

別添 2（案）

カドミウムによるヒトにおける有害性に関する知見

1. 急性影響

1.1 吸入曝露

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

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

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

1.2 経口摂取

1940-50 年代に、酸性食品や飲料によるひどい吐き気や嘔吐、腹痛を伴う急性食中毒の症例が発生した。これは、当時クロムが不足したため、メッキにカドミウムをメッキとして用い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したとされることによって発生したものである。

また、自動飲水器からカドミウム濃度が約 16 mg/L の水を飲んだ後に急性中毒を発症し、急性中毒から比較的迅速に回復したとの報告がある。飲料水汚染の原因は、カドミウムを含む溶接材で組み立てられた冷水タンクで水が冷やされたためであった。この事例の場合の急性中毒の事例では、嘔吐を引き起こした結果、胃腸管内にカドミウムが短時間しか存在しなかったために、吸収されたカドミウム量は極めて限られていたと考えられる。

なお、急性カドミウム中毒を経験した人々の追跡調査研究はない。

2. 慢性影響

2.1 腎臓影響

カドミウム曝露は、カドミウムを取り扱う作業において職業的に曝露する場合と一般環境に居住する住民が曝露する場合がある。前者は、カドミウムを含む微細粒子を呼吸により取り込み、肺や消化管を介して体内に取り込む。後者は、カドミウムを含有する食品などを介して経口的に体内に取り込む。急性影響の場合（上記 1.1）は曝露経路に特徴的な影響が知られるが、長期曝露による慢性影響における有害性については、腎臓が主要な標的臓器であることが広く認められており、下記のように、職業的あるいは一般環境からの曝露を問わず、体内に取り込まれたカドミウムは、慢性影響として腎機能障害をきたすことが知られている。腎臓への影響は同様である。

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

* フューム：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 は、正常な状態においてはほとんどすべてが尿細管において再吸収され、を受けて血液中
2 をに循環するが、近位尿細管における再吸収機能がの低下するが生じると、これらの物質
3 の尿中への排泄量が増加することが判明した（Adams et al., 1969; Kazantzis, 1979）。

4 ~~他方、一般環境に居住する住民のカドミウム曝露に伴う腎機能障害の特徴は、イタイイ~~
5 ~~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・疫学研究に~~
6 ~~よって明らかにされてきた。他方、作業環境ではなく一般環境におけるカドミウム土壌汚~~
7 ~~染地域の住民において近位尿細管機能異常が生じていることが、臨床・疫学研究によって~~
8 ~~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病患者の腎機
9 能障害は、腎系球体の異常によるものではなく、近位尿細管における再吸収障害が主体で
10 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（%TRP）の低下が
11 見られ、イタイイタイ病の腎機能障害は病態生理学的に見てファンコニー症候群[#]であると
12 規定されている（武内ほか、1969, Aoshima, 1999）。

13 Järup et al.(1998)は、カドミウム摂取量が 30μg/kg では一般集団の 1%に、鉄欠乏などのあ
14 る過敏な集団では 5%に腎機能障害が生じ、摂取量が 70μg/kg (体重 70kg とすると PTWI に
15 相当する)では 7%の一般集団に腎機能障害が見られ、鉄欠乏集団では 17%の集団に腎機能
16 障害が出現すると主張している。また、Flanagan et al.(1978)は、血清フェリチンが 20ng/mL
17 以下である鉄欠乏の成人女性では 21ng/mL 以上の正常者よりもカドミウムの吸収が多く、カ
18 ドミウム毒性が発生するリスクが高いと報告している。しかし、Tsukahara et al.(2003)は、
19 国内 6 府県在住の成人女性 1,482 人から末梢血と一時尿を採取し、うち非喫煙者 1,190 人を
20 貧血群（ヘモグロビン < 10g/100mL、フェリチン < 20ng/mL）37 人、鉄欠乏群（ヘモグロビ
21 ン 10g/100mL、フェリチン < 20ng/mL）388 人及び対照群（ヘモグロビン 10g/100mL、フ
22 ェリチン > 20ng/mL）765 人に分け、貧血群及び鉄欠乏群について年齢及び居住県を一致さ
23 せた対を対照群から選出し、貧血群及びその対照群の 36 対、鉄欠乏群とその対照群 280 対
24 の比較を行ったところ、貧血群、鉄欠乏群いずれの群でも尿中のカドミウム、α1-MG、β
25 2-MG は有意な上昇を示さなかった。一般の日本人成人女性に広く認められる潜在（臨床治
26 療の対象にはならない）レベルの貧血及び鉄欠乏では、カドミウムの吸収は有意の上昇には
27 至らないと結論している。

28 最近、極めて微量の重金属類（カドミウム、鉛、水銀、ヒ素）に曝露した子どもにおい
29 て、腎臓および神経系（ドーパミン作動神経系）が微妙な影響を受けているかもしれない
30 とする、疫学調査が報告された(de Burbure C, 2006)。この研究では、フランス、チェコ及び
31 ポーランドの 3 国の非鉄金属精錬所周辺に居住する子ども（平均年齢は、国ごとに異なる
32 が平均約 10 歳）計 800 人を対象に断面調査を行い、血液中と尿中の重金属類濃度、なら
33 びに各種マーカーの解析を行った。その結果、特別な曝露を受けていない地域で観察され
34 るレベルのカドミウム曝露で、血液中及び尿中カドミウムと尿中レチノール結合蛋白質
35 （RBP）及び N-acetyl-β-d-glucosaminidase（NAG）との間に、曝露量依存的に有意な相関が
36 あったというものである。有意な上昇が観察された群の尿中カドミウム排泄量は、尿中 RBP
37 排泄量については 0.71μg/g Cr 以上、尿中 NAG 排泄量については 0.58μg/g Cr 以上であった。
38 また、同集団では、血液中の鉛濃度の上昇に伴い、糸球体機能異常の指標として用いられ
39 る血清中クレアチニン、及び β2-ミクログロブリン（β2-MG）濃度の上昇が観察された。さ
40 らに、これまでの知見とは異なり、鉛曝露によってドーパミン代謝への影響は観察されな
41 かったが、対照的に、血液中カドミウム濃度や尿中総水銀排泄量との間に負の相関が観察
42 された。著者らは、今回対象とした子どもにおいて腎機能とドーパミン作動神経系に対し
43 て軽微な影響があると結論している。他の金属の共存の影響を統計学的に除外して解析を
44 しているが、上述の尿中カドミウム排泄量は、これまでに成人において報告されたものよ
45 りも数倍から 10 倍低いレベルであり、これまで確立された知見とは大きく異なる。曝露
46 レベルが一般の環境とほとんど変わらないにもかかわらず、これらの知見が得られており、
47 また、上記 3 国の各国ごとの対照群の数値にもかなりの変動がある。これまでに、この報
48 告に見られるレベルの一般環境の重金属への曝露による子どもの腎機能や脳機能に及ぼす
49 影響に関する研究報告はほとんどなく、比較検討は困難である。今後、子どもへの影響に

[#] 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。

着目した調査が必要である。しかし、現時点で、この疫学調査のみからカドミウムの有害性について結論を引き出すことは適当ではないと考えられる。

2.1.1 一般環境からの曝露

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

カドミウム中毒の典型的事例は、イタイイタイ病であり、カドミウムの曝露に加えて様々な要因（妊娠、授乳、老化、栄養不足等）が誘因となって生じたものである。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、旧環境庁（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制定した。従来の骨病変重視から尿細管機能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。「環境庁新この方式」は、「蛋白質尿および糖尿の有無をスクリーニングとして、これにクレアチニンクリアランス、低分子量蛋白質尿、%TRP、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かたち形で、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である β 2-MG やカドミウムの尿中排泄量（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 β 2-MG（10 mg/L 以上）、RBP（4mg/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 μ g/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、%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、低分子量蛋白質尿、糖尿、全般的アミノ酸尿の 3 項目のうち 2 項目以上に該当する場合を「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、血液中重炭酸イオン濃度が 23mEq/L 未満のアシドーシスを認める場合には「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：カドミウム環境汚染地域（富山県、石川県、兵庫県および長崎県）では、近位尿細管機能異常やその疑い、あるいはその関連所見を有する者が非汚染地域に比べて多い傾向があり、しばしば汚染程度との間に有意な関係がみられ、カドミウム環境汚染が近位尿細管機能異常の出現と関連があることを示唆している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 β 2-MG 陽性（10 mg/L 以上）者はきわめて少なく、低分子量蛋白質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にか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）。

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 1985-1996 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、尿中 β 2-MG 排泄量の増加、クレアチニンクリアランスの低下が観察され、尿細管機能異常の悪化が見られている。この報告書においては、尿中 β 2-MG の上昇には加齢による影響が示唆されること等により、近位尿細管機能の経時的変化については、今回のデータから判断することは困難であると総括されている。他方、年齢を合わせた比較検討から、単に加齢に伴う生理現象ではなくカドミウム曝露量の増加によって尿中 β 2-MG 排泄量が増加することは、カドミウム曝露により生体内で合成される低分子タンパク質であるメタロチオネインの尿中排泄量が尿中 β 2-MG 排泄量と同様の挙動を示すこと、その排泄量はイタイイタイ病認定患者群とその要観察者群が最も高く、次にカドミウム土壌汚染地域住民群であり、非土壌汚染地域住民群は最も低いという報告からも支持されている (Tohyama, et al., 1981)。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、尿中 β 2-MG 排泄量の増加、クレアチニンクリアランスの低下が観察され、尿細管機能異常の悪化が見られている。

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、ならびに米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見られたが、尿中 β 2-MG 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ついて、汚染水田土壌改良後の 5 年間観察したところでは、観察開始時に尿中 β 2-MG 排泄量 1,000 μ g/g Cr 未満の被験者の大部分は、5 年後には 1,000 μ g/g Cr 未満であり、増加は見られなかった。しかし、開始時に 1,000 μ g/g Cr 以上の数値であった被験者では、5 年後には明らかな上昇が認められた (Kido et al., 1988)。

長崎県厳原町 (現：対馬市) 佐須地区住民の 10 年間にわたる観察では、初回調査時に尿中 β 2-MG 排泄量 1,000 μ g/g Cr 以上を示した 16 人の尿中 β 2-MG 排泄量の幾何平均値は、10 年後に 2 倍近く上昇したのに対して、初回時に 1,000 μ g/g Cr 未満の 30 人では、顕著な変化は見られなかった (Iwata et al., 1993)。

2.1.1.3 カドミウム曝露による腎尿細管機能障害の検出方法と診断基準

腎尿細管機能障害は様々な原因により生じる。カドミウムが原因かを調べるためには、カドミウムに曝露していることの指標として、尿中カドミウムが用いられる (表 1)。カドミウム土壌汚染地域に一定期間以上居住する住民で、その土地の米を食している住民ではカドミウム曝露が高いと考えられる土壌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、土壌汚染濃度が低い、汚染がないとみ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、*in vivo* 中性子放射化分析を用いてカドミウム精錬工場作業者の肝臓及び腎臓中のカドミウム量の分析結果によると、腎機能障害を有しない対象者では尿中カドミウム排泄量と腎臓中のカドミウム量との間に有意な相関がある ($r = 0.61$) ことが報告されている (Ellis, 1983)。剖検例などによる報告から、腎臓中のカドミウム濃度が高い場合には、尿中カドミウム排泄量が増加することが報告されている。しかし、尿中カドミウム排泄量を腎臓中カドミウム濃度の代替 (surrogate) 指標とする場合には、以下の点に留意して解析する必要がある。

- * 腎臓中カドミウム濃度は年齢と密接に関連した変化を示す。すなわち、加齢とともに食品等に含まれるカドミウムを長期間摂取することになるため、曝露期間が延び、腎臓中カドミウム濃度は増加し、50 歳代をピークにして 60 歳代以降は漸減する (Kjellstrom, 1979)。従って、尿中カドミウム排泄量も加齢による影響を受ける。
- * 尿中カドミウム排泄量は近位尿細管機能障害がない場合は、腎臓中カドミウム濃度を反映するが、近位尿細管機能障害が起こると尿中カドミウム排泄量は増加する (小林, 1982)。
- * 尿中カドミウム排泄量を表示する際に、随時尿の場合には尿量の濃縮・希釈の影響を除外するために単純濃度の表示は適切ではなく、同じ尿のクレアチニン濃度を測定し、単位クレアチニン濃度あたりに換算して表示する必要がある。他方、尿中クレア

チニン量は筋肉量と関連しているために、男性では女性より高く、また高齢者では低くなる傾向がある。従って、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は、性・年齢を一致させることが必要である。

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

カドミウムによる近位尿細管機能障害の指標としては、血漿中に存在し糸球体で濾過される低分子量蛋白質のうち、近位尿細管で再吸収されるもの、あるいは近位尿細管に特異的に局在しているもの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、RBP、リゾチーム、 β 2-MG、 α 1-MG、MT などがある。後者の蛋白質としては、NAG がある。前者の低分子蛋白質は、すべて血液中に存在していることから、近位尿細管機能障害により再吸収能が低下すると、その度合いに見合って尿中への排泄量が増加する。 β 2-MG 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、低分子蛋白質の中でもっとも幅広く用いられる。NAG は、腎の近位尿細管上皮細胞のリソゾームに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、尿細管・間質の疾患でその排泄が増加する。

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-MG は現在でも広く用いられている。 β 2-MG は、自己免疫疾患、ウイルス感染症、ならびに β 2-MG の産生が増加する悪性腫瘍のような病態において血液中 β 2-MG 濃度が上昇し、糸球体基底膜を通過する β 2-MG が増加する。その結果、尿細管機能障害がなくとも尿中 β 2-MG 排泄量は増加する。尿中排泄量の増加が尿細管機能障害によるものか、それとも上記疾患などの原因によるかを鑑別する必要がある場合には、尿中と血液中の β 2-MG の値を比較する。血液中 β 2-MG 濃度が正常で尿中 β 2-MG 排泄量が増加している場合には尿細管機能障害が疑われるが、鑑別しなくてはならない疾患としては、腎盂腎炎、アミノグリコシド系抗菌薬による腎機能障害・腎盂腎炎などがある。尿中 NAG 排泄量と異なる点は、尿細管の数が著しく減少した腎機能障害においても、障害の程度に応じて尿中 β 2-MG 排泄量は増加することである。

他方、カドミウムによる腎機能障害の有無を判断するための尿中 β 2-MG 排泄量のカットオフ値[&]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、対照地域集団の平均値(±標準偏差×2)をもとに、300 - 400 μ g/g Cr の値がしばしば用いられてきた。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るという生理学的なデータである。すなわち、血漿中には、 β 2-MG 濃度がおよそ 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 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尿細管における再吸収率は 99.9%以上であることから、一日に尿に排泄される β 2-MG 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 (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、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 - 360 μ g/g Cr の幅の数値が得られる。

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、低分子量蛋白質尿のみが主た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)、尿中 β 2-MG 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、5,000-20,000 μ g/g Cr 程度の幅がある数値) は、極めて重症の尿細管機能障害の検出に用いられてきた。他方、前述の疫学的知見 (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疫学調査 (齊

[&] カットオフ値：該当の検査項目の正常範囲と異常範囲を区切る値。

1 藤ら 1988) から尿中 β 2-MG 排泄量 1,000 μ g/g Cr をカットオフ値として用いた場合に、カド
2 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が報告されている。
3
4
5

1
2

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 質 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)β2-MG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%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) 蛋白質定量 (2) 糖定性 3. 血圧測定	1. 尿中低分子蛋白質定性 (1)β2-MG (2)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)蛋白質定量 (2)糖定量 (3)低分子蛋白質定量 (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

3
4

注：環境レポートの中で mg/dL であった単位を mg/L に統一。

2.2 カルシウム代謝及び骨への影響

2.2.1 骨影響に関する知見

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、他の要因が加わって、イタイイタイ病の典型的症状である骨軟化症を呈する。

これまでに疫学調査によって骨・カルシウム代謝の検討が行われた主たるカドミウム土壤汚染地域は、富山県神通川流域、石川県梯川流域、長崎県厳原町（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、尿中 $\beta 2$ -MG 排泄量が $1,000 \mu\text{g/g Cr}$ 以上の女性 85 例では、尿中カルシウム排泄量の増加、尿細管におけるリン再吸収機能の低下、血清無機リン濃度の低値、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、尿中 $\beta 2$ -MG 排泄量と有意な相関がみられ、尿細管機能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 $\beta 2$ -MG 排泄率 10%以上を示した高度尿細管機能障害の患者（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、血液中 25-水酸化ビタミン D 濃度は正常範囲内にあった。一方、血液中 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、血液中 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液中濃度は低下した。血液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機能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機能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 症例が見出され、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、%TRP の低下、尿中 $\beta 2$ -MG 排泄量の増加など、近位尿細管機能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、近位尿細管機能障害（ $\beta 2$ -MG、リゾチーム、NAG、RBP の尿中排泄量）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、尿細管機能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機能障害の例では、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機能障害と診断され、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ない都市部の女性住民を対象に、骨密度と尿中カドミウム排泄量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、尿中カドミウム排泄量（対象者全体の幾何平均 $\pm$ 幾何標準偏差； $2.87 \pm 1.72 \mu\text{g/g Cr}$ ）は、55-60 歳までは加齢とともに明らかな上昇傾向を示したが、60 歳以降ではやや低下した。骨密度は年齢、閉経、ボディマス指数（Body Mass Index：BMI）などに強く影響を受けることが知られているため、これらの要因ならびに尿中カドミウム排泄量を加えた重回帰分析を行った結果、年齢・体格などを統計的に調整しても、尿中カドミウム排泄量と

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された。本研究は、40～88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によって、カドミウム体内負荷の高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と思われる。

2.2.2 骨・カルシウム代謝異常とその診断法

イタイイタイ病の主要病変は、近位尿細管機能障害および骨粗鬆症を伴う骨軟化症である。骨軟化症は、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。類骨が増加しても骨軟化症ではないという病態（Hyperosteoridosis）も見られるため、骨軟化症の診断には、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、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。

近位尿細管機能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言える。一方、リンは近位尿細管において再吸収され、その体液濃度が調節されている。従って、近位尿細管再吸収機能障害によ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）。

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に障害を及ぼす。イタイイタイ病は高度に進行した近位尿細管機能障害を有しており、富山県神通川流域のカドミウム土壌汚染地域では、尿中低分子量蛋白質排泄量増加の例からリン再吸収障害および代謝性アシドーシスを呈する高度の尿細管機能障害例まで種々の段階の尿細管機能障害が多発している。従って、イタイ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機能障害によるもの（cadmium-induced renal tubular osteomalacia；カドミウムによる尿細管機能障害性骨軟化症）と考えられている（斎藤ほか、1978）。

なお、細胞培養実験、動物実験（Bhattacharyya, 1988; Miyahara et al., 1992; Ogoshi et al., 1992）、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）。

2.3 呼吸器への影響

2.3.1 上気道

鼻、咽頭、喉頭の慢性炎症が報告されている。嗅覚障害は、長期曝露後のカドミウムを取り扱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、国内では報告されていない。

2.3.2 下気道

カドミウム取り扱い作業においては、様々な重症度の慢性閉塞性肺疾患が報告されてきた。スウェーデンでは、43人のカドミウム取り扱い作業者に、呼吸困難、残気量の増加を伴う肺機能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、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、カドミウム取り扱い作業者のうち、高曝露群では努力性呼気肺活量（FVC）や一秒率（%FEV₁）FVC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FVCや%FEV₁の低下が報告されている（Sakurai et al., 1982）。カドミウム労働者を対象とした胸部X線による診断により、72人中17人にびまん性間質性線維症と読み取れる所見が認められた。同様の肺の変化は、他の労働者26人中21人に観察された。スウェーデンのカドミウム取り扱い作業において、びまん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。同様の肺の変化は、他の労働者26人中21人に観察された。

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調整した上で、尿中カドミウム排泄量と呼吸機能との関連が調べられた。年齢、性、人種、教育、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)、尿中コチニン排泄量、主要食品の日常摂取量を調整したところ、喫煙群と禁煙群においては、尿中カドミウム排泄量と一秒量(FEV₁)、FVC、%FEV₁の間に有意な負の関連性が認められたが、非喫煙群においては、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ているとの疫学調査が報告されている。

2.4. 高血圧および心血管系への影響

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、低用量カドミウムの長期曝露(飲料水 0.1 -5 µg/mL)は、腎臓毒性機能障害を引き起こさずに恒常的な血圧上昇を引き起こすが、高用量カドミウム曝露では、腎臓機能障害毒性が存在し高血圧症は生じていないとの報告がある。つまり、カドミウムによる高血圧の発症には、腎尿細管機能障害の有無が関係している可能性が示唆されている(鍛冶ら、2002)。カドミウムによる血圧上昇のメカニズム研究から、レニン・アンギオテンシン系を介する可能性はないとされ、血管平滑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、あるいは、カドミウム曝露に伴う血管弛緩因子である血管内皮細胞中のエンドセリンや、一酸化窒素合成酵素の昇圧との関係が検討されているが、詳細は不明である。

~~ヒトの場合では、高血圧未治療群及び治療群における 24 時間尿中のカドミウム排泄量が対照群に比べ高いこと、治療による血圧の低下とともにカドミウム排泄量も低下すること、高血圧を有して死亡した剖検例において腎カドミウム濃度が対照群に比べて高値であったことを、Perry et al. (1955) が報告している。ヒトの場合には、剖検例や高血圧症患者を対象とした初期の研究がある。高血圧関連疾患、事故、動脈硬化などによる死亡した米国及び他国のヒト剖検腎臓試料(それぞれ、187 例と 119 例)中のカドミウム濃度や Cd/Zn 濃度比が高いこと (Schroeder, 1965) ならびに、血圧治療をされていない高血圧患者群は正常血圧群のよりも血液中カドミウム濃度が有意に高いと報告されている (Glauser et al., 1976)。一方、Beevers らは、血液中カドミウム濃度の測定を行い、血液中カドミウム濃度が高血圧群と対照群で有意な差はないこと、喫煙者では血液中カドミウム濃度が高値であることを報告しており、カドミウム曝露と血圧あるいは心疾患との関連を否定する報告もある (Beevers et al., 1976)。また、高血圧関連疾患による死亡例で腎臓中の Cd/Zn 比が高いこと (Schroeder, 1965, Glauser et al., 1976)。米国ノースカロライナ州の住民の剖検例で肝臓中カドミウム濃度が心疾患死亡に対して有意な関連を有していること (Voors et al., 1982)。オランダのカドミウム汚染地域では動脈硬化症の頻度が有意に高いことなどが報告されている。一方、Beevers et al. (1976) は、血液中カドミウム濃度の測定を行い、血液中カドミウム濃度が高血圧群と対照群で有意な差はないこと、喫煙者では血液中カドミウム濃度が高値であることを報告しており、カドミウム曝露と血圧あるいは心疾患との関連を否定する報告もある。~~

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居住する腎尿細管機能障害を有する 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 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、環境庁によって行われた日本のカドミウム土壌汚染地域 7 ヶ所と非汚染地域住民の高血圧罹患率を比較した調査では、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、対照地域に比べ低い傾向であった (The Japanese Environmental Agency, 1989)。また、イタイイタイ病の認定患者や経過観察を要する要観察者として判定された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また、イタイイタイ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 Kagamimori et al. (1985) の報告があるが、いずれも高血圧は認められず、対照群と比較すると、収縮期、拡張期血圧が共に低いことが報告されている。以上、尿細管機能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する結果が得られている。これは、ナトリウム排泄を制御するレニン・アンギ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腎臓中ナトリウムの濃度の増加 (Aoshima et al., 1988) などが原因と考えられている。

2.5 発がん

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、さらには、DNA 付加体形成の有無が検討される。IARC の専門委員会などによれば、カドミウムの変異原性は、微生物では観察されず、ほ乳類細胞においては極めて弱いと判断されている。また、カドミウムがヒトリンパ球において姉妹染色分体交換を生じさせることや、細胞成長を阻止しない濃度のカドミウムによる DNA 鎖切断が観察されている。

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（複数の研究において、一貫して職業曝露による肺がんリスクが高まっている）があるという判定を下している。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 とすることが妥当との見解もある（小山ら、2002）。

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ている。ラットにカドミウムを吸入、注射、経口で投与すると、精巣、肺、前立腺、造血系ならびに皮下や筋肉の注射部位に腫瘍の発症が認められる。他方、マウスやハムスターではカド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 MT 誘導量の違いが指摘されている。

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、酸化カドミウム粉じんに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、前立腺がんとの関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溶接フェー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による肺の発がんについての結論は確実ではない。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、咽頭がんの標準化死亡比（SMR）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、期待値 40.7）、前立腺がんの SMR は 116（観察数 9、期待値 7.5）といずれも有意ではなかった。以上の結果より、カドミウム化合物がヒト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けた。

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。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。

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は報告されていない。Arisawa et al. (2001) が長崎県対馬のカドミウム汚染地域における全がんの標準化罹患比（SIR）について調査を行ったところ、対馬全体を基準とした時の地域全体、尿中 β 2-MG 排泄量 1,000 μ g/g Cr 以上群および 1,000 μ g/g Cr 未満群では、それぞれ 71（95% CI: 44-107）と 103（95% CI: 41-212）および 58（95% CI: 32-97）であり、発がんの増加は見られなかった。

2.6 生命予後

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、神通川流域のカドミウム土壌汚染地域住民の SMR が、非汚染地域に比べて低いことであった（重松ら、1980、1982）。その後、この見解はカドミウム土壌汚染地域住民を対象とした複数の調査研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の短縮との間に有意な関係が認められている（Iwata et al., 1991, 1992; Kawano et al., 1986; Nakagawa, 1990; Kobayashi et al., 2002; Matsuda T et al., 2002; 箕輪ら、2004; Nakagawa et al., 1993, 1996a, 1996b; 中川, 1999, 2004; Nishijo et al., 1995; Saito et al., 1996; 斎藤ら 2002）。

イタイイタイ病および要観察者は、尿蛋白陽性や尿糖が陰性のカドミウム土壌汚染住民に比べて生存率が低く（Kawano et al., 1986）、生存期間もイタイイタイ病患者で 3.4 年、要観察者で 1.6 年（Nakagawa 1990）短縮していたことが報告されている。また、神通川流域のカドミウム土壌汚

1 染地域住民において、蛋白~~質~~尿 10 mg/dL 以上の陽性群を、10-30 mg/dL、30 mg/dL 以上の 2 群に
2 分け、腎機能障害の程度と死亡との関連を検討したところ、蛋白~~質~~尿の程度と死亡リスクとの間
3 に量 - 反応関係が観察されている (Matsuda T et al., 2002)。

4 石川県梯川流域のカドミウム土壌汚染地域におけるコホート調査が行われた。1981-1982 年に
5 われた健康影響調査の受診者 3,178 名を約 9 年間追跡し、尿中 β 2-MG 排泄量のカットオフ値を
6 1,000 μ g/g Cr に設定して、これ以上の濃度の群を陽性群、この数値未満の濃度の群を陰性群として
7 比較検討した。その結果、陽性群の SMR は男 129.5 (95%CI : 104.0-155.0) 女 146.0 (95% CI :
8 121.5-170.6) と、全国に比べて有意に高かった。同様に、陰性群の SMR は、男性で 78.0 (95% CI :
9 67.1-88.9)、女性で 77.2 (95% CI : 64.5-89.9)と有意に低い値であった。Cox 比例ハザードモデルを
10 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 と有意に高かった
11 (Nakagawa et al., 1993)。また、尿中 β 2-MG 排泄量を 300 μ g/g Cr 未満、300-1,000 μ g/g Cr、
12 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機能障害の量 - 反応関係を
13 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、1.47、1.69、
14 女では 1.58、2.04、2.43 と尿中 β 2-MG 排泄量の増加に伴って死亡のリスク比も上昇していた
15 (Nakagawa et al., 1993)。さらに、尿細管機能障害の指標として尿蛋白~~質~~、尿糖、尿中アミノ酸を
16 用いた場合も同様に、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
17 (Nishijo ら 1994)。なお、尿中 β 2-MG 排泄量陽性群の SMR の上昇に寄与する死因としては、心不
18 全、脳梗塞と腎疾患が示唆されている (Nakagawa et al., 1996b)。

19 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
20 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、尿中
21 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、
22 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
23 リスク比を検討したところ、男で 1.14(95%CI:0.94-1.39) 1.45(95%CI:1.12-1.87) 女で 1.26(95%CI:
24 0.98-1.39) 1.55(95%CI:1.12-1.87) 1.89(95%CI:1.20-2.96) と濃度が増加するのに伴って標準
25 化死亡リスク比が上昇することが報告されている。

26 長崎県対馬の厳原町 (現: 対馬市) のカドミウム土壌汚染地域住民健康調査受診者について、
27 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
28 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 排泄量が
29 1,000 μ g/g Cr 以上群の SMR は男性で 147 (95% CI : 76-256)、女性で 135 (95% CI : 94-188) となり
30 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 67 (95% CI : 46-94) 女性が 65
31 (95% CI : 39-103) 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 (斎藤ら 2002)。

32 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
33 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である。疫学調査において、生
34 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ではなく、
35 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る。また、
36 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、尿中カドミウム排泄量のカット
37 オフ値は 5 μ g/g Cr となる。他方、これに相当する尿中 β 2-MG 排泄量のカットオフ値は、300 ない
38 いし 1,000 μ g/g Cr の数値となる。

40 2.7 神経・内分泌

41 カドミウムは脳実質内にはほとんど取り込まれないため、脳は毒性発現の標的臓器とは見なさ
42 れておらず、研究は極めて限られている。工場労働者 42 人を対象とした断面疫学調査において、
43 カドミウム曝露と神経行動学的影響との関係が調べられている (Viaene, 2000)。尿中カドミウム排
44 泄量と末梢神経障害、平衡感覚や集中力の愁訴[&]などとの間に有意な相関関係があったことが報告
45 されている。一般環境やカドミウム汚染地域における住民を対象とした調査研究には、特に取り
46 上げるべき神経系障害に関する知見は報告されていない。子どもの神経系に及ぼす影響に関して
47 は、1970 年代から 80 年代に報告がなされている。ほとんどの研究では毛髪中カドミウムがカド
48 ミウム曝露の指標として用いられているが、共存する他の金属元素との相関があることから、明
49 瞭な結論を引き出すことは難しい。

50 高用量のカドミウムは、ラット・マウスなど実験動物において、精巢毒性を発現することが知
51 られていた。最近、ラットを用いた動物実験において、比較的低用量のカドミウムがアンドロゲ

[&] 疾患、症状、またはそれらの説明。(ステッドマン医学事典)

ン受容体及びエストロゲン受容体を介した性ホルモン作用を有することが、同一の研究グループによって報告された(Martin et al., 2002; Johnson et al., 2003)。8 週齢の Wistar 系雄ラットを去勢し、テストステロンを投与すると、去勢により萎縮していた前立腺や精嚢重量の増加が認められる。この去勢ラットにカドミウムを 10 µg/kg 体重の用量で 1 回ないし 2 回、腹腔内注射を行ったところ、前立腺及び精嚢重量増加が認められたが、その効果は抗アンドロゲン作用を有する酢酸シプロテロン同時投与では消失した。従って、カドミウムはアンドロゲン受容体を介する作用を有すると結論された(Martin et al., 2002)。

他方、生後 28 日目のラットの卵巣を摘出し、エストロゲン作用を調べる試験方法である子宮肥大試験を行ったところ、5 µg/kg 体重の用量のカドミウムを 1 回腹腔内投与することによって、子宮肥大が観察された。ところが、エストロゲン作用を完全に抑える薬剤である ICI-182,780 を同時に投与すると、カドミウムによる作用は認められなかった。同様に、乳腺細胞の密度の上昇作用が、エストロゲンあるいはカドミウム曝露により認められ、このカドミウム曝露による影響は ICI-182,780 により抑制された。これらの影響が観察されたラットにおいて、体重減少や肝臓や腎臓における毒性は観察されていない。妊娠ラットにカドミウムを 0.5 または 5 µg/kg 体重の用量で、妊娠 12 日目と 17 日目に腹腔内投与した実験において、生まれてきた雌ラットは生後 35 日目で体重の増加や性周期の開始時期の促進が認められた。この一連の実験によって、著明な毒性が観察されない用量のカドミウムが女性ホルモン作用を有することが示唆された(Johnson et al., 2003)。

また、カドミウムが胎児の成長抑制を引き起こす際に胎盤の水酸化ステロイド脱水素酵素(HSD11B2)を阻害することが、ヒト胎盤の栄養細胞を用いた実験結果から示唆されている(Yang et al., 2006)が、有害性との関係は明確ではない。

Mason (1990) は、カドミウム作業に 1 年以上従事した者を対象に、職業性のカドミウム曝露が脳下垂体 - 精巣系に与える影響を血液中テストステロン、黄体ホルモン、卵胞刺激ホルモンを指標として検討している。作業場の気中カドミウム濃度から推定した、累積カドミウム曝露量に依存して腎系球体機能及び尿細管機能に変化が見られたが、脳下垂体 - 精巣系ホルモンに対する影響は見られなかった。

カドミウムの男性における生殖機能に及ぼす影響について、Gennart et al. (1992) は、1988-1989 年に、カドミウム曝露作業員 83 名のほか、74 名の鉛曝露作業員、70 名のマンガン曝露作業員及び 138 名の非曝露群を対象として生殖能力の比較を行った。カドミウム曝露作業員の平均曝露期間は 24 年間であり、尿中カドミウム排泄量は 6.94µg/g Cr であり、他の群(1µg/g Cr 以下)に比べて有意に高値であった。しかしながら、カドミウム曝露作業員の妻の出産時における出生率や生殖能力は、非曝露群に比べて差は見られなかった。しかしながら、カドミウム作業員と対象者の配偶者における出生率には有意な差がなく、カドミウム曝露作業員の生殖能力には、カドミウム曝露に伴う影響が無いと判断された。

以上のように、生殖毒性については、ヒトを対象とした疫学データでは現在のところ否定的である。

参考文献 (1)

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

参考文献 (2.1)

- Adams RG, Harrison JF, Scott P. The development of cadmium-induced proteinuria, impaired renal function and osteomalacia in alkaline battery workers. Q J Med. 1969; 38: 425-443.
- Aoshima K. Environmental cadmium pollution and its health effects on inhabitants in Japan. Jinzu River basin: Clinical findings in Itai-itai disease. In Advances in the Prevention of Environmental Cadmium Pollution and Countermeasures, 13-19, Nogawa K, Kurachi M, Kasuya M. (Eds.), Eiko Laboratory, Kanazawa, 1999.
- Cai Y, Aoshima K, Katoh T, Teranishi H, Kasuya M. Renal tubular dysfunction in male inhabitants of a cadmium-polluted area in Toyama, Japan—an eleven-year follow-up study. J Epidemiol. 2001; 11: 180-189.
- 樊 建軍、青島恵子、加藤輝隆、寺西秀豊、加須屋 実. 富山県神通川流域カドミウム土壤汚染地域住民の尿細管機能障害に関する追跡研究 第 1 報 土壤汚染改良事業開始後のカドミウム曝露の

1 変化と尿細管機能障害の予後. 日衛誌、53:545-557、2000

2 de Burbure C, Buchet JP, Leroyer A, Nisse C, Haguenoer JM, Mutti A, Smerhovsky Z, Cikrt M,
3 Trzcinka-Ochocka M, Razniewska G, Jakubowski M, Bernard A. Renal and neurologic effects of cadmium,
4 lead, mercury, and arsenic in children: evidence of early effects and multiple interactions at environmental
5 exposure levels. *Environ Health Perspect.* 114: 584-590, 2006.

6 [Ellis KJ., Yasumura S., Vartsky D., Cohn S. \(1983\) Evaluation of biological indicators of body burden of](#)
7 [cadmium in humans. *Fundamental & Applied Toxicol.* 3: 169-174.\)](#)

8 Flanagan P. R., McLellan J. S., Haist J., Cherian G., Chamberlain M. J., Valberg L. S.. Increased Dietary
9 cadmium absorption in mice and human subjects with iron deficiency. *Gastroenterology* 1978 ; 74 :
10 841-846.

11 Friberg L. Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic cadmium
12 poisoning. *Acta Med Scand.* 1950; Suppl. 240: 1-124.

13 Ikeda M, Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H. Threshold
14 levels of urinary cadmium in relation to increases in urinary beta2-microglobulin among general Japanese
15 populations. *Toxicol Lett.* 2003;137:135-141.

16 Iwata K, Saito H, Moriyama M, Nakano A. Renal tubular function after reduction of environmental cadmium
17 exposure: a ten-year follow-up. *Arch Environ Health.* 1993; 48: 157-163.

18 Jarup L, Berglund M, Elinder CG, Nordberg G, Vahter M. Health effects of cadmium exposure--a review of the
19 literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health.* 1998; 24: Suppl 1:1-51. (訂正稿: Scand J
20 Work Environ Health 1998 :240) .

21 神通川流域住民健康調査検討会報告書、平成 15 年 7 月

22 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
23 “カドミウム環境汚染の予防と対策における進歩と成果”(能川浩二、倉知三夫、加須屋 実編) pp.115-119、1999、栄光ラボラトリ

24 「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民健康
25 調査. 環境保健レポート、56 上巻 :69-345、1989

26 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

27 Kazantzis G. Renal tubular dysfunction and abnormalities of calcium metabolism in cadmium workers. *Environ*
28 *Health Perspect.* 1979; 28: 155-159.

29 Kido T, Honda R, Tsuritani I, Yamaya H, Ishizaki M, Yamada Y, Nogawa K. Progress of renal dysfunction in
30 inhabitants environmentally exposed to cadmium. *Arch Environ Health.* 1988; 43: 213-217.

31 Kjellstrom T. Exposure and accumulation of cadmium in populations from Japan, the United States, and Sweden.
32 *Environ Health Perspet.* 1979; 28: 169-197.

33 小林悦子. 環境中カドミウムの人体影響に関する疫学的研究(第2報)カドミウム汚染地居住期間別尿
34 所見. 日本公衛誌、1982; 29: 201-207.

35 Nakadaira H, Nishi S. Effects of low-dose cadmium exposure on biological examinations.
36 *Sci Total Environ.* 2003; 308: 49-62.

37 村田 勇. イタイタイ病の研究. 日本医師会雑誌 1971; 65: 15-42.

38 Oo YK, Kobayashi E, Nogawa K, Okubo Y, Suwazono Y, Kido T, Nakagawa H
39 Renal effects of cadmium intake of a Japanese general population in two areas unpolluted by cadmium.
40 *Arch Environ Health.* 2000; 55: 98-103.

41 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——
42 カドミウムによる健康影響の早期診断ならびにカドミウム負荷量と健康影響発現の間の量・効果
43 関係の検討、“中毒学と栄養学——その方法論的接点”(鈴木継美、井村伸正、鈴木庄亮編) pp.85-99、
44 1978、東京、篠原出版

45 斎藤 寛、中野篤浩. カドミウム環境汚染と人間の健康—生態中毒学のアプローチ—
46 “エコトキシコロジー”(大井 玄、鈴木継美、井村伸正編) pp.119-128、1983、東京、篠原出版

47 Järup L, Berglund M, Elinder CG, Nordberg G, Vahter M. Health effects of cadmium exposure--a review of the
48 literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health.* 1998;24: Suppl 1:1-51.(訂正稿: Scand J Work
49 Environ Health 1998 :240) .

50 Silensen and Kasiske, Laboratory assessment of kidney disease, *The Kidney*, Ed. B. M. Brenner、pp.1127-1128.
51 2004

52 Suwazono Y, Kobayashi E, Okubo Y, Nogawa K, Kido T, Nakagawa H
53 Renal effects of cadmium exposure in cadmium nonpolluted areas in Japan. *Environ Res.* 2000 ;84: 44-55.

54 [Tohyama C., Shaikh Z.A., Nogawa K., Kobayashi E., and Honda R. Urinary metallothionein as a new index of](#)
55 [renal dysfunction in "Itai-Itai" disease patients and other Japanese women environmentally exposed to](#)
56 [cadmium. *Arch. Toxicol.* 50: 159-166, \(1982\)](#)

- 1 Tsukahara T, Ezaki T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H, Ikeda M. No significant
2 effect of iron deficiency on cadmium body burden or kidney dysfunction among women in the general
3 population in Japan. *Int Arch Occup Environ Health*, 76, 275-281, 2003b.
- 4 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, 中山書店
5 Yamanaka O, Kobayashi E, Nogawa K, Suwazono Y, Sakurada I, Kido T
6 Association between renal effects and cadmium exposure in cadmium-nonpolluted area in Japan. *Environ Res*.
7 1998; 77: 1-8.
- 8
- 9 参考文献 (2.2)
- 10 Alfvén, T., Elinder, C.G., Carlsson, M.D., Grubb, A., Hellström, L., Persson, B., Pettersson, C., Spang, G.,
11 Schutz, A., Järup, L., Low-level cadmium exposure and osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 2000;15:
12 1579-1586.
- 13 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
14 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
15 萎縮度について. *日衛誌*. 1988; 43: 864-871.
- 16 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・
17 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機能障
18 害 34 例の検討. *日衛誌*. 1993; 47: 1009-1020.
- 19 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
20 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.
- 21 Bhattacharyya, M.H., Whelton, B.D., Stern, P.H., Peterson, D.P., Cadmium accelerates bone loss in
22 ovariectomized mice and fetal rat limb bones in culture. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1988; 85: 8761-8765.
- 23 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
24 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*.
25 1991; 58: 205-211.
- 26 Honda R, Tsuritani I, Noborisaka Y, Suzuki H, Ishizaki M, Yamada Y. Urinary cadmium excretion is correlated
27 with calcaneal bone mass in Japanese women living in an urban area. *Environ Res*. 2003; 91: 63-70.
- 28 Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M, Kayama F. Environmental exposure to
29 cadmium at a level insufficient to induce renal tubular dysfunction does not affect bone density among
30 female Japanese farmers. *Environ Res*. 2005; 97: 83-92.
- 31 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
32 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. *環境保健レポー
33 ト*. 1991; 58: 161-165.
- 34 Kido T, Nogawa K, Yamada Y, Honda R, Tsuritani I, Ishizaki M, Yamaya H. Osteopenia in inhabitants with renal
35 dysfunction induced by exposure to environmental cadmium. *Int Arch Occup Environ Health*. 1989; 61:
36 271-276.
- 37 Kido T, Honda R, Tsuritani I, Ishizaki M, Yamada Y, Nakagawa H, Nogawa K, Dohi Y. Serum levels of bone
38 Gla-protein in inhabitants exposed to environmental cadmium. *Arch Environ Health*. 1991; 46: 43-49.
- 39 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.
- 40 村田 勇. イタイタイ病の研究. *日本医師会雑誌*. 1971; 65:15-42.
- 41 Miyahara, T., Tanaka, M., Takeuchi, M., Mori-uchi, S., Miyata, M., Magai, M., Sugure, A., Matsushita, M.,
42 Kozuka, H., Kuze, S. Stimulative effects of cadmium on bone resorption in neonatal parietal bone resorption.
43 *Toxicology* 1992; 73: 93-99.
- 44 中川昭忠. 富山県に発生した骨軟化症の研究 (所謂いいたい病). *金沢医理学叢書* 1960;56:1-51.
- 45 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,
46 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
47 保健レポート*. 1993; 60: 130-135.
- 48 Noda M, Kitagawa M. A quantitative study of iliac bone histopathology on 62 cases with Itai-itai disease. *Calcif
49 Tissue Int*. 1990; 47: 66-74.
- 50 Ogoshi, K., Nanzai, Y., Moriyama, T., Decrease in bone strength of cadmium-treated young and old rats. *Arch.
51 Toxicol*. 1992; 66: 315-320.
- 52 斎藤 寛, 蔀 幸三, 古川洋太郎, 塩路隆治, 古山 隆, 吉永 馨: カドミウム腎機能障害-慢性カド
53 ミウ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.
- 54 Staessen, J.A., Roels, H.A., Emelianov, D., Kuznetsova, T., Thijs, L., Vangronsveld, J., Fagard, R., For the
55 public health and environmental exposure to cadmium (PheeCad) study group, environmental exposure to
56 cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study. *Lancet* 1999; 353:
57 1140-1144.

Takebayashi S, Jimi S, Segawa M, Kiyoshi Y. Cadmium induces osteomalacia mediated by proximal tubular atrophy and disturbances of phosphate reabsorption. A study of 11 autopsies. *Pathol Res Pract*. 2000; 196: 653-663.

Yamashita H, Kitagawa M. Histomorphometric study of the ribs with Loozer's zone in Itai-itai disease. *Calcif Tissue Int*. 1996; 58: 170-176.

吉川靖三. 骨とリン代謝. 日本骨代謝学会誌. 1983; 1: 26-32.

参考文献 (2.3)

WHO. Cadmium, Environmental Health Criteria 134. Geneva, WHO, 1992.

Sakurai H, Omae K, Toyama T, Higashi T, Nakadate T. Cross-sectional study of pulmonary function in cadmium alloy workers. *J Work Environ Health* 1982; 8: 122-130.

Mannino, D. M., Holguin, F., Greves HM, Savage-Brown A, Stock AL, Jones RL. Urinary cadmium levels predict lower lung function in current and former smokers: data from the Third National Health and Nutrition examination Survey. *Thorax* 2004; 59: 194-198.

参考文献 (2.4)

青島恵子、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3報 富山県神通川流域カドミウム汚染地住民の血液検査成績ならびに血圧値の検討、とくに尿細管障害の重要度との関連において. 日衛誌 1988; 43: 949-955.

Beevers DG, Campbell BC, Goldberg A, Moore MR, Hawthorne VM. Blood-cadmium in hypertensives and normotensives. *Lancet* 1976; 2: 1222-1224.

Glauser SC, Bello CT, Glauser EM. Blood-cadmium levels in normotensives and untreated hypertensive humans. *Lancet* 1976; 1: 717-718.

Kagamimori S, Naruse Y, Fujita T, Watanabe M, Nishino H, Shinmura T. Factors associated with blood pressure in females with heavy exposure to cadmium. *Bull Environ Contam Toxicol* 1985; 35: 356-392.

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) 生活習慣病と生殖毒性. 日本衛生学雑誌. 2002; 57: 556-563.

「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民健康調査. 環境保健レポート. 1989; 56: 69-345.

能川浩二、河野俊一. イタイイタイ病患者の血圧に関する一観察. 金沢大学十全学会雑誌 1969; 3: 357-363

~~Perry HM, Schroeder HA. Concentration of trace metals in urine of treated and untreated hypertensive patients compared with normal subjects. J Lab Clin Med 1955; 46: 936.~~

Schroeder HA. Cadmium as a factor in hypertension. *J Chron Dis*. 1965; 18: 647-656.

篠田 晤、由利健久、中川昭忠. イタイイタイ病患者の現状 - 内科的所見について -. 環境保健レポート 1977; 41: 44-52.

~~Voors AW, Shuman MS, Johnson. Additive statistical effects of cadmium and lead on heart related disease in a North Carolina autopsy series. Arch Environ Health 1982; 37: 98-102.~~

参考文献 (2.5)

Arisawa K, Nakano A, Saito H, Liu X-J, Yokoo M, Soda M, Koba T, Takahashi T, Kinoshita K. Mortality and cancer incidence among a population previously exposed to environmental cadmium. *Int Arch Occup Environ Health* 74, 255-262, 2001.

Sorahan T, Esmen NA. Lung cancer mortality in UK nickel-cadmium battery workers, 1947-2000. *Occup Environ Med*. 2004 Feb;61(2):108-16.

International Agency for Research on Cancer. Cadmium and cadmium compounds. Monographs on evaluation of carcinogenic risks to humans 1993; 58: 119-237.

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) 遺伝子傷害性と発がん性. 2002; 57: 547-55.

Verougstraete V, Lison D, Hotz P. Cadmium, lung and prostate cancer: a systematic review of recent epidemiological data. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2003; 6: 227-255.

Waalkes MP, Misra RR. Cadmium carcinogenicity and genotoxicity. In Chang LW, editor. *Toxicology of Metals*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1996: 231-244.

参考文献 (2.6)

Ades, A.E., Kazantzis, G. (1988) Lung cancer in a non-ferrous smelter: The role of cadmium. *Br. J. Ind. Med*. 45, 435-442.

- 1 Arisawa K, Nakano A, Saito H, Liu XJ, Yokoo M, Soda M, Koba T, Takahashi T, Kinoshita K. Mortality and
2 cancer incidence among a population previously exposed to environmental cadmium. *Int Arch Occup*
3 *Environ Health*. 2001; 74: 255-62.
- 4 Armstrong BG, Kazantzis G. Prostatic cancer and chronic respiratory and renal disease in British cadmium
5 workers: a case-control study. *Br J Ind Med* 1985;42:540-545.
- 6 Elinder, C.G., Kjellstrom, T., Hogsted, C., Andersson, K., Spag, G. (1985) Cancer mortality of cadmium
7 workers. *Br. J. Ind. Med.* 42, 651-655.
- 8 Ishihara T, Kobayashi E, Okubo Y, Suwazono Y, Kido T. Nishijo M, Nakagawa H, Nogawa K. Association
9 between cadmium concentration in rice and mortality in the Jinzu River basin, Japan. *Toxicology* 2001
10 163:23-28.
- 11 Iwata K, Saito H, Nakano A. Association between cadmium-induced renal dysfunction and mortality: further
12 evidence. *Tohoku J Exp Med* 1991; 164: 319-330.
- 13 Iwata K, Saito H, Moriyama M, Nakano A. Association between renal tubular dysfunction and mortality among
14 residents in a cadmium polluted area, Nagasaki Japan. *Tohoku J Exp Med*. 1991 164: 93-102.
- 15 Iwata, K., Saito, H., Moriyama, M., Nakano, A. (1992) Follow up study of renal tubular dysfunction and
16 mortality in residents of an area polluted with cadmium. *Br. J. Ind. Med.* 49, 736-737.
- 17 Kawano, S., Nakagawa, H., Okumura Y, Tsujikawa K. A mortality study of patients with itai-itai disease.
18 *Environ Res* 1986 40:98-102.
- 19 Kipling, M.D., Waterhouse, J.A.H. (1967) Cadmium and prostatic carcinoma. *Lancet* I, 730-731.
- 20 Kobayashi E, Okubo Y, Suwazono Y, Kido T. Nishijo M, Nakagawa H, Nogawa K. Association between total
21 cadmium intake calculated from the cadmium concentration in household rice and mortality among
22 inhabitants of the cadmium-polluted Jinzu River basin of Japan. *Toxicology Lett* 2002 129:85-91.
- 23 Kolonel LN. Association of cadmium with renal cancer. *Cancer* 1976;37:1782-1787.
- 24 Kjellstrom T, Friberg L, Rahnster B. Mortality and cancer morbidity among cadmium-exposed workers.
25 *Environ. health perspect* 1979;28:199-204.
- 26 Lauwerrys, R., De Wals Ph. (1981) Environmental pollution by cadmium and mortality from renal diseases.
27 *Lancet* I,382-383.
- 28 Matsuda T, Kobayashi E, Okubo Y, Suwazono Y, Kido T. Nishijo M, Nakagawa H, Nogawa K. Association
29 between renal dysfunction and mortality among inhabitants in the region around Jinzu River basin polluted
30 by cadmium. *Environ. Res.* 2002 88:156-163
- 31 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機能障害の予後調査（暫定的解析）.
32 平成 15 年度環境省委託業務結果報告書 イタイタイ病及び慢性カドミウム中毒等に関する総合
33 研究、環境保健レポート 2005：69：149-164
- 34 Nakagawa H., Kawano, S., Okumura T, Fujita T., Nishi, M. Mortality study of inhabitants in a
35 cadmium-polluted area. *Bull Environ Contam Toxicol* 1987 38:553-60.
- 36 Nakagawa, H., Tabata M, Morikawa, Y., Senma M, Kitagawa Y, Kawano, S., Kido T. High mortality and
37 shortened life-span in patients with itai-itai disease and subjects with suspected disease. *Arch Environ Health*
38 1990 45:283-287.
- 39 Nakagawa H, Nishijo M, Morikawa Y, Tabata M, Miura K, Kawano S, Nishi M, Kido T, Nogawa K Changes of
40 mortality among inhabitants in a cadmium polluted area. *Metal ions in biology and medicine*, vol.4, (Eds)
41 Collery Ph, et al. p608-610, John Libbey Eurotext, Paris, 1996.
- 42 Nakagawa, H., Nishijo, M., Morikawa, Y., Tabata, M., Senma, M., Kitagawa, Y., Kawano, S., Sugita, N., Nishi,
43 M., Kido, T., Nogawa, K., 1993. Urinary β 2-microglobulin concentration and mortality in a
44 cadmium-polluted area. *Arch. Environ. Health* 48, 428-435.
- 45 Nakagawa, H., Nishijo, M., Morikawa, Y., Tabata, M., Miura, K., Takahara, H., Okumura, Y., Yoshita, K.,
46 Kawano, K., Nishi, M., Kido, T., Nogawa K. (1996b) Increased urinary β 2-microglobulin and mortality rate
47 by cause of death in a cadmium-polluted area. *Environ. Health Prev. Med.* 1, 144-148.
- 48 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 腎尿細管機能障害程度およびカド
49 ミウ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.
- 50 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機能障害の臨床的意義と予後に関
51 する研究・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
- 52 Nishijo, M., Nakagawa, H Morikawa, Y., Tabata, M., Senma, M., Kitagawa, Y., Kawano, S., Sugita, N., Nishi, M.,
53 Kido, T., Nogawa, K., 1994. Prognostic factors of renal dysfunction induced by environmental cadmium
54 pollution. *Environ. Res.* 64, 112-121.
- 55 Nishijo, M., Nakagawa, H Morikawa, Y., Tabata, M., Senma M., Miura, K., Takahara H., Kawano, S., Nishi,
56 M., Mizukoshi, K., Kido, T., Nogawa, K., 1995. Mortality of inhabitants in an area polluted by cadmium:
57 15 year follow up. *Occup. Environ. Med.* 2, 181-184.
- 58 Nishijo M, Nakagawa H, Morikawa Y, et al. Relationship between urinary cadmium and mortality among
59 inhabitants living in a cadmium polluted area in Japan. *Toxicol. Lett*. 1999; 108: 321-327.

- 1 齊藤 寛 長崎県対馬カドミウム土壤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
- 2 ポート 2002 68:313-321.
- 3 Saito H, Iwata K, Moriyama M. Mortality rate among Cadmium (Cd)-exposed inhabitants was significantly
- 4 higher than the entire Japanese population [letter]. Arch Environ Health 1996; 51: 471-473.
- 5 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. カドミウム土壤汚
- 6 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.
- 7 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. カドミウム土壤汚染地域住民の
- 8 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.
- 9 Sorahan T. (1987) Mortality from lung cancer among cohort of nickel cadmium battery workers: 1946-84. Br.
- 10 J. Ind. Med. 44:803-809.
- 11 Thun, M.J., Schnorr, T.M., Smith, A.B., Halperin, W.E., Lemen, R.A. (1985) Mortality among a cohort of U.S.
- 12 cadmium production workers. J. Natl. Cancer Inst. 74, 325-333.
- 13
- 14 参考文献(2.7)
- 15 Viaene, M.K., Masschelein, R., Leenders, J., De Groof, M., Swerts, L.J., Roels, H.A. Neurobehavioural effects of
- 16 occupational exposure to cadmium: a cross sectional epidemiological study. Occup Environ Med. 57,
- 17 19-27, 2000.
- 18 Johnson, M.D., Kenney, N., Stoica, A., Hilakivi-Clarke, L., Singh, B., Chepko, G., Clarke, R., Sholler, P.F.,
- 19 Lirio, A.A., Foss, C., Reiter, R., Trock, B., Paik, S., Martin, M.B. Cadmium mimics the in vivo effects of
- 20 estrogen in the uterus and mammary gland. Nat Med. 9,1081-1084, 2003.
- 21 Martin, M. B., Voeller, H. J., Gelmann, E. P., Lu, J., Stoica, E.G., Hebert, E.J., Reiter, R., Singh, B., Danielsen,
- 22 M., Pentecost, E., Stoica, A. Role of cadmium in the regulation of AR gene expression and activity.
- 23 Endocrinology. 143: 263-275, 2002.
- 24 Yang K, Julian L, Rubio F, Sharma A, Guan H. Cadmium reduces 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2
- 25 activity and expression in human placental trophoblast cells. Am J Physiol Endocrinol Metab. 290(1):
- 26 E135-E142, 2006.
- 27 Mason HJ. Occupational cadmium exposure and testicular endocrine function. Hum Exp Toxicol 1990; 9: 91-94
- 28 Gennart JP, Buchet JP, Roles H, Ghyselen P, Ceulemans E, Lauwers R. Fertility of male workers exposed to
- 29 cadmium, lead, or manganese. Am J Epidemiol 1992; 135: 1208-1209.
- 30