

カドミウムに関する報告書（案）

内閣府 食品安全委員会 汚染物質専門調査会

平成18年7月

カドミウムに関する報告書(案) 目次

1.	物理、化学的特性	1
2.	カドミウムの採鉱、精錬及び用途	1
3.	カドミウムの分布、変化	1
3.1	自然界における発生と循環	1
3.2	水系から土壌への堆積	1
3.3	土壌から植物への吸収	1
3.4	水中および地上生物への移行	2
4.	環境濃度およびヒトへの曝露	3
4.1	吸入曝露	3
4.1.1	喫煙による曝露	3
4.2	経口曝露	3
4.2.1	飲料水からの曝露	3
4.2.2	食品からの曝露	4
4.2.3	他の曝露経路	7
4.3	カドミウム曝露量	7
4.3.1	喫煙からの曝露量	7
4.3.2	食品からの曝露量	7
4.3.2.1	我が国における非汚染地帯の一般住民	7
4.3.2.2	我が国における汚染地域の一般住民	7
4.3.2.3	その他	8
5.	ヒトにおけるカドミウムの動態および代謝	9
5.1	腸管からの吸収	9
5.2	移動	9
5.3	蓄積・分布	10
5.4	排泄	10
5.5	生物学的半減期	10
5.6	生物学的曝露指標	10
5.7	メタロチオネイン	10
6.	カドミウムによるヒトにおける有害性評価	16
6.1	急性影響	16
6.1.1	吸入曝露	16
6.1.2	経口摂取	17
6.2	慢性影響	17
6.2.1	腎臓影響	17
6.2.1.1	一般環境からの曝露	17
6.2.1.1.1	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	18
6.2.1.1.2	カドミウム土壌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	18
6.2.1.1.3	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	19
6.2.2	カルシウム代謝および骨への影響	23
6.2.2.1	臨床・疫学的知見	23
6.2.2.2	骨・カルシウム代謝異常とその診断法	24
6.2.3	呼吸器への影響	25
6.2.3.1	上気道	25
6.2.3.2	下気道	25
6.2.4	高血圧および心血管系への影響	26
6.2.5	発がん	27
6.2.6	生命予後	28
6.3	曝露指標および影響指標のある臨床および疫学研究	30
6.3.1	環境曝露による健康影響	30
6.3.1.1	これまでの研究(タイトルのみ)	30
6.3.1.2	富山県婦中町	30

6.3.1.3	兵庫県生野	32
6.3.1.4	石川県梯川流域	33
6.3.1.5	秋田県小坂町	34
6.3.1.6	長崎県対馬	34
6.3.1.7	他の日本の研究	35
6.3.1.8	ベルギー、Cadmibel研究	36
6.3.1.9	スウェーデン、OSCAR研究	37
6.3.1.10	英国Shipham地域	38
6.3.1.11	旧ソ連	38
6.3.1.12	中国	39
6.3.1.13	米国	40
6.3.2	職業曝露による健康影響	40
6.3.3	呼吸器系への影響	42
6.3.4	全国規模の健康影響調査	42
7.	これまでの国際機関での評価	43
7.1	IARC	43
7.2	JECFA	43
7.3	WHO飲料水水質ガイドライン(第2版及び第3版)	44
7.4	米国EPA	44

1 カドミウムに関する報告書（案）

2 3 4 1. 物理、化学的特性

5 原子番号 48、12 (2B) 族 (亜鉛、水銀と同族) 原子量 112.40、同位体 (106 (1.25%)
6 108 (0.89%) 110 (12.49%) 111 (12.80%) 112 (24.13%) 113 (12.22%) 114 (28.73%)
7 116 (7.49%))¹。

8 単体では銀白色。融点 320.8 、沸点 765 であり、いずれも金属元素の中では低い。気
9 化したものは大気中で速やかに酸化され酸化カドミウムを生じる。蒸気圧は比較的高い。

10 11 12 2. カドミウムの採鉱、精練及び用途

13 カドミウムはクラーク数*が比較的微量な元素であり、自然界で純度の高い鉱石は見当
14 たらぬ。カドミウムは亜鉛生産の副産物である。1817 年にはじめて炭酸亜鉛から精製が
15 行われ、1920 年代以降、カドミウム電気鍍金の発展に伴って商業生産の重要性が高まり、
16 急速に生産量が増大した²。

17 カドミウムの主な用途は、鉄鋼の保護用鍍金、ポリ塩化ビニル (PVC) の安定剤、プラ
18 スティック・ガラス製品の着色料、ニッカド電池の電極材料、様々な合金の成分の 5 分野
19 に分けられる。

20 21 22 3. カドミウムの分布、変化

23 24 3.1 自然界における発生と循環

25 カドミウムは地球の地殻に広く分布し、その平均濃度は約 0.1mg/kg である。堆積岩中に
26 しばしば高濃度で蓄積し、海底のリン鉱石に 15mg/kg 含まれている³。風化作用により膨
27 大な量のカドミウムが河川を通じて海洋に流れ込み、地球規模のサイクルとなっている。
28 年間 1 万 5 千トンの流入であると推測されている⁴。

29 大気へのカドミウム放出源は主に火山活動であり、地球規模での放出量の定量化は困難
30 であるが、年間 500 トン程度と見積もられている⁵。

31 海洋表層水の溶存カドミウムの鉛直分布は上層で減少し、深くなるにつれ増加する。こ
32 れは、栄養物の濃度のパターンに対応している⁶。上層の植物プランクトンにカドミウム
33 が吸収され、生物の死骸などの有機堆積物として深海に輸送され、その後放出されるため
34 だと考えられている。対照的に、湧昇流のある海域では表層にカドミウムが豊富であり、
35 人間の活動によらず、プランクトンにおけるカドミウムレベルを上昇させている^{6,7}。これ
36 らの高い生産性を有する海域における沈殿物は、有機堆積物としてもたらされたことによ
37 り、高い濃度のカドミウムを含んでいる⁸。

38 39 3.2 水系から土壌への堆積

40 カドミウムで汚染された河川は、農業用灌漑や浚渫された堆積物の処分、洪水などによ
41 り周囲の土地を汚染している^{9,10}。

42 鉱業地から流出する水に含まれるカドミウムは、土壌粒子によって急速に吸収されるこ
43 とから、大量のカドミウムを取り込んで輸送する河川においても河川中の溶存カドミウム
44 濃度が低いことを示している¹¹。河川は発生源からかなりの距離にカドミウムを輸送でき、
45 日本では、灌漑用水で発生源から 50km 先まで土壌が汚染された地域がある¹²。

46 47 3.3 土壌からの植物への吸収

48 自然レベルあるいは汚染土壌中の高濃度のカドミウム^{13,14} によって、生育する植物のカ
49 ドミウム吸収を増加させることが示されている。

* 地球の地殻中に存在する元素の平均重量パーセント。(化学大辞典(東京化学同人)より)

1 植物のカドミウム蓄積に影響を及ぼす重要な要因は、土壌のpH とカドミウム濃度であ
2 り¹⁵、土壌のpH は、土壌溶液のカドミウム濃度を決定づける要因である。土壌粒子のカ
3 ドミウム吸収性は、酸性土壌よりも中性土壌もしくはアルカリ性土壌の方が大きく、土壌
4 粒子中のカドミウムレベル増大をもたらす。結果として、土壌pH が上昇すると、土壌溶
5 液中のカドミウム濃度は減少し、植物のカドミウム吸収は低下する。

6 土壌と土壌溶液中のカドミウム分布に影響を及ぼす他の要因としては、陽イオンの交換
7 容量と、マンガンや鉄の水酸化物、有機物、炭酸カルシウムの含有量が考えられている。
8 これらのパラメータの増加により、土壌溶液中のカドミウムレベルは減少し、植物のカド
9 ミウム吸収は減少する。

10 異なる発生源からカドミウムで汚染した土壌の比較研究は、上記の土壌要因の重要性を
11 説明している¹³。英国 Shiphams の土壌は総カドミウムレベル (total cadmium level) が最も
12 高いが、土壌溶液濃度は他の土壌よりも低い。Shiphams の土壌中の溶解しているカドミウ
13 ム (soluble cadmium, 0.04%) の割合は低く、土壌中の高いpH (7.7) と炭酸カルシウム、
14 水酸化物の高い含有量と関連があった。対照的に、日本の神通川流域の水田の土壌は4%の
15 溶解しているカドミウム (soluble cadmium) を含み、低いpH (5)、炭酸カルシウム含有量
16 は低く、水酸化物の濃度は非常に低かった¹³。

17 3.4 水中及び地上生物への移行

18 水圏生態系において、湧昇流がある海域の植物プランクトンは、カドミウムを高いレベ
19 ルで含んでいる⁷一方で、低いレベルの汚染海域においてさえ、プランクトン食性の軟体動
20 物が有意な濃度でカドミウムを蓄積しうる¹⁶。特にカキはカドミウム蓄積生物であること
21 が知られており、ニュージーランドで8mg/kg 湿重量の蓄積が記録されている¹⁷。カニやロ
22 ブスターのような食用にされる甲殻類の肝臓などに相対的に高濃度のカドミウムを含ん
23 でいるものもある¹⁸。

24 海鳥や海洋ほ乳類は腎臓や肝臓におけるカドミウム濃度は著しく高い^{19,20,21}。これらの水圏
25 生物においては、摂餌習性と長命により蓄積すると考えられている。

26 陸上のコケと地衣類は大気中から金属を保持する能力が高く、これらの植物は、発生源
27 から局地的な汚染及びカドミウム堆積の地域的傾向の地図作成に使われた²²。幾つかのキ
28 ノコの子実体は、カドミウム非汚染地域でも、著しく高いカドミウム濃度を示している。

30 参考文献

31 ¹ Oki.,ed(2001) Encyclopedic dictionary of chemistry, 1st, TOKYO KAGAKU DOJIN, 453-454.

32 ² Wilson B.(1988a) Investigation of trace metals in the aqueous environment: Final report(January
33 1986-December 1987), Houston, Texas Southern University, p.28(Report No.DOE/CH/10255-T1,
34 prepared for the US Department of Energy, Washington).

35 ³ GESAMP(1984)IMO/FAO/UNESCO/WMO/IAEA/UN/UNEP Joint Group of Experts on the Scientific
36 Aspects of Marine Pollution: Report of the Fourteenth Session, Vienna,26-30 March, 1984, Vienna,
37 International Atomic Energy Agency(Reports and Studies No.21).

38 ⁴ GESAMP(1987)IMO/FAO/UNESCO/WMO/IAEA/UN/UNEP Joint Group of Experts on the Scientific
39 Aspects of Marine Pollution: Report of the Seventeenth Session, Rome, Geneva, World Health
40 Organization(Reports and Studies No.31).

41 ⁵ Nriagu J.O.(1979) Global inventory of natural and anthropogenic emissions of trace metals to
42 atmosphere.Nature(Lond.),279:409.

43 ⁶ Boyle E.A., Scalter F. & Edmond J.M.(1976) On the marine geochemistry of
44 cadmium.Nature(Lond.),263:42-44.

45 ⁷ Martin J.H. & Broenkow W.W.(1975) Cadmium in plankton:elevated concentrations off Baja California.
46 Science, 190:884-885.

47 ⁸ Simpson W.R.(1981) A critical review of cadmium in the marine environment.Prog.Oceanogr.,10:1-70.

48 ⁹ FORSTNER,U.(1980)Cadmium in the environment, Part 。 In: Nriagu,J.O., ed. Cadmium in polluted
49 sediments, New York, Chichester, John Wiley & Sons, pp. 305-363.

50 ¹⁰ Sangster B., De Groot G., Loeber J.G., Derks H.J.G.M., Kranjnc E.I. & Savelkoul T.J.F. (1984) Urinary
51 excretion of cadmium, protein, beta-2-microglobulin and glucose in individuals living in a
52 cadmium-polluted area. Hum. Toxicol., 3: 7-21.

53 ¹¹ YAMAGATA,H. & SHIGEMATSU,I. (1970) Cadmium pollution in perspective. Bull. Inst. Public
54

- 1 Health (Tokyo), 19: 18-24.
- 2 ¹² Tsuchiya K., ed(1978) Cadmium studies in Japan: a review, Amsterdam, Oxford, New York, Elsevier
3 Science Publishers, 376pp.
- 4 ¹³ ALLOWAY, B.J., THORNTON, I., SMART, G.A., SHERLOCK, J.C., & QUINN, M.J. (1988) Metal
5 availability. Sci. total Environ., 308: 137-142 (in German).
- 6 ¹⁴ LUND, L.J., BETTY, E.E., PAGE, A.L., & ELLIOTT, R.A. (1981) Occurrence of naturally high
7 Cadmium levels in soils and its accumulation by vegetation. J. environ. Qual., 10: 551-556.
- 8 ¹⁵ DAVIS, R.D. & COKER, E.G. (1980) Cadmium in agriculture, with special reference to the utilization of
9 sewage sludge on land, Medmenham, United Kingdom, Water Research Centre (Technical Report
10 TR/139).
- 11 ¹⁶ RYAN, G.W., LANGSTON, W.J., & HUMMERSTONE, L.G. (1980) The use of biological indicators of
12 heavy-metal contamination in estuaries with special reference to an assessment of the biological
13 availability of metals in estuarine sediments from south-west Britain, Citadel Hill, Devon, The
14 Marine Biological Association of the United Kingdom, 73 pp (Occasional Publication No.1).
- 15 ¹⁷ Nielsen S.A. (1975) Cadmium in New Zealand dredge oysters, geographic distribution. Int. J. environ.
16 Anal. Chem., 4: 1-7.
- 17 ¹⁸ Buchet, J.P., Roels, H., Lauwerys, R., Vandevorode, A., & Pycke J.M. (1983) Oral daily intake of
18 cadmium, lead manganese, copper, chromium, mercury, calcium, zinc, and arsenic in Belgium. Food
19 chem. Toxicol., 21: 19-24
- 20 ¹⁹ Martin J.H. Elliott P.D., Anderlini V.C. Girvin D., Jacobs S.A., Risebrough R.W., Delong R.L. &
21 Gilmartin W.G. (1976) Mercury-selenium-bromine imbalance in premature parturient California sea
22 lions. Mar. Biol., 35: 91-104.
- 23 ²⁰ Stoneburner D.L. (1978) Heavy metals in tissues of stranded short-finned pilot whales. Sci. total
24 Environ., 9: 293-297.
- 25 ²¹ Nicolson J.K. & Osborn O. (1983) Kidney lesions in pelagic seabird with high tissue levels of cadmium
26 and mercury. J. Zool. (Lond.), 200: 88-118.
- 27 ²² MARC (1986) Biological monitoring of environmental contaminants (plants), London, Monitoring
28 and Assessment Research Centre, Chelsea College, University of London, 247 pp (MARC Report
29 Number 32).

30 31 32 4. 環境濃度およびヒトへの曝露

33 34 4.1 吸入曝露

35 吸入曝露には、職業曝露と喫煙による曝露がある。吸入曝露の場合は、粉じんやフュー
36 ムとして直接呼吸器に入り、吸収率が高く、血液に移動し体循環に入る。また、鉱山や精
37 錬工場などの労働環境で粉じんやフュームを吸入する場合は他の重金属も複合的に曝露し
38 ていると考えられる。

39 40 4.1.1 喫煙による曝露

41 たばこの煙の中にもカドミウム含有量が高く、喫煙によりカドミウム曝露量は、人によ
42 れば多くなる。

43 44 4.2 経口曝露

45 46 4.2.1 飲料水からの曝露

47 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場合
48 には、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、鉱
49 山の廃坑、鉱滓貯留場などから、地下水や雪解け水としてしみ出してくる表層水を飲料
50 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。

51 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 μ g/L、カドミウムが 0
52 ~5 μ g/L であり、この水源を利用する者の発がんリスクおよびそれ以外の健康障害のリス
53 クは高まっている (Peplow D, Edmonds R., 2004)。韓国の金銀山の廃坑の下流の農業用地の

1 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、鉱山近辺の小川を水
 2 源とする飲料水中での濃度は、ヒ素 246 μ g/L、カドミウム 161 μ g/L であり、明らかに基準を
 3 超えた汚染が存在している (Lee JS, 2005)。

4 水源となる地下水、雪解け水、地表水のカドミウム汚染レベルの違いにより曝露量が異
 5 なるが、一般的に飲料水中のカドミウムレベルは低く、水質管理が行き届いている国・地
 6 域ではカドミウム曝露が問題になることはない。

8 4.2.2 食品からの曝露

9 食品中のカドミウム濃度は各国で調べられている (表 1)。米国における非汚染地産の未
 10 加工農作物のカドミウム全国調査の結果 (Wolnik, et al 1983, 1985)、カドミウムがほとん
 11 の食材に通常含まれることは明らかになった (表 2)。

12 カドミウムで汚染された土地で生育した農作物は、通常のものと比較して高いレベルで
 13 カドミウムを含んでいる。英国の 3 汚染地域で生育した野菜のカドミウム濃度は、土壤の
 14 カドミウム濃度が著しく高い Shipham で高い数値を示し、葉物野菜における最高濃度が注目
 15 される (表 3)。主食となるジャガイモは 3 汚染地域で同様の数値を示し、これらは対照調
 16 査より約 5 倍大きかった。

17 日本における農作物等に含まれるカドミウムの実態調査の結果、食されている食品に限
 18 って論ずると、カドミウム全国調査の結果 (農林水産省 2002、水産庁 2003) では、動物
 19 の内臓 (肝臓、腎臓) や海産物にカドミウム濃度が高いものが多い。特に、貝類、頭足類
 20 などの内臓にはカドミウムが高い (表 4)。日本人は米飯の摂取量が大きいため、カドミウ
 21 ム曝露量の半分が米の摂取によることになる。カドミウム土壤汚染地域でも非汚染地域で
 22 もその比率にあまり変わりはない。

26 表 1 国別の食品におけるカドミウム濃度 (湿重量 μ g/kg での数値)

28 食 品	29 英国 ^a	30 フィンランド ^b	31 スウェーデン ^c	32 デンマーク ^d	33 オランダ ^e
34 パン、シリアル	20-30	20-40	31-32	30	25-35
35 肉類	< 20-30	< 5-5	2-3	6-30	10-40
36 内蔵等					
37 豚の腎臓	450	180	190	1000	
38 豚の肝臓	130	70	50	100	
39 魚介類	< 15	< 5-20	1-20	14	15
40 卵	< 30	< 4	1	< 10	2
41 乳製品	< 20-30	< 3-20	1-23	< 30	10-30
42 砂糖・ジャム	< 10	< 10	3	30	5
43 果物	< 10	< 2	1-2	11	5
44 野菜					
45 キャベツ	< 10	5	4	10	
46 カブ	< 20	10	10		
47 ホウレン草	120	150	43		
48 ブロッコリー	10	10			
49 豆類	< 10-30	< 2-30	1-4	15	
50 レタス	< 60	50	29	43	
ジャガイモ	< 30	30	16	30	30
ニンジン	< 50	30	41		

^a Bucke 他 (1983) , ^b Koivistoinen (1980) , ^c Jorhem 他 (1984) ,

^d Andersen (1979) , ^e RIVM (1988)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35

表2 米国の数地域の主な農作物におけるカドミウム濃度^a

農作物	検体数	中央値	カドミウム濃度 (mg/kg 湿重量)	
			最小値	最大値
米	166	0.0045	< 0.001	0.23
ピーナッツ	320	0.060	0.010	0.59
大豆	322	0.041	0.002	1.11
小麦	288	0.030	< 0.0017	0.207
じゃがいも	297	0.028	0.002	0.18
人参	207	0.017	0.002	0.13
玉葱	230	0.009	0.001	0.054
レタス	150	0.017	0.001	0.160
ほうれん草	104	0.061	0.012	0.20
トマト	231	0.014	0.002	0.048

^a Wolnik 他 (1983, 1985)

表3 英国における汚染地域で生育した野菜の平均カドミウム濃度 (µg/kg 湿重量)^a

場 所	カドミウム汚染源	キャベツ	葉物サラダ	ジャガイモ
Shipham	亜鉛鉱山	250 ^b	680	130
Walsall	銅精錬所からの大気	73	190	103
Heathrow	下水汚泥	24	180	150

^a WHO(1992) Cadmium, Environmental Health Criteria 134.

^b 中央値

表4 日本における農作物等に含まれるカドミウムの実態調査結果^{a,b}

	農作物等	検体数	カドミウム濃度 (mg/kg 湿重量)	
			最小値	最大値
6	米 (玄米)	37,250	< 0.01	1.2
7	小麦	381	< 0.017	0.47
8	大豆	462	< 0.01	0.66
9	小豆	14	< 0.01	0.03
10	ほうれん草	329	< 0.01	0.49
11	キャベツ	101	< 0.01	0.011
12	白菜	108	< 0.01	0.056
13	レタス	88	< 0.01	0.08
14	玉葱	103	< 0.01	0.07
15	じゃがいも	23	< 0.01	0.08
16	さつまいも	31	< 0.01	0.012
17	さといも	103	< 0.01	0.33
18	ごぼう	123	< 0.01	0.23
19	人参	31	< 0.01	0.04
20	大根	101	< 0.01	0.05
21	なす	290	< 0.01	0.17
22	トマト	130	< 0.01	0.05
23	ピーマン	130	< 0.01	0.04
24	キュウリ	81	< 0.01	0.02
25	かぼちゃ	23	< 0.01	0.011
26	ブロッコリー	32	< 0.01	0.04
27	メロン	23	< 0.01	0.02
28	いちご	50	< 0.01	0.04
29	なし	42	< 0.01	0.03
30	牛肉	116	< 0.01	0.05
31	豚肉	121	< 0.01	0.07
32	鶏肉	26	< 0.01	0.03
33	アワビ	15	0.02	0.07
34	アワビ (内臓)	15	2.20	5.60
35	ホタテ (貝柱)	57	0.01	0.51
36	ホタテ (うろ)	72	1.30	16.00
37	マガキ	45	0.10	0.68
38	サザエ	15	< 0.01	0.10
39	サザエ (内臓)	15	1.20	9.50
40	シジミ	64	0.03	0.77
41	ハマグリ	48	0.02	0.14
42	アサリ	51	0.02	0.17
43	マダコ	24	< 0.01	0.07
44	スルメイカ	56	0.03	1.3
45	スルメイカ (肝臓)	41	6.60	96.00
46	イカ塩辛	30	0.09	9.90
47	カツオ	15	< 0.01	0.04
48	カツオ塩辛	10	0.17	1.10
49	マイワシ	15	< 0.01	0.03
50	ガザミ	30	< 0.01	0.29
51	ガザミ (みそ)	30	0.09	1.90

1	クルマエビ	35	< 0.01	0.41
2	ケガニ	30	0.02	0.17
3	ケガニ(みそ)	15	0.79	3.50
4	ベニズワイガニ	30	0.04	0.48
5	ベニズワイガニ(内臓)	15	2.30	23.00
6	ホッコクアカエビ	45	0.02	0.57
7	ウニ	45	0.02	0.34
8	ウニ塩辛	6	< 0.05	0.21

^a 農林水産省(2002)、農作物等に含まれるカドミウムの実態調査について

^b 水産庁(2003)、水産物に含まれるカドミウムの実態調査について

4.2.3 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。

4.3 カドミウム曝露量

4.3.1 喫煙からの曝露量

たばこ1本は約1~2 μ gのカドミウムが含まれており、その約10%が吸入されるとの報告がある(Friberg L, et al. 1974)。喫煙によって吸入されるカドミウムの約50%が吸収されると仮定すると(Elinder, et al. 1976)、1日に20本吸う人は、カドミウム約1 μ gを吸収すると推定される。

一般集団を生物学的にモニタリングしたところ、喫煙によって血中カドミウム濃度及び腎カドミウム濃度が増加し、スウェーデンでは喫煙者の血中カドミウム濃度及び腎カドミウム濃度は、非喫煙者の4~5倍及び2~3倍であると報告されている(Elinder C G, et al. 1976, Vahter M, et al. 1982, Bensryd I, et al. 1994, Nilsson U, et al. 1995)。

4.3.2 食品からの曝露量

4.3.2.1 我が国における非汚染地帯の一般住民

非汚染地域での一般住民の曝露量については、1977年よりWHOによるGlobal Environmental Monitoring System (GEMS)の一環として、国立医薬品食品衛生研究所が厚生省生活衛生局の助成を受け地方衛生研究所8~12機関と協力して食品中汚染物質の摂取量調査を実施している。この調査結果によると、カドミウムの摂取量は経年的に変化はなく、過去10年間(1990~1999年)の平均一日摂取量は28.9 μ g/dayであり、FAO/WHO JECFA が設定したPTWIの約50%である。カドミウムの14食品群別摂取量の占める割合は、米類由来の摂取が36.5%、魚介類24.5%、野菜・海草類12.0%、雑穀・芋類8.1%、および有色野菜類7.1%である。なお、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、2000)。

4.3.2.2 我が国における汚染地域の一般住民

現在国内で最も曝露が高いと思われる地域でトータルダイエツ・スタディー(TDS)の手法で食品サンプルを収集して曝露量を算定し、同時に陰膳法*による調査が行われた。TDS方式で求められた結果は、平均値1.15 μ g/kg bw /day、すなわち7日間に換算して8 μ g/kg bw/weekとなり、PTWIを超える結果となった。陰膳法による一日摂取量は0.44 μ g/kg bw /dayとなり、陰膳法が約半分の結果を示していた。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から、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示されている(香山ら、2004)。

* 最もカドミウム曝露の高い地域の農家女性17名を対象に、平成15年12月中旬に3日の期間で行われ、朝、昼、夕食及び間食の陰膳が作成された。なお、対象者は過去に健康調査に参加した者が選ばれている。

4.3.2.3 その他

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。ただ、小児で体重あたりに計算するとPTWIを超える状況もある。フィンランドでは、平均カドミウム摂取量は10 μ g/dayであるが、対象の5～10%の人は20 μ g/dayを超える（Louekari K.,1992）

参考文献

- Lee JS, Chon HT, Kim KW. Human risk assessment of As, Cd, Cu and Zn in the abandoned metal mine site. *Environ Geochem Health*. 2005 Apr;27(2):185-91.
- Louekari K. Estimation of dietary intake of cadmium: reliability of methods. *IARC Sci Publ*. 1992;(118):163-7. Review.
- Peplow D, Edmonds R. Health risks associated with contamination of groundwater by abandoned mines near Twisp in Okanogan County, Washington, USA. *Environ Geochem Health*. 2004 Mar;26(1):69-79.
- Puklova V, Batariova A, Cerna M, Kotlik B, Kratzer K, Melicherik J, Ruprich J, Rehurkova I, Spevakova V. Cadmium exposure pathways in the Czech urban population. *Cent Eur J Public Health*. 2005 Mar;13(1):11-9.
- Wolink K.A., Fricke F.L., Caper S.G., Braude G.L., Meyer M.W., Satzger R.D. & Bonnin E. (1983) Elements in major raw agricultural crops in the United States. I. Cadmium and lead in lettuce, peanuts, potatoes, soybeans, sweet corn, and wheat. *J. agric. Food Chem.*, 31: 1240-1244.
- Wolink K.A., Fricke F.L., Caper S.G., Meyer M.W., & Satzger R.D. & Gaston C.M. (1985) Elements in major raw agricultural crops in the United States. 3. Cadmium, lead, and eleven other elements in carrots, field corn, onion, rice, spinach, and tomatoes. *J. agric. Food Chem.*, 33: 807-811.
- ANDERSEN,A. (1979) [Lead, cadmium, copper and zic in the Danish diet], Copenhagen, Statens Levendsmiddelinstitut, 89 pp, (Report No.40) (in Danish) .
- BUCKE,D., NORTON,M.G., & ROLFE,M.S. (1983) Field assessment of effects of dumping wastes at sea: . Epidermal lesions and abnormalities of fish in the outer Thames estuary, London, Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, 29 pp (Technical Report No.72) .
- JORHEM,L., MATTSON,P., & SLORACH,S. (1984) Lead, cadmium, zinc and certain other metals in foods on the Swedish market. *Var Foda*, 36: Suppl. 3.
- KOIVISTOINEN,P. (1980) Mineral element composition of Finnish Foods: N, K, Ca, Mg, P, S, Cu, Mn, Zn, Mo, Co, Ni, Cr, F, Se, Si, Rb, Al, B, Br, Hg, As, Cd, Pb, and Ash. *Acta agric. Scand.*, 22: Suppl.
- RIVM (1988) In: Ros,J.P.M. & Sloof,W., ed. Integrated criteria document cadmium, Bilthoven, The Netherlands, National Institute of Public Health and Environmental Protection (RIVM-Report No.758476004) .
- WHO (1992) Cadmium, Environmental Health Criteria 134.
- Friberg L, Piscator M, Nordberg G, Kjellstrom T. Cadmium in the environment, 2nd ed. Cleveland(OH): CRC Press,1974
- Elinder C G, Kjellstrom T, Lind B, Linnman L, Piscator M, Sundstedt K. Cadmium exposure from smoking cigaretters: variations with time and country where purchased. *Environ Res* 1983; 32: 220-7.
- Elinder C G, Kjellstrom T, Linnman L. Cadmium concentration in kidney cortex, liver, and pancreas among autopsied Swedes. *Arch Environ Health* 1976; 31: 292-302.
- Vahter M, editor. Assessment of human exposure to lead and cadmium through biological monitoring. Stockholm: National Swedish Institute of Environmental medicine and Department of Environmental Hygiene, Karolinska Institute 1982.
- Bensryd I, Rylander L, Hogstedt B, Aprea P, Bratt I, Fahraeus C, et al. Effect of acid precipitation retention and excretion of elements in man. *Sci Total Environ* 1994; 145: 81-102.
- Nilsson U, Schutz A, Skerfving S, Mattsson S. Cadmium in kidneys in Swedes measured in vivo using X-ray fluorescence analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 1995; 67: 405-11.
- 国立医薬品食品衛生研究所食品部（2000）日本におけるトータルダイエツト調査（食品汚染物の1日摂取量）1997～1999年度
- 農林水産省（2002）農作物等に含まれるカドミウムの実態調査について
- 水産庁（2003）水産物に含まれるカドミウムの実態調査について

5. ヒトにおけるカドミウムの動態および代謝

5.1 腸管からの吸収

表 1 に、ヒトにおけるカドミウムの腸管吸収に関するボランティアを対象とした調査研究の一覧を示す。ボランティア調査研究の結果は カドミウムの放射性同位元素を経口投与後の体内残存率測定研究 (表 1 で R と表示)、 摂取量と排泄量の収支 (バランス) に関する研究 (表 1 で B と表示)、 腸管内での取り込み率の推定に関する研究 (表 1 で U と表示) の 3 タイプに分類できる。

体内残存率測定研究におけるカドミウムの残存率は 2~8% 程度を示しているが、放射性カドミウムの残存放射線量測定が経口投与から数週間以上を経て実施されており、その期間中のカドミウムの腸管への再排泄や尿中排泄を反映していないので、真の吸収率よりも過小評価している可能性が高い。

摂取量と排泄量の収支研究によるバランス率は、摂取量(Cd-I)と年齢に強く影響されている。図 1 に Horiguchi et al. (2004) の図を示し、図 2 に表 1 に示した各報告の Cd-I と年齢の代表値を用いた場合のバランス率を示した。バランス率は年齢に依存して低下し、Cd-I に依存して増加していることが明らかである。この 2 変数を説明変数とし、バランス率を結果変数とした場合の重回帰分析結果を図 2 に示しているが、寄与率は高く、偏回帰係数も有意であった。

腸管での取り込み率推定研究は体内蓄積カドミウムの腸管内排泄の影響を最小限にしたタイプの研究であり、体内残存率測定研究、摂取量と排泄量の収支研究よりは真の吸収率に近いと考えられるが、短期の腸肝循環の影響を分離して評価することはできない点で真の吸収率との乖離がある。

ヒトでは、鉄欠乏でカドミウム吸収が増加し、高繊維食がカドミウム吸収を抑制するという報告がある。動物実験では、低カルシウム、低亜鉛、低蛋白、クエン酸でカドミウム吸収が増加するという報告がある。近年、2 価金属イオン輸送体 1 (divalent metal transporter 1, DMT1) が腸上皮細胞における 2 価金属の吸収に大きな役割を果たしていることが明らかになり、カドミウムも DMT1 を介する吸収があると推定されるので、鉄、亜鉛、カルシウム欠乏時のカドミウム吸収増加が 2 価金属イオンの競合により説明が可能かもしれない。腸上皮細胞から漿膜 (血管) 側には、カドミウム-メタロチオネイン (Cd-MT) や金属輸送蛋白 1 (metal transport protein 1, MTP1) により移送されることが推測されている。

ヒトでは、カキを頻繁に摂取する集団においては、貝内含有カドミウム量から予測されるほど血中カドミウム濃度 (Cd-B) や尿中カドミウム濃度 (Cd-U) が増加しないという報告がある。動物実験では、ヒマワリの仁(kernel)に含まれるカドミウムと塩化カドミウム (CdCl₂) では、仁のカドミウム吸収が 30% 少ないが、ヒマワリの種(seed) では体負荷量が約 2 倍になるという報告がある。これらは、カドミウムの存在形態 (蛋白質結合体や遊離体など) や化学形 (塩化物、硫化物、硫酸塩など) による吸収の差の存在を示唆している。

動物実験において、メタロチオネイン (MT) がカドミウムの腸管吸収に関与すること、ならびに Cd-MT 経口投与でカドミウムが腎に多く蓄積するという報告がある。一方で、食物中のカドミウム濃度を 0.02 ~ 40 mg/kg で変動させた動物実験では、消化管の MT 量は不変であった。

放射性同位元素を投与した動物実験で、幼若ウスの蓄積が約 10% であり、成熟マウスの約 1% と比べて多い。

5.2 移動

Zalups R K, et al. (2003) は以下のように報告している。

腸管で吸収されたカドミウムは、蛋白に結合して血液中を移動し、肝で吸収される。肝では十分量の MT が誘導合成され、Cd-MT として蓄積し、血液中に移動する。また、グルタチオン抱合により胆管に排泄され、システインと結合して胆汁中へ排泄されるが、胆汁排泄量に関するヒトの情報はない。

血液中では、カドミウムは主にアルブミンや MT と結合した状態で移動する。糸球体で濾過された Cd-MT は近位尿細管で再吸収され、蓄積する。

1 カドミウムは胎盤をほとんど通過しないため、胎児や新生児の体内カドミウム負荷量は
2 無視できるレベルである。

4 5.3 蓄積・分布

5 ヒトの長期低濃度曝露では、全負荷の約 1/3 が腎皮質に蓄積し、単位重量あたり肝の 10
6 ~ 20 倍である。喫煙者は 10 mg/kg 程度多い。肝は全負荷の約 1/4 を蓄積、筋肉は全負荷の
7 約 1/4 を蓄積している。脳、脂肪組織、骨への蓄積は非常に少ない。表 2 に、主要臓器中
8 のカドミウム負荷量に関する最近の報告を一覧を記した。図 3 には、1974 年から 1983 年
9 (Elinder C G. 1985)、1992 年から 1994 年 (Yoshida M, et al. 1998) にかけて行われた調査に
10 基づき腎皮質濃度の年齢分布を示した。日本人の腎皮質カドミウム負荷量は多く、50 ~ 60
11 歳でピークとなり、以後減少する。肝については、年齢依存性に増加するが、腎皮質のよ
12 うに高齢で減少する傾向はない。

13 高濃度曝露の持続では、相対的に肝のカドミウム濃度が増加する。ヒトでは、カドミウ
14 ムに起因すると思われる肝障害の発生は報告されていない。腎機能障害発生時には、腎皮
15 質のカドミウムが一時的に大量に排泄されるが、その後、腎機能障害のないヒトより腎皮
16 質カドミウム濃度も尿中 Cd 濃度も低い値を示す。

18 5.4 排泄

19 カドミウムは、糸球体から Cd-MT として濾過される。近位尿細管障害が無い場合には、
20 100% 近くが再吸収される。しかし、カドミウム曝露量が高い場合では、一定の割合で尿中
21 に漏出される。また、カドミウムによる近位尿細管障害が生じると、尿中への排泄量は増
22 加し、Cd-MT などとして排泄される。長期低濃度安定曝露では、腎皮質負荷量を反映し、
23 加齢により排泄量が増加する。おおむね、体負荷量の 0.01% 程度が尿中に排泄される。カ
24 ドミウムによる腎障害の発生で一時的に大量に排泄され、その後減少する。

25 糞中排泄量の大部分は摂取食物中のカドミウムを反映し、尿中排泄量の 100 倍以上であ
26 る。ラット長期曝露実験では、体負荷量の約 0.03% は消化管から排泄された。ヒトにおけ
27 る消化管上皮や胆汁排泄に関するヒトのデータはない。ラットに 67 ~ 120 mg 静注した実験
28 では、24 時間で 0.83 ~ 5.68% が量依存性に排泄された。

29 表 3、4 に、約 30 年前と最近の日本人の尿中および糞中カドミウム排泄量を示した。性・
30 年齢は異なるが、一日あたりの排泄量は減少傾向にある。

31 その他の排泄経路は無視できる。

33 5.5 生物学的半減期

34 Tsuchiya et al. (1976) は、one compartment model で腎 17 年、肝 7 年と計算している。

35 Elinder et al. (1976) は、50 年でカドミウム摂取が 2 倍と仮定すると、腎皮質の生物学的半
36 減期は one compartment model で 20 ~ 50 年(最良推定値 30 年)と計算した。

37 Kjellström & Nordberg (1978) は、8 compartment model で肝と腎の生物学的半減期を 7.5 年、
38 12 年と計算した。

39 Sugita & Tsuchiya (1995) は、微分方程式を用いた非線形回帰分析により、腎のカドミウム
40 の生物学的半減期を 12.1 ~ 22.7 年と推定した。

42 5.6 生物学的曝露指標

43 長期低濃度安定曝露においては、尿中カドミウムは体内負荷量を反映するが、高濃度曝
44 露時や腎機能障害発生時には、尿中カドミウム濃度の意義は変化する。

45 血液中カドミウムは、比較的最近のカドミウム曝露を反映する。図 4 に例を示した。食
46 事中的カドミウム量の変化に血液中カドミウムが数日の delay で良好に追隨していること
47 がわかる。

49 5.7 メタロチオネイン(MT)

50 MT はシステイン残基が豊富な低分子蛋白質で、亜型として、
51 いだされている。MT-
52 は体内に広く存在し、カドミウム、亜鉛、銅などの 2 価重金
属イオンで誘導合成されるが、カドミウムによる合成能がもっとも高い。臓器では、肝・

腎において誘導合成され、濃度も高くなる。MT- と MT-IV は、それぞれ神経細胞と消化管の扁平上皮細胞に存在するが、カドミウムによる誘導はなされない。

MT-I および II は、カドミウム、銅、亜鉛イオンを結合する性質を有することから、カドミウムとの関連では、肝・腎細胞内でカドミウムと結合し遊離カドミウムによる毒性を抑制、血液中では Cd-MT としてカドミウムを移送、腸管上皮 MT はカドミウム吸収におそらく関与、胎盤細胞中に存在し、カドミウムの胎児移行を阻害、等の機能をしている。とりわけ が重要である。MT とカドミウムとはイオン結合をしており、常に結合状態と遊離状態が平衡となっていることから、遊離したカドミウムイオンによって腎障害が発生すると考えられている。Zn-MT はフリーラジカルの酸化的障害の抑制作用がある。

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

表1 消化管からのカドミウム吸収に関する研究

文献	対象ボランティア			カドミウム源および摂取頻度	摂取量 μg	吸収関連指標 (%)	タイプ	備考	
	性	n	年齢						
Suzuki and Lu (1976)	M	2	35,37	自然食品30日間	48.18, 46.92	25.44, 23.38	B	陰膳法で食品中Cd測定。日本人及び台湾人のデータ。	
Flanagan et al. (1978)	M	10	24 ± 1.1	R ^{115m} CdCl ₂ 朝食1回	25 (22-29)	2.6 ± 0.6	R	51Crを消化管から食物完全排泄の指標に利用。完全排泄1週間後に ^{115m} Cdの体内残存量をスキャン。	
	F	12	29 ± 3.2			7.5 ± 1.8			
McLellan et al. (1978)	M	14	21-61			4.6 ± 4.0			
Newton et al. (1984)	M	7	48 ± 11.7 (29-61)	R ^{115m} Cdを含むかに肉及びひかみにみそ。昼食1回	24-166	2.7 ± 0.9	R	放射性同位元素 ^{115m} CdCl ₂ をエビ肉に混ぜてベレットを作成し、それをかにに摂取させ、ボランティアがかに肉及びひかみにみそを摂取。26日後に ^{115m} Cdの体内残存量をスキャン。	
Bunker et al. (1984)	M	23	70-85	自然食品5日間	8.6	-15 (-188-32)	B	陰膳法で食品中Cd測定。	
	F	34	37 ± 7.4	自然食品4日間		11.1 ± 4.2	B	陰膳法で食品中Cd測定。	
F	23	36 ± 8.4	16.0 ± 7.1			2			0
	17	37 ± 7.9	27.8 ± 17.6			-1			
Crew et al. (2000)	F	3	32,46,51	Si ¹⁰⁶ Cdを含むボリッジ。朝食1回	18,81,17.84 16.87	42,40,45	U	安定同位元素 ¹⁰⁶ Cdを用いて小麦を水耕栽培し、ボリッジ(おかゆ)として摂取。5日間糞便採取。	
Vanderpool and Reeves(2001)	F	14	52 ± 13 (30-70)	Si ¹¹³ Cdを含むバター。朝食1回	14.4 ± 5.8	10.6 ± 4.4 (1.6-18.3)	U	安定同位元素 ¹¹³ CdCl ₂ をひまわりの花の付け根部分に注入し、仁でひまわりバターを作り摂取。21日間糞便採取。	
	F	25	20.8 (20-23)	低Cd米。7日間	4.4	-24.5	B	5日目～11日目の低濃度安定期をtable3より計算。	
F	12	高Cd米。1日間		46.53 ± 7.21	23.9 (-4.0-37.7)	B	12日目に高Cd米摂取、12～20日のバランス計算。		
	6	高Cd米。3日間		49.47 ± 3.41 ~ 52.24 ± 0.68	23.7 (-8.2-56.9)		12～14日目に高Cd米摂取、12～20日のバランス計算。		
	6	高Cd米。1日間		46.53 ± 7.21	47.2 (-9.4-83.3)	U	12日目に高Cd米摂取、過剰Cd分のみ計算。		
F	6	高Cd米。3日間		49.47 ± 3.41 ~ 52.24 ± 0.68	36.6 (-9.2-73.5)		12～14日目に高Cd米摂取、過剰Cd分のみ計算。		
Horiguchi et al. (2004)	F	8	20-39	自然食品7日間	477.9 ± 95.4 μg/week	44	B	陰膳法で食品中Cd測定。	
		16	40-59			1			
		14	60-79			-5.9			

タイプ: B; 摂取量と排泄量のバランス研究。 R; 放射性同位元素の体内残存量研究。 U; 体内蓄積Cdの消化管排泄を無視したときの吸収指標。この表はKikuchi et al. (2003) を参考に作成。

表2

最近の臓器中Cd濃度の報告

文献	年代・地域	数	年齢	性	濃度 (μg/g湿重量)	年齢との関係	備考
Orlowski, Piotrowski (2003)	ポーランド	29	42 ± 13	M26 F3	十二指腸: 0.28 ± 0.16 空腸: 0.26 ± 0.15 回腸: 0.13 ± 0.07	腸において、40-60歳で最高値	喫煙者で最高値
Satarug et al. (2002)	1997 ~ 1998 オーストラリア	61	2 ~ 89 平均38.5	M43 F18	腎皮質: 15.45 肝: 0.95 肺: 0.13 膀胱尿も一部採取	肝は41 ~ 50歳、51 ~ 60歳、61歳以上で、1.44、0.91、1.46 腎は、同年齢区分に応じて25.9、22.5、21.3	平均年齢39歳のCd-U平均値2.30 μg/g Cre、腎皮質Cd18.6
Garcia et al. (2001)	10年間以上スペインのタラゴナ(工業地域)で生活	78	56 ± 20	M57 F21	腎皮質 (med): 10.8 腎皮質 (max): 71	腎皮質Cdは加齢に伴い増加し、50歳程度でピークを示し、その後低下し、逆U字関係。 肝Cdは、加齢に伴い増加。	喫煙者が55%。腎と肺Cdは非喫煙者に比べ高値。
Torra et al. (1995)	スペイン・バルセロナ在住者	50	18 ~ 80	-	腎皮質: 14.6 ± 5.9 (2.4 ~ 31) 腎髄質: 8.6 ± 4.3 (1.5 ~ 16.7) 肝: 0.98 ± 0.50 (0.32 ~ 2.32)	腎皮質は50-60歳まで上昇し、以後低下。肝Cdは年齢に依存し増加。	自然死または暴力死。病理的異常者は含まれていない。
Tiran et al. (1995)	オーストラリア適度に産業化したStyria地域	60	胎児 25 ~ 87	M33 F27	腎皮質: 1.35 ~ 22.5 肝: 0.41 ~ 2.47 甲状腺: 1.26 胎児組織: ほぼ0	肝・甲状腺Cdは40 ~ 60歳で高値、腎Cdは40 ~ 70歳で最も高値。	喫煙歴、癌、肝、腎、甲状腺疾病のある検体除外。
Yoshida et al. (1998)	1992 ~ 1994 日本人	55	0 ~ 95	M43 F12	腎皮質: 39.6 ± 35.8 肝: 2.05 ± 1.84 腎皮質MT: 394 ± 43.8 腎髄質MT: 191 ± 340 肝MT: 250 ± 313	年齢区分0-1, 2-20, 21-40, 41-60, 61-95歳で、腎皮質Cd: 0.61, 8.41, 33.3, 69.8, 52.3、腎髄質Cd: 0.1, 4.65, 11.6, 26.8, 19.9、肝Cd: 0.05, 1.12, 2.29, 1.88, 3.55、MT最高値は乳児の肝臓、中年(21 ~ 60歳)の腎皮質と髄質	法医剖検体。急性心臓麻痺、脳血管疾患、乳児突然死、脳挫傷、虚血性心疾患、等。喫煙習慣、飲酒過量は不明。

濃度は、μg/g湿重量。*原文の単位であるnmol/gをμg/gに換算(1nmol=112.4ng)

1
2
3

表3

1976年頃の日本の一般人口集団の糞中・尿中カドミウム一日排泄量

(Tsuchiya K. 1978)
table 3-28
カドミウムの糞排泄
(5日間平均)

	糞の重量		比率 D/W (%)	カドミウム濃度		排泄 (μg/日)
	乾重量 (g)	湿重量 (g)		乾 (ppm)	湿 (ppm)	
子供 11名 (両性ともに0~5歳)	15.23 ± 6.25	65.65 ± 25.63	24.32 ± 4.67	1.26 ± 0.67	0.33 ± 0.18	19.4 ± 15.7
男性 19名 (22 ~ 24歳)	27.11 ± 11.84	117.01 ± 60.51	25.01 ± 5.55	1.36 ± 0.45	0.36 ± 0.18	36.0 ± 17.7
女性 17名 (22 ~ 24歳)	19.88 ± 6.00	84.88 ± 30.39	25.10 ± 5.37	1.21 ± 0.29	0.32 ± 0.12	25.0 ± 10.8
男性及び女性 (両性ともに54歳)	33.35 26.63	134.53 112.70	25.03 24.30	1.19 1.33	0.34 0.33	45.2 34.5

出典: Tsuchiya et al. 1976B
注: 数値は相加平均 ± 標準偏差
乾重量/湿重量

4

表4

最近の日本人女性の糞中・尿中カドミウム濃度

日数	糞中カドミウム濃度(Cd-F, $\mu\text{g}/\text{日}$) 対象者数(n = 15~18)	尿中カドミウム濃度(Cd-U, $\mu\text{g}/\text{日}$) 対象者数(n = 25)
1	13.61 \pm 7.95	338 \pm 178
2	23.10 \pm 20.93	300 \pm 163
3	10.82 \pm 12.37	212 \pm 114

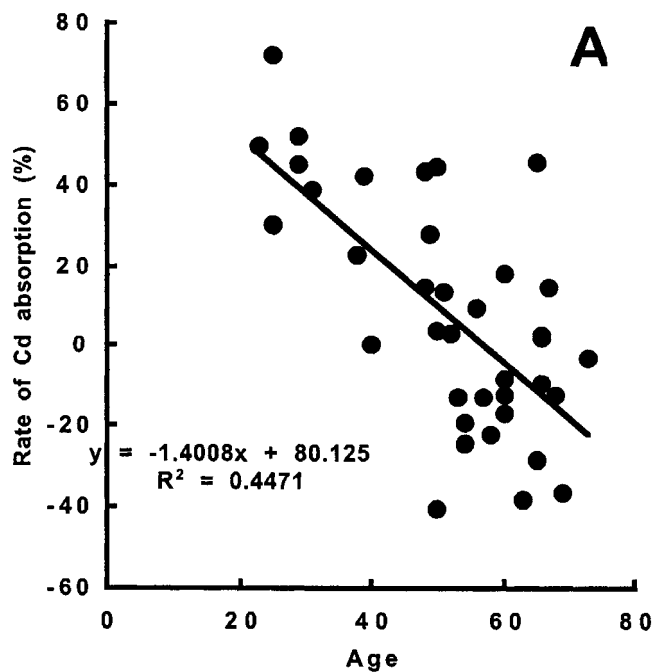
(20~23歳女性、Kikuchi et al. 2003 Table3 より部分引用)

1
2
3
4
5

図1

年齢とバ
ランス率

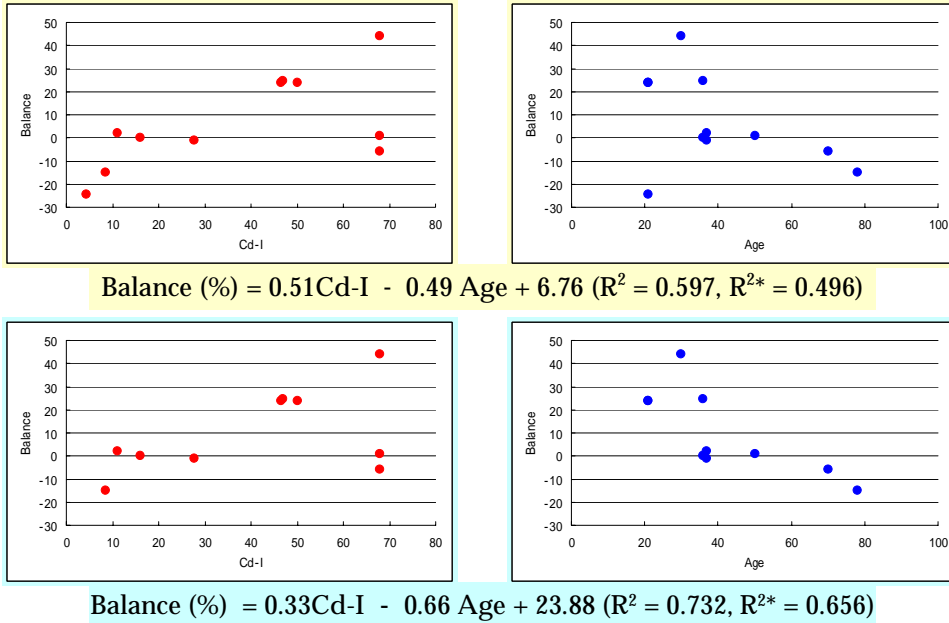
(Horiguchi et al. 2004
より部分引用)



6
7
8
9

1 図2

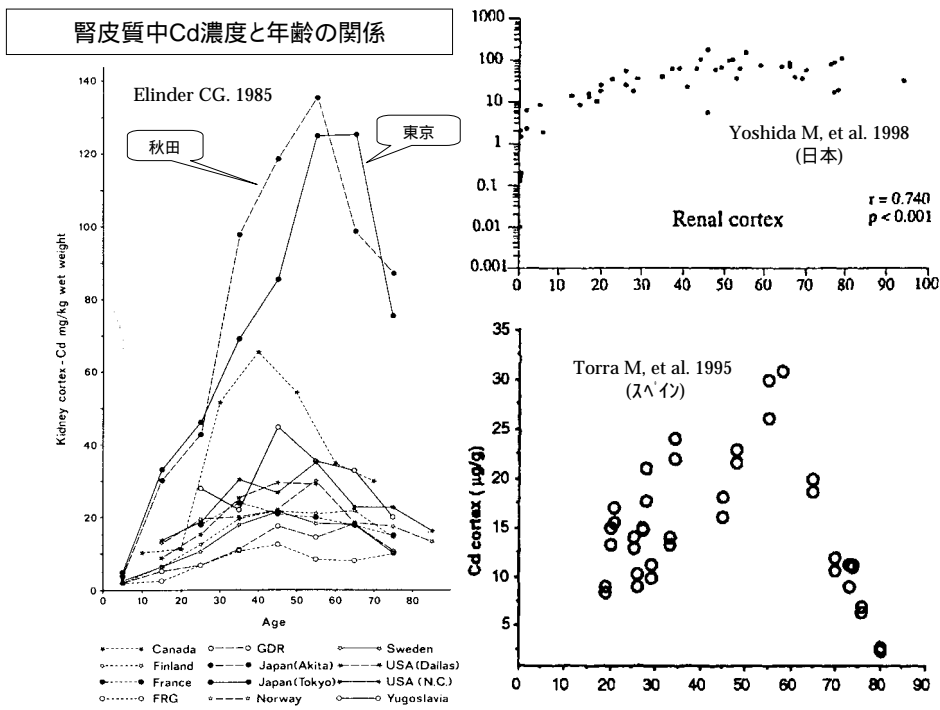
摂取 - 糞中排泄バランス(%)と年齢、摂取量(Cd-I)の関係



2

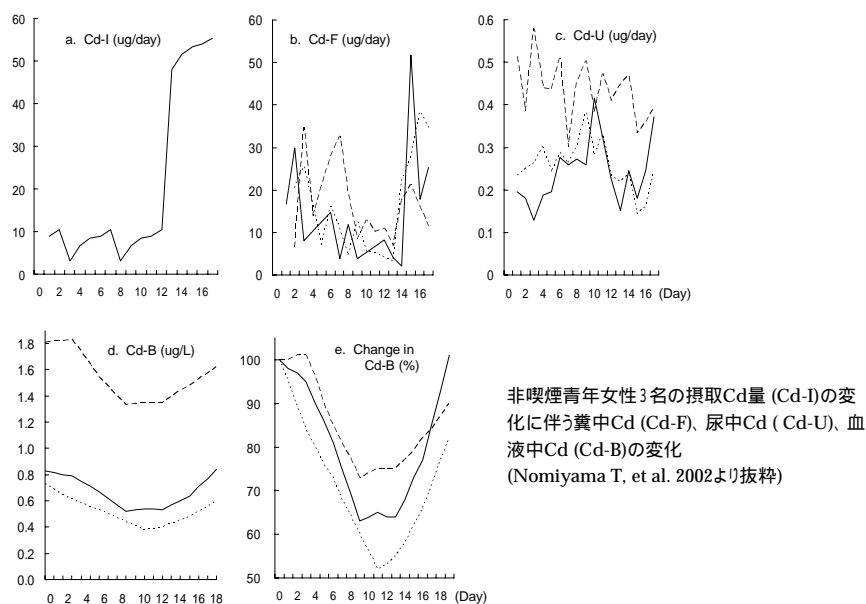
3 注) 下段の図は、異常に外れている1データを除いた場合

4 図3



5

1 図4



2
3

4 参考文献

5 ¹ Kikuchi Y, Nomiyama T, Kumagai N, Dekio F, Uemura T, Takebayashi T, Nishiwaki Y, Matsumoto Y,
6 Sano Y, Hosoda K, Watanabe S, Sakurai H and Omae K. Uptake of Cadmium in Meals from the
7 Digestive Tract of Young Non-smoking Japanese Female Volunteers. *Journal of Occupation Health*
8 2003 ; 45 : 43-52
9 ² Suzuki S & Lu C C. A balance study of cadmium –An estimation of daily intake, output and retained
10 amount in two subjects. *Industrial Health* 1976 ; 14 : 53-65.
11 ³ McLellan J S, Flanagan P R, Haist J, Chameberlain M J, Velberg L S. Increased Dietary cadmium
12 absorption in mica and humans subjects with iron deficiency. *Gastroenterology* 1978 ; 74 : 841-846.
13 ⁴ McLellan J S, Flanagan P R, Chameberlain M J, Velberg L S. Measurement of dietary cadmium
14 absorption in humans. *J. Toxicol. Environ. Health* 1978 ; 4 : 131-138.
15 ⁵ Newton D, Johnson P, Lally A E, Pentreath R J, Swift D J. The uptake by man of cadmium ingested in
16 crab meat. *Human Toxicol.* 1984 ; 3 : 23-28.
17 ⁶ Bunker V W, Lawson M S, Delves H T, Clayton B E. The intake and excretion of lead and cadmium by
18 the elderly. *Am. J. Clin. Nutr.* 1984 ; 39 : 803-808.
19 ⁷ Berglund M, Akesson A, Nermell B, Vahter M. Intestinal absorption of dietary cadmium in women
20 depends on body iron stores and fiber intake. *Environ. Health Perspect.* 1994 ; 102 : 1058-1066.
21 ⁸ Vahter M, Berglund M, Nermell B and Akesson A. Bioavailability of Cadmium from Shellfish and
22 Mixed Diet in Women ; *Toxicol Appl Pharmacol.* 1996 : 136 : 332-341
23 ⁹ Crews H M, Owen L M, Langfoed N, Fairweather Tait S J, Fox T E, Hubbard L, Phillips D. Use of the
24 stable isotope ¹⁰⁶Cd for studying dietary cadmium absorption in humans. *Toxicol. Lett.* 2000 ;
25 112-113 : 201-207.
26 ¹⁰ Vanderpool R A & Reeves P G A. Cadmium absorption in women fed processed edible sunflower
27 kernels labeled with a stable isotope of cadmium, ¹¹³Cd. *Environ. Research Section A* 2001 ; 87.
28 ¹¹ Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M, Kayama F. Comprehensive study
29 of the effects of age, iron deficiency, diabetes mellitus, and cadmium burden on dietary cadmium
30 absorption in cadmium-exposed female Japanese farmers. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004 Apr
31 1;196(1):114-23.
32 ¹² Zalups R K, Ahmad S. Molecular handling of cadmium in transporting epithelia. *Toxicol Appl*
33 *Pharmacol.* 2003 Feb 1;186(3):163-88. Review.
34 ¹³ Orłowski C & Piotrowski JK. Biological levels of cadmium and zinc in the small intestine of

- 1 nin-occupationally exposed human subjects. *Human & Experimental Toxicology* 2003 ; 22: 58-63
- 2 ¹⁴ Satarug S, Reilly P B, Moore M R, and Williams D J. Cadmium Levels in the Lung, Liver, Kidney
3 Cotex, and Urine Samples from Australians without Occupational Exposure to Meals. *Archives of*
4 *Environmental Health* 2002 ; 57(No.1) : 69-77
- 5 ¹⁵ Garcia F, A Ortega, Domingo J L, and Corbella J. Accumulation of Metal in Autopsy Tissues of
6 Subjects Living in Tarragona County, Spain. *J. Environ. SCI. Health* 2001 ; A36(9) : 1767-1786
- 7 ¹⁶ Torra M, To-Figueras J, Rodamilans M, Brunet M, and Corbella J. Cadmium and zinc relationships in
8 the liver and kidney of humans exposed to environmental cadmium. *The Science of the Total*
9 *Environment* 1995 ; 170 : 53-57
- 10 ¹⁷ Tiran B, Karpf E, and Tiran A. Age dependency of selenium and cadmium content in human liver,
11 kidney, and thyroid. *Arch. Environ. Health* 1995 ; 50(3) : 242-246
- 12 ¹⁸ Yoshida M, Ohta H, Yamauchi Y, Seki Y, Sagi M, Yamazaki K, and Sumi Y. Age-Dependent Changes
13 in Metallothionein Levels in Liver and Kidney of the Japanese. *Biological Trace Element Research*
14 1998 ; 63 : 167-175
- 15 ¹⁹ Tsuchiya K. Proteinuria of Cadmium Workers ; *J. occup. Med.* 1976 : 18 : 463-466
- 16 ²⁰ Tsuchiya K & Sugita M. A mathematical model for deriving the biological half-time of a chemical.
17 *Nord. Hyg. Tidskr.* 1971: 53: 105-110
- 18 ²¹ Elinder C G, Kjellström T, Lind B, & Linnman L. Cadmium concentration in kidney cortex liver and
19 pancreas among autopsied Swedes. *Arc. Environ. Helth* 1976 : 31 : 292-302
- 20 ²² Kjellström T. & Nordberg G. F. A kinetic model of cadmium metabolism in the human being. *Environ.*
21 *Res.* 1978 : 16 : 248-269
- 22 ²³ Sugita M & Tsuchiya K. Estimation of Variation among Individuals of Biological Half-Tome of
23 Cadmium Calculated from Accumulation Data. *Environmental Research* 1995 : 68 : 31-37
- 24 ²⁴ Tsuchiya K. Cadmium in human urine, feces, blood, hair, organs, and tissues. In: Tsuchiya K ed.
25 *Cadmium studies in Japan: A review.* Kodansha Ltd. 1978. pp 37-43.
- 26 ²⁵ Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J, Furuki K, Furuki Y, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H, Honda S,
27 Ikeda M. Analysis for threshold levels of cadmium in urine that induce tubular dysfunction among
28 women in non-polluted areas in Japan. *Int. Arch Occup Environ Health.* 2003 ; 76 : 186-196.
- 29 ²⁶ Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M, and Kayama F. Dietary exposure
30 to cadmium at close to the current provisional tolerable weekly intake does not affect renal function
31 among female Japanese farmers. *Environ. Res.* 2004 ; 95 : 20-31.
- 32 ²⁷ Elinder CG. Normal values fro cadmium in human tissues, blood, and urine in different countries.
33 In: Friberg L, Elinder CG, Kjellstrom T, Nordberg GF eds. *Cadmium and health. A toxicological and*
34 *epidemiological appraisal.* vol I. CRC Press/Onc. 1985. pp 81-102.
- 35 ²⁸ Nomiyama T, Kikuchi Y, Kumagai N, Dekio F, Uemura T, Hosoda K, Sakurai, and Omae K. Short-term
36 in Cadmium in Feces, Blood and Urine after Dietary Cadmium Intake in Young Japanese Female.
37 *J. Occup. Health* 2002 ; 44 : 429-432.

40 6 . カドミウムによるヒトにおける有害性評価

42 6.1 急性影響

44 6.1.1 吸入曝露

45 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
46 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
47 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。

48 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
49 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
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
51 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。

52 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

* 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 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
2 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）。

3 4 6.1.2 経口摂取

5 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
6 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
7 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っ
8 て発生した。

9 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、
10 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
11 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
12 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つ
13 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
14 中毒を経験した人々の追跡調査研究はない。

15 16 参考文献

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

20 21 22 6.2 慢性影響

23 24 6.2.1. 腎臓影響

25 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
26 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
27 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
28 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
29 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
30 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
31 露を問わず、腎臓への影響は同様である。

32 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
33 者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
34 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
35 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
36 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
37 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
38 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
39 が判明した（Adams et al., 1969; Kazantzis, 1979）。

40 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
41 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
42 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
43 者の腎機能障害は、腎糸球体の異常によるものではなく、近位尿細管における再吸収障害
44 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
45 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
46 いる（武内ほか、1969, Aoshima, 1999）。

47 48 6.2.1.1 一般環境からの曝露

49
[#]ファンコニー症候群：近位尿細管の輸送機能全般の再吸収障害により様々な兆候が観察される。先天性（シスチン症、
ウィルソン病など）と後天性（重金属、多発性骨髄腫など）がある。

6.2.1.1.1 カドミウム土壤汚染地域住民における腎機能障害の診断基準

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年にカドミウム土壤汚染地域住民に対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ニングとして、これにクレアチンクリアランス、低分子量蛋白尿、尿細管リン再吸収率、尿アミノ酸分析、血液ガス分析の諸検査を行うもので、現在の腎臓病学の水準に照らしても非常に高度の内容を有している」と、当時評価された（斎藤ほか、1983）。1976 - 84年にかけて、「環境庁新方式」によるカドミウム土壤汚染地域住民健康調査方式が採用され、日本の主要なカドミウム土壤汚染地域をほぼ網羅する形で、秋田、福島、群馬、富山、石川、兵庫、長崎、大分の8県において実施されている（表1；環境保健レポート、1989）。その概要は以下の通りである。

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 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-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された。

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）、レチノール結合蛋白（RBP、4 mg/L以上）、リゾチーム（2 mg/L以上）、総アミノ酸（20 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受診者に対する割合が検討された。

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びに骨X線検査が実施された。第1次から第3次までの結果を総合して、低分子量蛋白尿、糖尿、全般性アミノ酸尿の3項目のうち2項目以上に該当する場合は「近位尿細管機能異常の疑い」とし、さらに%TRPが80%以下のリン再吸収機能の低下、血中重炭酸イオン濃度が23 mEq/L未満のアシドーシスを認める場合には「近位尿細管機能異常の存在」と診断した。

調査結果のまとめ： 日本の主要なカドミウム土壤汚染地域を対象とした尿細管機能異常の有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近位尿細管機能異常がカドミウム土壤汚染地域にいかの特異的に出現しているかを示している（環境保健レポート、1989）。

6.2.1.1.2 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

1 には 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 未満であり、増加はみられなかった。しかし、開始時に 1,000 $\mu\text{g/gCr}$ 以
2 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)。
3 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 β 2-
4 ミクログロブリン 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上を示した 16 人の尿 β 2-ミクログロブリンの幾何平均値
5 は、10 年後に 2 倍近く上昇したのに対して、初回時に 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 未満の 30 人では、顕
6 著な変化はみられなかった (Iwata et al., 1993)。
7

8 6.2.1.1.3 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

9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 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
15 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。

- 16 * 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
17 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
18 (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。
- 19 * 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
20 映するが、近位尿細管障害が起こると尿中カドミウム排泄は増加する(小林, 1982)。
- 21 * 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
22 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、
23 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
24 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
25 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值を比較する場合に
26 は、性・年齢を一致させることが必要である。

27 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
28 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
29 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
30 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
31 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、
32 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
33 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。

34 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
35 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
36 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
37 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
38 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
39 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
40 より再吸収能が低下すると、その度合いに見合っ尿中への排泄量が増加する。 β 2-ミク
41 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
42 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ゾゾームに
43 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、
44 尿細管・間質の疾患でその排泄が増加する。

45 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
46 ン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
47 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
48 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
49 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。
50 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
51 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-

1 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
2 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・腎盂腎炎などがある。
3 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
4 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。

5 他方、カドミウムによる腎障害の有無を判断するための 2-ミクログロブリン排泄量の
6 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
7 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
8 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
9 るという生理学的なデータである。すなわち、血漿中には、2-ミクログロブリン濃度が
10 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
11 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
12 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 2-ミクログ
13 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
14 (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、
15 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
16 - 360 μ g/g Cr の幅の数値が得られる。

17 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
18 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) 2-
19 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
20 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
21 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
22 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。
23 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
24 疫学調査 (齊藤ら 1988) から尿中 2-ミクログロブリン濃度 1,000 μ g/g Cr をカットオフ値
25 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
26 が報告されている。総合的に判断すると、尿中 2-ミクログロブリン濃度概ね 1,000 μ g/g Cr
27 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
28 400 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
29 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
30 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。

31 参考文献

- 32
33 Adams RG, Harrison JF, Scott P. The development of cadmium-induced proteinuria, impaired renal
34 function and osteomalacia in alkaline battery workers. *Q J Med.* 1969; 38: 425-443.
35 Aoshima K. Environmental cadmium pollution and its health effects on inhabitants in Japan. Jinzu
36 River basin: Clinical findings in Itai-itai disease. *In Advances in the Prevention of Environmental*
37 *Cadmium Pollution and Countermeasures*, 13-19, Nogawa K, Kurachi M, Kasuya M. (Eds.), Eiko
38 Laboratory, Kanazawa, 1999.
39 Cai Y, Aoshima K, Katoh T, Teranishi H, Kasuya M. Renal tubular dysfunction in male inhabitants of a
40 cadmium-polluted area in Toyama, Japan—an eleven-year follow-up study. *J Epidemiol.* 2001; 11:
41 180-189.
42 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壌汚
43 染地域住民の尿細管障害に関する追跡研究 第 1 報 土壌汚染改良事業開始後のカドミウ
44 ム曝露の変化と尿細管障害の予後. *日衛誌*, 53:545-557、2000
45 Friberg L. Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic
46 cadmium poisoning. *Acta Med Scand.* 1950; Suppl. 240: 1-124.
47 Ikeda M, Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H.
48 Threshold levels of urinary cadmium in relation to increases in urinary beta2-microglobulin among
49 general Japanese populations. *Toxicol Lett.* 2003;137:135-141.
50 Iwata K, Saito H, Moriyama M, Nakano A. Renal tubular function after reduction of environmental
51 cadmium exposure: a ten-year follow-up. *Arch Environ Health.* 1993; 48: 157-163.

- 1 Jarup L, Berglund M, Elinder CG, Nordberg G, Vahter M. Health effects of cadmium exposure--a review
2 of the literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health*. 1998; 24: Suppl 1:1-51. (訂正
3 稿: *Scand J Work Environ Health* 1998 :240).
- 4 神通川流域住民健康調査検討会報告書、平成 15 年 7 月
- 5 加須屋 実. イタ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
6 “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
7 編) pp.115-119、1999、栄光ラボラトリ
- 8 「カドミウムによる土壌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
9 民健康調査. 環境保健レポート、56 上巻 :69-345、1989
- 10 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
- 11 Kazantzis G. Renal tubular dysfunction and abnormalities of calcium metabolism in cadmium workers.
12 *Environ Health Perspect*. 1979; 28: 155-159.
- 13 Kido T, Honda R, Tsuritani I, Yamaya H, Ishizaki M, Yamada Y, Nogawa K. Progress of renal dysfunction
14 in inhabitants environmentally exposed to cadmium. *Arch Environ Health*. 1988; 43: 213-217.
- 15 Kjellstrom T. Exposure and accumulation of cadmium in populations from Japan, the United States, and
16 Sweden. *Environ Health Perspet*. 1979; 28: 169-197.
- 17 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
18 間別尿所見. *日本公衛誌*、1982; 29: 201-207.
- 19 Nakadaira H, Nishi S. Effects of low-dose cadmium exposure on biological examinations.
20 *Sci Total Environ*. 2003; 308: 49-62.
- 21 村田 勇. イタイタイ病の研究. *日本医師会雑誌* 1971; 65: 15-42.
- 22 Oo YK, Kobayashi E, Nogawa K, Okubo Y, Suwazono Y, Kido T, Nakagawa H
23 Renal effects of cadmium intake of a Japanese general population in two areas unpolluted by
24 cadmium. *Arch Environ Health*. 2000; 55: 98-103.
- 25 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
26 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
27 間の量・効果関係の検討、“中毒学と栄養学 その方法論的接点”(鈴木継美、井村伸正、
28 鈴木庄亮編) pp.85-99、1978、東京、篠原出版
- 29 斎藤 寛、中野篤浩. カドミウム環境汚染と人間の健康-生態中毒学的アプローチ-
30 “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
31 原出版
- 32 Silensen and Kasiske, Laboratory assessment of kidney disease, *The Kidney*, Ed. B. M. Brenner、
33 pp.1127-1128. 2004
- 34 Suwazono Y, Kobayashi E, Okubo Y, Nogawa K, Kido T, Nakagawa H
35 Renal effects of cadmium exposure in cadmium nonpolluted areas in Japan. *Environ Res*. 2000 ;84:
36 44-55.
- 37 武内重五郎, 中本 安. イタイタイ病. *現代内科学大系* 1969 年刊追補, 366-394, 1969, 中
38 山書店
- 39 Yamanaka O, Kobayashi E, Nogawa K, Suwazono Y, Sakurada I, Kido T
40 Association between renal effects and cadmium exposure in cadmium-nonpolluted area in Japan.
41 *Environ Res*. 1998; 77: 1-8.
- 42
43

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ミ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-ミクログロブリン (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。

6.2.2 カルシウム代謝及び骨への影響

6.2.2.1 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、長崎県厳原町（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 µg/g Cr 以上の β₂-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 β₂-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 β₂-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、長崎県厳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 β₂-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 β₂-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 +/- 幾何標準偏差；2.87 +/- 1.72 µg/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。

6.2.2.2 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）。

参考文献

- 36 Alfven, T., Elinder, C.G., Carlsson, M.D., Grubb, A., Hellstrom, L., Persson, B., Pettersson, C., Spang, G.,
37 Schutz, A., Jaarup, L., Low-level cadmium exposure and osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 2000;15:
38 1579-1586.
- 39 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
40 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
41 萎縮度について. *日衛誌.* 1988; 43: 864-871.
- 42 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・
43 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
44 例の検討. *日衛誌.* 1993; 47: 1009-1020.
- 45 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
46 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.
- 47 Bhattacharyya, M.H., Whelton, B.D., Stern, P.H., Peterson, D.P., Cadmium accelerates bone loss in
48 ovariectomized mice and fetal rat limb bones in culture. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1988; 85: 8761-8765.
- 49 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、鋤塚 眞、佐藤佐由利. 長
50 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.*
51 1991; 58: 205-211.
- 52 Honda R, Tsuritani I, Noborisaka Y, Suzuki H, Ishizaki M, Yamada Y. Urinary cadmium excretion is correlated
53 with calcaneal bone mass in Japanese women living in an urban area. *Environ Res.* 2003; 91: 63-70.
- 54 Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M, Kayama F. Environmental exposure to

- 1 cadmium at a level insufficient to induce renal tubular dysfunction does not affect bone density among
2 female Japanese farmers. *Environ Res.* 2005; 97: 83-92.
- 3 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
4 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
5 ト*. 1991; 58: 161-165.
- 6 Kido T, Nogawa K, Yamada Y, Honda R, Tsuritani I, Ishizaki M, Yamaya H. Osteopenia in inhabitants with renal
7 dysfunction induced by exposure to environmental cadmium. *Int Arch Occup Environ Health.* 1989; 61:
8 271-276.
- 9 Kido T, Honda R, Tsuritani I, Ishizaki M, Yamada Y, Nakagawa H, Nogawa K, Dohi Y. Serum levels of bone
10 Gla-protein in inhabitants exposed to environmental cadmium. *Arch Environ Health.* 1991; 46: 43-49.
- 11 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.
- 12 村田 勇. イタイタイ病の研究. *日本医師会雑誌*. 1971; 65:15-42.
- 13 Miyahara, T., Tanaka, M., Takeuchi, M., Mori-uchi, S., Miyata, M., Magai, M., Sugure, A., Matsushita, M.,
14 Kozuka, H., Kuze, S. Stimulative effects of cadmium on bone resorption in neonatal parietal bone resorption.
15 *Toxicology* 1992; 73: 93-99.
- 16 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.
- 17 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、
18 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
19 保健レポート*. 1993; 60: 130-135.
- 20 Noda M, Kitagawa M. A quantitative study of iliac bone histopathology on 62 cases with Itai-itai disease. *Calcif
21 Tissue Int.* 1990; 47: 66-74.
- 22 Ogoshi, K., Nanzai, Y., Moriyama, T., Decrease in bone strength of cadmium-treated young and old rats. *Arch.
23 Toxicol.* 1992; 66: 315-320.
- 24 斎藤 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
25 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.
- 26 Staessen, J.A., Roels, H.A., Emelianov, D., Kuznetsova, T., Thijs, L., Vangronsveld, J., Fagard, R., For the
27 public health and environmental exposure to cadmium (PheeCad) study group, environmental exposure to
28 cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study. *Lancet* 1999; 353:
29 1140-1144.
- 30 Takebayashi S, Jimi S, Segawa M, Kiyoshi Y. Cadmium induces osteomalacia mediated by proximal tubular
31 atrophy and disturbances of phosphate reabsorption. A study of 11 autopsies. *Pathol Res Pract.* 2000; 196:
32 653-663.
- 33 Yamashita H, Kitagawa M. Histomorphometric study of the ribs with Loozer's zone in Itai-itai disease. *Calcif
34 Tissue Int.* 1996; 58: 170-176.
- 35 吉川靖三. 骨とリン代謝. *日本骨代謝学会誌*. 1983; 1: 26-32.

6.2.3 呼吸器への影響

6.2.3.1 上気道

41 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
42 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、
43 国内では報告されていない。

6.2.3.2 下気道

46 カドミウム取り扱い作業員においては、様々な重症度の慢性閉塞性肺疾患が報告されてきた。
47 スウェーデンでは、43 人のカドミウム取り扱い作業員に、呼吸困難、残気量の増加を伴う肺機能
48 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
49 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、
50 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、
51 カドミウム取り扱い作業員のうち、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
52 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
53 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員において、びまん
54 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
55 化は、他の労働者 26 人中 21 人に観察された。

56 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

1 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、
2 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
3 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)、
4 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
5 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
6 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
7 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
8 ているとの疫学調査が報告されている。
9

10 参考文献

- 11 WHO.Cadmium, Environmental Health Criteria 134.Geneva, WHO,1992.
12 Sakurai H, Omae K, Toyama T, Higashi T, Nakadate T. Cross-sectional study of pulmonary function in cadmium
13 alloy workers. J Work Environ Health 1982; 8: 122-130.
14 Mannino, D. M., Holguin, F., Greves HM, Savage-Brown A, Stock AL, Jones RL. Urinary cadmium levels
15 predict lower lung function in current and former smokers: data from the Third National Health and
16 Nutrition examination Survey . Thorax 2004; 59: 194-198.
17

18 6.2.4. 高血圧および心血管系への影響

19 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
20 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
21 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
22 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
23 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
24 示唆される(鍛冶ら、2002)。

25 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
26 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
27 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
28 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
29 昇圧との関係が検討されている。

30 日本では、カドミウム土壌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
31 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
32 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
33 よって行われた日本の7ヶ所のカドミウム土壌汚染地域と非汚染地域住民の高血圧罹患率を比較
34 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
35 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
36 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
37 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
38 低いことが報告されている。

39 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
40 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・
41 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
42 の排泄増加による(Aoshima et al., 1988)などが考えられる。
43

44 参考文献

- 45 Aoshima K and Kasuya M. Environmental exposure to cadmium and effects on human health part3. The
46 results of blood examination and blood pressure in inhabitants of the cadmium polluted Jinzu River basin in
47 Toyama prefecture. Jpn J Hyg 1988 43:949-955.
48 Demontis MP, Varoni MV, Volpe AR, Emanuelli C, Madeddu P. Role of nitric oxide synthase inhibition in the
49 acute hypertensive response to intracerebroventricular cadmium. Br J Pharmacol 1998; 123: 129-135.
50 Shinoda A, Yuri T, Nakagawa S. Clinical findings of itai-itai disease patients. Kankyo Hoken Report 1977
51 41:44-52.
52 The Japanese Public Health Association Cadmium Research Committee. Studies of health effects of cadmium.
53 Kankyo Hoken Report 1989; 56: 69-345.
54 Kagamimori S, Naruse Y, Fujita T, Watanabe M, Nishino H, Shinmura T. Factors associated with blood
55 pressure in females with heavy exposure to cadmium. Bull Environ Contam Toxicol 1985; 35: 356-392.

- 1 Kagamimori S, Watanabe M, Nakagawa H, Okumura Y, Nakagawa S. Case control study of cardiovascular
2 function in females with a history of heavy exposure to cadmium. Bull Environ Contam Toxicol. 1986; 36:
3 484-490.
- 4 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
5 殖毒性、日本衛生学雑誌、2002; 57: 556-563.
- 6 Lener J, Bibr B. Cadmium and hypertension. Lancet 1971; 1: 970.
- 7 Loeser E, Lorke D. Semichronic oral toxicity of cadmium. Toxicology 1977; 7: 215-24.
- 8 Nishijo M, Nakagawa H, Kido T Environmental cadmium exposure and hypertension and cardiovascular risk.
9 Metal ions in biology and medicine, vol.6, Centino JA, Colley P, Vernet G, Finkelman RB, Gibb H, Etienne
10 JC (Eds), p635-637, ohn Libbery Eurotext, Paris, 2000.
- 11 Nogawa K and Kawano S A survey of the blood pressure of women suspected of itai-itai disease. Juzen Med. J.
12 1969; 3: 357-363.
- 13 Poter MC, Miya TS, Bousquet, WF. Cadmium: inability to induce hypertension in the rat. Toxicol Appl
14 Pharmacol 1974; 27: 692-695.
- 15 Revis NW. A possible mechanism for cadmium-induced hypertension in rats. Life Sci 1978; 22: 479-487.

6.2.5 発がん

19 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
20 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、
21 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
22 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
23 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
24 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。

25 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
26 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、造血系なら
27 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
28 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
29 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
30 の違いが指摘されている。

31 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
32 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
33 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
34 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
35 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
36 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
37 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
38 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
39 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
40 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、
41 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。
42 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
43 けた。

44 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
45 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
46 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。
47 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。

48 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
49 は報告されていない。

50 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 2B である。す
51 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
52 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
53 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
54 ことが妥当との見解もある (小山ら、2002)。

1
2 参考文献

- 3 International Agency for Research on Cancer. Cadmium and cadmium compounds. Monographs on evaluation of
4 carcinogenic risks to humans 1993; 58: 119-237.
5 小山 洋, 鬼頭英明, 佐藤雅彦, 遠山千春. 低用量カドミウム曝露と健康影響: (1) 遺伝子傷害性
6 と発がん性. 2002; 57: 547-55.
7 Verougstraete V, Lison D, Hotz P. Cadmium, lung and prostate cancer: a systematic review of recent
8 epidemiological data. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2003; 6: 227-255.
9 Waalkes MP, Misra RR. Cadmium carcinogenicity and genotoxicity. In Chang LW, editor. Toxicology of Metals.
10 Boca Raton, FL: CRC Press, 1996: 231-244.
11
12

13 6.2.6 生命予後

14 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
15 ミウム土壤汚染地域住民の 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
16 松ら、1980、1982)。その後、この見解はカドミウム土壤汚染地域住民を対象とした複数の調査研
17 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
18 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;
19 Kobayashi et al., 2002; Matsuda T et al., 2002; 箕輪ら、2004; Nakagawa ら、1993、1996a、1996b; 中川、
20 1999、2004; Nishijo ら、1995; Saito et al., 1996; 斎藤ら、2002)。

21 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壤汚染住民に比べ、
22 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
23 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壤汚染地域住民
24 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
25 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
26 いる (Matsuda T et al., 2002)。

27 石川県梯川流域のカドミウム土壤汚染地域におけるコホート調査が行われた。1981-2 年に行われ
28 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
29 を 1,000 μ 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
30 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
31 (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
32 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。
33 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
34 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 μ g/g Cr 未満、
35 300-1,000 μ g/g Cr、1,000-10,000 μ g/g Cr、10,000 μ g/g Cr 以上の 4 群に分けて死亡と尿細管障害の量
36 反応関係を検討したところ、死亡のリスク比は 300 μ g/g Cr 未満を 1 とした時、男の各群で 1.27、
37 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
38 (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
39 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
40 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、
41 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)。

42 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
43 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
44 中カドミウム排泄量を男では 5 μ g/g Cr 未満、5-10、10 μ g/g Cr 以上の 3 群に、女で 5 μ g/g Cr 未満、
45 5-10、10-30、30 μ g/g Cr 以上の 4 群に分け、5 μ g/g Cr 未満に対する 5 μ g/g Cr 以上の各群死亡の
46 リ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
47 標準化死亡リスク比が上昇することが報告されている。

48 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、
49 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
50 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 β 2-MG が 1,000 μ g/g
51 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
52 なり女性で有意に上昇していた。1,000 μ g/g Cr 未満の群では、男性が 76 (95%信頼限界: 41-131)、
53 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
54 藤ら 2002)。

1 上記の結果は、土壌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
2 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
3 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、土壌汚染地域内の集団だけでの比較
4 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
5 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
6 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 2-ミクログロブリンのカット
7 オフ値は、300 ないし 1,000 µg/g Cr の数値となる。

9 参考文献

- 10 Ades, A.E., Kazantzis, G. (1988) Lung cancer in a non-ferrous smelter: The role of cadmium. Br. J. Ind.
11 Med. 45:435-442.
- 12 Arisawa K, Nakano A, Saito H, Liu XJ, Yokoo M, Soda M, Koba T, Takahashi T, Kinoshita K. Mortality and
13 cancer incidence among a population previously exposed to environmental cadmium. Int Arch Occup
14 Environ Health. 2001; 74: 255-62.
- 15 Armstrong BG, Kazantzis G. Prostatic cancer and chronic respiratory and renal disease in British cadmium
16 workers: a case-control study. Br J Ind Med 1985;42:540-545.
- 17 Elinder, C.G., Kjellstrom, T., Hogsted, C., Andersson, K., Spag, G. (1985) Cancer mortality of cadmium
18 workers. Br. J. Ind. Med. 42, 651-655.
- 19 Ishihara T, Kobayashi E, Okubo Y, Suwazono Y, Kido T, Nishijo M, Nakagawa H, Nogawa K Association
20 between cadmium concentration in rice and mortality in the Jinzu River basin, Japan. Toxicology 2001
21 163:23-28.
- 22 Iwata K, Saito H, Nakano A. Association between cadmium-induced renal dysfunction and mortality: further
23 evidence. Tohoku J Exp Med 1991; 164: 319-330.
- 24 Iwata K, Saito H, Moriyama M, Nakano A Association between renal tubular dysfunction and mortality among
25 residents in a cadmium polluted area, Nagasaki Japan. Tohoku J Exp Med. 1991 164: 93-102.
- 26 Iwata, K., Saito, H., Moriyama, M., Nakano, A. (1992) Follow up study of renal tubular dysfunction and
27 mortality in residents of an area polluted with cadmium. Br. J. Ind. Med. 49, 736-737.
- 28 Kawano, S., Nakagawa, H., Okumura Y, Tsujikawa K. A mortality study of patients with itai-itai disease.
29 Environ Res 1986 40:98-102.
- 30 Kipling, M.D., Waterhouse, J.A.H. (1967) Cadmium and prostatic carcinoma. Lancet I, 730-731.
- 31 Kobayashi E, Okubo Y, Suwazono Y, Kido T, Nishijo M, Nakagawa H, Nogawa K Association between total
32 cadmium intake calculated from the cadmium concentration in household rice and mortality among
33 inhabitants of the cadmium-polluted Jinzu River basin of Japan. Toxicology Lett 2002 129:85-91.
- 34 Kolonel LN. Association of cadmium with renal cancer. Cancer 1976;37:1782-1787.
- 35 Kjellstrom T, Friberg L, Rahnster B. Mortality and cancer morbidity among cadmium-exposed workers.
36 Environ.health perspect 1979;28:199-204.
- 37 Lauwerrys, R., De Wals Ph. (1981) Environmental pollution by cadmium and mortality from renal diseases.
38 Lancet I,382-383.
- 39 Matsuda T, Kobayashi E, Okubo Y, Suwazono Y, Kido T, Nishijo M, Nakagawa H, Nogawa K Association
40 between renal dysfunction and mortality among inhabitants in the region around Jinzu River basin polluted
41 by cadmium. Environ. Res. 2002 88:156-163
- 42 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）。
43 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
- 44 Nakagawa H., Kawano, S., Okumura T, Fujita T., Nishi, M Mortality study of inhabitants in a
45 cadmium-polluted area. Bull Environ Contam Toxicol 1987 38:553-60.
- 46 Nakagawa, H., Tabata M, Morikawa, Y., Senma M, Kitagawa Y, Kawano, S., Kido T. High mortality and
47 shortened life-span in patients with itai-itai disease and subjects with suspected disease. Arch Environ Health
48 1991 45:283-287.
- 49 Nakagawa H, Nishijo M, Morikawa Y, Tabata M, Miura K, Kawano S, Nishi M, Kido T, Nogawa K Changes of
50 mortality among inhabitants in a cadmium polluted area. Metal ions in biology and medicine, vol.4, (Eds)
51 Collery Ph, et al. p608-610, John Libbery Eurotext, Paris, 1996.
- 52 Nakagawa, H., Nishijo, M., Morikawa, Y., Tabata, M., Senma, M., Kitagawa, Y., Kawano, S., Sugita, N., Nishi,
53 M., Kido, T., Nogawa, K., 1993. Urinary β₂-microglobulin concentration and mortality in a
54 cadmium-polluted area. Arch. Environ. Health 48, 428-435.
- 55 Nakagawa, H., Nishijo, M., Morikawa, Y., Tabata, M., Miura, K., Takahara, H., Okumura, Y., Yoshita, K.,
56 Kawano, K., Nishi, M., Kido, T., Nogawa K. (1996b) Increased urinary β₂-microglobulin and mortality
57 rate by cause of death in a cadmium-polluted area. Environ. Health Prev. Med. 1, 144-148.
- 58 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

1 ム曝露量と生命予後 - 15 年間の追跡調査 -、環境保健レポート、1999、65:76-79。
2 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
3 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
4 Nishijo, M., Nakagawa, H Morikawa, Y., Tabata, M., Senma, M., Kitagawa, Y., Kawano, S., Sugita, N., Nishi, M.,
5 Kido, T., Nogawa, K., 1994. Prognostic factors of renal dysfunction induced by environmental cadmium
6 pollution. Environ. Res. 64, 112-121.
7 Nishijo, M., Nakagawa, H Morikawa, Y., Tabata, M., Senma M., Miura, K., Takahara H., Kawano, S., Nishi,
8 M., Mizukoshi, K., Kido, T., Nogawa, K., 1995. Mortality of inhabitants in an area polluted by cadmium:
9 15 year follow up. Occup. Environ. Med. 2, 181-184.
10 Nishijo M, Nakagawa H, Morikawa Y, et al. Relationship between urinary cadmium and mortality among
11 inhabitants living in a cadmium polluted area in Japan. Toxicol. Lett. 1999; 108: 321-327.
12 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
13 ポート 2002 68 : 313-321.
14 Saito H, Iwata K, Moriyama M. Mortality rate among Cadmium (Cd)-exposed inhabitants was significantly
15 higher than the entire Japanese population [letter]. Arch Environ Health 1996; 51: 471-473.
16 重松逸造, 竹内重五郎, 箕輪眞澄, 永井正規, 喜田村正次, 臼井竹次郎, 福島匡昭. カドミウム土壌汚
17 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.
18 重松逸造, 竹内重五郎, 箕輪眞澄, 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
19 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.
20 Sorahan T. (1987) Mortality from lung cancer among cohort of nickel cadmium battery workers: 1946-84. Br.
21 J. Ind. Med. 44,803-809.
22 Thun, M.J., Schnorr, T.M., Smith, A.B., Halperin, W.E., Lemen, R.A. (1985) Mortality among a cohort of U.S.
23 cadmium production workers. J. Natl. Cancer Inst. 74, 325-333.
24
25

26 6.3 曝露指標および影響指標のある臨床および疫学研究

27 28 6.3.1 環境曝露による健康影響

29 30 6.3.1.1 これまでの研究(タイトルのみ)

31 32 6.3.1.2 富山県婦中町

33 イタイタイ病に関する初めての組織的な疫学調査は富山県、厚生省、文部省などによって昭
34 和 37 年から昭和 41 年にかけて行われた(石崎、1968)。神通川水系の 40 歳以上の女性住民 1,031
35 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
36 スクリーニングを行ったところ、61 名のイタイタイ病患者とその容疑者が見つかった(県内の
37 対照地域住民 2,614 人からは 1 名も無し)。次いで、この調査結果に基づき、昭和 42 年 7 月に日
38 本公衆衛生協会・イタ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
39 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
40 タイタイ病患者発生地区、非発生地区、境界地区の 3 つに分けて比較したところ、尿蛋白陽性
41 率は男女ともすべての年齢層で非発生地区、境界地区、発生地区の順で高くなり、年齢とともに
42 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、発生地区の方
43 が非発生地区よりも高くなっていた。発生地区住民のうち尿蛋白が陽性の者では、尿糖も増加す
44 る傾向にあった。また、集落別での比較においても、神通水系の集落では非神通水系集落より尿
45 蛋白と尿糖の同時陽性率が高かったが、同じ神通水系集落でも患者の多い集落で陽性率が高くな
46 っていた。さらに、発生地区における居住歴別での比較においても、発生地区で生まれて昭和 19
47 年以前から居住している者の陽性率が最も高かった。

48 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
49 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)。その結果を居住地
50 によって患者発生地区、神通水系非発生地区、非神通水系非発生地区の 3 つに分け、さらに診断
51 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。発生地区で
52 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区で
53 低く(つまり尿量の増加傾向)、尿中カルシウム(Ca)濃度、リン(P)濃度、Ca/P 比はいずれも高かつ
54 た。また、これらの傾向は発生地区居住者のうち、患者群で強かった。尿中カドミウム排泄量は

1 発生地区で明らかに高く、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、さらに発生地区
2 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区でも軽度上昇していた。

3 また、同じデータをクレアチニン補正尿中カドミウム濃度で5群に分けて解析したところ、尿
4 中カルシウム濃度、リン濃度、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
5 尿中カドミウム濃度の低い群から高い群へかけて増加傾向を、逆に血清リンの平均値は減少傾向
6 を示し、各群の尿蛋白陽性者、尿蛋白と尿糖同時陽性者、低リン血症者、血清アルカリフォスフ
7 アターゼ活性上昇者の発生頻度のプロビット値と尿中カドミウム濃度の対数値とは直線関係を示
8 した (Nogawa, 1979a)。

9 昭和42、43年に行われた大規模調査の後、石崎、能川らを中心とした研究グループは、1976
10 年に神通川流域のカドミウム汚染地のうちの9集落の10歳未満から70歳代までの全住民を対象
11 にした疫学調査を行った (Nogawa, 1979b; 小林, 1982a)。この調査の20歳以上の受検率は、男
12 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
13 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、
14 プロリン、レチノール結合蛋白(RBP)、 β_2 -ミクログロビン(β_2 -MG)の尿所見陽性率並びに糖・
15 蛋白同時陽性率は、汚染地の方が非汚染地よりも高齢者で有意に高く、また濃度・陽性率とも
16 加齢に従って高くなる傾向を示した。これらの中でも、 β_2 -MGが汚染地で最も高い陽性率を示し、
17 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%でしか見られなかつ
18 たので、カドミウムによる腎機能への影響を知るには尿中 β_2 -MGとRBPが最も適切な指標にな
19 ると考えられた。また、尿中カドミウム濃度は全年齢層にわたって汚染地の方が高く、それはS
20 字状曲線に適合するようであった。

21 さらに、居住歴の明らかなカドミウム汚染地の受検者において(男246人、女295人、計541
22 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)。蛋白、糖、アミノ酸、プロ
23 リン、RBP、 β_2 -MG、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
24 られた。その中でも、やはり β_2 -MG、RBPの陽性率が他の尿所見陽性率よりも高く、カドミウム
25 の早期影響の指標として有用であると考えられた。また、現住地のみ居住年数と尿 β_2 -MGの陽
26 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。

27 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
28 た調査を行い、それらとカドミウム曝露の程度との関係を検討した。44人のイタイタイ病患者、
29 66人の要観察者、18人の汚染地住民に加え、兵庫県市川流域住民(64人)、長崎県対馬厳原町佐
30 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、
31 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
32 中カドミウム濃度の対数値とは直線関係を示した(Nogawa, 1977)。96人の汚染地住民において
33 クレアチンクリアランス(Ccr)と尿細管リン再吸収率(%TRP)を測定したところ、両者とも
34 対照群と比較して低下していたが、Ccrの方がカドミウムによる腎機能障害の指標として
35 sensitivityが高いと考えられた(Nogawa, 1980; 能川, 1981)。5人ずつのイタイタイ病患者と要
36 観察者において尿中 β_2 -MGとN-acetyl-D-glucosaminidase(NAG)を測定したところ、両者とも
37 対照と比較して上昇していたが、NAGの上昇の程度は β_2 -MGのそれよりも小さく、 β_2 -MGの方
38 がカドミウムによる腎機能障害の指標として有用であると考えられた(Nogawa, 1983)。さらに、
39 イタイタイ病患者(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
40 歳以上の191人の石川県梯川流域カドミウム汚染地域住民(性別記載無し)並びに141人の非汚
41 染地住民(性別記載無し)において、尿中NAGと β_2 -MGの関係を見たところ、両者は屈曲点
42 (NAG: 100U/g Cr 、 β_2 -MG: $50,000 \mu\text{g/g Cr}$)まではともに直線的に上昇するが、それ以降はNAG
43 は β_2 -MGの上昇に伴わずに一定の値を示した。NAGは軽度の尿細管機能障害における指標とし
44 て有用であると考えられた(Nogawa, 1986)。

45 1983年1月と1984年6月の両年にわたり、全カドミウム汚染地域において疫学調査が行われ
46 た(Aoshima, 1987)。具体的な対象者は、神通川水系の24集落を含むカドミウム汚染地域(11
47 地区に分ける)と、対照として隣接する別の水系(井田川、熊野川)の5集落(2地区に分ける)
48 に居住する55歳から66歳までの全女性である。結果的に、カドミウム汚染地では247人中187
49 人(受診率75.7%)、対照地域では46人中32人(受診率69.6%)の受診者が得られ、その尿と米
50 のサンプルが集められた。これに加え、12人のイタイタイ病患者(6人の対象カドミウム汚染
51 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 β_2 -MG、 β_1 -MG、アミノ窒素、
52 糖、カドミウム、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
53 アチニンは低い傾向にあった。また、尿 β_2 -MG濃度が 1mg/g Cr を、尿糖が 100mg/g Cr を越える

1 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
2 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。
3 対照地区産の米に含まれる平均カドミウム濃度は 0.12-0.03ppm であったのに対し、神通川流域産
4 の米に含まれる平均カドミウム濃度は 0.32-0.57ppm と有意に高かった。さらに、因子分析の結果、
5 第一因子である「腎機能障害」と第二因子である「尿中カドミウム排泄」が、イタイイタイ病群
6 並びに最も神通川に近くカドミウム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
7 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
8 両方とも負になることが判明した。これは、カドミウム曝露と腎機能障害の重症度との関連を考
9 える上で非常に有用な結果であった。

10 参考文献

- 11 Aoshima K. Epidemiology of renal tubular dysfunction in the inhabitants of a cadmium-polluted area in the Jinzu
12 River basin in Toyama prefecture. *Tohoku J Exp Med.* 152, 151-172, 1987.
13 石崎有信、福島匡昭。イタイイタイ病。日衛誌 23, 271-285, 1968。
14 福島匡昭、石崎有信、坂元倫子、能川浩二、小林悦子。イタイイタイ病発生住民の腎障害に関する疫
15 学的研究（第 1 報）。神通川流域住民の尿検査成績。日本公衛誌 21, 65-73, 1974。
16 福島匡昭、石崎有信、坂元倫子、能川浩二、小林悦子。イタイイタイ病発生住民の腎障害に関する疫
17 学的研究（第 2 報）。精検者の尿異常所見と Cd 排泄の居住地および診断との関係に関する観察。日
18 本公衛誌 22, 217-224, 1975。
19 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 1 報）。性、年齢別尿検査成績。日本
20 公衛誌 29, 123-133, 1982a。
21 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）。Cd 汚染地居住期間別尿所見。
22 日本公衛誌 29, 201-207, 1982b。
23 能川浩二、小林悦子、本多隆文、石崎有信、河野俊一、大村利志隆、中川秀昭、梅博久、松田晴夫。慢
24 性カドミウム中毒の臨床生化学的研究（第 5 報）腎機能。日衛誌 36, 512-517, 1981。
25 Nogawa K, Kobayashi E, Inaoka H, Ishizaki A. The relationship between the renal effects of cadmium and
26 cadmium cocentration in urine among the inhabitants of cadmium-polluted areas. *Environ Res* 14, 391-400,
27 1977。
28 Nogawa K, Ishizaki A, Kobayashi E. A comparison between health effects of cadmium and cadmium
29 concentration in urine among inhabitants of the Itai-iai disease endemic district. *Environ Res* 18, 397-409,
30 1979a。
31 Nogawa K, Kobayashi E, Honda R. A study of the relation ship between cadmium concentrations in urine and
32 renal effects of cadmium. *Environ Health Perspect* 28, 161-168, 1979b。
33 Nogawa K, Kobayashi E, Honda R, Ishizaki A, Kawano S, Matsuda H. Renal dysfunction of inhabitants in a
34 cadmium-polluted area. *Environ Res* 23, 13-23, 1980。
35 Nogawa K, Yamada Y, Honda R, Tsuritani I, Ishizaki M, Sakamoto M. Urinary *N*-acetyl- β -D-glucosaminidase
36 and α_2 -microglobulin in 'itai-itai' disease. *Toxicol Lett* 16, 317-322, 1983。
37 Nogawa K, Yamada Y, Kido T, Honda R, Ishizaki M, Tsuritani I, Kobayashi E. Significance of elevated urinary
38 *N*-acetyl- β -D-glucosaminidase activity in chronic cadmium poisoning. *Sci Total Environ* 53, 173-178,
39 1986。
40
41
42

43 6.3.1.3 兵庫県生野

44 兵庫県衛生部は生野鉱山周辺地域において、昭和 45 年度産米中カドミウム含有量が 0.4 ppm を
45 超える地域あるいはそれに隣接する地域 9 町 54 地区の 30 歳以上の住民 13,052 人を対象に、カド
46 ミウム汚染に係る健康影響調査を実施した。試験紙による尿中蛋白・糖検査は保健所の検査技師
47 により、尿中カドミウム量、無機リン及びカルシウム量、尿蛋白ディスク電気泳動等の定量的測
48 定は兵庫県衛生研究所にて行われた。

49 まず、検診地域選定のために、厚生省指針による要健康調査指定のための予備調査を行い、尿
50 中カドミウム量が平均 9 μ g/ 以上を示す 15 地区を要健康調査地域とした。第一次検診対象者は、
51 15 地区の 30 歳以上の住民 1,700 人について、生活状態、健康状態、尿蛋白検査を行った。予備検
52 診および第一次検診のいずれかにおいて尿蛋白陽性を示した者 367 名に対して、尿中カドミウム
53 量、尿中蛋白量、尿糖検査、尿蛋白ディスク電気泳動が、第二次検診として実施された。第二次
54 検診受診者 351 人中尿蛋白ディスク電気泳動像に異常のある者で、カドミウムの影響による尿細
55 管障害の可能性があると考えられる者 13 人が選別された。第三次検診として、この 13 人に対し

1 て 24 時間尿カドミウム量、腎機能検査、血糖検査、骨レントゲン検査等が行われた。その結果、
2 尿中 Cd 量の平均値は 13.1 $\mu\text{g}/$ 、尿糖陽性者 7 人、ディスク電気泳動像で尿細管型パターンを示す
3 者 13 人であったが、骨レントゲン像で骨軟化症と考えられる者は存在しなかった¹⁾。この結果は
4 兵庫県の「健康調査特別診査委員会」および国の「鑑別診断研究班」において、「イタイイタイ病
5 にみられる骨軟化症を認めず」との見解が示された。

6 生野鉦山汚染地域における他の疫学調査は非常に少ないが、尿中 α_2 -microglobulin 濃度につい
7 て、汚染地域住民 510 名と同地域で水系が異なり非汚染地域に居住する性、年齢、職業別構成の
8 等しい住民 462 名を対象に、早朝尿を分析した報告がある。汚染地域住民は対照地域住民よりも
9 蛋白、糖とともに約 2 倍の陽性率を示した。 α_2 -microglobulin 濃度において、10,000 $\mu\text{g}/$ 以上の高
10 濃度排泄者は、汚染地域で 7.1%、非汚染地域で 0.65%であった。汚染地域住民の居住年数別、年
11 齢別 α_2 -microglobulin 濃度の幾何平均値は、70 歳まで有意な排泄増減はみられず、70 歳以上で急
12 激な排泄増加がみられた。1,000 $\mu\text{g}/$ 以上を示す住民の割合は、町別玄米中平均カドミウム濃度と
13 相関しなかった²⁾。一方、過去にカドミウムの高濃度曝露を受けた作業者の調査と比較してみ
14 と、作業者の 1 日尿中カドミウム濃度の幾何平均値とその範囲は、11.2 $\mu\text{g}/$ 、19.4~5.2 $\mu\text{g}/$ 、 α_2
15 -microglobulin 濃度は同じく、320 $\mu\text{g}/\text{day}$ 、960~120 $\mu\text{g}/\text{day}$ であった。したがって、カドミウム作業
16 者では尿中 α_2 -microglobulin 濃度が住民より極めて低いことから、汚染地域住民の α_2
17 -microglobulin の排泄増加は、加齢の影響が大であることがうかがえる。

18 参考文献

- 19
20 1) 生野鉦山周辺地域カドミウム汚染総合調査班報告書；昭和 47 年 4 月, 1972。
21 2) 喜田村正次, 小泉直子, 幡山文一；地域住民の尿中 α_2 -microglobulin 濃度に関する疫学的研究,
22 食品に含まれるカドミウムの安全性に関する研究, 昭和 52 年度食品衛生調査研究報告書, 1977。
23

24 6.3.1.4 石川県梯川流域

25 1974 年、1975 年の健康調査結果を用いて、Nogawa ら(1978)は、50 歳以上の住民 2,691 人を対
26 象に、米中カドミウムおよび尿中カドミウムを曝露指標とし、それらと腎機能指標との関連につ
27 いて検討した。その結果、米中および尿中カドミウムと retinol binding protein (RBP)、尿蛋白陽性
28 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
29 ることを報告している。また、1981 年と 1982 年の健康調査結果を用いた研究では、Kido ら(1987)
30 が、汚染地の 50 歳以上の全住民 3,465 人(男 1,574 人、女 1,891 人)を対象として、それぞれの群の
31 尿有所見者率を性、年齢別にカドミウム汚染地と非汚染地とで比較した。その結果、尿蛋白・尿
32 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
33 と全年齢の群で有意であったこと、また、 α_2 -ミクログロブリン(α_2 -MG)では 1,000 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ をカ
34 ットオフ値とした時、カドミウム汚染地における有所見者は、50 歳以上の全男性および女性で
35 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。また、尿中メタロ
36 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
37 97.5%上限値(男性 638 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ 、女性 693 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$)を用いた有所見率は、全女性において、汚染地と
38 非汚染地との間で有意差が認められることを報告している。

39 この梯川住民を対象とした尿中カドミウム濃度と尿中 α_2 -MG との関連については、3,178 名(男
40 性 1,424 名、女性 1,754 名)を対象として、probit linear model を用いた研究(Ishizaki et al., 1989)と
41 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。
42 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 α_2 -MG 有所見率を代入して求めた
43 尿中カドミウム濃度の安全基準値は、それぞれ男性で 3.8-4.0、1.6-3.0 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ 、女性で 3.8-4.1、
44 2.3-4.6 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ と推定された。また、50 歳以上の 3,110 人の住民を対象とした尿中 MT を影響指標
45 とした研究においても、同様に量 - 反応関係が成立し、同じく尿中カドミウム濃度の安全基準値
46 は、男性、女性それぞれ 4.2、4.8 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ と推定された(Kido et al., 1991)。

47 50 歳以上で 30 年以上居住している梯川流域住民 1,703 名を対象とし、米中カドミウムと尿所見
48 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 α_2 -MG、MT、尿糖、アミノ - N の濃
49 度との相関が認められ、また、尿中 α_2 -MG、MT、アミノ - N、尿蛋白尿糖同時陽性率との相関も
50 認められた。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所見率を用いて米中カド
51 ミウムの許容濃度を求めたところ、0.34ppm であったと報告されている(Nakashima et al., 1997)。

52 カドミウムによる健康影響の長期影響と可逆性を検討するために、梯川流域の住民 74 名(男性
53 32 名、女性 42 名)を対象とした、土壌改善事業によるカドミウム曝露低減措置後の 1981 年から

1 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 2-MG が 1,000 μ g/g Cr 未満の群
2 では、その後の尿中 2-MG の推移は一定の傾向を示さなかったが、観察開始時点で 1,000 μ g/g Cr
3 以上であった群では、5年後にはさらに上昇していることが示された。また尿中カドミウム濃度
4 には変化は認められなかったが、尿糖、アミノ-N は5年後、有意に上昇していた(Kido et al., 1988)。
5

6 参考文献

- 7 Hayano M, Nogawa K, Kido T, Kobayashi E, Honda R, Turitani I. Dose-response relationships between urinary
8 cadmium concentration and β -microglobulinuria using logistic regression analysis. Arch Environ Health.
9 1996 March/April;51(2):162-7.
10 Ishizaki M, Kido T, Honda R, Tsuritani I, Yamada Y, Nakagawa H, Nogawa K. Dose-response relationship
11 between urinary cadmium and beta 2-microglobulin in a Japanese environmentally cadmium exposed
12 population. Toxicology. 1989 Oct 2;58(2):121-31.
13 Kido T, Honda R, Tsuritani I, Ishizaki M, Yamada Y, Nogawa K. Progress of renal dysfunction in inhabitants
14 environmentally exposed to cadmium. Arch Environ Health. 1988 May/June;43(3):213-7.
15 Kido T, Honda R, Tsuritani I, Yamaya H, Ishizaki M, Yamada Y, Nogawa K. [An epidemiological study on
16 renal dysfunction of inhabitants in Cd-exposed areas in the Kakehashi River basin in Ishikawa
17 Prefecture]Nippon Eiseigaku Zasshi. 1987 Dec;42(5):964-72.
18 Kido T, Shaikh ZA, Kito H, Honda R, Nogawa K. Dose-response relationship between urinary cadmium and
19 metallothionein in a Japanese population environmentally exposed to cadmium. Toxicology. 1991
20 Jan;65(3):325-32.
21 Nakashima K, Kobayashi E, Nogawa K, Kido T, Honda R. Concentration of cadmium in rice and urinary
22 indicators of renal dysfunction. Occup Environ Med. 1997 Oct;54(10):750-5.
23
24

25 6.3.1.5 秋田県小坂町

26 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（同和鉱業小坂鉱業所）からの
27 排煙により環境カドミウム汚染を受けた所である。齋藤ら（1975、1977a）は、この地区の35歳
28 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、
29 対照地区の2.5%より有意に高いことを見出した。さらに、精密な腎機能検査により、尿蛋白・尿
30 糖同時陽性者33人中10人に腎性糖尿、アミノ酸尿、尿細管リン再吸収率の低下等（近位尿細管
31 障害）を認めた。また、細越地区住民の尿中 β 2-microglobulin（ β 2-MG）排泄量が年齢（ $r=0.62$ ）
32 居住年数（ $r=0.57$ ）および自家産米中カドミウム濃度と居住年数との積（ $r=0.50$ ）と有意に関連
33 していることを報告した（齋藤ら、1977b）。なお、細越地区の米中カドミウム濃度の平均値は
34 0.64ppm と報告されている（ $N=85$ 、部ら、1981）。Kojima ら（1977）は、小坂町のカドミウム汚
35 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
36 行った。汚染地区の大便中カドミウム排泄量の幾何平均値は150 μ g/day、対照地区では40 μ g/day
37 であり、尿中カドミウム濃度の幾何平均値はそれぞれ7.5 μ g/l および2.0 μ g/l であった。尿中 β 2-MG
38 高値者（ $>700\mu$ g/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。

39 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
40 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
41 血管疾患の割合が小さかった。Iwata ら（1992）は、齋藤らが1975-1977年に尿中 β 2-MG を測定
42 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
43 を用いて年齢を調整しても、尿中 β 2-MG 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
44 関連していた。尿中 β 2-MG 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）
45 と推定された。
46

47 6.3.1.6 長崎県対馬

48 長崎県対馬厳原町佐須（樫根、下原、小茂田、椎根の4地区）は、対州鉱山からの排水により
49 環境カドミウム汚染を受けた地域であり、1979、1982年に齋藤らによって住民の80%以上を対象
50 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、樫根地区の50-80歳代
51 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。尿中カドミウム
52 排泄量の幾何平均値は、樫根地区の60歳以上の男性および50歳以上の女性、下原、小茂田、椎
53 根地区の60歳以上の女性で10 μ g/g creatinine（cr.）を超えていた。尿中 β 2-MG 排泄量は年齢と
54 ともに急激に上昇し、樫根地区の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
55 区の70歳以上の女性で幾何平均値が1,000 μ g/g cr.を超えていた。尿中 β 2-MG の年齢に伴う上昇傾

1 向は、非汚染地域に比べて顕著であった。1982年の調査（小林ら、1985）では檜根、下原、小茂
2 田、椎根地区の50歳以上の285人が受診した。尿中 β 2-MGが $1,000\mu\text{g/g cr.}$ 以上の女性では、血清
3 尿酸値の低下、 β 2-MG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 β 2-MG、
4 α 1-MG、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
5 代謝の亢進が示唆された。対象者全体の尿中カドミウム排泄量の幾何平均値は男性6.6、女性
6 $11.2\mu\text{g/g cr.}$ であった。また、尿中 α 1-MGおよび尿中metallothioneinの排泄増加が認められ、これ
7 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 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 β 2-MG
9 およびカドミウム排泄量の推移を1989年まで10年間にわたり追跡した。なお、この地区では1981
10 年に汚染土壌の改良工事が終了し、住民のカドミウム摂取量は1969年の $213\mu\text{g/day}$ から1983年
11 には $106\mu\text{g/day}$ に減少した。10年間の追跡が可能であった48人において、尿中カドミウム濃度の
12 幾何平均値は $8.5\mu\text{g/g cr.}$ から $6.0\mu\text{g/g cr.}$ に低下した。一方、尿中 β 2-MGの幾何平均値は追跡開始時
13 に40歳以上であった群または尿中 β 2-MGが $1,000\mu\text{g/g cr.}$ 以上であった群で1.8倍に上昇し、カド
14 ミウムによる低分子量蛋白尿が不可逆かつ進行性であることが示唆された。同様の傾向は、劉
15 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、同カドミウム汚
16 染地域において、重症のカドミウム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
17 ン、クレアチニンクリアランス、血液中 HCO_3^- 、尿管管リン再吸収率について9年間の経過観察
18 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。

19 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
20 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
21 尿中 β 2-MG $1,000\mu\text{g/g cr.}$ 以上群の標準化死亡比（SMR）は男性で215（95% 信頼区間[CI] 93-424）、
22 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
23 とも尿中 β 2-MG、尿中蛋白、血清 β 2-MG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
24 たはほぼ有意に関連していた（Iwata et al., 1991b）。一方、尿中 β 2-MG $1,000\mu\text{g/g cr.}$ 未満群のSMR
25 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
26 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）。
27 同じ集団の1997年までの追跡（Arisawa et al., 2001）では、尿中 β 2-MG $1,000\mu\text{g/g cr.}$ 以上群、 $1,000\mu\text{g/g}$
28 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%
29 CI 73-109）であった。また、年齢、Body Mass Index、血圧値、血清コレステロール値の影響を補
30 正しても、男性では血清 β 2-MGおよび尿中 β 2-MGの高値、女性では血清クレアチニン、 β 2-MG
31 クリアランスおよび尿中 β 2-MG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おり、ハ
32 ザード比は2を超えていた。Arisawaら（2001）は同カドミウム汚染地域のがん罹患率についても
33 調査を行った。対馬全体を基準とした時の地域全体、尿中 β 2-MG $1,000\mu\text{g/g cr.}$ 以上群および $1,000$
34 $\mu\text{g/g cr.}$ 未満群の全がんの標準化罹患比（SIR）は、それぞれ71（95% CI 44-107）、103（95% CI 41-212）
35 および58（95% CI 32-97）であり、 $1,000\mu\text{g/g cr.}$ 未満群ではがんの罹患率が有意に低かった。肺が
36 んおよび前立腺がんのリスクの上昇は見られなかった。以上、カドミウムによる尿管管障害は死
37 亡率の上昇と密接に関連していること、カドミウム汚染地域住民ではがん死亡率の上昇は認めら
38 れないことが示唆された。

6.3.1.7 他の日本の研究

41 1976 - 1978年にかけて全国7県のカドミウム汚染地域で行われた住民健康調査では、ファンコ
42 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
43 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
44 タイ病および慢性カドミウム中毒に関する研究班、1979）。

45 Kawadaらは、群馬県安中市の40歳以上住民400人について、尿中カドミウムおよび
46 N-acetyl- β -D-glucosaminidase（NAG）活性を測定した。全体の尿中カドミウム濃度の幾何平均値は
47 男性1.59、女性1.48 $\mu\text{g/g cr.}$ であった。尿中カドミウム濃度は居住地区により有意差があり、風の
48 向きおよび亜鉛精錬所からの距離で説明された。尿中カドミウム濃度と尿中NAG活性との間には
49 弱い正の相関が認められた（ $r=0.20, p<0.01$ ）。尿中 β 2-MGは測定されなかった。

50 Nakadairaら（2003）は、新潟県の低濃度カドミウム汚染地域住民98人（24 - 86歳）および対
51 照地域住民50人（20 - 83歳）を対象に断面調査を行った。尿中カドミウム排泄量の幾何平均値
52 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
53 り有意に高かった。しかし、尿中 β 2-MG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

1 意差は認められなかった。

2
3 参考文献

- 4 齋藤 寛, 塩路隆治, 古川洋太郎, 有川 卓, 斎藤喬雄, 永井謙一, 道又勇一, 佐々木康彦, 古山 隆,
5 吉永 馨. カドミウム環境汚染にもとづく慢性カドミウム中毒の研究 秋田県小坂町細越地域住民
6 に多発したカドミウムによる腎障害(近位尿細管障害症)について. 日内会誌 64, 37-49, 1975.
7 Saito H, Shioji R, Hurokawa Y, Nagai K, Arikawa T, Saito T, Sasaki Y, Furuyama T, Yoshinaga K.
8 Cadmium-induced proximal tubular dysfunction in a cadmium-polluted area. *Contr Nephrol* 6, 1-12, 1977a.
9 齋藤 寛, 永井謙一, 有川 卓, 斎藤喬雄, 塩路隆治, 古川洋太郎, 古山 隆, 吉永 馨. カドミウム環
10 境汚染地域住民の尿β2-microglobulin濃度 - カドミウム負荷量とのDose-Effect Relationshipについて.
11 医学のあゆみ, 100, 350-352, 1977b.
12 部 幸三, 齋藤 寛, 中野篤浩, 海上 寛, 高田健右, 佐藤徳太郎, 古山 隆, 吉永 馨, 有川 卓, 永
13 井謙一. カドミウム環境汚染地域住民の尿中β2-microglobulin, - 世代別, 性別の検討, ならびに近
14 位尿細管検査成績との比較. 日腎誌 23, 45-62, 1981.
15 Kojima S, Haga Y, Kurihara T, Yamawaki T, Kjellstrom T. A comparison between cadmium and urinary
16 β2-Microglobulin, total protein, and cadmium among Japanese farmers. *Environ Res* 14, 436-451, 1977.
17 小野雅司, 齋藤 寛. 秋田県小坂町住民の死亡原因に関する疫学的研究. 日衛誌 40, 799-811, 1985.
18 Iwata K, Saito H, Moriyama M, Nakano A. Follow-up study of renal tubular dysfunction and mortality in
19 residents of an area polluted with cadmium. *Br J Ind Med* 49, 736-737, 1992.
20 中野篤浩, 齋藤 寛, 脇阪一郎. カドミウム土壌汚染地域住民におけるカドミウムとβ2-マイクログロ
21 ブリンの尿中排せつに関する研究. 国立公害研究所研究報告, 84, 13-30, 1985.
22 小林悦子, 杉平直子, 中野篤浩, 遠山千春, 三種裕子, 齋藤 寛, 脇阪一郎. 長崎県対馬カドミウム汚染
23 地住民における血液検査成績. 国立公害研究所研究報告, 84, 37-45, 1985.
24 Tohyama C, Kobayashi E, Saito H, Sugihara N, Nakano A, Mitane Y. Urinary α1-microglobulin as an indicator
25 protein of renal tubular dysfunction caused by environmental cadmium exposure. *J Appl Toxicol* 6, 171-178,
26 1986.
27 Tohyama C, Mitane Y, Kobayashi E, Sugihira N, Nakano A, Saito H. The relationships of urinary
28 metallothionein with other indicators of renal dysfunction in people living in a cadmium-polluted area in
29 Japan. *J Appl Toxicol* 8, 15-21, 1988.
30 Iwata K, Saito H, Moriyama M, Nakano A. Renal tubular function after reduction of environmental cadmium
31 exposure: A ten-year follow-up. *Arch Environ Health* 48, 157-163, 1993.
32 劉曉潔. 長崎県対馬カドミウム土壌汚染地域住民の頭髮, 尿および血液カドミウム濃度 - 土壌復元前
33 後18年での比較 -. 日衛誌, 54, 544-551, 1999.
34 Liu X-J, Arisawa K, Nakano A, Saito H, Takahashi T, Kosaka A. Significance of cadmium concentrations in
35 blood and hair as an indicator of dose 15 years after the reduction of environmental exposure to cadmium.
36 *Toxicol Lett* 123, 135-141, 2001.
37 原田孝司, 平井義修, 原耕平, 嘉村末男. カドミウム環境汚染地域における経過観察者の近位尿細管障
38 害の推移. 環境保健レポート 1988; 54, 127-33.
39 Iwata K, Saito H, Moriyama M, Nakano A. Association between renal tubular dysfunction and mortality among
40 residents in a cadmium-polluted area, Nagasaki, Japan. *Tohoku J Exp Med* 164, 93-102, 1991.
41 Iwata K, Saito H, Nakano A. Association between cadmium-induced renal dysfunction and mortality: Further
42 evidence. *Tohoku J Exp Med* 164, 319-330, 1991.
43 Arisawa K, Nakano A, Saito H, Liu X-J, Yokoo M, Soda M, Koba T, Takahashi T, Kinoshita K. Mortality and
44 cancer incidence among a population previously exposed to environmental cadmium. *Int Arch Occup*
45 *Environ Health* 74, 255-262, 2001.
46 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, カドミウムによる環境汚染地域住民健康
47 影響調査の解析および結果報告書, 日本公衆衛生協会, 1979.
48 Kawada T, Shinmyo R R, Suzuki S. Urinary cadmium and N-acetyl-β-D-glucosaminidase excretion of
49 inhabitants living in a cadmium-polluted area. *Int Arch Occup Environ Health* 63, 541-546, 1992.
50 Nakadaira H, Nishi S. Effects of low-dose cadmium exposure on biological examinations. *Sci Total Environ* 308,
51 49-62, 2003.

52
53
54 6.3.1.8 ベルギー、Cadmibel研究

55 ベルギーで1985年から1989年に実施されたカドミウム毒性評価の断面的疫学調査(CadmiBel研
56 究)では、都市部のLiegeとCharleroiの地域と、田園地帯のHechtel-EkselとNoorderkempenから無作為

1 に抽出した性・年齢で階層化した被験者2,327人で実施した。尿中カドミウム濃度が2 µg/日以上に
2 になると、尿中 2-MG、尿中RBP及び尿中NAG濃度など鋭敏な指標の測定では、10%の確率で悪化
3 が見られた。この結果から、尿中カドミウム2 µg/日以上になるとsubclinicalな尿管機能異常が起
4 こり始めると結論している (Bernard A, et al. 1992, Lauwerys R 1990, Lauwerys R, et al. 1991)。

5 Cadmibel研究の被験者2,327人の中から10地域に住む1,107人を無作為に抽出して、各地域が同数
6 になるように調整し、8年以上その地域に居住している被験者から24時間尿を採取した (1985年か
7 ら1989年に実施)。最終的に精錬所から近く曝露の高い地域の住民331人と距離が遠く曝露の低い
8 地域の住民372人を比較した。曝露の低い地域及び高い地域の平均尿中カドミウム濃度は、
9 7.9nmole/24時間と10.5 nmole/24時間と有意に上昇していた。自家菜園の土壌中カドミウム濃度と
10 野菜中カドミウムは、尿中カドミウムとの間に負の相関関係が見られた。また、尿中 2-MG、尿
11 中RBP及び尿中NAG濃度はわずかに上昇しており、統計学的に有意の差を示していた。種々の交
12 絡因子を調整した結果、居住地域から最も近い精錬所から自宅の距離の中央値は8.1kmであり、そ
13 の距離が1km増加するごとに尿中カドミウム濃度が2.7%上昇すると推計された (Staessen J A, et
14 al. 1994)。

15 1985-1989年のCadmibel研究で被験者となった男性208人および女性385人の5年後の追跡研究を
16 PheeCad研究 (Public health and environmental exposure to cadmium study)として、カドミウム曝露
17 量と腎機能への影響指標について、多変量ロジスティック回帰分析および線形回帰分析を行った。
18 男性では尿中カドミウム濃度および血中カドミウム濃度は、それぞれ7.5 ± 1.9nmol/24時間尿、
19 6.1±2.2 nmol/L、初回調査からの減少率は16%と35%であった。女性では、尿中カドミウム濃度及
20 び血中カドミウム濃度は、それぞれ7.6 ± 1.9nmol/24時間尿、7.8±2.1nmol/L、初回調査からの減少
21 率は14%と28%であった。低濃度のカドミウム曝露では、進行性の腎障害が起こっているとは考え
22 られず、腎臓への低濃度のカドミウム曝露による影響は低く、変化は乏しく可逆性の変化であると
23 考えられる (Hotz P, et al. 1999)。

24 Cadmibel研究で報告されたカドミウム生体負荷量が増加している被験者のSubclinicalなカドミ
25 ウム曝露による腎臓への影響は、進行性の腎機能障害には進展せず、ほとんど健康への悪影響に
26 はならないと評価された。

27 参考文献

- 28 Bernard A, et al. Cadmium and health: the Belgian experience. IARC Sci Publ. 1992; (118):15-33
29 Hotz P, Buchet J P, Bernard A, Lison D, Lauwerys R.
30 Renal effects of low-level environmental cadmium exposure: 5-year follow-up ...
31 The Lancet; Oct 30, 1999; 354, 1508-1513
32 Lauwerys R, Health effects of environmental exposure to cadmium: objectives, design and organization of the
33 Cadmibel Study: a cross-sectional morbidity study carried out in Belgium from 1985 to 1989. Environ
34 Health Perspect. 1990 Jul; 87: 283-9
35 Lauwerys R, et al. Does environmental exposure to cadmium represent a health risk? Conclusion from the
36 Cadmibel study. Acta Clin Belg. 1991; 46(4): 219-25
37 Staessen J A, Lauwerys R, Ide G, Roles H A, Vyncek G, Amery A. Renal function and historical environmental
38 cadmium pollution from zinc smelters. The Lancet 1994: 343, 1523-1527
39
40
41

42 6.3.1.9 スウェーデン、OSCAR 研究

43 スウェーデンで実施された環境および職業性のカドミウム曝露の健康影響調査は、主にカルシ
44 ウム排泄増加と骨密度に関する検討を行う目的から、the osteoporosis, cadmium as a risk factor
45 (OSCAR) study.と名付けられた。OSCAR studyでは、長年ニッケルカドミウム電池工場が操業して
46 いた南スウェーデンのFliserydとOskarshamnの2つの地域社会に5年以上居住した16歳から80歳の
47 集団が対象である。最終的な解析対象者は1,021名であり、その中には過去の就業も含めて電池工
48 場従業員222名が含まれている。年齢を調整しても、尿中カドミウム濃度と尿中 1-ミクログロビ
49 ン(1-MG)濃度との間に相関関係がみられた。また、尿中 1-MG濃度が0.8mg/mmol creatinine(
50 800mg/g、男性) 0.6mg/mmol creatinine (600mg/g、女性) 以上をカットオフ値として正常と異
51 常を2分割して従属変数とし、年齢および尿中カドミウム濃度により階層化して独立変数として、
52 ロジスティック回帰分析を行ったところ、年齢を調整しても尿中カドミウムの増加により尿中
53 1-MG濃度の異常になるOdds比が統計学的に有意に高くなった。この傾向は、環境曝露のみの集団
54 でも同じであった。このロジスティック回帰分析式から、年齢調整 (平均年齢の52歳) 後、尿中

1 カドミウムが1.0nmole/mmol creatinine 増加すると尿蛋白異常者が10%以上増えると推定した。こ
2 の論理がJärupらの論文の論理的基盤になっている。

3 この調査の問題点は、まず、職業性カドミウム曝露の経験がある被験者が約5分の1を占めてお
4 り、尿中カドミウムが高く、たんぱく尿の異常があるのはこの集団が大部分である。環境のみか
5 ら曝露した集団では、尿中カドミウム濃度は大部分の被験者が1 nmole/mmol creatinine (1µg/g
6 creatinine) であり、最も高い人で2.5µg/g creatinine であるので、非常に低い。すなわち、全体の解
7 析では若年者から80歳までの高齢者が含まれている。年齢階層が広いことで、年齢とともに低下
8 するクレアチニン産生量は若年者の半分程度にまで低下する。その尿中クレアチニン濃度を尿の
9 希釈度の補正のために人の一日のクレアチニン産生量は一定であるとする仮定の下に割り算をし
10 ている。尿中カドミウムも尿中 1-MGもクレアチニン補正してあるので、補正されすぎていると
11 考えられる。

12 Järupらの推計による腎機能異常の比率増加は、際だった量反応関係がある尿中カドミウム濃度
13 2.5 nmole/mmol creatinine (2.5µg/g creatinine) 以上の職業曝露の経歴がある20名の被験者を含ん
14 であり、環境曝露によるカドミウムの腎臓への影響を議論するには大きな問題を含んでいると考
15 えられる。

16 註：尿中カドミウム濃度の1.0nmole/mmol creatinineは、カドミウム(112)及びクレアチニン(113)
17 の分子量がほぼ同じでありことから、1.0 µg/g creatinineとほぼ同じと見なしてよい。

18 参考文献

19 Järup L, et al. Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study Environ Med
20 2000;57:668-672)

21 6.3.1.10 英国 Shipham 地域

22 英国 Shipham 地域では、17世紀から19世紀の期間、亜鉛製錬所があったことから、その地域
23 の重金による環境汚染、食品を介しての曝露の状況及び住民の健康影響について調べられている。

24 1982年には、1,092人の住民中547人が健康診断を受け、65人が陰膳の調査を行った。英国の
25 他地域の土壌中カドミウム、鉛、亜鉛、水銀濃度に比較すると Shipham 地域は非常に高い。しか
26 し、土壌 pH はアルカリ性で、土壌から水へのカドミウムの移行は低い。土壌中カドミウム濃度
27 が極めて高いことが明らかとなった Shipham 住民の尿中カドミウム濃度と尿中 β2-MG 濃度は対
28 照群に比べ高かった。しかし、喫煙などの交絡因子を調整すると、居住期間と尿中カドミウム濃
29 度とは相関関係はみられたが、β2-MG との相関はみられなかった。住民の家庭から採取されたハ
30 ウスダスト中カドミウム濃度と尿中、血清中カドミウム濃度とは相関が見られなかった(Morgan
31 H 1988, Simms DL 1988)。

32 参考文献

33 Simms DL, Morgan H Introduction Sci Total Environ 1988, 75 1-10

34 Morgan H, Simms DL. Discussion and Conclusion Sci Total Environ 1988, 75 135-143

35 6.3.1.11 旧ソ連

36 近年の旧ソ連地域におけるカドミウムの環境曝露による健康影響に関しての疫学研究は多くな
37 いが、ロシアにおけるカドミウムを原材料として用いる工業地帯における労働者および周辺住民、
38 特に子供の重金属曝露が危惧されており、尿および毛髪を生体資料とした調査が行われている
39 (Bustueva et al. 1994, Cherniaeva et al. 1997)。そのうち、引用可能な報告としては、ロシアにお
40 ける工業地帯3地区の労働者を対象とした尿中および毛髪中カドミウム濃度を調査した研究がある。
41 この研究においては、蓄電池工場労働者(n=27)の尿中カドミウム濃度は平均で53.8µg/l であり、毛
42 髪中カドミウム濃度は99.3µg/g であった。同様にカドミウム精錬工場労働者(n=16)の尿中カドミ
43 ウム濃度は40.9µg/l であり、毛髪中カドミウム濃度は92.0µg/g と高値を示していたが、カドミ
44 ウムを含有する染料工場労働者では、それらよりも低い値を示し、それぞれ9.04µg/l と25.1µg/g だ
45 った。また、31歳以上の群に尿中2-MG 排泄量が増加していた者が認められた。また、周辺
46 の住民を対象として、気中カドミウムと尿中2-MG 濃度の関連を検討した結果、高い相関(r=0.96)
47 が認められ、工場労働者および周辺住民のカドミウム曝露の存在が報告されている(Bustueva et al.,
48
49
50
51
52
53
54

1 1994)。

2 その他の報告としては、カドミウム精錬工業付近における母乳中の重金属による新生児の重金
3 属曝露の可能性も指摘されている(Iarushkin. 1992)。しかし、ノルウェーとの共同研究で行われた
4 北極圏の妊婦の血中カドミウム濃度と新生児体重の関連に関する研究がある。この研究ではロシア
5 ア、ノルウェーのそれぞれ3施設が参加しており、それぞれ147および114組の妊婦と新生児が
6 対象である。血中カドミウム濃度はそれぞれ2.2、1.8nmol/lであり、新生児体重との関連は認めら
7 れておらず(Odland et al., 1999)、カドミウム関連工場地帯以外でのカドミウムによる環境汚染の報
8 告は見当たらない。

9 その他、タシュケント地区などのカドミウムその他重金属による環境汚染が指摘されているが
10 (Olikhova et al., 2000)、その詳細は不明であり、今後の調査と報告を待たねばならない。
11
12

13 6.3.1.12 中国(大久保)

14 中国の汚染地を対象とする研究のひとつとして、江西省大余地区のタングステン鉱石処理施設
15 からの排水によって灌漑用水が汚染された事例における研究がある。灌漑用水中に0.05 mg/lのカ
16 ドミウムが、土壌からは1mg/kgのカドミウムが検出されたが、汚染地域の居住者のカドミウム摂
17 取は主に農産物の摂取によるものであり、平均のカドミウム摂取量は367-382 μ g/dayである。その
18 うち食事由来のカドミウム摂取は男性で313 μ g/day、女性で299 μ g/dayと対照の非汚染地住民の
19 63 μ g/day、61.5 μ g/dayと比べて高いことが報告されている。この地区の住民は25年以上汚染地区
20 に居住していると推定され、その433名の住民の17%において、尿中カドミウム濃度は15 μ g \cdot cr
21 を、尿中2-MG濃度は500 μ g \cdot crを超えていた。尿中カドミウム、血中カドミウム濃度も基準
22 値を超えており、尿中カルシウム、2-MG、N-acetyl- β -D-glucosaminidase(NAG)濃度は上昇して
23 おり、腎尿細管障害を示していた(Cai et al., 1990, Cai et al., 1995)。

24 同様に、浙江省の汚染地は鉛・亜鉛精錬施設が汚染源と考えられており、この地区を対象とす
25 る研究においては、この地区を精錬施設付近の高濃度汚染地区、中程度汚染地区、対照の非汚染
26 地区に区分して検討を加えている。それぞれの地区における米中カドミウム濃度は3.70、0.51、
27 0.0072mg/kgであり、住民の尿中カドミウム濃度はそれぞれ10.7、1.62、0.40 μ g/lと米中カドミ
28 ムと相関を示していた。また尿中2-MG濃度、尿中アルブミン濃度共に、非汚染地区、中程度汚
29 染地区、高濃度汚染地区の順に上昇しており、尿中カドミウムと尿中2-MGの間にも量-反応関
30 係が認められている(Nordberg et al., 1997)。また、尿中カドミウム濃度、カドミウム摂取量とNAG
31 との間にも量-反応関係が認められている(Jin et al., 1999)。

32 この2地区以外では、これらの研究よりも以前に実施された、中国の5つの行政区におけるカ
33 ドミウム工業地帯付近の住民の尿中カドミウム排泄量と低分子蛋白尿の関連に関する研究がある。
34 この研究においては尿中カドミウム排泄量と低分子蛋白尿の間に相関が認められており、カドミ
35 ム摂取量133 μ g/dayの群で低分子蛋白の尿中排泄が有意に増加していることが報告されている。
36 結論として一日許容摂取量1.67 μ g/kg BWが提唱されている(Han, 1988)

37 それ以外では、重金属への職業性曝露のない20-57歳の150名の済南市民(男性74名、女性76
38 名)を対象にした血中カドミウム濃度に関する研究では、非喫煙者で0.94 μ g/l、喫煙者で2.61 μ g/l
39 であることが報告されている。非喫煙者においては男女間で有意差はなかったが、加齢による変
40 化は認められており、20歳代の0.6 μ g/lから40歳代の1.24 μ g/lまでの増加が認められている。ま
41 た、1983年から1985年に実施された同様の研究と比較して、血中カドミウム濃度に変化はなか
42 ったことが確認されている(Qu et al., 1993)。
43

44 参考文献

- 45 Cai SW, Yue L, Hu ZN, Zhong XZ, Ye ZL, Xu HD, Liu YR, Ji RD, Zhang WH, Zhang FY. Cadmium exposure
46 and health effects among residents in an irrigation area with ore dressing wastewater. *Sci Total Environ.*
47 1990 Jan;90:67-73.
- 48 Cai S, Yue L, Shang Q, Nordberg G. Cadmium exposure among residents in an area contaminated by irrigation
49 water in China. *Bull World Health Organ.* 1995;73(3):359-67.
- 50 Han C. An investigation of the effects of cadmium exposure on human health. *Biomed Environ Sci.* 1988
51 Oct;1(3):323-31.
- 52 Jin T, Nordberg G, Wu X, Ye T, Kong Q, Wang Z, Zhuang F, Cai S. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase
53 isoenzymes as biomarker of renal dysfunction caused by cadmium in a general population. *Environ Res.*
54 1999 Aug;81(2):167-73.

1 Nordberg GF, Jin T, Kong Q, Ye T, Cai S, Wang Z, Zhuang F, Wu X. Biological monitoring of cadmium exposure
2 and renal effects in a population group residing in a polluted area in China. *Sci Total Environ.* 1997 Jun
3 20;199(1-2):111-4.

4 Qu JB, Xin XF, Li SX, Ikeda M. Blood lead and cadmium in a general population in Jinan City, China. *Int Arch*
5 *Occup Environ Health.* 1993;65(1 Suppl):S201-4.

6.3.1.13 米国

9 米国からの報告では、Diamond et al (2003)が、米国内の職業や住環境の異なるカドミウム非汚染
10 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カドミウム量で腎毒性が誘発されるか
11 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、カドミウム
12 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
13 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カドミウム量では、腎毒
14 性は誘発されないと結論付けている。さらに、喫煙（20本/日）によるカドミウムの過剰摂取を加
15 味しても、それによって腎毒性の発現に有意な増加は観察されなかったことから、米国では一般
16 的な生活をしていればカドミウムによる腎機能障害は起こらないだろうと推定している。この研
17 究は、米国内の一般住民を用いた数少ない調査報告として評価できる。

参考文献

20 Pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) modeling of risks of kidney toxicity from exposure to cadmium:
21 estimates of dietary risks in the U.S. population. Diamond GL, Thayer WC, Choudhury H. *J Toxicol*
22 *Environ Health A.* 2003 Nov 28; 66(22): 2141-2164.

6.3.2 職業曝露による健康影響

26 職業性カドミウム曝露は主にカドミウム粉じんおよびフュームの吸入によるものとして報告さ
27 れており、その健康影響は、腎機能、肺機能、骨代謝、発癌およびその他と広い範囲に亘るが、
28 ここでは腎機能及び骨代謝について述べる。

29 職業性カドミウム曝露による腎機能への影響に関しての報告は多い。特に、1950年のFriberg
30 ら(1950)の報告以降、カドミウム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
31 ている(Adams 1979, Baader 1951, Bonnell 1955, Bonnell et al 1960, de Siva and Donnan 1981,
32 Lauwerys et al 1974, Suzuki et al 1965, Tuchiya 1967)。55名のカドミウム曝露労働者の尿蛋白排泄に
33 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
34 2-MG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
35 る。

36 ベルギーのカドミウム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
37 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
38 露群の尿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
39 ること、また、尿中2-ミクログロビン(2-MG)排泄量は対照群のそれぞれ、34倍、31倍で
40 あることを報告している。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、カドミ
41 ウム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。
42 同様に、尿糖有所見率上昇がカドミウム曝露労働者で確認されている(Adams et al 1969, Bonnell
43 1955, Kazantzis 1963, Suzuki et al 1965)。

44 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
45 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
46 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2-MG
47 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2-MG
48 尿は不可逆であったと報告している。

49 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
50 より気中Cd濃度が0.857mg/m³から0.045mg/m³に低下したことによる尿中Cd濃度の変化を検討
51 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。同様に、1984
52 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
53 で追跡した研究(McDiarmid et al 1997)では、曝露低減時に尿中2-MGが300μg/g・cr未満の群にお
54 いて尿中Cd濃度が20μg/g・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2MG濃度

1 が300を超え1,500 $\mu\text{g/g}\cdot\text{cr}$ 以下で尿中Cd濃度が20 $\mu\text{g/g}\cdot\text{cr}$ を超えたことのない場合でも尿細管障
2 害の可逆性が示唆されることを示した。一方、尿中2-MG濃度が1,500 $\mu\text{g/g}\cdot\text{cr}$ を超え尿中Cd濃
3 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
4 ている。

5 骨代謝、カルシウム代謝への影響に関する報告では、Nicaud(1942)らの研究が最初のものであり、
6 ニッケル-カドミウム(Ni-Cd)電池工場の20名の労働者のうち男性2名女性4名に脱灰と偽骨折が
7 認められたことを報告している。前述のFriberg(1950)の研究では、高濃度カドミウム曝露労働者
8 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。Scottらの研究(1976)
9 では、カドミウム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
10 ており、さらに、銅細工職人およびその他のカドミウム曝露労働者を対象とした研究では、尿中
11 カルシウム排泄量は正常上限の3倍に達しており、血中カドミウム濃度は20-30 $\mu\text{g/l}$ と上昇してい
12 たことを報告している。

13 カドミウム汚染条件下での呼吸器(肺)機能に関する疫学的研究は、Ni-Cd電池製造工場働く
14 労働者を対象によく研究、報告されている。従来、これらの労働者はカドミウムを含む粉塵の吸
15 入を介し、肺気腫などの慢性閉塞性肺疾患の罹患率が有意に高いと考えられている。実際に1980
16 年代に報告された調査結果は、いずれもこの仮説を支持するものであった。Sorahan and Esmen
17 (2004)は、英国West MidlandsのNi-Cd電池製造工場働いていた合計926人の男性労働者について、
18 呼吸器疾患による死亡率を、実に1947年から2000年に渡り追跡調査した。陰性対象として英国の
19 England及びWalesのカドミウム非汚染地域に住む一般住民を選び、統計分析を行った。その結果、
20 Ni-Cd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
21 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。以上より、カドミウムの
22 慢性的経気道摂取によるガン以外の呼吸器疾患が誘発されることはほぼ確実であると考えられる
23 が、肺ガンの誘発は統計的に否定された。いずれにせよ、カドミウムの呼吸器に及ぼす影響につ
24 いては、報告件数が多くはないので、今後の更なる検討が望まれる。

25 26 27 参考文献

- 28 Adams RG. Clinical and biochemical observation in men with cadmium nephropathy. A twenty-year study. *Arh*
29 *Hig Rada Toksikol.* 1979;30:219-31.
- 30 Adams RG, Harrison JF, Scott P. The development of cadmium-induced proteinuria, impaired renal function, and
31 osteomalacia in alkaline battery workers. *Q J Med.* 1969 Oct;38(152):425-43.
- 32 Baader EW. Chronic cadmium poisoning. *Disch, Med Wochenschr.* 1951;76:484-7.
- 33 Bernard A, Buchet JP, Roels H, Masson P, Lauwerys R. Renal excretion of proteins and enzymes in workers
34 exposed to cadmium. *Eur J Clin Invest.* 1979 Feb;9(1):11-22.
- 35 Bonnell JA. Emphysema and proteinuria in men casting copper-cadmium alloys. *Br J Ind Med.* 1955;12:181-97.
- 36 Bonnell JA, Kazantzis G, King EA. A follow-up study of men exposed to cadmium oxide fume. *Br J Ind Med.*
37 1960;17:69-80.
- 38 De Silva PE, Donnan MB. Chronic cadmium poisoning in a pigment manufacturing plant. *Br J Ind Med.* 1981
39 Feb;38(1):76-86.
- 40 Elinder CG, Edling C, Lindberg E, Kagedal B, Vesterberg O. beta 2-Microglobulinuria among workers
41 previously exposed to cadmium: follow-up and dose-response analyses. *Am J Ind Med.* 1985;8(6):553-64.
- 42 Friberg L. Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators which special reference to chronic
43 cadmium poisoning. Doctorial thesis. *Acta Med Scand* 1950;138(s240):1-124.
- 44 Hansen L, Kjellström T, Vesterberg O. Evaluation of different urinary proteins excreted after Cd exposure. *Int*
45 *Arch Occup Environ Health.* 1977;40:273-82
- 46 Kazantzis G, Flynn FV, Spowage JS, Trott DG. Renal tubular malfunction and pulmonary emphysema in
47 cadmium pigment workers. *Q J Med.* 1963 Apr;32:165-192.
- 48 Kawada T, Shinmyo RR, Suzuki S. Changes in urinary cadmium excretion among pigment workers with
49 improvement of the work environment. *Ind Health.* 1993;31(4):165-70.
- 50 Lauwerys RR, Buchet JP, Roels HA, Brouwers J, Stanescu D. Epidemiological survey of workers exposed to
51 cadmium. *Arch Environ Health.* 1974 Mar;28(3):145-8.
- 52 McDiarmid MA, Freeman CS, Grossman EA, Martonik J. Follow-up of biologic monitoring results in cadmium
53 workers removed from exposure. *Am J Ind Med.* 1997 Sep;32(3):261-7.
- 54 Nicaud P, Lafitte A, Gross A. Symptoms of chronic cadmium intoxication. *Arch Mal Prof Med Trv Secur Soc.*
55 1942;4:192-202.
- 56 Scott R, Paterson PJ, Mills EA, McKirdy A, Fell GS, Ottoway JM, Husain FE, Fitzgerald-Finch OP, Yates AJ,

- 1 Lamont A, Roxburgh S. Clinical and biochemical abnormalities in copperworkers exposed to cadmium.
2 Lancet. 1976 Aug 21;2(7982):396-8.
- 3 Sorahan T, Esmen NA. Lung cancer mortality in UK nickel-cadmium battery workers, 1947 – 2000.
4 Occup Environ Med. 2004 Feb; 61 (2): 108 – 116.
- 5 Suzuki Y, Suzuki T, Ashizawa M. Proteinuria due to inhalation of cadmium stearate dust. Ind Health.
6 1965;3:73-85.
- 7 Tuchiya K. Proteinuria of workers exposed to cadmium fume. The relationship to concentration in the working
8 environment. Arch Environ Health. 1967;14:875-80.

6.3.3 呼吸器系への影響

12 カドミウム摂取の呼吸器系に及ぼす影響について、最近、米国から大規模な調査結果が報告さ
13 れた。Mannino et al (2004)は、米国内のカドミウム非汚染地域に住む16,024人の成人を対象に、尿
14 中カドミウム量 (Cd-U; 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。この研究は、
15 カドミウム吸入源として主にたばこを想定したもので、肺機能として予備呼気量と肺活量を指標
16 としている。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、
17 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、Cd-Uと喫煙歴の間に有意な正の相
18 関性が観られ、さらにCd-Uと予備呼気量、肺活量に有意な負の相関性が観察された。カドミウム
19 の吸入は肺気腫などを誘発することが実験的に確認されていることから、間接的ではあるが、こ
20 の研究はカドミウム非汚染地域でも喫煙によって摂取されたカドミウムが肺機能の低下を誘発す
21 ることを示唆したものである。

参考文献

- 22
- 23
- 24 Urinary cadmium levels predict lower lung function in current and former smokers: data from the Third National
25 Health and Nutrition Examination Survey. Mannino DM, Holguin F, Greves HM, Savage-Brown A, Stock
26 AL, Jones RL. Thorax. 2004 Mar; 59 (3): 194 -198.
- 27 Renal effects of cadmium exposure in cadmium nonpolluted areas in Japan.. Suwazono Y, Kobayashi E, Okubo Y,
28 Nogawa K, Kido T, Nakagawa H. Environ Res. 2000 Sep; 84(1): 44-55.
- 29 No clear-cut evidence for cadmium-induced renal tubular dysfunction among over 10,000 women in the Japanese
30 general population: a nationwide large-scale survey.
- 31 Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H, Honda S, Ikeda M.
32 Int. Arch. Occup. Environ. Health. 2003 Apr; 76(3): 186-196.
- 33 Dietary exposure to cadmium at close to the current provisional tolerable weekly intake dose not affect renal
34 function among female Japanese farmers.
- 35 Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M, Kayama F.
36 Environ Res. 2004 May; 95 (1): 20-31.

6.3.4 全国規模の健康影響調査

40 一般住民を調査した結果は日本、米国から報告されている。日本ではいくつかの有用性の高い
41 大規模な調査が行われている。最近の調査結果を紹介すると、Suwazono et al. (2000)は、国内2県
42 のカドミウム非汚染4地域の男性1,105名、女性1,648名から血液と尿を採取し、カドミウム摂取量
43 と腎毒性の発現に相関性があるか検討した。カドミウム摂取量は血液 (Cd-B) 及び尿中カドミウ
44 ム量 (Cd-U; 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 $_2$ -MG-U及びNAG-U
45 を用いた。その結果、Cd-B、Cd-Uと $_2$ -MG-U、NAG-Uの間で有意な相関が認められ、一般的な
46 飲食行動を介したカドミウム摂取でも腎機能障害が起こり得るという仮説を提示した。

47 これに対しEzaki et al. (2003)は、国内10府県のカドミウム非汚染地域に住む、実に10,753名(1,000
48 名/県)もの成人女性のみから尿を採取し、Cd-Uと $_1$ -MG-U、 $_2$ -MG-Uに相関性があるか解析し
49 した。重回帰分析により、 $_1$ -MG-U、 $_2$ -MG-Uは被験者の年齢と大きな相関性があったので、年
50 齢の影響を除外して解析したところ、Cd-Uと $_1$ -MG-U、 $_2$ -MG-Uに有意な相関性は無かったと
51 結論付けている。上記、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、
52 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
53 頼性が高いと考えられる。

54 また、いずれの報告でもCd-Uはクレアチニン補正值を使用しているが、尿中クレアチニン自体
55 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

1 要と思われる。Horiguchi et al. (2004)は、国内5県のカドミウム非汚染地域の合計1,381人の女性農
2 業従事者から尿を採取し、Cd-Uと 1-MG-U、₂-MG-Uに相関性があるか解析した。この際、推
3 定カドミウム摂取量が極微量の被験者から、現行ルールの暫定耐容週間摂取量 (provisional
4 tolerable weekly intake; PTWI)に近い量の被験者まで、様々なカドミウム摂取条件の被験者を集め、
5 さらに被験者の年齢の影響を除外して検討した。その結果、推定カドミウム摂取量とCd-Uの間
6 には相関が観察されたが、Ezaki, et al. (2003)と同様、Cd-Uと 1-MG-U、₂-MG-Uの間には有意な相
7 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カドミウム量がPTWI
8 を超えていなければ、カドミウム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
9 は、カドミウム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。

10 全国 10 箇所に住居する 35 ~ 60 歳代の女性 10,833 人を対象としたカドミウム曝露と腎機能に関
11 する大規模調査を行った。腎機能障害の指標である尿中 1-ミクログロブリン (1-MG) 及び尿
12 中 2-ミクログロブリン (2-MG) の上昇をもたらす最も強い要因は加齢であることが明らかにな
13 ったが、非職業性カドミウム曝露が腎機能障害の割合を増加させる明らかな証拠は得られな
14 かった。各地域の尿中カドミウム濃度は、幾何平均値で 0.76 ~ 3.16 $\mu\text{g/g cr}$ の範囲にあり、この結果
15 は、日本人一般人口に対するカドミウムの腎尿細管への影響は強くみても限界域程度であることを
16 意味していると考えられた。尿中 1-MG 及び尿中 2-MG の上昇と関連する尿中カドミウム濃
17 度の閾値は見出されなかった (池田正之、2004 (平成 13 ~ 15 年度総合研究報告書))。

18 日本国内のカドミウム汚染地域及び非汚染地域の住民を対象に行われた研究で、かつ地域住民
19 の尿中カドミウム及び尿中 2-MG の幾何平均値を記述している 12 論文を入手し、汚染地域住民
20 (女子 28 群、男子 15 群) 及び非汚染地域 (女子 30 群、男子 17 群) の尿中カドミウム及び尿中
21 2-MG (いずれもクレアチニン補正、幾何平均値) について解析したところ、男女いずれにおい
22 ても尿中カドミウムが 10 ~ 12 $\mu\text{g/g cr}$ 以下の範囲では尿中 2-MG は著しい変化を示さず、10 ~
23 12 $\mu\text{g/g cr}$ を超えた場合に著しく上昇することが確認された (池田正之ら、2004 (平成 13 ~ 15 年度
24 総合研究報告書))。

25 全国 5 箇所 (対照地域として非汚染地域 1 箇所を含む) で各地域 202 ~ 596 人の主として 30 歳
26 以上の農家女性からなる 1,407 人を対象として調査を行った結果、尿中低分子蛋白濃度は加齢に
27 よって増加することが明らかになった。長期のカドミウム曝露指標である尿中カドミウム排泄量
28 の増加や摂食している米中カドミウム濃度、カドミウム総摂取量により腎機能障害が増大するこ
29 とは示されなかった。この調査集団には現行のカドミウム摂取の国際基準である耐容週間摂取量
30 (Provisional Tolerable Weekly Intake :PTWI) を越える曝露を受けている人が含まれており、これら
31 の結果から、現行のカドミウム耐容摂取量はまだ安全域を有していると考えられた。(櫻井治彦、
32 香山不二雄、2004 (平成 13 ~ 15 年度総合研究報告書))

33 参考文献

34 櫻井治彦、池田正之、香山不二雄、江寄高史、塚原輝臣、森口次郎、大前和幸、守山知章、田口
35 陽嗣、渡邊久芳、條照男、遠藤久美子、安井明美：食品中に残留するカドミウムの健康影響
36 評価について (平成 13 ~ 15 年度総合研究報告書) 平成 16 年
37
38
39
40

41 7 . これまでの国際機関での評価

42 7.1 IARC

43 IARC は、カドミウムとカドミウム化合物の発がん性について、カドミウムとカドミウム化合物
44 をグループ 2A (ヒトに対して発がん性の可能性がある) と分類していた (IARC 1987) が、動物
45 実験及びヒトで十分な証拠があるとして、グループ 1 (ヒトに対して発がん性がある) に分類し
46 た (IARC 1993)。
47

48 7.2 JECFA

49 第 16 回 JECFA (1972) での評価

50 各国のカドミウムの曝露状況から、腎皮質のカドミウムが 200mg/kg を超えると腎障害が起こる
51 可能性があり、腎のカドミウムレベルを現在 (スウェーデン 30mg/kg wet weight、米国 25-50 mg/kg
52 wet weight、日本 50-100 mg/kg wet weight) 以上に増加させるべきではない。1 日当たりのカドミ
53 ウムの吸収率を 5% とし、1 日当たりの体内負荷の排出量を 0.005% とした場合、1 日当たりのカドミ
54

ウムの総摂取量が 1µg/kg 体重/日を超えなければ、腎皮質の蓄積量は 50mg/kg を超えることはありそうにないことから、暫定耐容週間摂取量 (PTWI) として、400~500µg/人/週を提案した。

第 33 回 JECFA (1989) における評価

PTWI として 7µg/kg 体重/週と表現を改訂した。

第 41 回 JECFA (1993) における評価

第 33 回 JECFA における評価が維持された。

第 55 回 JECFA (2000) における評価

現状 PTWI では、ハイリスクグループの腎障害の発生率が 17%となる PTWI を下げるべきとの Järup らの論文の主張が検討された。職業現場でのカドミウムによる腎障害が発生しない尿中カドミウム濃度を 2.5µg/g cr とする Järup らの論文に基づき、推定されたパラメータによるコンパートメントモデルを用いてカドミウムの耐容摂取量が試算されたが、リスクの見積が不正確であるとして従来からの PTWI 7µg/kg 体重/週が維持された。

第 61 回 JECFA (2003) における評価

腎尿細管の機能障害はカドミウムの毒性による重要な健康影響であることを再確認した。また、「高度な生物学的指標を用いた研究では、尿中カドミウム濃度が 2.5µg/g cr 以下で腎機能及び骨・カルシウム代謝の変化が示されているが、これらの変化の健康的意義が解明されていない。さらに、尿中カドミウム濃度と腎機能に関連した生物学的指標に関して多くの研究が行われているが、研究者によって結果が一致しない。」ことを示した。

その上で、我が国の疫学調査結果も含めて評価した結果、PTWI を変更するまでの根拠がないとして、現状の PTWI を維持した。

7.3 WHO 飲料水水質ガイドライン値 (第 2 版及び第 3 版)

カドミウムの食事からの吸収率を 5%、1 日当たり排出率を 0.005%と仮定して、JECFA は腎皮質におけるカドミウム濃度が 50mg/kg を超えないために、カドミウムの総摂取量は 1 日 1µg/kg 体重を超えるべきではないと結論した。それ故、暫定耐容週間摂取量 (PTWI) は、1989 年に 7µg/kg 体重/週に設定され、1993 年に再確認、2000 年に検討がなされたが、現在はこの値が維持されている。

ガイドライン値は、飲料水として PTWI の 10%を割り当て、0.003mg/L とした。

7.4 米国 EPA

・経口 RfD

ヒトの腎皮質中カドミウム濃度 200µg /g は、重篤な蛋白尿が生じない最も高いレベルである (U.S EPA, 1985)。毒物動態モデルは、200µg /g となるヒト経口の慢性曝露レベル (NOAEL) を決めるのに有効であり、一日当たりでカドミウムの体内負荷量の 0.01%が排出されると仮定している (U.S EPA, 1985)。食物からカドミウム吸収量を 2.5%、飲料水からの場合を 5%と仮定すると、慢性曝露の NOAEL (すなわち、腎皮質中カドミウム濃度が 200µg /g となるレベル) はそれぞれ、飲料水で 0.005mg/kg 体重/日、食物で 0.01mg/kg 体重/日となることが毒物動態モデルで予測される。飲料水の NOAEL0.005mg/kg 体重/日と不確実係数 10 に基づき、0.0005 mg/kg 体重/日の RfD が算出された。同様に食物でも 0.001 mg/kg 体重/日の RfD が算出された。

影響 (Critical Effect)	用量	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
重篤な蛋白尿	NOAEL(water): 0.005 mg/kg 体重/日	10	1	0.0005 mg/kg 体重/日
慢性曝露を含めた 疫学調査	NOAEL(food): 0.01 mg/kg 体重/日	10	1	0.001 mg/kg 体重/日

U.S EPA, 1985. Drinking water Criteria Document on Cadmium. Office of Drinking Water, Washington,D.C

ヒト及び動物の膨大な量の毒性データを入手できること、経口 RfD が確定されていること (全てではないとしても) に関しては、カドミウムは特異である。RfD は、重篤な蛋白尿が生じない最も高い腎皮質中カドミウムレベルに基づいている。毒物動態モデルは、影響が生ずる臨界のデ

1 ータが不足していることから、最も高い曝露レベルを確定することに使われている。摂取して体
2 内に吸収されるわずかなカドミウム量は、曝露源（例えば、食物と飲料水）とともに変わって
3 いくようなので、RfD を決定する毒物動態モデルを使うときは、吸収における違いを考慮する
4 が必要である。

5
6 ・発がん性

7 EPA は B1（ヒトの発がん性の可能性がある）に分類している。

8 カドミウムの産業衛生疫学調査から限られた証拠は investigator と調査集団を横断して一致して
9 いる。ラットとマウスの吸入、筋・皮下注射による発がん性について十分な証拠がある。ラット
10 とマウスを用いた7つの研究では、カドミウム塩（酢酸塩、硫酸塩、塩化物）の経口投与では、
11 発がん性を示さなかった。

12
13
14 参考文献

- 15 IARC, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, VOL. 58, 1993, p119 (未入手)
16 JECFA, EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES AND THE CONTAMINANTS MERCURY, LEAD,
17 AND CADMIUM: Sixteenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 1972,
18 p20-p24
19 JECFA, EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES AND THE CONTAMINANTS: Thirty-third Report
20 of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 1989, p28-p31
21 JECFA, EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES AND THE CONTAMINANTS: Forty-first Report
22 of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives 1993, p28-p30
23 JECFA, EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES AND THE CONTAMINANTS: Fifty-fifth Report of
24 the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2001, p61-p69
25 JECFA, EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES AND THE CONTAMINANTS: Sixty-first Report of
26 the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2004, p127-p132
27 WHO, Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2004, p317-p319
28 WHO, Guidelines for Drinking Water Quality, Second edition(日本語版), VOL.2, 1997, p178-p184
29 U.S EPA, Drinking water Criteria Document on Cadmium, 1985 (未入手)
30