

(調査研究1-6)

国内カドミウム汚染地域・非汚染地域住民における尿中 β_2 -ミクログロブリン(β_2 -MG-U)上昇に関する尿中カドミウム(Cd-U)値の閾値

池田 正之^a 江寄高史^a 塚原照臣^a 森口次郎^a 古木勝也^b 福井良成^a 鵜飼博彦^a
岡本浩^a 櫻井治彦^c

^a 京都工場保健会

^b 産業医科大学産業生態科学研究所

^c 中央労働災害防止協会労働衛生調査分析センター

1. はじめに

カドミウムは低濃度・長期間曝露により腎尿細管障害をおこすことが知られている(International Programme on Chemical Safety, 1992 a, b)。先に行った国内非汚染地域大規模調査では尿中カドミウム(クレアチニン補正值:Cd-Ucr)の上昇に伴って尿細管障害の指標である β_2 -ミクログロブリン(クレアチニン補正值: β_2 -MG-Ucr)に上昇傾向が認められたが(Ezaki et al. 2002)、しかしその勾配は小さく、カドミウム汚染地域における所見と異なる可能性、したがって β_2 -MG-Ucr 上昇をもたらす Cd-U 値に閾値が存在する可能性が考えられた。本研究はこの可能性を解明する目的で行った。

2. 材料および方法

2.1 データ・ベース

日本国内のカドミウム汚染地域および非汚染地域の住民を対象に行われた研究でかつ地域住民の Cd-Ucr および β_2 -Ucr の幾何平均値を記述している論文を対象に文献検索を行い下記の論文を得た。

汚染地域:7 論文

秋田県:Saito et al. (1977)

富山県(神通川流域): Aoshima(1987), Aoshima et al. (1995)

石川県(梯川流域):Ishizaki et al. (1989)

長崎県(対馬):Iwata et al. (1991), Arisawa et al. (2001).

数県混合:Nogawa et al. (1979a)

非汚染地域:7 論文

Aoshima (1987), Ishizaki et al. (1989), Ikeda et al.(1995), Yamaoka et al.

(1998), Ikeda et al. (2000), Oo et al. (2000), Ezaki et al. (2002b).

これらの論文に記載された被験者群別 Cd-Ucr および β_2 -MG-Ucr 幾何平均値を解析データとして用いた。

2.2 Cd-U および β_2 -MG-U 分析方法

全論文を通じて Cd-U は無炎原子吸光法により測定されていた。 β_2 -MG-U 測定には初期の研究(Nogawa et al. 1979a)ではアイソトープを用いない免疫学的方法が用いられていたが、これ以外の研究ではすべてラジオイムノアッセイが用いられていた。

2.3 推計学的解析

代表値として幾何平均(GM)を用いた。幾何平均の記述がなく算術平均(AM)と算術標準偏差(ASD)が記述されている場合には、モーメント法(Sugita and Tsuchiya, 1995)により AM と ASD から GM を推定した。

3. 結果

3.1 男女別のデータ・ベース

女子については 28 汚染地域群 [イタイイタイ病患者 2 群(Nogawa et al. 1979a; Aoshima 1987)および慢性 Cd 中毒を疑わせる患者 3 群(Saito et al. 1977; Nogawa et al. 1979a)を含む] および 30 非汚染地域群が、また男子については 15 汚染地域群 [慢性 Cd 中毒を疑わせる患者群 1 群(Saito et al. 1977)を含む] および 17 非汚染地域群が得られた。ただし同一の患者が複数の論文で反復報告されている可能性を除外出来なかった。

男子(計 32 群)に比して女子(計 58 群)の方がデータが多く、かつ患者数も多いので以下の解析は女子に重点を置き、男子の解析は女子で得られた所見を確認することを目的とした。

3.2 女子における所見

女子の解析結果を図 1A に要約する。図には汚染地域群および非汚染地域群をそれぞれ黒および白の印で示す。Cd-Ucr を指標に見ると、非汚染地域群の最高値(GM)が $5.6 \mu\text{g/gcr}$ であるのに対して汚染地域群の最低値は $6.8 \mu\text{g/gcr}$ であって非汚染地域群と汚染地域群は連続している。従って $\beta_2\text{-MG-Ucr}$ に注目して GM が $\beta_2\text{-MG-Ucr}$ のカットオフ値 $400 \mu\text{g/gcr}$ (Yamanaka et al. 1998)および $1,000 \mu\text{g/gcr}$ (Kido et al. 1988; Kido and Nogawa 1993)を超える群を $\beta_2\text{-MG-Ucr}$ 上昇群と考え、それぞれ 25 例および 19 例を得た(表 1 上半分)。

両群について $X=\text{Cd-Ucr}$ 、 $Y=\beta_2\text{-MG-Ucr}$ (いずれも GM)として回帰直線 $Y=\alpha + \beta X$ を求めて勾配 β を比較すると、前者(カットオフ値 $400 \mu\text{g/gcr}$)では $6,194(\mu\text{g}\beta_2\text{-MG-Ucr}/\mu\text{gCd-Ucr})$ 、後者(カットオフ値 $1,000 \mu\text{g/gcr}$)では $6,642$ とほぼ同じ値を得た。非曝露群 30 例について同様に回帰直線を求めたところ $\alpha \doteq 0$ 、 $\beta \doteq 0$ で回帰直線は X 軸とほぼ重複した。非汚染地域群の回帰直線から汚染地域群の回帰直線に移行する変曲点として両回帰直線の交点に対応する Cd-Ucr を求め、 11.0 および $11.7 \mu\text{gCd/gcr}$ を得た。但し前者は汚染地域群に対するカットオフ値として 400 、後者は $1,000$ を用いた場合を示す(表 1 上半分 汚染地域群)。

3.3 男子における所見

女子について行った解析を男子についても行ったところ、女子での所見と一致した所見を得た(図 1B、表 1 下半分)。すなわち非汚染地域群での回帰直線は X 軸にほぼ重複し、汚染地域の回帰直線はこれとは明らかに異なる勾配を示してその角度は女子で得られた所見とほぼ一致していた。二群の回帰直線の交点に対応する Cd-Ucr は 10.0 および 11.0 μ gCd/gcr であって、これらの値も女子での 11.0 および 11.7 μ gCd/gcr にはほぼ一致していた。

4. 考察

今回の文献解析により Cd-Ucr 上昇に伴う β_2 -MG-Ucr の上昇は直線的でなく、Cd-Ucr が閾値を超えるまで β_2 -MG-Ucr の上昇は極めてゆるやかであり、閾値を越えると急上昇する J の文字の形の反応であることが明らかとなった。Cd-Ucr が 10-12 以下の領域での上昇勾配は今回の多数文献に基く解析では -25 μ g β_2 -MG-Ucr/ μ gCd-Ucr、Ezaki et al.(2002a,b)による国内大規模調査(従って分析は単一の分析機関によって行われている)では +8.5 と小さく、Cd-Ucr が 10-12 を超えた領域では 6,200~6,600 と格段に大きい勾配となっている(図 1)。

Cd-Ucr が小さい範囲では β_2 -MG-Ucr の増加が小さく、Cd-Ucr が大きくなると β_2 -MG-Ucr が急上昇する現象は環境保健(Nogawa et al. 1979b; Buchet et al. 1990; Alessio et al. 1993)および産業保健分野(例えば Elinder et al, 1985)での過去の経験と一致している。閾値がどの辺りにあるかが関心の焦点であるが、Lauwerys et al.(1994)は産業保健分野での経験を集約して、労働者における腎障害発現を予知する Cd-U 濃度として 11.5molCd/mol cr(\approx 11.5 μ gCd/gcr)を示している。Van Sittert et al. (1993)らの男子労働者での報告結果は閾値として 4-7 μ gCd-U/gcr を示唆しているように判断される。また Zhang et al. (2002)の産業労働者での経験では 60-100 μ gCd/gcr を超えた群で β_2 -MG-Ucr の急上昇が観察されている。本研究は環境保健領域での解析に基いているが、その閾値についての結論は Lauwerys et al. (1994)の示した値にほぼ一致している。

腎尿細管障害の指標となり得る尿中低分子蛋白としては β_2 -MG のほかにも α_1 -MG、レチノール結合蛋白(RBP)などが提案されている。しかし多数を取り扱う事が前提となる疫学調査では分析項目の数が限定され、実際には β_2 -MG-Ucr が最も広く測定されているので、今回の解析も尿細管障害の指標として β_2 -MG-Ucr に着目した。しかし今回の所見はおそらく β_2 -MG に限定されるものでなく、例えば α_1 -Mg-Ucr についても J 型の変化がおこり得ると期待される。実際 Nogawa et al. (1978)は被験者が摂取する米穀中の Cd 濃度(Cd 摂取量の指標として測定されている)と尿中 RBP 濃度の間に J 型の対応を観察してい

る。

図1の脚注

図1 Cd·Ucr 上昇に対応した β_2 -MG·Ucr のJ型を示す上昇

黒い印は汚染地域住民例、丸はイタイイタ病患者、三角形は慢性Cd中毒が疑われる患者、菱形は汚染地域住民、白い丸は非汚染地域住民例(いずれも幾何平均値)を示す。実線および破線の直線は汚染地域住民を β_2 -MG·Ucr の幾何平均 >400 および >1,000 で選抜して算出した回帰直線を示す。

引用文献

Alessio, L., Apostoli, P., Forni, A., Toffoletto, F. (1993) Biological monitoring of cadmium exposure - an Italian experience. *Scand. J. Work Environ. Health* 19 (suppl. 1), 27-33.

Aoshima, K. (1987) Epidemiology of renal tubular dysfunction in the inhabitants of a cadmium-polluted area in the Jinzu river basin in Toyama prefecture. *Tohoku J. Exp. Med.* 152, 151-172.

Aoshima, K., Kawanishi, Y., Fan, J.-J., Cai, Y.-Q., Katoh, T., Teranishi, H., Kasuya, M. (1995) Cross-sectional assessment of renal function in the inhabitants of a cadmium-polluted area. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 25, 377-387.

Arisawa, K., Nakano, A., Saito, H., Liu, X.-J., Yokoo, M., Soda, M., Koba, T., Takahashi, T., Kinoshita, K. (2001) Mortality and cancer incidence among a population previously exposed to environmental cadmium. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 74, 255-262.

Buchet, J.P., Lauwerys, R., Roels, H., Bernard, A., Bruaux, P., Claeys, F.,

- Ducoffre, G., De Plan, P., Staessen, J., Amery, A., Lijnen, P., Thijs, L., Rondia, D., Sartor, F., Saint-Remy, A., Nick, L. (1990) Renal effects of cadmium body burden of the general population. *Lancet* 336, 699-702.
- Elinder, C.G., Edling, C., Lindberg, E., B.K. Aegedal, Vesterberg, O. (1985) Assessment of renal function in workers previously exposed to cadmium. *Br. J. Ind. Med.* 42, 754-760.
- Ezaki, T., Tsukahara, T., Moriguchi, J., Furuki, K., Fukui, Y., Ukai, H., Okamoto, S., Sakurai, H., Honda, S., Ikeda, M. (2002a) Analysis for threshold cadmium, levels in urine to induce tubular dysfunction among women in non-polluted areas in Japan. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 印刷中.
- Ezaki, T., Tsukahara, T., Moriguchi, J., Furuki, K., Fukui, Y., Ukai, H., Okamoto, S., Sakurai, H., Honda, S., Ikeda, M. (2002b) No clear-cut evidence for cadmium-induced renal tubular dysfunction among over 10,000 adult women in general Japanese population; a nation-wide large-scale survey. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 印刷中.
- Holmquist, L., Vesterberg, O., Presson, B. (1993) Apolipoprotein D and α_1 -microglobulin in human urine; effect of cadmium exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 64, 469-472.
- Ikeda, M., Moon, C.-S., Zhang, Z.-W., Iguchi, H., Watanabe, T., Iwami, O., Imai, Y., Shimbo, S. (1995) Urinary α_1 -microglobulin, β_2 -microglobulin, and retinol-binding protein levels in general populations in Japan with references to cadmium in urine, blood, and 24-hour food duplicates. *Environ. Res.*, 70, 35-46.

- Ikeda, M., Zhang, Z.-W., Moon, C.-S., Shimbo, S., Watanabe, T., Nakatsuka, H., Matsuda-Inoguchi, N., Higashikawa, K. (2000) Possible effects of environmental cadmium exposure on kidney function in the Japanese general population. *Int Arch Occup Environ Health*, 73, 15-25.
- 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.
- Ishizaki, M., Kido, T., Honda R., Tsuritani, I., Yamada, Y., Nakagawa, H., Nogawa, K. (1989) Dose-response relationship between urinary cadmium and β_2 -microglobulin in a Japanese environmentally cadmium exposed population. *Toxicology* 58, 121-131.
- Iwata, K., Saito, H., Nakano, A. (1991) Association between cadmium-induced renal dysfunction and mortality: Further evidence. *Tohoku J. Exp. Med.* 164, 319-330.
- Iwata, K., Saito, H., Moriyama, M., Nakano, A. (1993) Renal tubular function after reduction of environmental cadmium exposure: A ten-year follow-up. *Arch. Environ. Health*, 48, 157-163.
- Kido, T., Honda, R., Tsuritani, I., Yamaya, H., Ishizaki, M., Yamada, Y., Nogawa, K. (1988) Progress of renal dysfunction in inhabitants environmentally exposed to cadmium. *Arch. Environ. Health* 43, 213-217.
- Kido, T., Nogawa, K. (1993) Dose-response relationship between total

- cadmium intake and β_2 -microglobulinuria using logistic regression analysis. *Toxicol. Lett.* 69, 113-120.
- Lauwerys, R.R., Bernard, A.M., Roels, H.A., Buchet, J.-P. (1994) Cadmium: Exposure markers as predictors of nephrotoxic effects. *Clin. Chem.* 40, 1391-1394.
- Nogawa, K., Ishizaki, A., Kawano, S. (1978) Statistical observations of the dose-response relationships of cadmium based on epidemiological studies in the Kakehashi river basin. *Environ. Res.* 15, 185-198.
- Nogawa, K., Kobayashi, E., Honda, R., Ishizaki, A. (1979a) Clinico-chemical studies on chronic cadmium poisoning; Part 1. Results of urinary examinations. *Jpn. J. Hyg.* 34, 407-414. (in Japanese with English abstract).
- Nogawa, K., Kobayashi, E., Honda, R. (1979b) A study of the relationship between cadmium concentrations in urine and renal effects of cadmium. *Environ. Health Perspect.* 28, 161-168.
- Oo, Y.K., Kobayashi, E., Nogawa, K., Okubo, Y., Suwazono, Y., Kido, T., Nakagawa, H. (2000) Renal effects of cadmium intake of a Japanese general population in two areas unpolluted by cadmium. *Arch. Environ. Health* 55, 98-103.
- Pless-Mulloli, T., Boettcher, M., Steiner, M., Berger, J. (1998) α_1 -microglobulin: epidemiological indicator for tubular dysfunction induced by cadmium? *Occup. Environ. Med.* 55, 440-445.
- Saito, H., Shioji R., Hurukawa, Y., Nagai, K., Arikawa T., Saito, T., Sasaki, Y., Furuyama, T., Yoshinaga, K. (1977) Cadmium-induced proximal tubular

- dysfunction in a cadmium-polluted area. *Contr. Nephrol.* 6, 1-12.
- Sugita, M., Tsuchiya K. (1995) Estimation of variation among individuals of biological half-times of cadmium calculated from accumulation data. *Environ. Res.* 68, 31-37.
- Tohyama, C., Kobayashi, E., Saito, H., Sugahara, N., Nakano, A., Mitane, Y. (1986) Urinary α_1 -microglobulin as an indicator protein of renal tubular dysfunction caused by environmental cadmium exposure. *J. Appl. Toxicol.* 6, 171-178.
- Van Sittert, N.J., Ribbens, P.H., Huissman, B., Lugtenburg, D. (1993) A nine year follow up study of renal effects in workers exposed to cadmium in a zinc ore refinery. *Br. J. Ind. Med.* 50, 603-612.
- Watanabe, T., Zhang, Z.-W., Moon, C.-S., Shimbo, S., Nakatsuka, H., Matsuda-Inoguchi, N., Higashikawa, K. Ikeda, M., (2000) Cadmium exposure of women in general populations in Japan during 1991-1997 compared with 1977-1981. *Int Arch Occup Environ Health*, 73, 26-34.
- Yamanaka, O., Kobayashi, E., Nogawa, K., Suwazono, Y., Sakurada, I., Kido, T. (1998) Association between renal effects and cadmium exposure in cadmium-nonpolluted area in Japan. *Environ. Res. A* 77, 1-8.
- Zhang, G., Lindars, E., Chao, Z., Bai, Y., Spickett, J. (2002) Biological monitoring of cadmium exposed workers in a nickel-cadmium battery factory in China. *J. Occup. Health* 44, 15-21.

表 1 回帰直線および二回帰直線の交点

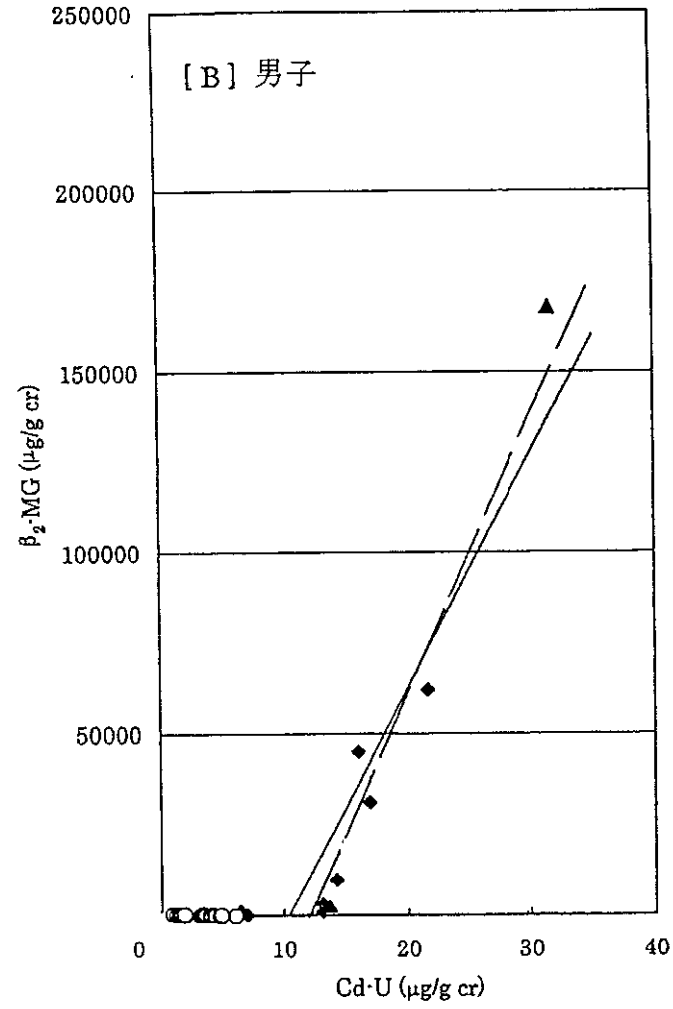
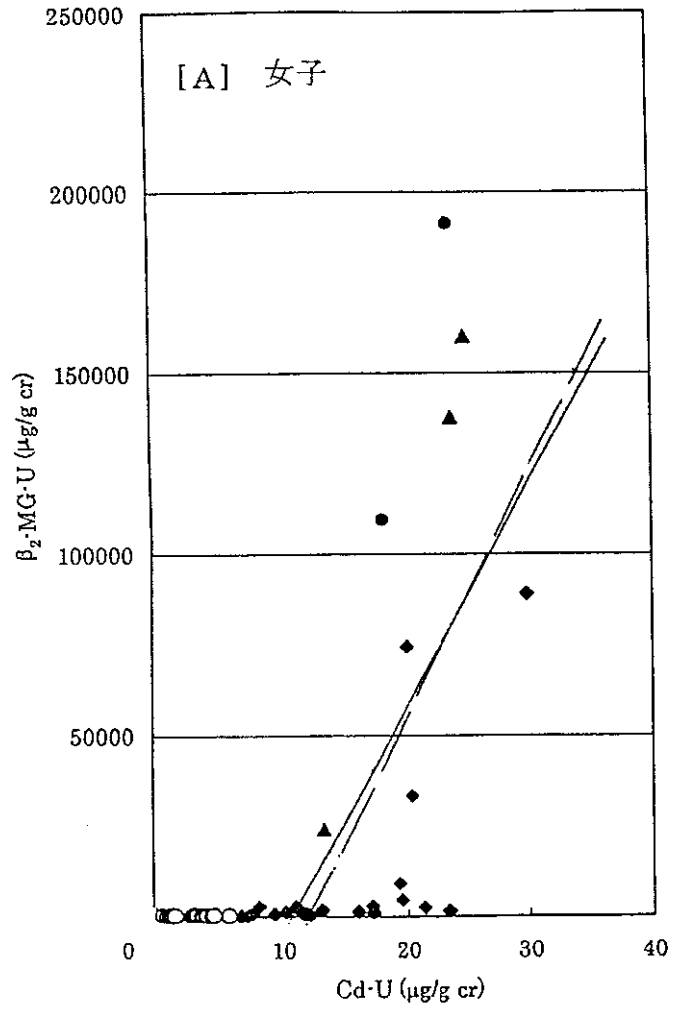
性別	群	構成数		回帰直線 ^a			交点のCd値 ^b ($\mu\text{g Cd/g cr}$)
		群数	個人数 ^b	切片(α)	勾配(β)	r	
女子	非汚染地域群 ^d	30	13873	176	-25	0.35	
	汚染地域群 ^e 総計	29	2652				
	β_2 -MG, >400 $\mu\text{g/g cr}$	25	1037	-68313	6194	0.65	11.0
	β_2 -MG, >1000 $\mu\text{g/g cr}$	19	482	-77606	6642	0.60	11.7
男子	非汚染地域群 ^d	17	1950	274	-82	0.60	
	汚染地域群 ^e 総計	16	3266				
	β_2 -MG, >400 $\mu\text{g/g cr}$	12	487	-64016	6343	0.91	10.0
	β_2 -MG, >1000 $\mu\text{g/g cr}$	10	211	-79371	7155	0.94	11.0

^a 回帰直線 $Y = \alpha + \beta X$ は群の幾何平均値を用いて算出: X は $\text{Cd} \cdot \text{Ucr}$ (単位 $\mu\text{g/gcr}$)、 Y は $\beta_2\text{-MG} \cdot \text{Ucr}$ (単位 $\mu\text{g/gcr}$)。相関係数(r)はすべて $p < 0.05$ 。

^b 群全体を構成する個人の総数。

30

図1



(調査研究2-2)

「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係の全国調査研究」

成果報告書

(ヒトにおけるカドミウムの消化管からの吸収率)

自治医科大学 保健科学講座 環境免疫学 毒性学部門

香山不二雄

研究協力者 堀口兵剛、小熊悦子、池田陽子、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)

目 次

1. 目標および成果の概要.....	1
2. 成果の詳細内容	2～7
3. 図表	8～15

1. 目標および成果の概要

加齢に伴い腎機能低下や骨粗鬆症が徐々に進行していくことは一般によく知られているが、それらに対して栄養摂取の偏りや食品中に微量に含まれる環境汚染物質が何らかの増悪作用を持つのではないかと、という疑問は、科学的に極めて興味深いだけでなく、今後の国民の公衆衛生上の重要な問題でもある。JECFA で定められている現行の Cd の Provisional Tolerable Weekly Intake (PTWI) は、鉄欠乏性貧血や糖尿病などの基礎疾患を持つ人の Cd の吸収率は高く、健康影響を受けやすいのではないかとこの予想に基づき、高めの吸収率を採用して算定されている。しかし、実際には上記疾患を有する人の消化管からの Cd 吸収率は今までにきちんと調査されて結論が出ているという訳ではない。

そこで、まず現行の PTWI に近い量の Cd 曝露を受けている集団について腎機能障害、骨粗鬆症などの健康影響を調査し、次いでその中から鉄欠乏性貧血および糖尿病を有する人を抽出し、1週間の合宿に参加してもらうことによって実際の Cd の摂取量と排泄量を詳細に調べ、実際の Cd の吸収率を求めた。その結果、糖尿病罹患患者およびまた貧血罹患患者では食事からの Cd 吸収率が亢進しているという事実はなかった。しかし、若年者ほど、Cd の吸収が高く、その吸収率は平均値で 44.0% (95%信頼区間; 31.7~56.3%)であることが明らかとなった。また、高齢になると見かけ上の吸収率はマイナスとなることが明らかとなった。貯蔵鉄であるフェリチンが低い集団では、Cd の吸収率が高い傾向を示していたが、統計学的に有意の差はなかった。しかし、貯蔵鉄の低い群は若年者群であることから、鉄欠乏状態と若年女性とを、分けて解析できるほどの被験者数は得られなかった。今回の被験者全員の Cd の吸収率は、平均 6.6% (95%信頼区間;-3.3~16.2%)となった。この新たな知見は、JECFA における PTWI

算定に有意義な成果となると考えられる。

2. 成果の詳細内容

まず、日本全国5ヶ所の農村地域において、20歳以上の農家女性1407名を対象に腎機能と骨粗鬆症についての健康調査を行った。調査対象者にはCd暴露の関与が大きいと考えられる自家消費の食品2種類（米と味噌、米は新米古米に区別）を提出してもらい、血液と尿の採取、骨密度測定、栄養士による栄養摂取状況の聞き取り調査も行った。食品2種類、血液、尿に含まれるCdと鉛の濃度を測定し、食品摂取量の算出結果とあわせて1日のCd摂取量の査定をし、Cd暴露が多いと考えられる集団を特定した。

次に、特にCd曝露の高かった一地域の597名の調査対象者から、上記の方法で見出されたCd濃度約0.4 ppmの米を長年食していたと考えられ、なおかつ糖尿病を有する被験者（ヘモグロビンA1c; 6.0%以上）10名とその年齢をマッチさせた対象者14名、さらに貧血を有する被験者（ヘモグロビン濃度; 11.0g/dl 以下）6名とその年齢を適合させた対象者12名、計42名を選び出し、Cd吸収率算定のための町営の宿泊施設での7泊8日の合宿調査の協力を依頼し、同意を得た。合宿は2回に分け、糖尿病群とその対照群を対象にした第1回目は平成14年1月9日から17日にかけて、貧血群とその対照群を対象にした第2回目は平成14年2月11日から28日にかけて行った。第1回目の合宿参加者は全て閉経後の高齢者であったので、全員同時に合宿を行ったが、第2回目の合宿参加者には閉経前の若年者が多かったので、尿や便への月経血液の混入を防ぐために参加者には月経期を避けて合宿開催期間中のいずれかの1週間に参加してもらった。合宿期間中に2回以下の便通しか無かった人

3名、下痢をしていた人1名、さらに外れ値と判断される極端に低い吸収率(-74.0%)を示した1人を除いて、糖尿病群7名並びにその対照群13名、貧血群5名並びにその対照群12名で解析を行った。第1回目の合宿参加者では、糖尿病群のヘモグロビンA1c と空腹時血糖の平均値が対照群に較べて有意に上昇しており、また第2回目では貧血群のヘモグロビン、ヘマトクリット、血清鉄、血清フェリチンの平均値が有意に減少していた (Table 1)。

合宿期間中、参加者にはこちらから提供する食事、おやつ、飲料品、調味料のみを食してもらい、それら全ての食べ残しをチェックし摂取量を正確に記録した。また、毎食の陰膳、おやつ、飲料品に加え、参加者の毎日の全量の尿、便も採取し、Cd 濃度の測定のために保存した。特に、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。

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 (Table 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大きな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、6.5%、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(Table 3)。Cdの吸収率は、年齢、血清鉄、血清フェリチン濃度、尿中Cd、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。その結果、いずれの場合も、年齢とフェリチン濃度が有意の高い負の偏相関係数を示し、これらの2つ

の因子が、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。

以上の結果は、はじめに行った糖尿病群や貧血群と言った臨床的な疾患の有無による分類ではなく、むしろ年齢層やフェリチン濃度の値による分類を行い、その上でそれぞれの群における Cd の吸収率を算出し、比較する方がより妥当であることを示唆するものである。そこで、まず年齢階層を 20-30 歳代 (8 名)、40-50 歳代 (15 名)、60-70 歳代 (14 名) に分けて吸収率を計算してみると、それぞれ、44.0% (95%信頼区間: 31.7~56.3%)、1.0% (95%信頼区間: -11.9~13.8%)、-5.9% (95%信頼区間: -18.8~7.1%) 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。また、フェリチン濃度により 30 パーセンタイル (10 ng/ml)、70 パーセンタイル (70 ng/ml) で 3 群に分けて吸収率を検討すると、30 パーセンタイル以下群 (11 名) では、22.0% (95%信頼区間: 1.8~42.2%)、30-70 パーセンタイル群 (16 名) では、8.4% (95%信頼区間: -8.3~25.0%)、70 パーセンタイル以上群 (11 名) では、-8.2% (95%信頼区間: -17.1~-0.7%) であり、血清フェリチン低値、すなわち貯蔵鉄の低い状態では、Cd の吸収が高い傾向があったが、統計学的に有意の差はなかった。(Table 5, Figure 1)。Figure 2 B に示すように、低フェリチン血症の被験者の吸収率は大きくばらついており、一定の傾向は見いだせなかった。調査期間中に 1 日尿中 Cd 排泄量は各群で変動をなかった (Figure 3)。以上の結果は、若年女性は、Cd 曝露のリスクグループであることを示すものである。

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ることはなかった。むしろ、年齢が重要である。Cd 吸収率の平均値は、20-30 歳代の女性では約 40%と高値を示すが、加齢とともに減少し、60-70 歳代にはゼロからマイナスになる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ず、血清フェリチン濃度が 9 ng/ml 以下の人の Cd 吸収率の平均値は高い傾向を示したが、統計学的に有意の差を示すことは出来なかった。これは、若年者と低血清フェリチン濃度の被験者とが重複しており、貯蔵鉄の低い状態で Cd 吸収が亢進するかどうかは、今回の調査では明らかにすることは出来なかった。結論として、年齢が若いほど Cd の吸収率は高く、高齢になっていけば、見かけ上の吸収率はマイナスになることが明らかとなった。若年女性は Cd 曝露のハイリスクグループであると考えられる。

発表論文

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 -

原著論文

Hyogo Horiguchi, Etsuko Oguma, Satoshi Sasaki, Kayoko Miyamoto, Yoko Ikeda,

Munehito Machida and Fujio Kayama. Dietary exposure assessment of cadmium close

to the current Provisional Tolerable Weekly Intake and its effects on renal biomarkers among female farmers in Japan. *Toxicology and Applied Pharmacology* 投稿中

Hyogo Horiguchi, Etsuko Oguma, Satoshi Sasaki, Kayoko Miyamoto, Yoko Ikeda, Munehito Machida and Fujio Kayama. Risk assessment of chronic dietary cadmium exposure on osteoporosis *Toxicology and Applied Pharmacology* 投稿中

Hyogo Horiguchi, Etsuko Oguma, Satoshi Sasaki, Kayoko Miyamoto, Yoko Ikeda, Munehito Machida and Fujio Kayama. Dietary cadmium absorption is accelerated in young with low serum ferritin levels. *Toxicology and Applied Pharmacology* 投稿中

中

Table 1. Profiles of the study participants for analysis.

A. The first study

	Control (N=13)			Diabetes (N=7)			p-value
	Mean	SD	Range	Mean	SD	Range	
Age	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
Red Blood Cell (x10/ μ l)	441.1	32.3	388-495	468.7	38.6	410-531	0.105
Hemoglobin (g/dl)	13.4	1.0	11.9-15.9	14.1	1.1	12.3-15.7	0.188
Hematocrit (%)	41.4	2.7	38.0-48.4	44.2	2.4	39.7-47.0	0.034
Serum Iron (μ g/dl)	93.3	31.0	53-153	97.4	32.0	61-154	0.782
Ferritin (ng/ml)	63.6	44.1	9.9-169	97.7	46.1	39.6-173.0	0.121
Hemoglobin A _{1c} (%)	5.0	0.3	4.3-5.4	7.2	1.6	6.0-10.3	0.010
Blood Glucose (mg/dl)	89.7	5.7	82-100	169.3	79.5	117-338	0.038
U-Cd/Cr (μ g/g cr.)	5.16	1.82	2.15-8.84	4.90	1.51	2.64-7.43	0.750
B-Cd (μ g/L)	4.98	1.38	2.64-7.70	2.18	0.57	1.07-2.74	<0.001

B. The second study

	Control (N=12)			Anemia (N=6)			p-value
	Mean	SD	Range	Mean	SD	Range	
Age	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
Red Blood Cell (x10/ μ l)	444.0	32.6	380-492	417.5	56.8	312-482	0.222
Hemoglobin (g/dl)	13.4	1.1	11.1-15.2	9.1	1.3	7.3-10.6	<0.001
Hematocrit (%)	41.7	3.4	36.2-47.6	32.0	3.7	25.9-35.5	<0.001
Serum Iron (μ g/dl)	70.0	25.3	30-112	15.0	7.5	7-25	<0.001
Ferritin (ng/ml)	23.2	22.5	5-66.4	3.3	1.3	1.4-4.8	0.011
Hemoglobin A _{1c} (%)	4.9	0.2	4.7-5.3	5.0	0.3	4.6-5.3	0.647
Blood Glucose (mg/dl)	89.3	7.4	79-101	94.0	10.7	84-112	0.283
U-Cd/Cr (μ g/g cr.)	2.72	1.85	0.88-7.62	2.92	0.95	1.47-4.10	0.817
B-Cd (μ g/L)	2.71	1.31	0.51-5.36	3.56	1.25	2.06-5.31	0.209

U-Cd/Cr; urinary cadmium level adjusted by creatinine, B-Cd; blood cadmium level.

Table 2. The rates of dietary Cd absorption calculated from the total amounts of weekly Cd intake and excretion.

A. The first study

ID	Intake (μg)	Excretion (μg)	Rate (%)
Control.1	437.4	495.0	-13.2
Control.2	356.9	487.6	-36.6
Control.3	462.5	378.4	18.2
Control.4	338.8	348.9	-3.0
Control.5	437.4	603.6	-38.0
Control.6	560.5	477.8	14.7
Control.7	533.6	583.1	-9.3
Control.8	494.9	484.0	2.2
Control.9	340.8	416.4	-22.2
Control.10	357.8	425.9	-19.0
Control.11	446.3	573.2	-28.4
Control.12	547.9	616.4	-12.5
Control.13	467.8	456.1	2.5
Mean	444.8	488.2	-11.1
SD	77.8	85.5	17.8
95%CI			(-21.9~-0.3)
Diabetes.1	378.7	343.8	9.2
Diabetes.2	339.9	383.4	-12.8
Diabetes.3	461.8	539.7	-16.9
Diabetes.4	550.4	299.0	45.7
Diabetes.5	452.7	563.1	-24.4
Diabetes.6	569.1	639.2	-12.3
Diabetes.7	503.1	545.3	-8.4
Mean	465.1	473.4	-2.8
SD	84.5	129.4	23.7
95%CI			(-24.8~19.1)
All first study			
Mean	451.9	483.0	-8.2
SD	78.6	99.8	19.9
95%CI			(-17.5~-1.1)

B. The second study

ID	Intake (μg)	Excretion (μg)	Rate (%)
Control.1	292.5	169.3	42.1
Control.2	529.5	324.5	38.7
Control.3	434.7	371.0	14.6
Control.4	451.1	436.7	3.2
Control.5	509.1	245.9	51.7
Control.6	442.0	222.9	49.6
Control.7	544.8	153.9	71.8
Control.8	573.4	442.5	22.8
Control.9	622.8	433.7	30.4
Control.10	658.7	568.8	13.6
Control.11	473.1	533.6	-12.8
Control.12	607.9	585.9	3.6
Mean	511.6	374.1	27.4
SD	101.1	151.5	24.4
95%CI			(12.0~42.9)
Anemia.1	665.9	935.2	-40.4
Anemia.2	585.0	326.3	44.2
Anemia.3	374.2	213.0	43.1
Anemia.4	369.2	509.8	-38.1
Anemia.5	424.2	233.6	44.9
Anemia.6	564.8	407.2	27.9
Mean	497.2	437.5	13.6
SD	124.6	267.7	41.4
95%CI			(-29.9~57.1)
All second study			
Mean	506.8	395.2	22.8
SD	106.0	192.0	30.6
95%CI			(7.6~38.0)

C. Total

ID	Intake (μg)	Excretion (μg)	Rate (%)
All control (N=25)			
Mean	476.9	433.4	7.4
SD	94.2	132.5	28.6
95%CI			(-4.4~19.2)
All (N=38)			
Mean	477.9	441.4	6.5
SD	95.4	155.0	29.7
95%CI			(-3.3~16.2)