

## 学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
藤本圭一	主査 教授 河野 公一
	副査 教授 花房 俊昭
	副査 教授 窪田 隆裕
	副査 教授 勝岡 洋治
	副査 教授 田窪 孝行
主論文題名 <b>An Approach for Bio-monitoring Exposure to Cadmium Hydroxide in Nickel-Cadmium Battery Factory Workers: Impact of Cadmium Levels in Air and Exposure Period on Urinary Cadmium Excretion</b> (カドミウム暴露作業者の生体モニタリング指標の検討: 気中カドミウム濃度と就業期間が尿中カドミウム排泄に与える影響について)	
学位論文内容の要旨	
<p>《目的》</p> <p>カドミウムはニッカド充電電池の材料として広く用いられている物質である。しかし公害事件として有名なイタイイタイ病の原因物質でもあるように、高い生体毒性を発揮することも知られている。そのため、特定化学物質等障害予防規則はカドミウム取り扱い産業現場の事業者に対して、気中カドミウム濃度の測定による作業環境管理・作業管理、カドミウム作業従事者に対する特殊健康診断実施(尿中・血中カドミウム濃度測定)による健康管理からなる労働衛生管理を行うことで、暴露防止措置を講じることを定めている。</p> <p>生体に吸収されたカドミウムは肝臓や腎臓に蓄積された後、尿中に排泄され尿細管障害を起こすことが知られている。そのため作業者のカドミウム暴露評価指標としては尿中・血中カドミウム濃度および尿中・血中<math>\beta 2</math>ミクログロブリン濃度が広く用いられている。尿中カドミウムはカドミウムの生体蓄積による負荷、血中カドミウム濃度は最近のカドミウム暴露歴、尿中・血中<math>\beta 2</math>ミクログロブリン濃度は尿細管障害や産生過剰の指標として解釈されている。しかし気中カドミウム濃度と就業期間が尿中カドミウム濃度や尿中・血中<math>\beta 2</math>ミクログロブリン濃度に与える影響について詳細な検討はなされていない。</p> <p>申請者は、ニッカド充電電池生産作業に従事している作業者を対象にして就業期間が6ヶ月未満の短期作業者と6ヶ月以上の長期作業者とで気中カドミウム濃度が尿中カドミウム濃度に与える影響の違いを検討した。また新規作業従事者を対象として尿中・血中<math>\beta 2</math>ミクログロブリン濃度の変化を就業時から9ヶ月間追跡しその時間的变化を観察した。</p> <p>《方法》</p> <p>尿中カドミウム濃度の測定はニッカド充電電池生産作業に従事し、水酸化カドミウム粉塵の暴露を受けている作業者(女性474人、18-28歳)を対象とし、就業期間が6ヶ月未満の短期作業者126人をA群、6ヶ月以上の長期作業者348人をB群として行った。</p> <p>尿中・血中<math>\beta 2</math>ミクログロブリン濃度は新規作業従事者14名を対象として就業前、就業後1ヶ月、3ヶ月、9ヶ月の時点で測定を行い、時間変化を観察した。</p> <p>気中カドミウム濃度の測定はローボリュームエアサンプラーL30(柴田)を用いて、床上150cmで30L/minの速度で採取し、0.1M硝酸溶液に溶解させた検体によって行った。気中カドミウム濃度には</p>	

労働者が8時間労働における時間荷重平均値(TWA:8-hour time weighted averages)を用いた。

気中カドミウム濃度の定量には Z-5700 グラファイト原子吸光光度計(日立)、尿中カドミウム定量には AAS-180-50 原子吸光光度計(日立)、尿中・血中  $\beta 2$  ミクログロブリン濃度は RIA 法で測定した。

#### 《統計処理》

統計解析は、就業期間が6ヶ月未満の短期作業員(A群)、就業期間が6ヶ月以上の長期作業員(B群)でさらに気中カドミウム濃度  $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$  付近で尿中カドミウム濃度  $28 \mu\text{g}/\text{l}$  の上昇によって分割された低濃度側(B-1群)、高濃度側(B-2群)に3区分し回帰分析を行った。尿中・血中  $\beta 2$  ミクログロブリン濃度の統計学的有意差の判定には Student's t-test を利用し、統計処理には統計解析ソフトウェア StatView for windows Version5.0 (SAS Institute Inc)を用いた。

#### 《結果》

就業期間が6ヶ月未満の短期作業員(A群)では、気中カドミウム濃度( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ):xと尿中カドミウム濃度( $\mu\text{g}/\text{l}$ ):yとの間に強い相関関係が認められた。(y=0.180x+3.72(r=0.944))

就業期間が6ヶ月以上の長期作業員(B群)においても、気中カドミウム濃度と尿中カドミウム濃度の間には相関関係が認められたが、その直線性は気中カドミウム濃度  $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$  付近で尿中カドミウム濃度  $28 \mu\text{g}/\text{l}$  の上昇によって分かれ、低濃度側(B-1群)、高濃度側(B-2群)でそれぞれ相関関係が認められた。(B-1群:y=0.107x+6.24(r=0.698)、B-2群:y=0.314x+26.8(r=0.984))

尿中  $\beta 2$  ミクログロブリン濃度は、就業前と比較して就業後の各時点で有意差を認めなかったが、就業後の各群は就業前と比較して、平均値において高い傾向を示し、標準偏差が大きくなっており、就業開始によるカドミウム暴露が尿中  $\beta 2$  ミクログロブリン濃度を変動させる要因となったことが示唆された。

血中  $\beta 2$  ミクログロブリン濃度は、就業前と比較して就業後の各時点で有意差を伴った上昇を認めた。就業開始によるカドミウム暴露が血中  $\beta 2$  ミクログロブリン濃度を上昇させる要因となったことが示唆された。

#### 《考察》

これまでの研究によれば、尿中カドミウム濃度の参考値は  $0.30 \mu\text{g}/\text{l}$ ( $0.28 \mu\text{g}/\text{g creatinine}$ )あるいは  $0.38\text{-}1.34 \mu\text{g}/\text{l}$  などと報告されている。

今回得られた相関式の y 切片はいずれも参考値を上回っているため、集団としてカドミウム暴露があったと考えられた。

A群およびB-1群の相関式に見られた低い傾きは暴露初期、あるいは気中カドミウム濃度が低い場合、吸収されたカドミウムの多くが肝臓や腎臓に蓄積され、尿中カドミウム排泄が少なくなっていることを示唆していると考えられた。B群で見られた気中カドミウム濃度  $30\text{mg}/\text{m}^3$  を境にしたB-1群とB-2群の相関式の相違とB-2群の相関式に見られる傾きの急上昇は、気中カドミウム濃度の上昇と就業期間の長期化によって肝臓や腎臓におけるカドミウム蓄積が飽和状態となり、尿中への移行・排泄が多くなっているためであると考えられた。このことから暴露初期や気中カドミウム濃度が低い場合には尿中カドミウム濃度は、長期作業員や高濃度暴露作業員と比較した場合、気中カドミウム濃度との相関式の傾きが低い場合、気中カドミウム濃度を鋭敏には反映しないことが示された。

また尿中  $\beta 2$  ミクログロブリン濃度は就業前と就業後の各時点によって有意差を認めなかったものの平均値において高い傾向を示し、標準偏差の拡大を認め、血中  $\beta 2$  ミクログロブリン濃度は有意な上昇を認めたため就業によるカドミウム暴露の影響が示唆された。

これは暴露早期にカドミウムが腎尿細管の再吸収能や  $\beta 2$  ミクログロブリンの過剰産生に影響を与えたことが一因であると考えられた。

近年の産業現場では労働衛生管理の徹底が推進され、化学物質取り扱い職場の作業環境も向上している。そのため化学物質障害予防に関しては低濃度暴露や初期の暴露を発見し暴露予防につなげることが課題となっている。

申請者は、カドミウム取り扱い作業者の健康管理に関しても、暴露影響の指標として尿中カドミウム濃度を用いる場合は、今回の研究結果から得られたように気中カドミウム濃度や就業期間が複雑に影響することを考慮して、尿中・血中β<sub>2</sub>ミクログロブリン濃度などの変化も参考にしながら行う必要があることを示した。

## 審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	藤 本 圭 一
論文審査担当者		主 査 教 授 河 野 公 一	
		副 査 教 授 花 房 俊 昭	
		副 査 教 授 窪 田 隆 裕	
		副 査 教 授 勝 岡 洋 治	
		副 査 教 授 田 窪 孝 行	
主論文題名			
<p>An Approach for Bio-monitoring Exposure to Cadmium Hydroxide in Nickel-Cadmium Battery Factory Workers: Impact of Cadmium Levels in Air and Exposure Period on Urinary Cadmium Excretion</p> <p>(カドミウム暴露作業者の生体モニタリング指標の検討: 気中カドミウム濃度と就業期間が尿中カドミウム排泄に与える影響について)</p>			
論文審査結果の要旨			
<p>カドミウムはニッカド充電電池の材料として広く用いられている金属であるが、高い生体毒性を発揮することも知られている。申請者は、ニッカド充電電池生産作業に従事している作業者を対象にして就業期間と気中カドミウム濃度が尿中カドミウム濃度に与える影響の違いを検討した。また新規作業従事者について尿中・血中<math>\beta 2</math>ミクログロブリン濃度の変化を就業時から9ヶ月間追跡し、その時間的変化を観察した。</p> <p>その結果、就業期間が6ヶ月未満の短期作業者と6ヶ月以上の長期作業者では、共に気中カドミウム濃度と尿中カドミウム濃度の間には相関関係が認められたが、その関係には気中カドミウム濃度<math>30 \mu\text{g}/\text{m}^3</math>付近を境にして相違がみられた。これは、気中カドミウム濃度の上昇と就業期間の長期化により肝臓や腎臓におけるカドミウム蓄積が飽和状態となり尿中への移行・排泄が多くなったためであると考察した。暴露初期や気中カドミウム濃度が低い場合には尿中カドミウム濃度は、気中カドミウム濃度を鋭敏には反映しないことが示された。また、尿中<math>\beta 2</math>ミクログロブリン濃度は、就業前と比較して就業後の各時点で有意差を認めなかったものの平均値において高い傾向を示し、標準偏差の拡大を認め、就業開始によるカドミウム暴露が要因となったことが示唆された。血中<math>\beta 2</math>ミクログロブリン濃度は、有意な上昇を認めた。</p> <p>以上より申請者は、カドミウム暴露影響の指標として尿中カドミウム濃度を用いる場合は、気中カドミウム濃度や就業期間が複雑に影響することを考慮して、尿中・血中<math>\beta 2</math>ミクログロブリン濃度などの変化も参考にしながら健康管理を行う必要があることを提言している。</p> <p>本研究は、カドミウム暴露作業者の生体モニタリング指標について検討したものであり、極めて意義が高いと考えられる。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第11条に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌)</p> <p>Bulletin of the Osaka Medical College 55(1): 55-60, 2009</p>			