

カドミウム及びその化合物によるがん

1. 物質の物理化学的性質と用途

(1) 物理化学的性質

カドミウムは銀白色で青みがかった光沢があり、無臭で固体の金属である。自然界に存在するカドミウム化合物については、ほぼ全てが二価酸化状態である。カドミウムの酸化は湿潤空气中でゆっくりと起こるが、加熱した場合は酸化カドミウムヒュームになる。誘導体には、水酸化カドミウム、酸化カドミウム、硫化カドミウム、セレン化カドミウム、塩化カドミウム、硝酸カドミウムなどがある。カドミウムの物理化学的性質を表 1 に示す。

表 1 カドミウムの物理化学的性質

分子量：112.4	比重：8.65 g/cm ³	融点：321℃	沸点：765℃
CAS No.：7440-43-9	溶解性：水に溶けない		

(2) 主な用途

カドミウムは亜鉛鉱に含まれる重金属で、亜鉛の製錬過程において副産物として生産される。カドミウムの主な用途としては顔料、電池、合金（原子炉制御剤・ベアリングなど）、メッキ、蛍光体、電子工業などである。特にニッケル・カドミウム電池は、大出力放電・過充放電に強く、また鉛蓄電池に比べ小型・軽量であるため需要が高かったが、環境上の問題からニッケル水素電池やリチウムイオン電池への代替が進みつつある。

2009 年度のカドミウムの国内供給量は 2,863 t となっているが、その半数にあたる 1,405 t が輸出されており、残りの大部分は電池の生産に使用されている (JOGMEC, 2010)。

表 2 カドミウムの用途と国内使用量（単位：t）

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	構成比
期初在庫	458.8	177.3	451.4	575	320	350	
生産	2,160.0	2,248.0	2,430.1	2,091	2,249	2,128	
輸入	2,626.1	3,072.0	1,743.6	1,445	1,725	385	
供給計	5,244.9	5,497.3	4,625.1	4,121	4,294	2,863	
内需(見掛値)	4,815.9	4,665.1	3,102.7	2,954	3,325	1,099	
内需(報告値)	2,441.5	1,934.1	2,046.9	2,016	1,997	1,265	100
電池	2,363.1	1,848.8	1,970.3	1,907.2	1,917	1,238	97.9
顔料	4.0	2.0	0.0	40.0	50.5	10	0.8
合金	35.8	18.9	12.6	10.7	13.4	5.3	0.4
めっき	0.7	0.6	0.6	0.5	0.6	0.3	0.024
その他	37.9	43.8	63.4	87.9	15.5	11.4	0.9
輸出	251.7	380.8	947.9	847	619	1,405	
期末在庫	177.3	451.4	574.5	320	350	359.1	

(3) ばく露され得る例

カドミウムの職業ばく露は、合金製造工場や電池工場などの職場において、主に空気中のカドミウム粉じんやカドミウムフュームの吸入によって引き起こされる(Huff, Lunn, Waalkes, Tomatis, & Infante, 2007)。これらのカドミウムばく露の結果、肺がんリスクの増加を示す報告がいくつかなされている(T. S. Nawrot et al., 2010)。一方、職業以外のばく露は様々な食べ物やタバコの煙が原因となる(Huff et al., 2007)。

(4) 疾病の代表例

カドミウムは人体に有害な重金属であり、急性毒性として、経口ばく露による嘔吐、腹痛、下痢、悪心や、吸入ばく露による間質性肺炎、肺水腫が報告されている。慢性毒性としては、腎臓、骨、呼吸器、生殖器、循環器、肝臓に障害が認められている。その中でも腎毒性である尿細管機能障害が特徴的である。また、カルシウム代謝を阻害し、栄養上の欠陥などの要因と複合して骨粗鬆症、骨軟化症を発症させる可能性が指摘されている。公害として有名なイタイイタイ病は、腎障害と骨病変が存在し、慢性カドミウム中毒の進行した段階と考えられている。

上記の代表的な毒性の他、ヒトにおける疫学調査等から慢性カドミウムばく露による発がんリスクが認められている。カドミウムによって誘導された可能性があるがんの組織では、肺・胃・腎臓・前立腺の報告がある(Pinot et al., 2000)。

2. 疫学

(1) 短期ばく露による研究報告

短期的なカドミウムばく露によってがんが発症した報告は見当たらなかった。

(2) 長期ばく露による研究報告

IARC は 1993 年、カドミウムばく露とがん死亡との間に関連性が示されていることから、カドミウムをヒトにおける発がん性物質として Group1 に分類した。しかし、その後この結果に反する疫学調査結果等も報告されている。2011 年に IARC の評価が再度発表されたが、カドミウム及びその化合物は引き続き Group1 に分類されている。IARC では、カドミウム及びその化合物が肺がんを引き起こすとされており、腎臓及び前立腺のがんと明らかな関連があると報告されている。カドミウムのばく露とがん発症の関連性をみた研究や症例報告を

| 表 3

表-3に示す。以下の文献には、IARC(2011)では参照されていない、発がんリスクについて明らかでない文献も含まれている。

表 3 カドミウムばく露による発がん性に関する研究報告

研究方法	対象	症例・発がんリスク	参考文献
TRI データと SEER データの関連性を調べた疫学調査	大気及び水に放出された工業用化学物質にばく露したと想定される地域住民	カドミウムの放出があった施設数が少なく、肺がん発症との関連性は見いだせなかった。	Luo, Hendryx, & Ducatman, 2011
標準化死亡率 (SMR) を調べたコホート	1 年または多年働いた鉛製錬工あるいは電池工場の男性労働者 7032 人	悪性腫瘍による標準化死亡率が、鉛製錬工・電池工場労働者ともに上昇していた。	Khelifi & Hamza-Chaffai, 2010
肺がん和重金属の因果関係を調査するための症例対照研究	モントリオールで 1979-1986 年にがんと診断された男性と、1996-2001 年に肺がん和診断された男女 合わせて症例群 1598 (対照群 1965)	非喫煙者において、カドミウムのばく露による肺がんのオッズ比の増加が見られた。(オッズ比 4.7 (95%信頼区間 1.5-14.3))	Beveridge, Pintos, Parent, Asselin, & Siemiatycki, 2010
肺がん死亡率とカドミウムばく露量との関連についてのポワソン回帰解析による調査	すず製錬所の男性従業員	肺がんの死亡率と累計ばく露との間に有意な関連は見られなかった。	Jones et al., 2007
ベルギーでの症例対照研究	172 例の膀胱がん症例と 359 人の対照	カドミウムのばく露が増加すると膀胱がんのリスクも増える。	Kellen, Zeegers, Hond, & Buntinx, 2007
尿中及び土壌中カドミウムとがんハザード比の関連をコックス回帰で分析	3 箇所の亜鉛製錬所近辺の住民 994 名 (ランダム化)	肺がんのハザード比は、24 時間尿中カドミウム濃度が倍になることで 1.70 (1.13-2.57, p=0.011)、高ばく露地域と低ばく露地域の比較で 4.17 (1.21-14.4, p=0.024)、土壌中カドミウム濃度が倍になることで 1.57 (1.11-2.24, p=0.012) であった。	T. Nawrot et al., 2006
何らかの物質の職業ばく露と従業員の死亡率の関連についての調査	イギリスの Capper Pass and Sons Limited 社 (すず製錬複合会社) で少なくとも 12 か月勤務した 1462 人の男性	肺がんによる死亡率は有意に高かった。	Binks et al., 2005
肺がん死亡率と水酸化カドミウムの累積ばく露の関連についての調査	イギリスのニッケル-カドミウム電池工場に少なくとも 12 か月は勤務した 926 人の男性	カドミウム化合物がヒトの肺がん発がん性物質であるという仮説を支持できなかった。	Sorahan & Esmen, 2004
職業ばく露とがんの発生率の関連について標準化発生率 (SIR) で評価し	1979-1988 年の間に the Finnish Register of Workers Exposed	今回の研究ではコホートを追う時間が短すぎたため、がんのリスクを示すことができなかった。	Kauppinen, Pukkala, Saalo, & Sasco, 2003

研究方法	対象	症例・発がんリスク	参考文献
た調査	to Carcinogens に報告された 4722 人のフィンランド研究所労働者のコホート		
職業用薬剤と脳-神経系がんのリスクについて、ポアソン回帰モデルを用いて評価	ブルーカラー職業についていたフィンランド女性 413,877 人	脳-神経系がんの標準化発生率が 1.26 (95%信頼区間 0.72-2.22) であった。	Wesseling et al., 2002
カドミウムばく露による細胞遺伝学的影響を調べた実験系及び疫学研究の研究デザインについての体系的レビュー	記載なし	どの研究も説得力があるとされる十分な基準を満たしていなかった。カドミウム化合物の細胞遺伝学的作用の明確なメカニズムが不明なため、各研究における最適なエンドポイントが選択できていない。	Verougstraete, Lison, & Hotz, 2002
水酸化ニッケル・酸化カドミウムばく露とがんの標準化発生率 (SIR)・標準化死亡率 (SMR) についての調査	1940-1980 年で少なくとも 1 年間、スウェーデンの電池工場に勤めていた 869 人の労働者	肺がんに対する総リスクの上昇は見られるものの、カドミウムの累積ばく露と肺がんのリスクの間には、ばく露-反応相関関係は見られなかった。鼻腔及び副鼻腔がんのリスクは有意な上昇が見られた。これはニッケル・カドミウム単独/混合のばく露による可能性がある。	Järup, Bellander, Hogstedt, & Spång, 1998
カドミウム職業ばく露と腎がんの関連を示す症例報告	長期間カドミウムの職業ばく露を受けている、59 歳の腎臓類表皮がん女性患者	長期間無防御な状態でのカドミウムの職業ばく露、腎臓表皮がんの希少性、カドミウムの腎毒性が確立されていることを踏まえ、この患者の腎疾患はカドミウムが原因だと判断している。	Series et al., 1998
カドミウム化合物の職業ばく露と肺がん死亡率リスクの関係についてポアソン回帰を用いた評価	米国のカドミウム回収施設における男性の生産労働者 571 人	肺がんリスクの有意な上昇は、三酸化ヒ素存在下でのカドミウムばく露でのみ見られた。	Sorahan & Lancashire, 1997

3. 疾病の発症機序

上述の通り、最近の疫学研究の報告ではカドミウムばく露とがん発症の関連性は一定ではないものの、動物実験を用いた研究においてはカドミウムの発がん性が確認されている。

カドミウムばく露によるがんの発症機序には複数のメカニズムが報告されている。①DNA の修復が抑制されることや、抗酸化物質が減少して酸化ストレスがかかることにより DNA の損傷が蓄積し、遺伝子の変異が起こって新生物の促進・増殖が起こり腫瘍形成につながる

る、②細胞内シグナルの活性化や DNA メチル化の抑制によって発がん遺伝子 (c-myc, c-fos, c-jun) の誘導が起こり、腫瘍形成につながる、③接着分子である E-カドヘリンの機能障害を引き起こすことにより細胞接着の崩壊が起こり、腫瘍形成につながる、④様々な遺伝子の発現を変化させ、細胞周期の変異や増殖を誘導することで腫瘍形成につながるという 4 つのメカニズムである。しかし、どのメカニズムが最も重要なのかまでは明らかになっていない (Khlifi & Hamza-Chaffai, 2010; Waisberg, Joseph, Hale, & Beyersmann, 2003)。

4. 学会等の動向、勧告等

(1) 国外機関 (ILO, WHO (IARC), OECD, NIOSH, CDC, EU など)

表 4 及び表 5 に、国外機関によるカドミウム及びカドミウム化合物に対する評価を記載する。(NITE, 2006 より抜粋)

表 4 ACGIH - 作業環境許容濃度・発がん性評価

評価物質名称	Cadmium and compounds, as Cd
TWA	発がん性評価
0.002mg/m ³ (R)	A2: ヒトに対して発がん性が疑われる物質
0.01mg/m ³	A2: ヒトに対して発がん性が疑われる物質

表 5 各機関による発がん性評価

評価機関	評価内容	
IARC	評価物質名称	Cadmium and cadmium compounds (Vol. 58, 100C ; in prep)
	評価ランク	1: ヒトに対して発がん性を示す
EPA	評価物質名称	Cadmium
	評価ランク (1986)	B1 (Probable human carcinogen - based on limited evidence of carcinogenicity in humans and sufficient evidence of carcinogenicity in animals): 限定されたヒト発がん性を示す証拠及び動物での十分な証拠に基づき、おそらくヒト発がん性物質
EU	評価物質名称	cadmium (non-pyrophoric, pyrophoric)
	評価ランク	2: ヒトに対して発がん性があるとみなされるべき物質。一般に次の事項に基づいて、ある物質へのヒトのばく露が発がんを発生させることになるかもしれないことを強く推測させる十分な証拠がある: 適切な長期の動物実験、その他の関連情報
NTP ¹	評価物質名称	Cadmium and Cadmium Compounds
	評価ランク	K: ヒト発がん性があることが知られている物質

¹ National Toxicology Program (U.S.A.)

(2) 日本産業衛生学会

日本産業衛生学会ではカドミウムの許容濃度を表 6 表-6 のとおり定めている(日本産業衛生学会, 2010)。GHS²分類結果は

表 7

表 7 のとおりである(NITE, 2006)。

表 6 日本産業衛生学会によるカドミウムの許容濃度

対象物質	許容濃度 OEL ³ (ppm)	許容濃度 OEL (mg/m ³)
カドミウム及びカドミウム化合物 (Cd として)	—	0.05 (発がん性評価: 1 (人間に対して発がん性のある物質))

表 7 GHS 分類結果 (健康に対する有害性)

危険・有害性項目		1 急性毒性					2	3	4	5	6	7	8	9	10
		経口	経皮	吸入 ..ガス	吸入 ..蒸気	吸入 ..粉塵、ミスト	皮膚腐食性／刺激性	損傷性／眼に対する重篤な刺激性	呼吸器感作性又は皮膚感作性	生殖細胞変異原性	発がん性	生殖毒性	標的臓器／全身毒性 (単回ばく露)	標的臓器／全身毒性 (反復ばく露)	吸引性呼吸器有害性
分類結果	カドミウム	区分 4	×	—	×	区分 1	×	×	呼吸器感作性: × 皮膚感作性: ×	区分 2	区分 1A	区分 2	区分 1 (肺, 呼吸器)	区分 1 (腎臓, 肺, 血液, 骨, 呼吸器)	×
	炭酸カドミウム	区分 4	×	—	×	×	×	×	呼吸器感作性: × 皮膚感作性: ×	×	区分 1A	×	区分 1 (呼吸器)	×	×
	シアン化カドミウム	区分 2	×	—	×	×	×	×	呼吸器感作性: × 皮膚感作性: ×	×	区分 1A-1 B	区分 1B	×	区分 1 (腎臓)	×
	酢酸カドミウム	区分 4	×	—	×	×	×	区分 2A-2 B	呼吸器感作性: × 皮膚感作性: ×	区分 2	区分 1A-1 B	区分 1B	区分 2 (呼吸器系、腎臓、肝臓)	区分 1 (腎臓)、区分 2 (肝臓、肺)	×
	酸化カドミウム	区分 3	×	—	×	区分 1	区分 2	区分 2	呼吸器感作性: × 皮膚感作性: ×	区分 2	区分 1A	区分 2	区分 1 (呼吸器、消化器系)	区分 1 (呼吸器、腎臓、骨、心血管)	×

² Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals

³ Occupational Exposure Limits

危険・ 有害性項目	1					2	3	4	5	6	7	8	9	10
	急性毒性					皮膚腐食性／刺激性	損傷性／眼刺激性	呼吸器感作性又は皮膚感作性	生殖細胞変異原性	発がん性	生殖毒性	標的臓器／全身毒性 (単回ばく露)	標的臓器／全身毒性 (反復ばく露)	吸引性呼吸器有害性
	経口	経皮	吸入…ガス	吸入…蒸気	吸入…粉塵、ミスト									
													系)	
硫化カドミウム	—	×	—	×	×	×	×	呼吸器感作性：× 皮膚感作性：×	区分 2	区分 1A	区分 2	区分 1 (呼吸器、消化器)	区分 1 (呼吸器、腎臓、骨)	×
ステアリン酸カドミウム	区分 4	×	—	×	区分 2	×	区分 2B	呼吸器感作性：× 皮膚感作性：×	×	区分 1A	×	×	区分 1 (腎臓)、 区分 2 (血液)	×
ラウリン酸カドミウム	区分 5	×	—	×	×	×	×	呼吸器感作性：× 皮膚感作性：×	×	区分 1A-1 B	区分 1B	×	区分 1 (腎臓)	×
臭化カドミウム	区分 4	×	—	×	×	×	×	呼吸器感作性：× 皮膚感作性：×	×	区分 1A	×	区分 2 (呼吸器系)	区分 1 (腎臓)	×
塩化カドミウム (5/2 水塩)	区分 3	×	—	×	×	×	×	呼吸器感作性：× 皮膚感作性：×	区分 2	区分 1A-1 B	区分 1B	×	区分 1 (腎臓)	×
硫酸カドミウム (8 水塩)	×	×	—	×	×	×	×	呼吸器感作性：× 皮膚感作性：×	×	区分 1A-1 B	区分 1B	×	区分 1 (腎臓)	×
硝酸カドミウム・四水和物	区分 3	×	—	×	×	区分 1A-1 C	区分 1	呼吸器感作性：× 皮膚感作性：×	×	区分 1 A	×	×	×	×
塩化カドミウム	区分 3	×	—	×	×	×	×	呼吸器感作性：× 皮膚感作性：—	区分 1B	区分 1A	区分 2	区分 1 (呼吸器、肝臓、消化器系)	区分 1 (呼吸器、骨、肝臓、腎臓、心臓)	×
硫酸カドミウム	区分 4	×	—	×	×	区分 2	区分 2	呼吸器感作性：× 皮膚感作性：×	区分 2	区分 1A	区分 2	区分 1 (呼吸器、消化器系)	区分 1 (呼吸器、腎臓、骨)	×
硝酸カドミウム	区分 3	×	—	×	×	×	×	呼吸器感作性：× 皮膚感作性：×	区分 2	区分 1A	区分 2	区分 1 (呼吸器、消化器系)	区分 1 (呼吸器、腎臓、骨)	×

危険・ 有害性項目	1					2	3	4	5	6	7	8	9	10
	急性毒性					皮膚腐食性／刺激性	損傷性／眼刺激性	呼吸器感受性又は皮膚感受性	生殖細胞変異原性	発がん性	生殖毒性	標的臓器／全身毒性 (単回ばく露)	標的臓器／全身毒性 (反復ばく露)	吸引性呼吸器有害性
	経口	経皮	吸入…ガス	吸入…蒸気	吸入…粉塵、ミスト									
硫セレン 化カドミウム	区分 5	×	—	×	×	×	区分 2A-2 B	呼吸器感受性：× 皮膚感受性：×	×	区分 1A-1 B	区分 1B	区分 3(気道刺激性)	区分 1(腎臓)	×
水酸化カ ドミウム	×	×	—	×	×	×	×	呼吸器感受性：× 皮膚感受性：×	区分 2	区分 1A	区分 2	区分 1 (呼吸器、消化器系)	区分 1 (呼吸器、腎臓、骨)	×

(×：分類できない、—：分類対象外または区分外)

5. 参考文献

- Beveridge, R., Pintos, J., Parent, M.-E., Asselin, J., & Siemiatycki, J. (2010). Lung Cancer Risk Associated With Occupational Exposure to Nickel, Chromium VI, and Cadmium in Two Population-Based Case - Control Studies in Montreal. *American Journal of Industrial Medicine*, 53(5), 476-485.
- Binks, K., Doll, R., Gillies, M., Holroyd, C., Jones, S. R., McGeoghegan, D., Scott, L., et al. (2005). Mortality experience of male workers at a UK tin smelter. *Occupational medicine*, 55(3), 215-226.
- Huff, J., Lunn, R. M., Waalkes, M. P., Tomatis, L., & Infante, P. F. (2007). Cadmium-induced cancers in animals and in humans. *International journal of occupational and environmental health*, 13(2), 202-212.
- JOGMEC. (2010). 4 2 カドミウム (Cd). 鉱物資源マテリアルフロー2010. Retrieved from
- Jones, S. R., Atkin, P., Holroyd, C., Lutman, E., Battle, J. V. I., Wakeford, R., & Walker, P. (2007). Lung cancer mortality at a UK tin smelter. *Occupational medicine*, 57(4), 238-245.
- Järup, L., Bellander, T., Hogstedt, C., & Spång, G. (1998). Mortality and cancer incidence in Swedish battery workers exposed to cadmium and nickel. *Occupational and environmental medicine*, 55(11), 755-759.

- Kauppinen, T., Pukkala, Å. E., Saalo, A., & Sasco, A. J. (2003). Exposure to Chemical Carcinogens and Risk of Cancer Among Finnish Laboratory Workers. *American Journal of Industrial Medicine*, 44, 343-350.
- Kellen, E., Zeegers, M. P., Hond, E. D., & Buntinx, F. (2007). Blood cadmium may be associated with bladder carcinogenesis: the Belgian case-control study on bladder cancer. *Cancer detection and prevention*, 31(1), 77-82.
- Khelifi, R., & Hamza-Chaffai, A. (2010). Head and neck cancer due to heavy metal exposure via tobacco smoking and professional exposure: a review. *Toxicology and applied pharmacology*, 248(2), 71-88. Elsevier B.V.
- Luo, J., Hendryx, M., & Ducatman, A. (2011). Association between six environmental chemicals and lung cancer incidence in the United States. *Journal of environmental and public health*, 2011(463701), 1-9. doi:10.1155/2011/463701
- NITE. (2006). GHS 分類結果 (関係省庁連絡会議 平成 18 年度事業) . *GHS 分類結果 (関係省庁連絡会議 平成 18 年度事業)* . Retrieved from <http://www.safe.nite.go.jp/ghs/list.html>
- Nawrot, T. S., Staessen, J. a, Roels, H. a, Munters, E., Cuypers, A., Richart, T., Ruttens, A., et al. (2010). Cadmium exposure in the population: from health risks to strategies of prevention. *Biometals*, 23(5), 769-782.
- Nawrot, T., Plusquin, M., Hogervorst, J., Roels, H. a, Celis, H., Thijs, L., Vangronsveld, J., et al. (2006). Environmental exposure to cadmium and risk of cancer: a prospective population-based study. *The lancet oncology*, 7(2), 119-26.
- Pinot, F., Kreps, S. E., Bachelet, M., Hainaut, P., Bakonyi, M., & Polla, B. S. (2000). Cadmium in the environment: sources, mechanisms of biotoxicity, and biomarkers. *Reviews on Environmental Health*, 15(3), 299-324. De Gruyter.
- Series, C., Ghorayeb, I. I., Guez, S., Esquerre, C. V., Brochard, P., Poussin, A. I., I, J. Y. L., et al. (1998). Exposition professionnelle au cadmium et cancer du rein. A propos d' un cas [Occupational exposure to cadmium and renal cancer. Apropos of a case]. [Abstract]. *La Revue de médecine interne / fondée ... par la Société nationale française de médecine interne*, 19(2), 131-133.
- Sorahan, T., & Esmen, N. A. (2004). Lung cancer mortality in UK nickel-cadmium battery workers, 1947-2000. *Occupational and Environmental Medicine*, 61(2), 108-116.

- Sorahan, T., & Lancashire, R. J. (1997). Lung cancer mortality in a cohort of workers employed at a cadmium recovery plant in the United States: an analysis with detailed job histories. *Occupational and environmental medicine*, 54(3), 194-201.
- Verougstraete, V., Lison, D., & Hotz, P. (2002). A systematic review of cytogenetic studies conducted in human populations exposed to cadmium compounds. *Mutation research*, 511(1), 15-43.
- Waisberg, M., Joseph, P., Hale, B., & Beyersmann, D. (2003). Molecular and cellular mechanisms of cadmium carcinogenesis. *Toxicology*, 192(2-3), 95-117.
- Wesseling, C., Pukkala, E., Neuvonen, K., Kauppinen, T., Boffetta, P., & Partanen, T. (2002). Cancer of the Brain and Nervous System and Occupational Exposures in Finnish Women. *Journal of Environmental Medicine*, 44(7), 663-668.
- 日本産業衛生学会. (2010). Recommendation of occupational exposure limits (2010-2011). *Journal of occupational health*, 52, 308-324.

【タイトル】

Lung cancer risk associated with occupational exposure to nickel, chromium VI, and cadmium in two population-based case-control studies in Montreal.

【著者】

Beveridge R, Pintos J, Parent ME, Asselin J and Siemiatycki J

【出典】

Am J Ind Med. 2010 May;53(5):476-85.

【URL】

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajim.20801/pdf>

【抄録】

背景：ニッケル、クロム VI、及びカドミウムは高ばく露コホートにおいて肺がんの発がん性物質として同定されている。本研究では、これらの金属の職業ばく露と肺がん発症の因果関係を検討することを目的としており、たいていは歴史的コホートでみられるものより低いばく露レベルを必要とするものである。

方法：人口集団に基づく症例対照研究（population-based case-control）が、モントリオールにて、1979 年から 1986 年までと、1996 年から 2001 年までの 2 回実施され、症例群 1,598 名と対照群 1,965 名が対象となった。ニッケルやクロム VI、カドミウム化合物を含む多くの化合物への生涯職業ばく露は詳細な職業履歴から算定された。

結果：肺がんのオッズ比は、元喫煙者あるいは非喫煙者間でのみ増加した；

ニッケルのばく露：2.5（95%信頼区間：1.3-4.7）

クロム VI のばく露：2.4（95%信頼区間：1.2-4.8）

カドミウムのばく露：4.7（95%信頼区間：1.5-14.3）

これらの金属は喫煙者間においてはリスクを増加させなかった。

結論：これらの金属化合物に起因する過剰なリスクは、喫煙者間ではかろうじて識別可能な程度であった一方、非喫煙者間では発がん性の影響が見られた。

【タイトル】

Mortality experience of male workers at a UK tin smelter.

【著者】

Binks K, Doll R, Gillies M, Holroyd C, Jones SR, McGeoghegan D, Scott L, Wakeford R and Walker P

【出典】

Occup Med (Lond). 2005 May;55(3):215-26. Epub 2005 Mar 9.

【URL】

<http://occmed.oxfordjournals.org/content/55/3/215.full.pdf+html>

【抄録】

背景：1937-1991 年の間に、Capper Pass and Sons Limited 社は、イギリスの北ハンバーサイド州で、すず製錬複合会社として経営していた。ここで従業員は、鉛やヒ素、カドミウム、自然界に存在する放射性核種を含むたくさんの物質にばく露されていた。施設除去及び土地復旧は 1995 年まで続いた。なお、1967-1995 年の間、その会社は Rio Tinto plc の子会社となった。

目的：元従業員の死亡率が、職業上の要因によって有意に増加または減少するかどうかを評価すること。

方法：1967 年 11 月 1 日から 1995 年 7 月 28 日の間で少なくとも 12 か月間以上勤務した 1,462 名の男性のコホートについて 2001 年 12 月 31 日まで追跡調査した。コホートの死亡率は、全国またはその地域の集団で想定される死亡率と比較された。

結果：すべての死因をまとめた場合やすべてのがんをまとめた場合の死亡率は、想定される死亡率と変わりなかった。個別の疾患について確認した場合、虚血性心疾患による死亡率は少なく、肺がんによる死亡率は統計的に有意に高かった。肺がん以外の喫煙関連疾患による死亡率については、有意な減少は見られなかった。

結論：肺がんの死亡率の傾向については、ひとつあるいは複数の発がん物質の職業上ばく露によって肺がん発症リスクが増加するという仮説と一致しており、その影響はばく露からの時間とともに減少する。虚血性心疾患の減少は、力仕事をしていることによる予防的

な効果があった可能性が示唆されている。本研究の結果では、業務に関連した因子が死亡率に関与したという証拠は確認できなかった。

【タイトル】

Cadmium-induced cancers in animals and in humans.

【著者】

Huff J, Lunn RM, Waalkes MP, Tomatis L and Infante PF

【出典】

Int J Occup Environ Health. 2007 Apr-Jun;13(2):202-12.

【URL】

<http://www.ijohh.com/index.php/ijohh/article/viewArticle/298>

【抄録】

1800 年代初頭にカドミウムが発見されてから、カドミウムやさまざまなカドミウム塩は 19 世紀に近づくにつれ工業的に重要な物質となり、その後急速に多用されたが、最近ではその使用量が減少している。米国で使用されるカドミウムの多くは、亜鉛や鉛、あるいは銅鉱石の製錬過程からの副産物であり、電池を製造するために用いられる。カドミウムの発がん性は当初動物で確認され、その後ヒトでも確認された。カドミウムやカドミウム化合物は、疫学研究に基づき、国際がん研究機関及び国家毒性プログラムによって既知のヒトの発がん性物質として分類されている。この疫学研究では肺がんや前立腺がんとの因果関係が示されており、様々なばく露経路やいくつかの種・系統で行った動物実験により、複数の組織に腫瘍を生じさせることが示されている。上記の評価以降に公表された疫学研究では、カドミウムが乳がん、腎がん、すい臓がん、及び膀胱がんにも関連していることが示唆されている。カドミウムの基本の金属カチオン部分は毒性と発がん性の両方の原因部であり、発がん性のメカニズムは複数の因子によるものだと考えられている。本文献では、カドミウムとカドミウム化合物の発がん性に関する有用な情報をレビューし、評価及び議論している。

【タイトル】

Lung cancer mortality at a UK tin smelter.

【著者】

Jones SR, Atkin P, Holroyd C, Lutman E, Batlle JV, Wakeford R and Walker P

【出典】

Occup Med (Lond). 2007 Jun;57(4):238-45. Epub 2007 Apr 16.

【URL】

<http://occmed.oxfordjournals.org/content/57/4/238.full.pdf+html>

【抄録】

背景：イギリスのハンバーサイド州のすず製錬所の元男性従業員の死亡率に関する初期の研究では、職業上のばく露に関連すると考えられる肺がんによる高死亡率が確認されていた。

目的：本研究では、肺がんの死亡率とばく露量との間の関連について調査することを目的としている。

方法：労働衛生測定記録を利用して、ヒ素、カドミウム、鉛、アンチモン、およびポロニウム-210 (^{210}Po) のばく露マトリクスを作った。これは製錬所の主な工程でのばく露を網羅するものである。さらに 1,462 名の男性従業員のコホートについて職員の記録カードから作業経歴を作成した。1972 年以前のばく露評価には 3 つの異なる外挿法が用いられており、測定結果は活用出来なかった。肺がんの死亡率と累積吸入ばく露との関連を、ポワソン回帰解析によって調べた。

結果：調べた物質のどれも、肺がんの死亡率と単回の累積ばく露との間に有意な関連は見られなかった。ばく露からの時間と現在の年齢によって累積ばく露に重み付けすると、肺がんの死亡率とヒ素や鉛、アンチモンのばく露との間に有意な関連が見られた。

結論：ヒ素が職業上主要な（ばく露からの時間と現在の年齢で過度の相対リスクが減少する）発がん性物質であり、さらにコホートで喫煙による有病率の増加と過度の死亡率に関連がある可能性が示唆された。リスク評価のためのヒ素ばく露の用量-反応評価がさらに意味を持つと考えられる。

【タイトル】

Mortality and cancer incidence in Swedish battery workers exposed to cadmium and nickel.

【著者】

Jarup L, Bellander T, Hogstedt C and Spang G

【出典】

Occup Environ Med. 1998 Nov;55(11):755-9.

【URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1757526/pdf/v055p00755.pdf>

【抄録】

目的：水酸化ニッケルと酸化カドミウムにばく露されているスウェーデンの電池工場労働者のグループのがんの発生率と死亡率について追跡調査すること。

方法：1940 年から 1980 年までの間に 1 年以上働いていた 869 名の労働者について、1992 年まで追跡調査を行った。生存状況と死亡原因の情報はスウェーデンの死亡原因登録（レジストリ）から得た。がんの罹患率については、スウェーデンのがんレジストリから得た。死亡予想数やがんの予想患者数を計算するため、地域の基準率を用いた。

結果：1992 年 12 月 31 日までに、コホート内で合計 315 名（男性 292 名、女性 23 名）が死亡した。総標準化死亡率（SMR）は、男性では 106（95%信頼区間 93.7-118）、女性では 83.8（95%信頼区間 53.1-126）であった。すべてのがんによる死亡例の SMR は、男性で 125（95%信頼区間 98.2-157）、女性で 69.5（95%信頼区間 25.5-151）であった。男性における肺がんの SMR は 176（95%信頼区間 101-287）であった。女性の労働者間では肺がんは見られなかった。1991 年 12 月 31 日までに、コホート内で合計 118 名ががんを発症した。男性において、鼻腔および副鼻腔のがんで有意な標準化発生率（SIR）の増加が見られた（3 例・期待値 0.36、SIR 832（95%信頼区間 172-2430））。カドミウム $1000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上をばく露されていたコホート内のメンバーでは、10 年の潜伏期間があり、SIR は 1107（95%信頼区間 134-4000）であった。同様に、ニッケル $2000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ をばく露されていたコホート内メンバーでは、SIR は 1080（95%信頼区間 131-3900）であった。

結論：肺がんに対する総リスクの上昇は確認されたものの、カドミウムあるいはニッケルの累積ばく露と肺がんのリスクとの間に、ばく露-反応相関関係は確認されなかった。鼻腔

及び副鼻腔がんのリスクは高い有意な上昇があり、これはニッケルあるいはカドミウムへのばく露、または両方のばく露の組合せによって引き起こされる可能性がある。

【タイトル】

Exposure to chemical carcinogens and risk of cancer among Finnish laboratory workers.

【著者】

Kauppinen T, Pukkala E, Saalo A and Sasco AJ

【出典】

Am J Ind Med. 2003 Oct;44(4):343-50.

【URL】

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajim.10278/pdf>

【抄録】

背景：実験施設で働く労働者において、職場が原因のがんのリスク増加が長い間疑われている。著者らはフィンランドの実験施設で働く労働者間での、職場でのばく露とがんの発生率について評価した。

材料と方法：1979-1988 年の間に the Finnish Register of Workers Exposed to Carcinogens に報告された 4,722 名の研究所労働者で構成されたコホートを用いた。標準化したがんの発生率（SIR）と 95%信頼区間は、the Finnish Cancer Registry のデータを基に算出した。

結果：労働者が潜在的にばく露されていた最も共通の発がん性物質は、クロム（IV）、四塩化炭素、カドミウム、ベンゼン及びクロロホルムだった。このコホートから、1980-1999 年の間に、174 人に初期の腫瘍があることが報告された。すべての部位を合わせたがんの SIR は 0.99（信頼区間 0.85-1.14）であった。有意に上昇した特定のがんの SIR はなかった。例としてホジキンリンパ腫ではないリンパ腫（7 観測値、4.8 期待値）や白血病（4 観測値、3 期待値）では、わずかな SIR の上昇が見られた。

結論：この研究ではフィンランドの実験室説労働者間の主ながんのリスクについて提言はできなかったが、その原因として長期の誘導期間が必要ながんのリスクを示すにはコホートを追う時間が短すぎた（平均 15.7 年）ことが挙げられる。

【タイトル】

Blood cadmium may be associated with bladder carcinogenesis: the Belgian case-control study on bladder cancer.

【著者】

Kellen E, Zeegers MP, Hond ED and Buntinx F

【出典】

Cancer Detect Prev. 2007;31(1):77-82. Epub 2007 Feb 12.

【URL】

http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ImageURL&_cid=272645&_user=207667&_pii=S0361090X06002273&_check=y&_origin=&_coverDate=31-Dec-2007&view=c&wchp=dGLzVlk-zSkzk&md5=4220fa7180094bb36d7f6dff0c4ceb5/1-s2.0-S0361090X06002273-main.pdf

【抄録】

背景：本研究では、カドミウムばく露と膀胱がんのリスクの関係を評価することを目的としている。

方法：著者らはベルギーでの症例対照研究を実施し、172 例の膀胱がん症例と 359 名の対照群において血中カドミウムレベルを測定した。データは対数変換後の三分位値として解析した。カットオフポイントは対照群のレベルに基づいて定めた。膀胱がんの発症のオッズ比と対応する 95%信頼区間を計算するために、ロジスティック回帰を用いた。

結果：性別、年齢及び職業上の多環状芳香族炭化水素へのばく露に基づき補正を行った後、最も高い三分位値と最も低い三分位値を比較したところ、カドミウムのオッズ比は 8.3 (95%信頼区間：5.0-13.8) であった ($P<0.001$)。さらに喫煙（直近のタバコ喫煙状況、喫煙年数、及び 1 日当たりのタバコの本数）で補正を行った結果、オッズ比は減少したが、それでも顕著に有意なオッズ比であった（オッズ比：5.7、95%信頼区間：3.3-9.9）。

結論：著者らの研究によって、カドミウムばく露が増加すると膀胱がんのリスクも増加することが示唆された。以降の研究では、より多数の膀胱がん患者を調査し、生涯における職業・住居・環境中でのカドミウムばく露についてより広い情報を集めることで、今回の報告を発展させ、膀胱がんにおけるカドミウムの影響を明らかにすべきと意見が示されている。

【タイトル】

Head and neck cancer due to heavy metal exposure via tobacco smoking and professional exposure: a review.

【著者】

Khlifi R and Hamza-Chaffai A

【出典】

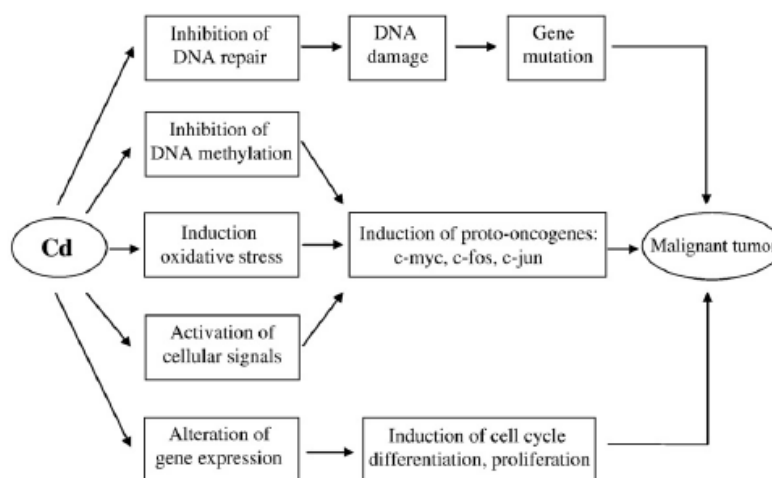
Toxicol Appl Pharmacol. 2010 Oct 15;248(2):71-88. Epub 2010 Aug 11.

【URL】

http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ImageURL&_cid=272376&_user=207667&_pii=S0041008X10002760&_check=y&_origin=&_coverDate=15-Oct-2010&view=c&wchp=dGLbVlV-zSkzS&md5=a08318be1a589215413ac7e26bd9aa1d/1-s2.0-S0041008X10002760-main.pdf

【抄録】

研究力の低さや、タバコや職業的ばく露補正の難しさから、疫学的証拠は制限されているものの、喫煙や職業的ばく露を介した重金属への慢性ばく露は、頭頸部がんのリスクを高めることが示唆されている。呼吸器がんやその他のがんと、さまざまな重金属のばく露との関連について、数多くの科学的なレビューが示されているものの、頭頸部がんについてはほとんど発表されていない。したがって、この論文の目的は、喫煙や職業上の重金属のばく露に関連した頭頸部がんについてレビューすること、及び、有毒な金属の発がん性についての主要なメカニズムを研究することである。



【タイトル】

Association between six environmental chemicals and lung cancer incidence in the United States.

【著者】

Luo J, Hendryx M and Ducatman A

【出典】

J Environ Public Health. 2011;2011:463701. Epub 2011 Jul 10.

【URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3136160/pdf/JEPH2011-463701.pdf>

【抄録】

背景：職場環境において、ある特定の工業用化学物質にばく露することによって肺がん発症リスクが増加することが観察されている。しかしながら、これらの化学物質が環境中に放出されたときの一般人への発がん性については、ほとんど知られていない。

方法：著者らは、郡レベルでの生態学的研究を行うため、有害化学物質排出目録（TRI）データベース及び米国地域がん登録（Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)）データを用いた。ヒ素、1,3-ブタジエン、カドミウム、クロム、ホルムアルデヒド、ニッケルの6つの工業用化学物質について、現場の大気と水への放出量と、年齢調整した肺がん発生率の関連を評価するため、他のリスク変数を調整したのち、多重線形回帰を用いて評価した。

結果：クロム、ホルムアルデヒド、ニッケルの放出に伴って、肺がんの発生率のリスクの有意な増加が見られた。この関連は男女ともに見られた。有意な影響は都市部以外で確認されたが、都市部の郡では確認されなかった。ヒ素、1,3-ブタジエン、及びカドミウムの放出においては、報告のあった施設の数が少なかったため、肺がんの発生率との関係は見いだせなかった。

結論：著者らの結果によって、TRI サイトからのクロム、ホルムアルデヒド、ニッケルに環境中でばく露することによって、肺がんのリスクを高める可能性が示唆された。これらの知見は、個人レベルの研究によって確認する必要がある。しかし環境科学における予防原則との調和によって、今回の知見が、環境中へのこれらの化学物質の放出制限の慎重な取り組みにつながるだろうと示唆されている。

【タイトル】

Cadmium exposure in the population: from health risks to strategies of prevention.

【著者】

Nawrot TS, Staessen JA, Roels HA, Munters E, Cuypers A, Richart T, Ruttens A, Smeets K, Clijsters H and Vangronsveld J

【出典】

Biometals. 2010 Oct;23(5):769-82. Epub 2010 Jun 3.

【URL】

<http://www.springerlink.com/content/184u3500361484j6/fulltext.pdf>

【抄録】

著者らは、ヒトの健康とその予防に対するカドミウムの影響についての理解を深める近年のエビデンスに着目した。近年、骨粗鬆症と死亡率に対するカドミウム濃度-応答関数の形状の調査において、大きな進展があり、カドミウムに対する環境ばく露が、閾値のエビデンスなしで連続的に総死亡率を増加させることが示唆されている。これは腎機能や、年齢・性別・喫煙・社会経済的地位など死亡率に関与するとされる古典的な要因とは独立したものだ。コホート研究に基づいた2つの環境集団におけるハザード率は、尿中カドミウム濃度が2倍になるごとに、死亡率のリスクが17%増加する(95%信頼区間 4.2-33.1%; $P < 0.0001$)。腎尿細管の損傷は、カドミウム濃度が $0.5 \sim 2 \mu\text{g}$ 尿中カドミウム/g クレアチニンの間で始まる。さらに近年の研究では骨への影響に着目し、尿中カドミウムが $1 \mu\text{g}$ カドミウム/g クレアチニン以下でも、骨粗鬆症のリスクが増加することが示されている。非喫煙の成人では、カドミウム濃度が $0.5 \mu\text{g}$ カドミウム/g クレアチニンに近いそれ以上ある。ヒトの消費生活において、土壌から植物へのカドミウムの移行を減らすため、農業及び庭園土壌のpHを中性($\text{pH-H}_2\text{O}$; 7.5, pH-KCl ; 6.5)に近づけ、植物に対する土壌中カドミウムの生物学的利用能(バイオアベイラビリティ)を減らすべきである(外部生物学的利用能)。また、適切な体内鉄分を維持することにより、腸内のカドミウムの全身的バイオアベイラビリティを減らすことができる。鉄分については、ベジタリアンや生殖期にあたる女性のような鉄分摂取が少ない集団で特に関係する可能性がある。ばく露した集団では、さらなるばく露経路としてカドミウムを含むハウスダストがある。低用量のカドミウムのばく露に関連する健康影響に潜む病気や、1週間の許容摂取量に近い量のヨーロッパ人のカドミウム摂取を考えると、医学的及び公共の健康の意味合いとしての、近年のカドミウム毒性の疫学的なエビデンスの重要性を過小評価してはいけない。

【タイトル】

Cadmium in the environment: sources, mechanisms of biotoxicity, and biomarkers.

【著者】

Pinot F, Kreps SE, Bachelet M, Hainaut P, Bakonyi M and Polla BS

【出典】

Rev Environ Health. 2000 Jul-Sep;15(3):299-323.

【URL】

<http://www.reference-global.com/doi/abs/10.1515/REVEH.2000.15.3.299>

【抄録】

このレビューでは、カドミウムの有効性及び生物毒性についての基礎的・実験的知見をまとめており、根本的影響や健康への影響とカドミウムばく露の臨床疫学間の多くの関連を示唆している。著者らは、病理的なレベルだけでなく環境的なレベルにおいても、カドミウムは重大な汚染物質であることを強調している。特に、カドミウムはミトコンドリアが関与する酸化的ストレスを通じて、タバコの煙の毒性の重要な候補になると考えている。カドミウムばく露はさまざまな環境的ばく露の典型としても使われており、特にその場合はROSが関与している。カドミウムや他の関連物質のばく露の場合、最近短期間にプログラムされた使用上の進展や環境的バイオマーカーの適用には、遺伝子活性アッセイが含まれているが、カドミウムの毒性の防止や介入操作の観点で考えられている。実際、カドミウムばく露を制限するために測定が行われている一方、特にカドミウムに関わる労働者の間では、バイオマーカーを使うことで、ばく露を減らしたり評価したりするための早期介入ができるようになるかもしれない。

カドミウムの毒性について長年かけて得られた基礎的な知識は、早期の検出に使われるだけでなく、介入に用いられることも強調されるべきである。Singh and Rai らは重金属毒性の評価のために植物プランクトンの構造的かつ機能的な変数を用いたが、遺伝子操作された、あるいは自然発症的に変異して選択された植物プランクトンや、機能亢進性カドミウムや他の金属のスキャベンジャーとしての機能を示す細菌も、水生及び他の生物系におけるカドミウム濃度の減少に強力なツールとして使えるかもしれない。

【タイトル】

[Occupational exposure to cadmium and renal cancer. Apropos of a case].

【著者】

Series C, Ghorayeb I, Guez S, Verdun Esquerre C, Brochard P,

【出典】

Rev Med Interne. 1998 Feb;19(2):131-3.

【URL】

http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ImageURL&_cid=272219&_user=207667&_pii=S0248866397834248&_check=y&_origin=&_coverDate=28-Feb-1998&view=c&wchp=dGLbVlt-zSkzV&md5=bf3c78069b66a20cbeca29c3ce3846e7/1-s2.0-S0248866397834248-main.pdf

【抄録】

サマリー：職業的カドミウムばく露と腎がん（症例報告）

イントロダクション：カドミウムは発がん性物質であり、気管支がんと前立腺がんが職業病として容易に同定されうる。さらに腎毒性のある物質でもあるが、腎がんはカドミウム中毒にほとんど含まれていない。

症例報告：著者らは、長期間無防御でカドミウムに職業的なばく露をしている 59 歳の女性の症例を報告した。彼女は腎臓の類表皮がんを発症し、その後肺にも発症した。血液サンプル中のカドミウムレベルは異常に高く、慢性的含浸があることが考えられた。

結論：著者らは、彼女の腎疾患はカドミウムが原因であると判断している。長期の無防御な状態での職業的なばく露の事実、腎類表皮がんの希少性、この物質で腎毒性が確立されていること、及び他のがんとの関連性を考えると、十分説得力のあるエビデンスであると言える。さらに著者らの患者の腎がんが職業病であると考えられる。

【タイトル】

Lung cancer mortality in UK nickel-cadmium battery workers, 1947-2000.

【著者】

Sorahan T and Esmen NA

【出典】

Occup Environ Med. 2004 Feb;61(2):108-16.

【URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1740707/pdf/v061p00108.pdf>

【抄録】

目的：ニッケル-カドミウム電池工場で働く従業員におきた肺がんの死亡率と、水酸化カドミウムの累積ばく露との関連について調査すること。

方法：イギリスのウエストミッドランド州にあるニッケル-カドミウム電池の製造に関わる工場における 926 名の男性コホートの死亡率を、1947-2000 年の期間において調査した。被験者のすべては、1947-75 年の間に工場で働き始め、12 か月以上は勤務した。職歴は 1947-86 年の間を有効とした。1992 年に工場は閉鎖している。間接的標準化とポアソン回帰の 2 つの統計学的アプローチを用いた。

結果：イングランドとウェールズの一般的な集団の死亡率を基にすると、以下の疾病による死亡率に有意な増加が見られた；咽頭がん（咽頭がん発見（Observed；Obs）：4、咽頭がんが起ころうである（expected；Exp）：0.7、標準化死亡率（standardised mortality ratio；SMR）：559、 $p<0.05$ ）、呼吸器系の非腫瘍性疾患（Obs：61、Exp：43.0、SMR：142、 $p<0.05$ ）、尿生殖器系の非腫瘍性疾患（Obs：10、Exp：4.1、SMR：243、 $p<0.05$ ）。肺がん（Obs：45、Exp：40.7、SMR：111、 $p<0.05$ ）や前立腺がん（Obs：9、Exp：7.5、SMR：116）では有意な SMR の増加は見られなかった。ばく露歴が 10 年、20 年と増えて行っても、推定された累積カドミウムばく露は、肺がんのリスクや慢性閉塞性疾患のリスクとは関係がなかった。

結論：今回の研究では、カドミウム化合物がヒトの肺がんの発がん性物質であるという仮説を支持できなかった。

【タイトル】

Lung cancer mortality in a cohort of workers employed at a cadmium recovery plant in the United States: an analysis with detailed job histories.

【著者】

Sorahan T and Lancashire RJ

【出典】

Occup Environ Med. 1997 Mar;54(3):194-201.

【URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1128683/pdf/oenvmed00087-0050.pdf>

【抄録】

目的：カドミウム化合物（酸化物、硫化物、硫酸塩）の職業的ばく露と肺がんによる死亡率のリスクの関係を同定、評価すること。

方法：米国のカドミウム回収施設の男性生産労働者 571 人の死亡率を、1940-82 年の期間について調査した。全調査の被験者は 1926-69 年に働き始めた人たちである。彼らは 1940 年 1 月 1 日から 1969 年 12 月 31 日の間に少なくとも 6 か月間働いていた。カドミウムの累積ばく露（三酸化ヒ素の高ばく露の存在下及び非存在下の両方でのばく露と総ばく露量）の個人の評価をさらに進めるため、新たに抽出した 1926-76 年間の詳細の職歴と、調査期間を超えたカドミウムのばく露評価とを組み合わせた。4 つのカドミウム濃度による累積カドミウムばく露（< 400, 400-999, 1000-1999, > 2000mg・m⁻³・日）に関して、肺がんの死亡率のリスクを調査するのにポワソン回帰を用いた。

結果：年齢、雇用年数、およびヒスパニック民族で補正を行った後、肺がんの死亡率リスクとカドミウム累積ばく露間で、有意な正の傾向（P<0.05）があった。最も低ばく露カテゴリ（第一レベル）における統合リスクに関連して、第二・第三・第四カテゴリのリスクはそれぞれ、2.30（95%信頼区間 0.72-7.36）、2.83（95%信頼区間 0.75-10.72）、3.88（95%信頼区間 1.04-14.46）であった。同様の結果は年齢補正のみでも得られた。まず 10 年、そして 20 年と雇用歴が遅れていくと、この傾向はさらに顕著になった。別の解析では、三酸化ヒ素の高ばく露存在下（主に酸化カドミウム）でのカドミウムばく露、及びヒ素のばく露がない場合のカドミウムばく露（主に硫化カドミウムと硫酸カドミウム）の独立した影響が調査された。肺がんリスクの有意な傾向は、三酸化ヒ素の存在下でのカドミウムばく露でのみ見られた。

結論：この研究結果に一致する仮説は以下である：(a) 三酸化ヒ素存在下での酸化カドミウムはヒト肺がんの発がん性物質である、(b) 酸化カドミウムと三酸化ヒ素はヒト肺がんの発がん性物質であるが、硫酸カドミウムと硫化カドミウムはヒト肺がんの発がん性物質ではない（あるいは発がん性は低い）、(c) 三酸化ヒ素はヒト肺がん発がん性物質であり、酸化カドミウム、硫酸カドミウム、硫化カドミウムはヒト肺がん発がん性物質ではない。今回の解析で有効な肺がんによる死亡は 21 例のみであり、これらの仮説が正しいかを判断するのは不可能である。

【タイトル】

A systematic review of cytogenetic studies conducted in human populations exposed to cadmium compounds.

【著者】

Verougstraete V, Lison D and Hotz P

【出典】

Mutat Res. 2002 Mar;511(1):15-43.

【URL】

http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ImageURL&_cid=271042&_user=207667&_pii=S1383574201000709&_check=y&_origin=&_coverDate=31-Mar-2002&view=c&wchp=dGLzVlV-zSkzS&md5=abad210b101fb4cb550a6e1e5752aa48/1-s2.0-S1383574201000709-main.pdf

【抄録】

背景：カドミウムヒュームやダストのばく露と、肺がんリスクの増加には関連があることが知られている。またカドミウム化合物の遺伝毒性の特性は、その他の考えうるメカニズムの中でも、発がん性の要素の評価において重要な要素である。実験系では、カドミウム化合物には遺伝毒性をもつ可能性があるというエビデンスがある一方で、カドミウムにばく露されたヒトの細胞遺伝学的エンドポイントを検討した疫学研究の結果では、矛盾が生じている。したがって、カドミウムばく露の細胞遺伝学的影響が、最も説得力のある研究デザインによって証明されているかどうかを評価するために、体系的レビューが行われた。

方法：いくつかのデータベースを用いて関連文献を同定し、それらの文献を2人のレビューアがチェックリストを用いて評価した。そして研究間の異質性の原因を探した。さらに結果を抽出し、証拠の強さ・説得力を因果関係の基準で評価した。

結果：どの研究も、説得力があるとしてみなされる基準を満たしていなかった。矛盾した結果を説明するいくつかの要因（サンプルサイズが小さい、選択時のバイアス、不十分なばく露の特性評価、交絡因子の考慮の欠如）を同定したが、それらの要因の実際の影響を、公開されている情報を用いて決定的に評価することはできなかった。カドミウム化合物の細胞遺伝学的作用の明確なメカニズムがわかっていないため、検討する際の最も適切なエンドポイントを選ぶことができなかったという点が重要である。

結論：カドミウムばく露と細胞遺伝学的エンドポイントの間には明確な関連は見られず、ヒトの既存の研究からは明確な結論を導き出すことはできない。今後の研究では、ヒトで検討すべき最も関連のあるエンドポイントをターゲットとするため、カドミウム化合物がどのようにして遺伝毒性/発がん作用を起こしうるのかを理解するための実験的研究に主に焦点を当てるべきである。

【タイトル】

Molecular and cellular mechanisms of cadmium carcinogenesis.

【著者】

Waisberg M, Joseph P, Hale B and Beyersmann D

【出典】

Toxicology. 2003 Nov 5;192(2-3):95-117.

【URL】

http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ImageURL&_cid=271265&_user=207667&_pii=S0300483X03003056&_check=y&_origin=&_coverDate=05-Nov-2003&view=c&wchp=dGLbVlS-zSkzS&md5=37145f734dd65b7ebdfea6b528ad61ef/1-s2.0-S0300483X03003056-main.pdf

【抄録】

カドミウムは産業で広く使われる重金属であり、職業上および環境でのばく露によってヒトの健康に影響が出るとされている。哺乳類において複数の有毒な影響が観察されており、国際がん研究機構によってヒトの発がん物質として分類されている。カドミウムは細胞の増殖、分化、アポトーシス及びその他の細胞活動に影響を与える。Cd²⁺は生理的条件下では電子の受け渡しがないため、フェントン型反応を触媒しない。また、弱い遺伝毒性がある。したがって、カドミウムの発がん性には、非直接的なメカニズムが関係しているとされる。このレビューでは、遺伝子発現やシグナル伝達の調節、細胞抗酸化システムの酵素との干渉や活性酸素種（ROS）の産生、DNA修復やDNAのメチル化の抑制、アポトーシスでの役割およびE-カドヘリンが関与する細胞間接着の崩壊のような複数のメカニズムについて考察した。カドミウムは遺伝子の転写及び翻訳の両方に影響する。これまでに知られているカドミウムによる遺伝子誘導の主なメカニズムは、タンパク質のリン酸化の増加や転写や転写因子の活性化による細胞内シグナル伝達経路の調節である。カドミウムは抗酸化防御システムと干渉し、また活性酸素種（遺伝子の発現やアポトーシスの誘導の際のシグナル伝達分子として働く）の産生を活性化する。カドミウムによるDNA修復の抑制は、カドミウムが他の物質の遺伝毒性を増強するというメカニズムでおこり、さらにカドミウムによる腫瘍の惹起に関与している可能性もある。カドミウムによるE-カドヘリンが介する細胞間接着の崩壊はおそらく腫瘍の進行をさらに刺激する。カドミウムの発がん性に関与するメカニズムが複数存在するのは明らかになってきているが、これらのメカニズムのうちどれが最も重要かを推定するのは難しい。

【タイトル】

Cancer of the brain and nervous system and occupational exposures in Finnish women.

【著者】

Wesseling C, Pukkala E, Neuvonen K, Kauppinen T, Boffetta P and Partanen T

【出典】

J Occup Environ Med. 2002 Jul;44(7):663-8.

【URL】

http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.4.2a/ovidweb.cgi?WebLinkFrameset=1&S=ANBHFPJPOADDGEPKNCBLFFIBABHDAA00&returnUrl=ovidweb.cgi%3f%26Full%2bText%3dL%257cS.sh.15.16%257c0%257c00043764-200207000-00013%26S%3dANBHFPJPOADDGEPKNCBLFFIBABHDAA00&directlink=http%3a%2f%2fgraphics.tx.ovid.com%2fovftpdfs%2fFPDDNCIBFFPKOA00%2ffs025%2fovft%2flive%2fgv015%2f00043764%2f00043764-200207000-00013.pdf&filename=Cancer+of+the+Brain+and+Nervous+System+and+Occupational+Exposures+in+Finnish+Women.&pdf_key=FPDDNCIBFFPKOA00&pdf_index=/fs025/ovft/live/gv015/00043764/00043764-200207000-00013

【抄録】

1970 年にブルーカラーの職業についていた 413,877 名のフィンランド女性のコホートにおいて、職業で使用する薬剤と脳-神経系がんのリスクについて評価した。症例と、25 の薬剤へのばく露強度の観測値及び期待値は、1971 年から 1995 年までの 183 職種から算出した。ポアソン回帰モデルによって発生率とばく露データをリンクさせた。リスクの増加は以下の物質の中/高強度でのばく露時に観察された：鉄（標準化発生率[SIR] 2.15；95%信頼区間 0.96-4.80）、オイルミスト（1.95；0.97-3.90）、クロム化合物（1.51；0.85-2.67）、電磁界（1.37；0.98-2.10）、脂肪族および脂環式炭化水素化合物（1.34；0.80-2.27）、鉛（1.27；0.81-2.01）、カドミウム（1.26；0.72-2.22）、芳香族炭化水素化合物（1.20；0.71-2.03）。この研究の強みは、かなりの数の症例を含んでいること、実質的に完璧に症例をカバーしていること、そして高品質な職業ばく露マトリクスを使っていることである。生態学的デザイン及び横断的な職業評価はばく露の誤分類を引き起こし、統一に向けたリスク評価を駆り立てる傾向にあった。