短 報

カドミウム汚染地域住民における尿中
低分子量蛋白排泄の個人内変動Individual Fluctuation in Urinary Excretion
of Low Molecular Weight Proteins in
Inhabitants of a Cadmium-Polluted Area

Key words: cadmium, renal tubular dysfunction, β_2 -microglobulin, retinol-binding protein, individual fluctuation

低分子量蛋白尿は、カドミウムによる健康影響のうちで最も早期に出現するものの一つであり¹⁾、尿中 β_2 -microglobulin (β_2 -m), retinol-binding protein (RBP) の測定はカドミウム汚染地域住民やカドミウム接触作業者の健康診断に欠かすことのできないものとなっている。近年では、尿中 β_2 -m を指標としてカドミウム汚染地域住民の尿細管障害の経過観察が行なわれている²⁻⁴⁾。

一方、正常人や腎疾患患者の尿中 β_2 -m 排泄に日内変動が存在することが報告されている^{5,6)}。また、カドミウム作業において β_2 -m および RBP の尿中排泄に大きな日間変動を認めたという報告がある⁷⁾。したがって、低分子量蛋白の尿中排泄量の変化から住民の尿細管機能の長期的な推移を評価するためには、その個人内変動についての基礎的な検討をしておく必要があると考えられる。

今回、我々は、カドミウム汚染地域および非汚染地域住民を対象として、2週間の間隔を置いて2回の採尿を行ない、 β_2 -m および RBP を測定する機会を得た。その結果に基づき、この2つの低分子量蛋白の尿中排泄量の個人内変動について検討したので報告する。

対象と方法

富山県神通川流域カドミウム汚染地域に居住するイタイイタイ病(イ病)患者家族124名(イ病患者および要観察者13名を含む)ならびに非汚染地域である常願寺川流域住民128名を調査対象とした。対象者全員より早朝尿を採取し、さらにその2週間後に夕方の尿を採取した。調査期間は1985年6~7月である。尿はpHを測定した後、リン酸緩衝液を加え、pH 7.0以上に調整し、 -20°C で凍結保存した。 β_2 -m をLatex 近赤外比濁法(三菱化成, LPIA L1), RBP をELISA法, クレアチンをFolin-Wu法にて測定した。 β_2 -m および RBP はクレアチン補正值で表わし、対数変換した後解析した。

Table 1. Correlation coefficients among values of β_2 -microglobulin and RBP measured twice at an interval of two wk.

Cd-polluted area		Non-Cd-polluted area		
		β_2 -m ^a	RBP ^a	RBP ^b
Cd-polluted area	β_2 -m ^a			
	β_2 -m ^b	0.93		
	RBP ^a	0.97		
	RBP ^b	0.93	0.97	0.94

^a values in the morning urine specimens

^b values in the evening urine specimens collected after two weeks

Fig.1. Relationship between urinary β_2 -m in the morning urine specimens and that in the evening urine specimens collected after two wk.

結 果

非汚染地域住民128名のうち糖尿病や関節痛のため治療を受けていた3名を除く125名(250検体)の尿 β_2 -m および RBP の95パーセンタイル値は、それぞれ697および203 $\mu\text{g/g}\cdot\text{cr.}$ ($\mu\text{g/g}\cdot\text{cr.}$)であった。そこで、尿 β_2 -m と RBP の正常上限値をそれぞれ700および200 $\mu\text{g/g}\cdot\text{cr.}$ と設定した。

汚染地域および非汚染地域住民において、同一試料中の β_2 -m と RBP との間には高い相関が認められ、この二つの蛋白の腎での再吸収のされ方が類似していることが示唆された(Table 1)。同一蛋白について1回目と2回目の試料の測定値の相関係数をみると、非汚染地域では β_2 -m が $r=0.44$, RBP が $r=0.49$ であり、両蛋白ともに個人内変動が大きいことが示唆された。

汚染地域住民における2回の β_2 -m の測定値の相関をFig.1に示したが、700 $\mu\text{g/g}\cdot\text{cr.}$ を超えるとはらつきが小さくなる傾向を認めた。図には示していないが、RBP についても200 $\mu\text{g/g}\cdot\text{cr.}$ を超えるとはらつきが小さくなる傾向であった。尿 β_2 -m の2回の測定値の幾何平均値により、汚染地域住民を700 $\mu\text{g/g}\cdot\text{cr.}$ 以上の群とそれ以下の2群に分け、 β_2 -m の幾何標準偏差の累積度数

Fig.2. Cumulative frequency curves of geometric standard deviation of urinary β_2 -m. O: A group with geometric means of β_2 -m less than $700 \mu\text{g/g}\cdot\text{cr}$, ●: a group with geometric means of β_2 -m greater than $700 \mu\text{g/g}\cdot\text{cr}$.

分布を Fig.2 に示した。 $700 \mu\text{g/g}\cdot\text{cr}$ 以下群では中央値と 90 パーセント値はそれぞれ 1.7 および 5.8 であったのに対し、 $700 \mu\text{g/g}\cdot\text{cr}$ 以上群では 1.2 および 2.1 であり、2 群の間に有意差が認められた (Wilcoxon の順位検定, 片側検定で $p < 0.01$)。また、汚染地域住民を尿 RBP の幾何平均値により $200 \mu\text{g/g}\cdot\text{cr}$ 以上とそれ以下の 2 群に分けた場合、 $200 \mu\text{g/g}\cdot\text{cr}$ 以下群の幾何標準偏差の中央値と 90 パーセント値はそれぞれ 1.6 および 4.7 であったのに対し、 $200 \mu\text{g/g}\cdot\text{cr}$ 以上群では 1.2 および 1.9 であり、2 群の間に有意差が認められた (片側検定で $p < 0.01$)。

考 察

正常人やネフローゼ症候群患者の尿中 β_2 -m 排泄に日内変動が存在することが報告されている⁶⁾。また、カドミウム作業員において、 β_2 -m および RBP の尿中排泄に大きな日間変動を認めたという報告⁷⁾がある。一方、斎藤ら⁸⁾は、1日を6時間ごとに4区分した場合、対照群では β_2 -m の尿中排泄に日内変動が認められ、午前6~12時に最高値を示したのに対し、カドミウム汚染地域住民では日内変動が消失していたと報告している。

今回の検討では、カドミウム汚染地域住民における β_2 -m および RBP の尿中排泄の個人内変動は、正常上限値以上の群ではそれ以下の群に比べて有意に小さかった。本調査では、2週間の間隔をおいて早朝と夕方尿を採取したので、2回の測定値の間の変動は日内変動と日間変動を含んでいるが、上記の結果はカドミウムによる尿細管障害が出現すると低分子量蛋白の尿中排泄の変動が小さくなることを示していると考えられる。

カドミウム汚染地域住民の尿細管機能の経過観察を行なう場合、尿 β_2 -m, RBP が非汚染地域住民の 95 パーセント値に相当する 700 および $200 \mu\text{g/g}\cdot\text{cr}$ 以下の範囲では、その変化をもって悪化・軽快を判断する際には慎重な評価を行なう必要があるといえよう。今回の結果からは、正常上限値以上の範囲では尿中低分子量蛋白排泄の変動は比較的小さいと思われるが、個人内での変動の大きさをより正確に推定するには、採尿回数を増やしてさらに検討することが必要と考えられた。

文 献

- 1) Kazantzis G. Cadmium nephropathy. *Contr Nephrol* 1979; 16: 161-166.
- 2) 加須屋実, 寺西秀豊, 窪田裕子, ほか. イタイイタイ病患者とその家族における尿中および血中低分子量蛋白測定の意義—尿中低分子量蛋白の 10 年後の経過観察. 環境保健レポート 1986; 52: 176-180.
- 3) Kido T, Honda R, Tsuritani I, et al. Progress of renal dysfunction in inhabitants environmentally exposed to cadmium. *Arch Environ Health* 1988; 43: 213-217.
- 4) 斎藤 寛. カドミウム土壌汚染改善後の地域住民 (長崎県厳原町佐須) の健康状態の推移. 環境保健レポート 1987; 53: 215-216.
- 5) 斎藤 寛, 中野篤浩, 三種裕子, ほか. β_2 -microglobulin クリアランス及び尿 β_2 -microglobulin 排泄量の日内変動の研究. 国立公害研究所研究報告 1984; 第67号: 177-189.
- 6) Koopman MG, Krediet RT, Zuyderhoudt FMJ, et al. Circadian rhythm of urinary β_2 -microglobulin excretion in patients with nephrotic syndrome. *Nephron* 1987; 45: 140-146.
- 7) Ormos G, Cseh J, Groszmann M, Timar M. Urinary β_2 -microglobulin and retinol binding protein: individual fluctuations in cadmium-exposed workers. *Toxicol Lett* 1985; 27: 59-64.

岩田孝吉^{*1,*4}, 加藤輝隆^{*1}, 青島恵子^{*1}, 森河裕子^{*1,*5}, 西条旨子^{*1}, 寺西秀豊^{*1}, 加須屋実^{*1}, 金井正光^{*2}, 斎藤 寛^{*3}

^{*1} 富山医科薬科大学医学部公衆衛生学教室, ^{*2} 信州大学医学部臨床検査医学教室, ^{*3} 長崎大学医学部衛生学教室, ^{*4} 現在: ^{*3}, ^{*5} 現在: 金沢医科大学公衆衛生学教室

Kokichi IWATA^{*1,*4}, Terutaka KATO^{*1}, Keiko AO-SHIMA^{*1}, Yuuko MORIKAWA^{*1,*5}, Muneko NISHIJO^{*1}, Hidetoyo TERANISHI^{*1}, Minoru KASUYA^{*1}, Masamitsu KANAI^{*2} and Hiroshi SAITO^{*3}

^{*1} Department of Public Health, Toyama Medical and Pharmaceutical University, ^{*2} Department of Clinical and Laboratory Medicine, Shinshu University School of Medicine, ^{*3} Department of Preventive Medicine and Health Promotion, Nagasaki University School of Medicine, 12-4 Sakamoto-machi, Nagasaki, 852 Japan, ^{*4} Present address: ^{*3}, ^{*5} Present address: Department of Public Health, Kanazawa Medical University
平成元年3月20日受付

通信先: 岩田あて, Reprint requests to K. Iwata