

貧血群 (37 名、3.1%)、フェリチンのみ低値 (ヘモグロビン $\geq 10\text{g}/100\text{ml}$) の例を鉄欠乏群 (388 例、32.6%)、両カットオフ値を満たす例を対照群 (765 例、64.3%) とした。フェリチンが正常 ($\geq 20\text{ng}/\text{ml}$) でヘモグロビンのみ低値 ($<10\text{g}/100\text{ml}$) の例は無かった (表 2、表 3)。

②対をなす対照例の選定と対間の比較

Cd-Ucr、 α_1 -MG-Ucr、 β_2 -MG-Ucr はいずれも年齢とともに上昇し (例えば Ikeda et al. 1999; Ezaki et al. 2002)、また Cd の食物由来の摂取量は居住地で収穫された食品によって異なる (Shimbo et al. 2001) ことが知られているので、貧血群および鉄欠乏群の各例について対照群から年齢および居住県を一致させた対をなす対照例を選出した。候補となる対照例が複数ある場合は、登録番号の若い例を優先的に選んだ。その結果貧血群については 37 例中 36 例について、また鉄欠乏群については 388 例中 280 例について対をなす対照例を選ぶことが出来た。

貧血群とその対照群 36 対の比較を表 2 に示す。貧血群では指標として用いたフェリチンおよびヘモグロビンの低値に平行して鉄お

よび赤血球数は有意 ($p<0.01$) に低下し、これに対応して総鉄結合能は大きく上昇していた ($p<0.01$)。しかし尿中の 3 指標については Cd-Ucr が GM としては対照群より大きい値になっているが変動幅が大きくてその上昇は有意でなく ($p>0.05$)、 α_1 -MG-Ucr および β_2 -MG-Ucr についても変化は有意ではなかった ($p>0.05$)。

同様に鉄欠乏群とその対照群 280 例について比較を行ったところ (表 3)、ヘモグロビンおよび赤血球数の低下の程度は当然貧血群ほど強くないが、それ以外の血液・尿所見はすべての項目で貧血群に見られた所見が再現された。

③重回帰分析およびロジスティック回帰分析

重回帰分析の前段階として年齢、フェリチン、ヘモグロビン、Cd-Ucr、 α_1 -MG-Ucr、 β_2 -MG-Ucr (後三者はその対数值) 間の単相関を検討した (表 4)。表より明らかなようにヘモグロビンを除くすべてのパラメータは年齢と強い相関を示し、年齢が大きな変動要因であることを示している。しかし血液パラメータ 2 項目と尿パラメータ 3 項目の間にはいずれの組合せについても明らかな相関を認めなかった。

血液パラメータ 2 項目の内 1 つを従属変数、残る 1 項目に年齢および尿パラメータ 3 項目を加えた 5 項目を独立変数として重回帰分析を行った結果を表 5 の上半分に示す。年齢がいずれの場合にも第 1 位又は第 2 位を占める影響力を示し、またフェリチンとヘモグロビンが相互に影響し合うことは表 4 から予想されるところであるが、尿パラメータはいずれも強い要因とはならなかった。

さらに尿パラメータ 3 項目の内 1 つを従属変数に、血液 2 パラメータおよび年齢の 3 項目を独立変数として重回帰分析を行ったところ (表 5 の下半分)、年齢が第 1 位を占め、フェリチンおよびヘモグロビンの影響は年齢に比してはるかに弱いことが明らかになった。フェリチンとヘモグロビンの間ではしかしフェリチンが相対的に強い影響力を示す。

ロジスティック回帰分析の結果を表 6 に示す。ヘモグロビンおよびフェリチンのカットオフ値としては貧血・鉄欠乏の判定基準を、 α_1 -MG-Ucr および β_2 -MG-Ucr のカットオフ値は尿細管障害のカットオフ値 (Yamanaka et al. 1998; Ezaki et al. 2002) を用いた。 α_1 -MG-Ucr および β_2 -MG-Ucr についてオッズ比の 95%信頼区間下

限値が 1 を超える独立変数はいずれも年齢のみであった。フェリチンに対してヘモグロビンは年齢と並んで、かつ年齢よりも更に有意な独立変数であるが、逆にフェリチンはヘモグロビンに対して最も強いがしかし有意ではない変数にとどまり、表 5 に示す重回帰分析の結果とやや一致しない結果が得られた。その理由は明らかではない。

④貧血症例

本調査の被験者中に一例明らかな貧血症例が見出された (この貧血症例は胃・十二指腸潰瘍からの出血による明確な病的状態であって、上記の推計学的処理からは除外してある)。症例は 58 才の女性でありヘモグロビン濃度 3.69g/100ml、赤血球数 219 万個/mm³、フェリチン 1.3ng/ml、血清鉄 9 μ g/100ml、総鉄結合能 515 μ g/100ml と失血によると思われる顕著な鉄欠乏性貧血を示した。この女性の Cd-Ucr は 2.39 μ g/gcr と有意ではない ($p>0.05$) が上昇の傾向を示した。ただし α_1 -MG-Ucr (5.3mg/gcr)、 β_2 -MG-Ucr (207 μ g/gcr) はいずれも正常範囲にとどまっていた。この症例は著しい鉄欠乏状態では Cd の吸収増加が起こるかもしれない可能性を示すものとして注目

される。

D. 考察

本調査研究によれば被験者の末梢血にはそれぞれ貧血・鉄欠乏を明確に示す所見があるにもかかわらず、Cd-Ucr、 α_1 -MG-Ucrあるいは β_2 -MG-Ucrには著変を認めなかった。Cd-UcrのGMは対照群<鉄欠乏群<貧血群と漸増傾向を示したがその変化は推計学的に有意となるには至っていない。

文献によればCdとFeはその代謝に相互に影響を与え合い (Shukla et al. 0990; Sugawara and Sugawara, 1991; Tandon et al. 1994; Goyer 1995, 1997; Ohta and Cherian, 1995; Crowe and Margan, 1997; Itturi and Nunez, 1998.)、ラットを用いた実験では両金属の吸収には同一の機構が働いていることが明らかにされている (Gunshin et al. 1997; Park et al. 2002)。またラットにCd 醋酸塩を連続投与すると末梢血に貧血を生じ (Klapcinska et al; 2000)、その発生には腎機能障害が関与していると考えられている (Hiratsuka et al. 1996)。

ヒトを対象とした研究では血清フェリチンが低下 (20ng/ml以下) している人では正常者 (23ng/ml以上) に比べてCd吸収が上昇してい

た (低フェリチン群 8.9%、正常フェリチン群 2.3%) こと (Flanagan et al. 1978)、また治療目的で反復して瀉血を行っている血色素症患者ではCd吸収が高まっていること (Akasson et al. 2000)、女性および子供で貯蔵鉄の低下がおこるとCd吸収の上昇がみられること (Vahter 2002) が報告されている。

今回の調査研究の成績はCd-UcrのGMは対照群<鉄欠乏群<貧血群と上昇傾向を示してもその変化は推計学的に有意ではない点においてFlanagan et al.(1978)、Akesson et al.(2000)、Vahter(2002)の所見とは完全には一致していない。貧血群においてもCd-Ucrの有意は上昇を認めなかった (表2) ことは貧血群の貧血程度がCd吸収の上昇をもたらすほどには強くないことを示唆する。さらにCd-Ucrがフェリチンおよびヘモグロビンに強い影響力を持たなかった (表5) はCd曝露の程度が鉄の体内貯蔵に影響を与えるほどには大きくなかったことを示している。動物実験によればラットにおけるCdの鉄代謝に対する効果は投与量に依存し、4.5~9mg/kg 体重/日以上投与では肝臓での貯蔵鉄含有量の低下が認められるが、それ以下の投与量では低下を生じない (Chmielnicka and Sowa, 1996)。我が国の一般住民の

Cd 摂取量は 30-40 μ g/日 (Watanabe et al., 1996, 2000; Ikeda et al., 1999, 2000)である。成人女性の体重を 60kg と想定するとこの摂取量は 0.5~0.7 μ g/kg 体重/日に相当し、上記のラットに対する投与量の 1/1,000 以下にすぎない。

以上の考察により、日本人女性に広く認められる程度の貧血あるいは鉄欠乏が Cd の吸収上昇をもたらす危険性は極めて小さいと判断される。但し治療を要する程に強い貧血の場合にはこの限りではない。

E. 結論

一般日本人成人女性に広く認められる潜在 (臨床治療の対象にはならない) レベルの貧血ではカドミウムの吸収は有意の上昇するには至らない。

F. 健康危険情報

特記すべきものはない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsukahara T, Ezaki T, Moriguchi J, Furuki K, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H, Ikeda M. Effects of iron-deficiency anemia on cadmium uptake

or kidney dysfunction are essentially nil among women in general population in Japan. Tohoku J Exp Med 197, 243-247, 2002

- 2) Tsukahara T, Ezaki T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H, Ikeda M. No effect of iron-deficiency anemia on cadmium intake or kidney dysfunction among women in general population in Japan. Int Arch Occup Environ Health, *in press*.

2. 学会発表

塚原照臣ほか「鉄欠乏状態とカドミウム負荷との関連」。第76回日本産業衛生学会 (2003年4月24-26日、於山口市)。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

引用文献

- Akesson, K, Stal P, Vahter M (2000) Phlebotomy increases cadmium uptake in hemochromatosis. *Environ Health Perspect* 108: 289-291
- Chmielnicka J, Sowa B (1996) Cadmium interaction with essential metals (Zn, Cu, Fe), metabolism metallothionein, and ceruloplasmin in pregnant rats and fetuses. *Ecotoxicol Environ Saf* 35: 277-281
- Crowe A, Morgan EH (1997) Effect of dietary cadmium on iron metabolism in growing rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 145: 136-146
- 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. *Int Arch Occup Environ Health*, 印刷中.
- Flanagan PR, McLellan JS, Haist J, Cherian MG, Chamberlain MJ, Valberg LS (1978) Increased dietary cadmium absorption in mice and human subjects with iron deficiency. *Gastroenterology* 74: 841-846
- Goyer RA (1995) Nutrition and metal toxicity. *Am J Clin Nutr* 61 (3 Suppl): 646S-650S
- Goyer RA (1997) Toxic and essential metal interactions. *Annu Rev Nutr* 17: 37-50
- Groten JP, Luten JB, van Bladeren PJ (1992) Dietary iron lowers the intestinal uptake of cadmium-metallothionein in rats. *Eur J Pharmacol* 228: 23-28
- Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, Nussberger S, Gollan JL, Hediger MA (1997) Cloning and

characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter.
Nature 388: 482-488

Hiratsuka H, Katsuta O, Toyota N, Tsuchitani M, Umemura T, Marumo F
(1996) Chronic cadmium exposure-induced renal anemia in
ovarectomized rats. Toxicol Appl Pharmacol 137: 228-236

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, Shimbo S, Watanabe T, Nakatsuka H, Moon C-S,
Matsuda-Inoguchi N, Higashikawa K. Exposure of women in general
populations to lead via food and air in east and southeast Asia. Am J
Ind Med, 38, 271-280, 2000

Iturri S, Nunez MT (1998) Effect of copper, cadmium, mercury, manganese
and lead on Fe²⁺ and Fe³⁺ absorption in perfused mouse intestine.
Digestion 59: 671-675

Jackson S (1966) Creatinine in urine as an index of urinary excretion rate.
Health Phys 12: 843-850

Klapcinska B, Poprzecki S, Dolezych B, Kimsa E (2000) Cadmium-induced
changes in hematology and 2,3-DPG levels in rats. Bull Environ
Contam Toxicol 64: 93-99

Ohta H, Cherian MG (1995) The influence of nutritional deficiencies on
gastrointestinal uptake of cadmium and cadmium-metallothionein in rats.
Toxicology 97: 71-80

Park JD, Cherrington NJ, Klassen CD (2002) Intestinal absorption of

- cadmium is associated with divalent metal transporter 1 in rats. *Toxicol Sci* 68: 288-294
- Schaefer SG, Schwegler U, Schuemann K (1990) Retention of cadmium in cadmium-naïve normal and iron-deficient rats as well as in cadmium-induced iron-deficient animals. *Ecotoxicol Environ Saf* 20: 71-81
- Shimbo S, Imai Y, Tominaga N, Gotoh T, Yokota M, Inoguchi N, Ikeda Y, Watanabe T, Moon C-S, Ikeda M (1996) Insufficient calcium and iron intakes among general female population in Japan, with special reference to inter-regional differences. *J Trace Elem Med Biol* 10: 133-138
- Shimbo S, Zhang Z-W, Watanabe T, Nakatsuka H, Matsuda-Inoguchi N, Higashikawa K, Ikeda M (2001) Cadmium and lead contents in rice and other cereal products in Japan in 1998-2000. *Sci Total Environ* 281: 165-175.
- Shukla A, Agarwal KN, Shukla GS (1990) Effect of latent iron deficiency on the levels of iron, calcium, zinc, copper, manganese, cadmium and lead in liver, kidney and spleen of growing rats. *Experientia* 46: 751-752
- Sugawara N, Sugawara C (1991) Interactions of cadmium compounds with endogenous iron in the intestinal tract. *Bull Environ Contam Toxicol* 46: 263-270
- Tandon SK, Khandelwal S, Jain VK, Matthur N (1994) Influence of dietary iron deficiency on nickel, lead and cadmium intoxication. *Sci Total Environ* 148: 167-173
- Tsukahara T, Ezaki T, Moriguchi J, Furuki K, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H, Ikeda M (2002) Effects of iron-deficiency anemia on cadmium uptake

or kidney dysfunction are essentially nil among women in general population in Japan (a short communication). *Tohoku J Exp Med* 197: 243-247

Vahter M, Berglund M, Akesson A, Liden C (2002) Metals and women's health. *Environ Res (section A)* 88: 145-155

Watanabe T, Koizumi A, Fujita H, Kumai M, Ikeda M (1983) Cadmium levels in the blood of inhabitants in nonpolluted areas in Japan with special references to aging and smoking. *Environ Res* 31: 472-483

Watanabe T, Ishihara N, Miyasaka M, Koizumi A, Fujita H, Ikeda M (1986) Hemoglobin levels among Japanese farmers : With special reference to climate and work intensity. *Human Biol* 58: 197-208

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.

Zhang Z-W, Shimbo S, Miyake K, Watanabe T, Nakatsuka H, Matsuda-Inoguchi N, Moon C-S, Higashikawa K, Ikeda M (1999) Estimates of mineral intakes using food composition tables vs measures by inductively-coupled plasma mass spectrometry : Part 1. calcium, phosphorus and iron. *Eur J Clin Nutr* 53: 226-232

表 1 1,190名の非喫煙女性の血液および尿所見

マトリックス 指標	単位	分布			
		平均 ^a	標準偏差 ^a	最小	最大
年齢	歳	44.6	10.1	20	74
血液/血清					
フェリチン	ng/ml	42.9	48.6	0.8	550.0
鉄	μg/100 ml	94.0	41.6	9	309
総鉄結合能 (TIBC)	μg/100 ml	353.6	52.2	33	586
ヘモグロビン (Hb)	g/100 ml	12.9	1.4	6.6	38.3
赤血球数 (RBC)	万個/mm ³	432.0	30.7	338	586
尿 [cr(クレアチニン)補正]					
Cd-Ucr	μg/g cr	1.08	1.977	<DL ^b	6.8
α ₁ -MG-Ucr	mg/g cr	2.34	2.032	<DL ^c	18.6
β ₂ -MG-Ucr	μg/g cr	113.24	1.811	1.9	941.7

^a 血液および血清中の指標については算術平均と算術標準偏差、尿中指標については幾何平均と幾何標準偏差。

^b Cd-Uは26例でDL(定量下限)以下。

^c α₁-MG は9例でDL(定量下限)以下。

表 2 貧血群と対照群36対の比較

マトリックス 項目	貧血群 (36例)				対照群 (36例) ^b			
	平均 ^a	P ^c	P ^d	標準偏差 ^a	平均 ^a	標準偏差 ^a	最小	最大
単位	フェリチン, <20 ng/ml ヘモグロビン, <10 g/100 ml				フェリチン, ≥20 ng/ml ヘモグロビン, ≥10 g/100 ml			
年齢	44.1	ns	ns	5.6	44.1	5.6	29	54
血液/血清								
フェリチン	3.96	↓↓	↓↓	3.08	66.89	60.67	20.9	293.0
鉄	18.8	↓↓	↓↓	9.7	105.9	43.6	17	203
総鉄結合能 (TIBC)	429.5	↑↑	↑↑	38.6	333.9	40.9	255	419
ヘモグロビン (Hb)	8.84	↓↓	↓↓	0.83	13.20	0.93	10.7	15.2
赤血球数 (RBC)	408.4	↓↓	↓↓	35.4	437.8	29.0	376	501
尿 [cr(クレアチニン)補正]								
Cd·Ucr	1.35	ns	ns	1.753	0.93	2.036	<DL ^e	6.6
α ₁ -MG·Ucr	2.45	ns	ns	2.115	2.43	1.857	<DL ^f	7.3
β ₂ -MG·Ucr	132.0	ns	ns	1.602	105.6	1.806	24	343

^a 血液および血清中の指標については算術平均と算術標準偏差、尿中指標については幾何平均と幾何標準偏差。

^b 居住県および年齢を一致させた対照例の集団。

^c P: 対応のあるt-検定による比較 ↓ ↓, ↑ ↑ p ≤ 0.01, ns: p > 0.05。

^d P: Wilcoxon検定による比較 ↓ ↓, ↑ ↑ : P ≤ 0.01, ns: P > 0.05。

^e Cd·Uは1例でDL(定量下限)以下。

^f α₁-MGは貧血群・対照群の各群で各1例DL(定量下限)以下。

表 3 鉄欠乏群と対照群280対の比較

マトリックス 項目	鉄欠乏群 (280例)			対照群 (280例) ^c		
	単位	平均 ^a	P ^c	平均 ^a	標準偏差 ^a	最小 最大
年齢	歳	41.7	ns	41.7	8.3	22 60
血液/血清						
フェリチン	ng/ml	10.55	↓ ↓	54.03	47.60	20.1 410
鉄	µg/100 ml	82.2	↓ ↓	103.3	36.9	14 228
総鉄結合能 (TIBC)	µg/100 ml	387.0	↑ ↑	336.1	47.3	33 446
ヘモグロビン (Hb)	g/100 ml	12.58	↓ ↓	13.22	0.83	10.8 15.3
赤血球数 (RBC)	万個/mm ³	431.5	ns	431.9	27.7	347 502
尿 [cr(クレアチニン)補正]						
Cd-Ucr	µg/g cr	1.06	ns	0.91	2.017	<DL ^e 6.8
α ₁ -MG-Ucr	mg/g cr	2.05	ns	2.06	2.069	<DL ^f 16.7
β ₂ -MG-Ucr	µg/g cr	109.2	ns	107.0	1.769	2 407

^a 血液および血清中の指標については算術平均と算術標準偏差、尿中指標については幾何平均と幾何標準偏差。

^b 居住県および年齢を一致させた対照例の集団。

^c P: 対応のあるt-検定による比較 ↓ ↓, ↑ ↑ p ≤ 0.01, ns: p > 0.05。

^d P: Wilcoxon検定による比較 ↓ ↓, ↑ ↑: P ≤ 0.01, ns: P > 0.05。

^e Cd-Uは鉄欠乏群の3例、対照群の10例でDL(定量下限)以下。

^f α₁-MGは鉄欠乏群の2例、対照群の6例でDL(定量下限)以下。

表 4 年齢、血中指標、尿中指標間の相関

マトリックス 項目	(単位)	相関係数				
		血液		尿		
		フェリチン	ヘモグロビン	Log Cd-Ucr	Log α_1 -MG-Ucr	Log β_2 -MG-Ucr
年齢	歳	0.394 *	0.076	0.505 *	0.374 *	0.279 *
血液						
フェリチン	ng/ml	1.000	0.257 *	0.127	0.160	0.039
ヘモグロビン	g/100 ml		1.000	-0.017	-0.064	-0.003
尿						
Log Cd-Ucr	μ g/g cr			1.000	0.352 *	0.242 *
Log α_1 -MG-Ucr	mg/g cr				1.000	0.485 *

* 相関係数が0.200より大きいことを示す。

表 5 重回帰分析:貧血のCd-Ucr、 α_1 -MG-Ucrおよび β_2 -MG-Ucrに対する影響
 およびCd-U、 α_1 -MG-Ucrと β_2 -MG-Ucrの貧血に対する影響

従属変数	独立変数 (PCC ^a)						TTC
	第一位 (PCC)		第二位 (PCC)		第三位 (PCC)		
ヘモグロビン	フェリチン	0.257	年齢	0.076	α_1 -MG-U ^b	0.064	0.26
フェリチン	年齢	0.374	ヘモグロビン	0.257	α_1 -MG-U ^b	0.160	0.44
Cd-U ^b	年齢	0.505	フェリチン	0.127	ヘモグロビン	-0.017	0.51
α_1 -MG-U ^b	年齢	0.397	フェリチン	0.160	ヘモグロビン	0.064	0.40
β_2 -MG-U ^b	年齢	0.243	フェリチン	0.039	ヘモグロビン	-0.003	0.25

^a PCC:偏相関係数。TCC:総相関係数。

^b Cd-U、 α_1 -MG-U、 β_2 -MG-Uは(いずれもクレアチニン補正值)は対数値を使用。

表 6 ロジスティック回帰分析

従属変数	カット・オフ値	独立変数	P	オッズ比	95%信頼区間
ヘモグロビン	10 mg/100 ml ^a	フェリチン	0.097	1.250	0.960-1.627
フェリチン	20 ng/ml ^a	ヘモグロビン	<0.01	2.022	1.565-2.513
		年齢	<0.01	1.062	1.041-1.084
α_1 -MG	5.00 mg/g cr ^b	年齢	<0.01	1.104	1.079-1.130
	8.19 mg/g cr ^b	年齢	<0.01	1.121	1.069-1.176
β_2 -MG	400 μ g/g cr ^b	年齢	<0.01	1.159	1.094-1.229

^a ヘモグロビン10 mg/100 ml およびフェリチン20 ng/mlは貧血および鉄欠乏の判定基準

^b Ezaki et al.(2002)による。

^c Yamanaka et al.(1998)による。

厚生労働科学研究費補助金（食品・化学物質安全総合研究事業）

分担研究報告書

国内カドミウム汚染地域・非汚染地域住民における尿中 β_2 -ミクログロブリン(β_2 -MG-U)上昇に関する尿中カドミウム(Cd-U)値の閾値

分担研究者 池田 正之 (財)京都工場保健会産業医学研究所 理事

研究要旨

日本国内のカドミウム汚染地域および非汚染地域の住民を対象に行われた研究でかつ地域住民の Cd-Ucr および β_2 -MGUcr の幾何平均値を記述している論文を検索して計 12 論文を得た。これらの論文に記載されている汚染地域住民(女子 28 群、男子 15 群)および非汚染地域住民(女子 30 群、男子 17 群)の Cd-Ucr および β_2 -MGUcr (いずれも幾何平均値)について Cd-Ucr に対する β_2 -MGUcr の変化を解析したところ、男女いずれにおいても Cd-Ucr が 10-12 $\mu\text{g/g cr}$ 以下の範囲では β_2 -MGUcr は著変を示さず、Cd-Ucr が 10-12 $\mu\text{g/g cr}$ を超えた場合に著しく上昇することが確認された。

研究協力者

江崎高史 ((財)京都工場保健会)
塚原照臣 ((財)京都工場保健会)
森口次郎 ((財)京都工場保健会)
古木勝也 ((財)京都工場保健会)
福井良成 ((財)京都工場保健会)
鶴飼博彦 ((財)京都工場保健会)
岡本 浩 ((財)京都工場保健会)

露により腎尿細管障害をおこすことが知られている(International Programme on Chemical Safety, 1992 a, b)。先に行った国内非汚染地域大規模調査では尿中カドミウム(クレアチニン補正值:Cd-Ucr)の上昇に伴って尿細管障害の指標である β_2 -ミクログロブリン(クレアチニン補正值: β_2 -MG-Ucr)に上昇傾向が認められたが(Ezaki et al. 2002)、しかし

A. 研究目的

カドミウムは低濃度・長期間曝

その勾配は小さく、カドミウム汚染地域における所見と異なる可能性、したがって β_2 -MG-Ucr 上昇をもたらす Cd-U 値に閾値が存在する可能性が考えられた。本研究はこの可能性を解明する目的で行った。

B. 研究方法

①データ・ベース

日本国内のカドミウム汚染地域および非汚染地域の住民を対象に行われた研究でかつ地域住民の Cd-Ucr および β_2 -Ucr の幾何平均値を記述している論文を対象に文献検索を行い下記の論文を得た。

汚染地域:7 論文

秋田県:Saito et al. (1977)

富山県(神通川流域):

Aoshima(1987), Aoshima et al. (1995)

石川県(梯川流域):Ishizaki et al. (1989)

長崎県(対馬):Iwata et al.

(1991), Arisawa et al. (2001).

数県混合:Nogawa et al. (1979a)

非汚染地域:7 論文

Aoshima (1987), Ishizaki et al. (1989), Ikeda et al.(1995), Yamaoka et al. (1998), Ikeda et al. (2000), Oo et al.

(2000), Ezaki et al. (2002b).

これらの論文に記載された被験者群別 Cd-Ucr および β_2 -MG-Ucr 幾何平均値を解析データとして用いた。

②Cd-U および β_2 -MG-U 分析方法

全論文を通じて Cd-U は無炎原子吸光法により測定されていた。 β_2 -MG-U 測定には初期の研究(Nogawa et al. 1979a)ではアイソトープを用いない免疫学的方法が用いられていたが、これ以外の研究ではすべてラジオイムノアッセイが用いられていた。

③推計学的解析

代表値として幾何平均(GM)を用いた。幾何平均の記述がなく算術平均(AM)と算術標準偏差(ASD)が記述されている場合には、モーメント法(Sugita and Tsuchiya, 1995)により AM と ASD から GM を推定した。

C. 研究結果

①男女別のデータ・ベース

女子については 28 汚染地域群〔イタイイタイ病患者 2 群(Nogawa et al. 1979a; Aoshima 1987)および慢性 Cd 中毒を疑わ

せる患者 3 群(Saito et al. 1977; Nogawa et al. 1979a)を含む) および 30 非汚染地域群が、また男子については 15 汚染地域群〔慢性 Cd 中毒を疑わせる患者群 1 群(Saito et al. 1977)を含む) および 17 非汚染地域群が得られた。ただし同一の患者が複数の論文で反復報告されている可能性を除外出来なかった。

男子(計 32 群)に比して女子(計 58 群)の方がデータが多く、かつ患者数も多いので以下の解析は女子に重点を置き、男子の解析は女子で得られた所見を確認することを目的とした。

②女子における所見

女子の解析結果を図 1A に要約する。図には汚染地域群および非汚染地域群をそれぞれ黒および白の印で示す。Cd-Ucr を指標に見ると、非汚染地域群の最高値(GM)が $5.6 \mu\text{g/gcr}$ であるのに対して汚染地域群の最低値は $6.8 \mu\text{g/gcr}$ であって非汚染地域群と汚染地域群は連続している。従って $\beta_2\text{-MG-Ucr}$ に注目して GM が $\beta_2\text{-MG-Ucr}$ のカットオフ値 $400 \mu\text{g/gcr}$ (Yamanaka et al. 1998) および $1,000 \mu\text{g/gcr}$ (Kido et al. 1988; Kido and Nogawa 1993)

を超える群を $\beta_2\text{-MG-Ucr}$ 上昇群と考え、それぞれ 25 例および 19 例を得た(表 1 上半分)。

両群について $X=\text{Cd-Ucr}$ 、 $Y=\beta_2\text{-MG-Ucr}$ (いずれも GM)として回帰直線 $Y=\alpha+\beta X$ を求めて勾配 β を比較すると、前者(カットオフ値 $400 \mu\text{g/gcr}$)では $6,194(\mu\text{g}\beta_2\text{-MG-Ucr}/\mu\text{gCd-Ucr})$ 、後者(カットオフ値 $1,000 \mu\text{g/gcr}$)では $6,642$ とほぼ同じ値を得た。非曝露群 30 例について同様に回帰直線を求めたところ $\alpha \doteq 0$ 、 $\beta \doteq 0$ で回帰直線は X 軸とほぼ重複した。非汚染地域群の回帰直線から汚染地域群の回帰直線に移行する変曲点として両回帰直線の交点に対応する Cd-Ucr を求め、 11.0 および $11.7 \mu\text{gCd/gcr}$ を得た。但し前者は汚染地域群に対するカットオフ値として 400 、後者は $1,000$ を用いた場合を示す(表 1 上半分汚染地域群)。

③男子における所見

女子について行った解析を男子についても行ったところ、女子での所見と一致した所見を得た(図 1B、表 1 下半分)。すなわち非汚染地域群での回帰直線は X 軸にほぼ重複し、汚染地域の回帰直線はこれとは明らかに異なる

勾配を示してその角度は女子で得られた所見とほぼ一致していた。二群の回帰直線の交点に対応する Cd-Ucr は 10.0 および 11.0 $\mu\text{gCd/gcr}$ であって、これらの値も女子での 11.0 および 11.7 $\mu\text{gCd/gcr}$ にはほぼ一致していた。

D. 考察

今回の文献解析により Cd-Ucr 上昇に伴う β_2 -MG-Ucr の上昇は直線的でなく、Cd-Ucr が閾値を超えるまで β_2 -MG-Ucr の上昇は極めてゆるやかであり、閾値を越えると急上昇する J の文字の形の反応であることが明らかとなった。Cd-Ucr が 10-12 以下の領域での上昇勾配は今回の多数文献に基く解析では $-25 \mu\text{g} \beta_2\text{-MG-Ucr} / \mu\text{gCd-Ucr}$ 、Ezaki et al. (2002a,b) による国内大規模調査(従って分析は単一の分析機関によって行われている)では +8.5 と小さく、Cd-Ucr が 10-12 を超えた領域では 6,200~6,600 と格段に大きい勾配となっている(図 1)。

Cd-Ucr が小さい範囲では β_2 -MG-Ucr の増加が小さく、Cd-Ucr が大きくなると β_2 -MG-Ucr が急上昇する現象は環境保健(Nogawa et al. 1979b; Buchet et al. 1990; Alessio et al. 1993)および産業保

健分野(例えば Elinder et al, 1985)での過去の経験と一致している。閾値がどの辺りにあるかが関心の焦点であるが、Lauwerys et al.(1994)は産業保健分野での経験を集約して、労働者における腎障害発現を予知する Cd-U 濃度として 11.5 $\mu\text{molCd/mol cr}$ ($\approx 11.5 \mu\text{gCd/gcr}$)を示している。Van Sittert et al. (1993)らの男子労働者での報告結果は閾値として 4.7 $\mu\text{gCd-U/gcr}$ を示唆しているように判断される。また Zhang et al. (2002)の産業労働者での経験では 60-100 $\mu\text{gCd/gcr}$ を超えた群で β_2 -MG-Ucr の急上昇が観察されている。本研究は環境保健領域での解析に基いているが、その閾値についての結論は Lauwerys et al. (1994)の示した値にほぼ一致している。

腎尿細管障害の指標となり得る尿中低分子蛋白としては β_2 -MG のほかにも α_1 -MG、レチノール結合蛋白(RBP)などが提案されている。しかし多数を取り扱う事が前提となる疫学調査では分析項目の数が限定され、実際には β_2 -MG-Ucr が最も広く測定されているので、今回の解析も尿細管障害の指標として β_2 -MG-Ucr に着目した。しかし今回の所見はおそらく β_2 -MG

に限定されるものでなく、例えば α_1 -Mg-Ucr についても J 型の変化がおこり得ると期待される。実際 Nogawa et al. (1978) は被験者が摂取する米穀中の Cd 濃度 (Cd 摂取量の指標として測定されている) と尿中 RBP 濃度 の間に J 型の対応を観察している。

図 1 の脚注

図 1 Cd-Ucr 上昇に対応した β_2 -MG-Ucr の J 型を示す上昇

黒い印は汚染地域住民例、丸はイタイイタ病患者、三角形は慢性 Cd 中毒が疑われる患者、菱形は汚染地域住民、白い丸は非汚染地域住民例(いずれも幾何平均値)を示す。実線および破線の直線は汚染地域住民を β_2 -MG-Ucr の幾何平均 >400 および >1,000 で選抜して算出した回帰直線を示す。

E. 結論

日本国内の地域住民についての論文を検索し、Cd-Ucr に対する β_2 -MG-Ucr の変化を解析したところ、男女いずれにおいても Cd-Ucr が 10-12 $\mu\text{g/g cr}$ 以下の範囲では β_2 -MG-Ucr は著変を示さず、Cd-Ucr が 10-12 $\mu\text{g/g cr}$ を超

えた場合に著しく上昇することが確認された。

F. 健康危険情報

特記すべきものはない。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ikeda M, Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H. Threshold levels of urinary cadmium in relation to increases in urinary β_2 -microglobulin among general Japanese populations. Toxicol Lett, 137, 135-141, 2003.

2. 学会発表

池田 正之ほか「非職業的 Cd 曝露に伴う尿中 β_2 -MG 上昇をもたらす尿中 Cd 濃度の閾値」第 73 回日本衛生学会 (2003 年 3 月 25 日-28 日、於大分市) 発表。

H. 知的財産権の出願・登録状況なし。

引用文献

- Alessio, L., Apostoli, P., Forni, A., Toffoletto, F. (1993) Biological monitoring of cadmium exposure - an Italian experience. *Scand. J. Work Environ. Health* 19 (suppl. 1), 27-33.
- Aoshima, K. (1987) Epidemiology of renal tubular dysfunction in the inhabitants of a cadmium-polluted area in the Jinzu river basin in Toyama prefecture. *Tohoku J. Exp. Med.* 152, 151-172.
- Aoshima, K., Kawanishi, Y., Fan, J.-J., Cai, Y.-Q., Kato, T., Teranishi, H., Kasuya, M. (1995) Cross-sectional assessment of renal function in the inhabitants of a cadmium-polluted area. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 25, 377-387.
- 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, J.P., Lauwerys, R., Roels, H., Bernard, A., Bruaux, P., Claeys, F., Ducoffre, G., De Plan, P., Staessen, J., Amery, A., Lijnen, P., Thijs, L., Rondia, D., Sartor, F., Saint-Remy, A., Nick, L. (1990) Renal effects of cadmium body burden of the general population. *Lancet* 336, 699-702.
- Elinder, C.G., Edling, C., Lindberg, E., B.K. Aegedal, Vesterberg, O. (1985) Assessment of renal function in workers previously exposed to cadmium. *Br. J. Ind. Med.* 42, 754-760.
- Ezaki, T., Tsukahara, T., Moriguchi, J., Furuki, K., Fukui, Y., Ukai, H., Okamoto, S., Sakurai, H., Honda, S., Ikeda, M. (2002a) Analysis for threshold cadmium, levels in urine to induce tubular dysfunction among women in non-polluted areas in Japan. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 印刷中.
- Ezaki, T., Tsukahara, T., Moriguchi, J., Furuki, K., Fukui, Y., Ukai, H., Okamoto, S., Sakurai, H., Honda, S., Ikeda, M. (2002b) No clear-cut evidence for cadmium-induced renal tubular dysfunction among over