

6.2.2 - 13 Kjellström T., Exposure and accumulation of cadmium in populations from Japan, the United States, and Sweden. *Environ. Health Perspect.* 1979; 28: 169-197.

6.2.2 - 14 小林悦子, 環境中カドミウムの人体影響に関する疫学的研究 (第2報) Cd汚染地居住期間別尿所見. *日本公衛誌*, 1982; 29: 201-207.

6.2.2 - 15 Silensen, Kasiske, Laboratory assessment of kidney disease. *The Kidney*, Ed. B. M. Brenner, 2004; pp1127-1128.

6.2.2 - 16 加須屋 実, イタイタイ病を頂点とするカドミウムの人体影響に関する研究の将来展望“カドミウム環境汚染の予防と対策における進歩と成果”(能川浩二, 倉知三夫, 加須屋 実編). *栄光ラポラトリ*, 1999; pp115-119.

6.2.2 - 17 斎藤 寛, 部 幸三, 永井謙一, 有川 卓, カドミウム環境汚染による慢性カドミウム中毒の研究—カドミウムによる健康影響の早期診断、ならびにカドミウム負荷量と健康影響発現の量・効果関係の検討—, “中毒学と栄養学—その方法論的接点—”(鈴木継美, 井村伸正, 鈴木庄亮編), 篠原出版, 1978; pp85-99.

6.2.3 カルシウム代謝及び骨への影響

6.2.3 - 1 青島恵子, 岩田孝吉, 加須屋 実, カドミウム環境汚染による健康影響に関する研究 第2報. 富山県神通川流域カドミウム汚染地住民の血清カルシウム、リン、アルカリホスファターゼ値ならびに骨量縮度について. *日衛誌*, 1988; 43: 864-871.

6.2.3 - 2 青島恵子, 加藤輝隆, 寺西秀豊, 堀口兵剛, 加須屋 実, カドミウム腎症におけるカルシウム・リン・ビタミンD代謝異常—富山県神通川流域カドミウム汚染地域に見いだされた近位尿管管障害 34例の検討. *日衛誌*, 1993; 47: 1009-1020.

6.2.3 - 3 Takebayashi S., Jimi S., Segawa M., Kiyoshi Y., Cadmium induces osteomalacia mediated by proximal tubular atrophy and disturbances of phosphate reabsorption. *A study of 11 autopsies. Pathol. Res. Pract.* 2000; 196: 653-663.

6.2.3 - 4 原田孝司, 原 耕平, 緒方時雄, 西村敬一, 重野 哲, 西村 昇, 七條利幸, 齋藤 真, 佐藤佐由利, 長崎県対馬カドミウム環境汚染地域における経過観察者の主要検査所見の推移. *環境保健レポート*, 1991; 58: 205-211.

6.2.3 - 5 Kido T., Nogawa K., Yamada Y., Honda R., Tsuritani I., Ishizaki M., Yamaya H., Osteopenia in inhabitants with renal dysfunction induced by exposure to environmental cadmium. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1989; 61: 271-276.

6.2.3 - 6 Nogawa K., Dohi Y., Serum levels of bone Gla-protein in inhabitants exposed to environmental cadmium. *Arch. Environ. Health*, 1991; 46: 43-49.

6.2.3 - 7 城戸照彦, 大道正義, 能川浩二, 本多隆文, 釣谷伊希子, 石崎昌夫, 山田裕一, 北川正信, 石川県神通川流域Cd汚染地住民 (健康管理対象者) の一症例—臨床及び病理検査成績—. *環境保健レポート*, 1991; 58: 161-165.

6.2.3 - 8 中川秀昭, 西条旨子, 森河裕子, 田畑正司, 千間正美, 三浦克之, 由田克士, 奥村義治, 河野俊一, 城戸照彦, 北川正信, 骨病理検査を行った神通川流域カドミウム汚染地域要管理者の1例. *環境保健レポート*, 1993; 60: 130-135.

6.2.3 - 9 Honda R., Tsuritani I., Noborisaka Y., Suzuki H., Ishizaki M., Yamada Y., Urinary cadmium excretion is correlated with calcaneal bone mass

effects of cadmium exposure—a review of the literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health*, 1998; 24: Suppl 1:1-51. (訂正稿: *Scand J Work Environ Health* 1998: 240)

6.2.1 - 8 Tsukahara T., Ezaki T., Moriguchi J., Furuki K., Fukui Y., Ukai H., Okamoto S., Sakurai H., Ikeda M., No significant effect of iron deficiency on cadmium body burden or kidney dysfunction among women in the general population in Japan. *Int Arch Occup Environ Health*, 2003; 76: 275-281.

6.2.1 - 9 de Burbure C., Buchet J.P., Leroyer A., Nisse C., Hagnenoer J.M., Mutti A., Smerchovsky Z., Cikrt M., Trzeinka-Ochocka M., Raziawska G., Jakubowski M., Bernard A., Renal and neurologic effects of cadmium, lead, mercury, and arsenic in children: evidence of early effects and multiple interactions at environmental exposure levels. *Environ Health Perspect.* 2006; 114: 584-590.

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 斎藤 寛, 中野篤浩, カドミウム環境汚染と人間の健康—生体中毒学的アプローチ—“エコトキシコロジー”(大井 玄, 鈴木継美, 井村伸正編), 篠原出版, 1983, pp119-126.

6.2.2 - 2 「カドミウムによる土壌汚染地域住民健康調査」検討委員会, カドミウムによる環境汚染地域住民健康調査. *環境保健レポート*, 1989; 56: 69-345.

6.2.2 - 3 カドミウム汚染地域住民健康影響調査報告書. 平成 14 年 3 月.

6.2.2 - 4 神通川流域住民健康調査検討会報告書. 平成 15 年 7 月, 富山県厚生部健康課.

6.2.2 - 5 Toyama C., Shaikh Z.A., Nogawa K., Kobayashi E., Honda R., Urinary metallothionein as a new index of renal dysfunction in "Itai-itai" disease patients and other Japanese women environmentally exposed to cadmium. *Arch. Toxicol.* 1982; 50: 159-166.

6.2.2 - 6 樊 建軍, 青島恵子, 加藤輝隆, 寺西秀豊, 加須屋 実, 富山県神通川流域カドミウム環境汚染地域住民の尿管管障害に関する追跡研究 第1報 土壌汚染改良事業開始後のカドミウム曝露の変化と尿管管障害の予後. *日衛誌* 1998; 53: 545-557.

6.2.2 - 7 Cai Y., Aoshima K., Katoh T., Teranishi H., Kasuya M., Renal tubular dysfunction in male inhabitants of a cadmium-polluted area in Toyama, Japan — an eleven-year follow-up study. *J. Epidemiol.* 2001; 11: 180-189.

6.2.2 - 8 Kido T., Honda R., Tsuritani I., Yamaya H., Ishizaki M., Yamada Y., Nogawa K., Progress of renal dysfunction in inhabitants environmentally exposed to cadmium. *Arch. Environ. Health*, 1988; 43: 213-217.

6.2.2 - 9 Iwata K., Saito H., Moriyama M., Nakano A., Renal tubular function after reduction of environmental cadmium exposure: a ten-year follow-up. *Arch. Environ. Health*, 1993; 48: 157-163.

6.2.2 - 10 生野鉱山周辺地域カドミウム汚染総合調査班報告書; 昭和47年4月, 1972.

6.2.2 - 11 喜田村正次, 小泉直子, 幡山文一, 地域住民の尿中 p2-microglobulin 濃度に関する疫学的研究, 食品に含まれるカドミウムの安全性に関する研究, 昭和52年度食品衛生調査研究報告書, 1977.

6.2.2 - 12 Ellis KJ., Yasumura S., Vartsky D., Cohn SH., Evaluation of biological indicators of body burden of cadmium in humans. *Fundamental & Applied Toxicol.* 1983; 3: 169-174.

in Japanese women living in an urban area. *Environ Res.* 2003; 91: 63-70.

6.2.3 - 10 骨軟化症研究班. 骨軟化症の診断に関する研究. 環境保健レポート. 1993; 60: 267-273.

6.2.3 - 11 吉川晴三, 骨とリン代謝. 日本骨代謝学会誌. 1983; 1: 26-32.

6.2.3 - 12 齋藤 寛, 藤 幸三, 古川洋太郎, 植路隆治, 古山 隆, 吉永 馨, カドミウム腎臓害 - 慢性カドミウム中毒およびいわゆるイタイイタイ病の腎病変と骨軟化症. 日本臨床. 1978; 73: 838-848. (日本臨床 - 1978に記載なし、年数、巻号、合致しない)

6.2.3 - 13 Bhattacharyya M.H., Whelton, B.D., Stern P.H., Peterson D.P., Cadmium accelerates bone loss in ovariectomized mice and fetal rat limb bones in culture. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1988; 85: 8761-8765.

6.2.3 - 14 Miyahara T., Takata M., Moriuchi S., Miyata M., Nagai M., Sugure A., Matsushita M., Kozuka H., Kuze S., Stimulative effects of cadmium on bone resorption in neonatal parietal bone resorption. *Toxicology* 1992; 73: 93-99.

6.2.3 - 15 Ogoshi K., Nanzai Y., Moriyama T., Decrease in bone strength of cadmium-treated young and old rats. *Arch. Toxicol.* 1992; 66: 315-320.

6.2.3 - 16 Alfven T., Elinder C.G., Carlsson M.D., Grubb A., Hellstrom L., Persson B., Pettersson C., Spang G., Schütz A., Järup L., Low-level cadmium exposure and osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 2000; 15: 1579-1586.

6.2.3 - 17 Staessen J.A., Roels H.A., Emelianov D., Kuznetsova T., Thijs L., Vangronsveld J., Fagard R., Environmental exposure to cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study. *Lancet* 1999; 353: 1140-1144.

6.2.3 - 18 Horiguchi H., Oguma E., Sasaki S., Miyamoto K., Ikeda Y., Machida M., Kayama F., Environmental exposure to cadmium at a level insufficient to induce renal tubular dysfunction does not affect bone density among female Japanese farmers. *Environ Res.* 2005; 97: 83-92.

6.2.4 呼吸器への影響

6.2.4 - 1 Sakurai H., Omae K., Toyama T., Higashi T., Nakadate T., Cross-sectional study of pulmonary function in cadmium alloy workers. *Scand. J. Work Environ. Health.* 1982; 8: 123-130.

6.2.4 - 2 Mannino D.M., Holguin F., Greves H.M., Savage-Brown A., Stock A.L., Jones R.L., Urinary cadmium levels predict lower lung function in current and former smokers: data from the third national health and nutrition examination survey. *Thorax.* 2004; 59: 194-198.

6.2.5 高血圧及び心血管系への影響

6.2.5 - 1 鍛治利幸, 小山 洋, 佐藤雅彦, 遠山千春, 低用量カドミウム曝露と健康影響 (2) 生活習慣病と生殖毒性. 日本衛生学雑誌. 2002; 57: 556-563.

6.2.5 - 2 Schroeder H.A., Cadmium as a factor in hypertension. *J Chron Dis.* 1965; 18: 647-656.

6.2.5 - 3 Glauser S.C., Bello C.T., Glauser E.M., Blood-cadmium levels in normotensives and untreated hypertensive humans. *THE LANCET, APRIL 3, 1976; 1: 717-718.*

6.2.5 - 4 Beevers D.G., Campbell B.C., Goldberg A., Moore M.R., Hawthorne

V.M., Blood-cadmium in hypertensives and normotensives. *Lancet* 1976; 2: 1222-1224.

6.2.5 - 5 能川浩二, 河野俊一, イタイイタイ病患者の血圧に関する一観察. 金沢大学全学会雑誌. 1969; 3: 357-363.

6.2.5 - 6 篠田 晴, 由利健久, 中川昭忠, イタイイタイ病患者の現状 - 内科的所見について - . 環境保健レポート. 1977; 41: 44-52.

6.2.5 - 7 Kagaminori S., Naruse Y., Fujita T., Watanabe M., Nishino H., Shimura T., Factors associated with blood pressure in females with heavy exposure to cadmium. *Bull. Environ. Contam. Toxic.* 1985; 35: 386-392.

6.2.5 - 8 青島恵子, 加賀屋 実, カドミウム環境汚染による健康影響に関する研究第3報. 富山県神通川流域カドミウム汚染地住民の血液検査成績ならびに血圧値の検討, とくに尿管管臓書の重要度との関連において. 日衛誌. 1988; 43: 949-955.

6.2.6 発がん

6.2.6 - 1 Sorahan T., Esmen NA., Lung cancer mortality in UK nickel-cadmium battery workers. 1947-2000. *Occup Environ Med.* 2004; 61: 108-116.

6.2.6 - 2 Stayner L., Smith R., Thun M., Schnorr T., Lemen R., A quantitative assessment of lung cancer risk and occupational cadmium exposure. *IARC Sci Publ* 1992; 118: 447-455.

6.2.6 - 3 Lamm S.H., Parkinson M., Anderson M., Taylor W., Determinants of lung cancer risk among cadmium exposed workers. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 195-211.

6.2.6 - 4 Arisawa K., Nakano A., Saito H., Liu X.-J., Yokoo M., Soda M., Koba T., Takahashi T., Kinoshita K., Mortality and cancer incidence among a population previously exposed to environmental cadmium. *Int Arch Occup Environ Health* 74, 255-262, 2001.

6.2.6 - 5 小山 洋, 鬼頭英明, 佐藤雅彦, 遠山千春, 低用量カドミウム曝露と健康影響 (1) 遺伝子傷害性と発がん性. 2002; 57: 547-555.

6.2.7 生命予後

6.2.7 - 1 重松逸造, 武内重五郎, 箕輪眞澄, 永井正規, 喜田村正次, 臼井竹次郎, 福島匡昭, カドミウム汚染地域住民の死因に関する疫学調査研究. 環境保健レポート. 1980; 46(Part 2): 1-71.

6.2.7 - 2 重松逸造, 箕輪眞澄, 永井正規, 大村外志隆, 竹内和子, カドミウム環境汚染地域住民の死因に関する疫学調査研究 (補遺). 環境保健レポート. 1982; 48: 118-138.

6.2.7 - 3 Iwata K., Saito H., Nakano A., Association between cadmium-induced renal dysfunction and mortality: further evidence. *Tohoku J. Exp. Med.* 1991; 164: 319-330.

6.2.7 - 4 Iwata K., Saito H., Moriyama M., Nakano A., Association between renal tubular dysfunction and mortality among residents in a cadmium-polluted area, Nagasaki Japan. *Tohoku J. Exp. Med.* 1991; 164: 93-102.

6.2.7 - 5 Iwata, K., Saito H., Moriyama M., Nakano A., Follow up study of renal tubular dysfunction and mortality in residents of an area polluted with cadmium. *Br. J. Ind. Med.* 1992; 49: 736-737.

6.2.7 - 6 Kawano S., Nakagawa H., Okumura Y., Tsujikawa K., A mortality study of patients with Itai-itai disease. *Environ. Res.* 1986; 40: 98-102.

6.2.7 - 7 Nakagawa H., Tabata M., Morikawa Y., Senma M., Kitagawa Y., Kawano S., Kido T., High mortality and shortened life-span in patients with Itai-itai disease and subjects with suspected disease. *Arch Environ Health*. 1990; 45: 283-287.

6.2.7 - 8 Kobayashi E., Okubo Y., Suwazono Y., Kido T., Nishijo M., Nakagawa H., Nogawa K., Association between total cadmium intake calculated from the cadmium concentration in household rice and mortality among inhabitants of the cadmium-polluted Jinzu River basin of Japan. *Toxicology Lett*. 2002. 129: 85-91.

6.2.7 - 9 Matsuda T., Kobayashi E., Okubo Y., Suwazono Y., Kido T., Nishijo M., Nakagawa H., Nogawa K., Association between renal dysfunction and mortality among inhabitants in the region around Jinzu River basin polluted by cadmium. *Environ. Res.* 2002; 88: 156-163.

6.2.7 - 10 箕輪真澄ほか, カドミウム汚染地域住民における近位尿管機能障害の予後調査 (暫定的解析). 平成15年度環境省委託業務結果報告書. イタイイタイ病及び慢性カドミウム中毒等に関する総合研究. 環境保健レポート. 2005 : 69 : 149-164.

6.2.7 - 11 Nakagawa H., Nishijo M., Morikawa Y., Tabata M., Senma M., Kitagawa Y., Kawano S., Ishizaki M., Sugita N., Nishi M., Kido T., Nogawa K., Urinary β2-microglobulin concentration and mortality in a cadmium-polluted area. *Arch. Environ. Health*. 1993; 48: 428-435.

6.2.7 - 12 Nakagawa H., Nishijo M., Morikawa Y., Tabata M., Miura K., Kawano S., Nishi M., Kido T., Nogawa K., Changes of mortality among inhabitants in a cadmium polluted area. *Metal ions in biology and medicine*, vol.4. (Eds) Coltery Ph, et al., John Libbey Eurotext, Paris, 1996; pp608-610.

6.2.7 - 13 Nakagawa H., Nishijo M., Morikawa Y., Tabata M., Miura K., Takahara H., Okumura Y., Yoshita K., Kawano K., Nishi M., Kido T., Nogawa K., Increased urinary β2-microglobulin and mortality rate by cause of death in a cadmium-polluted area. *Environ. Health Prev. Med.* 1996; 1: 144-148.

6.2.7 - 14 中川秀昭, カドミウム汚染地域住民の健康障害に関する研究. 腎尿管障害程度およびカドミウム曝露量と生命予後 - 15 年間の追跡調査 - 環境保健レポート. 1999; 65: 76-79.

6.2.7 - 15 中川秀昭ほか, カドミウム汚染地域住民における近位尿管障害の臨床的意義と予後に関する研究. 平成 15 年度環境省委託研究. 重金属株の健康影響に関する総合研究報告. 2004.

6.2.7 - 16 Nishijo M., Nakagawa H., Morikawa Y., Tabata M., Senma M., Miura K., Takahara H., Kawano S., Nishi M., Mizukoshi K., Kido T., Nogawa K., Mortality of inhabitants in an area polluted by cadmium: 15 year follow up. *Occup. Environ. Med.* 1995; 52: 181-184.

6.2.7 - 17 Saito H., Iwata K., Moriyama M., Mortality rate among Cadmium (Cd)-exposed inhabitants was significantly higher than the entire Japanese population [letter]. *Arch Environ Health*. 1996; 51: 471-473.

6.2.7 - 18 斎藤 寛, 長崎県対馬カドミウム汚染地域住民の死亡率ならびにがん罹患率について. 環境保健レポート. 2002; 68: 313-321.

6.2.7 - 19 Nishijo M., Nakagawa H., Morikawa Y., Tabata M., Senma M., Kitagawa Y., Kawano S., Sugita N., Nishi M., Kido T., Nogawa K., Prognostic factors of renal dysfunction induced by environmental cadmium pollution. *Environ. Res.* 1994; 64: 112-121.

6.2.8 神経・内分泌・生殖

6.2.8 - 1 Viaene M.K., Masschelein R., Leenders J., De Groof M., Swerts L.J., Roels H.A., Neurobehavioural effects of occupational exposure to cadmium: a cross sectional epidemiological study. *Occup Environ Med*. 2000; 57: 19-27.

6.2.8 - 2 Martin M. B., Voeller H. J., Gelmann E. P., Lu J., Stoica E.G., Hebert E.J., Reiter R., Singh B., Danielsen M., Pentecost E., Stoica A., Role of cadmium in the regulation of AR gene expression and activity. *Endocrinology*. 2002; 143: 263-275.

6.2.8 - 3 Johnson M.D., Kenney N., Stoica A., Hilakivi-Clarke L., Singh B., Chepko G., Clarke R., Sholler P.F., Lirio A.A., Foss C., Reiter R., Trock B., Paik S., Martin M.B. Cadmium mimics the in vivo effects of estrogen in the uterus and mammary gland. *Nat Med*. 2003; 9: 1081-1084.

6.2.8 - 4 Yang K., Julian L., Rubio F., Sharma A., Guan H., Cadmium reduces 11 β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity and expression in human placental trophoblast cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006; 290: E135-E142.

6.2.8 - 5 Mason H.J., Occupational cadmium exposure and testicular endocrine function. *Hum Exp Toxicol*. 1990; 9: 91-94.

6.2.8 - 6 Gennart J.P., Buchet J.P., Roles H., Ghyselen P., Ceulemans E., Lauwerys R., Fertility of male workers exposed to cadmium, lead or manganese. *Am J Epidemiol*. 1992; 135: 1208-1219.

7. これまでの国際機関等での評価

7 - 1 IARC, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 1993; 58: pp119.

7 - 2 JECFA, Evaluation of certain food additives and the contaminants macury, lead and cadmium: Sixteenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 1972; pp20-24.

7 - 3 JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Thirty-third Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 1989; pp28-31.

7 - 4 JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Forty-first Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives 1993; pp28-30.

7 - 5 JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Fifty-fifth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2001; pp61-69.

7 - 6 JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Sixty-first Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2004; pp127-132.

7 - 7 Nordberg G.F., Jin T., Kong Q., Ye T., Cai S., Wang Z., Zhuang F., Wu X., Biological monitoring of cadmium exposure and renal effects in a population group residing in a polluted area in China. *Sci. Total Environ*. 1997; 199:111-114.

7 - 8 Buchet J.P., Lauwerys R., Roels H., Bernard A., Bruaux P., Claeys F., Ducoffre G., De Plaen P., Staessen J., Amery A., Lijnen P., Thijs L., Rondia D., Sartor F., Saint Remy A., Nick L., Renal effects of cadmium body burden of the general population. *Lancet* 1990; 336: 699-702.

- 8 - 6 Goyer,R.A., Nutrition and metal toxicity^{1,2}, *Am.J.Clin.Nutr* 1995; 61(Suppl): 646s-650s.
- 8 - 7 Goyer,R.A., Toxic and essential metal interactions. *Annu.Rev. Nutr.* 1997; 17: 37-50.
- 8 - 8 Vahter M., Berglund M., Åkesson A., Lidén C., Metals and women's health. *Environ Res (section A)* . 2002; 88: 145-155.
- 1 0 . まとめ及び今後の課題
- 10-1 農林水産省総合食料局, 食料需給表 (平成17年度版) 活版本, 2007; 116-117.
- <第2版関係 引用文献>
- 1 Gallagher CM, Kovach JS, Meliker JR. Urinary cadmium and osteoporosis in U.S. women ≥ 50 years of age: NHANES 1988-1994 and 1999-2004. *Environmental Health Perspectives*.2008 Dec; 116(12):1338-43.
- 2 European Union. Risk Assessment Report (RAR) Cadmium Metal and Oxide. 2007. [accessed 1 April 2008]. CAS No: 7440-43-9. EINECS No: 231-152-8. [http://ecb.jrc.it/home.php?CONTENU=/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/Efsa_Cadmium_in_food_Scientific_opinion_of_the_Panel_on_Contaminants_in_the_Food_Chain_\(20_March_2009\)](http://ecb.jrc.it/home.php?CONTENU=/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/Efsa_Cadmium_in_food_Scientific_opinion_of_the_Panel_on_Contaminants_in_the_Food_Chain_(20_March_2009))
- 3 http://www.efsa.europa.eu/Efsa/efsa_locale-1178620753812_1211902396126.htm
- 4 Nawrot TS, Hecke EV, Thijs L, Kuznetsova T, Jin Y, Vangronsveld J, Roels A, Staessen JA. Cadmium-related mortality and long-term secular trends in the cadmium body burden of an environmentally exposed population. *Environmental Health Perspectives*.2008 Dec; 116(12):1620-8.
- 5 Menke A, Muntner P, Silbergeld EK, Platz EA, Guallar E. Cadmium levels in urine and mortality among U.S. adults. *Environ Health Perspect*. 2009 Feb; 117(2):190-6. Epub 2008 Sep 3.
- 6 EFSA, EFSA sets lower tolerable intake level for cadmium in food (20 March 2009) http://www.efsa.europa.eu/Efsa/efsa_locale-1178620753812_1211902396263.htm
- 7 WHO, Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: Guidance document for use of data in dose/concentration-response assessment. IPCS harmonization Project Document No.2, World Health Organization Geneva, 2005.

- 7 - 9 Nogawa K., Kobayashi E., Honda R., A study of the relationship between Cadmium concentrations in urine and renal effects of cadmium. *Environ Health Perspect* 1979; 28: 161-168.
- 7 - 10 Chia K.S., Tan A.L., Chia S.E., Ong C.N., Jeyaratnam J., Renal tubular function of cadmium exposed workers. *Ann Acad Med Singapore* 1992; 21: 756-759.
- 7 - 11 Buchet J.P., Roels H., Bernard A., Lauwerys R., Assessment of renal function of workers exposed to inorganic lead, Cadmium or Mercury Vapor. *J Occup Med* 1980; 22: 741-743.
- 7 - 12 Bernard A.M., Roels H., Cardenas A., Lauwerys R., Assessment of urinary protein 1 and transferring as early markers of cadmium nephrotoxicity. *British Journal of Industrial Medicine* 1990; 47: 559-565.
- 7 - 13 Roels H., Bernard A.M., Cardenas A., Buchet J.P., Lauwerys R.R., Hotter G., Ramis I., Mutti A., Franchini L., Bundschuh L., Stolte H., De Broe M.E., Nuyts G.D., Taylor S.A., Price R.G., Markers of early renal changes induced by industrial pollutants, III: application to workers exposed to cadmium. *Br J Ind Med* 1993; 50: 37-48.
- 7 - 14 Ehlinger C.G., Edling C., Lindberg E., Kägedal B., Vesterberg O., Assessment of renal function in workers previously exposed to cadmium. *Br J Ind Med* 1985; 42: 754-760.
- 7 - 15 Järup L., Ehlinger C.G., Dose-response relations between urinary cadmium and tubular proteinuria in cadmium exposed workers. *Am J Ind Med* 1994; 26: 759-769.
- 7 - 16 WHO, Guidelines for Drinking Water Quality, Second edition(日本語版), 1997; 2: 178-183.
- 7 - 17 WHO, Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2004; pp317-319.
- 7 - 18 U.S EPA, Drinking water Criteria Document on Cadmium, 1985.
- 8 . 食品健康影響評価
- 8 - 1 Ikeda M., Ezaki T., Tsukahara T., Moriguchi J., Furuki K., Fukui Y., Ukai H., Okamoto S., Sakurai H., Threshold levels of urinary cadmium in relation to increases in urinary β_2 -microglobulin among general Japanese populations. *Toxicol Lett*. 2003; 137: 135-141.
- 8 - 2 Ikeda M., Ezaki T., Moriguchi J., Fukui Y., Ukai H., Okamoto S., Sakurai H., The threshold cadmium level that causes a substantial increase in β_2 -microglobulin in urine of general populations. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2005; 205: 247-261.
- 8 - 3 Gamo M., Ono K., Nakanishi J., Meta-analysis for deriving age and gender-specific dose-response relationships between urinary cadmium concentration and β_2 -microglobulinuria under environmental exposure. *Environmental Research*, 2006; 101: 104-112.
- 8 - 4 Nogawa K., Honda R., Kido T., Tsuritani I., Yamada Y., Ishizaki M., Yamaya H., A Dose-Response Analysis of Cadmium in the General Environment with Special Reference to Total Cadmium Intake Limit. *Environ Res*. 1989; 48: 7-16.
- 8 - 5 Horiguchi H., Oguma E., Sasaki S., Miyamoto K., Ikeda Y., Machida M., Kayama F., Dietary exposure to cadmium at close to the current provisional tolerable weekly intake dose not affect renal function among female Japanese farmers. *Environ Res*. 2004; 95: 20-31.

< 第1版関係 別添 >

環境及び職業曝露等に関する臨床及び疫学研究の知見

1. 環境曝露による健康影響

1.1 富山県婦中町

イタイイタイ病に関する初めての組織的な疫学調査は富山県、厚生省、文部省などによって昭和37年から昭和41年にかけて行われた(文献1.1-1)。神通川水系の40歳以上の女性住民1,031人を対象に自覚的疼痛、特有の歩行、骨のX線写真、尿検査(尿蛋白と尿酸)、血液検査等によるスクリーニングを行ったところ、61人のイタイイタイ病患者とその容疑者(原文のまま)が見つかった(県内の対照地域住民2,614人からは1人も無し)。次いで、この調査結果に基づき、昭和42年7月に日本公衆衛生協会・イタイイタイ病研究班による集団検診が行われ、30歳以上の男女の全地域住民を対象とする尿検査が実施された(対象者数6,711人、受検者数6,093人)(文献1.1-2)。その結果をイタイイタイ病患者発生地区、非発生地区、境界地区の3つに分けて比較したところ、尿蛋白質陽性率は男女ともすべての年齢層で非発生地区、境界地区、発生地区の順で高くなり、年齢とともにその差が大きくなる傾向が示された。尿糖陽性率は、男女とも60歳以上の年齢層において、発生地区が非発生地区に比べて高かった。また、集落別の比較においても、神通川水系の集落では非神通川水系集落より尿蛋白と尿酸の同時陽性率が高かった。しかし、同じ神通川水系集落でも患者の多い集落で陽性率が高くなっていた。さらに、発生地区における居住歴別の比較においても、発生地区で生まれ、昭和19年以前から居住している者の陽性率が高かった。

昭和42年11月には、上記の対象者のうち、自覚症状及び他覚所見のある者を対象として精密検診が実施された(対象者数454人、受検者数405人)(文献1.1-3)。その結果を居住地別に患者発生地区、神通川水系非発生地区、非神通川水系非発生地区の3つに分け、さらに診断基準別に患者群、容疑者群、要観察者群、容疑なし群の4つに分けて比較した。発生地区では尿蛋白陽性率及び尿酸陽性率が高かった(一方、尿中カルシウム(Ca)排泄量、リン(P)排泄量、尿中クレアチニン濃度はともに発生地区で低かった(つまり尿量の増加傾向)。また、これらの傾向は発生地区居住者のうち、患者群で強かった。尿中カドミウム排泄量は発生地区で明らかに高く、男性で $19.8 \pm 1.1 \mu\text{g/g Cr}$ 、女性で $26.4 \pm 1.0 \mu\text{g/g Cr}$ であった。さらに、発生地区でも患者群は $30.0 \mu\text{g/g Cr}$ 以上の高値を示したが、神通川水系の非発生地区でも軽度の上昇していた。

また、同じデータを尿中カドミウム排泄量毎に5群に分けて解析したところ、尿中カルシウム排泄量、リン排泄量、Ca/P比、血清アルカリフォスファターゼ活性の平均値はいずれも尿中カドミウム排泄量の低い群から高い群へかけて増加傾向を示し、逆に血清無機リン濃度の平均値は減少傾向を示した。また、各群の尿蛋白陽性者、尿蛋白尿酸同時陽性者、低リン血症者、血清アルカリフォスファターゼ活性上昇者の発生頻度のプロビット値と尿中カドミウム排泄量の対数値とは直線関係を示した(文献1.1-4)。

昭和42、43年に行われた大規模調査の後、石崎、龍川を中心とした研究グループは、1976年に神通川流域のカドミウム汚染地の9集落における10歳未満から70歳代

までの全住民を対象とした疫学調査を行った(文献1.1-5、文献1.1-6)。この調査では、20歳以上の受検率は、男性98%、女性90%であり、合計596人(男275人、女321人)の尿が採取された(対照は金沢市及び周辺地区住民の419人)。蛋白質、糖、アミノ酸、プロリンの尿中排泄量、及び蛋白質、糖、アミノ酸、プロリン、RBP、 β 2-MGの尿所見陽性率並びに糖・蛋白質同時陽性率は、汚染地の方が非汚染地よりも高年齢者で有意に高く、また濃度・陽性率とも加齢が高くなっていく傾向を示した。これらの中において、 β 2-MGが汚染地でもっとも高い陽性率を示し、次いでRBPであった。しかし、非汚染地ではこれら陽性率は60歳以上の数%しかみられなかったことから、カドミウムによる腎機能への影響を知るためには、 β 2-MGとRBPの尿中排泄量がもっとも適切な指標になると考えられた。また、尿中カドミウム排泄量は全年齢層にわたって汚染地が高く、それはS字状曲線に適合するようであった。

さらに、居住歴の明らかなカドミウム汚染地の受検者において(男295人、女541人)、その汚染地居住歴と尿所見との関係を検討した(文献1.1-7)。蛋白質、糖、アミノ酸、プロリン、RBP、 β 2-MG、糖・蛋白質同時陽性率は、汚染地居住期間が長くなるに従って高くなる傾向が認められた。その中でも、やはり β 2-MG、RBPの尿中陽性率が他の尿所見陽性率よりも高く、カドミウムの早期影響の指標として有用であると考えられた。また、現住地のみの居住年数と尿中 β 2-MGの陽性率との間にはS字状の用量-反応関係が存在し、プロビット回帰直線も描くことができた。

金沢医科大学グループは、これに加えて小規模ながらも種々の腎近位尿管機能障害の指標を用いた調査を行い、それらとカドミウム曝露の程度との関係を検討した。44人のイタイイタイ病患者、66人の要観察者、18人の汚染地住民に加え、兵庫県市川流域住民(64人)、長崎県対馬蔵原町佐須地域住民(9人)、福井県武生地域住民(20人)において、蛋白質、糖、RBP、アミノ酸、等の尿中排泄量は対照地域と比較して有意に高く、また、これらの上昇者の発生頻度のプロビット値と尿中カドミウム排泄量の対数値とは直線関係を示した(文献1.1-8)。96人の汚染地住民においてクレアチニンクリアランスと尿細管リン再吸収率(%TRP)を測定したところ、両者とも対照群と比較して低下していたが、カドミウムによる腎機能障害の指標として、クレアチニンクリアランスの方が感度が高いと考えられた(文献1.1-9、文献1.1-10)。

5人ずつのイタイイタイ病患者と要観察者において尿中 β 2-MG排泄量と尿中NAG排泄量を測定したところ、両者とも対照と比較して上昇していたが、尿中NAG排泄量の上昇の程度は尿中 β 2-MG排泄量のそれよりも小さく、尿中 β 2-MG排泄量の方がカドミウムによる腎機能障害の指標として有用であると考えられた(文献1.1-11)。さらに、イタイイタイ病患者(人数、年齢記載無し)と5人の要観察者(年齢記載無し)に合わせ、50歳以上の191人の石川県梯川流域カドミウム汚染地域住民(性別記載無し)並びに141人の非汚染地住民(性別記載無し)において、尿中NAGと β 2-MGの関係をみたところ、両者は屈曲点(尿中NAG排泄量:100U/g Cr、尿中 β 2-MG排泄量:50,000 $\mu\text{g/g Cr}$)までは直線的に上昇するが、尿中NAG排泄量は先に屈曲点に達し、それ以降は尿中 β 2-MG排泄量の上昇に伴わずに一定の値を示した。尿中NAG排泄量は軽度の尿管機能障害に上昇するが、尿中NAG排泄量は先に屈曲点に達し、

1983年1月と1984年6月の両年にわたり、全カドミウム汚染地域において疫学調査が行われた(文献1.1-13)。具体的な対象者は、神通川水系の24集落を含むカドミウム汚染地域(11地区に分ける)と、対照として隣接する別の水系(井田川、熊野川)の5集落(2地区に分ける)に居住する55歳から66歳までの全女性である。結果的に、カドミウム汚染地では247人中187人(受診率75.7%)、対照地域では46人中32人(受診率69.6%)の受診者が得られ、その尿と米のサンプルが集められた。これに加え、12人のイタイイタイ病患者(6人のイタイイタイ病認定患者及び6人のイタイイタイ病非認定患者(ただし、カドミウム汚染地域に居住している。))も同様に調べられた。神通川流域の11地区の β 2-MG、 α 1-MG、アミノ酸、糖、カドミウム、

カルシウムの尿中排泄量及び pH のレベルは、対照の 2 地域に比較して高く、逆に比重、クレアチニンは低い傾向にあった。また、尿中 $\beta 2$ -MG 排泄量が $1,000\mu\text{g/g Cr}$ を、尿酸が $100,000\mu\text{g/g Cr}$ を越える者は、対照地区ではゼロであったのに対し、神通川流域地区では全体で 38.3% という高い割合で認められた。特に、11 地区の中でも神通川により近接している地域ではそれらの傾向が強かった。対照地区産の米に含まれる平均カルシウム濃度は $0.12\text{--}0.03\text{ppm}$ であったのに対し、神通川流域産の米に含まれる平均カルシウム濃度は $0.32\text{--}0.57\text{ppm}$ と有意に高かった。さらに、因子分析の結果、第一因子が「腎機能障害」、第二因子が「尿中カドミウム排泄量」となった。イタイイタイ病が「尿中カドミウム排泄量」が負に、次いで神通川に近い地域では「腎機能障害」及び「尿中カドミウム排泄量」が両方とも正に、神通川から少し離れた地域では「腎機能障害」が負に、「尿中カドミウム排泄量」が正に、そして対照地域では「腎機能障害」及び「尿中カドミウム排泄量」が両方とも負になることが判明した。これは、カドミウム曝露と腎機能障害の重症度との関連を考えると非常に有用な結果であった。

1.2 兵庫県生野

兵庫県衛生部は生野鉱山周辺地域において、昭和 45 年度産の米中カドミウム濃度が 0.4 ppm を超える地域あるいはそれに隣接する地域 9 町 54 地区の 30 歳以上の住民 13,052 人を対象に、10,279 人から採尿を行い、カドミウム汚染に係る健康影響調査を実施した。試験紙による尿中蛋白質・糖検査は保健所の検査技師により、カドミウム、無機リン及びカルシウムの尿中排泄量、尿蛋白、尿電泳等の定量的測定は兵庫県衛生研究所にて行われた（文献 1.2 - 1）。

まず、検診地域選定の目的で、厚生省指針による健康調査指定のための予備調査を行い、尿中カドミウム排泄量が平均 $9\mu\text{g/L}$ 以上を示した 15 地区を健康調査地域とした。予備調査の結果から、第一次検診対象者は 15 地区の 30 歳以上の住民 1,700 人となり、これら対象者について、生活状態、健康状態、尿蛋白検査が行われた。予備検診及び第一次検診のいずれかにおいて尿蛋白陽性を示した者 367 人に対して、尿中カドミウム排泄量、尿中蛋白質量、尿糖検査、尿蛋白、尿電泳検査が実施された。第二次検診受診者 351 人中尿蛋白、尿電泳検査の結果、尿中カドミウム排泄量、尿中蛋白質量、尿糖検査、骨レントゲン検査等が行われた。その結果、尿中カドミウム排泄量の平均値は $13.1\mu\text{g/L}$ 、尿糖陽性者 7 人、尿電泳検査で尿糖陽性像を認めた者 13 人が選別された。第三次検診として、この 13 人に対して 24 時間尿のカドミウム測定、腎機能検査、血糖検査、骨レントゲン検査等が行われた。その結果、尿中カドミウム排泄量の平均値は $13.1\mu\text{g/L}$ 、尿糖陽性者 7 人、尿電泳検査で尿糖陽性像を認めた者 13 人であったが、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。この結果は兵庫県の「健康調査特別調査委員会」及び国の「鑑別診断研究班」において、「イタイイタイ病にみられる骨軟化症を認めず」との見解が示された。

生野鉱山汚染地域における他の疫学調査は非常に少ないが、尿中 $\beta 2$ -MG 排泄量について、汚染地域の 50 歳以上の住民 510 人（男性 230 人、女性 280 人）と同地域で水系が異なり非汚染地域に居住する性、年齢、職業別構成の等しい住民 462 人（男性 211 人、女性 251 人）を対象に、早朝尿を分析した。その結果、汚染地域住民は対照地域住民よりも蛋白質、糖ともに約 2 倍の陽性率を示し、 $\beta 2$ -MG 濃度が $10,000\mu\text{g/L}$ 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。汚染地域住民は尿中カドミウム排泄量、尿中蛋白質、糖ともに有意な増減はみられず、70 歳以上で急激な増加がみられた。 $\beta 2$ -MG 濃度が $1,000\mu\text{g/L}$ 以上を示す住民の割合は、町別の玄米中の平均カドミウム濃度と相関しなかった。一方、過去にカドミウムの高濃度曝露を受けた作業者の調査と比較してみると、作業者の 1 日における尿中カドミウム排泄量の幾何平均値と其の範囲は、 $11.2\mu\text{g/L}$ 、 $19.4\text{--}5.2\mu\text{g/L}$ であり、 $\beta 2$

-MG 排泄量は同じく、 $320\mu\text{g/日}$ 、 $960\text{--}120\mu\text{g/日}$ であった。カドミウム作業者では尿中 $\beta 2$ -MG 排泄量が住民よりきわめて低いことから、汚染地域住民の尿中 $\beta 2$ -MG 排泄量の増加は、加齢の影響が大きいがうかがえる（文献 1.2 - 2）。

1.3 石川県柳川流域

1974 年の健康調査結果を用いて、Nogawa ら（1978）は、50 歳以上の住民 2,691 人のうち尿管蛋白尿を示した 262 人を対象に、米中カドミウム濃度及び尿中カドミウム排泄量を曝露指標とし、それらと腎機能指標との関連について検討した。その結果、米中及び尿中におけるカドミウムと RBP、尿蛋白陽性率、尿糖陽性率、尿蛋白尿糖同時陽性率及びアミノ酸尿陽性率との間に用量-反応関係が成立したことを報告している（文献 1.3 - 1）。また、1981 年と 1982 年の健康調査結果を用いた研究では、城戸ら（1987）が、汚染地の 50 歳以上の住民 3,178 人（男 1,424 人、女 1,754 人）を対象として、それぞれの群の尿有見者率を性、年齢別にカドミウム汚染地と対照となる非汚染地とで比較した。その結果、尿蛋白尿糖同時陽性者率、アミノ酸尿有見者率は汚染地住民で高い傾向を示し、80 歳以上の女性群と全年齢の時、カドミウム汚染地における有見者は、50 歳以上の全男性及び女性でそれぞれ 14.3%、18.7% で非汚染地に比べて有意に高かったことを報告している。さらに、男性では 60 年、女性では 40 年以上の居住歴で $\beta 2$ -MG 尿の有見率が有意に増加していたことを報告している（文献 1.3 - 2）。

この柳川住民を対象とした尿中カドミウム排泄量と尿中 $\beta 2$ -MG 排泄量との関連については、3,178 人（男性 1,424 人、女性 1,754 人）を対象として、プロビット線形モデルを用いた研究（文献 1.3 - 3）とロジスティック線形モデルを用いた研究（文献 1.3 - 4）があり、いずれも用量-反応関係を認めている。前者のモデルにおいて、非汚染地住民における $\beta 2$ -MG 尿の発生率（男性 5.3-6.0%、女性 4.3-5.0%）に対応する尿中カドミウム排泄量は、それぞれ男性で $3.8\text{--}4.0\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で $3.8\text{--}4.1\mu\text{g/g Cr}$ 、後者において、尿中 $\beta 2$ -MG のカドミウム値を $1,000\mu\text{g/g Cr}$ としたときは、それぞれ男性で $1.6\text{--}3.0\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で $2.3\text{--}4.6\mu\text{g/g Cr}$ と推定された。また、50 歳以上の 3,110 人の住民を対象とした尿中タロチオネイン（MT）排泄量を影響指標とした研究においても、同様に用量-反応関係が成立し、同じく尿中カドミウム排泄量は、男性、女性それぞれ 4.2 、 $4.8\mu\text{g/g Cr}$ と推定された（文献 1.3 - 5）。

また、柳川流域のカドミウム汚染地域 294 人を対象に、カドミウムの用量-反応関係に関する疫学調査が行われ、尿中 $\beta 2$ -MG 排泄量が影響指標として、平均米中カドミウム濃度が曝露指標として採用された。汚染地域を 22 カ所の集落ごとにまとめ、それぞれの集落の複数の米袋から米のサンプル 22 検体を採取し、カドミウム濃度を測定した。米中カドミウム濃度と居住期間を掛けたものをカドミウム曝露量として 50 歳以上の調査対象者に分類すると、カドミウム曝露量に伴って尿中 $\beta 2$ -MG 排泄量が増加している者の割合が高かった。この結果から、総カドミウム摂取量約 2g までは男女ともに健康への影響はないと見なされた（文献 1.3 - 6）。

50 歳以上で 30 年以上居住している柳川流域住民 1,703 人を対象とし、米中カドミウム濃度と尿所見の関連を検討した。研究では、米中カドミウム濃度と尿中の $\beta 2$ -MG、MT、尿糖、アミノ酸尿の排泄量との間に有意な相関が認められ、また、米中カドミウム濃度と $\beta 2$ -MG 尿症の有病率、MT 尿症の有病率、尿糖の有病率、尿糖に伴う蛋白尿の有病率、アミノ酸尿の有病率との間にも有意な相関が認められた。この研究では、米中カドミウム濃度の最大許容濃度を 0.34ppm と計算であったと報告されている（文献 1.3 - 7）。

カドミウムによる健康影響の長期影響と可逆性を検討するために、柳川流域の住民 74 人（男性 32 人、女性 42 人）を対象とした調査が行われた。土壤改善事業によるカド

ミウム曝露低減措置後の1981年から1986年までの観察では、観察開始時点では尿中 $\beta 2$ -MG 排泄量が $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 未満の群では、その後の尿中 $\beta 2$ -MG 排泄量の推移は一定の傾向を示さなかったが、観察開始時点における $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 以上の群では、5年後にはさらに上昇していることが示された。また尿中カドミウム排泄量には変化は認められなかったが、尿糖、アミノ態窒素は5年後、有意に上昇していた(文獻1.3-8)。

1.4 秋田県小坂町

秋田県小坂町細越地区は、明治初年以來操業してきた小坂銅山(同和鉱業小坂鉱業所)からの排鉱により環境カドミウム汚染を受けた所である。齋藤ら(文獻1.4-1、1.4-2)は、この地区の35歳以上の住民137人(男性58人、女性79人)を対象に数回の断面調査を行ったことと、尿蛋白・尿糖同時陽性者の割合が13-22%であり、対照地区の2.5%より有意に高いことを見出した。さらに、精密な腎機能検査により、尿蛋白・尿糖同時陽性者33人中10人に腎性糖尿、アミノ酸尿、%TRPの低下等(近位尿管機能障害)を認めた。また、細越地区住民の尿中 $\beta 2$ -MG 排泄量が年齢($r=0.62$)、居住年数($r=0.57$)、及び自家産米中カドミウム濃度と居住年数との積($r=0.50$)が有意に関連していることを報告した(文獻1.4-3)。なお、細越地区の米中カドミウム濃度の平均値は $0.64\pm 0.72\text{ppm}$ ($N=85$)と報告されている(文獻1.4-4)。Kojimaら(1977)は、小坂町のカドミウム汚染7地区住民(50-69歳、156人)及び対照地区住民(50-69歳、93人)を対象に断面調査を行った。汚染地区の大便中カドミウム排泄量の幾何平均値は $150\mu\text{g/day}$ 、対照地区では $40\mu\text{g/day}$ であり、尿中カドミウム排泄量の幾何平均値はそれぞれ $7.5\mu\text{g/L}$ 及び $2.0\mu\text{g/L}$ であった。尿中 $\beta 2$ -MG 排泄量高値者(> $700\mu\text{g/L}$)の割合は、汚染地区14%、対照地区3.2%で有意差が認められた(文獻1.4-5)。

小野ら(1985)は、小坂町における1932-1979年の死亡原因に関する調査を行った。小坂町では、秋田県全体に比較して結核、呼吸器疾患、老衰の死亡割合が大きく、一方、悪性新生物、脳血管疾患の割合が小さかった。また、腎疾患死亡は増加していないことがわかった(文獻1.4-6)。Iwataら(1992)は、齋藤らが1975-1977年に尿中 $\beta 2$ -MG 排泄量を測定した40歳以上住民230人の生存・死亡状況を1990年まで追跡した。女性では、Cox 回帰モデルを用いて年齢を調整した場合においても、尿中 $\beta 2$ -MG 排泄量及び総アミノ態窒素濃度の高値が死亡率の上昇と有意に関連していた。尿中 $\beta 2$ -MG 排泄量が10倍になることにもなるハザード比は1.44(95%CI:1.02-1.44)と推定された(文獻1.4-7)。

1.5 長崎県対馬

長崎県対馬厳原町佐須(樫根、下原、小茂田、椎根の4地区)は、対州鉱山からの排水により環境カドミウム汚染を受けた地域であり、1979、1982年に齋藤らによって住民の80%以上を対象として断面調査が行われている。1979年の調査(文獻1.5-1)では、樫根地区の50-80歳代の99人及び下原、小茂田、椎根地区の50-80歳代の196人が対象であった。尿中カドミウム排泄量の幾何平均値は、樫根地区の60歳以上の男性及び50歳以上の女性、下原、小茂田、椎根地区の60歳以上の女性で $10\mu\text{g/g Cr}$ を超えていた。尿中 $\beta 2$ -MG 排泄量は年齢とともに急激に上昇し、樫根地区の70歳以上の男性及び50歳以上の女性、下原、小茂田、椎根地区の70歳以上の女性で幾何平均値が $1,000\mu\text{g/g Cr}$ を超えていた。尿中 $\beta 2$ -MG 排泄量の年齢にもなる上昇傾向は、非汚染地域に比べて顕著であった。1982年の調査(文獻1.5-2)では、樫根、下原、小茂田、椎根地区の50歳以上の285人が受診した。尿中 $\beta 2$ -MG 排泄量が $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 以上の女性では、血清尿酸値の低下、血清 $\beta 2$ -MG クリアランス、血清尿酸クリアランスの上昇が認められた。また、 $\beta 2$ -MG、クレアチニン及びアルカリフォスファターゼの血清中濃度の上昇がみられ、糸球体機能の低下と骨代謝の亢進が示唆された。対

象者全体の尿中カドミウム排泄量の幾何平均値は男性6.6、女性 $11.2\mu\text{g/g Cr}$ であった。また、尿中 $\alpha 1$ -MG 排泄量及び尿中MT 排泄量の増加が認められ、これらの値が上昇するにつれて尿中銅の排泄量が有意に増加した(文獻1.5-3、1.5-4)。

Iwataら(1993)は、上記の1979年の調査に参加した樫根地区住民を含む102人の尿中 $\beta 2$ -MG 排泄量及び尿中カドミウム排泄量の推移を1989年まで10年間にわたって追跡した。なお、この地区では1981年に汚染土壌の改良工事が終了し、住民のカドミウム摂取量は1969年の $213\mu\text{g/day}$ から1983年には $106\mu\text{g/day}$ に減少した。10年間の追跡が可能であった48人において、尿中カドミウム排泄量の幾何平均値は $8.5\mu\text{g/g Cr}$ から $6.0\mu\text{g/g Cr}$ に低下した。一方、尿中 $\beta 2$ -MG 排泄量の幾何平均値は追跡開始時に40歳以上であった群または尿中 $\beta 2$ -MG 排泄量が $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 以上であった群で1.8倍に上昇し、カドミウムによる低分子重量蛋白尿が不可逆性かつ進行性であることが示唆された(文獻1.5-5)。同様の傾向は、劉らの1996年までの継続調査でも認められた(文獻1.5-6)。原田ら(1988)は、同カドミウム汚染地域において、重症のカドミウム腎機能障害のため要経過観察と判定された14人の血清クレアチニン濃度、血清クレアチンクリアランス、血液中 HCO_3^- 、%TRP について9年間の経過観察を行い、汚染改善後にもかかわらず、すべての項目が悪化する傾向を認めた(文獻1.5-7)。

Iwataら(1991a, 1991b)及びAnisawaら(2001)は上記の1979、1982年の調査対象者の生存・死亡状況の調査を行った。1982年受診者の1989年までの追跡では、対馬全体を基準集団とした時の尿中 $\beta 2$ -MG 排泄量 $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 以上群の標準化死亡比(SMR)は男性で223(95%CI:125-368)、女性で131(95%CI:84-193)であった。また、Cox 回帰モデルを用いて年齢を補正した場合においても、男女とも尿中 $\beta 2$ -MG 排泄量、尿中蛋白、血清 $\beta 2$ -MG 排泄量及び血清クレアチニン濃度の高値が死亡率の上昇と有意またはほぼ有意に関連していた(文獻1.5-8)。一方、尿中 $\beta 2$ -MG 排泄量 $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 未満群のSMRは、男性で76(95%CI:41-131)、女性で35(95%CI:7-103)と低い傾向にあり、地域全体の死亡率の上昇は認められなかった(男性でSMR 101、95%CI:63-155、女性でSMR 126、95%CI:81-186)(文獻1.5-9)。同じ集団の1997年までの追跡では、尿中 $\beta 2$ -MG 排泄量 $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 以上群、 $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 未満群及び地域全体のSMRはそれぞれ138(95%CI:101-183)、66(95%CI:49-87)、90(95%CI:73-109)であった。また、年齢、BMI、血圧値、血清コレステロール値の影響を補正した場合においても、男性では血清 $\beta 2$ -MG 濃度及び尿中 $\beta 2$ -MG 排泄量の高値、女性では血清クレアチニン濃度、血清 $\beta 2$ -MG クリアランス及び尿中 $\beta 2$ -MG 排泄量の高値が死亡率の上昇と有意またはほぼ有意に関連しており、ハザード比は2を超えていた。Anisawaら(2001)は同カドミウム汚染地域のがん罹患率についても調査を行った。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 $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 未満群の全がんの標準化罹患比(SIR)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、 $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 未満群ではがんの罹患率が有意に低かった。肺がん及び前立腺がんのリスクの上昇はみられなかった(文獻1.5-10)。

以上、カドミウムによる尿管機能障害は死亡率の上昇と密接に関連していること、及びカドミウム汚染地域住民ではがん死亡率の上昇は認められないことが示唆され

1.6 全国規模の研究

一般住民の大規模な調査が日本と米国から報告されている。日本では、いくつかの有用性の高い調査が行われている。最近の調査結果を紹介すると、Suwazonoら(2000)は、国内2県のカドミウム非汚染4地域の男性1,105人、女性1,648人から血液と尿を採取し、カドミウム摂取量と腎毒性の発現における相関性について検討した。カドミウム曝露の指標として血液中及び尿中カドミウム排泄量、腎機能障害の指標と

して尿中 β 2-MG排泄量及び尿中NAG排泄量を用いた。その結果、血液中カドミウム濃度、尿中カドミウム排泄量と尿中 β 2-MG排泄量、尿中NAG排泄量の間で有意な相関が認められた(文獻1.6-1)。

これに対しEzakiら(2003)及び池田ら(2004)は、国内10府県のカドミウム非汚染地域に住む10,753人(1,000人/県)の成人女性(主に35歳-60歳代)のみから尿を採取し、尿中カドミウム排泄量と尿中 α 1-MG排泄量、尿中 β 2-MG排泄量との相関について解析した。各地域の尿中カドミウム排泄量は、幾何平均値で $0.76\text{-}3.16\mu\text{g Cr}$ の範囲にあった。重回帰分析により、尿中 α 1-MG排泄量、尿中 β 2-MG排泄量は被験者の年齢と大きな相関性があったため、年齢の影響を除外して解析したところ、尿中カドミウム排泄量と尿中 α 1-MG排泄量、尿中 β 2-MG排泄量との間に有意な相関性は無かったと結論付けている(文獻1.6-2、1.6-3)。上記、Suwazono(2000)の結果に反するが、年齢の影響を考慮した点、被験者1万人以上という大規模な調査をしたという点などから、Ezakiら(2003)の調査結果は信頼性が高いと考えられる。

また、いずれの報告でも尿中カドミウム排泄量はクレアチニン補正値を使用しているが、尿中クレアチニン排泄量自体が年齢と共に低下するとうい報告があり、この点からも被験者の年齢を考慮した解析が重要と思われる。Horiguchiら(2004)及び櫻井治彦ら(2004)は、国内5県の合計1,381人(汚染地域:4地域、1,179人、非汚染地域:1地域、202人)の女性農業従事者(各地域202-569人の主として30歳以上)から尿を採取し、尿中カドミウム排泄量と尿中 α 1-MG排泄量、尿中 β 2-MG排泄量との相関性について解析した。この際、推定カドミウム摂取量が極微量の被験者から、現行のカドミウム摂取の国際基準であるPTWIをやや超える曝露を受けている被験者まで、様々なカドミウム摂取条件の被験者を集め、さらに被験者の年齢の影響を除外して検討した。その結果、推定カドミウム摂取量(各地域における幾何平均値は $0.86\text{-}6.72\mu\text{g/kg}$ 体重)と尿中カドミウム排泄量(各地域の幾何平均値は $2.63\text{-}4.08\mu\text{g Cr}$)との間に相関が観察されたが、Ezakiら(2003)と同様、尿中カドミウム排泄量と尿中 α 1-MG排泄量、尿中 β 2-MG排泄量との間には有意な相関性は観察されなかった(文獻1.6-4、1.6-5)。この結果は、一般的な飲食物などから摂取するカドミウム量がPTWIを超えていなければ、カドミウムによる腎機能障害は起こらないこと、言い換えれば現行のPTWIは、カドミウムによる腎毒性の誘発を防ぐという観点から妥当であるという事を示唆している。さらに、PTWIを越える曝露が含まれており、これらの結果から、現行のカドミウム耐容摂取量はまだマージンを有していると考えられた。

日本国内のカドミウム汚染地域及び非汚染地域の住民を対象に行われた研究で、かつ地域住民の尿中カドミウム排泄量及び尿中 β 2-MG排泄量の幾何平均値を記述している12論文を入手し、汚染地域住民(女子29群、男子16群)及び非汚染地域(女子30群、男子17群)の尿中カドミウム排泄量及び尿中 β 2-MG排泄量(いずれもクレアチニン補正、幾何平均値)について解析したところ、男女いずれにおいても尿中カドミウム排泄量が $10\text{-}12\mu\text{g Cr}$ 以下の範囲では尿中 β 2-MG排泄量は著しい変化を示さず、 $10\text{-}12\mu\text{g Cr}$ を超えた場合に著しく上昇することが確認された(文獻1.6-5、1.6-3)。

1976-1978年にかけて全国7県のカドミウム汚染地域で行われた住民健康調査では、ファンコニー症候群の有病割合は石川県4.4%、兵庫県4.2%、秋田県0.2%、群馬県0.2%、福島県0.1%、大分県0%であった。一方、非汚染地域の有病割合は7県とも0%であった(イタイイタイ病及び慢性カドミウム中毒に関する研究班1979)。

1.7 他の日本の研究

Kawadaら(1992)は、群馬県安中市の40歳以上住民400人について、尿中カドミ

ウム排泄量及びNAG濃度を測定した。全体の尿中カドミウム排泄量の幾何平均値は男性1.59、女性 $1.48\mu\text{g/g Cr}$ であった。尿中カドミウム排泄量は居住地区により有意差があり、風の向き及び重鉛精錬所からの距離で説明された。尿中カドミウム排泄量と尿中NAG排泄量との間には弱い正の相関が認められた($r=0.20$, $p<0.01$)。尿中 β 2-MG排泄量は測定されなかった(文獻1.7-1)。

Nakadairaら(2003)は、新潟県の低濃度カドミウム汚染地域住民98人(24-86歳)及び対照地域住民50人(20-83歳)を対象に断面調査を行った。尿中カドミウム排泄量の幾何平均値は、汚染地域(男性2.69、女性 $4.68\mu\text{g/g Cr}$)の方が非汚染地域(男性1.08、女性 $1.69\mu\text{g/g Cr}$)より有意に高かった。しかし、尿中 β 2-MG排泄量の幾何平均値及び $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 以上の割合に有意差は認められなかった(文獻1.7-2)。

1.8 ベルギー、Cadmiel研究

(Cadmiel研究)は、都市部のLiegeとCharleroiの地域と、田園地帯のHechtel-EkselとNoorderkempenから無作為に抽出した性別・年齢で階層化した被験者2,327人で実施された。尿中カドミウム排泄量が $2\mu\text{g/g Cr}$ 以上になると、尿中 β 2-MG排泄量、尿中RBP排泄量及び尿中NAG排泄量など鋭敏な指標の測定では、10%の確率で悪化がみられた。この結果から、尿中カドミウム排泄量が $2\mu\text{g/g Cr}$ 以上になると潜在的な尿細管機能異常がおこり始めると結論している(文獻1.8-1、文獻1.8-2、文獻1.8-3)。

Cadmiel研究の被験者2,327人の中から10地域に住む1,107人を無作為に抽出して、各地域が同数になるように調整し、8年以上その地域に居住している被験者から24時間尿を採取した(1985年から1989年に実施)。最終的に、精錬所に近く曝露の高い地域から住民331人と、距離が遠く曝露の低い地域の住民372人を比較した。曝露の低い地域から高い地域にかけての平均尿中カドミウム排泄量は、 $7.9\text{nmol}/24\text{時間}$ ($0.89\mu\text{g}/24\text{時間}$)と $10.5\text{nmol}/24\text{時間}$ ($1.18\mu\text{g}/24\text{時間}$)と有意に上昇していた。自家菜園の土壌中カドミウム濃度と野菜中カドミウム濃度は、尿中カドミウム排泄量との間に正の相関関係がみられた。また、尿中 β 2-MG排泄量、尿中RBP排泄量及び尿中NAG排泄量は曝露の低い地域から高い地域にかけてわずかに上昇しており、統計学的に有意の差を示していない。種々の交絡因子を調整した結果、居住地域からもともと近い精錬所から自宅の距離の中央値は 8.1km であり、その距離が 1km 増加するごとに尿中カドミウム排泄量が 2.7% 上昇すると推計された(文獻1.8-4)。

1985-1989年のCadmiel研究で被験者となった男性208人及び女性385人の5年後の追跡研究をPhaseCad研究(Public health and environmental exposure to cadmium study)として、カドミウム曝露量と腎機能への影響指標について、多変量ロジスティック回帰分析及び線形回帰分析を行った。男性では尿中カドミウム排泄量及び血液中カドミウム濃度は、それぞれ $7.5\pm 1.9\text{nmol}/24\text{時間尿}$ ($0.84\pm 0.21\mu\text{g}/24\text{時間尿}$)、 $6.1\pm 2.2\text{nmol/L}$ ($0.69\pm 0.25\mu\text{g/L}$)であり、初回調査からの減少率は 16% と 35% であった。女性では、尿中カドミウム排泄量及び血液中カドミウム濃度は、それぞれ $7.6\pm 1.9\text{nmol}/24\text{時間尿}$ ($0.85\pm 0.21\mu\text{g}/24\text{時間尿}$)、 $7.8\pm 2.1\text{nmol/L}$ ($0.88\pm 0.24\mu\text{g/L}$)であり、初回調査からの減少率は 14% と 28% であった。低濃度のカドミウム曝露では、進行性の腎機能障害の発生は考えられず、腎臓への影響は低く、その変化は乏しく、可逆性的変化であると考えられる(文獻1.7-5)。

Cadmiel研究で報告されたカドミウム生体負荷量が増加している被験者の潜在的な腎臓への影響は、進行性の腎機能障害には進展せず、多くが健康への悪影響にはならないと評価された。

採取されたハウスダスト中カドミウム濃度と尿中、血清中カドミウムとは相関がみられなかった(文獻 1.10 - 1、1.10 - 2)。

1.11 旧ソ連

近年の旧ソ連地域におけるカドミウムの環境曝露による健康影響に関する疫学研究は多くない。しかし、ロシアにおけるカドミウムを原材料として用いる工業地帯における労働者及び周辺住民、特に子供の重金属曝露が危惧されており、尿及び毛髪を主体とした調査が行われている(文獻 1.11 - 1、1.11 - 2)。そのうち、引用可能な報告としては、ロシアにおける工業地帯 3 地区の労働者を対象とした尿中及び毛髪中カドミウム濃度を調べた研究がある。この研究においては、蓄電池工場労働者(n=27)の尿中カドミウム排泄量は平均で 53.81µg/L であり、毛髪中カドミウム排泄量は 99.3µg/L であった。同様にカドミウム精錬工場労働者(n=16)の尿中カドミウム排泄量は 40.9µg/L であり、毛髪中カドミウム濃度は 92.0µg/g と高値を示していた。しかし、カドミウムを含有する染料工場労働者では、それらよりも低い値を示し、それぞれ 9.04µg/L と 25.1µg/g であった。また、31 歳以上の群に尿中 β2-MG 排泄量の増加が認められた。また、周辺の住民を対象として、気中カドミウムと尿中 β2-MG 排泄量の関連を検討した結果、高い相関(r=0.96)が認められ、工場労働者及び周辺住民のカドミウム曝露の存在が報告されている(文獻 1.11 - 1)。

その他の報告としては、カドミウム精錬工場付近における母乳中の重金属による新生児の重金属曝露の可能性も指摘されている(文獻 1.11 - 3)。また、ノルウェーとの共同研究で行われた北極圏の妊婦の血液カドミウム濃度と新生児体重の関連に関する研究がある。この研究ではロシア、ノルウェーのそれぞれ 3 施設が参加しており、それぞれ 148 及び 114 組の妊婦と新生児が対象である。血液カドミウム濃度はそれぞれ 2.2、1.8nmol/L であり、新生児体重との関連は認められておらず(文獻 1.11 - 4)。カドミウム関連工場帯以外でのカドミウムによる環境汚染の報告は見当たらない。その他、タシュケント地区などのカドミウムやその他の重金属による環境汚染が指摘されているが(文獻 1.11 - 5)、詳細は不明であり、今後の調査と報告を待たねばならない。

1.12 中国

中国の汚染地を対象とする研究のひとつとして、江西省大余地区のタングステン鉱石処理施設からの排水によって灌漑用水が汚染された事例における研究がある。灌漑用水中に 0.05 mg/L のカドミウムが、土壌からは 1mg/kg のカドミウムが検出されたが、汚染地域の居住者のカドミウム摂取は主に農産物の摂取によるものであり、平均のカドミウム摂取量は 367-382µg/日である。そのうち食事由来のカドミウム摂取量は男性で 313µg/日、女性で 299µg/日と対照の非汚染地住民の 63.9µg/日、61.5µg/日と比べて高いことが報告されている。この地区の住民は 25 年以上汚染地に居住していると推定され、その 433 人の住民の 17%において、尿中カドミウム排泄量は 15µg/g Cr を、尿中 β2-MG 排泄量は 500µg/g Cr を超えていた。、血液中カドミウム濃度も高値を示しており、尿中カドミウム及び NAG 濃度も上昇しており、腎尿管機能障害を示していた(文獻 1.12 - 1、文獻 1.12 - 2)。

同様に、浙江省の汚染地は鉛・亜鉛精錬施設が汚染源と考えられており、この地区を対象とする研究では、精錬施設付近の高濃度汚染地区、中程度汚染地区、対照の非汚染地区に区分して検体を加えている。それぞれ別の地区における米中カドミウム濃度は 3.70、0.51、0.072mg/kg であり、住民の尿中カドミウム排泄量はそれぞれ 107、1.62、0.40µg/L と米中カドミウムと相関を示していた。また尿中 β2-MG 排泄量、尿中アルブミン排泄量とともに、非汚染地区、中程度汚染地区、高濃度汚染地区の順に上昇しており、尿中カドミウム排泄量と尿中 β2-MG 排泄量の間にも用量-反応関係が認められ

1.9 スウェーデン、OSCAR 研究

スウェーデンで実施された環境及び職業性のカドミウム曝露の健康影響調査は、主に骨からのカルシウム排泄量増加と骨密度に関する検討を行う目的から、OSCAR (the osteoporosis, cadmium as a risk factor) study と名付けられた。OSCAR study では、長年 2 つの地域に 5 年以上居住した 16 歳から 80 歳の集団を対象である。最終的な解析対象者は 1,021 人であり、その中には過去の就業も含めて電池工場従業員 222 人が含まれている。年齢を調整した場合においても、尿中カドミウム排泄量と尿中 α 1-MG 排泄量との間に相関関係がみられた。また、尿中 α 1-MG 排泄量が 0.8mg/mmol Cr (=7,080µg/g Cr、男性) 0.6mg/mmol Cr (=5.310µg/g Cr、女性) 以上をカットオフ値として正常と異常と 2 分割して従属変数とし、年齢及び尿中カドミウム排泄量により階層化して独立変数として、ロジスティック回帰分析を行ったところ、年齢を調整した場合においても、尿中カドミウム排泄量の増加により尿中 α 1-MG 排泄量が異常になる Odds 比が統計学的に有意に高くなった。この傾向は、環境曝露のみにおける集団でも同じであった。このロジスティック回帰分析から、年齢調整(平均年齢の 53 歳)後、尿中カドミウム排泄量が 1.0nmol/mmol Cr* (=1.0µg/g Cr) 増加すると尿蛋白異常者が 10%以上増えることと推定した(文獻 1.9 - 1)。この論理が Jarup ら (1998) の論文の論理的基盤になっている。

この調査の問題点は、まず、職業性カドミウム曝露の経験がある被験者が約 5分の 1 を占めており、この集団の大部分は、尿中カドミウム排泄量が高く、蛋白尿に異常を認めた。環境のみから曝露した集団では、尿中カドミウム排泄量は大部分の被験者が 1nmol/mmol Cr (=1µg/g Cr) であり、もっとも高い人で 2.5µg/g Cr と非常に低い、すなわち、全体の解析では若年者から 80 歳までの高齢者が含まれている。年齢層が広いことにより、年齢とともに低下するクレアチニン産生量は若年者の半分程度にまで低下する。その尿中クレアチニン排泄量を尿の希釈度の補正のために人の一日のクレアチニン産生量は一定であるとする仮定の下に割り算をしている。尿中カドミウム排泄量も尿中 α 1-MG 排泄量もクレアチニン補正してあるので、過剰に補正されていると考えられる。

Jarup ら (1998) の推計による腎機能異常の比率増加は、際立った用量-反応関係が示される尿中カドミウム排泄量 2.5 nmol/mmol Cr (=2.5µg/g Cr) 以上の職業曝露の経験がある 20 人の被験者を含んでおり、環境曝露によるカドミウムの腎臓への影響を議論するには大きな問題を含んでいると考えられる。

1.10 英国 Shiphams 地域

英国 Shiphams 地域では、17 世紀から 19 世紀の期間、亜鉛製錬所があったことから、その地域の重金属による環境汚染、食品を介しての曝露の状況及び住民の健康影響について調べられている。

1982 年には、1,092 人の住民中 547 人が健康診断を受け、65 人が陰性診断を受けた。英国の他地域の土壌中のカドミウム、鉛、亜鉛、水銀濃度に比較すると Shiphams 地域は非常に高い。しかし、土壌 pH はアルカリ性で、土壌から水へのカドミウムの移行は低い。土壌中カドミウム濃度がきわめて高いことが明らかとなった Shiphams 住民の尿中カドミウム排泄量と尿中 β2-MG 排泄量は対照群に比べ高かった。しかし、喫煙などの交絡因子を調整すると、居住期間と尿中カドミウム排泄量とは相関関係はみられなかったが、尿中 β2-MG 排泄量との相関はみられなかった。また、住民の家庭から

* 尿中カドミウム濃度の 1.0nmol/mmol Cr: カドミウム (112) 及びクレアチニン (113) の分子量がほぼ同じであることから、1.0 µg/g Cr とほぼ同じと見なしてよい。

ている(文獻1.12-3)。また、尿中カドミウム排泄量、カドミウム摂取量と尿中NAG排泄量との間にも用量-反応関係が認められている(文獻1.12-4)。

この2地区以外では、これらの研究よりも以前に実施された、中国の5つの行政区におけるカドミウム工業地帯付近の住民の尿中カドミウム排泄量と低分子蛋白尿の関連に関する研究がある。この研究においては、汚染地域における対象者の尿中カドミウム排泄量は非汚染地域と比較して有意に高く、尿中カドミウム排泄量と低分子蛋白尿の間に関連が認められており、カドミウム摂取量133 $\mu\text{g}/\text{日}$ の群で低分子蛋白尿の尿中排泄量が有意に増加していることが報告されている。結論として一日容量摂取量1.67 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日が提唱されている(文獻1.12-5)。

それ以外では、1991年に実施された重金属への職業性曝露のない20-57歳の150人の済南市民(医師、看護師等、男性74人、女性76人)を対象にした血液中カドミウム濃度に関する研究では、非喫煙者で0.94 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、喫煙者で2.61 $\mu\text{g}/\text{L}$ であることが報告されている。非喫煙者においては男女間で有意差はなかったが、加齢による変化は認められており、20代の0.6 $\mu\text{g}/\text{L}$ から40代の1.24 $\mu\text{g}/\text{L}$ までの増加が認められている。また、1983年から1985年に実施された同様の研究と比較して、血液中カドミウム濃度に変化はなかったことが確認されている(文獻1.12-6)。

1.13 米国

米国からの報告では、Diamondら(2003)が、米国を含む諸外国の疫学研究15件から、一般的な飲食行動から摂取されるカドミウム量で腎毒性が誘発されるか否かについて検討している。この研究では腎毒性の指標として尿中低分子蛋白質総量を用いており、薬物動態モデルを使ったシミュレーションで腎皮質カドミウム量に換算したところ、尿中低分子蛋白の増加を確率10%で惹起する値は153 $\mu\text{g}/\text{g}$ (中央値、95%CI 84-263)となった。一方、米国人のカドミウム摂取量から推定される腎皮質カドミウム量は女性33 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、男性17 $\mu\text{g}/\text{g}$ (95パーセンタイル:女性53 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、男性27 $\mu\text{g}/\text{g}$)であった。以上ことから、米国における一般的な飲食行動で恒常的に摂取されるカドミウム量では、腎毒性は誘発されないと結論付けている。さらに、喫煙(20本/日)によるカドミウムの過剰摂取(95パーセンタイル:女性66 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、男性38 $\mu\text{g}/\text{g}$)を加味しても、それによって腎毒性が発現する腎皮質カドミウム量(信頼下限値:84 $\mu\text{g}/\text{g}$)に達しないことから、米国では一般的な生活をすればカドミウムによる腎機能障害は起こらないだろうと推定している(文獻1.13-1)。この研究は、米国内の一般住民を用いた数少ない調査報告として評価できる。

2. 職業曝露による健康影響

職業性カドミウム曝露は主にカドミウム粉じん及びブフェームの吸入によるものとして報告されており、その健康影響は、腎機能、肺機能、骨代謝、発癌及びその他と広い範囲に亘るが、ここでは腎機能及び骨代謝について述べる。

職業性カドミウム曝露に関する報告は多い。特に、Fribbergら(1950)の報告(文獻2-1)以降、カドミウム曝露労働者における尿蛋白陽性率の上昇は多くの研究で報告されている(文獻2-2~2-9)。55人のカドミウム曝露労働者の尿蛋白濃度について検討したHansen(1977)の研究では、25年以上の曝露歴のある労働者の尿中アルブミン及び尿中 β 2-MG排泄量は、曝露歴が2年未満の労働者と比較して有意に増加することを報告している(文獻2-10)。

ベルギーのカドミウム曝露労働者を対象とするBernard(1979)の一連の研究においては、42人の曝露労働者群の尿蛋白濃度を77人の対照群と比較した結果、曝露群の尿蛋白濃度は増加していた。また、尿中カドミウム排泄量と尿蛋白有見率、尿中 β 2-MG排泄量及び尿中アルブミン排泄量は強い相関があったと報告している(文獻2

-11)。この所見は、尿管管再吸収障害で説明することが可能であり、カドミウム曝露による腎機能障害は糸球体障害よりも尿管管機能障害が主たるものであることを示している。同様に、尿糖有見率上昇がカドミウム曝露労働者で確認されている(文獻2-12、2-4、2-13、2-8)。

近年では、カドミウム曝露低減後もしくは曝露終了後の健康影響の可逆性に関する研究が報告されている。60人(男性58人、女性2人)の4-24年のカドミウム曝露既往のある労働者の調査を行ったElinderら(1985)の研究では、尿中 β 2-MG陽性率(0.034 $\text{mg}/\text{mmol Cr}(300\mu\text{g}/\text{Cr})$ 以上)は40%であり、推定曝露量及び尿中カドミウム排泄量と尿中 β 2-MG排泄量との間に関連が認められた。さらに1976-1983年の期間、繰り返し測定をした結果より β 2-MG尿は不可逆であったと報告している(文獻2-14)。

Kawadaら(1993)はカドミウム含有染料に曝露される労働者を1986-1992年の間追跡し、作業環境改善により尿中カドミウム濃度が0.857 mg/m^3 から0.045 mg/m^3 に低下したことによる尿中カドミウム排泄量の変化を検討した。尿中カドミウム排泄量は改善前の41.7-94.6%に減少していたが、有意ではなかった(文獻2-15)。同様に、尿中 β 2-MG排泄量、尿中カドミウム排泄量又は血液中カドミウム濃度がそれぞれ1,500 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ 、3 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ 、5 $\mu\text{g}/\text{L}$ である労働者(16人)を作業現場から離す措置をとった後に追跡したMcDiarmidら(1997)の研究では、カドミウム曝露が低減した後も尿管管機能障害は進行したことを報告している(文獻2-16)。

骨代謝、カルシウム代謝への影響に関する報告としては、Scottetら(1976)が、カドミウムに曝露される銅細工職人27人のうち22人の尿中カルシウム排泄量増加を報告しており、さらに、銅細工職人及びその他のカドミウム曝露労働者を対象とした研究では、尿中カルシウム排泄量は正常上限の3倍に達しており、血液中カドミウム濃度は20-30 $\mu\text{g}/\text{L}$ と上昇していたことを報告している(文獻2-17)。

カドミウム汚染条件下での呼吸器(肺)機能に関する疫学的研究は、ニッケル-カドミウム(Ni-Cd)電池製造工場で働く労働者を対象にしたものが多く報告されている。従来、これらの労働者はカドミウムを含む粉塵の吸入によって、肺気腫などの慢性閉塞性肺疾患の罹患率が高いと考えられている。実際に1980年代に報告された調査結果は、いずれもこの仮説を支持するものであった。Sorahan and Esmen(2004)は、英国West MidlandsのNi-Cd電池製造工場働いていた合計926人の男性労働者について、呼吸器疾患による死亡率を、実に1947年から2000年に渡り追跡調査した。陰性対象として英国のEngland及びWalesのカドミウム非汚染地域に住む一般住民を選び、統計分析を行った。その結果、Ni-Cd電池製造工場労働者において、一般住民に比べ肺がん以外の呼吸器疾患による死亡率に有意な増加が観察された。しかし、肺がんによる死亡率に変化はなかった(文獻2-18)。以上より、カドミウムの慢性的経気道摂取によるがん以外の呼吸器疾患が誘発されることはほぼ確実であると考えられるが、肺がんの誘発は統計的に否定された。いずれにせよ、カドミウムの呼吸器に及ぼす影響については、報告件数が多くないため、今後の更なる検討が望まれる。

3. その他の曝露による健康影響

カドミウムの吸入源として主にたばこを想定した呼吸器系に及ぼす影響について、最近、米国から大規模な調査結果が報告された。Manninoら(2004)は、米国内のカドミウム非汚染地域に住む16,024人の成人を対象に、尿中カドミウム排泄量(クレアチニン補正值)と肺機能との間の相関性について検討した。肺機能として予備呼気量と肺活量を指標としている。肺疾患の有無、性別、年齢、年齢、教育レベル、職業、体格、一般血液検査データ、そして喫煙歴などあらゆる条件を踏まえて解析を行った結果、尿中カドミウム量と喫煙歴の間に有意な正の相関性が観られ、さらに尿中カドミウム排泄量と予備呼気量、肺活量(%FEV₁)に有意な負の相関が観察された(文獻3

- 1) 。カドミウムの吸入は肺気腫などを誘発することが実験的に確認されていることから、間接的ではあるが、この研究はカドミウム非汚染地域でも喫煙によって採取されたカドミウムが肺機能の低下を誘発することを示唆したものである。

<別添引用文献>

1. 環境曝露による健康影響

1.1 富山県婦中町

- 1.1 - 1 石崎有信, 福島匡昭, イタイイタイ病, 日衛誌 23, 271-285, 1968.
- 1.1 - 2 福島匡昭, 石崎有信, 坂元倫子, 能川浩二, 小林悦子, イタイイタイ病発生住民の腎障害に関する疫学的研究 (第1報), 神通川流域住民の尿検査成績, 日本公衛誌 21, 65-73, 1974.
- 1.1 - 3 福島匡昭, 石崎有信, 坂元倫子, 能川浩二, 小林悦子, イタイイタイ病発生住民の腎障害に関する疫学的研究 (第2報), 精検者の尿異常所見とCd排泄の居住地および診断との関係に関する観察, 日本公衛誌 22, 217-224, 1975.
- 1.1 - 4 Nogawa K., Ishizaki A., Kobayashi E., A comparison between health effects of cadmium and cadmium concentration in urine among inhabitants of the Itai-itai disease endemic district. Environ Res 18, 397-409, 1979a.
- 1.1 - 5 Nogawa K., Kobayashi E., Honda R., A study of the relation ship between cadmium concentrations in urine and renal effects of cadmium. Environ Health Perspect 28, 161-168, 1979b.
- 1.1 - 6 小林悦子, 環境中カドミウムの人体影響に関する疫学的研究 (第1報), 性, 年齢別尿検査成績, 日本公衛誌 29, 123-133, 1982a.
- 1.1 - 7 小林悦子, 環境中カドミウムの人体影響に関する疫学的研究 (第2報), Cd汚染地居住期間別尿所見, 日本公衛誌 29, 201-207, 1982b.
- 1.1 - 8 Nogawa K., Kobayashi E., Inaoka H., Ishizaki A., The relationship between the renal effects of cadmium and cadmium concentration in urine among the inhabitants of cadmium-polluted areas. Environ Res 14, 391-400, 1977.
- 1.1 - 9 Nogawa K., Kobayashi E., Honda R., Ishizaki A., Kawano S., Matsuda H., Renal dysfunction of inhabitants in a cadmium-polluted area. Environ Res 23, 13-23, 1980.
- 1.1 - 10 能川浩二, 小林悦子, 本多隆文, 石崎有信, 河野俊一, 大村利志隆, 中川秀昭, 榎博久, 松田晴夫, 慢性カドミウム中毒の臨床生化学的研究 (第5報) 腎機能, 日衛誌 36, 512-517, 1981.
- 1.1 - 11 Nogawa K., Yamada Y., Honda R., Tsuritani I., Ishizaki M., Sakamoto M., Urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase and β₂-microglobulin in 'Itai-itai' disease. Toxicol Lett 16, 317-322, 1983.
- 1.1 - 12 Nogawa K., Yamada Y., Kido T., Honda R., Ishizaki M., Tsuritani I., Kobayashi E., Significance of elevated urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase activity in chronic cadmium poisoning. Sci Total Environ 53, 173-178, 1986.
- 1.1 - 13 Aoshima K., 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, 1987.

1.2 兵庫県生野

- 1.2 - 1 生野鉱山周辺地域カドミウム汚染総合調査班報告書; 昭和47年4月, 1972.
- 1.2 - 2 喜田村正次, 小泉直子, 幡山文一, 地域住民の尿中β₂-microglobulin濃度に関する疫学的研究, 食品に含まれるカドミウムの安全性に関する研究, 昭和52年度食品衛生調査研究報告書, 1977.