

米は 0.4 ppm 前後の Cd を含むものを特別に用意した。副食は、おかずと汁ものに分けて Cd 濃度を測定した。おやつ、調味料、水道水等の Cd 濃度もすべて測定した。

#### D. 結果

第 1 回目の合宿参加者の毎日の総 Cd 摂取量と大便中への Cd 排泄量、さらにそれぞれの 1 週間の合計を計算し、そこから Cd 吸収率の平均値を算出すると(表 2)、対照群では -11.1%、糖尿病群では 2.8%という結果になった。さらにこれらの母数についての区間推定を行ったところ、対照群の 95%信頼区間は -21.9 ~ 0.3%、糖尿病群では -24.8 ~ 19.1%であり、両群の間で Cd の吸収率には有意の差は認められなかった。一方、尿中への Cd 排泄量も対照群と糖尿病群との間には有意の差は認められず、合宿開始日から最終日までに変化を示すことはなかった。

第 2 回目の合宿参加者の Cd 吸収率の平均値を同様に算出すると、対照群では 27.4%、貧血群では 13.6%という結果になった。さらにこれらの母数についての区間推定を行ったところ、対照群の 95%信頼区間は

12.0 ~ 42.9%、貧血群では -29.9 ~ 57.1%であり、この場合も両群の間で、Cd の吸収率には有意の差は見とれられなかった。

以上の結果より、糖尿病や貧血の基礎疾患のある人においても、その同年代の人と比べれば、消化管からの Cd の吸収が亢進しているわけではないことが明らかとなった。因みに、全ての対照群 25 人の吸収率の平均値は、7.4%であり、信頼区間は -4.4 ~ 19.2%であった。さらに、全ての参加者 38 人の吸収率の平均は、5.9%、95%信頼区間は -3.3 ~ 16.2%であった。これらの値はこれまで報告されてきた吸収率の値と一致するものである。

ところで、第一回目の合宿参加者に比べて第 2 回目の参加者の方が高い Cd の吸収率を示す傾向が見られたが、これはその大きな年齢差(20 歳以上)に由来することが推察された。そこで、消化管からの Cd の吸収に対する年齢の関与の程度、さらには他の因子の関与の有無を考慮するために、全ての参加者 37 名における Cd 吸収率と年齢を含む他の種々の因子との相関関係を検討した。まず、Cd 吸収率、年齢、Body Mass

Index、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット、血清鉄、血清フェリチン、ヘモグロビンA1c、空腹時血糖、尿中Cd濃度（クレアチニン補正）、血中Cd濃度について、ピアソンの相関係数を求めた(表3)。Cdの吸収率は、年齢、尿中Cd、血清フェリチン濃度、血清鉄、血中Cdと有意の負の高い相関を示したが、ヘモグロビン、ヘマトクリット、ヘモグロビンA1c、空腹時血糖とは低い相関しかなかった。さらに、Cd吸収率を従属変数とし、高い相関を示した年齢、フェリチン濃度、血清鉄、尿中Cd濃度、血中Cd濃度の中から共線性を考慮して、それぞれ3つの因子を独立変数として選び、4種類の重回帰分析を行った(表4)。その結果、いずれの場合も、年齢のみと有意の高い負の偏相関係数を示し、尿中Cd濃度、血中Cd濃度、血清フェリチン濃度、血清鉄とは相関を示さなかった。年齢の因子のみが、消化管からのCdの吸収に大きく関与していることが判明した。

次ぎに、全ての被験者の年齢を横軸に、Cd吸収率を縦軸にとり、散布図を作成し、一次の回帰直線をもとめた(図1)。 $Y = -1.4X + 80.1$  ( $r =$

$-0.669$ ) この回帰式から求めたそれぞれの年齢の吸収率を求めた。(表5)そこで、まず年齢階層を20歳で52.1%、30歳で38.1%、40歳で24.1%、50歳で10.1%、60歳で-3.9%、70歳で-17.9%という吸収率となり、若年期ではかなり高い吸収率を示すものの、それが高齢になるほどゼロに近くなることが明らかとなった。Cd吸収率の平均値は、20-39歳の女性では約44%と高値を示すが、加齢とともに減少し、40-59歳で1.0%、60-79歳で-5.9%を示すことが明らかとなった(図2)。この調査の期間中に、尿中Cd濃度の変化はなく、合宿生活でCd曝露の変化が無かったことを示していた(図3)。因みに尿中Cd排泄総量は糞便中Cd排泄量の1%からそれ以下のレベルであったので、尿中へのCdの排泄は計算には加えなかった。若年女性は、Cd曝露のハイリスクグループであることを示すものである。

## E. 考察

吸収率を測定する方法は主に、2種類ある。第一の方法は、出納実験であり、今回のように、経口摂取した食品飲料中のCdと、尿および便

中の Cd を測定して、吸収率を求める方法である。この方法は、直接 Cd 量を測定するが、被験者が口にした全ての飲食物を集めて、Cd 含量を測り、摂食量を全て正確に定量しなければならない。また、吸収率は個人や日間で変動が大きい。第二の方法は、Cd の放射性同位元素を用いる方法であるが、簡便な方法であるが、真の吸収率というより滞留している同位元素を求めている可能性もある。どちらの方法も、真の吸収率を測定しているのではなく、腸肝循環について考慮されてなく、見かけ上の吸収率を求めていることになる。しかし、人を用いて吸収率を求めることは、この Cd の腸肝循環を非侵襲的に調べることは不可能である。この研究では、我々は出納研究を行うこととした。

これまでの研究と異なる点は、38 名と最も多い被験者であり、その中には、糖尿病と貧血を罹患する被験者とそれぞれに年齢をマッチさせた対照を摂ることが出来た。さらに年齢層も 20 歳代から 60 歳代までと非常に年齢範囲が広いことが特徴である。被験者数が多いために重回帰分析を行うことができた。

ピアソンの相関係数では (表 3)、Cd の吸収率は、年齢、尿中 Cd、血清フェリチン濃度、血清鉄、血中 Cd と有意の負の高い相関を示したが、重回帰分析を行うと、有意の相関を示す変数は年齢のみであり、血清フェリチンや血清鉄との相関は消失した。この結果より、これまでの報告では、若年者の貯蔵鉄欠乏状態と若年の吸収率の高さとを完全に分けて解析されていなかったためではないかと考えられる。

## F. 結論

長年 PTWI に近い Cd 曝露を受けてきた女性集団を用いた研究結果から明らかになったことは、糖尿病や貧血を有する人において、消化管からの Cd の吸収が亢進していなかった。むしろ、加齢の要因が吸収率に重要である。Cd 吸収率の平均値は、20-39 歳の女性では約 44% と高値を示すが、加齢とともに減少し、40-59 歳で 1.0%、60-79 歳で 5.9% を示すことが明らかとなった。また、ヘモグロビン濃度で定めた貧血群での解析では Cd 吸収率に差は見られなかった。

## G. 健康危険情報

なし。

特記すべきものなし。

## H. 研究発表

### 1. 口頭発表

22nd International Symposium on  
Halogenated Environmental  
Organic Pollutants and POPs, Aug  
11-16, 2002 Barcelona, Spain  
Regional differences of blood  
dioxin and organochlorine  
pesticides.

concentrations of Japanese female  
farmers. - Application of CALUX  
assay for epidemiological study -

### 2. 論文発表

Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S,  
Miyamaoto K, Ikeda Y, Machida M,  
and Kayama F. Comprehensive  
study of the effects of egae, iron  
deficiency, diabetes mellitus and  
cadmium burden on dietary cadmium  
absorption in cadmium-exposed  
female Japanese farmers.

International Archives of Occupational  
and Environmental Health (投稿  
中)

## I. 知的財産権の出願・登録状況

表 1. 解析対象者の群別比較

	対照群 ( N=13 )			糖尿病群 ( N=7 )			p 値
	平均値	標準偏差	範囲	平均値	標準偏差	範囲	
年齢	63.7	5.9	53-73	58.9	3.6	54-65	0.064
Body mass index	24.4	3.3	19.1-31.1	25.8	3.9	20.5-30.5	0.365
赤血球数 (x10 <sup>6</sup> /μl)	441.1	32.3	388-495	468.7	38.6	410-531	0.105
ヘモグロビン (g/dl)	13.4	1.0	11.9-15.9	14.1	1.1	12.3-15.7	0.188
ヘマトクリット (%)	41.4	2.7	38.0-48.4	44.2	2.4	39.7-47.0	0.034
血清鉄 (μg/dl)	93.3	31.0	53-153	97.4	32.0	61-154	0.782
血清フェリチン (ng/ml)	63.6	44.1	9.9-169	97.7	46.1	39.6-173.0	0.100*
ヘモグロビン A <sub>1c</sub> (%)	5.0	0.3	4.3-5.4	7.2	1.6	6.0-10.3	0.004*
空腹時血糖 (mg/dl)	89.7	5.7	82-100	169.3	79.5	117-338	0.008*
U-Cd/Cr (μg/g cr.)	5.16	1.82	2.15-8.84	4.90	1.51	2.64-7.43	0.750
B-Cd (μg/L)	4.98	1.38	2.64-7.70	2.18	0.57	1.07-2.74	< 0.001

B. 第2回目の合宿参加者

	対照群 ( N=12 )			貧血群 ( N=6 )			p 値
	平均値	標準偏差	範囲	平均値	標準偏差	範囲	
年齢	38.7	11.8	23-53	44.3	8.4	29-50	0.311
Body mass index	23.1	3.5	18.4-30.5	22.5	3.0	19.4-27.9	0.713
赤血球数 (x10 <sup>6</sup> /μl)	444.0	32.6	380-492	417.5	56.8	312-482	0.222
ヘモグロビン (g/dl)	13.4	1.1	11.1-15.2	9.1	1.3	7.3-10.6	< 0.001
ヘマトクリット (%)	41.7	3.4	36.2-47.6	32.0	3.7	25.9-35.5	< 0.001
血清鉄 (μg/dl)	70.0	25.3	30-112	15.0	7.5	7-25	< 0.001
血清フェリチン (ng/ml)	23.2	22.5	5-66.4	3.3	1.3	1.4-4.8	< 0.001*
ヘモグロビン A <sub>1c</sub> (%)	4.9	0.2	4.7-5.3	5.0	0.3	4.6-5.3	0.654*
空腹時血糖 (mg/dl)	89.3	7.4	79-101	94.0	10.7	84-112	0.294*
U-Cd/Cr (μg/g cr.)	2.72	1.85	0.88-7.62	2.92	0.95	1.47-4.10	0.817
B-Cd (μg/L)	2.71	1.31	0.51-5.36	3.56	1.25	2.06-5.31	0.209

U-Cd/Cr:クレアチニン補正尿中カドミウム濃度, B-Cd:末梢血中カドミウム濃度

\*:対数変換後に検定

表 2. 1 週間の総カドミウム摂取量と総排出量から算出した消化管からのカドミウム吸収率

A. 第1回目の合宿参加者				B. 第2回目の合宿参加者			
ID	摂取量 (µg)	排出量 (µg)	吸収率 (%)	ID	摂取量 (µg)	排出量 (µg)	吸収率 (%)
対照1	437.4	495.0	-13.2	対照1	292.5	169.3	42.1
対照2	356.9	487.6	-36.6	対照2	529.5	324.5	38.7
対照3	462.5	378.4	18.2	対照3	434.7	371.0	14.6
対照4	338.8	348.9	-3.0	対照4	451.1	436.7	3.2
対照5	437.4	603.6	-38.0	対照5	509.1	245.9	51.7
対照6	580.5	477.8	14.7	対照6	442.0	222.9	49.6
対照7	533.6	583.1	-9.3	対照7	544.8	153.9	71.8
対照8	494.9	484.0	2.2	対照8	573.4	442.5	22.8
対照9	340.8	416.4	-22.2	対照9	622.8	433.7	30.4
対照10	357.8	425.9	-19.0	対照10	658.7	568.8	13.6
対照11	446.3	573.2	-28.4	対照11	473.1	533.6	-12.8
対照12	547.9	616.4	-12.5	対照12	607.9	585.9	3.6
対照13	467.8	456.1	2.5				
	平均値	444.8	-11.1		平均値	511.6	27.4
	標準偏差	77.8	17.8		標準偏差	101.1	24.4
	95%CI		(-21.9, -0.3)		95%CI		(12.0, 42.9)
糖尿病1	378.7	343.8	9.2	貧血1	665.9	935.2	-40.4
糖尿病2	339.9	363.4	-12.8	貧血2	585.0	326.3	44.2
糖尿病3	461.8	539.7	-16.9	貧血3	374.2	213.0	43.1
糖尿病4	550.4	299.0	45.7	貧血4	369.2	509.8	-38.1
糖尿病5	452.7	563.1	-24.4	貧血5	424.2	233.6	44.9
糖尿病6	569.1	639.2	-12.3	貧血6	564.8	407.2	27.9
糖尿病7	503.1	545.3	-8.4				
	平均値	465.1	-2.8		平均値	497.2	13.6
	標準偏差	84.5	23.7		標準偏差	124.6	41.4
	95%CI		(-24.8, 19.1)		95%CI		(-29.9, 57.1)

C. 各群別比較			
ID	摂取量 (µg)	排出量 (µg)	吸収率 (%)
全第1回目参加者 (N=20)	451.9	483.0	-8.2
平均値	78.6	99.8	19.9
標準偏差			(-17.5, 1.1)
95%CI			
全第2回目参加者 (N=18)	506.8	395.2	22.8
平均値	106.0	192.0	30.6
標準偏差			(7.6, 38.0)
95%CI			
全対照者 (N=25)	476.9	433.4	7.4
平均値	94.2	132.5	28.6
標準偏差			(-4.4, 19.2)
95%CI			
全参加者 (N=38)	477.9	441.4	6.5
平均値	95.4	155.0	29.7
標準偏差			(-3.3, 16.2)
95%CI			

表3. 解析対象者における各要因間のピアソンの相関係数 (N=38).

	吸収率	年齢	BMI	赤血球数	Hb	Ht	血清鉄	フェリチン	Hb A <sub>1c</sub>	血糖	U-Cd/Cr	B-Cd
カドミウム吸収率	1.000											
年齢	-0.669**	1.000										
Body mass index	-0.218	0.275	1.000									
赤血球数	0.140	-0.036	0.271	1.000								
ヘモグロビン	-0.092	0.279	0.280	0.600**	1.000							
ヘマトクリット	-0.024	0.212	0.265	0.704**	0.973**	1.000						
血清鉄	-0.345*	0.459**	0.371*	0.498**	0.827**	0.772**	1.000					
log 血清フェリチン	-0.430**	0.594**	0.297	0.346*	0.721**	0.698**	0.709**	1.000				
log ヘモグロビン A <sub>1c</sub>	-0.208	0.242	0.274	0.380*	0.315	0.331*	0.315	0.456**	1.000			
log 空腹時血糖	-0.170	0.148	0.344*	0.382*	0.242	0.264	0.300	0.329*	0.947**	1.000		
U-Cd/Cr	-0.466**	0.612**	-0.021	0.004	0.261	0.231	0.288	0.445**	0.177	0.080	1.000	
B-Cd	-0.395*	0.501**	0.020	-0.054	-0.035	-0.075	0.060	0.204	-0.294	-0.376*	0.547**	1.000

\*; p<0.05

\*\*; p<0.01

U-Cd/Cr:クレアチニン補正尿中カドミウム濃度、B-Cd: 尿中カドミウム濃度

表4 消化管からのカドミウム吸収率を目的変数とした4種類の重回帰モデル(N=38)

モデル	説明変数												R'	
	年齢		log 血清フェリチン		血清鉄		U-Cd/Cr		B-Cd					
	SPRC	p値	SPRC	p値	SPRC	p値	SPRC	p値	SPRC	p値				
A	-0.593	0.002	-0.040	0.805			-0.085	0.604					0.636	
B	-0.587	0.003	-0.063	0.694								-0.088	0.555	0.637
C	-0.592	0.002			-0.048	0.740		-0.089	0.582					0.637
D	-0.589	0.001			-0.069	0.638						-0.096	0.527	0.638

SPRC: 標準偏回帰係数 (standard partial regression coefficient)

R': 自由度調整済み重回帰係数 (multiple correlation coefficient adjusted for the degrees of freedom)

U-Cd/Cr: クレアチニン補正尿中カドミウム濃度, B-Cd: 抹消血中カドミウム濃度



表5. 回帰直線(図1)から計算した各年齢における消化管からのカドミウム吸収率

年齢	カドミウム吸収率 (%)
20	52.1
30	38.1
40	24.1
50	10.1
60	-3.9
70	-17.9

図1.年齢と消化管からのカドミウム吸収率との関係

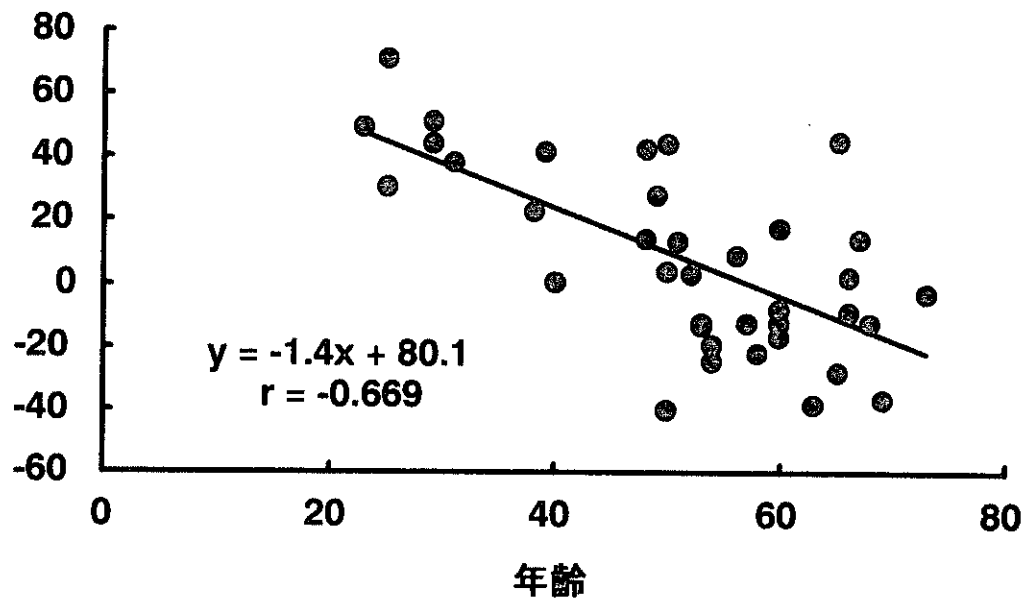


図2 .世代別にみたカドミウムの消化管からの吸収率

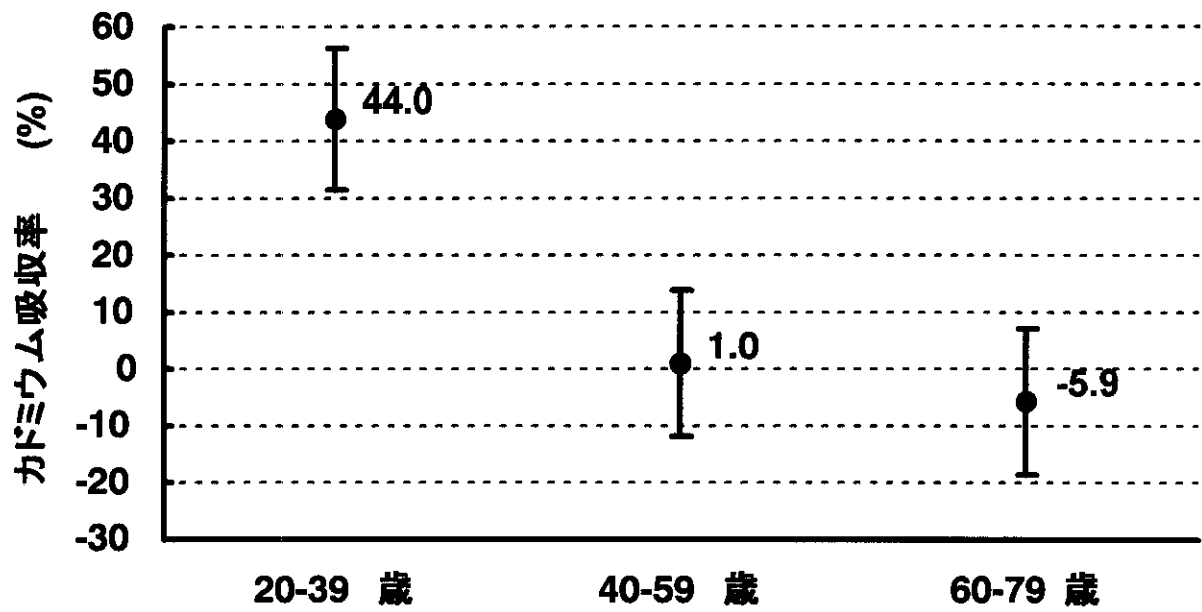
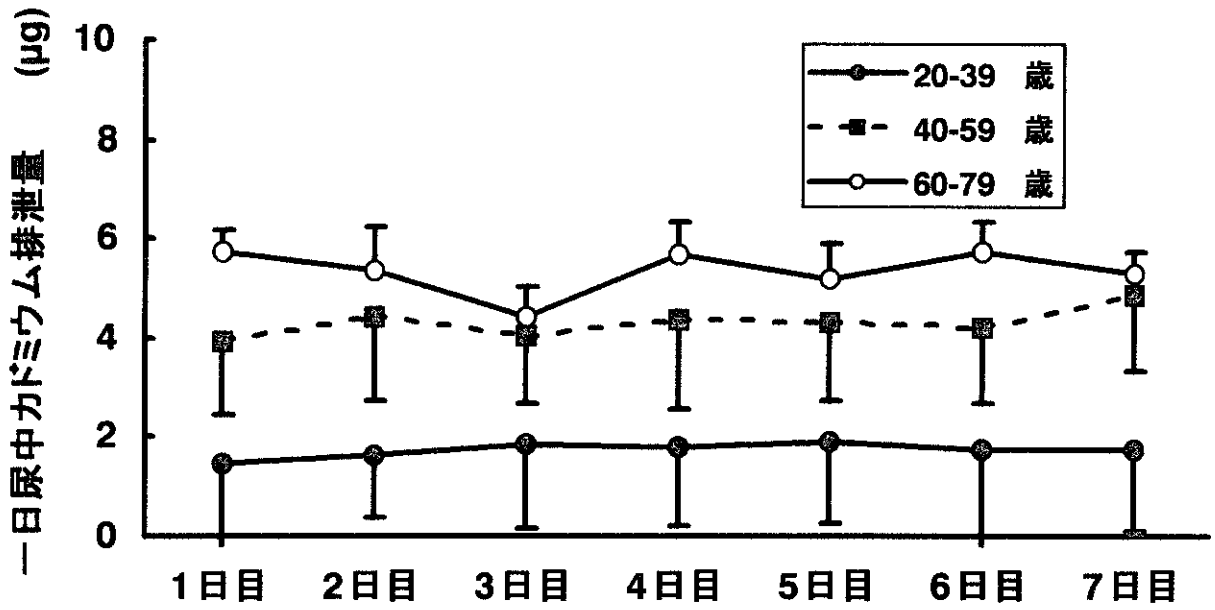


図3 .世代別にみた尿中カドミウム排泄量の一週間の変化



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」

— 腎機能への影響についての追加解析結果 —

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

今年度は、尿中 $\alpha_1$ -MGあるいは尿中 $\beta_2$ -MGを従属変数とし、血中Cd濃度あるいは尿中Cd濃度を独立変数とした4種類の重回帰モデルおよび多重ロジスティック回帰モデルによって、腎機能に対するCd曝露の影響を検討した。さらに、地域差を考慮に入れるため、それぞれの地域にダミー変数を当てはめ、地域Aを対照とした他の4地域の影響についても検討を加えた。

食品中のCd曝露量、特に米からのカドミウム曝露を精密に評価するために地域ごとの解析をこれまで行ってきたが、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  $\mu\text{g/g Cr}$ ）によって、被験者を4群に分けた群間比較によってCd曝露量と腎機能との関連を検討した。さらに年齢階層別に分けることにより、年齢の影響の大きさについても検討した。

重回帰モデルの検討から、この調査集団では尿中低分子蛋白の増加は、年齢が最も大きな寄与をしており、尿中Cd濃度はほとんど寄与していないことを示していた。また、尿中Cd濃度が高い群で $\alpha_1$ -MGと $\beta_2$ -MGとが50歳代で有意に上昇した。このような尿中Cd濃度域と低分子蛋白尿の低濃度域での量—反応関係は生物学的にはほとんど意味はないと評価した。今回、一番高い曝露を受けていた集団は、現行のPTWIを越える曝露を長期間にわたり受けていたと考えられる集団でも、明らかな腎機能障害を示す結果は得られなかった。

## 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

平成 13 年度までの食品中のカドミウム(Cd)摂取による腎機能障害に関する調査研究のデータをさらに統計解析の手法を変えてを行い、長期間、現行の PTWI に近いカドミウム経口曝露を受けていた集団で、腎機能の障害が起きていないか確認を行った。

## B. 研究の背景

平成 13 年度までに行った調査の概略とその結果は以下の通りである。日本全国にまたがる 5 地区（対照地域として非汚染地域 1 箇所を含む）に居住する、30 歳以上の農家女性で、各地域 202 名から 596 名、合計 1,407 名を対象とした。調査項目として、血液中カドミウム、鉛、p,p-DDE、ヘキサクロロベンゼン、貧血指標（血算、ヘモグロビン、血清鉄）、肝機能指標（GOT、GPT、 $\gamma$ GTP）、脂質（総コレステロール、HDL・コレステロール、トリグリセリド）、腎機能

指標（血中 $\beta_2$ -ミクログロブリン、尿中 $\beta_2$ -ミクログロブリン、 $\alpha_1$ -ミクログロブリン、尿中クレアチニン）、骨代謝指標（血中カルシウム、リン、オステオカルシン、骨型 ALP、尿中 NTX、尿中デオキシピリジノリン）、性腺刺激ホルモン（LH）、骨代謝に影響を与える要因（イソフラボン類）を測定した。また、自記式質問票による栄養調査、及び、各自持参の米と味噌、味噌の塩分濃度測定、カドミウム、鉛濃度を測定した。被験者の米中 Cd と血中 Cd および尿中 Cd との間の相関関係が低く、被験者の米からの Cd 摂取量と血中 Cd および尿中 Cd との相関も低かった。また地域 E での 2000 年産米と 2001 年産米の Cd 濃度が、ほぼ同じ田圃で採取されたにもかかわらず相関が低いので、各被験者の米の 1 サンプル中の Cd 濃度測定で、被験者の長年の曝露評価指標として、米中 Cd 濃度を用いることはできないと結論し、地域ごとに年齢階層ごとに、比較検討を行うこととした。その調査結果は、尿中低分子蛋白濃度は加齢によって増加することが明らかとなり、長期のカドミウム曝露指標である尿中カドミウム排泄量の増加や摂食している米中カドミウム濃度、カドミウム 総摂取量により腎機能障害が増悪することは示されなかった。こ

の調査集団には現行のカドミウム摂取の国際基準である耐容週間摂取量 (Provisional Tolerable Weekly Intake :PTWI) を越えると推定される曝露を受けている人が含まれていた。これらの結果から、現行のカドミウムの耐容摂取量はまだ安全域を有していると考えられた。

13年度の解析では、Cdの経口曝露量の正確な評価が出来ることに主眼を置いて、地域ごとの曝露集団として評価した。しかし、それぞれの地域にはほとんどCd曝露を受けていない被験者も含まれているので、検出力を低めている可能性が考えられた。今年度は、尿中Cd濃度により分けて、再度解析を行い、多重ロジスティック回帰モデルによる解析も行った。

## C. 研究方法

### 統計解析

今年度は、尿中 $\alpha_1$ -MGあるいは尿中 $\beta_2$ -MGを従属変数とし、血中Cd濃度あるいは尿中Cd濃度を独立変数とした4種類の重回帰モデルおよび多重ロジスティック回帰モデルによって、腎機能に対するCd曝露の影響を検討した。さらに、地域差を考慮に入れるため、それぞれの地域にダミー変数を当てはめ、地域Aを対照とした他の4地域の

影響についても検討を加えた。

食品中のCd曝露量、特に米からのカドミウム曝露を精密に評価するために地域ごとの解析をこれまで行ってきたが、実際には、各地域には、種々の程度のCd曝露を受けている者が混在している。Cd曝露による軽微な変化がこの集団で起こっているかどうか確認するために、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  $\mu\text{g/g Cr}$ )によって、被験者を4群に分けた群間比較によってCd曝露量と腎機能との関連を検討した。さらに年齢階層別に分けることにより、年齢の影響の大きさについても検討した。

## D. 研究結果

### ①重回帰モデル

5地域の被験者を対象として、腎機能のパラメーターとして $\alpha_1$ -MGまたは $\beta_2$ -MG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濃度を独立変数として、4種類の重回帰モデルを作成した(表1)。いずれのモデルにおいても、年齢の標準偏回帰係数が最も高かった。血中Cd濃度に対しては大変低い標準偏回帰係数しか示さなかった。尿中Cd濃度を

独立変数とした場合は、高い標準偏回帰係数を示したが、年齢に対して1/3程度の寄与であると考えられた。自由度調整済み重回帰係数は、0.4から0.3を示し、かなり良い回帰モデルであると考えられた。次に、この解析に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2)。従属変数を $\alpha_1$ -MGおよび $\beta_2$ -MGとし、表5と同様の解析結果であり、地域差はほとんど寄与していないことが明らかとなった。

## ②ロジスティック回帰モデル

ロジスティック回帰モデルによる解析を行った(表3)。モデル2およびモデル4で、年齢が0.7と高い標準偏回帰係数を示し、次に尿中Cd濃度が0.28程度の標準偏相関係数を示した。しかし、相関比( $R^2$ )は0.06, 0.07と大変低く、回帰モデルとしてあまり良くないと考えられた。

## ③尿中Cd濃度による被験者分類による比較

クレアチニン補正尿中Cd濃度(2.5, 3.5, 5.0  $\mu\text{g/g Cr}$ )によって、

被験者を4群に分けた分類について解析を行った。表4に40歳代、50歳代、60歳代の人数と平均年齢を示す。次に、それぞれの群の血中Cd濃度および尿中Cd濃度の幾何平均と幾何標準偏差を示す(表5)。次に、尿中低分子蛋白の変化を検討した(表6)。全年齢階層をまとめて比較すると、尿中カドミウム濃度がより高い群で、より高い $\alpha_1$ -MG濃度を示す。しかし、各年齢階層で解析すると、その傾向は消失して、50歳代で尿中Cd濃度5 $\mu\text{g/g Cre}$ 群のみで有意の上昇があるのみであった。また、 $\beta_2$ -MGについても全く同様の傾向を示していた。60歳代ではそれぞれの尿中Cd濃度2.5以下の群に比べて有意の上昇は無いが、単回帰係数は高く、尿中 $\beta_2$ -MG濃度は上昇傾向にあることあることが明らかとなった。

## E. 考察

重回帰モデルの検討から尿中低分子蛋白の増加は、年齢が最も大きな寄与をしており、血中Cd濃度にはまったく相関がなく、尿中Cd濃度はかなり低い寄与しかしていないことを示していた。これはクレアチニン補正による影響であると考えられた。また、尿中Cd濃度が高い群で $\alpha_1$ -MGと $\beta_2$ -MGとが50歳代で有



意に上昇した。このように尿中 Cd 濃度と低濃度の低分子蛋白尿での量—反応関係が生物学的な意味があるかどうかは、議論があるところである。例えば、最も高い $\beta_2$ -MG の値を示した群(尿中 Cd:5 $\mu$ g/g cr 以上、60-69 歳)においてさえ、その値はせいぜい 200 $\mu$ g/g cr 未満であり、安全域を見込んで便宜的なカットオフ値として多くの論文で用いられている 1,000 $\mu$ g/g Cr に比べはるかに低値である。従って、この程度の曝露では、このような尿中低分子蛋白の変化は生物学的にはほとんど意味はないと評価した。

#### F. 結論

今回、一番高い曝露を受けていた集団は、現行の PTWI を越える曝露を長期間にわたり受けていたと考えられる集団である。しかし、今回の解析でも、明らかな腎機能障害を示す結果は得られなかった。

#### G. 健康危険情報

特になし

#### H. 研究報告書

##### 1. 論文発表

Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamaoto K, Ikeda Y, Machida M, and Kayama F. Dietary cadmium

exposure close to the current provisional tolerable weekly intake among Japanese female farmers. Environmental Research (revision 中)

#### I. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

#### J. 備考

特になし

表1 年齢および Cd曝露指標の尿中低分子蛋白濃度に対する4種類の重回帰モデル (被験者数は1,310名)

モデル	従属変数	独立変数	SPRC	p 値	PCC	R'
A	log $\alpha$ 1 MG/Cr	Age log Cd-B	0.412 0.001	0.000 0.979	0.405 0.001	0.411
B	log $\beta$ 2 MG/Cr	Age log Cd-B	0.299 0.057	0.000 0.033	0.295 0.059	0.313
C	log $\alpha$ 1 MG/Cr	Age log Cd-U/Cr	0.376 0.111	0.000 0.000	0.367 0.116	0.424
D	log $\beta$ 2 MG/Cr	Age log Cd-U/Cr	0.272 0.119	0.000 0.000	0.263 0.119	0.328

SPRC; standard partial regression coefficient 標準偏回帰係数, PCC; 偏相関係数, R'; 自由度調整済み重回帰係数, B-Cd; 血中 Cd 濃度, U-Cd; 尿中 Cd 濃度,  $\alpha$ 1MG;  $\alpha$ 1-ミクログロブリン,  $\beta$ 2MG;  $\beta$ 2-ミクログロブリン, U-Ca; 尿中 Cd 濃度, Cr; クレアチニン

表2 年齢とCd曝露指標と地域差との尿中低分子蛋白濃度に対する4種類の重回帰モデル (被験者数は1,310名)

独立変数	従属変数												
	log $\alpha$ 1MG/Cr						log $\beta$ 2MG/Cr						
	SPRC	PCC	P 値	SPRC	PCC	P 値	SPRC	PCC	P 値	SPRC	PCC	P 値	
年齢	0.413	0.399	0.000	0.376	0.359	0.000	0.299	0.291	0.000	0.270	0.256	0.000	
log B-Cd	0.019	0.018	0.512	0.125	0.125	0.000	0.039	0.035	0.205	0.111	0.107	0.000	
log U-Cd/Cr	-0.006	-0.005	0.860	-0.027	-0.022	0.424	-0.011	-0.009	0.742	-0.031	-0.024	0.379	
地域B	-0.050	-0.041	0.138	-0.063	-0.053	0.057	-0.054	-0.043	0.119	-0.063	-0.050	0.068	
地域C	0.006	0.005	0.858	-0.018	-0.015	0.593	0.004	0.004	0.899	-0.019	-0.015	0.596	
地域D	-0.039	-0.027	0.330	-0.077	-0.054	0.049	0.038	0.025	0.367	0.014	0.010	0.730	
R'	0.410						0.318						0.332

SPRC; 標準偏回帰係数、PCC; 偏相関係数、B-Cd; 血中Cd濃度、U-Cd; 尿中Cd濃度、 $\alpha$  1MG;  $\alpha$  1-ミクログロブリン、 $\beta$  2MG;  $\beta$  2-ミクログロブリン、Cr; クレアチニン、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SPRCとオッズ比を示している。

表3 生物学的パラメーターおよび地域差が尿中β2-MG異常高値者(300 μg/g cr以上)におよぼす影響についての4種類のロジスティック回帰モデルの解析結果(被験者数 1,310)

従属変数	独立変数	Model-1			Model-2			Model-3			Model-4		
		SPRC	P 値	OR (95%CI)	SPRC	P 値	OR (95%CI)	SPRC	P 値	OR (95%CI)	SPRC	P 値	OR (95%CI)
β <sub>2</sub> -microglobulinuria	年齢	0.713	0.000	1.079 (1.058-1.100)	0.677	0.000	1.075 (1.054-1.096)	0.739	0.000	1.082 (1.062-1.102)	0.705	0.000	1.078 (1.058-1.098)
	B-Cd	0.199	0.023	1.122 (1.016-1.239)				0.174	0.018	1.106 (1.018-1.202)			
	U-Cd/Cr				0.293	0.000	1.136 (1.064-1.211)				0.285	0.000	1.132 (1.064-1.204)
	地域B	0.015	0.879	1.042 (0.615-1.764)	-0.035	0.716	0.906 (0.531-1.544)						
	地域C	-0.277	0.014	0.458 (0.246-0.852)	-0.290	0.010	0.443 (0.238-0.823)						
	地域D	-0.142	0.220	0.673 (0.358-1.267)	-0.187	0.109	0.594 (0.314-1.123)						
	地域E	-0.111	0.367	0.799 (0.490-1.301)	-0.116	0.318	0.790 (0.498-1.254)						
相関比 (R <sup>2</sup> )		0.051			0.063			0.066			0.076		

SPRC: 標準偏回帰係数, OR: オッズ比, OR95%信頼区間, B-Cd: 血中Cd濃度, U-Cd: 尿中Cd濃度, β2-MG; β2-ミクログロブリン, Cr: クレアチニン, β2-MGが300 μg/g cr以上を  
 高β2-MGの被験者群と300 μg/g cr未満を正常者群として2群に分類して従属変数とした。  
 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SPRCとオッズ比を示している。