

(11) 年齢と尿中 8-OHdG 濃度との関係

尿中 8-OHdG 濃度は男女とも加齢にともなって高くなる傾向が認められた (図 2 3)。

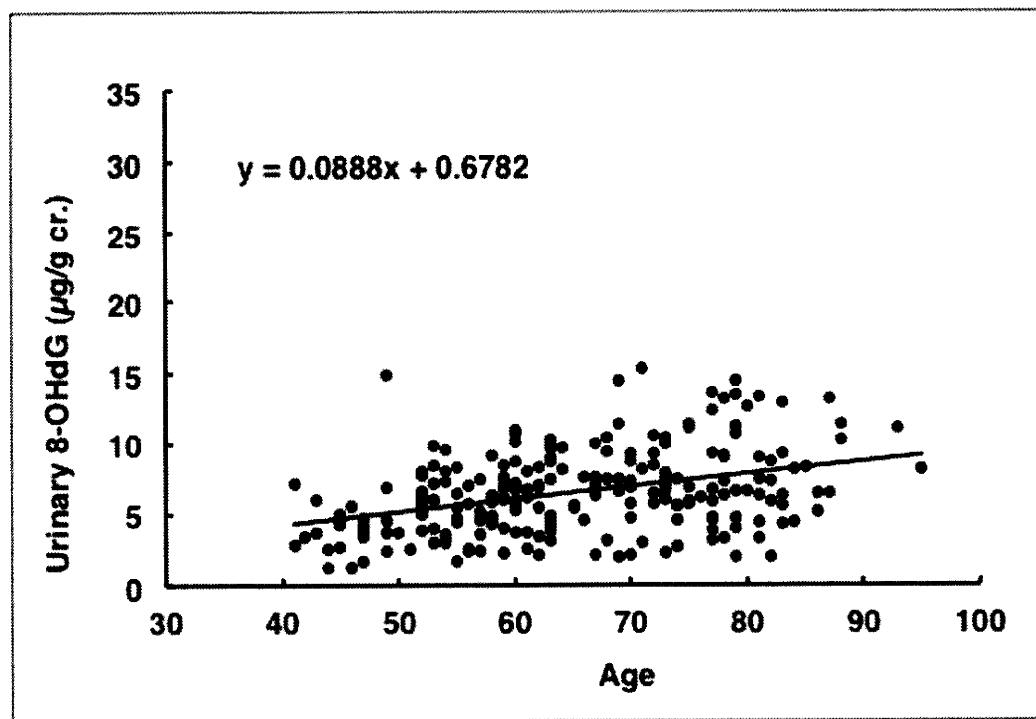
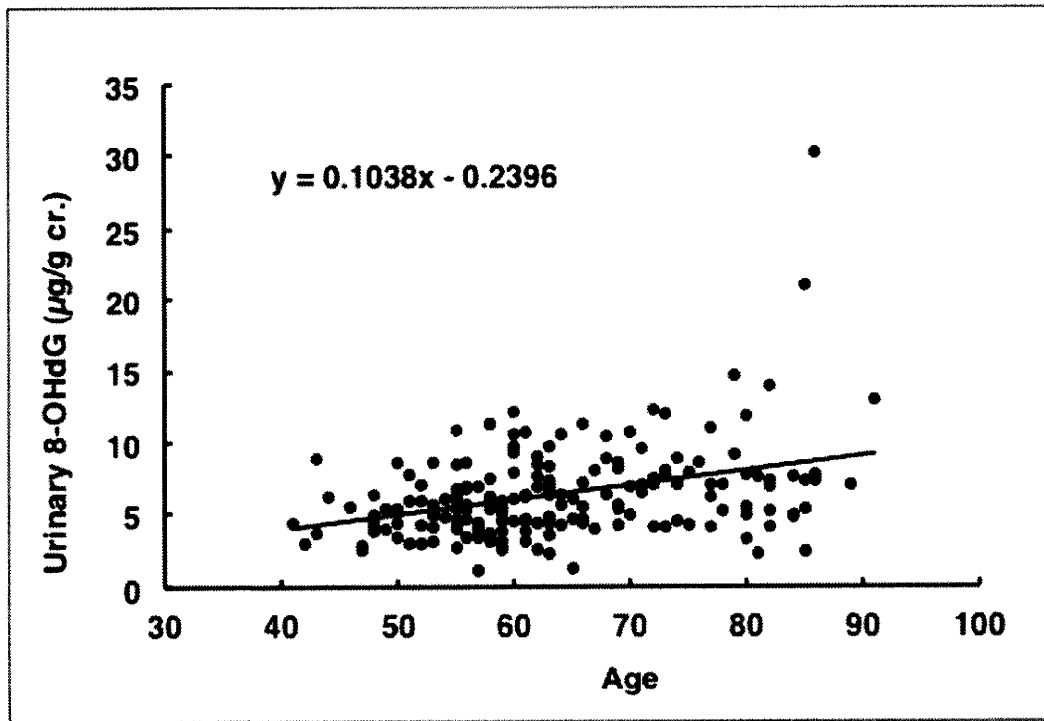


図 2 3. 男性 (上) と女性 (下) における年齢と尿中 8-OHdG 濃度の相関

(12) 血中 Cd 濃度と尿中 8-OHdG 濃度との関係

血中 Cd 濃度と尿中 8-OHdG 濃度との間には男女とも特定の相関は認められなかった (図 2 4)。しかし、血中 Cd 濃度が高くなると尿中 8-OHdG 濃度が低くなる傾向が若干あるようであった。

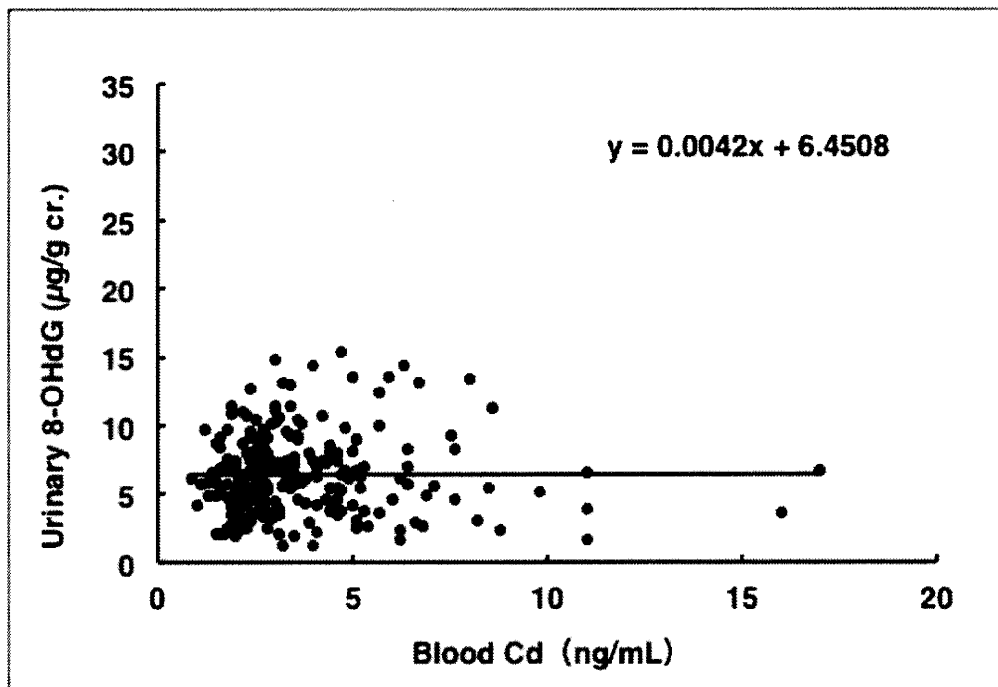
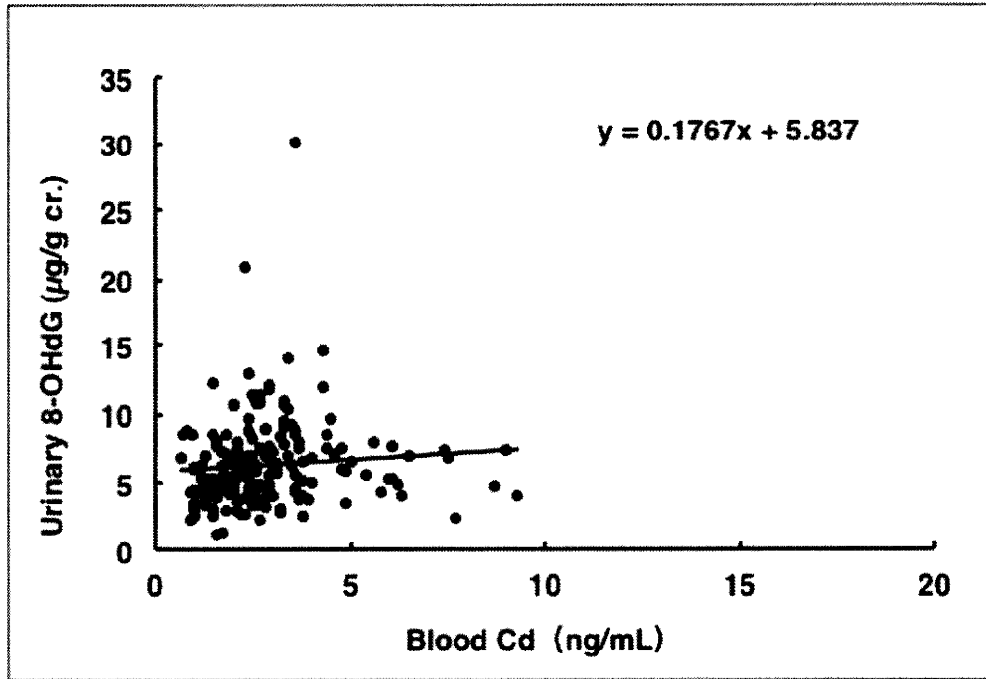


図 2 4. 男性 (上) と女性 (下) における血中 Cd 濃度と尿中 8-OHdG 濃度の相関

(13) 尿中 Cd 濃度と尿中 8-OHdG 濃度との関係

尿中 Cd 濃度が高くなるにつれて尿中 8-OHdG 濃度が高くなる若干の傾向が男女ともに認められた (図 2 5)。

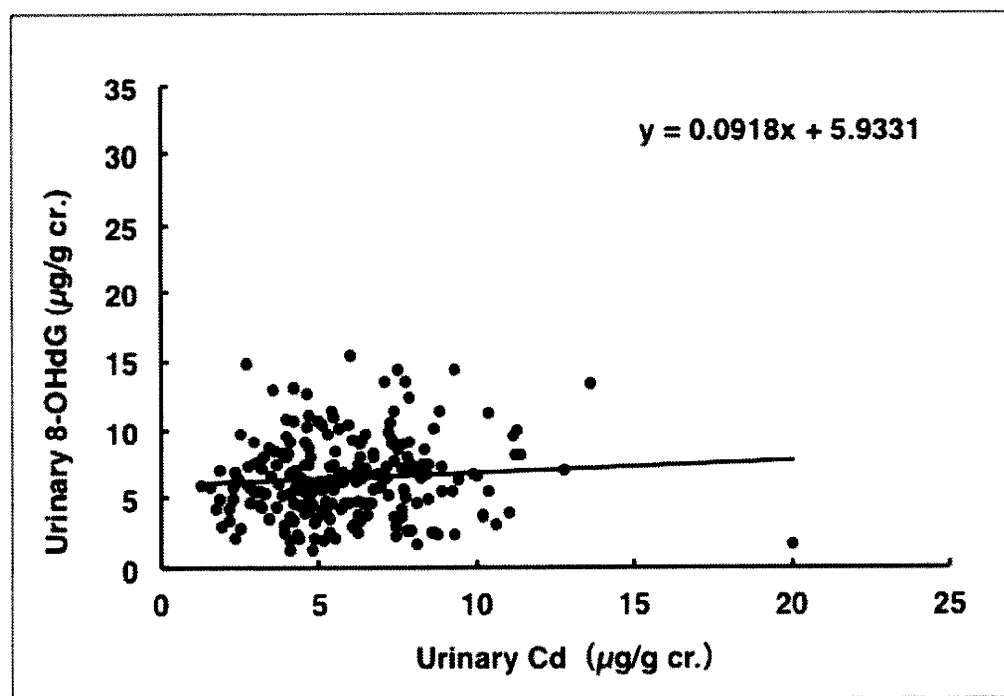
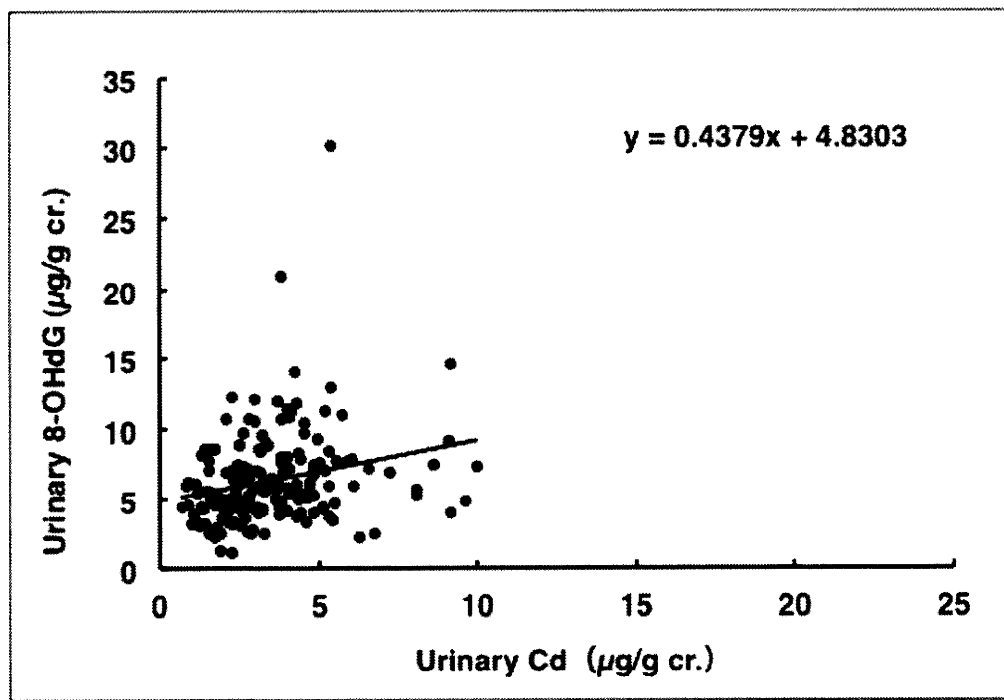


図 2 5. 男性 (上) と女性 (下) における尿中 Cd 濃度と尿中 8-OHdG 濃度の相関

(14) 尿中砒素濃度と尿中 8-OHdG 濃度との関係

尿中砒素濃度と尿中 8-OHdG 濃度との間には特定の関連性は認められなかった(図 2 6)。

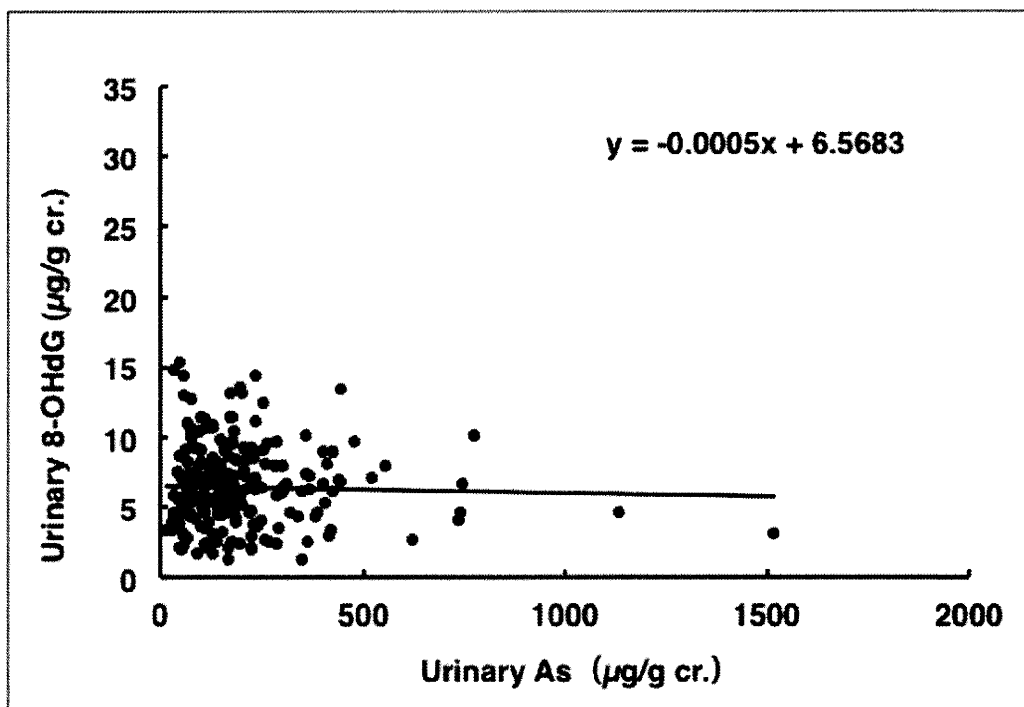
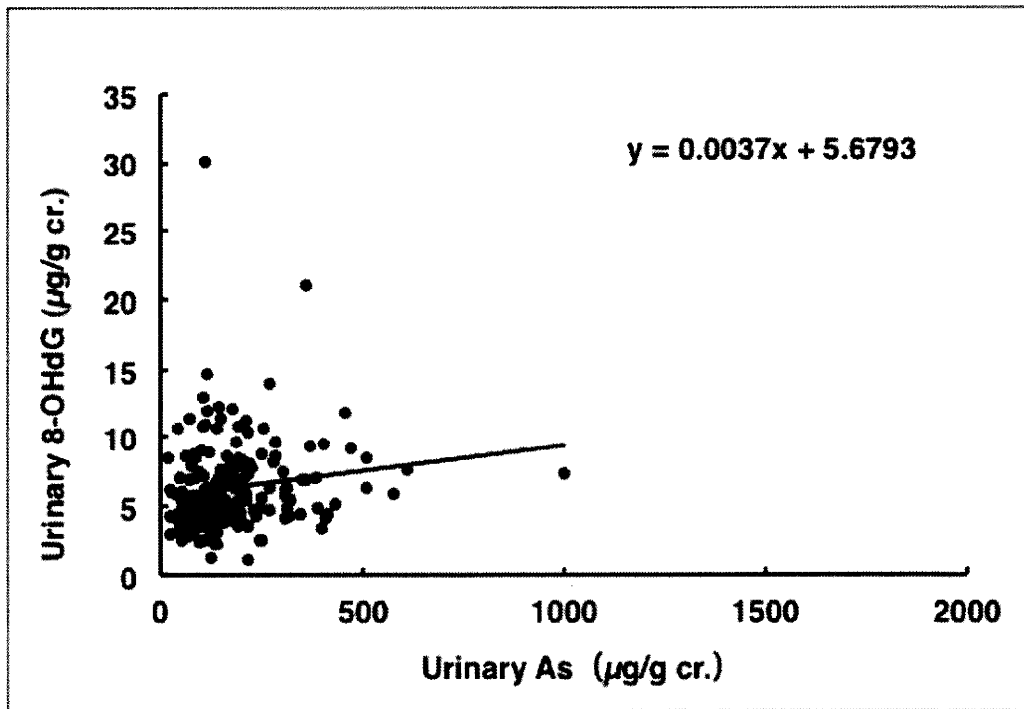


図 2 6. 男性 (上) と女性 (下) における尿中砒素濃度と尿中 8-OHdG 濃度の相関

(15) 尿中 MT 濃度と尿中 8-OHdG 濃度との関係

尿中 MT 濃度が高くなるにつれて尿中 8-OHdG 濃度が高くなる若干の傾向が男女ともに認められたが、しかし一方で尿中 MT 濃度が高度になると尿中 8-OHdG 濃度の上昇傾向が頭打ちになる現象があるようであった (図 27)。

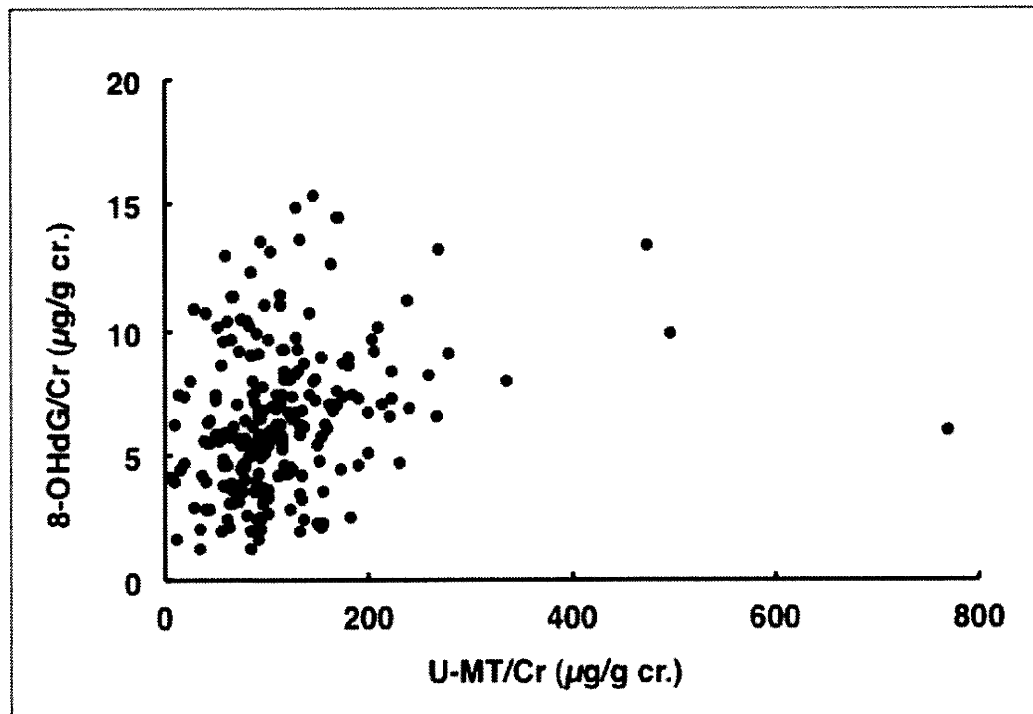
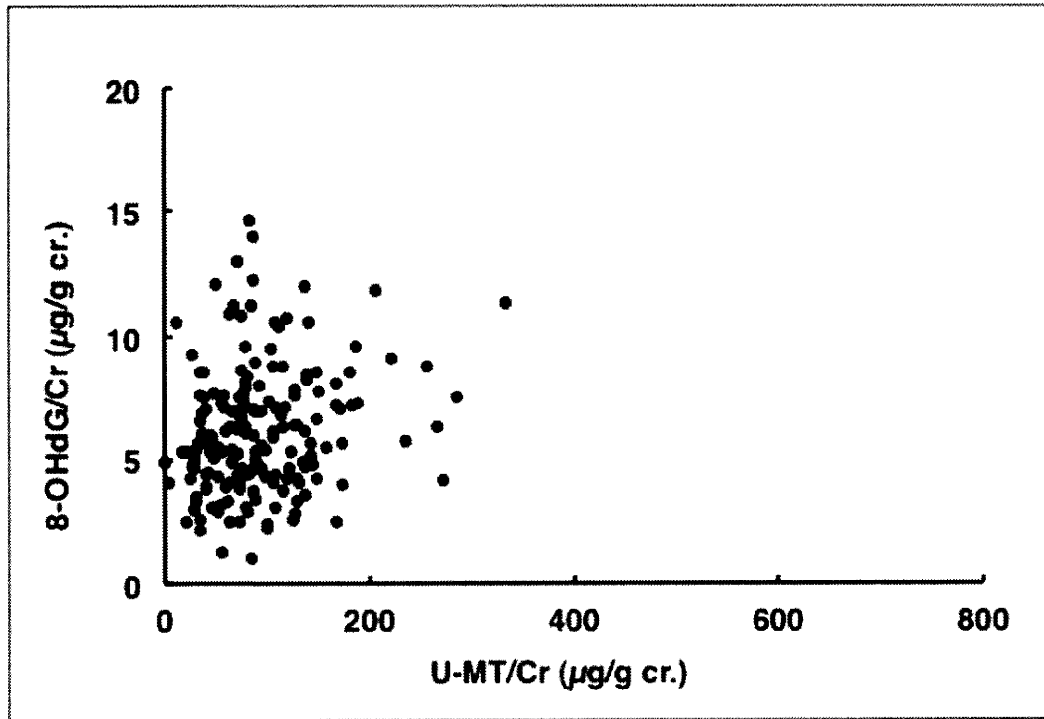


図 27. 男性 (上) と女性 (下) における尿中 MT 濃度と尿中 8-OHdG 濃度の相関

## 5) 重回帰分析

上記で見て来た種々の要因間の相関関係には、互いの交絡作用が影響している可能性が考えられる。従って、腎機能の指標である尿中 $\alpha$  1MG 濃度・尿中 $\beta$  2MG 濃度、尿中 MT 濃度、尿中 8-OHdg 濃度の3つを目的変数とした3種類の重回帰分析を、それぞれ男女に分けて行った。また、血中 Cd 濃度と尿中 Cd 濃度との間には高い相関が認められているため、共線性を考慮してそれぞれを単独で説明変数のひとつとして使用した2種類の重回帰モデルを作成した。

### (1) 尿中 $\alpha$ 1MG 濃度、あるいは尿中 $\beta$ 2MG 濃度を目的変数とした重回帰分析

- Cd による腎機能への影響とそれに対する鉛や砒素の複合影響を観察するために、これらを説明変数として重回帰モデルを作成した。また、MT はこれらの金属の腎臓への影響と関与する可能性があるため、尿中 MT 濃度も説明変数のひとつとして加えた。
- 男性では、血中・尿中 Cd 濃度及び尿中 MT 濃度が有意な説明変数として認められた (表 9)。特に、尿中 MT 濃度の標準偏回帰係数は血中・尿中 Cd 濃度のそれよりも高い値を示すことが多かった。この結果は、やはりこれらの地域の農家では経口 Cd 曝露によって腎機能への影響が出ていること、また尿中 MT 濃度の上昇は Cd による腎機能障害の早期の指標として有用であること (Cd 曝露によって産生誘導され、血中レベルが増加した MT が、Cd の毒性によって腎尿細管からの再吸収機能が低下したために尿への排泄量が増加する) を示している。
- 一方、女性では血中 Cd 濃度は尿中 $\alpha$  1MG 濃度、尿中 $\beta$  2MG 濃度と比較的高い相関を示したが、尿中 Cd 濃度はそれらとの相関はほとんど認められなかった (表 10)。これは、男性と比較して女性の方が高度の腎機能障害を示す人が多かったためではないかと考えられる (図 17、18)。
- また、女性においても男性の場合と同様に尿中 MT 濃度が有意な説明変数として働いていた。この結果も、尿中 MT 濃度は Cd による腎機能障害の早期の指標としての有用性を示すものと考えられる。
- 血中鉛、尿中砒素は尿中 $\alpha$  1MG 濃度と尿中 $\beta$  2MG 濃度のいずれとも有意な相関を示さなかったため、この地域で見られた程度の鉛や砒素曝露では Cd の腎臓への影響に対する複合的な影響はほとんどないものと考えられた。

表9. 男性における尿中 $\alpha$  1 MG 濃度、尿中 $\beta$  2MG 濃度を目的変数とした重回帰分析

目的変数	説明変数	偏回帰係数	標準誤差	標準偏回帰 係数	F 値	p 値	自由度 修正済み 決定係数
log 尿 $\alpha$ 1 MG	年齢	0.002	0.002	0.058	0.691	0.406	0.297
	log 血液 Cd	0.230	0.116	0.146	3.915	0.049	
	log 血液 Pb	0.084	0.140	0.042	0.359	0.550	
	log 尿 As	0.129	0.076	0.121	2.885	0.091	
	log 尿 MT	0.381	0.063	0.434	36.164	0.000	
	log 尿 Cr	0.116	0.111	0.079	1.089	0.298	
	定数項	-0.758	0.333		5.175	0.024	
log 尿 $\alpha$ 1 MG	年齢	0.000	0.002	-0.012	0.033	0.856	0.393
	log 尿 Cd	0.559	0.098	0.462	32.410	0.000	
	log 血液 Pb	0.012	0.120	0.006	0.010	0.921	
	log 尿 As	0.021	0.073	0.019	0.080	0.778	
	log 尿 MT	0.249	0.063	0.283	15.495	0.000	
	log 尿 Cr	-0.081	0.110	-0.055	0.542	0.463	
	定数項	0.178	0.356		0.249	0.618	
log 尿 $\beta$ 2MG	年齢	0.006	0.003	0.154	4.032	0.046	0.161
	log 血液 Cd	0.385	0.155	0.200	6.154	0.014	
	log 血液 Pb	0.099	0.187	0.041	0.283	0.596	
	log 尿 As	0.064	0.101	0.049	0.401	0.527	
	log 尿 MT	0.329	0.085	0.306	15.071	0.000	
	log 尿 Cr	-0.073	0.149	-0.040	0.239	0.626	
	定数項	0.930	0.445		4.365	0.038	
log 尿 $\beta$ 2MG	年齢	0.006	0.003	0.168	4.921	0.028	0.156
	log 尿 Cd	0.317	0.142	0.214	5.016	0.026	
	log 血液 Pb	0.202	0.173	0.083	1.362	0.245	
	log 尿 As	-0.005	0.105	-0.004	0.002	0.960	
	log 尿 MT	0.254	0.091	0.236	7.722	0.006	
	log 尿 Cr	-0.174	0.158	-0.096	1.207	0.273	
	定数項	1.251	0.514		5.928	0.016	

表10. 女性における尿中 $\alpha$ 1MG濃度、尿中 $\beta$ 2MG濃度を目的変数とした重回帰分析

目的変数	説明変数	偏回帰係数	標準誤差	標準偏回帰 係数	F値	p値	自由度 修正済み 決定係数
log 尿 $\alpha$ 1MG	年齢	0.011	0.002	0.316	36.833	0.000	0.476
	log 血液Cd	0.191	0.099	0.103	3.765	0.054	
	log 血液Pb	0.040	0.118	0.017	0.117	0.733	
	log 尿As	-0.049	0.064	-0.046	0.587	0.444	
	log 尿MT	0.310	0.075	0.328	17.140	0.000	
	log 尿Cr	0.475	0.120	0.322	15.741	0.000	
	定数項	-1.663	0.238		48.965	0.000	
log 尿 $\alpha$ 1MG	年齢	0.012	0.002	0.348	43.474	0.000	0.467
	log 尿Cd	-0.007	0.120	-0.006	0.004	0.952	
	log 血液Pb	0.091	0.119	0.039	0.582	0.447	
	log 尿As	-0.038	0.065	-0.036	0.339	0.561	
	log 尿MT	0.316	0.077	0.334	16.990	0.000	
	log 尿Cr	0.477	0.152	0.324	9.862	0.002	
	定数項	-1.731	0.323		28.777	0.000	
log 尿 $\beta$ 2MG	年齢	0.014	0.002	0.347	33.732	0.000	0.313
	log 血液Cd	0.350	0.131	0.161	7.095	0.008	
	log 血液Pb	-0.039	0.157	-0.014	0.063	0.802	
	log 尿As	-0.116	0.085	-0.094	1.852	0.175	
	log 尿MT	0.372	0.100	0.338	13.880	0.000	
	log 尿Cr	0.167	0.160	0.097	1.095	0.297	
	定数項	0.371	0.317		1.370	0.243	
log 尿 $\beta$ 2MG	年齢	0.016	0.002	0.400	43.074	0.000	0.309
	log 尿Cd	-0.039	0.161	-0.027	0.058	0.810	
	log 血液Pb	0.058	0.160	0.021	0.132	0.716	
	log 尿As	-0.093	0.087	-0.076	1.135	0.288	
	log 尿MT	0.385	0.103	0.351	14.029	0.000	
	log 尿Cr	0.190	0.204	0.111	0.869	0.352	
	定数項	0.201	0.433		0.214	0.644	



(2) 尿中 MT 濃度を目的変数とした重回帰分析

- MT の生体内での産生に影響する因子を観察するため、尿中 MT 濃度を目的変数、Cd、鉛、砒素を説明変数として重回帰モデルを作成した (表 1 1、1 2)。
- 男女とも、血中 Cd 濃度は尿中 MT 濃度とは有意な相関を示さなかったが、尿中 Cd 濃度はそれと有意な相関を示した。この結果より、尿中 MT 濃度は腎臓中の Cd 蓄積量を反映していること、あるいは腎臓中の Cd の量に応じて MT が腎臓中で産生・存在し、それが尿中に排出されること、などが考えられた。
- 尿中 Cd 濃度に加え、尿中砒素濃度も尿中 MT 濃度と有意な相関を示した。この結果より、MT の産生には Cd だけでなく砒素曝露も複合的に貢献していることが考えられた。
- 血中鉛濃度と尿中 MT 濃度との間には有意な相関は見られなかった。従って、この地域における程度の鉛曝露は生体内における MT 産生にはほとんど寄与していないものと考えられた。

表 1 1. 男性における尿中 MT 濃度を目的変数とした重回帰分析

目的変数	説明変数	偏回帰係数	標準誤差	標準偏回帰係数	F 値	p 値	自由度 修正済み 決定係数
log 尿 MT	年齢	0.002	0.003	0.059	0.661	0.417	0.241
	log 血液 Cd	-0.003	0.137	-0.002	0.001	0.981	
	log 血液 Pb	0.109	0.165	0.049	0.440	0.508	
	log 尿 As	0.316	0.087	0.259	13.265	0.000	
	log 尿 Cr	0.593	0.124	0.354	22.863	0.000	
	定数項	-0.255	0.393		0.419	0.518	
log 尿 MT	年齢	-0.002	0.002	-0.058	0.751	0.387	0.342
	log 尿 Cd	0.567	0.108	0.412	27.480	0.000	
	log 血液 Pb	-0.111	0.142	-0.049	0.612	0.435	
	log 尿 As	0.171	0.085	0.140	4.021	0.046	
	log 尿 Cr	0.304	0.128	0.181	5.650	0.019	
	定数項	0.923	0.416		4.919	0.028	

表 1 2. 女性における尿中 MT 濃度を目的変数とした重回帰分析

目的変数	説明変数	偏回帰係数	標準誤差	標準偏回帰 係数	F 値	p 値	自由度 修正済み 決定係数
log 尿 MT	年齢	0.001	0.002	0.039	0.751	0.387	0.614
	log 血液 Cd	0.046	0.090	0.023	0.268	0.605	
	log 血液 Pb	0.148	0.107	0.059	1.913	0.168	
	log 尿 As	0.140	0.057	0.125	5.995	0.015	
	log 尿 Cr	1.105	0.079	0.708	197.014	0.000	
	定数項	-0.786	0.209		14.084	0.000	
log 尿 MT	年齢	0.000	0.002	0.009	0.037	0.847	0.625
	log 尿 Cd	0.272	0.105	0.206	6.675	0.010	
	log 血液 Pb	0.098	0.105	0.039	0.866	0.353	
	log 尿 As	0.112	0.057	0.100	3.821	0.052	
	log 尿 Cr	0.864	0.121	0.554	50.666	0.000	
	定数項	-0.284	0.286		0.985	0.322	

(3) 尿中 8-OHdG 濃度を目的変数とした重回帰分析

- 8-OHdG は種々の酸化ストレスで産生されて尿中へ排泄されるが、特に砒素の曝露によりその量が増加することが報告されている。そこで、砒素曝露による健康影響指標として尿中 8-OHdG 濃度を目的変数とした重回帰分析を行った（表 1 3、1 4）。説明変数には尿中砒素濃度の他に尿中 Cd 濃度、血中鉛濃度、尿中 MT 濃度を加えた。
- 尿中砒素濃度は、男性では尿中 8-OHdG 濃度と有意な相関を示したが、女性では相関は見られなかった。この性差が何に由来するかはまだ明確ではないが、ひとつの推測としては、女性の方が男性と比較して尿中 MT 濃度が高かったことから、より高度の曝露を受けた女性において MT が多く産生され、それにより砒素の影響が軽減された可能性が考えられる。
- しかし一方で、男女ともに尿中 8-OHdG 濃度は尿中 MT 濃度との間に正の相関が見られ、また男性では尿中 Cd 濃度と、女性では血中 Cd 濃度との間に相関が見られた。尿中 MT 濃度と尿中 8-OHdG 濃度との関連性については今後の更なる検討が必要と思われる。

表 1 3. 男性における尿中 8-OHdG 濃度を目的変数とした重回帰分析

目的変数	説明変数	偏回帰係数	標準誤差	標準偏回帰係数	F 値	p 値	自由度 修正済み 決定係数
log 8-OHdG	年齢	0.003	0.002	0.116	3.811	0.052	0.494
	log 血液 Cd	-0.007	0.086	-0.005	0.007	0.932	
	log 血液 Pb	0.055	0.104	0.032	0.281	0.597	
	log 尿 As	0.222	0.056	0.237	15.523	0.000	
	log 尿 MT	0.226	0.047	0.293	23.008	0.000	
	log 尿 Cr	0.498	0.083	0.386	36.294	0.000	
	定数項	-1.421	0.247		33.035	0.000	
log 8-OHdG	年齢	0.001	0.002	0.024	0.196	0.658	0.555
	log 尿 Cd	0.362	0.074	0.341	24.188	0.000	
	log 血液 Pb	-0.079	0.090	-0.046	0.781	0.378	
	log 尿 As	0.157	0.054	0.168	8.292	0.004	
	log 尿 MT	0.140	0.047	0.183	8.769	0.003	
	log 尿 Cr	0.364	0.082	0.282	19.658	0.000	
	定数項	-0.687	0.267		6.626	0.011	

表1 4. 女性における尿中 8-OHdG 濃度を目的変数とした重回帰分析

目的変数	説明変数	偏回帰係数	標準誤差	標準偏回帰 係数	F 値	p 値	自由度 修正済み 決定係数
log 8-OHdG	年齢	0.007	0.001	0.207	40.700	0.000	0.798
	log 血液 Cd	-0.162	0.061	-0.087	7.087	0.008	
	log 血液 Pb	0.100	0.072	0.043	1.924	0.167	
	log 尿 As	0.035	0.039	0.033	0.786	0.376	
	log 尿 MT	0.121	0.046	0.130	6.921	0.009	
	log 尿 Cr	1.099	0.073	0.757	223.867	0.000	
	定数項	-2.200	0.146		228.053	0.000	
log 8-OHdG	年齢	0.007	0.001	0.199	36.893	0.000	0.794
	log 尿 Cd	-0.134	0.074	-0.109	3.283	0.071	
	log 血液 Pb	0.087	0.073	0.038	1.424	0.234	
	log 尿 As	0.039	0.040	0.037	0.936	0.334	
	log 尿 MT	0.132	0.047	0.142	7.912	0.005	
	log 尿 Cr	1.204	0.093	0.830	166.140	0.000	
	定数項	-2.396	0.198		146.608	0.000	

#### 4. 結語

この地域では、近年の稲作の際の湛水管理の徹底により基準値以上のCd濃度の米がほとんど生産されていないようである。従って、この地域の農家の近年の経口Cd曝露量も低減していると考えられる。しかしながら、過去の比較的高いCd濃度の自家産米摂取のためにこの地域の農家の体内Cd蓄積量は依然として高い状態であり、そのために特に高齢の女性において腎機能への影響も現れ、そしてわずかではあるが腎機能障害を発症した人も存在していることが判明した。従って、おそらくはこの地域ではこのようなカドミウム腎症を発症している人は他にも潜在し、将来も新たな患者の発生は続くことが予想され、そしてイタイイタイ病患者の発生の危険性も否定できないため、この地域では引き続きこの形式の健康診断を継続して実施する必要性は高いと考えられる。

また米中砒素濃度は日本の他の地域のものと比較して高くはなかったため、湛水管理による米からの砒素の曝露量の増加はほとんどないものと推測された。従って、この地域では湛水管理は米中Cd濃度を低減するための非常に効果的な手段であると考えられるため、若い世代における新たなCd曝露を予防するために今後も継続して湛水管理を行う必要がある。

一方で、血液中鉛濃度の平均値はどの部落でも20 µg/L前後と低かったため、この地域では鉛の過剰曝露による健康影響の可能性はほとんど無いと考えられた。また、尿中砒素濃度の平均値は過去に報告されている日本人の平均値との大きな差は認められなかったため、この地域における砒素の過剰曝露の可能性は低いと考えられた。

血中・尿中Cd濃度は腎機能への影響と有意の相関を示したが、血中鉛と尿中砒素には腎機能との相関は認められなかった。従って、この地域における程度の鉛や砒素の曝露ではCdによる腎機能障害に対する複合的な影響はほとんどないと考えられた。

血中・尿中Cd濃度の他に、尿中MT濃度も腎機能への影響と有意の相関を示したため、これはCdによる腎機能障害の早期の指標になる可能性が示唆された。また、尿中MT濃度は尿中Cd濃度や尿中砒素濃度と有意な相関を示したため、MTの産生にはこれらの金属の曝露が大きく寄与しているものと考えられた。

Cd曝露によって産生されたMTが酸化ストレスや砒素曝露による健康影響を軽減する可能性が示唆されたが、今後の更なる検討が必要である。

## 5. 引用文献

Fowler BA, Chou CH SJ, Jones RL, Chen CJ. (2007). Arsenic. In Handbook on the toxicology of metals (G. F. Nordberg, B. A. Fowler, M. Nordberg, and L. T. Friberg, Eds.), 3rd ed., pp. 367-406. Academic Press, Burlington.

Horiguchi H, Aoshima K, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Hosoi Y, Katoh T, Kayama F. Latest status of cadmium accumulation and its effects on kidneys, bone, and erythropoiesis in inhabitants of the formerly cadmium-polluted Jinzu River Basin in Toyama, Japan, after restoration of rice paddies. *Int Arch Occup Environ Health*. 2010;83(8):953-970.

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;95(1):20-31.

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*. 2005;97(1):83-92.

Kägi JH. Overview of metallothionein. *Methods Enzymol*. 1991;205:613-626.

Kimura S, Yamauchi H, Hibino Y, Iwamoto M, Sera K, Ogino K. Evaluation of urinary 8-hydroxydeoxyguanine in healthy Japanese people. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98(5):496-502.

Kita K, Miura N, Yoshida M, Yamazaki K, Ohkubo T, Imai Y, Naganuma A. Potential effect on cellular response to cadmium of a single-nucleotide A → G polymorphism in the promoter of the human gene for metallothionein IIA. *Hum Genet*. 2006;120(4):553-560.

Kobayashi S, Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Hirota N, Notsu A, Fukui M, Date C. Comparison of relative validity of food group intakes estimated by comprehensive and brief-type self-administered diet history questionnaires against 16 d dietary records in Japanese adults. *Public Health Nutr*. 2011:1-12. [in printing]

Liu J, Liu Y, Habeebu SM, Waalkes MP, Klaassen CD. Chronic combined exposure to cadmium and arsenic exacerbates nephrotoxicity, particularly in metallothionein-I/II null

mice. *Toxicology*. 2000;147(3):157-166.

Meharg AA, Williams PN, Adomako E, Lawgali YY, Deacon C, Villada A, Cambell RC, Sun G, Zhu YG, Feldmann J, Raab A, Zhao FJ, Islam R, Hossain S, Yanai J. Geographical variation in total and inorganic arsenic content of polished (white) rice. *Environ Sci Technol*. 2009;43(5):1612-1617.

Miura N. Individual susceptibility to cadmium toxicity and metallothionein gene polymorphisms: with references to current status of occupational cadmium exposure. *Ind Health*. 2009;47(5):487-494.

Nakamura Y, Narukawa T, Yoshinaga J. Cancer risk to Japanese population from the consumption of inorganic arsenic in cooked hijiki. *J Agric Food Chem*. 2008;56(7):2536-2540.

Nordberg GF, Jin T, Hong F, Zhang A, Buchet JP, Bernard A. Biomarkers of cadmium and arsenic interactions. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005;206(2):191-197.

Nordber GF, Nogawa K, Nordberg M, Friberg LT. (2007). Cadmium. In *Handbook on the toxicology of metals* (G. F. Nordberg, B. A. Fowler, M. Nordberg, L. T. Friberg, Eds.), 3rd ed., pp. 445-486. Academic Press, Burlington.

Sun GX, Williams PN, Zhu YG, Deacon C, Carey AM, Raab A, Feldmann J, Meharg AA. Survey of arsenic and its speciation in rice products such as breakfast cereals, rice crackers and Japanese rice condiments. *Environ Int*. 2009;35(3):473-475.

Uneyama C, Toda M, Yamamoto M, Morikawa K. Arsenic in various foods: cumulative data. *Food Addit Contam*. 2007;24(5):447-534.

Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2009;27(2):120-139.

De Vizcaya-Ruiz A, Barbier O, Ruiz-Ramos R, Cebrian ME. Biomarkers of oxidative stress and damage in human populations exposed to arsenic. *Mutat Res*. 2009;674(1-2):85-92.

Yamauchi H, Aminaka Y, Yoshida K, Sun G, Pi J, Waalkes MP. Evaluation of DNA damage in patients with arsenic poisoning: urinary 8-hydroxydeoxyguanine. *Toxicol Appl*

Pharmacol. 2004;198(3):291-296.

Yoshida M, Ohta H, Yamauchi Y, Seki Y, Sagi M, Yamazaki K, Sumi Y. Age-dependent changes in metallothionein levels in liver and kidney of the Japanese. Biol Trace Elem Res. 1998;63(2):167-175.



