

図3. シナリオ別 Cd 摂取量推計値の分布 (シナリオ5)

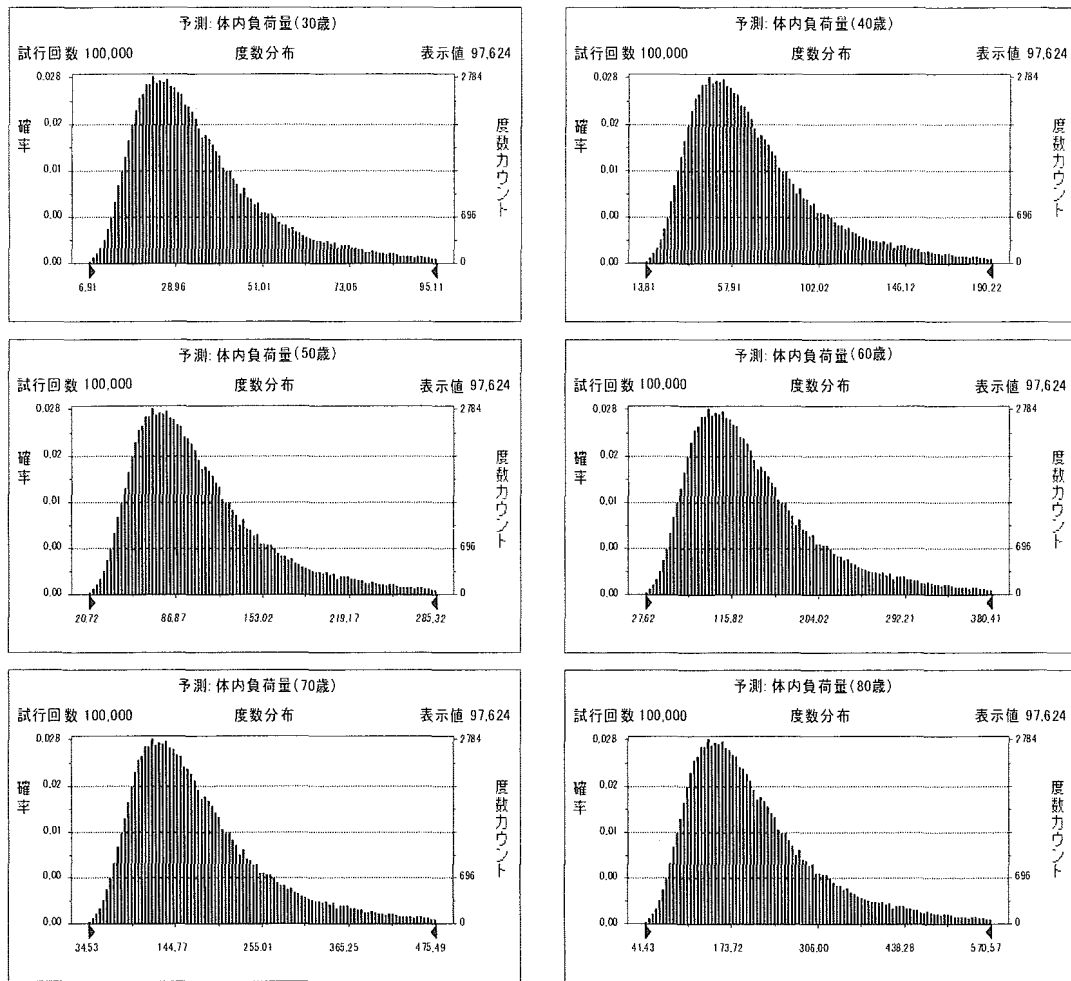


図3. シナリオ別 Cd 摂取量推計値の分布 (シナリオ6)

表1. 食品摂取量 Cd 濃度データ、ならびにシナリオ品目の対応表

摂取量(国民栄養調査)	Cd 濃度(カドミウム実態調査)	シナリオ品目
*米類	コメ	精米
*小麦類	小麦	小麦
*大麦類	大麦、裸麦	米、小麦以外の穀類
*とうもろこし	スイートコーン	トマト、なす、オクラ以外
*そば	そば	米、小麦以外の穀類
*その他の穀類	大麦、裸麦、スイートコーン、そば	米、小麦以外の穀類
*大豆	大豆	大豆
*小豆	小豆	大豆以外の豆類
*グリーンピース	グリーンピース	豆科野菜
*そらまめ	未成熟空豆	豆科野菜
*さやえんどう	さやえんどう	豆科野菜
*ばれいしょ	馬鈴薯	ばれいしょ
*里芋	里芋(皮をむいたもの)	さといも
*ごぼう	ごぼう	ごぼう
*甘藷	甘藷	ごぼう、さといも、ばれいしょ以外
*やまのいも	やまのいも(皮をむいたもの)	ごぼう、さといも、ばれいしょ以外
*こんにゃく芋	こんにゃくいも	ごぼう、さといも、ばれいしょ以外
*大根	大根	ごぼう、さといも、ばれいしょ以外
*かぶ	かぶ	ごぼう、さといも、ばれいしょ以外
*人参	人参	ごぼう、さといも、ばれいしょ以外
*その他の根菜類	馬鈴薯、里芋(皮をむいたもの)、 ごぼう、甘藷、やまのいも(皮をむいたもの)、 こんにゃくいも、大根、かぶ、人参	ごぼう、さといも、ばれいしょ以外
*ほうれんそう	ほうれんそう	ほうれんそう
*はくさい	白菜	アブラナ科野菜
*小松菜	こまつな	ほうれんそう以外
*みずな	みずな	ほうれんそう以外
*春菊	しゅんぎく	ほうれんそう以外

*レタス	レタス	ほうれんそう以外
*その他の葉菜類	白菜、こまつな、みずな、しゅんぎく、レタス	ほうれんそう以外
*にんにく	にんにく	にんにく
*たまねぎ	たまねぎ	にんにく以外
*ねぎ	ねぎ	にんにく以外
*その他の鱗茎類	たまねぎ、ねぎ	にんにく以外
*なす	なす	なす
*オクラ	オクラ	オクラ
*トマト	トマト	トマト
*スイートコーン	スイートコーン	トマト、なす、オクラ以外
*ピーマン	ピーマン	トマト、なす、オクラ以外
*ししとう	ししとう	トマト、なす、オクラ以外
*アスパラガス	アスパラガス	茎菜
*セロリ	セルリ	茎菜
*ふき	ふき	茎菜

(続き)

摂取量(国民栄養調査)	Cd 濃度(カドミウム実態調査)	シナリオ品目
*キャベツ	キャベツ	アブラナ科野菜
*カリフラワー	カリフラワー	アブラナ科野菜
*ブロッコリー	ブロッコリー	アブラナ科野菜
*チンゲンサイ	チンゲンサイ	ほうれんそう以外
*きゅうり	きゅうり	ウリ科果菜
*カボチャ	かぼちゃ	ウリ科果菜
*スイカ	すいか	ウリ科果菜
*メロン類	メロン	ウリ科果菜
*その他うり科果菜	すいか、メロン	ウリ科果菜
*らっかせい	ピーナッツ	落花生
*みつば	みつば	ハーブ
*にら	にら	ハーブ
*しょうが	しょうが	ごぼう、さといも、ばれいしょ以外

*くり	栗	トマト、なす、オクラ以外
*柑橘類	柑橘類	果実
*りんご	リンゴ	果実
*なし	なし	果実
*おうとう	さくらんぼ	果実
*もも	桃	果実
*いちご	いちご	果実
*ぶどう	ブドウ	果実
*柿	柿	果実
*キウイ	キウイフルーツ	果実
*牛肉	牛肉	
*牛肉(内臓)	牛肉	
*馬肉	馬肉	
*豚肉	豚肉	
*豚肉(内臓)	豚肉	
*鶏肉	鶏肉	
*鶏肉(内臓)	鶏肉	
*あさり	アサリ	軟体動物
*牡蠣	マガキ	軟体動物
*いか	コウイカ、スルメイカ	軟体動物
*たこ	マダコ	軟体動物
*その他軟体動物	アカガイ、アワビ、イイダコ、サザエ、シジミ、ハマグリ、ホタテ貝柱	軟体動物
*棘皮	ウニ	軟体動物
*いか塩辛	イカ塩辛、イカ塩辛(黒づくり)	軟体動物
*くるまえび	クルマエビ	
*その他甲殻類	ケガニ(筋肉)	
*さけ	シロザケ	
*あじ	マアジ	
*いわし	マイワシ	
*かつお	カツオ	

*さば	マサバ	
*たい	クロダイ、マダイ	

(続き)

摂取量(国民栄養調査)	Cd 濃度(カドミウム実態調査)	シナリオ品目
*まぐろ	ミナミマグロ、クロマグロ、キハダ、 ビンナガ、メバチ	
*その他魚類	イシガレイ、クロカジキ、アユ、イシ モチ、ウグイ、ウナギ、ブリ、コイ、コ イチ、コノシロ、スケトウダラ、スズ キ、タチウオ、ニジマス、バショウカ ジキ、ハタハタ、ヒラメ、フナ、マア ナゴ、マコガレイ、マハゼ、メカジ キ、メバル、ヤツメウナギ、ヨシキリ ザメ、ワカサギ	
*その他塩辛	カツオ塩辛	軟体動物

*食品名は各調査使用されているものをそのまま用いた。

表2. 試算シナリオ

		2005年度シミュレーションシナリオ					
品目		1	2	3	4	5	6
穀類							
精米		0.4	0.2	0.8	0.2	0.3	0.5
小麦		0.2	0.1	0.4	0.2	0.2	0.2
米、小麦以外の穀類		0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
豆類（完熟）							
大豆		—	—	—	—	—	—
大豆以外の豆類		0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
根菜							
ごぼう		0.1	0.05	0.2	0.1	0.1	0.1
さといも		0.1	0.05	0.2	0.1	0.1	0.1
ばれいしょ		0.1	0.05	0.2	0.1	0.1	0.1
セロリアック		—	—	—	—	—	—
ごぼう、さといも、ばれいしょ、セロリアック 以外		0.1	0.05	0.2	0.1	0.1	0.1
葉菜							
ほうれんそう		0.2	0.1	0.4	0.2	0.2	0.2
ほうれんそう以外		0.2	0.1	0.4	0.2	0.2	0.2
鱗茎類（アリウム属）							
にんにく		0.05	0.03	0.1	0.05	0.05	0.05
にんにく以外		0.05	0.03	0.1	0.05	0.05	0.05
ウリ科以外の果菜（キノコとスイートコーンを含む）							
なす		0.05	0.03	0.1	0.05	0.05	0.05
オクラ		0.05	0.03	0.1	0.05	0.05	0.05
トマト		—	—	—	—	—	—
キノコ		—	—	—	—	—	—
トマト、なす、オクラ、キノコ以外		0.05	0.03	0.1	0.05	0.05	0.05
茎菜							
茎菜		0.1	0.05	0.2	0.1	0.1	0.1

アブラナ科野菜（結球するもの）							
アブラナ科野菜	0.05	0.03	0.1	0.05	0.05	0.05	
ウリ科果菜							
ウリ科果菜	0.05	0.03	0.1	0.05	0.05	0.05	
豆類（未成熟）							
豆科野菜	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	
落花生							
落花生	—	—	—	—	—	—	
果実							
果実	—	—	—	—	—	—	
軟体動物（頭足類を含む）							
軟体動物	1	0.5	2	1	1	1	
ハーブ							
ハーブ	—	—	—	—	—	—	

*各数値(mg/kg)を越えるデータを除いた場合

表3. シナリオ別体内負荷量分布推計値

単位：mg

シナリオ1

	30歳	40歳	50歳	60歳	70歳	80歳
算術平均値	36.69	73.37	110.06	146.74	183.42	220.09
25パーセンタイル	23.17	46.34	69.51	92.68	115.85	139.01
50パーセンタイル	31.53	63.05	94.57	126.09	157.61	189.12
75パーセンタイル	43.76	87.51	131.27	175.02	218.76	262.50
90パーセンタイル	61.02	122.03	183.03	244.03	305.03	366.02
95パーセンタイル	75.46	150.92	226.37	301.81	377.25	452.68
97.5パーセンタイル	91.51	183.02	274.51	366.01	457.49	548.97

シナリオ2

	30歳	40歳	50歳	60歳	70歳	80歳
算術平均値	33.82	67.63	101.44	135.25	169.06	202.86
25パーセンタイル	22.23	44.45	66.67	88.90	111.11	133.33
50パーセンタイル	29.85	59.69	89.53	119.37	149.21	179.04
75パーセンタイル	40.68	81.37	122.04	162.72	203.39	244.06
90パーセンタイル	55.04	110.07	165.11	220.13	275.16	330.18
95パーセンタイル	66.40	132.79	199.18	265.56	331.94	398.31
97.5パーセンタイル	78.35	156.70	235.04	313.38	391.71	470.03

シナリオ3

	30歳	40歳	50歳	60歳	70歳	80歳
算術平均値	37.60	75.21	112.81	150.40	188.00	225.59
25パーセンタイル	23.41	46.82	70.23	93.64	117.04	140.45
50パーセンタイル	31.97	63.93	95.89	127.85	159.81	191.76
75パーセンタイル	44.62	89.23	133.84	178.44	223.04	267.64
90パーセンタイル	62.80	125.60	188.39	251.18	313.96	376.74
95パーセンタイル	78.37	156.73	235.09	313.44	391.79	470.13

97.5パーセンタイル	96.35	192.69	289.02	385.34	481.66	577.97
-------------	-------	--------	--------	--------	--------	--------

シナリオ4

	30歳	40歳	50歳	60歳	70歳	80歳
算術平均値	35.10	70.21	105.31	140.40	175.50	210.59
25パーセンタイル	22.94	45.87	68.80	91.74	114.67	137.59
50パーセンタイル	30.99	61.98	92.97	123.96	154.94	185.93
75パーセンタイル	42.36	84.71	127.06	169.41	211.75	254.09
90パーセンタイル	57.42	114.83	172.24	229.64	287.04	344.44
95パーセンタイル	69.03	138.05	207.07	276.08	345.09	414.09
97.5パーセンタイル	81.16	162.31	243.46	324.60	405.73	486.86

シナリオ5

	30歳	40歳	50歳	60歳	70歳	80歳
算術平均値	36.23	72.45	108.67	144.89	181.10	217.31
25パーセンタイル	23.12	46.24	69.36	92.48	115.60	138.71
50パーセンタイル	31.41	62.81	94.21	125.61	157.00	188.40
75パーセンタイル	43.45	86.89	130.33	173.76	217.19	260.62
90パーセンタイル	60.04	120.08	180.11	240.13	300.15	360.17
95パーセンタイル	73.52	147.03	220.53	294.03	367.53	441.02
97.5パーセンタイル	88.26	176.51	264.75	352.99	441.22	529.44

シナリオ6

	30歳	40歳	50歳	60歳	70歳	80歳
算術平均値	36.90	73.80	110.70	147.59	184.48	221.37
25パーセンタイル	23.19	46.38	69.57	92.76	115.95	139.13
50パーセンタイル	31.57	63.13	94.70	126.26	157.82	189.37
75パーセンタイル	43.88	87.76	131.64	175.51	219.38	263.24

90パーセンタイル	61.43	122.86	184.28	245.70	307.11	368.52
95パーセンタイル	76.37	152.73	229.09	305.44	381.79	458.13
97.5パーセンタイル	93.14	186.26	279.39	372.50	465.61	558.71

G. 業績

なし

H. 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、他：「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、他：「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.
- 10) 香山不二雄、他：「食品中に残留するカドミウムの健康影響評価について（総括研究報告書）」より「日本人一般人口におけるカドミウムによる腎機能障害に関する大規模研究」
- 11) 香山不二雄、他：「食品中に残留するカドミウムの健康影響評価について（総括研究報告書）」より「食品由来カドミウムの体内取り込み動態解明に関するボランティア研究」
- 12) Kikuchi Yuriko, Nomiyama Tetsuo, Kumagai Nami, Dekio Fumiko, Uemura Takamoto, Takebayashi Toru, Nishiwaki Yuji, Matsumoto Yukio, Sano Yuri, Hosoda Kanae, Watanabe Shaw, Sakurai Haruhiko, Omae Kazuyuki. Uptake of cadmium in

meals from the digestive tract of young non-smoking Japanese female volunteers.
Journal of Occupational Health 2003;45(1):43-52.

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)
	高田 志郎((財)京都工場保健会)
	大橋 史子((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尿中 α_1 -MG、 β_2 -MG 濃度に影響を及ぼすか否かについて検討した。
2. この目的で既存の尿中 Cd、Mg、Ca、Zn データに加えて昨年度より新たに 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 元素分析に変更し昨・今年度で各 1000 例を得た。
3. 推計学的解析によれば α_1 -MG、 β_2 -MG の値は尿中 Cd のみならず Cu によっても尿濃淡補正の有無にかかわらず有意に上昇し、上昇への寄与は Cd よりも Cu の方がより顕著であった。Co 濃度の上昇はクレアチニン補正・比重補正を行った場合 α_1 -MG、 β_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 1000 例を各金属ごとにその濃度に従って最小値から最大値の A~D 群に 4 等分(250 例/群)し、 α_1 -MG・ β_2 -MG の各群 GM 比の変化を比較したところ、8 金属中 Cd と Cu の場合にのみ α_1 -MG・ β_2 -MG とともに非補正・CR-補正・比重補正のいずれの場合にも金属濃度に対応した有意な上昇を示した。
5. α_1 -MG に対して 5.3 および 6.5 mg/l 又は g cr (β_2 -MG との相関に基いて誘導)、 β_2 -MG に対して 300 および 400 μ g/l 又は g cr をカットオフ値として α_1 -MG 尿症および β_2 -MG 尿症発生頻度と金属濃度との対応を検討した解析では、非補正值を用いた場合には多くの金属で濃度に依存した頻度の上昇が認められた。しかし CR-補正值・比重-補正值を用いて、かつカットオフ値 α_1 -MG 6.3 mg/l 又は g cr ・ β_2 -MG 400 μ g/l 又は g cr の場合にもなお濃度依存性頻度上昇を認めたのは Cd および Cu のみであった。

6. 年齢の影響を避けて50歳台363例を対象に α_1 -MG・ β_2 -MG(対数)を従属変数、年齢(真数)および8金属(対数)を独立変数として重回帰分析を行ったところ、補正の有無にかかわらず、Cuは α_1 -MG・ β_2 -MGの最も強い決定因子であり、Cdは α_1 -MGに対しては2位又は3位を占めたが、 β_2 -MGに対しては4~9位の影響力しか示さなかった。
7. 1000例を無作為に500例2群に分割して同様の解析を行った結果、上記の所見は各500例でも類似の所見は得られるが1000例解析により最も安定した所見を得られた。
8. 以上の結果から非曝露者集団の尿中 α_1 -MG・ β_2 -MGの決定因子としてはCuがCdよりも強い影響力を有すると結論された。あわせて1000例解析の必要性が確認された。

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 α_1 -ミクログロブリン(α_1 -MG)および β_2 -ミクログロブリン(β_2 -MG)濃度のクレアチニン補正値が広く用いられている。 α_1 -MG・ β_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、 α_1 -MG・ β_2 -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

2000~2004年に全国11箇所の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13,000の尿検体(Ezaki et al. 2003a,b; Tsukahara et al. 2003; Moriguchi et al. 2005; Yamagami 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含むように配慮して1000検体を選択し、Co、Cu、Mn、Niの4金属の測定[(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、分析対象を4金属として昨年度750検体に加えてさらに多数の検体(総計1000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)、Ca、Cd、Mg、Zn、 α_1 -MG、 β_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; Yamagami et al. 2005)ので、新たに分析したCo、Cu、Mn、Ni、の測定結果とあわせて解析に供した。

4金属の分析に際しては分析上の障害要因の排除に配慮し、4金属とも無炎原子吸法を用

いることとした。分析精度管理については Co、Cd、Ni は Round Robin(2005 春)により、Mn については内部での管理によって行った。 α_1 -MG と β_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金属および α_1 -MG・ β_2 -MG では補正の有意にかかわらず変動係数(= 算術標準偏差 / 算術平均)が 0.3 よりも大きく(表 1)、対数値が正規分布したため、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。現在喫煙者は 125 名(平均 11.6 本/日)でその喫煙本数は多くなかったため、現在・過去喫煙者とも解析から除外しなかった。

尿比重は G 単位で表示した。G 単位は $G = (\text{比重} - 1.000) \times 1000$ で定義される。

結果

1. 金属濃度の分布

表 1 に全例 1000 例の(A)年齢、クレアチニン(CR)濃度、比重(G 単位)および現在喫煙者の喫煙本数の AM(算術平均)と ASD(算術標準偏差)、(B) α_1 -MG、 β_2 -MG 濃度の GM(幾何平均)と GSD(幾何標準偏差)、(C)8 金属濃度の GM と GSD を示す。被験者(全員女性)の年齢は 20 歳台から 80 歳台まで幅広く分布するがやや高齢例に偏り、そのうち 50 歳から 59 歳までの 50 歳台が 36%、次いで 40 歳から 49 歳までの 40 歳台が 29%と多数を占めた。

Cd_{cr} は意図的に高値例を含めたことを反映して GM 2.65 $\mu\text{g/g cr}$ と日本人集団としてもなお高い目の数値を示した。しかし α_1 -MG_{cr}・ β_2 -MG_{cr} はそれぞれ 2.7 mg/g cr、および 108 $\mu\text{g/g cr}$ でともに明らかな上昇を示さなかった。

2. 金属濃度の上昇に対応した α_1 -MG および β_2 -MG 濃度の変化

全例 1000 例を 8 金属それぞれの濃度に従って低値から高値に到る各 250 例ずつの群(A~D 群)に分け(同一濃度の場合にはデータ・ベースへの登録番号の小さい例を低値側の群に分類)、それぞれの群に含まれる 250 例の α_1 -MG および β_2 -MG 値について分散分析と多重比較(Scheffe)を行った。Ca、Cd、Co および Cu の非補正值・CR-補正值・比重-補正值についての解析結果を表 2 に、同じく Mg、Mn、Ni、Zn についての結果を表 3 に示す。

表 2 の左半分には非補正值についての解析例を示す。例えば Ca の場合、 α_1 -MG と β_2

β_2 -MG はいずれも Ca 濃度の上昇とともに有意 ($P < 0.01$) に上昇し、かつ有意差を伴う対の数 (理論的には最高 6 対) の数は α_1 -MG では 4 対、 β_2 -MG では 5 対であった。しかし CR-補正值について同様の解析を行うと有意差を示す対の数はやや低下し、比重-補正值を用いた解析では α_1 -MG・ β_2 -MG とともにゼロとなった。

CR 補正・比重-補正によって対の数が低下する傾向は Cd・Co・Cu でも共通して認められたが、Co の場合には CR-補正・比重-補正ともに 0 対となったのに反し、Cd・Cu では比重-補正の場合とも 0 対とはならなかった。

これに対して Mg、Mn、Ni、Zn の場合 (表 3) には比重-補正時 (右欄) の有意差を示す対の数は α_1 -MG では 0~2 対、 β_2 -MG では 0 対となり、Cd・Cu に比べて少ない数を示した。

3. 金属濃度と α_1 -MG 尿症・ β_2 -MG 尿症頻度との対応

尿中 α_1 -MG・ β_2 -MG 濃度に対してカットオフ値を設定してその値を超える例を α_1 -MG 尿症・ β_2 -MG 尿症と考え、その頻度が金属濃度の上昇に伴って上昇するか否かを検討した。 β_2 -MG_{cr} のカットオフ値としては 300 (Nishijo et al. 2004)、400 (Yamanaka et al. 1998) および 1000 $\mu\text{g/g cr}$ (Arisawa et al. 2001) を用いた。 β_2 -MG と α_1 -MG は有意に相関し、 α_1 -MG_{cr} (mg/g cr) = $1.723 + 0.012 \times \beta_2$ -MG ($\mu\text{g/g cr}$) ($r = 0.60$, $P < 0.01$) の回帰式が得られたので、この式より上記の 3 カットオフ値に対応する α_1 -MG_{cr} 値として 5.3、6.5 と 13.7 mg/g cr を算出した。さらにこれらの値はいずれも CR-補正值であるが、そのままの値 (但し単位は mg/l あるいは $\mu\text{g/l}$ として) を非補正值および比重-補正值のカットオフ値として用いた。実際には α_1 -MG $> 13.7 \text{ mg/l}$ 又は g cr 、 β_2 -MG $> 1000 \mu\text{g/l}$ 又は g cr の事例は十数例以下しか存在せず、有意な計算を行えないので解析にはそれぞれ最小および中間のカットオフ値を用いた。Ca、Cd、Co および Cu についての解析結果を表 4 に、同じく Mg、Mn、Ni および Zn についての解析結果を表 5 に示す。

Ca、Cd、Co および Cu についての観察では非補正值・CR-補正值を用いた計算の場合には金属濃度の上昇に伴って α_1 -MG 尿症・ β_2 -MG 尿症の頻度はともに有意な上昇傾向を示した (表 4 左欄および中央欄)。しかし比重-補正值を用いた場合には Cd と Cu に対しては α_1 -MG・ β_2 -MG とともに金属濃度に対応して有意な上昇を示したが、Ca および Co の場合には α_1 -MG 尿症・ β_2 -MG 尿症頻度の上昇は一般に有意ではなかった。

同様の解析を Mg、Mn、Ni、Zn について (表 5) CR-補正、比重-補正を行った場合、 α_1 -MG 尿症・ β_2 -MG 尿症頻度上昇は有意でない場合が多く、ことに CR-補正時の β_2 -MG 尿症の頻度は Mg、Mn、Ni、Zn のいずれの金属についても金属濃度に対応した上

昇を示さなかった。

4. α_1 -MG、 β_2 -MG の決定要因の検討

α_1 -MG、 β_2 -MG を決定する要因とその影響力の強弱を比較する目的で、全 1000 例を対象に $\log \alpha_1$ -MG または $\log \beta_2$ -MG を従属変数に、年齢(真数)、 $\log \text{Ca}$ 、 $\log \text{Cd}$ 、 $\log \text{Co}$ 、 $\log \text{Cu}$ 、 $\log \text{Mg}$ 、 $\log \text{Mn}$ 、 $\log \text{Ni}$ 、 $\log \text{Zn}$ の 9 変数を独立変数とした重回帰分析を行った(表 6)。非補正值・CR-補正值・比重-補正值のいずれも用いた場合にも回帰は有意($P < 0.0.1$)であったが、全変動に対する説明力(R^2)は最大 0.356 で必ずしも大きいとは云えなかった。また最も影響力の強い変数をみると全 6 解析の中で Cu が 3 例、Ca が 1 例を占めた他に年齢が 2 例を占めた。年齢は CR-補正の場合には 1 位と 3 位、比重-補正の場合には 1 位と 2 位を占め、補正を行った場合影響力が大きいことを示した。

既報によれば尿中クレアチニン(CR)濃度、尿比重はいずれも加齢とともに低下し(Moriguchi et al. 2005a)、非補正あるいは比重-補正を行うと尿中 Cd、 α_1 -MG、 β_2 -MG は見かけ上 2~3 倍に上昇する(Moriguchi et al. 2005b)。従って表 6 の結果は CR あるいは比重の変化を介して年齢の影響として表れている可能性がある。この点を考慮し年齢の影響を除外するため、対象者を 50-59 歳と狭い年齢層の 363 名のみ限定して同様の重回帰分析を行ったところ(表 7)、6 つの解析条件のいずれの場合にも、従って α_1 -MG と β_2 -MG の両者に対して、いずれも Cu が最も強い影響力をもつ変数であることが明らかになった。年齢が消去されたのは設定条件から当然であるが、Cd は α_1 -MG に対しては 2 位あるいは 3 位の決定変数であるものの β_2 -MG に対しては 4 位、7 位あるいは 9 位と Cu よりもはるかに弱い決定力しか持っていないことは特に注目に値する。

5. 金属相互間の相関

表 7 に示した重回帰分析では分析条件によって Cu、Ca、Cd、Zn が上位を占めたが、しかしこれらの位置は 4 種の金属が相互に強く相関しているために占められている可能性を考慮する必要がある。このため 4 金属(いずれも対数値)間の相関を相関行列により解析した(表 8)。解析は全 1000 例と平行して年齢の影響を除外するため 50 歳台の 363 例についても行った。4 金属内では Cu と Cd 間の相関が最も高値を示したが、0.6 前後であって極めて強いとは云えない。その他 Cu と Zn の間(0.5 前後)および Zn と Cd の間(0.4 前後)に Cu と Cd の間に次ぐ比較的強い相関を認めた。

6. Cd・Cu と α_1 -MG・ β_2 -MG 間の単相関

重回帰分析では α_1 -MG・ β_2 -MG の決定変数として Cd よりも Cu の方が強い影響力を持っていることを示したが、更に傍証を求めて Cd・Cu と α_1 -MG・ β_2 -MG(いずれも対数値)の単相関における相関係数の大小を比較した(表 9)。Cd、Cu とともに α_1 -MG・ β_2 -MG

との相関は非補正值 > CR-補正值 > 比重-補正值の順で後者ほど小さくなった。それぞれ対をなしている相関係数の有意差検定を行ったところ、有意差を示す相関係数の対は見出されなかった(いずれも $P > 0.10$)。しかし 50 歳台に年齢を限定した場合には Cu と α_1 -MG・ β_2 -MG との間の相関係数は対をなしている Cd と α_1 -MG・ β_2 -MG との間の相関係数よりも 6 対すべての場合に大きい値を示した($P < 0.05$:対応のある t -検定および Wilcoxon 符号付順位検定)。

7. 所見の再現性および 1000 検体分析の必要性

1000 検体分析の必要性あるいは得られた所見の再現性を検討する目的で 1000 検体を 2 分し、各 500 検体 2 群の成績は 1000 検体の成績とどの段階まで一致するかを検討した。この目的のために 1000 検体をデータベースへの登録番号順に小→大に並べ、番号を付してその番号の奇数・偶数によって奇数群(500 例)と偶数群(500 例)に 2 分した。

表 10 および 11 に奇数群・偶数群の基本指標を要約する。表 1 の全群基本指標とほとんど完全に一致し、分割に偏りがないことが確認された。この分割によって得られた奇数群・偶数群を用いて全群と同じ解析を行った。全群の表 2・3 に対応する奇数群・偶数群の成績を表 12・13 と表 14・15 に、また全群の表 4・5 に対応する奇数群・偶数群の成績を表 16・17 と表 18・19 に示す。

金属濃度上昇に伴う α_1 -MG・ β_2 -MG についての表 12・13(奇数群)および表 14・15(偶数群)の成績は細部で全群(表 2・3)、奇数群(表 12・13)および偶数群(表 14・15)の間で若干の不一致を認める。しかし、推計学的に有意差を示す対の数は非補正值では金属間に著差を認めないが、CR-補正值ではその数を減じ、比重-補正值を用いた場合には Cd および Cu のみが 1 対またはそれ以上の有意差例を示して、他の 6 金属では有意差例が無くなる点では表 2・3 の所見と良く一致した。

α_1 -MG 尿症および β_2 -MG 尿症頻度と金属濃度との対応を見た解析(奇数群 表 16・17;偶数群 表 18・19)の結果を全群を対象とした解析の結果(表 4・5)と比較すると、奇数例・偶数例ともに全例に比べて有意差の検出力がやや低下する事例が認められる(例えば表 4 の Cd 非補正值、CR-補正值、および比重-補正值の例と表 16・18 でのこれに対応する解析結果)が、この低下はおそらく例数が半減したためと思われる。このため Cd および Cu のみに濃度依存性が明らかで他の 6 金属では明らかでない点との結論には全群・奇数群・偶数群を通じて共通しているが、その結論の確かさは全群(表 4・5)で高く奇数群(表 16・17)・偶数群(表 18・19)では相対的に低い。

1000 例解析の価値は年齢を限定した重回帰分析で最も明らかになった。すなわち、50 歳台奇数群 186 例を用いた解析(表 21)では α_1 -MG・ β_2 -MG 決定因子としての影響

力上位 3 位に Cu、Cd〔但し Cd 2 例の SRC(標準化回帰係数)はいずれも有意でない ($P>0.05$)〕のほか Ca あるいは Zn の入る場合が存在し、また 50 歳台偶数群 177 例を用いた場合(表 22)には第 1 位を Cd と Cu とがそれぞれ 3 例ずつを占めた。Cd が第 1 位を占めた 3 例の解析はいずれも α_1 -MG を従属変数とする解析で、いずれの場合も Cu が 2 位を占めたが、うち 2 例では Cu の SRC は有意でなかった ($P>0.05$)。逆に Cu が第 1 位を占めた 3 例の解析ではいずれも β_2 -MG が従属変数であって、これらの場合には Cd は第 6~9 位にとどまり、かつ SRC はいずれも有意ではなかった。このように奇数群の解析結果と偶数群の解析結果は類似の傾向を示すものの、完全な一致は得られなかった。これに対して全 1000 例中の 50 歳台 363 例を用いた重回帰分析(表 7)では α_1 -MG・ β_2 -MG を従属変数とした全解析例で Cu が第 1 位を占め、Cd は α_1 -MG を従属変数とした場合には 2 位又は 3 位を占めたが、 β_2 -MG を従属変数とした場合には 4~9 位でかつ SRC はいずれも有意でなく、極めて明確な結果を得ることが出来た。

考察

今回、非汚染地区在住成人女性より得た尿 1000 検体を対象にした α_1 -MG・ β_2 -MG および 8 金属の解析により、① α_1 -MG・ β_2 -MG は尿の濃淡補正の如何にかかわらず Cu と Cd 濃度に対応して上昇すること(表 2)、② α_1 -MG に対して 5.3 および 6.5 mg/l 又は g cr (β_2 -MG より誘導)、 β_2 -MG に対して 300(Nishijo et al. 2004)および 400 μ g/l 又は g cr (Yamanaka et al. 1998)をカットオフ値として設定し、 α_1 -MG 尿症および β_2 -MG 尿症の発生設定を比較したところ尿濃度補正適用の有無にかかわらず Cu と Cd の濃度に対応して頻度の上昇を認めること(表 4)(非補正および CR-補正時には Ca についても上昇を認める)③年令を 50 歳台に限定して重回帰分析を行い、 α_1 -MG・ β_2 -MG(従属変数)の決定変数としての強弱を比較した解析では Cd よりも Cu の影響力が優位を占めることが検出された。因みに尿中 Cu に関する疫学領域では 1 つの性についてのみで 1000 例を対象とした調査例はなく、Minoia et al. (1990)の 507 例、あるいは Beneš et al. (2002)の 376 例がこれに近い。

尿中の Cd、Cu、Zn 間の関連については Cd 汚染地域での調査で Kobayashi (1981a, b)、Nogawa et al. (1984)は Cu、Zn の上昇が相互に並行することを報告している。すなわちイタイイタイ病患者、その疑いのある患者および汚染地域住民を対象にした調査によれば Cu(103μ g/l 又は μ g/g cr)は Cd(10.1μ g/l または 17.2μ g/g cr)、 β_2 -MG(最高 57.551μ g/l 又は $101, 200 \mu$ g/g cr)とともに著増していた。ただし、Zn の濃度は対照者と変わらなかった。Cu_{cr} と β_2 -MG_{cr} の間には有意な相関($r = 0.949$, $n = 100$)を認めた。また、Honda and Nogawa (1987)は Cd-汚染地域住民(51 例)と非汚染地域住民(122 例)の剖検例で腎組織中の Cd、Cu、