

表4. 一地域における年齢階級別 Cd 摂取量分布推計値 (全摂取量)

単位：μg/kg・bw/週

		全体	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	70歳代
シミュレーション結果	算術平均値	7.16	4.36	5.21	6.04	7.00	7.68	7.65
	25パーセンタイル	4.66	2.96	3.37	3.89	4.66	5.04	5.10
	50パーセンタイル	6.29	3.90	4.56	5.27	6.21	6.78	6.79
	75パーセンタイル	8.63	5.22	6.28	7.28	8.41	9.26	9.19
	90パーセンタイル	11.71	6.93	8.59	10.01	11.29	12.49	12.31
	95パーセンタイル	14.20	8.31	10.48	12.22	13.63	15.13	14.83
	97.5パーセンタイル	16.82	9.75	12.44	14.58	16.06	17.86	17.44
Total Diet Study	人数	963	27	39	155	275	375	91
	算術平均値	7.40	4.20	5.84	6.54	7.15	8.15	8.17
	中央値	6.64	3.61	4.68	5.85	6.57	7.35	7.87
	最小値	1.25	1.36	1.47	1.25	1.32	1.50	2.15
	最大値	38.98	9.90	16.67	38.98	25.13	33.99	18.35

表5. 一地域における年齢階級別 Cd 摂取量分布推計値 (米類からの摂取量)

単位： $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{bw}/\text{週}$

		全体	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	70歳代
シミュレーション結果	算術平均値	3.81	2.28	3.00	3.51	3.70	4.08	3.91
	25パーセンタイル	1.71	1.06	1.33	1.55	1.71	1.87	1.82
	50パーセンタイル	2.93	1.78	2.30	2.68	2.90	3.16	3.06
	75パーセンタイル	4.90	2.94	3.86	4.52	4.82	5.25	5.04
	90パーセンタイル	7.70	4.56	6.09	7.14	7.55	8.19	7.83
	95パーセンタイル	10.03	5.90	7.94	9.32	9.82	10.65	10.16
	97.5パーセンタイル	12.54	7.29	9.91	11.66	12.21	13.24	12.57
Total Diet Study	人数	963	27	39	155	275	375	91
	算術平均値	3.86	1.97	3.31	3.92	3.66	4.23	3.70
	中央値	2.97	1.50	2.42	2.99	2.98	3.24	2.88
	最小値	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	最大値	36.16	7.08	12.64	36.16	20.24	32.46	15.68

表6. 一地域における年齢階級別 Cd 摂取量分布推計値 (全摂取量、米中 Cd 濃度規制あり)

単位： $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{bw}/\text{週}$

	全体	20 歳代	30 歳代	40 歳代	50 歳代	60 歳代	70 歳代
算術平均値	6.61	4.04	4.79	5.54	6.47	7.10	7.10
25 パーセンタイル	4.56	2.90	3.30	3.08	4.56	4.93	4.99
50 パーセンタイル	6.05	3.77	4.39	5.07	5.99	6.52	6.54
75 パーセンタイル	8.05	4.88	5.86	6.78	7.85	8.65	8.58
90 パーセンタイル	10.39	6.15	7.57	8.80	10.01	11.09	10.93
95 パーセンタイル	12.07	7.04	8.76	10.23	11.54	12.81	12.63
97.5 パーセンタイル	13.75	7.83	9.96	11.65	12.99	14.54	14.27

表 7. 一地域における年齢階級別 Cd 摂取量分布推計値（米類からの摂取量、米中 Cd 濃度規制あり）

単位： $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{bw}/\text{週}$

	全体	20 歳代	30 歳代	40 歳代	50 歳代	60 歳代	70 歳代
算術平均値	3.27	1.95	2.57	3.01	3.21	3.50	3.36
25 パーセンタイル	1.64	1.01	1.28	1.49	1.64	1.79	1.75
50 パーセンタイル	2.75	1.67	2.15	2.51	2.72	2.97	2.87
75 パーセンタイル	4.36	2.63	3.44	4.02	4.30	4.68	4.50
90 パーセンタイル	6.33	3.75	5.03	5.88	6.21	6.72	6.42
95 パーセンタイル	7.77	4.52	6.16	7.25	7.57	8.19	7.76
97.5 パーセンタイル	9.14	5.24	7.26	8.57	8.86	9.58	9.03

## VI. 業績

特になし

## VII. 引用文献

- 1) 新田裕史：「日本人のカドミウム曝露量推計に関する研究」、厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業平成 15 年度総括研究報告書、2004.
- 2) 農林水産省：食品中のカドミウムに関する情報－カドミウムの実態調査など、  
<http://www.maff.go.jp/cd/index.html>
- 3) International Programme on Chemical Safety : Environmental Health Criteria 134 Cadmium, Table 4, 1992.
- 4) 農林水産省総合食料局食料政策課：食料需給表－平成 12 年度. 2002 農林統計協会 東京
- 5) 吉池信男：残留農薬の暴露量試算のための食品摂取量基準データの検討－1995～1997 年国民栄養調査、食品衛生研究、2000、50、7-27.
- 6) Report of a Joint FAO/WHO Workshop (WHO Headquarteres, Geneva, 7-8 June 2000) : Methodology for exposure assessment of contaminants and toxins in food, WHO/SDE/PHE/FOS/00.5, WHO, 2000.
- 7) World Health Organization : Instructions for Electronic Submission of Data on Chemical Contaminants in Food and the Diet, WHO Food Safety Department , Genova, 2003.
- 8) 守山智章、ほか：「搗精、製粉過程におけるカドミウムの動態解明」、厚生科学研究費補助金生活安全総合研究事業「食品中に残留するカドミウムの健康影響評価について」平成 13 年度分担研究報告書、2002
- 9) 香山不二雄、ほか：「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」、厚生労働科学研究費補助金食品安全確保研究事業「食品中に残留するカドミウムの健康影響評価について」平成 15 年度分担研究報告書、2004.

## 題目 尿中各種金属濃度と尿細管機能障害指標の関連に関する研究

分担研究者名と所属 池田正之 (財)京都工場保健会

研究協力者名

江寄高史 (財)京都工場保健会)

森口次郎 (財)京都工場保健会)

鈴木伸幸 (財)京都工場保健会)

福井良成 (財)京都工場保健会)

鵜飼博彦 (財)京都工場保健会)

岡本 浩 (財)京都工場保健会)

### 要旨

1. カドミウム以外の尿中各種金属濃度が $\alpha_1$ -MG、 $\beta_2$ -MG に及ぼす影響について検討した。
2. この目的で既存の尿中 Cd、Mg、Ca、Zn データに加えて今回新たに Mn、Ni、Co、Cu の分析を行った。当初 Va を加えた 5 元素についての 600 検体分析を計画していたが、Va の分析感度が十分でないため 4 元素 750 例分析に変更した。
3. 推計学的解析によれば $\alpha_1$ -MG、 $\beta_2$ -MG の値は尿中 Cd のみならず Cu によっても有意に上昇し、上昇の程度は Cd よりも Cu の方がより顕著であった。Co 濃度の上昇は $\alpha_1$ -MG、 $\beta_2$ -MG レベルに全く影響を与えなかった。Mn と Ni の影響は Cu と Co の中間の程度であった。
4. 全 750 例を金属濃度に従って最小値から最大値に 4 等分 (187~188 例/群) し、 $\alpha_1$ -MG、 $\beta_2$ -MG 高値例の発現頻度を比較したところ、Cu 濃度の上昇に伴い $\alpha_1$ -MG 高値例の頻度は明らかに上昇し、その強度は Cd による上昇よりも一層顕著であった。 $\beta_2$ -MG の場合、1000  $\mu$ g/g cr 以上の高値例では例数が少ないために明らかでなかったが、400  $\mu$ g/g cr をカットオフ値とした場合には Cu による顕著な増加が確認された。
5. これらの所見は $\alpha_1$ -MG、 $\beta_2$ -MG が Cu 濃度の上昇に伴って増加してその影響は Cd よりも一層顕著であることを示している。 $\alpha_1$ -MG および $\beta_2$ -MG 上昇が直ちに Cd による腎尿細管障害の発生を意味しないことを示す点で極めて意義の大きい所見を考える。

所見を一層確実なものとするため、来年度にも研究を継続して、少なくとも1000例の分析を行い、推計学的にダブルチェックの可能なレベルにまで例数を増加させる必要がある

ると考えられる。

## 目的

カドミウム (Cd) 曝露に伴う腎尿細管機能障害の指標として $\alpha_1$ -ミクログロブリン ( $\alpha_1$ -MG) および $\beta_2$ -ミクログロブリン ( $\beta_2$ -MG) 濃度のクレアチニン補正值が広く用いられている。 $\alpha_1$ -MG・ $\beta_2$ -MG の上昇はしかし Cd 曝露に特異的ではなく、例えば糖尿病患者でも上昇を見る。要因を金属に限定してもなお、 $\alpha_1$ -MG・ $\alpha_1$ -MG 上昇が Cd に特異的と云えるか否かを明らかにする目的でこの研究を行った。

## 方法

2000~2003 年に全国 10 箇所 Cd 非曝露地区在住成人女性より提供を受け凍結保存している約 12,000 の尿検体 (Ezaki et al. 2003a, b; Tsukahara et al. 2003; Moriguchi et al. 2005) から地域・年齢に偏りがなく、かつ Cd 濃度が比較的高い例を取り込むように配慮して 750 検体を選択し、Mn、Ni、Co、Cu 4 元素の測定 ((株) 東レ・リサーチセンターに外注) を行った。最初 Va を含む 5 元素の分析を予定していたが、Va については十分な感度が得られず、予備解析では検体の約 80% が定量下限以下となったため Va を分析対象から除外し、分析対象元素を 4 元素としてより多数の検体 (750 検体) の分析を行うことにした。

これらの尿検体についてはすでに比重 (SG, sg)・クレアチニン (CR, cr)、Cd、Mg、Ca、Zn、 $\alpha_1$ -MG、 $\beta_2$ -MG についての分析結果を得ている (Ezaki et al. 2003a; Tsukahara et al. 2003; Moriguchi et al. 2005) ので、新たに分析した Mn、Ni、Co、Cu の測定結果とあわせて解析に供した。

4 元素の分析に際しては分析上の障害要因の排除に配慮し、4 元素とも無炎原子吸法を用いることにした。外部制度管理については Round Robin による検討を進めている。 $\alpha_1$ -MG と  $\beta_2$ -MG は RIA 法、比重は屈折法、クレアチニンは比色法によった。

推計学的解析ソフトとしては原則的に StatView Version 5 を使い、Mantel-extension 検定は縣 (1997) に依るなど必要に応じて成書によって補足した。推計学的解析に際しては全元素で補正の有意にかかわらず CV が 0.3 よりも大きい (表 1) ため、対数正規分布を想定し、分布の指標には GM (GSD) を用いた。

喫煙歴は自己申告に従った。非喫煙者は 601 名、既存喫煙者は 103 名 (平均 13.0 本/

日)、過去喫煙者は 18 名 (既存喫煙せず) であった。28 名では喫煙歴は不明であった。

今回は予備的な推計学的解析であるため、クレアチニン補正值に限定して解析を行った。

## 結果

### 1. 元素濃度の分布

表 1 に (A) 既に分析済みの 4 元素 (Cd、Mg、Ca、Zn) 濃度、(B) 今回分析した 4 元素 (Mn、Ni、Co、Cu) 濃度、および (C) 尿細管機能障害指標 ( $\alpha_1$ -MG、 $\beta_2$ -MG) と年齢・クレアチニン (CR または cr) ・比重の分布を示す。前述のように全ての元素で CV は 0.3 よりも大きく正規分布よりも対数正規分布を想定することが妥当と考えられた。今回測定した元素のうち、Mn は 750 例中 49 例 (6.5%) で定量下限 (LOD) 以下となり、Co の 26 例 (3.5%) がこれに次いたが、いずれもその頻度は 5% 前後と十分に低く、推計学的解析は可能と考えた。GM・GSD の計算に際しては LOD 以下の値は 1/2LOD に置換した。因みに  $Cd_{cr}$  の GM は  $0.9 \mu\text{g/g cr}$  と比較的大きく、GSD も 2.06 と大きい。これは意図的に Cd が比較的高い例を選択したためである。

### 2. 尿中元素濃度上昇に伴う $\alpha_1$ -MG・ $\beta_2$ -MG の上昇

750 例を各金属濃度別 (予備解析としてクレアチニン補正值のみを検討) に 4 分割し、金属濃度の上昇に伴って、ミクログロブリン (MG) 濃度が上昇するか否かを検討したところ、Cd と Ca (程度は弱いがおそらく Mg も) については金属濃度の上昇に対応して  $\alpha_1$ -MG、 $\beta_2$ -MG がともに上昇した。これは前年度の所見を再現し得たことを意味し、選択した集団が妥当な代表性を示す事が確認された (表 2 上半分)。

この選択した集団を対象に今年度新たに分析した 4 元素について同様の解析を行ったところ、Cu の場合 (表 2 最下段)、Cu の 315% (20.5/6.5) の増加に対応して  $\alpha_1$ -MG では 196% (3.98/2.03)、 $\beta_2$ -MG では 170% (146/86) と著しい増加を認めた。この増加の割合は Cd (626% : 676/1.08) の場合での  $\alpha_1$ -MG の 159% (3.42/2.15)、 $\beta_2$ -MG の 130% (129/99) を上廻った。

これに反して Co の場合には Co 濃度の 10 倍以上の増加にもかかわらず  $\alpha_1$ -MG、 $\beta_2$ -MG ともに有意な変化を示さず、Cu と対照的であった。Mn および Ni の尿中濃度増加に伴う  $\alpha_1$ -MG、 $\beta_2$ -MG の変化は上昇の傾向を示すものの Cu に比べて 114~134% と明らかに小さく、Cu と Co との中間的な変化と考えられる (表 2 下半分)。

### 3. 尿中金属濃度上昇に伴う $\alpha_1$ -MG-uria および $\beta_2$ -MG-uria 頻度の変化



$\beta_2$ -MG のカットオフ値として 400 および 1000  $\mu\text{g/g cr}$ 、 $\beta_2$ -MG と  $\alpha_1$ -MG との間の直線回帰から推測した  $\alpha_1$ -MG のカットオフ値として 5.6 および 9.0  $\text{mg/g cr}$  を用い、それぞれのカットオフ値を上廻る例数 ( $\alpha_1$ -MG-uria 及び  $\beta_2$ -MG-uria の例数) を金属 4 濃度別に求めて、頻度の分布を観察したところ (表 3)、低カットオフ値 (5.6  $\text{mg/g cr}$  あるいは 400  $\mu\text{g/g cr}$ ) を用いた場合 Cd の上昇に伴って  $\alpha_1$ -MG-uria の頻度は有意 ( $p < 0.01$ ) に増加したが、 $\beta_2$ -MG-uria の増加は明らかでなく ( $p < 0.10$ )、 $\beta_2$ -MG-uria 率の上昇はむしろ Ca の場合の方が明らかであった (低カットオフ値の場合  $p < 0.01$  または 0.05)。これに対して Cu では  $\alpha_1$ -MG-uria、 $\beta_2$ -MG-uria ともに低カットオフ値では明解な上昇傾向 ( $p < 0.01$ ) が認められ、逆に Co ではその傾向は全く認められなかった。Mn と Ni は Cu と Co の中間的な傾向を示した。

#### 4. 単相関で観察される Cu の $\alpha_1$ -MG、 $\beta_2$ -MG に対する影響

Cu 上昇に伴う  $\alpha_1$ -MG、 $\beta_2$ -MG の上昇は単回帰分析 (表 4) でも明らかであって、 $\alpha_1$ -MG、 $\beta_2$ -MG いずれの場合にも回帰式の勾配 ( $\beta$ ) および相関係数 ( $r$ ) はそれぞれ最大値を示した。Co の場合には逆にいずれについても最小の値となった。Cd については  $\alpha_1$ -MG の場合には勾配および相関係数ともに Cu に次ぐ値となったが  $\beta_2$ -MG の場合には第 3 位にとどまった。これらの事例を明示するため  $\alpha_1$ -MG と Cd、Co、Cu の単相関 (両対数) を図 1 に、 $\beta_2$ -MG との単相関 (両対数) を図 2 に示す。図上の見かけ上の勾配の大きさはそれぞれの図の幅によって異なり得る (縦軸は共通) が、両図での Cd、Co、Cu の幅はいずれも実測値の最小・最大値に基いているため、図 1・図 2 にみられる勾配の違いは本質的な所見と考える事が出来る。

#### 5. 加齢に伴う変化

各種の指標には加齢に伴って生理的な変化を示す可能性がある。相関行列に基いて観察すると (表 5) CR および比重はともに加齢によって低下し、このため  $\text{Cd}_{\text{cr}}$  は加齢に対して最も高い相関を示す ( $r=0.503$ )。  $\text{Cu}_{\text{cr}}$  および  $\alpha_1\text{-MG}_{\text{cr}}$  は  $r=0.347$  あるいは 0.311 とこれに次ぐ高値を示した。因みに表 6 の計算では全 750 例を活用するため喫煙習慣の明らかでない 28 例については非喫煙と仮定して計算を行ったが、これらの 28 例を除外して 722 例について再計算を行った結果も表 5 と大きな違いを示さなかった。

加齢の影響を評価するため年齢、喫煙本数、CR、比重、 $\text{Cd}_{\text{cr}}$ 、 $\text{Mg}_{\text{cr}}$ 、 $\text{Ca}_{\text{cr}}$ 、 $\text{Zn}_{\text{cr}}$ 、 $\text{Mn}_{\text{cr}}$ 、 $\text{Ni}_{\text{cr}}$ 、 $\text{Co}_{\text{cr}}$ 、 $\text{Cu}_{\text{cr}}$  (但し Cd 以下の金属 8 項目については対数値) を独立変数に、 $\alpha_1\text{-MG}_{\text{cr}}$  あるいは  $\beta_2\text{-MG}_{\text{cr}}$  (いずれも対数値) を従属変数に重回帰分析を行ったところ (表 6)、 $\text{Cu}_{\text{cr}}$  は  $\alpha_1$ -MG および  $\beta_2$ -MG のいずれに対しても  $\text{Cd}_{\text{cr}}$  よりも強い影響を示

した。 $\beta_2$ -MG の場合には Cd の影響は微弱 ( $p>0.10$ ) であった。また喫煙本数はいずれの場合にも有意な独立変数となり得なかった ( $p>0.10$ ) が、この点は喫煙の影響を明らかにするには年齢の他に地域差 (具体的には食事由来の重金属摂取の差) を考慮しなければならないことを示した既報の成績 (Ikeda et al. 2005) と一致する。

## 考察

今年度の解析により、尿中 Cu 増加に伴う  $\alpha_1$ -MG、 $\beta_2$ -MG の上昇の程度は Cd 増加に伴う上昇をはるかに上廻ることを示す所見が得られた。かつて産業職場で高濃度の Cu 曝露が存在した時期を含めて (Browning 1969) Cu 曝露に伴ってヒトで腎尿細管障害が発症することを示す報告は無く (Beliles 1994; American Conference of Governmental Industrial Hygienists 2004)、この所見は軽度の  $\alpha_1$ -MG、 $\beta_2$ -MG の上昇は他の要因 (例えば Cu の上昇) に伴っても発生し、必ずしも Cd 曝露に特異的でないことを示している。あわせて Co の場合には Co 濃度の上昇が  $\alpha_1$ -MG、 $\beta_2$ -MG 上昇を伴わず、従って金属の種類により  $\alpha_1$ -MG、 $\beta_2$ -MG の反応には著しい差があることも明らかに得た。因みに尿中の Cu の上昇は Cd 濃度の上昇と同様にメタロチオネイン濃度の上昇と対応しており、Cu も Cd と同様にメタロチオネインと結合した形で排泄されると考えられている (Tohyama et al. 1982, 1986; Mitane et al. 1986)。他方尿中 Zn の排泄はメタロチオネインの排泄とは必ずしも対応しない (Tohyama et al. 1988)。

今回の解析は 600 検体一群を基礎とした解析であるが、Cu および Co についての所見は従来報告されたことのない所見であり、研究報告として完成する為にはより確実な証拠を必要とする。尿検体はすでに収集・凍結保存されているので、平成 17 年度には是非 250 検体の追加分析を行いたい。1000 検体の分析が完成すれば前半 500 検体、後半 500 検体について全く同一の推計的解析を行うことにより、2004 年度に得られた所見、ことに Cu と Co について得られた所見をダブルチェックし、一層確実な解析結果として確定することができると思う。

## 業績

Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H, Honda S, Ikeda M. 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, 2003.

- Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H, Honda S, Ikeda M. Analysis for threshold levels of cadmium in urine that induce tubular dysfunction among women in non-polluted areas in Japan. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 76, 197-204, 2003.
- Ikeda M, Ezaki T, Moriguchi J, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H. The threshold cadmium level that causes a substantial increase in  $\beta_2$ -microglobulin in urine of general populations. *Tohoku J. Exp. Med.* 205, 247-261, 2005.
- Ikeda M, Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Okamoto S, Ukai H, Sakurai H. Bias induced by the use of creatinine-corrected values in evaluation of  $\beta_2$ -microglobulin levels. *Toxicol. Lett.*, 145, 197-207, 2003.
- 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  $\beta_2$ -microglobulin among general Japanese populations. *Toxicol. Lett.*, 137, 135-141, 2003.
- Ikeda M, Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H. Reproducibility of urinary cadmium,  $\alpha_1$ -microglobulin and  $\beta_2$ -microglobulin levels in health-screening of general population. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 印刷中, 2005.
- Ikeda M, Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J. 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, 2004.
- Moriguchi J, Ezaki T, Tsukahara T, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Shimbo S, Sakurai H, Ikeda M. Decrease in urine specific gravity and urinary creatinine in elderly women. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 印刷中, 2005.
- Moriguchi J, Ezaki T, Tsukahara T, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Shimbo S, Sakurai H, Ikeda M. Effects of aging on cadmium and tubular dysfunction markers in urine from adult women in non-polluted areas. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 印刷中, 2005.
- Moriguchi J, Ezaki T, Tsukahara T, Furuki K, Fukui Y, Okamoto S, Ukai H, Sakurai H, Shimbo S, Ikeda M. 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, 2003.
- Moriguchi J, Ezaki T, Tsukahara T, Furuki K, Fukui Y, Okamoto S, Ukai H, Sakurai H, Ikeda M.  $\alpha_1$ -Microglobulin as a promising marker of cadmium-induced tubular dysfunction, possibly better than  $\beta_2$ -microglobulin. *Toxicol. Lett.*, 148, 11-20, 2004.
- Moriguchi J, Ezaki T, Tsukahara T, Furuki K, Fukui Y, Okamoto S, Ukai H, Sakurai H, Ikeda M.  $\alpha_1$ -Microglobulin levels in urine of non-smoking women in general populations in Japan. *Toxicol. Environ. Chem.* 印刷中, 2005.
- Tsukahara T, Ezaki T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H, Ikeda M. 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, 2003.
- Tsukahara T, Ezaki T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H, Ikeda M. No effects of hematuria and proteinuria in school days, and probably current pregnancy and current lactation also, as risk factors of cadmium-induced renal tubular dysfunction among adult women in general populations in Japan. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 46, 413-418, 2004.
- Tsukahara T, Ezaki T, Moriguchi J, Furuki K, Shimbo S, Matsuda-Inoguchi N, Ikeda M. Rice as the most influential source of cadmium intake among general Japanese population. *Sci. Total Environ.*, 305, 41-51, 2003.
- 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.
- Watanabe T, Shimbo S, Nakatsuka H, Koizumi A, Higashikawa K, Matsuda-Inoguchi N, Ikeda M. Gender-related difference, geographical variation and time trend in dietary cadmium intake in Japan. *Sci. Total Environ.*, 329, 17-27, 2004.

#### 引用文献

- American Conference of Governmental Industrial Hygienists. TLV document for copper. ACGIH, Cincinnati, 2004.
- Beliles RP. Copper. In: G.D. Clayton and F.E. Clayton (eds.) Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 4th edition, Vol. 2, Part C Toxicology. John Wiley and Sons, New York, pp. 1999-2006, 1994.
- Browning E. Chapter 15. Copper. Toxicology of Industrial Metals. Butterworth, London, pp. 145-152, 1969.
- Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H, Honda S, Ikeda M. 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, 2003.
- Ikeda M, Moriguchi J, Ezaki T, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Shimbo S, Sakurai H. Smoking-induced increase in urinary cadmium levels among Japanese women. *Int Arch. Occup. Environ. Health*, 印刷中, 2005.
- Mitane Y, Tohyama C, Saito H. The role of metallothionein in the elevated excretion of copper in urine from people living in a cadmium-polluted area. *Fundam. Appl. Toxicol.* 6, 285-291, 1986.
- Moriguchi J, Ezaki T, Tsukahara T, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Shimbo S, Sakurai H, Ikeda M. Decreases in urine specific gravity and urinary creatinine in elderly women. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 印刷中
- Tohyama C, Mitane Y, Kobayashi E, Sugihara N, Nakane A, Saito H. The relationships of urinary metallothionein with other indicators of renal dysfunction in people living in a cadmium-polluted area in Japan. *J. Appl. Toxicol.* 8, 15-21, 1988.
- Tsukahara T, Ezaki T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H, Ikeda M. 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, 2003.
- 縣 俊彦. Mantel-extention法. 基本医学統計学 - その医学研究への応用、中外医学社、東京、114-118 頁、1997 年.

表1 対象集団における各種パラメータの尿中濃度

(A) 既分析値

単位	Cd <sub>ob</sub>	Cd <sub>cr</sub>	Cd <sub>sg</sub>	Mg <sub>ob</sub>	Mg <sub>cr</sub>	Mg <sub>sg</sub>	Ca <sub>ob</sub>	Ca <sub>cr</sub>	Ca <sub>sg</sub>	Zn <sub>ob</sub>	Zn <sub>cr</sub>	Zn <sub>sg</sub>
	μg/l	μg/g <sup>c</sup>	μg/l	mg/l	mg/g	mg/l	mg/l	mg/g	mg/l	μg/l	μg/g	μg/l
LOD												
N	750	750	750	750	750	750	750	750	750	750	750	750
AM	4.5	3.6	3.4	78.8	66.2	61.0	132	114	103	529	401	396
ASD	3.0	2.6	2.2	70.7	87.8	60.5	71	68	50	412	267	267
CV	0.7	0.7	0.6	0.9	1.3	1.0	0.5	0.6	0.5	0.8	0.7	0.7
GM	3.4	2.9	2.7	65.3	55.4	52.8	111	94	90	393	333	318
GSD	2.30	2.06	2.07	1.84	1.70	1.63	1.93	1.94	1.76	2.34	1.93	2.07
Min	<0.5	(0.3)	(0.3)	3.0	3.4	3.6	4.0	6.1	7.0	<50	(27)	(19)
Max	22.8	20.9	15.9	1430.0	1722.9	1144.0	440.0	617.1	328.0	3420.0	4138.9	2167.3
<LOD <sup>a</sup>	3			0			0			17		

(B) 2004 年度金属分析値

単位	Mn <sub>ob</sub>	Mn <sub>cr</sub>	Mn <sub>sg</sub>	Ni <sub>ob</sub>	Ni <sub>cr</sub>	Ni <sub>sg</sub>	Co <sub>ob</sub>	Co <sub>cr</sub>	Co <sub>sg</sub>	Cu <sub>ob</sub>	Cu <sub>cr</sub>	Cu <sub>sg</sub>
	μg/l	μg/g <sup>c</sup>	μg/l	μg/l	μg/g <sup>c</sup>	μg/l	μg/l	μg/g <sup>c</sup>	μg/l	μg/l	μg/g	μg/l
LOD												
N	750	750	750	750	750	750	750	750	750	750	750	750
AM	0.25	0.22	0.20	3.6	3.1	2.9	1.8	1.2	1.3	16.6	13.5	12.8
ASD	0.38	0.40	0.37	4.5	6.6	3.9	10.8	3.5	7.0	8.8	8.8	6.4
CV	1.5	1.9	1.8	1.3	2.1	1.4	6.1	3.0	5.4	0.5	0.7	0.5
GM	0.15	0.13	0.12	2.25	1.91	1.82	0.70	0.59	0.57	14.10	11.96	11.41
GSD	2.72	2.62	2.58	2.72	2.58	2.61	3.18	2.91	2.95	1.86	1.66	1.67
Min	<0.05	(0.01)	(0.01)	<0.2	(0.1)	(0.1)	<0.1	(0.02)	(0.02)	0.6	0.6	1.0
Max	5.7	7.9	7.0	57.0	144.0	42.7	281.0	77.2	179.8	57.0	163.2	82.7
<LOD <sup>a</sup>	92			17			39			0		

表 1 ( 続き )

(C) 他の指標

単位	$\alpha_1$ -MG <sub>bb</sub> mg/l	$\alpha_1$ -MG <sub>cr</sub> mg/g	$\alpha_1$ -MG <sub>sg</sub> mg/l	$\beta_2$ -MG <sub>bb</sub> $\mu$ g/l	$\beta_2$ -MG <sub>cr</sub> $\mu$ g/g	$\beta_2$ -MG <sub>sg</sub> $\mu$ g/l	年齢 歳	CR g/l	比重 G因子 <sup>b</sup>
LOD									
N	750	750	750	750	750	750	750	750	750
AM	4.2	3.4	3.2	157.2	135.3	124.5	49.8	1.3	20.7
ASD	3.0	2.4	2.1	106.7	123.5	101.9	9.7	0.6	5.5
CV	0.7	0.7	0.6	0.7	0.9	0.8	0.2	0.5	0.3
GM	3.3	2.8	2.7	130	110	105			
GSD	2.09	1.93	1.89	1.88	1.88	1.78			
Min	<0.6	(0.2)	(0.2)	11	9	8	23	0.1	3.0
Max	23.0	22.5	16.0	988	2,298	1,976	81	4.3	34.0
<LOD <sup>a</sup>	13			0				0	0

<sup>a</sup> 定量下限値以下の例数。

<sup>c</sup>  $\mu$ g/g cr、mg/g cr.

<sup>b</sup> G 因子=(比重-1.000)  $\times$  1,000 (標準比重1.016)。

表 2 金属濃度に対応した  $\alpha_1$ -MGおよび  $\beta_2$ -MG濃度の上昇

金属	群 <sup>a</sup>	金属( $\mu\text{g}$ または $\text{mg/g cr}$ <sup>b</sup> )				$\alpha_1$ -MG( $\text{mg/g cr}$ )			$\beta_2$ -MG (ob $\mu\text{g/L}$ )		
		GM	GSD	( 最小値 - 最大値 )		GM	GSD	p <sup>c</sup>	GM	GSD	p <sup>c</sup>
Cd	A	1.08	1.52	( 0.3 - 1.8 )	2.15	1.89	EFG	99	1.79	E	
	B	2.37	1.16	( 1.8 - 3.0 )	2.73	1.96	EH	103	1.90	F	
	C	3.81	1.14	( 3.0 - 4.8 )	3.00	1.83	F	112	1.82		
	D	6.76	1.34	( 4.8 - 20.9 )	3.42	1.85	GH	129	1.94	EF	
	分散分析によるP	<0.01			<0.01			<0.01			
Mg	A	29.1	1.46	( 3.4 40.9 )	2.48	1.90		90	1.79	EF	
	B	48.7	1.1	( 41 56.3 )	2.80	1.85		107	1.83		
	C	65.0	1.09	( 57 76.5 )	2.99	1.93		125	1.76	E	
	D	101.9	1.47	( 76 1723 )	2.91	2.00		121	2.03	F	
	分散分析によるP	<0.01			<0.05			<0.01			
Ca	A	39	1.61	( 6.1 63.9 )	2.41	1.81	E	87	1.79	eFG	
	B	82	1.15	( 64 103 )	2.68	1.99		105	1.87	eH	
	C	124	1.10	( 103 147 )	2.88	1.99	f	114	1.80	FI	
	D	198	1.28	( 148 617 )	3.24	1.84	Ef	142	1.87	GHI	
	分散分析によるP	<0.01			<0.01			<0.01			
Zn	A	142	1.79	( 3.2 245 )	2.66	1.93		122	1.71	E	
	B	302	1.13	( 246 364 )	2.59	1.80		113	1.68		
	C	427	1.10	( 364 504 )	2.86	1.99		106	1.92		
	D	674	1.33	( 505 4139 )	3.07	1.96		100	2.14	E	
	分散分析によるP	<0.01			<0.05			<0.05			
Mn	A	0.04	1.75	( 0 0.08 )	2.63	1.90	e	105	1.88		
	B	0.11	1.18	( 0.1 0.14 )	2.60	1.84	f	105	1.78		
	C	0.19	1.17	( 0.1 0.24 )	2.74	1.87		111	1.80		
	D	0.40	1.76	( 0.2 7.92 )	3.22	2.04	ef	120	2.02		
	分散分析によるP	<0.01			<0.05			ns <sup>d</sup>			
Ni	A	0.60	1.96	( 0 1.18 )	2.32	1.91	eFG	98	1.77	e	
	B	1.49	1.15	( 1.2 1.88 )	2.89	1.93	e	110	1.85		
	C	2.51	1.20	( 1.9 3.41 )	2.90	1.88	F	113	1.84		
	D	5.94	1.76	( 3.4 144 )	3.10	1.91	G	120	2.02	e	
	分散分析によるP	<0.01			<0.01			<0.05			
Co	A	0.16	1.91	( 0 0.31 )	2.71	2.00		108	2.02		
	B	0.44	1.22	( 0.3 0.61 )	2.84	1.93		112	1.85		
	C	0.83	1.20	( 0.6 1.2 )	2.85	1.87		106	1.86		
	D	2.17	1.90	( 1.2 77.2 )	2.76	1.90		115	1.77		
	分散分析によるP	<0.01			ns <sup>d</sup>			ns <sup>d</sup>			
Cu	A	6.5	1.62	( 0.6 9.73 )	2.03	1.94	EFG	86	1.80	EF	
	B	11.1	1.07	( 9.7 12.3 )	2.57	1.75	EH	100	1.73	G	
	C	13.8	1.07	( 12 15.4 )	2.91	1.80	FI	116	1.85	EH	
	D	20.5	1.39	( 15 163 )	3.98	1.86	GHI	146	1.89	FGH	
	分散分析によるP	<0.01			<0.01			<0.01			

<sup>a</sup> A,B,C とDは750 例を最小から最大(187、188、187 例)に4群に分割した各群。

<sup>b</sup> Cd, Co, Cu, Mn, Ni とZnは  $\mu\text{g/g}$ 、Ca とMgは  $\text{mg/g cr}$ 。

<sup>c</sup> Pは多重比較(Scheffe) による値。同一の文字はGMが有意に異なることを示す(大文字は  $p < 0.01$ 、小文字は  $p < 0.05$ )。

<sup>d</sup> ns:P  $\geq 0.05$ 。



表 3  $\alpha_1$ -MG、 $\beta_2$ -MG尿高値例頻度の金属濃度による変化

金属	群 <sup>a</sup>	金属 ( $\mu$ g または mg/g cr)				$\alpha_1$ -MG(mg/g cr)		$\beta_2$ -MG ( $\mu$ g/g cr)	
		GM	GSD	( 最小値 - 最大値 )		5.6	9.0	400	1000
Cd	A	1.08	1.52	( 0.3 - 1.8 )	6	2	2	1	
	B	2.37	1.16	( 1.8 - 3.0 )	28	7	5	0	
	C	3.81	1.14	( 3.0 - 4.8 )	29	7	3	0	
	D	6.76	1.34	( 4.8 - 20.9 )	35	11	8	0	
	Mantel-extension 法によるP				<0.01	<0.05	<0.10	ns	
Mg	A	29.1	1.46	( 3.356 40.881 )	18	3	2	0	
	B	48.7	1.1	( 41.24 56.296 )	24	7	3	0	
	C	65.0	1.09	( 56.52 76.471 )	29	9	3	0	
	D	101.9	1.47	( 76.47 1722.9 )	27	8	10	1	
	Mantel-extension 法によるP				ns	ns	<0.05	ns	
Ca	A	39	1.61	( 6.061 63.918 )	13	5	3	0	
	B	82	1.15	( 64 103.01 )	24	7	1	1	
	C	124	1.10	( 103.4 146.88 )	32	8	4	0	
	D	198	1.28	( 147.7 617.14 )	29	7	10	0	
	Mantel-extension 法によるP				<0.01	ns	<0.05	ns	
Zn	A	142	1.79	( 3.191 245.28 )	21	8	5	0	
	B	302	1.13	( 245.9 363.64 )	19	3	2	0	
	C	427	1.10	( 364.4 504.13 )	29	6	5	0	
	D	674	1.33	( 504.9 4138.9 )	29	10	6	1	
	Mantel-extension 法によるP				<0.10	ns	ns	ns	
Mn	A	0.04	1.75	( 0.009 0.078 )	22	8	4	0	
	B	0.11	1.18	( 0.078 0.1413 )	16	2	2	0	
	C	0.19	1.17	( 0.141 0.2426 )	22	5	3	0	
	D	0.40	1.76	( 0.243 7.9167 )	38	12	9	1	
	Mantel-extension 法によるP				<0.01	ns	<0.10	ns	
Ni	A	0.60	1.96	( 0.046 1.1803 )	13	5	2	0	
	B	1.49	1.15	( 1.186 1.8754 )	29	6	4	0	
	C	2.51	1.20	( 1.881 3.4105 )	22	6	4	0	
	D	5.94	1.76	( 3.418 144 )	34	10	8	1	
	Mantel-extension 法によるP				<0.01	ns	<0.10	ns	
Co	A	0.16	1.91	( 0.02 0.3137 )	23	8	7	1	
	B	0.44	1.22	( 0.315 0.6106 )	30	9	6	0	
	C	0.83	1.20	( 0.611 1.1972 )	21	5	2	0	
	D	2.17	1.90	( 1.202 77.198 )	24	5	3	0	
	Mantel-extension 法によるP				ns	ns	<0.10	ns	
Cu	A	6.5	1.62	( 0.596 9.7345 )	10	1	1	0	
	B	11.1	1.07	( 9.742 12.295 )	11	4	2	0	
	C	13.8	1.07	( 12.3 15.385 )	27	8	2	1	
	D	20.5	1.39	( 15.46 163.16 )	50	14	13	0	
	Mantel-extension 法によるP				<0.01	<0.01	<0.01	ns	

表 4  $\alpha_1$ -MG,  $\beta_2$ -MG と各種金属濃度との単相関

Y	X	$\alpha$	$\beta$	r	P
log [ $\alpha_1$ -MG <sub>cr</sub> (mg/g cr)]	log [Cd <sub>cr</sub> ( $\mu$ g/g cr)]	0.321	0.273	<b>0.302</b>	<0.01
	log [Mg <sub>cr</sub> (mg/g cr)]	0.291	0.088	0.071	
	log [Ca <sub>cr</sub> (mg/g cr)]	0.169	0.140	0.141	<0.01
	log [Zn <sub>cr</sub> ( $\mu$ g/g cr)]	0.191	0.101	0.100	<0.01
	log [Mn <sub>cr</sub> ( $\mu$ g/g cr)]	0.518	0.083	0.122	<0.01
	log [Ni <sub>cr</sub> ( $\mu$ g/g cr)]	0.421	0.084	0.122	<0.01
	log [Co <sub>cr</sub> ( $\mu$ g/g cr)]	0.447	0.011	0.017	
	log [Cu <sub>cr</sub> ( $\mu$ g/g cr)]	0.017	0.397	<b>0.307</b>	<0.01
log [ $\beta_2$ -MG <sub>cr</sub> ( $\mu$ g/g cr)]	log [Cd <sub>cr</sub> ( $\mu$ g/g cr)]	1.972	0.152	0.176	<0.01
	log [Mg <sub>cr</sub> (mg/g cr)]	1.701	0.195	0.164	<0.01
	log [Ca <sub>cr</sub> (mg/g cr)]	1.531	0.259	<b>0.272</b>	<0.01
	log [Zn <sub>cr</sub> ( $\mu$ g/g cr)]	2.268	-0.090	-0.095	<0.01
	log [Mn <sub>cr</sub> ( $\mu$ g/g cr)]	2.094	0.060	0.089	<0.01
	log [Ni <sub>cr</sub> ( $\mu$ g/g cr)]	2.022	0.070	0.105	<0.01
	log [Co <sub>cr</sub> ( $\mu$ g/g cr)]	2.048	0.030	0.055	
	log [Cu <sub>cr</sub> ( $\mu$ g/g cr)]	1.674	0.341	<b>0.274</b>	<0.01

$\alpha$  と  $\beta$  は回帰式  $Y = \alpha + \beta X$  の切片と勾配、ただし Y と X は表中の値 (N=750) 。太字は相関係数 (r) が 0.2 より大きい事例を示す。

表5 相関行列による解析

年齢	喫煙	CR	比重	Cd <sub>er</sub>	Mg <sub>er</sub>	Ca <sub>er</sub>	Zn <sub>er</sub>	Mn <sub>er</sub>	Ni <sub>er</sub>	Co <sub>er</sub>	Cu <sub>er</sub>	α <sub>1</sub> -MG <sub>er</sub>	β <sub>2</sub> -MG <sub>er</sub>	
														本/日
年齢	---	-0.118	-0.175	-0.122	0.503	0.135	0.212	0.043	0.231	0.099	-0.071	0.347	0.311	0.221
喫煙		0.109	-0.021	-0.035	0.086	-0.137	0.125	-0.085	-0.013	0.008	-0.079	-0.003	-0.113	
CR		---	0.779	-0.196	-0.359	-0.451	0.037	-0.206	-0.106	-0.038	-0.281	-0.268	-0.421	
比重			---	-0.095	-0.190	-0.219	0.037	-0.149	-0.125	-0.012	-0.227	-0.148	-0.320	
Cd <sub>er</sub>				---	0.172	0.205	0.141	0.084	0.119	0.024	0.390	0.301	0.175	
Mg <sub>er</sub>					---	0.498	0.108	0.050	0.093	0.045	0.149	0.072	0.165	
Ca <sub>er</sub>						---	0.072	0.129	0.026	0.018	0.198	0.141	0.272	
Zn <sub>er</sub>							---	0.062	0.111	0.053	0.108	0.101	-0.094	
Mn <sub>er</sub>								---	0.190	0.171	0.334	0.122	0.091	
Ni <sub>er</sub>									---	0.457	0.418	0.122	0.105	
Co <sub>er</sub>										---	0.280	0.017	0.052	
Cu <sub>er</sub>											---	0.307	0.274	
α <sub>1</sub> -MG <sub>er</sub>												---	0.516	
β <sub>2</sub> -MG <sub>er</sub>													---	

Cd<sub>er</sub>, Mg<sub>er</sub>, Ca<sub>er</sub>, Zn<sub>er</sub>, Mn<sub>er</sub>, Ni<sub>er</sub>, Co<sub>er</sub>, Cu<sub>er</sub>, α<sub>1</sub>-MG<sub>er</sub>と β<sub>2</sub>-MG<sub>er</sub> は対数値。

| 相関係数 | > 0.3 の事例を太字で示す。

表 6 重回帰分析

従属変数	独立変数						R <sup>2</sup>
	1位 (SRC)	2位 (SRC)	3位 (SRC)	4位 (SRC)	5位 (SRC)	6位 (SRC)	
$\alpha_1$ -MG <sub>cr</sub>	CR (-0.359**)	年齢 (0.180**)	比重 (0.175**)	Cu <sub>cr</sub> (0.162**)	Cd <sub>cr</sub> (0.104*)	Mg <sub>cr</sub> (-0.079*)	0.205
$\beta_2$ -MG <sub>cr</sub>	CR (-0.327**)	Cu <sub>cr</sub> (0.149**)	年齢 (0.111**)	Zn <sub>cr</sub> (-0.100**)	Ca <sub>cr</sub> (0.094*)	[Cd <sub>cr</sub> (0.001)]	0.175

年齢、CR、比重 (G 因子として)、Cd<sub>cr</sub>、Mg<sub>cr</sub>、Ca<sub>cr</sub>、Zn<sub>cr</sub>、Mn<sub>cr</sub>、Ni<sub>cr</sub>、Co<sub>cr</sub>、Cu<sub>cr</sub> を独立変数、 $\alpha_1$ -MG<sub>cr</sub> または  $\beta_2$ -MG<sub>cr</sub> を従属変数として計算した。ただし Cd<sub>cr</sub>、Mg<sub>cr</sub>、Ca<sub>cr</sub>、Zn<sub>cr</sub>、Mn<sub>cr</sub>、Ni<sub>cr</sub>、Co<sub>cr</sub>、Cu<sub>cr</sub>、 $\alpha_1$ -MG<sub>cr</sub> and  $\beta_2$ -MG<sub>cr</sub> は対数値を用いた。推計学的に有意

(\*\*, \* はそれぞれ P<0.01 and 0.05) な独立変数のみを | 標準回帰係数 (SRC) | の順に示した。 $\beta_2$ -MG<sub>cr</sub> の行の第6位の Cd<sub>cr</sub> の SRC は有意でない (p>0.10) が参考のために記した。