

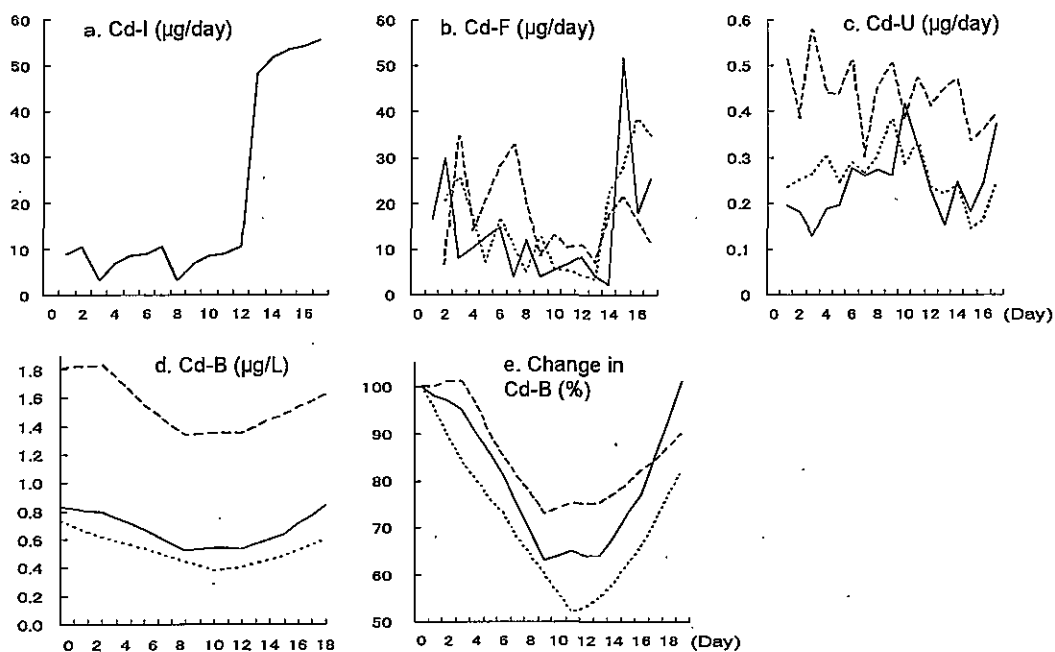
### 5.5 生物学的半減期

Tsuchiya ら (1976) は、ワンコンパートメントモデルで腎 17 年、肝 7 年と計算した (文献 5 - 26)。Elinder ら (1976) は、非喫煙者における腎皮質の生物学的半減期を 20~50 年 (最良推定値 30 年) と計算した (文献 4 - 15)。Kjellström & Nordberg (1978) は、8 コンパートメントモデルで肝と腎の生物学的半減期をそれぞれ 7.5 年、12 年と計算した。Sugita & Tsuchiya (1995) は、微分方程式を用いた非線形回帰分析により、腎のカドミウムの生物学的半減期を 12.1~22.7 年と推定した (文献 5 - 27、5 - 28)。このようにカドミウムの生物学的半減期は研究者により大きく異なるので、カドミウムの生体内動態モデルを構築することは困難がある。

### 5.6 生物学的曝露指標

長期低濃度定常的曝露においては、尿中カドミウム排泄量は体内負荷量を反映するが、高濃度曝露時や腎機能障害発生時には、尿中カドミウム排泄量の意義は異なってくる (文献 4 - 13)。

血液中カドミウム濃度は、比較的最近のカドミウム曝露を反映する。図 7 に例を示した。食事によるカドミウム摂取量の変化に血液中カドミウム濃度が数日の遅れで追従していることがわかる。



※ Nomiya et al. (2002) より引用 (文献 5 - 29)

図7 非喫煙青年女性3名の摂取カドミウム量(Cd-I)の変化にともなう糞中カドミウム量(Cd-F)、尿中カドミウム量(Cd-U)、血液中カドミウム量(Cd-B)の変化

### 5.7 メタロチオネイン (MT)

MT はシステイン残基が豊富な低分子量蛋白質で、亜型として I、II、III、IV の 4 種類が見いだされている。MT-I、II は体内に広く存在し、カドミウム、亜鉛、銅などの 2 価重金属イオンで誘導合成されるが、カドミウムの誘導合成能がもっとも高い。臓器では、肝・腎において誘導合成され、濃度も高くなる。MT-III と MT-IV は、それ

ぞれ神経細胞と消化管の上皮細胞に存在するが、カドミウムにより誘導合成されない。

MT-I及びIIは、カドミウム、銅、亜鉛イオンと結合する性質を有する。このことによつて、①肝・腎細胞内でカドミウムと結合して遊離カドミウムによる毒性を抑制、②血液中にはCd-MTとしてカドミウムを移送、③腸管上皮MTはカドミウム吸収におそらく関与、④胎盤細胞中に存在し、カドミウムの胎児移行を阻害する等があり、とりわけ①が重要である。MTとカドミウムとは配位結合をしており、MTが分解を受けると、遊離したカドミウムイオンによつて腎障害が発生すると考えられている。

近年、MT産生に関わる遺伝子多型が発見されているが、現時点ではカドミウムの毒性発現と関連する情報はない。

## 6. ヒトにおける有害性評価

### 6.1 急性影響

#### 6.1.1 吸入曝露

急性カドミウム中毒では、カドミウム金属やカドミウム含有物が高温に加熱された時に発生するフェームに曝露された後、短時間で労働者が死亡した例が報告されている。急性症例では、肺炎や肺水腫によつて呼吸困難となり、致命的なこともある。

急性中毒を生じるおそれがある作業環境では、一般的にカドミウム濃度が非常に高い。ある事故例では、加熱炉から放出された酸化カドミウムフェームの空气中濃度は、 $50 \text{ mg/m}^3$ であり、他の例では、5時間曝露し、致死量は $8.6 \text{ mg/m}^3$ であった。 $5 \text{ mg/m}^3$ を超えるカドミウムに8時間曝露されることにより死に致ると考えられている。

なお、現時点での日本における職域の許容濃度勧告値、すなわち、健康な男子労働者が1日8時間、週40時間働く環境において有害な健康影響が生じないとされるカドミウム濃度は、 $0.05 \text{ mg/m}^3$ と設定されている（文献6.1.1-1）。

#### 6.1.2 経口摂取

1940～50年代に食品や飲料の摂取後にひどい吐き気や嘔吐や腹痛をともなう急性食中毒が発生した。これは、当時、クロムの不足によりメッキにカドミウムを用い、酸性食品や飲料が接した調理用具や容器の表面からカドミウムが溶出したことによつて発生したものである。

また、カドミウム濃度が約 $16 \text{ mg/L}$ の水を飲んだ後に急性中毒を発症し、比較的迅速に回復した報告がある。この飲料水汚染の原因は、カドミウムを含む溶接材で組み立てられた自動飲水器の冷水タンクにあった。この急性中毒の事例では、嘔吐を引きおこし、胃腸管内にカドミウムが短時間しか存在しなかったために、吸収されたカドミウム量は、きわめて限られていたと考えられる。

なお、急性カドミウム中毒を経験した人々の追跡調査研究はない。

### 6.2 慢性影響

#### 6.2.1 腎臓への影響

職業的に曝露される場合と一般環境の住民が曝露される場合がある。前者では、カドミウムを含む微細粒子を吸入し、肺や消化管を介して体内に取り込まれる。後者は、カドミウムを含有する食品などを経口的に摂取することにより、腸管から吸収されて体内に取り込まれる。急性影響の場合（上記6.1）には、曝露経路に特徴的な影響が

知られるが、長期曝露による慢性影響の場合には、腎臓が主要な標的臓器であることが広く認められている。また、下記のように職業的あるいは一般環境を問わず、カドミウム曝露を受けて体内に取り込まれたカドミウムによる慢性影響として、近位尿細管障害を主症状とする腎機能障害が生じることが知られている。

歴史的には Friberg (1950) によるカドミウム作業における研究が最初の報告であり、カドミウム作業に観察される腎機能障害は、低分子量蛋白質の尿への排泄量が増加することが特徴であると報告された (文献 6.2.1-1)。その後、カドミウム作業における腎機能が詳細に検討された。糸球体において濾過された血漿中の低分子量蛋白質、アミノ酸、グルコース、カルシウム、リン、尿酸などの分子量 40,000 以下の物質のほとんどすべては、正常な状態において尿細管で再吸収されて血液中を循環するが、カドミウムにより近位尿細管の再吸収機能が低下すると、これらの物質の尿中への排泄量が増加することが判明した (文献 6.2.1-2、6.2.1-3)。

他方、作業環境ではなく一般環境におけるカドミウム土壌汚染地域の住民において近位尿細管機能異常が生じることが、臨床・疫学研究によって明らかにされた。すなわち、富山県神通川流域に多発したイタイイタイ病患者の腎機能障害は、腎糸球体の異常によるものではなく、近位尿細管における再吸収障害が主体であること (文献 6.2.1-4)、腎性糖尿、アミノ酸尿、尿細管リン再吸収率 (%TRP) の低下がみられ、イタイイタイ病の腎機能障害は病態生理学的に見てファンコニー症候群<sup>11</sup>であると診断されている (文献 6.2.1-5、6.2.1-6)。

Järup ら (1998) は、カドミウム摂取量が 30 $\mu$ g/日と 70 $\mu$ g/日 (体重 70kg とすると現行の PTWI に相当する) の場合、一般集団ではそれぞれ、1%と 7%に腎機能障害が観察されること、また、鉄欠乏のある集団では、それぞれ、5%と 17%に腎機能障害が観察されることを推定している (文献 6.2.1-7)。また、Flanagan ら (1978) は、血清フェリチンが 20ng/mL 以下である鉄欠乏の成人女性では、正常な成人女性よりもカドミウムの吸収が多く、カドミウムによる健康リスクが高いと報告している (文献 5-5)。他方、Tsukahara ら (2003) は、国内 6 府県在住の成人女性 1,482 人末梢血と一時尿を採取して解析をおこなっている。対象者は、非喫煙者 1,190 人を貧血群 (ヘモグロビン < 10g/100mL、フェリチン < 20ng/mL) 37 人、鉄欠乏群 (ヘモグロビン  $\geq$  10g/100mL、フェリチン < 20ng/mL) 388 人及び対照群 (ヘモグロビン  $\geq$  10g/100mL、フェリチン > 20ng/mL) 765 人に分け、貧血群及び鉄欠乏群について年齢及び居住県を一致させた対を対照群から選出し、貧血群及びその対照群の 36 対、鉄欠乏群とその対照群 280 対の比較を行った。その結果、貧血群、鉄欠乏群いずれの群でも尿中のカドミウム、 $\alpha$ 1-microglobulin ( $\alpha$ 1-MG)、 $\beta$ 2-microglobulin ( $\beta$ 2-MG) は有意な上昇を示さなかったことから、一般の日本人成人女性に広く認められる、治療の対象にはならない潜在的な貧血及び鉄欠乏では、カドミウムの吸収は有意な上昇には至らないと結論している (文献 6.2.1-8)。

最近、きわめて微量の重金属類 (カドミウム、鉛、水銀、ヒ素) に曝露した子供において、腎臓及び神経系 (ドーパミン作動神経系) に軽微な影響を示す可能性を示唆する疫学調査が報告された (文献 6.2.1-9)。この研究では、フランス、チェコ及びポーランドの三カ国の非鉄金属精錬所周辺に居住する子供 (合計 804 人; 平均年齢幅 8.5 ~ 12.3 歳) を対象に断面調査を行い、血液中と尿中の重金属類濃度並びに各種マーカーの解析を行った。その結果、血液中及び尿中カドミウムと、尿細管障害の指標となる RBP (Retinol Binding Protein)、CC16S (Clara cell protein) 及び NAG (N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase) との間に、曝露量依存的に有意な相関が観察された。尿中への RBP、CC16S 及び NAG の排泄量の有意な上昇が観察された群の血液中及び

<sup>11</sup> ファンコニー症候群: 近位尿細管の輸送機能全般の再吸収障害により様々な兆候が観察される。先天性 (シスチン症、ウィルソン病など) と後天性 (重金属、多発性骨髄腫など) がある。

尿中カドミウム排泄量はきわめて低く、著者らの表現によれば、日本や中国の高度に汚染された地区における成人集団の数値の5分の1から10分の1の値に相当すること、ならびに子供の腎臓機能は感受性が高く影響を受けやすい可能性を推測している。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、ならびに近位尿細管異常の指標であるβ2-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学的に除外して解析し、かつ、尿中カドミウム(1 µg/g Cr未満)と血液中カドミウム濃度(0.5 µg/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、これにクレアチニークリアランス、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、全般性アミノ酸尿の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、血液中重碳酸イオン濃度が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。

1 表 10 カドミウム土壌汚染地域住民健康調査方式

2

	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つ以上に該当するもの (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

3 ※ 環境保健レポート(1989)から引用(文献6.2.2-2)

4 「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。

5

#### 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 $\beta$ 2-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 $\beta$ 2-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 $\beta$ 2-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 $\beta$ 2-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、次にカドミウム土壌汚染地域住民群であり、非土壌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）。

汚染水田土壌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 $\beta$ 2-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、汚染水田土壌改良後に5年間観察したところ、観察開始時に尿中 $\beta$ 2-MG排泄量1,000  $\mu$ g/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  $\mu$ g/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  $\mu$ g/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 $\beta$ 2-MG排泄量1,000  $\mu$ g/g Cr以上を示した16人の尿中 $\beta$ 2-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  $\mu$ g/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）。

兵庫県生野鉾山汚染地域では、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  $\mu$ g/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、 $\beta$ 2-MG濃度が10,000  $\mu$ 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（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。カドミウム土壌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あたりに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ま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症は、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、長崎県巖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、兵庫県生野鉱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・BMI（Body mass index）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いけば、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。

Gallagher ら（2008）は、米国の NHANES（National Health And Nutrition Examination Surveys）の 4,258 人のデータから抽出した 50 歳以上の女性について、骨粗鬆症と相関する尿中カドミウム排泄量を多重ロジスティック回帰分析した。骨粗鬆症は、国際基準に基づく腰の骨密度のカットオフ値や医師に診断されたとする自己申告によつ