

別添 3 (案)

環境及び職業曝露等に関する臨床及び疫学研究の知見

1. 環境曝露による健康影響

1.1 これまでの研究 (タイトルのみ)

1.2 富山県婦中町

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和 37 年から昭和 41 年にかけて行われた (石崎ら、1968)。神通川水系の 40 歳以上の女性住民 1,031 人を対象に自覚的疼痛、特有の歩行、骨の X 線写真、尿検査 (尿蛋白質と尿糖)、血液検査等によるスクリーニングを行ったところ、61 人のイタイタイ病患者とその容疑者が見つかった (県内の対照地域住民 2,614 人からは 1 人も無し)。次いで、この調査結果に基づき、昭和 42 年 7 月に日本公衆衛生協会・イタイタイ病研究班による 30 歳以上の男女の全地域住民を対象とする尿検査による集団検診が行われた (対象者数 6,711 人、受検者数 6,093 人) (福島ら、1974)。その結果をイ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、尿蛋白質陽性率は男女ともすべての年齢層で非発生地区、境界地区、発生地区の順で高くなり、年齢とともにその差が大きくなる傾向を示した。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質が陽性の者では、尿糖も増加する傾向にあった。また、集落別での比較においても、神通川水系の集落では非神通川水系集落より尿蛋白質と尿糖の同時陽性率が高かったが、同じ神通川水系集落でも患者の多い集落で陽性率が高くなっていた。さらに、発生地区における居住歴別での比較においても、発生地区で生まれて昭和 19 年以前から居住している者の陽性率が最も高かった。

昭和 42 年 11 月には、上記の対象者のうち、自覚症および他覚所見のある要精検者を対象として精密検診が実施された (対象者数 454 人、受検者数 405 人) (福島ら、1975)。その結果を居住地によって患者発生地区、神通川水系非発生地区、非神通川水系非発生地区の 3 つに分け、さらに診断基準によって患者群、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。発生地区では尿蛋白質陽性率、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 比はいずれも高かった。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。尿中カドミウム濃度は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、さらに発生地区でも患者群は $30.0 \mu\text{g/g Cr}$ 以上の高値を示したが、神通川水系の非発生地区でも軽度上昇していた。

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**無機リン濃度**の平均値は減少傾向を示し、各群の尿蛋白質陽性者、尿蛋白質尿糖同時陽性者、低リン血症者、血清アルカリフォスファターゼ活性上昇者の発生頻度のプロビット値と尿中カドミウム濃度の対数値とは直線関係を示した (Nogawa、1979a)。

昭和 42、43 年に行われた大規模調査の後、石崎、能川らを中心とした研究グループは、1976 年に神通川流域のカドミウム汚染地のうちの 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 98%、女 90% であり、合計 596 人 (男 275 人、女 321 人) の尿が採取された (対照は金沢市及び周辺地区住民の 419 人)。蛋白質、糖、アミノ酸、プロリンの尿中濃度、また、蛋白質、糖、アミノ酸、プロリン、**レチノール結合蛋白質 (RBP)**、 **β 2-ミタログロビン (β 2-MG)** の尿所見陽性率並びに糖・蛋白質同時陽性率は、汚染地の方が非汚染地よりも高年齢者で有意に高く、また濃度・陽性率とも加齢に従って高くなる傾向を示した。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、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% しか見られなかったため、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 の尿中濃度**が最も適切な指標になると考えられた。また、尿中カドミウム濃度は全年齢層にわたって汚染

1 地の方が高く、それはS字状曲線に適合するようであった。

2 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
3 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)。蛋白質、糖、アミノ酸、プ
4 ロリン、RBP、 β -MG、糖・蛋白質同時陽性率は、汚染地居住期間が長くなると高くなる傾向が
5 認められた。その中でも、やはり β -MG、RBPの尿中陽性率が他の尿所見陽性率よりも高く、カ
6 ドミウムの早期影響の指標として有用であると考えられた。また、現住地のみ居住年数と尿中
7 β -MGの陽性率との間にはS字状の量-反応関係が存在し、**プロビット probit** 回帰直線も描くこ
8 とができた。

9 金沢医科大学グループは、これに加えて小規模ながらも種々の腎近位尿細管機能障害の指標を
10 用いた調査を行い、それらとカドミウム曝露の程度との関係を検討した。44人のイタイタイ病
11 患者、66人の要観察者、18人の汚染地住民に加え、兵庫県市川流域住民(64人)、長崎県対馬巖
12 原町佐須地域住民(9人)、福井県武生地域住民(20人)において、**尿中の**蛋白質、糖、RBP、ア
13 ミノ酸、等の**尿中濃度**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
14 ロビット値と尿中カドミウム濃度の対数值とは直線関係を示した(Nogawa、1977)。96人の汚染
15 地住民において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
16 ころ、両者とも対照群と比較して低下していたが、クレアチンクリアランス ~~Ccr~~の方がカドミ
17 ウムによる腎機能障害の指標として**感度 sensitivity**が高いと考えられた(Nogawa、1980; 能川、
18 1981)。5人ずつのイタイタイ病患者と要観察者において尿中 β -MG **濃度**と
19 ~~N-acetyl β -D-glucosaminidase (尿中 NAG 濃度)~~を測定したところ、両者とも対照と比較して上昇
20 していたが、**尿中 NAG 濃度**の上昇の程度は**尿中 β -MG 濃度**のそれよりも小さく、**尿中 β -MG 濃度**
21 **濃度**の方がカドミウムによる腎機能障害の指標として有用であると考えられた(Nogawa、1983)。
22 さらに、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
23 せて、50歳以上の191人の石川県梯川流域カドミウム汚染地域住民(性別記載無し)並びに141
24 人の非汚染地住民(性別記載無し)において、尿中NAGと β -MGの関係を見たところ、両者は
25 屈曲点(**尿中 NAG 濃度**:100U/g Cr、**尿中 β -MG 濃度**:50,000 μ g/g Cr)まではともに直線的に上
26 昇するが、それ以降、**尿中 NAG 濃度**は**尿中 β -MG 濃度**の上昇に伴わずに一定の値を示した。**尿**
27 **中 NAG 濃度**は軽度の尿細管機能障害における指標として有用であると考えられた(Nogawa、
28 1986)。

29 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
30 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
31 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)
32 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
33 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
34 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
35 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 β -MG、 α 1-MG、アミノ窒素、糖、
36 カドミウム、カルシウムの**尿中濃度及び**pHのレベルは、対照の2地域に比較して高く、逆に比重、
37 クレアチンは低い傾向にあった。また、尿中 β -MG濃度が1mg/g Crを、尿糖が100mg/g Crを
38 越える者は、対照地区ではゼロであったのに対し、神通川流域地区では全体で38.3%という高い
39 割合で認められた。特に、11地区の中でも神通川により近接している地域ではそれらの傾向が強
40 かった。対照地区産の米に含まれる平均カドミウム濃度は0.12-0.03ppmであったのに対し、神通
41 川流域産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
42 析の結果、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**濃度**」が、イタイ
43 イタイ病群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
44 通川に近い地域では両方とも正に、神通川から少し離れた地域ではそれぞれ負、正に、そして対
45 照地域では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
46 の関連を考える上で非常に有用な結果であった。

47 48 1.3 兵庫県生野

49 兵庫県衛生部は生野鉱山周辺地域において、昭和45年度産の米中カドミウム**濃度含有量**が0.4
50 ppmを超える地域あるいはそれに隣接する地域9町54地区の30歳以上の住民13,052人を対象に、
51 10,279人から採尿を行い、カドミウム汚染に係る健康影響調査を実施した。試験紙による尿中蛋
52 白質・糖検査は保健所の検査技師により、**尿中カドミウム量**、無機リン及びカルシウムの**尿中濃**
53 **度量**、尿蛋白質ディスク電気泳動等の定量的測定は兵庫県衛生研究所にて行われた(生野鉱山周

1 辺地域カドミウム汚染総合調査班報告書、1972)。

2 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
3 中カドミウム濃度が平均 9 $\mu\text{g/L}$ 以上を示す 15 地区を要健康調査地域とした。予備調査の結果か
4 ら、第一次検診対象者は 15 地区の 30 歳以上の住民 1,700 人となり、これらの対象者について
5 ついて、生活状態、健康状態、尿蛋白質検査が行われた。予備検診および第一次検診のい
6 ずれかにおいて尿蛋白質陽性を示した者 367 人に対して、尿中カドミウム濃度、尿中蛋白質量、
7 尿糖検査、尿蛋白質ディスク電気泳動が、第二次検診として実施された。第二次検診受診者 351
8 人中尿蛋白質ディスク電気泳動像に異常のある者で、カドミウムの影響による尿細管機能障害の
9 可能性があると考えられる者 13 人が選別された。第三次検診として、この 13 人に対して 24 時間
10 尿のカドミウム測定、腎機能検査、血糖検査、骨レントゲン検査等が行われた。その結果、尿中
11 カドミウム濃度の平均値は 13.1 $\mu\text{g/L}$ 、尿糖陽性者 7 人、ディスク電気泳動像で尿細管機能障害
12 があると考えられる型パターンを示す者 13 人であったが、骨レントゲン像で骨軟化症と考えられ
13 る者は存在しなかった。この結果は兵庫県の「健康調査特別診査委員会」および国の「鑑別診断
14 研究班」において、「イタイタイ病にみられる骨軟化症を認めず」との見解が示された。

15 生野鉱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 β_2 -MG 濃度について、汚染地
16 域の 50 歳以上の住民 510 人と同地域で水系が異なり非汚染地域に居住する性、年齢、職業別構成
17 の等しい住民 462 人を対象に、早朝尿を分析した報告がある(喜田村ら、地域住民の尿中 β_2 -MG
18 濃度に関する疫学的研究、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
19 生調査研究報告書、1977)。汚染地域住民は対照地域住民よりも蛋白質、糖ともに約 2 倍の陽性率
20 を示した。 β_2 -MG 濃度において、10,000 $\mu\text{g/L}$ 以上の高濃度である排泄者は、汚染地域で 7.1%、非
21 汚染地域で 0.65%であった。汚染地域住民の居住年数別、年齢別の尿中 β_2 -MG 濃度の幾何平均値
22 は、70 歳まで有意な排泄増減はみられず、70 歳以上で急激な排泄増加がみられた。1,000 $\mu\text{g/L}$ 以
23 上を示す住民の割合は、町別の玄米中の平均カドミウム濃度と関連しなかった。一方、過去にカ
24 ドミウムの高濃度曝露を受けた作業者の調査と比較してみると、作業者の 1 日における尿中カド
25 ミウム濃度の幾何平均値とその範囲は、11.2 $\mu\text{g/L}$ 、19.4-5.2 $\mu\text{g/L}$ 、 β_2 -MG 濃度は同じく、320 $\mu\text{g/日}$ 、
26 960-120 $\mu\text{g/日}$ であった。したがって、カドミウム作業者では尿中 β_2 -MG 濃度が住民より極めて低
27 いことから、汚染地域住民の尿中 β_2 -MG 濃度の排泄増加は、加齢の影響が大であることがうか
28 がえる。

30 1.4 石川県梯川流域

31 1974 年、1975 年の健康調査結果を用いて、Nogawa ら(1978)は、50 歳以上の住民 2,691 人のう
32 ち尿細管蛋白質尿を示した 262 人を対象に、米中カドミウム濃度および尿中カドミウム濃度を曝
33 露指標とし、それらと腎機能指標との関連について検討した。その結果、米中および尿中におけ
34 るカドミウムと RBP、尿蛋白質陽性率、尿糖陽性率、尿蛋白質尿糖同時陽性率およびアミノ酸尿
35 陽性率との間に量 - 反応関係が成立することを報告している。また、1981 年と 1982 年の健康調
36 査結果を用いた研究では、城戸ら(1987)が、汚染地の 50 歳以上の住民 3,174 人(男 1,424 人、女 1,754
37 人)を対象として、それぞれの群の尿有所見者率を性、年齢別にカドミウム汚染地と非汚染地とで
38 比較した。その結果、尿蛋白質尿糖同時陽性者率、アミノ - N 有所見者率は汚染地住民の方で高
39 い傾向を示し、80 歳以上の女性群と全年齢の群で有意であったこと、また、尿中 β_2 -MG 濃度では
40 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ をカットオフ値とした時、カドミウム汚染地における有所見者は、50 歳以上の全男
41 性および女性でそれぞれ 14.3%、18.7%と非汚染地に比べて有意に高かったことを報告している。
42 また、男性では 60 年、女性では 40 年以上の居住歴で β_2 -MG 尿の有所見率が有意に増加していた
43 ことを報告している。

44 この梯川住民を対象とした尿中カドミウム濃度と尿中 β_2 -MG 濃度との関連については、3,178
45 人(男性 1,424 人、女性 1,754 人)を対象として、~~プロビット線形モデル probit linear model~~を用いた研究(Ishizaki et al., 1989)と~~ロジスティック線形モデル logistic linear model~~を用いた研究(Hayano
46 et al., 1996)があり、いずれも量 - 反応関係を認めている。前者の研究におけるモデルにおいて、
47 非汚染地住民における β_2 -MG 尿の発生率(男性 5.3-6.0%、女性 4.3-5.0%)に対応する尿中カドミ
48 ウム濃度の安全基準値は、それぞれ男性で 3.8-4.0 $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で 3.8-4.1 $\mu\text{g/g Cr}$ 、後者において、
49 尿中 β_2 -MG の~~カットオフ Cut-off~~値を 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ としたときの安全基準値は、それぞれ男性で
50 1.6-3.0 $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で 2.3-4.6 $\mu\text{g/g Cr}$ と推定された。また、50 歳以上の 3,110 人の住民を対象とし
51 た尿中メタロチオネイン(MT)濃度を影響指標とした研究においても、同様に量 - 反応関係が成
52

1 立し、同じく尿中カドミウム濃度の安全基準値は、男性、女性それぞれ 4.2、4.8 $\mu\text{g/g Cr}$ と推定され
2 された(Kido et al., 1991)。

3 50 歳以上で 30 年以上居住している梯川流域住民 1,703 人を対象とし、米中カドミウム濃度と尿
4 所見の関連を検討した研究では、米中カドミウム濃度と尿中の β 2-MG、**メタロチオネイン(MT)**、
5 尿糖、アミノ窒素の濃度との間に有意な相関が認められ、また、尿中の β 2-MG、MT、アミノ窒素、
6 尿蛋白質尿糖同時陽性率との間にも有意な相関も認められた。この研究で得られた線形モデルに
7 対照の非汚染地住民の有所見率を用いて尿蛋白質尿糖同時陽性率との間にも有意な相関も認めら
8 れたところ、**米中カドミウム濃度の最大許容濃度**が 0.34ppm であったと報告されている(Nakashima
9 et al., 1997)。

10 カドミウムによる健康影響の長期影響と可逆性を検討するために、梯川流域の住民 74 人(男性
11 32 人、女性 42 人)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
12 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 β 2-MG 濃度が 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 未満の
13 群では、その後の尿中 β 2-MG 濃度の推移は一定の傾向を示さなかったが、観察開始時点で
14 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 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
15 ミウム濃度には変化は認められなかったが、尿糖、アミノ窒素は 5 年後、有意に上昇していた(Kido
16 et al., 1988)。

17 18 1.5 秋田県小坂町

19 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
20 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
21 以上住民 137 人(男性 58 人、女性 79 人)を対象に数回の断面調査を行い、尿蛋白質・尿糖同時
22 陽性者の割合が 13-22%であり、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
23 な腎機能検査により、尿蛋白質・尿糖同時陽性者 33 人中 10 人に腎性糖尿、アミノ酸尿、**%TRP**
24 **尿細管リン再吸収率**の低下等(近位尿細管機能障害)を認めた。また、細越地区住民の尿中 β 2-MG
25 濃度が年齢($r=0.62$)、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
26 ($r=0.50$)と有意に関連していることを報告した(齋藤ら、1977b)。なお、細越地区の米中カドミ
27 ウム濃度の平均値は $0.64 \pm 0.72\text{ppm}$ と報告されている($N=85$ 、**部(しとみ)ら**、1981)、Kojima ら(1977)
28 は、小坂町のカドミウム汚染 7 地区住民(50-69 歳、156 人)および対照地区住民(50-69 歳、93
29 人)を対象に断面調査を行った。汚染地区の大便中カドミウム排泄量の幾何平均値は 150 $\mu\text{g/day}$ 、
30 対照地区では 40 $\mu\text{g/day}$ 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 $\mu\text{g/L}$ および 2.0 $\mu\text{g/L}$
31 であった。尿中 β 2-MG 濃度高値者($>700\mu\text{g/L}$)の割合は、汚染地区 14%、対照地区 3.2%で有意
32 差が認められた。

33 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
34 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
35 血管疾患の割合が小さかった。また、腎疾患死亡は増加していなかった。Iwata ら(1992)は、齋
36 藤らが 1975-1977 年に尿中 β 2-MG 濃度を測定した 40 歳以上住民 230 人の生存・死亡状況を 1990
37 年まで追跡した。女性では、Cox 回帰モデルを用いて年齢を調整しても、尿中 β 2-MG 濃度および
38 総アミノ窒素濃度の高値が死亡率の上昇と有意に関連していた。尿中 β 2-MG 濃度が 10 倍になる
39 ことに伴うハザード比は 1.44 (95%信頼区間[CI]: 1.02-1.44) と推定された。

40 41 1.6 長崎県対馬

42 長崎県対馬巖原町佐須(榎根、下原、小茂田、椎根の 4 地区)は、対州鉱山からの排水により
43 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
44 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、榎根地区の 50-80 歳代の
45 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。尿中カドミウム濃度
46 の幾何平均値は、榎根地区の 60 歳以上の男性および 50 歳以上の女性、下原、小茂田、椎根地区
47 の 60 歳以上の女性で 10 $\mu\text{g/g Cr}$ を超えていた。尿中 β 2-MG 濃度は年齢とともに急激に上昇し、榎
48 根地区の 70 歳以上の男性および 50 歳以上の女性、下原、小茂田、椎根地区の 70 歳以上の女性で
49 幾何平均値が 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ を超えていた。尿中 β 2-MG 濃度の年齢に伴う上昇傾向は、非汚染地域
50 に比べて顕著であった。1982 年の調査(小林ら、1985)では榎根、下原、小茂田、椎根地区の 50
51 歳以上の 285 人が受診した。尿中 β 2-MG 濃度が 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上の女性では、血清尿酸値の低下、
52 **血清 β 2-MG クリアランス**、**血清尿酸クリアランス**の上昇が認められた。また、**血清 β 2-MG、 α 1-MG、**
53 **クレアチニン**およびアルカリフォスファターゼの**血清中濃度**の上昇が見られ、糸球体機能の低下

1 と骨代謝の亢進が示唆された。対象者全体の尿中カドミウム濃度の幾何平均値は男性 6.6、女性
2 11.2 $\mu\text{g/g Cr}$ であった。また、尿中 $\alpha 1$ -MG 濃度および尿中 MT 濃度の増加が認められ、これらの値
3 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)。

4 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 $\beta 2$ -MG
5 濃度および尿中カドミウム濃度の推移を 1989 年まで 10 年間にわたり追跡した。なお、この地区
6 では 1981 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
7 1983 年には 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
8 ウム濃度の幾何平均値は 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 $\beta 2$ -MG 濃度の幾何平均
9 値は追跡開始時に 40 歳以上であった群または尿中 $\beta 2$ -MG 濃度が 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上であった群で
10 1.8 倍に上昇し、カドミウムによる低分子量蛋白質尿が不可逆性かつ進行性であることが示唆され
11 た。同様の傾向は、劉ら (1998, 2001) の 1996 年までの継続調査でも認められた。原田ら (1988)
12 は、同カドミウム汚染地域において、重症のカドミウム腎機能障害のため要経過観察と判定され
13 た 14 人の血清クレアチニン濃度、血清クレアチニンクリアランス、血液中 HCO_3^- 、%TRP 尿細管
14 リン再吸収率について 9 年間の経過観察を行い、汚染改善後にもかかわらず、すべての項目が徐々
15 に悪化する傾向を認めた。

16 Iwata et al. (1991a, 1991b) Arisawa et al. (2001) は上記の 1979、1982 年の調査対象者の生存・
17 死亡状況の調査を行った。1982 年受診者の 1989 年までの追跡では、対馬全体を基準集団とした
18 時の尿中 $\beta 2$ -MG 濃度 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上群の標準化死亡比 (SMR) は男性で 223 (95%~~信頼区間~~
19 [CI]: 125-368) 女性で 131 (95% CI: 84-193) であった。また、Cox 回帰モデルを用いて年齢を
20 補正しても、男女とも尿中 $\beta 2$ -MG 濃度、尿中蛋白質、血清 $\beta 2$ -MG 濃度および血清クレアチニン
21 濃度の高値が死亡率の上昇と有意またはほぼ有意に関連していた (Iwata et al., 1991a)。一方、尿
22 中 $\beta 2$ -MG 濃度 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 未満群の SMR は、男性で 76 (95% CI: 41-131) 女性で 35 (95% CI:
23 7-103) と低い傾向があり、地域全体の死亡率の上昇は認められなかった (男性で SMR 101, 95%
24 CI: 63-155、女性で SMR 126, 95% CI: 81-186) (Iwata et al., 1991b)。同じ集団の 1997 年までの追
25 跡 (Arisawa et al., 2001) では、尿中 $\beta 2$ -MG 濃度 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上群、1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 未満群および
26 地域全体の SMR はそれぞれ 138 (95% C: 1101-183) 66 (95% CI: 49-87) 90 (95% CI: 73-109)
27 であった。また、年齢、BMI Body-Mass-Index、血圧値、血清コレステロール値の影響を補正して
28 も、男性では血清 $\beta 2$ -MG 濃度および尿中 $\beta 2$ -MG 濃度の高値、女性では血清クレアチニン濃度、
29 血清 $\beta 2$ -MG クリアランスおよび尿中 $\beta 2$ -MG 濃度の高値が死亡率の上昇と有意またはほぼ有意に
30 関連しており、ハザード比は 2 を超えていた。Arisawa et al. (2001) は同カドミウム汚染地域のが
31 ん罹患率についても調査を行った。対馬全体を基準とした時の地域全体、尿中 $\beta 2$ -MG 濃度 1,000
32 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上群および 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 未満群の全がんの標準化罹患比 (SIR) は、それぞれ 71 (95% CI:
33 44-107) 103 (95% CI: 41-212) および 58 (95% CI: 32-97) であり、1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 未満群ではが
34 んの罹患率が有意に低かった。肺がんおよび前立腺がんのリスクの上昇は見られなかった。

35 以上、カドミウムによる尿細管機能障害は死亡率の上昇と密接に関連していること、カドミウ
36 ム汚染地域住民ではがん死亡率の上昇は認められないことが示唆された。

37 38 1.7 全国規模の研究

39 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
40 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
41 のカドミウム非汚染4地域の男性1,105人、女性1,648人から血液と尿を採取し、カドミウム摂取量
42 と腎毒性の発現に相関性があるか検討した。カドミウム曝露の指標として血液中及び尿中カドミ
43 ウム濃度量(クレアチニン補正值)、腎機能障害の指標として尿中 $\beta 2$ -MG濃度及び尿中NAG濃度
44 を用いた。その結果、血液中カドミウム濃度量、尿中カドミウム濃度と尿中 $\beta 2$ -MG濃度、尿中NAG
45 濃度の間で有意な相関が認められた。

46 これに対しEzaki et al. (2003) 及び池田ら (平成13~15年度総合研究報告書, 2004) は、国内10府
47 県のカドミウム非汚染地域に住む、実に10,753人 (1,000人/県) もの成人女性 (主に35歳-60歳代)
48 のみから尿を採取し、尿中カドミウム濃度と尿中 1-MG濃度、尿中 $\beta 2$ -MG濃度に関連性があるか
49 解析した。各地域の尿中カドミウム濃度は、幾何平均値で0.76-3.16 $\mu\text{g/g Cr}$ の範囲にあった。重回
50 帰分析により、尿中 1-MG濃度、尿中 $\beta 2$ -MG濃度は被験者の年齢と大きな相関性があったので、
51 年齢の影響を除外して解析したところ、尿中カドミウム濃度と尿中 $\alpha 1$ -MG濃度、尿中 $\beta 2$ -MG濃度
52 に有意な相関性は無かったと結論付けている。上記、Suwazono et al. (2000) の結果に反している
53 が、年齢の影響を考慮した点、被験者1万人以上という大規模な調査をしたという点などから、

1 Ezaki et al. (2003)の調査結果は信頼性が高いと考えられる。

2 また、いずれの報告でも尿中カドミウム濃度はクレアチニン補正値を使用しているが、尿中ク
3 レアチニン濃度自体が年齢と共に低下するという報告があり、この点からも被験者の年齢を考慮
4 した解析をする事が重要と思われる。Horiguchi et al. (2004) 及び櫻井治彦ら、2004 (平成13~15
5 年度総合研究報告書)は、国内5県の合計1,381人(汚染地域:4地域 1,179人、非汚染地域:1地域
6 202人の女性農業従事者(各地域202-569人の主として30歳以上)から尿を採取し、尿中カドミウ
7 ム濃度と尿中 α 1-MG濃度、尿中 β 2-MG濃度に相関性があるか解析した。この際、推定カドミウム
8 摂取量が極微量の被験者から、現行のカドミウム摂取の国際基準である暫定耐容週間摂取量
9 (~~provisional tolerable weekly intake; PTWI~~)を超える曝露を受けている被験者まで、様々なカドミ
10 ム摂取条件の被験者を集め、さらに被験者の年齢の影響を除外して検討した。その結果、推定
11 カドミウム摂取量(各地域における幾何平均値は0.86-6.72 μ g/kg体重/週)とCd-U(各地域の幾何平
12 均値は2.63-4.08 μ g/g Cr)の間には相関が観察されたが、Ezaki, et al. (2003)と同様、尿中カドミウム
13 濃度と尿中 α 1-MG濃度、尿中 β 2-MG濃度の間には有意な相関性は観察されなかった。この結果は、
14 一般的な飲食物などから摂取するカドミウム量がPTWIを超えていなければ、カドミウムによる腎
15 機能障害は起こらないこと、言い換えれば現行のPTWIは、カドミウムによる腎毒性の誘発を防ぐ
16 という観点から妥当であるという事を示唆している。さらに、PTWIを超える曝露を受けている人
17 が含まれており、これらの結果から、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
18 と考えられた。

19 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
20 の尿中カドミウム濃度及び尿中 β 2- MG 濃度の幾何平均値を記述している 12 論文を入手し、汚染
21 地域住民(女子 29 群、男子 16 群)及び非汚染地域(女子 30 群、男子 17 群)の尿中カドミウム
22 濃度及び尿中 β 2- MG 濃度(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、
23 男女いずれにおいても尿中カドミウム濃度が10-12 μ g/g Cr以下の範囲では尿中 β 2- MG 濃度は著し
24 い変化を示さず、10-12 μ 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(Ikeda,et.al(2003)、
25 池田ら 2004 (平成 13~15 年度総合研究報告書))。

26 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
27 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
28 島県 0.1%、大分県 0%であった。一方、非汚染地域の有病割合は 7 県とも 0%であった(イタイイ
29 タイ病および慢性カドミウム中毒に関する研究班 1979)。

30 31 32 1.8 他の日本の研究

33 ~~—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~~
34 ~~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~~
35 ~~島県 0.1%、大分県 0%であった。一方、非汚染地域の有病割合は 7 県とも 0%であった(イタイイ~~
36 ~~タイ病および慢性カドミウム中毒に関する研究班 1979)。~~

37 Kawada et al. (1992) は、群馬県安中市の 40 歳以上住民 400 人について、尿中カドミウム濃度
38 および ~~N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG)~~濃度を測定した。全体の尿中カドミウム濃度の幾何
39 平均値は男性 1.59、女性 1.48 μ 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
40 り、風の向きおよび亜鉛精錬所からの距離で説明された。尿中カドミウム濃度と尿中 NAG 濃度と
41 の間には弱い正の相関が認められた ($r=0.20, p<0.01$)。尿中 β 2-MG 濃度は測定されなかった。

42 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
43 照地域住民 50 人 (20 - 83 歳) を対象に断面調査を行った。尿中カドミウム濃度の幾何平均値は、
44 汚染地域 (男性 2.69、女性 4.68 μ g/g Cr) の方が非汚染地域 (男性 1.08、女性 1.69 μ g/g Cr) より有
45 意に高かった。しかし、尿中 β 2-MG 濃度の幾何平均値および 1,000 μ g/g Cr 以上の割合に有意差は
46 認められなかった。

47 48 49 1.9 ベルギー、Cadmibel研究

50 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
51 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
52 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 μ g/日以上に
53 になると、尿中 β 2-MG濃度、尿中RBP濃度及び尿中NAG濃度など鋭敏な指標の測定では、10%の確

1 率で悪化が見られた。この結果から、尿中カドミウム濃度が2 μ g/日以上になると潜在的subclinical
2 な尿細管機能異常が起こり始めると結論している (Bernard A, et al. 1992, Lauwerys R 1990,
3 Lauwerys R, et al. 1991)。

4 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
5 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
6 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
7 低い地域の住民372人を比較した。曝露の低い地域から高い地域にかけての平均尿中カドミウム濃
8 度は、7.9nmole/24時間と10.5 nmole/24時間と有意に上昇していた。自家菜園の土壤中カドミウム
9 濃度と野菜中カドミウム濃度は、尿中カドミウム濃度との間に正の相関関係が見られた。また、
10 尿中 β 2-MG濃度、尿中RBP濃度及び尿中NAG濃度は曝露の低い地域から高い地域にかけてわずか
11 に上昇しており、統計学的に有意の差を示していた。種々の交絡因子を調整した結果、居住地域
12 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、その距離が1km増加するごとに尿中
13 カドミウム濃度が2.7%上昇すると推計された (Staessen J A, et al. 1994)。

14 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
15 PheeCad研究 (Public health and environmental exposure to cadmium study) として、カドミウム曝露
16 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。
17 男性では尿中カドミウム濃度および血液中カドミウム濃度は、それぞれ7.5 \pm 1.9nmol/24時間尿、
18 6.1 \pm 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
19 び血液中カドミウム濃度は、それぞれ7.6 \pm 1.9nmol/24時間尿、7.8 \pm 2.1nmol/L、初回調査からの減
20 少率は14%と28%であった。低濃度のカドミウム曝露では、進行性の腎機能障害が起こっていると
21 は考えられず、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
22 であると考えられる (Hotz P, et al. 1999)。

23 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潜在的Subclinicalな
24 カドミ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
25 影響にはならないと評価された。

26 27 1.10 スウェーデン、OSCAR 研究

28 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、主に骨から
29 のカルシウム排泄量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
30 factor (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
31 業して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
32 80歳の集団が対象である。最終的な解析対象者は1,021人であり、その中には過去の就業も含めて
33 電池工場従業員222人が含まれている。年齢を調整しても、尿中カドミウム濃度と尿中1-MG
34 ~~濃度~~ (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 Cr
35 (800mg/g Cr、男性) 0.6mg/mmol Cr (600mg/g Cr、女性) 以上をカットオフ値として正常と
36 異常を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、
37 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濃度の増加により尿
38 中 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
39 集団でも同じであった。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53歳) 後、
40 尿中カドミウム濃度が1.0nmole/mmol Cr (1.0 μ g/g Cr) 増加すると尿蛋白質異常者が10%以上
41 増えると推定した。この論理がJarupらの論文の論理的基盤になっている。

42 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
43 り、尿中カドミウム濃度が高く、蛋白質たんぱく尿の異常があるのはこの集団が大部分である。
44 環境のみか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 Cr (
45 1 μ g/g Cr) であり、最も高い人で2.5 μ g/g Crであるので、非常に低い。すなわち、全体の解析では
46 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、年齢とともに低下するク
47 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希釈度
48 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ている。
49 尿中カドミウム濃度も尿中 1-MG濃度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
50 考えられる。

*尿中カドミウム濃度の 1.0nmole/mmol Cr : カドミウム (112) 及びクレアチニン (113) の分子量がほぼ同じであることから、
1.0 μ g/g Cr とほぼ同じと見なしてよい。

1 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
2 度2.5 nmole/mmol Cr (2.5µg/g Cr) 以上の職業曝露の経歴がある20人の被験者を含んでおり、環
3 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えられる。
4

5 ~~註：尿中カドミウム濃度の1.0nmole/mmol Crは、カドミウム(112)及びウレアチニン(113)の~~
6 ~~分子量がほぼ同じでありことから、1.0 µg/g Crとほぼ同じと見なしてよい。~~
7

8 1.11 英国 Shipham 地域

9 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
10 の重金属による環境汚染、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
11 る。

12 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
13 他地域の土壌中のカドミウム、鉛、亜鉛、水銀濃度に比較すると Shipham 地域は非常に高い。し
14 かし、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
15 度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
16 対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
17 濃度とは相関関係はみられたが、尿中 β2-MG 濃度との相関はみられなかった。住民の家庭から
18 採取されたハ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
19 かった(Morgan H 1988, Simms DL 1988)。
20

21 1.12 旧ソ連

22 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ついての疫学研究は多くな
23 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、
24 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
25 (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
26 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。
27 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、
28 毛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
29 ミウム濃度は 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
30 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
31 であった。また、31 歳以上の群に尿中 β2-MG 濃度が増加していた者が認められた。また、周辺の
32 住民を対象として、気中カドミウムと尿中 β2-MG 濃度の関連を検討した結果、高い相関(r=0.96)
33 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.,
34 1994)。

35 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
36 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
37 北極圏の妊婦の血液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
38 シア、ノルウェーのそれぞれ 3 施設が参加しており、それぞれ 148 および 114 組の妊婦と新生児
39 が対象である。血液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
40 認められておらず(Odland et al., 1999)、カドミウム関連工業地帯以外でのカドミウムによる環境汚
41 染の報告は見当たらない。

42 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
43 (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。
44

45 1.13 中国

46 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
47 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
48 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
49 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 367-382µg/日である。その
50 うち食事由来のカドミウム摂取量は男性で 313µg/日、女性で 299µg/日と対照の非汚染地住民の
51 63.9µg/日、61.5µg/日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 年以上汚染地区に
52 居住していると推定され、その 433 人の住民の 17%において、尿中カドミウム濃度は 15µg/g Cr
53 を、尿中 β2-MG 濃度は 500µg/g Cr を超えていた。尿中カドミウム濃度、血液中カドミウム濃度も

1 臨界値を超えており、尿中カルシウム、β2-MG、**N-acetyl-β-D-glucosaminidase(NAG)** 濃度は上昇し
2 ており、腎尿細管機能障害を示していた(Cai et al., 1990, Cai et al., 1995)。

3 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
4 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
5 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、
6 0.072mg/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、0.40μg/L と米中カドミウム
7 と相関を示していた。また尿中 β2-MG 濃度、尿中アルブミン濃度共に、非汚染地区、中程度汚染
8 地区、高濃度汚染地区の順に上昇しており、尿中カドミウム濃度と尿中 β2-MG 濃度の間にも量 -
9 反応関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
10 と尿中 NAG 濃度との間にも量 - 反応関係が認められている(Jin et al., 1999)。

11 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
12 ドミウム工業地帯付近の住民の尿中カドミウム濃度と低分子蛋白質尿の関連に関する研究がある。
13 この研究においては、汚染地域における対象者の尿中カドミウム濃度は非汚染地域と比較して有
14 意に高く、尿中カドミウム濃度排泄量と低分子蛋白質尿の間に相関が認められており、カドミウ
15 ム摂取量 133μg/日の群で低分子蛋白質の尿中濃度排泄が有意に増加していることが報告されてい
16 る。結論として一日許容摂取量 1.67μg/kg 体重/日が提唱されている(Han, 1988)。

17 それ以外では、重金属への職業性曝露のない 20-57 歳の 150 人の済南市民(医師、看護師等、男
18 性 74 人、女性 76 人)を対象にした血液中カドミウム濃度に関する研究では、非喫煙者で 0.94μg/L、
19 喫煙者で 2.61μg/L 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
20 が、加齢による変化は認められており、20 歳代の 0.6μg/L から 40 歳代の 1.24μg/L までの増加が認
21 められている。また、1983 年から 1985 年に実施された同様の研究と比較して、血液中カドミウ
22 ム濃度に変化はなかったことが確認されている(Qu et al., 1993)。

23 24 1.14 米国

25 米国からの報告では、Diamond et al. (2003)が、米国を含む諸外国の疫学研究15件から、一般的
26 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検討し、報告している。この研
27 究では腎毒性の指標として尿中低分子蛋白質総量を用いており、**薬物動態モデルPharmacokinetics**
28 **model**を使ったシミュレーションで腎皮質カドミウム量に換算したところ、尿中低分子蛋白質0.1
29 の確率で予測される**probabilityに相当する**値は153μg/g (中央値、95% CI 84-263)となった。一方、
30 米国人のカドミウム摂取量から推定される腎皮質カドミウム量は女性 33μg/g、男性 17μg/g (95パ
31 ーセンタイル：女性53μg/g、男性 27μg/g)であった。以上のことから、米国における一般的な飲
32 食行動で恒常的に摂取されるカドミウム量では、腎毒性は誘発されないと結論付けている。さら
33 に、喫煙(20本/日)によるカドミウムの過剰摂取(95パーセンタイル：女性66μg/g、男性 38μg/g)
34 を加味しても、それによって腎毒性が発現する腎皮質カドミウム量(信頼下限値：84μg/g)に達
35 しないことから、米国では一般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
36 だろうと推定している。この研究は、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
37 きる。

38 39 40 2. 職業曝露による健康影響

41 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
42 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、
43 ここでは腎機能及び骨代謝について述べる。

44 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
45 ら(1950)の報告以降、カドミウム曝露労働者における尿蛋白質陽性率の上昇は多くの研究で報告さ
46 れている(Adams 1979, Baader 1951, Bonnell 1955, Bonnell et al. 1960, de Siva and Donnan 1981,
47 Lauwerys et al 1974, Suzuki et al 1965, Tuchiya 1967)。55 人のカドミウム曝露労働者の尿蛋白質濃度
48 排泄について検討した研究(Hansen 1977)では、25 年以上の曝露歴のある労働者の尿中アルブミン
49 および尿中 β2-MG 濃度排泄量は、曝露歴が 2 年未満の労働者と比較して有意に増加することを報
50 告している。

51 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、42 人の曝
52 露労働者群の尿蛋白質濃度排泄量を 77 人の対照群と比較した結果、曝露群の尿蛋白質濃度排泄量
53 は増加していた。尿中カドミウム濃度と尿蛋白質有所見率、尿中 β2-MG 濃度及び尿中アルブミン

1 **濃度**は強い相関があったと報告している。この所見は、尿細管再吸収障害で説明することが可能
2 であり、カドミウム曝露による腎機能障害は糸球体障害よりも尿細管機能障害が主たるものであ
3 ることを示唆している。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
4 (Adams et al 1969, Bonnell 1955, Kazantzis 1963, Suzuki et al 1965)。

5 近年では、カドミウム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
6 告されている。60人(男性58人、女性2人)の4-24年のカドミウム曝露既往のある労働者の調査
7 を行った研究(Elinder et al. 1985)では、尿中 β 2-MG陽性率(0.034mg/mmol Cr(300 μ g/g Cr)以上)は
8 40%であり、推定曝露量および尿中カドミウム濃度と尿中 β 2-MG濃度との間に関連が認められた。
9 さらに1976-1983年の期間、繰り返し測定をした結果より β 2-MG尿は不可逆であったと報告して
10 いる。

11 Kawadaら(1993)はカドミウム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
12 境改善により気中カドミウム濃度が0.857mg/m³から0.045mg/m³に低下したことによる尿中カドミ
13 ウム濃度の変化を検討した。尿中カドミウム濃度は改善前の41.7-94.6%に減少していたが、有意
14 ではなかった。同様に、尿中 β 2-M**濃度**、尿中**カドミウム濃度**又は血液中カドミウム**濃度**がそれぞ
15 れ1,500 μ g/g Cr、3 μ g/g Cr、5 μ g/Lである労働者(16人)を医学的に作業現場から離す措置をと
16 った後に追跡した研究(McDiarmid et al 1997)では、カドミウム曝露が低減した後も尿細管機能障害は
17 進行したことを報告している。

18 骨代謝、カルシウム代謝への影響に関する報告としては、Scott et al.(1976)が、カドミウムに曝
19 露される銅細工職人27人のうち22人の尿中カルシウム**濃度排泄**増加を報告しており、さらに、
20 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、尿中カルシウム**濃度排
21 泄量**は正常上限の3倍に達しており、血液中カドミウム濃度は20-30 μ g/Lと上昇していたことを
22 報告している。

23 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、**ニッケル-カドミウム(Ni-Cd)**
24 電池製造工場で働く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
25 ウムを含む粉塵の吸入を介し、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
26 ている。実際に1980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。
27 Sorahan and Esmen (2004)は、英国West MidlandsのNi-Cd電池製造工場で働いていた合計926人の男
28 性労働者について、呼吸器疾患による死亡率を、実に1947年から2000年に渡り追跡調査した。陰
29 性対象として英国の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
30 を行った。その結果、Ni-Cd電池製造工場労働者において、一般住民に比べ肺がん以外の呼吸器疾
31 患による死亡率に有意な増加が観察された。しかし、肺がんによる死亡率に変化は無かった。以
32 上より、カドミウムの慢性的経気道摂取によるがん以外の呼吸器疾患が誘発されることはほぼ確
33 実であると考えられるが、肺がん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
34 吸器に及ぼす影響については、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。

3. その他の曝露による健康影響

38 カドミウムの吸入源として主にたばこを想定した呼吸器系に及ぼす影響について、最近、米国
39 から大規模な調査結果が報告された。Mannino et al (2004)は、米国内のカドミウム非汚染地域に住
40 む16,024人の成人を対象に、尿中カドミウム**濃度**(クレアチニン補正值)と肺機能に相関性があ
41 るか検討した。肺機能として予備呼気量と肺活量を指標としている。肺疾患の有無、性別、人種、
42 年齢、教育レベル、職業、体格、一般血液検査データ、そして喫煙歴などあらゆる条件を踏まえ
43 て解析を行った結果、尿中カドミウム量と喫煙歴の間に有意な正の相関性が観られ、さらに尿中
44 カドミウム濃度と予備呼気量、肺活量(**%FEV₁一秒率**)に有意な負の相関性が観察された。カド
45 ミウム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
46 が、こ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
47 誘発することを示唆したものである。

参考文献(1.2)

53 Aoshima K. Epidemiology of renal tubular dysfunction in the inhabitants of a cadmium-polluted area in the Jinzu
54 River basin in Toyama prefecture. Tohoku J Exp Med. 152, 151-172, 1987.

- 1 石崎有信、福島匡昭。イタイイタイ病。日衛誌 23, 271-285, 1968.
2 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機能障害に関する疫学的研究(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。
3
4 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機能障害に関する疫学的研究(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。
5
6 日本公衛誌 22, 217-224, 1975。
7 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
8 公衛誌 29, 123-133, 1982a。
9 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。
10 日本公衛誌 29, 201-207, 1982b。
11 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。慢性
12 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。
13 Nogawa K, Kobayashi E, Inaoka H, Ishizaki A. The relationship between the renal effects of cadmium and
14 cadmium cocentration in urine among the inhabitants of cadmium-polluted areas. Environ Res 14, 391-400,
15 1977。
16 Nogawa K, Ishizaki A, Kobayashi E. A comparison between health effects of cadmium and cadmium
17 concentration in urine among inhabitants of the Itai-iai disease endemic district. Environ Res 18, 397-409,
18 1979a。
19 Nogawa K, Kobayashi E, Honda R. A study of the relation ship between cadmium concentrations in urine and
20 renal effects of cadmium. Environ Health Perspect 28, 161-168, 1979b。
21 Nogawa K, Kobayashi E, Honda R, Ishizaki A, Kawano S, Matsuda H. Renal dysfunction of inhabitants in a
22 cadmium-polluted area. Environ Res 23, 13-23, 1980。
23 Nogawa K, Yamada Y, Honda R, Tsuritani I, Ishizaki M, Sakamoto M. Urinary *N*-acetyl- β -D-glucosaminidase
24 and β_2 -microglobulin in 'itai-itai' disease. Toxicol Lett 16, 317-322, 1983。
25 Nogawa K, Yamada Y, Kido T, Honda R, Ishizaki M, Tsuritani I, Kobayashi E. Significance of elevated urinary
26 *N*-acetyl- β -D-glucosaminidase activity in chronic cadmium poisoning. Sci Total Environ 53, 173-178, 1986。
27
28 参考文献(1.3)
29 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。
30 喜田村正次,小泉直子,幡山文一;地域住民の尿中 β_2 -microglobulin濃度に関する疫学的研究,食品に
31 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。
32
33 参考文献(1.4)
34 Hayano M, Nogawa K, Kido T, Kobayashi E, Honda R, Turitani I. Dose-response relationships between urinary
35 cadmium concentration and β -microglobulinuria using logistic regression analysis. Arch Environ Health.
36 1996 March/April;51(2):162-7。
37 Ishizaki M, Kido T, Honda R, Tsuritani I, Yamada Y, Nakagawa H, Nogawa K. Dose-response relationship
38 between urinary cadmium and beta 2-microglobulin in a Japanese environmentally cadmium exposed
39 population. Toxicology. 1989 Oct 2;58(2):121-31。
40 Kido T, Honda R, Tsuritani I, Ishizaki M, Yamada Y, Nogawa K. Progress of renal dysfunction in inhabitants
41 environmentally exposed to cadmium. Arch Environ Health. 1988 May/June;43(3):213-7。
42 Kido T, Honda R, Tsuritani I, Yamaya H, Ishizaki M, Yamada Y, Nogawa K. [An epidemiological study on
43 renal dysfunction of inhabitants in Cd-exposed areas in the Kakehashi River basin in Ishikawa
44 Prefecture]Nippon Eiseigaku Zasshi. 1987 Dec;42(5):964-72。
45 Kido T, Shaikh ZA, Kito H, Honda R, Nogawa K. Dose-response relationship between urinary cadmium and
46 metallothionein in a Japanese population environmentally exposed to cadmium. Toxicology. 1991
47 Jan;65(3):325-32。
48 Nakashima K, Kobayashi E, Nogawa K, Kido T, Honda R. Concentration of cadmium in rice and urinary
49 indicators of renal dysfunction. Occup Environ Med. 1997 Oct;54(10):750-5。
50 Nogawa K, Ishizaki A. Statistical observation of the dose-response relationships of cadmium based on epidemiological studies
51 in the Kakehashi river basin. Environ Res. 1978;15(2):185-98。
52
53 参考文献(1.5~1.6、1.8)
54 斎藤 寛,塩路隆治,古川洋太郎,有川 卓,斉藤喬雄,永井謙一,道又勇一,佐々木康彦,古山 隆,
55 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
56 に多発したカドミウムによる腎機能障害(近位尿細管機能障害症)について。日内会誌 64, 37-49,
57 1975。

- 1 Saito H, Shioji R, Hurukawa Y, Nagai K, Arikawa T, Saito T, Sasaki Y, Furuyama T, Yoshinaga K.
2 Cadmium-induced proximal tubular dysfunction in a cadmium-polluted area. *Contr Nephrol* 6, 1-12, 1977a.
3 齋藤 寛, 永井謙一, 有川 卓, 齋藤喬雄, 塩路隆治, 古川洋太郎, 古山 隆, 吉永 馨. カドミウム環
4 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.
5 医学のあゆみ, 100, 350-352, 1977b.
6 薮 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
7 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
8 位尿細管検査成績との比較. *日腎誌* 23, 45-62, 1981.
9 Kojima S, Haga Y, Kurihara T, Yamawaki T, Kjellstrom T. A comparison between cadmium and urinary
10 β2-Microglobulin, total protein, and cadmium among Japanese farmers. *Environ Res* 14, 436-451, 1977.
11 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.
12 Iwata K, Saito H, Moriyama M, Nakano A. Follow-up study of renal tubular dysfunction and mortality in
13 residents of an area polluted with cadmium. *Br J Ind Med* 49, 736-737, 1992.
14 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
15 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.
16 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
17 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.
18 Tohyama C, Kobayashi E, Saito H, Sugihara N, Nakano A, Mitane Y. Urinary α1-microglobulin as an indicator
19 protein of renal tubular dysfunction caused by environmental cadmium exposure. *J Appl Toxicol* 6, 171-178,
20 1986.
21 Tohyama C, Mitane Y, Kobayashi E, Sugihira N, Nakano A, Saito H. The relationships of urinary
22 metallothionein with other indicators of renal dysfunction in people living in a cadmium-polluted area in
23 Japan. *J Appl Toxicol* 8, 15-21, 1988.
24 Iwata K, Saito H, Moriyama M, Nakano A. Renal tubular function after reduction of environmental cadmium
25 exposure: A ten-year follow-up. *Arch Environ Health* 48, 157-163, 1993.
26 劉曉潔. 長崎県対馬カドミウム土壌汚染地域住民の頭髪, 尿および血液カドミウム濃度 - 土壌復元前
27 後 18 年での比較 - . *日衛誌*, 54, 544-551, 1999.
28 Liu X-J, Arisawa K, Nakano A, Saito H, Takahashi T, Kosaka A. Significance of cadmium concentrations in
29 blood and hair as an indicator of dose 15 years after the reduction of environmental exposure to cadmium.
30 *Toxicol Lett* 123, 135-141, 2001.
31 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機
32 能障害の推移. *環境保健レポート* 1988; 54, 127-33.
33 Iwata K, Saito H, Moriyama M, Nakano A. Association between renal tubular dysfunction and mortality among
34 residents in a cadmium-polluted area, Nagasaki, Japan. *Tohoku J Exp Med* 164, 93-102, 1991.
35 Iwata K, Saito H, Nakano A. Association between cadmium-induced renal dysfunction and mortality: Further
36 evidence. *Tohoku J Exp Med* 164, 319-330, 1991.
37 Arisawa K, Nakano A, Saito H, Liu X-J, Yokoo M, Soda M, Koba T, Takahashi T, Kinoshita K. Mortality and
38 cancer incidence among a population previously exposed to environmental cadmium. *Int Arch Occup*
39 *Environ Health* 74, 255-262, 2001.
40 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
41 影響調査の解析および結果報告書, 日本公衆衛生協会, 1979.
42 Kawada T, Shinmyo R R, Suzuki S. Urinary cadmium and N-acetyl-β-D-glucosaminidase excretion of
43 inhabitants living in a cadmium-polluted area. *Int Arch Occup Environ Health* 63, 541-546, 1992.
44 Nakadaira H, Nishi S, Effects of low-dose cadmium exposure on biological examinations. *Sci Total Environ* 308,
45 49-62, 2003.
46
47 参考文献 (1.7)
48 櫻井治彦, 池田正之, 香山不二雄, 江崎高史, 塚原輝臣, 森口次郎, 大前和幸, 守山知章, 田口陽嗣,
49 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評価について (平
50 成 13 ~ 15 年度総合研究報告書) 平成 16 年
51
52 参考文献 (1.9)
53 Bernard A, et al. Cadmium and health: the Belgian experience. *IARC Sci Publ.* 1992; (118):15-33
54 Hotz P, Buchet J P, Bernard A, Lison D, Lauwerys R.
55 Renal effects of low-level environmental cadmium exposure: 5-year follow-up ...
56 *The Lancet*; Oct 30, 1999; 354, 1508-1513
57 Lauwerys R, Health effects of environmental exposure to cadmium: objectives, design and organization of the

- 1 Cadmibel Study: a cross-sectional morbidity study carried out in Belgium from 1985 to 1989. Environ
2 Health Perspect. 1990 Jul; 87: 283-9
- 3 Lauwerys R, et al. Does environmental exposure to cadmium represent a health risk? Conclusion from the
4 Cadmibel study. Acta Clin Belg. 1991; 46(4): 219-25
- 5 Staessen J A, Lauwerys R, Ide G, Roles H A, Vyncek G, Amery A. Renal function and historical environmental
6 cadmium pollution from zinc smelters. The Lancet 1994: 343, 1523-1527
- 7
- 8 参考文献 (1.10)
- 9 Järup L, et al. Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study Environ Med
10 2000;57:668-672)
- 11
- 12 参考文献 (1.11)
- 13 Simms DL, Morgan H Introduction Sci Total Environ 1988, 75 1-10
14 Morgan H, Simms DL. Discussion and Conclusion Sci Total Environ 1988, 75 135-143
- 15
- 16 参考文献 (1.12)
- 17 Bustueva KA, Revich BA, Bezpalko LE. Cadmium in the environment of three Russian cities and in human hair and urine.
18 Arch Environ Health. 1994;49(4):284-8. 4
- 19 Cherniaeva TK, Matveeva NA, Kuzmichev IuG, Gracheva MP. Heavy metal content of the hair of children in industrial
20 cities. Gig Sanit. 1997;(3):26-8.(Russian)
- 21 Iarushkin Vlu. Heavy metals in the mother-newborn infant biological system in the technology-related biogeochemical
22 environment. Gig Sanit. 1992;(5-6):13-5. (Russian)
- 23 Odland JO, Nieboer E, Romanova N, Thomassen Y, Lund E. Blood lead and cadmium and birth weight among sub-arctic
24 and arctic populations of Norway and Russia. Acta Obstet Gynecol Scand. 1999;78(10):852-60.
- 25 Olikhova SV, Tabachnikov MM, Gevorgian AM, Zhochkun E, Kireev GV. Levels of cadmium, lead and copper in
26 inhabitants of Tashkent and Tashkent region. Gig Sanit. 2000;(3):11-2. (Russian)
- 27
- 28 参考文献 (1.13)
- 29 Cai SW, Yue L, Hu ZN, Zhong XZ, Ye ZL, Xu HD, Liu YR, Ji RD, Zhang WH, Zhang FY. Cadmium exposure
30 and health effects among residents in an irrigation area with ore dressing wastewater. Sci Total Environ.
31 1990 Jan;90:67-73.
- 32 Cai S, Yue L, Shang Q, Nordberg G. Cadmium exposure among residents in an area contaminated by irrigation
33 water in China. Bull World Health Organ. 1995;73(3):359-67.
- 34 Han C. An investigation of the effects of cadmium exposure on human health. Biomed Environ Sci. 1988
35 Oct;1(3):323-31.
- 36 Jin T, Nordberg G, Wu X, Ye T, Kong Q, Wang Z, Zhuang F, Cai S. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase
37 isoenzymes as biomarker of renal dysfunction caused by cadmium in a general population. Environ Res.
38 1999 Aug;81(2):167-73.
- 39 Nordberg GF, Jin T, Kong Q, Ye T, Cai S, Wang Z, Zhuang F, Wu X. Biological monitoring of cadmium exposure
40 and renal effects in a population group residing in a polluted area in China. Sci Total Environ. 1997 Jun
41 20;199(1-2):111-4.
- 42 Qu JB, Xin XF, Li SX, Ikeda M. Blood lead and cadmium in a general population in Jinan City, China. Int Arch
43 Occup Environ Health. 1993;65(1 Suppl):S201-4.
- 44
- 45 参考文献 (1.14)
- 46 Pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) modeling of risks of kidney toxicity from exposure to cadmium:
47 estimates of dietary risks in the U.S. population. Diamond GL, Thayer WC, Choudhury H. J Toxicol
48 Environ Health A. 2003 Nov 28; 66(22): 2141-2164.
- 49
- 50
- 51 参考文献 (2 .)
- 52 Adams RG. Clinical and biochemical observation in men with cadmium nephropathy. A twenty-year study. Arh
53 Hig Rada Toksikol. 1979;30:219-31.
- 54 Adams RG, Harrison JF, Scott P. The development of cadmium-induced proteinuria, impaired renal function, and
55 osteomalacia in alkaline battery workers. Q J Med. 1969 Oct;38(152):425-43.
- 56 Baader EW. Chronic cadmium poisoning. Disch, Med Wochenschr. 1951;76:484-7.
- 57 Bernard A, Buchet JP, Roels H, Masson P, Lauwerys R. Renal excretion of proteins and enzymes in workers
58 exposed to cadmium. Eur J Clin Invest. 1979 Feb;9(1):11-22.
- 59 Bonnell JA. Emphysema and proteinuria in men casting copper-cadmium alloys. Br J Ind Med. 1955;12:181-97.
- 60 Bonnell JA, Kazantzis G, King EA. A follow-up study of men exposed to cadmium oxide fume. Br J Ind Med.

1 1960;17:69-80.

2 De Silva PE, Donnan MB. Chronic cadmium poisoning in a pigment manufacturing plant. *Br J Ind Med.* 1981

3 Feb;38(1):76-86.

4 Elinder CG, Edling C, Lindberg E, Kagedal B, Vesterberg O. beta 2-Microglobulinuria among workers

5 previously exposed to cadmium: follow-up and dose-response analyses. *Am J Ind Med.* 1985;8(6):553-64.

6 Friberg L. Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic

7 cadmium poisoning. Doctorial thesis. *Acta Med Scand* 1950;138(s240):1-124.

8 Hansen L, Kjellström T, Vesterberg O. Evaluation of different urinary proteins excreted after Cd exposure. *Int*

9 *Arch Occup Environ Health.* 1977;40:273-82

10 Kazantzis G, Flynn FV, Spowage JS, Trott DG. Renal tubular malfunction and pulmonary emphysema in

11 cadmium pigment workers. *Q J Med.* 1963 Apr;32:165-192.

12 Kawada T, Shinmyo RR, Suzuki S. Changes in urinary cadmium excretion among pigment workers with

13 improvement of the work environment. *Ind Health.* 1993;31(4):165-70.

14 Lauwerys RR, Buchet JP, Roels HA, Brouwers J, Stanescu D. Epidemiological survey of workers exposed to

15 cadmium. *Arch Environ Health.* 1974 Mar;28(3):145-8.

16 McDiarmid MA, Freeman CS, Grossman EA, Martonik J. Follow-up of biologic monitoring results in cadmium

17 workers removed from exposure. *Am J Ind Med.* 1997 Sep;32(3):261-7.

18 NicaudP, LafitteA, Gross A. Symptoms of chronic cadmium intoxication. *Arch Mal Prof Med Trv Secur Soc.*

19 1942;4:192-202.

20 Scott R, Paterson PJ, Mills EA, McKirdy A, Fell GS, Ottoway JM, Husain FE, Fitzgerald-Finch OP, Yates AJ,

21 Lamont A, Roxburgh S. Clinical and biochemical abnormalities in coppermiths exposed to cadmium.

22 *Lancet.* 1976 Aug 21;2(7982):396-8.

23 Sorahan T, Esmen NA. Lung cancer mortality in UK nickel-cadmium battery workers, 1947 – 2000.

24 *Occup Environ Med.* 2004 Feb; 61 (2): 108 – 116.

25 Suzuki Y, Suzuki T, Ashizawa M. Proteinuria due to inhalation of cadmium stearate dust. *Ind Health.*

26 1965;3:73-85.

27 Tuchiya K. Proteinuria of workers exposed to cadmium fume. The relationship to concentration in the working

28 environment. *Arch Environ Health.* 1967;14:875-80.

29

30 参考文献 (3)

31 Urinary cadmium levels predict lower lung function in current and former smokers: data from the Third National

32 Health and Nutrition Examination Survey.Mannino DM, Holguin F, Greves HM, Savage-Brown A, Stock

33 AL, Jones RL.*Thorax.* 2004 Mar; 59 (3); 194 -198.

34 Renal effects of cadmium exposure in cadmium nonpolluted areas in Japan..Suwazono Y, Kobayashi E, Okubo Y,

35 Nogawa K, Kido T, Nakagawa H.*Environ Res.* 2000 Sep; 84(1): 44-55.

36 No clear-cut evidence for cadmium-induced renal tubular dysfunction among over 10,000 women in the Japanese

37 general population: a nationwide large-scale survey.Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y,

38 Ukai H, Okamoto S, Sakurai H, Honda S, Ikeda M.*Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2003 Apr; 76(3):

39 186-196.

40 Dietary exposure to cadmium at close to the current provisional tolerable weekly intake dose not affect renal

41 function among female Japanese farmers. Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida

42 M, Kayama F. *Environ Res.* 2004 May; 95 (1): 20-31.

43

44

45

46