

別添 2 (案)

カドミウムによるヒトにおける有害性評価 (急性影響及び慢性影響について)

1. 急性影響

1.1 吸入曝露

急性カドミウム中毒では、カドミウム金属やカドミウム含有物が高温に加熱された時のフューム*による曝露後短時間で労働者の死亡例が報告されている。急性症例の主要症状には、肺炎や肺水腫による呼吸困難があり致命的なこともある。

急性中毒を生じた症例の作業環境の中では、カドミウム濃度は一般に非常に高い。一例では、加熱炉から放出された酸化カドミウムフュームの空気中濃度は、1時間におよそ 50 mg/m³ であり、他の症例では、致死量は 8.6 mg/m³ に 5 時間曝露した量であった。5 mg/m³ カドミウムに 8 時間曝露されることはおそらく致命的と見積もられている。

なお、現時点における日本における職域の許容濃度勧告値、すなわち健康な男子労働者が 1 日 8 時間、週 40 時間働く環境において有害な健康影響が観察されないと見なせる濃度は、カドミウムの場合は 0.05 mg/m³ に設定されている (日本産業衛生学会、2002)。

1.2 経口摂取

1940-50 年代に、酸性食品や飲料による重篤なひどい吐き気や嘔吐、腹痛を伴う急性食中毒の症例が発生した。これは、当時クロムが不足したため、カドミウムがメッキに用いられた調理用具や容器の表面に酸性食品や飲料が接してカドミウムが溶出されることによつて発生した。

また、自動飲水器から約 16 mg/L のカドミウム濃度の水を飲んだ後に急性中毒が発症し、急性中毒から比較的迅速に回復したとの報告がある。飲料水汚染の原因は、カドミウムを含む溶接材で組み立てられたタンクで冷やされたためであった。この事例の場合の急性中毒では、嘔吐を引き起こし、結果として胃腸管内にカドミウムが短時間しか存在しなかったために、吸収されたカドミウム量が極めて限られていたと考えられる。急性カドミウム中毒を経験した人々の追跡調査研究はない。

2. 慢性影響

2.1 腎臓影響

カドミウム曝露は、カドミウムを取り扱う作業において職業性に曝露する場合と一般環境に居住する住民が曝露する場合がある。前者は、カドミウムを含む微細粒子を呼吸により取り込み、肺や消化管を介して体内に取り込む。後者は、カドミウムを含有する食品などを介して経口的に体内に取り込む。急性影響の場合 (上記 6.1) は曝露経路に特徴的な影響が知られるが、長期曝露による慢性影響における有害性については、腎臓が主要な標的臓器であることが広く認められており、下記のように、職業性あるいは一般環境からの曝露を問わず、腎臓への影響は同様である。

カドミウム曝露による腎臓影響は、歴史的には、Friberg (1950) によるカドミウム作業における研究が最初であり、カドミウム作業者に観察される腎障害は、低分子量蛋白質の尿への排泄量が増加することを特徴とすると報告された。その後、カドミウム作業者における腎機能が詳細に検討され、糸球体において濾過された血漿中の低分子量蛋白質、アミ

* ガス状となった物質が空気中で微細粒子となったもの。有機物の場合は、不完全燃焼により発生する粒子とガスの混合体は煙と呼ばれ、この粒子がフュームに相当する。

1 ノ酸、グルコース、カルシウム、リン、尿酸などの分子量 40,000 以下の物質は、正常な状
2 態においてはほとんどすべてが尿細管において再吸収を受けて血液中に循環するが、近位
3 尿細管における再吸収機能の低下が生じると、これらの物質の尿中排泄増加が起こること
4 が判明した (Adams et al., 1969; Kazantzis, 1979)。

5 他方、一般環境に居住する住民におけるカドミウム曝露に伴う腎障害の特徴は、イタイ
6 イタイ病の病態解明に関する研究やカドミウム土壌汚染住民を対象とした臨床・疫学研究
7 によって明らかにされてきた。すなわち、富山県神通川流域に多発したイタイイタイ患者
8 の腎機能障害は、腎系球体の異常によるものではなく、近位尿細管における再吸収障害
9 が主体であること (村田, 1971)、腎性糖尿、アミノ酸尿、尿細管リン再吸収率の低下が見
10 られ、イタイイタイ病の腎障害は病態生理学的に見て Fanconi 症候群[#]であると規定されて
11 いる (武内ほか, 1969, Aoshima, 1999)。

12 13 2.1.1 一般環境からの曝露

14 15 2.1.1.1 カドミウム土壌汚染地域住民における腎機能障害の診断基準

16 カドミウムの有害性の最も顕著な病像はイタイイタイ病である。イタイイタイ病認定に
17 関わる検診のため、環境庁 (現、環境省) は、1976 年にカドミウム土壌汚染地域住民に対
18 する健康調査方式を従来の骨病変重視から尿細管障害に焦点を当てた方式 (以下「環境庁
19 新方式」と呼ぶ) に改正した。「環境庁新方式」は、「蛋白尿および糖尿の有無をスクリー
20 ニングとして、これにクレアチニンクリアランス、低分子量蛋白尿、尿細管リン再吸収率、
21 尿アミノ酸分析、血液ガス分析の諸検査を行うもので、現在の腎臓病学の水準に照らして
22 も非常に高度の内容を有している」と、当時評価された (斎藤ほか, 1983)。1976 - 84 年に
23 かけて、「環境庁新方式」によるカドミウム土壌汚染地域住民健康調査方式が採用され、日
24 本の主要なカドミウム土壌汚染地域をほぼ網羅する形で、秋田、福島、群馬、富山、石川、
25 兵庫、長崎、大分の 8 県において実施されている (表 1; 環境保健レポート, 1989)。その
26 概要は以下の通りである。

27 第 1 次検診: 50 歳以上の住民を対象として、第 1 次検診 A 項目の早朝尿中の尿蛋白質 100
28 mg/L 以上または尿糖定性 (±) 以上を示した者について、尿中低分子量蛋白質の β2-
29 ミクログロブリン濃度やカドミウム濃度 (第 1 次検診 B) が、同じ尿を用いて測定
30 された。

31 第 2 次検診: 第 1 次検診 B 項目である尿中の β2-ミクログロブリン (10 mg/L 以上)、レチ
32 ノール結合蛋白 (RBP, 4mg/L 以上)、リゾチーム (2 mg/L 以上)、総アミノ酸 (20
33 mM 以上)、カドミウム (30 μg/L 以上) の 5 項目のうちいずれか 1 つ以上に該当す
34 る者を対象として実施された。第 2 次検診では、時間尿の採取と採血が行われ、尿
35 細管リン再吸収率 (%TRP) が 80% 以下を示した者の第 1 次検診 A 受診者に対する
36 割合が検討された。

37 第 3 次検診: %TRP が 80% 以下を示した被検者を対象として、入院検査 (2 泊 3 日) におい
38 て、血液ガス分析 (pH および重炭酸イオン) を含む詳細な尿細管機能検査なら
39 びに骨 X 線検査が実施された。第 1 次から第 3 次までの結果を総合して、低分子
40 量蛋白尿、糖尿、全般性アミノ酸尿の 3 項目のうち 2 項目以上に該当する場合を
41 「近位尿細管機能異常の疑い」とし、さらに %TRP が 80% 以下のリン再吸収機能
42 の低下、血中重炭酸イオン濃度が 23mEq/L 未満のアシドーシスを認める場合には
43 「近位尿細管機能異常の存在」と診断した。

44 調査結果のまとめ: 日本の主要なカドミウム土壌汚染地域を対象とした尿細管機能異常の有
45 無を明らかにするための住民健康調査は、汚染地域にのみ高度の近位尿細管機能
46 異常の出現を認めた。非汚染地域では、尿中低分子量蛋白質、例えば尿中 β2-ミク
47 ログロブリン陽性 (10 mg/L 以上) 者はきわめて少なく、低分子量蛋白尿あるいは
48 近位尿細管機能異常がカドミウム土壌汚染地域にいかくに特異的に出現しているか
49 を示している (環境保健レポート, 1989)。

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

2.1.1.2 カドミウム土壤汚染地域における近位尿細管機能異常の検出とその予後

富山県神通川流域においては、1979～1984年に実施された「環境庁新方式」による健康調査に引き続き、1985年からは経過および予後調査が実施され、その後1985年～1996年までの調査結果が報告された（カドミウム土壤汚染地域住民健康影響調査検討会報告書、平成14年3月；神通川流域住民健康調査検討会報告書、平成15年7月）。1985～1996年の住民健康調査では、1979～1984年の調査における1次検診A陽性者、3次検診受診者などの有所見者を対象に検診が実施された。その結果、尿β2-ミクログロブリン排泄量の増加、クレアチニンクリアランスの低下が観察され、尿細管機能異常の悪化がみられている。

汚染水田土壌の改良事業開始後に実施された11年後の追跡調査では、事業の完了した地区の男女住民において、産米中カドミウム濃度、ならびにコメからのカドミウム曝露量の低下が観察された。その結果として尿中カドミウム排泄量の有意な低下がみられたが、尿β2-ミクログロブリン排泄量および尿中グルコース排泄量は有意に増加していた（樊ら、1998；Cai et al., 2001）。

石川県梯川流域の高度汚染地区住民における、汚染水田土壌改良後の5年間の観察では、観察開始時に尿β2-ミクログロブリン1,000 μg/g Cr未満の被験者の大部分は、5年後には1,000 μg/g Cr未満であり、増加はみられなかった。しかし、開始時に1,000 μg/g Cr以上の数値であった被験者では、5年後には明らかな上昇が認められた（Kido et al., 1988）。長崎県厳原町（現：対馬市）佐須地区住民の10年間にわたる観察では、初回調査時に尿β2-ミクログロブリン1,000 μg/g Cr以上を示した16人の尿β2-ミクログロブリンの幾何平均値は、10年後に2倍近く上昇したのに対して、初回時に1,000 μg/g Cr未満の30人では、顕著な変化はみられなかった（Iwata et al., 1993）。

2.1.1.3 カドミウム曝露による腎尿細管障害の検出方法と診断基準

腎尿細管障害は様々な原因により生じる。カドミウムが原因かを調べるためには、カドミウムに曝露していることの指標として、尿中カドミウム測定が用いられる（表1）。土壤汚染地域住民でカドミウムの曝露量が高い住民の場合は、土壤汚染濃度が低いか、汚染が無いと見なせる地域の住民に比べて、尿中カドミウム排泄量が高い傾向がある。また、剖検例などによる報告から、腎臓中のカドミウム濃度が高い場合には、尿中カドミウム排泄量が上昇することが報告されている。しかし、尿中カドミウムを腎臓中カドミウム濃度の代替(surrogate)指標とする場合には、以下の点に留意して解析する必要がある。

- * 腎臓中カドミウム濃度は年齢と密接に関連した変化を示す。すなわち、加齢とともに腎臓中カドミウム濃度は増加し、50歳代をピークにして60歳代以降は漸減する（Kjellstrom, 1979）。したがって、尿中カドミウム量も加齢による影響を受ける。
- * 尿中カドミウム排泄量は近位尿細管障害がない場合は、腎臓中カドミウム濃度を反映するが、近位尿細管障害が起ると尿中カドミウム排泄は増加する（小林, 1982）。
- * 尿中カドミウム濃度を表示する際に、随時尿の場合には尿の濃縮・希釈の影響を除外するために単純濃度の表示は適切ではなく、同じ尿のクレアチニン濃度を測定し、単位クレアチニン排泄量あたりに換算して表示する必要がある。他方、尿クレアチニン量は筋肉量と関連しているために、男性では女性より高く、また高齢者では低くなる傾向がある。したがって、尿中カドミウムのクレアチニン補正値を比較する場合には、性・年齢を一致させることが必要である。

腎機能障害の結果、尿中に蛋白質が過剰に排泄される、いわゆる蛋白尿は、糸球体性蛋白尿と尿細管性蛋白尿に大別される。糸球体性蛋白尿は、尿中への蛋白質の排泄量が3 g/24時間以上の場合がほとんどで糸球体性腎炎と診断される場合が多い。アルブミンや高分子量タンパク質の排泄が特徴である。他方、低分子量蛋白尿は、尿細管性であり、その場合は、一日に1 gから2 gを超えることは稀である（Silensen and Kasiske, 2004）。前者の場合、スクリーニングとして、尿蛋白質検出に試験紙法が用いられるが、後者のカドミウムによる尿細管障害に伴う軽度の蛋白尿の場合には、検出することは不可能である。

カドミウムによる近位尿細管障害の指標としては、血漿中に存在し糸球体で濾過される低分子量蛋白質のうち近位尿細管で再吸収されるもの、あるいは近位尿細管に特異的に局

1 在している蛋白質を測定することによってなされる。前者の低分子量蛋白質には、レチノ
2 ール結合蛋白質、リゾチーム、 β 2-ミクログロブリン、 α 1-ミクログロブリン、メタロチオネ
3 インなどがある。後者の蛋白質としては、NAG (N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ) が
4 ある。前者の低分子量蛋白質は、すべて血液中に存在していることから、近位尿細管障害に
5 より再吸収能が低下すると、その度合いに見合って尿中への排泄量が増加する。 β 2-ミク
6 ログロブリンはカドミウム曝露に対して鋭敏かつ量依存的に反応することから、低分子蛋
7 白質の中でもっとも幅広く用いられる。NAG は、腎の近位尿細管上皮細胞のリソゾームに
8 存在する加水分解酵素である。尿中に排泄される NAG は近位尿細管から逸脱したもので、
9 尿細管・間質の疾患でその排泄が増加する。

10 従来からの数多くの疫学調査データを比較する上で便利なことから、 β 2-ミクログロブリン
11 は現在でも広く用いられている。 β 2-ミクログロブリンは、自己免疫疾患、ウイルス感染
12 症、ならびに β 2-ミクログロブリンの産生が増加する悪性腫瘍のような病態において血中
13 β 2-ミクログロブリンレベルが上昇し、糸球体基底膜を通過する β 2-ミクログロブリンが増
14 加する。その結果、尿細管障害が無くとも尿中 β 2-ミクログロブリンの排泄量は増加する。
15 尿中排泄量の増加が尿細管障害によるものか、それとも上記疾患などの原因によるかを鑑
16 別する必要がある場合には、尿中と血中の β 2-ミクログロブリンの値を比較する。血中 β 2-
17 ミクログロブリンが正常で尿中 β 2-ミクログロブリン排泄が増加している場合には尿細管
18 障害が疑われるが、鑑別疾患としてはアミノグリコシドによる腎障害・腎盂腎炎などがあ
19 る。尿中 NAG と異なる点は、尿細管の数が著しく減少した腎障害においても、障害の程度
20 に応じて尿中 β 2-ミクログロブリン排泄量は増加することである。

21 他方、カドミウムによる腎障害の有無を判断するための β 2-ミクログロブリン排泄量の
22 カットオフ値として、スウェーデンやベルギーにおける疫学調査においては、対照地域集
23 団の平均値 \pm (標準偏差 $\times 2$) をもとに、300 - 400 μ g/g Cr の値がしばしば用いられてき
24 た。しかしながら、この値は、正常な腎臓機能を有するヒトにおける排泄量にほぼ匹敵す
25 るという生理学的なデータである。すなわち、血漿中には、 β 2-ミクログロブリン濃度が
26 およそ 0.5 - 2.0 μ g/L、糸球体基底膜を濾過されて作成される原尿には、1日に 80 - 360 mg
27 が排泄されると見積もることができる。低分子量蛋白質の場合、正常な状態において近位
28 尿細管における再吸収率は 99.9% 以上であることから、一日に尿に排泄される β 2-ミクログ
29 ロブリン量は原尿に排泄される量の 0.1% 以下である。すなわち、80 - 360 μ g 以下となる
30 (Järup et al., 1998)。一日に排泄されるクレアチニン量には筋肉量などによる個人差があるが、
31 仮に 0.5 - 1.0 g を用いると、80 μ g 以下の場合には、160 - 80 μ g/g Cr、360 μ g 以下の場合には 720
32 - 360 μ g/g Cr の幅の数値が得られる。

33 カドミウムによる健康影響は、イタイイタイ病を頂点とし、低分子量蛋白尿のみが主た
34 る兆候である曝露集団まで、広範なスペクトルが描かれることから (加須屋, 1999)、 β 2-
35 ミクログロブリン排泄量については、カドミウム曝露に加えて、ほかの腎機能障害の診断
36 指標の整合性を総合的に判断する必要がある。イタイイタイ病の診断基準として用いら
37 れてきた 10,000 μ g/L (クレアチニンの排泄量によるが、粗い推定をすれば、5,000 から
38 20,000 μ g/g Cr 程度の幅がある数値) は、極めて重症の尿細管障害の検出に用いられてきた。
39 他方、前述の疫学的知見 (6.2.1.1.2) や、カドミウム土壌汚染地域であった小坂町における
40 疫学調査 (齊藤ら 1988) から尿中 β 2-ミクログロブリン濃度 1,000 μ g/g Cr をカットオフ値
41 として用いた場合に、カドミウムへの曝露量との間に明確な量 - 反応関係が成立すること
42 が報告されている。総合的に判断すると、尿中 β 2-ミクログロブリン濃度概ね 1,000 μ g/g Cr
43 を近位尿細管機能の正常と異常のカットオフ値とすることが妥当と推定される。300 ないし
44 400 μ g/g Cr から 1,000 μ g/g Cr の範囲は、カドミウム曝露の影響を鋭敏に反映している可能
45 性があり、Fanconi 症候群の特徴である尿中アミノ酸、グルコース、カルシウム、リン、尿
46 酸の排泄量増加など、他の腎機能障害指標と併せて、総合的に判断すべきであろう。

1
2
3

表1 カドミウム土壤汚染地域住民健康調査方式（環境保健レポート、1989）

	第1次検診A	第1次検診B	第2次検診	第3次検診
対象者	50才以上の住民	第1次検診Aで尿蛋白100mg/L以上で、かつ*尿糖(±)以上のもの *(本調査では「かつ」ではなく「または」とした)	第1次検診Bで次に掲げる1つ以上に該当するもの (1) 2マイクログロブリン陽性(10mg/L以上) (2)RBP陽性(4mg/L以上) (3)リゾチーム陽性(2mg/L以上) (4)総アミノ酸20mM以上 (5)カドミウム30µg/l以上	第2次検診で尿細管リン再吸収率(% TRP)が80%以下のもの
試料	早朝尿	第1次検診Aで用いた早朝尿に1/100量の10%窒化ナトリウム水溶液を加えて4に保存したもの	(1) 時間尿 (2) 血液	(1) 早朝尿、時間尿、全尿 (2) 血液
検診項目	1. 問診 2. 尿検査 (1) 蛋白定量 (2) 糖定性 3. 血圧測定	1. 尿中低分子蛋白定性 (1) 2-マイクログロブリン (2) レチノール結合蛋白(RBP)又はリゾチーム 2. 尿中総アミノ酸定量 3. 尿中カドミウム定量	1. 身長・体重計測 2. 尿検査 (1) クレアチニン定量 (2) 無機リン定量 3. 血液検査 (1) クレアチニン定量 (2) 無機リン定量	1. 身長・体重計測 2. 尿検査 (1)蛋白定量 (2)糖定量 (3)低分子蛋白定量 (4)総アミノ酸定量 (5)アミノ酸分析 (6)クレアチニン定量 (7)無機リン定量 (8)尿沈渣 (9)尿細菌培養 3. 血液検査 (1)糖定量(空腹時) (2)クレアチニン定量 (3)無機リン定量 (4)血清アルカリフォスファターゼ定量 (5)血清電解質定量(Na, K, Ca, Cl) (6)尿素窒素定量 (7)糖負荷試験 (8)血液ガス分析(pH,重炭酸イオン) 4. X線直接撮影 5. その他医師の必要と認める検査項目 6. 検診担当医所見

4 注：環境レポートの中で mg/100mgL であった単位を mg/L に統一。

2.2 カルシウム代謝及び骨への影響

2.2.1 臨床・疫学的知見

カドミウム土壤汚染地域住民においては、低分子量蛋白質の尿中排泄量の増加にみられる近位尿細管再吸収障害が特異的に多発している。この尿細管機能異常は病態が進行すると、カルシウム・リン代謝異常をきたし、他の要因が加わりイタイイタイ病の典型的症状である骨軟化症を呈する。

これまでに疫学調査によって骨・カルシウム代謝の検討が行われた主たるカドミウム土壤汚染地域は、富山県神通川流域、石川県梯川流域、長崎県巖原町（現：対馬市）の三カ所である。ここでは、カドミウム曝露と骨・カルシウム代謝への影響の共通点を中心に記載する。

富山県神通川流域のカドミウム土壤汚染地域において、尿に 1,000 $\mu\text{g/g}$ Cr 以上の β_2 -ミクログロブリンを排泄している女性 85 例において、尿中カルシウム排泄の増加、尿細管におけるリン再吸収機能の低下、血清リン酸濃度の低値、血清アルカリホスファターゼ活性の高値、および骨量の減少が観察された。さらに、これら骨・カルシウム・リン代謝異常の程度は、尿 β_2 -ミクログロブリン値と有意な相関がみられ、尿細管障害の重症度と関連していた（青島ら、1988）。また、ビタミン D 代謝物（25-水酸化ビタミン D、1,25-水酸化ビタミン D）、副甲状腺ホルモン、カルシトニンなどのカルシウム調節ホルモンを含むカルシウム・リン・ビタミン D 代謝に関して、尿中への β_2 -ミクログロブリン排泄率 10% 以上を示した高度尿細管障害の患者（男性 21 人、女性 13 人）は、対照住民と比較して、血清リン酸濃度の低値、血清アルカリホスファターゼ活性およびオステオカルシン濃度の高値に示される骨代謝回転の亢進が男女ともに認められた（青島ら、1993）。ビタミン D 代謝においては、血中 25-水酸化ビタミン D 濃度は正常範囲内にあった。一方、血中 1,25-水酸化ビタミン D 濃度は正常から高値を示し、低 1,25-水酸化ビタミン D 血症は見られなかったが、血中 1,25-水酸化ビタミン D 濃度は糸球体濾過値（GFR）との間に有意な相関を認め、機能するネフロン数が減少するほど血中濃度は低下した。血中副甲状腺ホルモン濃度は正常上限値をやや超える高値を、一方、血清カルシトニン濃度は正常範囲内にあった。これらの結果より、カドミウムによる尿細管障害における骨代謝異常の発生は、近位尿細管細胞における 1,25-水酸化ビタミン D 産生障害による機序よりは、尿細管リン再吸収能低下による低リン酸血症が重要な役割を果たしていると考えられた。

同様に、長崎県巖原町における高度の尿細管障害を有する調査対象者の長期追跡の結果から、骨改変層（骨 X 線写真上、骨の長軸にほぼ垂直に横走する鮮明な透明帯であり、骨軟化症に特有の所見である。）を有する 11 症例が見いだされ、そのうち、死亡後の病理組織学的検索により 9 人（男性 1 人、女性 8 人）に骨軟化症が発生していることが報告された（Takebayashi et al., 2000）。これらの症例では、尿細管機能異常を中心に経過観察が必要とされた者（以下「経過観察者」）25 人（男性 5 人、女性 20 人）の 15 年間の経過観察によると、経年的な血清クレアチニンの増加、クレアチンクリアランスの低下、リン再吸収率の低下、尿中 β_2 -ミクログロブリンの増加など、近位尿細管障害の悪化が認められている（原田ほか、1991）。骨軟化症の重症度は、近位尿細管障害（尿 β_2 -ミクログロブリン、リゾチーム、NAG、レチノール結合タンパク（RBP）排泄量）および血清カルシウム・リン積と相関し、重回帰分析の結果、血清カルシウム・リン積が最も大きな影響を与えていた。

マイクロデンシトメトリー法あるいは超音波法を用いた骨萎縮度の検討によると、尿細管障害を有する梯川流域のカドミウム土壤汚染地域の女性住民は、非汚染地域住民と比較して、骨萎縮度が高いことが認められている（Kido et al., 1989）。骨芽細胞機能を示す血清オステオカルシン濃度は、汚染地域の近位尿細管障害例では、非汚染地域住民と比較して男女ともに有意に高く、骨代謝回転の亢進が示唆された（Kido et al., 1991）。昭和 49、50 年のカドミウム土壤汚染地域住民の一斉検診において近位尿細管障害と診断され、継続的な健康管理が必要と判定された 86 人中、2 人について骨病理組織検索が実施され、軽度から中等度の骨軟化症が認められた。（城戸ら、1991；中川ら、1993）。

過剰なカドミウム曝露が無い都市部の女性住民を対象に、骨密度と尿カドミウムとの関連が検討されている（Honda et al., 2003）。この調査によると、40～88 歳の女性 908 人の踵骨の骨密度は、年齢とともに低下していた。他方、尿カドミウム排泄量（対象者全体の幾何平均 \pm 幾何標準偏差；2.87 \pm 1.72 $\mu\text{g/g}$ Cr）は、55～60 歳までは加齢とともに明らかな上昇傾向を示したが、60 歳以降ではやや低下した。骨密度は年齢、閉経、BMI などに強く影響を受けることが知られているため、これら要因ならびに尿中カドミウムを加えた重回帰分析を行った結果、年齢・体格などを

1 統計的に調整しても、尿中カドミウムと骨密度との間に負の有意な相関が認められた。この結果
2 から、一般環境からのカドミウム負荷により骨量減少がもたらされるとした。本研究は、40～88
3 歳と幅広い年齢対象を同時に解析しているが、年齢の影響を考慮した年齢階層別による解析など
4 によって、カドミウム体内負荷の低いわが国の女性の骨密度への影響の有無はより明確になった
5 と思われる。

7 2.2.2 骨・カルシウム代謝異常とその診断法

8 イタイタイ病の主要病変は、近位尿細管障害および骨粗鬆症を伴う骨軟化症である。骨軟化
9 症は、石灰化障害により石灰化していない類骨組織の増加した状態と組織学的に定義される。類
10 骨が増加しても骨軟化症ではないという病態（Hyperosteoidosis）もみられるため、骨軟化症の診
11 断には、類骨の過剰、ならびに類骨の過剰が石灰化障害によるものであることを証明する必要が
12 ある（骨軟化症研究班、1993）。石灰化は、石灰化前線と呼ばれる類骨と石灰化骨の境界部におい
13 て行われる。テトラサイクリン系抗生物質がこの石灰化前線部に沈着して蛍光を発することから、
14 その性質を利用して石灰化状態を診断することができる。正常骨では明瞭な輝線として観察され
15 るのに対し、骨軟化症ではまったく標識されないか、標識されたとしても著しく不整で輝度も低い。
16

17 近位尿細管障害によるリン欠乏も主要な病態のひとつである。すなわち、リンはカルシウムと
18 ともに骨組織の主要な構成成分である。全身のリンの約 85%に相当する約 600g のリンが骨に存在
19 することから、骨はリンの貯蔵庫の役割を果たしているといえる。一方、リンは近位尿細管にお
20 いて再吸収され、その体液濃度が調節されている。したがって、近位尿細管再吸収機能障害によ
21 って尿中へのリン喪失の状態が慢性的に継続すると、リンが骨から恒常的に供給される結果、骨
22 吸収の増加、骨形成の減少、石灰化の障害などの骨代謝異常が引き起こされる（吉川、1983）。

23 カドミウムの臨界臓器は腎臓であり、近位尿細管上皮細胞に蓄積して再吸収機能を障害する。
24 イタイタイ病は高度に進行した近位尿細管障害を有しており、富山県神通川流域カドミウム土
25 壌汚染地域では、尿中低分子量タンパク排泄増加例からリン再吸収障害および代謝性アシドーシ
26 スを呈する高度の尿細管障害例まで種々の段階の尿細管障害が多発している。したがって、イ
27 タイタイ病にみられる骨軟化症は、カドミウムによる尿細管障害によるもの（cadmium-induced
28 renal tubular osteomalacia；カドミウムによる尿細管障害性骨軟化症）と考えられている（斎藤ほか、
29 1978）。

30 なお、細胞培養実験、動物実験（Bhattacharyya, 1988; Miyahara et al., 1992; Ogoshi et al., 1992）、
31 および疫学調査（Alfven et al., 2000; Staessen et al., 1999）の成績に基づき、腎機能障害を経ずにカ
32 ドミウムの骨への直接的な影響による骨量減少から骨代謝異常が生じて骨粗鬆症が生じることが
33 示唆されているが、臨床・疫学研究上、否定的な調査結果も報告されている（Horiguchi et al., 2005）。
34
35

36 2.3 呼吸器への影響

37 2.3.1 上気道

38 鼻、咽頭、喉頭の慢性炎症が報告されている。臭覚障害は、長期曝露後のカドミウムを取り扱
39 っている労働者にたびたびおこる症状である。これは海外の研究者によって報告されているが、
40 国内では報告されていない。
41

42 2.3.2 下気道

43 カドミウム取り扱い作業においては、様々な重症度の慢性閉塞性肺疾患が報告されてきた。
44 スウェーデンでは、43 人のカドミウム取り扱い作業者に、呼吸困難、残気量の増加を伴う肺機能
45 障害が報告されている。イギリスでは、カドミウムに長期間曝露された労働者に呼吸機能障害が
46 生じることが報告されている。これらの症例は、自覚症状や他覚所見から肺気腫と診断されたが、
47 病理学的確認はなされていない。国内研究でも、フローボリューム曲線を用いた呼吸機能検査で、
48 カドミウム取り扱い作業者のうち、高濃度曝露群では努力性呼気肺活量や一秒率、努力性呼気肺
49 活量の 75%、50%、25%の流量等の予測値は明らかに悪化し、低曝露群でも努力性呼気肺活量や
50 一秒率の低下が報告されている（Sakurai et al., 1982）。カドミウム取り扱い作業において、びまん
51 性間質性線維症と判断された 17 人の胸部 X 線では肺の異常所見が観察されている。同様の肺の変
52 化は、他の労働者 26 人中 21 人に観察された。
53

1 アメリカ合衆国では 1988 1994 年に実施された調査において、16,024 人を対象に喫煙習慣等を
2 調整した上で、尿中カドミウム濃度と呼吸機能との関連が調べられた。年齢、性、人種、教育、
3 職業、BMI、禁煙後の期間(禁煙者のみ)、喫煙指数(パック×喫煙年数)、尿中コチニン、主要食
4 品の日常摂取量を調整した上で、喫煙群と禁煙群においては、尿中カドミウム濃度と一秒量(FEV_1)
5 努力性肺活量(FVC)、一秒率($\%FEV_1$)の間に有意な負の関連性が認められたが、非喫煙群にお
6 いてはこれらの関係は見られなかった。タバコに含まれるカドミウムがタバコに関連した呼吸器
7 疾患の増悪に影響している可能性が示唆された(Mannino et al., 2004)。また、カドミウム取り扱い
8 作業で気管支炎と診断された疾患の過剰死亡率は、カドミウムの曝露濃度と曝露時間に関連し
9 ているとの疫学調査が報告されている。

10 11 2.4. 高血圧および心血管系への影響

12 高血圧症へのカドミウム曝露の関与に関して、複数の系統の雌雄ラットを用いた実験が行なわ
13 れたが、高血圧症が引き起こされるとの報告と引き起こされないという報告がある。また、低用
14 量カドミウムの長期曝露(0.1–5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)は、腎臓毒性を引き起こさずに恒常的な血圧上昇を引き
15 起こすが、高用量カドミウム曝露では、腎臓毒性が存在し高血圧症は生じていないとの報告があ
16 る。つまり、カドミウムによる高血圧の発症には、腎尿細管障害の有無が関係している可能性が
17 示唆される(鍛冶ら、2002)。

18 カドミウムによる血圧上昇のメカニズム研究は数多く報告されている。いくつかの昇圧メカニ
19 ズムのうち、レニン・アンジオテンシン系を介する可能性はないとされている。また、血管平滑
20 筋に対するノルアドレナリンの作用増強による血圧上昇を示唆する報告がある。その他、カドミ
21 ウムへの曝露に伴う血管内皮細胞中の血管弛緩因子であるエンドセリンや一酸化窒素合成酵素の
22 昇圧との関係が検討されている。

23 日本では、カドミウム土壤汚染地域における疫学的検討が行われている。富山県神通川流域に
24 居住する腎尿細管障害をもつ 40 歳以上の女性 471 人を対象とした調査では、非汚染地域の 2,308
25 名の女性と比較し、血圧が低い傾向が認められた(Nogawa and Kawano, 1969)。同様に、環境庁に
26 よって行われた日本の 7ヶ所のカドミウム土壤汚染地域と非汚染地域住民の高血圧罹患率を比較
27 したもので、石川県梯川流域と富山県神通川流域住民の尿蛋白尿糖同時陽性者の高血圧罹患率は
28 対照地域に比べ低い傾向だった(The Japanese Environmental Agency, 1989)。また、イタイイタイ
29 病患者や要観察者の血圧値を同年齢の対照と比較検討した報告としては篠田ら(1977)や
30 Kagamimoriら(1985)の報告があり、いずれも高血圧は認められず、収縮期、拡張期血圧が共に
31 低いことが報告されている。

32 以上、尿細管障害が進行した患者群の場合には、カドミウム曝露が結果として血圧上昇を抑制
33 する結果が得られている。ヒトにおける血圧低下の背景にはナトリウム排泄を制御するレニン・
34 アンジオテンシン系の異常(篠田ら、1977)あるいは、近位尿細管再吸収障害によるナトリウム
35 の排泄増加による(Aoshima et al., 1988)などが考えられる。

36 37 2.5 発がん

38 化学物質の発がん性評価に際して、その化学物質が遺伝子に傷をつける遺伝子傷害性があるか
39 どうかは極めて重要な判断基準となる。遺伝子傷害性の判断のために、変異原性や染色体異常、
40 さらには、DNA 付加体形成の有無が検討される。国際がん研究機関(IARC)の専門委員会など
41 によれば、カドミウムの変異原性は、微生物では変異原性は観察されず、ほ乳類細胞においては
42 極めて弱いと判断されている。また、カドミウムは、ヒトリンパ球において姉妹染色分体交換を
43 生じることや、細胞成長を阻止しない濃度のカドミウムによって DNA 鎖切断が観察されている。

44 個体レベルにおけるカドミウムによる発がんについて、実験動物を用いた研究が数多くなされ
45 ている。ラットにカドミウムを吸入、注射、経口的に投与すると、精巣、肺、前立腺、造血系な
46 らびに皮下や筋肉の注射部位に、腫瘍の発症が認められる。他方、マウスやハムスターではカド
47 ミウムの発がんに関する研究は比較的少なく、発がんについても否定的な報告が多い。動物種差
48 による発がんの起こりやすさの原因のひとつとして、当該組織におけるメタロチオネイン誘導量
49 の違いが指摘されている。

50 ヒトにおけるカドミウムと発がんとの関係に関する報告は、スウェーデンのニッケル カドミ
51 ウム蓄電池工場の男性労働者を対象とした研究で、統計学的な比較検討の結果、酸化カドミウム
52 粉じん曝露した労働者において、前立腺がんの標準化罹患比が有意に高かった。その後も追跡
53 調査が行われ、3,025 人の従業員をコホートとして解析がなされていたが、前立腺がんとの間の関

1 連性はもっとも最近の調査では消失している。また、呼吸器がんは 5%有意水準で過剰死亡であ
2 ったが、他の研究と同様に、喫煙習慣のデータは利用されず、交絡因子として水酸化ニッケルと
3 溶接フュームの曝露があるため、この研究から導かれたカドミウムの肺の発癌性についての結論
4 は確実ではない。その他、最新の報告 (Sorahan & Esmen, 2004) では、1947-1975 年間に初めて勤
5 務し、最低 1 年間勤続した労働者 926 人を 2000 年まで追跡した結果、咽頭がんの SMR (標準化
6 死亡比) が 559 (観察数 4、期待値 0.7) と有意に高かったが、肺がんの SMR は 111 (観察数 45、
7 期待値 40.7)、前立腺がんの SMR は 116 (観察数 45、期待値 40.7) といずれも有意ではなかった。
8 以上の結果より、カドミウム化合物が人に肺がんを引き起こすとの仮説は支持されないと結論付
9 けた。

10 米国 National Institute for Occupational Safety and Health によるカドミウム精錬・再生工場の作業
11 者の調査データに基づく解析で、肺がんの発症にカドミウムが関与しているとの調査結果が報告
12 された。しかし、これに対して、同一の工場を対象とした別の研究では否定的な見解が示された。
13 肺がん死亡者において、高濃度のヒ素曝露の可能性があることが指摘されている。

14 日本のカドミウム土壌汚染地域における調査でも、カドミウムと発がんについて明確な関連性
15 は報告されていない。

16 1993 年に出版された IARC によるカドミウムの発がん性に関する評価はグループ 2A である。す
17 なわち、ヒトにおいて発がん性があると判断するために十分な証拠があるという判定を下してい
18 る。その後、この判定は変更されていない。ただし、基となった調査研究における曝露レベルの
19 推定に疑義があり、疫学研究の難しさを反映した状況となっていることから、グループ 2A とする
20 ことが妥当との見解もある (小山ら、2002)。

2.6 生命予後

23 カドミウムと生命予後との関係が関心を呼んだきっかけとなる調査結果は、神通川流域のカド
24 ミウム土壌汚染地域住民の SMR (標準化死亡比) が、非汚染地域に比べて低いことであった (重
25 松ら、1980、1982)。その後、この見解はカドミウム土壌汚染地域住民を対象とした複数の調査研
26 究によって否定されている。すなわち、いずれの地域においても、腎機能障害の程度と生命予後
27 の短縮との間に有意な関係が認められている (Iwata ら、1991、1992; Kawano, 1990; Nakagawa, 1991;
28 Kobayashi et al., 2002; Matsuda T et al., 2002; 箕輪ら、2004; Nakagawa ら、1993、1996a、1996b; 中川、
29 1999、2004; Nishijo ら、1995; Saito et al., 1996; 斎藤ら、2002)。

30 イタイタイ病および要観察者は、尿蛋白質や尿糖が陰性のカドミウム土壌汚染住民に比べ、
31 生存率は低く (Kawano 1990)、生存期間もイタイタイ病 3.4 年、要観察者 1.6 年 (Nakagawa
32 1991) と短縮していたことが報告されている。また、神通川流域のカドミウム土壌汚染地域住民
33 において、蛋白尿を 10 mg/dL 未満、10-30 mg/dL、30 mg/dL 以上の 3 群に分け、腎障害の程度と
34 死亡との関連を検討したところ、蛋白尿の程度と死亡リスクとの間に量・反応関係が観察されて
35 いる (Matsuda T et al., 2002)。

36 石川県梯川流域のカドミウム土壌汚染地域におけるコホート調査が行われた。1981-2 年に行わ
37 れた健康影響調査の受診者 3,178 名を約 9 年間追跡し、尿中 β_2 -ミクログロブリンのカットオフ値
38 を 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ に設定して、これ以上の排泄量の群を陽性群、この数値未満の排泄量の群を陰性
39 群として比較検討した。その結果、陽性群の SMR は男 129.5 (95%信頼限界: 104.0-155.0)、女 146.0
40 (95%信頼限界: 121.5-170.6) と、全国に比べ有意に高かった。同様に、陰性群の SMR は、男性
41 で 78.0 (95%信頼限界: 67.1-88.9)、女性で 77.2 (95%信頼限界: 64.4-89.9) と有意に低い値であった。
42 Cox 比例ハザードモデルを用いた解析でも陽性群の陰性群に対する死亡のリスク比は男 1.4、女 1.8
43 と有意に高かった (Nakagawa ら 1993)。また、尿中 β_2 -ミクログロブリンを 300 $\mu\text{g/g Cr}$ 未満、
44 300-1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 、1,000-10,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 、10,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上の 4 群に分けて死亡と尿細管障害の量
45 反応関係を検討したところ、死亡のリスク比は 300 $\mu\text{g/g Cr}$ 未満を 1 とした時、男の各群で 1.27、
46 1.47、1.69、女では 1.58、2.04、2.43 と尿中 β_2 -MG の増加に伴って死亡のリスク比も上昇していた
47 (Nakagawa ら 1993)。さらに尿細管障害の指標として尿蛋白、尿糖、尿中アミノ酸を用いた場合
48 も同様に、各指標の陽性群の陰性群に対する死亡のリスク比が有意に上昇していた (Nishijo ら
49 1994)。なお、尿中 β_2 -ミクログロブリン陽性群の SMR の上昇に寄与する死因としては、心不全、
50 脳血管疾患、特に脳梗塞と腎疾患が示唆されている (Nakagawa ら 1996b)。

51 さらに、この健康影響調査の受診者を 15 年間追跡した結果 (中川 1999) および 20 年間追跡
52 した結果 (中川 2004) では、上記の 9 年間追跡結果を支持する報告がなされている。特に、尿
53 中カドミウム排泄量を男では 5 $\mu\text{g/g Cr}$ 未満、5-10、10 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上の 3 群に、女で 5 $\mu\text{g/g Cr}$ 未満、

1 5-10、10-30、30 µg/g Cr 以上の 4 群に分け、5 µg/g Cr 未満に対する 5 µg/g Cr 以上の各群死亡のリス
2 スク比を検討したところ、男で 1.14、1.45、女で 1.26、1.55、1.89 と排泄量が増加するのに伴って
3 標準化死亡リスク比が上昇することが報告されている。

4 長崎県対馬の厳原町（現：対馬市）のカドミウム土壤汚染地域住民健康調査受診者について、
5 SMR の基準集団として当該地域を含む対馬の全住民（40 歳以上、22,429 人）を用いたコホート調
6 査が行われた。40-92 歳の男女 275 名を対象とした 7 年間の追跡調査では、尿中 β₂-MG が 1,000 µg/g
7 Cr 以上群の SMR は男性で 215（95%信頼限界：93-424）、女性で 187（95%信頼限界：116-287）と
8 なり女性で有意に上昇していた。1,000 µg/g Cr 未満の群では、男性が 76（95%信頼限界：41-131）、
9 女性が 35（95%信頼限界：7-103）であった。同様の傾向は、15 年間の調査からも得られている（斎
10 藤ら 2002）。

11 上記の結果は、土壤汚染地域住民においてはカドミウム曝露によって腎尿細管再吸収障害が起
12 こり、全般的な生命予後が悪くなることを示唆する疫学調査結果が示されている。疫学調査にお
13 いて、生命予後を評価する際の基準集団の設定に際しては、土壤汚染地域内の集団だけでの比較
14 ではなく、基準となる集団の死亡率との比較の併用が有用な情報を提供することが示唆されてい
15 る。また、SMR を上昇させるカットオフ値として、上記の疫学調査からは、尿中カドミウムレ
16 ベルのカットオフ値は 5 µg/g Cr となる。他方、これに相当する尿中 β₂-ミクログロブリンのカット
17 オフ値は、300 ないし 1,000 µg/g Cr の数値となる。

21 参考文献（1）

- 22 1) WHO . Cadmium -Environmental Health Criteria 134- . Geneva , 1992 .
23 2) E.C.Foulkes . Cadmium -Handbook of Experimental Pharmacology- . Berlin : Springer-Verlag , 1986 .
24 3)日本産業衛生学会. 許容濃度等の勧告(2002). 産衛誌 2002; 44:142.

27 参考文献（2.1）

- 28 Adams RG, Harrison JF, Scott P. The development of cadmium-induced proteinuria, impaired renal function
29 and osteomalacia in alkaline battery workers. Q J Med. 1969; 38: 425-443.
30 Aoshima K. Environmental cadmium pollution and its health effects on inhabitants in Japan. Jinzu River basin:
31 Clinical findings in Itai-itai disease. In Advances in the Prevention of Environmental Cadmium Pollution
32 and Countermeasures, 13-19, Nogawa K, Kurachi M, Kasuya M. (Eds.), Eiko Laboratory, Kanazawa, 1999.
33 Cai Y, Aoshima K, Katoh T, Teranishi H, Kasuya M. Renal tubular dysfunction in male inhabitants of a
34 cadmium-polluted area in Toyama, Japan—an eleven-year follow-up study. J Epidemiol. 2001; 11:
35 180-189.
36 樊 建軍、青島恵子、加藤輝隆、寺西秀豊、加須屋 実. 富山県神通川流域カドミウム土壤汚染地域
37 住民の尿細管障害に関する追跡研究 第 1 報 土壤汚染改良事業開始後のカドミウム曝露の変化
38 と尿細管障害の予後. 日衛誌、53:545-557、2000
39 Friberg L. Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic cadmium
40 poisoning. Acta Med Scand. 1950; Suppl. 240: 1-124.
41 Ikeda M, Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H. Threshold
42 levels of urinary cadmium in relation to increases in urinary beta₂-microglobulin among general Japanese
43 populations. Toxicol Lett. 2003;137:135-141.
44 Iwata K, Saito H, Moriyama M, Nakano A. Renal tubular function after reduction of environmental cadmium
45 exposure: a ten-year follow-up. Arch Environ Health. 1993; 48: 157-163.
46 Jarup L, Berglund M, Elinder CG, Nordberg G, Vahter M. Health effects of cadmium exposure--a review of the
47 literature and a risk estimate. Scand J Work Environ Health. 1998; 24: Suppl 1:1-51. (訂正稿：Scand J
48 Work Environ Health 1998 :240) .
49 神通川流域住民健康調査検討会報告書、平成 15 年 7 月
50 加須屋 実. イタイイタイ病を頂点とするカドミウムの人体影響に関する研究の将来展望
51 “カドミウム環境汚染の予防と対策における進歩と成果”(能川浩二、倉知三夫、加須屋 実編)
52 pp. 115-119、1999、栄光ラボラトリ
53 「カドミウムによる土壤汚染地域住民健康調査」検討委員会. カドミウムによる環境汚染地域住民健康
54 調査. 環境保健レポート、56 上巻 :69-345、1989
55 カドミウム環境汚染地域住民健康影響調査検討会報告書、平成 14 年 3 月
56 Kazantzis G. Renal tubular dysfunction and abnormalities of calcium metabolism in cadmium workers. Environ

- 1 Health Perspect. 1979; 28: 155-159.
- 2 Kido T, Honda R, Tsuritani I, Yamaya H, Ishizaki M, Yamada Y, Nogawa K. Progress of renal dysfunction in
3 inhabitants environmentally exposed to cadmium. Arch Environ Health. 1988; 43: 213-217.
- 4 Kjellstrom T. Exposure and accumulation of cadmium in populations from Japan, the United States, and Sweden.
5 Environ Health Perspect. 1979; 28: 169-197.
- 6 小林悦子. 環境中カドミウムの人体影響に関する疫学的研究(第2報)カドミウム汚染地居住期間別尿
7 所見. 日本公衛誌. 1982; 29: 201-207.
- 8 Nakadaira H, Nishi S. Effects of low-dose cadmium exposure on biological examinations.
9 Sci Total Environ. 2003; 308: 49-62.
- 10 村田 勇. イタイイタイ病の研究. 日本医師会雑誌 1971; 65: 15-42.
- 11 Oo YK, Kobayashi E, Nogawa K, Okubo Y, Suwazono Y, Kido T, Nakagawa H
12 Renal effects of cadmium intake of a Japanese general population in two areas unpolluted by cadmium.
13 Arch Environ Health. 2000; 55: 98-103.
- 14 斎藤 寛、部 幸三、永井謙一、有川 卓. カドミウム環境汚染による慢性カドミウム中毒の研究
15 カドミウムによる健康影響の早期診断ならびにカドミウム負荷量と健康影響発現の間の量・効果
16 関係の検討、“中毒学と栄養学 その方法論的接点”(鈴木継美、井村伸正、鈴木庄亮編) pp.85-99、
17 1978、東京、篠原出版
- 18 斎藤 寛、中野篤浩. カドミウム環境汚染と人間の健康-生態中毒学のアプローチ-
19 “エコトキシコロジー”(大井 玄、鈴木継美、井村伸正編) pp. 119-128、1983、東京、篠原出版
- 20 Silensen and Kasiske, Laboratory assessment of kidney disease, The Kidney, Ed. B. M. Brenner、pp.1127-1128.
21 2004
- 22 Suwazono Y, Kobayashi E, Okubo Y, Nogawa K, Kido T, Nakagawa H
23 Renal effects of cadmium exposure in cadmium nonpolluted areas in Japan. Environ Res. 2000 ;84: 44-55.
- 24 武内重五郎、中本 安. イタイイタイ病. 現代内科学大系 1969 年刊追補, 366-394, 1969, 中山書店
- 25 Yamanaka O, Kobayashi E, Nogawa K, Suwazono Y, Sakurada I, Kido T
26 Association between renal effects and cadmium exposure in cadmium-nonpolluted area in Japan. Environ Res.
27 1998; 77: 1-8.
- 28
- 29 参考文献(2.2)
- 30 Alfvén, T., Elinder, C.G., Carlsson, M.D., Grubb, A., Hellstrom, L., Persson, B., Pettersson, C., Spang, G.,
31 Schutz, A., Jaarup, L., Low-level cadmium exposure and osteoporosis. J. Bone Miner. Res. 2000;15:
32 1579-1586.
- 33 青島恵子、岩田孝吉、加須屋 実. カドミウム環境汚染による健康影響に関する研究. 第2報. 富山県
34 神通川流域カドミウム汚染地住民の血清カルシウム、リン、アルカリホスファターゼ値ならびに骨
35 萎縮度について. 日衛誌. 1988; 43: 864-871.
- 36 青島恵子、加藤輝隆、寺西秀豊、堀口兵剛、加須屋 実. カドミウム腎症におけるカルシウム・リン・
37 ビタミンD代謝異常-富山県神通川流域カドミウム土壌汚染地域に見いだされた近位尿細管障害34
38 例の検討. 日衛誌. 1993; 47: 1009-1020.
- 39 青島恵子、樊 建軍、加藤輝隆、寺西秀豊、加須屋 實、萩野茂継. カドミウム腎症における尿細管機
40 能と骨代謝: 15年間の追跡研究. 環境保健レポート. 2002; 68: 220-224.
- 41 Bhattacharyya, M.H., Whelton, B.D., Stern, P.H., Peterson, D.P., Cadmium accelerates bone loss in
42 ovariectomized mice and fetal rat limb bones in culture. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1988; 85: 8761-8765.
- 43 原田孝司、原 耕平、緒方時雄、西村敬一、重野 哲、西村 昇、七條利幸、鍬塚 眞、佐藤佐由利. 長
44 崎県対馬カドミウム土壌汚染地域における経過観察者の主要検査所見の推移. 環境保健レポート.
45 1991; 58: 205-211.
- 46 Honda R, Tsuritani I, Noborisaka Y, Suzuki H, Ishizaki M, Yamada Y. Urinary cadmium excretion is correlated
47 with calcaneal bone mass in Japanese women living in an urban area. Environ Res. 2003; 91: 63-70.
- 48 Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M, Kayama F. Environmental exposure to
49 cadmium at a level insufficient to induce renal tubular dysfunction does not affect bone density among
50 female Japanese farmers. Environ Res. 2005; 97: 83-92.
- 51 城戸照彦、大道正義、能川浩二、本多隆文、釣谷伊希子、石崎昌夫、山田裕一、北川正信. 石川県梯川
52 流域カドミウム汚染地住民(健康管理対象者)の一症例-臨床及び病理検査成績. 環境保健レポ
53 ート. 1991; 58: 161-165.
- 54 Kido T, Nogawa K, Yamada Y, Honda R, Tsuritani I, Ishizaki M, Yamaya H. Osteopenia in inhabitants with renal
55 dysfunction induced by exposure to environmental cadmium. Int Arch Occup Environ Health. 1989; 61:
56 271-276.

- 1 Kido T, Honda R, Tsuritani I, Ishizaki M, Yamada Y, Nakagawa H, Nogawa K, Dohi Y. Serum levels of bone
2 Gla-protein in inhabitants exposed to environmental cadmium. *Arch Environ Health*. 1991; 46: 43-49.
- 3 骨軟化症研究班. 骨軟化症の診断に関する研究. *環境保健レポート*. 1993; 60: 267-273.
- 4 村田 勇. イタイタイ病の研究. *日本医師会雑誌*. 1971; 65:15-42.
- 5 Miyahara, T., Tanaka, M., Takeuchi, M., Mori-uchi, S., Miyata, M., Magai, M., Sugure, A., Matsushita, M.,
6 Kozuka, H., Kuze, S. Stimulative effects of cadmium on bone resorption in neonatal parietal bone resorption.
7 *Toxicology* 1992; 73: 93-99.
- 8 中川昭忠. 富山県に発生した骨軟化症の研究(所謂いたいいたい病). *金沢医理学叢書* 1960;56:1-51.
- 9 中川秀昭, 西条旨子, 森河裕子, 田畑正司, 千間正美, 三浦克之, 由田克士, 奥村義治, 河野俊一,
10 城戸照彦, 北川正信. 骨病理検索を行った梯川流域カドミウム土壌汚染地域要管理者の1例. *環境
11 保健レポート*. 1993; 60: 130-135.
- 12 Noda M, Kitagawa M. A quantitative study of iliac bone histopathology on 62 cases with Itai-itai disease. *Calcif
13 Tissue Int*. 1990; 47: 66-74.
- 14 Ogoshi, K., Nanzai, Y., Moriyama, T., Decrease in bone strength of cadmium-treated young and old rats. *Arch.
15 Toxicol*. 1992; 66: 315-320.
- 16 齋藤 寛, 薮 幸三, 古川洋太郎, 塩路隆治, 古山 隆, 吉永 馨: カドミウム腎障害-慢性カドミウ
17 ム中毒およびいわゆるイタイタイ病の腎病変と骨軟化症. *日本臨床* 1978; 73: 838-848.
- 18 Staessen, J.A., Roels, H.A., Emelianov, D., Kuznetsova, T., Thijs, L., Vangronsveld, J., Fagard, R., For the
19 public health and environmental exposure to cadmium (PheeCad) study group, environmental exposure to
20 cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study. *Lancet* 1999; 353:
21 1140-1144.
- 22 Takebayashi S, Jimi S, Segawa M, Kiyoshi Y. Cadmium induces osteomalacia mediated by proximal tubular
23 atrophy and disturbances of phosphate reabsorption. A study of 11 autopsies. *Pathol Res Pract*. 2000; 196:
24 653-663.
- 25 Yamashita H, Kitagawa M. Histomorphometric study of the ribs with Loozer's zone in Itai-itai disease. *Calcif
26 Tissue Int*. 1996; 58: 170-176.
- 27 吉川靖三. 骨とリン代謝. *日本骨代謝学会誌*. 1983; 1: 26-32.
- 28
- 29 参考文献(2.3)
- 30 WHO.Cadmium, Environmental Health Criteria 134.Geneva, WHO,1992.
- 31 Sakurai H, Omae K, Toyama T, Higashi T, Nakadate T. Cross-sectional study of pulmonary function in cadmium
32 alloy workers. *J Work Environ Health* 1982; 8: 122-130.
- 33 Mannino, D. M., Holguin, F., Greves HM, Savage-Brown A, Stock AL, Jones RL. Urinary cadmium levels
34 predict lower lung function in current and former smokers: data from the Third National Health and
35 Nutrition examination Survey . *Thorax* 2004; 59: 194-198.
- 36
- 37 参考文献(2.4)
- 38 Aoshima K and Kasuya M zzenvironmental exposure to cadmium and effects on human health part3. The
39 results of blood examination and blood pressure in inhabitants of the cadmium polluted Jinzu River basin in
40 Toyama prefecture. *Jpn J Hyg* 1988 43:949-955.
- 41 Demontis MP, Varoni MV, Volpe AR, Emanuelli C, Madeddu P. Role of nitric oxide synthase inhibition in the
42 acute hypertensive response to intracerebroventricular cadmium. *Br J Pharmacol* 1998; 123: 129-135.
- 43 Shinoda A, Yuri T, Nakagawa S Clinical findings of itai-itai disease patients. *Kankyo Hoken Report* 1977
44 41:44-52.
- 45 The Japanese Public Health Assosiation Cadmium Research Committee Studies of health effects of cadmium.
46 *Kankyo Hoken Report* 1989; 56: 69-345.
- 47 Kagamimori S, Naruse Y, Fujita T, Watanabe M, Nishino H, Shinmura T. Factors associatiated with blood
48 pressure in females with heavy exposure to cadmium. *Bull Environ Contam Toxic* 1985; 35: 356-392.
- 49 Kagamimori S, Watanabe M, Nakagawa H, Okumura Y, Nakagawa S. Case control study of cardiovascular
50 function in females with a history of heavy exposure to cadmium. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1986; 36:
51 484-490.
- 52 鍛冶利幸, 小山 洋, 佐藤雅彦, 遠山千春, 低用量カドミウム曝露と健康影響。(2)生活習慣病と生
53 殖毒性. *日本衛生学雑誌*. 2002; 57: 556-563.
- 54 Lener J, Bibr B. Cadmium and hypertension. *Lancet* 1971; 1: 970.
- 55 Loeser E, Lorke D. Semichronic oral toxicity of cadmium. *Toxicology* 1977; 7: 215-24.
- 56 Nishijo M, Nakagawa H, Kido T Environmental cadmium exposure and hypertension and cardiovascular risk.
57 *Metal ions in biology and medicine*, vol.6, Centino JA, Colley P, Vernet G, Finkelman RB, Gibb H, Etienne
58 JC (Eds), p635-637, ohn Libbery Eurotext, Paris, 2000.

- 1 Nogawa K and Kawano S A survey of the blood pressure of women suspected of itai-itai disease. *Juzen Med. J.*
2 1969; 3: 357-363.
- 3 Poter MC, Miya TS, Bousquet, WF. Cadmium: inability to induce hypertension in the rat. *Toxicol Appl*
4 *Pharmacol* 1974; 27: 692-695.
- 5 Revis NW. A possible mechanism for cadmium-induced hypertension in rats. *Life Sci* 1978; 22: 479-487.
- 6
- 7 参考文献 (2.5)
- 8 International Agency for Research on Cancer. Cadmium and cadmium compounds. Monographs on evaluation of
9 carcinogenic risks to humans 1993; 58: 119-237.
- 10 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
11 と発がん性. 2002; 57: 547-55.
- 12 Verougstraete V, Lison D, Hotz P. Cadmium, lung and prostate cancer: a systematic review of recent
13 epidemiological data. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2003; 6: 227-255.
- 14 Waalkes MP, Misra RR. Cadmium carcinogenicity and genotoxicity. In Chang LW, editor. *Toxicology of Metals.*
15 *Boka Raton, FL: CRC Press, 1996: 231-244.*
- 16
- 17 参考文献 (2.6)
- 18 Ades, A.E., Kazantzis, G. (1988) Lung cancer in a non-ferrous smelter: The role of cadmium. *Br. J. Ind.*
19 *Med.* 45,435-442.
- 20 Arisawa K, Nakano A, Saito H, Liu XJ, Yokoo M, Soda M, Koba T, Takahashi T, Kinoshita K. Mortality and
21 cancer incidence among a population previously exposed to environmental cadmium. *Int Arch Occup*
22 *Environ Health.* 2001; 74: 255-62.
- 23 Armstrong BG, Kazantzis G. Prostatic cancer and chronic respiratory and renal disease in British cadmium
24 workers: a case-control study. *Br J Ind Med* 1985;42:540-545.
- 25 Elinder, C.G., Kjellstrom, T., Hogsted, C., Andersson, K., Spag, G. (1985) Cancer mortality of cadmium
26 workers. *Br. J. Ind. Med.* 42, 651-655.
- 27 Ishihara T, Kobayashi E, Okubo Y, Suwazono Y, Kido T, Nishijo M, Nakagawa H, Nogawa K Assosiation
28 between cadmium concentration in rice and mortality in the Jinzu River basin, Japan. *Toxicology* 2001
29 163:23-28.
- 30 Iwata K, Saito H, Nakano A. Association between cadmium-induced renal dysfunction and mortality: further
31 evidence. *Tohoku J Exp Med* 1991; 164: 319-330.
- 32 Iwata K, Saito H, Moriyama M, Nakano A Association between renal tubular dysfunction and mortality among
33 residents in a cadmium polluted area, Nagasaki Japan. *Tohoku J Exp Med.* 1991 164: 93-102.
- 34 Iwata, K., Saito, H., Moriyama, M., Nakano, A. (1992) Follow up study of renal tubular dysfunction and
35 mortality in residents of an area polluted with cadmium. *Br. J. Ind. Med.* 49, 736-737.
- 36 Kawano, S., Nakagawa, H., Okumura Y, Tsujikawa K. A mortality study of patients with itai-itai disease.
37 *Environ Res* 1986 40:98-102.
- 38 Kipling, M.D., Waterhouse, J.A.H. (1967) Cadmium and prostatic carcinoma. *Lancet* I, 730-731.
- 39 Kobayashi E, Okubo Y, Suwazono Y, Kido T, Nishijo M, Nakagawa H, Nogawa K Assosiation between total
40 cadmium intake calculated from the cadmium concentration in household rice and mortality among
41 inhabitants of the cadmium-polluted Jinzu River basin of Japan. *Toxicology Lett* 2002 129:85-91.
- 42 Kolonel LN. Association of cadmium with renal cancer. *Cancer* 1976;37:1782-1787.
- 43 Kjellstrom T, Friberg L, Rahnster B. Mortality and cancer morbidity among cadmium-exposed workers.
44 *Environ.health perspect* 1979;28:199-204.
- 45 Lauwerrys, R., De Wals Ph. (1981) Environmental pollution by cadmium and mortality from renal diseases.
46 *Lancet* I,382-383.
- 47 Matsuda T, Kobayashi E, Okubo Y, Suwazono Y, Kido T, Nishijo M, Nakagawa H, Nogawa K Assosiation
48 between renal dysfunction and mortality among inhabitants in the region around Jinzu River basin polluted
49 by cadmium. *Environ. Res.* 2002 88:156-163
- 50 箕輪真澄、ほか カドミウム土壌汚染地域住民における近位尿細管障害の予後調査 (暫定的解析).
51 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
- 52 Nakagawa H., Kawano, S., Okumura T, Fujita T., Nishi, M Mortality study of inhabitants in a
53 cadmium-polluted area. *Bull Environ Contam Toxicol* 1987 38:553-60.
- 54 Nakagawa, H., Tabata M, Morikawa, Y., Senma M, Kitagawa Y, Kawano, S., Kido T. High mortality and
55 shortened life-span in patients with itai-itai disease and subjects with suspected disease. *Arch Environ Health*
56 1991 45:283-287.
- 57 Nakagawa H, Nishijo M, Morikawa Y, Tabata M, Miura K, Kawano S, Nishi M, Kido T, Nogawa K Changes of
58 mortality among inhabitants in a cadmium polluted area. *Metal ions in biology and medicine, vol.4, (Eds)*
59 *Collery Ph, et al. p608-610, John Libbery Eurotext, Paris, 1996.*

- 1 Nakagawa, H., Nishijo, M., Morikawa, Y., Tabata, M., Senma, M., Kitagawa, Y., Kawano, S., Sugita, N., Nishi,
2 M., Kido, T., Nogawa, K., 1993. Urinary β_2 -microglobulin concentration and mortality in a
3 cadmium-polluted area. Arch. Environ. Health 48, 428-435.
- 4 Nakagawa, H., Nishijo, M., Morikawa, Y., Tabata, M., Miura, K., Takahara, H., Okumura, Y., Yoshita, K.,
5 Kawano, K., Nishi, M., Kido, T., Nogawa, K. (1996b) Increased urinary β_2 -microglobulin and mortality
6 rate by cause of death in a cadmium-polluted area. Environ. Health Prev. Med. 1, 144-148.
- 7 中川秀昭：カドミウム土壌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
8 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.
- 9 中川秀昭、ほか カドミウム土壌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
10 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
- 11 Nishijo, M., Nakagawa, H., Morikawa, Y., Tabata, M., Senma, M., Kitagawa, Y., Kawano, S., Sugita, N., Nishi, M.,
12 Kido, T., Nogawa, K., 1994. Prognostic factors of renal dysfunction induced by environmental cadmium
13 pollution. Environ. Res. 64, 112-121.
- 14 Nishijo, M., Nakagawa, H., Morikawa, Y., Tabata, M., Senma, M., Miura, K., Takahara, H., Kawano, S., Nishi,
15 M., Mizukoshi, K., Kido, T., Nogawa, K., 1995. Mortality of inhabitants in an area polluted by cadmium:
16 15 year follow up. Occup. Environ. Med. 2, 181-184.
- 17 Nishijo M, Nakagawa H, Morikawa Y, et al. Relationship between urinary cadmium and mortality among
18 inhabitants living in a cadmium polluted area in Japan. Toxicol. Lett. 1999; 108: 321-327.
- 19 齊藤 寛 長崎県対馬カドミウム土壌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
20 ポート 2002 68 : 313-321.
- 21 Saito H, Iwata K, Moriyama M. Mortality rate among Cadmium (Cd)-exposed inhabitants was significantly
22 higher than the entire Japanese population [letter]. Arch Environ Health 1996; 51: 471-473.
- 23 重松逸造, 竹内重五郎, 簀輪眞澄, 永井正規, 喜田村正次, 臼井竹次郎, 福島匡昭. カドミウム土壌汚
24 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.
- 25 重松逸造, 竹内重五郎, 簀輪眞澄, 永井正規, 大村外志隆, 竹内和子. カドミウム土壌汚染地域住民の
26 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.
- 27 Sorahan T. (1987) Mortality from lung cancer among cohort of nickel cadmium battery workers: 1946-84. Br.
28 J. Ind. Med. 44,803-809.
- 29 Thun, M.J., Schnorr, T.M., Smith, A.B., Halperin, W.E., Lemen, R.A. (1985) Mortality among a cohort of U.S.
30 cadmium production workers. J. Natl. Cancer Inst. 74, 325-333.
- 31
32
33
34