

1 カドミウム評価書（第 2 版）以降に得られた知見 概要集（案）
 2 （ヒトへの影響（呼吸器、心血管、神経、内分泌、生殖）
 3

4 **【事務局より】**

5 専門委員及び専門参考人より選定を頂いた各文献に記載されている内容を簡潔にまと
 6 めています。第 3 版への組み込み方は別途ご相談させていただければと考えております。

7 項目名はカドミウム（第 2 版）に合わせ、ナンバリングの書式は最近の汚染物質評価
 8 書の書き方を踏襲しています。また、国内のデータが重要と考えられることから、国内と
 9 海外を分けて記載しています。

10 <目次>

11	6. ヒトにおける有害性評価.....	1
12	（1）慢性影響.....	1
13	①腎臓への影響.....	
14	②骨への影響.....	
15	③呼吸器への影響.....	1
16	④高血圧及び心血管系への影響.....	3
17	⑤発がん.....	
18	⑥生命予後.....	
19	⑦神経.....	11
20	⑧内分泌.....	17
21	⑨生殖.....	17
22	⑩その他.....	

23 6. ヒトにおける有害性評価

24 （1）慢性影響

25 ③呼吸器への影響

26 a. 国内

27 選定文献なし。

28 b. 海外

29 韓国 KNHANES 2008-2011 のデータを用いて、40 歳以上の 2,992 名 3,622
 30 名（男性 1851 名、女性 1771 名、平均年齢：男性 53.3 歳、女性 55.6 歳）（肺が
 ん又は肺結核の既往歴がある人を除外）を対象に血中カドミウム濃度と慢性閉

1 塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease : COPD）との関連を調査
2 した。

3 血中カドミウム濃度の中央値（25～75 パーセンタイル値）は男性の対照群で
4 1.02（0.73～1.42） $\mu\text{g/L}$ 、COPD 群で 1.26（0.94～1.73） $\mu\text{g/L}$ 、女性の対照群で
5 1.31（0.98～1.73） $\mu\text{g/L}$ 、COPD 群で 1.28（0.96～1.78） $\mu\text{g/L}$ であった。血中
6 カドミウム濃度で 4 群に分け、ロジスティック回帰分析（年齢、喫煙、身体活
7 動、BMI、収入及び教育歴で調整）を行った結果、男性の第 1 四分位群（ <0.84
8 $\mu\text{g/L}$ ）に対する第 4 四分位群（ ≥ 1.64 $\mu\text{g/L}$ ）で COPD 発症率のオッズ比が上昇
9 した（2.47（95%CI : 1.59～3.84）、p for trend= <0.001 ）。非喫煙者のみの解析
10 でも男性のみ COPD 発症率のオッズ比が上昇した（8.45（95%CI : 2.10～33.95）、
11 p for trend=0.003）。（Oh et al. 2014）（参照 1） [No.109](#)

12
13 チュニジアの鉱山、金属精錬業、冶金等の産業により重金属による汚染のレベ
14 ルが高い住民において 2008～2010 年、鼻ポリープ患者（症例群）90 名（平均
15 年齢（範囲） 43.8 ± 12.7 （18～76）歳）、対照群 171 名（平均年齢（範囲） 45.5
16 ± 11.5 （17～88）歳）を対象に症例対照研究を行った。

17 血中カドミウム濃度の平均値（範囲）は 1.1 ± 7.5 （0.0～19.7） $\mu\text{g/L}$ であり、
18 症例群で 2.2 ± 12.8 （0.0～19.7） $\mu\text{g/L}$ 、対照群で 0.5 ± 0.7 （0.0～2.7） $\mu\text{g/L}$ であ
19 った。血中カドミウム濃度で 2 群に分け、ロジスティック回帰分析（因子（性
20 別、年齢、飲水（水道水、雨水）、喫煙、水タバコ、噛みタバコ、環境ばく露及
21 び職業ばく露で調整））を行った結果、血中カドミウム濃度 <0.9 $\mu\text{g/L}$ の群と比
22 較して ≥ 0.9 $\mu\text{g/L}$ の群で子どもの鼻ポリープリスクのオッズ比が上昇した（3.5
23 （95%CI : 1.4～6.7）、 $P=0.027$ ）。（Khlifi et al. 2015）（参照 2） [No.111](#)

【川村専門参考人コメント】

鼻ポリープ群と健常群を別々に集めていて人数比も恣意的であり、両群を併合してカドミ濃度の平均値を出したり用量反応関係（2群ではあるが）を論じたりしているので、（論文には記載されているが）評価書に記述すべきではない。平均値や群分けはひとかたまりの集団に用いるもの。

※Ni et al. 2018 No.157 のコメントも参照

【事務局より】

概要集からも削除すべきかどうか、当日のご議論をお願いいたします。

24

25

④高血圧及び心血管系への影響

a. 国内

日本のカドミウムに汚染されていない地域（千葉県及び石川県）に住む一般集団を対象としたコホート調査に参加した 50 歳以上の男性 1,107 名及び女性 1,697 名（baseline 時（1993～1994 年）の幾何平均年齢（幾何標準偏差）64.7（9.1）歳及び 63.1（9.6）歳）を対象に尿中カドミウム濃度と非発がん性疾患による死亡（心臓脳血管疾患、呼吸器疾患、腎臓及び尿管疾患及び外因性）との関連を調査した。

baseline 時の早朝尿中のカドミウム濃度の幾何平均値（幾何標準偏差）は男性で 1.8（2.4） $\mu\text{g/g cre}$ 、女性で 2.4（2.6） $\mu\text{g/g cre}$ であった。2011～2012 年まで（19 年間）の追跡期間中に、男性 472 名、女性 379 名が死亡した。Fine and Gray competing risks model (Fine and Gray 1999) を用いて解析（年齢、BMI、平均動脈圧、居住地、血圧関連の持病、飲酒及び喫煙）を行った結果、尿中カドミウム濃度で 4 群に分けた四分位解析では非発がん性疾患による死亡との関連はみられなかった。尿中カドミウム濃度 1 $\mu\text{g/g cre}$ 増加で男性の心臓脳血管疾患（脳血管疾患（脳梗塞））による死亡のハザード比が上昇した（心臓脳血管疾患：1.05（95%CI：1.00～1.11）、 $P=0.048$ 、脳血管疾患：1.08（95%CI：1.01～1.16）、 $P=0.023$ 、脳梗塞：1.11（95%CI：1.04～1.20）、 $P=0.002$ ）。（Suwazono et al. 2021）（参照 3） [No.129](#)

b. 海外

米国 NHANES 1999-2004 のデータを用いて、20 歳以上の 8,989 名（男性 4,492 名、女性 4,497 名）（妊婦を除外）の尿中及び血中カドミウム濃度と死亡率（全死因、心血管疾患、心疾患及び虚血性心疾患）、腎臓への影響（eGFR）並びに高血圧との関連を調査した。

baseline 時の尿中カドミウム濃度の幾何平均値は 0.28 $\mu\text{g/g cre}$ 、血中カドミウム濃度の幾何平均値は 0.44 $\mu\text{g/L}$ であった。2006 年まで（平均 4.8 年間）の追跡期間中に、524 名が死亡した。Cox 比例ハザード回帰分析（性別、教育歴、収入、人種/民族、閉経状態（女性のみ）、BMI、血中鉛濃度、C 反応性タンパク、総・HDL コレステロール、コレステロール治療、高血圧、糖尿病、eGFR、喫煙及び血清コチニン濃度で調整）を行った結果、カドミウム濃度の 20 パーセントイル値（尿中：0.14 $\mu\text{g/g cre}$ 、血中：0.22 $\mu\text{g/L}$ ）と比較して 80 パーセントイル値（尿中：0.57 $\mu\text{g/g cre}$ 、血中：0.80 $\mu\text{g/L}$ ）で全死因、心血管疾患、心疾患、血中カドミウムと虚血性心疾患の関連を除き虚血性心疾患（尿中のみ）死亡のハザード比が上昇した（全死因：尿中 1.52（95%CI：1.00～2.29）、血中 1.50（1.07～2.10）、心血管疾患：尿中 1.74（95%CI：1.07～2.83）、血中 1.69（1.03～2.77）、

1 心疾患：尿中 2.53 (95%CI : 1.54~4.16)、血中 1.98 (1.11~3.54)、虚血性心疾
2 患：尿中 2.09 (95%CI : 1.06~4.13))。尿中及び血中カドミウム濃度で 3 群に
3 分けた解析では、カドミウム濃度増加で eGFR 低下の割合及び高血圧の割合増
4 加がみられた (P for trend=<0.001)。(Tellez-Plaza et al. 2012)(参照 4) [No.130](#)

【川村専門参考人コメント】

の「虚血性心疾患 (尿中のみ) 死亡」という書き方に違和感あり。「血中カドミウムと虚血性心疾患の関連を除き」など表現に工夫が必要。

5
6 米国 NHANES 1999-2010 のデータを用いて、40 歳以上の 18,602 名 (男性
7 の割合 (幾何標準偏差) 47.6 (0.4) %、baseline 時の平均年齢 (幾何標準偏差)
8 57.5 (0.2) 歳) の血中カドミウム濃度と心血管疾患死亡との関連を調査した。

9 baseline 時の血中カドミウム濃度の幾何平均値 (幾何標準偏差) は 0.43 (0.01)
10 µg/L であった。2011 年まで (中央値 6.2 年間) の追跡期間中に、985 名が心
11 管疾患で死亡した。Cox 比例ハザード回帰分析 (性別、人種/民族、喫煙、飲酒、
12 血清鉄、血中カドミウム、血清 c 反応性タンパク及び血清カルシウム及びヘマト
13 クリット補正血中鉛で調整) を行った結果、血中カドミウム濃度 10 倍増加当
14 りの心血管疾患死亡相対リスクが上昇した (1.35 (95%CI : 1.15~1.59))。(Aoki
15 et al. 2016) (参照 5) [No.133](#)

16
17 米国 NHANES1999-2010 のデータを用いて、20 歳以上の 9,258 名 (男性
18 4,506 名、女性 4,752 名) (高血圧の人を除外) の尿中及び血中カドミウム濃度
19 と血圧、心血管疾患による死亡との関連を調査した。eGFR は Modification of
20 Diet in Renal Disease : MDRD 式及び Chronic Kidney Disease Epidemiology
21 Collaboration : CKD-EPI 法で算出したが、CKD-EPI 法の結果を用いて解析を
22 行った。

23 eGFR で 3 群 (正常群、軽度低下群及び中~重度低下群) に分けた¹際の尿中
24 及び血中カドミウム濃度の幾何平均値 (95%CI) は、それぞれ 0.33 (0.30~0.36)
25 µg/g cre、0.29 (0.27~0.32) µg/g cre 及び 0.20 (0.17~0.23) µg/g cre、0.47
26 (0.45~0.49) µg/L、0.48 (0.45~0.50) µg/L 及び 0.48 (0.45~0.51) であり、
27 尿中カドミウム濃度は eGFR の低下に伴って有意に低下した (p for
28 trend<0.0001)。死亡については 2011 年まで (中央値 7 年間) 追跡を行った。
29 回帰分析 (性別、人種、年齢、教育歴、収入、飲酒、BMI、総エネルギー摂取量、
30 及び喫煙習慣で調整) を行った結果、血中カドミウム濃度増加に伴い、収縮期及
31 び拡張期血圧の増加がみられ、非喫煙者でも同様の結果であった (p for

¹ 正常群 : ≥90、軽度低下群 : 60~89、中~重度低下群 : <60 mL/min/1.73m²

1 trend=0.0001)。尿中カドミウム濃度と血圧との解析（さらに心血管疾患の既往
2 歴で調整）でも同様の関連がられたが特に拡張期血圧の eGFR 中～重度低下群
3 で顕著であった。Cox 比例ハザード回帰分析（性別、人種、年齢、教育歴、収入、
4 飲酒、BMI、総エネルギー摂取量、喫煙習慣、心血管疾患及び高血圧の既往歴で
5 調整）を行った結果、心血管疾患による死亡のハザード比が trend のみ上昇し
6 た（2.18（95%CI：0.68～7.01）、p for trend=0.04）（Gao et al. 2018）（参照 6）
7 [No.278](#)

8

【川村専門参考人コメント】

training (derivation) set で予測モデルを作ってそのモデルを testing (validation) set で検証するものなので、通常の解析に相当するのは前者（training set）の部分である（Table 2 が本論文の主結果になり、Figure は本来不要）。論文の主旨が予測モデル作成とその評価なので、結果の書き方が通常の分析疫学研究とは異なる。

【事務局より】

当日のご議論をお願いいたします。

9 米国 NHANES 1999-2012 のデータを用いて、40 歳以上の 16,028 名 (training
10 set 群：8,043 名、testing set 群：7,985 名²⁾) の血中カドミウム濃度と心血管疾
11 患死亡との関連を調査した。

12 baseline 時の血中カドミウム濃度の中央値（25～75 パーセンタイル値）は
13 training set 群で 0.40（0.26～0.66） $\mu\text{g/L}$ 、testing set 群で 0.40（0.26～0.67）
14 $\mu\text{g/L}$ であった。testing set 群のうち、2015 年まで（中央値（範囲）7.2（0.2～
15 16.7）年間）の追跡期間中に、256 名が心血管疾患で死亡した。Cox 比例ハザード
16 回帰分析（年齢、性別、人種/民族、喫煙、収縮期血圧、降圧剤の使用の有無、
17 総コレステロール、HDL コレステロール、糖尿病及び BMI で調整）を行った
18 結果、血中カドミウム濃度 25 パーセンタイル値の群と比較して血中カドミウム
19 濃度 75 パーセンタイル値の群の心血管疾患死亡ハザード比は 1.60（95%CI：
20 1.30～1.98）であった。（Wang et al. 2019）（参照 7）[No.134](#)

21
22 米国のアリゾナ州、オクラホマ州、ノースダコタ州又はサウスダコタ州に住む
23 アメリカンインディアンを対象としたコホート調査（Strong Heart Study

²⁾ 原著では群分けについて、”We randomly split our study by a ratio of 1:1 into the training set (n=8043) for construction of the CVD death-related ERS (Environmental Risk Score) of blood metals, and the testing set (n=7985) for evaluation of performances of blood metals, including the constructed ERS, for predicting CVD mortality in addition to the established risk factors.”と記載している。

1 (SHS)) に参加した 3,348 名 (男性が 40%、baseline 時 (1989~1991 年) の
2 平均年齢±標準誤差 (範囲) 56.0±0.1 (45~75) 歳) を対象に尿中カドミウム
3 濃度と心血管疾患 (冠動脈性心疾患、脳卒中又は心不全) との関連を調査した。

4 baseline 時の早朝尿中カドミウム濃度の中央値 (25~75 パーセンタイル値)
5 は 0.92 (0.61~1.45) $\mu\text{g/g cre}$ であった。2008 年まで (平均 15 年間) の追跡期
6 間中に、1,084 名が心血管疾患を発症し、そのうち 400 名が心血管疾患によって
7 死亡した。尿中カドミウム濃度で 4 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析 (性
8 別、BMI、閉経状態、教育歴、総コレステロール、推定 LDL コレステロール、
9 高血圧、糖尿病、eGFR 及び喫煙で調整) を行った結果、第 1 四分位群 (≤ 0.61
10 $\mu\text{g/g cre}$) に対する第 2 四分位群 ($>0.62 \mu\text{g/g cre}$) で心血管疾患、第 3 四分位
11 群 ($>0.93 \mu\text{g/g cre}$) で冠動脈性心疾患及び心不全、第 4 四分位群 ($>1.45 \mu\text{g/g}$
12 cre) で脳卒中のハザード比が上昇した (心血管疾患: 第 2 四分位 1.20 (95%CI:
13 1.00~1.44)、第 3 四分位 1.30 (95%CI: 1.07~1.58)、第 4 四分位 1.48 (95%CI:
14 1.21~1.80)、冠動脈性心疾患: 第 3 四分位 1.31 (95%CI: 1.05~1.63)、第 4 四
15 分位 1.33 (95%CI: 1.05~1.68)、心不全: 第 3 四分位 1.52 (95%CI: 1.06~
16 2.18)、第 4 四分位 1.61 (95%CI: 1.10~2.36)、脳卒中: 1.87 (95%CI: 1.22~
17 2.86))。また、第 2 四分位群 ($>0.62 \mu\text{g/g cre}$) で総死亡、第 3 四分位群 (>0.93
18 $\mu\text{g/g cre}$) で心血管疾患による死亡、第 4 四分位群 ($>1.45 \mu\text{g/g cre}$) で冠動脈性
19 心疾患による死亡のハザード比が上昇した (総死亡: 第 2 四分位 1.26 (95%CI:
20 1.07~1.48)、第 3 四分位 1.36 (95%CI: 1.16~1.61)、第 4 四分位 1.58 (95%CI:
21 1.32~1.89)、心血管疾患による死亡: 第 3 四分位 1.37 (95%CI: 1.00~1.88)、
22 第 4 四分位 1.87 (95%CI: 1.34~2.60)、冠動脈性心疾患による死亡: 1.51 (95%CI:
23 1.04~2.20))。 (Tellez-Plaza et al. 2013a) (参照 8) [No.119](#)

24
25 米国のアリゾナ州、オクラホマ州、ノースダコタ州又はサウスダコタ州に住む
26 アメリカンインディアンを対象としたコホート調査 (Strong Heart Study
27 (SHS)) に参加した 2,864 名 (女性が 61.1%、baseline 時 (1989~1991 年)
28 の平均年齢 (標準誤差) 55.9 (0.1) (45~74) 歳) を対象に尿中カドミウム濃度
29 と末梢動脈疾患 (Peripheral Arterial Disease: PAD) (足関節上腕血比 (ankle
30 brachial index: ABI を指標³) との関連を調査した。

31 baseline 時の尿中カドミウム濃度の幾何平均値 (95%CI) は 0.94 (0.92~
32 0.96) $\mu\text{g/g cre}$ であった。1999 年まで (PAD 発症の有無で平均 4.3 及び 6.9 年
33 間) 追跡を行った。尿中カドミウム濃度で 3 群に分け、Cox 比例ハザード回帰
34 分析 (性別、年齢、教育歴、地域、BMI、閉経状態、総コレステロール、推定 LDL

³ ABI が少なくとも片足で <0.9 又は >1.4 で診断。

1 コレステロール、高血圧、糖尿病、GFR 及び喫煙で調整)を行った結果、第1
2 三分位群 ($\leq 0.71 \mu\text{g/g cre}$) に対する第3 三分位群 ($> 1.23 \mu\text{g/g cre}$) で末梢動脈
3 疾患のハザード比が上昇した (1.96 (95%CI : 1.32~2.81)、p for trend=0.02)。
4 (Tellez-Plaza et al. 2013b) (参照 9) [No.120](#)

5
【川村専門参考人コメント】

ケース・コホート研究なので、「虚血性脳梗塞を発症した 680 名を症例とし、それを
コホート全体からランダム抽出したサブコホート 2540 名と対比した」という書き方
になります (拙著『臨床研究の教科書 (第2版)』37 ページおよび 249 ページ参照)。

6 米国において一般集団を対象としたコホート調査 (Geographic and Racial
7 Differences in Stroke (REGARDS) ⁴⁾ の参加者から、虚血性脳梗塞を発症した
8 680 名を症例とし、それをコホート全体からランダム抽出したサブコホート
9 2,540 名 (女性 53.4%、baseline 時 (2003~2007 年) の平均年齢 65.9 歳) と虚
10 血性脳梗塞患者 680 名 (60 名は重複) を対象に対比し、尿中カドミウム濃度と
11 虚血性脳梗塞との関連を調査した。

12 baseline 時の尿中カドミウム濃度の中央値 (25~75 パーセンタイル値) は 0.42
13 ($0.27 \sim 0.68$) $\mu\text{g/g cre}$ であった。2012 年まで (平均 7 年間) 追跡を行った。
14 尿中カドミウム濃度で 5 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析 (年齢、性別、人
15 種、年齢・性別・年齢・人種相互関係、居住地域、収入、BMI、喫煙、身体活動、
16 糖尿病、HDL/LDL コレステロール比、C 反応性タンパク、血清カルシウム濃度
17 及び尿中ヒ素濃度で調整) を行った結果、第1 五分位群 ($\leq 0.24 \mu\text{g/g cre}$) に対
18 する第 5 五分位群 ($\geq 0.78 \mu\text{g/g cre}$) で虚血性脳梗塞のハザード比が上昇した
19 (1.50 (95%CI : 1.01~2.22、p for trend=0.02)。影響は血清亜鉛濃度の減少で
20 強まり (1.82 (95%CI : 1.06~3.11、p for trend=0.004)、非喫煙者で弱まった
21 (1.27 (95%CI : 0.80~2.03、p for trend=0.29)。(Chen et al. 2018c) (参照 10)

22 [No.121](#)

23
24 米国のマサチューセッツ州において一般集団を対象としたコホート調査
25 (Boston Birth Cohort) の参加者のうち、1998 年に子癩前症と診断された症例
26 群 115 名 (出産平均年齢 29.12 ± 6.17 歳) と対照群 1,159 名 (出産平均年齢 27.99
27 ± 6.31 歳) を対象に症例対照研究を行った。採血は産後 24~72 時間以内に行っ
28 た。

29 赤血球中カドミウム濃度の中央値 (25~75 パーセンタイル値) は症例群で 0.8

4 脳卒中の発生率が高く、脳卒中の危険因子の有病率が高い米国の地域 (アラバマ州、ア
ーカンソー州、ジョージア州、ルイジアナ州、ミシシッピ州、ノースカロライナ州、サ
ウスカロライナ州) の住民も含まれている。

1 (0.6~1.1) $\mu\text{g/L}$ 、対照群で 0.7 (0.5~1.1) $\mu\text{g/L}$ であった。赤血球中カドミウ
2 ム濃度で 5 群に分け、回帰分析 (出産年齢、人種、教育歴、出産回数、妊娠前の
3 BMI 及び妊娠中の喫煙で調整) を行った結果、第 1 五分位群 (0.04~0.39 $\mu\text{g/L}$)
4 に対する第 5 五分位群 (1.19~4.76 $\mu\text{g/L}$) の子癩前症の有病割合 (Prevalence
5 ratio) が trend のみ上昇した (1.86 (95%CI : 0.98~3.50)、 $P=0.06$ 、
6 p for trend = 0.009)。 (Liu et al. 2019) (参照 11) [No.122](#)

7
【川村専門参考人コメント】

コホート研究なので、結果の記述は先に曝露要因であるカドミウム、後に転帰である A
B I が来ます。中ほどの「ABI が低い群の方が・・・濃度が高かった」という記述は不
要です (原文の Table 1 自体が baseline characteristics とありながら追跡後の ABI
を扱っており、不適切)。

8 スウェーデンのヨーテボリに住む一般集団を対象としたコホート調査に参加
9 した女性 458 名 (baseline 時 (2001~2003 年) の年齢 64 歳) (がん、慢性炎症
10 性疾患又は重度の精神疾患患者を除外) を対象に尿中及び血中カドミウム濃度
11 と末梢動脈疾患 (足関節上腕血比 (ankle brachial index : ABI) が低い (≤ 0.9)
12 ことを指標) との関連を調査した。対象者は、耐糖能正常、異常、又は糖尿病の
13 女性から同程度選択した。

14 12 時間畜尿した尿中カドミウム濃度の及び血中カドミウム濃度の中央値 (5
15 ~95 パーセントイル値) は 0.35 (0.14~0.96) $\mu\text{g/g cre}$ 及び 0.33 (0.14~1.65)
16 $\mu\text{g/L}$ であった。~~ABI が低い群の方がいずれの濃度も高かった。~~中央値 5.4 (5.1
17 ~6.7) 年間追跡を行った。尿中及び血中カドミウム濃度で 3 群に分け、ロジス
18 ティック回帰分析 (喫煙、収縮期血圧、HbA1c、アポリポタンパク B/A-I、スタ
19 チン処方及び正常耐糖能/耐糖能障害/糖尿病で調整) を行った結果、尿中カド
20 ミウム濃度第 1 三分位群 (0.06~0.28 $\mu\text{g/g cre}$) に対する第 3 三分位群 (0.46~
21 2.06 $\mu\text{g/g cre}$) の末梢動脈疾患のオッズ比が上昇した (2.5 (95%CI : 1.1~5.8)、
22 $p=0.037$)。細胞間接着分子 1 (intercellular adhesion molecule-1 : ICAM-1) で
23 調整しても結果は変わらなかった。血中カドミウム濃度との関連はみられなか
24 った。(Fagerberg et al. 2013) (参照 12) [No.112](#)

25
26 スウェーデンのマルメに住む一般集団を対象とした心血管コホート調査
27 (Malmö Diet and Cancer Study (MDCS)) に参加した 4,639 名 (男性 1,875
28 名、女性 2,764 名、baseline 時 (1991~1996 年) の平均年齢 57.4 歳) を対象
29 に血中カドミウム濃度と頸動脈硬化性プラークとの関連を調査した。血中カド
30 ミウム濃度は赤血球中カドミウム濃度とヘマトクリット値から算出した。

31 血中カドミウム濃度の幾何平均値は 0.31 (男性 0.29 (5~95 パーセントイル

1 値：0.09～1.60)、女性 0.32 (0.11～1.61) $\mu\text{g/L}$ であった。血中カドミウム濃度
2 により 4 群に分け、ロジスティック回帰分析(性別、年齢、喫煙、教育年数、身
3 体活動スコア、飲酒、胴囲、収縮期血圧、LDL/HDL コレステロール、中性脂肪、
4 HbA1c、c 反応性タンパク、降圧剤の処方、脂質低下剤の処方、糖尿病、閉経及
5 びホルモン置換療法で調整)を行った結果、第 1 四分位群(幾何平均値 0.12 (範
6 囲 0.03～0.17) $\mu\text{g/L}$)に対する第 4 四分位群(1.04 (0.50～5.10) $\mu\text{g/L}$)の頸
7 動脈硬化性プラークの有病率のオッズ比が上昇した(1.3 (95%CI: 1.03～1.8)、
8 p for trend=0.029)。非喫煙者のみの解析では関連はみられなくなった(0.8
9 (95%CI: 0.6～1.1)、p for trend=0.40) (Fagerberg et al. 2015) (参照 13)

10 [No.113](#)

11
12 スウェーデンのマルメに住む一般集団を対象とした心血管コホート調査
13 (Malmö Diet and Cancer Study)に参加した 4,819 名(男性 1,958 名、女性
14 2,861 名、baseline 時(1991～1994 年)の平均年齢±標準誤差 57±0.1 歳)を
15 対象に血中カドミウム濃度と心血管疾患イベント及び死亡率との関連を調査し
16 た。血中カドミウム濃度は赤血球中カドミウム濃度とヘマトクリット値から算
17 出した。

18 血中カドミウム濃度の中央値(25～75 パーセンタイル値)は 0.26(0.17～0.50)
19 $\mu\text{g/L}$ であった。2010 年まで追跡を行った。追跡期間中に、882 名が死亡した。
20 血中カドミウム濃度で 4 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析(性別、喫煙、胴
21 囲、教育、身体活動、飲酒、血清中性脂肪、HbA1c、C 反応性タンパク、閉経状
22 態、ホルモン置換療法、降圧剤、糖尿病、高脂血症治療、拡張期血圧及び LDL/HDL
23 コレステロールで調整)を行った結果、第 1 四分位群(<0.17 $\mu\text{g/L}$)に対する第
24 4 四分位群(0.50～5.1 $\mu\text{g/L}$)の急性冠動脈イベント、急性心筋梗塞、主な心臓
25 有害イベント、脳卒中、虚血性脳梗塞、全死亡、心血管疾患による死亡のハザード
26 比が上昇した(ハザード比の範囲：1.6～2.1)。

27 非喫煙者のみの解析でも、全死亡以外のハザード比は有意なままであった(ハ
28 ザード比の範囲：2.2～2.6)。(Barregard et al. 2016) (参照 14) [No.114](#)

29
30 スウェーデンのマルメに住む一般集団を対象とした心血管コホート調査
31 (Malmö Diet and Cancer Study)に参加した 4,156 名(男性 39.2%、baseline
32 時(1991～1996 年)の平均年齢±標準誤差(範囲) 57.3±5.9 (45～73) 歳)
33 (脳梗塞の既往歴がある人を除外)を対象に血中カドミウム濃度と虚血性脳梗
34 塞との関連を調査した。血中カドミウム濃度は赤血球中カドミウム濃度とヘマ
35 トクリット値から算出した。

36 2010 年まで(平均 16.7±3.5 年)追跡を行い、221 名が虚血性脳梗塞と診断

1 された。頸動脈プラークは参加者の 34.5%にみられ、血中カドミウム濃度はプラ
2 ークのある人の方が高かった ($P<0.001$)。血中カドミウム濃度で 4 群に分け、
3 Cox 比例ハザード回帰分析 (年齢、性別、胴囲、喫煙、糖尿病、血圧、降圧剤、
4 LDL/HDL コレステロール、高脂血症治療及び C 反応性タンパクで調整) を行
5 った結果、第 1 四分位群 (男性 $<0.15 \mu\text{g/L}$ 、女性 $0.18 \mu\text{g/L}$) に対する第 4 四分
6 位群 (男性 $0.47\sim 5.07 \mu\text{g/L}$ 、女性 $0.49\sim 4.83 \mu\text{g/L}$) の虚血性脳梗塞のハザード
7 比が上昇した ($1.66 (1.01\sim 2.72)$ 、 $p=0.040$)。 (Borné et al. 2017) (参照 15)
8 [No.115](#)

9
10 スウェーデンのマルメに住む一般集団を対象とした心血管コホート調査
11 (Malmö Diet and Cancer Study : MDACS-CC) に参加した 4,304 名 (男性 1,764
12 名、女性 2,540 名、baseline 時 (1991~1994 年) の平均年齢 (5~95 パーセン
13 タイル値) 58 歳 (48~66 歳)) を対象に血中カドミウム濃度を介した喫煙と心
14 血管疾患の発生率及び死亡率との関連を媒介分析 (mediation analysis) で調査
15 した。喫煙習慣の違いで 4 群に分類した (非喫煙者、長期間 (やめてから 5 年
16 以上) 経過したかつての喫煙者、最近まで (やめてから 5 年以内) のかつての喫
17 煙者、現在の喫煙者)。血中カドミウム濃度は赤血球中カドミウム濃度とヘマト
18 クリット値から算出した。

19 baseline 時の血中カドミウム濃度の中央値 (5~95 パーセンタイル値) は 0.24
20 ($0.10\sim 1.52$) $\mu\text{g/L}$ であり、かつて及び現在の喫煙者では高かった (最近まで
21 のかつての喫煙者 : $0.36 (0.15\sim 1.11)$ 、現在の喫煙者 : $1.00 (0.22\sim 2.46)$)。臨
22 床イベントを 2010 年まで (16~19 年間) 追跡した。生存率は加速故障時間
23 (accelerated failure time : AFT) モデル⁵、発生率は Aalen 加法ハザードモデ
24 ルによって分析した。現在の喫煙者ではすべての臨床イベント (急性冠動脈イベ
25 ント、主要有害冠動脈イベント、脳卒中、心血管疾患による死亡、全死亡) で生
26 存期間の短縮 (AFT モデル) 及び発生率の上昇 (Aalen モデル) がみられ、血
27 中カドミウム濃度の媒介率は数~数十%であった。特に主要有害冠動脈イベ
28 ントの媒介率は AFT モデルで 48%、Aalen モデルで 58%と高かった。著者らは、
29 カドミウムが喫煙誘発性の心血管疾患に重要な役割を果たしているとしている。
30 (Li et al. 2019) (参照 16) [No.275](#)

31
32 スウェーデンのイエーテボリ、リンシェーピング、マルメ、ストックホルム、
33 ウメオ及びウプサラにおいて一般集団を対象としたコホート調査 (Swedish

⁵ イベント発生までの時間を対数変換した線形モデルであり、比例ハザードモデルに代わ
るモデルとされている。

1 CardioPulmonary bioImage Study (SCAPIS))に参加した 5,627 名(男性 2,734
2 名、女性 2,893 名、平均年齢(範囲) 57 ± 0.1 (50~64) 歳)を対象に、2013~
3 2018 年に血中カドミウム濃度と冠動脈カルシウムスコアとの関連を調査した。

4 血中カドミウム濃度の中央値は $0.24 \mu\text{g/L}$ であり、男性 ($0.19 \mu\text{g/L}$) よりも女
5 性 ($0.29 \mu\text{g/L}$) の方が高かった。血中カドミウム濃度で 4 群に分け、ポワソン
6 回帰分析(年齢、性別、喫煙、高血圧、糖尿病、家族の既往歴、及び LDL/HDL
7 コレステロール比で調整)を行った結果、第 1 四分位群 ($<0.16 \mu\text{g/L}$) に対する
8 第 4 四分位群 ($0.39 \sim 8.5 \mu\text{g/L}$) の冠動脈カルシウムスコアの有病割合
9 (Prevalence ratio) が上昇した (Calcium score >0 : 1.1 (1.0~1.3)、Calcium
10 score >100 : 1.6 (1.3~2.0))。非喫煙者のみの解析においてもほぼ同様の結果で
11 あった (Calcium score >0 : 1.1 (0.9~1.3)、Calcium score >100 : 1.7 (1.1~2.7))。

12 (Barregard et al. 2021) (参照 17) [No.116](#)

13
14 スペインのバリャドリッドにおいて一般集団を対象としたコホート調査
15 (Hortega Study)に参加した 1,171 名(男性 51.7%、baseline 時(1997 年)
16 の平均年齢(範囲) 47.91 ± 17 (15~85) 歳)を対象に尿中カドミウム濃度と心
17 血管疾患との関連を調査した。

18 baseline 時の尿中カドミウム濃度の中央値(25~75 パーセンタイル値)は 0.38
19 ($0.23 \sim 0.64$) $\mu\text{g/g cre}$ であった。2015 年まで追跡を行った。尿中カドミウム
20 濃度で 3 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析(性別、教育歴、喫煙、尿中コチ
21 ニン濃度、eGFR、居住地域、HDL コレステロール、総コレステロール、脂質異
22 常症治療、高血圧治療、糖尿病及び拡張期血圧で調整)を行った結果、第 1 三分
23 位群 ($\leq 0.27 \mu\text{g/g cre}$) に対する第 2 三分位群 ($>0.27 \mu\text{g/g cre}$) 及び第 3 三分位
24 群 ($>0.53 \mu\text{g/g cre}$) で心血管疾患のハザード比が上昇した(第 2 三分位群 : 2.27
25 (95%CI : 1.44~3.57)、及び第 3 三分位群 : 2.31 (95%CI : 1.47~3.65))。

26 (Domingo-Relloso et al. 2019) (参照 18) [No.126](#)

27 28 ⑦神経

29 a. 国内

30 エコチル調査に参加した 3,545 組の母子ペア(母親の平均年齢 [荻田先生修正](#) :
31 ~~32 ± 4.9 歳~~、及び中央値(25~75 パーセンタイル値、5~95 パーセンタイル値) :
32 ~~32 ± 4.9 歳~~及び 32 (29~36、24~40) 歳)を対象に妊娠中の母体血中及び臍帯
33 血中カドミウム濃度と子どもが 2 歳になったときの発達指標との関連を調査し
34 た。発達指標には新版 K 式発達検査 2001 (Kyoto Scale of Psychological
35 Development : KSPD) を用いた。母体血の採血は妊娠中期及び後期に行い、臍
36 帯血は出産時に採取した。

1 母体血中カドミウム濃度の平均値、中央値（25～75 パーセンタイル値、5～95
2 パーセンタイル値）は $0.79 \pm 0.39 \mu\text{g/L}$ 、 0.70 （ $0.52 \sim 0.95$ 、 $0.34 \sim 1.52$ ） $\mu\text{g/L}$ 、
3 臍帯血中カドミウム濃度の平均値、中央値（25～75 パーセンタイル値、5～95
4 パーセンタイル値）は $0.05 \pm 0.02 \mu\text{g/L}$ 、 0.04 （ $0.03 \sim 0.06$ 、 $0.02 \sim 0.08$ ） $\mu\text{g/L}$
5 であった。線形モデルを用いて回帰分析（妊娠前の BMI、世帯収入、妊娠中の
6 喫煙、出産方法、仕事、出産回数、教育年数で調整）を行った結果、全数総解析
7 では関連はみられなかった。層別解析（男児/女児、母親の喫煙の有無、妊娠糖
8 尿病の有無）を行った結果、妊娠中に喫煙をした母親の子ども、妊娠糖尿病の母
9 親の子ども、子どもの性別が男児ではいずれも母体血中 Cd 濃度の上昇に伴い、
10 2 歳時の子どもの発達の指標となる検査得点が低下した。（Ma et al. 2021）（参
11 照 19） [No.136](#)
12
13

【事務局より】

（Matsumoto et al. 2022 について）

委員の先生方に文献選定をお願いした以降に公表された文献ですが、エコチル文献については原則評価書への記載を検討することとなっておりますので文章案を作成いたしました。

評価書に記載するかどうか併せてご確認をお願いいたします。

【苅田専門委員コメント】

この文章案で記載することでよろしいかと思えます。

【川村専門参考人コメント】

このような記述でよいと思う。脚注の調整因子について、母親のものが児のものを整理して記載。

14 エコチル調査に参加した 96,165 組の母子ペア（母親の平均年齢 30.7 ± 5.05
15 歳）を対象に妊娠中の母体血中カドミウム濃度と子どもが 6 か月、1 歳、1.5 歳、
16 2 歳、2.5 歳及び 3 歳になったときの発達指標のとの関連を調査した。発達指標
17 には日本語版 ASQ-3 乳幼児発達検査スクリーニング質問紙（“Ages and Stages”
18 questionnaires (ASQ-3)）を用いた。母体血の採血は妊娠中期及び後期に行った。
19 母体血中カドミウム濃度の平均値は 0.75 ng/mL であった。母体血中カドミウ
20 ム濃度で 4 群に分け、多変量ロジスティック回帰分析（年齢ごとに異なる項目
21 で調整⁶）を行った結果、第 1 四分位群（ $\leq 0.496 \text{ ng/L}$ ）に対する第 4 四分位群（ $>$

⁶ 6 か月時：年齢、婚姻状態、喫煙、妊娠回数、自閉症スペクトラム指数（AQ10）、多胎

1 0.905 ng/L) の、6 か月時、1 歳時及び 1.5 歳時の子どもの発達遅延指標のオッ
2 ズ比が上昇した(6 か月時:1.10 (99.7%CI:1.01~1.20)、1 歳時:1.13 (99.7%CI:
3 1.02~1.24)、1.5 歳時:1.15 (99.7%CI:1.03~1.28))。2 歳以降では影響はみ
4 られなかった。(Matsumoto et al. 2022) (参照 20)

6 b. 海外

7 米国 NHANES 2005-2008 のデータを用いて、2,535 名(年齢範囲 12~19 歳)
8 の尿中カドミウム濃度と聴力機能との関連が調査された。聴力機能は純音聴力
9 検査を用いて測定した。

10 尿中カドミウム濃度の平均値は男性で 0.08 (95%CI:0.07~0.09) µg/g cre、
11 女性で 0.10 (95%CI:0.09~0.11) µg/g cre であった。尿中カドミウム濃度によ
12 り 4 群に分け、多重ロジスティック回帰分析(年齢、性別、人種、Poverty-to-
13 income Ratio (PIR)、耳の感染症の既往歴、騒音ばく露及び喫煙で調整)を行
14 った結果、第 1 四分位群(中央値 0.04 µg/g cre)に対する第 4 四分位群(中央
15 値 0.15 µg/g cre)の聴力低下(Low-Frequency のみ)のオッズ比が上昇した(3.08
16 (95%CI:1.02~9.25))。15dB 以上及び High-Frequency では関連はみられな
17 かった。(Shargorodsky et al. 2011) (参照 21) [No.139](#)

出産、妊娠期間、出生時体重、子どもの性別、母親の教育年数、世帯収入、出産方法、重
金属濃度(鉛、水銀)(以上母親の項目)、多胎出産、出生時体重、子どもの性別、出産方
法(以上子どもの項目)

1 歳時:年齢、婚姻状態、病歴(ADHD)、喫煙、AQ10、多胎出産、妊娠期間、出生時体
重、子どもの性別、母親の教育年数、出産方法、妊娠糖尿病、重金属濃度(水銀)(以上
母親の項目)、多胎出産、出生時体重、性別、出産方法(以上子どもの項目)

1.5 歳時:年齢、喫煙、妊娠回数、AQ10、多胎出産、妊娠期間、出生時体重、子どもの性
別、母親の既往歴(糖尿病)、母親のBMI、出産方法、妊娠糖尿病、保育園、重金属濃度
(水銀)(以上母親の項目)、多胎出産、出生時体重、性別、出産方法、保育園(以上子ど
もの項目)

2 歳時:年齢、病歴(自閉症、その他)、喫煙、妊娠回数、AQ10、多胎出産、妊娠期間、
出生時体重、子どもの性別、母親の教育年数、世帯収入、母親の既往歴(糖尿病)、母親
のBMI、出産方法、妊娠糖尿病、(以上母親の項目)、多胎出産、出生時体重、性別、出産
方法、保育園、(以上子どもの項目)

2.5 歳時:年齢、婚姻状態、病歴(ADHD)、喫煙、妊娠回数、AQ10、多胎出産、妊娠期
間、出生時体重、子どもの性別、母親の教育年数、世帯収入、母親の既往歴(糖尿病)、
母親のBMI、出産方法、妊娠糖尿病、保育園、重金属濃度(水銀)(以上母親の項目)、多
胎出産、出生時体重、性別、出産方法、保育園(以上子どもの項目)

3 歳時:年齢、婚姻状態、病歴(ADHD、その他)、喫煙、妊娠回数、AQ10、多胎出産、
妊娠期間、出生時体重、子どもの性別、母親の教育年数、世帯収入、母親の既往歴(糖尿
病)、母親のBMI、出産方法、妊娠糖尿病、保育園、重金属濃度(鉛、水銀)(以上母親の
項目)、多胎出産、出生時体重、性別、出産方法、保育園、(以上子どもの項目)

1

【事務局より】

(Kippler et al. 2016、Gustin et al. 2018、Zhou et al. 2020 について)

吉成専門委員にご提供いただきました、FDA 所属の著者の総説のうち、苅田専門委員、姫野座長から引用した方がいいとご提案のありました文献の概要を記載しております。ご確認をお願いいたします。

2

3 ギリシャのクレタ島の一般集団を対象とした母子コホート調査 (Rhea
4 Mother-Child Study) に参加した妊婦 575 名 (参加時の平均年齢 (5~95 パー
5 センタイル値) 30 ± 5.1 (21~38) 歳) から生まれた子どもが 4 歳になるまで追
6 跡し、母親の尿中カドミウム濃度と神経発達状況との関連を調査した。4 歳時の
7 神経発達状況の測定は McCarthy Scales of Children's Abilities (MSCA) で行
8 った。尿中カドミウム濃度は比重 (1.020 g/mL) で補正した。

9 尿中カドミウム濃度の平均値 (5~95 パーセンタイル値) は 0.54 ± 0.39 (0.16
10 ~1.2) $\mu\text{g/L}$ であった。尿中カドミウム濃度と一般的な認知スコアの関係は非直
11 線的であり、0.8 $\mu\text{g/L}$ までは僅かに上昇し、0.8 $\mu\text{g/L}$ 以上では急激に減少するス
12 プライン曲線を示した。そのため、回帰分析は尿中カドミウム濃度 < 0.8 $\mu\text{g/L}$ (469
13 名) と $\geq 0.8 \mu\text{g/L}$ (107 名) に分けて行った。多変量回帰分析 (子どもの性別、テ
14 ストを行った年齢、母親の年齢、出産回数、婚姻状態、教育年数、喫煙及び尿中
15 鉛濃度で調整) を行った結果、尿中カドミウム濃度 $\geq 0.8 \mu\text{g/L}$ 群のみに負の関連
16 がみられた (一般的な認知スコア: $\beta -6.1$ (95%CI: -0.33~-12)、言語スコア:
17 $\beta -7.5$ (95%CI: -1.3~-14)、数的スコア: $\beta -5.9$ (95%CI: -0.27~-12)、実行
18 機能及び前頭葉優位性: $\beta -7.1$ (95%CI: -1.5~-13))。セレン及びヨウ素を併せ
19 て解析を行っても同様の結果が得られた。喫煙習慣 (非喫煙 Never、喫煙経験有
20 り Ever) で層別解析を行った結果、喫煙経験者 Ever-smokers のみに関連がみ
21 られた。(Kippler et al. 2016) (参照 22)

【苅田専門委員コメント】

固有名詞以外は邦語記載がよろしいかと思えます。

【事務局より】

ご修正いただきありがとうございます。

22

23

24 バングラデシュの Matlab に住む一般集団を対象としたコホート調査
25 (Maternal and Infant Nutrition Interventions, Matlab (MINIMat)) に参加
26 した妊婦 1,305 名 (参加時 (2001~2003 年) の平均年齢 26 ± 5.9 歳) から生ま

1 れた子ども 1,305 名が 5 歳になるまで追跡し、尿中カドミウム濃度と神経発達
2 状況との関連を調査した。5 歳時の IQ (verbal IQ (VIQ)、performance IQ (PIQ)、
3 Full Scale IQ (FSIQ)) の測定は third edition of the Wechsler Preschool and
4 Primary Scale of Intelligence (WPPSI) で行った。また、子どもの行動を調査
5 する 質問票調査アンケート⁷ (Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)、
6 SDQ-prosocial behavior、SDQ-difficult behavior) を行った。尿中カドミウム
7 濃度は比重 (1.012 g/mL) で補正した。

8 尿中カドミウム濃度の平均値 (5~95 パーセンタイル値) は、母親で 0.63 (0.18
9 ~2.0) $\mu\text{g/L}$ 、5 歳時の子どもで 0.22 (0.078~0.63) $\mu\text{g/L}$ であった。多変量解析
10 (テスト時の年齢、テスター、性別、出生順、出生時体重、5 歳時の対年齢身長
11 比、HOME (Home Observation for Measurement of the Environment
12 (Caldwell 1967))、妊娠初期の BMI、母親の IQ 及び社会経済的地位で調整) を
13 行った結果、母親の尿中カドミウム濃度と子どもの 5 歳時の FSIQ、PIQ、VIQ
14 に負の関連がみられた (β -Coefficient : FSIQ -0.76 (95%CI : -1.2~-0.34)、 P =
15 <0.001、PIQ -0.59 (95%CI : -1.1~-0.13)、 P =0.013、VIQ -0.81 (95%CI : -1.3
16 ~-0.38)、 P = <0.001)。子どもの 5 歳時の尿中カドミウム濃度と FSIQ、PIQ
17 に負の関連がみられた (FSIQ -0.55 (95%CI : -1.0~-0.088)、 P =0.020、PIQ -
18 0.64 (95%CI : -1.2~-0.13)、 P =0.015)。(Kippler et al. 2012a) (参照 23) [No.153](#)

【苅田専門委員コメント】

$P < 0.001$? それとも $p \leq 0.001$ でしょうか?
原文ご確認ください。

【事務局より】

原文では、 p -Value が < 0.001 となっております。「=」と「<」の間にスペースを入
れました。

【川村専門参考人コメント】

「アンケート」は「質問票」のことなので、ここは「質問票調査」が適切（「子どもの
行動を調べる質問票調査を行った」に）。

19

20

21

バングラデシュの Matlab に住む一般集団を対象としたコホート調査

⁷ SDQ (Strength and Difficulties Questionnaire : 子どもの強さと困難さ 質問票アンケート) は、子どもの情緒や行動についての 25 の質問項目を親または学校教師が回答する形式の短い 質問票アンケート。子どものメンタルヘルス全般をカバーするスクリーニング尺度。

1 (Maternal and Infant Nutrition Interventions, Matlab (MINIMat)) に参加
2 した非喫煙の妊婦から生まれた子ども 1,489 名が 10 歳になるまで追跡し、尿中
3 カドミウム濃度と神経発達状況との関連を調査した。10 歳時の FSIQ の測定は
4 Wechsler Intelligence Scale for Children, 4th Edition (WISCIV) で行った。
5 また、SDQ を行った。尿中カドミウム濃度は比重 (1.012 g/mL) で補正した。
6 尿中カドミウム濃度の平均値 (5~95 パーセンタイル値) は、5 歳時で 0.22
7 (0.083~0.66) $\mu\text{g/L}$ 、10 歳時で 0.24 (0.083~0.64) $\mu\text{g/L}$ 、妊娠前期の妊婦で
8 0.63 (0.18~2.0) $\mu\text{g/L}$ であった。10 歳児の尿中カドミウム濃度増加に伴い FSIQ
9 は低下し (<0.001)、特に男児で顕著であった。10 歳時の尿中カドミウム濃度
10 により 3 群に分け、多変量直線回帰分析 (子どもの性別、テスト年齢、ヘモグロビ
11 ン値、通学期間、学校の種類、家庭内での子どもの数、社会経済的地位、父親の
12 教育年数、母親の IQ、HOME、テスター及び尿中ヒ素/鉛濃度で調整) を行っ
13 た結果、第 1 三分位群 (中央値 0.13 $\mu\text{g/L}$) に対する第 3 三分位群 (中央値 0.43
14 $\mu\text{g/L}$) で第 1 三分位群 (中央値 0.13 $\mu\text{g/L}$) に対しての 10 歳時の尿中カドミウ
15 ム濃度と認知機能が低下していたに負の関連がみられた (FSIQ: β -4.9 (95%CI:
16 -1.7~-8.1)、p for trend=0.002、Verbal comprehension : β -1.4 (95%CI : -0.40
17 ~-2.5)、p for trend=0.011、Working memory : β -0.83 (95%CI : -0.18~-1.5)、
18 p for trend=0.008、Processing speed : β -1.8 (95%CI : -0.53~-3.1)、p for
19 trend=0.003)。(Gustin et al. 2018) (参照 24)

【川村専門参考人コメント】

「第 1 三分位群に対する第 3 三分位群の・・・に負の関連がみられた」という表現では意味が通らない(「第 3 三分位で第 1 三分位に対して低下していた」あるいは「三分位に分けて検討した結果、負の関連が認められた」に)。

20
21
22 中国江蘇省の一般集団を対象とした母子コホート調査 (Sheyang Mini Birth
23 Cohort Study (SMBCS)) に参加した妊婦 296 名 (参加時 (2009~2010 年)
24 の出産年齢 : 25 歳未満が 47%) から生まれた子どもを対象に、臍帯血中及び子
25 どもの尿中カドミウム濃度と神経発達状況との関連を調査した。2016~2017 年
26 時の IQ (FSIQ、VIQ 及び PIQ) の測定は The Wechsler Intelligence Scale for
27 Children-Chinese Revised (WISC-CR) で行った。

28 FSIQ、VIQ 及び PIQ の平均値はそれぞれ 97.93 ± 13.62 、 91.67 ± 13.21 及び
29 106.32 ± 15.16 であり、男女で差はみられなかった。臍帯血中カドミウム濃度の
30 幾何平均値 (幾何標準偏差) (範囲) は 0.36 (2.01) ($<\text{LOD} \sim 13.73$) $\mu\text{g/L}$ であ
31 った。比重で補正した尿中カドミウム濃度の幾何平均値 (幾何標準偏差) (範囲)
32 は 0.18 (2.37) ($<\text{LOD} \sim 2.22$) $\mu\text{g/L}$ であった。線形モデル (子どもの性別、出

1 産年齢、母親の教育歴、収入、居住地域及び受動喫煙で調整)を用いて解析を行
2 った結果、臍帯血中カドミウム濃度 2 倍増加当たりの VIQ の低下が男児のみに
3 みられた。また、尿中カドミウム濃度 2 倍増加当たりの PIQ の低下がみられ、
4 男女の層別解析では女兒のみが有意であり、FSIQ も女兒のみに低下がみられた。
5 (Zhou et al. 2020) (参照 25)

6 7 ⑧内分泌

8 a. 国内

9 エコチル調査に参加した妊婦 16,955 名 (平均年齢: 非妊娠糖尿病群 31.1±5.0
10 歳、妊娠糖尿病群 33.2±5.0 歳) を対象に妊娠中の母体血中カドミウム濃度と妊
11 娠糖尿病との関連を調査した。採血は妊娠 22~28 週に行った。

12 血中カドミウム濃度は幾何平均値 0.677 (範囲 0.0951~4.73) ng/g であった。
13 血中カドミウム濃度で 4 群に分け、さらに未産婦群と経産婦群に分けてロジス
14 ティック回帰分析 (出産年齢、妊娠前の BMI、妊娠高血圧症、喫煙量及び妊娠
15 糖尿病の既往歴 (経産婦群のみ) で調整) を行った結果、血中カドミウム濃度と
16 妊娠糖尿病に関連はみられなかった。(Oguri et al. 2019) (参照 26) [No.142](#)

17 18 b. 海外

19 選定文献なし。

20 21 ⑨生殖

22 a. 国内

23 エコチル調査に参加した妊婦 14,847 名 (平均年齢: 31.4±4.9 歳) を対象に
24 妊娠中の母体血中カドミウム濃度と早産との関連を調査した。採血は妊娠中/後
25 期 (14~39 週) に行った。

26 血中カドミウム濃度は中央値 0.66 (25~75 パーセンタイル値: 0.50~0.90)
27 ng/g であった。血中カドミウム濃度で 4 群に分け、多変量ロジスティック回帰
28 分析 (年齢、妊娠前の体格指数 (Body Mass Index: BMI)、喫煙習慣、パート
29 ナーの喫煙習慣、飲酒習慣、妊娠回数、出産回数、帝王切開分娩回数、子宮感染
30 症、世帯収入、教育レベル及び小児の性別で調整) を行った結果⁸、第 1 四分位
31 群 (≤ 0.497 ng/g) に対する第 4 四分位群 (≥ 0.902 ng/g) の早産のオッズ比が
32 上昇した (1.91 (1.12~3.27)、 $P=0.018$ 、 p for trend = 0.002)。(Tsuji et al. 2018)
33 (参照 27) [No.146](#)

⁸ この研究では、妊娠期を対象とした研究でカドミウムに影響を及ぼすと考えられる貧血の指標となる血清フェリチンや血清鉄の測定がされていない。

1
2 エコチル調査に参加した単胎妊娠 (singleton pregnancies) の妊婦 16,019 名
3 (平均年齢 : 31.3±5.0 歳) を対象に妊娠中の母体血中カドミウム濃度と前置胎
4 盤及び癒着胎盤との関連を調査した。採血は妊娠中期及び後期に行った。

5 血中カドミウム濃度は中央値 0.66 (25~75 パーセンタイル値 : 0.50~0.91)
6 ng/g であった。血中カドミウム濃度により 4 群に分け、さらに前置胎盤及び癒
7 着胎盤の有無を別々に多変量ロジスティック回帰分析 (年齢、喫煙習慣、パート
8 ナーの喫煙習慣、飲酒習慣、妊娠回数、出産回数、帝王切開分娩回数、居住地域
9 及び前置胎盤の有無 (癒着胎盤の分析のみ) で調整) を行った結果 [6](#)、前置胎盤
10 の分析において、第 1 四分位群 (≤ 0.496 ng/g) に対する第 4 四分位群 (≥ 0.905
11 ng/g) のオッズ比が上昇したが傾向性検定は有意ではなかった (2.06 (95%CI :
12 1.07~3.98、 $P=0.031$ 、 p for trend =0.146))。癒着胎盤との関連はみられなかつ
13 た。(Tsuji et al. 2019a) (参照 28) [No.147](#)

14
15 エコチル調査に参加した妊婦 17,584 名を対象に妊娠中の母体血中カドミウム
16 濃度と出生児への影響 (出生時体重、身長、頭囲、胸囲、SGA) との関連を調査
17 した。採血は妊娠中期及び後期に行った。

18 血中カドミウム濃度の平均値、中央値 (範囲) は男児の母親で 0.76 ± 0.40 $\mu\text{g/L}$ 、
19 0.66 ($0.12 \sim 4.73$) $\mu\text{g/L}$ 、女児の母親で 0.75 ± 0.38 $\mu\text{g/L}$ 、 0.66 ($0.10 \sim 4.67$)
20 $\mu\text{g/L}$ であった。血中カドミウム濃度で 4 群に分け、多変量ロジスティック回帰
21 分析 (母親の年齢、妊娠前の BMI、妊娠中の体重増加量、過去 1 年間のタンパ
22 ク質・炭水化物摂取量、血清中葉酸濃度、採血時の妊娠週、出産歴、ヘモグロビ
23 ン、収入、就業状態、最高学歴、喫煙、飲酒、妊娠高血圧、糖尿病/妊娠糖尿病及
24 び調査地域で調整) を行った結果、妊娠後期の採血群で群分けしたときの第 1 四
25 分位群 (≤ 0.497 $\mu\text{g/L}$) に対する第 4 四分位群 (≥ 0.907 $\mu\text{g/L}$) の女児の SGA (small
26 for gestational age) の妊娠後期のオッズ比が上昇した (1.90 (95%CI : 1.23~
27 2.94、 $P=0.004$ 、 p for trend =0.002))。出生時体重、男児の身長、女児の頭囲 (妊
28 娠中期のみ)、女児の胸囲 (妊娠後期のみ) は傾向性検定のみ有意であった。

29 (Inadera et al. 2020) (参照 29) [No.148](#)

30
31 エコチル調査に参加した妊婦 89,273 名を対象に妊娠中の母体血中カドミウム
32 濃度と出生児の腹部先天性奇形 (先天性横隔膜ヘルニア、臍帯ヘルニア、腹壁破
33 裂、食道閉鎖症、十二指腸閉鎖/狭窄症、腸閉塞/狭窄症、直腸肛門閉鎖/狭窄症)
34 との関連を調査した。採血は妊娠中期及び後期に行った。

35 血中カドミウム濃度の中央値 (範囲、25~75 パーセンタイル値) は 0.661
36 ($0.0951 \sim 5.33$ 、 $0.494 \sim 0.902$) ng/g であった。血中カドミウム濃度で 4 群に

1 分け、多変量ロジスティック回帰分析（母親の年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、父親
2 の喫煙習慣、子どもの出生年、性別で調整）を行った結果、血中カドミウム濃度
3 と出生時の児の腹部先天性奇形に関連はみられなかった。（Miyashita et al.
4 2021）（参照 30） [No.150](#)

5
6 エコチル調査に参加した妊婦から生まれた子どものうち、生後 1 か月以内に
7 口唇口蓋裂と診断された 192 名の子どもと年齢や喫煙等の生活習慣、ストレス
8 等の母親の特性を合わせた 1,920 名の口唇口蓋裂のない子どもの母親の血中カ
9 ドミウム濃度を比較した。

10 採血は妊娠中期及び後期に行い、血中カドミウム濃度の中央値（25～75 パー
11 センタイル値）は口唇口蓋裂のある群で 0.66 (0.49～0.90) $\mu\text{g/L}$ 、対照群で 0.66
12 (0.49～0.89) $\mu\text{g/L}$ であった。多変量ロジスティック回帰分析（性別及び血中
13 水銀/鉛/マンガン濃度で調整）を行った結果、血中カドミウム濃度と児の口唇口
14 蓋裂に関連はみられなかった。（Takeuchi et al. 2022）（参照 31）

15
16
【事務局より】

（Takatani et al. 2022 について）

委員の先生方に文献選定をお願いした以降に公表された文献ですが、エコチル文献については原則評価書への記載を検討することとなっておりますので文章案を作成いたしました。

評価書に記載するかどうか併せてご確認をお願いいたします。

【苅田専門委員コメント】

この文章案で記載することによろしいかと思えます。

【川村専門参考人コメント】

異存なし。

17 エコチル調査に参加した妊婦 82,230 名（平均年齢：31.3±4.9 歳）を対象に
18 妊娠中の母体血中カドミウム濃度と出生児への影響（出生時体重、身長、頭囲、
19 胸囲、SGA）との関連を調査した。採血は妊娠中期及び後期に行った。

20 血中カドミウム濃度の平均値、中央値（範囲）は 0.75±0.38 $\mu\text{g/L}$ 、0.66 (0.10
21 ～5.33) ng/g であった。回帰分析（年齢、妊娠前の BMI、飲酒、喫煙習慣、収
22 入、教育年数、妊娠期間、子どもの性別及び出産回数で調整）を行った結果、血
23 中カドミウム濃度と出生時体重、身長、胸囲に負の関連、SGA と正の関連がみ
24 られた。普通分娩を行った母親のみの解析でも同様の結果であった。カドミウム、

鉛、セレン及び水銀を併せた解析において、出生時体重、身長、頭囲、胸囲の低下、SGA のオッズ比上昇がみられた。著者らは、カドミウムを含むこれらの金属ばく露は出生時の体格と関連があり、これらの影響は相加的であり、相乗的ではないと考えられたとしている。(Takatani et al. 2022) (参照 32)

b. 海外

台湾 台北市のコホート研究 (Taiwan Birth Panel Study) に参加した母子ペア 289 組 (2004~2005 年の出産時年齢 25~35 歳が全参加者の 68.7%) (双子及び妊娠期間 32 週未満で生まれた早産児を除く) の子どもが 3 歳になるまで追跡し、出生時体重、身長及び頭囲を調査した。

母親の出産時の血中カドミウム濃度の平均値は $1.11 \pm 0.77 \mu\text{g/L}$ 、臍帯血中カドミウム濃度の平均値は $0.71 \pm 1.62 \mu\text{g/L}$ であった。多変量解析 (母親の教育歴及び出生時体重で調整) を行った結果、臍帯血中カドミウム濃度と出生時の頭囲に負の関連がみられた (-0.36 (95%CI: $-0.70 \sim -0.02$))。3 歳まで追跡した mixed model では、臍帯血中カドミウム濃度と児の身長、体重及び頭囲に負の関連がみられた (身長: -0.51 (95%CI: $-0.87 \sim -0.15$)、体重: -1.81 (95%CI: $-3.01 \sim -0.61$)、頭囲: -0.52 (95%CI: $-0.88 \sim -0.17$))。母体血中カドミウム濃度との関連はみられなかった。(Lin et al. 2011) (参照 33) [No.151](#)

バングラデシュの Matlab に住む一般集団を対象としたコホート調査 (Maternal and Infant Nutrition Interventions, Matlab (MINIMat)) に参加した妊婦 1,616 組 (参加時 (2002~2003 年) の平均年齢 (範囲) 27 ± 6.0 (14~45) 歳) から生まれた子どもの出生時体重、身長、頭囲及び胸囲を調査した。

妊婦の尿中カドミウム濃度の平均妊娠 8 週目における平均値 (範囲) は 0.81 ± 0.67 (0.044~7.0) $\mu\text{g/L}$ であった。多変量回帰分析 (母親の年齢、BMI、社会的地位、妊娠 14 週目のヘモグロビン、妊娠 8 週目の尿中ヒ素、噛みタバコ、出産した季節、妊娠期間及び性別で調整) を行った結果 [6](#)、母親の尿中カドミウム濃度と児の出生時体重、頭囲に負の関連がみられた (β -Coefficients: 出生時体重: -31.0 (95%CI: $-59 \sim -2.8$)、 $P=0.029$ 、頭囲: -0.15 (95%CI: $-0.27 \sim -0.026$)、 $P=0.017$)。層別解析では女兒のみに影響がみられた。(Kippler et al. 2012b) (参照 34) [No.152](#)

中国の山西省において 2003~2016 年、口腔顔面裂のある子ども (症例群) 92 名、対照群 200 名 (約 7 割が 29 歳以下) を対象に症例対照研究を行った。

臍帯血中カドミウム濃度の中央値 (25~75 パーセンタイル値) は症例群で 2.72 (1.84~4.14) ng/g 、対照群で 0.98 (0.48~2.94) ng/g であった。臍帯血中カド

1 ミウム濃度で 2 群に分け、ロジスティック回帰分析（母親の年齢、BMI、教育
 2 歴、職業（農家かどうか）、出産回数、先天異常を伴う妊娠（**history of pregnancy**
 3 **affected by birth defects**）、妊娠期間、妊娠前後の葉酸サプリメント摂取、妊娠
 4 中の喫煙又は副流煙ばく露及び飲酒で調整）を行った結果、臍帯血中カドミウム
 5 濃度<1.70 ng/g の群と比較して≥1.70 ng/g の群で子どもの口腔顔面裂リスクの
 6 オッズ比が上昇した（7.22（95%CI：3.81～13.71））。（Ni et al. 2018）（参照 35）
 7 [No.157](#)

【川村専門参考人】

症例と対照を併合して曝露量を複数のカテゴリーに分けて用量反応関係を分析しているが、nested case-control 研究以外は症例と対照は別々に集められている（実際の頻度分布を反映していない）ので、併合してはいけない。一般に稀な症例を膨らますことになるので、オッズ比が著しく大きくなる（下表参照）。症例対照研究は症例と対照との比較のみ正当化される。

同様に、異なる地域のサンプルをそのまま併合して解析することも行ってはいけない（サンプルがそれぞれの地域で代表性があり、かつ人口に応じた重みを付けて併合する場合のみ許容される）。

【事務局より】

概要集からも削除すべきかどうか、当日のご議論をお願いいたします。

症例対照研究で症例と対照を併合して算出された用量反応関係のオッズ比（シミュレーション）

2022.8.21

症例：対照=1：1

	第1分位			第2分位			第3分位			第4分位			合計		
	発症	非発症	人数	発症	非発症	人数	発症	非発症	人数	発症	非発症	人数	発症	非発症	人数
症例	10	0	10	20	0	20	30	0	30	40	0	40	100	0	100
対照	0	40	40	0	30	30	0	20	20	0	10	10	0	100	100
合計	10	40	50	20	30	50	30	20	50	40	10	50	100	100	200

オッズ 0.250 0.667 1.500 4.000
 オッズ比 ref 2.67 6.00 16.00

症例：対照=1：9

	第1分位			第2分位			第3分位			第4分位			合計		
	発症	非発症	人数	発症	非発症	人数	発症	非発症	人数	発症	非発症	人数	発症	非発症	人数
症例	10	0	10	20	0	20	30	0	30	40	0	40	100	0	100
対照	0	240	240	0	230	230	0	220	220	0	210	210	0	900	900
合計	10	240	250	20	230	250	30	220	250	40	210	250	100	900	1000

オッズ 0.042 0.087 0.136 0.190
 オッズ比 ref 2.09 3.27 4.57

8
9

【事務局より】

(Flannery et al. 2022 について)

吉成専門委員にご提供いただきました、FDA 所属の著者の総説から、苅田専門委員のご指摘「Anthropometric outcome の文献については、本総説での結果記載のように、「○文献のうち、女兒に Cd 影響が見られたのが○報・・・」のように簡潔に評価書で引用するのも一案かと思ます。」をふまえ、総説の結果を簡潔に記載しております。ご確認をお願いいたします。

【苅田専門委員コメント】

備考欄：性差が見られなかった研究が何報、あるいは性差検討を行っていない研究が何報であったかも示した方が有用かと思ます。

fetal exposure measurement と maternal exposure measurement の違いが明確になるよう、両者とも邦語にできませんでしょうか（曝露指標：臍帯血、母体血？）。

1 2020 年までに報告されている文献を収集し、59 報についてスコーピングレビューを行った。

3 著者らは、母親のカドミウムばく露が出生時の子どもに影響を及ぼす可能性
4 があるとしている。（Flannery et al. 2022）（参照 36）

5

	検討文献数	関連のみられた文献数	備考 男女差の検討
<u>Infant outcome population, fetal exposure measurement</u> ばく露指標：臍帯血			
出生時体重	9	3	<u>性差なし？検討なし？</u>
出生時身長	7	1	<u>？</u>
頭囲	4	1	<u>？</u>
<u>Infant outcome population, maternal exposure measurement</u> ばく露指標：母体血			
出生時体重、低出生時体重、 早産による低出生時体重	20	13	5 つの研究では女兒の方が関連が大きい又は 女兒のみに関連
SGA、IUGR、FGR	7	3	<u>？</u>
出生時身長	11	4	2 報は女兒のみに関連
頭囲	8	2	女兒のみに関連

6 SGA : Small for Gestational Age、IUGR : Intrauterine Growth Restriction、FGR : Fetal
7 Growth Restriction

8

9

10

1 <参照>

- 2 1. Oh C M, Oh I H, Lee J K, Park Y H, Choe B K, Yoon T Y et al.: Blood cadmium levels are
3 associated with a decline in lung function in males. *Environ Res* 2014; 132: 119-25
- 4 2. Khlifi R, Olmedo P, Gil F, Hammami B, and Hamza-Chaffai A: Cadmium and nickel in
5 blood of Tunisian population and risk of nasosinusal polyposis disease. *Environ Sci Pollut*
6 *Res Int* 2015; 22: 3586-93
- 7 3. Suwazono Y, Nogawa K, Sakurai M, Watanabe Y, Nishijo M, Ishizaki M et al.:
8 Environmental cadmium exposure and noncancer mortality in a general Japanese
9 population in cadmium nonpolluted regions. *J Appl Toxicol* 2021; 41: 587-94
- 10 4. Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Menke A, Crainiceanu C M, Pastor-Barriuso R, and
11 Guallar E: Cadmium exposure and all-cause and cardiovascular mortality in the U.S.
12 general population. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 1017-22
- 13 5. Aoki Y, Brody D J, Flegal K M, Fakhouri T H I, Axelrad D A, and Parker J D: Blood Lead
14 and Other Metal Biomarkers as Risk Factors for Cardiovascular Disease Mortality.
15 *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2223
- 16 6. Gao Y, Zhu X, Shrubsole M J, Fan L, Xia Z, Harris R C et al.: The modifying effect of
17 kidney function on the association of cadmium exposure with blood pressure and
18 cardiovascular mortality: NHANES 1999-2010. *Toxicol Appl Pharmacol* 2018; 353: 15-22
- 19 7. Wang X, Mukherjee B, and Park S K: Does Information on Blood Heavy Metals Improve
20 Cardiovascular Mortality Prediction? *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e013571
- 21 8. Tellez-Plaza M, Guallar E, Howard B V, Umans J G, Francesconi K A, Goessler W et al.:
22 Cadmium exposure and incident cardiovascular disease. *Epidemiology* 2013a; 24: 421-9
- 23 9. Tellez-Plaza M, Guallar E, Fabsitz R R, Howard B V, Umans J G, Francesconi K A et al.:
24 Cadmium exposure and incident peripheral arterial disease. *Circ Cardiovasc Qual*
25 *Outcomes* 2013b; 6: 626-33
- 26 10. Chen C, Xun P, Tsinovoi C, McClure L A, Brockman J, MacDonald L et al.: Urinary
27 cadmium concentration and the risk of ischemic stroke. *Neurology* 2018c; 91: e382-e91
- 28 11. Liu T, Zhang M, Guallar E, Wang G, Hong X, Wang X et al.: Trace Minerals, Heavy Metals,
29 and Preeclampsia: Findings from the Boston Birth Cohort. *J Am Heart Assoc* 2019; 8:
30 e012436
- 31 12. Fagerberg B, Bergström G, Borén J, and Barregard L: Cadmium exposure, intercellular
32 adhesion molecule-1 and peripheral artery disease: a cohort and an experimental study.
33 *BMJ Open* 2013; 3
- 34 13. Fagerberg B, Barregard L, Sallsten G, Forsgard N, Ostling G, Persson M et al.: Cadmium
35 exposure and atherosclerotic carotid plaques--results from the Malmö diet and Cancer
36 study. *Environ Res* 2015; 136: 67-74

- 1 14. Barregard L, Sallsten G, Fagerberg B, Borné Y, Persson M, Hedblad B et al.: Blood
2 Cadmium Levels and Incident Cardiovascular Events during Follow-up in a Population-
3 Based Cohort of Swedish Adults: The Malmö Diet and Cancer Study. *Environ Health*
4 *Perspect* 2016; 124: 594-600
- 5 15. Borné Y, Fagerberg B, Persson M, Östling G, Söderholm M, Hedblad B et al.: Cadmium,
6 Carotid Atherosclerosis, and Incidence of Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc* 2017; 6
- 7 16. Li H, Fagerberg B, Sallsten G, Borné Y, Hedblad B, Engström G et al.: Smoking-induced
8 risk of future cardiovascular disease is partly mediated by cadmium in tobacco: Malmö
9 Diet and Cancer Cohort Study. *Environ Health* 2019; 18: 56
- 10 17. Barregard L, Sallsten G, Harari F, Andersson E M, Forsgard N, Hjelmgren O et al.:
11 Cadmium Exposure and Coronary Artery Atherosclerosis: A Cross-Sectional Population-
12 Based Study of Swedish Middle-Aged Adults. *Environ Health Perspect* 2021; 129: 67007
- 13 18. Domingo-Relloso A, Grau-Perez M, Briongos-Figuero L, Gomez-Ariza J L, Garcia-
14 Barrera T, Dueñas-Laita A et al.: The association of urine metals and metal mixtures with
15 cardiovascular incidence in an adult population from Spain: the Hortega Follow-Up Study.
16 *Int J Epidemiol* 2019; 48: 1839-49
- 17 19. Ma C, Iwai-Shimada M, Nakayama S F, Isobe T, Kobayashi Y, Tatsuta N et al.: Association
18 of prenatal exposure to cadmium with neurodevelopment in children at 2 years of age: The
19 Japan Environment and Children's Study. *Environ Int* 2021; 156: 106762
- 20 20. Masumoto T, Amano H, Otani S, Kamijima M, Yamazaki S, Kobayashi Y et al.: Association
21 between prenatal cadmium exposure and child development: The Japan Environment and
22 Children's study. *Int J Hyg Environ Health* 2022; 243: 113989
- 23 21. Shargorodsky J, Curhan S G, Henderson E, Eavey R, and Curhan G C: Heavy metals
24 exposure and hearing loss in US adolescents. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;
25 137: 1183-9
- 26 22. Kippler M, Bottai M, Georgiou V, Koutra K, Chalkiadaki G, Kampouri M et al.: Impact of
27 prenatal exposure to cadmium on cognitive development at preschool age and the
28 importance of selenium and iodine. *Eur J Epidemiol* 2016; 31: 1123-34
- 29 23. Kippler M, Tofail F, Hamadani J D, Gardner R M, Grantham-McGregor S M, Bottai M et
30 al.: Early-life cadmium exposure and child development in 5-year-old girls and boys: a
31 cohort study in rural Bangladesh. *Environ Health Perspect* 2012a; 120: 1462-8
- 32 24. Gustin K, Tofail F, Vahter M, and Kippler M: Cadmium exposure and cognitive abilities
33 and behavior at 10 years of age: A prospective cohort study. *Environ Int* 2018; 113: 259-
34 68
- 35 25. Zhou T, Guo J, Zhang J, Xiao H, Qi X, Wu C et al.: Sex-Specific Differences in Cognitive
36 Abilities Associated with Childhood Cadmium and Manganese Exposures in School-Age

- 1 Children: a Prospective Cohort Study. *Biol Trace Elem Res* 2020; 193: 89-99
- 2 26. Oguri T, Ebara T, Nakayama S F, Sugiura-Ogasawara M, and Kamijima M: Association
3 between maternal blood cadmium and lead concentrations and gestational diabetes
4 mellitus in the Japan Environment and Children's Study. *Int Arch Occup Environ Health*
5 2019; 92: 209-17
- 6 27. Tsuji M, Shibata E, Morokuma S, Tanaka R, Senju A, Araki S et al.: The association
7 between whole blood concentrations of heavy metals in pregnant women and premature
8 births: The Japan Environment and Children's Study (JECS). *Environ Res* 2018; 166: 562-
9 9
- 10 28. Tsuji M, Shibata E, Askew D J, Morokuma S, Aiko Y, Senju A et al.: Associations between
11 metal concentrations in whole blood and placenta previa and placenta accreta: the Japan
12 Environment and Children's Study (JECS). *Environ Health Prev Med* 2019a; 24: 40
- 13 29. Inadera H, Takamori A, Matsumura K, Tsuchida A, Cui Z G, Hamazaki K et al.:
14 Association of blood cadmium levels in pregnant women with infant birth size and small
15 for gestational age infants: The Japan Environment and Children's study. *Environ Res*
16 2020; 191: 110007
- 17 30. Miyashita C, Saijo Y, Ito Y, Ikeda-Araki A, Itoh S, Yamazaki K et al.: Association between
18 the Concentrations of Metallic Elements in Maternal Blood during Pregnancy and
19 Prevalence of Abdominal Congenital Malformations: The Japan Environment and
20 Children's Study. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18
- 21 31. Takeuchi M, Yoshida S, Kawakami C, Kawakami K, and Ito S: Association of maternal
22 heavy metal exposure during pregnancy with isolated cleft lip and palate in offspring:
23 Japan Environment and Children's Study (JECS) cohort study. *PLoS One* 2022; 17:
24 e0265648
- 25 32. Takatani T, Eguchi A, Yamamoto M, Sakurai K, Takatani R, Taniguchi Y et al.: Individual
26 and mixed metal maternal blood concentrations in relation to birth size: An analysis of the
27 Japan Environment and Children's Study (JECS). *Environ Int* 2022; 165: 107318
- 28 33. Lin C M, Doyle P, Wang D, Hwang Y H, and Chen P C: Does prenatal cadmium exposure
29 affect fetal and child growth? *Occup Environ Med* 2011; 68: 641-6
- 30 34. Kippler M, Tofail F, Gardner R, Rahman A, Hamadani J D, Bottai M et al.: Maternal
31 cadmium exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study. *Environ*
32 *Health Perspect* 2012b; 120: 284-9
- 33 35. Ni W, Yang W, Yu J, Li Z, Jin L, Liu J et al.: Umbilical Cord Concentrations of Selected
34 Heavy Metals and Risk for Orofacial Clefts. *Environ Sci Technol* 2018; 52: 10787-95
- 35 36. Flannery B M, Schaefer H R, and Middleton K B: A scoping review of infant and children
36 health effects associated with cadmium exposure. *Regul Toxicol Pharmacol* 2022; 131:

1 105155

2