

おり、経気道からの職業曝露を受けている可能性が否定できないので、食品中のカドミウム経口摂取による健康影響を評価することが困難と考えた。

F地域は以前鉱山による大気汚染もあり、食品からたけの曝露とは断言できない被験者が含まれているので、居住区域についてのさらに詳しい調査および解析が必要であるとともに、可能であれば血液、腎臓、骨等について精密検査を実施する必要があると考えられる。

また、米中 Cd 濃度は耕作改善により低下傾向にあり、平均米摂取量は低下傾向にあるので、曝露量は今後減少していくであろうが、今回の調査では特に腎機能障害が認められなくてもかなりの体内 Cd 蓄積量を示す者がいたので、これらの追跡調査を行う必要もある。

さらに、米中 Cd 濃度が高い地域では米中 Cd 濃度のスクリーニングがすでに多くの農業団体で実施されているが、これらの地域での自家保有米についてもスクリーニングを実施して、米生産者およびその家族の健康障害を未然に防ぐための施策が必要であると考えられる。

今回の調査で得られた結果では、近年の食品からの Cd 曝露による腎機能障害があるとは結論することが

出来なかった。

3 カドミウム汚染地域における食品からのカドミウム摂取量調査

トータルダイエツト・スタディ方式と陰膳法により求められた結果は、前者が $1.15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と PTWI を超える結果となり、後者が $0.44 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となり、陰膳法の法が約半分の結果を示していた。トータルダイエツト・スタディ方式では、食品の測定サンプル数を増やすことでその地域の食品の品目の代表値を求めようとし、さらに 965 名の検診参加者の過去一ヶ月の食品摂取量を用いてより、一般的なカドミウム摂取量の推定値を求めようとした。一方、陰膳法では、17 名の被験者の 3 日間のカドミウム曝露量を陰膳中のカドミウム濃度を測定することで評価した。陰膳法では、個人内の日間変動が献立により大きく変動することが明らかとなり、特に魚介類、根菜類の摂取がある時に高い値を示すことが明らかとなった。3 日間では、その個人のカドミウム摂取量を代表していないことは明らかであり、被験者の選抜も協力可能な個人を選ぶことがこのような調査の前提である。このような理由から、かなり大きな差があったと考えられる。陰膳法で集められた食品の量は多く、意図的

に小食を装うようなことはなかったと考えられ、過小評価につながったことは今回の陰膳法ではなかったと考えている。

4 食品由来カドミウムの体内取り込み動態解明に関する研究

今回の研究では、胆汁からのカドミウム排泄量が明らかになったが、便に混入する量に占める割合は1%強であった。またヒトの消化管吸収率A、Bを共に上回る結果となったが、用いた実験動物は基本的にカドミウムフリーの状況で育てられた飼育実験動物であることから、**body burden** が少なく、それを反映するであろう胆汁中カドミウムは便中カドミウムと比して少なかったと考えられた。また同様の理由で、消化管からのカドミウム吸収量が高かったことが考えられた。

G. 結論

1 尿中カドミウム濃度および腎尿細管機能指標評価の加齢に伴う変化
尿中カドミウム濃度および腎尿細管機能指標評価の加齢に伴う変化を調べる目的で、国内各地のカドミウム非汚染地域在住一般成人非喫煙女性(30歳以下~80歳以上)計11,090名より得た午前尿を検体として解析した結果、加齢に伴って尿中クレアチニン濃度および尿比重は著しく低下し、30歳の値を1とすると80歳ではクレアチニン濃度は0.4、比重は0.7前後の値となった。この低下には加齢とともに閉経も要因の一つと推定された。尿中カドミウム、 α_1 -MG および β_2 -MG も加齢に伴う変化を示し、カドミウムでは約3倍、 α_1 -MG と β_2 -MG では1.2~1.8倍程度の上昇をみた。但しNAGの加齢上昇は著明でなかった。これらの測定値にクレアチニン補正あるいは比重補正を適用すると、クレアチニンあるいは比重自体が加齢に伴って低下するため、上記の変化はさらに2倍あるいは1.4倍程度拡大されて表現された。従って高齢者を含む集団について尿中カドミウム濃度および尿細管機能障害指標の評価を行う場合(ことにクレアチニン補正を適用した場合)の評価には過大評価の誤りを犯さないように十分な配慮が必要と考えられた。

2 栄養および加齢による腎機能影響評価
主として農家の女性を対象として、E地域に隣接し米中Cd濃度の高いF地域で240人、富山県神通川流域婦中地域で156人並びにその対照地域としての富山県氷見市で144人の住民健康診断を行い、経口Cd曝露

とその健康影響について検討した。それぞれの居住期間が 10 年以下の者および腎機能に関連のある既往歴、現病歴のある者を解析から除外した。

腎臓の尿細管機能の評価には、クレアチニン補正した尿中 α_1 ミクログロブリン (α_1 MG) と β_2 ミクログロブリン (β_2 MG) を用いた。対照地域である A 地域と氷見地域と比較して、現在最も高い Cd 曝露量を示した F 地域では尿中 α_1 MG と β_2 MG の濃度の幾何平均値において、統計学的に有意な上昇はみられなかった。70 歳代にクレアチニン補正 β_2 MG 値が $10,000 \mu\text{g/g cr}$ を超える被験者が 1 人いたが、13 年間にわたる鉱山労働に従事していたため職業曝露の可能性が否定できないので、食品中の Cd の経口摂取による健康影響を評価することが困難と考えられた。また、婦中地域では、60 歳代の中に β_2 MG 値が $10,000 \mu\text{g/g cr}$ を超える被験者が 3 人いたものの、集団での比較では尿中 α_1 MG と β_2 MG の濃度が高値を示すことはなかった。

以上のことより、現在の日本で最も高度の Cd 曝露を受けていると考えられる F 地域や過去に極めて高度の Cd 曝露を受けたと考えられる婦中地域においても、その住民を集団として解析すれば、加齢による腎機能低下に Cd 曝露による増悪傾向は

認められなかった。しかし、婦中地域の高齢者の中には過去の高度の Cd 曝露による腎機能障害を来している被験者が数人いることを示唆され、これらの被験者については、血液、腎臓、骨等について精密検査を実施する必要があると考えられる。

また、米中 Cd 濃度は耕作改善により低下傾向にあり、平均米摂取量は低下傾向にあるので、曝露量は今後減少していくであろうが、今回の調査では特に腎機能障害が認められなくとも、かなりの量の体内 Cd 蓄積量を示す者がいるので、これら被験者の追跡調査を行う必要もある。

さらに、米中 Cd 濃度が高い地域では、米中 Cd 濃度のスクリーニングがすでに農業団体で実施されているか、これらの地域での自家保有米についてもスクリーニングを実施して、米生産者およびその家族の Cd 曝露量の低減のための施策が必要であると考えられる。

今回の調査で得られた結果では、近年の食品からの Cd 曝露による腎機能障害があるとは結論することが出来なかった。

3 カドミウム汚染地域における食品からのカドミウム摂取量調査

カドミウム汚染がある地域でのカドミウム摂取量調査は、平均値で

1 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であり、米からのカドミウム曝露は約 50%を占めていた。カドミウム曝露の寄与の高いものは、米および魚介類、海藻類、きのこなどの順であった。米等のカドミウム汚染のない地域でも、魚介類、海藻類を頻繁に食する日本的食習慣はカドミウム負荷量が大きくなることは明らかである。今後、魚介類、海藻類からのカドミウム曝露の評価および影響評価も重要であることが明らかとなった。

4 食品由来カドミウムの体内取り込み動態解明に関する研究

食品由来カドミウムの体内取り込み動態を考えると、体内に蓄積したカドミウムの胆汁からの排泄量を考慮する必要がある。本年度は、サルにカドミウム含有米を与え、ヒトボランティア実験で行った Input output balance 研究を施行し、サルによるカドミウム体内吸収率を確認し、その後胆汁からのカドミウム排泄量を確認し、体内動態を明らかにするため実験を行った。その結果、通常カドミウム食摂取日から最終日までのカドミウム排泄量（以下 総カドミウム排泄量とする）から、低カドミウム食により安定低値となった基礎カドミウム排泄量を減じ、通常カドミウム摂取日以降の過剰カドミ

ウム摂取量で除した値（消化管吸収率A）と、総カドミウム排泄量を通常カドミウム摂取日以降の総カドミウム摂取量で除した値（消化管吸収率B）の2つを計算したが、消化管吸収率Aは平均 99.60% (SD 7.67)、消化管吸収率Bは平均 79.54% (SD 14.20) であった。

H. 健康危険情報

特記すべきものはない

I 研究発表

M Ikeda, J Moriguchi, T Ezaki, T Tsukahara, Y Fukui, H Ukai, S Okamoto, S Shimbo, H Sakurai
Decrease in urine specific gravity and urinary creatinine in elderly women 投稿中

M Ikeda, J Moriguchi, T Ezaki, T Tsukahara, Y Fukui, H Ukai, S Okamoto, S Shimbo, H Sakurai
Effects of aging on cadmium and tubular dysfunction markers in urine from adult women in non-polluted areas 投稿中

Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M, Kayama F
Dietary exposure to

cadmium at close to the current provisional tolerable weekly intake does not affect renal function among female Japanese farmers Environ Res 2004 May, 95(1) 20-31

Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M, Kayama F Comprehensive study of the effects of age, iron deficiency, diabetes mellitus, and cadmium burden on dietary cadmium absorption in cadmium-exposed female Japanese farmers Toxicol Appl Pharmacol 2004 Apr 1,196(1) 114-23

Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M, Kayama F Environmental exposure to cadmium at a level insufficient to induce renal tubular dysfunction does not affect bone density among female Japanese farmers Environ Res 2004 in press, proofreading

村上 恵、菊池有里子、野見山哲生、熊谷奈美、大前和幸、渡辺 昌、赤倉スタディグループ 健康な若年女性におけるカドミウムと鉄の摂取と排

泄に及ぼす食習慣の影響 日本衛生学雑誌 2004, 59 31-37

J 知的財産権の出願・登録状況
なし

分担研究報告書

尿中カドミウム濃度および腎尿細管機能指標評価の加齢に伴う変化

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

国内各地のカドミウム非汚染地域在住一般成人非喫煙女性(30歳以下-80歳以上)計11,090名より得た午前尿を検体として解析した結果、加齢に伴って尿中クレアチニン濃度および尿比重(比重の下二桁の値を指標として用いた)は著しく低下し、30歳の値を1とすると80歳ではクレアチニン濃度は0.4、比重は0.7前後の値となった。この低下には加齢とともに閉経も要因の一つと推定された。尿中カドミウム、 α_1 -MGおよび β_2 -MGも加齢に伴う変化を示し、カドミウムでは約3倍、 α_1 -MGと β_2 -MGでは1.2-1.8倍程度の上昇をみた。但しNAGの加齢上昇は著明でなかった。これらの測定値にクレアチニン補正あるいは比重補正を適用すると、クレアチニンあるいは比重自体が加齢に伴って低下するため、上記の変化はさらに2倍あるいは1.4倍程度拡大されて表現された。従って高齢者を含む集団について尿中カドミウム濃度および尿細管機能障害指標の評価を行う場合(ことにクレアチニン補正を適用した場合)の評価には過大評価の誤りを犯さないように十分な配慮が必要と考えられる。

研究協力者

江寄高史 ((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)
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)

A. 研究目的

一般住民の受けるカドミウム曝露は生活環境ことに食物を介しての曝露であり、作業環境における汚染空気を介しての曝露とは異なり、比較的低用量ではあっても全生涯にわた

って継続すること、その健康影響も長期間の曝露を経て次第に顕在化することは例えばイタイイタイ病の事例においても良く知られているところである(例えば International Programme on Chemical Safety 1992a, b)。このためカドミウムの毒性に関する一般住民を対象にした疫学調査では通常若年者・壮年者のみならず高齢者までの広範囲の年齢層を含む。また尿には生理的に濃淡の変動があるためカドミウム曝露指標としての尿中カドミウム(Cd)、また腎尿細管障害指標としての α_1 -ミクログロブリン(α_1 -MG)、 β_2 -ミクログロブリン(β_2 -MG)、N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ(NAG)等については尿中クレアチニン(クレアチニンまたは cr)あるいは尿比重(SG または sg)による補正を行うことが一般化している(例えば Alessio et al 1983, World Health Organization 1996a,b, American Conference of Governmental Industrial Hygienists 2003)が、ことにクレアチニンについては数百人程度の小規模調査ではあるが加齢に伴って低下することを示す報告がある(Alessio et al 1985, Hosaya et al 1995, Nordin et al 1998, Worsfold et al 1999)。

本年度の研究では

①尿の濃淡の補正に一般に用いられ

るクレアチニンあるいは SG について、加齢に伴う変化を定量的に把握する。

②カドミウム疫学の基本指標である尿中 Cd、 α_1 -MG、 β_2 -MG および NAG についての加齢に伴う変化があるか否かを明らかにする。

③Cd、 α_1 -MG、 β_2 -MG、NAG をクレアチニン補正あるいは SG 補正をした場合、どのような変化が現れるかを極力定量的に示す。

ことを一万人以上の大規模な調査解析により行うことを目的とした。

③によって得られた結果は高齢者を含む Cd 疫学における基本的な判断基準を提供し得ると考える。

B. 研究方法

すでに分担研究者の許には成人女性を調査対象とした

① 2000-2001 年に 10,883 名より得た Ezaki et al のデータ・ベース (Ezaki et al 2003)

② 2002 年に 1,482 名より得た Tsukahara et al のデータ・ベース (Tsukahara et al 2003)

が保管されている。これらのデータ・ベースは 40-60 代女性を主体に構成されているので、③本年度は京都市およびその他の地域に居住する 60 歳以上の女性を中心に 1,274 名から午前尿を収集し、あわせて自記式

質問票調査(喫煙習慣、月経状況等)分析に供した。いずれの対象者からも書面によるインフォームト・コンセントを得た。

①、②および③のデータ・ベースから重複登録者を除き、さらに非喫煙者(never-smokers)のみを选拔して 11,090 例の有効例を得た(全国集団)。地域差が存在する可能性に配慮し、全国集団から京都市在住者のみを再選択して 1,851 例を得た(京都集団)。

全例の尿解析は平成 14・15・16 年度を通して全国同一のプロトコールに従って行った。要約すれば Cd は無煙原子吸光法(同一の解析機器を使用)、 α_1 -MG と β_2 -MG は RIA 法、NAG は ELISA 法、クレアチニンは比色法、比重は屈折法によった。Cd 分析については第 31・32 回 Round Robin、クレアチニン分析については各年日本医師会のプログラムによる外部精度管理に合格している。他の項目については外部精度管理プログラムがないため内部精度管理を行った。また β_2 -MG の分解を避けるため、 β_2 -MG 分析用検体はアルカリ添加容器に収集した。

クレアチニン補正は Jackson (1996)により、また SG 補正は Buchwald(1964)および Rainsford and Lloyd Dawies(1965)により、

1 016 を基準として行った。また推計学的処理に際しては比重そのものの値を用いず、ファクターG(Levine and Fahy 1945, Sherwood 1999)を用いた。ファクターG は下記で計算され、比重値の下二桁に相当する。

ファクターG=(比重 - 1 000)×1,000 年令には正規分布、Cd、 α_1 -MG、 β_2 -MG および NAG には対数正規分布(Ikeda et al 1995, 2000)を想定した。クレアチニンおよび SG は正規分布より若干逸脱するため正規分布と対数正規分布の 2 様の考察を行った。推計学的パラメータとしては正規分布には算術平均(AM)と算術標準偏差(ASD)、対数正規分布には幾何平均(GM)と幾何標準偏差(GSD)を用いた。

相關には一次回帰(一次式、 $y = \alpha + \beta x$)と二次回帰(二次式、 $y = \alpha + \beta x + \gamma x^2$)を想定した。二次回帰の場合には y が極大あるいは極小となる x を $x = -\beta/2\gamma$ として算出出来るが x が年令の場合、日本人女性の平均寿命(2000 年)が約 80 歳であること(厚生統計協会 2003)を考慮し、 $0 < x < 80$ の場合にのみ有意な値として採用した。

C. 研究結果

1 全国集団と京都集団の年令、クレアチニン、ファクターG の分布
全国集団と京都集団の年令分布を

表 1 に、年令、クレアチニンおよびファクターGの平均値を表 2 に示す。全国集団では 40-49 歳は 33%、50-59 歳は 38%を占めるが、60-69 歳も 11%に上る。京都集団でも 40-49 歳および 50-59 歳が 29%あるいは 36%と多数を占める点では変わらないが、60-69 歳も 20%近くを占めている(表 1)。AM でみると全国集団の年令の AM は 50 歳、京都集団の AM はこれよりも若干高く 51 歳であり、ASD は両群とも AM の 20%弱で正規分布を想定することか出来る。クレアチニンが両群とも約 1 g/l、ファクターGは約 17(従って SG としては 1 017)であることは尿の濃淡に関して典型的な集団であることを示している。しかし ASD は AM の 30%を上廻り、必ずしも正規分布とは云えないが GSD は 2 よりも小さい。

クレアチニンおよびファクターGを年齢階層(10 歳刻み)で比較する(表 3)と、クレアチニンでは 20-29 歳と 30-39 歳との差は著明でない(ことに全国集団の場合)が、40 歳以上では年令が高まるとともに急速に低下し、30-39 歳の AM 1 24g/l から ≥ 70 歳では 0 69 g/l(56%)にまで低値となった。京都集団でもほぼ同様の低下が観察された。ファクターG も例えば全国集団の場合、30-39 歳での 19 2 から ≥ 70 歳の 14 2 と加齢と平行して低

下したが、低下程度は 74%(京都集団では 81%)とクレアチニンに比して軽度であった(表 3)。

一次回帰および二次回帰を想定し、相関の強さの指標として R^2 を比較する(表 4)とクレアチニンおよびファクターG がいずれでも二次回帰の R^2 は一次回帰の R^2 よりも必ずしも大きくなく、また真数を用いた場合に比して対数を用いた場合の方がむしろ小さくなった。そして二次回帰を想定した場合の極小値は 80 歳近くかそれ以上となり、一次回帰の勾配は負(<0)であった。これらの所見はクレアチニンおよびファクターG がいずれも生涯にわたって加齢に従ってほぼ直線的に低下することを示している。この関係を図 1 に示す。

一次回帰式を用いて 30 歳(I)および 80 歳(II)時点でのクレアチニンおよびファクターG を求め II/I の値を計算したところ(表 5)、80 歳時点では 30 歳での値に比してクレアチニンでは約 40%に、ファクターG では約 70%にまで低下することが明らかとなった。

2 閉経に伴うクレアチニンおよびファクターG の変化

閉経への移行期にあり、かつ月経に関する回答のあった全国集団 40-49 歳女性 3,485 名 50-59 歳女性 3,532 名についてそれぞれ閉経前、閉

経進行中、閉経後の3群に分類(但し手術後閉経となった事例は除外)し、各群ごとにクレアチニンおよびファクターGの平均値を求めたところ(表6)、クレアチニンおよびファクターGのいずれについても閉経の進行に伴ってAM、GMは低下した。

この所見をさらに明らかにするため、40-49歳群女性についてクレアチニンまたはファクターGを従属変数、閉経状況および年齢を独立変数として重回帰分析(ステップアップ法)を行ったところ(表7)、両独立変数の影響を合算してもR²値は1%以下と小さいが、閉経状況と年齢はともに有意でかつほぼ等しい影響力を示した。同様の解析を50-59歳群について行った場合にもほぼ同一の結果が得られた。ただし閉経と年齢との間には本来相関があることに留意しなければならない。

3 クレアチニンとファクターGとの相関

クレアチニンとファクターGとの間の相関を解析したところ全国集団の場合両値の間には

$$\begin{aligned} \text{クレアチニン} = \\ -0.29 + 0.074(\text{ファクターG}) \\ r = 0.846, P < 0.01 (n = 11,050) \end{aligned}$$

と強い相関が観察された(図2)。同様に京都集団についての解析でも

$$\text{クレアチニン} =$$

$$-0.35 + 0.076(\text{ファクターG})$$

$$r = 0.848, P < 0.01 (n = 1,851)$$

と全く同一の結果を得た。両群とも二次回帰あるいは対数転換を行った場合にもr値の明らかな上昇は認められなかった。

4 全国集団と京都集団におけるCd、 α_1 -MG、 β_2 -MGおよびNAG

Cd、 α_1 -MG、 β_2 -MGおよびNAGの両集団におけるGMおよびGSDを表8に要約する。CdのGM値はクレアチニン補正SG補正の有無に関わらず最高16 $\mu\text{g/g cr}$ (京都集団)であり、全国集団・京都集団ともに集団としてカドミウム汚染地域住居者でないと推定された。この推定と対応して α_1 -MG、 β_2 -MGおよびNAGのGM値はいずれも低値に止まっていた。

Cdの加齢に伴う変化を観察する(表9)と、真数を用いた場合よりも対数を用いた場合の方がR²はやや大きくなるが、二次回帰では一次回帰に比べてR²の上昇はごく僅かであった。また全国集団のCd obの真数を用いた二次回帰でのみ極大(51歳)が観察されたが、他の場合には極値は算出されなかった。この所見と一次回帰での勾配がすべて正(>0)であることを考えあわせると、Cdはおそらく生涯を通じて上昇し続けるものと思われる。

同様の解析を α_1 -MG(表 10)、 β_2 -MG(表 11)および NAG(表 12)について行ったところ、 α_1 -MG および NAG については極値はごく限られた場合しか算出されず、一次回帰の勾配が正(>0)であることから Cd と同様に加齢に従って上昇すると判断された。これに反して β_2 -MG(表 11)の場合には、真数を用いた二次回帰でいずれも極小が算出された。しかしその年令は 20-44 歳であり、これらの年令層以上の年齢域では加齢とともに上昇すると判断された。因みに一次回帰では勾配はすべて正(>0)の値をとり、加齢に従って上昇することを示している。極大(Cd ob)極小(β_2 -MG cr)を示した場合と極値が得られなかった場合(α_1 -MG sg、NAG ob)を図 3 に例示する。

クレアチニンおよびファクター G と同様に一次回帰式を用いて 30 歳時 (I) および 80 歳時 (II) の値を推定し、両値の比率を求めた(表 13)。先ず非補正值(例えば Cd ob)について見ると、II/I の比率は Cdob の場合全国集団で 3.16、京都集団で 3.55 と 80 歳時では 30 歳時の 3 倍以上の値となることが観察された。

α_1 -MG、 β_2 -MG ではいずれも両集団とも 1 を上廻ったが、NAG の場合には全国集団では 1 を僅かに上廻ったが京都集団では 1 以下となり、

変化は著明ではなかった。しかしクレアチニン補正值(例えば Cd cr)について見ると比は非補正值に比して著しく大きい値となった。また比重補正(例えば Cd sg)でも比は上昇したがその程度は小さく、非補正值とクレアチニン補正值との中間の値を示した。この関係を一層明らかにする為、非補正值で得られた比を 1 として、クレアチニン補正值、比重補正值での相体的な変化を相対比として計算すると、クレアチニン補正值では 2 前後あるいはそれを上廻る値となり、比重補正值の場合には 1.4 かそれをやや下廻る値となって、クレアチニン補正、比重補正ともに非補正值に比して加齢による変化を大きく見せること、その程度は比重補正時に比べてクレアチニン補正時に一層著しいことが確認された。

D. 考察

今回の解析では全国集団で得られたほとんどすべての所見は京都集団でも再現された。このことは所見には地域差がおそらくみられないと考えて良いことを示している。

今回の解析により 80 歳時点では 30 歳時点に比してクレアチニンは著明に低下することが確認された。この所見は Alessio et al (1985)、Hosoya et al (1995)、Nordin et al

(1998)、Worsfold et al (1998)が数百人の規模で得た所見を一万人規模で確認したものである。また今回の解析は女子に限定されているがAlessio et al (1985)の所見は男子、Hosoya et al (1995)の所見は男子・女子の両性で得られている(Nordin et al 1998の被験者は女性)ので低下は男子・女子に一般に認められるものと推定される。腎機能は加齢に伴って一般に低下する(例えば Bulpitt et al 1994, Hosoya et al 1995, Lubran 1995)と推定されているが、尿中クレアチニン濃度との対応をみた研究は見当たらない。加齢に伴う筋肉量の低下は最も予想される原因の一つであるが、この点についても尿中クレアチニン濃度との定量的な報告は見当たらない。また肉類の摂取量は尿中クレアチニンの決定要因のひとつ(Mayersohn et al 1983, Hultman et al 1996, Levey et al 1996)であり、日本人女性の肉類(魚肉、鶏肉を含む)摂取量は15-19歳を最高(175 g/日)に加齢とともに低下する(70歳以上では133 g/日)傾向にあるが、個人間での変動が大きく(健康・栄養情報研究会 2003)表5には示した変化を説明出来るとは考えられない。

閉経による尿中クレアチニン低下と加齢による低下の影響は今回の解析では区別し得なかった。しかし表6

の結果によれば40-49歳女性の場合、閉経前群と閉経後群ではクレアチニンに0.19 g/lの差があり、表4の回帰式から両群の平均年齢の差37歳に対応するクレアチニンの低下量として推定される $0.059 \text{ g/l} (=0.016 \times 37)$ の約3倍になっている。同様に50-59歳群でも年齢差で説明出来るクレアチニン低下よりも2倍以上の低下が観察された。従っておそらく加齢とは別に閉経自体がクレアチニンを低下させる要因と推定されるが、なお明らかではなく、今後の検討を要する課題として残されている。

尿中Cd濃度が年齢とともに変化することはすでにSartor et al (1992)の認めているところである。Sartor et al (1992)の研究ではベルギー在住の20-80歳の男女約2,300名より得た24時間尿を分析した結果、Cdの一日尿中排泄量は20歳を少し上廻る年齢での $0.34 \mu\text{g/日}$ (男女とも)から60歳での $1.12 \mu\text{g/日}$ (男子)あるいは $0.87 \mu\text{g/日}$ (女子)に向けて上昇し、この値を最高値に以降は80歳での $0.96 \mu\text{g/日}$ (男子)あるいは $0.67 \mu\text{g/日}$ (女子)にむけて低下する2相性の変化を見出している。今回の解析(女子)では生涯上昇を続ける所見を得たが、この所見は食事経由のCd摂取量が1960年代では $50-95 \mu\text{g/日}$ と現在($25-35 \mu\text{g/日}$)よりも高値

であったこと(Ikeda et al 2004)と関連している可能性が考えられる。因みに一般住民の Cd 負荷はその99.5%以上が食事経由であることが知られている(Ikeda et al 1992)。尿細管機能マーカー値の加齢に伴う変化について報告は極めて少ないが、かつてNomiyama et al (1983)は60-90歳台の高齢者では β_2 -MGとNAGが上昇していること、しかし他の腎機能障害を伴わないことを報告している。

尿中指標濃度にクレアチニン補正を行うことは前述のように広く行われている(Alessio et al 1983, World Health Organization 1992, American Conference of Governmental Industrial Hygienists 2003)ところではあるが、その妥当性(Mason et al 1998)については早くからすでに異議が提出されている(例えば Alessio et al 1985, Berlin et al 1985, Greenberg and Levine 1989, Boeniger et al 1993, Inoue et al 1998, Ikeda 1999, Kawai et al 2001, Moriguchi et al 2003)。今回の解析では極めて多数例の検体分析が行われているので尿の濃淡補正は評価の上で不必要となったと考え、非補正值を中心に変化を考えると、加齢に伴って(30歳に比べて80歳では)Cdは3-4倍、 α_1 -MG、 β_2 -MGおよびNAGは0.9-1.8倍程

度に上昇する(但し、いずれも正常範囲にとどまっている)が、この上昇はクレアチニン補正值を用いるとさらに2倍、比重補正值を用いても1.4倍程度拡大されて表現されることが明らかになった(表13)。この結果クレアチニン補正あるいは比重補正を適用した場合あたかもCd上昇に伴う尿細管機能障害指標上昇が発生しているかのような誤った評価に到る可能性があり得る。高齢者を含む集団の評価を行う場合にはこの点について十分な配慮が必要(Park 1991, Sartor et al 1992, Moriguchi et al 2003, Ikeda et al 2003)と考えられる。

図の説明

図1 年齢依存性の低下 (A)尿中クレアチニン (B)尿比重

全国集団(n=11,090例)の解析 二次回帰曲線は(A) $Y=2.06 - 0.27X + 1.07 \times 10^{-4}X^2$ ($r = 0.27, P < 0.01$), Xは年齢(歳), Yはクレアチニン(g/l)。(B) $Y = 23.3 - 0.105X + 2.48 \times 10^{-4}X^2$ ($r = 0.28, P < 0.01$), Xは年齢(歳), YはファクターG [ファクターG = (尿比重 - 1.000) × 1000]。

図2 尿比重と尿中クレアチニン濃度との相関

全国集団(n=11,090 例)の解析 一次回帰直線は $Y = 0.29 + 0.074xX$, ($r = 0.85$, $P < 0.01$), X はファクターG [ファクターG = (尿比重 - 1.000)x1000], Y はクレアチニン濃度(g/l)。95%信頼区間は回帰直線とほとんど重複し、区別して記述し得ない。

図3 年齢依存性の変化

全国集団(A、B、C では n=11,090 例、D では 2,115 例)の解析。

図中の線は二次回帰曲線。Cd_{ob}(A)では76歳に極大を、β₂-MGcr(C)では32歳に極小を認めるが、Cd(A)およびNAG(D)では極値を認めない。

回帰直線の方程式は表9-12に記載。

F 健康危険情報

特記すべきものなし

G 研究発表

M Ikeda, J Moriguchi, T Ezaki, T Tsukahara, Y Fukui, H Uka, S Okamoto, S Shimbo, H Sakurai
Decrease in urine specific gravity and urinary creatinine in elderly women 投稿中

M Ikeda, J Moriguchi, T Ezaki, T Tsukahara, Y Fukui, H Uka, S Okamoto, S Shimbo, H Sakurai

Effects of aging on cadmium and tubular dysfunction markers in urine from adult women in non-polluted areas 投稿中

H 知的財産数の出願・登録状況
特記すべきものなし

引用文献

- Alessio L, Berlin A, Dell'Orto A, Toffoletto F, Ghezzi I (1985) Reliability of urinary creatinine as a parameter used to adjust values of urinary biological indicators Int Arch Occup Environ Health 55 99-106
- Alessio L, Berlin A, Roi R, Boni M (Eds) (1983) Human biological Monitoring of Industrial Chemicals Series Cadmium Commission of European Communities, Joint Research Centre Ispra Establishment
- American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2003) Documentation of the TLVs® and BEIs® ACGIH, Cincinnati, OH, U S A
- Berlin A, Alessio L, Sesana G, Dell'Orto A, Ghezzi I (1985) Problems concerning the usefulness of adjustment of urinary cadmium for creatinine and specific gravity Int Arch Occup Environ Health 55: 107-111
- Boeniger MF, Lowry LK, Rosenberg J (1993) Interpretation of urine results used to assess chemical exposure with emphasis on creatinine adjustments A review Am Ind Hyg Assoc J 54: 615-627
- Buchwald H (1964) The expression of urine analysis results – Observations on the use of a specific gravity correction Ann Occup Hyg 7: 125-136
- Bulpitt CJ, Shipley MJ, Broughton PMG, Fletcher AE, Markowe HLJ, Marmot MG, Semmence A (1994) Age differences in biochemical and hematological measures during middle age Aging Clin Exp Res 6: 359-367
- Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H, Honda S, Ikeda M (2003) No clear-cut evidence for cadmium-induced tubular dysfunction among over 10,000 women in the Japanese general population, a nationwide large-scale survey Int Arch Occup Environ Health, 76 186-196
- Greenberg GN, Levine RJ (1989) Urinary creatinine excretion is not stable A new method for assessing urinary toxic substance concentrations J Occp Med 31 832-838

- Hosoya T, Toshima R, Icida K, Tabe A, Sakai O (1995) Changes in renal function with aging among Japanese Internal Medicine 34 520-527
- Hultman E, Soderlund K, Timmons JA, Cederblad G, Greenhaff PL (1996) Muscle creatine loading in men J Appl Physiol 81 232-237
- Ikeda M (1999) Solvents in urine as exposure markers Tox Lett 108 99-106
- Ikeda M, Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Okamoto S, Ukaï H, Sakurai H (2003) Bias induced by the use of creatinine-corrected values in evaluation of β 2-microglobulin levels Toxicol Lett, 145 197-207
- Ikeda M, Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J (2004) Dietary cadmium intake in polluted and non-polluted areas in Japan in the past and in the present Int Arch Occup Environ Health 77: 227-234
- Inoue O, Kanno E, Kudo S, Kakizaki M, Kataoka M, Kawai T, Ukaï H, Ikeda M (1998) High-pressure liquid chromatographic determination of toluene in urine as a marker of occupational exposure to toluene Int Arch Occup Environ Health 71 302-308
- 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
- Jackson S (1966) Creatinine in urine as an index of urinary excretion rate Health Phys 12 843-850
- Kawai T, Takeuchi A, Miyama Y, Sakamoto K, Zhang Z-W, Higashikawa K, Ikeda M (2001) Biological monitoring of occupational exposure to 1-bromopropane by means of urinalysis for 1-bromopropane and bromide ion Biomarkers 6: 303-312

健康・栄養情報研究会(編)(2003) 国民栄養の現状 平成 13 年厚生労働省国民栄養調査結果の第一出版、東京。

厚生統計協会(2003) 第 19 回生命表厚生指標 50(臨時増刊) 68-69

Levey AS, Bosch JP, Coggins CH, Greene T, Mitch WE, Schluchter MD, Schwab ST (1996) Effects of diet and antihypertensive therapy on creatinine clearance and serum creatinine concentration in the modification of diet in renal disease study J Am Soc Nephrol 7 556-566

Levine L, Fahy JP (1945) Evaluation of urinary lead concentrations I The significance of the specific gravity J Ind Hyg Toxicol 27 217-223

Lubran MM (1995) Renal function in the elderly Ann Clin Lab Sci 25: 122-132

Mason HJ, Williams NR, Morgan MG, Stevenson AJ, Armitage S (1998) Influence of biological and analytical variation on urine measurements for monitoring exposure to cadmium Occup Environ Med 55 132-137

Mayersohn M, Conrad K, Achari R (1983) The influence of a cooked meat meal on creatinine plasma concentration and creatinine clearance Br J Clin Pharmacol 15 227-230

Moriguchi J, Ezaki T, Tsukahara T, Furuki K, Fukui Y, Okamoto S, Ukaï H, Sakurai H, Shimbo S, Ikeda M (2003) Comparative evaluation of four urinary tubular dysfunction markers, with special references to the effects of aging and correction for creatinine concentration Toxicol Lett, 143: 279-290

Nomiyama K, Yotoriyama M, Nomiyama H (1983) Urinary β 2-microglobulin and renal functions in elderly people in an area with no known cadmium pollution (Japan) Arch Environ Contam Toxicol 12: 143-146

Nordin BEC, Need AG, Steurer T, Morris HA, Chatterton BE, Horowitz M (1998) Nutrition, osteoporosis, and aging Am NY Acad Sci 854 336-351

- Park CB (1991) Cadmium intake and age in β_2 -microglobulinuria
Categorical data analysis in epidemiology *Ind Health* 29 77-88
- Rainsford SG, Lloyd Davies TA (1965) Urinary excretion of phenol by men
exposed to vapour of benzene, a screening test *Br J Ind Med* 22: 21-26
- Sartor FA, Rondia DJ, Claeys FD, Staessen JA, Lauwerys RR, Bernard AM,
Buchet JP, Roels HA, Bruaux PJ, Ducoffre GM, Lijnen PJ, Thijs LB,
Amery AK (1992) Impact of environmental cadmium pollution on
cadmium exposure and body burden *Arch Environ Health* 47 347-353
- Sherwood J (1999) Measurement of specific gravity as a surrogate of
urinary flow rate - A singular study *Appl Occup Environ Hyg* 14
696-700
- Stengel B, Watier L, Chouquet C, Cenee S, Philippin C, Hemon D (1999)
Influence of renal biomarker variability on the design and interpretation
of occupational or environmental studies *Tox Lett* 106 69-77
- Tsukahara T, Ezaki T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S,
Sakurai H, Ikeda M (2003) No significant effect of iron deficiency on
cadmium body burden or kidney dysfunction among women in the
general population in Japan *Int Arch Occup Environ Health* 76
275-281
- World Health Organization (1996a) Biological Monitoring of Chemical
Exposure in the Workplace Vol 1 World Health Organization, Geneva
- World Health Organization (1996b) Biological Monitoring of Chemical
Exposure in the Workplace Vol 2 World Health Organization, Geneva
- Worsfold M, Davie MWJ, Haddaway MJ (1999) Age-related changes in
body composition, hydroxyproline, and creatinine excretion in normal
women *Calcif Tissue Int* 64 40-44

図1

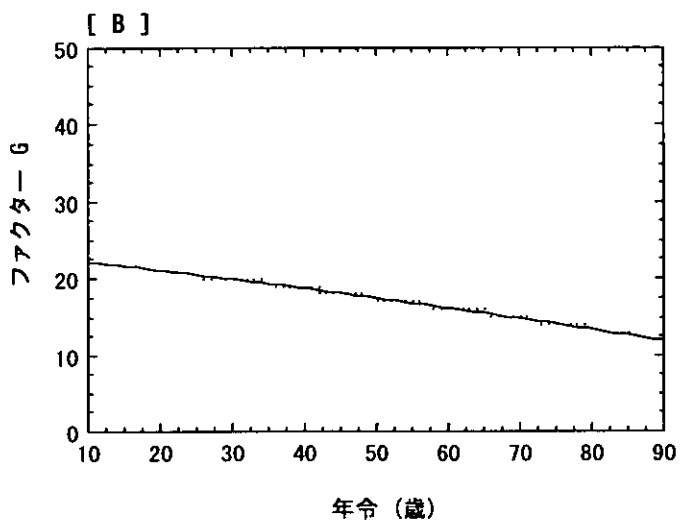
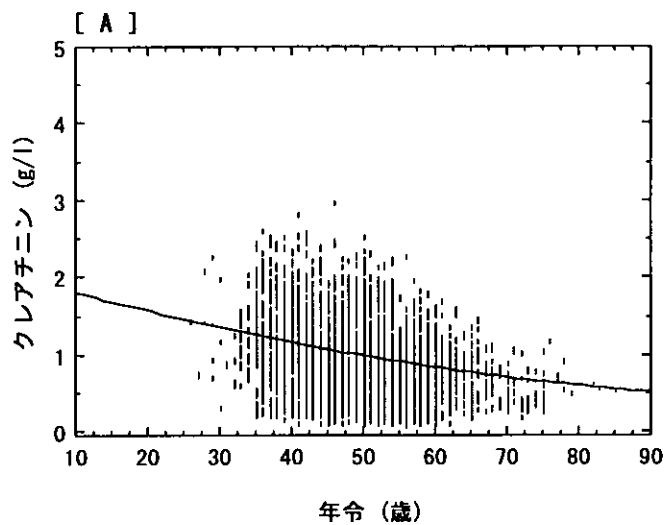


図2

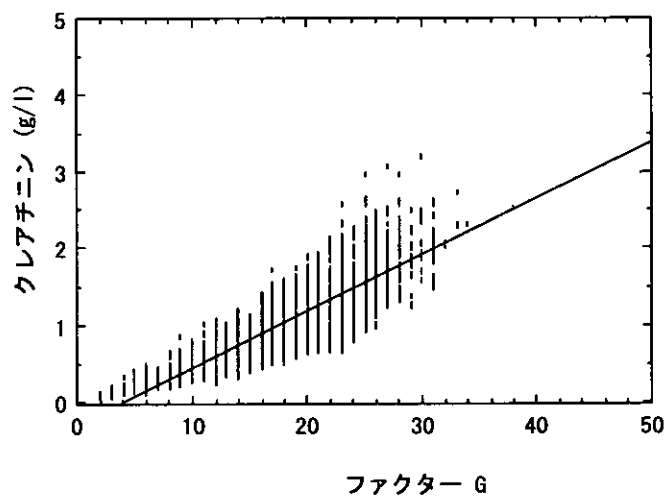


図3

