が尿中元素の濃度に依存して増加すること、および、 α_1 -MG-Ucr、 β_2 -MG-Ucr の増加をもたらす尿中元素濃度に閾値が認められなかったことは Cd に限られたことではなく、他の元素にも共通する結果であった。今後さらなる解明が必要である。

引用文献

- Arisawa K, Nakano A, saito H, Liu X-J, Yokoo M, Soda M, Koba T, Takahashi T, Kinoshita K (2001) Mortality and cancer incidence among a population previously exposed to environmental cadmium. *Int Arch Occup Environ Health* 74: 255-262
- Buchet JP, Lauwerys R, Roels H, Bernard A, Bruaux P, Claeys F, Ducoffre G, de Plaen P, Staessen J, Amery A, Lijnen P, Thjs L, Rondia D, Satrtor F, Saint Remy A, Nick L (1990) renal effects of cadmium body burden of the general population. *Lancet* 336: 699-702
- Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H, Honda S, Ikeda M (2002) No clear-cut evidence for cadmium-induced renal tubular dysfunction among over 10,000 adult women in general Japanese population; a nation-wide large-scale survey. 投稿中
- Hayano M, Nogawa K, Kido T, Kobayashi E, Honda R, Turitani I (1996) Dose-response relationship between urinary cadmium concentration and β_2 -microglobulinuria using logistic regression analysis. *Arch Environ Health* 51: 162-167
- Ikeda M, Moon C-S, Zhang Z-W, Iguchi H, Watanabe T, Iwami O, Imai Y, Shimbo S (1995) Urinary $\alpha 1$ -microglobulin, $\beta 2$ -microglobulin and retinal-binding protein levels in general populations in Japan with reference to cadmium in urine, blood, and 24-hour food duplicates. *Environ Res* 70: 35-46
- Ikeda M, Zhang Z-W, Higashikawa K, Watanabe T, Shimbo S, Moon C-S,

- Nakatsuka H, Matsuda-Inoguchi N (1999) Background exposure of general women populations in Japan to cadmium in the environment and possible health effects. *Toxicol Lett* 108: 161-166
- Ikeda M, Zhang Z-W, Moon C-S, Shimbo S, Watanabe T, Nakatsuka H, Matsuda-Inoguchi N, Higashikawa K (2000a) Possible effects of environmental cadmium exposure on kidney function in the Japanese general population. *Int Arch Occup Environ Health* 73: 15-25
- International Programme on Chemical Safety (1992a) Environmental Health Criteria 134 Cadmium. World Health Organization, Geneva
- International Programme on Chemical Safety (1992b) Environmental Health Criteria 135 Cadmium – environmental aspects. World Health Organization, Geneva
- Jaerup L, Ellinder CG (1994) Dose-response relations between urinary cadmium and tubular proteinuria in cadmium-exposed workers. *Am J Ind Med* 26: 759-769
- Jaerup L, Hellstroem L, Alfven T, Carlsson AM, Grubb A, Persson B, Pettersson C, Spang G, Schuetz A, Elinder C-G (2000) Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study. *Occup Environ Med* 57: 668-672
- Kido T, Nogawa K (1993) Dose-response relationship between total cadmium intake and β_2 -microglobulinuria using logistic regression analysis. *Toxicol Lett* 69: 113-120
- Klassen CD, Liu J, Choudhuri S (1999) Metallothionein: An intracellular protein to protect against cadmium toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 39: 267-294

- Nogawa K, Kobayashi E, Honda R (1979) A study of the relationship between cadmium concentrations in urine and renal effects of cadmium. *Environ Health Perspect* 28: 161-168
- Oo YK, Kobayashi E, Nogawa K, Okubo Y, Suwazono Y, Kido T, Nakagawa H (2000) Renal effects of cadmium intake of a Japanese general population in two areas unpolluted by cadmium. *Arch Environ Health* 55: 98-103
- Suwazono Y, Kobayashi E, Okubo Y, Nogawa K, Kido T, Nakagawa H (2000) Renal effects of cadmium exposure in cadmium nonpolluted areas in Japan. *Environ Res Section A* 84: 44-55
- Watanabe T, Iwami O, Nakatsuka H, Iguchi H, Ikeda M (1991) Correlation of cadmium, copper, manganese, and zinc levels in the urine of people in nonpolluted areas. *J Toxicol Environ Health* 33: 263-272
- Watanabe T, Nakatsuka H, Shimbo S, Iwami O, Imai Y, Moon C-S, Zhang Z-W, Iguchi H, Ikeda M (1996) Reduced cadmium and lead burden in Japan in the past 10 years. *Int Arch Occup Environ Health* 68: 305-314
- Watanabe T, Zhang Z-W, Moon C-S, Shimbo S, Nakatsuka H, Matsuda-Inoguchi N, Higashikawa K, Ikeda M, (2000) Cadmium exposure of women in general populations in Japan during 1991-1997 compared with 1977-1981. *Int Arch Occup Environ Health* 73: 26-34
- Yamanaka O, Kobayashi E, Nogawa K, Suwazono Y, Sakurada I, Kido T (1998) Association between renal effects and cadmium exposure in cadmium-nonpolluted area in Japan. *Environ Res A* 77: 1-8

表 1 α_1 -MG と β_2 -MG の尿中カドミウム(Cd-U)濃度との対応

年齢範囲	単位	Cd-U濃度範囲 (μ g/g cr)	例数	α_1 -MG (mg/g cr)	β_2 -MG (μ g/g cr)
全年齢	μ g/g cr	\leq DL ^a	1,158	1.81	97.1
		>DL-1.0	2,833	2.12 **	104.0 **
		>1.0 - 2.5	4,841	2.72 **	117.5 **
		>2.5 - 5.0	1,562	3.30 **	137.7 **
		>5.0	309	3.33	143.9
		ANOVA		<0.01	<0.01
41-50 歳	μ g/g cr	\leq DL ^a	484	1.97	99.3
		>DL-1.0	1,315	2.21 **	103.5
		>1.0 - 2.5	1,941	2.54 **	113.2 **
		>2.5 - 5.0	450	2.89 **	123.9 **
		>5.0	58	2.69	129.7
		ANOVA		<0.01	<0.01
51-60 歳	μ g/g cr	\leq DL ^a	152	2.31	110.2
		>DL-1.0	661	2.60	118.6
		>1.0 - 2.5	2,130	3.05 **	125.0
		>2.5 - 5.0	921	3.55 **	144.5 **
		>5.0	187	3.55	146.9
		ANOVA		<0.01	<0.01

α_1 -MG と β_2 -MG の値は幾何平均(幾何標準偏差は1.7ないし2.0)。

例数は 全年齢群 10,753例、41-50歳群 4,248例、51-60歳群 4,051例。

** すぐ上の行の幾何平均より有意 (P<0.01) に大きいことを示す。

^a DL: 定量下限値 ; 0.5 μ g Cd/l.