

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

汚染物質評価書

(案)

食品からのカドミウム摂取の現状に係る安全性
確保について

目次

1		
2		
3	1 . 物理、化学的特性	4
4	2 . カドミウムの採鉱、精練及び用途	4
5	3 . カドミウムの分布と移動	4
6	3.1 自然界における存在と循環	4
7	3.2 水系から土壌への堆積	4
8	3.3 土壌から植物への吸収	5
9	3.4 水中及び地上生物への移行	5
10	4 . ヒトへの曝露経路と曝露量	5
11	4.1 吸入曝露	5
12	4.2 経口曝露	5
13	4.2.1 飲料水からの曝露	5
14	4.2.2 食品からの曝露	6
15	4.3 カドミウム曝露量	9
16	4.3.1 喫煙からの曝露量	9
17	4.3.2 食品からの曝露量	9
18	4.3.2.1 我が国における非汚染地域の一般住民	9
19	4.3.2.2 我が国における汚染地域の一般住民	10
20	4.3.2.3 その他	10
21	5 . ヒトにおけるカドミウムの動態及び代謝	11
22	5.1 腸管からの吸収	11
23	5.2 輸送	13
24	5.3 蓄積・分布	13
25	5.4 排泄	15
26	5.5 生物学的半減期	17
27	5.6 生物学的曝露指標	17
28	5.7 メタロチオネイン(MT)	17
29	6 . カドミウムによるヒトにおける有害性評価	18
30	6.1 急性影響	18
31	6.1.1 吸入曝露	18
32	6.1.2 経口摂取	18
33	6.2 慢性影響	18
34	6.2.1 腎臓影響	18
35	6.2.2 カドミウム土壌汚染地域住民における影響	20
36	6.2.2.1 近位尿細管機能障害の診断基準	20
37	6.2.2.2 近位尿細管機能異常の検出とその予後	21
38	6.2.2.3 カドミウム曝露による近位尿細管機能障害の検出方法と診断基準	23
39	6.2.3 カルシウム代謝及び骨への影響	24
40	6.2.3.1 骨影響に関する知見	24
41	6.2.3.2 骨・カルシウム代謝異常とその診断法	26
42	6.2.4 呼吸器への影響	26
43	6.2.4.1 上気道	26
44	6.2.4.2 下気道	26
45	6.2.5 高血圧及び心血管系への影響	27

1	6.2.6 発がん	28
2	6.2.7 生命予後	29
3	6.2.8 神経・内分泌	30
4	7．これまでの国際機関での評価	31
5	7.1 IARC	31
6	7.2 JECFA	31
7	7.3 WHO 飲料水水質ガイドライン値（参照 7 16、7 17）	37
8	7.4 米国環境保護庁（U.S EPA）	37
9	7.4.1 経口参照用量（RfD）	37
10	7.4.2 発がん性	37
11	8．食品健康影響評価	37
12	8.1 有害性の確認	38
13	8.1.1 腎機能への影響	38
14	8.1.2 呼吸器への影響	38
15	8.1.3 カルシウム代謝及び骨への影響	38
16	8.1.4 発がん影響	38
17	8.1.5 高血圧及び心血管系への影響	38
18	8.1.6 内分泌及び生殖器への影響	38
19	8.1.7 神経系への影響	38
20	8.2 用量反応評価	39
21	8.2.1 曝露指標	39
22	8.2.1.1 生物学的曝露指標	39
23	8.2.1.2 カドミウム摂取量	40
24	8.2.2 影響指標	40
25	8.2.3 疫学調査結果	41
26	8.2.3.1 尿中カドミウム排泄量を曝露指標とした疫学調査	41
27	8.2.3.2 カドミウム摂取量を曝露指標とした疫学調査	42
28	8.2.3.3 第 16 回 JECFA によるカドミウム摂取量の推定	43
29	8.3 日本人のカドミウム曝露量	45
30	8.4 ハイリスクグループ	45
31	9．結論及び今後の課題	46
32	参照	49
33		

1 . 物理、化学的特性

原子番号 48、12 (2B) 族、原子量 112.40、同位体 (106 (1.25%)、108 (0.89%)、110 (12.49%)、111 (12.80%)、112 (24.13%)、113 (12.22%)、114 (28.73 %)、116 (7.49%)) (参照 1 1)。

単体で銀白色である。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のフューム¹を生じる。

2 . カドミウムの採鉱、精練及び用途

カドミウムは、自然界で純度の高い鉱石として見当たらない。カドミウムは、亜鉛鉱石中に亜鉛の 1/200 程度の濃度で含まれているとの報告があり、通常、亜鉛生産の副産物として生産されてきた。1817 年にはじめて炭酸亜鉛から精製が行われ、1920 年代以降、カドミウム電気鍍金の発展にともなって商業生産の重要性が高まり、急速に生産量が増大した (参照 2 2)。

カドミウムの主な用途は、ポリ塩化ビニル (PVC) の安定剤、プラスチック・ガラス製品の着色料、ニッカド電池の電極材料、様々な合金の成分となっている。

3 . カドミウムの分布と移動

3.1 自然界における存在と循環

カドミウムは、地球の地殻に広く分布するが、その平均濃度が約 0.1mg/kg であり、クラーク数²が比較的小さい元素である。堆積岩中にしばしば高濃度で蓄積し、海底のリン鉱岩に 15mg/kg 含まれている (参照 3 3)。風化作用により膨大な量のカドミウムが河川を通じて海洋に流れ込み、年間 1 万 5 千トンのカドミウムが海洋に流入すると推測されている (参照 3 4)。

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であるが、年間 500 トン程度と見積もられている (参照 3 5)。

海洋表層水のカドミウム濃度の鉛直分布は、表層で少なく、深くなるにつれて増加する。これは、栄養塩類の濃度分布パターンに対応している (参照 3 6)。カドミウムは、栄養塩類と同様に表層の植物プランクトンによって吸収され、生物の死骸などの有機物として深層へ輸送される。これと対照的に湧昇流が発生する海域では、深層から輸送される栄養塩類と同様に表層のカドミウム濃度が増加する (参照 3 6、3 7、3 8)。このように海洋におけるカドミウム濃度の鉛直分布は、有機物の沈降や湧昇流の影響を受けて変化すると考えられている。

3.2 水系から土壌への堆積

河川中のカドミウムは、農業用灌漑や浚渫された堆積物の処分や洪水などにより周囲の土地を汚染している (参照 3 9、3 10)。

鉱業地から水を介して流出するカドミウムは、土壌粒子に急速に吸着されることから、大量のカドミウムが流入する河川においても河川中の溶存カドミウム濃度は低い (参照 3 11)。カドミウムは、河川により発生源からかなり離れた地域に移動することがあり、日本では、灌漑用水により発生源から 50km 先まで土壌が汚染された地域がある (参照 3 12)。

¹ 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。

² クラーク数：地球の地殻中に存在する元素の平均重量パーセント。

3.3 土壌から植物への吸収

自然あるいは汚染土壌中の高濃度のカドミウムは、植物のカドミウム吸収を増加させることを示している（参照3 13、3 14）。植物のカドミウム蓄積に影響を及ぼす重要な要因としては、土壌のpHとカドミウム濃度であると考えられている（参照3 15）。土壌のpHが上昇すると、土壌粒子のカドミウム吸着性が大きくなり、土壌粒子中のカドミウム濃度を増大させるが、逆に土壌溶液中のカドミウム濃度を減少させることから、植物のカドミウム吸収は低下する。

土壌と土壌溶液中のカドミウム分配に影響を及ぼす他の要因としては、陽イオン交換容量や、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などが考えられており、水田においては、土壌の酸化還元電位が影響を及ぼすことも報告されている。

3.4 水中及び地上生物への移行

水圏生態系において、湧昇流が発生する海域における植物プランクトン中のカドミウム濃度は高く（参照3 7）、カドミウム汚染が少ない沿岸域におけるプランクトン食性の軟体動物にも有意な濃度のカドミウムが蓄積される（参照3 16）。例えば、ニュージーランドのカキにおいて、8mg/kg 湿重量のカドミウムの蓄積が記録されている（参照3 17）。また、カニやロブスターのような食用の甲殻類の肝臓³などにおいても、高濃度のカドミウムが蓄積されるものもある（参照3 18）。

海鳥や海洋ほ乳類の腎臓や肝臓におけるカドミウム濃度は、著しく高い（参照3 19、3 20、3 21）。これらの水圏生物は、摂餌習性と長命によりカドミウムを体中に蓄積すると考えられている。

陸上のコケと地衣類は、大気中の金属を保持する能力が高いことから、これらの植物中のカドミウム濃度を測定し、カドミウムによる大気汚染の分布を示す地図を作成するために使われた（参照3 22）。

4 . ヒトへの曝露経路と曝露量

4.1 吸入曝露

吸入曝露では、カドミウムが粉じんやフュームとして呼吸器に直接入って吸収され、血液中に移動して体を循環する。吸入曝露には、職業曝露と喫煙による曝露がある。職業曝露の場合、鉱山や精錬工場などの労働環境で粉じんやフュームを吸入するとともに、他の重金属からも複合的に曝露されていると考えられている。

喫煙による曝露の場合、たばこの煙の中にカドミウムが多く含まれていることから、喫煙する人は喫煙しない人よりもカドミウム曝露量が多くなると考えられている（4.3.1 喫煙からの曝露量を参照）。

4.2 経口曝露

4.2.1 飲料水からの曝露

飲料水からのカドミウム曝露量は、表層水または地下水を利用している場合、地殻及び土壌のカドミウムレベルに大きく左右される。特に、鉱山の廃坑、鉱滓貯留場所などからの地下水や雪解け水としてしみ出してくる表層水を飲料水とする場合、その

³ 肝臓：節足動物や軟体動物の消化管の中腸部分に開口する盲嚢状の器官のことで、中腸腺とも呼ばれる。カニのいわゆる蟹味噌やイカの塩辛に用いるワタなどがこれに相当する。

1 水は世界保健機関（WHO）の飲料水基準⁴を超える場合もある。

2 米国ワシントン州オカノガン郡の廃坑からの水には、ヒ素が1~298µg/L、カドミウ
3 ムが0~5µg/L 含まれており、この水源を利用する人の発がんリスク及びそれ以外の
4 健康障害のリスクが高いとの報告がある（参照4 1）。韓国の金銀鉱山の廃坑の下流
5 の農業用地の土壌中平均重金属濃度はヒ素 230mg/kg、カドミウム 2.5mg/kg であり、
6 鉱山近辺の小川を水源とする飲料水中の濃度は、ヒ素 246µg/L、カドミウム 161µg/L
7 であり、明らかに基準を超えた汚染が存在している（参照4 2）。

8 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
9 が異なるが、一般的に飲料水中のカドミウム濃度は低い。我が国のように法律によっ
10 て水質基準が設定され、水質検査などの管理が義務づけられている国や地域では飲料
11 水によるカドミウム曝露が問題になることはない。

12 13 4.2.2 食品からの曝露

14 日本における食品に含まれるカドミウムについて、農林水産省が行った全国調査の
15 結果（参照4 3、4 4）では、特に貝類、頭足類などの内臓にはカドミウムが多く含
16 まれる（表1）。日本人は米飯の摂取量が大きいため、米摂取によるカドミウム曝露
17 量の割合が高く、カドミウム土壌汚染地域でも非汚染地域でもその割合はあまり変わ
18 りない。

19 食品中のカドミウム濃度は各国で調べられている（表2）。米国における非汚染地
20 産の未加工農作物のカドミウム全国調査の結果（参照4 5、4 6）、カドミウムがほ
21 とんどの食材に通常含まれることが明らかになった（表3）。

22 カドミウムで汚染された土地で育った農作物は通常のものと比較して高い濃度の
23 カドミウムを含んでいる。英国の3汚染地域で育った野菜のカドミウム濃度を比較し
24 たところ、土壌のカドミウム濃度が著しく高いShiphamで高い数値を示している（表
25 4）。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、表2及び表
26 3の調査結果より約5倍高かった。

27
28 表1 日本における食品に含まれるカドミウムの実態調査結果^{a,b}

食品	検体数	カドミウム濃度（mg/kg 湿重量）	
		最小値	最大値
米（玄米）	37,250	< 0.01	1.2
小麦	381	< 0.017	0.47
大豆	462	< 0.01	0.66
小豆	14	< 0.01	0.03
ホウレン草	329	< 0.01	0.49
キャベツ	101	< 0.01	0.011
白菜	108	< 0.01	0.056
レタス	88	< 0.01	0.08
玉葱	103	< 0.01	0.07
ジャガイモ	23	< 0.01	0.08
さつまいも	31	< 0.01	0.012
さといも	103	< 0.01	0.33
ごぼう	123	< 0.01	0.23
ニンジン	31	< 0.01	0.04
大根	101	< 0.01	0.05

4 飲料水基準：後述の「7.3 WHO 飲料水水質ガイドライン値（第2版及び第3版）」参照。

1	なす	290	< 0.01	0.17
2	トマト	130	< 0.01	0.05
3	ピーマン	130	< 0.01	0.04
4	キュウリ	81	< 0.01	0.02
5	かぼちゃ	23	< 0.01	0.011
6	ブロッコリー	32	< 0.01	0.04
7	メロン	23	< 0.01	0.02
8	いちご	50	< 0.01	0.04
9	なし	42	< 0.01	0.03
10	牛肉	116	< 0.01	0.05
11	豚肉	121	< 0.01	0.07
12	鶏肉	26	< 0.01	0.03
13	アワビ	15	0.02	0.07
14	アワビ(内臓)	15	2.20	5.60
15	ホタテ(貝柱)	57	0.01	0.51
16	ホタテ(うろ)	72	1.30	16.00
17	マガキ	45	0.10	0.68
18	サザエ	15	< 0.01	0.10
19	サザエ(内臓)	15	1.20	9.50
20	シジミ	64	0.03	0.77
21	ハマグリ	48	0.02	0.14
22	アサリ	51	0.02	0.17
23	マダコ	24	< 0.01	0.07
24	スルメイカ	56	0.03	1.3
25	スルメイカ(肝臓)	41	6.60	96.00
26	イカ塩辛	30	0.09	9.90
27	カツオ	15	< 0.01	0.04
28	カツオ塩辛	10	0.17	1.10
29	マイワシ	15	< 0.01	0.03
30	ガザミ	30	< 0.01	0.29
31	ガザミ(内臓)	30	0.09	1.90
32	クルマエビ	35	< 0.01	0.41
33	ケガニ	30	0.02	0.17
34	ケガニ(内臓)	15	0.79	3.50
35	ベニズワイガニ	30	0.04	0.48
36	ベニズワイガニ(内臓)	15	2.30	23.00
37	ホッコクアカエビ	45	0.02	0.57
38	ウニ	45	0.02	0.34
39	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(参照4-3)

^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(参照4-4)

43

表2 国別の食品におけるカドミウム濃度 (µg/kg 湿重量)

食品	英国 ^a	フィンランド ^b	スウェーデン ^c	デンマーク ^d	オランダ ^e
パン、シリアル	20-30	20-40	31-32	30	25-35
肉類	< 20-30	< 5-5	2-3	6-30	10-40
内臓等					
豚の腎臓	450	180	190	1000	
豚の肝臓	130	70	50	100	
魚介類	< 15	< 5-20	1-20	14	15
卵	< 30	< 4	1	< 10	2
乳製品	< 20-30	< 3-20	1-23	< 30	10-30
砂糖・ジャム	< 10	< 10	3	30	5
果物	< 10	< 2	1-2	11	5
野菜					
キャベツ	< 10	5	4	10	
カリフラワー	< 20	10	10		
ホウレン草	120	150	43		
ブロッコリー	10	10			
豆類	< 10-30	< 2-30	1-4	15	
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 et al. (1983) (参照4 7), ^b Koivistoinen (1980) (参照4 8),
^c Jorhem et al. (1984) (参照4 9), ^d Andersen (1979) (参照4 10),
^e RIVM (1988) (参照4 11)

表3 米国の数地域の主な農作物のカドミウム濃度^a

農作物	検体数	カドミウム濃度 (mg/kg 湿重量)		
		中央値	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
ジャガイモ	297	0.028	0.002	0.18
ニンジン	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
ホウレン草	104	0.061	0.012	0.20
トマト	231	0.014	0.002	0.048

^a Wolnik et al (1983, 1985) (参照4 5、4 6)

表4 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 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 湿重量)^a

場所	カドミウム汚染源	キャベツ	葉物野菜	ジャガイモ
Shipham	亜鉛鉱山	250 ^b	680	130
Walsall	銅精錬所からの排気	73	190	103
Heathrow	下水汚泥	24	180	150

^a WHO (1992) Cadmium, Environmental Health Criteria 134. (参照4 12)

^b 中央値

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本に約1~2 μg のカドミウムが含まれており、その約10%が肺に吸入される(参照4 13)。喫煙によって吸入されるカドミウムの約50%が体内に吸収される(参照4 14)と仮定すると、1日に20本喫煙する人は、カドミウム約1~2 μg を吸収すると推定される。

喫煙によって血液中カドミウム濃度及び腎カドミウム濃度が増加する。スウェーデンでは、喫煙者の血液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(参照4 15、4 16、4 17、4 18)。

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域の一般住民

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に経年的な変化はなく、過去10年間(1990~1999年)の平均一日摂取量は28.9 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ であり、FAO/WHO合同食品添加物専門家会議(JECFA)が設定した暫定耐容週間摂取量(PTWI)の約50%である。14食品群からのカドミウム摂取量の割合は、米類由来の摂取が36.5%、魚介類24.5%、野菜・海藻類12.0%、雑穀・芋類8.1%、及び有色野菜類7.1%である。なお、調査期間中、玄米中カドミウム濃度には大きな経年的な変化はない(参照4 19)。

また、日本人の食品からのカドミウム摂取量は、厚生労働省のトータルダイエツト・スタディ(TDS)⁵によると、2004年において、21.4 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (体重53.3kgで2.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週)、このうち43%が米からの摂取とされている(参照4 20)。

この他、独立行政法人国立環境研究所は平成7年から平成12年までの6年間の国民栄養調査のデータと食品別カドミウム濃度からモンテカルロ・シミュレーションの手法を適用して、日本人のカドミウム摂取量分布の推計を行っている。この結果、現状の農水産物のカドミウム濃度でも、日本人のカドミウム摂取量分布は平均値3.47 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週、中央値2.93 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週、95パーセントイル7.33 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週であると報告されている(参照4 21)。

⁵ トータルダイエツト・スタディ(TDS)：広範囲の食品を小売店等で購入し、必要に応じて摂取する状態に加工・調理した後、分析し、食品群ごとに化学物質の平均含有濃度を算出する。これに特定の集団における食品群の平均的な消費量に乗じることにより、化学物質の平均的な摂取量を推定する。マーケットバスケット方式とも呼ばれる。ここでは、もっともカドミウム曝露が高い地域とそれに隣接する地域で食品13群から530サンプルを採取し、カドミウムの濃度の測定及び摂取量の推定を行っている。

1 4.3.2.2 我が国における汚染地域の一般住民

2 現在国内でもっとも曝露が高いと考えられる地域で食品サンプルが収集され、TDS
3 法で、曝露量が算定された。同時に陰膳法⁶による調査が行われた。TDS法で求められ
4 た結果は、平均値1.15 µg/kg 体重/日、すなわち7日間に換算して8 µg/kg 体重/週とな
5 り、JECFAの暫定的耐容週間摂取量 (PTWI)⁷である7 µg/kg 体重/週を超える結果と
6 なった。陰膳法による一日摂取量は、0.44µg/kg 体重 /日となり、陰膳法がTDS法の約
7 半分の結果を示していた。しかし、陰膳法では、個人の正確な曝露量を得ることが出
8 来るが、特に魚介類や根菜類を摂取する場合に高い値を示すなど個人内の日間変動が
9 献立によって大きくなる (参照4 22)。

10 4.3.2.3 その他

11 ほとんどすべての国の一般的な地域における平均カドミウム摂取量は、PTWI以下
12 である。ただし、小児で体重あたりに計算するとPTWIを超える国もある (表5)。

13 表5 世界各国における食品分析から算出した一日あたりの平均カドミウム摂取量
14 (参照4 12)

15 国名	16 分析 ^a 方法	17 平均カドミウム摂取量(µg/日)	18 参考文献
19 一般的な地域			
20 ベルギー	D	15	Buchet et al. (1983)
21 フィンランド	M	13	Koivistoinen (1980)
22 日本	D	31	Yamagata & Iwashima (1975)
23 日本	D	48	Suzuki & Lu (1976)
24 日本	D	49	Ushio & Doguchi (1977)
25 日本	D	35	Iwao (1977)
26 日本	M	49	Ohmomo & Sumiya (1981)
27 日本 (3地域の平均)	D	59	Iwao et al. (1981a)
28 日本	D	43.9 (男性)	Watanabe et al. (1985)
29		37.0 (女性)	
30 ニュージーランド	D	21	Guthrie & Robinson (1977)
31 スウェーデン	D	10	Wester (1974)
32 スウェーデン	M	17	Kjellström (1977)
33 英国	M, D	10-20	Walters & Sherlock (1981)
34 米国	M	41	Mahaffey et al. (1975)
35 カドミウム土壌汚染地域			
36 日本	M	211-245	Japan Public Health Association (1970)
37 日本	D	180-391	"
38 日本(3地域の平均)	D	136	Iwao et al. (1981a)
39 英国	M	36	Sherlock et al. (1983)
40 英国	D	29	Sherlock et al. (1983)
41 米国	D	33	Spencer et al. (1979)

42 ^a M - 食品サンプルを個々に分析 (マーケットバスケット法)

43 D - 陰膳法

6 陰膳法: 調査対象者が食べた食事と全く同じものの1日分を食事試料とし、1日の食事に含まれる化学物質の総量を測定することにより、調査対象者が食べた食品に由来する化学物質の摂取量を推定する。ここでは、もっと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。

7 暫定的耐容週間摂取量 (Provisional Tolerable Weekly Intake) とは、現時点の最新の科学的知見に照らして、人が一生にわたり摂取しても健康に対する有害な影響が現れないと判断される用量を、体重1kg当たり、かつ1週間当たりの摂取量として表示した数値のことである。

5. ヒトにおけるカドミウムの動態及び代謝

5.1 腸管からの吸収

表6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6のタイプ欄に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6のタイプ欄にBと表示)、腸管内での取り込み率の推定に関する研究(表6のタイプ欄に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、真の吸収率を過小評価している可能性が高い。

摂取量(Cd-I)と排泄量の差を摂取量で除した収支研究によるバランス率(以下、バランス率)は、摂取量と年齢に強く影響されている。図1にHoriguchiら(2004)(参照5-1)の図を示し、図2に表6に示した各報告の摂取量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、摂取量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も真の吸収率に近いと考えられる。しかし、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において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(参照5-1)がある。動物実験では、低カルシウム、低亜鉛、低蛋白質な栄養条件下や、クエン酸の摂取でカドミウム吸収が増加するという報告(参照5-2)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。このことから、鉄、亜鉛、カルシウム欠乏時のカドミウム吸収増加は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)や金属輸送蛋白質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、貝内に含有するカドミウムから予測されるほど血液中カドミウム濃度(Cd-B)や尿中カドミウム排泄量(Cd-U)が増加しないという報告がある。動物実験では、カドミウムを含むヒマワリの仁(kernel)、ヒマワリの種全体(seed)及び塩化カドミウム(CdCl₂)の各々からのカドミウム摂取量が同量となるように経口投与した場合、仁からのカドミウム吸収量は、塩化カドミウムからのカドミウム吸収量に比べ30%少ないが、ヒマワリの種全体からのカドミウム吸収量は約2倍になるという報告(参照5-3)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)により吸収に差が生じることを示唆している。

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や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、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は、幼若マウスにおける蓄積量が投与量の約10%であり、成熟マウスの約1%と比べて多い。

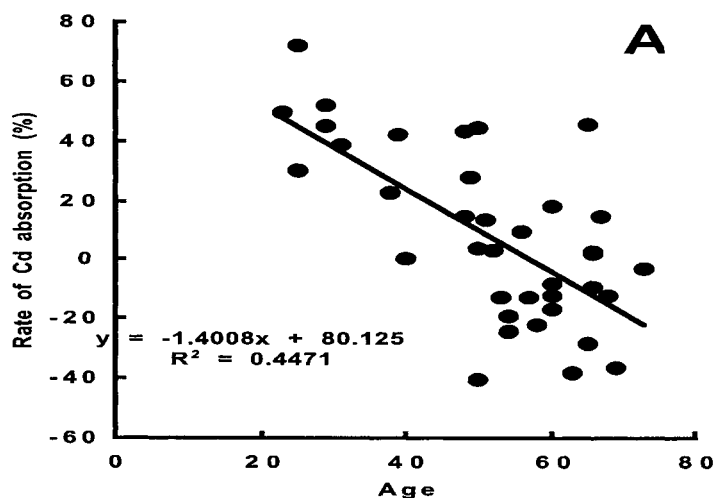
1 以上のような情報から、本評価書作成の目的に合致する成人の腸管吸収率は、ヒト
 2 ボランティア実験における放射性同位元素の残存率である2~8%とすることが妥当
 3 と考える。ただし、小児の情報については不十分であり、今後も情報収集の努力は継
 4 続されるべきである。

6 表6 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 及び 摂食頻度	摂食量 µg/日	吸収指標 (%)	タイプ	備考
	性	n	年齢					
Suzuki and Lu(1976) (参照5-4)	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) (参照5-5)	M	10	24 ± 1.1	Rl ^{115m} CdCl ₂ 朝食1回	25 (22-29)	2.6 ± 0.6	R	⁵¹ Cr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) (参照5-6)	M	14	21-61			4.6 ± 4.0		
Berglund et al.(1994) & Vahter et al.(1996) (参照5-8, 5-9)	F	34	37 ± 7.4	自然食品4日間	11.1 ± 4.2 16.0 ± 7.1 27.8 ± 17.6	2	B	陰膳法で食品中Cd測定。
		23	36 ± 8.4			0		
		17	37 ± 7.9			-1		
Crew et al.(2000) (参照5-10)	F	3	32,46,51	Si ¹⁰⁶ Cdを含むポリッジ。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、ポリッジ(おかゆ)として摂食。5日間糞便採取。
Vanderpool & Reeves(2001) (参照5-3)	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食。21日間糞便採取。
Kikuchi et al.(2003) (参照5-11)	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本文献中の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米摂食。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米摂食。12~20日のバランス計算。
	F	12		高Cd米。1日間	46.53 ± 7.21	47.2 (-9.4-83.3)	U	12日目に高Cd米摂食。過剰Cd分のみ計算。
		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米摂食。過剰Cd分のみ計算。
Horiguchi et al.(2004) (参照5-1)	F	8	20-39	自然食品7日間	68.3 ± 13.6	44	B	陰膳法で食品中Cd測定。
		16	40-59			1		
		14	60-79			-5.9		

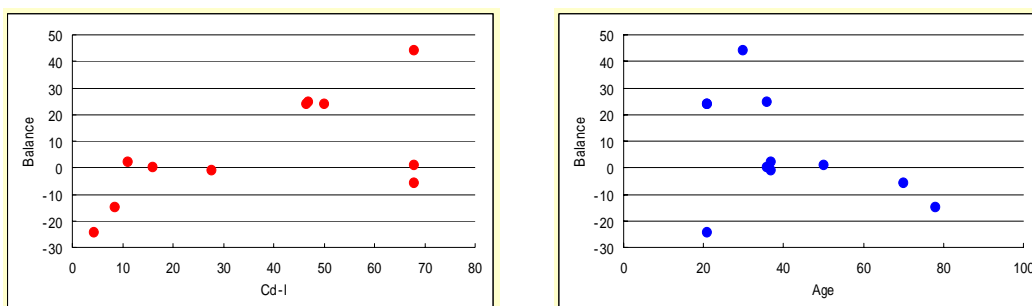
27 タイプ:B;摂食量と排泄量のバランス研究。 R:放射性同位元素の体内残存量研究。 U;体内蓄積Cdの消化管排泄を無視したときの吸収指標。
 28 この表はKikuchi et al. (2003) を参考に作成。

30 図1 年齢とバランス率

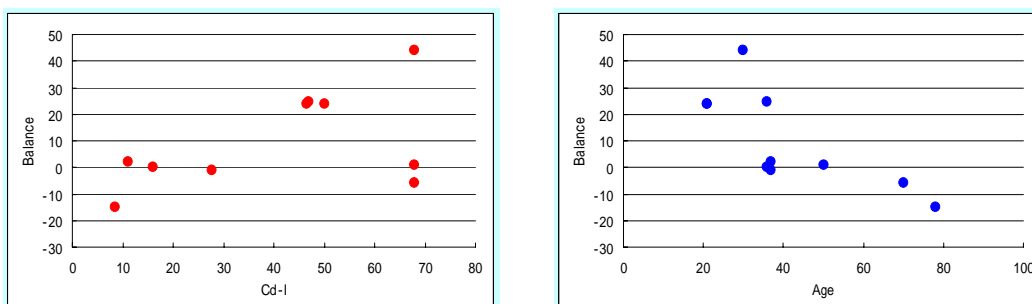


41 (Horiguchi et al. 2004 より部分引用)

図2 摂取 - 糞中排泄バランス(%)と年齢、摂取量(Cd-I)の関係



$$\text{Balance (\%)} = 0.51\text{Cd-I} - 0.49 \text{Age} + 6.76 \quad (R^2 = 0.597, R^{2*} = 0.496)$$



$$\text{Balance (\%)} = 0.33\text{Cd-I} - 0.66 \text{Age} + 23.88 \quad (R^2 = 0.732, R^{2*} = 0.656)$$

5.2 輸送

Zalups らの総説 (参照 5 12) によれば、腸管で吸収されたカドミウムは、蛋白質に結合して血流によって肝に輸送される。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。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無視できるレベルである。

5.3 蓄積・分布

ヒトの長期カドミウム低濃度曝露では、全負荷の約 1/3 が腎皮質に蓄積し、その濃度は肝の 10~20 倍である。喫煙者の腎皮質への蓄積濃度は、非喫煙者に比べ 10 mg/kg 程度高い。肝は、全負荷の約 1/4 を蓄積、筋肉も、全負荷の約 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 7 に主要臓器中のカドミウム負荷量に関する報告を一覧に記した。小泉 (1975) によると、ヒトの肝及び腎におけるカドミウム濃度を測定したところ、20 歳以上の男女で女性におけるカドミウム濃度が男性のおよそ 2 倍高い値を示した (参照 5 13)。図 3 には、1974 年から 1983 年 (参照 5 14)、1992 年から 1994 年 (参照 5 15) にかけて行われた調査に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 歳でピークとなり、以後減少する。肝については、年齢依存的に増加し、腎皮質のように高齢で減少する傾向はない。

持続的な高濃度曝露では、相対的に肝のカドミウム濃度が増加する (参照 4 12)。ヒトでは、カドミウムに起因すると考えられる肝障害の発生は報告されていない。

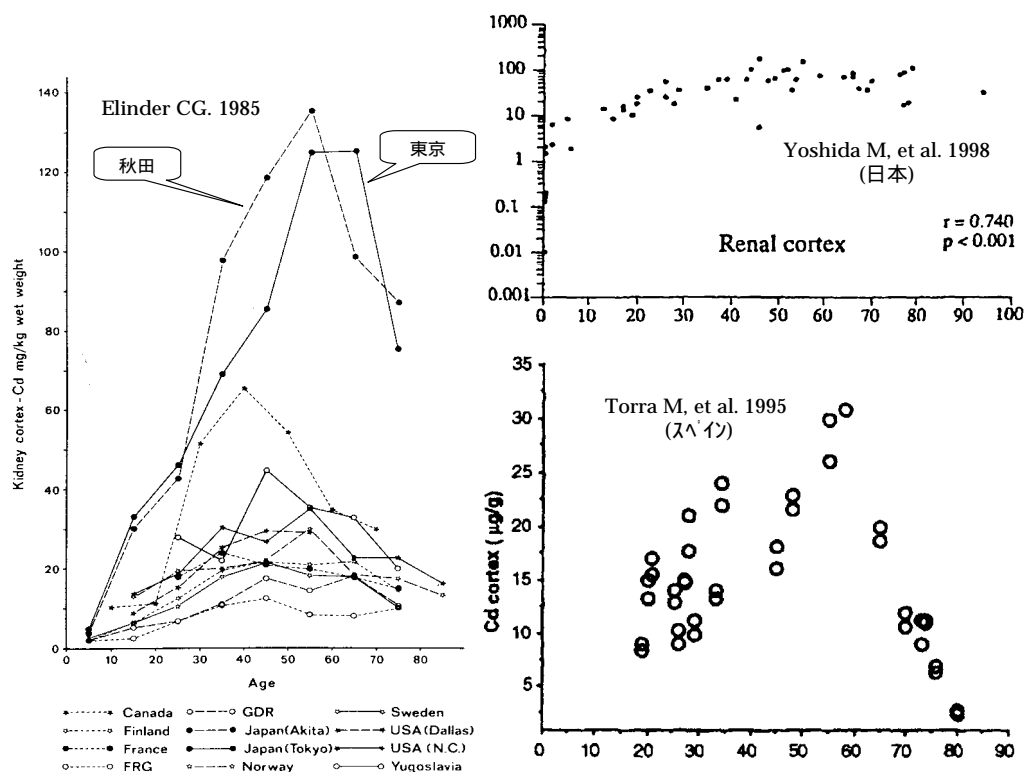
表7 臓器中カドミウム濃度に関する報告

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) (参照5-16)	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) (参照5-17)	1997 ~ 1998 オーストラリア	61	平均38.5 (幅2-89)	-	腎皮質:15.45 肝:0.95 肺:0.13	肝 41 ~ 50歳 1.44 51 ~ 60歳 0.91 61歳以上 1.46 腎 41 ~ 50歳 25.9 51 ~ 60歳 22.5 61歳以上 21.3	平均年齢39歳のCd-U平均値2.30 µg/g Cr、腎皮質Cd18.6	
		43	平均37.0	M	腎皮質:14.6 肝:0.78 肺:0.11			
		18	平均39.5	F	腎皮質:18.1 肝:1.36 肺:0.17			
Garcia et al.(2001) (参照5-18)	10年間以上スペインのタロコナ(工業地域)で生活	78	56 ± 20	-	腎皮質:10.8 肝:1.10 肺:0.09	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。	
		57	-	M	腎皮質:15.5 肝:1.23 肺:0.13			
		21	-	F	腎皮質:17.4 肝:0.76 肺:0.05			
Torra et al.(1995) (参照5-19)	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)* (参照5-20)	オーストリア 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:0.25 ~ 2.48 甲状腺:0.15 ~ 3.41 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) (参照5-15)	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	法医学検体。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、飲酒習慣は不明。	
Takacs & Tatar (1991) (参照5-21)	ハンガリー ミシュコルツ市 市街	531	-	-	腎:11.58 ± 9.95 肝:1.56 ± 1.68 肺:0.56 ± 0.88	年齢区分は不明。	法医学検体。喫煙習慣、飲酒習慣は不明。腎は皮質か髄質か不明。地域区分は上下水道整備、空気及び土壌の汚染等の衛生状況から判断し、人口及び工業地区が密集した地域である市街とそれ以外の郊外に分けているが、厳密なものではない。	
		297	-	M	腎:13.84 ± 11.28 肝:1.66 ± 1.57 肺:0.64 ± 0.95			
		234	-	F	腎:8.71 ± 6.95 肝:1.43 ± 1.81 肺:0.45 ± 0.77			
	ハンガリー ミシュコルツ市 郊外(市街を除いた地域)	541	-	-	腎:11.99 ± 10.04 肝:1.81 ± 2.62 肺:0.72 ± 1.69			
		287	-	M	腎:14.38 ± 11.58 肝:1.75 ± 1.88 肺:0.91 ± 2.16			
		254	-	F	腎:9.31 ± 7.05 肝:1.88 ± 3.26 肺:0.50 ± 0.86			
Nogawa et al. (1986) (参照5-22)	日本(汚染対象) 1967-71, 1981-84 (イタイイタイ病患者及び疑いのある者)富山県 1973-77 (汚染地域住人)富山県・兵庫県	41	61-94	-	腎皮質:35.2	年齢区分:60-69, 70-79, 80-89, 90-99, 腎皮質は男性:データ無し, 71.1, 66.5, 59.3, 女性:12.5, 31.5, 29.5, 40.4, 肝は男性:データ無し, 89.4, 67.3, 139, 女性:94.5, 64.0, 62.9, 36.7,	病理解剖検体。喫煙習慣、飲酒習慣は不明。汚染地域の対象者にはイタイイタイ病患者18名、疑いがある者28名が含まれる。また、非汚染地域の対象者の一部には、過去に汚染地域に住んでいた者が含まれている。	
		8		M	66.6			
		33		F	30.5			
		51		-	66.7			
		9		M	80.2			
		42		F	65.1			
	日本 (非汚染対象) 1981-84 富山県 石川県 福井県	103	0-99	-	腎皮質:89.8			
		64		M	82.6			
		39		F	104.1			
		105		-	肝:8.0			
		67		M	6.1			
		38		F	9.8			
小泉(1975) (参照5-13)	日本人	57	0-80	-	腎皮質:70.7 ± 42.0 腎髄質:33.5 ± 22.7 肝:6.3 ± 4.7	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、加齢に伴い増加し、30-40歳で最高値。	病理解剖及び司法解剖検体。濃度の数値は20歳以上の平均。	
		36		M	腎皮質:54.5 腎髄質:28.1 肝:4.6			
		19		F	腎皮質:96.3 腎髄質:43.5 肝:9.3			
Sumino et al.(1975) (参照5-23)	1971 ~ 1972 日本 兵庫県	30	平均39	-	腎:47 ± 24 肝:5.7 ± 4.6 膵臓:2.7 ± 1.7 副腎:1.5 ± 1.0 小腸:1.1 ± 0.44	年齢区分10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60以上。腎のカドミウム濃度が年齢とともに上昇。	病理解剖検体。脳血管疾患、脳挫傷、虚血性疾患等。喫煙習慣、飲酒習慣は不明。腎は皮質か髄質か不明。	
				15	M			腎:36 肝:3.2 膵臓:2.2 副腎:0.97 小腸:0.8
				15	F			腎:58 肝:8.1 膵臓:3.2 副腎:2.0

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)

注) 下段の図は、異常に外れている1データを除いた場合

図3 腎皮質中カドミウム濃度と年齢の関係 (参照5 14、5 15、5 19)



5.4 排泄

カドミウムは、糸球体から Cd-MT として濾過される。近位尿細管障害がなくカドミウム曝露量が高くない場合には、100%近く再吸収される。しかし、近位尿細管障害が生じると、再吸収障害および腎に蓄積しているカドミウムの排泄により、尿中排泄量は増加する。長期低濃度定常的曝露では、尿中カドミウム濃度は腎皮質へのカドミウム負荷量を反映し、おおむね負荷量の0.01%程度が尿中に排泄される。(参照4 12)。

表8及び表9に約30年前と最近の日本人の尿中及び糞中のカドミウム排泄量を示した。汗、爪、毛髪等その他の排泄経路は無視できる。糞中に排泄されたカドミウム量の大部分は、腸管で吸収されなかった摂取食物中のカドミウム量を反映し、尿中に排泄されたカドミウム量の50~100倍程度である。30年間の差を見ると、対象者の性・年齢は必ずしも同じではないが、一日あたりの排泄量は減少傾向にある。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。ラットに67~120 mg 静注した実験では、24時間で0.83~5.68%が消化管から量依存的に排泄された。ヒトにおける消化管上皮や胆汁排泄に関するデータはない。

表 8 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 (参照 5 24)

(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 ($\mu\text{g}/\text{日}$)
	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 \pm 6.25	65.65 \pm 25.63	24.32 \pm 4.67	1.26 \pm 0.67	0.33 \pm 0.18	19.4 \pm 15.7
男性 19名 (22~24歳)	27.11 \pm 11.84	117.01 \pm 60.51	25.01 \pm 5.55	1.36 \pm 0.45	0.36 \pm 0.18	36.0 \pm 17.7
女性 17名 (22~24歳)	19.88 \pm 6.00	84.88 \pm 30.39	25.10 \pm 5.37	1.21 \pm 0.29	0.32 \pm 0.12	25.0 \pm 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

注: 数値は相加平均 \pm 標準偏差

* 乾重量/湿重量

table 3-29

5日間における糞中・尿中カドミウム排泄量の平均値及び標準偏差 (参照5 25)

対象番号*	尿中		糞中	
	($\mu\text{g}/\text{l}$)	($\mu\text{g}/\text{日}$)	($\mu\text{g}/\text{g}$)	($\mu\text{g}/\text{日}$)
1	0.91 \pm 0.08	0.51 \pm 0.11	1.57 \pm 0.28	41.1 \pm 6.5
2	1.93 \pm 0.34	1.43 \pm 0.22	1.34 \pm 0.22	59.6 \pm 17.5
3	0.53 \pm 0.17	0.79 \pm 0.36	2.17 \pm 0.63	79.4 \pm 29.7
4	0.84 \pm 0.14	0.76 \pm 0.06	1.67 \pm 0.53	53.8 \pm 13.2
5	0.67 \pm 0.09	0.96 \pm 0.32	1.97 \pm 0.86	64.6 \pm 47.5
6	1.61 \pm 0.52	1.01 \pm 0.23	1.74 \pm 0.50	52.3 \pm 41.6
7	2.15 \pm 0.32	1.54 \pm 0.12	1.27 \pm 0.24	44.1 \pm 4.6

* 7名の医学生 (21~22歳の男性、最低4年間は岐阜市内に在住、過度なカドミウム曝露を受けていない、7名中3名が喫煙者)

表 9 最近の日本人女性の糞中・尿中カドミウム濃度 (参照 5 11)

日数	糞中カドミウム濃度 (Cd-F, $\mu\text{g}/\text{日}$)	尿中カドミウム濃度 (Cd-U, $\mu\text{g}/\text{日}$)
	対象者数 (n = 15 ~ 18)	対象者数 (n = 25)
1	13.61 \pm 7.95	0.338 \pm 0.178
2	23.10 \pm 20.93	0.300 \pm 0.163
3	10.82 \pm 12.37	0.212 \pm 0.114

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

5.5 生物学的半減期

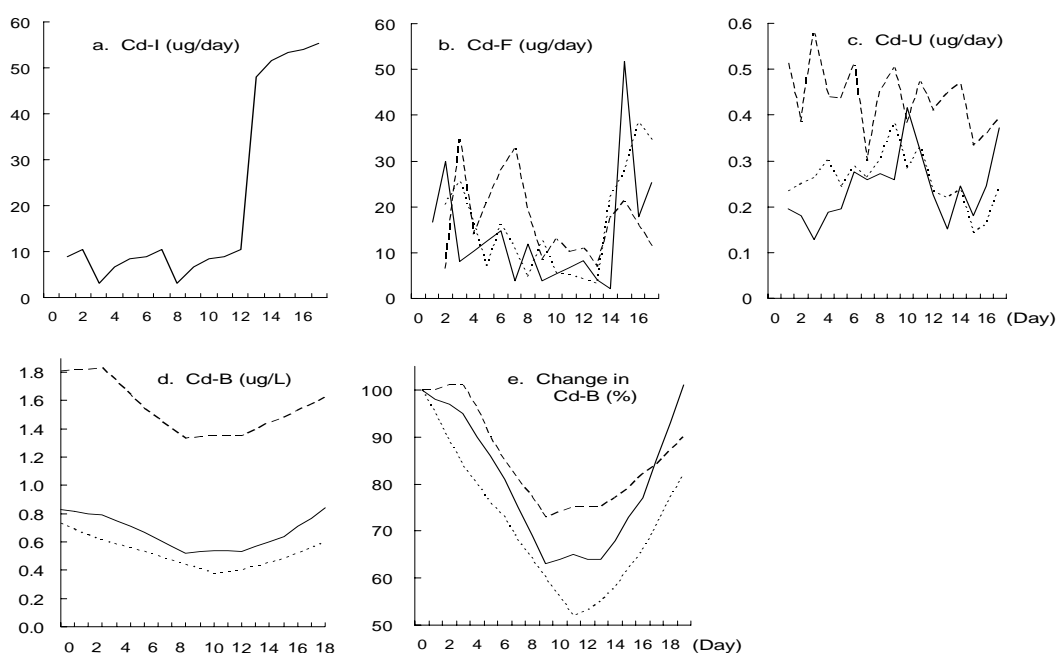
Tsuchiyaらは、1コンパートメントモデルで腎17年、肝7年と計算した(参照526)。Elinderらは、非喫煙者における腎皮質の生物学的半減期を20~50年(最良推定値30年)と計算した(参照414)。Kjellström & Nordbergは、8コンパートメントモデルで肝と腎の生物学的半減期をそれぞれ7.5年、12年と計算した。Sugita & Tsuchiya(1995)は、微分方程式を用いた非線形回帰分析により、腎のカドミウムの生物学的半減期を12.1~22.7年と推定した(参照527、528)。

5.6 生物学的曝露指標

長期低濃度定常的曝露においては、尿中カドミウム排泄量は体内負荷量を反映するが、高濃度曝露時や腎機能障害発生時には、尿中カドミウム排泄量の意義は変化する(参照412)。

血液中カドミウム濃度は、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。食事によるカドミウム摂取量の変化に血液中カドミウム濃度が数日の遅れで追従していることがわかる。

図4 非喫煙青年女性3名の摂取カドミウム量(Cd-I)の変化にともなう糞中カドミウム量(Cd-F)、尿中カドミウム量(Cd-U)、血液中カドミウム量(Cd-B)の変化(参照529)



5.7 メタロチオネイン(MT)

MTはシステイン残基が豊富な低分子量蛋白質で、亜型として、 $MT-I$ 、 $MT-II$ 、 $MT-III$ 、 $MT-IV$ の4種類が見いだされている。 $MT-I$ 、 $MT-II$ は体内に広く存在し、カドミウム、亜鉛(Zn)、銅などの2価重金属イオンで誘導合成されるが、カドミウムの誘導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。 $MT-I$ 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、カドミウムにより誘導合成されない。

$MT-I$ 及び $MT-II$ は、カドミウム、銅、亜鉛イオンを結合する性質を有する。このことによるカドミウムへの機能としては、肝・腎細胞内でカドミウムと結合して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

1 児移行を阻害する等があり、とりわけ が重要である。MT とカドミウムとはイオン
2 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
3 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。

4 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
5 毒性発現と関連する情報はない。

6 . カドミウムによるヒトにおける有害性評価

6.1 急性影響

6.1.1 吸入曝露

13 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
14 時に発生するフュームに曝露された後、短時間で労働者が死亡した例が報告されてい
15 る。急性症例では、肺炎や肺水腫によって呼吸困難となり、致命的なこともある。

16 急性中毒を生じるおそれがある作業環境では、一般的にカドミウム濃度が非常に高
17 い。ある事故例では、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、
18 50 mg/m^3 であり、他の例では、5 時間曝露し、致死量は 8.6 mg/m^3 であった。 5 mg/m^3
19 を超えるカドミウムに 8 時間曝露されることにより死に致ると考えられている。

20 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
21 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思な
22 されるカドミウム濃度は、 0.05 mg/m^3 と設定されている（参照 6.1.1 1）。

6.1.2 経口摂取

25 1940 ~ 50 年代に食品や飲料の摂取後にひどい吐き気や嘔吐や腹痛をともなう急性
26 食中毒が発生した。これは、当時、クロムの不足によりメッキにカドミウムを用い、
27 その際に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こ
28 ことによって発生したものである。

29 また、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、比較的迅
30 速に回復した報告がある。この飲料水汚染の原因は、カドミウムを含む溶接材で組み
31 立てられた自動飲水器の冷水タンクにあった。この急性中毒の事例では、嘔吐を引き
32 おこし、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
33 ミウム量は、きわめて限られていたと考えられる。

34 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。

6.2 慢性影響

6.2.1 腎臓影響

39 カドミウム曝露は、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
40 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、肺や消化管を介して体
41 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
42 込む。急性影響の場合（上記 6.1）には、曝露経路に特徴的な影響が知られるが、長
43 期曝露による慢性影響の場合には、腎臓が主要な標的臓器であることが広く認められ
44 ている。また、下記のように、カドミウム曝露を受けて体内に取り込まれたカドミウ
45 ムは、職業的あるいは一般環境を問わず、慢性影響として腎機能障害をきたすことが
46 知られている。

47 歴史的には Friberg によるカドミウム作業員における研究が最初の報告であり、カ
48 ドミウム作業員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

1 ることが特徴であると報告された（参照 6.2.1 1）。その後、カドミウム作業者にお
2 ける腎機能が詳細に検討された。糸球体において濾過された血漿中の低分子量蛋白
3 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
4 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て血液中を循
5 環するが、カドミウムにより近位尿細管の再吸収機能が低下すると、これらの物質の
6 尿中への排泄量が増加することが判明した（参照 6.2.1 2、 6.2.1 3）。

7 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染地域の住民において
8 近位尿細管機能異常が生じることが、臨床・疫学研究によって明らかにされた。すな
9 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能障害は、腎糸球体の
10 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あること（参照
11 6.2.1 4）、腎性糖尿、アミノ酸尿、尿細管リン再吸収率（%TRP）の低下がみられ、
12 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⁸であると診
13 断されている（参照 6.2.1 5、 6.2.1 6）。

14 Järupらは、カドミウム摂取量が30μg/日と70μg/日（体重70kgとすると現行のPTWI
15 に相当する）の場合、一般集団ではそれぞれ、1%と7%に腎機能障害が観察されるこ
16 と、また、鉄欠乏などのある過敏な集団では、それぞれ、5%と17%に腎機能障害が観
17 察されることを報告している（参照 6.2.1 7）。また、Flanaganらは、血清フェリチ
18 ンが20ng/mL以下である鉄欠乏の成人女性では、正常な成人女性よりもカドミウムの
19 吸収が多く、カドミウムによる健康リスクが高いと報告している（参照 5 5）。他方、
20 Tsukaharaらは、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て解
21 析をおこなっている。対象者は、非喫煙者1,190人を貧血群（ヘモグロビン<
22 10g/100mL、フェリチン<20ng/mL）37人、鉄欠乏群（ヘモグロビン 10g/100mL、フ
23 ェリチン<20ng/mL）388人及び対照群（ヘモグロビン 10g/100mL、フェリチン>
24 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せた対
25 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
26 の比較を行った。その結果、貧血群、鉄欠乏群いずれの群でも尿中のカドミウム、
27 α1-MG、β2-MGは有意な上昇を示さなかったことから、一般の日本人成人女性に広く
28 認められる、治療の対象にはならない潜在的な貧血及び鉄欠乏では、カドミウムの吸
29 収は有意な上昇には至らないと結論している（参照 6.2.1 8）。

30 最近、きわめて微量の重金属類（カドミウム、鉛、水銀、ヒ素）に曝露した子供に
31 において、腎臓及び神経系（ドーパミン作動神経系）が微妙な影響を示す可能性を示唆
32 する疫学調査が報告された（参照 6.2.1 9）。この研究では、フランス、チェコ及びポ
33 ーランドの三カ国の非鉄金属精錬所周辺に居住する子供（合計804人；平均年齢幅8.5
34 ~12.3歳）を対象に断面調査を行い、血液中と尿中の重金属類濃度並びに各種マー
35 ーカーの解析を行った。その結果、血液中及び尿中カドミウムと、尿細管障害の指標とな
36 る尿中レチノール結合蛋白質（RBP）、クララ細胞タンパク質（CC16S）及び
37 N-acetyl-β-d-glucosaminidase（NAG）との間に、曝露量依存的に有意な相関が観察され
38 た。尿中へのRBP、CC16S及びNAGの排泄量の有意な上昇が観察された群の血液中
39 及び尿中カドミウム排泄量はきわめて低く、著者らの表現によれば、日本や中国の高度
40 に汚染された地区における成人集団の数値の5分の1から10分の1の値に相当す
41 ること、ならびに子供の腎臓機能は感受性が高く影響を受けやすい可能性を推測して
42 いる。また、同集団では、血液中の鉛濃度の上昇にともない、糸球体機能異常の指標
43 として用いられる血清中クレアチニン、ならび近位尿細管異常の指標であるβ2-MG
44 濃度の上昇が観察された。さらに、従来知見とは異なり、鉛曝露によってドーパミ
45 ン代謝への影響は観察されなかったが、他方、血液中カドミウム濃度や尿中総水銀排

8 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。

1 泄量との間に負の相関が観察された。これらの結果から、著者らは、子供がカドミウ
2 ムや水銀に曝露することにより、腎機能とドーパミン作動神経系に対して軽微な影響
3 が生じると結論している。

4 他の金属の共存の影響を統計学的に除外して解析し、かつ、尿中カドミウム(1 µg/g
5 Cr 未満)で血液中カドミウム Cd 濃度(0.5 µg/L 未満)と曝露レベルが一般環境とほ
6 んど変わらないにもかかわらず、軽微ではあるが影響が有ったという知見は、従来
7 の成人を対象とした知見とは大きく異なっている。しかし、その理由は定かではない。
8 また、前述の三カ国の各国ごとの対照群として設定された非汚染地域に居住する子供
9 における血液や尿中の数値にもかなりの幅がある。これまで、この報告に記載された
10 ような一般環境中の重金属曝露が子供の腎機能や脳機能に及ぼす影響に関する研究
11 報告は無いため、比較検討は困難である。今後、子供への影響に着目した調査が必要
12 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
13 引き出すことは適当ではないと考えられる。

14 6.2.2 カドミウム土壌汚染地域住民における影響

15 6.2.2.1 近位尿細管機能障害の診断基準

16
17 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
18 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。
19 イタイイタイ病認定に関わる検診のため、旧環境庁は、1976年にカドミウム土壌汚染
20 地域住民に対する健康調査方式を制定した。この方式は、「蛋白尿及び糖尿の有無を
21 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、低分子量蛋白尿、%TRP、
22 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
23 しても非常に高度な内容を有している」と当時評価された(参照 6.2.2 1)。1976~
24 84年にかけて「環境庁新方式」によるカドミウム土壌汚染地域住民健康調査方式が行
25 われ、日本の主要なカドミウム土壌汚染地域をほぼ網羅するかたちで、秋田、福島、
26 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10)(参照
27 6.2.2 2)。その概要は以下の通りである。

28
29
30 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
31 白 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
32 低分子量蛋白質であるβ2-MGやカドミウムの尿中排泄量など(第1
33 次検診B)が、同じ尿を用いて測定された。

34
35 第2次検診： 第1次検診B項目である尿中のβ2-MG(10 mg/L 以上)、RBP(4mg/L
36 以上)、リゾチーム(2 mg/L 以上)、総アミノ酸(20 mM 以上)、カ
37 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
38 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
39 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
40 る割合が検討された。

41
42 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
43 日)において、血液ガス分析(pH及び重炭酸イオン)を含む詳細な尿
44 細管機能検査並びに骨X線検査が実施された。第1次から第3次まで
45 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
46 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」
47 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
48 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

1 尿細管機能異常の存在」と診断した。

2
3 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，兵庫県及び長崎
4 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
5 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
6 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
7 常の出現と関連があることを示唆している。

8 9 6.2.2.2 近位尿細管機能異常の検出とその予後

10 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
11 健康調査に引き続き、1985年からは経過及び予後調査が実施され、その後1985～1996
12 年までの調査結果が報告された（参照 6.2.2 3、6.2.2 4）。1985～1996年の住民健
13 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
14 有所見者を対象に検診が実施された。その結果、尿中β₂-MG排泄量の増加、クレア
15 チニンクリアランスの低下が観察され、近位尿細管機能異常の悪化が観察されてい
16 る。この報告書においては、尿中β₂-MGの上昇には加齢による影響が示唆されるこ
17 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
18 とは、困難であると総括されている。他方、これに対して、年齢を合わせた比較検討
19 から、単に加齢にともな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
20 β₂-MG排泄量が増加することが指摘されている。その根拠として、カドミウム曝露に
21 より生体内で合成される低分子量蛋白質MTの尿中排泄量が尿中β₂-MG排泄量と同
22 様の挙動を示すこと、その排泄量はイタイタイ病認定患者群とその要観察者群がも
23 っとも高く、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も
24 っとも低いことが報告されている（参照 6.2.2 5）。

25 汚染水田土壌の改良事業開始から11年後に実施された追跡調査では、事業の完了
26 した地区の男女住民において、産米中カドミウム濃度、並びに米からのカドミウム曝
27 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
28 れたが、尿中β₂-MG排泄量及び尿中グルコース排泄量は、有意に増加していた（参
29 照 6.2.2 6、6.2.2 7）。

30 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に5年間観察し
31 たところ、観察開始時に尿中β₂-MG排泄量1,000 μg/g Cr未満であった被験者の大部
32 分は、5年後においても1,000 μg/g Cr未満であり、増加はみられなかった。しかし、
33 開始時に1,000 μg/g Cr以上の数値であった被験者では、5年後には明らかな上昇が認
34 められた（参照 6.2.2 8）。

35 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
36 時に尿中β₂-MG排泄量1,000 μg/g Cr以上を示した16人の尿中β₂-MG排泄量の幾何
37 平均値は、10年後に2倍近く上昇したのに対して、初回時に1,000 μg/g Cr未満の30
38 人では、顕著な変化はみられなかった（参照 6.2.2 9）。

1 表 10 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）（参照 6.2.2 2）

	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)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. 尿中低分子量蛋白質 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)低分子量蛋白質定量 (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. 検診担当医師見

2 注：環境レポートの中で mg/dL であった単位を mg/L に統一

6.2.2.3 カドミウム曝露による近位尿細管機能障害の検出方法と診断基準

近位尿細管機能障害は、様々な原因により生じる。カドミウムが原因かどうかを調べるためには、カドミウム曝露の指標として尿中カドミウムが用いられる。カドミウム土壤汚染地域に一定期間以上居住し、その土地の米を食している住民は、尿中カドミウム排泄量が高い傾向にある。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を分析した結果、近位尿細管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おける有意な相関 ($r = 0.61$) が報告されている (参照 6.2.2 10)。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、腎臓中カドミウム濃度は増加し、50 歳代をピークとし、その後、加齢に伴う腎臓の萎縮により 60 歳代以降は漸減する (参照 6.2.2 11)。したがって、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生じた場合は、尿中カドミウム排泄量は増加する (参照 6.2.2 12)。
- * 尿中カドミウム排泄量を表示する際、随時尿の場合は、尿の濃縮・希釈の影響を除外するために単純濃度の表示は適切ではなく、同じ尿のクレアチニン濃度を測定し、単位クレアチニン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。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は、性・年齢を考慮することが必要である。

腎機能障害の結果、尿中に蛋白質が過剰に排泄される、いわゆる蛋白尿は、糸球体性蛋白尿と尿細管性蛋白尿に大別される。糸球体性蛋白尿は、尿中への蛋白質の排泄量が 3 g/24 時間以上の場合がほとんどで、アルブミンや高分子量蛋白質の排泄が特徴である。他方、尿細管性蛋白尿は、低分子量蛋白質の排泄が主体であり、一日に 1~2 g を超えることは稀である (参照 6.2.2 13)。前者の場合、スクリーニングとして尿蛋白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ともなう軽度の蛋白尿の場合には、検出することは不可能である。

カドミウムによる近位尿細管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が、近位尿細管で再吸収される低分子量蛋白質や近位尿細管に特異的に局在している蛋白質がある。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、近位尿細管機能障害により再吸収能が低下すると、その程度に応じ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、低分子量蛋白質の中でもっとも幅広く指標として用いられる。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、近位尿細管上皮細胞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、現在でも広く指標として用いられている。 β 2-MG は、自己免疫疾患、ウイルス感染症、並びに 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

1 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、近位尿細管機能障
2 害がなくても尿中 β 2-MG 排泄量は増加する。尿中排泄量の増加が近位尿細管機能障
3 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場合には、尿中と
4 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
5 加している場合には近位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
6 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などがある。尿中
7 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
8 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。

9 カドミウムによる近位尿細管機能障害の有無を判断するための尿中 β 2-MG 排泄量
10 のカットオフ値⁹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
11 地域集団の平均値と分布（平均値 + 2 × 標準偏差）をもとに 300 ~ 400 μ g/g Cr の値が
12 しばしば用いられてきた。しかしながら、この値は、正常な腎機能を有するヒトにお
13 ける排泄量に相当する場合がある。すなわち、血漿中の β 2-MG 濃度がおよそ 0.5 ~ 2.0 μ
14 g/L において、糸球体で濾過される原尿に排泄される β 2-MG 量は、1日に 80 ~ 360 μ
15 g 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
16 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
17 尿に排泄される量の 0.1%以下であり、80 ~ 360 μ g 以下となる（参照 6.2.1 7）。一日
18 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
19 を用いると、尿中 β 2-MG 量が 80 μ g 以下の場合は 160 ~ 80 μ g/g Cr、360 μ g 以下の場
20 合は 720 ~ 360 μ g/g Cr の数値が得られる。

21 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を
22 主たる兆候とする曝露集団まで広範囲にわたることから（参照 6.2.2 14）尿中 β 2-MG
23 排泄量については、カドミウム曝露に加え、他の腎機能障害の診断指標の整合性を総
24 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尿中
25 β 2-MG 排泄量 10,000 μ g/L（クレアチニンの排泄量によるが、概ね 5,000 ~ 20,000 μ g/g Cr
26 程度の幅がある数値）は、きわめて重症の近位尿細管機能障害の検出に用いられてき
27 た。他方、前述の疫学的知見（6.2.2.2 近位尿細管機能異常の検出とその予後）やカド
28 ミウム土壤汚染地域であった小坂町における疫学調査（参照 6.2.2 15）から、尿中
29 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、カドミウムへの曝露量
30 と尿中 β 2-MG 排泄量異常値の発生率との間に明確な用量反応関係が成立することが
31 報告されている。

32 33 6.2.3 カルシウム代謝及び骨への影響

34 35 6.2.3.1 骨影響に関する知見

36 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をと
37 もなう近位尿細管再吸収障害が多発している。この尿細管機能異常は病態が進行する
38 と、カルシウム・リン代謝異常をきたし、重篤なこの代謝異常が続くと他の要因も加
39 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。

40 これまでの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なカドミウム
41 土壤汚染地域は、富山県神通川流域、石川県梯川流域、長崎県巖原町（現：対馬市）
42 の三カ所である。ここでは、これらの地域におけるカドミウム曝露と骨・カルシウム
43 代謝への影響に関する共通点を中心に記載する。

44 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 β 2-MG 排泄量が 1,000
45 μ g/g Cr 以上の女性 85 人では、尿中カルシウム排泄量の増加、尿細管におけるリン再
46 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、

9 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 及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
2 は、尿中 β 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
3 いた(参照 6.2.3 1)。また、ビタミン D 代謝物(25-水酸化ビタミン D、1,25-水酸化
4 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
5 むカルシウム・リン・ビタミン D 代謝に関して、尿中への β 2-MG 排泄率 10%以上を
6 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
7 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及びオステオカルシン濃
8 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(参照 6.2.3 2)。ビ
9 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。
10 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、低値のものはみら
11 れなかったが、血液中 1,25-水酸化ビタミン D 濃度は糸球体濾過量(GFR)との間に
12 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
13 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示し、一方、血清カルシト
14 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
15 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
16 生障害による機序よりも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
17 を果たしていると考えられた。

18 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
19 跡の結果から、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
20 の骨 X 線所見である骨改変層を有する 11 症例が見い出された。そのうち死亡後の病
21 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
22 報告された(参照 6.2.3 3)。これらの症例では、尿細管機能異常を中心に経過観察
23 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
24 経過観察によると、経年的な血清クレアチニンの増加、クレアチニンクリアランスの
25 低下、%TRP の低下、尿中 β 2-MG 排泄量の増加など、近位尿細管機能障害の悪化が認
26 められている(参照 6.2.3 4)。骨軟化症の重症度は、近位尿細管機能障害(β 2-MG、
27 リゾチーム、NAG、RBP の尿中排泄量)及び血清カルシウム・リン積と相関し、重回
28 帰分析の結果、血清カルシウム・リン積がもっとも大きな影響を与えていた。

29 マイクロデン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、
30 尿細管機能障害を有する梯川流域のカドミウム土壌汚染地域の女性住民は、非汚染地
31 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(参照 6.2.3 5)。骨芽細胞
32 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場合に
33 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
34 た(参照 6.2.3 6)。昭和 49~50 年のカドミウム土壌汚染地域住民の一斉検診におい
35 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
36 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。(参
37 照 6.2.3 7、6.2.3 8)。

38 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
39 排泄量との関連が検討されている(参照 6.2.3 9)。この調査によると、40~88 歳の
40 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
41 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
42 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、
43 年齢・閉経・ボディマスインデックス(Body Mass Index: BMI)による影響を受ける
44 ことから、これらの要因並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。
45 その結果、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
46 の間に負の有意な相関が認められたことから、一般環境からのカドミウム負荷により
47 骨量減少がもたらされると結論づけられた。本研究は、40~88 歳と幅広い年齢対象を
48 同時に解析しているが、年齢階層別による解析を行っていれば、カドミウム体内負荷

1 が女性の骨密度に及ぼす影響の有無について、より明確な知見が得られたと思われ
2 る。
3

4 6.2.3.2 骨・カルシウム代謝異常とその診断法

5 イタイタイ病の主要病変は、近位尿細管機能障害及び骨粗鬆症をともなう骨軟化
6 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
7 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
8 (Hyperosteoidosis) もみられるため、骨軟化症の診断には、類骨の過剰、並びに類骨
9 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、
10 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。
11 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、
12 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
13 て観察されるのに対し、骨軟化症では全く標識されないか、標識されたとしても著し
14 く不整で輝度も低い。

15 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。リンは、カルシ
16 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
17 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。
18 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。し
19 たがって、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
20 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
21 灰化の障害などの骨代謝異常が引き起こされる(参照 6.2.3 10)。

22 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
23 に障害を及ぼす。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
24 白質排泄量増加の例からリン再吸収障害及び代謝性アシドーシスを呈する高度の尿
25 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。したがって、イ
26 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機能障害によるもの
27 (cadmium-induced renal tubular osteomalacia ; カドミウムによる尿細管機能障害性骨軟
28 化症)と考えられている(参照 6.2.3 11)。

29 なお、細胞培養実験、動物実験(参照 6.2.3 12、6.2.3 13、6.2.3 14)及び疫学調
30 査(参照 6.2.3 15、6.2.3 16)の成績に基づき、腎機能障害を経ずにカドミウムの骨
31 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
32 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(参照
33 6.2.3 17)。
34

35 6.2.4 呼吸器への影響

36 6.2.4.1 上気道

37 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
38 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
39 って報告されているが、国内では報告されていない。
40

41 6.2.4.2 下気道

42 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
43 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員に、呼吸困難や残気
44 量の増加をともな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
45 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
46 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。
47 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
48

1 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
2 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
3 低下が報告されている（参照 6.2.4 1）。カドミウム労働者を対象とした胸部 X 線に
4 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
5 た。

6 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 人の一般住
7 民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
8 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
9 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
10 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）、
11 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
12 の関係はみられなかった。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
13 患の増悪に影響している可能性が示唆された（参照 6.2.4 2）。また、カドミウム取
14 り扱い作業員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
15 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。

16 6.2.5 高血圧及び心血管系への影響

17 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
18 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
19 告がある。また、低用量カドミウムの長期曝露（飲料水 0.1～5μg/mL）は、腎機能障
20 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、
21 腎機能障害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
22 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
23 いる（参照 6.2.5 1）。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・
24 アンジ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
25 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ともなう血管弛緩因子で
26 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
27 れているが詳細は不明である。

28 ヒトの場合には、剖検例や高血圧症患者を対象とした研究がある。高血圧関連疾患、
29 事故、動脈硬化などにより死亡した米国及び他国のヒト剖検腎臓試料（それぞれ、187
30 人と 119 人）中のカドミウム濃度や Cd/Zn 濃度比が高いこと（参照 6.2.5 2）、並び
31 に治療をされていない高血圧患者群は正常血圧群よりも血液中カドミウム濃度が有
32 意に高いと報告されている（参照 6.2.5 3）。一方、Beavers らは、血液中カドミウム
33 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
34 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
35 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（参照 6.2.5 4）。

36 日本では、カドミウム土壤汚染地域における疫学的検討が行われている。富山県神
37 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
38 調査では、非汚染地域の 2,308 名の女性と比較して血圧が低い傾向が認められた（参
39 照 6.2.5 5）。同様に、環境庁によって行われた日本のカドミウム土壤汚染地域 7ヶ
40 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
41 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
42 あった（参照 6.2.2 2）。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
43 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、篠田
44 ら（1977）や Kagamimori らの報告（参照 6.2.5 6、6.2.5 7）があるが、いずれも高
45 血圧は認められず、対照群と比較すると、収縮期と拡張期血圧が共に低いことが報告
46 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
47 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
48

1 するレニン・アンギオテンシン系の異常（参照 6.2.5 6）、あるいは近位尿管再吸
2 収障害による腎臓中ナトリウム排泄量の増加（参照 6.2.5 8）などが原因と考えられ
3 ている。

4 5 6.2.6 発がん

6 化学物質の発がん性評価に際して、遺伝子傷害性があるかどうかはきわめて重要な
7 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
8 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
9 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きわめて弱いと判断さ
10 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
11 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
12 る。

13 実験動物におけるカドミウムによる発がんについて、数多くの研究がなされてい
14 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
15 系、並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
16 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
17 な報告が多い。動物種差による発がんのおこりやすさの原因のひとつとして、当該組
18 織における MT 誘導量の違いが指摘されている。

19 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
20 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
21 結果、酸化カドミウム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
22 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
23 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
24 いる。また、肺がんは、5%有意水準で過剰な死亡と判断された。しかし、喫煙習慣の
25 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ュームの曝露があるた
26 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
27 い。その他、最新の報告（参照 6.2.6 1）では、1947～1975 年に初めて勤務し、最低
28 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
29 （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
30 （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
31 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
32 おこすとの仮説は支持されないと結論付けた。

33 米国 National Institute for Occupational Safety and Health によるカドミウム精錬・再生
34 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
35 るとの調査結果が報告された（参照 6.2.6 2）。しかし、これに対して、同一の工場を
36 対象とした別の研究では否定的な見解が示された（参照 6.2.6 3）。肺がん死亡者に
37 対して、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。

38 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
39 確な関連性は報告されていない。Arisawa ら（2001）が長崎県対馬のカドミウム汚染
40 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
41 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 以上群及び 1,000 μ g/g Cr
42 未満群では、それぞれ 71（95% CI：44～107）、103（95% CI：41～212）及び 58（95%
43 CI：32～97）であり、発がんの増加はみられなかった（参照 6.2.6 4）。

44 上記のように、評価の根拠となった調査研究における曝露レベルの推定などに問題
45 があり、疫学研究の難しさを反映した状況となっている。以上のことから、IARC に
46 よる発がん性の判定を、1993 年に出版された IARC 文書に記載されている「ヒトにお
47 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」（グループ 1）
48 を、「ヒトにおいて発がん性があると判断するには証拠が限られており、実験動物に

1 おいて発がん性があると判断するに十分な証拠がある」(グループ 2A)とすること
2 が妥当との見解もある(参照 6.2.6 5)。
3

4 6.2.7 生命予後

5 カドミウムと生命予後との関係に関する調査によれば、神通川流域のカドミウム土
6 壌汚染地域住民の SMR は、非汚染地域に比べて低いことが示された(参照 6.2.7 1、
7 6.2.7 2)。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
8 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
9 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(参照 6.2.7 3 ~ 6.2.7
10 18)。

11 イタイイタイ病及び要観察者は、尿蛋白や尿糖が陰性のカドミウム土壌汚染住民に
12 比べて生存率が低く(参照 6.2.7 6)、生存期間はイタイイタイ病患者で 3.4 年、要
13 観察者で 1.6 年(参照 6.2.7 7)短縮していたことが報告されている。また、神通川
14 流域のカドミウム土壌汚染地域住民において、蛋白尿 10 mg/dL 以上の陽性群を、10
15 ~ 30 mg/dL、30 mg/dL 以上の 2 群に分け、腎機能障害の程度と死亡との関連を検討し
16 たところ、蛋白尿の程度と死亡リスクとの間に用量反応関係が観察されている(参照
17 6.2.7 9)。

18 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
19 ~ 1982 年に行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
20 排泄量のカットオフ値を 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
21 の数値未満の濃度の群を陰性群として比較検討した。その結果、陽性群の SMR は、
22 男 129.5 (95%CI: 104.0 ~ 155.0)、女 146.0 (95% CI: 121.5 ~ 170.6) と、全国に比べ
23 て有意に高かった。同様に、陰性群の SMR は、男性で 78.0 (95% CI: 67.1 ~ 88.9)、女
24 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用
25 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
26 かった(参照 6.2.7 11)。また、尿中 β 2-MG 排泄量を 300 μ g/g Cr 未満、300 ~ 1,000 μ g/g
27 Cr、1,000 ~ 10,000 μ g/g Cr、10,000 μ g/g Cr 以上の 4 群に分けて死亡と近位尿細管機能
28 障害の用量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
29 時、男の各群で 1.27、1.47、1.69、女では 1.58、2.04、2.43 と尿中 β 2-MG 排泄量の増
30 加にともなって死亡のリスク比も上昇していた(参照 6.2.7 11)。さらに、近位尿細
31 管機能障害の指標として尿蛋白、尿糖、尿中アミノ酸を用いて、各指標についてカッ
32 トオフ値に基づき正常群と異常群に二分した場合も、各指標の陽性群の陰性群に対す
33 る死亡を指標としたリスク比が有意に上昇していた(参照 6.2.7 19)。なお、尿中
34 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、心不全、脳梗塞と腎疾
35 患が報告されている(参照 6.2.7 13)。

36 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(参照 6.2.7 14)、及
37 び 20 年間追跡した結果(参照 6.2.7 15)では、上記の 9 年間追跡結果を支持する報
38 告がなされている。特に、尿中カドミウム排泄量を男性では 5 μ g/g Cr 未満、5 ~ 10、
39 10 μ g/g Cr 以上の 3 群に、女性で 5 μ g/g Cr 未満、5 ~ 10、10 ~ 30、30 μ g/g Cr 以上の 4
40 群に分け、5 μ g/g Cr 未満に対する 5 μ g/g Cr 以上の各群死亡のリスク比を検討したとこ
41 ろ、男性で 1.14 (95%CI: 0.94 ~ 1.39)、1.45 (95%CI: 1.12 ~ 1.87)、女性で 1.26 (95%CI:
42 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
43 するのにもなって死亡のリスク比が上昇することが報告されている。

44 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
45 について、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
46 人)を用いたコホート調査が行われた。40 ~ 92 歳の男女 275 名を対象とした 7 年間の
47 追跡調査では、尿中 β 2-MG 排泄量が 1,000 μ g/g Cr 以上群の SMR は、男性で 147 (95%
48 CI: 76 ~ 256)、女性で 135 (95% CI: 94 ~ 188) であり、他方、1,000 μ g/g Cr 未満の群

1 では、男性が 67 (95% CI : 46 ~ 94)、女性が 65 (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 (参照 6.2.7 18)。

2 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、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、生命予後
3 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、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
4 されている。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
5 中カドミウム排泄量は 5 $\mu\text{g/g Cr}$ となる。
6
7
8
9

10 6.2.8 神経・内分泌

11 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れておらず、研究はきわめて限られている。工場労働者 42 人を対象とした断面疫学調査において、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 (参照 6.2.8 1)。
12 尿中カドミウム排泄量と末梢神経障害、平衡感覚や集中力の異常などとの間に有意な相関関係があったことが報告されている。一般環境やカド
13 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。子供の神経系に及ぼす影響に関しては、1970
14 年代から 80 年代に報告がなされ、最近、きわめて微量な重金属類に曝露した子供において、腎臓及びドーパミン作動神経系が微妙な影響を受けている可能性を示唆する
15 疫学調査も報告されている (6.2.1 腎臓影響を参照)。ほとんどの研究では毛髪中カドミウムがカド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の
16 影響も無視できないことから、明解な結論を引き出すことは難しい。
17
18
19
20
21
22

23 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、精巣毒性を発現することが知られていた。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
24 ドミウムがアンドロゲ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 (参照 6.2.8 2、6.2.8 3)。
25 8 週齢の Wistar 系雄ラットを去勢して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
26 $\mu\text{g/kg}$ 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。したがって、カドミウムは、
27 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 (参照 6.2.8 2)。他方、生後 28 日目のラットの卵巣を摘出し、
28 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 $\mu\text{g/kg}$ 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。
29 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
30 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、
31 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 $\mu\text{g/kg}$ 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
32 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、顕著な毒性が観察されない用量のカドミ
33 ウムが女性ホルモン作用を有することが示唆された (参照 6.2.8 3)。
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43

44 また、カドミウムが胎児の成長抑制を引きおこす際に胎盤の水酸化ステロイド脱水素酵素 (HSD11 β 2) 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
45 唆されているが (参照 6.2.8 4)、有害性との関係は明確ではない。
46

47 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
48

1 ン、卵胞刺激ホルモンを指標として検討している。作業場の空气中カドミウム濃度から
2 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
3 みられたが、脳下垂体 - 精巣系ホルモンに対する影響はみられなかった（参照 6.2.8
4 5）。

5 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 ら（1992）は、
6 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
7 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
8 ミウム曝露作業員の平均曝露期間は 24年間で、尿中カドミウム排泄量は 6.94µg/g Cr
9 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
10 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
11 作業員の生殖能力には、カドミウム曝露にともなう影響が無いと判断された（参照
12 6.2.8 6）。

13 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
14 否定的である。

17 7. これまでの国際機関での評価

19 7.1 IARC

20 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、ヒトにおいて発がん
21 性のあることを示す十分な証拠があるという判断により、カドミウムとカドミウム
22 化合物をグループ 1（ヒトに対して発がん性がある）に分類した（参照 7 1）。

24 7.2 JECFA

25 第 16 回 JECFA（1972）での評価（参照 7 2）

26 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
27 腎機能障害がおこる可能性があり、腎のカドミウムレベルを現状（スウェーデン
28 30mg/kg 湿重量、米国 25～50 mg/kg 湿重量、日本 50～100 mg/kg 湿重量）よりも
29 増加させるべきではないとの判断を基に、1日当たりのカドミウムの吸収率を 5%
30 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
31 ウムの総摂取量が 1µg/kg 体重/日を超えなければ、腎皮質のカドミウムは 50mg/kg
32 を超えることはありそうにないことから、PTWI として 400～500µg/人/週を提案し
33 た。

35 第 33 回 JECFA（1989）における評価（参照 7 3）

36 PTWI として 7µg/kg 体重/週と表現を改訂した。

38 第 41 回 JECFA（1993）における評価（参照 7 4）

39 第 33 回 JECFA における評価が維持された。

41 第 55 回 JECFA（2000）における評価（参照 7 5）

42 従来の PTWI では、ハイリスクグループの腎機能障害の発生率が 17%となる
43 ため、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
44 カドミウムによる腎機能障害が発生しない尿中カドミウム排泄量を 2.5µg/g Cr（尿
45 中カドミウム量のクレアチニン補正值）とする Järup らの論文（参照 6.2.1 7）に
46 基づき推定されたパラメータによるワンコンパートメントモデルを用いてカドミ
47 ウムの耐容摂取量が試算された。そのワンコンパートメントモデルに基づく、
48 食品中に含まれるカドミウムの生物学的利用率が 10%で、排泄量の 100%が尿中に
49 排泄されると仮定するのが適切と考えられる尿中カドミウム排泄量 2.5µg/g Cr の

1 人(体重 60kg と仮定)では、食事由来のカドミウム摂取の1日量は、0.5μg/kg 体
2 重と推定された。しかしながら、Järup らの論文は、リスクの見積が不正確である
3 として従来の PTWI (7μg/kg 体重/週)が維持された。

ワンコンパートメントモデル

$$\begin{aligned} \text{食事由来の摂取推定値} &= \frac{\text{尿中カドミウム} (\mu\text{g/g Cr}) \times 1.2 (\text{g Cr/日})}{\text{生物学的利用率} \times \text{尿中カドミウム排泄率}} \div \text{体重} (\text{kg}) \\ &= \frac{2.5 (\mu\text{g/g Cr}) \times 1.2 (\text{g Cr/日})}{10 (\%) \times 100 (\%)} \div 60 (\text{kg}) \\ &= 0.5\mu\text{g/kg 体重/日} \end{aligned}$$

第 61 回 JECFA (2003) における評価 (参照 7 6)

18 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
19 再確認した。また、「高度な生物学的指標を用いた研究では、尿中カドミウム排
20 泄量が 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、
21 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
22 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
23 よって結果が一致しない。」ことを示した。

24 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
25 の根拠がないとして、従来の PTWI を維持した。

Järup らによる腎機能障害についての評価 (参照 6.2.1 7)

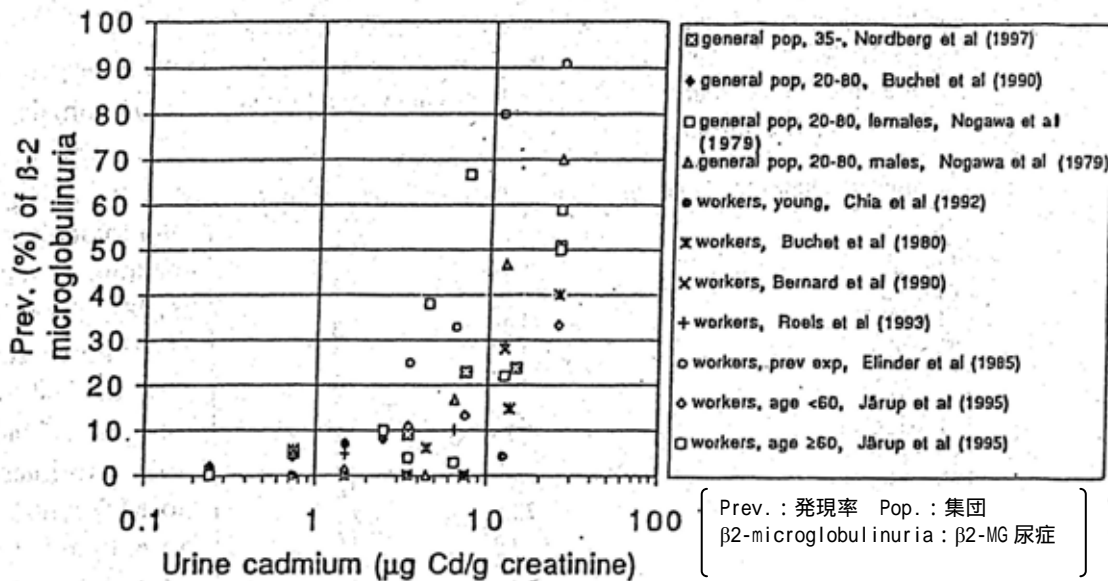
28 この表 11 の腎臓皮質中カドミウム濃度から上記ワンコンパートメントモデル
29 を用いて尿中カドミウム濃度を計算すると、表 11 の 1 列目の値から 2 列目の値が
30 求められる。一方、何パーセントの集団が異常になるかという割合(%)は、表 12
31 のカットオフ値の異なる 9 つの論文の尿中カドミウム排泄量と腎機能障害指標と
32 を引用して、β2-MG (図 5 : Scand J Work Environ Health, 1998 24 : suppl 1 p27 より
33 抜粋) 及び NAG の散布図を作成し、もっとも適切な推定 (best guess) として表 11
34 を作成している。ここで、尿中カドミウム排泄量が 2.5μg/g Cr 以下であれば影響
35 は 0%であるとしているのは、彼らの OSCAR 研究でカドミウムの職業曝露のない
36 集団の最大値をその値として採用しているからである。また、OSCAR 研究では、
37 尿中カドミウム排泄量が 1μg/g Cr 上昇すると、腎機能障害は 10%増加すると説明
38 しているが、表 11 では尿中カドミウム排泄量 1μg/g Cr の上昇に対して、腎機能障
39 害はおよそ 2~7%の増加となっている。
40
41

1 表 11 Scand J Work Environ Health, 1998 24 : suppl 1 p27 より抜粋

腎皮質中Cd濃度(mg/kg)	U-Cd (μ g/g)	影響を受ける%
<50	<2.5	0
51-60	2.75	1
61-70	3.25	2
71-80	3.75	3
81-90	4.25	5
91-100	4.75	6
101-110	5.25	8
111-120	5.75	10
121-130	6.25	12
131-140	6.75	14
151-160	7.25	17
161-170	7.75	20
171-180	8.25	23
181-190	8.75	26
191-200	9.25	30
200<	10.25<	35<

2
3
4 図 5 は、数集団における尿中カドミウム排泄量と尿中 β2-MG 排泄量の上昇
5 (β2-MG 尿症) に関する用量反応データを示している。しかし、高い尿中カドミ
6 ウム濃度を示す集団は、職業曝露を受けていることから、経口曝露だけではなく、
7 吸入曝露が含まれている。
8

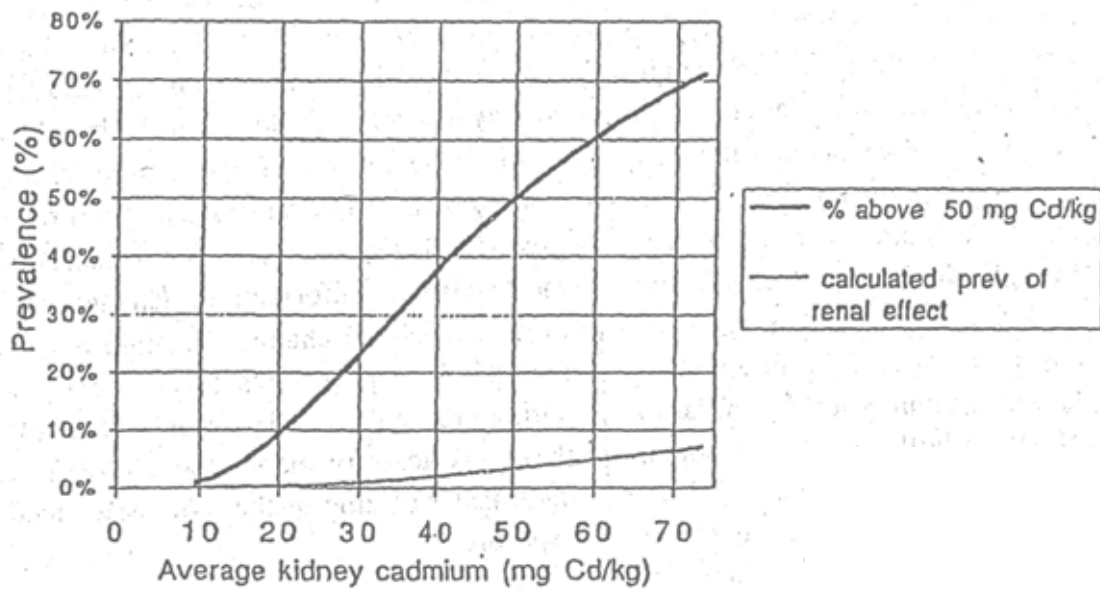
9 図 5 尿中カドミウム排泄量と尿中 β2-MG 排泄量の上昇に関するメタアナリシス



1 Friberg らは、腎臓の臨界濃度 180mg/kg (尿中カドミウム排泄量 9.0 μ g/g Cr に相
 2 当する) になると、集団の 10%に異常が出現すると推定している。カドミウムの
 3 長期にわたる経口摂取量 70 μ g/日で、集団の 7%に異常が出現すると、その後の推
 4 計で示している。腎皮質中カドミウム濃度 50 μ g/g は、およそカドミウム摂取量で
 5 50 μ g/日に相当するとしているが、その根拠は示されていない。

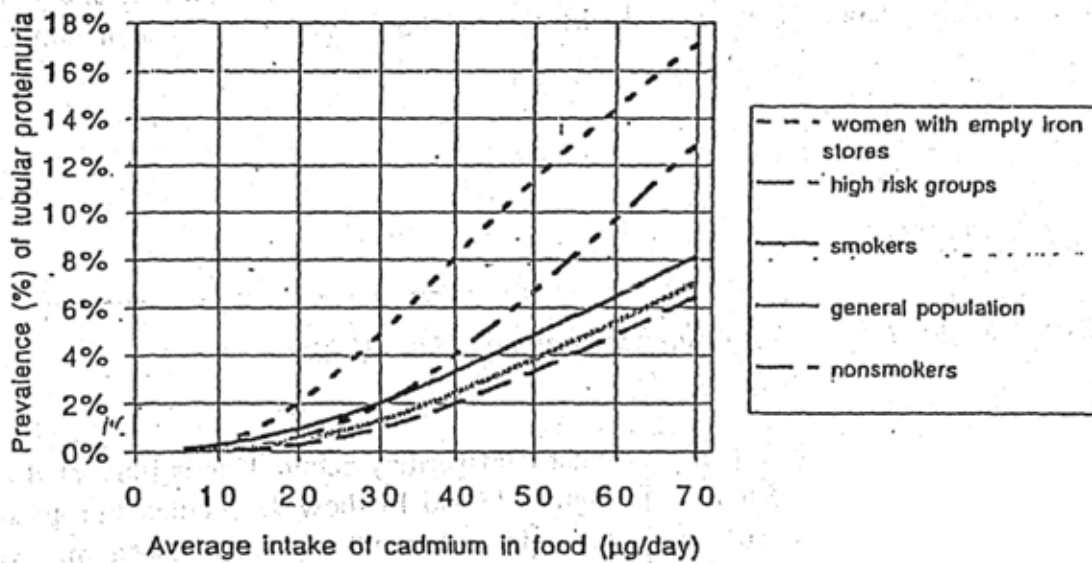
6 図 6 (Scand J Work Environ Health, 1998 24 : suppl 1 p42 より抜粋) は、ある集団
 7 における腎皮質中の平均カドミウム濃度と腎皮質中のカドミウム濃度が 50mg/kg
 8 を超える尿細管性蛋白尿の人の発現率の関係を示している。図 6 の発現率 18%以下
 9 を拡大し、腎皮質中平均カドミウム濃度を食品からの平均カドミウム摂取量に
 10 置き換えたものが、図 7 (Scand J Work Environ health, 1998 24 : suppl 1 p13-42 より
 11 抜粋) である。ただし、その根拠は示されていない。

12
 13 図 6 腎臓中カドミウム濃度 50mg/kg を超える人の割合と尿細管性蛋白尿の発現率算定値



1 図7は、ある集団における食品からの平均カドミウム摂取量とカドミウムによる尿細管障害を有する人の発現率の関係を示している。カドミウム摂取量が30 μ g/日の場合、1%の一般集団に腎機能障害の発現がみられ、鉄欠乏の集団では5%に腎機能障害の発現がみられる。カドミウム摂取量が70 μ g/日(体重70kgと仮定するとJECFAのPTWIに相当)の場合、7%の一般集団に腎機能障害がみられ、鉄欠乏などのある過敏な集団では17%の集団に腎機能障害が出現する。これらのことから、腎機能障害を予防するためには、カドミウムの耐容摂取量を30 μ g/日か、あるいはそれ以下に設定するように主張している。

図7 カドミウム摂取量と腎に対する影響の発現率推定値



1
2
3

表 12 図 5 におけるデータ値 (尿中 β2-MG)

出 典	対象者数	尿中カドミウム	β2MGの異常率 (%)	カットオフ値	備 考
一般集団(35歳以上)、Nordberg et al. (1997) Biological monitoring of cadmium exposure and renal effects in a population group residing in a polluted area in China. (参照7-7)	対 照253 中曝露247 高曝露247	0-2μg/L	4.9	0.8mg/g Cr	
		2-5μg/L	9.0		
		5-10μg/L	22.9		
		10-20μg/L	23.7		
		>20μg/L	50.8		
一般集団(20-80歳)、Buchet et al. (1990) Renal effects of cadmium body burden of the general population. (参照7-8)	402	0-0.51μg/24h	3.0	283μg/24h	β2MGの異常率(%)は文献中のグラフより読み取った。
	407	0.52-0.89μg/24h	5.0		
	401	0.90-1.40μg/24h	6.5		
	404	1.41-8.00μg/24h	7.0		
一般女性(20-80歳)、Nogawa et al. (1979) A Study of the Relationship between Cadmium Concentrations in Urine and Renal Effects of Cadmium(参照7-9)	26	0-4.9μg/g cr	3.9	5mg/L	
	36	5.0-9.9μg/g cr	3.8		
	36	10.0-14.9μg/g cr	22.2		
	37	15-19.9μg/g cr	27.0		
	45	20.0-24.9μg/g cr	51.1		
	30	25.0-29.9μg/g cr	70.0		
	39	30.0-39.9μg/g cr	79.5		
	47	40.0μg/g cr	85.1		
一般男性(20-80歳)、Nogawa et al. (1979) A Study of the Relationship between Cadmium Concentrations in Urine and Renal Effects of Cadmium(参照7-9)	29	0-4.9μg/g cr	0	5mg/L	
	48	5.0-9.9μg/g cr	16.7		
	45	10.0-14.9μg/g cr	46.7		
	25	15-19.9μg/g cr	76.0		
	49	20.0-24.9μg/g cr	69.4		
	21	25.0-29.9μg/g cr	95.2		
労働者(若年)、Chia et al. (1992) Renal Tubular Function of Cadmium Exposed Workers(参照7-10)	対 照122	1.15μg/g cr (平均)	4.6	不明 (phadezym beta-2-micro testを利用)	
	97	<2μg/g cr	0		
		2-5μg/g cr	0		
		5-10μg/g cr	0		
		10μg/g cr	4.2		
労働者、Buchet et al. (1980) Assessment of Renal Function of Workers Exposed to Inorganic Lead, Cadmium or Mercury Vapor (参照7-11)	対 照88	<2μg/g cr	5	0.2mg/g Cr	β2MGの異常率(%)は文献中のグラフより読み取った。
	84	2-9.9μg/g cr	5		
	34	10-19.9μg/g cr	15		
	30	10μg/g cr	42		
労働者、Bernard et al. (1990) (参照7-12)	61	<2μg/g cr	0	0.324mg/g Cr	β2MGの異常率(%)は文献中のグラフより読み取った。
	25	2-5μg/g cr	0		
	15	5-10μg/g cr	0		
	15	>10μg/g cr	27		
労働者、Roels et al. (1993) Markers of early renal changes induced by industrial pollutants. Application to workers exposed to cadmium(参照7-13)	対 照43	<2μg/g cr	5	279μg/g Cr	β2MGの異常率(%)は文献中のグラフより読み取った。
	30	2-10μg/g cr	10		
	7	10μg/g cr	28		
労働者、Elinder et al. (1985) Assessment of renal function in workers previously exposed to cadmium(参照7-14)	60	2μg/g cr	7	0.3mg/g Cr	
		2- 5μg/g cr	25		
		5- 10μg/g cr	33		
		10- 15μg/g cr	80		
		>15μg/g cr	91		
All	40				
労働者(60歳未満)、Järup et al. (1994) Dose-Response Relations Between Urinary Cadmium and Tubular Proteinuria in Cadmium-Exposed Workers (参照7-15)	124	<1nmole/mmoleg cr	0.8	25μg/mmole Cr (223μg/g Cr)	
	101	1-<3nmole/mmoleg cr	1.1		
	37	3-<5nmole/mmoleg cr	10.8		
	38	5-<10nmole/mmoleg cr	13.2		
	9	10+nmole/mmoleg cr	33.3		
労働者(60歳以上)、Järup et al. (1994) Dose-Response Relations Between Urinary Cadmium and Tubular Proteinuria in Cadmium-Exposed Workers (参照7-15)	9	<1nmole/mmoleg cr	0	25μg/mmole Cr (223μg/g Cr)	
	20	1-<3nmole/mmoleg cr	10.0		
	21	3-<5nmole/mmoleg cr	38.1		
	18	5-<10nmole/mmoleg cr	66.7		
	17	10+nmole/mmoleg cr	58.8		

注1: 単位の文献中の表記に基づく。

注2: 1nmole/mmoleg cr 1μg/g cr.

7.3 WHO 飲料水水質ガイドライン値 (参照 7 16、7 17)

JECFA は、食事からのカドミウム吸収率を 5%、1 日当たり排出率を 0.005%と仮定して、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 1 μ g/kg 体重を超えるべきではないと結論した。それ故、PTWI は、1989 年に 7 μ g/kg 体重/週に設定され、1993 年に再確認され、2000 年に検討がなされたが、現在もこの値が維持されている。

ガイドライン値は、JECFA の PTWI の 10%を飲料水として割り当て、1 日当たりの飲水量を 0.003mg/L とした。

7.4 米国環境保護庁 (U.S EPA)

7.4.1 経口参照用量 (RfD)

U.S EPA では、ヒトの腎皮質中カドミウム濃度 200 μ g /g が著しい蛋白尿を引き起こさない、もっとも高いカドミウム濃度であるとしている。毒物動態モデルは、カドミウムの無毒性量 (NOAEL) に相当し、ヒトにおいて 200 μ g /g をもたらず慢性経口曝露量を決めるために有効であり、一日当たり、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。食物からの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、慢性経口曝露の場合の上記 NOAEL は、飲料水で 0.005mg/kg 体重/日、食物で 0.01mg/kg 体重/日となることが予測できる。飲料水の NOAEL 0.005mg/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 (参照 7 18)。

影響 (Critical Effect)	用量	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
著しい蛋白尿	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

7.4.2 発がん性

U.S EPA は、B1 (ヒトの発がん性の可能性がある) に分類している。カドミウムの産業衛生疫学調査から特定された証拠は、調査者と被調査集団において一致している。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は、十分な証拠がある。ラットとマウスを用いた 7 つの研究では、カドミウム塩 (酢酸塩、硫酸塩、塩化物) の経口投与で発がん性を示さなかった。

8 . 食品健康影響評価

カドミウムのヒトへの影響についての研究は、1950 年代以降、スウェーデンでカドミウム取り扱い工場における職業曝露の健康影響調査が行われ、その後、職業曝露による腎臓機能障害と発がん影響などを中心とした疫学調査が数多く実施されてきた。また、カドミウムに汚染された地域について、欧州や中国などにおいてカドミウム曝露疫学調査が実施されている。一方、我が国においては、鉱山に起因するカドミウム土壌汚染地域が数多く存在し、イタイイタイ病の発生を契機に、一般環境でのカドミウム曝露の疫学調査が数多く実施されている。また、カドミウム中毒の毒性発現に関わる用量反応関係と毒性発現メカニズムを解明するため、実験動物によるデータも多

1 数報告されている。今回のカドミウムによる健康リスク評価に際しては、国内外の文
2 献を対象に、現時点まで得られているカドミウム曝露にともなうヒトへの健康リスク
3 に関する疫学的知見を中心に必要に応じて動物実験の知見を加えて評価を行った。

4 5 8.1 有害性の確認

6 7 8.1.1 腎機能への影響

8 職業曝露あるいは一般環境でのカドミウム曝露を問わず、体内に取り込まれたカド
9 ミウムは、慢性影響として腎機能障害を生じることが知られている。この腎機能障害
10 は、近位尿細管の再吸収機能の低下が主要所見であり、低分子量蛋白尿の排泄量の増
11 加及び腎臓の組織病理学的変化がみられる。多くの疫学調査によって、日本における
12 カドミウムによる健康影響は、イタイイタイ病のような重篤なものから、臨床的な異
13 常をとともわず、一般生活にも支障がない低分子量蛋白尿の排泄のみを主たる兆候と
14 するものまで、カドミウムの曝露量と曝露期間に応じて幅広い病像スペクトルを有す
15 ることが判明している。したがって、腎機能への影響は明らかである。

16 17 8.1.2 呼吸器への影響

18 呼吸器に対する影響が指摘されているのは、いずれも吸入曝露による知見である。

19 20 8.1.3 カルシウム代謝及び骨への影響

21 近位尿細管の再吸収機能障害によって尿中へのカルシウムとリン喪失状態が慢性
22 的に継続すると、カルシウムとリンが骨から恒常的に供給される結果、骨代謝異常が
23 引き起こされる。このことから、カドミウムによるカルシウム・リン代謝及び骨への
24 影響は、腎機能障害によるものと考えることが妥当である。

25 他方、細胞培養実験や動物実験の結果では、腎機能障害を経ずにカドミウムの骨へ
26 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
27 唆されている。しかし、現時点のヒトにおける臨床・疫学研究の知見では、カドミウ
28 ムによるカルシウム・リン代謝及び骨への影響は、尿細管機能障害によるものと考え
29 るのが妥当である。

30 31 8.1.4 発がん影響

32 IARC の専門家委員会では、職業曝露による肺がんリスクが高いとする複数の研究
33 報告に基づいてグループ 1（ヒトに対して発がん性がある）に分類されているが、汚
34 染地域の住民の調査結果では、ヒトの経口曝露による発がん性の証拠は報告されてい
35 ない。

36 37 8.1.5 高血圧及び心血管系への影響

38 カドミウムと高血圧あるいは心血管系との関連は、カドミウムの曝露経路や曝露
39 量、腎尿細管機能障害の有無と程度などとの関係を検討する必要があるが、低用量長
40 期曝露と高血圧や心血管系影響との関係について明確な結果を示す研究報告はほと
41 んど無い。

42 43 8.1.6 内分泌及び生殖器への影響

44 実験動物では、内分泌及び生殖器への影響が示唆されているが、ヒトを対象とした
45 疫学的データでは、現在のところ否定的である。

46 47 8.1.7 神経系への影響

48 神経系においては、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
49 影響発現の標的臓器とは見なされておらず、一般環境やカドミウム汚染地域における

1 住民を対象とした調査研究には特に取り上げるべき神経系障害に関する知見は報告
2 されていない。

3 最近、きわめて微量な重金属類に曝露した子供において、腎臓及び神経系（ドーパ
4 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とする疫学調査が報告され
5 ているが、これまでに確立された知見とは大きく異なること、同様なレベルの重金属
6 曝露による子供の腎機能や脳に関する研究報告がほとんどなく、比較検討ができない
7 ことから、今回の健康影響評価において対象としない。

8.2 用量反応評価

10 カドミウム曝露の影響は、腎臓においてもっとも現れやすいことは上述のとおりで
11 ある。また、腎皮質の蓄積性や疫学調査結果から、近位尿細管がもっとも影響を受け
12 やすいと認識されている。第 61 回 JECFA においても、カドミウム曝露が骨・カルシ
13 ウム代謝等に影響を有することが記された上で、腎尿細管の機能障害がもっとも重要
14 な健康影響であることが再確認されている。したがって、今回の評価においても、腎
15 臓の近位尿細管への影響についての研究を対象とすることが適切であると考ええる。こ
16 の種の研究は、いくつかあるが、それぞれの研究では曝露指標、影響指標、カットオ
17 フ値など対象が様々であり、評価に当たってはこれらの指標について総合的な検討を
18 行う必要がある。

8.2.1 曝露指標

21 我が国においては、富山県婦中町、兵庫県生野、石川県梯川流域、秋田県小坂町、
22 長崎県対馬など、鉱山等によりカドミウムの汚染を受けた地域、海外においても、ベ
23 ルギー、スウェーデン、英国、旧ソ連、中国、米国における疫学研究の報告がある。
24 これら研究の生物学的な曝露指標としては、尿中カドミウム排泄量や血液中カドミウ
25 ム濃度、食事調査から推定するカドミウム摂取量などが使用されている。

8.2.1.1 生物学的曝露指標

28 腎尿細管機能障害は、様々な原因により生じることから、カドミウム曝露が原因で
29 あるかを調べるため、尿中カドミウム排泄量が曝露指標として用いられてきた。

30 体内のカドミウムは、糸球体から Cd-MT として濾過され、近位尿細管障害が無い
31 場合には、100%近くが再吸収され、腎皮質に蓄積される。長期低濃度曝露では、尿
32 中カドミウム排泄量は、腎皮質負荷量を反映するため、数多くの文献で曝露指標とし
33 て使われている。

34 尿中カドミウム排泄量を曝露指標として耐容摂取量を算出する場合、理論モデルを
35 用いて、尿中カドミウム排泄量から食事由来のカドミウム摂取量を予測する必要がある。
36 Järup らは、腎機能障害が生じない尿中カドミウム排泄量を 2.5µg/g Cr とする論文
37 において、食事由来のカドミウム摂取量を推定するワンコンパートメントモデルを提
38 唱している。長期にわたって摂取量が有意に変化しないと仮定すると、食事由来のカ
39 ドミウム摂取量は、尿中カドミウム排泄量からワンコンパートメントモデルによって
40 予測できるとしている。

41 しかし、カドミウムによる近位尿細管障害が生じると、カドミウムは近位尿細管で
42 再吸収されず、尿中への排泄量は増加し、Cd-MT などとして排泄される。カドミウム
43 による近位尿細管障害が進行すると、尿中への劇的な排泄量の増加が観察され、腎臓
44 中カドミウム濃度が減少することが動物実験により証明されている。ヒトにおいて
45 も、カドミウム土壤汚染地域でカドミウムに長年にわたって曝露した高齢の住民の剖
46 検例で腎臓中カドミウム濃度が低い傾向があるとの報告がある。このように重篤な腎
47 障害が発症している場合は、尿中カドミウム排泄量はカドミウム曝露量の指標とする
48 のは適切ではないとみなされている。また、カドミウム摂取量と尿中カドミウム排泄

1 量との関係は、非常に複雑であり、腎障害の程度、年齢、性別、個人差等によって生
2 物学的利用率や吸収されたカドミウムの尿中排泄率は大きく異なることから、Jarup
3 らが提唱するワンコンパートメントモデル等簡単な理論モデルを用いて尿中カドミ
4 ウム排泄量から推定されるカドミウム摂取量を説明することは困難である。

5 血液中カドミウム濃度は、一般に体内蓄積量よりも直近の曝露を反映し、食事による
6 カドミウム摂取量の変化に数日遅れで追従する。食事によるカドミウム摂取量の短
7 期変動を知る生物学的指標として、血液中カドミウム濃度は、尿中カドミウム排泄量
8 より適当であるが、カドミウム摂取量を血液中カドミウム濃度から推定するための適
9 当な理論モデルは確立されていない。

10 11 8.2.1.2 カドミウム摂取量

12 一般環境中に生活する人々のカドミウム曝露は、ほとんどが食事によるものであ
13 り、実際のカドミウム摂取量と腎臓への影響との関連が解明されれば、カドミウムの
14 耐容摂取量の設定に非常に有効である。日本と中国では、特に主食である米のカドミ
15 ウム濃度からカドミウム摂取量を推定している報告がいくつかあるが、米のカドミウ
16 ム濃度は同じ場所であっても年変動する。この他に TDS や陰膳によるカドミウム摂
17 取量の推定がなされている。

18 19 8.2.2 影響指標

20 我が国においては、富山県婦中町、兵庫県生野、石川県梯川流域、秋田県小坂町、
21 長崎県対馬など、鉱山等によりカドミウムの汚染を受けた地域、海外においても、ベ
22 ルギー、スウェーデン、英国、旧ソ連、中国、米国における疫学研究の報告がある。
23 これら疫学調査のカドミウム曝露による影響指標としては、蛋白質、糖、アミノ酸、
24 イミノ酸（プロリン及びヒドロキシプロリン）、RBP、 β 2-MG、 α 1-MG、NAG の尿
25 中排泄量などが使用されている。

26 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、低分子量
27 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
28 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
29 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。

30 これらの尿細管機能障害の影響指標は、いずれもカドミウムの作用に特異的な指標
31 ではないので、指標のわずかな増加それ自体がカドミウムの生体への有害影響を示し
32 ている訳ではないが、カドミウム曝露が継続している場合は、腎障害が進行した可能
33 性の指標となる。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
34 ら、 β 2-MG は現在でも広く用いられている。

35 石川県梯川の5年間及び長崎県厳原町の10年間の調査では、尿中 β 2-MG 排泄量が
36 初回検査時 $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 以上であった被験者で5年後あるいは10年後の調査で尿中
37 β 2-MG 排泄量の上昇が認められている（参照 6.2.2 8、6.2.2 9）。同じく石川県梯
38 川及び長崎県対馬の追跡調査において、尿中 β 2-MG 排泄量が初回検査時 $1,000\mu\text{g/g Cr}$
39 であった被験者の SMR が有意に上昇しているとの報告もある（参照 6.2.7 11、6.2.7
40 14、6.2.7 15、6.2.6 5、6.2.7 18）。また、カットオフ値を $1,000\mu\text{g/g Cr}$ に設定
41 している論文も数多い。

42 このことから、健康影響としての全容や意義が解明されていないが、尿中 β 2-MG
43 排泄量が $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 以上は、カドミウム曝露の影響を鋭敏に反映している可能性が
44 あることから、尿中カドミウム排泄量などの他の指標も踏まえ、総合的に判断した上
45 で $1,000\mu\text{g/g Cr}$ をカットオフ値（又はカドミウム曝露の影響を鋭敏に反映している値）
46 とすることができる。

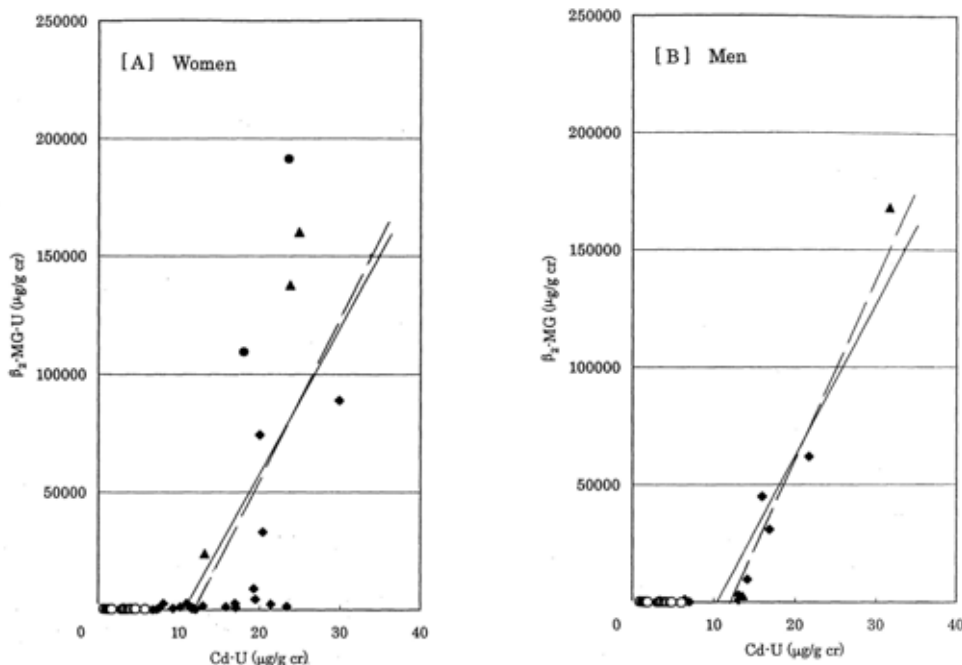
8.2.3 疫学調査結果

8.2.3.1 尿中カドミウム排泄量を曝露指標とした疫学調査

カドミウムは、長期低濃度曝露により腎尿細管障害をおこすことが知られており、尿中 β 2-MG を腎尿細管障害の指標としている。Ikeda ら (2003) は、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且つ地域住民の尿中カドミウム排泄量及び尿中 β 2-MG 排泄量の幾何平均値が記述されている 12 論文を検索し、尿中 β 2-MG 排泄量の変化から腎尿細管障害に係る尿中カドミウム排泄量の閾値を解析したところ、男女いずれにおいても尿中カドミウム排泄量が $10 \sim 12 \mu\text{g/g Cr}$ を超えた場合に尿中 β 2-MG 排泄量が著しく上昇することを確認している (参照 8-1) (図 8)。さらに、Ikeda ら (2005) は、新たに検索した論文からデータを加え、尿中 β 2-MG 排泄量の低いレベルについても解析し、 $1,000 \mu\text{g/g Cr}$ の尿中 β 2-MG 排泄量に相当する尿中カドミウム排泄量を $8 \sim 9 \mu\text{g/g Cr}$ 、尿中 β 2-MG 排泄量を上昇させる尿中カドミウム排泄量の閾値レベルを $4 \mu\text{g/g Cr}$ 以上と結論づけている (参照 8-2) (図 9)。

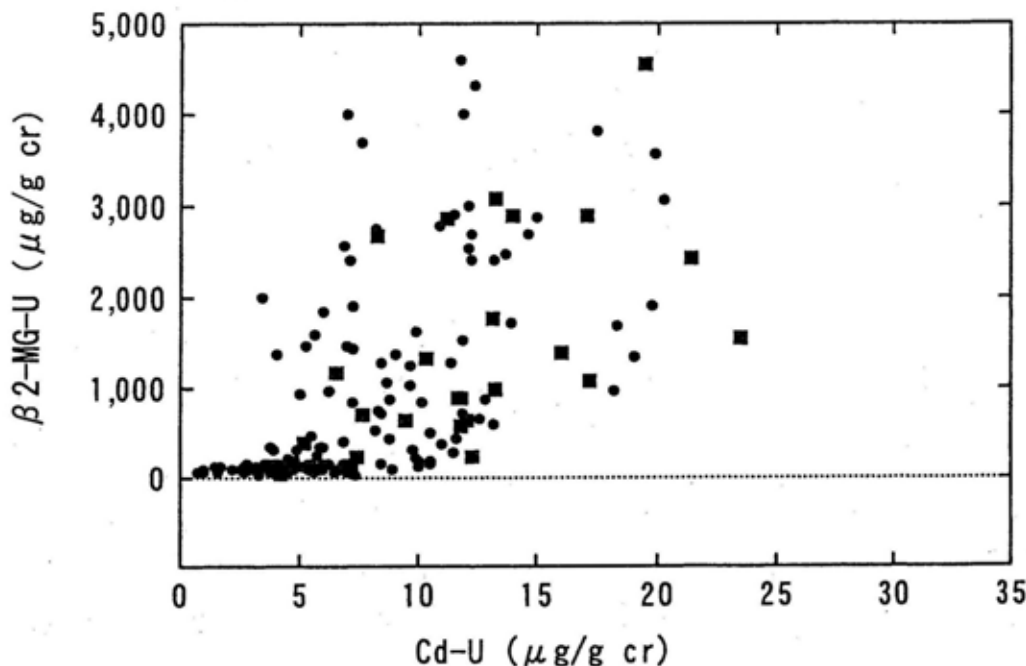
また、Gamo ら (2006) は、一般環境でカドミウムに曝露された住民に関する文献からのデータのみを使用し、年齢や性別により区分したサブ集団からの尿中カドミウム排泄量と β 2-MG 尿症 (尿中 β 2-MG 排泄量が異常に上昇する症状) の用量反応関係について、 β 2-MG 尿症のカットオフ値を尿中 β 2-MG 排泄量 $1,000 \mu\text{g/g Cr}$ としてメタアナリシスを行い、尿中カドミウム排泄量の最大耐容レベル (β 2-MG 尿症になる割合が統計学的に著しく上昇しない最大幾何平均として定義) は $2 \sim 3 \mu\text{g/g Cr}$ であると見積もっている (参照 8-3)。

図 8 尿中カドミウム上昇に対応した尿中 β 2-MG 排泄量の変化



イタイイタイ病患者、慢性カドミウム中毒が疑われる患者、汚染地域住民 (黒い印は汚染地域住民例) 非汚染地域住民例

図9 尿中β2-MG排泄量の低いレベルにおける尿中カドミウム排泄量の閾値



Ikeda et al., 2005 で解析された 217 検体からのデータを使用
Ikeda et al., 2003 で解析された 44 検体からのデータを使用

8.2.3.2 カドミウム摂取量を曝露指標とした疫学調査

Nogawa らは、石川県梯川流域の汚染地域住民 1850 人及び非曝露住民 294 人を対象に、β2-MG をカドミウムの影響指標として、地域で生産された米中の平均カドミウム濃度を曝露指標として使用し、地域で生産された米中の平均カドミウム濃度と汚染地域の居住期間を踏まえて、総カドミウム摂取量（一生涯に摂取したカドミウム量）を算出（男 1,480~6,625mg、女 1,483~6,620mg）し、カドミウム曝露が用量依存的に健康に影響を与えることを確認している。また、尿中β2-MG排泄量 1,000μg/g Cr をβ2-MG尿症のカットオフ値に設定し、健康に悪影響を及ぼす総カドミウム摂取量の下限值（50年間の摂取、β2-MG尿症の有病率5%）を男女ともに約 2.0g と算定している。（参照 8 4）なお、総カドミウム摂取量 2.0g から週間摂取量を算出すると、例えばカドミウム摂取期間を 50 年、体重を 53.3kg とした場合、14.4μg/kg 体重/週（2.0g ÷ 50 年 ÷ 365 日 ÷ 53.3kg × 7 日）となる。

Horiguchi らは、日本国内の低濃度から中濃度のカドミウム曝露を受ける汚染地域 4 力所¹⁰、対照地域として非汚染地域 1 力所において、JECFA が定める PTWI（7μg/kg 体重/週）に近い曝露を受けている被験者を含む 30 歳以上の農業に従事する女性 1,381 人¹¹を対象にカドミウム摂取による腎機能に与える影響を調べている。米からの曝露量は、被験者各人の自家消費保有米中のカドミウム濃度と米飯の摂取量とを乗じて算出している。また、被験者の食品全体からのカドミウム摂取量は次の 2 つの推定方法

¹⁰ 調査対象地域は、1980 年から 1999 年の間に農林水産省によって実施された米中カドミウム実態調査のデータベースに基づき、米中カドミウム濃度が 0.4μg/g よりも比較的高いカドミウム濃度の米が時々みられる地域を選定した。

¹¹ 調査対象者は、農業協同組合 (JA) 女性部を通じて検診希望者を募ったため、少数の例外を除いて全員農家の女性である。被験者の大部分はその地域または隣接する地域の農家出身であり、生まれたときからその地域の米を食べており、そうでない者も少なくとも結婚後の年月は自家産米を食べ続けていると見なしてよい。

1 により算出している。一方は、食品全体からのカドミウム摂取量の 50%を米から摂取
2 していると仮定して算出（推定 A）し、もう一方は、米以外の農産物等の汚染度を全
3 国平均であると仮定し、米以外の食品からのカドミウム平均摂取量 15 μ g/日（過去 5
4 年間の TDS）をそれぞれの地域に加えて算出している（推定 B）¹²。この結果、全地
5 域の食品全体からのカドミウム平均摂取量は 3.51 μ g/kg 体重/週(推定 A)~4.23 μ g/kg 体
6 重/週(推定 B)、非汚染地域で 0.86 μ g/kg 体重/週(推定 A)~2.43 μ g/kg 体重/週(推定 B)、
7 汚染地域 4 カ所で 2.27 μ g/kg 体重/週(推定 A)~6.72 μ g/kg 体重/週(推定 A)、被験者のう
8 ち 17.9%(推定 B)~29.8%(推定 A)が JECFA の PTWI (7 μ g/kg 体重/週)を超えていたこ
9 ことが確認されている（図 9）。しかし、非汚染地域を含めた全ての被験者で加齢とと
10 もに尿中カドミウム排泄量、 β 2-MG 濃度及び α 1-MG 濃度が上昇したが、カドミウム
11 摂取量及び尿中カドミウム排泄量が高いことと腎機能障害との関連は示されなかつ
12 たことから、この調査集団では加齢が腎機能に影響を与えるもっとも大きな要因であ
13 ったとしている。（参照 8 5）

食品全体からのカドミウム摂取量の推定方法

推定 A = 米からの 1 日のカドミウム摂取量÷米からの 1 日カドミウム摂取量の割合 (0.5)

推定 B = 米からの 1 日カドミウム摂取量 + 米以外からの 1 日のカドミウム摂取量 (15 μ g/日)

8.2.3.3 第 16 回 JECFA によるカドミウム摂取量の推定

第 16 回 JECFA では各国のカドミウム曝露状況から腎皮質のカドミウム蓄積量が 200mg/kg を超えると腎機能障害がおこる可能性があるとしている。1 日当たりのカドミウム吸収率を 5%、1 日当たりの排出量を 0.005%と想定した場合、1 日当たりのカドミウムの総摂取量が 1 μ g/kg 体重/日を超えなければ、腎皮質のカドミウム蓄積量は 50mg/kg を超えることはあり得そうもないことから、PTWI として 7 μ g/kg 体重/週を提案している。

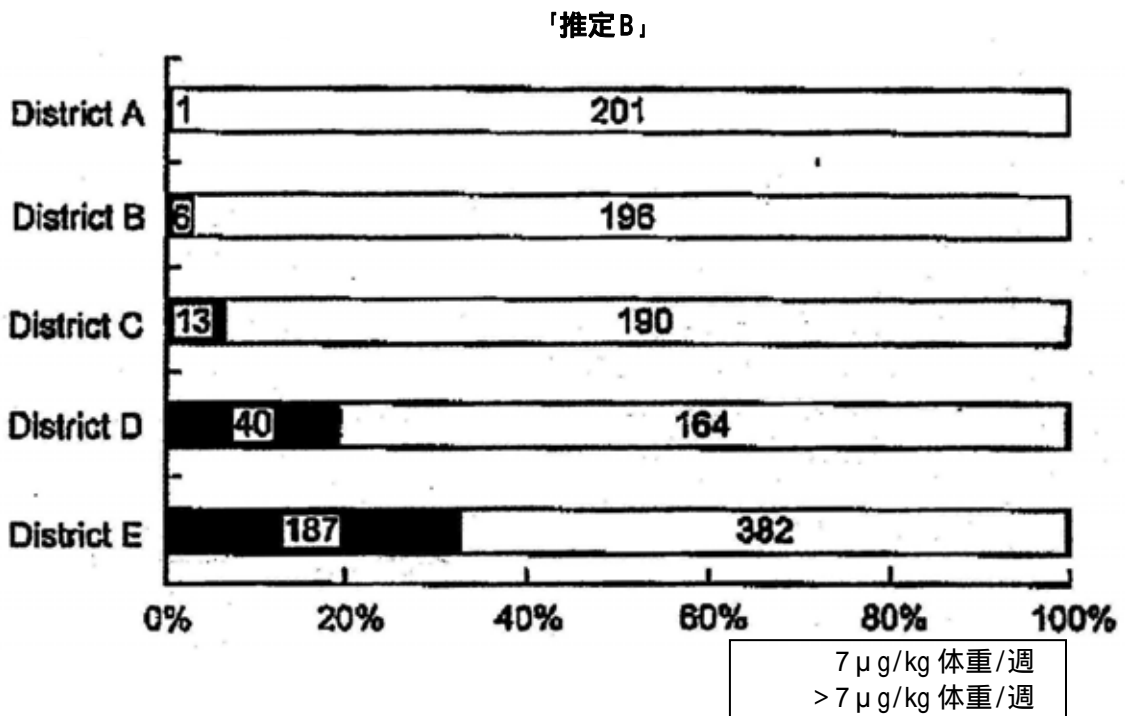
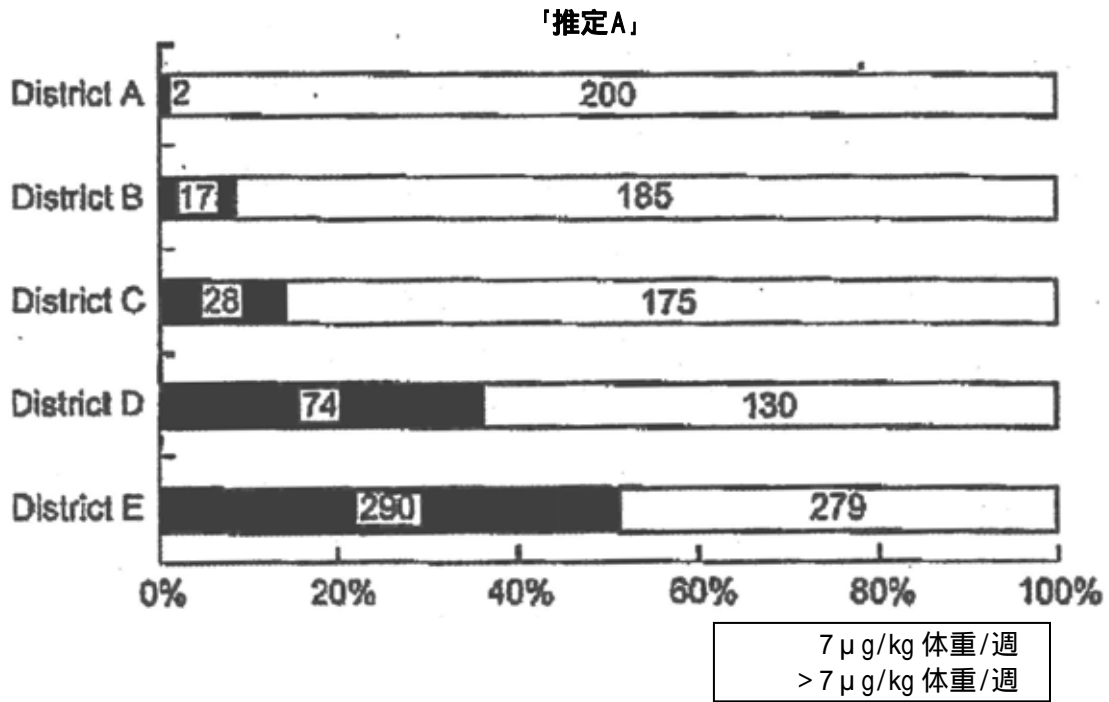
ヒトのカドミウム長期低濃度曝露においては、全負荷の約 1/3 が腎皮質に蓄積することが知られている。カドミウムの蓄積期間を 80 年、日本人男女の平均体重を 53.3kg、カドミウム吸収率を 5%、1 日当たりのカドミウム排出量を 0%、つまりカドミウムが全く排泄されないと仮定した場合、腎皮質のカドミウム蓄積量が 50mg/kg を超えないカドミウム週間摂取量は、以下の JECFA の PTWI 算出と同様と考えられる計算式から 13.5 μ g/kg 体重/週と算出される。また、腎皮質のカドミウム蓄積量が 200mg/kg を超えると腎機能障害がおこる可能性があると言われていることから、カドミウム蓄積期間を 80 年、日本人男女の平均体重を 53.3kg、カドミウム吸収率を 5%、1 日当たりのカドミウム排出量を 0%とした場合、腎機能障害がおこる可能性のあるカドミウム週間摂取量は、以下の計算式から 54.0 μ g/kg 体重/週以下と算出される。

JECFA の PTWI 算出と同様と考えられる計算式

$$\text{週間摂取量} = \frac{\text{腎皮質の蓄積量(mg/kg)} \times 7 \text{ 日}}{\text{腎皮質の蓄積割合 } 1/3 \times \text{吸収率} \times \text{蓄積期間(年)} \times 365 \text{ 日}} \div \text{体重(kg)}$$

¹² 被験者各自から調査時点で食べている味噌中のカドミウム濃度を測定したが、米と同じ傾向でカドミウム濃度が上昇した。多くの味噌は、その地域の米と大豆で作られる。米も大豆も農作物の中でカドミウムを吸収しやすく、濃度が高い食品であり、その他の農産物は少し低めで、海産物やその他地域からの搬入された食品を多く食べる現状の食環境を考えれば、実際の曝露量は推定 A と推定 B から得られた値の間に存在すると考えられる。

図9 5地域におけるカドミウム摂取量がJECFAのPTWIを超える割合



8.2.3.4 疫学調査等のまとめ

疫学調査結果において引用した文献データ等から推定したカドミウムの週間摂取量とヒトの健康への影響との関係を表13に示す。

IkedaらやGamoらの論文については、尿中β2-MG排泄量と尿中カドミウム排泄量

1 との関係を確認し、カドミウム曝露に由来する尿中カドミウム排泄量を推定している。
2 これらの尿中カドミウム排泄量は、カドミウム曝露の影響を推定するための重要な
3 指標であると考えられることから、ワンコンパートメントモデルを用いてカドミウム
4 週間摂取量を算出した。但し、尿中カドミウム排泄量とカドミウム摂取量との関係
5 は非常に複雑であり、腎障害の程度、年齢、性別、個人差等によって生物学的利用率
6 や吸収されたカドミウムの尿中排泄率は大きく異なることから、ワンコンパートメント
7 モデル等簡単な理論モデルを用いて算出されるカドミウム摂取量は信頼性に乏しい
8 と考えられ、参考値とした。また、U.S EPA 及び JECFA で評価されている腎皮質の
9 カドミウム蓄積量（濃度）から算出した週間摂取量についても、不確定要素となる吸
10 収率を使用して算出していることから、ワンコンパートメントモデルから算出した値
11 同様に参考値とした。したがって、現時点においては、日本国内におけるカドミウム
12 摂取量と腎機能障害との関連を示した Nogawa らと Horiguchi らの論文からヒトの健康
13 への影響について考察することとした。

14 ヒトの健康に悪影響を及ぼす週間摂取量の範囲については、Nogawa らが報告した
15 50年間の総カドミウム摂取量の下限值 2.0g (β 2-MG 排泄量 1,000 μ g/g Cr をカットオフ
16 値とする β 2-MG 尿症の有病率 5%) から算出される 14.4 μ g/kg 体重/週以上とすることが
17 できる。一方、Horiguchi らが報告した疫学調査では、低濃度から中濃度のカドミウム
18 曝露を受ける地域でカドミウム摂取による腎機能に与える影響を大規模に調べ、
19 JECFA が定める PTWI (7 μ g/kg 体重/週) に近い曝露を受ける住民で腎機能障害との関
20 連が示されなかったとし、7 μ g/kg 体重/週の前後におけるカドミウム摂取量の安全性が
21 確認されている。

22 これらのことから、ヒトの健康に悪影響を及ぼさないカドミウム摂取量は、
23 14.4 μ g/kg 体重/週以下にあり、安全性の確認された 7 μ g/kg 体重/週の前後において耐容
24 週間摂取量を設定することが可能であると考えられる。

25 8.3 日本人のカドミウム曝露量

26 非汚染地域での一般住民のカドミウム曝露量については、経年的な変化はなく、過
27 去10年間(1990~1999年)の平均一日摂取量は28.9 μ g/人/日(体重53.3kgで3.8 μ g/kg 体
28 重/週)である(参照4 19)。食品からのカドミウム摂取量については、厚生労働省
29 のTDSによると2004年で21.4 μ g/人/日(体重53.3kgで2.8 μ g/kg 体重/週)である(参照4
30 20)。

31 国民栄養調査のデータ(平成7~12年)と食品別カドミウム濃度からモンテカルロ・
32 シミュレーションの手法を適用し、現行の農水産物のカドミウム濃度基準値等の規制
33 によるカドミウム摂取量の減少を全く考慮しない場合においても、日本人のカドミウム
34 摂取量分布は、平均値3.47 μ g/kg体重/週、中央値2.93 μ g/kg体重/週、95パーセンタイ
35 ル7.33 μ g/kg体重/週である(参照4 21)。

36 これらのことから、ほとんど日本人は、JECFAが設定するPTWI(7 μ g/kg体重/週)
37 を下回るカドミウム曝露を受けていると考えることができる。

38 8.4 ハイリスクグループ

39 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
40 荷量は無視できるレベルである。また、動物実験によるとカドミウムと鉄の間には
41 代謝上の相乗作用があること(参照8 6、8 7)が知られ、鉄貯蔵蛋白質の血清フェ
42 リチンが低値な鉄欠乏症貧血の人や貯蔵鉄の低下がおこる子供や妊婦などの女性で
43 はカドミウム吸収が上昇する報告がある(参照5 5、8 8)。このため、Tsukahara
44 らは一般日本女性の貧血及び鉄欠乏状態とカドミウム負荷との関連について調べた
45 ところ、貧血及び鉄欠乏を明確に示す所見があるにもかかわらず、尿中カドミウム排
46 泄量、尿中 α 1-MG 濃度、尿中 β 2-MG 濃度に有意な上昇が認められなかったことから、
47
48

1 現在の一般日本女性における貧血や鉄欠乏状態の程度では非職業性カドミウム曝露
2 によるカドミウム吸収の上昇とそれにもなう腎機能障害を引き起こす危険性はき
3 わめて小さいとしている（参照 6.2.1 8）。このことから、現時点においてハイリス
4 クグループを特定する必要はないものと考えられる。

7 9 . 結論及び今後の課題

8 JECFA が提案している現行の PTWI を変更する積極的な根拠がないことから、現時
9 点におけるカドミウム耐容週間摂取量を $7\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週とする。

10 今後とも、食品又は環境由来のカドミウム曝露に伴う腎機能への影響、骨への影響、
11 子供の神経系への影響、内分泌かく乱作用の可能性など最新の科学的な知見を収集
12 し、必要に応じてカドミウム耐容週間摂取量を見直す。

1 表 13 カドミウムの週間摂取量の推定

2

機関 / 研究者	ヒトの健康への影響	条件	週間摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週)
U.S. EPA (1985)	著しい蛋白尿に結びつかない最も高いレベル	腎皮質のカドミウム濃度は $200\mu\text{g}/\text{g}$ (吸収率2.5%、カドミウム体内負荷量の0.01%が排出)	70.0 (参考値)
JECFA (第16回会議、1972)	腎機能障害がおこる可能性がある	腎皮質のカドミウム蓄積量は $200\text{mg}/\text{kg}$ 以上 (1日当たりの吸収率5%、1日当たりの排泄量0%、蓄積期間80年)	54.0 ¹ (参考値)
Ikeda ら (2003)	腎尿細管機能障害の指標となる尿中 2-MG排泄量が著しく上昇	尿中カドミウム排泄量の閾値は $10 \sim 12\mu\text{g}/\text{gCr}$ (生物学的利用率10%、吸収されたカドミウムの尿中排泄率100%)	17.3 ² (参考値)
Nogawa ら (1989)	カドミウム汚染地域で健康に悪影響を及ぼす (2-MG排泄量 $1,000\mu\text{g}/\text{gCr}$ をカットオフ値とする 2-MG尿症の有病率が5%)	50年間の総カドミウム摂取量の下限値は 2.0g	14.4
JECFA (第16回会議、1972)	腎機能障害をおこさない	腎皮質のカドミウム蓄積量は $50\text{mg}/\text{kg}$ 以下 (1日当たりの吸収率5%、1日当たりの排泄量0%、蓄積期間80年)	13.5 ¹ (参考値)
Ikeda ら (2005)	腎尿細管機能障害がおこる尿中 2-MG排泄量の臨界	尿中 2-MG排泄量 $1,000\mu\text{g}/\text{gCr}$ に相当する尿中カドミウム排泄量は $8 \sim 9\mu\text{g}/\text{gCr}$ (生物学的利用率10%、吸収されたカドミウムの尿中排泄率100%)	13.4 ² (参考値)
Horiguchi ら (2004)	腎機能障害をおこさない	低濃度から中濃度のカドミウム曝露を受ける地域で、被験者が食べる自家消費保有米中のカドミウム濃度から推定した食品全体からのカドミウム摂取量 (被験者のうち約2割から3割が $7.0\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週を超えるカドミウム摂取量)	7.0 前後
U.S. EPA (1985)	RfD(経口参照用量)	NOAEL: $0.01\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日 不確実係数: 10	7.0 (参考値)
Ikeda ら (2005)	腎尿細管機能障害の指標となる尿中 2-MG排泄量が上昇	尿中カドミウム排泄量の閾値は $4\mu\text{g}/\text{gCr}$ 以上 (生物学的利用率10%、吸収されたカドミウムの尿中排泄率100%)	6.3 ² (参考値)
Gamo ら (2007)	2-MG排泄量 $1,000\mu\text{g}/\text{gCr}$ をカットオフ値とする 2-MG尿症の有病率が統計学的に著しく上昇しない	尿中カドミウム濃度の最大許容量は $2 \sim 3\mu\text{g}/\text{gCr}$ (生物学的利用率10%、吸収されたカドミウムの尿中排泄率100%)	3.9 ² (参考値)
Järup ら (1998)	腎機能障害をおこさない(腎尿細管機能障害の発症率0%)	尿中カドミウム排泄量は $2.5\mu\text{g}/\text{gCr}$ 以上 (生物学的利用率10%、吸収されたカドミウムの尿中排泄率100%)	3.5 ² (参考値)

健康に悪影響を及ぼすレベル

健康に悪影響を及ぼさないレベル

[注意]

食品安全委員会が以下のJECFAやJärupらと同様と考えられる計算式を用いて週間摂取量を算出した。なお、体重は、日本人男女の平均 53.3kg を使用し、Järupらは 60.0kg を使用している。

- 「JECFAのPTWI算出と同様と考えられる計算式」

$$\text{週間摂取量}(\mu\text{g}/\text{kg}\text{体重}/\text{週}) = \text{腎皮質の蓄積量}(\text{mg}/\text{kg}) \div \text{腎皮質の蓄積割合}1/3 \div \text{吸収率} \div \text{蓄積期間}(\text{年}) \div 365\text{日} \div \text{体重}(\text{kg}) \times 7\text{日}$$
- 「Järupらと同様の計算式(ワンコンパートメントモデル)」

$$\text{週間摂取量}(\mu\text{g}/\text{kg}\text{体重}/\text{週}) = \text{尿中カドミウム排泄量}(\mu\text{g}/\text{gCr}) \times 1.2(\text{gCr}/\text{日}) \div \text{生物学的利用率} \div \text{吸収されたカドミウムの尿中排泄率} \div \text{体重}(\text{kg}) \times 7\text{日}$$

1 本評価書中で使用した略号

2		
3	PTWI	暫定的耐容週間摂取量
4	TDS	トータルダイエツトスタデイ
5	α 1-MG	α 1 - ミクログロブリン
6	β 2-MG	β 2 - ミクログロブリン
7	RBP	レチノール結合蛋白質
8	NAG	N-acetyl- β -D-glucosaminidase
9	MT	メタロチオネイン
10	Cd	カドミウム
11	Cd-MT	カドミウム - メタロチオネイン
12	Ni-Cd	ニッケル - カドミウム
13	BMI	ボディマス指数
14	%TRP	尿細管リン再吸収率
15	FVC	努力性呼気肺活量
16	FEV1	一秒量
17	%FEV1	一秒率
18	RfD	参照用量
19	NOAEL	無毒性量
20	CI	信頼区間
21	SMR	標準化死亡比
22	SIR	標準化罹患比
23	WHO	世界保健機関
24	IARC	国際がん研究機関
25	JECFA	FAO/WHO合同食品添加物専門家会議
26	U.S EPA	米国環境保護庁
27		
28		
29		
30		
31		

1 参照

2 1 . 物理、化学的特性

3 2 . カドミウムの採鉱、精練及び用途

4 3 . カドミウムの分布、変化

- 5 1 1 Oki.,ed(2001) Encyclopedic dictionary of chemistry, 1st, TOKYO KAGAKU
6 DOJIN, 453-454.
- 7 2 2 Wilson B.(1988a) Investigation of trace metals in the aqueous
8 environment: Final report(January 1986-December 1987), Houston, Texas
9 Southern University, p.28(Report No.DOE/CH/10255-T1, prepared for the
10 US Department of Energy, Washington). 入手不可
- 11 3 3 GESAMP(1984)IMO/FAO/UNESCO/WMO/IAEA/UN/UNEP Joint Group of
12 Experts on the Scientific Aspects of Marine Population: Report of the
13 Fourteenth Session, Vienna,26-30 March, 1984, Vienna, International
14 Atomic Energy Agency(Reports and Studies No.21).
- 15 3 4 GESAMP(1987)IMO/FAO/UNESCO/WMO/IAEA/UN/UNEP Joint Group of
16 Experts on the Scientific Aspects of Marine Population: Report of the
17 Seventeenth Session, Rome, Geneva, World Health Organization(Reports
18 and Studies No.31).
- 19 3 5 Nriagu J.O. Global inventory of natural and anthropogenic emissions of
20 trace metals to the atmosphere.Nature(Lond.), 1979; 279: 409-411.
- 21 3 6 Boyle E.A., Sclater F. & Edmond J.M. On the marine geochemistry of
22 cadmium. Nature(Lond.), 1976; 263: 42-44.
- 23 3 7 Martin J.H. & Broenkow W.W. Cadmium in plankton:elevated
24 concentrations off Baja California. Science, 1975; 190: 884-885.
- 25 3 8 Simpson W.R. A critical review of cadmium in the marine environment.
26 Prog. Oceanog., 1981; 10: 1-70.
- 27 3 9 Förstner U. Cadmium in the environment, Part 。 In: Nriagu,J.O., ed.
28 Cadmium in polluted sediments, New York, Chichester, John Wiley &
29 Sons, 1980 ; 305-363.
- 30 3 10 Sangster B., De Groot G., Loeber J.G., Derks H.J.G.M., Krajnc E.I. &
31 Savelkoul T.J.F. Urinary excretion of cadmium, protein,
32 beta-2-microglobulin and glucose in individuals living in a
33 cadmium-polluted area. Hum. Toxicol., 1984; 3: 7-21.
- 34 3 11 Yamagata,N. & Shigematsu,I., Cadmium pollution in perspective. Bull.
35 Inst. Public Health (Tokyo) , 19, 1970: 18-24.
- 36 3 12 Tsuchiya K., ed(1978) Cadmium studies in Japan: a review, Amsterdam,
37 Oxford, New York, Elsevier Science Publishers, 376pp.
- 38 3 13 Alloway,B.J., Thornton,I., Smart,G.A, Sherlock,J.C., & Quinn,M.J.
39 Metal availability. Sci. total Environ, 75(1988)41-69.
- 40 3 14 Lund,L.J., Betty, E.E., Page, A.L.,&Elliott, R.A. Occurrence of naturally
41 high Cadmium levels in soils and its accumulation by vegetation.
42 J.environ.Qual., 1981; 10: 551-556.
- 43 3 15 Davis,R.D. & Coker,E.G. (1980) Cadmium in agriculture, with special
44 reference to the utilization of sewage sludge on land, Medmenham, United
45 Kingdom, Water Reseach Centre (Technical Report TR/139) .
- 46 3 16 Bryan,G.W., Langston,W.J., & Hummerstone,L.G. The use of biological
47 indicators of heavy-metal contamination in estuaries with special
48 reference to an assessment of the biological availability of metals in
49 estuarine sediments from south-west Britain, Citadal Hill, Devon, Marine

- 1 Biological Association of the United Kingdom, (1980)73 pp (Occasional
2 Publication No.1) .
- 3 3 17 Nielsen S.A. Cadmium in New Zealand dredge oysters: geographic
4 distribution. *Int. J. environ. Anal. Chem.*, 1975; 4: 1-7.
- 5 3 18 Buchet,J.P., Lauwerys,R., Vandevoorde,A., & Pycke J.M. Oral daily intake
6 of cadmium, lead manganese, copper, chromium, mercury, calcium, zinc,
7 and arsenic in Bergium. *Food chem. Toxicol.*, 1983; 21: 19-24.
- 8 3 19 Martin J.H. Elliott P.D., Anderlini V.C., Girvin D., Jacobs S.A., Risebrough
9 R.W., Delong R.L. & Gilmartin W.G. Mercury -selenium-bromine
10 imbalance in premature parturient California sea lions. *Mar. Biol.*, 1976;
11 35: 91-104.
- 12 3 20 Stoneburner D.L. Heavy metals in tissues of stranded short-finned pilot
13 whales. *Sci. total Environ.*, 1978; 9: 293-297.
- 14 3 21 Nicolson J.K. & Osborn DKidney lesions in pelagic seabirds with high
15 tissue levels of cadmium and mercury. *J.Zool.Lond.*, 1983; 200: 88-118.
- 16 3 22 MARC (1986) Biological monitoring of environmental contaminants
17 (plants) , London, Monitoring and Assessment Research Centre, Chelsea
18 College, University of London, 247 pp (MARC Report Number 32) .
19
- 20 4 . ヒトへの曝露経路と曝露量
- 21 4 1 Peplow D., Edmonds R. Health risks associated with contamination
22 of groundwater by abandoned mines near Twisp in Okanogan County,
23 Washington, USA. *Environ. Geochem. Health.* 2004; 26(1): 69-79.
- 24 4 2 Lee J.S., Chon H.T., Kim K.W. Human risk assessment of As, Cd, Cu and
25 Zn in the abandoned metal mine site. *Environ Geochem Health.* 2005;
26 27(2): 185-191.
- 27 4 3 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
28 4 4 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
- 29 4 5 Wolink K.A., Fricke F.L., Caper S.G., Braude G.L., Meyer M.W., Satzger
30 R.D. & Bonnin E. Elements in major raw agricultural crops in the United
31 States. 1. Cadmium and lead in lettuce, peanuts, potatoes, soybeans, sweet
32 corn, and wheat. *J. Agric. Food Chem.* 1983; 31: 1240-1244.
- 33 4 6 Wolink K.A., Fricke F.L., Caper S.G., Meyer M.W., Satzger R.D., Bonnin E.
34 & Gaston C.M. Elements in major raw agricultural crops in the United
35 States. 3. Cadmium, lead, and eleven other elements in carrots, field corn,
36 onion, rice, spinach, and tomatoes. *J. Agric. Food Chem.* 1985; 33: 807-811.
- 37 4 7 Bucke,D., Norton,M.G., & Rolfe,M.S. (1983) Field assessment of effects of
38 dumping wastes at sea: □. Epidermal lesions and abnormalities of fish in
39 the outer Thames estuary, London, Ministry of Agriculture, Fisheries and
40 Food, 29 pp (Technical Report No.72) .
- 41 4 8 Varo P., Nuurtamo M., Saari E., Koivistoinen P.Mineral element
42 composition of Finnish Foods. *Acta Agric. Scand.* 1980: 22: Suppl: 127-139.
- 43 4 9 Jorhem,L., Mattson,P., & Slorach,S. Lead, cadmium, zinc and certain other
44 metals in foods on the Swedish market. *Vår Föda*, 36: Suppl. 3 (1984) .
- 45 4 10 Andersen,A. (1979) [Lead, cadmium, copper and zic in the Danish diet],
46 Copenhagen, Statens Levendsmiddelinstitut, 89 pp, (Report No.40) (in
47 Danish) .
- 48 4 11 RIVM (1988) In: Ros,J.P.M. & Sloof,W., ed. Integrated criteria document
49 cadmium, Bilthoven, The Netherlands, National Institute of Public Health

- 1 and Environmental Protection (RIVM-Report No.758476004) .
- 2 4 12 WHO (1992) Cadmium, Environmental Health Criteria 134.
- 3 4 13 Friberg L, Piscator M, Nordberg G, Kjellstrom T. Cadmium in the
4 environment, 2nd ed. Cleveland(OH): CRC Press,1974
- 5 4 14 Elinder C. G., Kjellström T., Friberg L., Lind L., Linnman L. Cadmium in
6 kidney cortex, liver, and pancreas from swedish autopsies. Arch. Environ.
7 Health. 1976; 31: 292-302.
- 8 4 15 Elinder C. G., Kjellström T, Lind B, Linnman L, Piscator M, Sundstedt K.
9 Cadmium exposure from smoking cigaretters: variations with time and
10 country where purchased. Environ Res 1983; 32: 220-227.
- 11 4 16 Friberg L, Vanter M. Assessment of exposure to lead and cadmium through
12 biological monitoring: results of a UNEP/WHO global study. Stockholm:
13 National Swedish Institute of Environmental medicine and Department of
14 Environmental Hygiene, Karolinska Institute 1982. Environ Res 1983; 30:
15 95-128
- 16 4 17 Bensryd I., Rylander L., Högstedt B., Aprea P., Bratt I, Fahraeus C, et al.
17 Effect of acid precipitation on retention and excretion of elements in man.
18 Sci .Total. Environ. 1994; 145: 81-102.
- 19 4 18 Nilsson U, Schutz A, Skerfving S, Mattsson S. Cadmium in kidneys in
20 Swedes measured in vivo using X-ray fluorescence analysis. Int. Arch.
21 Occup. Environ. Health. 1995; 67: 405-11.
- 22 4 19 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
23 ト調査 (食品汚染物の 1 日摂取量) 1977 ~ 1999 年度
- 24 4 20 米谷民雄 食品安全確保のための理化学的な規格基準設定と摂取量調査 Bull.
25 Natl. Inst. Health Sci., 2005; 123: 1-11.
- 26 4 21 新田裕史 . 日本人のカドミウム曝露量推計に関する研究、厚生労働科学研究費
27 補助金 (特別研究事業) 総括研究報告書、平成 16 年 3 月
- 28 4 22 櫻井治彦、池田正之、香山不二雄、大前和幸 食品中に残留するカドミウムの
29 健康影響評価について 平成 15 年度 総括・分担研究報告書 厚生労働省
30 2004 ; 66-112.

31 32 5 . ヒトにおけるカドミウムの動態及び代謝

- 33 5 1 Horiguchi H., Oguma E., Sasaki S., Miyamoto K., Ikeda Y., Machida M.,
34 Kayama F. Comprehensive study of the effects of age, iron deficiency,
35 diabetes mellitus, and cadmium burden on dietary cadmium absorption in
36 cadmium-exposed female Japanese farmers. Toxicol. Appl. Pharmacol.
37 2004; 196(1): 114-23.
- 38 5 2 Bunker V. W., Lawson M. S., Delves H. T., Delves H.T., Clayton B. E. The
39 intake and excretion of lead and cadmium by the elderly¹⁻³. Am. J. Clin.
40 Nutr. 1984 ; 39: 803-808.
- 41 5 3 Vanderpool R. A. & Reeves P. G. Cadmium absorption in women fed
42 processed edible sunflower kernels labeled with a stable isotope of
43 cadmium, ¹¹³Cd. Environ. Research Section A 2001 ; 87: 69-80.
- 44 5 4 Suzuki S. & Lu C. C. A balance study of cadmium –An estimation of daily
45 input, output and retained amount in two subjects. Industrial Health.
46 1976 ; 14 : 53-65.
- 47 5 5 Flanagan P. R., McLellan J. S., Haist J., Cherian G., Chamberlain M. J.,
48 Valberg L. S.. Increased Dietary cadmium absorption in mice and human
49 subjects with iron defficiency. Gastroenterology 1978 ; 74 : 841-846.
- 50 5 6 McLellan J. S., Flanagan P. R., Chamberlain M. J., Velberg L. S..

- 1 Measurement of dietary cadmium absorption in humans. *J. Toxicol.*
2 *Environ. Health* 1978 ; 4 : 131-138.
- 3 5 7 Newton D., Johnson P., Lally A. E., Pentreath R. J., Swift D. J. The uptake
4 by man of cadmium ingested in crab meat. *Human Toxicol.* 1984 ; 3 : 23-28.
- 5 5 8 Berglund M., Akesson A., Nermell B., Vahter M. Intestinal absorption of
6 dietary cadmium in women depends on body iron stores and fiber intake.
7 *Environ. Health Perspect.* 1994 ; 102 : 1058-1066.
- 8 5 9 Vahter M., Berglund M., Nermell B. and Akesson A. Bioavailability of
9 Cadmium from Shellfish and Mixed Diet in Women. *Toxicol. Appl.*
10 *Pharmacol.* 1996 : 136 : 332-341.
- 11 5 10 Crews H. M., Owen L. M., Langfoed N., Fairweather-Tait S. J., Fox T. E.,
12 Hubbard L., Phillips D. Use of the stable isotope ¹⁰⁶Cd for studying dietary
13 cadmium absorption in humans. *Toxicol. Lett.* 2000 ; 112-113 : 201-207.
- 14 5 11 Kikuchi Y., Nomiyama T., Kumagai N., Dekio F., Uemura T., Takebayashi
15 T., Nishiwaki Y., Matsumoto Y., Sano Y., Hosoda K., Watanabe S., Sakurai
16 H and Omae K. Uptake of Cadmium in Meals from the Digestive Tract of
17 Young Non-smoking Japanese Female Volunteers. *Journal of Occupation*
18 *Health* 2003 ; 45 : 43-52.
- 19 5 12 Zalups R. K., Ahmad S. Molecular handling of cadmium in transporting
20 epithelia. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2003 ;186(3):163-88. Review.
- 21 5 13 小泉直子 カドミウムの生体内動態に関する基礎的研究：日本衛生学会誌 第
22 30 巻 第 2 号 別冊：昭和 50 年
- 23 5 14 Elinder C.G. Normal values for cadmium in human tissues, blood, and
24 urine in different countries. In: Friberg L., Elinder C.G., Kjellström T.,
25 Nordberg G.F. eds. *Cadmium and health: A toxicological and*
26 *epidemiological appraisal.* vol I. CRC Press Inc. 1985: 81-102.
- 27 5 15 Yoshida M., Ohta H., Yamauchi Y., Seki Y., Sagi M., Yamazaki K., and
28 Sumi Y. Age-Dependent Changes in Metallothionein Levels in Liver and
29 Kidney of the Japanese. *Biological Trace Element Research* 1998 ; 63 :
30 167-175.
- 31 5 16 Orłowski C. & Piotrowski J.K. Biological levels of cadmium and zinc in the
32 small intestine of non-occupationally exposed human subjects. *Human &*
33 *Experimental Toxicology* 2003 ; 22: 57-63.
- 34 5 17 Satarug S., Baker J.R., Reilly P. B., Moore M. R. and Williams D. J.
35 Cadmium Levels in the Lung, Liver, Kidney Cortex, and Urine Samples
36 from Australians without Occupational Exposure to Metals. *Archives of*
37 *Environmental Health* 2002 ; 57(1) : 69-77.
- 38 5 18 Garcia F., Ortega A., Domingo J. L. and Corbella J. Accumulation of Metals
39 in Autopsy Tissues of Subjects Living in Tarragona County, Spain. *J.*
40 *Environ. SCI. Health* 2001 ; A36(9) : 1767-1786.
- 41 5 19 Torra M., To-Figueras J., Rodamilans M., Brunet M. and Corbella J.
42 Cadmium and zinc relationships in the liver and kidney of humans
43 exposed to environmental cadmium. *The Science of the Total Environment*
44 1995 ; 170 : 53-57.
- 45 5 20 Tiran B., Karpf E. and Tiran A. Age dependency of selenium and cadmium
46 content in human liver, kidney, and thyroid. *Arch. Environ. Health* 1995 ;
47 50(3) : 242-246.
- 48 5 21 Takacs S & Tatar. Trace Elements in the Environment and in Human
49 Organs: Analysis according to domicile and sex. *Z.gesamte Hyg.* 1991; 37:
50 Heft2: 53-55.

- 1 5 22 Nogawa K, Honda R, Yamada Y, Kido T, Tsuritani I, Ishizaki M, and
 2 Yamaya H. Critical Concentration of Cadmium in Kidney Cortex of
 3 Humans Exposed to Environmental Cadmium. *Environmental Research* .
 4 1986; 40: 251-260.
- 5 5 23 Sumino K, Hayakawa K, Shibata T, Kitamura S. Heavy Metals in Normal
 6 Japanese Tissues. *Arch Environ Health*. 1975; Vol. 30: 487-494.
- 7 5 24 Tsuchiya K. Cadmium in human urine, feces, blood, hair, organs, and
 8 tissues. In: Tsuchiya K. ed. *Cadmium studies in Japan: A review*.
 9 Kodansha ltd. 1978. pp 37-43.
- 10 5 25 Tati M, Katagiri Y, Kawai M. Urinary and fecal excretion of cadmium in
 11 normal Japanese: An approach to non-toxic levels of cadmium.”In: *Effects*
 12 *and Dose-Response Relationships of Toxic Metals*.(G.F. Nordberg,
 13 ed.)Amsterdam: Elsevier Scientific Publishing Co. pp.331-342,(1976).
- 14 5 26 Tsuchiya K. Proteinuria of Cadmium Workers. *J. Occup. Med*. 1976 : 18 :
 15 463-466.
- 16 5 27 Sugita M. & Tsuchiya K. Estimation of Variation among Individuals of
 17 Biological Half-Tome of Cadmium Calculated from Accumulation Data.
 18 *Environmental Research* 1995 : 68 : 31-37.
- 19 5 28 Kjellström T. & Nordberg G. F. A kinetic model of cadmium metabolism in
 20 the human being. *Environ. Res*. 1978 : 16 : 248-269.
- 21 5 29 Nomiyama T., Kikuchi Y., Kumagai N., Dekio F., Uemura T., Hosoda K.,
 22 Sakurai H. and Omae K. Short-term in Cadmium in Feces, Blood and
 23 Urine after Dietary Cadmium Intake in Young Japanese Female. *J.Occup.*
 24 *Health* 2002 ; 44 : 429-432.

25 6 . カドミウムによるヒトにおける有害性評価

26 6.1 急性影響

- 27 6.1.1 1 日本産業衛生学会. 許容濃度等の勧告(2002 年度). *産衛誌* 2002; 44:
 28 140-164.

30 6.2 慢性影響

31 6.2.1 腎臓影響

- 32 6.2.1 1 Friberg L. Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators
 33 with special reference to chronic cadmium poisoning. *Acta Med. Scand*.
 34 1950; Suppl. 240: 1-124.
- 35 6.2.1 2 Adams R.G., Harrison J.F., Scott P. The development of
 36 cadmium-induced proteinuria, impaired renal function, and
 37 osteomalacia in alkaline battery workers. *Q. J. Med*. 1969; 38:
 38 425-443.
- 39 6.2.1 3 Kazantzis G.. Renal tubular dysfunction and abnormalities of calcium
 40 metabolism in cadmium workers. *Environ. Health Perspect*. 1979; 28:
 41 155-159.
- 42 6.2.1 4 村田 勇. イタイタイ病の研究. *日本医師会雑誌* 1971; 65: 15-42.
- 43 6.2.1 5 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,
 44 366-394, 1969, 中山書店
- 45 6.2.1 6 Aoshima K. Environmental cadmium pollution and its health effects
 46 on inhabitants in Japan. Jinzu River basin: Clinical findings in Itai-itai
 47 disease. *In Advances in the Prevention of Environmental Cadmium*
 48 *Pollutiion and Countermeasures*, 13-19, Nogawa K, Kurachi M,
 49 Kasuya M. (Eds.), Eiko Laboratory, Kanazawa, 1999.
- 50 6.2.1 7 Järup L, Berglund M, Elinder CG, Nordberg G, Vahter M. Health

- 1 effects of cadmium exposure—a review of the literature and a risk
 2 estimate. *Scand J Work Environ Health*. 1998; 24: Suppl 1:1-51. (訂
 3 正稿: *Scand J Work Environ Health* 1998 :240).
- 4 6.2.1 8 Tsukahara T, Ezaki T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S,
 5 Sakurai H, Ikeda M. No significant effect of iron deficiency on cadmium body
 6 burden or kidney dysfunction among women in the general population in Japan.
 7 *Int Arch Occup Environ Health*, 76, 275-281, 2003b.
- 8 6.2.1 9 de Burbure C, Buchet JP, Leroyer A, Nisse C, Haguenoer JM, Mutti A,
 9 Smerhovsky Z, Cikrt M, Trzcinka-Ochocka M, Razniewska G,
 10 Jakubowski M, Bernard A. Renal and neurologic effects of cadmium,
 11 lead, mercury, and arsenic in children: evidence of early effects and
 12 multiple interactions at environmental exposure levels. *Environ*
 13 *Health Perspect*. 114: 584-590, 2006.
- 14
- 15 **6.2.2 カドミウム土壤汚染地域住民における影響**
- 16 6.2.2 1 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
 17 ーチ—“エコトキシコロジー”(大井 玄、鈴木継美、井村伸正編)、篠原出版、
 18 1983、pp. 119-126.
- 19 6.2.2 2 「カドミウムによる土壤汚染地域住民健康調査」検討委員会. カドミウムによる
 20 環境汚染地域住民健康調査. 環境保健レポート、1989 ; 56:69-345.
- 21 6.2.2 3 カドミウム汚染地域住民健康影響調査検討会報告書、平成 14 年 3 月
- 22 6.2.2 4 神通川流域住民健康調査検討会報告書、平成 15 年 7 月、富山県厚生部健
 23 康課
- 24 6.2.2 5 Tohyama C., Shaikh Z.A., Nogawa K., Kobayashi E., and Honda R.
 25 Urinary metallothionein as a new index of renal dysfunction in
 26 "Itai-Itai" disease patients and other Japanese women environmentally
 27 exposed to cadmium. *Arch. Toxicol*, 50: 159-166, (1982)
- 28 6.2.2 6 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
 29 カドミウム環境汚染地域住民の尿細管障害に関する追跡研究 第 1 報 土壤汚
 30 染改良事業開始後のカドミウム曝露の変化と尿細管障害の予後. *日衛誌*
 31 1998; 53: 545-557.
- 32 6.2.2 7 Cai Y., Aoshima K., Katoh T., Teranishi H., Kasuya M.. Renal
 33 tubular dysfunction in male inhabitants of a cadmium-polluted area in
 34 Toyama, Japan—an eleven-year follow-up study. *J. Epidemiol*. 2001;
 35 11: 180-189.
- 36 6.2.2 8 Kido T., Honda R., Tsuritani I., Yamaya H., Ishizaki M., Yamada Y.,
 37 Nogawa K. Progress of renal dysfunction in inhabitants
 38 environmentally exposed to cadmium. *Arch. Environ. Health*. 1988; 43:
 39 213-217.
- 40 6.2.2 9 Iwata K., Saito H., Moriyama M., Nakano A. Renal tubular function
 41 after reduction of environmental cadmium exposure: a ten-year
 42 follow-up. *Arch. Environ. Health*. 1993; 48: 157-163.
- 43 6.2.2 10 Ellis KJ., Yasumura S., Vartsky D., Cohn SH., Evaluation of biological
 44 indicators of body burden of cadmium in humans. *Fundamental &*
 45 *Applied Toxicol*. 3: 169-174 (1983) .
- 46 6.2.2 11 Kjellström T. Exposure and accumulation of cadmium in populations
 47 from Japan, the United States, and Sweden. *Environ. Health Perspet.*
 48 1979; 28: 169-197.
- 49 6.2.2 12 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
 50 染地居住期間別尿所見. *日本公衛誌*、1982; 29: 201-207.(6-112 と同様)

- 1 6.2.2 13 Silensen and Kasiske, Laboratory assessment of kidney disease, The
2 Kidney, Ed. B. M. Brenner, pp.1127-1128. 2004
- 3 6.2.2 14 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
4 将来展望“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、
5 倉知三夫、加須屋 実編)、pp. 115-119、1999、栄光ラボラトリ
- 6 6.2.2 15 斎藤 寛、薮 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
7 ウム中毒の研究 - 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
8 荷量と健康影響発現の間の量・効果関係の検討 -、“中毒学と栄養学—その
9 方法論的接点”(鈴木継美、井村伸正、鈴木庄亮編)、篠原出版、1978、
10 pp.85-99.

11 6.2.3 カルシウム代謝及び骨への影響

- 12 6.2.3 1 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
13 関する研究. 第 2 報. 富山県神通川流域カドミウム汚染地住民の血清カル
14 シウム、リン、アルカリホスファターゼ値ならびに骨萎縮度について. 日
15 衛誌. 1988; 43: 864-871.
- 16 6.2.3 2 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
17 におけるカルシウム・リン・ビタミン D 代謝異常-富山県神通川流域カド
18 ミウム汚染地域に見いだされた近位尿細管障害 34 例の検討. 日衛誌.
19 1993; 47: 1009-1020.
- 20 6.2.3 3 Takebayashi S., Jimi S., Segawa M., Kiyoshi Y. Cadmium induces
21 osteomalacia mediated by proximal tubular atrophy and disturbances
22 of phosphate reabsorption. A study of 11 autopsies. Pathol. Res. Pract.
23 2000; 196: 653-663.
- 24 6.2.3 4 原田孝司、原 耕平、緒方時雄、西村敬一、重野 哲、西村 昇、七條利
25 幸、鋤塚 眞、佐藤佐由利. 長崎県対馬カドミウム環境汚染地域における
26 経過観察者の主要検査所見の推移. 環境保健レポート. 1991; 58: 205-211.
- 27 6.2.3 5 Kido T., Nogawa K., Yamada Y., Honda R., Tsuritani I., Ishizaki M.,
28 Yamaya H. Osteopenia in inhabitants with renal dysfunction induced
29 by exposure to environmental cadmium. Int. Arch. Occup. Environ.
30 Health 1989; 61: 271-276.
- 31 6.2.3 6 Kido T., Honda R., Tsuritani I., Ishizaki M., Yamada Y., Nakagawa H.,
32 Nogawa K., Dohi Y. Serum levels of bone Gla-protein in inhabitants
33 exposed to environmental cadmium. Arch. Environ. Health. 1991; 46:
34 43-49.
- 35 6.2.3 7 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
36 裕一、北川正信.石川県梯川流域 Cd 汚染地住民(健康管理対象者)の一症
37 例-臨床及び病理検査成績-. 環境保健レポート 1991; 58: 161-165.
- 38 6.2.3 8 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
39 士、奥村義治、河野俊一、城戸照彦、北川正信. 骨病理検索を行った梯川
40 流域カドミウム汚染地域要管理者の 1 例. 環境保健レポート. 1993; 60:
41 130-135.
- 42 6.2.3 9 Honda R., Tsuritani I., Noborisaka Y., Suzuki H., Ishizaki M., Yamada
43 Y. Urinary cadmium excretion is correlated with calcaneal bone mass
44 in Japanese women living in an urban area. Environ Res. 2003; 91:
45 63-70.
- 46 6.2.3 10 吉川靖三. 骨とリン代謝. 日本骨代謝学会誌. 1983; 1: 26-32
- 47 6.2.3 11 斎藤 寛、薮 幸三、古川洋太郎、塩路隆治、古山 隆、吉永 馨 : カド
48 ミウム腎障害-慢性カドミウム中毒およびいわゆるイタイタイ病の腎病
49

1 変と骨軟化症. 日本臨床 1978; 73: 838-848.

2 6.2.3 12 Bhattacharyya M.H., Whelton, B.D., Stern P.H., Peterson D.P.
3 Cadmium accelerates bone loss in ovariectomized mice and fetal rat
4 limb bones in culture. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1988; 85: 8761-8765.

5 6.2.3 13 Miyahara T., Takata M., Mori-uchi S., Miyata M., Nagai M., Sugure
6 A., Matsushita M., Kozuka H., Kuze S. Stimulative effects of cadmium
7 on bone resorption in neonatal parietal bone resorption. Toxicology
8 1992; 73: 93-99.

9 6.2.3 14 Ogoshi K., Nanzai Y., Moriyama T. Decrease in bone strength of
10 cadmium-treated young and old rats. Arch. Toxicol. 1992; 66: 315-320.

11 6.2.3 15 Alfvén T., Elinder C.G., Carlsson M.D., Grubb A., Hellström L.,
12 Persson B., Pettersson C., Spang G., Schütz, A., Järup, L. Low-level
13 cadmium exposure and osteoporosis. J. Bone Miner. Res. 2000;15 :
14 1579-1586.

15 6.2.3 16 Staessen J.A., Roels H.A., Emelianov D., Kuznetsova T., Thijs L.,
16 Vangronsveld J., Fagard R. Eenvironmental exposure to cadmium,
17 forearm bone density, and risk of fractures: prospective population
18 study. Lancet 1999; 353: 1140-1144.

19 6.2.3 17 Horiguchi H., Oguma E., Sasaki S., Miyamoto K., Ikeda Y., Machida
20 M., Kayama F. Environmental exposure to cadmium at a level
21 insufficient to induce renal tubular dysfunction does not affect bone
22 density among female Japanese farmers. Environ Res. 2005; 97: 83-92.

23 6.2.4 呼吸器への影響

24 6.2.4 1 Sakurai H., Omae K., Toyama T., Higashi T., Nakadate T.
25 Cross-sectional study of pulmonary function in cadmium alloy workers.
26 Scand. J. Work Environ. Health 1982; 8: 122-130.

27 6.2.4 2 Mannino D.M., Holguin F., Greves H.M., Savage-Brown A., Stock A.L.,
28 Jones R.L. Urinary cadmium levels predict lower lung function in
29 current and former smokers: data from the Third National Health and
30 Nutrition examination Survey . Thorax 2004; 59: 194-198.

31 6.2.5 高血圧及び心血管系への影響

32 6.2.5 1 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
33 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.

34 6.2.5 2 Schroeder HA. Cadmium as a factor in hypertension. J Chron Dis.
35 1965; 18: 647-656.

36 6.2.5 3 Glauser SC, Bello CT, Glauser EM. Blood-cadmium levels in
37 normotensives and untreated hypertensive humans. Lancet 1976; 1:
38 717-718.

39 6.2.5 4 Beevers DG, Campbell BC, Goldberg A, Moore MR, Hawthorne VM.
40 Blood-cadmium in hypertensives and normotensives. Lancet 1976; 2:
41 1222-1224..

42 6.2.5 5 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
43 学十全学会雑誌 1969; 3: 357-363.

44 6.2.5 6 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
45 について - . 環境保健レポート 1977; 41: 44-52.

46 6.2.5 7 Kagamimori S., Naruse Y., Fujita T., Watanabe M., Nishino H.,
47 Shinmura T. Factors associated with blood pressure in females with
48 heavy exposure to cadmium. Bull. Environ. Contam. Toxic. 1985; 35:
49
50

386-392.

- 6.2.5 8 青島恵子、加賀屋 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.

6.2.6 発がん

- 6.2.6 1 Sorahan T, Esmen NA. Lung cancer mortality in UK nickel-cadmium battery workers, 1947-2000. *Occup Environ Med.* 2004 Feb;61(2):108-16.
- 6.2.6 2 Stayner L, Smith R, Thun M, Schnorr T, Lemen R. A quantitative assessment of lung cancer risk and occupational cadmium exposure. *IARC Sci Publ* 1992; 118: 447-455.
- 6.2.6 3 Lamm SH, Parkinson M, Anderson M, Taylor W. Determinants of lung cancer risk among cadmium exposed workers. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 195-211.
- 6.2.6 4 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.
- 6.2.6 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)遺伝子傷害性と発がん性. 2002; 57: 547-55.

6.2.7 生命予後

- 6.2.7 1 重松逸造, 武内重五郎, 簀輪眞澄, 永井正規, 喜田村正次, 臼井竹次郎, 福島匡昭. カドミウム汚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.
- 6.2.7 2 重松逸造, 簀輪眞澄, 永井正規, 大村外志隆, 竹内和子. カドミウム環境汚染地域住民の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.
- 6.2.7 3 Iwata K., Saito H., Nakano A. Association between cadmium-induced renal dysfunction and mortality: further evidence. *Tohoku J. Exp. Med.* 1991; 164: 319-330.
- 6.2.7 4 Iwata K., Saito H., Moriyama M., Nakano A. Association between renal tubular dysfunction and mortality among residents in a cadmium-polluted area, Nagasaki Japan. *Tohoku J. Exp. Med.* 1991 164: 93-102.
- 6.2.7 5 Iwata, K., Saito H., Moriyama M., Nakano A. Follow up study of renal tubular dysfunction and mortality in residents of an area polluted with cadmium. *Br. J. Ind. Med.* 1992; 49: 736-737.
- 6.2.7 6 Kawano S., Nakagawa H., Okumura Y., Tsujikawa K. A mortality study of patients with itai-itai disease. *Environ. Res.* 1986; 40: 98-102.
- 6.2.7 7 Nakagawa, H., Tabata M, Morikawa, Y., Senma M, Kitagawa Y, Kawano, S., Kido T. High mortality and shortened life-span in patients with itai-itai disease and subjects with suspected disease. *Arch Environ Health* 1990 45:283-287.
- 6.2.7 8 Kobayashi E, Okubo Y, Suwazono Y, Kido T. Nishijo M, Nakagawa H, Nogawa K Association between total cadmium intake calculated from the cadmium concentration in household rice and mortality

- 1 among inhabitants of the cadmium-polluted Jinzu River basin of
2 Japan. *Toxicology Lett* 2002 129:85-91.
- 3 6.2.7 9 Matsuda T, Kobayashi E, Okubo Y, Suwazono Y, Kido T, Nishijo M,
4 Nakagawa H, Nogawa K Association between renal dysfunction and
5 mortality among inhabitants in the region around Jinzu River basin
6 polluted by cadmium. *Environ. Res.* 2002 88:156-163.
- 7 6.2.7 10 箕輪真澄ほか カドミウム汚染地域住民における近位尿細管機能障害の
8 予後調査(暫定的解析)。平成 15 年度環境省委託業務結果報告書 イ
9 タイタイ病及び慢性カドミウム中毒等に関する総合研究、環境保健レポ
10 ート 2005 : 69 : 149-164.
- 11 6.2.7 11 Nakagawa, H., Nishijo, M., Morikawa, Y., Tabata, M., Senma, M.,
12 Kitagawa, Y., Kawano, S., Ishizaki, M., Sugita, N., Nishi, M., Kido, T.,
13 Nogawa, K., 1993. Urinary β 2-microglobulin concentration and
14 mortality in a cadmium-polluted area. *Arch. Environ. Health* 48,
15 428-435.
- 16 6.2.7 12 Nakagawa H, Nishijo M, Morikawa Y, Tabata M, Miura K, Kawano S,
17 Nishi M, Kido T, Nogawa K Changes of mortality among inhabitants in
18 a cadmium polluted area. *Metal ions in biology and medicine*, vol.4,
19 (Eds) Collery Ph, et al. p608-610, John Libbery Eurotext, Paris, 1996.
- 20 6.2.7 13 Nakagawa, H., Nishijo, M., Morikawa, Y., Tabata, M., Miura, K.,
21 Takahara, H., Okumura, Y., Yoshita, K., Kawano, K., Nishi, M., Kido,
22 T., Nogawa K. Increased urinary β 2-microglobulin and mortality rate
23 by cause of death in a cadmium-polluted area. *Environ. Health Prev.*
24 *Med.* 1, 144-148(1996b).
- 25 6.2.7 14 中川秀昭:カドミウム汚染地域住民の健康障害に関する研究 腎尿細管障
26 害程度およびカドミウム曝露量と生命予後 - 15 年間の追跡調査 -、環境
27 保健レポート、1999、65:76-79.
- 28 6.2.7 15 中川秀昭、ほか カドミウム汚染地域住民における近位尿細管障害の臨床
29 的意義と予後に関する研究。平成 15 年度環境省委託研究、重金属棟の健
30 康影響に関する総合研究報告、2004.
- 31 6.2.7 16 Nishijo, M., Nakagawa, H Morikawa, Y., Tabata, M., Senma M.,
32 Miura, K., Takahara H., Kawano, S., Nishi, M., Mizukoshi, K.,
33 Kido, T., Nogawa, K., 1995. Mortality of inhabitants in an area
34 polluted by cadmium: 15 year follow up. *Occup. Environ. Med.* 52,
35 181-184.
- 36 6.2.7 17 Saito H, Iwata K, Moriyama M. Mortality rate among
37 Cadmium (Cd)-exposed inhabitants was significantly higher than the
38 entire Japanese population [letter]. *Arch Environ Health* 1996; 51:
39 471-473.
- 40 6.2.7 18 齊藤 寛 長崎県対馬カドミウム汚染地域住民の死亡率ならびにがん罹
41 患率について.環境保健レポート 2002 68 : 313-321.
- 42 6.2.7 19 Nishijo, M., Nakagawa, H Morikawa, Y., Tabata, M., Senma, M.,
43 Kitagawa, Y., Kawano, S., Sugita, N., Nishi, M., Kido, T., Nogawa, K.,
44 1994. Prognostic factors of renal dysfunction induced by
45 environmental cadmium pollution. *Environ. Res.* 64, 112-121.
- 46
- 47 6.2.8 神経・内分泌
- 48 6.2.8 1 Viaene, M.K., Masschelein, R., Leenders, J., De Groof, M., Swerts, L.J.,
49 Roels, H.A. Neurobehavioural effects of occupational exposure to
50 cadmium: a cross sectional epidemiological study. *Occup Environ*

- 1 Med. 57, 19-27, 2000.
- 2 6.2.8 2 Martin, M. B., Voeller, H. J., Gelmann, E. P., Lu, J., Stoica, E.G.,
3 Hebert, E.J., Reiter, R., Singh, B., Danielsen, M., Pentecost, E., Stoica,
4 A. Role of cadmium in the regulation of AR gene expression and
5 activity. *Endocrinology*. 143: 263-275, 2002.
- 6 6.2.8 3 Johnson, M.D., Kenney, N., Stoica, A., Hilakivi-Clarke, L., Singh, B.,
7 Chepko, G., Clarke, R., Sholler, P.F., Lirio, A.A., Foss, C., Reiter, R.,
8 Trock, B., Paik, S., Martin, M.B. Cadmium mimics the in vivo effects of
9 estrogen in the uterus and mammary gland. *Nat Med*. 9,1081-1084,
10 2003.
- 11 6.2.8 4 Yang K, Julan L, Rubio F, Sharma A, Guan H. Cadmium reduces 11
12 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity and expression in
13 human placental trophoblast cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*.
14 290(1): E135-E142, 2006.
- 15 6.2.8 5 Mason HJ. Occupational cadmium exposure and testicular endocrine
16 function. *Hum Exp Toxicol* 1990; 9: 91-94.
- 17 6.2.8 6 Gennart JP, Buchet JP, Roles H, Ghyselen P, Ceulemans E, Lauwerys
18 R. Fertility of male workers exposed to cadmium, lead, or manganese.
19 *Am J Epidemiol* 1992; 135: 1208-1219.

21 7 . これまでの国際機関での評価

- 22 7 1 IARC, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to
23 Humans, VOL. 58, 1993, p119.
- 24 7 2 JECFA, EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES AND
25 THE CONTAMINANTS MACURY, LEAD, AND CADMIUM: Sixteenth
26 Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 1972,
27 p20-p24.
- 28 7 3 JECFA, EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES AND
29 CONTAMINANTS: Thirty-third Report of the Joint FAO/WHO Expert
30 Committee on Food Additives, 1989, p28-p31.
- 31 7 4 JECFA, EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES AND
32 CONTAMINANTS: Forty-first Report of the Joint FAO/WHO Expert
33 Committee on Food Additives 1993, p28-p30.
- 34 7 5 JECFA, EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES AND
35 CONTAMINANTS: Fifty-fifth Report of the Joint FAO/WHO Expert
36 Committee on Food Additives, 2001, p61-p69.
- 37 7 6 JECFA, EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES AND
38 CONTAMINANTS: Sixty-first Report of the Joint FAO/WHO Expert
39 Committee on Food Additives, 2004, p127-p132.
- 40 7 7 Nordberg G.F., Jin T., Kong Q., Ye T., Cai S., Wang Z., Zhuang F., Wu X.
41 Biological monitoring of cadmium exposure and renal effects in a
42 population group residing in a polluted area in China. *Sci. Total Environ*.
43 1997; 199(1-2):111-114.
- 44 7 8 Buchet JP, Lauwerys R, Roels H, Bernard A, Bruaux P, Claeys F, Ducoffre
45 G, De Plaen P, Staessen J, Amery A, Lijnen P, Thijs L, Rondia D, Sartor F,
46 Saint Remy A, Nick L. Renal effects of cadmium body burden of the
47 general population. *Lancet* 1990; 336: 699 -702.
- 48 7 9 Nogawa K, Kobayashi E, Honda R, A study of the relation-ship between
49 Cadmium concentrations in urine and renal effects of cadmium, *Environ*
50 *Health Perspect* 1979; 28: 161-168.

- 1 7 10 Chia KS, Tan AL, Chia SE, Ong CN, Jeyaratnam J. Renal tubular
2 function of cadmium exposed workers. *Ann Acad Med Singapore* 1992; 21:
3 756-759.
- 4 7 11 Buchet JP, Roels H, Bernard A, Lauwerys R. Assessment of renal function
5 of workers exposed to inorganic lead, Cadmium or Mercury Vapor, *J Occup*
6 *Med* 1980; 22: 741-3.
- 7 7 12 Bernard A.M, Roels H, Cardenas A, Lauwerys R. Assessment of urinary
8 protein 1 and transferring as early markers of cadmium nephrotoxicity.
9 *British Journal of Industrial Medicine* 1990; 47: 559-565.
- 10 7 13 Roels H, Bernard AM, Cardenas A, Buchet JP, Lauwerys RR, Hotter G,
11 Ramis I, Mutti A, Franchini I, Bundschuh I, Stolte H, De Broe ME, Nuyts
12 GD, Taylor SA, Price RG. Markers of early renal changes induced by
13 industrial pollutants, application to workers exposed to cadmium. *Br J*
14 *Ind Med* 1993; 50: 37-48.
- 15 7 14 Elinder CG, Edling C, Lindberg E, Kägedal B, Vesterberg O. Assessment of
16 renal function in workers previously exposed to cadmium. *Br J Ind Med*
17 1985; 42: 754-760.
- 18 7 15 Järup L, Elinder CG. Dose-response relations between urinary cadmium
19 and tubular proteinuria in cadmium exposed workers. *Am J Ind Med* 1994;
20 26: 759 -769.
- 21 7 16 WHO, Guidelines for Drinking Water Quality, Second edition(日本語版),
22 VOL.2, 1997, p178-p183.
- 23 7 17 WHO, Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2004,
24 p317-p319.
- 25 7 18 U.S EPA, Drinking water Criteria Document on Cadmium, 1985.

27 8 . 食品健康影響評估

- 28 8 1 Ikeda M., Ezaki T., Tsukahara T., Moriguchi J., Furuki K., Fukui Y., Ukai
29 H., Okamoto S., Sakurai H. Threshold levels of urinary cadmium in
30 relation to increases in urinary β 2-microglobulin among general Japanese
31 populations. *Toxicol. Lett.* 2003;137:135-141.
- 32 8 2 Ikeda M, Ezaki T, Moriguchi J, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H.
33 The Threshold Cadmium Level That Causes a Substantial Increase in
34 β 2-Microglobulin in Urine of General Populations. *Tohoku J. Exp. Med.*,
35 2005,205, 247-261.
- 36 8 3 Gamo M, Ono K, Nakanishi J. Meta-analysis for deriving age- and
37 gender-specific dose-response relationships between urinary cadmium
38 concentration and β 2-microglobulinuria under environmental exposure.
39 *Environmental Research* 101 (2006) 104-112.
- 40 8 4 Nogawa K, Honda R, Kido T, Tsuritani I, Yamada Y, Ishizaki M, Yamaya
41 H. A Dose-Response Analysis of Cadmium in the General Environment
42 with Special Reference to Total Cadmium Intake Limit. *Environ Res.* 1989;
43 48, 7-16
- 44 8 5 Horiguchi H., Oguma E., Sasaki S., Miyamoto K., Ikeda Y., Machida M.,
45 Kayama F. Dietary exposure to cadmium at close to the current
46 provisional tolerable weekly intake dose not affect renal function among
47 female Japanese farmers. *Environ Res.* 2004 May; 95 (1): 20-31.
- 48 8 6 Goyer,R.A., Nutrition and metal toxicity^{1,2}, *Am.J.Clin.Nutr* 1995; 61(Suppl):
49 646s-650s.
- 50 8 7 Goyer,R.A., Toxic and essential metal interactions. *Annu.Rev. Nutr.* 1997.

1 17:37-50.
2 8 8 Vahter M, Berglund M, Åkesson A, Lidén C., Metals and women's health.
3 Environ Res (section A) 88, 145-155 (2002).