

# カドミウムの健康リスク評価ワーキンググループ報告

---

香山不二雄(自治医科大学)

堀口兵剛(自治医科大学)

木ノ上高章(東海大学・医)

櫻井照明(徳島文理大学・薬)

大久保靖司(東京大学・医)

松岡雅人(東京女子医科大学)

有澤孝吉(徳島大学・医)

# 省略

---

- Cd: カドミウム
  - cr : クレアチニン
  - 2MG: 2- ミクログロブリン
  - 1MG: 1-ミクログロブリン
  - RBP: レチノール結合蛋白
-

## 5 . 環境濃度およびヒトへの曝露

---

### □ 5 . 1 吸入曝露

#### ■ 職業曝露

#### ■ 喫煙

□ 粉塵や煙として直接体重間に入る。

□ 肝臓の解毒を経由しないので、腎障害が起こりやすい。

■ 鉱山、精錬所などでは粉塵、フュームの曝露は他の重金属も複合的な曝露

---

## 5.1.3 喫煙による曝露

---

- タバコ煙の中のカドミウムは高く、喫煙者の血中、尿中カドミウム濃度は同年代の個人より高い。
  - 紙巻タバコ一本あたり1.8 - 2.8  $\mu\text{g}$ のカドミウムを含有しており(欧州、メキシコの紙巻タバコの報告)、このうち10 - 20%が主流煙に吸入され50%が副流煙に移行する。非汚染地域における非汚染食品を接触している場合タバコが主要なカドミウム曝露源となるが20本あたり2 - 4  $\mu\text{g}$ 吸入となる
-

## 5.2 経口曝露

---

### □ 5.2.1 飲料水中濃度

- 飲料水からのカドミウム曝露量は、その地域の表層水または地下水を利用しているため、その地域の地殻および土壌のカドミウム汚染レベルに大きく左右される。特に、鉍山の廃坑、鉍滓貯留場所などから、地下水や雪解け水としてしみ出してくる表層水を飲料水とする場合、WHOの飲料水基準を超える水になる場合もある。
-

## 5.2.1 飲料水中濃度

---

- 米国ワシントン州オカノガン郡の廃坑からの水は、ヒ素が、1 ~ 298  $\mu\text{g/L}$ 、カドミウムが0 ~ 5  $\mu\text{g/L}$ であり、この水源を利用する者は発ガンリスクおよびそれ以外の健康障害のリスクを高めている (Peplow D, Edmonds R.)。
  - 韓国の金銀山の廃坑の下流の農業用地の土壤中平均重金属濃度はヒ素230mg/kg、カドミウム2.5mg/kgであり、飲料水中濃度は、ヒ素246 $\mu\text{g/L}$ 、カドミウム161 $\mu\text{g/L}$ であり、明らかに基準を超えた汚染が存在している (Lee JS, 2005)。
-

## 5.2.1 飲料水中濃度

---

- チェコの都市部の住民のカドミウムの曝露量を30都市で調査した。平均的な大人のカドミウムの曝露量は、11-19  $\mu\text{g}/\text{日}$ すなわち0.17-0.30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日であり、PTWIの17-30%であった。
  - その中で食品からの曝露が大部分であり、飲料水からの曝露量は0.5 $\mu\text{g}/\text{日}$ であり低く、大気からの曝露量は0.02 $\mu\text{g}/\text{日}$ とさらに低かった。土壌からの曝露量は小児の土遊びを考慮しても無視できる量であった(Puklova V et al. 2005)。
-

## 5.2.1 飲料水中濃度

---

- ポーランドのクラコフ地域では古い水道管が飲料水のカドミウム汚染の原因になっている。幼児が住んでいる住宅600戸から、早朝の水道水(水道管の滞留水)と夕方の水道水(流水)を採取し、その中のカドミウム濃度を測定した。早朝水のカドミウム濃度が、WHOおよびポーランドの飲料水基準(3  $\mu\text{g}/\text{L}$ )を超えるものが、都市部で0.5%、都市近郊で5.8%、農村部で10%であり、夕方の水道水であればPTWIの0.68%~2.06%であるが、早朝水ばかりを飲むことになると、PTWIの27.4%~29.1%をしめることになる(Barton H, 2005)。
-

## 5.2.2 食品中カドミウム濃度

---

- 食品の中で米がもっとも詳しく調べられている。
  - 国内の米の3%が0.2ppm以上、0.25%が0.4ppm以上といわれていたが、栽培方法の改善で現在はさらに少なくなっている。
  - 大豆などの豆類にもカドミウムは高く、0.4ppm以上が1.8%と考えられる。
  - 動物の肝臓、腎臓には高いものがある。
  - 魚介類、特に頭足類、貝類の内臓には高い。しかし、これらの食品にはセレンウムなど微量元素も多い。
-

## 5.2.2 食品中カドミウム濃度

---

- 米麦類、根菜類からのカドミウムのPTWIに占める率は高い。(Galal-Gorchev H., 1993)。
-

## 5.2.3 他の曝露経路

---

- 土壌および大気からの曝露がこの分類に当たるが、今回は評価では省略する。
-

## 5.2.4 カドミウム一日経口摂取量

---

- ほとんどすべての国で、平均カドミウム摂取量はPTWI以下である。
  - カドミウムの一日経口摂取量は、
    - トータルダイエツト方式
    - 陰膳法
-

## 5.2.4 カドミウム一日経口摂取量

---

- トータルダイエツト方式
  - 8～12の地方衛生研究所が参加して、
  - 国民栄養調査の地域ブロック別摂取量に基づき、当該地域の日常食の構成、数量を決める。マーケットから食品試料を購入し、試料の分別を行い、調理の必要なものは調理して、14食品群毎に混合し、群別に分析・定量を行い、一日の摂取量を求める。
-

## 5.2.4 カドミウム一日経口摂取量

---

- トータルダイエツト方式で求められた過去10年間の平均一日摂取量は28.7 $\mu$ g/日であり、この10年間ほとんど変化なく、PTWIの50%である。
  - フィンランドでは、平均カドミウム摂取量は10mg/日であるが、5～10%の人は20 $\mu$ g/日を超える (Louekari K., 1992)。
-

# カドミウムの14食品群別摂取量の占める割合

---

- 米類由来 36.5%
  - 魚介類 24.5%
  - 野菜・海草類 12.0%
  - 雑穀・芋類 8.1%
  - 有色野菜類 7.1%
  - 玄米中カドミウム濃度には大きな変化はない  
(国立医薬品食品衛生研究所食品部)
-

# 陰膳法

---

- 被検者に自分が食べた量と同じ量の膳を作ってもらい、それを収集して中に含まれるカドミウム量を測定し、一日の摂取量とする。
  - 被検者個人のエラーの可能性
  - 食品の混合物中のカドミウムを分析するため、マトリクスの影響を受ける可能性
  - 食生活は多様で、献立の違いにより、毎日カドミウムの摂取量は大きく変動する。
  - 長期間にわたり陰膳サンプルを収集することができればよいが、陰膳法は被検者の全面的な協力が必要で煩雑であり、多人数を長期間にわたって行うことは大変難しい。
-

## 5.3 包括的カドミウム曝露量

---

- 5.3.1 非汚染地帯の一般住民
  - トータルダイエット方式で求められた過去10年間の平均一日摂取量は $28.7\mu\text{g}/\text{日}$ であり、この10年間ほとんど変化なく、PTWIの50%である。
-

## 5.3 包括的カドミウム曝露量

---

### □ 5.3.2 汚染地帯の一般住民

#### □ トータルダイエツト 調査

- 平均値1.15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$

- すなわち7日間に換算して8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ となりPTWIを超える結果となった。

#### □ 陰膳法

- 陰膳法による一日摂取量は0.44 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ となり、

- 陰膳法の方が約半分の結果を示していた。

---

# 陰膳法

---

- 陰膳法では、個人内の日間変動が献立により大きく変動することが明らかとなり、特に魚介類、根菜類の摂取がある時に高い値を示すことが明らかとなった。
-

## 8.3 曝露指標および影響指標のある臨床 および疫学研究

---

- 8.3.1 呼吸器系への影響
  - 米国内のCd非汚染地域に住む16,024人の成人を対象に、尿中Cd量(尿中Cd;クレアチニン補正值)と肺機能に相関性があるか検討した。
  - 肺疾患の有無、性別、人種、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Cdと喫煙歴の間に有意な正の相関性が観られ、さらに尿中Cdと予備呼気量、肺活量に有意な負の相関性が観察された。Mannino et al (2004)
-

## 8.3.1 呼吸器系への影響

---

- 英国West Midlandsのニッケル-カドミウム電池製造工場に働いていた合計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年に亘り追跡調査をした。
  - ニッケル-カドミウム電池製造工場労働者において、一般住民に比べ肺ガン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、肺ガンによる死亡率に変化は無かった。 Sorahan and Esmen (2004)
-

## 8.3.2 職業曝露による健康影響

---

- スウェーデンの乾電池工場の労働者43名(勤続年数9-34年)を調査、呼吸機能の低下、労働耐用能の低下を報告している。調査対象の作業環境の気中カドミウム濃度は測定回数が限定されているが、3-15mg/m<sup>3</sup>であったことが報告されている。Friberg (1948a, 1948b, 1950)
-

## 8.3.2 職業曝露による健康影響

---

- オーストラリアのCd染料工場労働者を対象とした研究
  - Cdの気中濃度は0.2-1.6mg/m<sup>3</sup>であり、時間加重平均は0.7mg/m<sup>3</sup>であった。対象者数は10名であり、曝露期間は1-19年であった。3名の労働者に閉塞性肺機能障害が認められ、そのうち2名に呼吸困難も認められた。ただし、対象者のうち9名は喫煙者であり、喫煙の影響についての検討はされていない。(de Silva and Donnan 1981)
-

## 8.3.2 職業曝露による健康影響

---

- 喫煙の影響を考慮したLauwerysら(1974, 1979) 115人のCd曝露労働者と性、年齢、体格指標、喫煙状況および社会経済状況をマッチさせた対照者を同じ工場より抽出したmatched case control studyである。対象は曝露歴が20年未満の90名と20年以上の25名との2群に分けて検討しており、調査時点での前者の群の作業環境の気中Cd濃度は1-58  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、吸気中Cd濃度は20  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、後者のそれらはそれぞれ50-350  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、3-67  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。肺機能検査の結果では、いずれの群においても、肺活量、1秒量は対照群よりも低下しており、特に後者の群の肺機能の低下は顕著であった。
-

## 8.3.2 職業曝露による健康影響

---

- 日本では、Cd曝露労働者16名と対照122名との肺機能検査結果を年齢と体格を調整して比較検討した研究がある(1982)。曝露群のうち、高濃度曝露と考えられた7名の労働者の吸気中のCd濃度は、0.1-8.4mg/m<sup>3</sup>であり、8時間平均は1mg/m<sup>3</sup>に及ぶ推定された。この7名の血中および尿中Cd濃度は2.08 μg/dl、32.6 μg/lと報告されている。肺機能検査結果を対照群と比較した結果、曝露群では肺活量、一秒量共に有意に低下していた。この研究では同時に高濃度曝露群での尿蛋白排泄量、2MG排泄の増加も報告されている。
-

## 8.3.2 職業曝露による健康影響

---

- 職業性Cd曝露による腎機能への影響についての報告は多い。
  - 特に、1950年のFribergら(1950)の報告以降、Cd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(Adams 1979, Baader 1951, Bonnell 1955, Bonnell et al 1960, de Siva and Donnan 1981, Lauwerys et al 1974, Suzuki et al 1965, Tuchiya 1967)。
-

## 8.3.2 職業曝露による健康影響

---

- 55名のCd曝露労働者の尿蛋白排泄について検討した研究(Hansen 1977)では、25年以上の曝露歴のある労働者の尿中アルブミンおよび 2MG排泄量は、曝露歴が2年未満の労働者のそれぞれ10倍、100倍であることを報告している。
-

## 8.3.2 職業曝露による健康影響

---

- ベルギーのCd曝露労働者を対象とする一連の研究(Bernard 1979)においては、それぞれ18名、42名の曝露労働者群の尿蛋白排泄量をそれぞれ21名、77名の対照群と比較した結果、曝露群の尿中の尿中蛋白排泄は増加しており、尿中アルブミン排泄量は対照群のそれぞれ1.2倍、5.4倍であること、また、尿中 2MG排泄量は対照群のそれぞれ、34倍、31倍であることを報告している。
-

## 8.3.2 職業曝露による健康影響

---

- この所見は、尿細管再吸収障害で説明することが可能であり、Cd曝露による腎障害は糸球体障害よりも尿細管障害が主たるものであることを示唆している。
  - 同様に、尿糖有所見率上昇がCd曝露労働者で確認されている(Adams et al 1969, Bonnell 1959, Kazantzis 1963, Suzuki et al 1965)。
-

## 8.3.2 職業曝露による健康影響

---

- 近年では、Cd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名(男性58名、女性2名)の4-24年のCd曝露既往のある労働者の調査を行った研究(Elinder et al 1985)では、尿中 2MG陽性率は40%であり、推定曝露量および尿中Cd濃度と尿中 2MG濃度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 2MG尿は不可逆であったと報告している。
-

## 8.3.2 職業曝露による健康影響

---

- Kawadaら(1993)はCd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気中Cd濃度が $0.857\text{mg}/\text{m}^3$ から $0.045\text{mg}/\text{m}^3$ に低下したことによる尿中Cd濃度の変化を検討した。尿中Cd濃度は改善前の41.7-94.6%に減少していたが、有意ではなかった。
-

## 8.3.2 職業曝露による健康影響

---

- 1984年に作業環境が改善されたカドミウム精錬工場の労働者32名を1980-1984年から1990-1992年まで追跡した研究では、曝露低減時に尿中  $2\text{MG}$  が  $300\ \mu\text{g/g}\cdot\text{cr}$  未満の群では尿中Cd濃度が  $20\ \mu\text{g/g}\cdot\text{cr}$  を超えない者の尿細管障害の進行のリスクは低く、尿中  $2\text{MG}$  濃度が  $300$  を超え  $1500\ \mu\text{g/g}\cdot\text{cr}$  以下で尿中Cd濃度が  $2\ \mu\text{g/g}\cdot\text{cr}$  を超えたことのない場合でも尿細管障害の可逆性を示唆されることを示した。一方、尿中  $2\text{MG}$  濃度が  $1500\ \mu\text{g/g}\cdot\text{cr}$  を超え尿中Cd濃度が  $20\ \mu\text{g/g}\cdot\text{cr}$  を超えていた場合は、Cd曝露が低減した後も尿細管障害は進行したことを報告している。(McDiarmid et al 1997)
-

## 8.3.2 職業曝露による健康影響

---

- 骨代謝、カルシウム代謝への影響に関する報告
  - Nicaud(1942)らの研究が最初のものであり、Ni-Cd電池工場の20名の労働者のうち男性2名女性4名に脱灰と偽骨折を認められたことを報告している。
  - Friberg(1950)の研究では、高濃度Cd曝露労働者における骨軟化症に関する検査も行われたが、その所見は認められなかった。
-

## 8.3.2 職業曝露による健康影響

---

- 骨代謝、カルシウム代謝への影響に関する報告
  - Scottらの研究(1976)では、Cdに曝露される銅細工職人27名のうち22名の尿中カルシウム排泄増加を報告しており、さらに、銅細工職人およびその他のCd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、血中Cd濃度は20-30  $\mu\text{g/l}$ と上昇していたことを報告している。
-

## 8.3.2 職業曝露による健康影響

---

- Cd曝露と血圧の関係
  - 旧ソビエトにおける92名(男性20名、女性72名)のバッテリー工場労働者を対象とする研究では、労働者における高血圧有病率、虚血性心疾患および高血圧性疾患による休業率が一般住民と比較して高いことを報告している。対象者の作業環境気中のCd濃度は0.04-0.5mg/m<sup>3</sup>であった。(Vorobjeva 1980)
-

## 8.3.2 職業曝露による健康影響

---

- Cd曝露による発癌に関する研究では、他の重金属との重複曝露の存在、観察期間が長期であること、過去の曝露状況の把握が困難なことなどの制限があるため、その評価は難しい。
-

## 8.3.2 職業曝露による健康影響

- Cd曝露による発癌に関する研究
- 精錬所労働者の追跡調査を行った研究では、曝露粉じんは、Cd酸化物ヒュームであり、気中Cd濃度は調査時点で75-1105  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、1947年の時点で40-31300  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。対象者は1940-1969年の期間のうち2年以上の曝露歴のある292名の男性労働者である。観察期間は1974年までであり、観察終了時点で180名が生存、92名が死亡、20例が中断例であった。死亡原因を、一般住民の死亡統計を対照に検討した結果、癌による死亡、特に肺癌と前立腺癌による死亡が増加していた。ただし、この集団は砒素にも曝露されており、その作業環境中の気中濃度は0.3-1.4  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であったため、その影響を考慮する必要がある。(Lemen et al 1976)

## 8.3.2 職業曝露による健康影響

---

- Cd曝露による発癌に関する研究
  - スウェーデンでの追跡研究では、5年以上のCd酸化物粉じん曝露歴のあるバッテリー工場労働者269名を1975年まで追跡した。気中Cd濃度は192-1947年までは $1\text{mg}/\text{m}^3$ 以上、1950年代は $0.3\text{mg}/\text{m}^3$ 程度、1962-1974年は $50\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ と見積もられた。1949-1975年の間に43例の死亡が発生し、そのうち8例が癌による死亡であったが、一般住民の癌死亡率と差は認められなかった。(Kjellstrom et al)
-

## 8.3.2 職業曝露による健康影響

---

- Cd曝露による発癌に関する研究
  - この研究では1959-1975年間の癌罹患率も調査されており、15例が癌の診断を受けているが、スウェーデンの一般住民における癌罹患率と差は認めていない。部位別では前立腺癌、肺癌、大腸癌の罹患率が上昇傾向にあるが、有意であったのは咽頭癌のみであった。ただし、これは、対象労働者の水酸化ニッケルへの曝露もあるため、その影響と考えられ、Cd曝露の影響は明らかではなかった。
-

## 8.3.2 職業曝露による健康影響

---

- Cd曝露による発癌に関する研究
  - アメリカで行われた602名のCd精錬工場の男性労働者を対象とした研究(Thun et al 1985)では、Cd曝露量により対象者を群に区分して、SMRを求めている。結果として584mg-day/m<sup>3</sup>未満の曝露群でSMR=53、584-2920 mg-day/m<sup>3</sup>の群でSMR=152、2921 mg-day/m<sup>3</sup>以上の群ではSMR=280であったことを報告しており、高濃度長期間曝露が肺癌と関連することを指摘している。
-

## 8.3.3 環境曝露による健康影響

---

- 8.3.3.2 富山県婦中町
  - 日本で最初に発見された高濃度Cd汚染地域である。20世紀初頭より、岐阜県吉城郡神岡町にある三井金属神岡鉱業所からCdを含む大量の鉱泥・廃水が高原川(県境で宮川と合流して神通川に)に流され、その下流の富山県神通川流域である富山市の一部や婦負郡婦中町、大沢野町等の灌漑用水、水田土壌が高濃度のCdに汚染された。
-

## 8.3.3 環境曝露による健康影響

---

### □ 8.3.3.2 富山県婦中町

- 初期には農魚業被害、次いでCd汚染米や汚染水を長期間摂取した地域住民に多数の慢性Cd腎症患者並びにイタイタイ病患者が発生した。大正年間に最も高度の神通川汚染が発生したと推定されており、イタイタイ病患者は大正末期または昭和初期から散発的に発生、終戦後から昭和30年頃にピークを迎え、以後減少傾向であるが、今日でも4人が生存している(平成15年12月現在での認定患者総数は187名)(環境省、2004)。
-

## 8.3.3.2 富山県婦中町

---

- 昭和30年頃からイタイイタイ病患者の症例研究発表が臨床医などにより個別に行われていたが、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。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名のイタイイタイ病患者とその容疑者が見つかった(県内の対照地域住民2,614人からは1名も無い)。(石崎、1968)
-

## 8.3.3.2 富山県婦中町

---

- 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30歳以上の男女の全地域住民を対象とする尿検査による集団検診が行われた(対象者数6,711名、受検者数6,093人)(福島、1974)。その結果をイタイイタイ病患者発生地、非発生地、境界地の3つに分けて比較したところ、尿蛋白陽性率は男女ともすべての年齢層で非発生地、境界地、発生地の順で高くなり、年齢とともにその差が大きくなる傾向を示した。尿糖陽性率は男女とも60歳以上の年齢層で発生地の方が非発生地よりも高くなっていた。
-

## 8.3.3.2 富山県婦中町

---

- (福島、1974) 発生地住民では尿蛋白が陽性の者では尿糖も増加する傾向にあった。また、部落別での比較においても、神通水系の部落では非神通水系部落より尿蛋白と尿糖の同時陽性率が高かったが、同じ神通水系部落でも患者の多い部落で陽性率が高くなっていた。さらに、発生地における居住歴別での比較においても、発生地で生まれて昭和19年以前から発生地に居住している者の陽性率が最も高かった。
  - 昭和42年11月には、上記の対象者のうち、自覚症および他覚所見のある要精検者を対象として精密検診が実施された(対象者数454名、受検者数405名)(福島、1975)。
-

## 8.3.3.2 富山県婦中町

---

- その結果を、居住地によって患者発生地、神通水系非発生地、非神通水系非発生地の3つに分け、さらに診断基準によって患者群、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。
  - 発生地では尿蛋白陽性率、尿糖陽性率はともに最も高く、尿比重、クレアチニン濃度はともに発生地ですべて低く(つまり尿量の増加傾向)、尿中Ca濃度、P濃度、Ca/P比はいずれも高かった。また、これらの傾向は発生地居住者のうち、患者群で強かった。(福島、1975)
-

### 8.3.3.2 富山県婦中町

---

- 尿中Cd排泄量は発生地で明らかに高く、男で  $19.8 \pm 1.1 \mu\text{g/g cr.}$ 、女で  $26.4 \pm 1.0 \mu\text{g/g cr.}$  であり、さらに発生地でも患者群は  $30.0 \mu\text{g/g cr.}$  以上の高値を示したが、神通水系の非発生地でも軽度上昇していた。発生地では血清アルカリフォスファターゼの上昇している者の率と無機リンの低下している者の率が他の地よりも明らかに高かった。(福島、1975)
-

## 8.3.3.2 富山県婦中町

---

- その中でも患者群は最も高く、またレ線上骨所見の見られなかった群でも尿蛋白、尿糖が陽性の者にその傾向が強かった。これは、発生地ではレ線上明らかな変化は見られなくとも尿異常所見のある者では血液生化学的な骨軟化症の傾向を示す者が多いことを意味すると考えられる。(福島、1975)
-

## 8.3.3.2 富山県婦中町

---

- また、同じデータをクレアチニン補正尿中Cd濃度で5群に分けて解析したところ、尿中Ca濃度、P濃度、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Cd濃度の低い群から高い群へかけて増加傾向を、逆に血清Pの平均値は減少傾向を示し、各群の尿蛋白陽性者、尿蛋白と尿糖同時陽性者、低P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Cd濃度の対数値とは直線関係を示した(Nogawa, 1979a)。
-

## 8.3.3.2 富山県婦中町

---

- これらの調査結果に基づいて昭和43年 5月、厚生省から「イタイイタイ病の本態は、カドミウムの慢性中毒によりまず腎臓障害を生じ、次いで骨軟化症をきたし、これに妊娠、授乳、内分泌の変調、老化および栄養としてのカルシウム等の不足などが誘因となって、イタイイタイ病という疾患を形成」との公式見解発表がなされた。
-

## 8.3.3.2 富山県婦中町

---

- 大規模調査の翌年の昭和43年にも、別の神通川流域Cd汚染地住民6,000人以上を対象にした同規模の疫学調査が行われたが、その結果は長らく公式に発表されることが無かった。しかし、近年になってようやくこれらの昭和42、43年の両年にわたる調査結果(男6,155人、女7,028人、総対象者13,183人)が千葉大学に移った能川らにより論文として発表されるようになった。
-

## 8.3.3.2 富山県婦中町

---

- これらの調査対象者において、Cd曝露と腎機能障害(尿中の糖と蛋白陽性)との間に量—反応関係が存在することを証明し、さらにこの関係式から米中のCd濃度(Osawa, 2001; Watanabe, 2002)や生涯総Cd摂取量(Kobayashi E, 2002; Chiyoda, 2003; Watanabe, 2004)についての許容基準を算出する、というものである。
-

## 8.3.3.2 富山県婦中町

---

- Cd曝露評価は、部落でプールした米Cd濃度と居住年数を掛け合わせた値。
  - 腎機能障害との関係式の設定は不適切。
    - 腎機能の加齢変化を無視。
    - 障害発生の閾値の存在を無視。
  - 許容基準の設定方法も、その関係式に対照地域の腎機能障害のレベル(一般的な日本人の腎機能のレベル)を代入して得られたCd曝露レベル、すなわち「一般的な日本人の曝露レベル」を「最大許容基準」としている。
-

## 8.3.3.2 富山県婦中町

---

- この大規模調査では、Cdによる腎機能障害の指標にKingsbury-Clark法によって測定された尿蛋白とBenedict法によって測定された糖を用いていたが、その後、富山県衛生研究所の研究グループは、イタイイタイ病患者の尿中にはこれらの方法では検出できない尿細管機能障害に由来する低分子量蛋白質が多く排出されていることをディスク電気泳動法などによって示した(福山、1971a; 福山、1971b)。
-

## 8.3.3.2 富山県婦中町

---

- Cd汚染地住民の10歳未満から80歳以上にわたる242人(男123人、女119人)を対象にした疫学調査を行ったところ、Kingsbury-Clark法測定による尿蛋白の値は40歳代から年齢とともに上昇し、その蛋白はディスク電気泳動法にてイタイイタイ病と同じパターンを示すものであった(城石、1972)。
-

## 8.3.3.2 富山県婦中町

---

- 尿糖は30歳代から、尿中Cd濃度は20歳代から上昇する傾向が認められた。別の汚染地住民110人から24時間尿を採取した調査では、尿中Cd濃度は居住年数が20年を越えると急に高くなり、40年頃に頂上に達し、それ以降では低くなるが、尿蛋白をディスク電気泳動法で調べると、頂上に達するまでの短期居住者では正常である例が多く、頂上を越えた長期居住者の大部分はイタイイタイ病と同じパターンを示した(福山、1972)。
-

## 8.3.3.2 富山県婦中町

---

- これは、カドミウム汚染地で生活し始めると尿中カドミウム濃度は急速に高くなっていくが、ディスク電気泳動像以上から予想されるような腎障害が起こると、次第に尿中のカドミウム排出は減少することを示すものである。
  - 一方で、ディスク電気泳動法他に、Cd中毒のスクリーニング法としての尿中のretinol-binding protein (RBP) (金井、1971; Kanai、1978)、2-マイクログロブリン( 2MG) (金井、1976)等の低分子量蛋白の測定の有用性が検討され、以後の疫学調査で用いられるようになった。
-

## 8.3.3.2 富山県婦中町

---

- 汚染地に住む51-60歳の女性138人を対象にした日本の富山県衛生研究所とスエーデンの研究者との共同研究で行われた調査では、尿中 2MGは、汚染地居住期間、川水の摂取、米中Cd濃度、尿・血中Cd濃度等と相関が認められた(Kjellström, 1977)。
  - イタイイタイ病患者の尿中の 2MG濃度は対照に較べて100倍から300倍高く、尿蛋白や電気泳動法では陰性の尿サンプルでも 2MGの上昇が見られたことから、尿中 2MGの測定はCd曝露による腎機能への影響に体する感受性の高い指標になると考えられた(Shiroishi, 1977)。
-

## 8.3.3.2 富山県婦中町

---

- 1976年に行われた神通川流域のCd 汚染地のうちの9部落の10歳未満から70歳代までの全住民を対象にしたものである (Nogawa, 1979b; 小林, 1982a)。この調査の20歳以上の受検率は、男98%、女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、糖、アミノ酸、プロリンの尿中濃度、また、蛋白、糖、アミノ酸、プロリン、RBP、 2MGの尿所見陽性率並びに糖・蛋白同時陽性率は、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・陽性率とも加齢に従って高くなる傾向を示した。
-

## 8.3.3.2 富山県婦中町

---

- それらの中でも、2MGが汚染地で最も高い陽性率を示し、次いでRBPであったが、非汚染地ではこれらの陽性率は60歳以降にのみ数%でしか見られなかったため、Cdによる腎機能への影響を知るには尿中2MGとRBPが最も適切な指標になると考えられた。また、尿中Cd濃度は全年齢層にわたって汚染地の方が高く、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Cd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(小林、1982b)。
-

## 8.3.3.2 富山県婦中町

---

- 蛋白、糖、アミノ酸、プロリン、RBP、2MG、糖・蛋白同時陽性率は、汚染地居住期間が長くなると高くなる傾向が認められた。その中でも、やはり2MG、RBPの陽性率が他の尿所見陽性率よりも高く、Cd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2MGの陽性率との間にはS字状の量—反応関係が存在し、probit回帰直線も描くことができた。
  - 一方、同じ汚染地住民(男246人、女296人、計542人)を対象にして解析したと思われる別の論文においても、尿中Cd濃度の対数値と2MG、RBP、プロリン、等の濃度の上昇者の発生頻度のprobit値は直線関係を示した(但し、年齢の影響は無視)(Nogawa, 1979b)。
-

## 8.3.3.2 富山県婦中町と他の汚染地域

---

- 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障害の指標を用いた調査を行い、それらとCd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)、長崎県対馬巖原町佐須地域住民(9人)、福井県武生地域住民(20人)において、尿中の蛋白、糖、RBP、アミノ酸、等の濃度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Cd濃度の対数値とは直線関係を示した(Nogawa, 1977)。
-

### 8.3.3.2 富山県婦中町と他の汚染地域

---

- 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%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、クレアチニン・クリアランスの方がCdによる腎機能障害の指標としてsensitivityが高いと考えられた(Nogawa, 1980; 能川, 1981)。
-

## 8.3.3.2 富山県婦中町

---

- さらに、金沢医科大学付属病院で腎機能検査を受けた33人のイタイイタイ病患者と17人の要観察者では、尿中 2MG、RBP、lysozyme、総蛋白、等の腎機能の指標はCcr、PAHクリアランス、PSP試験、等の腎機能の検査結果と有意な相関を示し、Cdによる腎機能障害の有用な指標となると考えられた(Nogawa, 1984)。
-

## 8.3.3.2 富山県婦中町

---

- 18人のイタイイタイ病患者、21人の要観察者、15人の汚染地住民において尿中のメタロチオネイン濃度を測定した結果、対照群(13人、394 $\mu\text{g/g cr.}$ )に比較して前者二群では高度に上昇しており(それぞれ1880 $\mu\text{g/g cr.}$ 、2000 $\mu\text{g/g cr.}$ )、汚染地住民でも有意に高く(880 $\mu\text{g/g cr.}$ )、さらに尿中蛋白、糖、2MG、RBP等の濃度、と相関が認められた(Tohyama、1981、1982)。
-

## 8.3.3.2 富山県婦中町

---

- イタイイタイ病患者5人と要観察者5人において尿中 2MGと*N*-acetyl- *-D*-glucosaminidase (NAG)を測定したところ、両者とも対象者と比較して上昇していたが、NAGの上昇の程度は 2MGのそれよりも小さく、 2MGの方がCd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 (Nogawa, 1983)。
-

## 8.3.3.2 富山県婦中町

---

- 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Cd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 2MGの関係を見たところ、両者は屈曲点(NAG: 100U/g cr.、 2MG: 50,000 $\mu$ g/g cr.)まではともに直線的に上昇するが、それ以降はNAGは 2MGの上昇に伴わずに一定の値を示し、NAGは尿細管機能障害が高度でなければ指標として有用であると考えられた(Nogawa, 1986)。
-

### 8.3.3.2 富山県婦中町(富山医科薬科大学)

---

- 1983年1月と1984年6月に亘る全Cd汚染地域での疫学調査(Aoshima, 1987)。
  - 対象者は、神通川水系の24部落を含むCd汚染地域(11地区)に居住する55歳から66歳までの全女性である。
  - 対照は、隣接する別の水系(井田川、熊野川)の5部落(2地区)
  - Cd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
  - その尿と米のサンプルが集められた。
-

### 8.3.3.2 富山県婦中町(富山医科薬科大学)

---

- これに加え、12人のイタイイタイ病患者(6人の対象Cd汚染地住民を含む)も同様に調べられた。神通川流域の11地区の尿 2MG、1MG、アミノ窒素、糖、Cd、カルシウム、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。
-

### 8.3.3.2 富山県婦中町(富山医科薬科大学)

---

- また、尿 2MG濃度が1mg/g crを、尿糖が100mg/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Cd濃度は0.12-0.03ppmであったのに対し、神通川流域産の米に含まれる平均Cd濃度は0.32-0.57ppmと有意に高かった。
-

### 8.3.3.2 富山県婦中町(富山医科薬科大学)

---

- さらに、主成分分析の結果、第一主成分である「腎機能障害」と第二主成分である「尿中Cd排泄」が、イタイイタイ病群並びに最も神通川に近くCd汚染の強い地区ではそれぞれ正、負に、次いで神通川に近い地域では両方とも正に、神通川から少し離れた地域ではそれぞれ負、正に、そして対照地域では両方とも負になることが判明した。これは、Cd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。
-

### 8.3.3.4 石川県梯川流域

---

- 梯川は石川県小松市を流れ、日本海に注いでおり、その上流には、江戸時代の初期から金などを生産した鉱山がある。1968年にこの流域がCdに汚染されていることが判明し、1974年と1975年とに、さらに1981と1982年とにかけて、汚染地住民の健康調査が実施され、
-

### 8.3.3.4 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2691人を対象に、米中Cdおよび尿中Cd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、米中および尿中Cdとretinol binding protein (RBP)、尿蛋白陽性率、尿糖陽性率、尿蛋白尿糖同時陽性率およびアミノ酸尿陽性率との間に量 - 反応関係が成立することを報告している。
-

### 8.3.3.4 石川県梯川流域

---

- 1981年と1982年の健康調査結果を用いた研究では、汚染地の50歳以上の全住民3465人(男1574人、女1891人)を対象として、各尿所見有所見者率を性、年齢別にCd汚染地と非汚染地とで比較した結果、尿蛋白・尿糖同時陽性者率、アミノ-N有所見者率は汚染地住民の方で高い傾向を示し、80歳以上の女性群と全年齢の群で有意であったこと、また、 $2$ -ミクログロブリンで( $2$ MG)は $1,000 \mu\text{g/g}\cdot\text{cr}$ を判定値とした時に有所見者はCd汚染地では、50歳以上の全男性および女性でそれぞれ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。Kidoら(1987)
-

### 8.3.3.4 石川県梯川流域

---

- また、尿中メタロチオネイン(MT)を影響指標とした検討も行っており、尿中MTの判定値として非汚染地住民の97.5%上限値(男性638  $\mu\text{g/g}\cdot\text{cr}$ 、女性693  $\mu\text{g/g}\cdot\text{cr}$ )を用いた有所見率は全女性において、汚染地と非汚染地との間で有意差を認めることを報告している。Kidoら(1987)
-

### 8.3.3.4 石川県梯川流域

---

- この梯川住民を対象とした尿中Cd濃度と尿中 2MGとの関連については、3178名(男性1424名、女性1754名)を対象として、probit linear modelを用いた研究(Ishizaki et al., 1989)とlogistic linear modelを用いた研究(Hayano et al., 1996)があり、いずれも量 - 反応関係を認めている。それぞれの研究におけるモデルにおいて非汚染地住民の尿中 2MG有所見率を代入して求めた尿中Cd濃度の安全基準値はそれぞれ男性で3.8-4.0、1.6-3.0  $\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{cr}$ 、女性で3.8-4.1、2.3-4.6  $\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{cr}$ と推定された。
-

### 8.3.3.4 石川県梯川流域

---

- 50歳以上の3110人の住民を対象とした尿中MTを影響指標とした研究においても、同様に量 - 反応関係が成立し、同じく尿中Cd濃度の安全基準値は、男性、女性それぞれ4.2、4.8  $\mu\text{g/g}\cdot\text{cr}$ と推定された(Kido et al., 1991)。
-

### 8.3.3.4 石川県梯川流域

---

- Nogawaら(1989)は、Cd総摂取量の推計するための計算式を求め、それを用いて総摂取量の安全値を求めている。この研究においては、対象を梯川流域の50歳以上の住民1,850名(男性878名、女性972名)を対象とし、2MGを影響指標として線形モデルを用いた場合の総摂取量の安全基準値は約2gであることを報告している。
-

## 8.3.3.4 石川県梯川流域

---

- Kidoら(1993)は、影響指標として尿中MTを用い、logistic linear modelを用いて、性・年齢・居住歴を考慮した総摂取量の安全基準値を求め、男性では2.2g、女性では2.3gと報告している。
-

### 8.3.3.4 石川県梯川流域

---

- また、Hochiら(1995)は、Nogawaらと同じ対象においてカドミウム総摂取量と影響指標(尿糖、尿蛋白、尿中アミノ-N、尿中 2MG、尿中MT)との関連を年齢を考慮して評価するために、一般線形モデルを用いて検討した。その結果、総摂取量の安全基準値は尿糖、尿蛋白、アミノ酸尿、尿糖尿蛋白同時陽性を影響指標とした場合では、2.2-3.8g、尿中MTの場合では1.5-2.6gと算出された。いずれの指標を用いても、Cd総摂取量の安全基準値は2g程度を示している。
-

### 8.3.3.4 石川県梯川流域

---

- 50歳以上で30年以上居住している梯川流域住民1703名を対象とし、米中カドミウム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 2MG、MT、尿糖、アミノ窒素の濃度との相関を認め、また、尿中 2MG、MT、アミノ窒素、尿蛋白尿糖同時陽性率との相関も認めた。この研究で得られた線形モデルに対照の非汚染地住民の有尿所見率を用いて米中Cdの許容濃度を求めたところ0.34ppmであったことを報告している (Nakashima et al., 1997)。
-

### 8.3.3.4 石川県梯川流域

---

- Cd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名(男性32名、女性42名)を対象とした土壌改善事業によるCd曝露低減措置後の1981年から1986年まで観察を行った研究においては、観察開始時点で尿中 2MGが1000  $\mu\text{g/g}\cdot\text{cr}$ 未満の群はその後の尿中 2MGの推移は一定の傾向を示さなかったが、観察開始時点で1000  $\mu\text{g/g}\cdot\text{cr}$ 以上であった群は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Cd濃度には変化は認められなかったが、尿糖、アミノ窒素は5年後、有意に上昇していた(Kido et al., 1988)。
-

### 8.3.3.5 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(同和鋳業小坂鋳業所)からの排煙により環境カドミウム(Cd)汚染を受けた所である。
  - 齋藤ら(1975, 1977a)は、この地区の35歳以上住民137人を対象に数回の断面調査を行い、尿蛋白・尿糖同時陽性者の割合が13%であり、対照地区の2.5%より有意に高いことを見出した。
-

### 8.3.3.5 秋田県小坂町

---

- 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、全般性アミノ酸尿、尿細管リン再吸収率の低下等(多発性近位尿細管機能異常)を認めた。
  - また、細越地区住民の尿中 2-microglobulin (2MG)排泄量が年齢( $r=0.62$ )、居住年数( $r=0.57$ )、および自家産米中Cd濃度と居住年数との積( $r=0.50$ )と有意に関連していることを報告した(齋藤ら, 1977b)。なお、細越地区の米中Cd濃度の平均値は0.64ppmと報告されている(N=85, 蔀ら, 1981)。
-

### 8.3.3.5 秋田県小坂町

---

- Kojimaら(1977)は、小坂町のCd汚染7地区住民(50 - 69歳, 156人)および対照地区住民(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Cd排泄量の幾何平均値は150  $\mu\text{g}/\text{日}$ , 対照地区では40  $\mu\text{g}/\text{日}$ であり、尿中Cd濃度の幾何平均値はそれぞれ7.5および2.0  $\mu\text{g}/\text{l}$ であった。尿中2MG高値者(> 700  $\mu\text{g}/\text{l}$ )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。
-

## 8.3.3.5 秋田県小坂町

---

- 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。
-

### 8.3.3.5 秋田県小坂町

---

- Iwataら(1992)は、齋藤らが1975 - 1977年に尿中 2MG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ても、尿中 2MGおよび総アミノ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 2MGが10倍になることに伴うハザード比は1.44(95%信頼区間1.02 - 1.44)と推定された。
-

### 8.3.3.6 長崎県対馬

---

- 長崎県対馬厳原町佐須(檜根, 下原, 小茂田, 椎根の4地区)は, 対州鉾山からの排水により環境Cd汚染を受けた。対州鉾山は約1300年前にわが国で最初に銀を産出したことで有名である。第二次大戦後本格的な亜鉛の精錬が開始され, 1960年代に出鉾のピークを迎えたが, 1973年に操業を停止した。
-

### 8.3.3.6 長崎県対馬

---

- 佐須地域では、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(中野ら、1985)では、檜根地区の5 - 80歳代の99人および下原、小茂田、椎根地区の50 - 80歳代の196人が対象であった。尿中Cd排泄量の幾何平均値は、檜根地区の60歳以上の男性および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 $10 \mu\text{g/g}$  creatinine(cr.)を超えていた。
-

### 8.3.3.6 長崎県対馬

---

- 尿中 2MG排泄量は年齢とともに急激に上昇し、檜根地区の70歳以上の男性および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 2MGの年齢に伴う上昇傾向は、非汚染地域に比べて顕著であった。
-

### 8.3.3.6 長崎県対馬

---

- 1982年の調査(小林ら, 1985)では檜根, 下原, 小茂田, 椎根地区の50歳以上の285人が受診した。尿中 2MGが1,000  $\mu$ g/g cr. 以上の女性では, 血清尿酸値の低下, 2MGクリアランス, 尿酸クリアランスの上昇が認められた。また, 血清 2MG, 1MG, クレアチニンおよびアルカリフォスファターゼの上昇が見られ, 糸球体機能の低下と骨代謝の亢進が示唆された。
-

### 8.3.3.6 長崎県対馬

---

- 対象者全体の尿中Cd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 1MGおよび尿中 metallothioneinの排泄増加が認められ, 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 (Tohyama et al., 1986; 1988)。
-

### 8.3.3.6 長崎県対馬

---

- Iwataら(1993)は、上記の1979年の調査に参加した檜根地区住民を含む102人の尿中 2MGおよびCd排泄量の推移を1989年まで10年間にわたり追跡した。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Cd摂取量は1969年の213  $\mu\text{g}/\text{日}$ から1983年には106  $\mu\text{g}/\text{日}$ 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Cd濃度の幾何平均値は8.5  $\mu\text{g}/\text{g cr.}$ から6.0  $\mu\text{g}/\text{g cr.}$ に低下した。
-

### 8.3.3.6 長崎県対馬

---

- 一方, 尿中  $2\text{MG}$  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  $2\text{MG}$  が  $1,000 \mu\text{g/g cr.}$  以上であった群で1.8倍に上昇し, Cdによる低分子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。同様の傾向は, 劉ら(1998, 2001)の1996年までの継続調査でも認められた。原田ら(1988)は, 同Cd汚染地域において, 重症のCd腎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, クレアチニンクリアランス, 血液中 $\text{HCO}_3^-$ , 尿細管リン再吸収率について9年間の経過観察を行い, 汚染改善後にもかかわらず, すべての項目が徐々に悪化する傾向を認めた。
-

### 8.3.3.6 長崎県対馬

---

- Iwataら(1991a, 1991b), Arisawa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 2MG 1,000  $\mu\text{g/g cr.}$ 以上群の標準化死亡比(SMR)は男性で215(95% 信頼区間[CI] 93-424), 女性で187(95% CI 116-287)であった。また, Cox回帰モデルを用いて年齢を補正しても, 男女とも尿中 2MG, 尿中蛋白, 血清 2MGおよび血清クレアチニン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(Iwata et al., 1991b)。
-

### 8.3.3.6 長崎県対馬

---

- 一方, 尿中 2MG 1,000  $\mu$ 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)と低い傾向があり, 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)。同じ集団の1997年までの追跡(Arisawa et al., 2001)では, 尿中 2MG 1,000  $\mu$ g/g cr.以上群, 1,000  $\mu$ g/g cr.未満群および地域全体の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。
-

### 8.3.3.7 他の日本の研究

---

- 1976 - 1978年にかけて全国7県のCd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%、長崎県4.2%、兵庫県2.9%、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(イタイイタイ病および慢性カドミウム中毒に関する研究班, 1979)。
-

### 8.3.3.7 他の日本の研究

---

- Kawadaらは、群馬県安中市の40歳以上住民400人について、尿中CdおよびN-acetyl-D-glucosaminidase (NAG) 活性を測定した。全体の尿中Cd濃度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Cd濃度は居住地区により有意差があり、風の向きおよび亜鉛精錬所からの距離で説明された。尿中Cd濃度と尿中NAG活性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 2MGは測定されなかった。
-

### 8.3.3.7 他の日本の研究

---

- Nakadairaら(2003)は、新潟県の低濃度Cd汚染地域住民98人(24 - 86歳)および対照地域住民50人(20 - 83歳)を対象に断面調査を行った。尿中Cd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 2MG排泄量の幾何平均値および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。
-

## 9.1 曝露評価

---

- 9.1.1 一般住民
- カドミウムは岩石や火山活動そのほかから毎年25,000 - 30,000トンが環境中に放出され、そのうち4,000 - 13,000トンが人間の産業活動や生活に関連して排出されている。
- 一般土壌中のカドミウム含有量は年々0.2%ずつ増加している。
- 旧鉱山、精錬所に関連した汚染地域は、環境の改善の努力の結果汚染土の改善や井戸水から水道水への利用などで、曝露量は減少している。

## 9.1.1 一般住民の曝露評価

---

- 一般住民における主な曝露源は食品中のカドミウムである。カドミウムに汚染されていない地域における平均の摂取量(一日あたり)は10 - 40  $\mu\text{g}$ である。汚染された地域では数百  $\mu\text{g}$  およぶこともあったが、近年漸減してきている。
  - 長期モニターによるカドミウム濃度はおおよそ、田園地域で0.01 - 0.015  $\mu\text{g} / \text{m}^3$  であり都市部で0.005 - 0.05  $\mu\text{g} / \text{m}^3$  である、汚染地区の近郊であると0.6  $\mu\text{g} / \text{m}^3$  になることもある。
-

## 9.1.1 一般住民の曝露評価

---

- 非汚染地域における食品・環境からの摂取は10 - 40  $\mu\text{g}/\text{日}$ である(食品 10 - 40  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、水 < 1  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、空気 < 0.5  $\mu\text{g}/\text{日}$ (非喫煙者の場合))。通常地域でのカドミウム摂取量を考慮するとき、食品以外のものは無視できる。一方、非汚染地域におけるごく少量の汚染食品摂取者にとっては、一パックのタバコで一日摂取量が倍量にも増えることになる。
-

## 9.1.1 一般住民の曝露評価

---

- スウェーデンにおけるランダム抽出による農場の住民の摂取量は $118 \pm 39 \mu\text{g}/\text{週}$ であった。
    - (当該地域の飲料水の平均Cd含有量 $0.020 \pm 0.033 \mu\text{g}/\text{L}$ 、飲料水の寄与量は0.2(0 - 1.7)%である)
  - オーストラリアの平均摂取量はマーケットバスケット法によると9 - 15  $\mu\text{g}/\text{日}$ (1996)である。
-

## 9.1.1 一般住民の曝露評価

---

- 日本人の平均摂取量は $29.3 \mu\text{g}/\text{日}$  (2001)
  - Horiguchi(2005)らによると摂取量は $27.4 - 33.0 \mu\text{g}/\text{日}$ であり、汚染地域とされる地域住民の摂取量も $5.70 - 6.72 \mu\text{g}/\text{Kg体重}/\text{週}$ であり現行のPTWI( $7 \mu\text{g}/\text{Kg}$ )未満であった。
  - 韓国 $21.1 \mu\text{g}/\text{日}$  (1995)である。汚染地区(鉛亜鉛鉱山周辺の水田産の米による推定)では $121 \mu\text{g}/\text{日}$  (1997)という高値の推計もある。
-

## 9.2.1 腎機能障害

---

- カドミウムへの長期曝露により、蛋白尿、糖尿、アミノ酸尿および組織病理学的変化を伴う尿細管機能障害が生じる。これらは、経口および吸入曝露の際に最も早期に認められる。近位尿細管機能障害が主要所見であるが、さらに進行すると遠位尿細管機能障害や糸球体障害もみられ、稀には腎不全に至ることもある (WHO, 1992; Goyer and Clarkson, 2001; Thevenod, 2003)
-

## 9.2.1 腎機能障害

---

- 食事からの1日摂取量が140-260  $\mu\text{g}/\text{日}$ で50年以上,あるいは職場での曝露量が50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ で10年以上の場合,尿細管機能障害が増加している(Thun et al., 1989).
  - 生涯の蓄積摂取量が2000 mg以上の場合に尿細管機能障害が発生する(Nogawa et al., 1989).
  - 一方,成人で30-50  $\mu\text{g}/\text{日}$ と低濃度の曝露により,腎機能障害(および骨折,発がん,高血圧)のリスクが上昇するともされている(Satarug et al., 2003).
-

## 9.2.2 骨組織

---

- カドミウムの長期曝露により、骨軟化症や骨粗鬆症が、実験動物およびヒトにおいて生じる。これらの骨病変は、カドミウム曝露による腎障害の結果、カルシウムやビタミンDの代謝が障害されることにより生ずると考えられている。
  - 骨病変を来すカドミウムの1日曝露量は明らかではないが、尿細管機能障害を来す量よりも高いと推定される。また、栄養状態を含む様々な個人側要因が骨病変の発症やその重症度へ及ぼす影響が大きい(WHO, 1992)。
  - カドミウムが腎機能障害を介することなく直接骨組織に影響を及ぼす可能性も指摘されている(Honda et al., 2003)
  - JMETSでは、尿細管機能障害を惹起しない低濃度のカドミウム曝露では、骨粗鬆症の発症リスクの増加は認められないことが示されている(Horiguchi et al. 2005)
-

## 9.2.3 呼吸器

---

- 職業性の慢性吸入曝露によって、慢性気管支炎から肺気腫等の慢性閉塞性肺疾患が生じる (Goyer and Clarkson, 2001) .
  - 重症例では、死亡率の増加をもたらす。呼吸器疾患を惹起するカドミウム曝露量は明らかではないが、尿細管機能障害を来す量よりも高いと推定される (WHO, 1992) .
-

## 9.2.4 心血管系

---

- 動物実験では、血圧上昇や心筋への影響が認められているが、職業性曝露を含むヒトでの調査研究では明らかではない(WHO, 1992)。
  - 一方、ヒトでのカドミウム曝露と動脈硬化症や心血管疾患との関連を示唆する結果(Houtman, 1993; Nishijo et al., 1995)がある。
  - しかし、相反する研究報告もあり、現時点ではカドミウム曝露の高血圧や心血管疾患発症への関与について、明確な結論は出ていない(Järup, 1998; Goyer and Clarkson, 2001; 鍛冶ら, 2002)。
-

## 9.2.5 脳神経系

---

- カドミウム曝露により、ヒトの行動異常や知能障害が生じるとの報告もあるが、他の有害金属への曝露による影響の可能性を否定できない。また、脳血管関門や脈絡叢上皮細胞により、カドミウムの脳への通過が阻まれていることから (Goyer and Clarkson, 2001)、カドミウムによる直接的な脳神経系への影響の可能性は低い。
-

## 9.2.6 生殖毒性

---

- 動物実験では、カドミウムによる精巣障害、胎盤損傷、胎仔奇形や胎仔死亡等が認められているが、現在のところヒトにおいては、雄性・雌性生殖器、妊娠や胎児への影響等、生殖毒性を明らかにした疫学的研究報告はない(鍛冶ら, 2002)。
  - カドミウムは、内分泌攪乱物質として、in vitroでエストロゲン・レセプターに結合し転写活性を有する。また、in vivoで子宮の腫大や子宮内膜の肥厚、乳腺房細胞の増殖やカゼインの合成を進めることが報告された(Johnson et al. 2003)。
  - しかし、この研究の追試をした複数の施設で同様の結果を再現できていない。
-

## 9.2.7 発がん

---

- ラットでは、カドミウム曝露により、精巣、肺、前立腺、造血系の腫瘍や注射部位の肉腫の発生が認められている。一方、マウスやハムスターでは、カドミウムによる発がんについて否定的な報告が多い(小山ら, 2002)。
  - 職業性の慢性吸入曝露による肺癌(および前立腺癌)の発症が認められること等により、1993年、IARCはカドミウムをグループ2Aからグループ1に変更した(Verougstraete et al, 2003)。
-

## 9.2.7 発がん

---

- しかしながら,ヒ素曝露等の交絡因子のため作業者の観察から解釈するのは困難であり(Sorahan and Lancashire, 1997; Verougstraete et al, 2003)
  - 1993年以降に報告された疫学調査では肺癌や前立腺癌等の発がん性について否定的な報告もみられる(小山ら, 2002; Verougstraete et al, 2003)。
  - 経口摂取による発がん性についての証拠は現在のところない(Goyer and Clarkson, 2001)。
-

## 9.2.8 標的臓器および影響

---

- 生活および労働環境中におけるカドミウムへの慢性曝露では、腎臓が重要な標的臓器である。特に、腎皮質が最も早期に傷害を受ける部位である。従って、量—影響関係を評価する際、腎皮質のカドミウム濃度が重要となる。主要な影響は、腎尿細管機能障害であり、 $\alpha_2$ ミクログロブリンの他、レチノール結合蛋白、リゾチーム、N-アセチル-D-グルコサミニダーゼ、リボヌクレアーゼや  $\alpha_1$ ミクログロブリン等の低分子蛋白尿が出現する (WHO, 1992; Goyer and Clarkson, 2001)。
-

## 9.3 腎臓での臨界濃度

---

- 9.3.1 動物実験 (In animals)
  - 主にラットを用いた実験では、腎組織カドミウム濃度の上昇に伴い尿細管上皮細胞障害から尿細管壊死や再生像へと組織障害が進展する量—影響関係が認められ、尿細管萎縮や間質線維化等の間質性腎炎像が惹起されるためには150  $\mu\text{g/g}$ 前後の腎組織カドミウム濃度がある期間持続することが重要である(海津, 2000)。
  - しかし、動物種、投与量および投与期間によっては、150  $\mu\text{g/g}$ 組織以上であっても腎障害を来さないことがある(小山ら, 2003)。
  - 一方、早期影響については、腎組織所見や数種類の酵素活性の変化を指標とした場合、ラットにおいて4.08  $\mu\text{g/g}$ 組織以下でも認められている(Brzoska et al., 2003, 2004)。
-

## 9.3 腎臓での臨界濃度

---

- 9.3.2 ヒト(In humans)
  - 職業性のカドミウム曝露を受けたヒトの腎カドミウム濃度, 蛋白尿の有無および腎病理所見結果に基づき, ヒト集団の10%に尿細管機能障害が出現する腎皮質カドミウム濃度は200  $\mu\text{g/g}$ であり, 50%に同障害が出現するのは300  $\mu\text{g/g}$ であるとされている (WHO, 1992; Goyer and Clarkson, 2001; 小山ら, 2003) .
  - 1989年のJECFAによるPTWI 7  $\mu\text{g/kg}$ 体重/週は, 一生涯のカドミウム摂取で腎皮質カドミウム含有量が正常レベルと考えられる50  $\mu\text{g/g}$ 組織を越えないよう推定された基準である (小山ら, 2003; Horiguchi et al., 2004) .
  - 英国で1978 ~ 1993年に採取された約2700例の腎皮質カドミウム濃度は, 平均19  $\mu\text{g/g}$ 組織で, 50  $\mu\text{g/g}$ 組織を越えていたのは3.9%であった (Lyon et al., 1999) .
-

## 9.4 腎機能障害の量反応関係

---

- 9.4.1. 一般住民調査結果を用いた評価(代謝モデルおよび臨界濃度を用いた評価)
- Suwazono et al (2000)は、国内2県のCd非汚染4地域の男性1,105名、女性1,608名から血液と尿を採取し、Cd摂取量と腎毒性の発現に相関性があるか検討した。Cd摂取量は血液中Cd及び尿中Cd量(尿中Cd;クレアチニン補正值)から算出し、腎機能障害の指標として尿中  $\mu\text{M}$ 及び尿中NAGを用いた。その結果血液中Cd、尿中Cdと尿中  $\mu\text{M}$ 、尿中NAGの間で有意な相関が認められ、一般的な飲食行動を介したCd摂取でも腎機能障害が起こり得るといふ仮説を提示した。

## 9.4.1. 一般住民調査結果を用いた評価

---

- Ezaki et al (2003)は、国内10府県のCd非汚染地域に住む、実に10,753名(1,000名/県)もの成人女性のみから尿を採取し、尿中Cdと尿中 1MG、尿中 2MGに相関性があるか解析した。重回帰分析により、尿中 1MG、尿中 2MGは被験者の年齢と大きな相関性があったので、年齢の影響を除外して解析したところ、尿中Cdと尿中 1MG、尿中 2MGに有意な相関性は無かったと結論付けている。
-

## 9.4.1. 一般住民調査結果を用いた評価

---

- Ezaki et al (2003)は、国内10府県のCd非汚染地域に住む、実に10,753名(1,000名/県)もの成人女性のみから尿を採取し、尿中Cdと尿中 1MG、尿中 2MGに相関性があるか解析した。重回帰分析により、尿中 1MG、尿中 2MGは被験者の年齢と大きな相関性があったので、年齢の影響を除外して解析したところ、尿中Cdと尿中 1MG、尿中 2MGに有意な相関性は無かったと結論付けている。
  - Suwazono et al (2000)の結果に反しているが、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 et al (2003)の調査結果は信頼性が高いと考えられる。
-

## 9.4.1. 一般住民調査結果を用いた評価

---

- その結果、推定Cd摂取量と尿中Cdの間には相関が観察されたが、Ezaki et al (2003)と同様、尿中Cdと尿中  $1\text{MG}$ 、尿中  $2\text{MG}$ の間には有意な相関性は観察されなかった。この結果は、一般的な飲食物などから摂取するCd量がPTWIを超えていなければ、Cd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、Cd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。
-

## 9.4.1. 一般住民調査結果を用いた評価

---

- Diamond et al (2003)が、米国内の職業や住環境の異なるCd非汚染15地域の住民において、一般的な飲食行動から摂取されるCd量で腎毒性が誘発されるか検討し、報告している。この研究では腎毒性の指標として尿中低分子蛋白総量を用い、Cd摂取量と尿中低分子蛋白総量に正の相関性があるか数学的に解析した。その結果、両者に有意な相関性は無く、米国における一般的な飲食行動で恒常的に摂取されるCd量では、腎毒性は誘発されないと結論付けている。
-

## 9.4.2 低濃度から高濃度環境曝露集団調査 結果を用いた評価

---

- Horiguchi et al (2004)は、国内5県のCd非汚染地域の合計1,381人の女性農業従事者から尿を採取し、尿中Cdと尿中  $1\text{MG}$ 、尿中  $2\text{MG}$ に相関性があるか解析した。この際、推定Cd摂取量が極微量の被験者から、現行ルールの暫定的週間Cd摂取許容量 (provisional tolerable weekly intake; PTWI) に近い量の被験者まで、様々なCd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結果、腎機能、骨密度には差がないことを示した。(Horiguchi et al. 2005)
-

## 9.4.1 職業曝露集団調査結果を用いた評価

---

- 労働者を対象とした研究においては、同一集団であっても作業内容、作業場所により気中Cd濃度は大きく変動することが多く、さらに、Cdの健康影響が明らかになるにつれて作業環境は時代と共に改善されてきたことなどのため正確な曝露量の推定は難しい。
  - 一般に職業性の曝露量の推定には作業環境または吸気気中Cd濃度と曝露期間の積が用いられる(Kjellström 1977a)。
-

## 9.4.1 職業曝露集団調査結果を用いた評価

---

- EUプロジェクトで行われた研究において、血中および尿中Cd濃度と腎機能指標との関連が検討されている。この研究における対象はCd曝露労働者37名であり曝露歴は平均11.3年であった。
  - 曝露群の血中および尿中Cd濃度はそれぞれ5.5  $\mu\text{g Cd/l}$ と5.4  $\mu\text{g Cd/g cr}$ であった。(ロジスティック回帰分析)
  - 3つの閾値を提唱。第一は主に尿生化学検査結果の変動と関連する2  $\mu\text{g Cd/g cr}$ であり、第二は高分子蛋白尿などと関連する4  $\mu\text{g Cd/g cr}$ であり、第三は低分子蛋白尿と関連する10  $\mu\text{g Cd/g cr}$ であると報告している。(Roels et al 1993)
-

## 9.4.1 職業曝露集団調査結果を用いた評価

---

- 気中Cd濃度と腎機能指標との量 反応関係を産業廃棄物からカドミウムを回収するプラントの男性労働者45名を対象として解析
  - 気中Cd濃度の増加は、2MG、RBP、カルシウム、リンの再吸収の低下と関連しており、尿細管障害と関連していることが示された。気中Cd濃度の増加につれて血清クレアチニン値は上昇しており、糸球体障害も示唆している。
  - 累積Cd曝露量が $300 \text{ mg/m}^3$  日、曝露期間4.3年を超える場合には、尿細管障害、血清クレアチニン値の上昇が顕著であることを報告している。(Thun et al., 1989)
-

# クレアチニン補正の問題点

---

- いずれの報告でも尿中Cdはクレアチニン補正値を使用しているが、尿中クレアチニン自体が年齢と共に低下するという報告があり、この点からも被験者の年齢を考慮した解析をする事が重要と思われる。
-

# クレアチニン補正の問題点

---

- 健康人の疫学調査の場合、
    - 24時間尿の収集;大規模調査では難しい。
    - スポット尿を採取することが多い。
  - 尿の希釈の度合いを補正するために、尿中クレアチニン濃度、尿比重、尿浸透圧で補正する。
  - 尿中のカドミウム濃度を、クレアチニン濃度で割ることにより、クレアチニン1グラムあたりのカドミウム量を算出して補正を行う。
-

# クレアチニン補正の問題点

---

- 因みに、一日のクレアチニンの尿中排泄量が、それぞれ同じ程度であるという仮定が必要である。
  - 個人として正しいか？
  - 集団として正しいか？
-

## クレアチニン補正の問題点

---

- 血中、血清中、血漿中代謝物や有毒物質とクレアチニン補正後の尿中当該物質濃度との相関関係があることが示されている。
  - WHOのガイドラインでは、クレアチニン濃度が30mg/dl以下または300mg/dl以上であった場合は、すなわち極端な希釈尿または濃縮尿の場合は、別の尿サンプルを再度採取することを勧めている。
-

# クレアチニン補正の問題点

---

- 環境汚染物質の生体曝露量、職業曝露量についてのガイドラインや耐用基準や許容濃度で、性、年齢、人種を問わずクレアチニン補正が使用されている。
-

## クレアチニン補正の問題点

---

- クレアチニンは、筋肉中のクレアチンおよびリン酸クレアチンの代謝産物であり、クレアチンの94-98%が筋肉内に蓄積されている。
  - その全体のクレアチンの2%が24時間に加水分解され、尿中に排泄されるが、年齢とともにこの比率は減少していく。
-

# クレアチニン補正の問題点

---

- クレアチニンは糸球体で濾過されるが、また、尿中クレアチニンの15-20%が尿細管から能動的に分泌されることが知られていることが知られている。
  - クレアチニン排泄量は、個人の筋肉量に相関することが知られており、そのためクレアチニン排泄量は、女性より男性が高く、大人では年齢が上昇すると筋肉量の減少と糸球体濾過率の減少により減少すると考えられている。
  - 年齢階層の広い集団を一緒に評価する場合は、問題が生じる。
-

## クレアチニン補正の問題点

---

- 米国でのThird National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) の22,000人以上の、6歳以上から70歳以上までの男女の尿中クレアチニン濃度に関して検討を加えた。小児や高齢者では、筋肉量の比率が低いいためクレアチニン排泄量が少ないため、クレアチニン補正が過大評価につながる事が明らかとなりうる。
-

## クレアチニン補正の問題点

---

- 米国でのThird National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) (Brody et al. 1994) の 22,000人以上の、6歳以上から70歳以上までの男女の尿中クレアチニン濃度に関して検討を加えた。小児や高齢者では、筋肉量の比率が低いいためクレアチニン排泄量が少ないため、クレアチニン補正が過大評価につながる事が明らかとなりうる。
-

## クレアチニン補正の問題点

---

- クレアチニン補正をしていない代謝産物や当該化学物質の濃度を、重回帰分析する場合、尿中クレアチニン濃度を独立変数として加えて解析することで、希釈率をより調整する方法がより現実的であると結論している。(Brody et al. 1994)
  - 曝露指標: 尿中カドミウム濃度 ( $\mu\text{g/g cr.}$ )
  - 影響指標: 尿中 2MG ( $\mu\text{g/g cr.}$ )
-

## クレアチニン補正の問題点

---

- 池田らは、全国10カ所、合計10,000名の中年女性の尿試料中カドミウム、亜鉛、マグネシウム、カルシウムを測定し、生活歴を含む問診票調査を行った。クレアチニン濃度および比重は加齢とともに著しく低下し、30歳の値を1とすると80歳ではクレアチニン濃度は0.4、比重は0.7となった。
-

# クレアチニン補正の問題点

---

- 尿中カドミウム、1MGおよび2MG濃度も加齢に伴う変化を示し、カドミウムでは約3倍、1MGと2MGでは1.2-1.8倍程度の上昇を見た。これらの測定に、クレアチニン補正あるいは比重補正を適用すると、上記変化は2倍あるいは1.4倍に拡大されて表現された。
  - 従って、高齢者を含む集団について尿中カドミウム濃度および尿細管機能障害指標の評価を行う場合、過大評価の誤りを犯さないようにしなければならない。
-

# クレアチニン補正の問題点

---

- 池田らは、同じ調査集団のデータをさらに解析して、クレアチニン補正した尿中 1MGと 2MGとは、クレアチニン補正をした尿中カドミウムに相関(それぞれ $R=0.272$ と $R=0.202$ )が見られたが、年齢とも相関が見られた(それぞれ $R=0.280$ と $R=0.213$ )。さらに重回帰分析、ロジスティック回帰分析では、尿中カドミウムが 1MGと 2MGに与える影響を評価すると年齢が攪乱因子であることがわかり、解析する年齢幅を小さくすれば、相関は無くなるか弱くなった。
-

## クレアチニン補正の問題点

---

- 半減期の長いカドミウムは徐々に蓄積していき、腎機能が極端に低下しない限り、腎臓皮質の蓄積量に比例して尿中に排泄される。加齢に伴う尿細管障害も同時に徐々に進行し、尿細管障害の指標である 1MGおよび 2MG濃度の上昇が、加齢による増加なのか、カドミウムによる腎障害による影響なのか、注意して見極める必要がある。
-

# 今後の評価で注意すべき点

---

## □ 曝露評価

- 特に経口曝露評価は、食品摂取の頻度を考慮に入れた確率論的な曝露評価結果を用いる必要がある。

## □ 影響評価

- クレアチニン補正などの数値の評価に注意が必要。
  - どのような統計的手法が用いられ、統計学的有意の差をどうとらえているか、評価する必要がある。
-