

- 10,000 adult women in general Japanese population; a nation-wide large-scale survey. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 印刷中.
- Holmquist, L., Vesterberg, O., Presson, B. (1993) Apolipoprotein D and α_1 -microglobulin in human urine; effect of cadmium exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 64, 469-472.
- Ikeda, M., Moon, C.-S., Zhang, Z.-W., Iguchi, H., Watanabe, T., Iwami, O., Imai, Y., Shimbo, S. (1995) Urinary α_1 -microglobulin, β_2 -microglobulin, and retinol-binding protein levels in general populations in Japan with references to cadmium in urine, blood, and 24-hour food duplicates. *Environ. Res.*, 70, 35-46.
- Ikeda, M., Zhang, Z.-W., Moon, C.-S., Shimbo, S., Watanabe, T., Nakatsuka, H., Matsuda-Inoguchi, N., Higashikawa, K. (2000) 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.
- Ishizaki, M., Kido, T., Honda R., Tsuritani, I., Yamada, Y., Nakagawa, H., Nogawa, K. (1989) Dose-response relationship between urinary cadmium and β_2 -microglobulin in a Japanese environmentally cadmium exposed population. *Toxicology* 58, 121-131.
- Iwata, K., Saito, H., Nakano, A. (1991) Association between cadmium-induced renal dysfunction and mortality: Further evidence. *Tohoku J. Exp. Med.* 164, 319-330.
- Iwata, K., Saito, H., Moriyama, M., Nakano, A. (1993) Renal tubular function after reduction of environmental cadmium exposure: A ten-year follow-up. *Arch. Environ. Health*, 48, 157-163.
- Kido, T., Honda, R., Tsuritani, I., Yamaya, H., Ishizaki, M., Yamada, Y.,

- Nogawa, K. (1988) Progress of renal dysfunction in inhabitants environmentally exposed to cadmium. *Arch. Environ. Health* 43, 213-217.
- 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.
- Lauwerys, R.R., Bernard, A.M., Roels, H.A., Buchet, J.-P. (1994) Cadmium: Exposure markers as predictors of nephrotoxic effects. *Clin. Chem.* 40, 1391-1394.
- Nogawa, K., Ishizaki, A., Kawano, S. (1978) Statistical observations of the dose-response relationships of cadmium based on epidemiological studies in the Kakehashi river basin. *Environ. Res.* 15, 185-198.
- Nogawa, K., Kobayashi, E., Honda, R., Ishizaki, A. (1979a) Clinico-chemical studies on chronic cadmium poisoning; Part 1. Results of urinary examinations. *Jpn. J. Hyg.* 34, 407-414. (in Japanese with English abstract).
- Nogawa, K., Kobayashi, E., Honda, R. (1979b) A study of the relationship between cadmium concentrations in urine and renal effects of cadmium. *Environ. Health Perspect.* 28, 161-168.
- Oo, Y.K., 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.
- Pless-Mulloli, T., Boettcher, M., Steiner, M., Berger, J. (1998) α_1 -microglobulin: epidemiological indicator for tubular dysfunction induced by cadmium? *Occup. Environ. Med.* 55, 440-445.
- Saito, H., Shioji R., Hurukawa, Y., Nagai, K., Arikawa T., Saito, T., Sasaki, Y., Furuyama, T., Yoshinaga, K. (1977) Cadmium-induced proximal tubular dysfunction in a cadmium-polluted area. *Contr. Nephrol.* 6, 1-12.
- Sugita, M., Tsuchiya K. (1995) Estimation of variation among individuals of biological half-times of cadmium calculated from

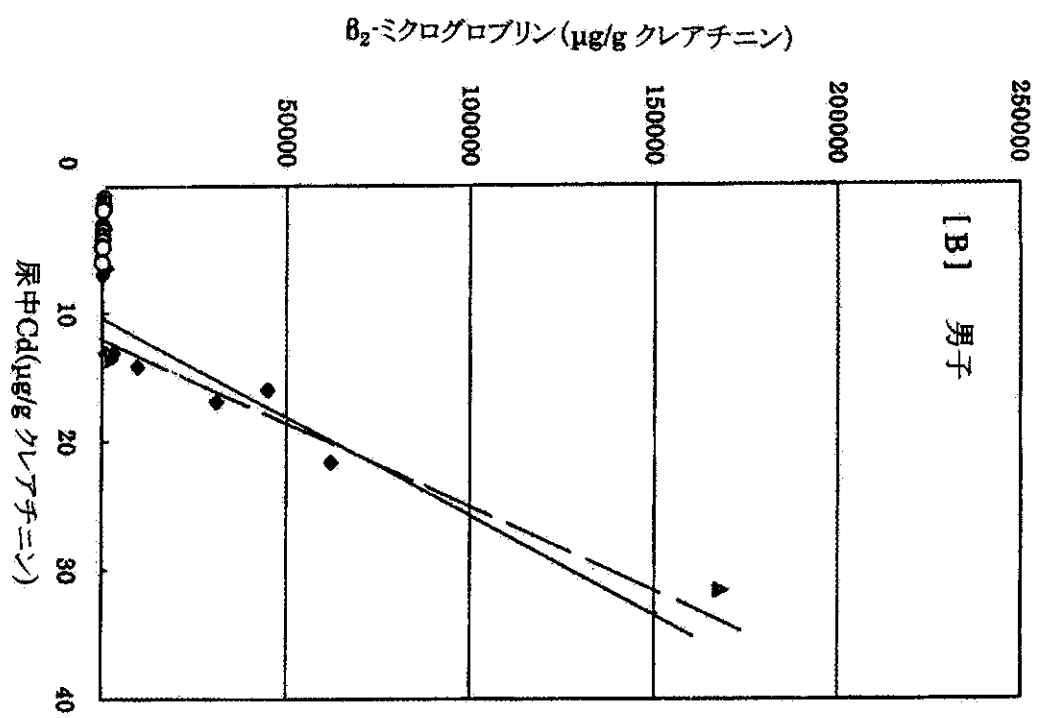
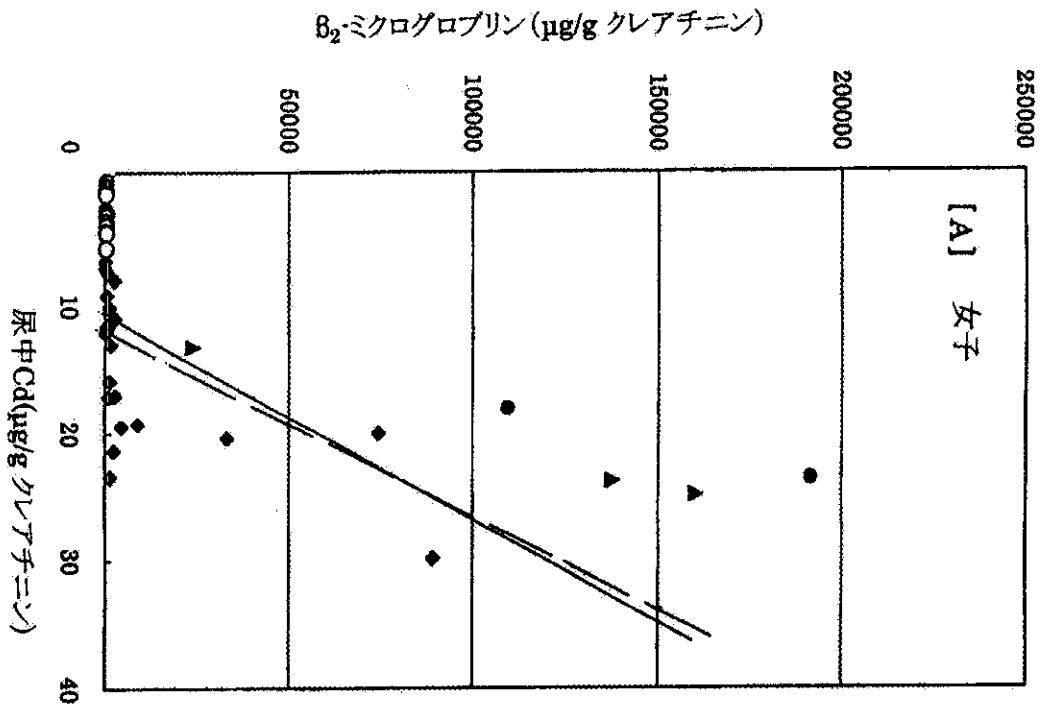
- accumulation data. *Environ. Res.* 68, 31-37.
- Tohyama, C., Kobayashi, E., Saito, H., Sugahara, N., Nakano, A., Mitane, Y. (1986) Urinary α_1 -microglobulin as an indicator protein of renal tubular dysfunction caused by environmental cadmium exposure. *J. Appl. Toxicol.* 6, 171-178.
- Van Sittert, N.J., Ribbens, P.H., Huissman, B., Lugtenburg, D. (1993) A nine year follow up study of renal effects in workers exposed to cadmium in a zinc ore refinery. *Br. J. Ind. Med.* 50, 603-612.
- 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.
- Zhang, G., Lindars, E., Chao, Z., Bai, Y., Spickett, J. (2002) Biological monitoring of cadmium exposed workers in a nickel-cadmium battery factory in China. *J. Occup. Health* 44, 15-21.

表 1 回帰直線および二回帰直線の交点

性別	群	構成数		回帰直線 ^a			交点のCd値 ^b ($\mu\text{g Cd/g cr}$)
		群数	個人数 ^b	切片(α)	勾配(β)	r	
女子	非汚染地域群 ^d	30	13873	176	-25	0.35	
	汚染地域群 ^e 総計	29	2652				
	β_2 :MG, >400 $\mu\text{g/g cr}$	25	1037	-68313	6194	0.65	11.0
	β_2 :MG, >1000 $\mu\text{g/g cr}$	19	482	-77606	6642	0.60	11.7
男子	非汚染地域群 ^d	17	1950	274	-82	0.60	
	汚染地域群 ^e 総計	16	3266				
	β_2 :MG, >400 $\mu\text{g/g cr}$	12	487	-64016	6343	0.91	10.0
	β_2 :MG, >1000 $\mu\text{g/g cr}$	10	211	-79371	7155	0.94	11.0

^a 回帰直線 $Y = \alpha + \beta X$ は群の幾何平均値を用いて算出: X はCd-Ucr(単位 $\mu\text{g/gcr}$)、 Y は β_2 -MG-Ucr(単位 $\mu\text{g/gcr}$)。相関係数(x)はすべて $p < 0.05$ 。

^b 群全体を構成する個人の総数。



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

「カドミウム生涯摂取による一般住民における腎機能障害と
骨粗鬆症の関連の全国調査」骨密度への影響

分担研究者 香山不二雄

自治医科大学 保健科学講座 環境免疫学・毒性学部門 教授

研究要旨

The 55th FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA)で食品中のカドミウム(Cd)の一日摂取量の国際基準を決定するために、さらなる調査研究が必要であると要請が出された。その中に、経口曝露による骨密度への影響評価の必要性も指摘されている。そこで、我々は全国5カ所（対照地域として非汚染地域1カ所を含む）で地域A 175名、地域B 191名、地域C 188名、地域D 186名、地域E 503名、合計1,243名の農家女性を対象として調査を行った。その中には現行のCd摂取量の国際基準である **Provisional Tolerable Weekly Intake (PTWI)**を越える曝露を受けている人が含まれていた。解析の結果、骨密度は加齢に伴って低下するが、地域Bと地域Eとで（特に閉経後早期に）骨密度が他地域に比べ低かったが、さらに高齢になると他の地域との差は消失した。カドミウム曝露以外に地域差が大きな要因となっている可能性があるため、カドミウム曝露指標として、尿中カドミウム濃度により4群に被験者を分けて、解析を行った。骨密度は、全年齢階層をまとめて解析すると、尿中Cd濃度がより高い群では減少する傾向を示したが、各年齢階層では、その傾向は消失した。重回帰モデルでは年齢、BMI、地域E、握力、尿中Ca濃度、地域Bの順番で寄与率が高く（ p 値<0.05）、ロジスティック回帰モデルで、年齢、BMI、地域E、握力、尿中Ca濃度の順番で寄与率が高く（ p 値<0.05）、カドミウム曝露指標である尿中Cdおよび血中Cdとは、相関を示さなかった。さらに、骨密度は腎機能障害の指標にも相関は見られなかった。また、より微

細な影響を調査するために、骨代謝マーカーについて検討を行ったが、この被験者集団のこれまでのカドミウム曝露が骨代謝に影響を与えている結果は得られなかった。骨密度は、年齢や体格、栄養、運動、遺伝的素因などの多因子によって影響を受けて変化する。今回の回帰モデルで地域差の要因も骨密度に大きな影響を与えていることが明らかとなり、今後、遺伝的素因を含めてさらに解析を続ける必要がある。高度なカドミウム曝露と栄養不良状況では骨密度に悪影響を与えることは知られているが、今回調査した地域のカドミウム曝露量では骨代謝に影響を与えているとする根拠は得られなかった。

研究協力者

堀口兵剛（自治医科大学）
小熊悦子（自治医科大学）
池田陽子（自治医科大学）
町田宗仁（自治医科大学）
佐々木敏（独立行政法人 国立健康・栄養研究所）

A. 研究目的

この研究では、長期間ほとんど変化のない低濃度から中程度のカドミウム経口曝露を受けていた個人が含まれる集団で、エンドポイントとして骨密度および骨代謝マーカーを用いて、骨代謝に影響を与える交絡因子とカドミウム曝露の影響について解析し、この程度のカドミウム曝露がこの集団において、骨組織へ影響を与えるかどうかについて評価することを目的とした。

B. 研究の背景

日本人は世界でも最も長い平均余命を獲得したが、人口の高齢化と併に骨粗鬆症の予防が大きな課題となっている。骨粗鬆症の成因には、カルシウム、ビタミンDなどの栄養素の摂取量とともに、年齢、体内のホルモン状態、運動、遺伝的素因など多くの要因が複雑に関連している。さらに、食物には、骨組織の健康に悪影響を与えることが考えられるカドミウムなどの汚染物質なども含まれている。これらの多様な要因に関して総合的に研究する必要がある。高濃度のカドミウム曝露とカルシウムやビタミン類などの栄養摂取不良など複合的な原因で、富山県神通川流域でイタイイタイ病を惹起した。現在、低濃度のカドミウム曝露が骨粗鬆症の増悪や骨の代謝に悪い影響を与えるかどうかは、議論のあると

ころでまだ定説はない。すなわち、ヒトの低濃度から中程度のカドミウム曝露を受けている集団でさらに確認する必要がある。

C. 研究方法

①調査地域

平成 12, 13 年度に九州、近畿、関東、東北の中の 5 地域の JA 女性部の協力を得て、35 歳から 75 歳の農家女性を調査した。地域の中で、米中カドミウム汚染がないと考えられる地域 A と、地域 B、地域 C、地域 D は軽度の汚染地域であり、地域 E は 5 地域中最もカドミウム汚染が高かった。

インフォームド・コンセント

インフォームド・コンセントを研究協力者から得るときは、この研究は環境汚染物質の健康影響調査のみならず、種々の栄養や生活習慣が与える健康影響に関する調査研究であることを明記して、種々の交絡因子を解析できるように了解を得た。ビタミン D レセプター、エストロゲン・レセプターなどの遺伝子多型などの遺伝子解析に関しては、研究協力の選択肢の自由をもたせて、協力を要請した。因みに、この研究計画は自治医科大学の生命倫理委員会にて承認されている。

②調査事項

●尿 尿一般検査、尿比重、尿中クレアチニン、尿中 Cd
骨代謝指標：尿中デオキシピリジノリン, NTX、カルシウム

●血液 曝露指標 血中 Cd、
骨代謝指標 血中カルシウム、リン、オステオカルシン
骨代謝に影響を与える要因
イソフラボン等
性腺刺激ホルモン LH (閉経の現状確認のため)

●栄養調査 佐々木ら (Sasaki et al. 1998, Sasaki et al. 2000a, Sasaki et al. 2000b) により開発され検証された自記式質問票による栄養調査、過去 1 ヶ月の食事について代表的食品 110 種類の摂取量と摂取頻度に関する質問で構成されている。米に関しては、日頃使用するお茶碗の大きさを聞き、三食でそれを用いてご飯を何杯食べるかを聞いた。説明会で記入方法を説明の上、自宅で記入して貰った。記入に要する時間は一般的に 40~60 分間で

ある。健診当日、栄養士が記載状況、内容を本人に確認の上、質問票を回収した。

●保健婦、栄養士による聞き取り調査

- ・調査対象者 全員
- ・質問項目、生活習慣（仕事、睡眠、運動）

食品、栄養に関する質問

月経（閉経前、閉経後）妊娠および出産回数、授乳期間

●骨密度測定 Dual Energy X-ray Absorption DEXA 骨密度計

●身体計測、身長、体重、握力（骨密度測定を行う非利き手の握力）骨密度計測（DEXA 法、非利き手の橈骨尺骨遠位側）

●各自持参の米と味噌、味噌の塩分濃度測定、Pb、Cd 濃度測定

●カドミウムおよび鉛の測定法

血液及び米中のカドミウムは硝酸添加の後にマクロ波加熱装置（MDS-200, CEM）で行い、HP4500 series ICP-MS (Yokokawa Analytical Systems)で定量した。尿は硝酸を加え 24 時間放置後に、フレームレス原子吸光分析計 SIMAA 6000 (Perkin Elmer)にてカドミウム、鉛の定量を行った。全

てのサンプルには、インジウムおよびタリウムを内部標準として加えて、測定を行った。精度管理は、精度管理用サンプルを用いて変動をコントロールし、部分的に ICP-MS と原子吸光分析の両方法を用いて確認を行った。

③統計解析

一般に、骨密度は加齢とともにだんだん低下し、特に女性の場合は閉経による女性ホルモン欠乏により骨吸収が進むことが知られている。そのため、閉経の状況、血清中 LH 濃度と年齢から、前閉経期（41-48 歳）、閉経期（49-55 歳）、閉経後早期（56-65 歳）、閉経後晩期（66-75 歳）とに分けて、年齢および女性ホルモン状態の骨密度への影響を調整した。尿中 Cd 濃度は、尿中クレアチニンで補正した。尿中、血中 Cd 濃度の代表値として、幾何平均値、中央値、レンジの 3 つを併記した。5 地域間の対数変換した Cd 濃度の比較は、one-way ANOVA を用い、さらに地域 A との比較は、Bonferroni の多重比較を用いた。また、各地域間での骨密度の比率の差の比較には、カイ二乗検定を行った。また年齢、BMI、尿中 Cd、血中 Cd、カルシウム摂取量およびビ

タミンD摂取量はカロリー摂取量で調整するために 1kcal 当たりの摂取量を解析に用いた。また、クレアチニン補正尿中 Cd 濃度が、2.5, 3.5, 5.0 $\mu\text{g/g cre}$ をカットオフ値として、被験者を 4 群に分けて、Bonferroni の多重比較を用いた。さらに、それぞれの年齢階層内での変化の傾向を明らかにするために単回帰分析を行った。骨密度と年齢、BMI、握力、尿中 Cd 濃度、血中 Cd 濃度、カルシウム摂取量、ビタミンD摂取量について、ピアソンの相関係数を求めた後に、骨密度に影響を及ぼす因子を決定するために重回帰分析を行った。地域差の影響は無視できないと考え、それぞれの地方にダミー変数を当てはめ、参照地域 A に対して重回帰分析および多重ロジスティック回帰モデルに付いて検討を行った。

D. 研究結果

①調査地域における Cd 摂取量の評価

全国 5 地域で調査を行い、地域 A 202 名、地域 B 202 名、地域 C 204 名、地域 D 204 名、地域 E 596 名、合計 1,408 名の健診参加者を得た。その中で、地域 E のみに含まれている 20 歳代被験者、喫煙、

透析、膠原病などの疾患、女性生殖関連の疾病のために卵巣摘出、避妊薬、女性ホルモン製剤服用の既往のある被験者合計 164 名を解析から除外した。その結果、地域 A 175 名、地域 B 191 名、地域 C 188 名、地域 D 186 名、地域 E 203 名、合計 1,243 名の被験者について解析を行った (表 1)。それぞれ年齢分布が異なっているため、年齢階層を、前閉経期 Pre-menopause (35-48 歳)、閉経期 Peri-menopause (49-55 歳)、閉経後早期 Younger post-menopause (56-65 歳)、閉経後晚期 elder post-menopause (66-75 歳) と分割した。因みに、閉経となり女性ホルモン濃度が低下すると、代償的に性腺刺激ホルモンの LH が血中に増加するので、閉経前後の女性ホルモン環境を評価することが出来る。閉経前、閉経期では性周期により大きく変動する女性ホルモンにより、LH の平均値は、閉経期から有意に上昇する。問診による閉経の有無および LH 濃度を参考にして年齢階層を分けることにより、骨代謝に大きな影響を与えることが知られている女性ホルモン状態を間接的に、取り込むことができるかと判断した (表 2)。

各地域の農家女性の上記の閉経

を考慮に入れた年齢階層別のCd曝露量を評価するために、血中Cd濃度および尿中Cd濃度について検討した(表3)。血中Cd濃度は、地域Eでどの年齢階層でも他地域に比べ高値を示していたが、それ以外の地域では、地域によって血中Cd濃度の幾何平均値に各地域の米の平均Cd濃度と相関する傾向は見られなかった。一方、尿中Cd値は、米からのCd曝露がほとんどないと考えられるA地域と比べて、他の地域では尿中のCd濃度は明らかに高い値を示しており、 $A < B \approx C < D < E$ の順番に尿中Cd濃度の幾何平均値が高くなっていた(表3)。しかし、年齢階層別に検討してみると、どの地域でも年齢とともに尿中Cdが上昇していくことが明らかとなった。

②骨密度の評価

骨密度(g/cm^2)は全年齢層では、地域Bと地域Eが有意に低かった。年齢階層で比較すると、閉経後早期に地域Bと地域Eとで骨密度が低下していることが明らかとなった(表4)。地域Bはカドミウム汚染度としては汚染地域の中では最も低い地域であったが、骨密度が閉経後早期で低いことが明らかとなり、カ

ドミウム曝露以外の地域性が、すなわち地域によって違う何らかの要因がかなり影響を与えていることが明らかとなった。しかし、この2地域の閉経後晩期では、他地域の同年齢階層の骨密度となんら差が無くなった。

さらに、若年期の骨密度の平均値の80%未満の被験者、すなわち骨密度減少者の比率を各年齢階層および地域に関してカイ二乗検定を行うと、閉経後早期の年齢層で地域Bと地域Eとで有意の差が見られた(表5)。これは、表4の結果と同様の結果を示していた。

③尿中カドミウム濃度による被験者分類

ここまでの解析では、それぞれ調査地域が遠隔の地域であり、カドミウム曝露量が異なり、気温や日照時間など明らかに環境も異なり、遺伝的素因の分布も異なる可能性のある集団によって形成されているので、地域ごとの解析を行って来た。骨密度はカドミウム曝露量以外に大きく影響する多くの因子が存在する。今回、より明確にカドミウム曝露の影響を他の因子と比較検討をするために、クレアチニン(Cr)補正尿中カドミウム濃度(U·Cd)を

用いて、以後の解析を行うこととした。すなわち、Cdの生物学的曝露指標として最も信頼できるとされるクレアチニン補正尿中Cd濃度(2.5, 3.5, 5.0 µg/g Cr)によって、被験者を4群に分けた群間比較によって、さらに年齢階層は閉経を考慮に入れた同じ年齢階層で以降の解析を行った。表6に尿中Cdと年齢階層によって分けた被験者群のそれぞれの人数、平均年齢およびLH濃度平均値とを示す。

④血中および尿中Cd濃度

この分類による被験者群の血中及び尿中Cd濃度を表7に示す。尿中Cdレベルで分類したので、それぞれの平均値は右の列に行くほど高くなっている。

⑤骨密度

次に、この分類における骨密度の変化を分析した。全年齢をまとめて解析すれば明らかに尿中Cd濃度高値の群がより骨密度は低くなる。また、年齢階層別に観察すると、閉経後早期および閉経後晩期で尿中Cd濃度5.0µg/g Crの群で有意の骨密度の低下が見られ、単回帰係数も負の値を示し有意な変化であった(表8)。

⑥Bone Mass Index (BMI)および握力

次に、この被験者分類でそれぞれの群のBMIを比較した(表9)。また、全体でも年齢階層別に観察してもBMIに有意の差は見られなかったが、閉経後早期および閉経後晩期で徐々にBMIが減少していく傾向が見られ、単回帰係数も負の値を示し有意な変化であった。次に骨密度を測定して非利き腕の側の握力を比較検討してみた(表10)。握力には各群に有意の差は見られなかった。

⑦尿中低分子蛋白濃度

次に尿中Cd濃度による被験者分類の尿中 α_1 -ミクログロブリン(α_1 -MG)濃度は(表11)、閉経後早期の群で、尿中Cd濃度分類で高い群になるほど軽度上昇し、一番低いCd濃度2.5µg/gCr未満群に比べて、3.5以上5.0未満群、5.0以上群で有意に上昇していた。 β_2 -MG濃度では閉経後早期および閉経後晩期の年齢階層の5.0以上群でのみ有意に上昇していた。閉経後晩期のみで単回帰係数は上昇傾向を示し、有意差ありの結果となった。

⑧尿中カルシウム濃度

全年齢階層では、尿中 Cd 濃度が高い群に行くほど、尿中カルシウム濃度は上昇していたが、各年齢階層で見ると閉経期のみ尿中へのカルシウムの排泄が有意に増加していたが、その他の年齢階層では有意の差は見られなかった。但し、カドミウム曝露が増大すればカルシウム排泄は増加する傾向が見られた。(表 12)

⑨骨代謝マーカー

骨代謝マーカーに関しては(表 13)、骨形成マーカーである骨型アルカリフォスファターゼは、全年齢階層で解析すると尿中 Cd 濃度が高い群に行くほど、有意に上昇していた。しかしそれぞれの年齢階層で解析すれば、その変化は消失した。オステオカルシンも全く同様な傾向を示していた。また、骨吸収マーカーである尿中 NTx は、全年齢階層で比べると尿中 Cd 濃度が高い群に行くほど、上昇していた。さらに、閉経期、閉経後早期に尿中 Cd 濃度が高い群で、有意の上昇を示していた。また、もう一つの骨吸収マーカーである尿中デオキシピリジノリンは全年齢階層で比較すると年齢とともに上昇していったが、この傾向は各年齢階層で比較すると

ほとんど系統的な変化を示していなかった。骨代謝マーカーでは NTx のみが、Cd 曝露の影響を示している可能性があった。

⑩血清中カルシウム濃度および血清中リン濃度

次に、血中 Ca 濃度および血清中リン濃度について比較検討を行ったが、尿中 Cd 濃度による分類では、変化が見られなかった(表 14)。

⑪カルシウム摂取量およびビタミンD摂取量

骨粗鬆症に大きな影響がある栄養素の中でカルシウム摂取量とビタミンD摂取量に関して、この各被験者群で差が無いかどうか検討した。それぞれの値は、摂取 1k カロリー当たりの摂取量として比較した。被験者は加齢とともにカルシウムもビタミンDもより多く摂取する傾向がみられたが、それぞれの年齢階層で栄養学的に大きな偏りは見られなかった(表 15)。

⑫単相関

次に、骨密度、骨代謝マーカー、年齢、BMI、握力、尿中と血中 Cd 濃度と腎機能障害の指標、カルシウ

ム摂取量、ビタミンD摂取量、および血清中 Ca 及びリンに関して単相関を検討し、ピアソンの相関係数表を求めた(表 16)。骨密度と年齢で最も大きな負の相関を示し、握力、次ぎに BMI が次ぎに大きな正の相関を示した。デオキシピリジノリン濃度以外の骨代謝マーカーは全て高い負の相関を示した。尿中 α_1 -MG と尿中 Ca および尿中 Cd 濃度は負の相関を示していた。

⑬重回帰モデル

次ぎに、ピアソンの相関係数が高かった項目の共線性を考慮に入れて、4種類の重回帰モデルにて骨密度を従属変数として、カドミウム曝露指標として、尿中 Cd 濃度または血中 Cd 濃度を用い、腎機能のパラメーターとして α_1 -MG または β_2 -MG を用いて、それぞれの組み合わせについて関連性を検討した。この解析には、ここで変数として考慮に入れられていない何らかの地域差による差異を解析に取り込むために、それぞれの地域にダミー変数を当てはめ、参照地域 A と地域 B、C、D、E との比較を行い標準偏回帰係数を用いて比較検討を行った(表 17)。モデル 1 では、対数変換血中 Cd 濃度と対数変換尿中 α_1 -MG

濃度を用いた。このモデルでは、年齢、BMI、次ぎに地域 E、握力、尿中 Ca 濃度の順番に寄与が高いことを示していた。それ以外のモデルでは、それぞれのモデルの解析結果はモデル 1 と同じであり、高い標準偏回帰係数を示す項目は年齢、BMI、次ぎに地域 E、握力、尿中 Ca 濃度の順番に寄与が高いことを示していた。それぞれの回帰モデルの自由度調整済み偏重相関係数は 0.7 以上であり、よい重回帰モデルであると考えられた。

次ぎに、表 12 で見られた尿中 Cd 濃度が高い群で、より多くの Ca が尿中に排泄されている傾向が見られたので、Cd 曝露が腎機能や骨密度にはまだ影響は出ていなくとも、Ca 排泄を高めている可能性が考えられた。そのため、クレアチニン補正後の尿中 Ca 濃度を従属変数とし、年齢、BMI、握力、尿中 Cd 濃度、血中 Cd 濃度、尿中低分子蛋白濃度、Ca 摂取量、ビタミン D 摂取量、地域を独立変数として重回帰モデルの検討を行った(表 20)。尿中 Ca 排泄量は尿中 Cd 濃度や血中 Cd 濃度にはほとんど関係なく、最も寄与が高いのは尿中 β_2 -MG や α_1 -MG 濃度であることが明らかとなり、腎機能を介する影

響であり、それ以外の Cd の骨組織や Ca 代謝への直接影響によるものではないことが明らかとなった。

⑭カイ二乗検定

次ぎに尿中 Cd 濃度による被験者分類において、若年成人平均骨密度 80%未満の骨密度減少者の割合について、カイ二乗検定を行った(表 18)。全年齢層では、尿中 Cd 濃度分類が高い群になるほど骨密度の低い被験者の割合が増加したが、年齢調整をする目的で、各年齢階層で比較すると、その変化は消失してしまった。

⑮多重ロジスティック回帰モデル

次ぎに、若年成人平均骨密度 80%未満の骨密度減少者と骨密度正常者の二群について、4種類のロジスティック回帰モデルの解析を行った。モデル 1 では、高い標準偏回帰係数を示す項目は年齢、BMI、地域 E、次ぎに握力、尿中 Ca 濃度の順番に寄与率が高かった。骨密度低下者と尿中 Cd 濃度、尿中低分子蛋白との相関はなかった。その他の回帰モデルもほぼ同じ結果であった。それぞれの回帰モデルの相関比 (R^2) は、0.4 以上あり、かなり良い回帰モデルであると考えられる。

E. 考察

初めに行った地域ごとの解析では Cd 曝露の低い B 地域の閉経後早期の集団の数が少なかったために、地域 E および地域 B に何らかの Cd 曝露以外の骨密度を低下させる要因がある可能性が推察された。そこで、Cd 曝露指標として尿中 Cd 濃度による被験者を 4 群に分類し、その後の解析を行った。

それによると、骨密度は閉経後早期および閉経後晩期で尿中 Cd 濃度 5 $\mu\text{g/gCr}$ 以上の群で、有意に低下していたが、それらの群の BMI の低い傾向など、まだ調整できていない要因のためであると考えられた。

尿中低分子蛋白は、尿中 Cd 濃度が高い群で $\alpha_1\text{-MG}$ と $\beta_2\text{-MG}$ とが増加する傾向が見られた。この曝露レベルの集団でも、さらに低濃度で観察されている尿中低分子蛋白の増加を生物学的にどのような意味があるかと議論のあるところであるが、PTWI を越える程度の曝露を受けている集団でも、池田らの報告しているバックグラウンドレベルの曝露集団の延長線上にあり、毒性学的にはあまり意味のない現象であると考えられた。

尿中 Ca 濃度は、全年齢階層および閉経期の年齢階層で有意の上昇を

示し、他の年齢階層でも、尿中カドミウム濃度が高い群でより高くなる傾向を示した。重回帰分析の結果、カドミウム曝露との関連性はなく、むしろ尿中低分子蛋白濃度と相関が高く、クレアチニン補正したことの影響などを示している可能性もある。腎機能の悪化を伴わない骨組織への直接的な Cd の影響でないことは明らかとなった。骨代謝マーカーは、全年齢層で尿中 Cd 濃度の高い群で高くなる傾向をしめしたが、年齢調整を行えば、尿中 NTx を除いて変化は消失した。尿中 NTx の微細な変化は、今後も注意してフォローアップしていく必要があると考えられる。しかし、総合的に考えれば、現時点で骨形成マーカーに明らかな Cd 曝露による変化があるとは考えられない。

血清中 Ca および血清中リンに影響は見られなかった。これまでの能川らや青島らの研究で、カドミウム腎症が起こった場合は低リン血症の傾向となるので、この被験者群ではカドミウムによって起こる腎障害の存在は否定的である。

調査地域が九州から東北まで全国にわたり、日照時間や年間平均温度などの環境要因が異なること、地域の食習慣など生活習慣や遺伝的素因

なども多少違うことも考えられるため、解析項目として加えることの出来ていない地域差を検討するために、重回帰モデル、ロジスティック回帰モデルにそれぞれの地域にダミー変数を当てはめ解析を行った。

以上の解析結果を総合すると、骨密度には地域差があり、地域 B と地域 E とで閉経後早期に骨密度の有意に低下する傾向が見られたが、さらに高齢になると他の地域との差は明らかとならなかった。骨密度は、年齢、BMI と極めて高い相関を示し、さらに地域 E、握力、尿中 Ca 濃度に有意の寄与をしていることが明らかとなったが、この被験者群では、カドミウム曝露指標である尿中 Cd および血中 Cd や腎機能障害のマーカーとは、相関を示さなかった。また、より微細な影響を調査するために、骨代謝マーカーについて検討を行ったが、カドミウム曝露が骨代謝に影響を与えている結果は得られなかった。骨組織の骨密度は、年齢や体格、栄養、運動、遺伝的素因などに大きく影響を受ける。これまでのヨーロッパの報告にみられるような骨密度の減少は年齢階層を分けなければ明らかに見られるが、注意深く年齢階層に分けて年齢や BMI など調整すると、変化はないという結

果になった。カドミウムは高濃度曝露の場合では、骨組織に影響を与える可能性はあるが、今回調査した地域のような低いレベルのカドミウム曝露量では骨代謝に影響を与えていたとする根拠は得られなかった。

F. 結論

1. 地域EおよびBの閉経後早期に骨密度が有意に低かった。
2. 骨密度に影響を与える要因は、この被験者集団では年齢、BMI、地域E、握力、尿中Ca濃度の順に大きく、カドミウム曝露指標、尿中低分子蛋白との相関はなかった。

G. 健康危険情報

特記すべきものはない。

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamaoto K, Ikeda Y, Machida M, and Kayama F. Environmental exposure to cadmium at the level insufficient to induce renal tubular dysfunction does not affect on bone density among Japanese female farmers. (投稿

準備中)

I. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

表1 全被験者の中から解析から除外した被験者とその理由

地域	地域A	地域B	地域C	地域D	地域E	全地域
解析対象被験者	175	191	188	186	503	1243
除外した被験者						
20歳代	9	7	7	6	27	27
喫煙者					23	52
慢性腎不全／血液透析中					1	1
慢性紅斑性狼瘡の現病歴	2					2
全身性紅斑性狼瘡の現病歴	1		1		3	5
慢性関節リュウマチの現病歴		1	1		3	5
慢性関節リュウマチの既往					1	1
サルコイドーシスの現病歴	1					1
脊椎カリエスの既往	1			1	2	5
卵巣摘出術	1	1			1	1
卵巣発育不全					1	1
早期の閉経	1			4	2	7
甲状腺機能亢進症の現病歴		1			6	7
現在、経口避妊薬の内服中		1				1
過去の経口避妊薬の使用*						3
現在、女性ホルモン補充療法中	2		1	1	1	14
過去の女性ホルモン補充療法	7		1	1	10	26
過去のステロイドホルモン内服療法 *			4	3	12	26
β2ミクログロブリン濃度が血清中、尿中とも異常高値				1	1	2
尿検体量不足により測定不能	3			1		1
総数	202	202	203	204	596	1407

*; 過去10年以内に3ヶ月以上

表2 調査5地域の閉経と年齢からの群分け

地域	地域A	地域B	地域C	地域D	地域E	全地域
全年齢層						
人数	175	191	188	186	503	1243
平均年齢±標準偏差	57.7±9.1	58.0±9.2	56.0±9.6	51.6±8.0	57.5±9.5	56.5±9.4
最高年齢	75	77	76	71	78	78
最低年齢	33	35	30	34	30	30
血清LH濃度						
前閉経期(41-48歳)	22.4±13.5	20.9±12.6	19.3±12.8	19.9±15.2	22.1±12.9	21.2±13.3
人数	31	31	48	68	83	261
平均年齢±標準偏差	44.8±3.4	44.3±3.3	44.3±2.8	43.8±2.9	43.7±3.7	44.0±3.3
血清LH濃度	10.5±14.1	8.3±11.3	7.4±8.6	10.0±13.4	8.5±10.3	8.9±11.5
閉経期(49-55歳)						
人数	49	55	46	57	112	319
平均年齢±標準偏差	52.2±1.86	52.3±1.8	51.4±1.7	51.8±1.8	52.3±1.9	52.1±1.9
血清LH濃度	26.5±15.4	23.7±15.4	24.2±14.1	26.3±15.7	27.6±14.1	26.0±14.8
閉経後早期(56-65歳)						
人数	51	53	55	48	190	397
平均年齢±標準偏差	61.9±2.6	60.6±3.1	61.6±2.5	59.3±2.4	61.3±2.8	61.1±2.8
血清LH濃度	24.6±9.6	24.9±9.1	25.4±10.8	26.9±9.9	25.3±10.5	25.4±10.1
閉経後晚期(66-75歳)						
人数	43	51	37	11	106	248
平均年齢±標準偏差	68.7±2.4	69.3±2.3	68.5±2.2	68.2±1.7	68.7±2.5	68.7±2.4
血清LH濃度	24.0±9.4	21.3±8.0	19.2±5.7	19.5±6.3	22.6±8.6	21.9±8.3

年齢および血清 LH (mIU/ml) は、算術平均と標準偏差で表す。

表3 調査5地域における血中 Cd濃度(μg/L) および尿中 Cd濃度(μg/g cr.)の比較

地域	地域A	地域B	地域C	地域D	地域E	全地域
血中Cd濃度 全年齢層	2.04, 2.05 (レンジ 0.62-6.81)	1.90, 2.02 (ND-6.30)	2.57**, 2.60 (0.82-7.70)	1.61**, 2.00 (ND-8.69)	3.61**, 3.77 (0.55-13.07)	2.54, 2.62 (ND-13.07)
前閉経期(41-48歳)	1.88, 1.74	1.99, 1.72	2.20, 2.10	1.60, 1.90	3.25**, 3.33	2.22, 2.30
閉経期(49-55歳)	2.05, 2.15	1.72, 1.96	2.61*, 2.70	1.78, 2.19	3.27**, 3.29	2.37, 2.43
閉経後早期(56-65歳)	2.10, 2.11	1.91, 2.03	2.60*, 2.60	1.54**, 1.88	3.75**, 3.80	2.72, 2.83
閉経後晩期(66-75歳)	2.11, 2.13	2.05, 2.32	2.98**, 3.00	1.51, 2.50	4.32**, 4.56	2.96, 3.01
尿中Cd濃度 全年齢層	2.66, 2.82 (レンジ ND-7.93)	3.46**, 3.64 (0.70-10.82)	3.16**, 3.34 (ND-13.05)	3.14**, 3.32 (0.29-9.81)	4.07**, 4.14 (0.51-27.26)	3.46, 3.60 (ND-27.26)
前閉経期(41-48歳)	2.11, 2.08	2.52, 2.43	2.05, 2.20	2.48, 2.64	3.35**, 3.23	2.59, 2.65
閉経期(49-55歳)	2.49, 2.50	3.02, 3.03	3.28**, 3.33	3.53**, 3.67	3.82**, 3.93	3.31, 3.44
閉経後早期(56-65歳)	2.98, 3.17	3.81*, 4.02	3.65, 3.87	3.80*, 4.20	4.33**, 4.29	3.90, 4.10
閉経後晩期(66-75歳)	3.02, 3.29	4.36**, 4.62	4.34**, 4.46	4.30*, 4.12	4.86**, 4.93	4.28, 4.36

値は、幾何平均値(幾何標準偏差)で表す。

ND; 検出下限以下

*; 地域Aと比較して有意差あり (p<0.05)

**; 地域Aと比較して有意差あり (p<0.01)