

いる。また、同集団では、血液中の鉛濃度の上昇にともない、糸球体機能異常の指標として用いられる血清中クレアチニン、ならび近位尿細管異常の指標である  $\beta$ 2-MG 濃度の上昇が観察された。さらに、従来の知見とは異なり、鉛曝露によってドーパミン代謝への影響は観察されなかったが、他方、血液中カドミウム濃度や尿中総水銀排泄量との間に負の相関が観察された。これらの結果から、著者らは、子供がカドミウムや水銀に曝露されることにより、腎機能とドーパミン作動神経系に対して軽微な影響が生じると結論している。

他の金属の共存の影響を統計的に除外して解析し、かつ、尿中カドミウム（1  $\mu$ g/g Cr 未満）と血液中カドミウム濃度（0.5  $\mu$ g/L 未満）レベルが一般環境とほとんど変わらないにもかかわらず、軽微ではあるが影響があったという知見は、従来の成人を対象とした知見とは大きく異なっている。しかし、その理由は定かではない。また、前述の三カ国の各国ごとの対照群として設定された非汚染地域に居住する子供における血液や尿中の数値にもかなりの幅がある。これまで、この報告に記載されたような一般環境中の重金属曝露が子供の腎機能や脳機能に及ぼす影響に関する研究報告は無いため、比較検討は困難である。今後、子供への影響に着目した調査が必要である。しかし、現時点でこの疫学調査のみから、極めて低濃度のカドミウム曝露が子供の腎臓機能や脳機能に与える有害性について結論を引き出すことは適当ではないと考えられる。

## 6.2.2 カドミウム土壌汚染地域住民における影響

### 6.2.2.1 近位尿細管機能障害の診断基準

カドミウム中毒の典型的事例は、イタイイタイ病であり、カドミウムの曝露に加えて様々な要因（妊娠、授乳、老化、栄養不足等）が誘因となって生じたものである。イタイイタイ病認定に関わる検診のため、旧環境庁は、1976年にカドミウム土壌汚染地域住民に対する健康調査方式を制定した。当時、この方式は、「蛋白尿及び糖尿の有無をスクリーニングとして、これにクレアチニンクリアランス、低分子量蛋白尿、%TRP、尿アミノ酸分析、血液ガス分析の諸検査を行うもので、現在の腎臓病学の水準に照らしても非常に高度な内容を有している」と評価された（文献 6.2.2 - 1）。1976～84年にかけて「環境庁新方式」によりカドミウム土壌汚染地域住民健康調査が、日本の主要なカドミウム土壌汚染地域をほぼ網羅するかたちで、秋田、福島、群馬、富山、石川、兵庫、長崎、大分の8県において実施された（表 10）（文献 6.2.2 - 2）。第1次検診 A 項目が陽性を示した者について、第1次検診 B が同じ尿を用いて行われた。第2次検診は、第1次検診 B 項目のいずれか1つ以上に該当する者を対象として実施された。第2次検診の結果、%TRP<sup>12</sup>が80%以下を示した者を第3次検診の対象として、入院検査（2泊3日）で詳細な尿細管機能検査並びに骨 X 線検査が実施された。第1次から第3次までの結果を総合して、低分子量蛋白尿、糖尿、全般的アミノ酸尿の3項目のうち2項目以上に該当する場合を「近位尿細管機能異常の疑い」とし、さらに%TRP が80%以下のリン再吸収機能の低下、血液中重炭酸イオン濃度が23mEq/L未満のアシドーシスを認める場合には「近位尿細管機能異常の存在」と診断した。この調査結果から、カドミウム環境汚染地域の住民では、近位尿細管機能異常やその疑いがある者が非汚染地域に比べて多く、汚染程度との間に有意な関係がみられた。

<sup>12</sup> %TRP：尿細管リン再吸収率。

表 10 カドミウム土壌汚染地域住民健康調査方式

	第 1 次検診 A	第 1 次 検 診 B	第 2 次 検 診	第 3 次 検 診
対 象 者	50 才以上の住民	第 1 次検診 A で尿蛋白 100mg/L 以上で、かつ* 尿糖 (±) 以上のもの * (本調査では「かつ」ではなく「または」とした)	第 1 次検診 B で次に掲げる 1 つ以上該当するもの (1)β2-MG 陽性 (10mg/L 以上) (2)RBP 陽性 (4mg/L 以上) (3)リゾチーム陽性(2mg/L 以上) (4)総アミノ酸(20mM 以上) (5)カドミウム(30μg/L 以上)	第 2 次検診で%TRP が 80%以下のもの
試 料	早朝尿	第 1 次検診 A で用いた早朝尿に 1/100 量の 10%窒化ナトリウム水溶液を加えて 4℃に保存したもの	(1) 時間尿 (2) 血液	(1) 早朝尿、時間尿、全尿 (2) 血液
検 診 項 目	1. 問診 2. 尿検査 (1) 蛋白質定量 (2) 糖定性 3. 血圧測定	1. 尿中低分子量蛋白質定性 (1)β2-MG (2)RBP またはリゾチーム 2. 尿中総アミノ酸定量 3. 尿中カドミウム定量	1. 身長・体重計測 2. 尿検査 (1) クレアチニン定量 (2) 無機リン定量 3. 血液検査 (1) クレアチニン定量 (2) 無機リン定量	1. 身長・体重計測 2. 尿検査 (1)蛋白質定量 (2)糖定量 (3)低分子量蛋白質定量 (4)総アミノ酸定量 (5)アミノ酸分析 (6)クレアチニン定量 (7)無機リン定量 (8)尿沈渣 (9)尿細菌培養 3. 血液検査 (1)糖定量 (空腹時) (2)クレアチニン定量 (3)無機リン定量 (4)血清アルカリフォスファターゼ定量 (5)血清電解質定量 (Na, K, Ca, Cl) (6)尿素窒素定量 (7)糖負荷試験 (8)血液ガス分析(pH,重炭酸イオン) 4. X 線直接撮影 5. その他医師の必要と認める検査項目 6. 検診担当医所見

※ 環境保健レポート (1989) から引用 (文献 6.2.2 - 2)

「注意」環境保健レポートの中で mg/dL であった単位を mg/L に統一。

### 6.2.2.2 近位尿細管機能異常の検出とその予後

富山県神通川流域においては、1979～1984年に実施された「環境庁新方式」による健康調査に引き続き、1985年からは経過及び予後調査が実施され、その後1985～1996年までの調査結果が報告された（文献 6.2.2 - 3、6.2.2 - 4）。1985～1996年の住民健康調査では、1979～1984年の調査における1次検診A陽性者、3次検診受診者などの有所見者を対象に検診が実施された。その結果、尿中β<sub>2</sub>-MG排泄量の増加、クレアチニンクリアランスの低下が観察され、近位尿細管機能異常の悪化が観察されている。この報告書においては、尿中β<sub>2</sub>-MGの上昇には加齢による影響が示唆されること等により、近位尿細管機能の経時的変化については、今回のデータから判断することは、困難であると総括されている。他方、これに対して、年齢を合わせた比較検討から、単に加齢にともなう生理現象ではなくカドミウム曝露量の増加によって尿中β<sub>2</sub>-MG排泄量が増加することが指摘されている。その根拠として、カドミウム曝露により生体内で合成される低分子量蛋白質MTの尿中排泄量が尿中β<sub>2</sub>-MG排泄量と同様の挙動を示すこと、その排泄量はイタイイタイ病認定患者群とその要観察者群がもっとも高く、次にカドミウム土壤汚染地域住民群であり、非土壤汚染地域住民群はもっとも低いことが報告されている（文献 6.2.2 - 5）。

汚染水田土壤の改良事業開始から11年後に実施された追跡調査では、事業の完了した地区の男女住民において、米中カドミウム濃度、並びに米からのカドミウム曝露量の低下が観察された。その結果として尿中カドミウム排泄量の有意な低下がみられたが、尿中β<sub>2</sub>-MG排泄量及び尿中グルコース排泄量は、有意に増加していた（文献 6.2.2 - 6、6.2.2 - 7）。

石川県梯川流域の高度汚染地区住民について、汚染水田土壤改良後に5年間観察したところ、観察開始時に尿中β<sub>2</sub>-MG排泄量1,000 μg/g Cr未満であった被験者の大部分は、5年後においても1,000 μg/g Cr未満であり、増加はみられなかった。しかし、開始時に1,000 μg/g Cr以上の数値であった被験者では、5年後には明らかな上昇が認められた（文献 6.2.2 - 8）。

長崎県厳原町（現：対馬市）佐須地区住民の10年間にわたる観察では、初回調査時に尿中β<sub>2</sub>-MG排泄量1,000 μg/g Cr以上を示した16人の尿中β<sub>2</sub>-MG排泄量の幾何平均値は、10年後に2倍近く上昇したのに対して、初回時に1,000 μg/g Cr未満の30人では、顕著な変化はみられなかった（文献 6.2.2 - 9）。

兵庫県生野鉱山汚染地域では、30歳以上の住民1万人以上から採尿を行い、カドミウムの影響による尿細管機能障害の可能性があると考えられる者13人が選別された。この13名の尿中カドミウム排泄量の平均値は13.1 μg/L、尿糖陽性者7人であった（文献 6.2.2 - 10）。また、汚染地域の50歳以上の住民の早朝尿を分析した報告では、蛋白、糖ともに対照地域住民の約2倍の陽性率を示し、β<sub>2</sub>-MG濃度が10,000 μg/L以上の高濃度である者は、汚染地域で7.1%、非汚染地域で0.65%であった（文献 6.2.2 - 11）。

### 6.2.2.3 近位尿細管機能障害の検出方法と診断基準

近位尿細管機能障害は、様々な原因により生じる。カドミウムが原因かどうかを調べるためには、カドミウム曝露の指標として尿中カドミウムが用いられる。カドミウム土壤汚染地域に一定期間以上居住し、その土地の米を食している住民は、尿中カドミウム排泄量が高い傾向にある。また、*in vivo*中性子放射化分析を用いてカドミウム精錬工場作業者の肝臓及び腎臓中のカドミウム量を分析した結果、近位尿細管機能障害を有しない対象者では、尿中カドミウム排泄量と腎臓中のカドミウム量との間における有意な相関（ $r=0.61$ 、 $n=33$ ）が報告されている（文献 6.2.2 - 10）。しかし、尿中カドミウム排泄量を腎臓中カドミウム濃度の代替（surrogate）指標とする場合には、以下の点に留意して解析する必要がある。

- \* 腎臓中カドミウム濃度は、年齢と密接に関連した変化を示す。すなわち、加齢とともに食品等に含まれるカドミウムを長期間摂取することになるため、腎臓中カドミウム濃度は増加し、50歳代をピークとし、その後、加齢に伴う腎臓の萎縮により60歳代以降は漸減する（文献 6.2.2 - 11）。したがって、尿中カドミウム排泄量も加齢による影響を受ける。
- \* 尿中カドミウム排泄量は、近位尿細管機能障害がない場合は、腎臓中カドミウム濃度を反映するが、近位尿細管機能障害が生じた場合は、尿中カドミウム排泄量は増加する（文献 6.2.2 - 12）。
- \* 尿中カドミウム排泄量を表示する際、随時尿の場合は、尿の濃縮・希釈の影響を除外するために単純濃度の表示は適切ではなく、同じ尿のクレアチニン濃度を測定し、単位クレアチニン濃度当たり換算して表示する必要がある。しかし、尿中クレアチニン量は、筋肉量と関連しているために、男性では女性より高く、また高齢者では低くなる傾向がある。したがって、尿中カドミウムのクレアチニン補正値を比較する場合は、性・年齢を考慮することが必要である。

腎機能障害の結果、尿中に蛋白質が過剰に排泄される、いわゆる蛋白尿は、糸球体性蛋白尿と尿細管性蛋白尿に大別される。糸球体性蛋白尿は、尿中への蛋白質の排泄量が3g/24時間以上の場合がほとんどで、アルブミンや高分子量蛋白質の排泄が特徴である。他方、尿細管性蛋白尿は、低分子量蛋白質の排泄が主体であり、一日に1~2gを超えることは稀である（文献 6.2.2 - 13）。前者の場合、スクリーニングとして尿蛋白検出に試験紙法が用いられるが、後者のカドミウムによる尿細管機能障害にともなう軽度の蛋白尿の場合には、検出することは不可能である。

カドミウムによる近位尿細管機能障害の指標としては、血漿中に存在し糸球体で濾過されるが、近位尿細管で再吸収される低分子量蛋白質や近位尿細管に特異的に局在している蛋白質がある。前者の低分子量蛋白質には、RBP、リゾチーム、 $\beta$ 2-MG、 $\alpha$ 1-MG、MTなどがある。後者の蛋白質としては、NAGがある。前者の低分子量蛋白質は、すべて血液中に存在していることから、近位尿細管機能障害により再吸収能が低下すると、その程度に応じて尿中への排泄量が増加する。 $\beta$ 2-MGはカドミウム曝露に対して鋭敏かつ量依存的に反応することから、低分子量蛋白質の中でもっとも幅広く指標として用いられる。NAGは、腎の近位尿細管上皮細胞のリソゾームに存在する加水分解酵素である。尿中に排泄されるNAGは、近位尿細管上皮細胞から逸脱したもので、尿細管・間質の疾患でその排泄が増加する。

従来からの数多くの疫学調査データを比較する上で便利なことから、 $\beta$ 2-MGは現在でも広く指標として用いられているが、近位尿細管機能障害の特異的指標ではない。 $\beta$ 2-MGは、自己免疫疾患、ウイルス感染症、並びに $\beta$ 2-MGの産生が増加する悪性腫瘍のような病態において血液中 $\beta$ 2-MG濃度が上昇し、糸球体基底膜を通過する $\beta$ 2-MGが増加する。その結果、近位尿細管機能障害がなくても尿中 $\beta$ 2-MG排泄量は増加する。尿中排泄量の増加が近位尿細管機能障害によるものか、それとも上記疾患などの原因によるかを鑑別する場合には、尿中と血液中の $\beta$ 2-MGの値を比較する。血液中 $\beta$ 2-MG濃度が正常で尿中 $\beta$ 2-MG排泄量が増加している場合には近位尿細管機能障害が疑われるが、鑑別しなくてはならない疾患として、腎盂腎炎、アミノグリコシド系抗菌薬による腎機能障害などがある。尿中NAG排泄量と異なる点は、尿細管の数が著しく減少した腎機能障害においても、障害の程度に応じて尿中 $\beta$ 2-MG排泄量は増加することである。

カドミウムによる近位尿細管機能障害の有無を判断するための尿中 $\beta$ 2-MG排泄量

のカットオフ値<sup>13</sup>として、スウェーデンやベルギーにおける疫学調査においては、対照地域集団の平均値と分布（平均値+2×標準偏差）をもとに 300~400 $\mu$ g/g Cr の値がしばしば用いられてきた。しかしながら、この値は、正常な腎機能を有するヒトにおける排泄量に相当する場合がある。すなわち、血漿中の  $\beta$ 2-MG 濃度がおよそ 0.5~2.0mg/L において、糸球体で濾過される原尿に排泄される  $\beta$ 2-MG 量は、1日に 80~360mg と見積もることができる。低分子量蛋白質の場合、正常な状態において近位尿細管における再吸収率は 99.9%以上であることから、一日に尿に排泄される  $\beta$ 2-MG 量は原尿に排泄される量の 0.1%以下であり、80~360 $\mu$ g 以下となる（文献 6.2.1 - 7）。一日に排泄されるクレアチニン量には筋肉量などによる個人差があるが、仮に 1.0g を用いると、360 $\mu$ g/g Cr より小さい数値が得られる。

カドミウムによる健康影響は、ファンコニー症候群を呈して骨病変を示すイタイイタイ病から、低分子量蛋白質のみを主たる症候とする軽度のものまで広範囲にわたることから（文献 6.2.2 - 14）、尿中  $\beta$ 2-MG 排泄量については、カドミウム曝露に加え、他の腎機能障害の診断指標との整合性を総合的に判断する必要がある。イタイイタイ病の診断基準として用いられてきた尿中  $\beta$ 2-MG 排泄量 10,000 $\mu$ g/L（クレアチニンの排泄量によるが、概ね 5,000~20,000 $\mu$ g/g Cr 程度の幅がある数値）は、きわめて重症の近位尿細管機能障害の検出に用いられてきた。他方、前述の疫学的知見（6.2.2.2 近位尿細管機能異常の検出とその予後）やカドミウム土壌汚染地域であった小坂町における疫学調査（文献 6.2.2 - 15）から、尿中  $\beta$ 2-MG 排泄量 1,000 $\mu$ g/g Cr をカットオフ値として用いることが妥当と考えられ、この値を超えた場合にはカドミウムへの曝露量と尿中  $\beta$ 2-MG 排泄量異常値の発生率との間に明確な用量-反応関係が成立することが報告されている。

## 6.2.3 カルシウム代謝及び骨への影響

### 6.2.3.1 骨への影響に関する知見

カドミウム土壌汚染地域住民においては、低分子量蛋白質の尿中排泄量の増加をともなう近位尿細管再吸収障害が多発している。この尿細管機能異常が継続すると、カルシウム・リン代謝異常をきたし、さらにこの代謝異常が続くと他の要因も加わってイタイイタイ病の典型的症状である骨軟化症を呈する。

これまでの疫学調査によって骨・カルシウム代謝の検討が行われた主なカドミウム土壌汚染地域は、富山県神通川流域、石川県梯川流域、長崎県厳原町（現：対馬市）の三カ所である。ここでは、これらの地域におけるカドミウム曝露と骨・カルシウム代謝への影響に関する共通点を中心に記載する。

富山県神通川流域のカドミウム土壌汚染地域において、尿中  $\beta$ 2-MG 排泄量が 1,000 $\mu$ g/g Cr 以上の女性 85 人では、尿中カルシウム排泄量の増加、尿細管におけるリン再吸収機能の低下、血清無機リン濃度の低値、血清アルカリホスファターゼ活性の高値、及び骨量の減少が観察された。さらに、これら骨・カルシウム・リン代謝異常の程度は、尿中  $\beta$ 2-MG 排泄量と有意な相関がみられ、尿細管機能障害の重症度と関連していた（文献 6.2.3 - 1）。尿中への  $\beta$ 2-MG 排泄率 10%以上を示した高度尿細管機能障害の患者（男性 21 人、女性 13 人）では、ビタミン D 代謝における血液中 25-水酸化ビタミン D 濃度は正常範囲内であった。一方、血液中 1,25-水酸化ビタミン D 濃度は正常から高値を示し、低値のものはみられなかったが、血液中 1,25-水酸化ビタミン D 濃度は糸球体濾過量との間に有意な相関が認められ、機能するネフロン数が減少するほど血液中濃度は低下した。また、対照と比較して、血清リン濃度の低値、血清アルカリホスファターゼ活性及びオステオカルシン濃度の高値に示される骨代謝回転の

<sup>13</sup> カットオフ値：該当の検査項目の正常範囲と異常範囲を区切る値。

亢進が男女ともに認められた。なお、血液中副甲状腺ホルモン濃度は正常上限値をやや超える高値を示したが、血清カルシトニン濃度は正常範囲内にあった（文献 6.2.3 - 2）。これらの結果より、カドミウムの尿細管機能障害による骨代謝異常の発生は、近位尿細管細胞における 1,25-水酸化ビタミン D 産生障害による機序よりも尿細管リン再吸収能低下による低リン酸血症が重要な役割を果たしていると考えられた。

同様に、長崎県厳原町における高度の尿細管機能障害を有する調査対象者の長期追跡の結果から、11 人（男性 3 人、女性 8 人）に骨軟化症に特有の骨 X 線所見である骨改変層を有する症例が見い出された。この 11 人の死亡後の病理組織学的所見から、9 人（男性 1 人、女性 8 人）に骨軟化症が発生していることが報告された（文献 6.2.3 - 3）。上記調査対象者のうち尿細管機能異常を中心に経過観察が必要とされた者（以下「経過観察者」）25 人（男性 5 人、女性 20 人）の 15 年間の経過観察によると、経年的な血清クレアチニンの増加、クレアチニンクリアランスの低下、%TRP の低下、尿中  $\beta$ 2-MG 排泄量の増加など、近位尿細管機能障害の悪化が認められている（文献 6.2.3 - 4）。骨軟化症の重症度は、近位尿細管機能障害（ $\beta$ 2-MG、リゾチーム、NAG、RBP の尿中排泄量）及び血清カルシウム・リン積と相関し、重回帰分析の結果、血清カルシウム・リン積がもっとも大きな影響を与えていた。

マイクロデンシトメトリー法あるいは超音波法を用いた骨萎縮度の検討によると、尿細管機能障害を有する梯川流域のカドミウム土壌汚染地域の女性住民は、非汚染地域住民と比較して骨萎縮度が高いことが認められている（文献 6.2.3 - 5）。骨芽細胞機能を示す血清オステオカルシン濃度は、汚染地域の近位尿細管機能障害の場合には、非汚染地域住民と比較して男女ともに有意に高く、骨代謝回転の亢進が示唆された（文献 6.2.3 - 6）。昭和 49～50 年のカドミウム土壌汚染地域住民の一斉検診において近位尿細管機能障害と診断され、継続的な健康管理が必要と判定された 86 人中、2 人について骨病理組織検索が実施され、軽度から中等度の骨軟化症が認められた。（文献 6.2.3 - 7、6.2.3 - 8）。

一方、兵庫県生野鉾山汚染地域の調査では、30 歳以上の住民 1 万人以上を対象に、カドミウム汚染に係る健康影響調査が行われたが、第三次検診対象者の 13 人に対して骨レントゲン検査等が行われ、その結果、骨レントゲン像で骨軟化症と考えられる者は存在しなかった（文献 6.2.2 - 10）。

過剰なカドミウム曝露がない都市部の女性住民を対象に骨密度と尿中カドミウム排泄量との関連が検討されている（文献 6.2.3 - 9）。この調査によると、40～88 歳の女性 908 人の踵骨の骨密度は年齢とともに低下していた。他方、尿中カドミウム排泄量（対象者全体の幾何平均±幾何標準偏差;  $2.87 \pm 1.72 \mu\text{g/g Cr}$ ）は、55～60 歳までは加齢とともに明らかな上昇傾向を示したが 60 歳以降ではやや低下した。骨密度は、年齢・閉経・ボディマスインデックス（Body Mass Index : BMI）による影響を受けることから、これらの要因並びに尿中カドミウム排泄量を加えた重回帰分析を行った。その結果、年齢・体格などを統計的に調整しても、尿中カドミウム排泄量と骨密度との間に負の有意な相関が認められたことから、一般環境からのカドミウム負荷により骨量減少がもたらされると結論づけている。通常、女性における骨密度に影響する要因は、閉経後の女性ホルモンの減少が最も大きく、その他として運動、栄養の不足等が重要な要因である。本研究は、40～88 歳と幅広い年齢対象を同時に解析しているが、年齢階層別による解析を行ってれば、カドミウム体内負荷が女性の骨密度に及ぼす影響の有無について、より明確な知見が得られたと思われる。今後、通常生活で摂取されるカドミウムが、どの程度骨密度に影響を与えるかについては、さらなる研究が求められるといえる。

#### 6.2.3.2 骨・カルシウム代謝異常とその診断法

イタイイタイ病の主要病変は、近位尿細管機能障害及び骨粗鬆症をともなう骨軟化

症である。骨軟化症は、石灰化障害により石灰化していない類骨組織の増加した状態と組織学的に定義される。類骨が増加しても骨軟化症ではないという病態（Hyperosteoidosis）もみられるため、骨軟化症の診断には、類骨の過剰、並びに類骨の過剰が石灰化障害によるものであることを証明する必要がある（文献 6.2.3 - 10）。石灰化は、石灰化前線と呼ばれる類骨と石灰化骨の境界部において行われる。テトラサイクリン系抗生物質がこの石灰化前線部に沈着して蛍光を発することから、その性質を利用して石灰化状態を診断することができる。正常骨では明瞭な輝線として観察されるのに対し、骨軟化症では全く標識されないか、標識されたとしても著しく不整で輝度も低い。

近位尿細管機能障害によるリン欠乏も主要な病態のひとつである。リンは、カルシウムとともに骨組織の主要な構成成分である。全身のリンの約 85%に相当する約 600g のリンが骨に存在することから、骨は、リンの貯蔵庫の役割を果たしていると言える。一方、リンは、近位尿細管において再吸収され、その体液濃度が調節されている。したがって、近位尿細管再吸収機能障害によって尿中へのリン喪失の状態が慢性的になると、リンが骨から恒常的に供給される結果、骨吸収の増加、骨形成の減少、石灰化の障害などの骨代謝異常が引き起こされる（文献 6.2.3 - 11）。

カドミウムの標的臓器は腎臓であり、近位尿細管上皮細胞に蓄積して再吸収機能に障害を及ぼす。富山県神通川流域のカドミウム土壌汚染地域では、尿中低分子量蛋白質排泄量増加の例からリン再吸収障害及び代謝性アシドーシスを呈する高度の尿細管機能障害例まで種々の段階の尿細管機能障害が多発している。したがって、イタイイタイ病にみられる骨軟化症は、カドミウムによる尿細管機能障害によるもの（cadmium-induced renal tubular osteomalacia；カドミウムによる尿細管機能障害性骨軟化症）と考えられている（文献 6.2.3 - 12）。

なお、細胞培養実験、動物実験（文献 6.2.3 - 13、6.2.3 - 14、6.2.3 - 15）及び疫学調査（文献 6.2.3 - 16、6.2.3 - 17）の成績に基づき、腎機能障害を介さずにカドミウムの骨への直接的な影響による骨量減少から骨代謝異常が生じて骨粗鬆症が生じることが示唆されているが、臨床・疫学研究上、否定的な調査結果も報告されている（文献 6.2.3 - 18）。

## 6.2.4 呼吸器への影響

### 6.2.4.1 上気道

鼻、咽頭、喉頭の慢性炎症が報告されている。嗅覚障害は、長期曝露後のカドミウムを取り扱っている労働者にたびたびおこる症状である。これは、海外の研究者によって報告されているが、国内では報告されていない。

### 6.2.4.2 下気道

カドミウム取り扱い作業員においては、様々な重症度の慢性閉塞性肺疾患が報告されてきた。スウェーデンでは、43 人のカドミウム取り扱い作業員に、呼吸困難や残気量の増加をとまなう肺機能障害が報告されている。イギリスでは、カドミウムに長期間曝露された労働者に呼吸機能障害が生じることが報告されている。これらの症例は、自覚症状や他覚所見から肺気腫と診断されたが、病理学的確認はなされていない。国内研究でも、フローボリューム曲線を用いた呼吸機能検査で、カドミウム取り扱い作業員のうち、高曝露群では努力性呼気肺活量（FVC）や一秒率（%FEV<sub>1</sub>）、FVC の 75%、50%、25%の流量等の予測値は明らかに悪化し、低曝露群でも FVC や%FEV<sub>1</sub> の低下が報告されている（文献 6.2.4 - 1）。カドミウム労働者を対象とした胸部 X 線により、72 人中 17 人にびまん性間質性線維症と読み取れる所見が認められた。

アメリカ合衆国では 1988～1994 年に実施された調査において、16,024 人の一般住

民を対象に喫煙習慣等を調整した上で尿中カドミウム排泄量と呼吸機能との関連が調べられた。年齢、性、人種、教育、職業、BMI、禁煙後の期間（禁煙者のみ）、喫煙指数（年間当たりのタバコのパック数×喫煙年数）、尿中コチニン排泄量、主要食品の日常摂取量を調整したところ、喫煙群と禁煙群においては、尿中カドミウム排泄量と一秒量（FEV<sub>1</sub>）、FVC、%FEV<sub>1</sub>の間に有意な負の関連性が認められたが、非喫煙群においては、これらの関係はみられなかった。タバコに含まれるカドミウムがタバコに関連した呼吸器疾患の増悪に影響している可能性が示唆された（文献 6.2.4 - 2）。また、カドミウム取り扱い作業で気管支炎と診断された疾患の過剰死亡率は、カドミウムの曝露濃度と曝露時間に関連しているとの疫学調査が報告されている。

これらのことから、呼吸器系への影響は、気道を介したカドミウム曝露によるものであり、経口的なカドミウム摂取による呼吸器系への影響は恐らく無視できるものと考えられる。

### 6.2.5 高血圧及び心血管系への影響

高血圧症へのカドミウム曝露の関与に関して、複数の系統の雌雄ラットを用いた実験が行われたが、高血圧症が引き起こされるとの報告と引き起こされないという報告がある。また、低用量のカドミウム長期曝露（飲料水 0.1～5μg/mL）は、腎機能障害を引き起こさずに恒常的な血圧上昇を引き起こすが、高用量のカドミウム曝露では、腎機能障害が存在し高血圧症は生じていないとの報告がある。つまり、カドミウムによる高血圧の発症には、腎尿細管機能障害の有無が関係している可能性が示唆されている（文献 6.2.5 - 1）。カドミウムによる血圧上昇のメカニズム研究から、レニン・アンギオテンシン系を介する可能性はないとされ、血管平滑筋に対するノルアドレナリンの作用増強による血圧上昇、あるいはカドミウム曝露にともなう血管弛緩因子である血管内皮細胞中のエンドセリンや、一酸化窒素合成酵素との関係が検討されているが詳細は不明である。

ヒトの場合には、剖検例や高血圧症患者を対象とした研究がある。高血圧関連疾患、事故、動脈硬化などにより死亡した米国及び他国のヒト剖検腎臓試料（それぞれ、187人と119人）中のカドミウム濃度やCd/Zn濃度比が高いこと（文献 6.2.5 - 2）、並びに治療を受けていない高血圧患者群は正常血圧群よりも血液中カドミウム濃度が有意に高いと報告されている（文献 6.2.5 - 3）。一方、Beeversらは、血液中カドミウム濃度の測定を行い、血液中カドミウム濃度が高血圧群と対照群で有意な差はないこと、喫煙者では血液中カドミウム濃度が高値であることを報告しており、カドミウム曝露と血圧あるいは心疾患との関連を否定する報告もある（文献 6.2.5 - 4）。

日本では、カドミウム土壌汚染地域における疫学的検討が行われている。富山県神通川流域に居住する腎尿細管機能障害を有する40歳以上の女性471人を対象とした調査では、非汚染地域の2,308名の女性と比較して血圧が低い傾向が認められた（文献 6.2.5 - 5）。同様に、環境庁によって行われた日本のカドミウム土壌汚染地域7ヶ所と非汚染地域住民の高血圧罹患率を比較した調査では、石川県梯川流域と富山県神通川流域住民の尿蛋白尿糖同時陽性者の高血圧罹患率は、対照地域に比べ低い傾向であった（文献 6.2.2 - 2）。また、イタイイタイ病の認定患者や経過観察を要する要観察者として判定された者の血圧値を同年齢の対照と比較検討した報告としては、篠田ら（1977）やKagamimoriらの報告（文献 6.2.5 - 6、6.2.5 - 7）があるが、いずれも対照群と比較すると、収縮期と拡張期血圧が共に低いと報告している。以上、尿細管機能障害が進行した患者群の場合には、カドミウム曝露が血圧上昇を抑制する結果が得られている。これは、ナトリウム排泄を制御するレニン・アンギオテンシン系の異常（文献 6.2.5 - 6）、あるいは近位尿細管再吸収障害による腎臓中ナトリウム排泄量の増加（文献 6.2.5 - 8）などが原因と考えられている。

これらの報告を総合的に判断すると、カドミウム曝露と血圧変動との間に一定方向

への傾向は認められないと考えられる。

## 6.2.6 発がん

化学物質の発がん性評価に際して、遺伝子傷害性があるかどうかは重要な判断基準となる。遺伝子傷害性の判断のために、変異原性や染色体異常、さらには DNA 付加体形成の有無が検討されている。IARC の専門委員会などによれば、カドミウムの変異原性は、微生物では観察されず、ほ乳類細胞においてはきわめて弱いと判断されている。また、カドミウムがヒトリンパ球において姉妹染色分体交換を生じさせることや、細胞成長を阻止しない濃度のカドミウムによる DNA 鎖切断が観察されている。

実験動物におけるカドミウムによる発がんについて、数多くの研究がなされている。ラットにカドミウムを吸入、注射、経口で投与すると、精巣、肺、前立腺、造血系、並びに皮下や筋肉の注射部位に腫瘍の発症が認められる。他方、マウスやハムスターではカドミウムの発がんに関する研究は比較的少なく、発がんについても否定的な報告が多い。動物種差による発がんのおこりやすさの原因のひとつとして、当該組織における MT 誘導量の違いが指摘されている。

ヒトにおけるカドミウムと発がんとの関係に関する報告は、スウェーデンのニッケル・カドミウム蓄電池工場の男性労働者を対象とした研究で、統計学的な比較検討の結果、酸化カドミウム粉じんに曝露した労働者において、前立腺がんの標準化罹患比が有意に高かった。その後も追跡調査が行われ、3,025 人の従業員をコホートとして解析がなされていたが、前立腺がんとの関連性は、最近の調査では消失している。また、肺がんは、5%有意水準で過剰な死亡と判断された。しかし、喫煙習慣のデータは利用されず、交絡因子として水酸化ニッケルと溶接フェュームの曝露があるため、この研究から導かれたカドミウムによる肺の発がんについての結論は確実ではない。その他、最新の報告（文献 6.2.6 - 1）では、1947～1975 年に初めて勤務し、最低 1 年間勤務続した労働者 926 人を 2000 年まで追跡した結果、咽頭がんの標準化死亡比（SMR）が 559（観察数 4、期待値 0.7）と有意に高かったが、肺がんの SMR は 111（観察数 45、期待値 40.7）、前立腺がんの SMR は 116（観察数 9、期待値 7.5）といずれも有意ではなかった。以上の結果より、カドミウム化合物がヒトに肺がんを引き起こすとの仮説は支持されないと結論付けた。

米国 National Institute for Occupational Safety and Health によるカドミウム精錬・再生工場の作業者の調査データに基づく解析で、肺がんの発症にカドミウムが関与しているとの調査結果が報告された（文献 6.2.6 - 2）。しかし、これに対して、同一の工場を対象とした別の研究では否定的な見解が示された（文献 6.2.6 - 3）。肺がん死亡者において、高濃度のヒ素曝露の可能性があることが指摘されている。

日本のカドミウム土壌汚染地域における調査でも、カドミウムと発がんについて明確な関連性は報告されていない。Arisawa ら（2001）が長崎県対馬のカドミウム汚染地域における全がんの標準化罹患比（SIR）について調査を行ったところ、対馬全体を基準とした時の地域全体、尿中  $\beta$ 2-MG 排泄量  $1,000 \mu\text{g/g Cr}$  以上群及び  $1,000 \mu\text{g/g Cr}$  未満群では、それぞれ 71（95% CI : 44～107）、103（95% CI : 41～212）及び 58（95% CI : 32～97）であり、発がんの増加はみられなかった（文献 6.2.6 - 4）。

1993 年に出版された IARC 文書では、「ヒトにおいて発がん性があると判断するために十分な証拠があるという判定」（グループ 1）と記載されている。しかし、上記のように相反する報告が多数あり、IARC の評価の根拠となった調査研究における曝露レベルの推定などに問題があることから、「ヒトにおいて発がん性があると判断するには証拠が限られており、実験動物において発がん性があると判断するには十分な証拠がある」（グループ 2A）とすることが妥当との見解もある（文献 6.2.6 - 5）。

以上のことから、今回リスク評価の対象としている一般環境におけるカドミウムの長期低濃度曝露では、明らかに発がん性があるとの結論を導き出すことは難しい。