

- 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. 金沢大学十全学会雑誌. 1969; 3: 357-363.
- 6.2.5 - 6 篠田 晤, 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 Kagamimori S., Naruse Y., Fujita T., Watanabe M., Nishino H., Shinmura 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, とくに尿細管障害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細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  $\beta_2$ -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) Collery Ph, et al., John Libbery 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  $\beta_2$ -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. 腎尿細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細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. 重金属棟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 齊藤 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., Julan L., Rubio F., Sharma A., Guan H., Cadmium reduces 11  $\beta$ -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 mercury, 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.

- 7 - 9 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* 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 transferrin 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 I., Bundschuh I., 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 Elinder 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., Elinder 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  $\beta$ 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  $\beta$ 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  $\beta$ 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.

- 8 - 6 Goyer,R.A., Nutrition and metal toxicity<sup>1,2</sup>, 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.

10. 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  $\geq 50$  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/>
- 3 EFSA, Cadmium in food - Scientific opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain (20 March 2009)  
[http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa\\_locale-1178620753812\\_1211902396126.htm](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](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.

## ＜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(尿蛋白と尿糖)、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くなっていた。発生地区住民のうち尿蛋白が陽性の者は、尿糖も増加する傾向にあった。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糖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での比較においても、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ももっとも高かった。

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糖陽性率ももっとも高く、尿中カルシウム(Ca)排泄量、リン(P)排泄量、Ca/P比がいずれも高かった。一方、尿量の増加傾向があり、尿比重、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に上昇していた。

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、尿蛋白尿糖同時陽性者、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、能川ら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、 $\beta$ 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齢者で有意に高く、また濃度・陽性率とも加齢にしたがって高くなる傾向を示した。これらの中において、 $\beta$ 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の陽性率は 60 歳以上の数%で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、 $\beta$ 2-MG と RBP の尿中排泄量を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で高く、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 246 人、女 295 人、計 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、 $\beta$ 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  $\beta$ 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、現住地のみでの居住年数と尿中  $\beta$ 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細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）、長崎県対馬厳原町佐須地域住民（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は、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  $\beta$ 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  $\beta$ 2-MG 排泄量のそれよりも小さく、尿中  $\beta$ 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）に合わせて、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  $\beta$ 2-MG の関係を見たところ、両者は屈曲点（尿中 NAG 排泄量：100U/g Cr、尿中  $\beta$ 2-MG 排泄量：50,000 $\mu$ 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  $\beta$ 2-MG 排泄量の上昇に伴わずに一定の値を示した。尿中 NAG 排泄量は軽度の尿細管機能障害における指標として有用であると考えられた（文献 1.1 - 12）。

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  $\beta$ 2-MG、 $\alpha$ 1-MG、アミノ態窒素、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、尿糖が  $100,000\mu\text{g/g Cr}$  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ドミウム濃度は  $0.12\text{--}0.03\text{ppm}$  であったのに対し、神通川流域産の米に含まれる平均カドミウム濃度は  $0.32\text{--}0.57\text{ppm}$  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。イタイイタイ病群並びにもっとも神通川に近くカドミウム汚染の強い地区では、「腎機能障害」が正、「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上で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鉾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  $0.4\text{ ppm}$  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、尿蛋白ディスク電気泳動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、厚生省指針による要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 地区を要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、これらの対象者について、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、尿蛋白ディスク電気泳動が、第二次検診として実施された。第二次検診受診者 351 人中尿蛋白ディスク電気泳動像に異常のある者で、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。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、ディスク電気泳動像で尿細管機能障害が疑われる型の者 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「健康調査特別診査委員会」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。

生野鉾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。汚染地域住民の居住年数別、年齢別の尿中  $\beta$ 2-MG 排泄量の幾何平均値は、70 歳まで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関連しなかった。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その範囲は、 $11.2\mu\text{g/L}$ 、 $19.4\text{--}5.2\mu\text{g/L}$  であり、 $\beta$ 2



-MG 排泄量は同じく、320 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、960-120 $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。カドミウム作業員では尿中  $\beta 2$ -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ことがうかがえると報告された（文献 1.2 - 2）。

### 1.3 石川県梯川流域

1974 年、1975 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 人のうち尿細管蛋白尿を示した 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-反応関係が成立する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所見者率を性、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、アミノ態窒素有所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群で有意であった。また、尿中  $\beta 2$ -MG 排泄量では 1,000 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$  をカットオフ値とした時、カドミウム汚染地における有所見者は、50 歳以上の全男性及び女性でそれぞれ 14.3%、18.7% と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 尿の有所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）。

この梯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 3.8-4.0 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ 、女性で 3.8-4.1 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ 、後者において、尿中  $\beta 2$ -MG のカットオフ値を 1,000 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$  としたときは、それぞれ男性で 1.6-3.0 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ 、女性で 2.3-4.6 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$  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メタロチオネイン（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 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$  と推定された（文献 1.3 - 5）。

また、梯川流域のカドミウム汚染地域 1,850 人、非汚染地域 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梯川流域住民 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、アミノ態窒素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、尿糖を伴う蛋白尿の有病率、アミノ態窒素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、梯川流域の住民 74 人（男性 32 人、女性 42 人）を対象とした調査が行われた。土壌改善事業によるカド