

カドミウム評価書（第3版）選定文献概要集

<目次>

I. 安全性に係る知見の概要	2
1. 体内動態	2
（1）吸収・分布・代謝・排泄	2
（2）バイオアベイラビリティ	14
（3）妊娠期の影響	32
2. 実験動物等における有害性評価	36
（1）腎臓への影響	36
（2）骨への影響	39
（3）呼吸器への影響	59
（4）高血圧及び心血管系への影響	59
（5）神経	59
（6）内分泌	61
（7）生殖	61
（8）その他	62
3. ヒトにおける有害性評価	69
（1）腎臓への影響	69
（2）骨への影響	89
（3）呼吸器への影響	102
（4）心血管系への影響	103
（5）がん	111
（6）神経	118
（7）内分泌	122
（8）生殖	123
（9）その他	129
<略称>	131
<参照>	133

I. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

(1) 吸収・分布・代謝・排泄

C57BL/6N マウス (9 週齢、雌雄、各群 4 匹) に塩化カドミウム水和物 ($\text{CdCl}_2 \cdot 2\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$) (0 又は 32 mg Cd/L¹) を 11 週間飲水投与後、甲状腺、肝臓及び腎臓を採取した。各組織のカドミウム濃度の定量を実施した。

雌の対照群は雄の対照群よりも腎臓と甲状腺中のカドミウム濃度は高かったが、肝臓中カドミウム濃度に有意差はなかった (表 2-1)。対照群における甲状腺カドミウム濃度に対する濃度比は雌では肝臓と腎臓でそれぞれ 1.8、3.5 であり、雄ではそれぞれ 4.4、10.7 であった。これらの結果は、ごく微量にカドミウムを含む通常の飼料と水の摂取でもカドミウムは蓄積し、このような低いカドミウムレベルの場合は、腎臓が主要なカドミウム蓄積器官であることを示している。長期間カドミウムを経口投与すると、雌雄に関係なく肝臓、腎臓、甲状腺のカドミウム濃度は有意に上昇し、甲状腺カドミウム濃度に対する濃度比は雌では肝臓と腎臓でそれぞれ 15.6、36.5²であり、雄ではそれぞれ 14.2、39.4³であった。雌の投与群の肝臓、腎臓、甲状腺のカドミウム濃度は雄の投与群より有意に高かった。これらの結果は、長期間のカドミウム経口投与でも腎臓が主要なカドミウム蓄積器官であることを示している。

著者らは、カドミウム蓄積がエストロゲン、プロゲステロン、テストステロンなど性ホルモンの制御を受けているために、雄マウスよりも雌マウスでカドミウムが蓄積されやすい可能性があると考えしている。~~-(Yamanobe et al. 2015)-~~ (参照 1)

表 2-1 各組織中のカドミウム濃度 (ng/g 組織)

組織	雌		雄	
	対照群	カドミウム群	対照群	カドミウム群
肝臓	9.39±2.23	3970±199 ^b	6.06±1.74	2380±652 ^b
腎臓	18.4±4.01 ^e	9270±185 ^d	14.7±2.38 ^c	6610±1010 ^d
甲状腺	5.32±1.61 ^e	293±93.7 ^f	1.37±0.386 ^e	129±72.7 ^f

平均±標準偏差

同じ文字間に有意差あり。

b: p=0.00343, c: p=0.00155, d: p=0.00213, e: p=0.000324, f: p=0.0331

¹ 著者らのこれまでの飲水量等の知見から、マウスの LD₅₀ の 6%にあたる 60 mg/kg 体重/日に相当するように飲水中濃度を設定している。

² 原著にはこの数値が記載されているが、実際の計算値は 13.5、31.6 と考えられる。

³ 原著にはこの数値が記載されているが、実際の計算値は 18.4、51.2 と考えられる。

1 韓国の国民健康栄養調査 (KNHANES 2010-2011) のデータを用いて、青年
2 期 (年齢 10~19 歳) の 798 名 (男性 402 名、女 396 名) (妊婦、3 か月以内に
3 貧血治療を受けた人、肝硬変、慢性肝疾患及び慢性腎疾患を有する人、フェリチ
4 ンが 500 µg/L より高い人を除外) の血中カドミウム濃度と鉄との関連を調査し
5 た。

6 年齢、居住地、体格指数 (BMI) 及び尿中コチニン濃度、さらに、女性の場合
7 は月経で調整した血中カドミウム濃度の幾何平均値 (95%CI) は男性で 0.379
8 (0.355~0.405) µg/L、女性で 0.353 (0.331~0.377) µg/L であった。血清フェ
9 リチン濃度の低い群 (low 群) では血中カドミウム濃度が高かった (表 2-2)。

10 重回帰分析 (年齢、居住地、BMI 及び尿中コチニン濃度、さらに、女性の場合
11 は月経で調整) を行った結果、血清フェリチン濃度の normal 群に対して、low
12 群の幾何平均値が高かった (β coefficient: 男性 1.681 (95%CI: 1.285~2.197、
13 $p=0.000$ 、女性 1.353 (95%CI: 1.148~1.595、 $p=0.000$))。

14 著者らは、鉄欠乏が血中カドミウム濃度の上昇と関連していると考察してい
15 る。~~(Lee et al. 2014)~~ (参照 2)

17 表 2-2 血中カドミウム濃度

血清フェリチン	男性	女性
low	0.566 (0.443~0.722) *	0.422 (0.376~0.474) *
low normal	0.382 (0.343~0.426)	0.350 (0.315~0.388)
normal	0.354 (0.318~0.394)	0.318 (0.294~0.345)

18 幾何平均値 (95%CI)

19 血清フェリチン濃度 (µg/L): 男性 low <15.0、low normal 15.0~<50.0、normal ≥50

20 女性 low <15.0、low normal 15.0~<30.0、normal ≥30.0

21 *: normal 群に対して有意差あり ($p<0.01$)

22
23 離乳直後の Wistar ラット (3 週齢、雌雄、各群 10 匹) に塩化カドミウム水和
24 物 ($\text{CdCl}_2 \cdot 2\frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$) (0、1、5 又は 50 mg Cd/L) を 3、6、9 又は 12 か月間飲
25 水投与した。1 mg/L はカドミウムばく露を受けていない一般住民のレベル、5
26 mg/L は軽度のカドミウムばく露がある、あるいは喫煙者のレベル、50 mg/L は
27 カドミウムによる明確な汚染があるレベルに対応するものとして設定された。

28 飲水量から、各群のカドミウムばく露量の範囲を求めたところ、雌の 1、5、50
29 mg/L 群は、それぞれ 0.059~0.219、0.236~1.005 及び 2.247~9.649 mg/kg 体
30 重/日、雄の 1、5、50 mg/L 群は、それぞれ 0.049~0.223、0.238~0.977 及び
31 2.073~10.445 mg/kg 体重/日であった。

32 血中カドミウム濃度、尿中カドミウム濃度 (クレアチニン補正) のいずれも、
33 投与期間にかかわらず 1、5、50 mg/L 群間の差が明確であった (図 2-1)。しか

し、雌の 50 mg/L 群では、6～12 か月の間はほとんど血中及び尿中カドミウム濃度に変化せず、1、5 mg/L 群においても、3～12 か月の間の増加は非常に緩慢であった。12 か月後での雄の血中カドミウム濃度はカドミウムの用量依存的に増加した。しかし、各投与期間群の血中カドミウム濃度は雌の 12 か月後の測定値とあまり差がなかった。雄の尿中カドミウム濃度は、50 mg/L 群で経時的に上昇したが、1、5 mg/L 群では 3～12 か月の間の濃度上昇はわずかであった。また、12 か月後の時点での尿中カドミウム濃度に顕著な雌雄差はなかった。

—(Brzóska and Moniuszko-Jakoniuk 2005a、2005b)—(参照 3, 4)

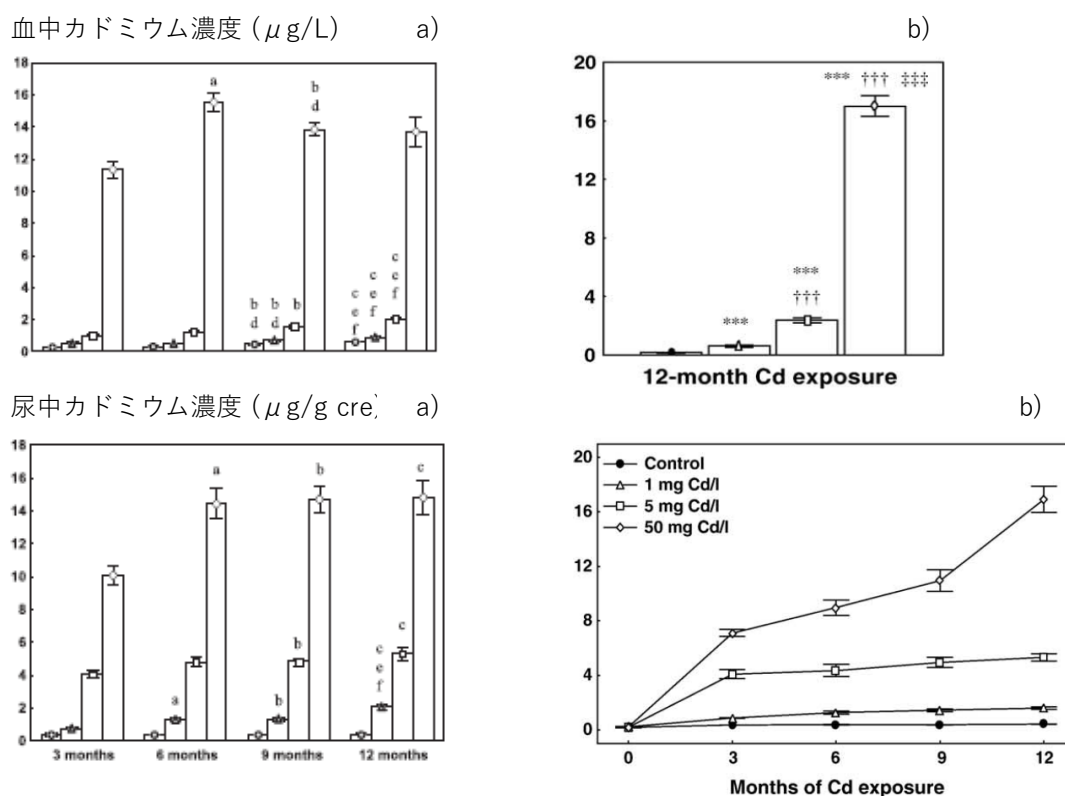


図 2-1 血中及び尿中カドミウム濃度

a) 雌：平均±標準誤差 (n=10)

a : 3 か月と 6 か月、 b : 3 か月と 9 か月、 c : 3 か月と 12 か月、
d : 6 か月と 9 か月、 e : 6 か月と 12 か月、 f : 9 か月と 12 か月
の間に有意差あり (p<0.05)

b)雄：平均±標準誤差 (n=10)

*** : 0 mg/L 群に対して有意差あり (p<0.001)、

††† : 1 mg/L 群に対して有意差あり (p<0.001)、

‡‡‡ : 5 mg/L 群に対して有意差あり (p<0.001)

Wistar ラット (4 か月齢、雌雄、各群 9 匹) に塩化カドミウム (CdCl₂) (カドミウムとして 0、5、50 又は 500 μg/kg 体重/日 (Cd ばく露群はそれぞれ Cd5、

Cd50、Cd500 とした) を 3 か月間飲水投与後、血漿、肝臓、腎臓及び膵臓中のカドミウム濃度が測定された (図 2-2)。

対照群と Cd5 群の血漿、肝臓、腎臓及び膵臓中カドミウム濃度には有意な差はなかった。Cd50 群では対照群よりも血漿中カドミウム濃度 (1.8 倍)、肝臓中カドミウム濃度 (7.3 倍)、腎臓中カドミウム濃度 (9.3 倍) は有意に高かったが、膵臓中カドミウム濃度には差がなかった。より高レベルのカドミウムばく露群である Cd500 群では対照群よりも血漿中カドミウム濃度は 7.6 倍と有意に高く、その結果、肝臓、腎臓、膵臓中カドミウム濃度もそれぞれ 78、115、88 倍と有意に高かった。Cd5 群のカドミウム総摂取量の 24~29%は飼料(33 ng Cd/g 飼料) に由来しており、Cd5 群と対照群におけるカドミウム汚染水準は極めて近い

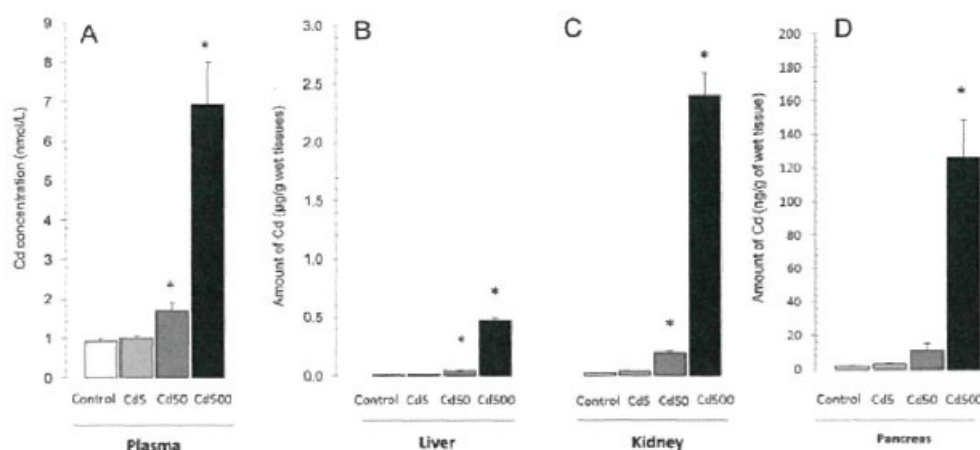


図 2-2 血漿、肝臓、腎臓及び膵臓中のカドミウム濃度

平均と標準誤差

血漿 (n=12)、肝臓と腎臓 (n=3)、膵臓 (n=6)

*対照群に対して有意差あり (p<0.05)

Sprague-Dawley ラット (SD ラット) (4 週齢、雌、各群 8 匹) に AIN-93M とカドミウム濃度の異なる米を混合 (28% : 72%) した飼料を 2 又は 4 か月間混餌投与後、肝臓、腎臓及び大腿骨を採取し、カドミウム汚染された米の摂取による組織中のカドミウム濃度を測定した。カドミウム濃度の異なる米試料として、カドミウムを 1.24 ppm を含む汚染米 (汚染米群)、通常の米 (カドミウム濃度 0.01 ppm 以下) に塩化カドミウム (CdCl₂) をカドミウム濃度が 1.24 ppm (1.24 ppm 添加群) 又は 4.96 ppm (4.96 ppm 添加群) になるように添加した米を用いた。対照群には通常の米と AIN-93M を混合した飼料を与えた。

餌の種類に関わらず、カドミウムは骨 (大腿骨) に比べて、肝臓及び腎臓に多く蓄積した。2 及び 4 か月間投与後の肝臓、2 か月間投与後の腎臓において汚染

米群に比べて 1.24 ppm 添加群でカドミウム濃度が有意に高値であった。結果を表 2-3 に示す。

著者らは、カドミウム濃度が同等である汚染米と 1.24 ppm のカドミウムを添加した米を比較すると、後者の方がカドミウムの吸収は高いことが推察されるとしている。~~(Oishi et al. 2001)~~ (参照 6)

表 2-3 組織中カドミウム濃度 ($\mu\text{g/g}$)

組織	投与期間	対照群	汚染米群	1.24 ppm 添加群	4.96 ppm 添加群
肝臓	2 か月	ND	$0.173 \pm 0.030^*$	$0.288 \pm 0.060^{*#}$	$3.65 \pm 0.82^{*#}$
	4 か月	0.037 ± 0.026	$0.388 \pm 0.102^*$	$0.875 \pm 0.101^{*#}$	$4.76 \pm 0.64^{*#}$
腎臓	2 か月	0.029 ± 0.029	$0.921 \pm 0.136^*$	$1.62 \pm 0.113^{*#}$	$5.72 \pm 0.99^{*#}$
	4 か月	0.022 ± 0.008	$1.31 \pm 0.148^*$	$1.57 \pm 0.140^*$	$10.8 \pm 0.81^{*#}$
骨	2 か月	0.045 ± 0.013	0.047 ± 0.014	0.058 ± 0.017	$0.168 \pm 0.038^{*#}$
	4 か月	0.030 ± 0.006	0.032 ± 0.009	0.046 ± 0.012	$0.143 \pm 0.031^{*#}$

平均±標準誤差 (n=8)

ND : 検出限界 ($0.01 \mu\text{g/g}$) 未満

* : 対照群に対して有意差あり ($p < 0.05$)

: 汚染米群に対して有意差あり ($p < 0.05$)

鉄欠乏により二価金属トランスポーター1 (DMT1) 発現が亢進されることから、腸管でのカドミウム吸収への DMT1 の関与について検討した。

SD ラット (21 日齢、雄、各群 15 匹) に、鉄欠乏飼料 (2~6 mg Fe/kg 飼料 : FeD 食) 又は鉄 (FeSO_4) を補充した飼料 (120 mg Fe/kg 飼料 : FeS 食) を 4 週間摂取させ、その後 18 時間絶食した後に $0.4 \mu\text{mol/kg}$ のカドミウムを $^{109}\text{CdCl}_2$ として単回経口投与した。投与 48 時間後、血液及び組織 (肝臓、腎臓、肺、心臓、脳、胃、十二指腸、空腸、回腸、大腸、精巣及び骨) の採取を行った。組織中のカドミウム (表 2-4) を定量し、各組織のカドミウム量の総和及び投与量に対する体内負荷割合を算出した (表 2-5)。さらに十二指腸、肝臓及び腎臓における DMT1 の mRNA レベルを分岐 DNA シグナル増幅法にて評価した (図 2-3)。FeS 食群と比較し、FeD 食群では血清鉄濃度は著しく低く (361 vs. 25.4 $\mu\text{g/dl}$)、血清不飽和鉄結合能は著しく高かった (123 vs. 431 $\mu\text{g/dl}$)。血清総鉄結合能は両群間で差はなかった。FeD 食群のトランスフェリン飽和度は FeS 食群より著しく低く (74.8% vs. 5.4%)、ヘモグロビン濃度は FeS 食群と比較し FeD 食群で低かった (15.4 g/dL vs. 6.4 g/dL)。したがって FeD 食群は鉄欠乏性貧血の状態であった。

カドミウム経口投与 48 時間後の組織中カドミウム濃度は FeS 食群より FeD 食群で著しく高かった。経口投与したカドミウムは他の組織と比べ特に消化管に多く分布していた。また、FeS 食群と FeD 食群における特に大きなカドミウ

ム濃度の差は十二指腸で認められた。カドミウム濃度は、肝臓と腎臓で高く、心臓と骨では中間的な濃度であり、肺、精巣、脳、血液では低かった。FeD 食群では肝臓、腎臓、心臓、骨、肺、精巣、脳、血液のカドミウム濃度は高く、それぞれ FeS 食群の 7.3、3.6、6.5、9.8、5.7、6.8、4.5、7.7 倍だった。

経口投与後 48 時間後のカドミウムの体内負荷量と体重あたりの体内負荷量（相対体内負荷量）は、FeS 食群では 37 ng/ラット、13 ng/100 g 体重であったが、FeD 食群では 337 ng/ラット、136 ng/100 g 体重であり、FeS 食群の 10 倍だった。FeD 食群ではカドミウム投与後 48 時間の投与量に対する体内負荷割合は 1.85%であり、FeS 食群（0.18%）の 10 倍だった。

DMT1 の mRNA レベルは十二指腸で非常に高く、腎臓と肝臓におけるレベルは中程度であった。FeD 食群の DMT1 の mRNA レベル十二指腸では FeS 食群の 15 倍であり、肝臓と腎臓では FeS 食群のそれぞれ 1.4 倍、1.3 倍であった。

著者らは、鉄欠乏により小腸の DMT1 が mRNA レベルで増加することによって、カドミウムの腸管吸収が促進されることが示唆されたとしている。~~(Park et al. 2002)~~ (参照 7)

表 2-4 組織中のカドミウム濃度 (ng/g 組織)

	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝臓	腎臓	大腸
FeS 食群	0.3	9.3	1.8	0.7	0.52	1.15	0.3
FeD 食群	0.8*	90.9*	10.4*	3.1*	3.78*	4.13*	1.1*
	心臓	肺	精巣	脳	血液	骨	
FeS 食群	0.023	0.009	0.008	0.002	0.004	0.015	
FeD 食群	0.152*	0.051*	0.054*	0.009*	0.032*	0.149*	

数値は平均値を示す (n=10)。

* : FeS 食群に対して有意差あり (p<0.05)

表 2-5 カドミウム体内負荷量 (48 時間)

	体内負荷量 (ng/匹)	相対体内負荷量 (ng/100g 体重)	投与量に対する体内 負荷量の割合 (%)
FeS 食群	37	13	0.18
FeD 食群	337*	136*	1.85*

数値は平均値を示す (n=10)。

* : FeS 食群に対して有意差あり (p<0.05)

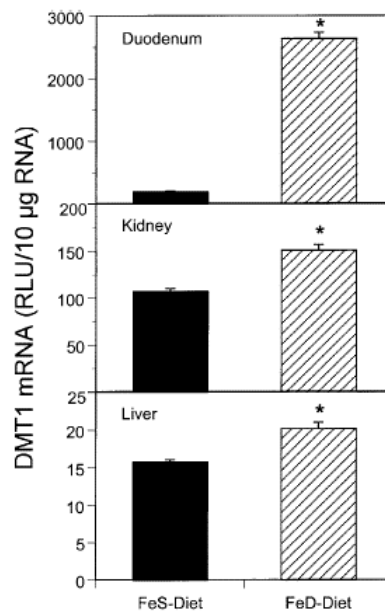


図 2-3 DMT1 の mRNA レベル

平均と標準誤差(n=15)

* : FeS 食群に対して有意差あり(p<0.05)

Wistar ラット (12 週齢、雌、各群 8 匹) に 0、0.09、0.9、1.8 又は 4.5 mg/kg 体重のカドミウムを塩化カドミウム (CdCl_2) (溶媒：蒸留水) として 90 日間強制経口投与し、90 日間の投与終了直後、さらに 90 日間及び 180 日間の回復期間後に血液中及び子宮のカドミウム濃度を測定した。陽性対照 (溶媒：ピーナツ油) として、 17β -エストラジオール ($17\beta\text{-E}_2$) を投与した群を設けた。また、陰性対照群として、蒸留水 (pure control) 群及びピーナツ油 (oil control) 群を設けた。

陰性対照群の全血中カドミウム濃度は $0.3 \mu\text{g/L}$ を上回らなかったが、最小用量のカドミウム投与群を除き、ばく露停止 90 及び 180 日後では全血中カドミウム濃度は減少したが、対照群よりも有意に高かった (図 2-4)。ばく露停止 90 日後までの全血中カドミウム濃度の減少は、その後 90 日間の減少より約 10 倍速かった。最小用量のカドミウム投与群は例外であり、ばく露停止 90 日後までの全血中カドミウム濃度の減少は、その後 90 日間の減少の 3 倍であった。全血中カドミウム濃度と同様に子宮中カドミウム濃度は用量依存的に上昇した (0.09、0.9、1.8、4.5 mg/kg 体重投与により、15、80、320、500 倍増加した。) (図 2-5)。用量に関係なく、高い子宮中カドミウム濃度はばく露停止 180 日後まで維持された。—(Nasiadek et al. 2019)—(参照 8)

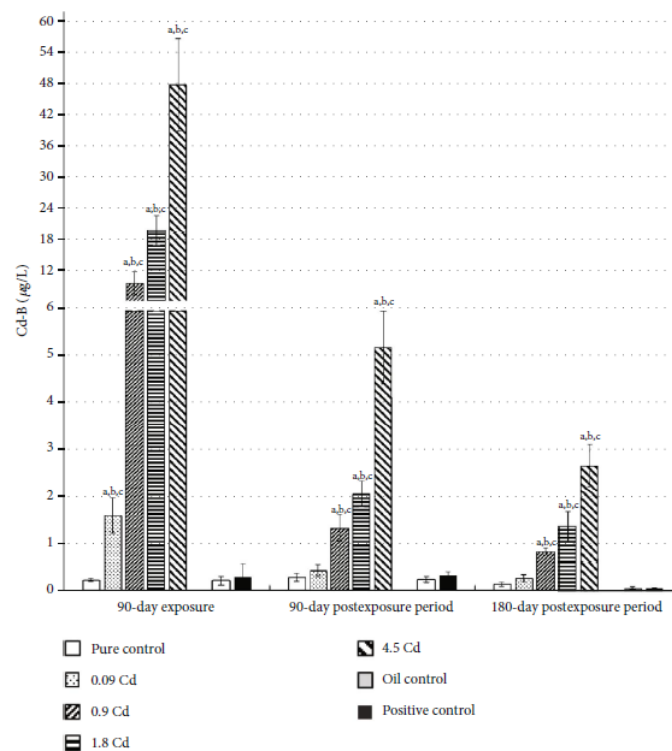


図 2-4 投与終了後の血液中カドミウム濃度⁴

a 蒸留水群に対して有意差あり (p<0.05)

b ピーナツ油群に対して有意差あり (p<0.05)

c 陽性対照群に対して有意差あり (p<0.05)

⁴ エラーバーの意味について記載なし。

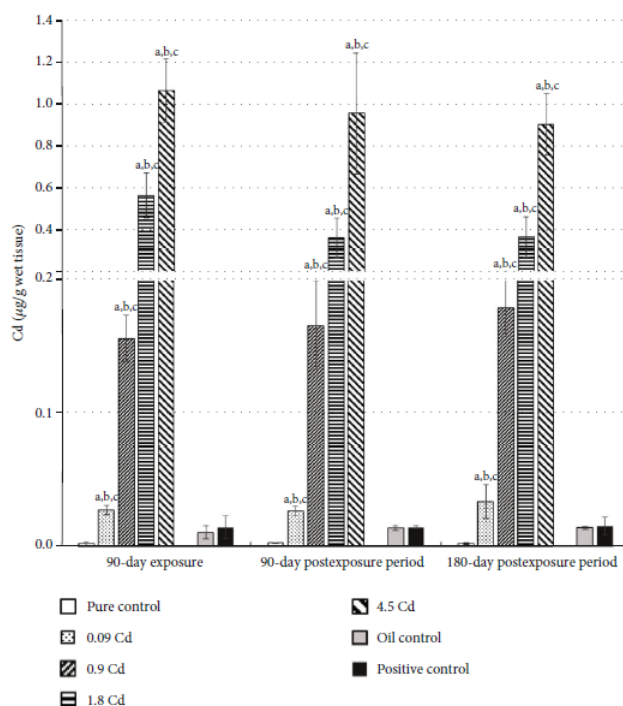


図 2-5 投与終了後の子宮中のカドミウム濃度

a 蒸留水群に対して有意差あり ($p < 0.05$)

b ピーナツ油群に対して有意差あり ($p < 0.05$)

c 陽性対照群に対して有意差あり ($p < 0.05$)

Wistar ラット（雌、12 週齢、対象群 27 匹、投与群 29 匹）に塩化カドミウム（ CdCl_2 ）（0 又は 100 mg Cd/L）を 30 日間飲水投与し、最終投与日に採取した血清、視床下部、下垂体、卵巣及び子宮中のカドミウム濃度が測定された（図 2-6）。

カドミウムばく露によって血清中カドミウム濃度は有意に上昇した。視床下部、脳下垂体、卵巣、子宮のカドミウム濃度もカドミウムばく露によって有意に上昇した。血清中カドミウム濃度と視床下部、卵巣、子宮中カドミウム濃度には有意な正の関係があった。著者らは明示していないが、視床下部のカドミウム濃度は他の組織と比べ著しく低かった。（da Costa et al. 2021）（参照 9）

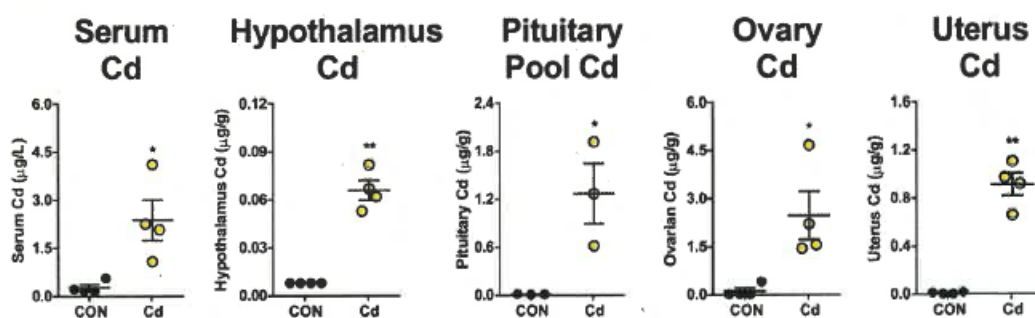


図 2-6 飲水投与後の各組織中のカドミウム濃度

平均±標準誤差 (n=4~10)

対照群に対して有意差あり (* $p<0.05$, ** $p<0.01$)

統計検定からは外れ値を除外した。

日本、米国、スウェーデンにおいて、食品からのカドミウムの一摂取量、糞便中のカドミウムの一量、組織中のカドミウム濃度とカドミウムの身体負担、カドミウムの尿中排泄、血中カドミウム濃度に関する調査を実施した。

調査対象者は、東京で 157 名（男女、年齢範囲 1~79 歳）、ダラスで 164 名（男性のみ、年齢範囲 10~59 歳）、ストックホルムで 285 名（男女、年齢範囲 2~89 歳）とした。特に、主目的の 1 つである 1970 年代の平均的な 45 歳男性の全身負荷量を各国ごとに計算するため、計算には、30~59 歳の年齢層における各組織のカドミウム濃度を使用した。また、臓器及び全身におけるカドミウム負荷量は、フレイム原子吸光分析法及び加熱グラファイト管アトマイザを用いる原子吸光分光法を使用して測定した。

その結果、日本人の 45 歳男性では、カドミウムの全身負荷量が最も高く（約 21 mg）、続いてアメリカの約 8.7 mg、スウェーデンの約 6.4 mg であった。また、日本人におけるカドミウムの長期低濃度ばく露では、全カドミウム量の約 50%が腎臓、約 15%が肝臓、約 20%が筋肉に認められた。この結果は、低レベルの長期ばく露では、カドミウムの全身負荷量の約 3 分の 1 が腎臓に、6 分の 1 が肝臓に蓄積されると推定されたとした報告（Friberg et al., 1974）と良く一致した。~~（Kjellström 1979）~~（参照 10）

Tanaka (1986) は、ddy 系統の雄マウス 40 匹に $^{109}\text{CdCl}_2$ を皮下注射し、5 日後に ^3H -DFP を腹腔内注射した。別途、4 匹のマウスに $^{109}\text{CdCl}_2$ を投与して 3 日後に採血し、赤血球を分離して生理食塩水に懸濁した。36 匹のマウスに ^{109}Cd -赤血球懸濁液を尾静脈から投与した。採血のほか、肝臓、腎臓、脾臓を摘出した。比較のため、 ^{109}Cd -赤血球と同じ Cd 用量の $^{109}\text{CdCl}_2$ を静脈注射し、組織分布を検討した。 ^{109}Cd 赤血球を投与した場合、脾臓の Cd 濃度は肝臓や腎臓のそれよりもはるかに高く、時間とともに増加し、 $^{109}\text{CdCl}_2$ 投与との有意差を示

した。この結果から、赤血球中のカドミウムは、赤血球の異化に伴って脾臓や肝臓に蓄積することが明らかとなった。~~-(Tanaka et al. 1986)-~~(参照 11)

Min ら (2008) は、低 Ca 飼料を与えたマウスで Calcium transporter 1 (CaT1) 及びメタロチオネイン (MT) の腸管発現が増加するかどうかを検討した。雄マウス (ddY 系統、5 週齢) に、0.5% の Ca または 0.005% の Ca を含む 2 種類の精製飼料のいずれかを与えた。

コントロールと CaDF マウス (0.005% の Ca を含む精製飼料を与えたマウス) の Zn 関連遺伝子の腸内発現を調べた結果、腸内におけるメタロチオネイン-I (Metallothionein-I : MT-I) と細胞から Zn の排出を促進する Zn トランスポーターである亜鉛トランスポーター 1 (zinc transporter 1 : ZnT-1) の mRNA の発現は、CaDF 食の期間中に有意に増加した。また、CaDF マウスの小腸における MT-I タンパクの発現は、ZnT-1 の発現が著しく上昇する前の 1 週目にはコントロールマウスの 5 倍まで増加していた。これらのデータは、CaDF マウスの小腸では、内腔からの Zn 取り込みの著しい増加が、MT-I と ZnT-1 の両方の発現を引き起こしたことを示唆している。

次に、CaDF マウスの小腸におけるいくつかのトランスポーターと転写因子の mRNA の発現を調べた。Ca 欠乏は DMT1 とフェロポルチンの発現を有意に低下させた ($p < 0.01$)。一方、CaT1 の腸内発現は CaDF マウスで顕著に増加した。これらの結果から、Ca 欠乏は小腸での CaT1 や MT-I の発現を上昇させることにより、Cd を蓄積させる可能性があることが示唆された。~~-(Min et al. 2008)-~~(参照 12)

Nordberg らは 2021 年、カドミウムについて総説を公表している~~-(Nordberg et al. 2021)-~~(参照 13)。記載の抜粋を以下に示す。

ラット、マウス、サルに放射性カドミウムを単回経口投与したいくつかの報告では、1~6% が取り込まれたとされている (Nordberg et al., 1985b)。動物実験では、鉄、亜鉛、カルシウム、タンパク質の摂取量が少ないと、カドミウムの吸収率がかなり高くなることが示されている (Andersen et al., 2004; Chaney et al., 2004; Nordberg et al., 1985b)。スウェーデンでは、母親の鉄貯蔵量が少なく、カドミウム含有量が比較的多い食物繊維の摂取量が多い場合、胎盤のカドミウム蓄積量が増加した (Moberg-Wing et al., 1992)。また、体内貯蔵鉄が少ない (血清フェリチン値が 20 $\mu\text{g/L}$ 未満) ヒト (主に女性) では、カドミウムの吸収率は通常の貯蔵鉄を持つ被験者の平均 4 倍であった (Flanagan et al., 1978)。Berglund ら (1994) は、食事性カドミウムの腸管吸収が体内の鉄貯蔵量と食物繊維の摂取量に依存することを示しており、他の研究においてもこれらの観察

が確認されている (Järup et al., 1998c)。鉄貯蔵量の少ない女性における高い吸収量は、ヒト腸管細胞における DMT1 の発現とカドミウム吸収量に密接な相関があることを発見したことによって説明できるかもしれない (Tallkvist et al., 2001)。MT の分子量は約 6000~7000 g/mol である。その重量の 11%までが、いくつかのスルフヒドリル基で結合されたカドミウム、亜鉛、銅原子で構成されている (Elinder and Nordberg 1985; Kagi et al., 1984)。MT はサイズが小さいため、腎臓の糸球体膜で濾過される。原尿中の他のタンパク質と同様に、MT は近位尿細管細胞に再吸収される。MT に結合したカドミウムの血液から腎尿細管細胞への輸送は、迅速かつほぼ完全に行われる (Johnson and Foulkes, 1980; Nordberg and Nordberg, 1975)。Nordberg ら (1977) の研究では、カドミウムは主に還元型グルタチオン (GSH) と結合して胆汁中に排泄されることが明らかにされている。また、GSH の胆汁排泄がほとんどない変異型エーザイ高ビリルビン尿症 (Eisai Hyperbilirubinuria : EHB) ラットと正常な SD ラットでカドミウムの胆汁排泄の研究 (菅原ら 1996) によれば、EHB ラットのカドミウムの胆汁排泄量は、SD ラットの 40 分の 1 であった。この結果は、胆汁中のカドミウムが GSH と結合しているというこれまでの結論を支持する (Nordberg 1996b, Nordberg and Nordberg 2000, Nordberg et al. 1985b)。ラットでは、Cd-MT と β_2 -ミクログロブリン (β_2 -MG) が相互に尿細管再吸収を阻害することが実証された (Bernard et al. 1987)。MT は尿細管に入った後、ライソゾームで分解され、カドミウムイオンを放出する (Fowler and Nordberg 1978, Squibb and Fowler 1984)。オートラジオグラフィーと個々の臓器の分析を用いた多くの動物実験により、カドミウムが体内の多くの臓器に分布していることが示されている。しかし、血液脳関門は中枢神経系にかなりの保護を与えている (Nordberg et al. 1985b)。最近、血液脳関門と同様の細胞を *in vitro* でカドミウムにばく露したところ、カドミウムの蓄積、活性酸素の増加、タイトジャンクションの変化がみられた。これは、カドミウムによる血液脳関門の変化の可能性を示していると考えられる (Branca et al. 2019)。鼻腔嗅覚野では鼻粘膜から脳への直接ルートがあり、血液脳関門を迂回している (Tjalve et al. 1996) が、産業環境や一般環境で生じるばく露条件下でのカドミウムの脳への輸送におけるこのルートの定量的重要性は明らかにされていない。慢性ばく露実験では、カドミウムは肝臓と腎臓に最も多く存在した (Nordberg et al. 1985b, WHO/IPCS 1992)。カドミウムを単回ばく露 (Gunn and Gould 1957) すると、はじめは非常に高い割合で肝臓に分布し、時間の経過とともに肝臓から他の組織、特に腎臓に再分配されることが示されている。これは、おそらく肝臓で MT が効率よく合成されるためと考えられる。MT に結合したカドミウムは、その後、血漿中に放出され、腎糸球体でろ過され、尿細管で再吸収されると考えられる。加齢に伴

うカドミウムの体内蓄積は、長期間の低レベルばく露により吸収されたカドミウムのごく一部が排泄されることを示している。糞便と尿から毎日排泄されるカドミウムは、ヒトの体内総負荷量の約 0.01~0.02%にすぎない (Nordberg et al. 1985b)。尿中への排泄量は年齢とともに増加し、カドミウムの体内負荷量に比例する。腎障害が現れるとカドミウム排泄量が劇的に増加することは、Friberg (1952) がウサギで初めて証明し、その後、いくつかの動物種で確認されている (Nordberg et al. 1985b)。糞便中のカドミウム総排出量は、尿中のカドミウムの場合と異なり、年齢による変化はない。摂取されたカドミウムの大部分 (通常 90~95%) は未吸収であるため、糞便中の総カドミウム量は 1 日の尿中排泄量の約 50 倍と、摂取カドミウムの良い指標となる。また、糞便からの排泄は主に腸粘膜から生じるため、胆汁や膵液からの排泄はごく一部であるとの報告がある (Nordberg et al. 1985b)。カドミウムは排泄率が低いため、体内への滞留効率が非常に高い。マウスとラットの半減期は約 200~700 日 (Nordberg et al. 1985b)、リスザルの場合は 2 年以上である。カドミウムの半減期もばく露量に依存し、高ばく露量では半減期が長くなることが動物で示されている (Engstrom and Nordberg 1979)。これは、腎臓細胞内でカドミウムと結合する腎臓の MT 量が増加するためと考えられる。同様の知見は、最近、Akerstrom et al. (2013b) によって、ヒトの腎生検の研究に基づいて報告された。彼らは、腎皮質の Cd 濃度が低い場合 (8 mg/kg) には腎臓でのカドミウムの生物学的半減期が短く (21 年)、高い場合 (23 mg/kg) には半減期が長く (43 年) なることを見いだした。尿中では、カドミウム汚染地域の住民の生物学的半減期は 14.2 年 (男性では 11.2~19.4 年)、23.5 年 (女性では 17.7~35.0 年) と推定された (Suwasono et al. 2009)。血液中では、ヒトの生物学的半減期は速い成分で 100 日、遅い成分で 7~16 年である (Järup et al. 1983)。この長い半減期と、MT による他の組織から腎臓へのカドミウムの移動のため、長期間の低レベルばく露後は、腎臓への蓄積がヒト寿命の大部分にわたって起こることになる。

(2) バイオアベイラビリティ

①食餌組成の吸収への影響

エストロゲン応答配列の下流にルシフェラーゼ遺伝子を連結したレポーター遺伝子を導入したトランスジェニックマウス (ERE-Luc マウス) の卵巣を摘出し、マウスを AIN-93G 飼料で 2 週間飼育した後、AIN-93G、アマニパン飼料、小麦パン飼料で 21 日間飼育した (それぞれ、対照群、アマニパン群、小麦パン群)。また、AIN-93G で飼育し、塩化カドミウム (1 µg Cd/kg 体重/日) を 21 日間強制経口投与した群 (CdCl₂ 群) も検討した。各飼料の主要栄養素 (水分、脂質、タンパク質、食物繊維、灰分及び炭水化物) 組成や単位飼料あたりのエネルギー

ギ一量には差はなかった。AIN-93G、アマニパン飼料、小麦パン飼料のカドミウム濃度はそれぞれ 9.22、49.22、17.57 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であり、小麦パン群と CdCl_2 群のカドミウム総摂取量はほぼ等しく、アマニパン群のカドミウム総摂取量より著しく少なかった。

摂取/投与後 (21 日)、組織を採取し、カドミウム量の測定を行った。試験終了後の各組織中のカドミウム量 (表 2-6) を示す。なお、体重は CdCl_2 群で 14 及び 21 日に対照群よりも有意に少なかった以外は有意な変化はなかった。

アマニパン群と CdCl_2 群の小腸 (十二指腸及び空腸) 及び肝臓中カドミウム濃度は、対照群に比べて高かった。一方、小麦パン群では対照群と同程度であった。どの群でも腎臓中のカドミウム濃度は同程度であった。本試験は成熟マウスを用いており、試験開始時にすでにある程度のカドミウムが蓄積されていると考えられるため、対照群の各組織中のカドミウム濃度を試験前の濃度と同じとし、各群の組織中カドミウム濃度から対照群のカドミウム濃度を差し引くことにより、21 日間の試験期間中に生じたカドミウム蓄積変化を推計した。小腸、肝臓、腎臓を合計したカドミウム蓄積の増加はアマニパン群で最も多く 56 ng であり、次いで CdCl_2 群の 44 ng、小麦パン群の 15 ng であった。アマニパン群と CdCl_2 群のカドミウムの多くが小腸で蓄積しており、次いで腎臓、肝臓の順であった。小麦パン群では 3 種の組織間差は小さかった。

以上の結果から、著者らは、食事中的カドミウムは経口投与した CdCl_2 よりも吸収あるいは蓄積されにくいことが示唆されたとしている。~~(Ramachandran et al. 2011)~~ (参照 14)

表 2-6 各組織中のカドミウム蓄積量

	投与群			
	対照群	小麦パン群	アマニパン群	CdCl_2 群
カドミウム総摂取量(ng)	483	924	2580	966 ¹⁾
カドミウム摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	0.95	1.8	5.1	2.0 ²⁾
小腸 (ng (% intake))	[8]	6 ³⁾ (0.6%) ⁴⁾	36 (1.3%)	32 (6.6%)
肝臓 (ng (% intake))	[14]	4 (0.4%)	7 (0.3%)	5 (1.0%)
腎臓 (ng (% intake))	[40]	5 (0.5%)	13 (0.5%)	7 (1.4%)
3 つの組織の合計	[62]	15 (1.6%)	56 (2.2%)	44 (9.1%)

1) AIN-93G からの摂取量 483 及び CdCl_2 経口投与による摂取量 483 の合計。

2) AIN-93G からの摂取量 1.0 及び CdCl_2 経口投与による摂取量 1.0 の合計。

3) AIN-93G 群の [] 内に示した各組織の平均値を差し引いた値。

4) 各群のカドミウム総摂取量で除した値。

育児用調製乳の組成の違いによるカドミウムのバイオアベイラビリティの差

異を検討した。SD ラット（11 日齢、雌雄、各群 5～6 匹）に育児用調製乳（大豆ベース（大豆調製乳）、牛乳ベース（牛乳調製乳）、小麦/オーツ麦/生乳ベース（小麦等調製乳）、全粒粉/生乳ベース育児用調製乳（全粒粉等調製乳））又はイオン交換水に $^{109}\text{CdCl}_2$ を混合した試料を単回経口投与し、2 又は 24 時間後あるいは 4、9 又は 12 日後にホールボディ・カウンターで全身の放射活性を測定（計数効率 6.5%）後、採血及び組織（胃腸、肝臓、肺、腎臓、脳）の採取を行った。血液及び組織の放射活性を γ -カウンターで測定（計数効率 50%）した。測定した放射活性を試料中の放射活性で除した値で組織の蓄積率を示し、バイオアベイラビリティの指標とした。

イオン交換水及び牛乳調製乳を投与した群で全身の放射活性が高かった。投与 24 時間後及び 4 日後の小腸（洗浄済）の放射活性は、穀物を含んだ調製乳を投与した群よりもイオン交換水及び牛乳調製乳を投与した群で有意に高かった。全ての群で投与 9 日後でも 11～26%の放射活性が小腸で検出された。腎臓では、投与 12 日後でも全ての群で蓄積率が増加し続けていた。血液及び肝臓でも投与 12 日後まで蓄積率が減少する兆候はなかった。ただし、腎臓、肝臓、血液の蓄積率は低く、腸に比べて試料間の差異は明確ではなかった。これまで報告されている成熟動物のデータに比べて、児動物では全身及び組織のカドミウムの蓄積が高かった。投与後の時間が経過すると、イオン交換水及び牛乳調製乳に比べて穀物を含んだ調製乳の ^{109}Cd のバイオアベイラビリティが低かった主たる要因は、食物繊維及びフィチン酸のカドミウムとの結合による腸への結合の低下であると考えられた。~~-(Eklund et al. 2001)-~~ (参照 15)

Wistar ラット（12 週齢、雄）に ^{109}Cd を含む塩化カドミウム (CdCl_2) (10 mg Cd/kg 食餌) を 28 日間胃内投与し、このうちの 45 匹にアスコルビン酸（ビタミン C : VC）(1.5 g/L) を同じ期間飲水投与した。投与終了後、3、6、12 時間後並びに 1、2、4、8、16、32 日後（各時点 n=5）、各組織（肝臓、腎臓、脾臓、精巣及び心臓）及びカーカス（carcass）中の放射活性を測定し、血中濃度-時間曲線下面積（AUC）で評価した（表 2-7 及び表 2-8）。カーカスの AUC は VC 非投与群で 1336、VC 群で 876 であった。程度に差異があるものの、いずれの組織でも VC 投与によりカドミウム含量が低下した。~~-(Grosiecki 2004)-~~ (参照 16)

表 2-7 肝臓及び腎臓中のカドミウム含量

	肝臓 (μg)		腎臓 (μg)	
	VC 非投与群	VC 群	VC 非投与群	VC 群
3 時間後	36.44±10.96	19.60±5.59*	7.40±1.83	3.38±0.63*

6 時間後	40.21±8.17	16.63±2.85*	8.39±2.20	2.79±0.81*
12 時間後	31.77±15.67	17.33±3.30*	6.76±1.22	2.38±0.63*
1 日後	34.49±15.03	22.14±5.95*	6.70±2.00	2.22±0.58*
2 日後	20.13±3.34	17.39±2.46*	5.90±0.72	2.12±0.48*
4 日後	15.55±4.98	15.83±3.23	3.76±0.40	1.91±0.44*
8 日後	31.11±7.89	15.37±2.37*	6.25±1.19	1.55±0.50*
16 日後	34.21±5.71	24.30±4.96	6.79±1.06	2.27±0.53*
32 日後	23.43±5.70	16.31±2.85*	7.26±1.66	2.89±0.78*
AUC	21870	7880	4929	1704

平均±標準偏差 (n=5)

*VC 非投与群に対して有意差あり (n<0.05)。

表 2-8 精巣及び筋肉中のカドミウム含量

	精巣 (µg/器官)		筋肉 (µg/g 組織)	
	VC 非投与群	VC 群	VC 非投与群	VC 群
3 時間後	0.87±0.15	0.16±0.03*	0.26±0.07	0.02±0.01*
6 時間後	0.62±0.05	0.20±0.02*	0.16±0.04	0.02±0.01*
12 時間後	0.62±0.05	0.20±0.05*	0.16±0.04	0.02±0.01*
1 日後	0.77±0.10	0.20±0.04*	0.21±0.05	0.02±0.01*
2 日後	0.67±0.05	0.21±0.06*	0.20±0.05	0.05±0.01*
4 日後	0.57±0.05	0.16±0.03*	0.05±0.01	0.02±0.01*
8 日後	0.56±0.05	0.16±0.02*	0.05±0.02	0.03±0.01
16 日後	0.77±0.15	0.21±0.05*	0.05±0.01	0.03±0.01*
32 日後	0.67±0.15	0.21±0.04*	0.05±0.01	0.02±0.01*
AUC	474	130	487	289

平均±標準偏差 (n=5)

*VC 非投与群に対して有意差あり (n<0.05)。

SD ラット (雄、各群 5 匹) に AIN-93G をベースにした組成の異なる 5 種類の飼料 (表 2-9) で 7 日間飼育した後、12 時間絶食した。その後、各飼料に栽培中に ^{109}Cd で標識したデュラム小麦を混合した飼料で 3 時間飼育した後、各飼料に戻し 15 日間飼育し、カドミウムの吸収に対する食物組成 (亜鉛、穀物の割合) の影響を検討した。デュラム小麦摂取後から 24 時間毎にホールボディ・カウンターで外部からラット体内の放射活性を測定し、15 日後に肝臓及び胃腸管を採取し放射活性を測定した (表 2-10)。

全体的に食事後の ^{109}Cd 蓄積は時間経過によって指数関数的に減少した。小麦を含まない飼料を与えられたラットでは、亜鉛摂取の増加に伴い、亜鉛軽度欠乏群(WOW8)よりも亜鉛充足群(WOW28)、及び亜鉛過剰群(WOW101)でカドミウム吸収は減少した: WOW8、WOW28、WOW101 のカドミウム吸収率は 7.7、

4.6、2.3%であった。小麦を含む飼料を給与された WW8 群（亜鉛軽度欠乏群）と WW28 群（亜鉛充足群）のカドミウム吸収率は 3.8、2.6%であり、小麦を含まない飼料を給与されたラットよりも ^{109}Cd の吸収と蓄積は少なかった。この差に関して著者らは、小麦に含まれる食物繊維やフィチン酸がカドミウムと不溶性複合体を生じるためであると考察している。また、この試験条件では、摂取した小麦中 ^{109}Cd のわずかな部分のみがバイオアベイラブルであると考察している。著者らは、亜鉛が栄養素的な必要量に満たないとカドミウムの吸収を高める可能性があると考えしている。~~-(House et al. 2003)-~~ (参照 17)

表 2-9 5 種類の飼料中の全粒小麦の添加、亜鉛、カドミウム含量

飼料名	全粒小麦の添加 (g/kg)	亜鉛含量 ¹⁾		カドミウム含量	
		μg/g	mmol/kg	μg/kg	μmol/kg
WOW8	0	8	0.12	<2	<0.02
WOW28	0	29	0.44	<2	<0.02
WOW101	0	101	1.55	<2	<0.02
WW8	50	8	0.12	6	0.05
WW28	50	28	0.43	6	0.05

1) 栄養学的に、8 μg/g を”marginal level”、28-29 μg/g を”adequate level”、101 μg/g を”surplus level”として設定している。

表 2-10 投与した ^{109}Cd に対する吸収・分布の割合

飼料名	吸収率(%) ¹⁾	15 日後の放射活性の割合(%)		
		全身	腸	肝臓
WOW8	7.7 ^a	1.81 ^a	0.78	0.55
WOW28	3.8 ^b	1.33 ^{ab}	0.58	0.40
WOW101	2.4 ^b	1.22 ^b	0.41	0.44
WW8	4.6 ^b	1.66 ^{ab}	0.62	0.55
WW28	2.6 ^b	1.26 ^b	0.41	0.46

1) ホールボディ・カウンタのデータから算出

ab 異なる肩文字間の平均値に有意差あり

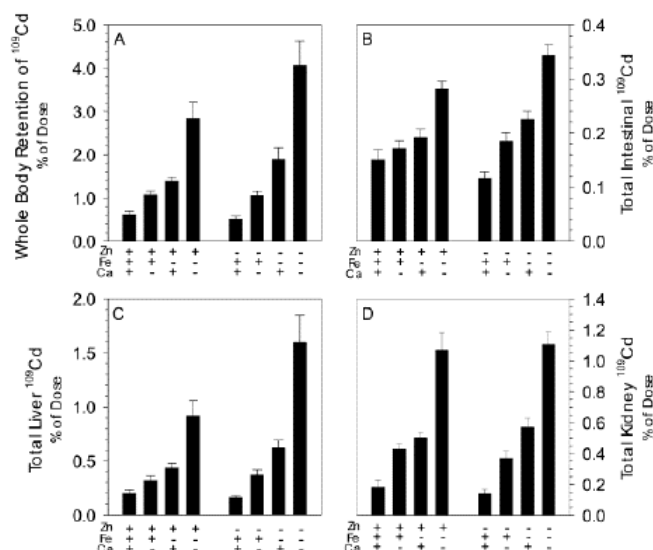
SD ラット（3 週齢、雌、各群 8 匹）に米を混合した AIN-93G をベースとし、亜鉛、鉄及びカルシウムについて各金属の欠乏境界量（marginal）又は充分量（adequate）を組み合わせた 8 種の飼料を 5 週間給与し、飼料中の亜鉛、鉄及びカルシウムがカドミウムの吸収及び残留率に及ぼす影響について検討した。

各飼料を与えられてから 5 週間後、各群 5 匹について 9 時間絶食した後 $^{109}\text{CdCl}_2$ でラベルした飼料を投与した。完食後直ちにホールボディ・カウンターで放射活性を測定し、初期値とした。再び各飼料を給与し、糞を回収した。15.5

1 日後にホールボディ・カウンターで残留放射活性を測定し、採血及び組織（肝臓、
2 腎臓、小腸及び大腿骨）の採取を行った。各組織について、放射活性及びカドミ
3 ウム含量を測定した。

4 全身及び各組織の放射活性を図 2-7、カドミウム濃度を図 2-8 に示した。
5 鉄又はカルシウムが欠乏境界量の群では全身の ^{109}Cd の残留が対照の約 3 倍で
6 あった。亜鉛、鉄及びカルシウムすべてが欠乏境界量の群では、3 金属がすべて
7 充分量の群に比べて約 8 倍の ^{109}Cd の残留であった。肝臓及び腎臓のカドミウ
8 ム濃度に対する飼料中の金属の影響も ^{109}Cd の全身残留への影響と同様であっ
9 た。

10 著者らは、欠乏境界量のミネラル摂取では、充分量のミネラルを摂取している
11 場合に比べて、同じカドミウム摂取量でも毒性リスクが高まる可能性が示唆さ
12 れたとしている。~~(Reeves and Chaney 2002)~~ (参照 18)



14 図 2-7 全身、腸、肝臓及び腎臓中の ^{109}Cd 残留放射活性
15 平均と標準誤差 (n=5)
16
17

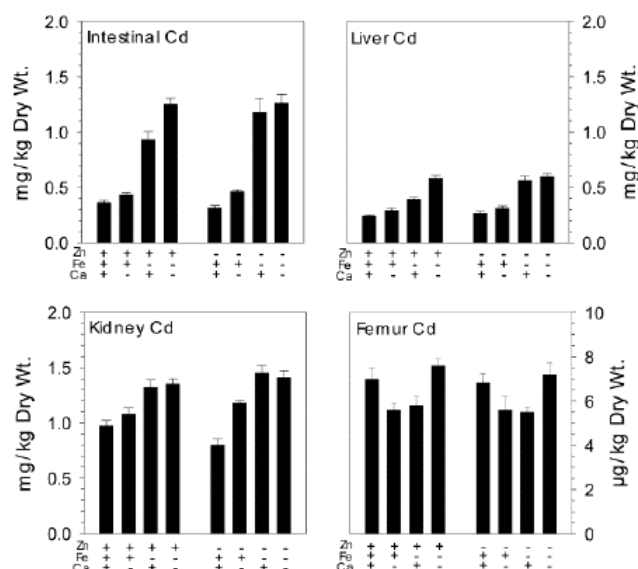


図 2-8 腸、肝臓、腎臓及び大腿骨中のカドミウム濃度
平均と標準誤差 (n=5)

②ばく露量推定

Zhao ら (2017) は、ヒトの尿中カドミウム濃度 (クレアチニン補正) をカドミウム摂取量から 1-コンパートメントモデルで算出する際に、摂取量に食事中カドミウム測定総量を用いた場合と、バイオアベイラビリティ (BA) を考慮した場合について比較し、後者の必要性を示している。本研究では、塩化カドミウム (CdCl_2) 単独投与時の BA に対する食事中カドミウムの BA の比である相対バイオアベイラビリティ (RBA) を用いている。試験としては、(i)マウスを用いた各試料の RBA の算出、(ii)ヒト尿中カドミウム濃度の実測値と RBA を用いて摂取量から 1-コンパートメントモデルで推定される尿中濃度の比較検討を行っている。

(i)RBA の算出

米 10 種類、小麦 8 種類及び野菜 6 種類の試料の RBA を算出した。各試料と基礎飼料を等量混合し、Balb/c マウス (雌、体重 18~20 g、各群 3 匹) に 10 日間混餌投与した。また、米及び小麦 1 種類 (穀物中でカドミウム濃度が最少)、野菜 6 種類については塩化カドミウム (CdCl_2) を添加した飼料も混餌投与した。10 日後に腎臓を採取しカドミウムを定量した。算出されたカドミウムの腎臓中濃度及び摂取量を用いて下式により各試料の RBA を算出した。

$$\text{RBA (\%)} = \left\{ \left(\frac{\text{腎 Cd}_{\text{food}}}{\text{Cd dose}_{\text{food}}} \right) \times \left(\frac{\text{Cd dose}_{\text{CdCl}_2}}{\text{腎 Cd}_{\text{CdCl}_2}} \right) \right\} \times 100$$

Cd dose_{food} 及び Cd dose_{CdCl₂} : 等量混合物及び CdCl_2 添加飼料のカドミウム

ム摂取量 腎 Cd_{food} 及び腎 Cd_{CdCl₂} : 等量混合物及び CdCl₂ 添加飼料摂取後のマウスの腎臓中カドミウム濃度
--

カドミウムの RBA は米では 16.9±9.9%から 57.4±9.7%、小麦では 37.4±2.0%から 67.6±2.6%であった。また、リーキ (leek) とアマランス (amaranth) では RBA の変動が大きく 78.0±17.6%と 67.2±21.0%であり、かぼちゃ蔓 (pumpkin vine)、チンゲン菜 (pakchoi)、ヨウサイ (water spinach) では変動は中程度でそれぞれ 44.3±9.5%、44.0±8.5%、41.3±8.6%であり、タロ芋 (taro) では 17.7±2.6%と変動は小さかった。

(ii) ヒト尿中カドミウム濃度の実測値と推定値

中国江蘇省宜興市(汚染地域)で実施した疫学研究の対象者(非喫煙者 119 名、男性 37 名、女性 82 名、14~97 歳)のうち 63 名について尿中カドミウム濃度(クレアチニン補正)の実測値と摂取量からの推定値を比較した。カドミウムの主たるばく露源が米(71.1%)であることを確認し、米の摂取量(自己申告)と各自が摂取している米のカドミウム含量とその RBA から推定される尿中カドミウム濃度と実測値を算出した(図 2-9)。本試験で用いた推計式を以下に示した。加齢に伴い尿中カドミウム/クレアチニン比は増加しており、推計式には被験者の年齢を独立変数に取り込んだ Amzal ら(2009)の薬剤動態モデル式(1)を用いた。また、推計に RBA を用いない場合の米からのカドミウム摂取量の推定には式(2)を用い、推計に RBA を用いる場合の米からのカドミウム摂取量の推定には式(3)を用いた。

実測値の幾何平均が 1.20 µg/g クレアチニン(範囲: 0.28~5.41)であったのに対し、カドミウム摂取量の推定に RBA を用いない場合(predicted-total Cd)、幾何平均が 4.14 µg/g クレアチニン(範囲: 0.12~33.0)であった。RBA を用いた場合(predicted-bioavailable Cd)、幾何平均が 1.07 µg/g クレアチニン(範囲: 0.02~19.3)であり、実測値に近い値であった。~~-(Zhao et al. 2017)-~~(参照 19)

尿中カドミウム/クレアチニン比の推計式 (1)

$$Cd_{urine}(age) = \frac{fu \times fk}{\log(2)} \times d \times t_{1/2} \frac{\left[1 - \exp\left(-\frac{\log(2) \times age}{t_{1/2}}\right)\right]}{\left[1 - \exp\left(-\frac{\log(2)}{t_{1/2}}\right)\right]}$$

f_k^5 はいくつかの生理学的およびカドミウムに関連する定数であり、 f_u は腎臓皮質と尿のカドミウム比、 d は米からのカドミウム摂取量、 $t_{1/2}$ はカドミウムの半減期であり、Amzal ら（2009）にしたがって $f_u \times f_k$ を 0.005、 $t_{1/2}$ を 11.6 年とした。

推計に RBA を用いない場合のコメ由来のカドミウム摂取量（ d ）式（2）

$$d = \frac{C \times IR}{BW}$$

C は被験者が摂取している米試料中のカドミウム濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）、 IR は聞き取りによる米摂取量（ g/d ）、 BW は被験者の体重（ kg ）

推計に RBA を用いる場合のコメ由来のカドミウム摂取量（ d ）式（3）

$$d = \frac{C \times IR \times RBA}{BW}$$

C は被験者が摂取している米試料中のカドミウム濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）、 IR は聞き取りによる米摂取量（ g/d ）、 RBA は対応する米飼料を用いた場合のカドミウムの RBA （0～1.0）、 BW は被験者の体重（ kg ）

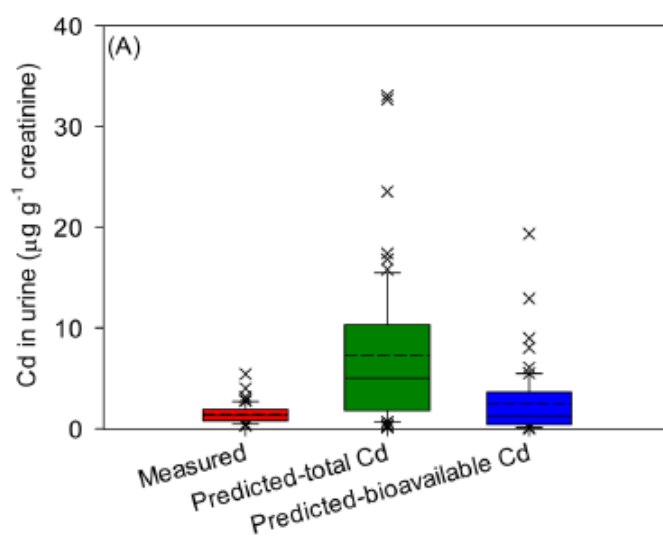


図 2-9 尿中カドミウム濃度（クレアチニン補正）

左：実測値、中央：RBA を用いない推定値、右：RBA を用いた推定値
箱は 25 と 75 パーセントイル値、箱内の実線は中央値、破線は

⁵ Zhao et al. 2017 の数式の値については、本文では原著と異なる表記で記載した。

1 平均値を示している。誤差線は 5 と 95 パーセンタイル値を示している。
2 ×は外れ値を示している。

3
4 Yao ら (2021) では、カドミウムの生体内でのバイオアベイラビリティ及びバ
5 イオアクセシビリティについて、カドミウム汚染度合の異なる米を用いて検討
6 している。バイオアベイラビリティについては、マウスを用いた *in vivo* 試験及
7 び Caco-2 細胞（ヒト結腸がん由来の小腸上皮細胞様細胞株）を用いた *in vitro*
8 試験、バイオアクセシビリティについては人工消化液を行いた *in vitro* 試験で
9 検討した。試験には汚染米を調理した後のものを用いた。調理前後のカドミウム
10 含量を表 2-11 に示す。さらに市販の米 (Rice-N: カドミウム含量 0.019 mg/kg)
11 に塩化カドミウム (CdCl_2) を添加してカドミウム含量をカドミウム濃度が最も
12 高い米 (Rice-H) と等量にした試料 (CdCl_2 +Rice-N) も試験に供した。マウス
13 を用いた *in vivo* 試験では、米試料とマウス飼育用基礎飼料を混合 (48.5:51.5)
14 したものを混餌投与した。

15
16 (i) バイオアクセシビリティ

17 α -アミラーゼを含む人工唾液 (pH 6.2)、ペプシンを含む人工胃液 (pH 1) 並
18 びにパンクレアチンとリパーゼを含む人工腸液 (pH 6.9) を用いたオランダ国
19 立公衆衛生環境研究所 (RIVM) の方法を改変し、消化液処理を行った。各人工
20 消化液の処理後に溶出した可用性画分のカドミウム量を測定し、下式によりバ
21 イオアクセシビリティを算出した (表 2-12)。

$$\text{バイオアクセシビリティ (\%)} = \frac{\text{(消化後の液中カドミウム量/消化前の米中カドミウム量)} \times 100}{22}$$

23
24 人工腸液を用いた消化後におけるカドミウムのバイオアクセシビリティは、
25 CdCl_2 、 CdCl_2 + Rice-N、Rice-H、Rice-M、Rice-L でそれぞれ 99.29%、92.57%、
26 90.04%、91.11%、94.73%でありいずれも高かった。

27
28 (ii) *In vitro* バイオアベイラビリティ

29 Caco-2 細胞の単層培養系膜透過性試験において、(i)において得られた消化液
30 を試験試料として一定量添加し、3 時間培養後のカドミウム濃度を測定し下式に
31 より *in vitro* におけるバイオアベイラビリティを算出した (表 2-13)。

$$\text{in vitro バイオアベイラビリティ (\%)} = \frac{\{1 - (\text{CAP} \times \text{VAP}) / (\text{FAP} \times \text{KAP})\} \times 100}{32}$$

CAP : 3 時間後の管腔側カドミウム濃度

VAP : 管腔側液量

FAP : (i)で用いた米中のカドミウム含量

KAP : 消化液 0.5 mL に相当する米の量

すなわち、ここで示したバイオアベイラビリティは、管腔側に添加したカドミウムがどれだけ減少したかの割合を表している。バイオアベイラブルなカドミウム量は、Caco-2 細胞に蓄積したカドミウムと側底膜を透過したカドミウムの合計である。

CdCl₂ 群、CdCl₂+Rice-N 群、Rice-H 群の *in vitro* バイオアベイラビリティは 27.50%、20.78%、21.90% であり、CdCl₂ 群では CdCl₂+Rice-N 群と Rice-H 群よりも高かった。Rice-M 群と Rice-L 群の *in vitro* バイオアベイラビリティは 26.90%、36.46% であり、Rice-M 群は Rice-H 群よりも、Rice-L 群は Rice-M 群よりも高かった。

(iii) *In vivo* バイオアベイラビリティ

ICR マウス (4~5 週齢、雌、各群 6 匹) に表 2-14 に示した飼料を 21 日間混餌投与した。対照はマウス飼育用基礎飼料とし、これに塩化カドミウム (CdCl₂) を添加しカドミウム含量を Rice-H と等しくした試料 (CdCl₂ 群) も混餌投与した。21 日後採血及び組織 (心臓、肝臓、脾臓、肺及び腎臓) の採取を行い、カドミウムを定量した。各組織中のカドミウム濃度は表 2-15 のような結果となり、CdCl₂ 群におけるバイオアベイラビリティに対する各飼料群のバイオアベイラビリティの比である RBA を下式により算出した (図 2-10)。

$$\text{RBA}(\%) = \left\{ \left(\frac{\text{組織 Cd}_{\text{rice}}}{\text{組織 Cd}_{\text{CdCl}_2}} \right) \times \left(\frac{\text{Cd dose}_{\text{CdCl}_2}}{\text{Cd dose}_{\text{rice}}} \right) \right\} \times 100$$

Cd dose_{rice} 及び Cd dose_{CdCl₂} : 米試料群及び CdCl₂ 群のカドミウム摂取量
組織 Cd_{rice} 及び組織 Cd_{CdCl₂} : 米試料群及び CdCl₂ 群の組織中カドミウム濃度

CdCl₂ 群、CdCl₂+Rice-N 群、Rice-H 群の尿中及び糞中カドミウム排泄に差はなかったが、カドミウムの組織分布には差が認められた。CdCl₂ 群と CdCl₂+Rice-N 群の分布は類似しており、多くの組織における差はわずかだった。Rice-H 群では、肝臓中カドミウム濃度は CdCl₂ 群と CdCl₂+Rice-N 群より低く、肺中カドミウム濃度は CdCl₂ 群と CdCl₂+Rice-N 群より高かった。全体的には、米中のカドミウム濃度が高いほど、血液、各組織、排泄物中カドミウム濃度は増

加した。一方、対照群と Rice-L 群間に血液、各器官、排泄物中カドミウム濃度の差はなかった。

これらの結果から、著者は、消化吸収後にカドミウムは血液中に蓄積しにくく、多くが尿と糞に排泄され、少量のカドミウムが組織に蓄積されると考察している。

また、組織（心臓、肝臓、脾臓、肺、腎臓）中のカドミウム濃度と摂取したカドミウム量との比から、蓄積率を検討した結果、カドミウムの蓄積率は CdCl₂ 群、CdCl₂+Rice-N 群、Rice-H 群で、それぞれ 0.30%、0.27%、0.21%であり、CdCl₂群におけるカドミウム蓄積率はRice-H群より高かった。Rice-L群と Rice-M 群のカドミウムの蓄積率はそれぞれ 0.45%、0.32%であり、Rice-H 群を含む 3 群間で差が認められた。

著者らは、米自体とカドミウム濃度がともに、カドミウム蓄積率に影響すること示唆するとしている。さらに、腎臓、肝臓又は腎臓+肝臓中カドミウム量から算出した米中カドミウムの RBA は、それぞれ 77.19～97.32%、36.58～54.66%、60.91～76.69%の範囲にあった。

リスク評価の指標である目標ハザード比（経口参照用量に対するヒト推定摂取量の比（target hazard quotient : THQ））を算出する際に、*in vitro*でのバイオアベイラビリティを考慮するか否かで比較した。考慮しない場合、THQ が考慮した場合の 2.7～4.6 倍となり、カドミウムの健康影響リスクを過大評価している可能性が示唆されたとしている。~~-(Yao et al. 2021)-~~ (参照 20)

表 2-11 汚染米中のカドミウム含量

試料	カドミウム含量 (mg/kg)	
	調理前	調理後
Rice-L	0.101±0.008	0.111±0.004
Rice-M	0.329±0.011	0.400±0.017
Rice-H	0.529±0.010	0.655±0.014

平均±標準偏差

表 2-12 バイオアクセシビリティ (%)

試料	人工唾液	人工胃液	人工腸液
CdCl ₂	99.01	100.13	99.29
CdCl ₂ +Rice-N	46.76	100.12	92.57
Rice-H	21.10	100.70	90.04
Rice-M	28.28	99.99	91.11
Rice-L	15.65	99.30	94.73

表 2-13 *In vitro* バイオアベイラビリティ (%)

CdCl ₂	CdCl ₂ + Rice-N	Rice-H	Rice-M	Rice-L
27.50	20.78	21.90	26.90	36.46

表 2-14 投与飼料中のカドミウム含量

飼料	対照	CdCl ₂	CdCl ₂ + Rice-N	Rice-L	Rice-M	Rice-H
カドミウム含 量 (mg/kg)	0.078± 0.003	0.413± 0.040	0.411± 0.012	0.095± 0.002	0.258± 0.001	0.402± 0.016

平均±標準偏差

表 2-15 組織中のカドミウム濃度 (μg/kg 湿重量)

	対照群	CdCl ₂ 群	CdCl ₂ + Rice-N 群	Rice-H 群	Rice-M 群	Rice-L 群
心臓	1.92±0.64 ^a	3.40±0.95 ^{bc}	3.98±0.20 ^c	4.15±1.40 ^c	3.33±0.41 ^{abc}	2.09±0.35 ^{ab}
肝臓	10.19±1.41 ^a	64.93±8.02 ^d	59.81±5.73 ^d	39.43±2.94 ^c	19.47±3.27 ^b	10.77±1.65 ^a
脾臓	2.73±0.30 ^a	5.18±1.07 ^{bc}	5.67±1.21 ^c	5.00±1.31 ^{bc}	3.87±0.44 ^{ab}	2.63±0.21 ^a
肺	3.18±0.72 ^a	3.53±0.71 ^a	4.17±0.91 ^{ab}	8.48±1.81 ^c	5.58±0.88 ^b	3.84±0.58 ^{ab}
腎臓	20.98±3.21 ^a	77.97±6.49 ^c	75.70±5.76 ^c	83.62±6.43 ^c	54.45±10.19 ^b	23.45±3.41 ^a
血液	0.48±0.11 ^a	0.62±0.07 ^a	0.58±0.10 ^a	0.56±0.03 ^a	0.55±0.07 ^a	0.52±0.06 ^a
尿	118.38±20.38 ^a	287.99±34.33 ^{cd}	267.07±30.18 ^{cd}	301.61±51.27 ^d	197.75±7.95 ^{bc}	134.40±13.67 ^{ab}
糞	355.16±21.76 ^a	1801.40±59.68 ^c	1980.37±110.21 ^c	1900.30±81.49 ^c	1138.29±215.27 ^b	426.26±63.12 ^a

平均±標準偏差 (n=6)

a,b,c : 異なる肩文字間に有意差あり (p<0.05)。

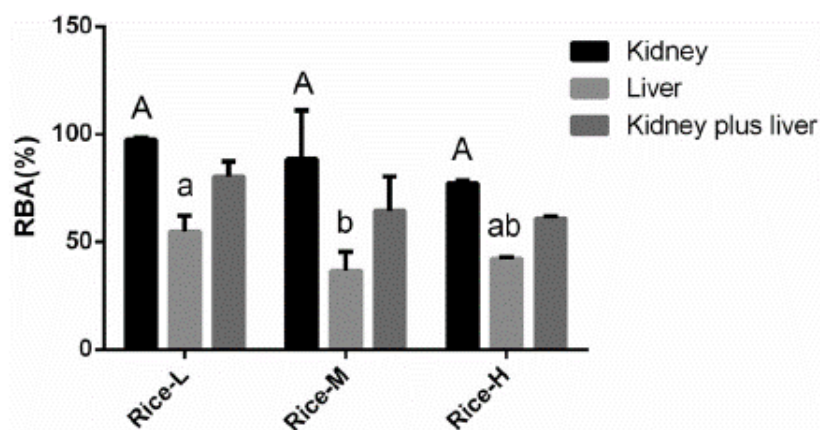


図 2-10 *In vivo* RBA の CdCl₂ 群 に対する相対値 (%)

(CdCl₂ 群の RBA を 100% とした相対値)

平均と標準偏差(n=6)

大文字間、異なる小文字間で有意差あり (p<0.05)

Wei ら (2021) では、カドミウムの生体内での *in vivo* バイオアベイラビリティ及び *in vitro* バイオアクセシビリティの各指標について、12 種の野菜をそれぞれ凍結乾燥したもの（カドミウム含量 0.09~4.36 mg/kg 乾燥重量）を用いて相関性を検討している。利用能の指標として、バイオアベイラビリティはラットを用いた *in vivo* 試験、バイオアクセシビリティは人工消化液を行いた 4 種の *in vitro* 試験で検討した。

(i) *In vitro* バイオアクセシビリティ

各消化処理（SBRC、IVG、PBET 及び DIN 法）⁶後、溶出したカドミウム量から下式によりバイオアクセシビリティを算出した。12 種の野菜全体でのバイオアクセシビリティ（平均値及び範囲）を表 2-16 に示した。

$$\text{バイオアクセシビリティ-(\%)} = (\text{消化後の液中カドミウム量} / \text{消化前の野菜中カドミウム量}) \times 100$$

(ii) *In vivo* バイオアベイラビリティ

SD ラット（180~220 g、雄、各群 3 匹）に試料を 10 日間混餌投与した。試料は、凍結乾燥野菜を 15%の割合で対照飼料（AIN-93G）と混合したもの（カドミウム含量 0.014~0.654 mg/kg 乾燥重量）及び AIN-93G に塩化カドミウム（CdCl₂）を添加しカドミウム含量を 0.045、0.090、0.135 又は 0.225 mg/kg としたものを用いた。10 日後肝臓及び腎臓を採取し、カドミウムを定量した。下式により CdCl₂ 投与時の RBA を算出した。図 2-11 に野菜中のカドミウム含量と RBA をプロットしたものを示した。両者の間に有意な強い相関が認められた。

$$\text{RBA (\%)} = \{ \text{組織 Cd} / \text{組織 Cd}_{\text{CdCl}_2} \times \text{Cd dose}_{\text{CdCl}_2} / \text{Cd dose} \} \times 100$$

Cd dose 及び Cd dose_{CdCl₂} : 試料及び塩化カドミウム（CdCl₂）添加飼料のカドミウム摂取量

組織カドミウム及び組織カドミウム_{CdCl₂} : 試料及び塩化カドミウム（CdCl₂）添加飼料摂取後のラットの組織中カドミウム濃度（肝臓と腎臓の合算）

⁶ SBRC : solubility bioavailability research consortium、IVG : *in vitro* gastrointestinal、PBET : physiologically based extraction test、DIN : Deutsches institute für normung e.V.

12 種の野菜について、*in vitro* バイオアクセシビリティ（4 手法）と *in vivo* バイオアベイラビリティをプロットしたところ（図 2-12）、PBET 及び IVG によるバイオアクセシビリティと *in vivo* バイオアベイラビリティの相関はそれぞれ $R^2=0.66\sim0.69$ 、及び $R^2=0.67\sim0.68$ であった。

著者らは、単なる野菜中カドミウム含量の総計ではカドミウムの摂取量を過大評価している可能性があり、バイオアベイラビリティを考慮すべきであると
している。~~（Wei et al. 2021）~~（参照 21）

表 2-16 *In vitro* バイオアクセシビリティ（%）

方法	人工胃液	人工腸液
SBRC	33.04 (15.55～51.33)	25.53 (12.77～36.32)
DIN	30.15 (9.93～45.12)	24.08 (9.09～43.55)
IVG	25.59 (12.43～43.48)	21.2 (10.20～37.52)
PBET	25.85 (9.63～42.14)	19.85 (8.71～40.02)

平均値（範囲）

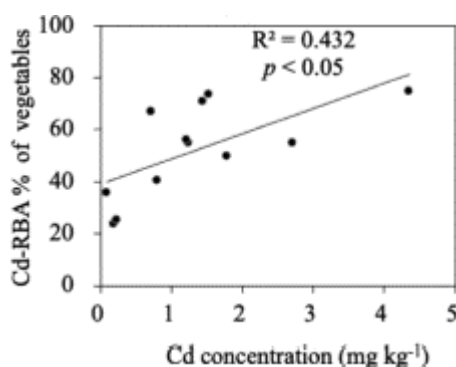


図 2-11 カドミウム含量と RBA の関係

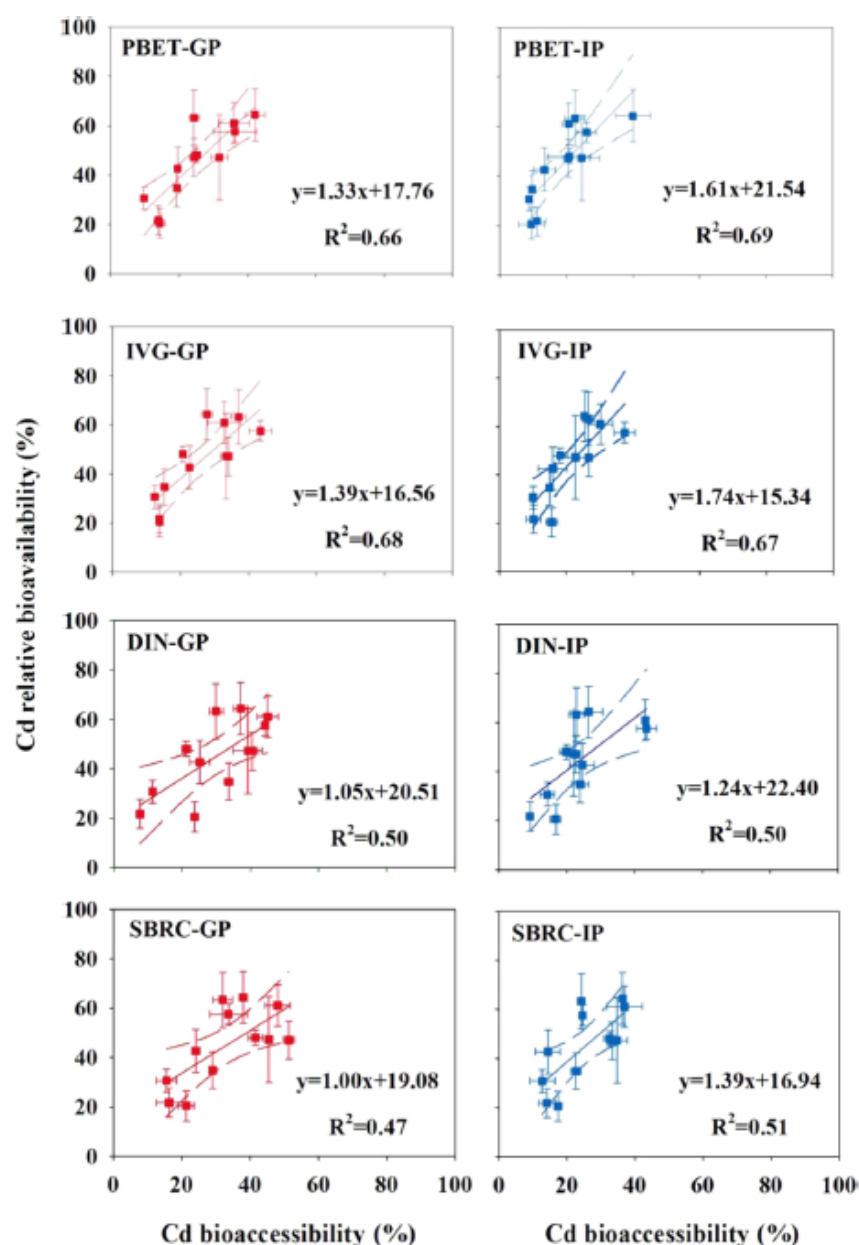


図 2-12 *In vitro* バイオアクセシビリティ（4 手法：SBRC, IVG, DIN, PBET）と *in vivo* 相対バイオアベイラビリティの関係

Xu ら（2021）は、カドミウムの土壤汚染地域を対象として、ヒトの尿中カドミウム濃度（クレアチニン補正）をカドミウム摂取量から 1-コンパートメントモデルで算出する際に、摂取量に食事中カドミウム測定総量を用いた場合と、生体での利用能（*in vitro* バイオアクセシビリティ又はバイオアベイラビリティ）を考慮した場合について比較し、後者の必要性を示している。本研究では、バイオアクセシビリティについては人工消化液、バイオアベイラビリティについては Caco-2 細胞（ヒト結腸がん由来の小腸上皮細胞様細胞株）を用いて検討した。

α-アミラーゼを含む人工唾液（pH 6.3～6.7）、ペプシンとムチンを含む人工胃液（pH 1～2）、パンクレアチンとリパーゼを含む人工十二指腸液（pH 7.8）並びに胆汁（pH 6.5）を用いた RIVM の人工消化処理を行った。各人工消化液の処理後に溶出した可用性画分のカドミウム量を測定し、Yao et al.（2021）（参照 14）で示された式によりバイオアクセシビリティを算出した。希釈した人工消化液を試験試料として単層培養した Caco-2 細胞の管腔側培養液に添加し、培養前及び 4 時間培養後のカドミウム濃度を測定し、下式により *in vitro* におけるカドミウム吸収率（%）を算出した。

$$\text{Absorption rate (\%)} = \frac{Cd_{AP1} \times V_2 - Cd_{AP2} \times V_3}{Cd_{AP1} \times V_2} \times 100\%$$

Cd_{AP1} ：培養前の管腔側カドミウム初期濃度

V_2 ：培養前管腔側液量

Cd_{AP2} ：培養後の管腔側カドミウム濃度

V_3 ：培養後管腔側液量

すなわち、ここで示したバイオアベイラビリティは、管腔側に添加したカドミウムがどれだけ減少したかの割合を表している。バイオアベイラブルなカドミウム量は、Caco-2 細胞に蓄積したカドミウムと側底膜を透過したカドミウムの合計である。

次いで、バイオアクセシビリティ（%）とカドミウム吸収率（%）の積をバイオアベイラビリティ（%）として求めた。

カドミウムの主なばく露源として食物中の米及び葉物野菜を想定して摂取量の算出を行っている。さらに、調理・加工方法により米（未調理及び炊飯）及び葉物野菜（未調理、茹で野菜及び炒め野菜）中のカドミウム含量の差異を検討し摂取量算出を行った。

野菜及び米のカドミウム濃度は $0.74 \pm 0.90 \text{ mg/kg}$ （平均±標準偏差、以下同）と $0.08 \pm 0.16 \text{ mg/kg}$ であった。炊飯により米中カドミウム濃度は変化しなかったが、茹で調理中に野菜中カドミウムの一部は茹で汁に移行したため、14%減少した。また、炒め調理による野菜中カドミウムの損失はわずかであった。生米のバイオアクセシビリティは $34.29 \pm 11.43\%$ （範囲 20～63%）だったが、炊飯により 6～52%減少し、 $26.91 \pm 11.45\%$ となった。野菜中カドミウムのバイオアクセシビリティは $19.84 \pm 9.70\%$ （3～32%）であり、生米と比べて低かった。茹で野菜でのバイオアクセシビリティは $31.37 \pm 12.66\%$ であり、茹で調理によって最大 5.5 倍増加した。炒め野菜でのバイオアクセシビリティは $15.59 \pm 6.82\%$ で

あり、炒め調理によって最大 88%減少した。

米及び野菜中カドミウムのバイオアベイラビリティはバイオアクセシビリティの結果の傾向と大きな差はなかった。生米のバイオアベイラビリティは $9.39 \pm 6.37\%$ (2~21%) であり、炊飯により $6.45 \pm 4.43\%$ に減少した。生野菜のバイオアベイラビリティは $3.72 \pm 3.38\%$ (0.2~13%) であり、炒め調理によって $1.27 \pm 1.69\%$ に減少したが、茹で調理によって $7.91 \pm 4.59\%$ に増加した。

汚染地域の対象者 142 名 (40~80 歳、男性 66 名、女性 76 名) について尿中カドミウム濃度 (クレアチニン補正) の実測値と摂取量からの推定値を比較した。なお、Zhao et al. (2017) と同様に Amzal ら (2009) の体内動態モデル式 (1) とカドミウム摂取量式 (2, 3) を用いた。

米及び野菜の摂取量 (自己申告) 並びに各自が摂取している米と野菜のカドミウム含量及びこれらのバイオアクセシビリティとバイオアベイラビリティから推定される尿中カドミウム濃度と実測値を比較した (図 2-13)。実測値の幾何平均値が $7.68 \mu\text{g/g}$ クレアチニン (範囲 : $0.18 \sim 97.15$) であったのに対し、カドミウム摂取量の推定にバイオアベイラビリティを考慮しない場合 (P-tCd)、幾何平均は $38.09 \mu\text{g/g}$ クレアチニン (範囲 : $7.48 \sim 96.57$) となり、実測値の 4 倍であった。バイオアクセシビリティを考慮した場合 (P-BAS Cd)、推定値が実測値に近くなった。一方、バイオアベイラビリティを考慮した場合においても実測値と同等であったが、予測値と実測値の間に有意差がみられた ($p < 0.01$)。—(Xu et al. 2021)—(参照 22)

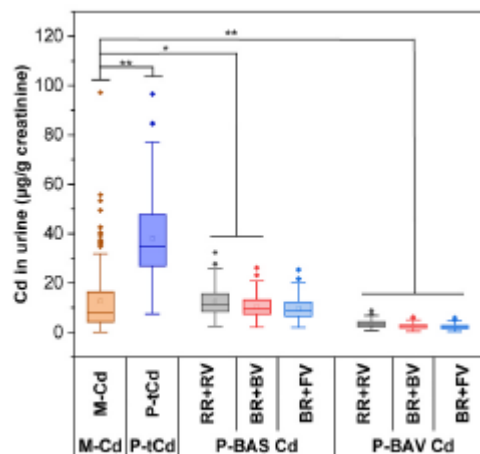


図 2-13 尿中カドミウム濃度 (クレアチニン補正) の実測値と推定値

M-Cd : 実測値 P-tCd : 利用能を考慮しない推定値

P-BAS Cd : バイオアクセシビリティを考慮した推定値

P-BAV Cd : バイオアベイラビリティを考慮した推定値

RR+RV : 生の米及び野菜 BR+BV : 炊飯及び茹で野菜

BR+FV : 炊飯及び炒め野菜

水平線は下から最小値、第 1 四分位点、中央値、第 3 四分位点、最大値を、外れ値は箱外の各点として示されていると考えられる。

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

(3) 妊娠期の影響

CD-1 マウス (各群 10 匹) の妊娠 9 日目に塩化カドミウム (CdCl_2) を腹腔内投与 (4.5 mg/kg 体重) した場合の 24 時間後 (図 2-14) 及び妊娠 18 日目 (図 2-15) における母体及び胎児のカドミウム分布が示されている。

妊娠 9 日目のマウスへカドミウムを単回投与し、短期間 (24 時間後) の影響を検討した結果、母体の血清、肝臓、腎臓中カドミウム濃度はカドミウム投与により増加した。カドミウム投与により胎盤のカドミウム濃度は 60 倍に増加したが、母体の肝臓、腎臓中カドミウム濃度の 4.3%、19.7% であった。胚のカドミウム濃度もカドミウム投与によって 11 倍になったが、胎盤、母体の肝臓、腎臓カドミウム濃度の 26.9%、1.2%、5.3% と低かった。

妊娠 9 日目のマウスへカドミウムを単回投与し、長期間 (妊娠 18 日目) の影響を検討した結果、カドミウムを投与された母体の血清、肝臓、腎臓中カドミウム濃度は高値を維持していた。胎盤中カドミウム濃度も高値を維持していたが、母体の肝臓の 2.4%、母体の腎臓の 6.1% だった。

胎児における肝臓中カドミウム濃度は母体へのカドミウム投与によって 4.9 倍増加したが、母体の肝臓中カドミウム濃度の 0.26% に過ぎなかった。カドミウムを投与された母体の胎児における血清中カドミウム濃度は対照群と差はなかった。~~-(Wang et al. 2016a)-~~ (参照 23)

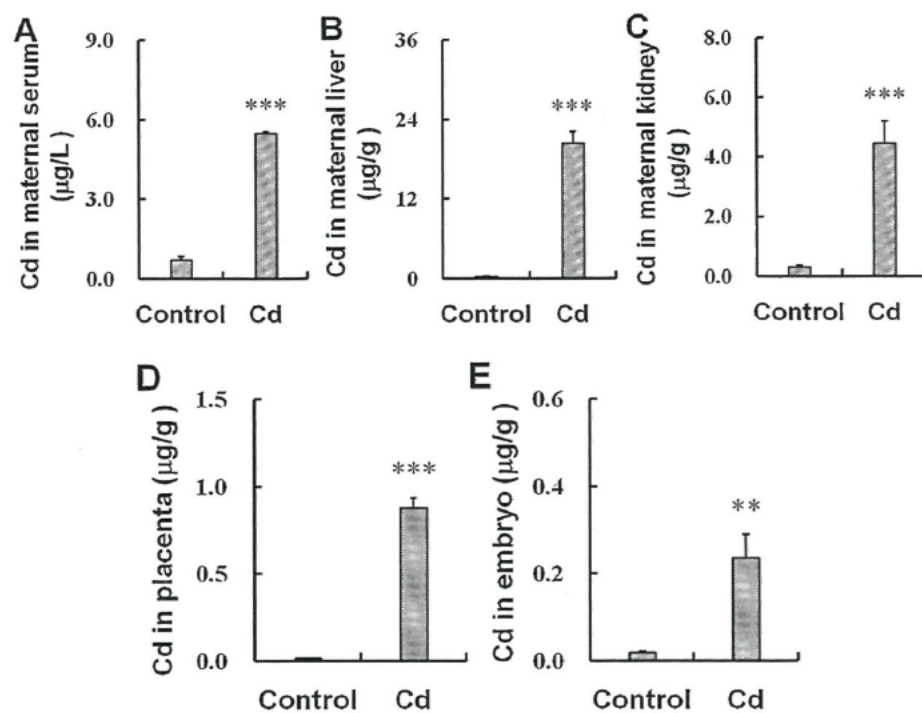


図 2-14 妊娠 10 日目のカドミウム濃度

妊娠 9 日目のマウスにカドミウムを腹腔内投与した。

平均と標準誤差 (n=10)

対照群に対して有意差あり (**p<0.01、***p<0.001)

A : 母体血清 B : 母体肝臓 C : 母体腎臓 D : 胎盤 E : 胚

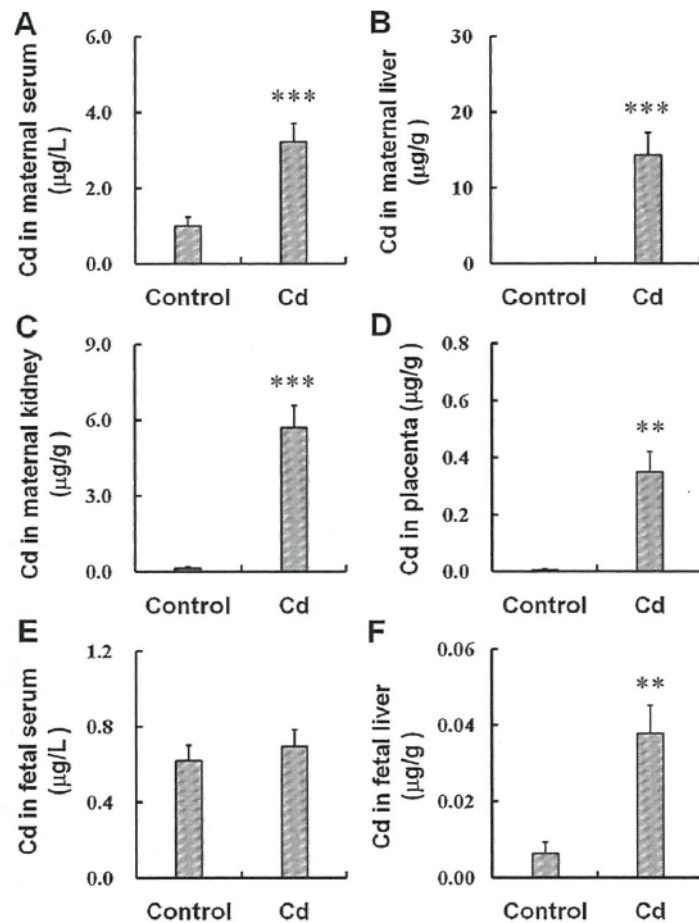


図 2-15 妊娠 18 日目のカドミウム濃度

妊娠 9 日目のマウスにカドミウムを腹腔内投与した。

平均と標準誤差 (n=10)

対照群に対して有意差あり (**p<0.01、***p<0.001)

A : 母体血清 B : 母体肝臓 C : 母体腎臓 D : 胎盤 E : 胎児血清 F : 胎児肝臓

ラットへのカドミウム投与試験を経口及び非経口経路で行った。経口経路については、交配させた Wistar ラット (70 日齢、雌、対照群 14 匹、投与群 10 匹) に塩化カドミウム (CdCl_2) (0 又は 50 ppm (カドミウムとして) (7 mg/kg 体重/日相当)) を妊娠 1~20 日に飲水投与した。非経口経路 (皮下投与) については、交配日が既知の妊娠 SD ラットにカドミウムの総投与量を 5 mg/kg 体重として皮下への浸透圧ポンプの埋め込みによる投与 (妊娠 1~19 日) 又は単回皮下投与 (妊娠 16 日) を行った。投与終了後、母体血液、胎盤、胎児のカドミウムを定量した。

飲水投与群に比べて、浸透圧ポンプ投与群や単回皮下投与群では母体血及び胎盤中のカドミウムが最大 20 倍であった。いずれの群においても、カドミウム

濃度は、胎盤中で母体血中の 10～20 倍、胎児で母体血中の 10%以下程度であった。

さらに、クロアチアの内陸地域（196 名）及び海岸地域（96 名）で予定日に普通分娩した健常な妊婦（平均年齢 28～29 歳）を対象に、母体血及び臍帯血、並びに胎盤中のカドミウム濃度を測定した。

結果を喫煙者（妊娠 12 か月前までの喫煙歴を含む）と非喫煙者で分類して示す（表 2-17）。喫煙者の胎盤及び母体血中カドミウム濃度は非喫煙者よりも高かった。胎盤のカドミウム濃度は母体血中カドミウム濃度の 10～20 倍であった。非喫煙者の胎盤及び母体血中カドミウム濃度は内陸地域より海岸地域で高かった。これは、海岸地域における海産物（魚類）摂取量の多さ、又は土壤中ミネラル濃度の差に起因している可能性があることを著者らは考察している。臍帯血中カドミウム濃度は地域と喫煙歴の影響を受けず、母体血中カドミウム濃度の 10%を下回っていた。~~（Piasek et al. 2014）~~（参照 24）

表 2-17 血液及び胎盤中のカドミウム濃度（ppb）

地域	喫煙有無	母体血	臍帯血	胎盤
内陸地域	非喫煙者 (n=119)	0.326 (0.235-0.438)	0.031 (0.022-0.042)	6.48 (5.09-8.62)
	喫煙者 (n=77)	0.934 (0.553-2.09)*	0.037 (0.026-0.054)	10.5 (8.54-14.1)*
海岸地域	非喫煙者 (n=48)	0.457 (0.311-0.556) #	0.031 (0.024-0.041)	10.4 (7.64-12.9) #
	喫煙者 (n=48)	0.754 (0.485-1.57)*	0.033 (0.025-0.046)	12.3 (8.42-15.5)

中央値（25～75 パーセンタイル値）

*：同じ地域の非喫煙者に対して有意差あり（ $p<0.05$ ）

#：内陸地域の非喫煙者に対して有意差あり（ $p<0.05$ ）

Iwai-Shimada ら（2019）の調査では、東北地方の都市部の妊婦 594～649 名の妊娠中の母体血中カドミウム濃度（妊娠 28 週に採血）（ $n=649$ ）の中央値は 1.18（範囲：<0.10(検出限界)～11.23）（25～75%ile：0.74～1.79）ng/mL、臍帯血中カドミウム濃度（ $n=594$ ）の中央値は 0.53（範囲：<0.10(検出限界)～10.52）（25～75%ile：0.10～1.25）ng/mL、胎盤中カドミウム濃度（ $n=617$ ）の中央値は 16.95（範囲：3.52～51.49）（25～75%ile：12.97～22.72）ng/g であった。母体血中カドミウム濃度に対する臍帯血中カドミウム濃度の比のばらつきが個人間で大きかった（相対標準偏差=130%）が、相関係数は有意であった（ $p<0.05$ ）（図 2-16）。母体血及び臍帯血と比較して胎盤中のカドミウム濃度が高かった（図 2-17）。~~（Iwai-Shimada et al. 2019）~~（参照 25）

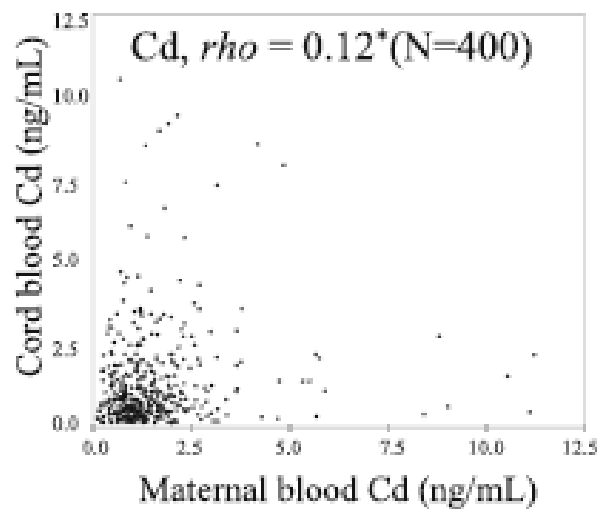


図 2-16 母体血と臍帯血カドミウム濃度の関連性
母体血と臍帯血の相関係数は有意 (* $p < 0.05$)

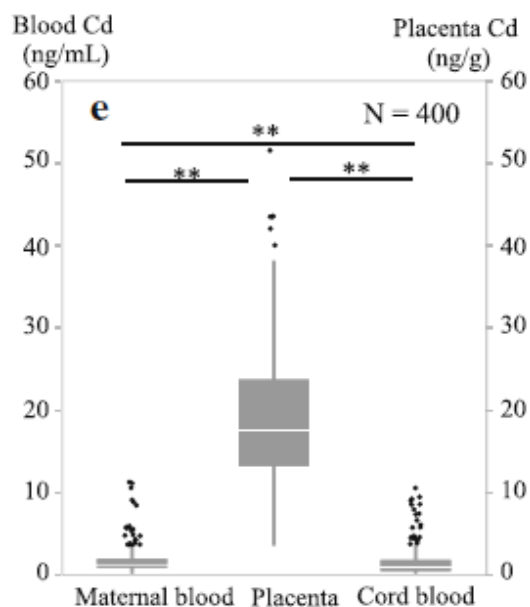


図 2-17 母体血、臍帯血、胎盤の関連

箱は 25 パーセンタイル値と 75 パーセンタイル値、箱内の実線は中央値を示している。誤差線は $25^{th}-1.5 \times IQR$ と $75^{th}-1.5 \times IQR$ を示している。

・は外れ値を示している。 ** $p < 0.01$

2. 実験動物等における有害性評価

(1) 腎臓への影響

Wistar ラット (2 か月齢、雄、各群 36 匹) に塩化カドミウム ($CdCl_2$) (0、5 又は 50 mg Cd/L) を 6、12 又は 24 週間飲水投与し腎臓への影響を検討した。カドミウムの平均ばく露量は、5 mg/L 投与群で $157.6 \pm 1.4 \mu g/\text{日}$ (0.3205～

0.6784 mg/kg 体重/日)、50 mg/L 投与群で $913.6 \pm 9.0 \mu\text{g}/\text{日}$ ($1.9639 \sim 4.487$ mg/kg 体重/日) であった。体重は 5 mg/L 投与群では対照群と同様であった。50 mg/L 投与群では投与 6 及び 12 週で体重増加量が有意に低下したが、24 週後ではみられなかった。投与 6、12 又は 24 週間後に各群 12 匹ずつ 24 時間畜尿、血液及び腎臓を採取した。腎臓については、カドミウム測定及び病理組織学的検討を行った。血液及び尿について、カドミウム、クレアチニン、タンパク及び尿素濃度を測定した。また尿については、尿素近位尿細管障害のマーカーとして総 N-アセチルグルコサミニダーゼ (total N-acetyl- β -D-glucosaminidase : NAG-T)、NAG isoenzyme B (NAG-B) 及びアルカリホスファターゼ (ALP) を測定した。

血中 (図 2-18)、腎臓中 (図 2-19) 及び尿中 (図 2-20) のカドミウム濃度は用量及び投与期間に依存していた。

主な試験結果を表 2-18 に示す。

なお、腎臓の絶対重量及び体重に対する相対重量は、50 mg/L 投与群の 12 週後の相対重量の有意な増加 (8%) を除き投与による影響はみられなかった。この相対重量の増加は、体重増加の低下によるものと考えられた。

5 mg/L 投与群では、投与 12 週後から尿中の NAG-T 及び NAG-B 活性の上昇を伴って尿細管上皮の構造的な損傷がみられ、カドミウム濃度は、腎臓中で $4.08 \pm 0.33 \mu\text{g}/\text{g}$ 、尿中で $4.31 \pm 0.28 \mu\text{g}/\text{g Cr}$ であった。50 mg/L 投与群では、投与 6 週後に腎臓中のカドミウム濃度が $24.09 \pm 1.72 \mu\text{g}/\text{g}$ となり、尿細管の損傷 (尿細管上皮組織像が不鮮明、刷子縁の萎縮、管腔への核放出を伴う部分的な細胞の断片化、尿中 NAG-T、NAG-B 及び ALP 活性の上昇) がみられた。50 mg/L 投与群では、投与 12 週後から糸球体の輪郭の欠如が顕著となり、投与 24 週後には毛細血管壁の肥厚及びろ過領域の拡張が明らかであった。また、尿素濃度が血清中で上昇、尿中で低下し、尿素のクリアランスが低下していることが示唆された。総タンパクの排泄が増加したが、内因性のクレアチニンのクリアランスに影響はみられなかった。5 mg/L 投与の投与 24 週後では、糸球体の機能的ではない器質的な損傷の兆候も明らかであった。

以上の結果から、著者らは、カドミウムの慢性ばく露は用量依存的に腎臓全体に器質的、機能的に損傷を与え、その損傷は、主要な再吸収部位 (近位尿細管曲部及び直部) 及びろ過部位 (糸球体) に影響を及ぼすとしている (主要な標的部位は尿細管)。カドミウムの腎臓影響の閾値は、 $4.08 \pm 0.33 \mu\text{g}/\text{g}$ より小さく、腎臓損傷の兆候がみられなかった腎臓中濃度 $2.40 \pm 0.15 \mu\text{g}/\text{g}$ よりも大きな値と推察している。~~(Brzóska et al. 2003)~~ (参照 26)

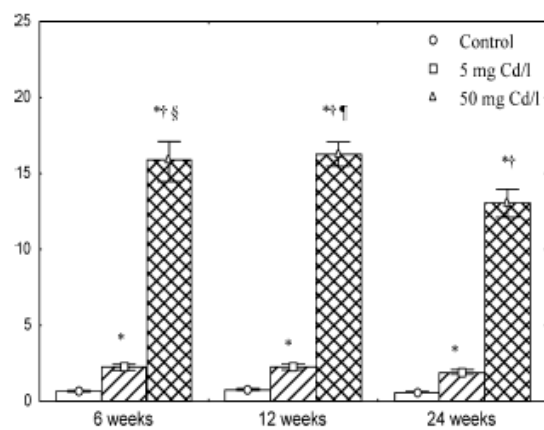


図 2-18 血中カドミウム濃度

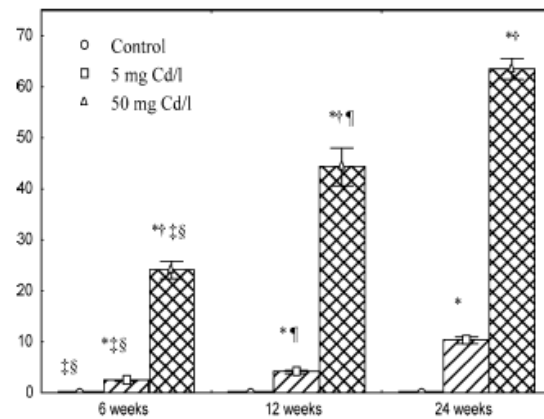


図 2-19 腎臓中カドミウム濃度

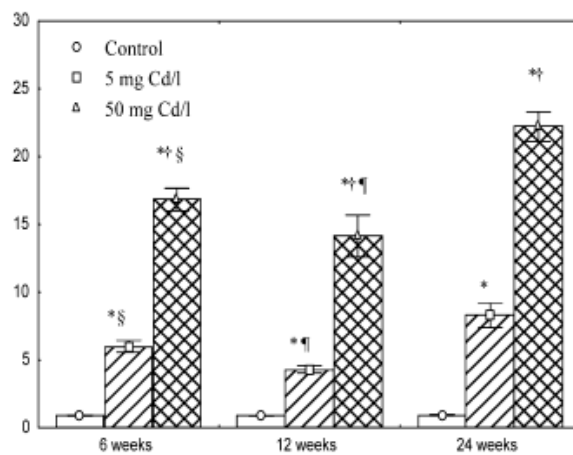


図 2-20 尿中カドミウム濃度

1 表 2-18 主な試験結果

指標		測定時点（投与開始後）		
		6 週	12 週	24 週
尿中 NAG-T		↑ 50 ¹⁾	↑ 5,50	↑ 5,50
尿中 NAG-B		↑ 50	↑ 5,50	↑ 5,50
尿中 ALP		↑ 50	↑ 50	↑ 5,50
総タンパク	血清	N.S.	N.S.	N.S.
	尿	N.S.	N.S.	↑ 50
尿素	血清	N.S.	N.S.	↑ 50
	尿	N.S.	N.S.	↓ 50
血清クレアチニン		N.S.	N.S.	N.S.
クレアチニン クリアランス		N.S.	N.S.	N.S.
病理組織学 的所見	hematoxylin and eosin (H&E) 染 色	5：器質的病変なし。 50：近位尿細管曲部/ 直部病変あり。	5：尿細管上皮の器質 的病変(変性)。 50:6 週後よりさらに 病変顕在化。	5,50：用量依存的な ネフロン全体の損 傷。
	periodic acid-Schiff (PAS) 染色	50：一部の刷子縁で は限局性の PAS 染色 の欠失。	5,50：近位尿細管曲 部/直部の刷子縁の染 色低下。 糸球体の所見は 6 週 と同様。	12 週と同様な所見。

2 N.S.：有意差なし。

3 1) 有意差が見られた用量(mg/L)。

5 (2) 骨への影響

6 ①Brzóska らによる一連の研究

7 Brzóska らは、ラットの雌又は雄に様々な濃度、投与期間でカドミウムを与え、
8 骨に対する影響を系統的に検討している。これらの知見はまとめて検討を行う
9 ことが適当と判断し、a. ばく露期間 12 か月（雌及び雄）と b. ばく露期間 24 か
10 月（雌）に分けて記載した。各論文での測定項目等について表 2-19 に示す。

12 表 2-19 Brzóska らの一連の研究の項目

No.	雌雄	用量(mg/L)	期間	測定項目	参照
1	雌	1,5,50	12 か月	大腿骨／腰椎骨量、骨代謝マーカー、 カルシウム排泄率	Brzóska and Moniuszko- Jakoniuk 2005a —(参照 3) (再掲)
2	雌	1,5,50	12 か月	大腿骨部位別骨密度、 骨力学試験（3、6、9、12 か月）	Brzóska et al. 2005 —(参 照 27)
3	雄	1,5,50	12 か月	大腿骨・腰椎骨量、骨代謝マーカー、 カルシウム、リン代謝	Brzóska and Moniuszko- Jakoniuk 2005b —(参照 4) (再掲)

4	雄	1,5,50	12 か月	大腿骨／脛骨骨密度、 骨力学試験（12 か月のみ）	Brzóska et al. 2010 —(参 照 28)
5	雌	1	24 か月	腰椎（L4）骨力学試験、骨密度、 ミネラル含量	Brzóska and Moniuszko- Jakoniuk 2004a —(参照 29)
6	雌	1	24 か月	大腿骨・腰椎骨密度、骨代謝マーカー	Brzóska and Moniuszko- Jakoniuk 2004b —(参照 30)
7	雌	1	24 か月	カルシウム、リン代謝、腎機能	Brzóska and Moniuszko- Jakoniuk 2005e —(参照 31)
8	雌	1	24 か月	大腿骨／脛骨骨力学試験、 ミネラル含量	Brzóska 2012 (参照 32)

a. 雌雄ラット 12 か月飲水投与試験（No. 1～No. 4）

（i）試験方法

○カドミウム投与：

離乳直後の Wistar ラット（3 週齢、雌雄、各群 10 匹）に塩化カドミウム水和物（ $\text{CdCl}_2 \cdot 2\frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ ）（0、1、5 又は 50 mg Cd/L）を 3、6、9 又は 12 か月間飲水投与した。1 mg/L はカドミウムばく露を受けていない一般住民のレベル、5 mg/L は軽度のカドミウムばく露、あるいは喫煙者のレベル、50 mg/L はカドミウムによる明確な汚染があるレベルに対応するものとして設定された。

○骨量の評価：

大腿骨、腰椎（L1－L5）及び骨格全体の骨塩量、骨面積、及び骨密度を二重エネルギー X 線吸収測定法（DXA）で測定した。骨密度の Z スコア⁷から、WHO（1994）⁸によるヒトの基準値に基づいて、正常（> -1）、骨塩量減少（-1 ～ -2.5）、骨粗しょう症（≤ -2.5）を判定した。

骨密度の Z スコア =

（投与群の骨密度－対照群の骨密度平均値）／対照群の骨密度標準偏差

○骨力学試験：

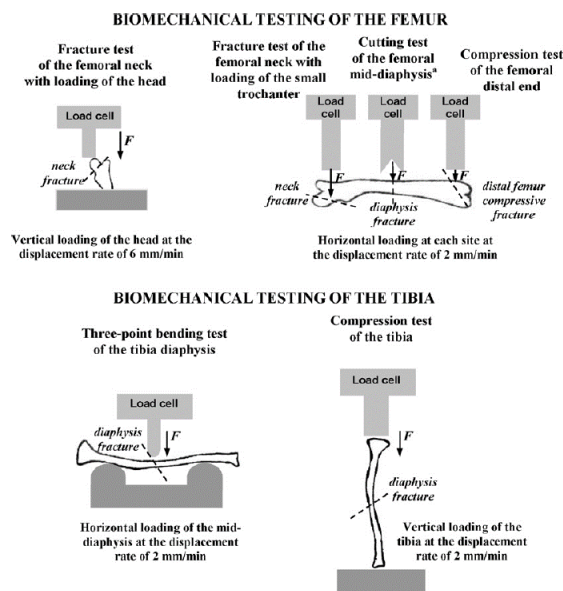
大腿骨の近位部及び遠位部末端で圧縮試験（横断面方向）、骨幹で切断試験

⁷ Z スコアとは、骨密度を被検者と同年齢の平均値と比較し、同年齢の標準偏差(SD 値)で除した値。

⁸ Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organization technical report series. 1994;843:1-129.

1 (横断面方向)を行った。雄については、さらに脛骨の圧縮試験(骨軸方向)
2 と3点曲げ試験も行った(図2-21)。

3



4

5

図2-21 力学試験模式図 (No. 4 Fig. 1)

6

↓ F: direction of loading(荷重方向); - - - : site of fracture(破断部位)

7

8 ○骨代謝マーカー :

9

10

11

骨形成マーカーとして血清中のオステオカルシン (OC)、血清中 ALP 及び
大腿骨の皮質骨及び海綿骨の ALP、骨吸収マーカーとして血清及び尿中 I 型
コラーゲン架橋 C テロペプチド (CTX) を測定した。

12

13

○カルシウム、リン代謝 :

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

血清及び 24 時間畜尿中のカルシウム濃度を測定し、尿中カルシウム分画排
泄率 (fractional excretion of Ca : FE_{Ca}) を算出した。雄については、さらに
血清中リン酸濃度及び尿中リン酸分画排泄率 (FE_{phosphate})、カルシウム調
節ホルモンとして、血清中 25-ヒドロキシビタミン D (25-hydroxyvitamin D :
25OHD)、1,25-ジヒドロキシビタミン D (1,25-dihydroxyvitamin D :
1,25(OH)₂D)、カルシトニン (CT) 及び副甲状腺ホルモン (PTH) 濃度を測定
した。

(ii) 試験結果

表 2-20 に骨量、力学的特性、骨代謝マーカー、表 2-21 にカルシウム、リン代
謝関連指標、図 2-23、表 2-22 にばく露状況に関する主な結果を示す。

●雌の結果

○骨密度：

対照群において、大腿骨、腰椎の骨密度は試験開始から 6 か月までに顕著に増加し、その後 12 か月までは緩慢に上昇したことから、生後 7 か月までに骨形成が盛んに起こっていると考えられた。カドミウムばく露により、大腿骨、腰椎の骨密度は、5、50 mg/L 群では 3 か月から有意に低下し、1 mg/L 群では 6 か月から有意に低下した。骨密度の Z スコア ≤ 2.5 を骨粗しょう症とした場合、1 mg/L 群では、12 か月間発生しなかったが、5 mg/L 群では 6 か月で初めて観察され、9～12 か月の間は 20～40%のラットで認められた。50 mg/L 群では 3 か月から 1 匹に骨粗しょう症が認められ、6 か月で 40%、9～12 か月では 50～80%のラットに認められた。いずれのカドミウムばく露群も、骨密度の Z スコアは 9 か月までに濃度、及び時間依存的に低下し、9 か月と 12 か月の差は少なかった。

○骨の力学的特性：

大腿骨の圧縮試験の結果について最大荷重で比較すると、近位部末端では 5、50 mg/L 群で 6 か月から有意な低下を示し、遠位部末端では 5、50 mg/L 群で 3 か月から有意な低下を示した。一方、骨幹の切断試験では、50 mg/L 群のみが 9 か月から最大荷重の有意な低下を示した。著者らは、遠位部、近位部末端と骨幹の強度の差については、末端に強度の低い海綿骨が多く、骨幹には強度の高い皮質骨が多いためであると考察している。

○骨代謝マーカー：

骨形成マーカーの血清 OC は、いずれのカドミウムばく露群においても 3～6 か月で対照群より有意に低かった。血清 ALP は 1、5 mg/L 群ではほとんど変化しなかったが、大腿骨の海綿骨中 ALP はいずれのカドミウムばく露群においても 3～9 か月で対照群より有意に低かった。一方、骨吸収マーカーの血清 CTX は、いずれのカドミウムばく露群においても、3～6 か月では対照群より低く、9～12 か月では逆に有意に高かった。

○カルシウム代謝：

FECa は、6 か月までほとんど上昇せず、9 か月において、カドミウムの用量依存的に増加した。

○まとめ：

1 飲水からのカドミウムばく露により、5、50 mg/L 群では、骨密度の Z スコ
2 アで骨粗しょう症と判定されるレベルの骨密度の低下を起こした。骨密度は用
3 量、及び時間依存的に低下した。骨力学試験では、5、50 mg/L 群で特に大腿
4 骨の遠位部と近位部末端が脆弱性を示した。著者らは、この結果について、試
5 験開始から 6～9 か月までの骨形成の盛んな時期において、カドミウムばく露
6 によって骨形成が抑制され、9～12 か月の骨格の成熟期には骨吸収が高まった
7 ためであると考察している。

9 ●雄の結果

10 ○骨密度：

11 1、5 mg/L 群の大腿骨、腰椎の骨密度は、3～12 か月のいずれの時期におい
12 ても対照群と有意差を示さなかった。50 mg/L 群の骨密度は 3 か月から有意
13 に低下した。

15 ○骨の力学的特性：

16 雄では 12 か月後においてのみ力学試験を行った。50 mg/L 群においては、
17 大腿骨の近位部、遠位部末端の圧縮試験、骨幹の切断試験、脛骨の 3 点曲げ試
18 験、骨軸方向の圧縮試験で最大荷重の有意な低下を示した。5 mg/L 群は大腿
19 骨近位部、遠位部末端の圧縮試験、脛骨の 3 点曲げ試験で最大荷重が有意に低
20 下した。

22 ○骨代謝マーカー：

23 12 か月の時点で、骨形成マーカーの血清 ALP は 5、50 mg/L 群で低下した
24 が、大腿骨の ALP、及び血清 OC は明確な変化を示さなかった。一方、骨吸
25 収マーカーの尿中 CTX は、5、50 mg/L 群が対照群より有意に高い値を示し
26 た。

28 ○カルシウム、リン代謝：

29 12 か月の時点で、FECa は 5、50 mg/L 群で、FEphosphate はすべてのカ
30 ドミウムばく露群で対照群より有意な上昇を示し、その変化はカドミウムの用
31 量依存的であった。また、すべてのカドミウムばく露群で、血清中 1,25(OH)₂D
32 と CT の有意な減少、5、50 mg/L 群で PTH の有意な増加が認められた。各
33 種マーカーの相関を調べた結果、12 か月での FECa、FEphosphate 及び尿中
34 CTX は大腿骨、腰椎の骨密度と有意な負の相関を示した。この結果から、著
35 者らは、カドミウムが骨に直接作用するだけでなく、カルシウム、リン代謝異
36 常を介して間接的にも骨吸収を加速していると考察している。

○まとめ：

雌と同じ条件で長期間のカドミウムばく露を受けた雄ラットは、50 mg/L 群では明らかな骨密度の低下と力学的な脆弱性を示した。しかし、1、5 mg/L 群ではほとんど変化は認められず、カドミウムによる骨障害には明らかな雌雄差があった。12 か月の時点で骨吸収マーカが増加していた。カドミウムばく露により腎臓での尿中カルシウム、リン排泄が増加し、それに応じてカルシウム調節ホルモンが変動していた。

(iii) ばく露レベルの比較

○カドミウムばく露量：

飲水量から、各群のカドミウムばく露量の範囲を求めた。雌の 1、5、50 mg/L 群は、それぞれ 0.059～0.219、0.236～1.005 及び 2.247～9.649 mg/kg 体重/日、雄の 1、5、50 mg/L 群は、それぞれ 0.049～0.223、0.238～0.977 及び 2.073～10.445 mg/kg 体重/日であった。

○血中、尿中カドミウム濃度：

図 2-23 に a) 雌と b) 雄の血中、尿中カドミウム濃度の経時変化を示した。血中、尿中カドミウム濃度いずれも、1、5、50 mg/L 群間の差が明確であった。しかし、雌の 50 mg/L 群では、6～12 か月の間はほとんどカドミウム濃度が変化せず、1、5 mg/L 群においても、3～12 か月の間の増加は非常に緩慢であった。

12 か月での雄の血中カドミウム濃度はカドミウムの用量依存的に増加した。しかし、各群の血中カドミウム濃度は雌の 12 か月の測定値とあまり差がなかった。雄の尿中カドミウム濃度は、50 mg/L 群で経時的に上昇したが、1、5 mg/L 群では 3～12 か月の間の濃度上昇はわずかであった。また、12 か月の時点での尿中カドミウム濃度に顕著な雌雄差はなかった。

○大腿骨中カドミウム濃度：

大腿骨は脱脂、乾燥後にカドミウム濃度を測定した。雌雄をまとめた結果を表 2-22 に示す。雌雄ともに、カドミウムの用量依存的に大腿骨中カドミウム濃度が増加した。雌について経時変化を見ると、1 mg/L 群では 9 か月まで、5 mg/L 群は 6 か月まで増加傾向を示したが、50 mg/L 群は、3 か月の時点でのカドミウム濃度が最も高く、その後は減少傾向を示した。

○まとめ：

血中、尿中、大腿骨中カドミウム濃度は、雌雄ともに、カドミウムの用量依存的に増加した。雌の 50 mg/L 群では、6 か月以降血中、尿中、大腿骨中カドミウム濃度はほとんど増加しなかった。また、1、5 mg/L 群では、尿中カドミウム濃度に雌雄差はほとんど認められず、雌雄ともに 3 か月以降はほとんど増加しなかった。

<参考：ATSDR による Brzóska らのデータの活用>

米国毒性物質疾病登録機関（ATSDR）による "Toxicological Profile for Cadmium" (2012) において、Brzóska の一連の研究に基づいて、Intermediate-Duration (15～364 日) Oral MRL (Minimal Risk Level) として、0.5 µg Cd/kg 体重/日という値が報告されている。この報告では、雌への 12 か月間のばく露試験のうち、下記のデータを用いて MRL を求めている。

○カドミウムばく露量：

雌の 1、5、50 mg/L 群のカドミウムばく露量は、それぞれ 0.059～0.219、0.236～1.005 及び 2.247～9.649 mg/kg 体重/日と報告されている。ここから、ATSDR は、1、5、50 mg/L は、0.2、0.5、4 mg/kg 体重/日に相当すると算出している。

○POD の選定：

骨形成期でのカドミウムばく露が骨密度に影響を及ぼしていることに基づき、9 か月目の腰椎の骨密度を point of departure (POD) とした。

○MRL の算出：

上記のカドミウムばく露量と 9 か月目の腰椎の骨密度との関係に基づいてベンチマークドーズ (BMD) 及びベンチマークドーズ信頼下限値 (BMDL) を算出し、BMDL_(sd1)として 0.05 mg/kg 体重/日が得られた (図 2-22)。この値を不確実係数 100 で除して、0.5 µg Cd/kg 体重/日を Intermediate-Duration の MRL とした。

Figure A-1. Predicted and Observed Incidence of Changes in Lumbar Spine Bone Mineral Density in Female Rats Exposed to Cadmium in Drinking Water for 9 Months (Brzóska and Moniuszko-Jakoniuk 2005d)*

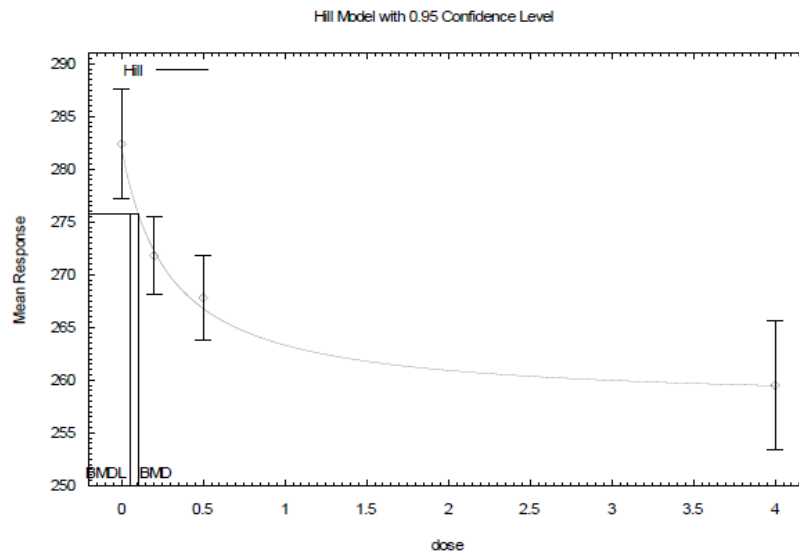


図 2-22 カドミウム摂取量と骨密度についての BMD/BMDL (ATSDR 2012)

1 表 2-20 骨量、力学的特性、骨代謝マーカー

評価項目	測定試料	指標	雌				雄			
			3 か月	6 か月	9 か月	12 か月	3 か月	6 か月	9 か月	12 か月
骨量測定	大腿骨	骨塩量	↓ 5,50 ¹⁾	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	↓ 50	↓ 50	↓ 50	↓ 5,50
		骨密度	↓ 5,50	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	↓ 50	↓ 50	↓ 50	↓ 50
		骨面積	N.S.	↓ 50	↓ 50	↓ 5,50	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
	腰椎	骨塩量	↓ 50	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	↓ 50	↓ 50	↓ 50	↓ 50
		骨密度	↓ 5,50	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	↓ 50	↓ 50	↓ 50	↓ 50
		骨面積	N.S.	↓ 50	↓ 50	↓ 50	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
	骨格全体	骨密度	↓ 50	↓ 5,50	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	↓ 50	↓ 50	↓ 50	↓ 50
骨塩減少／ 骨粗しょう 症の割合 (%) (Z ス コアで判 定)	大腿骨	1	0/0 ²⁾	50/0	60/0	60/0	0/0	0/0	20/0	20/0
		5	30/0	60/20	60/20	70/20	0/0	20/0	30/0	30/0
		50	90/10	70/30	40/60	30/70	50/0	50/30	50/30	60/40
	腰椎	1	30/0	60/0	50/0	60/0	0/0	10/0	30/0	40/0
		5	30/0	60/10	60/20	60/40	0/0	20/0	40/0	50/0
		50	30/10	60/40	40/60	20/80	50/0	70/30	60/40	30/70
	骨格全体	1	20/0	30/0	50/0	60/0	0/0	0/0	20/0	20/0
		5	40/0	40/0	50/30	60/30	0/0	0/0	30/0	40/0
		50	30/10	60/40	50/50	30/70	60/0	60/20	70/20	60/40
力学的特性 (大腿骨)	圧縮試験 (断 面 方 向 の 荷 重) 近位部末端	降伏荷重	N.S.	↓ 50	↓ 5,50	↓ 1,5,50	—	—	—	↓ 5,50
		最大荷重	N.S.	↓ 5,50	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	—	—	—	↓ 5,50
		剛性	N.S.	N.S.	N.S.	↑ 50	—	—	—	N.S.
		降伏点変位	N.S.	↓ 5,50	N.S.	↓ 50	—	—	—	N.S.
		破断点変位	↓ 1,5,50	↓ 50	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	—	—	—	↓ 1,5,50
		吸収エネルギー	↓ 5,50	↓ 50	↓ 5,50	↓ 1,5,50	—	—	—	↓ 5,50

評価項目	測定試料	指標	雌				雄			
		力学指標	3 か月	6 か月	9 か月	12 か月	3 か月	6 か月	9 か月	12 か月
力学的特性 (大腿骨)	圧縮試験 (断面方向の荷重) 遠位部末端	降伏荷重	↓ 5,50	↓ 5,50	↓ 5,50	↓ 1,5,50	—	—	—	↓ 50
		最大荷重	↓ 5,50	↓ 50	↓ 1,5,50	↓ 5,50	—	—	—	↓ 5,50
		剛性	↓ 1,5,50	N.S.	N.S.	↑ 1,5,50	—	—	—	↑ 1,5,50
		降伏点変位	N.S.	↓ 5,50	↓ 50	↓ 1,5,50	—	—	—	↓ 1,5,50
		破断点変位	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	—	—	—	↓ 1,5,50
		吸収エネルギー	N.S.	N.S.	N.S.	↓ 50	—	—	—	↓ 5,50
	切断試験 骨幹	降伏荷重	N.S.	N.S.	↓ 5,50	↓ 1,5,50	—	—	—	↓ 50
		最大荷重	N.S.	N.S.	↓ 50	↓ 50	—	—	—	↓ 50
		剛性	↑ 50	↑ 1,5,50	↑ 1,5,50	↑ 1,5,50	—	—	—	N.S.
		降伏点変位	↓ 50	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	—	—	—	↓ 5,50
		破断点変位	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	—	—	—	N.S.
		吸収エネルギー	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	—	—	—	↓ 50
			3 か月	6 か月	9 か月	12 か月	3 か月	6 か月	9 か月	12 か月
骨代謝 マーカー	大腿骨	海綿骨中 ALP	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	↓ 5、↑ 50	—	—	—	N.S.
		皮質骨中 ALP	↓ 50	N.S.	N.S.	↑ 50	—	—	—	N.S.
	血清	ALP	N.S.	↓ 50	↓ 50	↓ 50	—	—	—	↓ 5,50
		OC	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	N.S.	N.S.	—	—	—	N.S.
		CTX	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	↑ 1,5,50	↑ 1,5,50	—	—	—	↑ 5,50
	尿	CTX	—	—	—	—	N.S.	↑ 50	↑ 5,50	↑ 5,50

1 N.S. : 有意差なし。

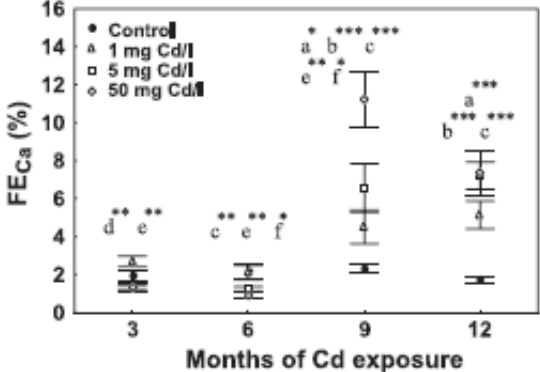
2 — : 記載なし。

3 1) 有意差がみられた用量。

4 2) 数値(%)は、 $(-1 > Z \text{ スコア} > -2.5) / (Z \text{ スコア} \leq -2.5)$ (骨量減少/骨粗しょう症) の割合を示す。

5

1 表 2-21 カルシウム、リン代謝関連指標

		投与 12 か月後							
	指標	雌				雄			
		FECa				対照群	1 mg/L 群	5 mg/L 群	50 mg/L 群
カルシウム	FECa(%)					0.44±0.09 ¹⁾	0.63±0.10	1.20±0.10*	2.16±0.23*
	血清中カルシウム (mg/dL)					9.84±0.20	9.57±0.16	9.57±0.10	9.78±0.25
	血清中 CT (pg/mL)					13.94±1.77	9.09±0.53*	9.24±1.02*	8.25±0.37*
	血清中 PTH (pg/mL)					146.3±19.5	215.1±30.8	290.5±37.2*	258.0±22.8*
リン酸	FEphosphate(%)	—	—	—	—	8.60±0.70	15.79±2.48*	36.40±3.20*	61.91±5.27*
	血清中リン酸(mg/dL)	—	—	—	—	5.84±0.24	5.47±0.30	5.44±0.14	4.90±0.36

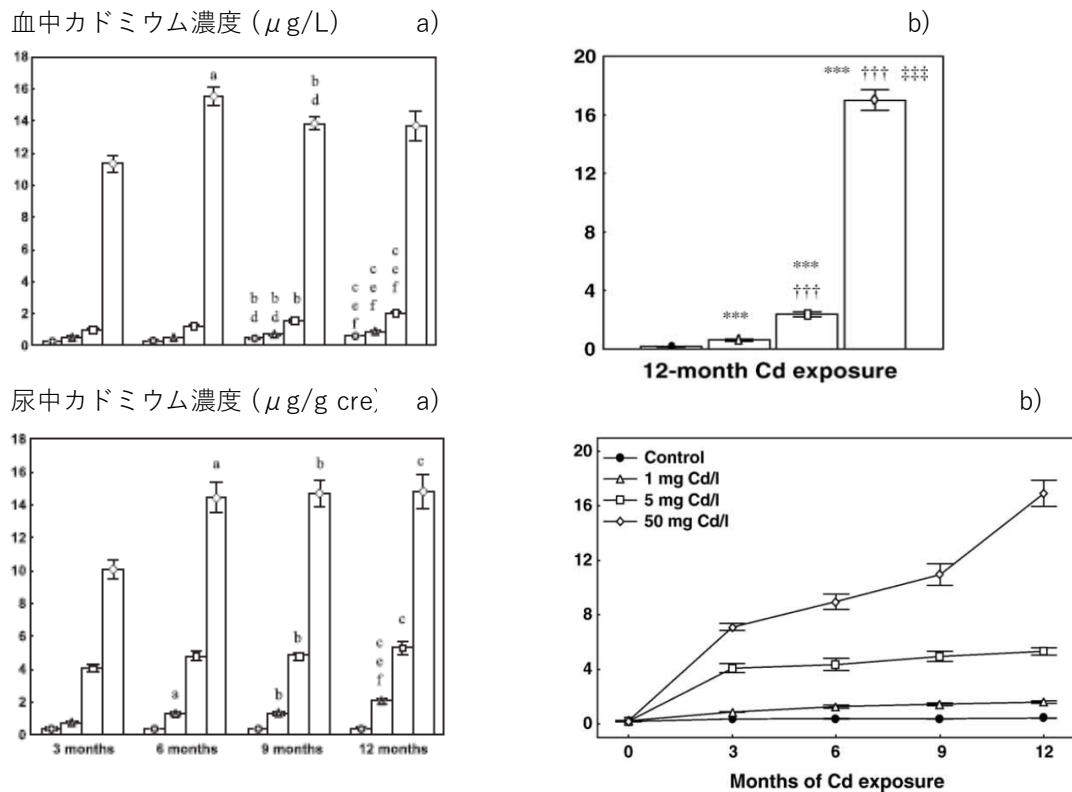
2 *：有意な変化。

3 —：記載なし。

4 1) mean±SE

5

1



2

3

図 2-23 血中、尿中カドミウム量

4

a) 雌 (文献 No. 1 Fig. 5)、b) 雄 (文献 No. 3 Fig. 6)

5

6

表 2-22 大腿骨中カドミウム濃度 (雌 : No. 2、雄 : No. 4)

投与群 (mg/L)	測定時点 (投与開始後)				
	雌				雄
	3(か月)	6	9	12	12
対照	0.036 $\pm$ 0.004 ¹⁾	0.038 $\pm$ 0.002	0.062 $\pm$ 0.003	0.060 $\pm$ 0.004	0.032 $\pm$ 0.003
1	0.041 $\pm$ 0.002	0.061 $\pm$ 0.005*	0.098 $\pm$ 0.005*	0.091 $\pm$ 0.005*	0.056 $\pm$ 0.007*
5	0.170 $\pm$ 0.023*	0.227 $\pm$ 0.010*	0.254 $\pm$ 0.008*	0.259 $\pm$ 0.012*	0.172 $\pm$ 0.006*
50	0.934 $\pm$ 0.047*	0.791 $\pm$ 0.027*	0.677 $\pm$ 0.020*	0.655 $\pm$ 0.033*	0.732 $\pm$ 0.051*

7

* : 対照群に対して有意な変化

8

1) mean $\pm$ SE ($\mu\text{g/g}$ 脱脂乾燥重量)

9

10

b. 雌ラット 24 か月飲水投与試験 (No. 5~No. 8)

11

(i) 試験方法

12

○カドミウム投与 :

13

離乳直後の Wistar ラット (3 週齢、雌、各群 10 匹) に塩化カドミウム水和

物 ($\text{CdCl}_2 \cdot 2\frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$) (0 又は 1 mg Cd/L) を 24 か月間飲水投与した。

○骨量、骨力学試験、骨代謝マーカー：

a. 雌雄ラット 12 か月飲水投与試験と同様の方法で測定した。

○カルシウム、リン代謝：

a. 雌雄ラット 12 か月飲水投与試験と同様の方法でカルシウム、リン濃度とカルシウム代謝関連ホルモンの測定をした。さらに、カルシウム、リンの腎尿細管再吸収率 (renal tubular reabsorption of Ca : TRCa 及び renal tubular reabsorption of phosphate : TRP) 並びに推算糸球体ろ過量 (eGFR) を算出した。

(ii) 試験結果

24 か月間の観察により、骨の成長期 (6 か月まで)、成熟期 (6~12 か月)、老化による減少期 (12~24 か月) の全体について、骨密度、骨代謝マーカー、力学的特性の変化が明らかになった。

○骨密度：

対照群のラットにおいても、大腿骨、腰椎の骨密度は 12 か月でピークとなり、18~24 か月には徐々に低下した (図 2-24)。カドミウムばく露により、12 か月の骨密度のピーク値が対照群に比べて腰椎で 3.5%、大腿骨で 6%低下していた。18~24 か月での減少傾向がカドミウムばく露で加速され、24 か月では対照群に比べて腰椎で 14%、大腿骨で 10%低くなった (図 2-24)。24 か月の時点で大腿骨の骨密度は対照群より 8.5%低下し、脛骨の骨密度は 9.5%低下していた。

12 か月の時点で骨密度を基準とした T スコア⁹から骨減少症 ($-1 \sim -2.5$)、骨粗しょう症 (≤ -2.5) を判定すると、対照群においても骨減少症が増加し、腰椎については 24 か月で 70%が骨減少症、30%が骨粗しょう症と判定された (表 2-23)。カドミウムばく露により、骨密度の T スコアは 12~24 か月で低下し、24 か月の時点で腰椎の 100%が骨粗しょう症と判定された (表 2-23)。対照群に対する Z スコアで評価した場合も、カドミウムばく露群で 6 か月から骨減少症の増加が認められ、18 か月では腰椎の 30%、24 か月では 100%が骨粗しょう症と判定された。大腿骨も同様の変化を示したが、その程度は腰椎

⁹ T スコアとは、骨密度を若年成人平均値と比較し若年成人の標準偏差 (SD 値) で除した値。2.5SD よりも低い値となった場合に骨粗しょう症とする (WHO 1994)。

より弱かった（表 2-24）。

24 か月での Z スコアから、大腿骨では 20%が骨減少症、80%が骨粗しょう症、脛骨では 30%が骨減少症、70%が骨粗しょう症と判定された。

○骨の形状と骨力学試験：

24 か月間のカドミウムばく露により、大腿骨頸部骨折が 30%に認められた（X 線写真はなし）。24 か月における骨力学試験において、大腿骨の頸部、遠位末端での圧縮試験（横断面）、脛骨の 3 点曲げ試験、圧縮試験（骨軸方向）での最大荷重がカドミウムばく露によってそれぞれ 23%、33%、32%、22%の有意な低下を示した。それぞれの部位における骨密度と最大荷重は、いずれも有意な正の相関を示した。

骨密度の低下が顕著であった腰椎（L1～L5）のうち、L4 について形状の観察と骨力学試験が行われた。カドミウムばく露により骨面積が約 50%に低下していた。腰椎前部と後部の長さの差と比率を測定した結果、30%が変形、40%が骨折と判定された。骨折と判定された L4 はすべて骨密度の Z スコアから骨粗しょう症と判定されている。L4 の圧縮試験（骨軸方向）での最大荷重は、カドミウムばく露によって 37%低下し、骨密度と正の相関を示した。

○骨代謝マーカー：

骨形成マーカーの ALP は、血清中、骨中いずれもカドミウムばく露で低下した（表 2-25）。骨吸収マーカーの尿中 CTX はカドミウムばく露により、6 か月では対照群より低かったが、12 か月以降は逆に対照群より増加した。2 年目（12～24 か月）における腰椎、大腿骨の骨密度は、血清中、骨中 ALP と正の相関、血清中、尿中 CTX と負の相関を示した。このことから、著者らは、カドミウムばく露による骨形成の低下と骨吸収の増加が 12～24 か月の時期の骨密度の低下の原因となっていると考察している。

○骨のミネラル含量：

L4 腰椎のカルシウム、リン、マグネシウム、亜鉛、銅含量は、カドミウムばく露によって対照群よりそれぞれ 19%、21%、27%、20%、21%低下していた。L4 腰椎のカルシウム、リン、マグネシウム、亜鉛、銅含量は、いずれも圧縮試験の最大荷重と高い正の相関を示した。

○カルシウム、リン代謝：

尿中カルシウム排泄は、対照群においても加齢とともに増加したが、カドミウムばく露によってさらに有意に増加した。24 か月の時点での FECa は、対

1 照群で $5.86 \pm 1.00\%$ 、カドミウムばく露群で $16.37 \pm 1.78\%$ であった。

2 腎臓におけるカルシウム再吸収率の指標である TRCa は、カドミウムばく
3 露によって対照群より約 9%低下していたが、リンの再吸収率の指標である
4 TRP は 60%以上も低下していた（表 2-26）。さらにカドミウムばく露によっ
5 て eGFR が 0.162 にまで低下した。しかし、腎臓中のカドミウム濃度は、カ
6 ドミウムばく露群においても $2.381 \pm 0.188 \mu\text{g/g}$ と低い値であった。カドミウ
7 ムばく露により、カルシウム代謝に関わる 25OHD、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ はそれぞれ
8 対照群より 50%、31%低下し、CT と PTH はそれぞれ 5.2 倍、29%上昇して
9 いた。また、TRP、GFR などの腎機能の指標は 25OHD、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ と正の
10 相関を示し、さらに 25OHD、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ は、大腿骨と腰椎の骨密度、骨中
11 の ALP と正の相関を示し、血中・尿中カドミウム濃度と負の相関を示した。
12 これらの結果から、著者らは、Cd ばく露による腎機能の低下がビタミン D 代
13 謝異常と Ca 調節ホルモンの変化を起こし、骨障害に関与したと考察している。

14
15 ○まとめ：

16 雌ラットにカドミウムを飲水（1 mg Cd/L）投与により 24 か月間ばく露さ
17 せ、骨形成期、成熟期、老化による減少期のうち、特に老化による減少期（2
18 年目）におけるカドミウムばく露の影響を検討した。18～24 か月において、
19 対照群でも加齢による骨密度の低下が認められたが、カドミウムばく露によっ
20 て対照群より約 10%程度骨密度が低下した。そのレベルの骨密度の低下であ
21 っても、一部のラットに腰椎の変形と骨折、大腿骨頸部の骨折が認められ、骨
22 力学試験での脆弱性が増していた。これらの変化には、特に 2 年目における骨
23 形成の低下と骨吸収の増大が関与していると考察している。さらに、ばく露終
24 了後の腎臓中カドミウム濃度は $5 \mu\text{g/g}$ 以下であるにもかかわらず、eGFR の
25 顕著な低下、カルシウム、リン排泄亢進、ビタミン D や PTH などのカルシウ
26 ム調節因子の変動が認められた。

27
28 (iii) ばく露レベル

29 ○カドミウムばく露量：

30 24 か月間の投与群のカドミウムばく露量の平均値（範囲）は、 24.84 ± 0.23
31 $\mu\text{g/日}$ （ $17.1 \sim 38.0 \mu\text{g/日}$ （ $0.0393 \sim 0.313 \text{ mg/kg 体重/日}$ ））であった。

32
33 ○腎臓中カドミウム濃度：

34 24 か月後の腎臓のカドミウム濃度の平均値は、対照群で $0.354 \pm 0.016 \mu\text{g/g}$ 、
35 投与群で $2.381 \pm 0.188 \mu\text{g/g}$ であった。

○尿中カドミウム濃度：

尿中カドミウム濃度は、ばく露開始後 9 か月まで上昇し続けたが、9～24 か月の間は非常に緩慢な変化であった（図 2-25）。

○骨中カドミウム濃度：

投与 24 か月後の椎体（L4）中のカドミウム量は、対照群で 7.05 ± 0.56 、投与群で 10.67 ± 1.19 ng であり有意に増加した。24 か月後の骨中カドミウム含量は、対照群に対して大腿骨では 68%、脛骨では 73%の有意な増加が認められた。

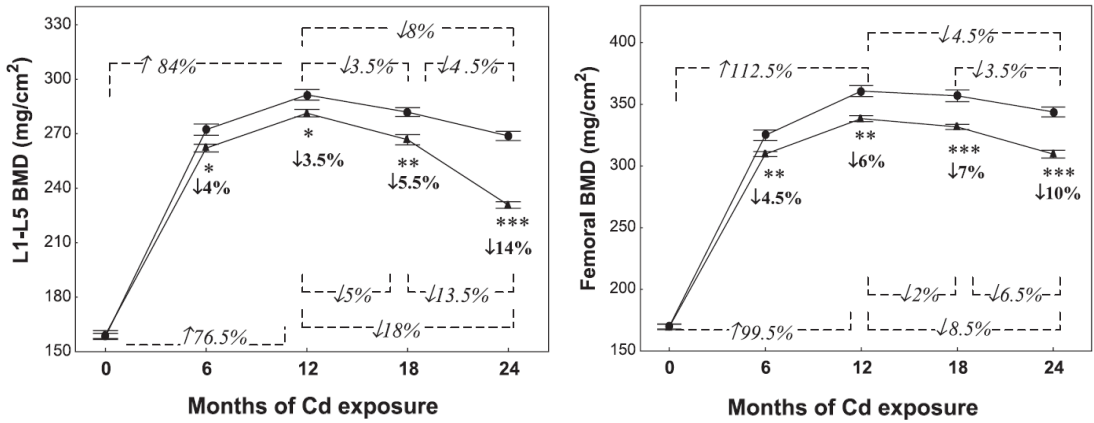


図 2-24 腰椎（L1 - L5）、大腿骨の骨密度の経時変化
（文献 No. 6 Fig. 2）

表 2-23 T スコアによる骨密度の経時変化

部位	T スコア	対照群		カドミウムばく露群（1 mg Cd/L）		
		18 か月	24 か月	12 か月	18 か月	24 か月
大腿骨	-1 ～ -2.5	20%	40%	60%	80%	30%
	≤-2.5	0	0	0	0	70%
腰骨	-1 ～ -2.5	50%	70%	50%	60%	0
	≤-2.5	0	30%	0	40%	100%

T スコアは、12 か月の動物の骨密度の値に対する数値

表 2-24 Z スコアによる骨密度の対照群との比較

部位	Z スコア	カドミウムばく露群（1 mg Cd/L）			
		6 か月	12 か月	18 か月	24 か月
大腿骨	-1 ～ -2.5	60%	70%	90%	70%
	≤-2.5	0	0	0	30%

腰椎	-1 ~ -2.5	40%	50%	70%	0
	≤-2.5	0	0	30%	100%

Z スコアは、同じ時期の対照群に対する数値

表 2-25 骨代謝マーカー

評価項目	測定試料	指標	24 か月	
			対照群	1 mg/L 群
骨代謝マーカー	大腿骨	皮質骨中 ALP(IU/g protein)	112.43±2.74	63.17±4.17*
		海綿骨中 ALP(IU/g protein)	187.29±11.67	86.37±5.45*
	腰椎	椎体中 ALP	212.26±7.86	148.81±5.99*
	血液	血清中 CTX(ng/mL)	22.20±3.13	34.83±2.94*
		血清中 OC(ng/mL)	27.04±2.85	29.21±3.56
		血清中 ALP(IU/L)	27.94±1.11	16.43±1.58*
	尿	尿中 CTX(ng/mg Cr)	8.33±1.33	15.80±1.91*

* : 有意な変化。

表 2-26 カルシウム、リン代謝関連指標

指標	24 か月	
	対照群	1 mg/L 群
TRCa (%)	94.14±1.00 ¹⁾	83.94±1.96*
血清中カルシウム濃度 (mg/100mL)	8.857±0.267	8.156±0.212
TRP (%)	95.18±0.71	31.95±2.95*
血清中 Pi 濃度 (mg/100mL)	5.741±0.403	5.699±0.399
GFR (mL/min)	0.607±0.022	0.162±0.013*

* : 有意な変化。

1) mean±SE

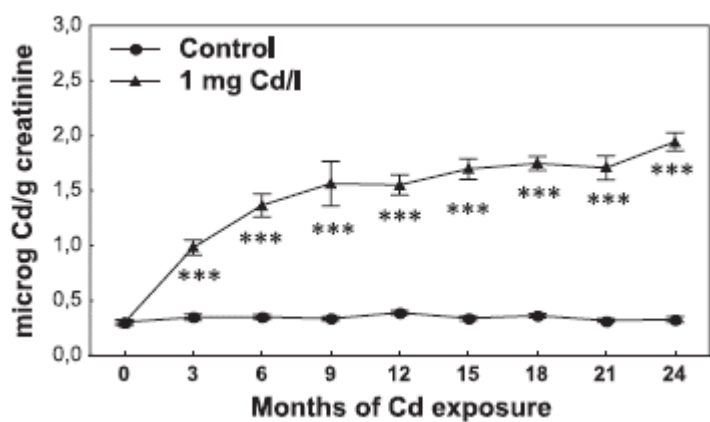


図 2-25 尿中カドミウム濃度の推移 (文献 No. 6 Fig. 5.)

Fig.5. Cd concentration in the urine of control and Cd-exposed female rat. Each symbol represents the

mean±SE. ***P<0.001 versus control group (ANOVA + Kruskal-Wallis ranks test).

②その他

SD ラット（8 週齢、雄、各群 6 匹）にカドミウム（0、2、10 又は 50 mg/L）を 12 週間飲水投与し、脛骨、腰椎への影響を検討した。試験期間中の各投与群のカドミウムばく露量は、83～101、346～426 及び 1756～2300 µg/日であった。投与 12 週後に 24 時間畜尿、腰椎（L1～L5）、左右脛骨及び血液の採取を行った。腰椎の骨密度を測定し、組織化学的に左脛骨の骨梁数、骨梁幅及び骨梁間隙を評価し、さらに右脛骨について酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ（Tartrate resistant acid phosphatase : TRAP）染色による破骨細胞の同定を行った。脛骨については免疫組織染色によるオステオプロテゲリン（OPG）及び核因子カッパ B リガンド（Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand : RANKL）の発現も検討した。また、血清中の OC 及び骨型酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ（Tartrate resistant acid phosphatase 5b : Tracp 5b）を測定した。

血清及び尿中のカドミウム濃度は投与量に依存して増加し、特に 10 及び 50 mg/L 投与群では顕著であった。

表 2-27 に有意差のみられた変化を示す。

この他、脛骨の組織学的観察では、骨梁数、骨梁幅及び骨梁の接合部位（conjunction point）の減少、骨梁間隙及び末端剥離の増大がみられ、特に 50 mg/L 投与群で顕著であった。また、OPG 及び RANKL の免疫組織染色による観察では、カドミウム投与群、特に 50 mg/L 投与群の骨芽細胞及び軟骨細胞で RANKL が強く発現し、OPG の発現は弱かった。

50 mg/L 投与群において骨密度及び骨微細構造の指標が明らかに低下した。カドミウム投与により血清中 Tracp 5b が高値となり、組織学的検討でカドミウム投与による用量依存的な破骨細胞の形成促進、免疫組織学的検討ではカドミウム投与による RANKL 発現の誘導及び OPG 発現の阻害が示された。以上の結果から、著者らは、破骨細胞を介した過剰な骨吸収がカドミウムの骨に対する毒性影響の重要な要因であり、OPG/RANKL が大きな役割を果たしている可能性が示されたとしている。~~-(Chen et al. 2013)-~~ (参照 33)

表 2-27 有意な変化がみられた試験結果

投与群(mg/L)	雄(各群 6 匹)
50	↓ 腰椎骨密度 ↑ 血清中 Tracp 5b
10 以上	↑ 脛骨中 TRAP 陽性細胞数 ↑ 脛骨中 TRAP 陽性細胞を伴う成長板の割合
2 以上	↑ 脛骨中 TRAP 陽性面積の割合

Buha ら (2019) は、ラット及びヒトの大腿骨へのカドミウムの影響について検討している。

(i) ラット大腿骨へのカドミウムの影響

Wistar ラット(6~8 週齢、雄、各群 7 匹)に塩化カドミウム水和物($\text{CdCl}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$) (0、0.3、0.6、1.25、2.5、5 又は 10 mg Cd/kg 体重/日)を 28 日間飲水投与し、大腿骨への影響を検討した。投与 28 日後血液及び右大腿骨の採取を行い、血液中のクレアチニン、尿素、アルブミン、カルシウム及びカドミウムを測定した。大腿骨については、カルシウム、リン、ホウ素、銅、ケイ素、マンガン及びマグネシウムを測定し、ベンチマークドーズ¹⁰法により、CEDL₅ (BMDL₅) 及び CEDL₁₀ (BMDL₁₀) を算出した。

血液(図 2-26) 及び大腿骨中(図 2-27) のカドミウム濃度は、用量依存的に増加した。対照群に比べて 1.25 mg/kg 体重/日以上投与群では、有意な体重増加抑制がみられた。血清中アルブミン濃度が投与群で有意に低下し、用量反応関係がみられた。また、大腿骨中のカルシウム及びリン濃度が有意に低下し、この減少は最低用量の 0.3 mg/kg 体重/日投与群からみられ、それ以上の投与群でも減少の程度が同様であった。また、大腿骨中の亜鉛濃度は用量依存的に減少し、10 mg/kg 体重/日投与群では、対照群に対し約 30%低下した。その他の指標の有意な変化を表 2-28 に示す。大腿骨中の元素について算出した CEDL の中で、亜鉛が最も低い値であったことから、著者らは、亜鉛が最もカドミウムの影響を受けやすいものと考えられたとしている(表 2-29)。

(ii) ヒト大腿骨へのカドミウムの影響

ヒト大腿骨骨頭サンプルについて、海綿骨の骨密度、カルシウム、亜鉛及びカドミウムの濃度を測定し、相関性を検討した。骨粗しょう症患者の女性 10 名(75~98 歳) 及び骨粗しょう症ではない 6 名(男性 5 名、女性 1 名; 58~90 歳) から採取した 20 サンプルを用いた。

カドミウムとカルシウム、カドミウムと亜鉛及びカドミウムと海綿骨の骨密度には負の相関($r=-0.45$ 、 -0.54 及び -0.44) が、亜鉛と海綿骨の骨密度には正の相関($r=0.48$) がみられた。~~-(Buha et al. 2019)-~~(参照 34)

¹⁰ 著者らは、データが連続値であることから、“Benchmark dose”、“Benchmark response” 及び “BMDL(Benchmark dose lower confidence limit)” という用語の代わりに、“critical effect dose(CED)”、“critical effect size(CES)” 及び “CEDL” という用語を用いた、としている。

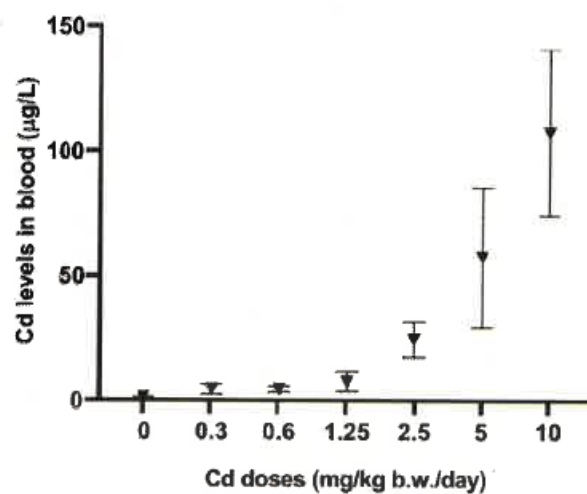


図 2-26 血液中のカドミウム濃度

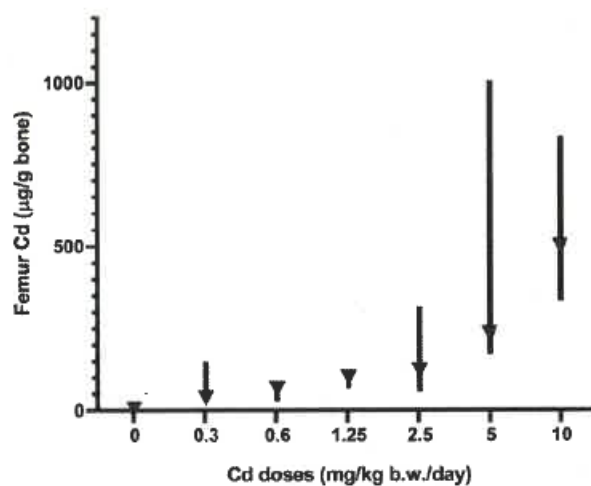


図 2-27 大腿骨中のカドミウム濃度

表 2-28 有意な変化がみられた試験結果

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄(各群 7 匹)
10	↑血清中クレアチニン ↓大腿骨中銅濃度
5 以上	↑血清中尿素
2.5 以上	↑大腿骨中銅濃度 (2.5 及び 5 mg/kg 体重/日のみ) ↓大腿骨中ケイ素濃度 (2.5 及び 10 mg/kg 体重/日のみ)
1.25 以上	↓血液中カルシウム濃度 ↑大腿骨中ケイ素濃度 (1.25 及び 5 mg/kg 体重/日のみ)
0.6 以上	
0.3 以上	↓大腿骨中ホウ素濃度 ↓大腿骨中マンガン濃度

表 2-29 ベンチマークドーズ法による CEDL

ミネラル	CED ₅	CEDL ₅	CED ₁₀	CEDL ₁₀
カルシウム				
リン	0.35	0.21	0.81	0.49
亜鉛	0.10	0.01	0.58	0.15
ホウ素	1.92	1.13	3.95	2.31
マグネシウム				
ケイ素				
銅				
マンガン	1.96	1.30	4.02	2.67

単位：mg Cd/kg 体重

CED：Critical Effect Dose

CEDL：Critical Effect Dose Lower confidence limit

5 又は 10%の CES が得られる CED の 95%信頼区間の下限値

斜線の元素は用量依存性がみられなかった。

(3) 呼吸器への影響

※該当文献なし

(4) 高血圧及び心血管系への影響

※該当文献なし

(5) 神経

C57BL/6J マウス（8 週齢、雄、各群 10 匹）に塩化カドミウム（CdCl₂）（0 又は 3 mg Cd/L）を 20 週間飲水投与後、神経行動に対する影響を検討した（表 2-30）。行動試験終了後（投与終了 60 週後）に血中カドミウム濃度を測定した。また、別途同様の投与群（各群 4 匹）を設け、5 及び 13 週間投与後の血中カドミウム濃度を測定した。

試験概略を図 2-28、試験結果を表 2-31 に示す。

5 及び 13 週間投与後の血中カドミウム濃度は、対照群ではいずれも検出限界未満（<0.5 µg/L）、カドミウム投与群では 2.125±0.47 及び 2.25±0.48 µg/L であった。また、行動試験終了後の血中カドミウム濃度は対照群で検出限界未満（<0.08 µg/L）から 0.15 µg/L、カドミウム投与群で 0.18±0.028 µg/L であった。

NOL 試験、T 迷路試験及び文脈的恐怖条件付け試験においてカドミウムが海馬依存的学習・記憶を障害した。また、嗅覚短期記憶、匂いてがかりによる嗅覚学習の試験でもカドミウムによって障害が引き起こされた。

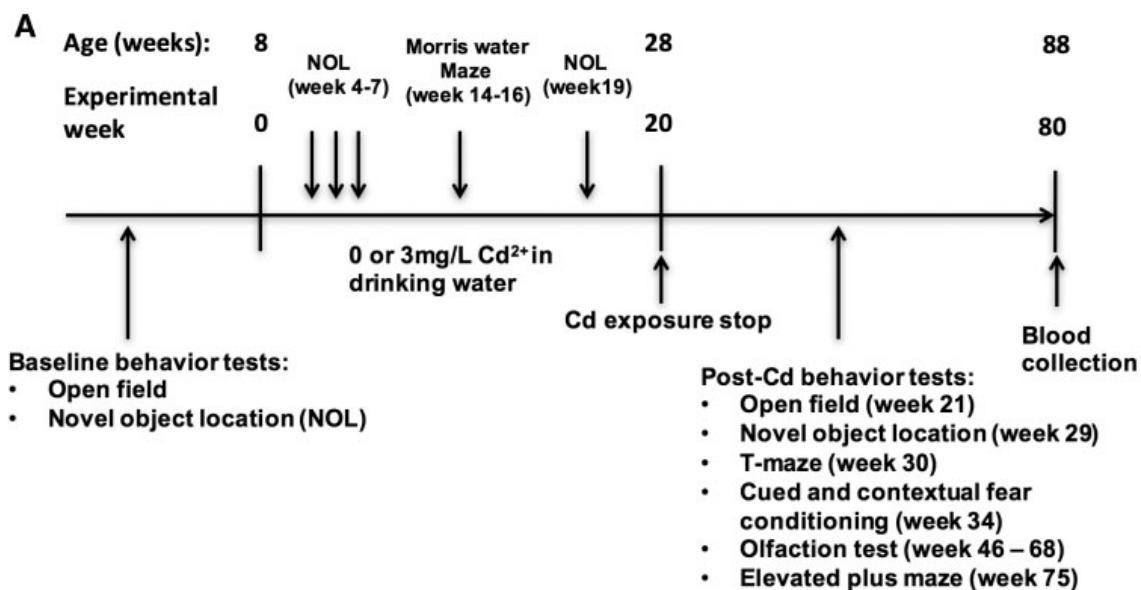
著者らは、カドミウムばく露と認知及び嗅覚の障害の直接的な関連性が動物モデルで示唆されたとしている。~~-(Wang et al. 2018)-~~ (参照 35)

1

表 2-30 実施した行動試験

試験名	評価内容
オープンフィールド試験(Open field test)	自発運動量、不安
高架式十字迷路試験(Elevated plus maze test)	不安
モリス水迷路試験(Morris water maze test)	海馬依存的空間学習・記憶
新規物体位置認識試験(Novel object location test : NOL)	海馬依存的空間作業記憶
T 迷路試験(T-maze continuous alternation test)	海馬依存的空間作業記憶
文脈的恐怖条件付け試験(Contextual fear-conditioning tests)	海馬依存的学習・記憶
音依存的恐怖条件付け試験(Cued and contextual fear-conditioning tests)	海馬非依存的学習・記憶
Olfactory habituation/dishabituation test	嗅覚馴化/脱馴化
Threshold for odorant detection test	嗅覚閾値
Short-term olfactory memory	嗅覚短期記憶
Sand-digging-based odor cued associative olfactory learning test	嗅覚学習

2



3

4

図 2-28 試験概略

5

6

表 2-31 20 週間投与による神経行動への影響：有意な変化

投与群 (mg/L)	雄(各群 10 匹)
3	↓ NOL における探索能 (時間/discrimination ratio)

	↓ T 迷路における自発的交替行動の割合 ↓ 文脈的恐怖条件付け試験におけるフリーズングの割合 ↓ Short-term olfactory memory における sniffing 時間 ↓ Sand-digging-based odor cued associative olfactory learning test における カルボン臭選択の正答率
--	--

(6) 内分泌

※該当文献なし

(7) 生殖

C57BL/6J マウスに塩化カドミウム (CdCl_2) (0、1、10 又は 100 $\mu\text{g Cd/L}$) を二世代に飲水投与し、児動物の発達、生殖及び神経系に対する影響を検討した。1 か月齢の親動物 (雌雄、各群 10 匹) に交配 1、3 又は 5 か月前から飲水投与した。妊娠後も母動物に離乳まで投与し、離乳後は親動物と同様に児動物にカドミウム 0、1、10 又は 100 $\mu\text{g/L}$ を生後 10 週まで飲水投与した。交配 1、3 又は 5 か月前から投与した各母動物から生まれた児動物を、F1-1、F1-3、F1-5 と表記し、さらにカドミウム 1、10、100 $\mu\text{g/L}$ を投与した F1-1 児動物を F1-1-1、F1-1-10、F1-1-100 と表記した。児動物の発達について、身体発育分化 (耳介の開展、歯牙萌出、毛生、眼瞼開裂等)、反射 (平面立ち直り反応、空中立ち直り反応、背地走性)、性発達 (精巣下降、膣開口、膣肛門間距離、性周期) について観察を行った。神経行動については 8~9 週齢の児動物で、学習・記憶に関してモリス水迷路試験、自発運動・不安に関してオープンフィールド試験を行った。生後 10 週に児動物を解剖し、脳、肝臓、腎臓、精囊腺、前立腺、精巣 (左)、精巣上体、子宮及び卵巣の重量、精巣上体の精子の数・運動性及び形態観察を行った。また、精巣及び卵巣の組織学的観察及び TUNEL 法によるアポトーシスの検出を行った。精巣については real-time PCR 法にて、ライディッヒ細胞に特異的な遺伝子 (*Hsd3b1* 及び *Cyp17a1*) 及びセルトリ細胞に特異的な遺伝子 (*Dhh* 及び *Sox9*) の発現を検討した。血清中のテストステロン、卵胞刺激ホルモン、黄体ホルモン、インヒビン B、マロンジアルデヒド (MDA)、スーパーオキシドジスムターゼ (SOD)、抗ミューラー管ホルモン、エストラジオール、コルチコステロン及びインスリン並びに脳中のアセチルコリン、アセチルコリンエステラーゼ及び一酸化窒素を測定した。血清中の生化学的指標として、グルコース、血清脂質 (トリグリセリド、総コレステロール、高密度リポタンパク (HDL)、低密度リポタンパク (LDL))、肝機能指標 (総タンパク、アルブミン、グロブリン、総胆汁酸、直接ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、ALP) 及び腎機能指標 (尿素窒素、クレアチニン、尿酸) について測定した。

有意な変化を表 2-32 に示す。なお、総タンパク、総胆汁酸、直接ビリルビン及びグロブリン以外の血清中生化学的指標に有意差はなかった。

著者らは、妊娠前からの長期間にわたる低用量のカドミウムばく露により、児動物の生殖器、神経行動、肝機能指標に影響がみられ、肝機能指標（血清中総タンパク及びグロブリン）への影響に性差がみられたとしている。~~（Zhang et al. 2019）~~（参照 36）

表 2-32 有意な変化

投与群 ($\mu\text{g/L}$)	児動物	
	雄(各群 6 又は 10 匹) ¹⁾	雌(各群 6 又は 10 匹) ¹⁾
100	↑精子形成段階Ⅶの割合：F1-5 ↓精子形成段階Ⅷの割合：F1-5 ↓精巢 <i>Cyp17a1</i> 発現：F1-5 ↓オープンフィールド試験における中央部での移動距離：F1-5 ↓オープンフィールド試験における中央部での滞在時間：F1-5 ↑血清中コルチコステロン濃度：F1-5	↓オープンフィールド試験における中央部での移動距離：F1-5 ↓オープンフィールド試験における中央部での滞在時間：F1-5 ↑血清中コルチコステロン濃度：F1-5 ↓血清中総タンパク：F1-5 ↑血清中グロブリン濃度：F1-5
10 以上	該当なし	該当なし
1 以上	該当なし	該当なし

1) オープンフィールド試験は各群 6 匹、それ以外の試験は各群 10 匹。

（８）その他

C57BL/6 マウス（5 週齢、雄、各群 10 匹）に塩化カドミウム (CdCl_2)（10 又は 50 mg Cd/L）¹¹を 20 週間飲水投与することによりヒト中年で見られる肝臓でのカドミウム沈着のモデル動物を作製し、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）が誘発されるか検討した。

投与後、採血及び肝臓の採取を行い、肝臓重量、肝臓中のカドミウム量、血液生化学パラメータ（遊離脂肪酸、中性脂肪（TG）、ALT、AST）並びに肝臓中の脂質（TG、コレステロール（CHO）、LDL コレステロール）、タンパク、ATP、NAD⁺及び NADH を測定した（n=8、カドミウム量 n=6）。採血の 4 日前にグル

¹¹ 著者らが収集したこれまでのヒトの 40～60 歳の剖検研究報告から（TableS1）、ヒト肝臓に概ね 2 $\mu\text{g/g}$ 組織のカドミウムが蓄積しているとしており、当該モデル試験におけるカドミウム蓄積目標値としている。

コース負荷試験 (GTT)、2 日前にインスリン負荷試験 (ITT) を行った (n=10)。インスリン抵抗性を空腹時のグルコースとインスリンの値から算出した (homeostasis model assessment of insulin resistance : HOMA-IR)。各群 4 匹について肝臓の病理組織学的検討を行った。電顕によるミトコンドリアの観察、凍結切片を用いた脂質の観察、H&E 染色及びシリウスレッド染色による脂肪肝の評点化を行った。肝臓からミトコンドリアを抽出し、脂肪酸酸化能を測定した (n=4)。さらに、肝臓中の炎症、脂質生合成/蓄積、ミトコンドリア β -酸化及び酸化リン酸化に関する遺伝子の mRNA 発現を検討した (n=8)。

投与 20 週後、肝臓中のカドミウム濃度は 10 mg/L 投与群で $0.95 \pm 0.25 \mu\text{g/g}$ 、50 mg/L 投与群で $6.04 \pm 0.53 \mu\text{g/g}$ であった。病理組織学的に脂肪化、炎症及び線維化が観察され、脂肪肝の評点も用量依存的な悪化を示し、両群で有意であった。10 mg/L 投与群は moderate NAFLD、50 mg/L 投与群は非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) に相当する評点であった。

肝臓中の炎症、脂質代謝に関連する遺伝子の mRNA 発現の対照群に対する有意な変化を表 2-33 に示す。

ミトコンドリアのミトコンドリア DNA、ATP が両群で有意な減少がみられ、脂肪酸酸化能は 50 mg/L 群で有意な減少がみられた。電顕においても形態学的にミトコンドリアの膨潤、クリステの破壊・損失等の損傷が観察され、カドミウムによってミトコンドリアが損傷され肝臓の脂肪酸酸化が機能しなくなった。また、カドミウム投与により肝臓中の SIRT 1¹²遺伝子の mRNA 発現に用量依存的かつ有意な減少がみられ、NAD⁺/NADH 比が 50 mg/L 投与群で有意に減少していたことから、著者らは、カドミウムが NAD⁺依存性脱アセチル化酵素である SIRT-1 を介してミトコンドリアの機能不全を引き起こしていることが支持されたとしている。

この SIRT-1 遺伝子を介した経路に対するカドミウムの影響について、ヒト及びマウスの肝がん細胞株 HepG2 及び Hepa1-6 を用いた培養試験を行い、カドミウム存在下で培養することによりミトコンドリア DNA の減少及び *SIRT1*、*PPAR* α 、*CPT1*- α 、*VLCAD* 及び *MCAD* 遺伝子の mRNA 発現量の減少がみられた。~~(He et al. 2019)~~ (参照 37)

表 2-33 肝臓中 mRNA 発現結果

機能	遺伝子 ¹³	投与群(飲水中濃度)
----	-------------------	------------

¹² Silent mating type information regulation 2 homologue 1

¹³ *TNF- α* : Tumor necrosis factor alpha、*MCP-1* : Monocyte chemotactic protein 1、*FAS* : Fatty acid synthase、*SCD-1* : Stearoyl-CoA desaturase 1、*CD36* : Cluster of differentiation 36、*PPAR* γ : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma、*CPT1*- α : Carnitine palmitoyltransferase 1 alpha、*VLCAD* : Very long-chain acyl-

		10 mg/L (各群 10 匹)	50 mg/L (各群 10 匹)
Inflammation	<i>TNF-α</i>	N.S.	↑
	<i>MCP-1</i>	N.S.	↑
Lipid synthesis/accumulation	<i>FAS</i>	N.S.	N.S.
	<i>SCD-1</i>	N.S.	N.S.
	<i>CD36</i>	↓	N.S.
	<i>PPAR_γ</i>	N.S.	N.S.
脂肪酸 β-酸化	<i>CPT1-α</i>	↓	↓
	<i>VLCAD</i>	↓	↓
	<i>MCAD</i>	↓	↓
	<i>PPARα</i>	N.S.	↓
酸化了的リン酸化	<i>COX</i>	↓	↓
	<i>Cyto c</i>	N.S.	↓
	<i>ATP5_γ</i>	N.S.	↓

N.S. : 有意差なし

CD-1 マウス（母動物、各群計 19 匹）に塩化カドミウム（CdCl₂）（0 又は 500 ppb）を飲水投与し児動物の代謝性疾患に関する影響を検討した。母動物に交配 2 週間前から飲水投与を開始し、出産 10 日後（postnatal day : PND10）まで投与した。試験は 2 回実施し（母動物数 : 20 匹及び 18 匹）、摂餌量、摂水量、妊娠期の体重増加、腹数、児動物性別比、児動物体重について試験間で有意な差がなかったもので、併せて解析した（試験概略 図 2-29）。また、同腹児 6 匹未満のものは除外し、14 匹以上の場合は 12 匹に調整した。投与開始時及び交配日（gestational day : GD0）に各群 10 匹の母動物並びに PND1 及び PND21 の児動物について、血中ヘモグロビンを測定した。妊娠 18 日目（gestational day : GD18）に各群 3 匹の母動物から胎児を取り出し、体重測定及び臓器採取を行い、子宮内位置及び性別を記録した。他の母動物については、PND1 に腹子数、性別、児動物体重を記録した。腹毎に雌雄各 1 匹の児動物について体重を測定し、PND1、21、42、90 又は 120（試験終了）に解剖した。児動物について、PND42 の血液中の TG 及びサイロキシン（T4）を測定し、PND42 に GTT、PND49 に ITT を行った。肝臓の組織標本を作製し、PND42 の切片についてオイルレッド O 染色による中性脂肪及び PAS 染色によるグリコーゲンの観察を行い、PND90 及び 120 の切片についてマッソントリクローム染色による病変観察を行った。さらに、雌の PND1、21 及び 42 並びに雄の PND42 の肝臓から RNA を抽出

CoA dehydrogenase、*MCAD* : Median-chain acyl-CoA dehydrogenase、*PPARα* : Peroxisome proliferator-activated receptor alpha、*COX* : Cyclooxygenase、*Cyto c* : Cytochrome C、*ATP5_γ* : ATP synthase 5 gamma

し、トランスクリプトーム解析及びパスウェイ解析を行った。なお、測定した n 数は指標毎に異なり (n=3~18)、文献中の図表等に示されている。

交配時に各群 3 匹の母動物の血中カドミウムを定量したところ、対照群は定量限界 (0.1 µg/L) 未満、投与群は 0.42±0.04 µg/L であった。また、PND42 における雌児動物の肝臓中のカドミウムを定量したところ、対照群及び投与群ともに検出限界 (0.08 µg/L) 未満であった。トランスクリプトーム解析を除く主な試験結果を表 2-34 に示す。妊娠期のカドミウムばく露に対する肝臓の代謝性応答に関する性差及び雌児動物でみられた脂肪肝の機序を検討するために、トランスクリプトーム解析を行った。PND42 における発現変動遺伝子 (differentially expressed gene : DEG) 数を雌雄で検討したところ、雄で 11、雌で 5,789 (減少が 3,103(54%)、増加が 2,686(46%)) であった。雌の PND1、21 及び 42 における DEG についてパスウェイ解析を行った。

関連付けられた経路の中で、増強された上位 10 経路を表 2-35 に示す。

母動物の血中カドミウム濃度はヒトの妊娠時の濃度と同様であり、児動物が成獣した時にカドミウムは検出されなかった。母動物又は妊娠に関連したアウトカムへのカドミウムによる影響は観察されなかった。GTT 及び ITT の結果から PND42 におけるグルコース代謝の異常が示された。カドミウムによる血中 TG 増加及び脂肪肝は雌にのみみられ、PND120 ではカドミウム投与により体重が 30%増加し、性腺周囲脂肪が 7 倍になった。雄ではカドミウムによる脂質異常、脂肪肝、体重増加量の上昇、脂肪蓄積はみられなかった。PND1、21 及び 42 における肝臓のトランスクリプトーム解析の結果から、酸化ストレス及びミトコンドリアの機能不全が雌に特異的に起こり、レチノイン酸シグナルの初期的な傷害、及び成人女性の肝インスリン感受性に一致するインスリン受容体シグナルの変動が示された。以上の結果から、著者らは、カドミウムが性特異的に肥満を誘発する遅発性の因子 (obesogen) として、成長期に作用することを示唆しているとしている。-(Jackson et al. 2020)-(参照 38)

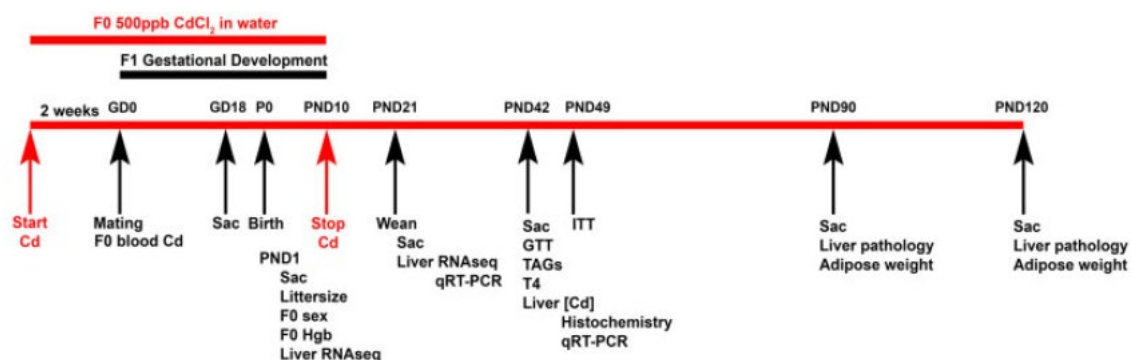


図 2-29 試験概略

1

2

表 2-34 主な試験結果

		児動物	
		雄	雌
体重	PND120	N.S.	↑ 1)
血中 Hb ²⁾	PND1	↓	↓
	PND21	N.S.	N.S.
性腺周囲脂肪	PND90	N.S.	↑
	PND120	N.S.	↑
血漿中総 TG	PND42	N.S.	↑
血清中総 T4	PND42	N.S.	N.S.
GTT	PND42	↑ 血中グルコース (負荷後 30,60,90,120 分) ↑ グルコース AUC	↑ 血中グルコース (負荷後 30,60,90,120 分) ↑ グルコース AUC
ITT	PND49	↑ 血中グルコース (負荷後 15,30 分) N.S. : グルコース AUC	↑ 血中グルコース (負荷後 15,30,45,60 分) ↑ グルコース AUC
肝臓組織			
中性脂肪 (オイルレッド O 染色)	PND42	N.S.	↑
グリコーゲン (PAS 染色)	PND42	N.S.	N.S.
病理所見 (マッソトリクロム染色)	PND90	記載なし	<u>前がん病変</u> ↑ 明細胞性病巣 重篤度 ↑ 単核球浸潤 発生頻度 ↑ 多核球細胞 発生頻度 <u>非腫瘍性病変</u> ↑ びまん性脂肪変性 重篤度 ↑ 炎症 発生頻度及び重篤度 ↑ 過形成 発生頻度
	PND120	記載なし	<u>前がん病変</u> ↑ 明細胞性病巣 発生頻度 ↑ 単核球浸潤 発生頻度 ↑ 多核球細胞 発生頻度 <u>非腫瘍性病変</u> ↑ びまん性脂肪変性 発生頻度 ↑ 炎症 発生頻度 ↑ 過形成 発生頻度 ↑ 肥大 発生頻度

3 1) 有意な変化を示す。

2) 試験開始時及び交配時における母動物の血中 Hb 濃度に有意差はなかった。

表 2-35 パスウェイ解析で DEG と関連付けられた上位 10 経路

	PND1	PND21	PND42
DEG 数	278	446	5789
経路	• Mitochondrial dysfunction • Oxidative phosphorylation • Sirtuin signaling pathway • TCA cycle II • Acetyl-CoA biosynthesis • Branched chain α-keto acid dehydrogenase complex • Retinoate biosynthesis • Valine dehydration • RAR activation • Retinol biosynthesis	• Unfolded protein response • BAG2 signaling pathway • Pregnenolone biosynthesis • Histidine degradation VI • Ubiquinol-10 biosynthesis • Huntington's disease signaling • Endoplasmic reticulum stress pathway • Aldosterone signaling in epithelial cells • Nrf-2-mediated oxidative stress response • Role of PKR in interferon induction and antiviral response	• EIF 2 signaling • Sirtuin signaling pathway • Protein ubiquitination pathway • mTOR signaling • Mitochondrial dysfunction • Estrogen receptor signaling • Regulation of eIF4 and P70S6K signaling • Nrf-2-mediated oxidative stress response • Molecular mechanisms of cancer • Senescence pathway

SD ラット（9 週齢、雄、各群 10 匹）に塩化カドミウム（ CdCl_2 ）（0、0.13、0.80 又は 4.89 mg Cd/kg 体重/日）を 24 週間飲水投与し、血清サンプルについてメタボノーム解析（分析：UPLC-MS、多変量解析：PCA 及び PLS-DA¹⁴）を行った。また、血清中の ALT、AST、LDL、HDL、TCHO、TG 並びに肝臓中の SOD 活性、カタラーゼ（CAT）活性、GSH、MDA の測定を行い、肝臓組織の H&E 染色による病理学的観察も行った。

肝臓中のカドミウム量は、対照群では非常に低値であり、投与により用量依存的に有意な蓄積がみられた。血清及び肝臓の生化学的指標の結果を表 2-36 に示す。なお、肝臓の相対重量は対照群と投与群で有意差はなかった。肝臓の病理組織学的観察では、0.13 及び 0.80 mg/kg 体重/日群では対照群と明らかな変化はなかったが、4.89 mg/kg 体重/日群では、細胞質の空胞変性、脂肪変性及びアポ

¹⁴ PCA：主成分分析（principal components analysis）、PLS-DA：部分的最小二乗判別分析（partial least-squares discriminant analysis）

トーススがみられた。さらに、肝細胞索の配列の乱れ及び大量の脂肪滴の融合がみられた。メタボノーム解析の結果、対照群と投与群で差異のみられた代謝物として 10 物質（図 2-30 の下線）が同定された。

著者らは表 2-36 の結果と併せて、カドミウムが影響した経路として、図 2-30 のような代謝経路を提示している。~~-(Hu et al. 2018)-~~ (参照 39)

表 2-36 血清及び肝臓の生化学的指標

	生化学的指標	対照群	投与群(mg/kg 体重/日)		
			0.13	0.80	4.89
血清	ALT(U/L)	46.6±6.30	52.4±7.00	53.1±5.95	67.0±4.24*
	AST(U/L)	105.6±17.05	119.9±15.59	121.1±13.6	139.8±16.8*
	LDL(nmol/L)	0.46±0.04	0.48±0.03	0.50±0.04	0.70±0.05*
	HDL(nmol/L)	1.05±0.31	0.93±0.28	0.83±0.23	0.65±0.20*
	TCHO(nmol/L)	1.76±0.34	1.93±0.29	2.07±0.48	2.21±0.23*
	TG(nmol/L)	0.81±0.10	0.96±0.16	1.00±0.17	1.48±0.22*
肝臓	SOD(U/mgprot)	150.6±15.6	142.6±14.0	134.2±18.1	121.9±12.7*
	GHS(mgGHS/mgprot)	5.96±0.67	5.51±0.39	5.37±0.76	4.04±0.59*
	CAT(U/mgprot)	14.5±2.03	13.9±1.23	12.8±2.14	12.4±1.43*
	MDA(nmol/mgprot)	0.83±0.16	0.93±0.19	0.98±0.13	1.34±0.17*

*：有意な変化。

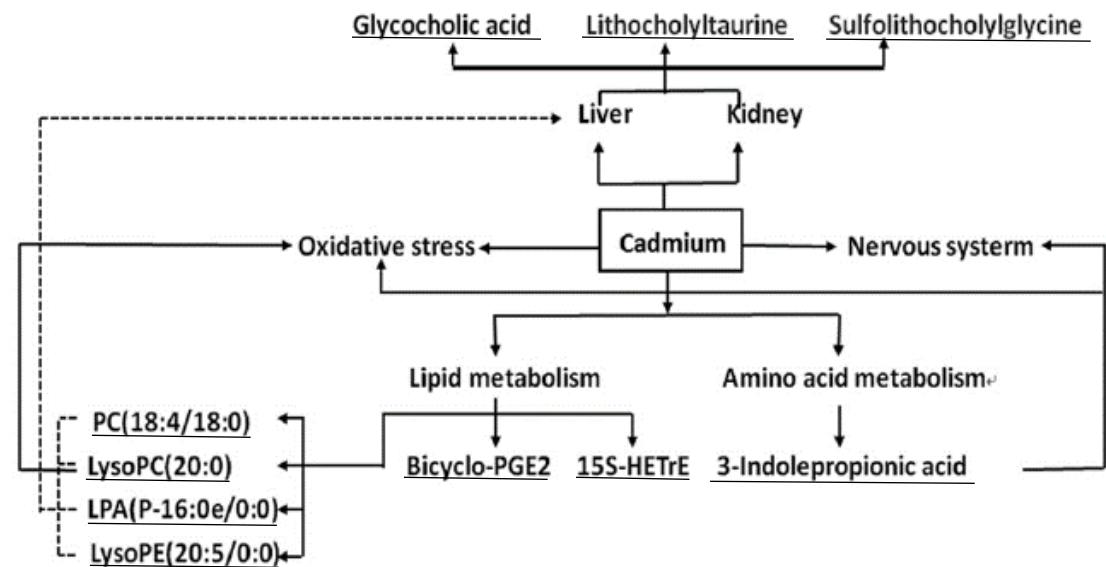


図 2-30 カドミウムの影響した代謝経路

Wistar ラット（4 か月齢、雌雄、各群 9 匹）に塩化カドミウム（CdCl₂）（0、

5、50 又は 500 µg/kg 体重/日) を 3 か月間飲水投与後、採血、採尿及び組織の採取を行った。血液生化学パラメータ (TG、遊離脂肪酸、総 CHO、HDL、ALT、AST、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、チオバルビツール酸反応性物質 (thiobarbituric acid reactive substances : TBARS)、グルタチオンペルオキシダーゼ、インスリン、C ペプチド) 及び尿中の Kim-1 (尿細管傷害マーカー) を測定した。投与開始 10 週後に GTT、11 週後に ITT を行った。なお、ばく露レベルが対照群と大きいな差異がなかったため、5 µg/kg 体重/日投与群は毒性指標の測定を行わなかった。

有意な変化を表 2-37 に示す。

GTT 及び ITT 試験で雌雄ともに負荷後の血中グルコースに有意な変化はなかったが、雌で血中インスリン濃度に有意な変化がみられた。

著者らは、グルコースの恒常性が、性特異的にカドミウムの長期ばく露に影響を受けるとしている。~~-(Jaquet et al. 2018)-~~(参照 5) (再掲)

表 2-37 有意な変化

投与群 (µg/kg 体重)	雄 (各群 4-8 匹)	雌 (各群 4-8 匹)
500	該当なし	該当なし
50 以上	↑ 血漿中 TBARS	↑ 絶食 16 時間後の血漿中インスリン濃度 ↑ グルコース投与 15 分後の血漿中インスリン濃度 ↓ Quick ¹⁾

1) 下式で算出するインスリン感受性の評価指標

$$\text{Quick} = 1 / [\log(\text{絶食時グルコース (mg/dL)}) + \log(\text{絶食時血漿インスリン (mU/mL)})]$$

3. ヒトにおける有害性評価

(1) 腎臓への影響

①国内

a. 非汚染地域／汚染地域

石川県梯川流域の汚染地域に住む 3,103 名 (男性 1,397 名、女性 1,706 名 (50 歳以上)) 及び非汚染地域に住む 289 名 (男性 130 名、女性 159 名 (50 歳以上)) (1981～1982 年に登録) を対象に尿中カドミウム濃度と腎機能との関連について米国環境保護庁 (US EPA) の Benchmark Dose Software (BMDS) Version 3.1.1¹⁵を用いて BMD/BMDL を算出した。

反応レベル (BMR) を 5%及び 10%として BMD/BMDL を算出した結果、

¹⁵ BMDS Version 3.1.1 が公表されたのが 2019 年 7 月のため、BMDS Version 1.3.1 (2002 年 1 月公表) と考えられる。

β 2-MG 尿症のカットオフ値によって異なっていた。~~-(Shimizu et al. 2006)-~~(参照 40)

	Cut-off value	BMD ₀₅ /BMDL ₀₅	BMD ₁₀ /BMDL ₁₀
Male	84%	1.5/1.2	3.1/2.5
	95%	2.3/1.8	4.7/3.7
	1,000 μg/L	2.6/2.1	5.3/4.2
Female	84%	1.4/1.1	2.9/2.3
	95%	1.7/1.4	3.5/2.9
	1,000 μg/L	2.7/2.1	5.6/4.4
Male	84%	3.7/2.9	5.1/4.2
	95%	4.8/3.9	6.3/5.5
	1,000 μg/g Cr	4.8/4.0	6.4/5.5
Female	84%	2.6/1.5	4.2/2.7
	95%	4.4/3.2	6.4/5.1
	1,000 μg/g Cr	4.8/3.6	6.9/5.7

~~-(Shimizu et al. 2006)-~~(参照 40)

石川県梯川のカドミウム汚染地域住民 3,013 名(男性 1362 名、女性 1651 名)及び非汚染地域住民 278 名(男性 129 名、女性 149 名)(平均年齢:男性 62.6 歳、女性 63.2 歳)(1981~1982 年に登録)を対象に、生涯総カドミウム摂取量を推定した。また、腎臓への影響との関連について調査し、ハイブリッド法を用いて BMD/BMDL を算出した。

1974 年に汚染地域から採取した米中カドミウム濃度と、Nogawa ら(1989)と同じ計算式¹⁶を用いて生涯総カドミウム摂取量を算出した結果、平均値は男性で 2.9±1.4 g、女性で 2.8±1.4 g であった。重回帰分析を行った結果、全ての指標(尿中グルコース、タンパク、アミノ態窒素、MT 及び β 2-MG)について生涯総カドミウム摂取量との関連がみられた。年齢を調整し、BMR を 5%として BMD/BMDL を算出した結果、尿中グルコース、タンパク、アミノ態窒素、MT 及び β 2-MG の BMD₀₅/BMDL₀₅ の範囲は男性で 2.1~6.2/1.7~3.7 g、女性で 1.5~4.0/1.3~2.9 g であった。最も低い BMDL は男性で MT の 1.7 g、女性で β 2-MG の 1.3 g¹⁷であり、Nogawa ら(1989)で算出された累積総 Cd 摂

¹⁶ (居住地域の平均米中カドミウム濃度×(居住地域の 1970 年当時の米の摂取量 333.5 g/日+居住地域以外の米の摂取量 34 g/日)×居住年数(365 日/年))+ (非汚染地域のカドミウム摂取量 50 μg/日×居住年数(365 日/年))

¹⁷ 総カドミウム摂取量 1.3 g から摂取期間を 50 年として一日当たりの摂取量を計算する

1 取量 2.0 g (腎臓 (β 2-MG) に影響を及ぼさない) よりも低い値であった。~~(Kubo~~
2 ~~et al. 2017)~~ (参照 41)

3
4 富山県の Japanese Multi-centered Environmental Toxicant Study (JMETS)
5 に参加した神通川の周辺住民女性 129 名 (平均年齢 (範囲) 56.6 ± 8.1 (39~69)
6 歳)、また、富山県の非汚染地域住民女性 123 名 (平均年齢 54.8 ± 7.9 (34~74)
7 歳) を対象に 2003 年に調査を行った。骨密度は DXA で測定し、T% value が
8 70%未満を異常と判断した。

9 早朝尿中カドミウム濃度の幾何平均値 (幾何標準偏差) (範囲) は汚染地域で
10 6.30 (1.98) ($ND \sim 23.67$) $\mu\text{g/g Cr}$ 、非汚染地域で 3.36 (1.86) ($0.33 \sim 13.22$)
11 $\mu\text{g/g Cr}$ であった。血中カドミウム濃度の幾何平均値 (幾何標準偏差) (範囲) は
12 汚染地域で 3.21 (1.81) ($0.51 \sim 15.42$) $\mu\text{g/L}$ 、非汚染地域で 2.21 (1.57) (0.71
13 ~ 6.19) $\mu\text{g/L}$ であった。米中カドミウム濃度の幾何平均値 (幾何標準偏差) (範
14 囲) は汚染地域で 0.052 (2.07) ($0.006 \sim 0.220$) $\mu\text{g/g}$ 、非汚染地域で 0.071 (2.02)
15 ($0.006 \sim 0.270$) $\mu\text{g/g}$ であり、非汚染地域の濃度が高かった。尿中 α 1-ミクログ
16 ロブリン (α 1-MG) 及び β 2-MG は汚染地域で高く、いずれの群も年齢に伴っ
17 て増加し汚染地域住民のうち 5 名がカドミウム腎症又はイタイイタイ病である
18 と考えられた (β 2-MG $3,000 \mu\text{g/g Cr}$ 以上)。この 5 名を除いても尿中 β 2-MG
19 は汚染地域で高かった。これらから、汚染地域住民は全体的に腎機能に影響があ
20 るが、カドミウム腎症の発症は散発的であることが考えられた。年齢増加に伴う
21 骨密度及び T% の低下、血清骨型アルカリホスファターゼ (Bone Specific
22 Alkaline Phosphatase : BAP) 及び OC、尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプ
23 チド (NTx) の増加がみられた。非汚染地域と比較して汚染地域住民で血清 BAP
24 の低下及び尿中 NTx の増加がみられた。骨密度は非汚染地域と汚染地域ですべ
25 ての年齢群で差はみられなかった (全年齢群 : 非汚染地域 0.431 ± 0.078 、汚染
26 地域 0.423 ± 0.090)。~~(Horiguchi et al. 2010)~~ (参照 42)

27
28 東北地方のカドミウム非汚染地域及び汚染地域の農婦 1,200 名 (年齢範囲 40
29 ~79 歳) を対象に、カドミウム摂取量、尿中及び血中カドミウム濃度と腎臓へ
30 の影響との関連について調査した。汚染地域の 1 つは Horiguchi ら (2004) の
31 研究で最もカドミウム汚染のあった地域であり、当時の参加者に 70 歳以上の参
32 加者を加えて調査を行った。eGFR は Matsuo et al. 2009 の式で算出した。

と $71.2 \mu\text{g}$ ($1.3 \text{ g} \div 50 \text{ 年} \div 365 \text{ 日} \times 10^6$)、この値を基に平均体重 53.3 kg (第 2 版当時の平均体重) として週間摂取量を計算すると $9.4 \mu\text{g/kg}$ 体重/日となる ($71.2 \mu\text{g} \div 53.3 \text{ kg}$ 体重 $\times 7$ 日)。平均体重 55.1 kg (食品安全委員会決定) を用いた場合、週間摂取量は $9.0 \mu\text{g/kg}$ 体重/日となる。

米中のカドミウム濃度は汚染地域で高かった。汚染地域住民の尿中カドミウム濃度は年齢に依存して高くなり、特に 70～79 歳では中央値が 9.34 $\mu\text{g/g Cr}$ であり、カドミウム腎症の閾値 (10 $\mu\text{g/g Cr}$) に近い値であった。尿中 α 1-MG 及び尿中 β 2-MG 濃度は全ての地域住民で年齢に依存して増加した。汚染地域の 70～79 歳の尿中 β 2-MG 濃度は 493 $\mu\text{g/g cre}$ と非汚染地域の約 2.6 倍であり、有害な腎影響があるとされるカットオフ値 (300 $\mu\text{g/g Cr}$) を超過していた。eGFR に影響はみられなかった。尿中 β 2-MG 濃度を、初期のカドミウム尿細管障害及び不可逆性のたんぱく尿症のカットオフ値 (それぞれ 300 $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$) で 3 群に分けると、60～79 歳の群では非汚染地域住民と比較して汚染地域住民のカットオフ値 300 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上の割合が増加した。汚染地域住民の 75 歳の女性が明白なカドミウム腎症と診断された。この女性は血中及び尿中カドミウム濃度が高く (それぞれ 31.2 $\mu\text{g/L}$ 及び 18.8 $\mu\text{g/g Cr}$)、腎尿細管不全、eGFR 低下及び骨粗しょう症がみられたが、鉄欠乏又は腎性の貧血はみられなかった。対象者を合わせて尿中カドミウム濃度及び年齢で群分けした結果、40～49 歳の群を除いたすべての群で尿中 α 1-MG 及び尿中 β 2-MG 濃度の年齢及び尿中カドミウム濃度依存的な増加がみられ、特に 70～79 歳の群の尿中 β 2-MG 濃度で顕著であった。~~—(Horiguchi et al. 2013)—~~(参照 43)

b. 非汚染地域

日本の 3 地域 (富山県、滋賀県及び和歌山県) で 1997～1998 年、一般集団を対象としたコホート調査 (International study of macro- and micro-nutrients and blood pressure : INTERMAP) に参加した 828 名 (男性 410 名、女性 418 名、平均年齢 (範囲) 49 (40～59) 歳) を対象に、尿中カドミウム濃度と腎臓への影響との関連を調査し、BMDS Version 3.1.1¹ を用いて BMD/BMDL を算出した。

2 セットの 24 時間畜尿中のカドミウム濃度の平均値 (5～95 パーセンタイル値) は男性で 0.8 (0.2～3.8) $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 1.3 (0.2～4.8) $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で 1.8 (0.4～8.1) $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 1.6 (0.4～7.3) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。直線回帰分析を行った結果、尿中カドミウム濃度とタンパク、 β 2-MG 及び N-アセチルグルコサミニダーゼ (NAG) に関連がみられた。BMR を 5%及び 10%として BMD/BMDL を算出した結果、タンパク、 β 2-MG 及び NAG の BMD₀₅/BMDL₀₅ の範囲は男性で 0.3～0.9/0.3～0.6 $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 0.5～1.3/0.4～0.8 $\mu\text{g/日}$ 、女性で 0.8～3.2/0.6～1.8 $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 0.4～5.0/0.1～2.3 $\mu\text{g/日}$ であった。BMD₁₀/BMDL₁₀ の範囲は男性で 0.7～1.9/0.6～1.2 $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 1.0～2.7/0.8～1.6 $\mu\text{g/日}$ 、女性で 1.6～6.6/1.2～3.6 $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 1.0～10.3/0.5～4.7 $\mu\text{g/日}$ であった。~~—(Uno et al. 2005)—~~(参照 44)

日本の一般集団を対象としたコホート調査 INTERMAP に参加した 828 名（男性 410 名、女性 418 名、年齢範囲 40～59 歳）を対象に、尿中カドミウム濃度と腎臓への影響との関連を調査し、ハイブリッド法を用いて BMD/BMDL を算出した。

24 時間畜尿中のカドミウム濃度の幾何平均値（幾何標準偏差）は 40～49 歳の男性で 0.6 (2.8) $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で 1.5 (2.4) $\mu\text{g/g Cr}$ 、50～59 歳の男性で 1.1 (2.4) $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で 2.2 (2.4) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。直線回帰分析を行った結果、尿中カドミウム濃度と尿タンパク、 $\beta 2\text{-MG}$ 及び NAG に関連がみられた。BMD を算出した結果、尿タンパク、 $\beta 2\text{-MG}$ 及び NAG の BMD/BMDL の範囲は男性で 0.7～1.8/0.6～1.2 $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で 1.3～5.7/0.6～3.4 $\mu\text{g/g Cr}$ であった。算出された BMDL の最小値は 0.6 $\mu\text{g/g Cr}$ であり、日本人高齢者の平均的な尿中カドミウム濃度よりも低い値であった。~~-(Suwazono et al. 2011)-~~ (参照 45)

1975 年以降に発表された日本の汚染地域及び非汚染地域の 51 論文から 245 の尿中カドミウム濃度と $\beta 2\text{-MG}$ のデータペアを解析し、 $\beta 2\text{-MG}$ の実質的な増加を引き起こす閾値を検討した。両対数変換後の尿中カドミウム濃度と $\beta 2\text{-MG}$ の関係は、J 文字又はホッケースティック曲線を示しており、1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ の $\beta 2\text{-MG}$ に対応する尿中カドミウム濃度は、8～9 $\mu\text{g/g Cr}$ と推定された (図 2-31)。したがって、 $\beta 2\text{-MG}$ の実質的な増加をもたらす尿中カドミウム濃度の閾値は 4 $\mu\text{g/g Cr}$ より大きいと結論した。~~-(Ikeda et al. 2005)-~~ (参照 46) ※第 2 版にも引用

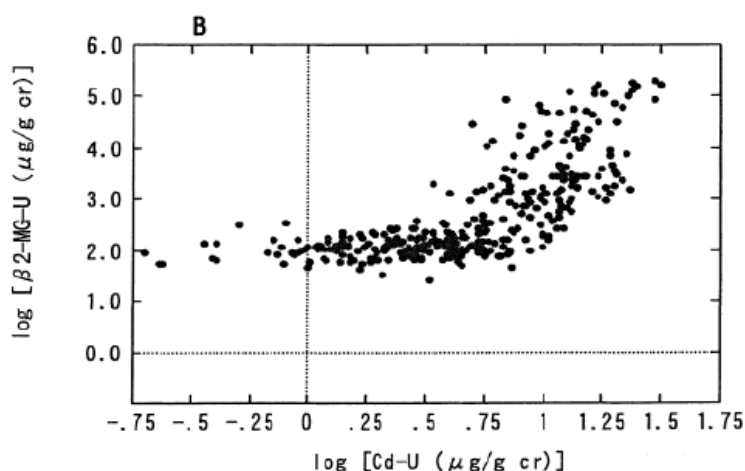


図 2-31 尿中カドミウム濃度と $\beta 2\text{-MG}$ の関係（両対数）

日本のカドミウム非汚染地域の中から、非喫煙女性を対象に、比較的尿中カドミウム濃度が高い群（エリア H）と低い群（エリア L）の 742 ペアを比較した。尿中カドミウム濃度はエリア H で 2.8 $\mu\text{g/g Cr}$ 、エリア L で 0.8 $\mu\text{g/g Cr}$ と 3 倍近い差があったが、 β 2-MG に差はみられなかった（エリア H : 125、エリア L : 118）。実測値を補正しない場合と比重補正を行った場合の解析結果はほぼ同じであった。~~—(Ikeda et al. 2006)—~~（参照 47）

日本海沿岸の北部に位置する秋田県、山形県及び石川県の成人女性（それぞれの人数と平均年齢：724 名（52.4 歳）、736 名（47.7 歳）及び 703 名（44.9 歳））を対象に 2008 年、尿中カドミウム濃度、 α 1-MG、 β 2-MG 及び NAG を測定した。新潟県（1,028 名（51.9 歳））、富山県（652 名（39.5 歳））、全国（5 県を除く 9 県：9,720 名（47.8 歳））の公表データを併せて、全国と日本海沿岸との比較を行った。

5 県の尿中カドミウム濃度の幾何平均値は 1.19～3.16 $\mu\text{g/g Cr}$ と全国の 1.14 $\mu\text{g/g Cr}$ よりも高かった。 α 1-MG 及び β 2-MG の幾何平均値はそれぞれ 2.33～3.15 mg/g Cr 及び 96～129 $\mu\text{g/g Cr}$ であり、全国（それぞれ 2.49 mg/g Cr 及び 113 $\mu\text{g/g Cr}$ ）とあまり変わらなかった。~~—(Moriguchi et al. 2010)—~~（参照 48）

c. 汚染地域

石川県梯川流域に住む 1,838 名（男性 874 名、女性 964 名（50 歳以上）（1981～1982 年に登録））を対象に生涯総カドミウム摂取量と腎機能との関連について BMDs Version 3.1.1¹¹ を用いて BMD/BMDL を算出した。

生涯総カドミウム摂取量は 1976 年に汚染地域から採取した米中カドミウム濃度と、Nogawa ら（1989）と同じ計算式を用いて算出した。BMR を 5% 及び 10% として BMD/BMDL を算出した結果、 β 2-MG 尿症のカットオフ値によって生涯総カドミウム摂取量の値が異なっていた。~~—(Kobayashi et al. 2006)—~~（参照 49）

	Cut-off	BMD ₀₅ /BMDL ₀₅	BMD ₁₀ /BMDL ₁₀
Male	84%	1.518/1.379	2.417/2.254
	95%	2.059/1.858	3.041/2.836
	1,000 $\mu\text{g/g Cr}$	2.059/1.858	3.041/2.836
Female	84%	0.952/0.876	1.626/1.526
	95%	1.387/1.263	2.218/2.075
	1,000 $\mu\text{g/g Cr}$	1.509/1.373	2.380/2.227

~~—(Kobayashi et al. 2006)—~~（参照 49）

石川県梯川流域の調査を報告した Shimizu ら (2006)¹⁸と Kobayashi ら (2006)¹⁹の対象者を合わせた 6,032 名 (男性 2,578 名 (幾何平均年齢 (範囲) 64.0 (50～91) 歳)、女性 3,454 名 (幾何平均年齢 (範囲) 64.1 (50～95) 歳)) を対象に尿中カドミウム濃度と腎機能との関連について multiple logistic model を用いて BMD/BMDL を算出した。

尿中カドミウム濃度の幾何平均値 (範囲) は男性で 3.0 (0.01～49.6) $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で 4.2 (0.02～57.6) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。尿中カドミウム濃度と β 2-MG 尿症の有意な関連がみられた (オッズ比>1.0)。BMR を 5%及び 10%として、年齢ごと (55 歳、65 歳及び 75 歳) に BMD/BMDL を算出した結果、年齢増加に伴って β 2-MG 尿症の BMD/BMDL は減少した。~~-(Kobayashi et al. 2008)-~~ (参照 50)

Cut-off 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ の みのデータ	男性		女性	
	BMD ₀₅ /BMDL ₀₅	BMD ₁₀ /BMDL ₁₀	BMD ₀₅ /BMDL ₀₅	BMD ₁₀ /BMDL ₁₀
55 歳	7.7/7.1	10.6/9.7	10.9/10.4	13.9/13.4
65 歳	4.7/4.3	7.2/6.6	6.3/5.9	9.0/8.5
75 歳	2.7/2.4	4.5/4.1	3.1/2.6	5.0/4.5

~~-(Kobayashi et al. 2008)-~~ (参照 50)

石川県梯川流域に 30 年以上住む 2,394 名 (男性 1,120 名 (平均年齢 63.1 $\pm$ 9.2 歳)、女性 1,274 名 (平均年齢 64.4 歳)) を対象に米中カドミウム濃度と腎機能との関連について BMD/BMDL を算出した。

1974 年に採取した米中カドミウム濃度は 0.36 ± 0.16 mg/kg であった。米中カドミウム濃度と尿中アミノ態窒素、メタロチオネイン及び β 2-MG に関連がみられ、尿中グルコース及びタンパクは女性のみ関連がみられた。ハイブリッド法を用いて、年齢を調整し、BMR を 5%として BMD/BMDL を算出した結果、尿中グルコース、タンパク、アミノ態窒素、メタロチオネイン及び β 2-MG の BMD₀₅/BMDL₀₅ は男性で 0.34～0.65/0.25～0.39 mg/kg、女性で 0.32～0.76/0.24～0.44 mg/kg であった。~~-(Nogawa et al. 2015)-~~ (参照 51)

1971～1976 年に富山県神通川周辺集落から採取した米 (2,446 点) のカドミ

¹⁸ 汚染地域に住む 3,103 名 (男性 1,397 名、女性 1,706 名 (50 歳以上)) 及び非汚染地域に住む 289 名 (男性 130 名、女性 159 名 (50 歳以上))

¹⁹ 非汚染地域に住む 2,640 名 (男性 1,051 名、女性 1,589 名 (50 歳以上))

ウム濃度と、1967～1993年にイタイイタイ病（要観察者を含む）患者405名との関連についてBMD Version 2.6.01を用いてBMD/BMDLを算出した。

米中カドミウム濃度の平均値（範囲）は0.38（0.02～0.95）mg/kgであった。ロジスティック回帰分析を行った結果、米中カドミウム濃度0.1 ppm増加当たりのイタイイタイ病のオッズ比が上昇した。BMRを1%及び2%として算出したBMD₀₁/BMDL₀₁及びBMD₀₂/BMDL₀₂は、男性で0.68～0.69/0.62～0.63 mg/kg 及び0.83/0.75～0.76 mg/kg、女性で0.28～0.44/0.27～0.41 mg/kg 及び0.42～0.60/0.40～0.56 mg/kgであった。~~（Nogawa et al. 2017）~~（参照52）

秋田県のカドミウム汚染地域（2 次的な汚染地域A及び直接的な汚染地域B）に住む農婦（A：712名（平均年齢（範囲）57.4±11.3（21～79）歳）、B：432名（平均年齢（範囲）57.2±9.3（35～82）歳））を対象に食事からの摂取量評価を行った。

2003年に食材を購入し、質問票（diet history questionnaire：DHQ）を用いてカドミウム摂取量を推定した。総カドミウム摂取量の中央値（範囲）はA地域で55.7（10.6～301）μg/日、B地域で47.8（10.2～187）μg/日であった。米からの摂取量が最も多く（A：28.3（0.1～289）μg/日、B：19.4（0.1～154）μg/日）、次いで野菜、魚介類であった。モンテカルロシミュレーションを行った結果、カドミウム摂取量の中央値（範囲）はA地域で7.0（1.2～70.9）μg/kg 体重/週、B地域で6.0（0.9～103）μg/kg 体重/週であり、JECFAのPTWIや日本のTWIと同等であった。~~（Horiguchi et al. 2020）~~（参照53）

d. メタアナリシス

2013年までに尿中カドミウム濃度とβ2-MG及びNAGとの関連についてBMD/BMDLを算出している文献を検索し、日本及び中国の13報についてメタ回帰分析を行った。

選択された13報は、汚染地域又は非汚染地域住民、職業ばく露を受けた集団が含まれていた。算出された値は、BMD算出方法（ハイブリッド法、二値法）の違いよりも、カットオフポイント（84、90、95、97.5パーセンタイル値）の違いによって大きく異なっていた。~~（Woo et al. 2015）~~（参照54）

β2-MG		n	Summary BMD ₀₅ /BMDL ₀₅	n	Summary BMD ₁₀ /BMDL ₁₀
Quantal data (BMDs)	Total, 95%	6	6.18 / 4.88	5	8.30 / 6.64
	Men, 95%	3	5.94 / 4.60	2	7.95 / 6.18
	Wemen, 95%	3	6.36 / 5.09	2	9.04 / 7.36

	Occupational, 95%	—	—	4	4.96 / 3.80
	Total, 84%	8	2.83 / 2.19	8	4.62 / 3.61
	Men, 84%	4	2.92 / 2.32	4	4.53 / 3.65
	Wemen, 84%	4	2.77 / 2.09	4	4.70 / 3.59
Hybrid	Total, 95%	6	3.56 / 3.13	—	—
	Men, 95%	3	3.72 / 3.16	—	—
	Wemen, 95%	3	3.43 / 3.11	—	—
Cut-off point ($\mu\text{g/g Cr}$)	162.6–400	7	2.55 / 1.92	—	—
	407–507	4	2.95 / 2.35	—	—
	708–800	5	6.25 / 5.02	—	—
	897.1–994	4	4.54 / 3.81	—	—

n : 選択したデータ数

NAG		n	Summary BMD ₀₅ /BMDL ₀₅	n	Summary BMD ₁₀ /BMDL ₁₀
Quantal data (BMDS)	Cut-off, 95%	2	10.31 / 7.61	5	12.42 / 8.86
	Occupational, 95%	—	—	2	3.67 / 2.79
	Cut-off, 84%	5	3.66 / 2.70	6	6.25 / 4.64
Hybrid	Cut-off, 95%	5	3.21 / 2.24	—	—

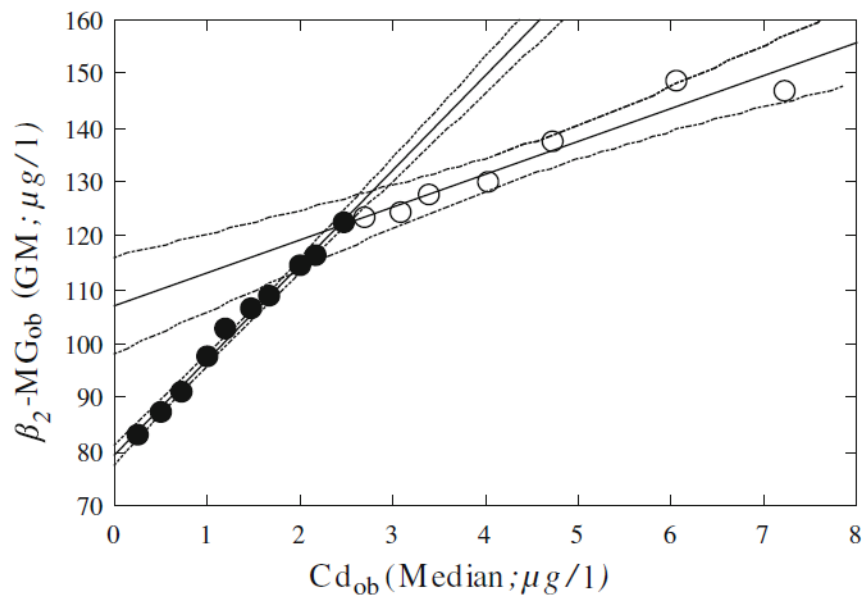
n : 選択したデータ数

~~—(Woo et al. 2015)—~~(参照 54)

日本の 16 道府県で調査した文献（報告年：2003、2005、2006 及び 2010 年）の 17,468 名から、年齢と尿比重で選択した女性 5,306 名（幾何平均年齢（範囲）54.09（50～59）歳）を対象に尿中カドミウム濃度と腎臓への影響の関連を調査した。BMDS Version 2.1.2 を用いて BMD/BMDL を算出した。

尿中カドミウム濃度の幾何平均値（幾何標準偏差）は 1.72（1.96）（最大 20.86） $\mu\text{g/g Cr}$ であった。回帰分析を行った結果、尿中カドミウム濃度と α 1-MG、 β 2-MG 及び NAG に相関がみられた。尿中カドミウム濃度と β 2-MG との関係は尿中カドミウム濃度が 2～3 $\mu\text{g/L}$ の範囲で回帰直線の傾きが変化した（図 2-32）。尿中カドミウム濃度が 2 $\mu\text{g/L}$ 以上になると対象集団の 5%以上が α 1-MG、 β 2-MG 及び NAG の 95%値（291.0 $\mu\text{g/L}$ ）を超えていた（図 2-33）。BMR を 5%として BMD を算出した結果、 α 1-MG、 β 2-MG 及び NAG の BMD/BMDL はそれぞれ 2.05/1.70 $\mu\text{g/g Cr}$ 、4.11/2.97 $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 1.47/1.14 $\mu\text{g/g Cr}$ であった。~~—(Ikeda et al. 2012)—~~(参照 55)

1

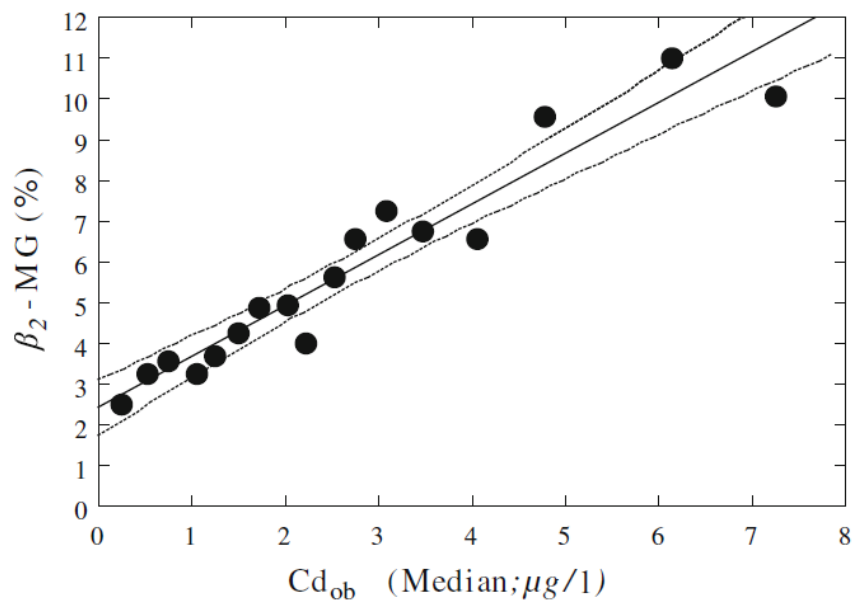


2

3

4

図 2-32 尿中カドミウム濃度と尿中 β 2-MG の関係



5

6

7

図 2-33 尿中カドミウム濃度と尿中 β 2-MG の関係

8 日本のカドミウム非汚染地域（16 道府県）の女性 17,375 名（平均年齢 48.7
9 歳）を対象とした文献（2003～2011 年に公表）を用いて、尿中カドミウム濃度
10 と腎機能との関連について BMD/BMDL を算出した。

11 尿中カドミウム濃度の幾何平均値（道府県の幾何平均値の範囲）は 1.34 (0.79
12 ～2.67) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。 α 1-MG、 β 2-MG 及び NAG のデータが揃っている

9 つの府県の女性 5,843 名のデータについて、ハイブリッド法を用いて、BMR を 5%として BMD/BMDL を算出した結果、 α 1-MG、 β 2-MG 及び NAG の BMD₀₅/BMDL₀₅ () 内は府県の範囲) はそれぞれ 1.49 (0.78~2.51) / 1.39 (0.66~1.97)、1.75 (0.82~3.00) / 1.62 (0.59~2.26) 及び 2.32 (0.70~4.98) / 2.09 (0.53~3.50) であり、同じ非汚染地域であっても大きな差がみられた。著者らは、尿比重及び尿中カドミウム濃度が最も影響を及ぼす要因であると考察している。(Sakuragi et al. 2012) (参照 56)

Cut-off 84%のみのデータ	β 2-MG	NAG
	BMD ₀₅ /BMDL ₀₅	BMD ₀₅ /BMDL ₀₅
Min	0.9/0.7	0.8/0.6
Max	3.8/3.2	4.7/3.7

—(Sakuragi et al. 2012)—(参照 56)

②海外

a. 非汚染地域／汚染地域

中国南部のカドミウム汚染地域 2 か所 (A 群及び B 群) 及び非汚染地域から層別クラスターサンプリングによって選択した非喫煙女性 490 名 (年齢範囲 35 ~ 54 歳) を対象に尿中カドミウム濃度と腎機能との関連について BMDS Version 2.0 を用いて BMD/BMDL を算出した。

早朝尿中カドミウム濃度の幾何平均値 (幾何標準偏差) は A 群の汚染地域及び非汚染地域で 7.00 (2.22) $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 2.69 (2.31) $\mu\text{g/g Cr}$ 、B 群の汚染地域及び非汚染地域で 6.83 (2.20) $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 1.25 (2.16) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。早朝尿中カドミウム濃度と β 2-MG 及び NAG に関連がみられた。

BMR を 5%及び 10%として BMD/BMDL を算出した結果、カットオフ値によって結果が異なっていた。—(Hu et al. 2014)—(参照 57)

		Cut-off value (対照群の%tile)	BMD ₀₅ /BMDL ₀₅	BMD ₁₀ /BMDL ₁₀
NAG	A 群	84th	1.48/1.03	3.05/2.12
		90th	2.08/1.41	4.27/2.90
	B 群	84th	2.14/1.29	4.39/2.65
		90th	3.34/1.91	6.86/3.92
β 2-MG	A 群	84th	2.38/1.49	4.89/3.06
		90th	3.80/2.18	7.80/4.48
	B 群	84th	0.71/0.53	1.46/1.09

		90th	0.99/0.74	2.03/1.51
--	--	------	-----------	-----------

—(Hu et al. 2014)—(参照 57)

中国江西省のスズ及びタンゲステンの採掘場がある汚染地域住民 219 名（男性 107 名、女性 112 名、平均年齢 46.1 ± 11.4 歳）及び非汚染地域住民 123 名（男性 62 名、女性 61 名、平均年齢 45.6 ± 11.2 歳）を対象に、食事／総カドミウム摂取量、尿中及び血中カドミウム濃度と腎臓への影響との関連について BMD Version 2.6.01 を用いて BMD／BMDL を算出した。

食事からのカドミウム摂取量の中央値（5～95 パーセンタイル値）は汚染地域で 3.3（2.3～3.7）g、非汚染地域で 1.4（0.7～1.9）g であった。タバコからのばく露を加えた総カドミウム摂取量は汚染地域で 3.6（2.4～6.2）g、非汚染地域で 1.4（0.8～2.1）g であった。尿中及び血中カドミウム濃度は汚染地域で 13.5 （ $3.2 \sim 43.6$ ） $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 12.1 （ $4.4 \sim 38.7$ ） $\mu\text{g/L}$ 、非汚染地域で 3.1 （ $0.5 \sim 10.6$ ） $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 1.3 （ $0.5 \sim 4.7$ ） $\mu\text{g/L}$ であった。 $\beta 2\text{-MG}$ は食事、血中及び尿中のカドミウム濃度と相関がみられたが、食事からのカドミウム摂取量と最も相関が強くみられた。BMR を 5%及び 10%として算出した $\text{BMD}_{05}/\text{BMDL}_{05}$ 及び $\text{BMD}_{10}/\text{BMDL}_{10}$ は、食事からのカドミウム摂取量で $2.11 \sim 2.21/0.88 \sim 1.11$ g 及び $2.48 \sim 2.53/1.36 \sim 1.55$ g、総カドミウム摂取量で $2.44 \sim 2.53/0.73 \sim 0.95$ g 及び $2.95 \sim 2.96/1.29 \sim 1.46$ g であった。—(Chen et al. 2018a)—(参照 58)

中国南西部のカドミウム非汚染地域住民 253 名（平均年齢 55.3 ± 12.9 歳）、中等度汚染地域住民 243 名（平均年齢 49.5 ± 11.50 歳）、重度汚染地域住民 294 名（平均年齢 51.7 ± 12.1 歳）を対象とした ChinaCad study において、食事からの累積カドミウム摂取量と腎臓への影響との関連について調査し、BMD Version 2.6.01 を用いて BMD／BMDL を算出した。主要なカドミウム摂取源である米の摂取量と Kubo ら（2017）の計算式を用いて累積カドミウム摂取量を算出した。

累積カドミウム摂取量の中央値（5～95 パーセンタイル値）は非汚染地域で 0.5 （ $0.3 \sim 0.6$ ）g、中等度汚染地域で 2.1 （ $1.8 \sim 2.3$ ）g、重度汚染地域で 11.1 （ $9.7 \sim 11.7$ ）g であった。尿中及び血中カドミウム濃度の中央値（5～95 パーセンタイル値）は非汚染地域で 2.1 （ $0.3 \sim 5.2$ ） $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 1.4 （ $0.4 \sim 4.1$ ） $\mu\text{g/L}$ 、中等度汚染地域で 3.9 （ $0.7 \sim 12.2$ ） $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 4.0 （ $1.0 \sim 11.5$ ） $\mu\text{g/L}$ 、重度汚染地域で 11.2 （ $3.4 \sim 40.9$ ） $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 9.3 （ $3.1 \sim 34.3$ ） $\mu\text{g/L}$ であった。累積カドミウム摂取量で 4 群に分け、ロジスティック回帰分析（性別、年齢、BMI、喫煙及び飲酒で調整）を行った結果、第 1 四分位群（ <1 g）に対する第 2 四分位群（ ≥ 1 g）以上で NAG 及び NAG のアイソフォームである NAGB 増加のオッ

ズ比が上昇し、他の3つの腎臓への影響を示すバイオマーカーと比して鋭敏な指標であることが示された(オッズ比>2.8)。BMRを5%及び10%として算出したNAG、NAGB及び β 2-MGのBMD₀₅/BMDL₀₅及びBMD₁₀/BMDL₁₀の範囲は、NAGで1.4~1.7/1.1~1.2及び2.9~3.3/2.3~2.7、NAGBで1.0~1.2/0.7~0.9及び1.9~2.4/1.5~2.0、 β 2-MGで1.7~1.9/1.3~1.4及び3.5~3.9/2.6~3.0であった。~~-(Chen et al. 2018b)-~~(参照 59)

中国南西部のカドミウム非汚染地域住民女性78名(幾何平均年齢56.16歳、中央値(25~75パーセンタイル値)58.00(49.00~64.25)歳)及び汚染地域住民女性210名(幾何平均年齢55.94歳、中央値(25~75パーセンタイル値)57.00(50.00~63.00)歳)(いずれも非喫煙者)(職業ばく露を受けた人、重度の高血圧、副甲状腺機能亢進症、腎疾患、泌尿器系疾患、生殖系疾患の人を除外)を対象に尿中及び血中カドミウム濃度と腎臓への影響との関連について調査し、BMDs Version 2.7を用いてBMD/BMDLを算出した。

尿中及び血中カドミウム濃度の幾何平均値、中央値(25~75パーセンタイル値)は、非汚染地域で2.10、2.20(1.42~3.00) $\mu\text{g/g Cr}$ 及び1.56、1.44(0.87~2.33) $\mu\text{g/L}$ 、汚染地域で5.44、5.33(3.85~8.32) $\mu\text{g/g Cr}$ 及び3.47、3.70(2.44~5.14) $\mu\text{g/L}$ であった。尿中カドミウム濃度とアルブミン、 β 2-MG、メタロチオネイン(クレアチニン補正モデルのみ)、及びNAG(クレアチニン補正モデルのみ)、血中カドミウム濃度とアルブミン及び β 2-MGに関連がみられた。BMRを5%及び10%として算出したアルブミン及び β 2-MGのBMD₀₅/BMDL₀₅及びBMD₁₀/BMDL₁₀の範囲は、尿中カドミウム濃度のアルブミンで12.29~12.56/2.73~4.33及び13.07~13.54/5.60~8.89、 β 2-MGで12.20~12.45/3.48~5.64及び12.69~12.96/7.14~10.43、血中カドミウム濃度のアルブミンで8.44~8.74/1.00~1.61及び8.79~9.10/2.05~3.31、 β 2-MGで2.25~2.50/1.32~1.35及び4.61~5.14/2.71~2.77であった。~~-(Yan et al. 2019)-~~(参照 60)

タイのメーソートで汚染地域住民600名(尿中カドミウム濃度5 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上:男性230名(幾何平均年齢55.6(14.0)歳)、女性370名(幾何平均年齢53.1(12.7)歳))及び非汚染地域住民81名(尿中カドミウム濃度5 $\mu\text{g/g Cr}$ 未満:男性40名(幾何平均年齢61.1(12.4)歳)、女性41名(幾何平均年齢58.1(10.5)歳))を対象に尿中及び血中カドミウム濃度と腎臓への影響との関連についてBMD/BMDLを算出した。

尿中カドミウム濃度の幾何平均値(幾何標準偏差)は、汚染地域の男性で6.3(1.9) $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で7.0(1.9) $\mu\text{g/g Cr}$ 、非汚染地域の男性で0.5(1.9) $\mu\text{g/g}$

Cr、女性で 1.1 (2.3) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。血中カドミウム濃度の幾何平均値 (幾何標準偏差) は、汚染地域の男性で 6.9 (1.9) $\mu\text{g/L}$ 、女性で 5.2 (2.0) $\mu\text{g/L}$ 、非汚染地域の男性で 0.9 (2.2) $\mu\text{g/L}$ 、女性で 0.8 (2.1) $\mu\text{g/L}$ であった。尿中及び血中カドミウム濃度と $\beta 2\text{-MG}$ 及び NAG に関連がみられた。尿中カドミウム濃度についてハイブリッド法を用いて BMR を 5% として算出した $\beta 2\text{-MG}$ 及び NAG の $\text{BMD}_{05}/\text{BMDL}_{05}$ は、男性で 11.3/6.9 及び 5.8/4.4、女性で 12.9/8.1 及び 8.4/6.1 であった。血中カドミウム濃度の $\text{BMD}_{05}/\text{BMDL}_{05}$ は、男性で 10.2/6.2 及び 7.4/5.0、女性で 9.1/5.9 及び 8.7/5.8 であった。~~-(Nishijo et al. 2014)-~~(参照 61)

b. 非汚染地域

米国の国民健康栄養調査 (NHANES 2007-2012) のデータを用いて、4,875 名の成人 (幾何平均年齢 (標準誤差) 44.10 (0.49) 歳) (妊婦及び授乳婦を除外) の血中及び尿中カドミウム濃度と腎臓との関連が調査された。eGFR は血清クレアチニン濃度を用いて算出した。

対象者の 6.13% は慢性腎疾患 (Chronic Kidney Disease: CKD) があり、8.79% は潜在的なアルブミン尿があった。血中及び尿中カドミウム濃度の幾何平均値 (標準誤差) はそれぞれ 0.35 (0.01) $\mu\text{g/L}$ 及び 0.22 (0.00) $\mu\text{g/L}$ であった。血中カドミウム濃度により四分位群に分けて多変量線形回帰分析 (年齢、人種/民族、性別、糖尿病、飲酒、教育歴、喫煙、体重、高血圧、腎機能低下/腎不全、血清コチニン濃度及び log 血中鉛濃度で調整) を行った結果、第 1 四分位群 ($<0.20 \mu\text{g/L}$) に対する第 4 四分位群 ($>0.57 \mu\text{g/L}$) の eGFR が低下した (β : -3.66 (95%CI : -5.81~-1.50、p for trend=0.03)。尿中カドミウム濃度により四分位群に分けて同様の解析 (さらに log 尿中クレアチニン濃度で調整) を行った結果、第 1 四分位群 ($<0.111 \mu\text{g/L}$) に対する第 3 四分位群 (0.217~0.421 $\mu\text{g/L}$) 及び第 4 四分位群 ($>0.421 \mu\text{g/L}$) の eGFR が上昇した (β : 第 3 四分位群 2.43 (95%CI : 0.71~4.15) 及び第 4 四分位群 3.55 (95%CI : 1.22~5.89、p for trend=0.03)。また、第 1 四分位群に対する第 2 四分位群 (0.111~0.216 $\mu\text{g/L}$)、第 3 四分位群及び第 4 四分位群のアルブミン尿が上昇した (β : 第 2 四分位群 17.82 (95%CI : 6.08~31.00)、第 3 四分位群 31.52 (95%CI : 19.48~44.77) 及び第 4 四分位群 43.48 (95%CI : 26.24~63.07、p for trend= <0.001)。血中カドミウム濃度とアルブミン尿との関連はみられなかった。~~-(Buser et al. 2016)-~~(参照 62)

スウェーデンの Women's Health in the Lund Area (WHILA) study に参加した女性 700 名 (年齢範囲 53~64 歳) を対象に尿中カドミウム濃度と腎機能との

1 関連についてハイブリッド法を用いて BMD/BMDL を算出した。eGFR はシ
2 スタチン C をもとに推定した。

3 早朝尿中カドミウム濃度の平均値は $0.76 \pm 0.42 \mu\text{g/g Cr}$ であった。BMR を
4 5%及び 10%として BMD/BMDL を算出した結果、NAG、プロテイン HC 及
5 び eGFR の $\text{BMD}_{05}/\text{BMDL}_{05}$ 及び $\text{BMD}_{10}/\text{BMDL}_{10}$ は NAG で $0.64/0.50$ 及
6 び $1.08/0.83$ 、プロテイン HC で $0.63/0.49$ 及び $1.05/0.81$ 、eGFR で $1.08/$
7 0.70 及び $1.80/1.18$ であった。

8 著者らは、推定される尿中カドミウム濃度がカットオフ値の選択によって値
9 が大きく変わることから、BMD/BMDL 算出に際してはハイブリッド法が適し
10 ているとしている。~~-(Suwazono et al. 2006)-~~ (参照 63)

11
12 スウェーデンのヨーテボリの大学に所属する健常な（糖尿病、高血圧又は腎疾
13 患のない人）非喫煙者 30 名（男性 15 名、女性 15 名、中央値年齢（範囲）39
14 （23～59）歳）を対象に尿中カドミウム濃度と腎臓への影響の関連を調査した。

15 2 セットの 24 時間畜尿中のカドミウム濃度の平均値（範囲）は 0.11（0.01～
16 0.52） $\mu\text{g/g Cr}$ （男性 0.08（0.01～0.25） $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性 0.16（0.02～0.52） $\mu\text{g/g}$
17 Cr ）であった。1 時間当たりの尿中カドミウム排泄量と尿中アルブミン及び $\alpha 1$ -
18 MG の排泄量に関連がみられた。1 時間当たりの尿流量と尿中カドミウム、尿中
19 アルブミン及び $\alpha 1$ -MG の排泄量に関連がみられた。

20 著者らは、これらの結果はカドミウムによる毒性を示すものではなく、尿流量
21 の変化等正常な範囲での生理的な変動であり、低濃度のカドミウムばく露によ
22 る腎毒性へのリスクは過大になり得ると考察している。~~-(Akerstrom et al. 2013)-~~
23 （参照 64）

24
25 ベルギー南部の青年 736 名（中央値年齢（範囲）15.4（13～18）歳）を対象
26 に尿中及び血中カドミウム濃度と腎臓への影響の関連を調査した。

27 尿中及び血中カドミウム濃度の中央値（25～75 パーセンタイル値）は 0.09
28 （0.07～0.13） $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 0.18（0.14～0.28） $\mu\text{g/L}$ であった。回帰分析を行っ
29 た結果、尿中カドミウム濃度と尿中レチノール結合タンパク質（RBP）に関連が
30 みられた。尿中アルブミン濃度（20 mg/g Cr ）で分けて解析すると、尿中アルブ
31 ミン濃度が高い群では関連は見られなくなった。血中カドミウム濃度には関連
32 はみられなかった。

33 著者らは、カドミウムが低分子タンパク質に結合して循環することから、カド
34 ミウムのばく露が少ない集団で観察されたこれらの結果は、尿細管結合部位に
35 対して同じ親和性を共有するタンパク質の腎取り込みの個体間変動を反映して
36 いる可能性があるとしている。~~-(Chaumont et al. 2012)-~~ (参照 65)

中国浙江省のカドミウム非汚染地域の成人 934 名(男性 469 名、女性 465 名)を対象に尿中カドミウム濃度と腎機能との関連について BMDs Version 2.4 を用いて BMD/BMDL を算出した。

早朝尿中カドミウム濃度と RBP、 β 2-MG、及び NAG に関連がみられた。BMR を 5%及び 10%として BMD/BMDL を算出した結果、RBP、 β 2-MG 及び NAG の BMD₀₅/BMDL₀₅ 及び BMD₁₀/BMDL₁₀ の範囲は RBP で 1.69～1.70/0.76～0.89 及び 2.43～2.44/1.53～1.59、 β 2-MG で 1.24～1.35/0.62～0.64 及び 2.09～2.10/1.30～1.34、NAG で 0.85～1.36/0.49～0.65 及び 1.8～2.31/1.04～1.37 であった。~~-(Wang et al. 2016b)-~~(参照 66)

韓国 KNHANES 2005 のデータを用いて、20 歳以上の 1,909 名(男性 955 名、女性 954 名)(妊婦を除外)の血中カドミウム濃度と腎臓への影響及び高血圧との関連を調査した。eGFR は Modification of Diet in Renal Disease:MDRD 式で算出した。

血中カドミウム濃度の幾何平均値は男性で 1.57 μ g/L、女性で 1.49 μ g/L であった。血中カドミウム濃度で 3 群に分け、ロジスティック回帰分析(年齢、教育歴、居住地域、BMI、喫煙、飲酒及び血中鉛濃度で調整)を行った結果、女性の第 1 三分位群(血中カドミウム濃度<1.29 μ g/L)に対する第 3 三分位群(>1.88 μ g/L)の eGFR 低下(<65.4 mL/min/1.73 m²)のオッズ比が上昇した(1.62 (95%CI: 1.00～2.62))。また、血中カドミウム濃度増加で高血圧の割合が増加した(p for trend= <0.01)。~~-(Hwangbo et al. 2011)-~~(参照 67)

韓国 KNHANES 2005-2008 のデータを用いて、2,992 名(男性 1409 名、女性 1583 名、年齢範囲 20～65 歳)(高血圧、糖尿病又は腎疾患と診断された人を除外)を対象に血中カドミウム濃度と腎臓への影響との関連を調査した。eGFR は MDRD 式で算出し、中-重度の糸球体障害は<60 mL/min/1.73 m²を指標とした。

血中カドミウム濃度の幾何平均値(95%CI)は男性で 1.10 (0.34～2.67) μ g/L、女性で 1.18 (0.42～2.83) μ g/L であった。血中カドミウム濃度で 4 群に分け、ロジスティック回帰分析(調査年、年齢、教育歴、就業形態、収入、喫煙、飲酒、貧血及び血中鉛濃度で調整)を行った結果、女性の第 1 四分位群(血中カドミウム濃度<0.85 μ g/L)に対する第 3 四分位群(1.23～1.74 μ g/L)及び第 4 四分位群($\geq$ 1.74 μ g/L)で中-重度の糸球体障害のオッズ比が上昇した(第 3 四分位群 1.79 (95%CI: 1.27～2.53)、第 4 四分位群 2.48 (95%CI: 1.74～3.54))。~~-(Myong et al. 2012)-~~(参照 68)

c. 汚染地域

ポーランド南部において 2005 年、亜鉛精錬工場からのカドミウムで汚染された地域住民 270 名（男性 100 名（平均年齢（範囲）31.9（18～76）歳）、女性 170 名（平均年齢（範囲）39.7（18～70）歳）を対象に、腎臓損傷を誘発する尿中及び血中カドミウム濃度で、骨への影響との関連を調査した。骨密度は DXA で測定した。

尿中及び血中カドミウム濃度の幾何平均値（幾何標準偏差）は男性で 0.88（2.33） $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 1.15（2.64） $\mu\text{g/L}$ 、女性で 1.08（2.15） $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 1.27（2.15） $\mu\text{g/L}$ であった。尿中カドミウム濃度で 3 群に分けたシンプルな用量反応解析では、男性のみに骨密度低下がみられた（ $p < 0.05$ ）。また、第 1 三分位群（尿中カドミウム濃度 $\leq 1 \mu\text{g/g Cr}$ ）に対する第 3 三分位群（ $\geq 2 \mu\text{g/g Cr}$ ）で腎機能マーカー（尿中及び血清中 $\beta 2\text{-MG}$ 、RBP、アルブミン（女性のみ）、NAG（女性のみ）及び尿中カルシウム濃度（女性のみ））の増加がみられた（ $p < 0.05$ ）。しかし、多変量回帰分析では、尿中カドミウム濃度との解析は行われておらず、骨密度と関連がみられたのは男性では体重及び尿中カルシウム濃度、女性では年齢及び体重のみであり、カドミウム濃度との関連はみられなかった。

著者らは、骨量低下よりも低分子量タンパク排泄増加がより低濃度のカドミウムばく露で発生したことから、腎尿細管マーカーが一般集団でのカドミウムへの影響の重要な指標であるとしている。~~—(Trzeinka-Ochocka et al. 2010)—~~（参照 69）

中国のカドミウム汚染地域 2 か所（A：南部、B：中央部）に住む女性 478 名（A 地域 209 名（平均年齢 44.8 ± 5.72 歳）、B 地域 269 名（平均年齢 44.1 ± 5.90 歳）、いずれも年齢範囲 35～55 歳）（職業的にカドミウムばく露された人又は喫煙者を除外）を対象に、A 地域は 2006 年、B 地域は 2011 年、尿中カドミウム濃度と腎臓への影響との関連を調査し、BMDs Version 2.0 を用いて BMD/BMDL を算出した。

早朝尿中カドミウム濃度の幾何平均値（幾何標準偏差）は A 地域で 3.0（3.32） $\mu\text{g/g Cr}$ 、B 地域で 4.7（2.88） $\mu\text{g/g Cr}$ であった。尿中カドミウム濃度で 4 群に分け、解析を行った結果、尿中カドミウム濃度増加で高 $\beta 2\text{-MG}$ 尿症及び高 NAG 尿症の発症率が上昇した（ $p \text{ for trend} = < 0.001$ ）。BMR を 5%又は 10%として BMD を算出した結果、 $\beta 2\text{-MG}$ 及び NAG の $\text{BMD}_{05}/\text{BMDL}_{05}$ はそれぞれ 1.07/0.44 及び 2.12/0.53 $\mu\text{g/g Cr}$ 、 $\text{BMD}_{10}/\text{BMDL}_{10}$ はそれぞれ 3.02/1.83 及び 5.68/2.58 $\mu\text{g/g Cr}$ であった。~~—(Wang et al. 2014)—~~（参照 70）

中国のカドミウム汚染地域 5 か所に住む住民 6,103 名（男性 2,715 名（平均年齢（範囲）60.26（35～89）歳、女性 3,388 名（平均年齢（範囲）59.48（35～89 歳））を対象に、尿中カドミウム濃度と腎臓への影響との関連について調査し、BMD Version 2.3.1 を用いて BMD/BMDL を算出した。

早朝尿中カドミウム濃度の幾何平均値（範囲）は、男性で 4.82（0.08～56.99） $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で 4.87（0.05～57.27） $\mu\text{g/g Cr}$ であった。 $\beta 2\text{-MG}$ の幾何平均値（範囲）は、男性で 570.86（0.76～5272.68） $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で 581.46（1.55～5926.02） $\mu\text{g/g Cr}$ であった。尿中カドミウム濃度と $\beta 2\text{-MG}$ に関連がみられた。BMR を 10% として算出した BMD/BMDL は、地域ごとに差がみられた。5 つの地域を統合した BMD₁₀/BMDL₁₀ は、男性で 2.28/2.00 $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で 1.87/1.69 $\mu\text{g/g Cr}$ であった。~~（Ke et al. 2015a）~~（参照 71）

中国のカドミウム汚染地域 5 か所に住む 6,103 名（男性 2,715 名（平均年齢（範囲）60.3（35～89）歳）、女性 3,388 名（平均年齢（範囲）59.5（35～89）歳））を対象に尿中カドミウム濃度と腎機能との関連について BMD Version 2.3.1 を用いて BMD/BMDL を算出した。

早朝尿中カドミウム濃度の幾何平均値（幾何標準偏差）（範囲）は男性で 4.82（2.19）（0.08～56.99） $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で 4.87（2.33）（0.05～57.27） $\mu\text{g/g Cr}$ であった。5 地域のカドミウム汚染の程度の違いによって各地域の尿中カドミウム濃度は異なっていた。BMR を 5% 及び 10% として BMD/BMDL を算出した結果、NAG の BMD₀₅/BMDL₀₅ 及び BMD₁₀/BMDL₁₀ は 3.09/2.08 及び 2.66/1.93 であった。BMD/BMDL も地域によって大きく異なっていた。~~（Ke et al. 2015b）~~（参照 72）

d. 職業ばく露

フランス、スウェーデン及び米国の 4 つのニッケルカドミウム電池工場で平均 18.8 年間雇用された労働者 599 名（男性 451 名、女性 148 名、平均年齢 45.4 ± 10.3 歳）を対象に尿中カドミウム濃度と腎機能との関連について調査し、BMD Version 2.0 を用いて BMD/BMDL を算出した。

尿中カドミウム濃度の中央値（25～75 パーセンタイル値）は 1.82（0.75～4.11） $\mu\text{g/g Cr}$ であった。男性より女性で高かった（男性：1.62（0.62～3.57） $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性：3.40（1.16～7.46） $\mu\text{g/g Cr}$ ）。喫煙（Never、Former、Current）で分けた層別解析において非喫煙者より喫煙者（ever/current）で高かった（非喫煙者：1.67（0.74～3.91） $\mu\text{g/g Cr}$ 、喫煙者：2.09（0.76～4.55） $\mu\text{g/g Cr}$ ）。尿中カドミウム濃度と $\beta 2\text{-MG}$ 及び RBP に関連がみられた。BMR を 5% として BMD/BMDL を算出した結果、 $\beta 2\text{-MG}$ 及び RBP の BMD₀₅/BMDL₀₅ は 9.6/5.9

及び 5.1/3.0 であった。非喫煙者のみの解析では 12.2/5.5 及び 12.6/6.6、喫煙者では 4.3/3.5 及び 6.3/4.9 であった。~~-(Chaumont et al. 2011)-~~(参照 73)

アルジェリアの亜鉛精錬所男性労働者群 134 名²⁰ (平均年齢 39.5 歳) と対照群男性 52 名²¹ を対象に尿中カドミウム濃度と腎臓への影響の関連を調査した。

尿中及び血中カドミウム濃度の中央値 (25~75 パーセンタイル値) は、労働者群で 0.70 (0.40~1.3) µg/g Cr 及び 0.80 (0.45~1.16) µg/L、対照群で 0.55 (0.40~0.90) µg/g Cr 及び 0.66 (0.47~0.87) µg/L であった。Current smoker の労働者は Never 及び Ex smoker の労働者よりも尿中及び血中カドミウム濃度がいずれの群でも高かった。重回帰分析を行った結果、未調整では尿中カドミウム濃度と尿中プロテイン HC 及び RBP に関連がみられたが、喫煙や利尿を考慮すると関連は大きく弱まった。

著者らは、低濃度の尿中カドミウム濃度とタンパク尿との関係は利尿、喫煙及び血漿中タンパクとカドミウムの共排泄による影響を留意する必要があるとしている。~~-(Haddam et al. 2011)-~~(参照 74)

韓国の鉛にばく露された労働者 712 名 (平均年齢 (範囲) 47.6±7.9 (24.1~71.3) 歳) を対象に尿中及び血中カドミウム濃度と腎臓への影響の関連を調査した。

尿中カドミウム濃度の平均値 (範囲) は 1.15±0.66 (0.25~4.92) µg/g Cr であった。回帰分析 (年齢、性別、BMI、就業状況、喫煙、拡張期血圧、飲酒、教育歴、収入、調査参加時期及び血中/脛骨中鉛濃度で調整) を行った結果、尿中カドミウム濃度と血清クレアチニン濃度、クレアチニンクリアランス、eGFR、NAG に関連がみられた。

著者らは、これらの結果は尿中カドミウム濃度が腎臓の濾過による正常な生理学的反応を反映していることを示しているとしている。~~-(Weaver et al. 2011)-~~(参照 75)

e. メタアナリシス

1993~2015 年に報告された文献 30 報の 92 データセット (うち 80 データセットがアジア人における研究) に含まれる 26,051 名のデータを用いて、尿中カドミウム濃度と腎臓への影響について変量効果モデルのメタアナリシスを行い、ハイブリッド法を用いて BMD/BMDL を算出した。

²⁰ Never smokers : 41 名、Ex smokers : 38 名、Current smokers : 55 名。

²¹ Never smokers : 19 名、Ex smokers : 12 名、Current smokers : 21 名。

1 全体の尿中カドミウム濃度の平均値は $3.43 \pm 3.17 \mu\text{g/g Cr}$ であり、年齢及び
2 人種で分けると差がみられた (50 歳以下: $2.26 \pm 2.66 \mu\text{g/g Cr}$ 、50 歳以上: 4.19
3 $\pm 2.76 \mu\text{g/g Cr}$ 、アジア人: $3.98 \pm 3.20 \mu\text{g/g Cr}$ 、白人: $0.48 \pm 0.44 \mu\text{g/g Cr}$)。尿
4 中カドミウム濃度について BMR を 5% 及び 10% として算出した NAG の BMD_{05}
5 $/\text{BMDL}_{05}$ 及び $\text{BMD}_{10}/\text{BMDL}_{10}$ は、 $1.76/1.67$ 及び $2.01/1.86$ であった。
6 年齢及び人種で分けると差がみられた (50 歳以下: $0.91/0.88$ 及び $0.98/0.91$ 、
7 50 歳以上: $2.56/2.27$ 及び $3.13/2.57$ 、アジア人: $2.07/1.96$ 及び $2.37/2.17$ 、
8 白人: $0.29/0.26$ 及び $0.34/0.27$)。—(Liu et al. 2016)—(参照 76)

9
10 ベルギーの様々な年代を対象とした 6 つの研究の参加者 1,567 名 (子ども 2
11 報、青年 1 報、成人 2 報及び介護施設の高齢者 1 報: 平均年齢 5.7~88.1 歳)
12 を対象に尿中カドミウム濃度と腎臓への影響の関連を調査した。

13 尿中カドミウム濃度の中央値の範囲は $0.24 \mu\text{g/L}$ (子ども) ~ $0.62 \mu\text{g/L}$ (高齢
14 者)、 $0.16 \mu\text{g/g Cr}$ (青年) ~ $0.60 \mu\text{g/g Cr}$ (高齢者) であった。また、非喫煙者
15 及びかつての喫煙者よりも現在の喫煙者の尿中カドミウム濃度が高かった。生
16 涯の尿中カドミウム濃度を検討した結果、年齢による尿中カドミウム濃度の推
17 移は、青年期が最も低く、その後 60~70 歳まで増加し横ばいあるいは減少する
18 非線形及び非単調であった。非喫煙者の尿中 RBP も同様のカーブを示した。

19 著者らは、低濃度カドミウムばく露の一般集団においては、尿中カドミウム排
20 泄量の年齢に応じた関係は非線形及び非単調に変化しており、タンパク排泄等
21 に関連した生理学的な変動を反映していると考えられたとしている。

22 —(Chaumont et al. 2013)—(参照 77)

23
24 中国、香港または台湾の尿中カドミウム濃度と $\beta 2\text{-MG}$ 、NAG、アルブミン及
25 び RBP との関連について調査している文献を検索し、158 報を選出の上、BMDS
26 Version 2.7.0 を用いて BMD/BMDL を算出した。また、EFSA と同様のトキ
27 シコキネティックモデルを用いて食事からのカドミウム摂取量を推定し、TDI
28 を算出した。

29 尿中カドミウム濃度と $\beta 2\text{-MG}$ 及び NAG に関連がみられた。BMR を 5% と
30 して算出した $\text{BMD}_{05}/\text{BMDL}_{05}$ は、 $\beta 2\text{-MG}$ 、NAG、アルブミン及び RBP でそ
31 れぞれ $4.05/3.07$ 、 $3.43/2.98$ 、 $7.12/4.17$ 及び $7.22/5.46$ であった。Hill
32 Model を用いた $\beta 2\text{-MG}$ 及び NAG の解析結果を図 2-34 に示す。この解析で最
33 も鋭敏な指標の NAG を用いて推定した食事からのカドミウム摂取量は $16.8 \mu\text{g/}$
34 日であり、体重 60 kg で除した $0.28 \mu\text{g/kg}$ 体重/日を TDI とした。—(Qing et al.
35 2021a)—(参照 78)

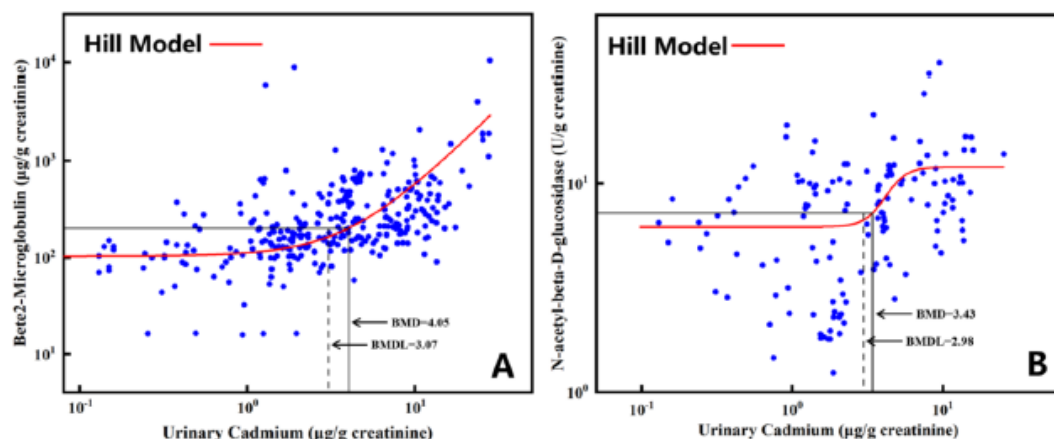


図 2-34 尿中カドミウム濃度と β 2-MG 及び NAG の用量反応関係

(2) 骨への影響

①国内

a. 非汚染地域

日本の北陸地域の非汚染地域の 39 歳以上の女性 389 名（平均年齢（範囲） 54.6 ± 9.1 (39~77) 歳）（喫煙者及び慢性腎疾患の人を除外）を対象に 2003 年、米の摂取によるカドミウムばく露と骨代謝との関係を調査した。

尿中及び血中カドミウム濃度の平均値（範囲）は 1.93 ± 2.05 (0.29~11.83) $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 1.57 ± 2.11 (0.50~10.00) $\mu\text{g/L}$ であった。自家製の米及び商品の米中のカドミウム濃度の平均値（範囲）は 70.83 ± 44.68 (0.21~256.39) $\mu\text{g/kg}$ 、米からのカドミウム摂取量（範囲）は 9.12 ± 2.33 (0.04~51.27) $\mu\text{g/日}$ であった。骨密度は超音波骨密度測定装置を用いて測定した結果、尿中及び血中カドミウム濃度、カドミウム摂取量と関連はみられなかった。重回帰分析では、カドミウム摂取量及び尿中カドミウム濃度と尿中遊離デオキシピリジノリン及び尿中 NTx と関連がみられた。骨折リスクの増加はみられなかった。[\(Osada et al. 2011\)](#) (参照 79)

急速に高齢化が進む日本人の骨折リスクを検討するため、1987 年から 5 年ごとに全国規模の股関節骨折調査が実施されてきた。Takusari ら (2020) は、2017 年の新規股関節骨折患者数を算出し、1992 年から 2017 年までの 25 年間の発生率の推移を分析し、日本における股関節骨折の発生率の地域差を明らかにした。

調査対象は、日本全国の整形外科を含む病床を有する病院・診療所、または整形外科を専門とする病院・診療所とし、株式会社 Wellness の病院データに基づき、全国の整形外科医療機関 6495 施設の中から、全国推計で 4000 施設、地域推計で 5037 施設を抽出した。

1992年から2017年までの10万人当たりの年間股関節骨折の推定発生率を性・年齢別に示した結果を表2-38に示す。25年間で、男女とも全年齢の患者の粗発生率は上昇したが、男女とも年齢調整後の発生率には大きな変化は見られなかった。男女とも80～89歳の男性、40～49歳の女性、90歳以上の患者の発生率は1992年から2017年にかけて有意に上昇したが、男女とも70～79歳の患者の発生率は1992年から2017年にかけて有意に低下し、25年間ではすべての年齢層の中で最も低い発生率であった。股関節骨折患者数は増加したものの、2012年から2017年までの5年間の増加率は、2007年から2012年までの増加率よりも低く、特に女性において顕著であった。~~(Takuari et al. 2020)~~ (参照 80)

表 2-38 10 万人当たりの股関節骨折の推定発生率の推移（1992～2017 年）

カテゴリー	1992	1997	2002	2007	2012	2017	p for trend ^a
男性							
≤39	3.6	3.0	3.0	3.2	2.9	3.3	0.476
40-49	10.3	9.1	8.4	9.2	10.9	10.6	0.416
50-59	22.1	20.0	18.2	20.3	22.3	26.9	0.218
60-69	57.4	51.2	52.6	48.1	50.3	57.6	0.872
70-79	191.3	172.9	174.9	181.2	168.8	156.5	0.045
80-89	560.2	574.1	586.1	610.3	608.1	606.5	0.009
90+	1249.6	1288.9	1413.9	1466.2	1594.6	1729.0	<0.001
全年齢(未調整)	30.8	33.8	40.8	51.1	61.0	73.6	<0.001
調整年齢 ^b	25.6	24.0	24.3	25.1	25.2	26.1	0.340
女性							
≤39	1.6	1.3	1.2	1.5	1.4	1.2	0.390
40-49	6.1	6.0	5.8	7.0	7.3	7.6	0.017
50-59	28.2	23.9	24.1	29.5	31.3	36.7	0.068
60-69	96.9	90.7	91.1	81.1	86.6	94.9	0.562
70-79	443.2	408.5	410.7	397.1	367.1	315.5	0.005
80-89	1396.0	1477.9	1561.0	1571.4	1510.3	1392.1	0.909
90+	2646.6	2810.4	3155.2	3135.8	3232.5	3181.5	0.022
全年齢(未調整)	92.0	111.9	144.3	181.4	213.1	235.4	<0.001
調整年齢※	49.0	48.1	49.9	49.8	48.6	46.0	0.289

a 傾向の p 値は、単回帰分析により算出した。

b 年齢調整罹患率は、国連の 2010 World Population Prospects から取得した 5 歳階級別の人口を用いて計算したものである。

b. 汚染地域

JMETSに参加した農婦 1,380 名（非汚染地域 1 か所、汚染地域 4 か所）を対象に 2001～2002 年に調査を行った。各地域の尿中カドミウム濃度の幾何平均値はそれぞれ 2.6、3.5、3.2、3.2 及び 4.1 $\mu\text{g/g Cr}$ であり、全体の 1%のみがカドミウム誘発性の腎機能不全の閾値である 10 $\mu\text{g/g Cr}$ を超えていた。また、尿中 $\beta 2\text{-MG}$ から、参加者は腎機能不全を誘発しない程度のカドミウムばく露を受けていると考えられた。前腕の骨密度は DXA で測定した。

尿中カドミウム濃度の増加に伴い、月経状態によって群分けした高齢者群を含め、骨密度の低下と尿中カルシウム濃度の増加がみられた。しかし、多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、骨密度に影響を与える要因として年齢や BMI が有意となったが、血中及び尿中カドミウム濃度は有意ではなかった。カルシウム排泄に影響を与える要因としては血中及び尿中カドミウム濃度、 $\alpha 1\text{-MG}$ 及び $\beta 2\text{-MG}$ が有意であったことから、尿中カドミウム濃度の増加に伴い、尿中カルシウム濃度が増加すると考えられた。これらの結果から、著者らは、腎機能障害を誘発するのに不十分なカドミウムへの環境ばく露は骨しょう鬆症のリスクを増加させないこと、カドミウムによる骨損傷は腎機能障害の二次的影響であるという古典的な説明は、依然として最も合理的であると考察している。

~~—(Horiguchi et al. 2005)—~~ (参照 81) ※第 2 版にも記載

②海外

a. 非汚染地域／汚染地域

中国のカドミウム汚染地域 2 か所（重度及び中等度）及び非汚染地域 1 か所に住む女性 338 名（重度汚染地域：151 名（平均年齢（範囲） 56 ± 10 （40～84）歳）、中等度汚染地域：104 名（平均年齢（範囲） 57 ± 9 （43～81）歳）、非汚染地域：83 名（平均年齢（範囲） 63 ± 12 （40～86）歳））を対象に尿中及び血中カドミウム濃度と骨への影響との関連について BMDS Version 1.4.1c を用いて BMD/BMDL を算出した。対象者に喫煙者はいなかった。汚染地域住民の主食は米だが、1996 年からは汚染された米の代わりに商業用の米を食べるように助言された。骨密度は DXA で測定し、Z スコア ≤ -2 を骨粗しょう症、Z スコア ≤ -1 を低骨密度と判断した。

尿中及び血中カドミウム濃度の平均値（範囲）は重度汚染地域で 10.13 ± 1.99 （0～50） $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 3.44 ± 1.90 （0.5～17） $\mu\text{g/L}$ 、中等度汚染地域で 3.89 ± 2.02 （0～17） $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 1.91 ± 1.86 （0.4～14） $\mu\text{g/L}$ 、非汚染地域で 2.37 ± 2.09 （0～12） $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 0.83 ± 1.94 （0.1～2.6） $\mu\text{g/L}$ であった。

BMR を 5%又は 10%として BMD/BMDL を算出した結果、Z スコア及び年齢によって値が異なっていた。~~—(Chen et al. 2013b)—~~ (参照 82)

		BMD ₀₅ /BMDL ₀₅	BMD ₁₀ /BMDL ₁₀
尿中カドミウム濃度	骨粗しょう症 (Z スコア=<-2)	5.30/3.78	9.06/6.36
	低骨密度 (Z スコア=<-1)	3.12/2.14	5.87/3.99
	60 歳以上	0.67/0.52	1.30/1.01
	60 歳未満	5.04/3.88	8.00/6.23
血中カドミウム濃度	骨粗しょう症 (Z スコア=<-2)	1.88/1.39	3.23/2.38
	低骨密度 (Z スコア=<-1)	0.95/0.72	1.78/1.35

—(Chen et al. 2013b)—(参照 82)

中国南部の農村（カドミウム汚染地域 8 か所、非汚染地域 2 か所）住民 1,116 名（男性 511 名、女性 605 名、汚染地域 832 名、非汚染地域 284 名、年齢範囲 40～79 歳）（職業ばく露された人、腎機能障害、肝疾患、甲状腺/副甲状腺疾患又は糖尿病疾患がある人、骨代謝に影響する薬物治療を行っている人を除外）を対象に尿中カドミウム濃度と骨、及び腎臓への影響との関連を調査し、BMDs Version 2.6 を用いて BMD/BMDL を算出した。骨密度は DXA で測定し、T スコア=<-2.5 を骨粗しょう症と判断した。

早朝尿中カドミウム濃度の中央値（5～95 パーセンタイル値）は汚染地域で 5.53（1.41～29.16） $\mu\text{g/g Cr}$ 、非汚染地域で 1.70（0.67～4.60） $\mu\text{g/g Cr}$ であった。尿中カドミウム濃度で 4 群に分け、ロジスティック回帰分析（年齢、性別、BMI、血清アルブミン、喫煙、尿中カルシウム濃度及び尿中 NAG/ α 1-MG/ β 2-MG/アルブミンで調整）を行った結果、第 1 四分位群（<2.05 $\mu\text{g/g Cr}$ ）に対する第 2 四分位群（ $\geq 2.05 \mu\text{g/g Cr}$ ）、第 3 四分位群（ $\geq 3.97 \mu\text{g/g Cr}$ ）及び第 4 四分位群（ $\geq 8.89 \mu\text{g/g Cr}$ ）の骨粗しょう症発症のオッズ比が上昇した（第 2 四分位群：3.07（95%CI：1.77～5.33）、第 3 四分位群：4.63（95%CI：2.68～7.98）、第 4 四分位群：9.15（95%CI：5.26～15.94））。非喫煙者のみの解析でも第 3 四分位群及び第 4 四分位群の骨粗しょう症発症のオッズ比が上昇した（第 3 四分位群：3.27（95%CI：1.60～6.68）、第 4 四分位群：9.29（95%CI：4.56～18.93））。eGFR 通常群（ $\geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）のみの解析でも第 2 四分位群からオッズ比が上昇した。BMR を 5%又は 10%として BMD/BMDL を算出した結果、骨粗しょう症の BMD₀₅/BMDL₀₅ は 1.14/0.61 $\mu\text{g/g Cr}$ 、BMD₁₀/BMDL₁₀ は 2.73/1.83 $\mu\text{g/g Cr}$ であった。—(Lv et al. 2017)—(参照 83)

中国南部のカドミウム汚染地域及び非汚染地域に住む 50 歳以上の非喫煙女性 278 名（汚染地域：191 名（平均年齢 60.2 $\pm$ 6.30 歳）、非汚染地域：87 名（平均年齢 59.2 $\pm$ 6.84 歳））を対象に尿中カドミウム濃度と骨及び腎臓への影響との

1 関連を調査した。

2 尿中カドミウム濃度の中央値（5～95 パーセンタイル値）は汚染地域で 9.78
3 （2.08～50.50） $\mu\text{g/g Cr}$ 、非汚染地域で 2.17 （0.96～4.88） $\mu\text{g/g Cr}$ であった。
4 尿中カドミウム濃度で 4 群に分けた結果、骨密度の trend は有意ではなかった。
5 I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド (P1NP)、CTX- β 異性体 (β -CTX)、OPG、
6 eGFR (CKD-EPI 法で算出)、NAG、 α 1-MG、 β 2-MG、アルブミンの trend は
7 有意であった。多変量回帰分析（性別、BMI、尿中カドミウム濃度、(NAG/ α
8 1-MG/ β 2-MG/アルブミン/eGFR のいずれか) で調整)を行った結果、P1NP、
9 β -CTX 及び OPG に関連がみられた。著者らは、カドミウムが骨の再構築
10 (remodeling) を加速する可能性があるとしている。~~(Lv et al. 2021)~~ (参照 84)

11 12 b. 非汚染地域

13 スウェーデンの一般集団を対象としたコホート調査 (Northern Sweden
14 Health and Disease Study (NSHDS) cohort) の参加者のうち、1993～2004 年
15 の間に腰骨を骨折した症例群 109 名と対照群 187 名（いずれも女性の年齢範囲
16 は 50～69 歳）を対象に症例対照研究を行った。

17 赤血球中カドミウム濃度の平均値は症例群で $1.3 \pm 1.4 \mu\text{g/L}$ 、対照群で $0.9 \pm$
18 $1.0 \mu\text{g/L}$ であった。ロジスティック回帰分析 (BMI、身長及び喫煙で調整) を行
19 った結果、赤血球中カドミウム濃度と腰骨骨折リスクに関連はみられなかった。
20 女性のみ (143 名) で行ったサブグループ解析では、赤血球中カドミウム濃度 1
21 $\mu\text{g/L}$ 増加当たりのオッズが上昇した (3.33 (95%CI : 1.29～8.56))。~~(Sommar~~
22 ~~et al. 2014)~~ (参照 85)

23
24 スウェーデンのマルメに住む一般集団を対象とした心血管コホート調査
25 (Malmö Diet and Cancer Cohort) に参加した閉経後の女性 908 名 (baseline
26 時 (1991～1996 年) の年齢 60～70 歳) を対象に赤血球中カドミウム濃度と骨
27 への影響との関連を調査した。骨密度は単一光子吸収法で測定した。

28 参加者を骨密度の程度で 3 群に分けた (中央値 (5～95 パーセンタイル値) :
29 低骨密度群 : $>-1.5\text{SD}$ (0.29 ($0.23 \sim 0.32$) g/cm^2)、平均骨密度群 (0.39 ($0.38 \sim$
30 0.40) g/cm^2)、高骨密度群 : $>+1.5\text{SD}$ (0.48 ($0.46 \sim 0.55$) g/cm^2))。赤血球中
31 カドミウム濃度の中央値 (5～95 パーセンタイル値) は、低骨密度群で 1.0 (0.39
32 ~ 4.8) $\mu\text{g/L}$ 、平均骨密度群で 0.80 ($0.36 \sim 4.0$) $\mu\text{g/L}$ 、高骨密度群で 0.76 (0.35
33 ~ 3.4) $\mu\text{g/L}$ であった。

34 重回帰分析を行った結果、未調整では赤血球中カドミウム濃度と骨密度低下
35 に関連がみられたが、喫煙で調整すると関連はみられなくなった。喫煙 (Never、
36 Former、Current) で分けた層別解析において、Current 群のみ骨密度低下と関

1 連がみられた。~~(Rignell-Hydbom et al. 2009)~~ (参照 86)

2
3 スウェーデンの MDCS-CC に参加した女性 2,920 名 (baseline 時 (1992～
4 1994 年) の中央値年齢 (25～75 パーセンタイル値) 58.0 歳 (52.0～63.0 歳))
5 を対象に血中カドミウム濃度と骨折リスク及び死亡率との関連を調査した。

6 血中カドミウム濃度 (赤血球中カドミウム濃度とヘマトクリット値から算出)
7 の中央値 (25～75 パーセンタイル値) は 0.28 (0.18～0.51) $\mu\text{g/L}$ であった。骨
8 折状況は 2013 年まで (中央値 (25～75 パーセンタイル値) : 20.2 (12.5～21.2)
9 年) 追跡を行った。追跡期間中に、403 名が死亡した。血中カドミウム濃度で 4
10 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析 (喫煙、年齢、BMI、糖尿病治療及び胃潰
11 瘍治療で調整) を行った結果、血中カドミウム濃度と骨折リスク及び死亡のハザ
12 ード比に関連はみられなかった。喫煙 (Never、Previous、Current) で分けた
13 層別解析において、Current 群のハザード比が上昇した (1.65 (95%CI : 1.11～
14 2.45))。非喫煙者のみの解析では死亡のハザード比に関連はみられなかったが
15 (1.10 (95%CI : 0.50～2.42))、Previous の喫煙者のみの解析では死亡のハザ
16 ード比が上昇した (2.23 (95%CI : 1.44～3.44))。~~(Moberg et al. 2017)~~ (参照
17 87)

18
19 スウェーデンの WHILA study に参加した女性 794 名 (中央値年齢 (範囲)
20 58 (53～64) 歳) を対象に尿中カドミウム濃度と骨への影響との関連について
21 ハイブリッド法を用いて BMD/BMDL を算出した。

22 早朝尿中カドミウム濃度の中央値 (5～95 パーセンタイル値) は 0.67 (0.31～
23 1.57) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。尿中カドミウム濃度と T スコア及び Z スコア低下に関
24 連がみられた。年齢及び閉経状態も同様に連がみられた。BMR を 5%及び 10%
25 として BMD/BMDL を算出した結果、バックグラウンドリスク 1.0%及び 5.0%
26 の時の T スコア及び Z スコア低下の BMD₀₅/BMDL₀₅ 及び BMD₁₀/BMDL₁₀
27 の範囲は T スコアで 1.8～3.7/1.0～2.1 及び 2.9～5.3/1.6～3.0、Z スコアで
28 1.8～3.7/1.0～2.1 及び 2.9～5.3/1.6～2.9 であった。~~(Suwazono et al. 2010)~~
29 (参照 88)

30
31 スウェーデンの Swedish Mammography Cohort に参加した女性 2,688 名 (検
32 査時 (2004～2008 年) の中央値年齢 (範囲) 63 又は 64 歳 (56～69 歳)) (糖
33 尿病と診断された人を除外) を対象に尿中カドミウム濃度と骨への影響との関
34 連を調査した。骨密度は DXA で測定し、T スコア = ≤ -2.5 を骨粗しょう症と判
35 断した。

36 早朝尿中カドミウム濃度の中央値 (5～95 パーセンタイル値) は 0.34 (0.15～

0.79) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。骨折状況は 1997～2009 年まで (11.5 年) 追跡を行った。重回帰分析 (年齢、教育年数、身長、総脂肪量、除脂肪量、出産回数、閉経後のホルモン療法、副腎皮質ステロイド療法、総活動量、喫煙習慣、飲酒、既往歴 (炎症性関節疾患、腎疾患、肝疾患、吸収不良) で調整) を行った結果、尿中カドミウム濃度の上昇とともに、全体の骨密度が有意に低下した (Regression coefficient : -0.027 (95%CI : -0.042～-0.012)、 $p < 0.001$ 、Adjusted $R^2 = 0.23$)。尿中カドミウム濃度で 3 群に分け、解析を行った結果、第 1 三分位群 ($< 0.50 \mu\text{g/g Cr}$) に対する第 2 三分位群 ($\geq 0.50 \mu\text{g/g Cr}$) の骨密度が低下した。非喫煙者のみの解析においても第 3 三分位群 ($\geq 0.75 \mu\text{g/g Cr}$) の骨密度が低下した。同様に、尿中カドミウム濃度で 3 群に分け、ロジスティック回帰分析を行った結果、大腿骨頸部、腰骨及び腰椎の骨粗しょう症リスクのオッズ比が上昇し、非喫煙者のみの解析でも同様の結果となった。尿中カドミウム濃度で 2 群 (< 0.50 、 $\geq 0.50 \mu\text{g/g Cr}$) に分けた解析では、すべての女性ではオッズ比の上昇はみられなかったが、非喫煙者のみの解析では骨折リスクのオッズ比が上昇した (Any first fracture : 2.03 (95%CI : 1.33～3.09))。—(Engström et al. 2011)—(参照 89)

スウェーデンの Swedish Mammography Cohort に参加した女性 2,676 名 (骨密度測定時 (2004～2008 年) の平均年齢 (範囲) 64 歳 (56～69 歳)) (糖尿病と診断された人、3 s.d. を超過するエネルギー摂取量の人を除外) を対象に食事からのカドミウム摂取量と骨への影響との関連を調査した。骨密度は DXA で測定し、T スコア ≤ -2.5 を骨粗しょう症と判断した。FFQ (baseline 時 (1997 年) 96 項目) とスウェーデンの食品中カドミウム濃度のデータベースから食事からのカドミウム摂取量を推定し、コホートの平均的なエネルギー摂取量 (1,700 kcal/日) で調整した。

食事からのカドミウム摂取量の平均値 (範囲) は 13 ± 2.6 (3.3～29) $\mu\text{g/日}$ (1.4 (0.36～3.6) $\mu\text{g/kg}$ 体重/週相当) であった。早朝尿中カドミウム濃度の中央値 (5～95 パーセンタイル値) は 0.34 (0.15～0.79) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。骨折状況は 1997～2009 年まで (11.5 年) 追跡を行った。重回帰分析 (年齢、教育年数、BMI、閉経後のホルモン療法、総活動量、喫煙習慣、飲酒、炎症性関節疾患の既往歴、摂取量 (Ca、Mg、Fe 及び食物繊維) で調整) を行った結果、食事からのカドミウム摂取量 10 $\mu\text{g/日}$ 増加当たりの全体の骨密度が有意に低下した (-0.021 (95%CI : -0.038～-0.005)、 $p = 0.01$ 、Adjusted $R^2 = 0.16$)。非喫煙者のみの解析でも同様の結果であった (Regression coefficient : -0.026 (95%CI : -0.052～-0.001)、 $p = 0.04$ 、Adjusted $R^2 = 0.14$)。同様に、食事からのカドミウム摂取量で 2 群 (< 13 、 $\geq 13 \mu\text{g/日}$) に分け、ロジスティック回帰分析を行った結果、骨粗しょう症及び骨折リスクのオッズ比が上昇し、非喫煙者のみの解析でも同様の結

果となった。また、食事からのカドミウム摂取量と尿中カドミウム濃度 (<0.50 、 $\geq 0.50 \mu\text{g/g Cr}$) を組み合わせた解析でも同様の結果となった。~~—(Engström et al. 2012)—~~(参照 90)

スウェーデンのヴェストマンランド及びエーレブルーに住む一般集団を対象としたコホート調査 (The Cohort of Swedish Men (COSM)) に参加した男性 20,173 名 (baseline 時 (1997 年) の平均年齢 (範囲) 59 又は 60 歳 (45~79) 歳) (がん (メラノーマを除く) 又は糖尿病と診断された人を除外) を対象に食事からのカドミウム摂取量と骨への影響との関連を調査した。FFQ (96 項目) とスウェーデンマーケットの食品中カドミウム濃度のデータベースから食事からのカドミウム摂取量を推定し、コホートの平均的なエネルギー摂取量 (2,600kcal/日) で調整した。

食事からのカドミウム摂取量の平均値 (範囲 (central 98%)) は 19 ± 3.7 (11~29) $\mu\text{g/日}$ であった。10 年間の追跡期間中に、2,183 名にいずれかの骨折、374 名に大腿骨近位部骨折 (hip fracture) が確認された。食事からのカドミウム摂取量で 3 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析 (年齢、身長、体重、教育歴、婚姻状態、就業形態、就業時の活動量、飲酒、コルチゾン処方、徒歩/自転車、運動、喫煙、既往歴 (肝疾患、腎疾患、セリアック病、炎症性関節疾患) 及び摂取量 (カルシウム、鉄、果物、野菜) で調整) を行った結果、第 1 三分位群 (食事からのカドミウム摂取量の中央値 15.5 (<17) $\mu\text{g/日}$) に対する第 3 三分位群 (22.2 (>20) $\mu\text{g/日}$) のいずれかの骨折リスクのハザード比が上昇した (1.19 (95%CI: 1.06~1.34)、p for trend= <0.01)。喫煙で層別解析 (Never、Former、Current) を行った結果、非喫煙者では影響はみられなかった。大腿骨近位部骨折に関する解析では、非喫煙者の第 3 三分位群にハザード比の上昇がみられた (1.70 (95%CI: 1.04~2.77)、p for trend=0.03)。また、喫煙者、果物及び野菜の摂取量が少ない人ほど骨折ハザード比上昇が顕著であった。~~—(Thomas et al. 2011)—~~(参照 91)

スウェーデンのヨーテボリに住む一般集団を対象としたコホート調査 (Swedish cohort of the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study) に参加した男性 936 名 (baseline 時 (2002~2004 年) の平均年齢 (範囲) 75.3 歳 (70.5~81.0 歳)) を対象に尿中カドミウム濃度と骨への影響との関連を調査した。

早朝尿中カドミウム濃度の平均値 (範囲) は 0.33 (0.01~6.98) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。骨折状況は 2009 年及び 2013 年まで (平均 8.9 年間) 追跡を行った。尿中カドミウム濃度で 4 群に分け、重回帰分析 (年齢、喫煙、BMI 及び身体活動

で調整)を行った結果、第1四分位群 ($\leq 0.17 \mu\text{g/g Cr}$) に対する第3四分位群 ($\geq 0.26 \mu\text{g/g Cr}$) 及び第4四分位群 ($\geq 0.37 \mu\text{g/g Cr}$) の全体の骨密度が低下した。また、Cox 比例ハザード回帰分析 (フルモデル: 年齢、喫煙、BMI、身体活動及び大腿骨頸部の骨密度で調整) を行った結果、2009 年時の Nonvertebral osteoporosis fractures リスクのハザード比が上昇した ($2.7 (95\% \text{CI}: 1.0 \sim 7.3)$ 、 $p = < 0.05$)。非喫煙者のみの解析では、2009 年時の All osteoporosis fractures リスクのハザード比が上昇した ($3.3 (95\% \text{CI}: 1.1 \sim 9.8)$ 、 $p = < 0.05$)。—(Wallin et al. 2016)—(参照 92)

スウェーデンの MrOS study) に参加した男性 886 名 (baseline 時 (2002～2004 年) の平均年齢 (5～95 パーセンタイル値) 75.3 歳 (70.5～80.8 歳)) を対象に尿中カドミウム濃度を介した喫煙と骨への影響との関連を媒介分析 (mediation analysis) で調査した。骨密度は DXA で測定した。

早朝尿中カドミウム濃度の平均値 (5～95 パーセンタイル値) は $0.31 (0.11 \sim 0.71) \mu\text{g/g Cr}$ であった。骨折状況は 2018 年まで (14～16 年間) 追跡を行い、新たな骨折が 303 件あった。喫煙と骨密度低下に相関がみられ、尿中カドミウム濃度の媒介率は 43%以上であった。喫煙と骨折リスクに相関がみられ、尿中カドミウム濃度の媒介率は 11%以上であった。著者らは、タバコからのカドミウムばく露が喫煙によって誘発される骨粗しょう症に重要な役割を果たすとしている。—(Li et al. 2020)—(参照 93)

韓国 KNHANES 2008-2009 のデータを用いて、男性 1,275 名 (年齢範囲 20～64 歳) を対象に血中カドミウム濃度と骨密度との関連を調査した。骨密度は DXA で測定し、T スコア ≤ -1 を骨密度低下と判断した。eGFR は CKD-EPI 式で算出した。

血中カドミウム濃度の幾何平均値 (標準誤差、範囲) は $0.83 (1.04, 0.02 \sim 6.04) \mu\text{g/L}$ であった。ロジスティック回帰分析 (年齢、BMI、身長、収入、飲酒、高血圧、糖尿病、運動及び尿中コチニン濃度で調整) を行った結果、血中カドミウム濃度単位増加当たり的大腿骨及び大腿骨頸部の骨密度低下のオッズ比が上昇した (大腿骨: $1.83 (95\% \text{CI}: 1.04 \sim 3.20)$ 、大腿骨頸部: $1.50 (95\% \text{CI}: 1.13 \sim 1.99)$)。eGFR と骨密度に関連はみられなかったが、eGFR で 2 群に分けてロジスティック回帰分析を行った結果、eGFR 低下群 ($< 89.86 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) で血中カドミウム濃度と骨密度低下に関連がみられた。—(Burn et al. 2015)—(参照 94)

c. 汚染地域

韓国の工業団地住民 804 名（男性 357 名、女性 447 名）を対象に 2007 年、尿中カドミウム濃度と骨への影響との関連を調査した。骨密度は DXA で測定し、 $-2.5 < T \text{ スコア} \leq -1$ を骨減少症と判断した。

早朝尿中カドミウム濃度の幾何平均値（幾何標準偏差）は 0.56（2.79）（男性 0.48（2.67）、女性 0.64（2.84）） $\mu\text{g/g Cr}$ であった。19 歳以上の 327 名を対象に、尿中カドミウム濃度で 3 群に分け、ロジスティック回帰分析（喫煙者、やせ又は両親が教育を受けてない人を除外）を行った結果、第 1 三分位群（ $\leq 0.5 \mu\text{g/g Cr}$ ）に対する第 3 三分位群（ $\geq 1.0 \mu\text{g/g Cr}$ ）の骨減少症のオッズ比が上昇した（男性：3.37（95%CI：1.09～10.38）、女性：2.92（95%CI：1.51～5.64））。~~（Shin et al. 2011）~~（参照 95）

中国南東部のカドミウム非汚染地域、中等度及び重度汚染地域住民（それぞれ
の人数と平均年齢：非汚染地域 男性 98 名（57.83 歳）、女性 155 名（53.67 歳）、
中等度汚染地域 男性 81 名（50.14 歳）、女性 162 名（49.21 歳）、重度汚染地域
男性 123 名（53.38 歳）、女性 171 名（50.63 歳））を対象に骨への影響を調査した。
各地域から 6 種類（米、キャベツ、豆、とうがらし、かぶ、豚肉）の食品サンプルを収集した。
野菜及び豚肉の寄与は米に比べてはるかに低く、また、喫煙の影響も米に比べて低いと考えられたことからいずれも考慮しなかった。年齢を考慮した累積カドミウム摂取量、尿中及び血中カドミウム濃度の中央値（5～95 パーセンタイル値）は、非汚染地域、中等度及び重度汚染地域でそれぞれ、
男性 0.48（0.27～0.65）g、2.06（0.44～4.52） $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 1.37（0.50～4.96） $\mu\text{g/L}$ 、
女性 0.42（0.26～0.62）g、2.09（0.30～5.66） $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 1.25（0～3.42） $\mu\text{g/L}$ 、
男性 2.14（1.77～2.33）g、3.74（0.19～7.53） $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 3.98（1.24～11.23） $\mu\text{g/L}$ 、
女性 2.11（1.76～2.33）g、4.57（1.43～14.02） $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 3.83（0.88～11.51） $\mu\text{g/L}$ 、
男性 11.00（9.72～11.61）g、11.23（2.68～27.32） $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 9.34（2.41～26.67） $\mu\text{g/L}$ 、
女性 11.12（9.63～11.62）g、12.31（3.54～45.63） $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 10.62（3.07～37.68） $\mu\text{g/L}$ であった。いずれの群においても骨密度に関連はみられなかった。ロジスティック回帰分析（年齢、月経状態（女性のみ）、体重、身長、喫煙及び飲酒で調整）を行った結果、女性においてのみ、累積カドミウム摂取量 $<0.58 \text{ g}$ の群と比較して $>10 \text{ g}$ の群で骨粗しょう症のオッズ比が上昇した（2.36（95%CI：1.14～5.16））。著者らは、女性においてのみ、累積カドミウム摂取量の増加によって骨粗しょう症や骨折の発生率が高くなることが示唆されたとしている。~~（Chen et al. 2019）~~（参照 96）

d. メタアナリシス

2002～2018年に報告された米国、中国、ベルギー、韓国、スウェーデン及び台湾の文献12報（血中カドミウム濃度9報、尿中カドミウム濃度4報、食事中カドミウム濃度2報）を用いて、尿中、血中又は食事中カドミウム濃度と骨への影響について変量効果モデルのメタアナリシスを行った。

カドミウムへのばく露と骨減少症及び骨粗しょう症リスク増加に関連がみられた（オッズ比1.35（95%CI：1.17～1.56））。層別解析では、65歳以上ではよりオッズ比が高かった（1.43（95%CI：1.08～1.88））。尿中、血中又は食事中で分けた解析では、尿中カドミウム濃度との関連はみられず、血中よりも食事中カドミウム濃度のオッズが高かった（1.46（95%CI：1.28～1.67））。~~（Jalili et al. 2020）~~（参照97）

2020年までに報告された米国、中国、ベルギー、韓国及びスウェーデンの文献17報（尿中カドミウム濃度10報、血中カドミウム濃度7報）を用いて、尿中又は血中カドミウム濃度と骨への影響について変量効果モデルのメタアナリシスを行った。

尿中カドミウム濃度と骨粗しょう症及び骨減少症リスク増加には関連がみられたが（オッズ比1.80（95%CI：1.42～2.18））、血中カドミウム濃度とは関連はみられなかった（1.21（95%CI：0.84～1.58））。~~（Li et al. 2021）~~（参照98）

1980～2020年に報告された文献21報の89データセットを用いて、尿中カドミウム濃度と骨への影響について変量効果モデルのメタアナリシスを行った。また、EFSAと同様のトキシコキネティックモデルを用いて食事からのカドミウム摂取量を推定した。BMDS Version 2.7.0を用いてBMD/BMDLを算出した。

全体の尿中カドミウム濃度の平均値は $2.06 \pm 2.83 \mu\text{g/g Cr}$ であり、人種で分けると差がみられた（アジア人： $4.31 \pm 3.45 \mu\text{g/g Cr}$ 、白人： $0.60 \pm 0.34 \mu\text{g/g Cr}$ ）。また、骨密度に性差がみられた（男性： $0.85 \pm 0.24 \text{ g/cm}^2$ 、女性： $0.74 \pm 0.28 \text{ g/cm}^2$ ）。尿中カドミウム濃度の増加に伴い骨密度が低下する傾向がみられ、関連は有意であった（図2-35）。BMRを5%及び10%として算出したBMD₀₅/BMDL₀₅及びBMD₁₀/BMDL₁₀は、1.81/1.71及び3.62/3.43であった。最も低いBMDL₁₀の値 $1.71 \mu\text{g/g Cr}$ から推定した食事からのカドミウム摂取量のhealth-based guidance value：HBGVは $0.64 \mu\text{g/kg 体重/日}$ であった。~~（Qing et al. 2021b）~~（参照99）

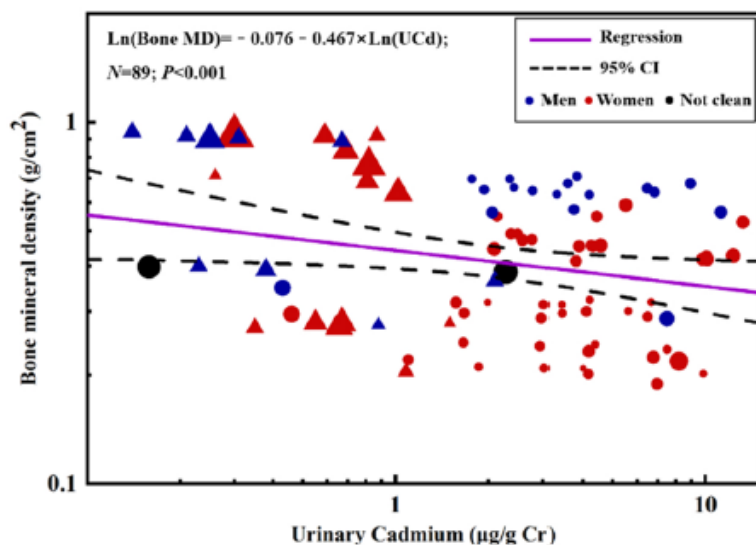


図 2-35 尿中カドミウム濃度と骨密度の関係

欧州 17 か国から収集された、1979～1987 年の年齢別、性別の股関節骨折患者数をもとに解析を行った。股関節骨折は女性の高齢者で特に多く、8 か国のデータから解析した股関節骨折の発生率は男女ともに指数関数的に上昇した（図 2-36）。男女比は国によって 3 倍の差があったが、国別の差は、女性で 11 倍、男性で 7 倍あった。骨折の発症率が最も高かったのはヨーロッパ北部で、最も低いのは地中海沿岸地域であった。男女間の差よりも国別の差の方が大きかったことから、股関節骨折の原因として遺伝的又は環境的な要因が重要であることが示唆された。~~（Johnell et al. 1992）~~（参照 100）

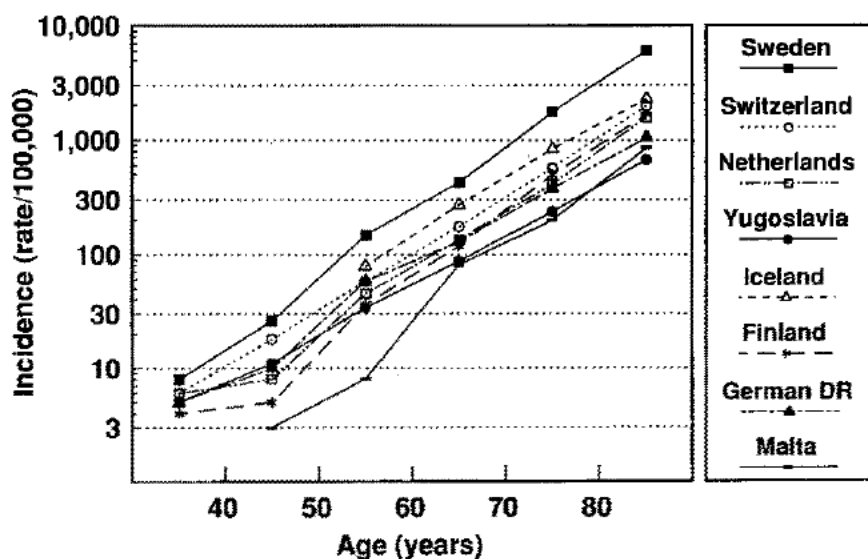


図 2-36 国別の骨折の発生率

1988～2013 年に報告された文献をレビューし、骨粗しょう症性骨折の世界的な変動、民族差、経年変化について検討した。股関節骨折の発生率は年齢とともに増加したが、増加幅は女性の方が大きかった。股関節骨折の発生率の高い国と低い国を比較すると、女性で 265 倍、男性で 140 倍のばらつきがあった。股関節骨折の発生率の中央値は、北米と欧州で最も高く、次いでアジア、中東、オセアニア、中南米、アフリカの順となっていた（図 2-37）。股関節骨折の病因は複雑であり、股関節骨折率の大きな変動は、おそらく遺伝的、ライフスタイル、医学的、社会経済的、環境的要因を反映していると考えられた。社会経済的地位、発展、健康、都市化などの様々な国の指標は、年齢標準化股関節骨折率と正の相関があり、先進国で高い割合を示した。~~—(Cauley et al. 2014)—~~ (参照 101)



図 2-37 年齢標準化した股関節骨折の発生率

(3) 呼吸器系への影響

①国内

※選定文献なし。

②海外

韓国 KNHANES 2008-2011 のデータを用いて、40 歳以上の 2,992 名 3,622 名（男性 1851 名、女性 1771 名、平均年齢：男性 53.3 歳、女性 55.6 歳）（肺がん又は肺結核の既往歴がある人を除外）を対象に血中カドミウム濃度と慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease：COPD）との関連を調査した。

血中カドミウム濃度の中央値（25～75 パーセンタイル値）は男性の対照群で 1.02（0.73～1.42） $\mu\text{g/L}$ 、COPD 群で 1.26（0.94～1.73） $\mu\text{g/L}$ 、女性の対照群で 1.31（0.98～1.73） $\mu\text{g/L}$ 、COPD 群で 1.28（0.96～1.78） $\mu\text{g/L}$ であった。血中カドミウム濃度で 4 群に分け、ロジスティック回帰分析（年齢、喫煙、身体活動、BMI、収入及び教育歴で調整）を行った結果、男性の第 1 四分位群（ $<0.84 \mu\text{g/L}$ ）に対する第 4 四分位群（ $\geq 1.64 \mu\text{g/L}$ ）で COPD 発症率のオッズ比が上昇した（2.47（95%CI：1.59～3.84）、p for trend= <0.001 ）。非喫煙者のみの解析でも男性のみ COPD 発症率のオッズ比が上昇した（8.45（95%CI：2.10～33.95）、p for trend=0.003）。~~（Oh et al. 2014）~~（参照 102）

（４）心血管系への影響

①国内

日本のカドミウムに汚染されていない地域（千葉県及び石川県）に住む一般集団を対象としたコホート調査に参加した 50 歳以上の男性 1,107 名及び女性 1,697 名（baseline 時（1993～1994 年）の幾何平均年齢（幾何標準偏差）64.7（9.1）歳及び 63.1（9.6）歳）を対象に尿中カドミウム濃度と非発がん性疾患による死亡（心臓脳血管疾患、呼吸器疾患、腎臓及び尿管疾患及び外因性）との関連を調査した。

baseline 時の早朝尿中のカドミウム濃度の幾何平均値（幾何標準偏差）は男性で 1.8（2.4） $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で 2.4（2.6） $\mu\text{g/g Cr}$ であった。2011～2012 年まで（19 年間）の追跡期間中に、男性 472 名、女性 379 名が死亡した。Fine and Gray competing risks model（Fine and Gray 1999）を用いて解析（年齢、BMI、平均動脈圧、居住地、血圧関連の持病、飲酒及び喫煙）を行った結果、尿中カドミウム濃度で 4 群に分けた四分位解析では非発がん性疾患による死亡との関連はみられなかった。尿中カドミウム濃度 1 $\mu\text{g/g Cr}$ 増加で男性の心臓脳血管疾患（脳血管疾患（脳梗塞））による死亡のハザード比が上昇した（心臓脳血管疾患：1.05（95%CI：1.00～1.11）、p=0.048、脳血管疾患：1.08（95%CI：1.01～1.16）、p=0.023、脳梗塞：1.11（95%CI：1.04～1.20）、p=0.002）。~~（Suwazono et al. 2021）~~（参照 103）

②海外

米国 NHANES 1999-2004 のデータを用いて、20 歳以上の 8,989 名（男性 4,492 名、女性 4,497 名）（妊婦を除外）の尿中及び血中カドミウム濃度と死亡率（全死因、心血管疾患、心疾患及び虚血性心疾患）、腎臓への影響（eGFR）並びに高血圧との関連を調査した。

baseline 時の尿中カドミウム濃度の幾何平均値は $0.28 \mu\text{g/g Cr}$ 、血中カドミウム濃度の幾何平均値は $0.44 \mu\text{g/L}$ であった。2006 年まで（平均 4.8 年間）の追跡期間中に、524 名が死亡した。Cox 比例ハザード回帰分析（性別、教育歴、収入、人種/民族、閉経状態（女性のみ）、BMI、血中鉛濃度、C 反応性タンパク、総・HDL コレステロール、コレステロール治療、高血圧、糖尿病、eGFR、喫煙及び血清コチニン濃度で調整）を行った結果、カドミウム濃度の 20 パーセンタイル値（尿中： $0.14 \mu\text{g/g Cr}$ 、血中： $0.22 \mu\text{g/L}$ ）と比較して 80 パーセンタイル値（尿中： $0.57 \mu\text{g/g Cr}$ 、血中： $0.80 \mu\text{g/L}$ ）で全死因、心血管疾患、心疾患、血中カドミウムと虚血性心疾患の関連を除き死亡のハザード比が上昇した（全死因：尿中 1.52 (95%CI : 1.00~2.29)、血中 1.50 (1.07~2.10)、心血管疾患：尿中 1.74 (95%CI : 1.07~2.83)、血中 1.69 (1.03~2.77)、心疾患：尿中 2.53 (95%CI : 1.54~4.16)、血中 1.98 (1.11~3.54)、虚血性心疾患：尿中 2.09 (95%CI : 1.06~4.13)）。尿中及び血中カドミウム濃度で 3 群に分けた解析では、カドミウム濃度増加で eGFR 低下の割合及び高血圧の割合増加がみられた（p for trend= <0.001）。~~-(Tellez-Plaza et al. 2012)-~~（参照 104）

米国 NHANES 1999-2010 のデータを用いて、40 歳以上の 18,602 名（男性の割合（幾何標準偏差）47.6 (0.4) %、baseline 時の平均年齢（幾何標準偏差）57.5 (0.2) 歳）の血中カドミウム濃度と心血管疾患死亡との関連を調査した。

baseline 時の血中カドミウム濃度の幾何平均値（幾何標準偏差）は $0.43 (0.01) \mu\text{g/L}$ であった。2011 年まで（中央値 6.2 年間）の追跡期間中に、985 名が心血管疾患で死亡した。Cox 比例ハザード回帰分析（性別、人種/民族、喫煙、飲酒、血清鉄、血中カドミウム、血清 c 反応性タンパク及び血清カルシウム及びヘマトクリット補正血中鉛で調整）を行った結果、血中カドミウム濃度 10 倍増加当たりの心血管疾患死亡相対リスクが上昇した（1.35 (95%CI : 1.15~1.59)）。~~-(Aoki et al. 2016)-~~（参照 105）

米国 NHANES1999-2010 のデータを用いて、20 歳以上の 9,258 名（男性 4,506 名、女性 4,752 名）（高血圧の人を除外）の尿中及び血中カドミウム濃度と血圧、心血管疾患による死亡との関連を調査した。eGFR は MDRD 式及び

1 CKD-EPI 法で算出したが、CKD-EPI 法の結果を用いて解析を行った。

2 eGFR で 3 群（正常群、軽度低下群及び中～重度低下群）に分けた²²際の尿中
3 及び血中カドミウム濃度の幾何平均値（95%CI）は、それぞれ 0.33（0.30～0.36）
4 µg/g Cr、0.29（0.27～0.32）µg/g Cr 及び 0.20（0.17～0.23）µg/g Cr、0.47（0.45
5 ～0.49）µg/L、0.48（0.45～0.50）µg/L 及び 0.48（0.45～0.51）であり、尿中カ
6 ドミウム濃度は eGFR の低下に伴って有意に低下した（p for trend<0.0001）。
7 死亡については 2011 年まで（中央値 7 年間）追跡を行った。回帰分析（性別、
8 人種、年齢、教育歴、収入、飲酒、BMI、総エネルギー摂取量、及び喫煙習慣で
9 調整）を行った結果、血中カドミウム濃度増加に伴い、収縮期及び拡張期血圧の
10 増加がみられ、非喫煙者でも同様の結果であった（p for trend=0.0001）。尿中カ
11 ドミウム濃度と血圧との解析（さらに心血管疾患の既往歴で調整）でも同様の関
12 連がられたが特に拡張期血圧の eGFR 中～重度低下群で顕著であった。Cox 比
13 例ハザード回帰分析（性別、人種、年齢、教育歴、収入、飲酒、BMI、総エネルギー
14 摂取量、喫煙習慣、心血管疾患及び高血圧の既往歴で調整）を行った結果、
15 心血管疾患による死亡のハザード比が trend のみ上昇した（2.18（95%CI：0.68
16 ～7.01）、p for trend=0.04）~~（Gao et al. 2018）~~（参照 106）

17
18 米国 NHANES 1999-2012 のデータを用いて、40 歳以上の 16,028 名（training
19 set 群：8,043 名、testing set 群：7,985 名²³）の血中カドミウム濃度と心血管
20 疾患死亡との関連を調査した。

21 baseline 時の血中カドミウム濃度の中央値（25～75 パーセンタイル値）は
22 training set 群で 0.40（0.26～0.66）µg/L、testing set 群で 0.40（0.26～0.67）
23 µg/L であった。testing set 群のうち、2015 年まで（中央値（範囲）7.2（0.2～
24 16.7）年間）の追跡期間中に、256 名が心血管疾患で死亡した。Cox 比例ハザード
25 回帰分析（年齢、性別、人種/民族、喫煙、収縮期血圧、降圧剤の使用の有無、
26 総コレステロール、HDL コレステロール、糖尿病及び BMI で調整）を行った
27 結果、血中カドミウム濃度 25 パーセンタイル値の群と比較して血中カドミウム
28 濃度 75 パーセンタイル値の群の心血管疾患死亡ハザード比は 1.60（95%CI：
29 1.30～1.98）であった。~~（Wang et al. 2019）~~（参照 107）

30
31 米国のアリゾナ州、オクラホマ州、ノースダコタ州又はサウスダコタ州に住む

²² 正常群：≥90、軽度低下群：60～89、中～重度低下群：<60 mL/min/1.73m²

²³ 原著では群分けについて、“We randomly split our study by a ratio of 1:1 into the training set (n=8043) for construction of the CVD death-related ERS (Environmental Risk Score) of blood metals, and the testing set (n=7985) for evaluation of performances of blood metals, including the constructed ERS, for predicting CVD mortality in addition to the established risk factors.”と記載している。

1 アメリカンインディアンを対象としたコホート調査 (Strong Heart Study
2 (SHS)) に参加した 3,348 名 (男性が 40%、baseline 時 (1989~1991 年) の
3 平均年齢±標準誤差 (範囲) 56.0 ± 0.1 (45~75) 歳) を対象に尿中カドミウム
4 濃度と心血管疾患 (冠動脈性心疾患、脳卒中又は心不全) との関連を調査した。
5 baseline 時の早朝尿中カドミウム濃度の中央値 (25~75 パーセンタイル値)
6 は 0.92 ($0.61 \sim 1.45$) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。2008 年まで (平均 15 年間) の追跡期
7 間中に、1,084 名が心血管疾患を発症し、そのうち 400 名が心血管疾患によって
8 死亡した。尿中カドミウム濃度で 4 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析 (性
9 別、BMI、閉経状態、教育歴、総コレステロール、推定 LDL コレステロール、
10 高血圧、糖尿病、eGFR 及び喫煙で調整) を行った結果、第 1 四分位群 (≤ 0.61
11 $\mu\text{g/g Cr}$) に対する第 2 四分位群 ($>0.62 \mu\text{g/g Cr}$) で心血管疾患、第 3 四分位群
12 ($>0.93 \mu\text{g/g Cr}$) で冠動脈性心疾患及び心不全、第 4 四分位群 ($>1.45 \mu\text{g/g Cr}$)
13 で脳卒中のハザード比が上昇した (心血管疾患: 第 2 四分位 1.20 (95%CI: 1.00
14 ~ 1.44)、第 3 四分位 1.30 (95%CI: $1.07 \sim 1.58$)、第 4 四分位 1.48 (95%CI:
15 $1.21 \sim 1.80$)、冠動脈性心疾患: 第 3 四分位 1.31 (95%CI: $1.05 \sim 1.63$)、第 4 四
16 分位 1.33 (95%CI: $1.05 \sim 1.68$)、心不全: 第 3 四分位 1.52 (95%CI: $1.06 \sim$
17 2.18)、第 4 四分位 1.61 (95%CI: $1.10 \sim 2.36$)、脳卒中: 1.87 (95%CI: $1.22 \sim$
18 2.86))。また、第 2 四分位群 ($>0.62 \mu\text{g/g Cr}$) で総死亡、第 3 四分位群 (>0.93
19 $\mu\text{g/g Cr}$) で心血管疾患による死亡、第 4 四分位群 ($>1.45 \mu\text{g/g Cr}$) で冠動脈性
20 心疾患による死亡のハザード比が上昇した (総死亡: 第 2 四分位 1.26 (95%CI:
21 $1.07 \sim 1.48$)、第 3 四分位 1.36 (95%CI: $1.16 \sim 1.61$)、第 4 四分位 1.58 (95%CI:
22 $1.32 \sim 1.89$)、心血管疾患による死亡: 第 3 四分位 1.37 (95%CI: $1.00 \sim 1.88$)、
23 第 4 四分位 1.87 (95%CI: $1.34 \sim 2.60$)、冠動脈性心疾患による死亡: 1.51 (95%CI:
24 $1.04 \sim 2.20$))。-(Tellez-Plaza et al. 2013a)-(参照 108)

25
26 米国の SHS に参加した 2,864 名 (女性が 61.1%、baseline 時 (1989~1991
27 年) の平均年齢 (標準誤差) 55.9 (0.1) (45~74) 歳) を対象に尿中カドミウム
28 濃度と末梢動脈疾患 (Peripheral Arterial Disease: PAD) (足関節上腕血比
29 (ankle brachial index: ABI を指標²⁴)) との関連を調査した。

30 baseline 時の尿中カドミウム濃度の幾何平均値 (95%CI) は 0.94 ($0.92 \sim$
31 0.96) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。1999 年まで (PAD 発症の有無で平均 4.3 及び 6.9 年
32 間) 追跡を行った。尿中カドミウム濃度で 3 群に分け、Cox 比例ハザード回帰
33 分析 (性別、年齢、教育歴、地域、BMI、閉経状態、総コレステロール、推定 LDL
34 コレステロール、高血圧、糖尿病、GFR 及び喫煙で調整) を行った結果、第 1

²⁴ ABI が少なくとも片足で <0.9 又は >1.4 で診断。

三分位群 ($\leq 0.71 \mu\text{g/g Cr}$) に対する第 3 三分位群 ($> 1.23 \mu\text{g/g Cr}$) で末梢動脈疾患のハザード比が上昇した (1.96 (95%CI : $1.32 \sim 2.81$)、 p for trend = 0.02)。

~~(Tellez-Plaza et al. 2013b)~~ (参照 109)

米国において一般集団を対象としたコホート調査 (Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) ²⁵) の参加者から、虚血性脳梗塞を発症した 680 名を症例とし、それをコホート全体からランダム抽出したサブコホート 2,540 名 (女性 53.4%、baseline 時 (2003~2007 年) の平均年齢 65.9 歳) と対比し、尿中カドミウム濃度と虚血性脳梗塞との関連を調査した。

baseline 時の尿中カドミウム濃度の中央値 (25~75 パーセンタイル値) は 0.42 ($0.27 \sim 0.68$) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。2012 年まで (平均 7 年間) 追跡を行った。尿中カドミウム濃度で 5 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析 (年齢、性別、人種、年齢・性別・年齢・人種相互関係、居住地域、収入、BMI、喫煙、身体活動、糖尿病、HDL/LDL コレステロール比、C 反応性タンパク、血清カルシウム濃度及び尿中ヒ素濃度で調整) を行った結果、第 1 五分位群 ($\leq 0.24 \mu\text{g/g Cr}$) に対する第 5 五分位群 ($\geq 0.78 \mu\text{g/g Cr}$) で虚血性脳梗塞のハザード比が上昇した (1.50 (95%CI : $1.01 \sim 2.22$ 、 p for trend = 0.02)。影響は血清亜鉛濃度の減少で強まり (1.82 (95%CI : $1.06 \sim 3.11$ 、 p for trend = 0.004)、非喫煙者で弱まった (1.27 (95%CI : $0.80 \sim 2.03$ 、 p for trend = 0.29)。 ~~(Chen et al. 2018e)~~ (参照 110)

米国のマサチューセッツ州において一般集団を対象としたコホート調査 (Boston Birth Cohort) の参加者のうち、1998 年に子癰前症と診断された症例群 115 名 (出産平均年齢 29.12 ± 6.17 歳) と対照群 1,159 名 (出産平均年齢 27.99 ± 6.31 歳) を対象に症例対照研究を行った。採血は産後 24~72 時間以内に行った。

赤血球中カドミウム濃度の中央値 (25~75 パーセンタイル値) は症例群で 0.8 ($0.6 \sim 1.1$) $\mu\text{g/L}$ 、対照群で 0.7 ($0.5 \sim 1.1$) $\mu\text{g/L}$ であった。赤血球中カドミウム濃度で 5 群に分け、回帰分析 (出産年齢、人種、教育歴、出産回数、妊娠前の BMI 及び妊娠中の喫煙で調整) を行った結果、第 1 五分位群 ($0.04 \sim 0.39 \mu\text{g/L}$) に対する第 5 五分位群 ($1.19 \sim 4.76 \mu\text{g/L}$) の子癰前症の有病割合 (Prevalence ratio) が trend のみ上昇した (1.86 (95%CI : $0.98 \sim 3.50$)、 $p = 0.06$ 、 p for trend = 0.009)。 ~~(Liu et al. 2019)~~ (参照 111)

²⁵ 脳卒中の発生率が高く、脳卒中の危険因子の有病率が高い米国の地域 (アラバマ州、アーカンソー州、ジョージア州、ルイジアナ州、ミシシッピ州、ノースカロライナ州、サウスカロライナ州) の住民も含まれている。

スウェーデンのヨーテボリに住む一般集団を対象としたコホート調査に参加した女性 458 名 (baseline 時 (2001~2003 年) の年齢 64 歳) (がん、慢性炎症性疾患又は重度の精神疾患患者を除外) を対象に尿中及び血中カドミウム濃度と末梢動脈疾患 (ABI が低い (≤ 0.9) ことを指標) との関連を調査した。対象者は、耐糖能正常、異常、又は糖尿病の女性から同程度選択した。

12 時間畜尿した尿中カドミウム濃度の及び血中カドミウム濃度の中央値 (5~95 パーセンタイル値) は 0.35 ($0.14\sim 0.96$) $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 0.33 ($0.14\sim 1.65$) $\mu\text{g/L}$ であった。中央値 5.4 ($5.1\sim 6.7$) 年間追跡を行った。尿中及び血中カドミウム濃度で 3 群に分け、ロジスティック回帰分析 (喫煙、収縮期血圧、HbA1c、アポリポタンパク B/A-I、スタチン処方及び正常耐糖能/耐糖能障害/糖尿病で調整) を行った結果、尿中カドミウム濃度第 1 三分位群 ($0.06\sim 0.28$ $\mu\text{g/g Cr}$) に対する第 3 三分位群 ($0.46\sim 2.06$ $\mu\text{g/g Cr}$) の末梢動脈疾患のオッズ比が上昇した (2.5 (95%CI : $1.1\sim 5.8$)、 $p=0.037$)。細胞間接着分子 1 (intercellular adhesion molecule-1 : ICAM-1) で調整しても結果は変わらなかった。血中カドミウム濃度との関連はみられなかった。~~-(Fagerberg et al. 2013)-~~ (参照 112)

スウェーデン MDCS-CC) に参加した 4,639 名 (男性 1,875 名、女性 2,764 名、baseline 時 (1991~1996 年) の平均年齢 57.4 歳) を対象に血中カドミウム濃度と頸動脈硬化性プラークとの関連を調査した。血中カドミウム濃度は赤血球中カドミウム濃度とヘマトクリット値から算出した。

血中カドミウム濃度の幾何平均値は 0.31 (男性 0.29 (5~95 パーセンタイル値 : $0.09\sim 1.60$)、女性 0.32 ($0.11\sim 1.61$) $\mu\text{g/L}$ であった。血中カドミウム濃度により 4 群に分け、ロジスティック回帰分析 (性別、年齢、喫煙、教育年数、身体活動スコア、飲酒、胴囲、収縮期血圧、LDL/HDL コレステロール、中性脂肪、HbA1c、c 反応性タンパク、降圧剤の処方、脂質低下剤の処方、糖尿病、閉経及びホルモン置換療法で調整) を行った結果、第 1 四分位群 (幾何平均値 0.12 (範囲 $0.03\sim 0.17$) $\mu\text{g/L}$) に対する第 4 四分位群 (1.04 ($0.50\sim 5.10$) $\mu\text{g/L}$) の頸動脈硬化性プラークの有病率のオッズ比が上昇した (1.3 (95%CI : $1.03\sim 1.8$)、 p for trend= 0.029)。非喫煙者のみの解析では関連はみられなくなった (0.8 (95%CI : $0.6\sim 1.1$)、 p for trend= 0.40) ~~-(Fagerberg et al. 2015)-~~ (参照 113)

スウェーデンの MDCS-CC に参加した 4,819 名 (男性 1,958 名、女性 2,861 名、baseline 時 (1991~1994 年) の平均年齢 $\pm$ 標準誤差 57 ± 0.1 歳) を対象に血中カドミウム濃度と心血管疾患イベント及び死亡率との関連を調査した。血中カドミウム濃度は赤血球中カドミウム濃度とヘマトクリット値から算出した。血中カドミウム濃度の中央値 (25~75 パーセンタイル値) は 0.26 ($0.17\sim 0.50$)

1 $\mu\text{g/L}$ であった。2010 年まで追跡を行った。追跡期間中に、882 名が死亡した。
2 血中カドミウム濃度で 4 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析（性別、喫煙、胴
3 囲、教育、身体活動、飲酒、血清中性脂肪、HbA1c、C 反応性タンパク、閉経状
4 態、ホルモン置換療法、降圧剤、糖尿病、高脂血症治療、拡張期血圧及び LDL/HDL
5 コレステロールで調整）を行った結果、第 1 四分位群 ($<0.17 \mu\text{g/L}$) に対する第
6 4 四分位群 ($0.50\sim 5.1 \mu\text{g/L}$) の急性冠動脈イベント、急性心筋梗塞、主な心臓
7 有害イベント、脳卒中、虚血性脳梗塞、全死亡、心血管疾患による死亡のハザード
8 比が上昇した（ハザード比の範囲：1.6~2.1）。

9 非喫煙者のみの解析でも、全死亡以外のハザード比は有意なままであった（ハ
10 ザード比の範囲：2.2~2.6）。~~-(Barregard et al. 2016)-~~ (参照 114)

11
12 スウェーデンの MDCS-CC に参加した 4,156 名（男性 39.2%、baseline 時
13 （1991~1996 年）の平均年齢±標準誤差（範囲） 57.3 ± 5.9 （45~73）歳）（脳
14 梗塞の既往歴がある人を除外）を対象に血中カドミウム濃度と虚血性脳梗塞と
15 の関連を調査した。血中カドミウム濃度は赤血球中カドミウム濃度とヘマトク
16 リット値から算出した。

17 2010 年まで（平均 16.7 ± 3.5 年）追跡を行い、221 名が虚血性脳梗塞と診断
18 された。頸動脈プラークは参加者の 34.5%にみられ、血中カドミウム濃度はプラ
19 ークのある人の方が高かった（ $p<0.001$ ）。血中カドミウム濃度で 4 群に分け、
20 Cox 比例ハザード回帰分析（年齢、性別、胴囲、喫煙、糖尿病、血圧、降圧剤、
21 LDL/HDH コレステロール、高脂血症治療及び C 反応性タンパクで調整）を行
22 った結果、第 1 四分位群（男性 $<0.15 \mu\text{g/L}$ 、女性 $0.18 \mu\text{g/L}$ ）に対する第 4 四分
23 位群（男性 $0.47\sim 5.07 \mu\text{g/L}$ 、女性 $0.49\sim 4.83 \mu\text{g/L}$ ）の虚血性脳梗塞のハザード
24 比が上昇した（1.66（1.01~2.72）、 $p=0.040$ ）。~~-(Borné et al. 2017)-~~ (参照 115)

25
26 スウェーデンの MDCS-CC に参加した 4,304 名（男性 1,764 名、女性 2,540
27 名、baseline 時（1991~1994 年）の平均年齢（5~95 パーセンタイル値）58 歳
28 （48~66 歳））を対象に血中カドミウム濃度を介した喫煙と心血管疾患の発生
29 率及び死亡率との関連を媒介分析（mediation analysis）で調査した。喫煙習慣
30 の違いで 4 群に分類した（非喫煙者、長期間（やめてから 5 年以上）経過した
31 かつての喫煙者、最近まで（やめてから 5 年以内）のかつての喫煙者、現在の喫
32 煙者）。血中カドミウム濃度は赤血球中カドミウム濃度とヘマトクリット値から
33 算出した。

34 baseline 時の血中カドミウム濃度の中央値（5~95 パーセンタイル値）は 0.24
35 （ $0.10\sim 1.52$ ） $\mu\text{g/L}$ であり、かつて及び現在の喫煙者では高かった（最近まで
36 のかつての喫煙者： 0.36 （ $0.15\sim 1.11$ ）、現在の喫煙者： 1.00 （ $0.22\sim 2.46$ ））。臨

床イベントを 2010 年まで (16~19 年間) 追跡した。生存率は加速故障時間 (accelerated failure time : AFT) モデル²⁶、発生率は Aalen 加法ハザードモデルによって分析した。現在の喫煙者ではすべての臨床イベント (急性冠動脈イベント、主要有害冠動脈イベント、脳卒中、心血管疾患による死亡、全死亡) で生存期間の短縮 (AFT モデル) 及び発生率の上昇 (Aalen モデル) がみられ、血中カドミウム濃度の媒介率は数~数十%であった。特に主要有害冠動脈イベントの媒介率は AFT モデルで 48%、Aalen モデルで 58%と高かった。著者らは、カドミウムが喫煙誘発性の心血管疾患に重要な役割を果たしているとしている。~~(Li et al. 2019)~~ (参照 116)

スウェーデンのイエーテボリ、リンシェーピング、マルメ、ストックホルム、ウメオ及びウプサラにおいて一般集団を対象としたコホート調査 (Swedish CardioPulmonary bioImage Study (SCAPIS)) に参加した 5,627 名 (男性 2,734 名、女性 2,893 名、平均年齢 (範囲) 57 ± 0.1 (50~64) 歳) を対象に、2013~2018 年に血中カドミウム濃度と冠動脈カルシウムスコアとの関連を調査した。

血中カドミウム濃度の中央値は $0.24 \mu\text{g/L}$ であり、男性 ($0.19 \mu\text{g/L}$) よりも女性 ($0.29 \mu\text{g/L}$) の方が高かった。血中カドミウム濃度で 4 群に分け、ポワソン回帰分析 (年齢、性別、喫煙、高血圧、糖尿病、家族の既往歴、及び LDL/HDL コレステロール比で調整) を行った結果、第 1 四分位群 ($<0.16 \mu\text{g/L}$) に対する第 4 四分位群 ($0.39 \sim 8.5 \mu\text{g/L}$) の冠動脈カルシウムスコアの有病割合 (Prevalence ratio) が上昇した (Calcium score >0 : 1.1 (1.0~1.3)、Calcium score >100 : 1.6 (1.3~2.0))。非喫煙者のみの解析においてもほぼ同様の結果であった (Calcium score >0 : 1.1 (0.9~1.3)、Calcium score >100 : 1.7 (1.1~2.7))。

~~(Barregard et al. 2021)~~ (参照 117)

スペインのバリャドリッドにおいて一般集団を対象としたコホート調査 (Hortega Study) に参加した 1,171 名 (男性 51.7%、baseline 時 (1997 年) の平均年齢 (範囲) 47.91 ± 17 (15~85) 歳) を対象に尿中カドミウム濃度と心血管疾患との関連を調査した。

baseline 時の尿中カドミウム濃度の中央値 (25~75 パーセンタイル値) は 0.38 ($0.23 \sim 0.64$) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。2015 年まで追跡を行った。尿中カドミウム濃度で 3 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析 (性別、教育歴、喫煙、尿中コチニン濃度、eGFR、居住地域、HDL コレステロール、総コレステロール、脂質異常

²⁶ イベント発生までの時間を対数変換した線形モデルであり、比例ハザードモデルに代わるモデルとされている。

症治療、高血圧治療、糖尿病及び拡張期血圧で調整)を行った結果、第1三分位群 ($\leq 0.27 \mu\text{g/g Cr}$) に対する第2三分位群 ($> 0.27 \mu\text{g/g Cr}$) 及び第3三分位群 ($> 0.53 \mu\text{g/g Cr}$) で心血管疾患のハザード比が上昇した (第2三分位群: 2.27 (95%CI: 1.44~3.57)、及び第3三分位群: 2.31 (95%CI: 1.47~3.65))。
~~-(Domingo-Relloso et al. 2019)-~~ (参照 118)

(5) がん

①国内

a. 発がん

日本の9地域²⁷の保健所を対象としたコホート研究 (The Japan Public Health Center-based Prospective Study) に参加した90,383名 (男性42,032名、女性48,351名、開始から5年後 (コホートI: 1995年、コホートII: 1998年) をbaselineとした時の年齢は45~74歳) を対象に食事中カドミウム濃度と発がんとの関連を調査した。FFQ (138項目) と日本及びJECFAの食品中カドミウム濃度のデータベースから食事中カドミウム摂取量を推定した。残差法によりエネルギー摂取量で調整した食事中カドミウム摂取量の平均値は26.5 $\mu\text{g/日}$ であった。2006年まで (平均9年間) の追跡期間中に、5,849名があらたにがんと診断された。食事中カドミウム摂取量を4群に分け、Cox比例ハザード回帰分析 (年齢、地域、BMI、喫煙、飲酒、余暇の身体活動時間、摂取量 (肉、大豆、野菜、果物)、閉経状態及びホルモン剤の使用の有無 (女性のみ) で調整) を行った結果、食事中カドミウム摂取量と全がん発生に関連はみられなかった。部位ごとの層別解析においても関連はみられなかった。~~-(Sawada et al. 2012)-~~ (参照 119)

日本の長野県において、2001~2005年に乳がんと診断された患者群390名 (平均年齢 53.8 ± 10.6 歳) と対照群390名 (平均年齢 54.0 ± 10.2 歳) (いずれの群も年齢の範囲は20~74歳) (エネルギー摂取量 < 500 又は $\geq 4,000$ kcalの人を除外) を対象に症例対照研究を行った。FFQ (136項目) と日本及びJECFAの食品中カドミウム濃度のデータベースから食事中カドミウム摂取量を推定した。エネルギー摂取量で調整した食事中カドミウム摂取量の平均値は26.4 $\mu\text{g/日}$ (患者群で24.5 $\mu\text{g/日}$ 、対照群で25.5 $\mu\text{g/日}$) であった。残差法によりエネルギー摂取量で調整した食事中カドミウム摂取量を3群に分け、ロジスティック回帰分析 (年齢、居住地域、閉経状態、身体活動量、家族の乳がんの既往歴、出産

²⁷ コホートI (1990年に開始): 岩手県、秋田県、長野県、沖縄県、コホートII (1993年に開始): 茨城県、新潟県、高知県、長崎県、大阪府、沖縄県

回数及び摂取量（イソフラボン、野菜、総エネルギー）で調整）を行った結果、食事中カドミウム摂取量と乳がんに関連はみられなかった。非喫煙者のみの解析においても関連はみられなかった。~~-(Itoh et al. 2014)-~~ (参照 120)

b. がん死亡

日本のカドミウムに汚染されていない地域（千葉県及び石川県）に住む一般集団を対象としたコホート調査に参加した 50 歳以上の男性 1,067 名及び女性 1,590 名（baseline 時（1993～1994 年）の幾何平均年齢（幾何標準偏差）男性 65.5（8.2）歳及び女性 64.6（7.9）歳）を対象に尿中カドミウム濃度と死亡との関連を調査した。baseline 時の早朝尿中のカドミウム濃度の幾何平均値（幾何標準偏差）は男性で 1.8（2.4） $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で 2.4（2.6） $\mu\text{g/g Cr}$ であった。2011～2012 年まで（19 年間）の追跡期間中に、男性 472 名、女性 383 名が死亡した。尿中カドミウム濃度で 4 群に分け、比例ハザード回帰分析（男性は年齢、平均動脈圧、持病、心疾患、腎疾患及び喫煙、女性は年齢、平均動脈圧、持病、心疾患、高血圧及び糖尿病で調整）を行った結果、男性では第 1 四分位群（ $<1.14 \mu\text{g/g Cr}$ ）に対する第 3 四分位群（ $>1.96 \mu\text{g/g Cr}$ ）、女性では第 1 四分位群（ $<1.46 \mu\text{g/g Cr}$ ）に対する第 4 四分位群（ $>4.66 \mu\text{g/g Cr}$ ）の全死亡率のハザード比が上昇した（男性：1.35（95%CI：1.03～1.77）、 $p=0.032$ 、女性：1.49（95%CI：1.11～2.00）、 $p=0.008$ ）。男性のみに行った喫煙（non-smoker、Ex-smoker、Smoker）で分けた層別解析において、喫煙者における全死亡率のハザード比が上昇した（1.61（95%CI：1.30～1.99）、 $p= <0.001$ ）。~~-(Suwazono et al. 2015)-~~ (参照 121)

日本のカドミウムに汚染されていない地域（千葉県及び石川県）に住む一般集団を対象としたコホート調査に参加した 50 歳以上の男性 1,107 名及び女性 1,697 名（baseline 時（1993～1994 年）の幾何平均年齢（幾何標準偏差）64.9（9.3）歳及び 63.1（9.7）歳）を対象に尿中カドミウム濃度とがんによる死亡（全がん、胃がん、大腸がん、肺がん、肝臓がん及び胆嚢がん（男性のみ）、並びに膵臓がん（女性のみ））との関連を調査した。baseline 時の早朝尿中のカドミウム濃度の幾何平均値（幾何標準偏差）は男性で 1.8（2.4） $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で 2.4（2.7） $\mu\text{g/g Cr}$ であった。2011～2012 年まで（19 年間）の追跡期間中に、男性 472 名、女性 379 名が死亡した。Fine and Gray competing risks regression model（Fine and Gray 1999）を用いて解析（年齢、BMI、平均動脈圧、高血圧、居住地域、飲酒及び喫煙）を行った結果、尿中カドミウム濃度 1 $\mu\text{g/g Cr}$ 増加で女性の全がん及び膵臓がん死亡のリスク比が上昇した（全がん：1.06（95%CI：1.02～1.11）、 $p=0.008$ 、膵臓：1.13（95%CI：1.03～1.24）、 $p=0.013$ ）。男性の

みに行った喫煙 (non-smoker, Ex-smoker、Smoker) による解析では、非喫煙者と比較して喫煙者の全がん、大腸がん及び肺がん死亡のリスク比が上昇した。
~~-(Watanabe et al. 2020)-~~ (参照 122)

②海外

a. 発がん

米国のレイジアナ州の持続的に膵臓がんの発生率が高い地域において、2001～2005 年の間に膵臓がんと診断された患者群 69 名と対照群 158 名 (いずれの群も 70 歳以上の割合が 40%以上) を対象に症例対照研究を行った。尿中カドミウム濃度を 0.5 µg/g Cr ずつ 4 群に分け、ロジスティック回帰分析 (面接時の年齢、人種、性別、年間喫煙量、現在の喫煙習慣、教育歴、飲酒量、膵臓がんの家族歴で調整) を行った結果、<0.5 µg/g Cr 群に対する>0.5 µg/g Cr 群の膵臓がんのオッズ比が上昇した (3.34 (95%CI : 1.38～8.07))。職業 (パイプ取付者 (pipefitter)、配管工 (Plumber) 又は溶接工 (Welder))、週当たりの食品別摂取頻度 (豚肉、赤肉、米、穀物) で群分けした解析でもオッズ比が上昇した。喫煙 (Never、Former、Current) で分けた層別解析では関連はみられなかった。
~~-(Luekett et al. 2012)-~~ (参照 123)

米国のワシントン州に住む一般集団を対象としたコホート調査 (VITamins And Lifestyle (VITAL) cohort) に参加した閉経後の女性 30,543 名 (baseline 時 (2000～2002 年) の平均年齢 61.3～62.2 歳²⁸ (50～76 歳)) (がんと診断された人、エネルギー摂取量<600 又は>4,000 kcal の人を除外) を対象に食事中カドミウム摂取量と浸潤性乳がんとの関連を調査した。FFQ (120 項目) と US FDA のトータルダイエットスタディデータから食事中カドミウム摂取量を推定した。食事中カドミウム摂取量の平均値±標準偏差 (範囲) は 10.9±4.9 (0.5～55.7) µg/日であった。2009 年まで (平均 7.5 年間) の追跡期間中に、1,026 名があらたに浸潤性乳がんと診断された。食事中カドミウム摂取量を 4 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析 (年齢、摂取量 (エネルギー、野菜、いも、穀物)、教育歴、人種、ホルモン置換療法治療歴、喫煙、BMI、身体活動、飲酒、初産年齢、マルチビタミン摂取の有無及びマンモグラフィー検査の有無で調整) を行った結果、食事中カドミウム摂取量と浸潤性乳がんとの関連はみられなかった。喫煙 (Never、Ever) で分けた層別解析においても関連はみられなかった。~~-(Adams et al. 2012a)-~~ (参照 124)

²⁸ 四分位群ごとに平均年齢が記載されている。

1 米国のコホート調査 (Women's Health Initiative study (WHI)) に参加した
2 閉経後の女性 12,701 名 (baseline 時 (1993~1998 年) の年齢 50~79 歳) (が
3 んと診断された人を除外) から、WHI 参加後にあらたに浸潤性乳がんと診断さ
4 れた 508 名と対照群 1,050 名を対象に尿中カドミウム濃度と浸潤性乳がんとの
5 関連を調査した (ケースコホート調査)。2010 年まで (中央値 13.2 年) 追跡を
6 行った。baseline 時の早朝尿中のカドミウム濃度の平均値 (25~75 パーセンタ
7 イル値) は患者群で 0.58 ± 0.36 ($0.32 \sim 0.71$) $\mu\text{g/g Cr}$ 、対照群で 0.63 ± 0.50 (0.33
8 ~ 0.77) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。尿中カドミウム濃度で 4 群に分け、Cox 比例ハザ
9ード回帰分析 (年齢、初産年齢、閉経年齢、家族の乳がんの既往歴、喫煙、BMI、
10 教育歴、飲酒、ホルモン療法の有無及び調査時期で調整) を行った結果、尿中カ
11 ドミウム濃度と浸潤性乳がんとの関連はみられなかった。非喫煙者のみの解析
12 においても関連はみられなかった。~~—(Adams et al. 2016)—~~ (参照 125)

14 米国のアーカンソー州、アイオワ州及びミズーリ州のコホート調査 (The
15 Health and Environmental Exposure Research (HEER) study) の参加者のう
16 ち、2010~2012 年の間に子宮内膜がんと診断された患者群 631 名 (平均年齢
17 60 (18~81) 歳) と対照群 879 名 (平均年齢 63 (18~81) 歳) を対象に症例対
18 照研究を行った。尿中カドミウム濃度の平均値 (範囲) は患者群で 0.037 (0.005
19 ~ 0.417) $\mu\text{g/g Cr}$ 、対照群で 0.041 ($0.006 \sim 0.649$) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。ロジス
20 ティック回帰分析 (変数: 人種、婚姻状態、BMI、閉経年齢、喫煙、受動喫煙、
21 初潮年齢、出産回数、体重増加量、減量歴、家族の子宮内膜がんの既往歴、黄体
22 ホルモン拮抗のないエストロゲンばく露、経口避妊薬私用の有無、既往歴 (乳が
23 ん、卵巣がん、子宮筋腫、糖尿病)、睡眠週間、不規則な労働、飲酒並びに摂取
24 量 (プロテイン及び牛乳) で調整) を行った結果、尿中カドミウム濃度 2 倍増加
25 で子宮内膜がんのオッズ比が上昇した (1.22 (95%CI: $1.03 \sim 1.44$)、 $p=0.0212$)。
26 喫煙ではオッズ比の上昇はみられなかった。~~—(McElroy et al. 2017)—~~ (参照 126)

28 スウェーデンの Swedish Mammography Cohort に参加した女性 60,889 名
29 (baseline 時 (1987 年) の平均年齢 54 歳) (がんと診断された人、卵巣摘出し
30 た人、3 s.d.を超過するエネルギー摂取量の人を除外) を対象に食事中カドミウ
31 ム摂取量と表層上皮性卵巣がんとの関連を調査した。FFQ (baseline 時 67 項目
32 及び 1997 年時 96 項目) とスウェーデンの食品中カドミウム濃度のデータベー
33 スから食事中カドミウム摂取量を推定した。残差法によりエネルギー摂取量で
34 調整した食事中カドミウム摂取量の平均値は $15 \mu\text{g/日}$ ²⁹ であった。2009 年まで

²⁹ 第 2 三分位群の平均値。

(平均 18.9 年間) の追跡期間中に、409 名があらたに表層上皮性卵巣がんと診断された。食事中カドミウム摂取量を 3 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析 (年齢、BMI、教育年数、初潮年齢、経口避妊薬使用の有無、閉経年齢、ホルモン療法の有無、出産回数及び初産年齢で調整) を行った結果、食事中カドミウム濃度と表層上皮性卵巣がんに関連はみられなかった。非喫煙者のみの解析においても関連はみられなかった。~~-(Julin et al. 2011)-~~ (参照 127)

スウェーデンの COSM に参加した男性男性 41,089 名 (baseline 時 (1997~1998 年) の年齢 45~79 歳) (がん又は糖尿病と診断された人、3 s.d.を超過するエネルギー摂取量の人を除外) を対象に食事中カドミウム濃度と前立腺がんとの関連を調査した。FFQ (96 項目) とスウェーデンの食品中カドミウム濃度のデータベースから食事中カドミウム摂取量を推定した。残差法によりエネルギー摂取量で調整した食事中カドミウム摂取量の平均値±標準偏差は 19 ± 3.7 $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。2006 年まで (平均 10.8 年間) の追跡期間中に、3,085 名があらたに前立腺がんを診断された。食事中カドミウム摂取量を 3 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析 (年齢、家族の前立腺がんの既往歴、教育年数、BMI、胴囲、1 日の身体活動量、喫煙、エネルギー摂取量、飲酒及び摂取量 (セレン・リコピン、カルシウム) で調整) を行った結果、第 1 三分位群 (食事中カドミウム摂取量の中央値 15 (<17) $\mu\text{g}/\text{日}$) に対する第 3 三分位群 (22 (>20) $\mu\text{g}/\text{日}$) の前立腺がんのリスク比 (rate ratio) が上昇した (1.13 (95%CI : 1.03~1.24)、p for trend=0.01)。層別解析では、限局性前立腺がんを喫煙歴の有無 (Never、Ever) で分けて解析した結果、Ever 群のリスク比が上昇した (1.45 (95%CI : 1.15~1.83)、p for trend= <0.01)。~~-(Julin et al. 2012a)-~~ (参照 128)

スウェーデンの Swedish Mammography Cohort に参加した閉経後の女性 55,987 名 (baseline 時 (1987~1990 年) の平均年齢 52~54 歳³⁰) (がん又は糖尿病と診断された人、3 s.d.を超過するエネルギー摂取量の人を除外) を対象に食事中カドミウム濃度と乳がんとの関連を調査した。FFQ (67 項目) とスウェーデンの食品中カドミウム濃度のデータベースから食事中カドミウム摂取量を推定した。残差法によりエネルギー摂取量で調整した食事中カドミウム摂取量の平均値±標準偏差は 15 ± 3.2 $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。2008 年まで (平均 12.2 年間) の追跡期間中に、2,112 名があらたに乳がんを診断された。食事中カドミウム摂取量で 3 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析 (年齢、身長、BMI、教育年数、経口避妊薬使用の有無、ホルモン療法の有無、初潮年齢、閉経年齢、出産回数、

³⁰ 三分位群それぞれの平均年齢。

初産年齢、飲酒、グリセミック負荷及び摂取量（エネルギー、穀物・野菜）で調整）を行った結果、第1三分位群（食事中カドミウム摂取量の中央値 12 (<13) $\mu\text{g}/\text{日}$ ）に対する第3三分位群（17 (>16) $\mu\text{g}/\text{日}$ ）の乳がんのリスク比（rate ratio）が上昇した（1.21（95%CI：1.07～1.36）、p for trend = 0.02）。食事中カドミウム摂取量と全粒粉及び野菜の摂取量を合わせた層別解析では、食事中カドミウム摂取量が高く、全粒粉及び野菜の摂取量の低い群で結果がより顕著になった（1.60（95%CI：1.28～2.00））。~~（Julin et al. 2012b）~~（参照 129）

デンマークの一般集団を対象としたコホート調査（the prospective Diet, Cancer and Health (DCH) cohort）に参加した閉経後の女性 23,815 名（baseline 時（1993～1997 年）の平均年齢 57 歳（50～65 歳））（がんと診断された人を除外）を対象に食事中カドミウム摂取量と乳がん、子宮内膜がん及び卵巣がんとの関連を調査した。FFQ（192 項目）とデンマークの食品中カドミウム濃度のデータベースから食事中カドミウム摂取量を推定した。食事中カドミウム摂取量の平均値（5～95 パーセンタイル値）は 14（8～22） $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。2010 年まで（平均 13 年間）の追跡期間中に、あらたに 1,390 名が乳がん、192 名が子宮内膜がん、146 名が卵巣がんとして診断された。食事中カドミウム摂取量で 3 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析（教育年数、喫煙、出産回数、初産年齢、ホルモン補充療法、ホルモン補充療法年数、初潮年齢、BMI、身長、身体活動及び飲酒で調整）を行った結果、食事中カドミウム摂取量と乳がん、子宮内膜がん及び卵巣がんとの関連はみられなかった。喫煙（Never、Former、Current）で分けた層別解析においても関連はみられなかった。~~（Eriksen et al. 2014）~~（参照 130）

デンマークの DCH に参加した男性 26,778 名（baseline 時（1993～1997 年）の平均年齢 57 歳（50～65 歳））（がんと診断された人を除外）を対象に食事中カドミウム摂取量と前立腺がんとの関連を調査した。FFQ（192 項目）とデンマークの食品中カドミウム濃度のデータベースから食事中カドミウム摂取量を推定した。食事中カドミウム摂取量の平均値（5～95 パーセンタイル値）は 16（9～25） $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。2010 年まで（平均 13 年間）の追跡期間中に、1,567 名があらたに前立腺がんとして診断された。食事中カドミウム摂取量で 3 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析（教育年数、喫煙、BMI、ウエストヒップ比及び身体活動で調整）を行った結果、食事中カドミウム摂取量と前立腺がんとの関連はみられなかった。喫煙（Never、Former、Current）で分けた層別解析においても関連はみられなかった。~~（Eriksen et al. 2015）~~（参照 131）

1 b. がん死亡

2 米国 NHANES 1988-1994) のデータを用いて、17 歳以上の 15,673 名 (男性
3 7,455 名、女性 8,218 名) (がんと診断された人を除外) の尿中及び血中カドミ
4 ウム濃度とがん死亡との関連が調査された。baseline 時の尿中カドミウム濃度
5 の幾何平均値は男性で 0.252 (95%CI : 0.235~0.271) $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で 0.352
6 (95%CI : 0.327~0.379) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。2006 年まで (男性 : 平均 13.4 年
7 間、女性 : 平均 13.8 年間) の追跡期間中に、男性 420 名及び女性 303 名ががん
8 で死亡した。尿中カドミウム濃度で 4 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析 (年
9 齢、喫煙、BMI、教育年数及び人種で調整) を行った結果、男性の第 1~3 四分
10 位群に対する第 4 四分位群 (尿中カドミウム濃度 $>0.580 \mu\text{g/g Cr}$) の全がん、肺
11 がん、膵臓がん、非ホジキンリンパ腫死亡のハザード比が上昇した (全がん : 1.70
12 (95%CI : 1.20~2.40)、肺 : 3.22 (95%CI : 1.26~8.25、膵臓 : 7.25 (95%CI :
13 1.77~29.80)、非ホジキンリンパ腫 : 25.83 (95%CI : 3.93~169.6)。非喫煙者
14 のみの解析では、尿中カドミウム濃度 2 倍増加で、男性の肺がん及び膵臓がん、
15 女性の肺がん以外の全がん及び肝臓がん死亡のハザード比が上昇した (男性 : 肺
16 がん 2.16 (95%CI : 1.39~3.36)、膵臓がん 3.95 (95%CI : 1.94~8.04)、女性 :
17 肺がん以外の全がん 1.14 (95%CI : 1.00~1.29)、肝臓がん 1.37 (95%CI : 1.19
18 ~1.58))。-(Adams et al. 2012b)-(参照 132)

19
20 米国 NHANES 1988-1994 のデータを用いて、50 歳以上の 5,204 名 (男性
21 2,474 名、女性 2,730 名、baseline 時の中央値年齢 (25~75 パーセンタイル値) :
22 男性 62.7 (55.5~70.2) 歳、女性 63.3 (56.1~71.9) 歳) (妊婦、亜鉛の摂取量
23 が $>40 \text{ mg/日}$ の人を除外) の尿中カドミウム濃度とがん死亡との関連が調査され
24 た。baseline 時の尿中カドミウム濃度の中央値 (25~75 パーセンタイル値) は
25 男性で 0.58 (0.33~0.96) $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で 0.77 (0.47~1.27) $\mu\text{g/g Cr}$ であっ
26 た。2006 年まで (平均 12.4 年間) の追跡期間中に、569 名ががんで死亡した。
27 尿中カドミウム濃度で 3 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析 (年齢、BMI、
28 人種/民族、飲酒、喫煙及びエネルギー摂取量で調整) を行った結果、男性では
29 第 1 三分位群 ($<0.39 \mu\text{g/g Cr}$) に対する第 2 三分位群 ($>0.39 \mu\text{g/g Cr}$)、女性で
30 は第 1 三分位群 ($<0.57 \mu\text{g/g Cr}$) に対する第 3 三分位群 ($>1.05 \mu\text{g/g Cr}$) の全
31 がん死亡ハザード比が上昇した (男性 : 1.81 (95%CI : 1.20~2.74)、 $p < 0.001$ 、
32 女性 : 1.65 (95%CI : 1.13~2.41)、 $p < 0.01$)。男性では、肺がん死亡ハザード
33 比が上昇し (第 2 三分位群 4.71 (95%CI : 1.28~17.4)、第 3 三分位群 10.6
34 (95%CI : 3.45~32.6))、女性では、亜鉛の推奨量で分けた層別解析において、
35 亜鉛の推奨量よりも摂取量が少ない群で全がん死亡ハザード比が上昇した
36 (1.55 (95%CI : 1.05~2.29))。-(Lin et al. 2013)-(参照 133)

米国の SHS に参加した 3,792 名（男性 1,538 名、女性 2,254 名、baseline 時（1989～1991 年）の平均年齢 56.2 ± 0.13 （45～75）歳）を対象に尿中カドミウム濃度とがん死亡（全がん、喫煙関連がん、胃がん、大腸がん、肝臓がん、胆嚢がん、膵臓がん、肺がん、乳がん、前立腺がん、腎臓がん、リンパ造血系組織のがん）との関連を調査した。baseline 時の尿中カドミウム濃度の中央値（25～75 パーセンタイル値）は 0.93 （ $0.61 \sim 1.46$ ） $\mu\text{g/g Cr}$ であった。2008 年まで（平均 17.2 年間）の追跡期間中に、2,310 名が死亡し、そのうち 374 名のがんによる死亡であった。尿中カドミウム濃度で 3 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析（年齢、性別、喫煙及び BMI で調整）を行った結果、第 1 三分位群（ $\leq 0.70 \mu\text{g/g Cr}$ ）に対する第 2 三分位群（ $> 0.71 \mu\text{g/g Cr}$ ）で全がん、喫煙関連がん、肺がん死亡ハザード比が上昇し（全がん： 1.76 （95%CI： $1.32 \sim 2.35$ ）、p for trend= < 0.001 、喫煙関連がん： 2.04 （95%CI： $1.34 \sim 3.11$ ）、p for trend= < 0.001 、肺がん： 3.39 （95%CI： $1.14 \sim 10.1$ ）、p for trend= < 0.001 ）、第 1 三分位群（ $\leq 0.70 \mu\text{g/g Cr}$ ）に対する第 3 三分位群（ $\geq 1.23 \mu\text{g/g Cr}$ ）で肝臓がん、膵臓がんの死亡ハザード比が上昇した（肝臓がん： 3.67 （95%CI： $1.01 \sim 13.32$ ）、p for trend= 0.14 、膵臓がん： 2.47 （95%CI： $1.01 \sim 6.03$ ）、p for trend= 0.002 ）。非喫煙者（Never、former）のみの解析では、喫煙関連がん、膵臓がん及び肺がんの死亡ハザード比が上昇した（喫煙関連がん： 1.37 （95%CI： $1.00 \sim 1.87$ ）、膵臓がん： 2.22 （95%CI： $1.12 \sim 4.40$ ）、肺がん： 2.06 （95%CI： $1.15 \sim 3.70$ ））。~~（García-Esquinas et al. 2014）~~（参照 134）

（6）神経

①国内

エコチル調査に参加した 3,545 組の母子ペア（母親の平均年齢： 32 ± 4.9 歳、中央値（25～75 パーセンタイル値、5～95 パーセンタイル値）： 32 （ $29 \sim 36$ 、 $24 \sim 40$ ）歳）を対象に妊娠中の母体血中及び臍帯血中カドミウム濃度と子どもが 2 歳になったときの発達指標との関連を調査した。発達指標には新版 K 式発達検査 2001（Kyoto Scale of Psychological Development：KSPD）を用いた。母体血の採血は妊娠中期及び後期に行い、臍帯血は出産時に採取した。

母体血中カドミウム濃度の平均値、中央値（25～75 パーセンタイル値、5～95 パーセンタイル値）は $0.79 \pm 0.39 \mu\text{g/L}$ 、 0.70 （ $0.52 \sim 0.95$ 、 $0.34 \sim 1.52$ ） $\mu\text{g/L}$ 、臍帯血中カドミウム濃度の平均値、中央値（25～75 パーセンタイル値、5～95 パーセンタイル値）は $0.05 \pm 0.02 \mu\text{g/L}$ 、 0.04 （ $0.03 \sim 0.06$ 、 $0.02 \sim 0.08$ ） $\mu\text{g/L}$ であった。線形モデルを用いて回帰分析（妊娠前の BMI、世帯収入、妊娠中の喫煙、出産方法、仕事、出産回数、教育年数で調整）を行った結果、全数解析で

は関連はみられなかった。層別解析（男児/女児、母親の喫煙の有無、妊娠糖尿病の有無）を行った結果、妊娠中に喫煙をした母親の子ども、妊娠糖尿病の母親の子ども、子どもの性別が男児ではいずれも母体血中 Cd 濃度の上昇に伴い、2 歳時の子どもの発達の指標となる検査得点が低下した。~~-(Ma et al. 2021)-~~ (参照 135)

エコチル調査に参加した 96,165 組の母子ペア（母親の平均年齢 30.7 ± 5.05 歳）を対象に妊娠中の母体血中カドミウム濃度と子どもが 6 か月、1 歳、1.5 歳、2 歳、2.5 歳及び 3 歳になったときの発達指標のとの関連を調査した。発達指標には日本語版 ASQ-3 乳幼児発達検査スクリーニング質問紙（“Ages and Stages” questionnaires (ASQ-3)）を用いた。母体血の採血は妊娠中期及び後期に行った。

母体血中カドミウム濃度の平均値は 0.75 ($0.0951 \sim 5.33$) ng/mL であった。母体血中カドミウム濃度で 4 群に分け、多変量ロジスティック回帰分析（年齢ごとに異なる項目で調整³¹⁾）を行った結果、第 1 四分位群 (≤ 0.496 ng/L) に対する第 4 四分位群 (≥ 0.905 ng/L) の、6 か月時、1 歳時及び 1.5 歳時の子どもの発達遅延指標のオッズ比が上昇した（6 か月時： 1.10 (99.7%CI: $1.01 \sim 1.20$)、1 歳時： 1.13 (99.7%CI: $1.02 \sim 1.24$)、1.5 歳時： 1.15 (99.7%CI: $1.03 \sim 1.28$)）。2 歳以降では影響はみられなかった。~~-(Masumoto et al. 2022)-~~ (参照 136)

②海外

米国 NHANES 2005-2008 のデータを用いて、2,535 名（年齢範囲 12~19 歳）

³¹⁾ 6 か月時：年齢、婚姻状態、喫煙、妊娠回数、自閉症スペクトラム指数 (AQ10)、妊娠期間、教育年数、世帯収入、重金属濃度（鉛、水銀）（以上母親の項目）、多胎出産、出生時体重、性別、出産方法（以上子どもの項目）

1 歳時：年齢、婚姻状態、病歴 (ADHD)、喫煙、AQ10、妊娠期間、教育年数、妊娠糖尿病、重金属濃度（水銀）（以上母親の項目）、多胎出産、出生時体重、性別、出産方法（以上子どもの項目）

1.5 歳時：年齢、喫煙、妊娠回数、AQ10、妊娠期間、既往歴（糖尿病）、BMI、妊娠糖尿病、重金属濃度（水銀）（以上母親の項目）多胎出産、出生時体重、性別、出産方法、保育園（以上子どもの項目）

2 歳時：年齢、病歴（自閉症、その他）、喫煙、妊娠回数、AQ10、妊娠期間、教育年数、世帯収入、既往歴（糖尿病）、BMI、妊娠糖尿病（以上母親の項目）、多胎出産、出生時体重、性別、出産方法、保育園（以上子どもの項目）

2.5 歳時：年齢、婚姻状態、病歴 (ADHD)、喫煙、妊娠回数、AQ10、妊娠期間、教育年数、世帯収入、既往歴（糖尿病）、BMI、妊娠糖尿病、重金属濃度（水銀）（以上母親の項目）、多胎出産、出生時体重、性別、出産方法、保育園（以上子どもの項目）

3 歳時：年齢、婚姻状態、病歴 (ADHD、その他)、喫煙、妊娠回数、AQ10、妊娠期間、教育年数、世帯収入、既往歴（糖尿病）、BMI、妊娠糖尿病、重金属濃度（鉛、水銀）（以上母親の項目）、多胎出産、出生時体重、性別、出産方法、保育園、（以上子どもの項目）

1 の尿中カドミウム濃度と聴力機能との関連が調査された。聴力機能は純音聴力
2 検査を用いて測定した。

3 尿中カドミウム濃度の平均値は男性で 0.08 (95%CI : 0.07~0.09) $\mu\text{g/g Cr}$ 、
4 女性で 0.10 (95%CI : 0.09~0.11) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。尿中カドミウム濃度によ
5 り 4 群に分け、多重ロジスティック回帰分析 (年齢、性別、人種、Poverty-to-
6 income Ratio (PIR)、耳の感染症の既往歴、騒音ばく露及び喫煙で調整) を行
7 った結果、第 1 四分位群 (中央値 0.04 $\mu\text{g/g Cr}$) に対する第 4 四分位群 (中央値
8 0.15 $\mu\text{g/g Cr}$) の聴力低下 (Low-Frequency のみ) のオッズ比が上昇した (3.08
9 (95%CI : 1.02~9.25))。15dB 以上及び High-Frequency では関連はみられな
10 かった。~~(Shargorodsky et al. 2011)~~ (参照 137)

11
12 ギリシャのクレタ島の一般集団を対象とした母子コホート調査 (Rhea
13 Mother-Child Study) に参加した妊婦 575 名 (参加時の平均年齢 (5~95 パー
14 センタイル値) 30 ± 5.1 (21~38) 歳) から生まれた子どもが 4 歳になるまで追
15 跡し、母親の尿中カドミウム濃度と神経発達状況との関連を調査した。4 歳時の
16 神経発達状況の測定は McCarthy Scales of Children's Abilities (MSCA) で行
17 った。尿中カドミウム濃度は比重 (1.020 g/mL) で補正した。

18 尿中カドミウム濃度の平均値 (5~95 パーセンタイル値) は 0.54 ± 0.39 (0.16
19 ~1.2) $\mu\text{g/L}$ であった。尿中カドミウム濃度と一般的な認知スコアの関係は非直
20 線的であり、0.8 $\mu\text{g/L}$ までは僅かに上昇し、0.8 $\mu\text{g/L}$ 以上では急激に減少するス
21 プライン曲線を示した。そのため、回帰分析は尿中カドミウム濃度 < 0.8 $\mu\text{g/L}$ (469
22 名) と $\geq 0.8 \mu\text{g/L}$ (107 名) に分けて行った。多変量回帰分析 (子どもの性別、テ
23 ストを行った年齢、母親の年齢、出産回数、婚姻状態、教育年数、喫煙及び尿中
24 鉛濃度で調整) を行った結果、尿中カドミウム濃度 $\geq 0.8 \mu\text{g/L}$ 群のみに負の関連
25 がみられた (一般的な認知スコア : $\beta -6.1$ (95%CI : -0.33~-12)、言語スコア :
26 $\beta -7.5$ (95%CI : -1.3~-14)、数的スコア : $\beta -5.9$ (95%CI : -0.27~-12)、実行
27 機能及び前頭葉優位性 : $\beta -7.1$ (95%CI : -1.5~-13))。セレン及びヨウ素を併せ
28 て解析を行っても同様の結果が得られた。喫煙習慣 (非喫煙、喫煙経験有り) で
29 層別解析を行った結果、喫煙経験者のみに関連がみられた。~~(Kippler et al. 2016)~~
30 (参照 138)

31
32 バングラデシュの Matlab に住む一般集団を対象としたコホート調査
33 (Maternal and Infant Nutrition Interventions, Matlab (MINIMat)) に参加
34 した妊婦 1,305 名 (参加時 (2001~2003 年) の平均年齢 26 ± 5.9 歳) から生ま
35 れた子ども 1,305 名が 5 歳になるまで追跡し、尿中カドミウム濃度と神経発達
36 状況との関連を調査した。5 歳時の IQ (verbal IQ (VIQ)、performance IQ (PIQ)、

Full Scale IQ (FSIQ)) の測定は third edition of the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI) で行った。また、子どもの行動を調査する質問票調査³² (Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)、SDQ-prosocial behavior、SDQ-difficult behavior) を行った。尿中カドミウム濃度は比重 (1.012 g/mL) で補正した。

尿中カドミウム濃度の平均値 (5~95 パーセンタイル値) は、母親で 0.63 (0.18~2.0) $\mu\text{g/L}$ 、5 歳時の子どもで 0.22 (0.078~0.63) $\mu\text{g/L}$ であった。多変量解析 (テスト時の年齢、テスター、性別、出生順、出生時体重、5 歳時の対年齢身長比、HOME (Home Observation for Measurement of the Environment (Caldwell 1967))、妊娠初期の BMI、母親の IQ 及び社会経済的地位で調整) を行った結果、母親の尿中カドミウム濃度と子どもの 5 歳時の FSIQ、PIQ、VIQ に負の関連がみられた (β -Coefficient : FSIQ -0.76 (95%CI : -1.2~-0.34)、 P =<0.001、PIQ -0.59 (95%CI : -1.1~-0.13)、 p =0.013、VIQ -0.81 (95%CI : -1.3~-0.38)、 p =<0.001)。子どもの 5 歳時の尿中カドミウム濃度と FSIQ、PIQ に負の関連がみられた (FSIQ -0.55 (95%CI : -1.0~-0.088)、 p =0.020、PIQ -0.64 (95%CI : -1.2~-0.13)、 p =0.015)。~~(Kippler et al. 2012a)~~ (参照 139)

バングラデシュの MINIMat に参加した非喫煙の妊婦から生まれた子ども 1,489 名が 10 歳になるまで追跡し、尿中カドミウム濃度と神経発達状況との関連を調査した。10 歳時の FSIQ の測定は Wechsler Intelligence Scale for Children, 4th Edition (WISCIV) で行った。また、SDQ を行った。尿中カドミウム濃度は比重 (1.012 g/mL) で補正した。

尿中カドミウム濃度の平均値 (5~95 パーセンタイル値) は、5 歳時で 0.22 (0.083~0.66) $\mu\text{g/L}$ 、10 歳時で 0.24 (0.083~0.64) $\mu\text{g/L}$ 、妊娠前期の妊婦で 0.63 (0.18~2.0) $\mu\text{g/L}$ であった。10 歳児の尿中カドミウム濃度増加に伴い FSIQ は低下し (<0.001)、特に男児で顕著であった。10 歳時の尿中カドミウム濃度により 3 群に分け、多変量直線回帰分析 (子どもの性別、テスト年齢、ヘモグロビン値、通学期間、学校の種類、家庭内での子どもの数、社会経済的地位、父親の教育年数、母親の IQ、HOME、テスター及び尿中ヒ素／鉛濃度で調整) を行った結果、第 3 三分位群 (中央値 0.43 $\mu\text{g/L}$) で第 1 三分位群 (中央値 0.13 $\mu\text{g/L}$) に対して認知機能が低下していた (FSIQ : β -4.9 (95%CI : -1.7~-8.1)、 p for trend=0.002、Verbal comprehension : β -1.4 (95%CI : -0.40~-2.5)、 p for trend=0.011、Working memory : β -0.83 (95%CI : -0.18~-1.5)、 p for

³² SDQ (Strength and Difficulties Questionnaire : 子どもの強さと困難さ質問票) は、子どもの情緒や行動についての 25 の質問項目を親または学校教師が回答する形式の短い質問票。子どものメンタルヘルス全般をカバーするスクリーニング尺度。

1 trend=0.008、Processing speed : β -1.8 (95%CI : -0.53 ~ -3.1)、p for
2 trend=0.003)。~~(Gustin et al. 2018)~~(参照 140)

3
4 中国江蘇省の一般集団を対象とした母子コホート調査 (Sheyang Mini Birth
5 Cohort Study (SMBCS)) に参加した妊婦 296 名 (参加時 (2009~2010 年)
6 の出産年齢 : 25 歳未満が 47%) から生まれた子どもを対象に、臍帯血中及び子
7 どもの尿中カドミウム濃度と神経発達状況との関連を調査した。2016~2017 年
8 時の IQ (FSIQ、VIQ 及び PIQ) の測定は The Wechsler Intelligence Scale for
9 Children-Chinese Revised (WISC-CR) で行った。

10 FSIQ、VIQ 及び PIQ の平均値はそれぞれ 97.93 ± 13.62 、 91.67 ± 13.21 及び
11 106.32 ± 15.16 であり、男女で差はみられなかった。臍帯血中カドミウム濃度の
12 幾何平均値 (幾何標準偏差) (範囲) は 0.36 (2.01) (<LOD~13.73) $\mu\text{g/L}$ であ
13 った。比重で補正した尿中カドミウム濃度の幾何平均値 (幾何標準偏差) (範囲)
14 は 0.18 (2.37) (<LOD~2.22) $\mu\text{g/L}$ であった。線形モデル (子どもの性別、出
15 産年齢、母親の教育歴、収入、居住地域及び受動喫煙で調整) を用いて解析を行
16 った結果、臍帯血中カドミウム濃度 2 倍増加当たりの VIQ の低下が男児のみに
17 みられた。また、尿中カドミウム濃度 2 倍増加当たりの PIQ の低下がみられ、
18 男女の層別解析では女児のみが有意であり、FSIQ も女児のみに低下がみられた。
19 ~~(Zhou et al. 2020)~~(参照 141)

21 (7) 内分泌系

22 ①国内

23 エコチル調査に参加した妊婦 16,955 名 (平均年齢 : 非妊娠糖尿病群 31.1 ± 5.0
24 歳、妊娠糖尿病群 33.2 ± 5.0 歳) を対象に妊娠中の母体血中カドミウム濃度と妊
25 娠糖尿病との関連を調査した。採血は妊娠 22~28 週に行った。

26 血中カドミウム濃度は幾何平均値 0.677 (範囲 0.0951~4.73) ng/g であった。
27 血中カドミウム濃度で 4 群に分け、さらに未産婦群と経産婦群に分けてロジス
28 ティック回帰分析 (出産年齢、妊娠前の BMI、妊娠高血圧症、喫煙量及び妊娠
29 糖尿病の既往歴 (経産婦群のみ) で調整) を行った結果、血中カドミウム濃度と
30 妊娠糖尿病に関連はみられなかった。~~(Oguri et al. 2019)~~(参照 142)

32 ②海外

33 選定文献なし。

（８）生殖

①国内

エコチル調査に参加した妊婦 14,847 名（平均年齢：31.4±4.9 歳）を対象に妊娠中の母体血中カドミウム濃度と早産との関連を調査した。採血は妊娠中/後期（14～39 週）に行った。

血中カドミウム濃度は中央値 0.66（25～75 パーセンタイル値：0.50～0.90）ng/g であった。血中カドミウム濃度で 4 群に分け、多変量ロジスティック回帰分析（年齢、妊娠前の BMI、喫煙習慣、パートナーの喫煙習慣、飲酒習慣、妊娠回数、出産回数、帝王切開分娩回数、子宮感染症、世帯収入、教育レベル及び小児の性別で調整）を行った結果³³、第 1 四分位群（≤0.497 ng/g）に対する第 4 四分位群（≥0.902 ng/g）の早産のオッズ比が上昇した（1.91（1.12～3.27）、p=0.018、p for trend=0.002）。~~（Tsuji et al. 2018）~~（参照 143）

エコチル調査に参加した単胎妊娠（singleton pregnancies）の妊婦 16,019 名（平均年齢：31.3±5.0 歳）を対象に妊娠中の母体血中カドミウム濃度と前置胎盤及び癒着胎盤との関連を調査した。採血は妊娠中期及び後期に行った。

血中カドミウム濃度は中央値 0.66（25～75 パーセンタイル値：0.50～0.91）ng/g であった。血中カドミウム濃度により 4 群に分け、さらに前置胎盤及び癒着胎盤の有無を別々に多変量ロジスティック回帰分析（年齢、喫煙習慣、パートナーの喫煙習慣、飲酒習慣、妊娠回数、出産回数、帝王切開分娩回数、居住地域及び前置胎盤の有無（癒着胎盤の分析のみ）で調整）を行った結果³⁴、前置胎盤の分析において、第 1 四分位群（≤0.496 ng/g）に対する第 4 四分位群（≥0.905 ng/g）のオッズ比が上昇したが傾向性検定は有意ではなかった（2.06（95%CI：1.07～3.98、p=0.031、p for trend=0.146））。癒着胎盤との関連はみられなかった。~~（Tsuji et al. 2019a）~~（参照 144）

エコチル調査に参加した妊婦 17,584 名を対象に妊娠中の母体血中カドミウム濃度と出生児への影響（出生時体重、身長、頭囲、胸囲、small for gestational age：SGA）との関連を調査した。採血は妊娠中期及び後期に行った。

血中カドミウム濃度の平均値、中央値（範囲）は男児の母親で 0.76±0.40 µg/L、0.66（0.12～4.73）µg/L、女児の母親で 0.75±0.38 µg/L、0.66（0.10～4.67）µg/L であった。血中カドミウム濃度で 4 群に分け、多変量ロジスティック回帰分析（母親の年齢、妊娠前の BMI、妊娠中の体重増加量、過去 1 年間のタンパ

³³ この研究では、妊娠期を対象とした研究でカドミウムに影響を及ぼすと考えられる貧血の指標となる血清フェリチンや血清鉄の測定がされていない。

ク質・炭水化物摂取量、血清中葉酸濃度、採血時の妊娠週、出産歴、ヘモグロビン、収入、就業状態、最高学歴、喫煙、飲酒、妊娠高血圧、糖尿病/妊娠糖尿病及び調査地域で調整)を行った結果、妊娠後期の採血群で群分けしたときの第1四分位群 ($\leq 0.497 \mu\text{g/L}$) に対する第4四分位群 ($\geq 0.907 \mu\text{g/L}$) の女児のSGAの妊娠後期のオッズ比が上昇した (1.90 (95%CI : 1.23~2.94、 $p=0.004$ 、 p for trend=0.002))。出生時体重、男児の身長、女児の頭囲(妊娠中期のみ)、女児の胸囲(妊娠後期のみ)は傾向性検定のみ有意であった。~~-(Inadera et al. 2020)-~~ (参照 145)

エコチル調査に参加した妊婦 89,273 名を対象に妊娠中の母体血中カドミウム濃度と出生児の腹部先天性奇形(先天性横隔膜ヘルニア、臍帯ヘルニア、腹壁破裂、食道閉鎖症、十二指腸閉鎖/狭窄症、腸閉塞/狭窄症、直腸肛門閉鎖/狭窄症)との関連を調査した。採血は妊娠中期及び後期に行った。

血中カドミウム濃度の中央値(範囲、25~75 パーセンタイル値)は 0.661 (0.0951~5.33、0.494~0.902) ng/g であった。血中カドミウム濃度で4群に分け、多変量ロジスティック回帰分析(母親の年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、父親の喫煙習慣、子どもの出生年、性別で調整)を行った結果、血中カドミウム濃度と出生時の児の腹部先天性奇形に関連はみられなかった。~~-(Miyashita et al. 2021)-~~ (参照 146)

エコチル調査に参加した妊婦から生まれた子どものうち、生後1か月以内に口唇口蓋裂と診断された192名の子どもと年齢や喫煙等の生活習慣、ストレス等の母親の特性を合わせた1,920名の口唇口蓋裂のない子どもの母親の血中カドミウム濃度を比較した。

採血は妊娠中期及び後期に行い、血中カドミウム濃度の中央値(25~75 パーセンタイル値)は口唇口蓋裂のある群で 0.66 (0.49~0.90) $\mu\text{g/L}$ 、対照群で 0.66 (0.49~0.89) $\mu\text{g/L}$ であった。多変量ロジスティック回帰分析(性別及び血中水銀/鉛/マンガン濃度で調整)を行った結果、血中カドミウム濃度と児の口唇口蓋裂に関連はみられなかった。~~-(Takeuchi et al. 2022)-~~ (参照 147)

エコチル調査に参加した妊婦 82,230 名(平均年齢: 31.3 ± 4.9 歳)を対象に妊娠中の母体血中カドミウム濃度と出生児への影響(出生時体重、身長、頭囲、胸囲、SGA)との関連を調査した。採血は妊娠中期及び後期に行った。

血中カドミウム濃度の平均値、中央値(範囲)は $0.75 \pm 0.38 \mu\text{g/L}$ 、0.66 (0.10~5.33) ng/g であった。回帰分析(年齢、妊娠前のBMI、飲酒、喫煙習慣、収入、教育年数、妊娠期間、子どもの性別及び出産回数で調整)を行った結果、血

1 中カドミウム濃度と出生時体重、身長、胸囲に負の関連、SGA と正の関連がみ
2 られた。普通分娩を行った母親のみの解析でも同様の結果であった。カドミウム、
3 鉛、セレン及び水銀を併せた解析において、出生時体重、身長、頭囲、胸囲の低
4 下、SGA のオッズ比上昇がみられた。著者らは、カドミウムを含むこれらの金
5 属ばく露は出生時の体格と関連があり、これらの影響は相加的であり、相乗的で
6 はないと考えられたとしている。~~-(Takatani et al. 2022)-~~(参照 148)

7
8 エコチル調査に参加した妊婦 95,010 名（平均年齢：31.17±5.05 歳）を対象
9 に妊娠中の母体血中カドミウム濃度と出生児の成長パターンとの関連を調査し
10 た。採血は妊娠中期及び後期に行った。成長パターンは、出生時から 3 歳まで 6
11 か月ごとに体重を測定し、統計モデルにより 5 分類³⁴に類型化した。

12 血中カドミウム濃度の中央値(25～75 パーセンタイル値)は 0.66(0.50～0.90)
13 ng/g、平均値は 0.75±0.38 ng/g であった。多項ロジスティック回帰分析（出産
14 時の母親の年齢、子どもの性別、妊娠期間、分娩形態、経産歴、病歴及び産科歴
15 （貧血、妊娠高血圧症候群、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、薬物アレルギー、
16 甲状腺機能亢進症・バセドー病、甲状腺機能低下症・橋本病、うつ、その他の腎
17 疾患、子宮筋腫、卵巣腫瘍・卵巣嚢腫、多嚢胞性卵巣症候群、その他の婦人疾患、
18 その他の異常妊娠・異常分娩）、妊娠前の BMI 及び身長、妊娠中の体重増加、妊
19 娠初期の喫煙又は飲酒、妊娠中期の世帯収入、妊娠中期の教育、妊娠初期の
20 IPAQ³⁵、妊娠初期の SF-8³⁶（一般健康、身体的苦痛）、妊娠中期の K6³⁷、妊娠
21 初期の FFQ(エネルギー)、生後 1 か月又は 12 か月までの母乳育児時期で調整）
22 を行った結果、血中カドミウム濃度と成長パターンに、小さく成長する等の明確
23 な傾向はみられなかった。著者らは、過去に血中カドミウム濃度と子どもの低体
24 重にみられた関連は、母親が喫煙者であったり、女兒のみに影響がみられていた
25 りと、母親の生活習慣及び子どもの性に特異的であることが示唆されるので、そ
26 れらの特性を考慮した層別解析が必要であるとしている。~~-(Taniguchi et al.~~

³⁴ I：出生時に小さくその後も小さく成長する群、II：標準的な体重で生まれてその後小
さく成長する群、III：標準的な成長する群、IV：出生時は大きくその後標準的な体重に
なる成長する群、V：出生時に大きくその後も大きく成長する群

³⁵ International Physical Activity Questionnaire：国際標準化身体活動質問票

³⁶ SF-8：質問が 8 項目だけで構成され、健康関連 QOL (HRQOL: Health Related
Quality of Life) 尺度、健康の 8 領域（1.身体機能、2.日常役割機能（身体）、3.体の痛
み、4.全体的健康感、5.活力、6.社会生活機能、7.日常役割機能（精神）、8.心の健康）
を測定することができる尺度。

³⁷ K6 (Kessler Psychological Distress Scale)：Kessler 心理的ストレス尺度とも呼ばれ
ている。六つの質問（nervousness、hopelessness、restlessness、worthlessness、
effortfulness、feeling so depressed）について 4 段階で回答し、合計数（0～24）で診
断する。スコアが高いほどうつ症状のレベルが大きいことを示している。

~~2022~~ (参照 149)

②海外

米国のマサチューセッツ州において一般集団を対象としたコホート調査 (Boston Birth Cohort) の参加者のうち、アフリカ系アメリカ人の母子 50 組を調査した。出産時に臍帯血、母体血及び出産後 24~72 時間の母体血を採取し、血漿及び赤血球中のカドミウムを測定した。また、50 組の母子から 39 名の子どもの出生後 (6~39 か月後) の血漿及び赤血球を測定した。さらに、17 組の臍帯血中カドミウム濃度を測定し、全血と赤血球を比較して相関を評価した。

その結果、赤血球中カドミウム濃度は、母体血で 0.81 µg/L、臍帯血で 0.06 µg/L、及び子どもで 0.07 µg/L であり、カドミウムは胎盤バリアを自由に通過できないことが示された (~~Chen et al. 2014~~) (参照 150)

米国の出生コホート調査 (New Hampshire Birth Cohort Study (NHBCS)) に参加した妊婦 1,159 名 (18~45 歳) を対象に、カドミウムの胎盤濃度、胎盤の成長及び機能の指標 (胎盤重量、胎盤効率 (胎盤重量と出生体重の対数比)、絨毛円板面積 (chorionic disc area)、円板偏心 (disc eccentricity)) の間の関係を調べた。本調査対象は、調査対象クリニックで定期的な妊婦ケアを受けており、居住地で私設井戸水を使用しており、最終月経時から同じ場所に居住し、出産前に引っ越しする予定がない妊婦を選定した (妊娠前に低体重 (<18.5 kg/m²) と分類された女性を除外)。

その結果、胎盤のカドミウム濃度は出生時の性別で差があり、カドミウム濃度の平均値は、男児の母親で 3.31±1.97 ng/g、女児の母親では 3.61±2.47 ng/g ($t=-2.23$, $p=0.0259$) であった。胎盤のカドミウム濃度は、登録時の母親の年齢とも関連しており、年齢が 1 年上がるごとに胎盤のカドミウム濃度は 0.1ng/g 増加すると推定された。妊娠前の BMI が高い女性ほど胎盤中のカドミウムの濃度が低いという有意な傾向がみられた。

胎盤重量は、胎盤のカドミウム濃度と出生時体重の関連において、1 つのメディエーター ($\beta=-11.69$, $p=0.001$) になることが明らかになった。胎盤のカドミウム濃度 1ng/g 増加あたりの胎盤重量の多変量調整値は -7.81g (95%CI: -15.42、-2.48) であった ($p=0.0009$)。胎盤のカドミウム濃度に関連した胎盤重量及び胎盤効率の減少は、女児の母親でより大きく観察された。カドミウムばく露と出生時体重との関連は、媒介分析では有意ではなかった ($\beta=-5.07$, $p=0.33$)。

~~(Punshon et al. 2019)~~ (参照 151)

台湾 台北市のコホート研究 (Taiwan Birth Panel Study) に参加した母子ペ

1 ア 289 組（2004～2005 年の出産時年齢 25～35 歳が全参加者の 68.7%）（双子
2 及び妊娠期間 32 週未満で生まれた早産児を除く）の子どもが 3 歳になるまで追
3 跡し、出生時体重、身長及び頭囲を調査した。

4 母親の出産時の血中カドミウム濃度の平均値は $1.11 \pm 0.77 \mu\text{g/L}$ 、臍帯血中カ
5 ドミウム濃度の平均値は $0.71 \pm 1.62 \mu\text{g/L}$ であった。多変量解析（母親の教育歴
6 及び出生時体重で調整）を行った結果、臍帯血中カドミウム濃度と出生時の頭囲
7 に負の関連がみられた（ -0.36 (95%CI: $-0.70 \sim -0.02$))。3 歳まで追跡した mixed
8 model では、臍帯血中カドミウム濃度と児の身長、体重及び頭囲に負の関連がみ
9 られた（身長: -0.51 (95%CI: $-0.87 \sim -0.15$)、体重: -1.81 (95%CI: $-3.01 \sim -$
10 0.61)、頭囲: -0.52 (95%CI: $-0.88 \sim -0.17$))。母体血中カドミウム濃度との関
11 連はみられなかった。~~-(Lin et al. 2011)-~~(参照 152)

12
13 バングラデシュの MINIMat に参加した妊婦 1,616 組（参加時（2002～2003
14 年）の平均年齢（範囲） 27 ± 6.0 (14～45) 歳）から生まれた子どもの出生時体
15 重、身長、頭囲及び胸囲を調査した。

16 妊婦の尿中カドミウム濃度の平均妊娠 8 週目における平均値（範囲）は 0.81
17 ± 0.67 (0.044～7.0) $\mu\text{g/L}$ であった。多変量回帰分析（母親の年齢、BMI、社会
18 経済的地位、妊娠 14 週目のヘモグロビン、妊娠 8 週目の尿中ヒ素、噛みタバコ、
19 出産した季節、妊娠期間及び性別で調整）を行った結果、母親の尿中カドミウム
20 濃度と児の出生時体重、頭囲に負の関連がみられた（ β -Coefficients: 出生時体
21 重: -31.0 (95%CI: $-59 \sim -2.8$)、 $p=0.029$ 、頭囲: -0.15 (95%CI: $-0.27 \sim -0.026$)、
22 $p=0.017$ ）。層別解析では女兒のみに影響がみられた。~~-(Kippler et al. 2012b)-~~(参
23 照 153)

24
25 中国の山西省において 2003～2016 年、口腔顔面裂のある子ども（症例群）92
26 名、対照群 200 名（約 7 割が 29 歳以下）を対象に症例対照研究を行った。

27 臍帯血中カドミウム濃度の中央値（25～75 パーセンタイル値）は症例群で 2.72
28 (1.84～4.14) ng/g 、対照群で 0.98 (0.48～2.94) ng/g であった。臍帯血中カド
29 ミウム濃度で 2 群に分け、ロジスティック回帰分析（母親の年齢、BMI、教育
30 歴、職業（農家かどうか）、出産回数、先天異常を伴う妊娠 (history of pregnancy
31 affected by birth defects)、妊娠期間、妊娠前後の葉酸サプリメント摂取、妊娠
32 中の喫煙又は副流煙ばく露及び飲酒で調整）を行った結果、臍帯血中カドミウム
33 濃度 $< 1.70 \text{ ng/g}$ の群と比較して $\geq 1.70 \text{ ng/g}$ の群で子どもの口腔顔面裂リスクの
34 オッズ比が上昇した（ 7.22 (95%CI: $3.81 \sim 13.71$))。~~-(Ni et al. 2018)-~~(参照 154)

35
36 Esteban-Vasallo ら（2012）は、ヒト胎盤中のカドミウムについて総説を公表

している~~-(Esteban-Vasallo et al. 2012)-~~(参照 155)。概要の抜粋を以下に示す。

胎盤組織は、母体及び胎児のばく露に関する情報を提供することができる。胎盤のカドミウム濃度を報告している研究は 46 件あり、カドミウムの平均値は上海の 1.2 ng/g (Yang et al. 1997) から米国の 53 ng/g (Karp and Robertson 1977) までと幅が広く、特に日本 (Tsuchiya et al. 1984)、バングラデシュ (Kippler et al. 2010)、トルコ (Kutlu et al. 2006)、東欧 (Fagher et al. 1993) の一部の妊婦グループでは 20 ng/g 以上を超える高い値であった。胎盤中のカドミウム濃度は、1 件 (Truska et al. 1989) を除くすべての研究 (Hubermont et al. 1978、Korpela et al. 1986、Kuhnert et al. 1982、Lagerkvist et al. 1996、Needham et al. 1978、土屋ら 1984) において、母親および臍帯血中の濃度よりはるかに高いことが判明した。胎盤のカドミウム濃度は、Roels ら (1978) の研究では、母体血中に検出された濃度の 10 倍、Needham ら (2011) の研究では、臍帯血の濃度の最大 100 倍であった。これらのデータは、胎盤のカドミウム濃度が妊娠初期と末期で異なる (Kantola et al. 2000) とともに、妊娠中に胎盤に蓄積することを示し、この器官がこの金属に対する効率的 (Baranowska 1995、Kuhnert et al. 1982、Roels et al. 1978、Schramel et al. 1988) あるいは部分的 (Korpela et al. 1986、Needham et al. 2011) な障壁となっているという見方を支持するものであると言える。また、環境ばく露のうち、喫煙は最も広く研究されている要因であり、妊娠喫煙者の胎盤カドミウム濃度が妊娠非喫煙者のそれよりも 2～3 倍高かった (Bush et al. 2006、Lagerkvist et al. 1996、Moberg et al. 1992、Osman et al. 2000、Peereboom-Stegeman et al. 1983、Pereg et al. 2001、Piasek et al. 2001、Roels et al. 1978、Ronco et al. 2005a, 2005b、Sorkun et al. 2007、Stasenko et al. 2010、Zhang et al. 2004)。しかし、オランダの小規模な研究では、超ヘビースモーカー (20～60 本/日) は中級者よりも低値であり、胎盤に保持されるカドミウムの量は限られていると考えられる (Peereboom-Stegeman et al. 1983)。

Flannery ら (2022) は、2020 年までに報告されている文献を収集し、59 報についてスコーピングレビューを行った。

著者らは、母親のカドミウムばく露が出生時の子どもに影響を及ぼす可能性があるとしている。~~-(Flannery et al. 2022)-~~(参照 156)

	検討文献数	関連のみられた文献数	性男女差の検討*
ばく露指標：臍帯血			
出生時体重	9	3	—

出生時身長	7	1	—
頭囲	4	1	—
ばく露指標：母体血			
出生時体重、低出生時体重、 早産による低出生時体重	20	13	5 報 <u>つ</u> の研究では <u>女兒の方が関連が大きい又は女兒のみに関連又は関連が大きい</u>
SGA、IUGR、FGR	7	3	—
出生時身長	11	4	2 報は女兒のみに関連
頭囲	8	2	女兒のみに関連

SGA : Small for Gestational Age、IUGR : Intrauterine Growth Restriction、FGR : Fetal Growth Restriction

~~※Flanneryら(2022)に性差についての記載があれば記載した。~~

(9) その他

①国内

エコチル調査に参加した妊婦 14,408 名(平均年齢±標準偏差: 30.9±4.9 歳)を対象に妊娠中の母体血中カドミウム濃度と免疫グロブリン E (Immunoglobulin E : IgE) 濃度との関連を調査した。総 IgE 及び卵白、室内塵、スギ花粉、動物のふけ及び蛾のアレルゲン特異的 IgE の測定は妊娠前期(中央値 15 週)に採血した血液試料で行い、カドミウムの測定は妊娠中又は後期(中央値 26 週)に採血した血液試料で行った。血中カドミウム濃度の平均値±標準偏差は 0.75±0.38 ng/g であった。血中カドミウム濃度により 4 群に分け、多変量回帰分析(年齢、BMI、アレルギー疾患(喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、食物アレルギー及び薬物アレルギー)、妊娠中の喫煙/飲酒、パートナーの喫煙習慣、飼っているペット、妊娠前期の採血時期及び居住地域で調整)を行った結果、血中カドミウム濃度と IgE 濃度に関連はみられなかった。~~-(Tsuji et al. 2019b)-~~(参照 157)

②海外

米国 NHANES 1988-1994 のデータを用いて、12,732 名(男性 5,988 名、女性 6,744 名、平均年齢 42.2 (20~74) 歳)の尿中カドミウム濃度と肝臓への影響(肝臓壊死性炎症、NAFLD)及び非アルコール性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis : NASH))、並びに死亡率との関連が調査された。尿中カドミウム濃度の平均値±標準偏差は 0.52±0.01 (男性: 0.45±0.01、女性: 0.63±0.02) µg/g Cr であった。2006 年まで(中央値(範囲) 14.6 (0.1~18.2) 年間)の追

1 跡期間中に、2,065 名が死亡し、そのうち 542 名ががんで、35 名が肝臓による
2 病気で死亡した。尿中カドミウム濃度で 4 群に分け、ロジスティック回帰分析
3 (年齢、人種/民族、教育歴、喫煙、座りがちな生活スタイル、BMI、飲酒及び
4 総コレステロール濃度で調整)を行った結果、第 1～3 四分位群に対する第 4 四
5 分位群 (男性 ≥ 0.65 、女性 $\geq 0.83 \mu\text{g/g Cr}$) の肝臓壊死性炎症のオッズ比が上昇し
6 た (男性: 2.21 (95%CI: 1.64~3.00)、 $p < 0.001$ 、女性: 1.26 (95%CI: 1.01
7 ~1.57)、 $p = 0.04$)。NAFLD 及び NASH は男性のみオッズ比が上昇した
8 (NAFLD: 1.30 (95%CI: 1.01~1.68)、 $p = 0.04$ 、NASH: 1.95 (95%CI: 1.11
9 ~3.41)、 $p = 0.02$)。また、全死因及びがんによる死亡率のハザード比が上昇した
10 (全死因: 男性: 1.77 (95%CI: 1.41~2.24)、 $p < 0.001$ 、女性: 1.29 (95%CI:
11 1.02~1.62)、 $p = 0.03$ 、がん: 男性 2.43 (95%CI: 1.59~3.72)、 $p < 0.001$ 、女
12 性 1.57 (95%CI: 1.10~2.23)、 $p = 0.01$)。—(Hyder et al. 2013)—(参照 158)

13
14 米国 NHANES2011-2012 のデータを用いて、男性 484 名 (中央値年齢 35 (18
15 ~55) 歳) の尿中カドミウム濃度と血清テストステロン濃度との関連が調査さ
16 れた。尿中カドミウム濃度の幾何平均値 (10 パーセンタイル値~最大値) は 0.162
17 (LOD (< 0.056) ~4.830) $\mu\text{g/L}$ 、血中カドミウム濃度の幾何平均値 (10 パー
18 センタイル値~最大値) は 0.28 (LOD (< 0.16) ~6.90) $\mu\text{g/L}$ であった。多重
19 線形回帰 (年齢、BMI、貧困度、人種及び血清コチニン濃度で調整) を行った結
20 果、血中カドミウム濃度 2 倍増加でテストステロン濃度が増加した (%Change:
21 4.66 (95%CI: 0.62~8.87)、 $p = 0.023$)。—(Lewis and Meeker 2015)—(参照 159)

1 <略称>

α 1-MG	α 1-microglobulin : α 1-ミクログロブリン
β 2-MG	β 2-microglobulin : β 2-ミクログロブリン
ALP	Alkaline phosphatase : アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry : 米国毒性物質疾病登録機関
AUC	area under the blood concentration-time curve : 血中濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability : バイオアベイラビリティ
BMD	Benchmark Dose : ベンチマークドーズ
BMDL	Benchmark Dose Lower Confidence Limit : ベンチマークドーズ信頼下限値
BMI	Body Mass Index : 体格指数
BMR	benchmark response : 反応レベル
CAT	catalase : カタラーゼ
CI	confidence interval : 信頼区間
CHO	cholesterol : コレステロール
CT	calcitonin : カルシトニン
CTX	C-terminal cross-linking telopeptides of type I collagen : I 型コラーゲン架橋 C テロペプチド
DMT1	divalent metal transporter 1 : 二価金属トランスポーター1
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry : 二重エネルギーX線吸収測定法
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate : 推算糸球体ろ過量
FFQ	Food Frequency Questionnaire : 食物摂取頻度調査
GSH	glutathione : 還元型グルタチオン
GTT	glucose tolerance test : グルコース負荷試験
HDL	High Density Lipoprotein : 高密度リポタンパク
ITT	insulin tolerance test : インスリン負荷試験
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議

LDL	Low Density Lipoprotein : 低密度リポタンパク
MDA	malondialdehyde : マロンジアルデヒド
MT	metallothionein : メタロチオネイン
NAG	N-acetyl-β-D-glucosaminidase : N-アセチル-β-d-グルコサミニダーゼ
NAFLD	nonalcoholic fatty liver disease : 非アルコール性脂肪性肝疾患
NASH	nonalcoholic steato-hepatitis : 非アルコール性脂肪肝炎
ND	Not Detected : 不検出
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey : (米国又は韓国の) 国民健康栄養調査
NTx	type I collagen cross-linked N-telopeptide : I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド
OC	osteocalcin : オステオカルシン
OPG	osteoprotegerin : オステオプロテゲリン
PTH	parathormone : 副甲状腺ホルモン
PTWI	Provisional Tolerable Weekly Intake : 暫定耐容週間摂取量
RBA	relative bioavailability : 相対バイオアベイラビリティ
RBP	Retinol-binding protein : レチノール結合タンパク質
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu : オランダ国立公衆衛生環境研究所
SOD	superoxide dismutase : スーパーオキシドジスムターゼ
TG	triglyceride : 中性脂肪
US EPA	United States Environmental Protection Agency : 米国環境保護庁
US FDA	United States Food and Drug Administration : 米国食品医薬品局

1
2

<参照>

1. Yamanobe Y, Nagahara N, Matsukawa T, Ito T, Niimori-Kita K, Chiba M et al.: Sex differences in shotgun proteome analyses for chronic oral intake of cadmium in mice. *PLoS One* 2015; 10: e0121819
2. Lee B K, Kim S H, Kim N S, Ham J O, and Kim Y: Iron deficiency increases blood cadmium levels in adolescents surveyed in KNHANES 2010-2011. *Biol Trace Elem Res* 2014; 159: 52-8
3. Brzóska M M and Moniuszko-Jakoniuk J: Disorders in bone metabolism of female rats chronically exposed to cadmium. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005a; 202: 68-83
4. Brzóska M M and Moniuszko-Jakoniuk J: Bone metabolism of male rats chronically exposed to cadmium. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005b; 207: 195-211
5. Jacquet A, Arnaud J, Hininger-Favier I, Hazane-Puch F, Couturier K, Lénon M et al.: Impact of chronic and low cadmium exposure of rats: sex specific disruption of glucose metabolism. *Chemosphere* 2018; 207: 764-73
6. Oishi S, Nakagawa J, and Ando M: Effects of ingestion of cadmium-polluted rice or low-dose cadmium-supplemented diet on the endogenous metal balance in female rats. *Biol Trace Elem Res* 2001; 84: 155-67
7. Park J D, Cherrington N J, and Klaassen C D: Intestinal absorption of cadmium is associated with divalent metal transporter 1 in rats. *Toxicol Sci* 2002; 68: 288-94
8. Nasiadek M, Danilewicz M, Klimczak M, Stragierowicz J, and Kilanowicz A: Subchronic Exposure to Cadmium Causes Persistent Changes in the Reproductive System in Female Wistar Rats. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019: 6490820
9. da Costa C S, Oliveira T F, Freitas-Lima L C, Padilha A S, Krause M, Carneiro M et al.: Subacute cadmium exposure disrupts the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, leading to polycystic ovarian syndrome and premature ovarian failure features in female rats. *Environ Pollut* 2021; 269: 116154
10. Kjellström T: Exposure and accumulation of cadmium in populations from Japan, the United States, and Sweden. *Environ Health Perspect* 1979; 28: 169-97
11. Tanaka K, Min K S, Ohyanagi N, Onosaka S, and Fukuhara C: Fate of erythrocyte Cd-metallothionein in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986; 83: 197-202
12. Min K S, Ueda H, and Tanaka K: Involvement of intestinal calcium transporter 1 and metallothionein in cadmium accumulation in the liver and kidney of mice fed a low-calcium diet. *Toxicol Lett* 2008; 176: 85-92
13. Nordberg G F, Akesson A, Nogawa K, and Nordberg M: Handbook on the Toxicology of Metals. Fifth Edition. Volume II: Specific Metals. Chapter 7. Cadmium 2021
14. Ramachandran B, Mäkelä S, Cravedi J P, Berglund M, Håkansson H, Damdimopoulou P

- et al.: Estrogen-like effects of diet-derived cadmium differ from those of orally administered CdCl₂ in the ERE-luc estrogen reporter mouse model. *Toxicol Lett* 2011; 202: 75-84
15. Eklund G, Grawé K P, and Oskarsson A: Bioavailability of cadmium from infant diets in newborn rats. *Arch Toxicol* 2001; 75: 522-30
16. Grosicki A: Influence of vitamin C on cadmium absorption and distribution in rats. *J Trace Elem Med Biol* 2004; 18: 183-7
17. House W A, Hart J J, Norvell W A, and Welch R M: Cadmium absorption and retention by rats fed durum wheat (*Triticum turgidum* L. var. durum) grain. *Br J Nutr* 2003; 89: 499-508
18. Reeves P G and Chaney R L: Nutritional status affects the absorption and whole-body and organ retention of cadmium in rats fed rice-based diets. *Environ Sci Technol* 2002; 36: 2684-92
19. Zhao D, Liu R Y, Xiang P, Juhasz A L, Huang L, Luo J et al.: Applying Cadmium Relative Bioavailability to Assess Dietary Intake from Rice to Predict Cadmium Urinary Excretion in Nonsmokers. *Environ Sci Technol* 2017; 51: 6756-64
20. Yao L, Wang Y, Deng Z, Wu Q, Fang M, Wu Y et al.: Study on the bioaccessibility and bioavailability of Cd in contaminated rice in vitro and in vivo. *J Food Sci* 2021; 86: 3730-42
21. Wei Y, Zheng X, Zhang Z, Liang H, Gu M, Shen F et al.: In Vivo-In Vitro Correlations for the Assessment of Cadmium Bioavailability in Vegetables. *J Agric Food Chem* 2021; 69: 12295-304
22. Xu F F, Song J, Li Y Q, Lai Y F, Lin J, Pan J L et al.: Bioaccessibility and bioavailability adjusted dietary exposure of cadmium for local residents from a high-level environmental cadmium region. *J Hazard Mater* 2021; 420: 126550
23. Wang H, Wang Y, Bo Q L, Ji Y L, Liu L, Hu Y F et al.: Maternal cadmium exposure reduces placental zinc transport and induces fetal growth restriction in mice. *Reprod Toxicol* 2016a; 63: 174-82
24. Piasek M, Mikolić A, Sekovanić A, Sulimanec Grgec A, and Jurasović J: Cadmium in placenta- a valuable biomarker of exposure during pregnancy in biomedical research. *J Toxicol Environ Health A* 2014; 77: 1071-4
25. Iwai-Shimada M, Kameo S, Nakai K, Yaginuma-Sakurai K, Tatsuta N, Kurokawa N et al.: Exposure profile of mercury, lead, cadmium, arsenic, antimony, copper, selenium and zinc in maternal blood, cord blood and placenta: the Tohoku Study of Child Development in Japan. *Environ Health Prev Med* 2019; 24: 35
26. Brzóska M M, Kamiński M, Supernak-Bobko D, Zwierz K, and Moniuszko-Jakoniuk J:

- Changes in the structure and function of the kidney of rats chronically exposed to cadmium. I. Biochemical and histopathological studies. *Arch Toxicol* 2003; 77: 344-52
27. Brzóska M M, Majewska K, and Moniuszko-Jakoniuk J: Weakness in the mechanical properties of the femur of growing female rats exposed to cadmium. *Arch Toxicol* 2005; 79: 277-88
28. Brzóska M M, Majewska K, and Kupraszewicz E: Effects of low, moderate and relatively high chronic exposure to cadmium on long bones susceptibility to fractures in male rats. *Environ Toxicol Pharmacol* 2010; 29: 235-45
29. Brzóska M M and Moniuszko-Jakoniuk J: Low-level exposure to cadmium during the lifetime increases the risk of osteoporosis and fractures of the lumbar spine in the elderly: studies on a rat model of human environmental exposure. *Toxicol Sci* 2004a; 82: 468-77
30. Brzóska M M and Moniuszko-Jakoniuk J: Low-level lifetime exposure to cadmium decreases skeletal mineralization and enhances bone loss in aged rats. *Bone* 2004b; 35: 1180-91
31. Brzóska M M and Moniuszko-Jakoniuk J: Effect of low-level lifetime exposure to cadmium on calciotropic hormones in aged female rats. *Arch Toxicol* 2005c; 79: 636-46
32. Brzóska M M: Low-level chronic exposure to cadmium enhances the risk of long bone fractures: a study on a female rat model of human lifetime exposure. *J Appl Toxicol* 2012; 32: 34-44
33. Chen X, Wang G, Li X, Gan C, Zhu G, Jin T et al.: Environmental level of cadmium exposure stimulates osteoclasts formation in male rats. *Food Chem Toxicol* 2013; 60: 530-5
34. Buha A, Jugdaohsingh R, Matovic V, Bulat Z, Antonijevic B, Kerns J G et al.: Bone mineral health is sensitively related to environmental cadmium exposure- experimental and human data. *Environ Res* 2019; 176: 108539
35. Wang H, Zhang L, Abel G M, Storm D R, and Xia Z: Cadmium Exposure Impairs Cognition and Olfactory Memory in Male C57BL/6 Mice. *Toxicol Sci* 2018; 161: 87-102
36. Zhang T, Gao X, Luo X, Li L, Ma M, Zhu Y et al.: The effects of long-term exposure to low doses of cadmium on the health of the next generation of mice. *Chem Biol Interact* 2019; 312: 108792
37. He X, Gao J, Hou H, Qi Z, Chen H, and Zhang X X: Inhibition of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Contributes to Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Induced by Environmental Cadmium Exposure. *Environ Sci Technol* 2019; 53: 13992-4000
38. Jackson T W, Ryherd G L, Scheibly C M, Sasser A L, Guillette T C, and Belcher S M: Gestational Cd Exposure in the CD-1 Mouse Induces Sex-Specific Hepatic Insulin Insensitivity, Obesity, and Metabolic Syndrome in Adult Female Offspring. *Toxicol Sci*

2020; 178: 264-80

39. Hu L, Bo L, Zhang M, Li S, Zhao X, and Sun C: Metabonomics analysis of serum from rats given long-term and low-level cadmium by ultra-performance liquid chromatography-mass spectrometry. *Xenobiotica* 2018; 48: 1079-88
40. Shimizu A, Kobayashi E, Suwazono Y, Uetani M, Oishi M, Inaba T et al.: Estimation of benchmark doses for urinary cadmium based on beta2-microglobulin excretion in cadmium-polluted regions of the Kakehashi River basin, Japan. *Int J Environ Health Res* 2006; 16: 329-37
41. Kubo K, Nogawa K, Kido T, Nishijo M, Nakagawa H, and Suwazono Y: Estimation of Benchmark Dose of Lifetime Cadmium Intake for Adverse Renal Effects Using Hybrid Approach in Inhabitants of an Environmentally Exposed River Basin in Japan. *Risk Anal* 2017; 37: 20-26
42. Horiguchi H, Aoshima K, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Hosoi Y et al.: Latest status of cadmium accumulation and its effects on kidneys, bone, and erythropoiesis in inhabitants of the formerly cadmium-polluted Jinzu River Basin in Toyama, Japan, after restoration of rice paddies. *Int Arch Occup Environ Health* 2010; 83: 953-70
43. Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Okubo H, Murakami K, Miyamoto K et al.: Age-relevant renal effects of cadmium exposure through consumption of home-harvested rice in female Japanese farmers. *Environ Int* 2013; 56: 1-9
44. Uno T, Kobayashi E, Suwazono Y, Okubo Y, Miura K, Sakata K et al.: Health effects of cadmium exposure in the general environment in Japan with special reference to the lower limit of the benchmark dose as the threshold level of urinary cadmium. *Scand J Work Environ Health* 2005; 31: 307-15
45. Suwazono Y, Nogawa K, Uetani M, Miura K, Sakata K, Okayama A et al.: Application of hybrid approach for estimating the benchmark dose of urinary cadmium for adverse renal effects in the general population of Japan. *J Appl Toxicol* 2011; 31: 89-93
46. Ikeda M, Ezaki T, Moriguchi J, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S et al.: The threshold cadmium level that causes a substantial increase in beta2-microglobulin in urine of general populations. *Tohoku J Exp Med* 2005; 205: 247-61
47. Ikeda M, Ezaki T, Moriguchi J, Fukui Y, Okamoto S, Ukai H et al.: No meaningful increase in urinary tubular dysfunction markers in a population with 3 microg cadmium/g creatinine in urine. *Biol Trace Elem Res* 2006; 113: 35-44
48. Moriguchi J, Inoue Y, Kamiyama S, Sakuragi S, Horiguchi M, Murata K et al.: Cadmium and tubular dysfunction marker levels in urine of residents in non-polluted areas with natural abundance of cadmium in Japan. *Int Arch Occup Environ Health* 2010; 83: 455-66

49. Kobayashi E, Suwazono Y, Uetani M, Kido T, Nishijo M, Nakagawa H et al.: Tolerable level of lifetime cadmium intake estimated as a benchmark dose low, based on excretion of beta2-microglobulin in the cadmium-polluted regions of the Kakehashi River Basin, Japan. *Bull Environ Contam Toxicol* 2006; 76: 8-15
50. Kobayashi E, Suwazono Y, Dochi M, Honda R, Nishijo M, Kido T et al.: Estimation of benchmark doses as threshold levels of urinary cadmium, based on excretion of beta2-microglobulin in cadmium-polluted and non-polluted regions in Japan. *Toxicol Lett* 2008; 179: 108-12
51. Nogawa K, Kido T, Nishijo M, Nakagawa H, and Suwazono Y: Benchmark dose of cadmium concentration in rice for renal effects in a cadmium-polluted area in Japan. *J Appl Toxicol* 2015; 35: 24-8
52. Nogawa K, Sakurai M, Ishizaki M, Kido T, Nakagawa H, and Suwazono Y: Threshold limit values of the cadmium concentration in rice in the development of itai-itai disease using benchmark dose analysis. *J Appl Toxicol* 2017; 37: 962-66
53. Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Hosoi Y, Ono A et al.: Exposure Assessment of Cadmium in Female Farmers in Cadmium-Polluted Areas in Northern Japan. *Toxics* 2020; 8
54. Woo H D, Chiu W A, Jo S, and Kim J: Benchmark Dose for Urinary Cadmium based on a Marker of Renal Dysfunction: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0126680
55. Ikeda M, Moriguchi J, Sakuragi S, and Ohashi F: Bi-linear dose--response relationship in general populations with low-level cadmium exposures in non-polluted areas in Japan. *Int Arch Occup Environ Health* 2012; 85: 427-35
56. Sakuragi S, Takahashi K, Hoshuyama T, Moriguchi J, Ohashi F, Fukui Y et al.: Variation in benchmark dose (BMD) and the 95% lower confidence limit of benchmark dose (BMDL) among general Japanese populations with no anthropogenic exposure to cadmium. *Int Arch Occup Environ Health* 2012; 85: 941-50
57. Hu J, Li M, Han T X, Chen J W, Ye L X, Wang Q et al.: Benchmark dose estimation for cadmium-induced renal tubular damage among environmental cadmium-exposed women aged 35-54 years in two counties of China. *PLoS One* 2014; 9: e115794
58. Chen X, Wang Z, Zhu G, Ding X, and Jin T: The references level of cadmium intake for renal dysfunction in a Chinese population. *Sci Rep* 2018a; 8: 9011
59. Chen X, Zhu G, Wang Z, Liang Y, Chen B, He P et al.: The association between dietary cadmium exposure and renal dysfunction - the benchmark dose estimation of reference levels: the ChinaCad study. *J Appl Toxicol* 2018b; 38: 1365-73
60. Yan J, Huo J, Li R, Jia Z, Song Y, Chen J et al.: Benchmark dose estimation of urinary and blood cadmium as biomarkers of renal dysfunction among 40-75-year-old non-smoking

- women in rural areas of southwest China. *J Appl Toxicol* 2019; 39: 1433-43
61. Nishijo M, Suwazono Y, Ruangyuttikarn W, Nambunmee K, Swaddiwudhipong W, Nogawa K et al.: Risk assessment for Thai population: benchmark dose of urinary and blood cadmium levels for renal effects by hybrid approach of inhabitants living in polluted and non-polluted areas in Thailand. *BMC Public Health* 2014; 14: 702
 62. Buser M C, Ingber S Z, Raines N, Fowler D A, and Scinicariello F: Urinary and blood cadmium and lead and kidney function: NHANES 2007-2012. *Int J Hyg Environ Health* 2016; 219: 261-7
 63. Suwazono Y, Sand S, Vahter M, Filipsson A F, Skerfving S, Lidfeldt J et al.: Benchmark dose for cadmium-induced renal effects in humans. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1072-6
 64. Akerstrom M, Sallsten G, Lundh T, and Barregard L: Associations between urinary excretion of cadmium and proteins in a nonsmoking population: renal toxicity or normal physiology? *Environ Health Perspect* 2013b; 121: 187-91
 65. Chaumont A, Nickmilder M, Dumont X, Lundh T, Skerfving S, and Bernard A: Associations between proteins and heavy metals in urine at low environmental exposures: evidence of reverse causality. *Toxicol Lett* 2012; 210: 345-52
 66. Wang X, Wang Y, Feng L, Tong Y, Chen Z, Ying S et al.: Application of the Benchmark Dose (BMD) Method to Identify Thresholds of Cadmium-Induced Renal Effects in Non-Polluted Areas in China. *PLoS One* 2016b; 11: e0161240
 67. Hwangbo Y, Weaver V M, Tellez-Plaza M, Guallar E, Lee B K, and Navas-Acien A: Blood cadmium and estimated glomerular filtration rate in Korean adults. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 1800-5
 68. Myong J P, Kim H R, Baker D, and Choi B: Blood cadmium and moderate-to-severe glomerular dysfunction in Korean adults: analysis of KNHANES 2005-2008 data. *Int Arch Occup Environ Health* 2012; 85: 885-93
 69. Trzcinka-Ochocka M, Jakubowski M, Szymczak W, Janasik B, and Brodzka R: The effects of low environmental cadmium exposure on bone density. *Environ Res* 2010; 110: 286-93
 70. Wang Q, Hu J, Han T X, Li M, Zhao H H, Chen J W et al.: Application of BMD approach to identify thresholds of cadmium-induced renal effect among 35 to 55 year-old women in two cadmium polluted counties in China. *PLoS One* 2014; 9: e87817
 71. Ke S, Cheng X Y, Zhang J Y, Jia W J, Li H, Luo H F et al.: Estimation of the benchmark dose of urinary cadmium as the reference level for renal dysfunction: a large sample study in five cadmium polluted areas in China. *BMC Public Health* 2015a; 15: 656
 72. Ke S, Ke Q M, Jia W J, Cheng X Y, Li H, Zhang J Y et al.: Benchmark Dose Estimation for Cadmium-Induced Renal Effects Based on a Large Sample Population from Five Chinese

Provinces. *Biomed Environ Sci* 2015b; 28: 383-7

73. Chaumont A, De Winter F, Dumont X, Haufroid V, and Bernard A: The threshold level of urinary cadmium associated with increased urinary excretion of retinol-binding protein and beta 2-microglobulin: a re-assessment in a large cohort of nickel-cadmium battery workers. *Occup Environ Med* 2011; 68: 257-64
74. Haddam N, Samira S, Dumont X, Taleb A, Lison D, Haufroid V et al.: Confounders in the assessment of the renal effects associated with low-level urinary cadmium: an analysis in industrial workers. *Environ Health* 2011; 10: 37
75. Weaver V M, Kim N S, Jaar B G, Schwartz B S, Parsons P J, Steuerwald A J et al.: Associations of low-level urine cadmium with kidney function in lead workers. *Occup Environ Med* 2011; 68: 250-6
76. Liu C, Li Y, Zhu C, Dong Z, Zhang K, Zhao Y et al.: Benchmark dose for cadmium exposure and elevated N-acetyl- β -D-glucosaminidase: a meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int* 2016; 23: 20528-38
77. Chaumont A, Voisin C, Deumer G, Haufroid V, Annesi-Maesano I, Roels H et al.: Associations of urinary cadmium with age and urinary proteins: further evidence of physiological variations unrelated to metal accumulation and toxicity. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 1047-53
78. Qing Y, Yang J, Zhu Y, Li Y, Zheng W, Wu M et al.: Dose-response evaluation of urinary cadmium and kidney injury biomarkers in Chinese residents and dietary limit standards. *Environ Health* 2021a; 20: 75
79. Osada M, Izuno T, Kobayashi M, and Sugita M: Relationship between environmental exposure to cadmium and bone metabolism in a non-polluted area of Japan. *Environ Health Prev Med* 2011; 16: 341-9
80. Takusari E, Sakata K, Hashimoto T, Fukushima Y, Nakamura T, and Orimo H: Trends in Hip Fracture Incidence in Japan: Estimates Based on Nationwide Hip Fracture Surveys From 1992 to 2017. *JBMR Plus* 2021; 5: e10428
81. Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M et al.: Environmental exposure to cadmium at a level insufficient to induce renal tubular dysfunction does not affect bone density among female Japanese farmers. *Environ Res* 2005; 97: 83-92
82. Chen X, Gan C, Zhu G, and Jin T: Benchmark dose for estimation of cadmium reference level for osteoporosis in a Chinese female population. *Food Chem Toxicol* 2013b; 55: 592-5
83. Lv Y, Wang P, Huang R, Liang X, Wang P, Tan J et al.: Cadmium Exposure and Osteoporosis: A Population-Based Study and Benchmark Dose Estimation in Southern China. *J Bone Miner Res* 2017; 32: 1990-2000

84. Lv Y J, Song J, Xiong L L, Huang R, Zhu P, Wang P et al.: Association of environmental cadmium exposure and bone remodeling in women over 50 years of age. *Ecotoxicol Environ Saf* 2021; 211: 111897
85. Sommar J N, Pettersson-Kymmer U, Lundh T, Svensson O, Hallmans G, and Bergdahl I A: Hip fracture risk and cadmium in erythrocytes: a nested case-control study with prospectively collected samples. *Calcif Tissue Int* 2014; 94: 183-90
86. Rignell-Hydbom A, Skerfving S, Lundh T, Lindh C H, Elmståhl S, Bjellerup P et al.: Exposure to cadmium and persistent organochlorine pollutants and its association with bone mineral density and markers of bone metabolism on postmenopausal women. *Environ Res* 2009; 109: 991-6
87. Moberg L, Nilsson P M, Samsioe G, Sallsten G, Barregard L, Engström G et al.: Increased blood cadmium levels were not associated with increased fracture risk but with increased total mortality in women: the Malmö Diet and Cancer Study. *Osteoporos Int* 2017; 28: 2401-08
88. Suwazono Y, Sand S, Vahter M, Skerfving S, Lidfeldt J, and Akesson A: Benchmark dose for cadmium-induced osteoporosis in women. *Toxicol Lett* 2010; 197: 123-7
89. Engström A, Michaëlsson K, Suwazono Y, Wolk A, Vahter M, and Akesson A: Long-term cadmium exposure and the association with bone mineral density and fractures in a population-based study among women. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 486-95
90. Engström A, Michaëlsson K, Vahter M, Julin B, Wolk A, and Åkesson A: Associations between dietary cadmium exposure and bone mineral density and risk of osteoporosis and fractures among women. *Bone* 2012; 50: 1372-8
91. Thomas L D, Michaëlsson K, Julin B, Wolk A, and Åkesson A: Dietary cadmium exposure and fracture incidence among men: a population-based prospective cohort study. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1601-8
92. Wallin M, Barregard L, Sallsten G, Lundh T, Karlsson M K, Lorentzon M et al.: Low-Level Cadmium Exposure Is Associated With Decreased Bone Mineral Density and Increased Risk of Incident Fractures in Elderly Men: The MrOS Sweden Study. *J Bone Miner Res* 2016; 31: 732-41
93. Li H, Wallin M, Barregard L, Sallsten G, Lundh T, Ohlsson C et al.: Smoking-Induced Risk of Osteoporosis Is Partly Mediated by Cadmium From Tobacco Smoke: The MrOS Sweden Study. *J Bone Miner Res* 2020; 35: 1424-29
94. Burm E, Ha M, and Kwon H J: Association between blood cadmium level and bone mineral density reduction modified by renal function in young and middle-aged men. *J Trace Elem Med Biol* 2015; 32: 60-5
95. Shin M, Paek D, and Yoon C: The relationship between the bone mineral density and

- 1 urinary cadmium concentration of residents in an industrial complex. *Environ Res* 2011;
2 111: 101-9
- 3 96. Chen X, Wang Z, Zhu G, Nordberg G F, Jin T, and Ding X: The association between
4 cumulative cadmium intake and osteoporosis and risk of fracture in a Chinese population.
5 *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2019; 29: 435-43
- 6 97. Jalili C, Kazemi M, Taheri E, Mohammadi H, Boozari B, Hadi A et al.: Exposure to heavy
7 metals and the risk of osteopenia or osteoporosis: a systematic review and meta-analysis.
8 *Osteoporos Int* 2020; 31: 1671-82
- 9 98. Li D, Lin H, Zhang M, Meng J, Hu L, and Yu B: Urine Cadmium as a Risk Factor for
10 Osteoporosis and Osteopenia: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 648902
- 11 99. Qing Y, Yang J, Chen Y, Shi C, Zhang Q, Ning Z et al.: Urinary cadmium in relation to
12 bone damage: Cadmium exposure threshold dose and health-based guidance value
13 estimation. *Ecotoxicol Environ Saf* 2021b; 226: 112824
- 14 100. Johnell O, Gullberg B, Allander E, and Kanis J A: The apparent incidence of hip fracture
15 in Europe: a study of national register sources. *Osteoporos Int* 1992; 2: 298-302
- 16 101. Cauley J A, Chalhoub D, Kassem A M, and Fuleihan Gel H: Geographic and ethnic
17 disparities in osteoporotic fractures. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 338-51
- 18 102. Oh C M, Oh I H, Lee J K, Park Y H, Choe B K, Yoon T Y et al.: Blood cadmium levels are
19 associated with a decline in lung function in males. *Environ Res* 2014; 132: 119-25
- 20 103. Suwazono Y, Nogawa K, Sakurai M, Watanabe Y, Nishijo M, Ishizaki M et al.:
21 Environmental cadmium exposure and noncancer mortality in a general Japanese
22 population in cadmium nonpolluted regions. *J Appl Toxicol* 2021; 41: 587-94
- 23 104. Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Menke A, Crainiceanu C M, Pastor-Barriuso R, and
24 Guallar E: Cadmium exposure and all-cause and cardiovascular mortality in the U.S.
25 general population. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 1017-22
- 26 105. Aoki Y, Brody D J, Flegal K M, Fakhouri T H I, Axelrad D A, and Parker J D: Blood Lead
27 and Other Metal Biomarkers as Risk Factors for Cardiovascular Disease Mortality.
28 *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2223
- 29 106. Gao Y, Zhu X, Shrubsole M J, Fan L, Xia Z, Harris R C et al.: The modifying effect of
30 kidney function on the association of cadmium exposure with blood pressure and
31 cardiovascular mortality: NHANES 1999-2010. *Toxicol Appl Pharmacol* 2018; 353: 15-22
- 32 107. Wang X, Mukherjee B, and Park S K: Does Information on Blood Heavy Metals Improve
33 Cardiovascular Mortality Prediction? *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e013571
- 34 108. Tellez-Plaza M, Guallar E, Howard B V, Umans J G, Francesconi K A, Goessler W et al.:
35 Cadmium exposure and incident cardiovascular disease. *Epidemiology* 2013a; 24: 421-9
- 36 109. Tellez-Plaza M, Guallar E, Fabsitz R R, Howard B V, Umans J G, Francesconi K A et al.:

- Cadmium exposure and incident peripheral arterial disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013b; 6: 626-33
110. Chen C, Xun P, Tsinovoi C, McClure L A, Brockman J, MacDonald L et al.: Urinary cadmium concentration and the risk of ischemic stroke. *Neurology* 2018c; 91: e382-e91
111. Liu T, Zhang M, Guallar E, Wang G, Hong X, Wang X et al.: Trace Minerals, Heavy Metals, and Preeclampsia: Findings from the Boston Birth Cohort. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e012436
112. Fagerberg B, Bergström G, Borén J, and Barregard L: Cadmium exposure, intercellular adhesion molecule-1 and peripheral artery disease: a cohort and an experimental study. *BMJ Open* 2013; 3
113. Fagerberg B, Barregard L, Sallsten G, Forsgard N, Ostling G, Persson M et al.: Cadmium exposure and atherosclerotic carotid plaques--results from the Malmö diet and Cancer study. *Environ Res* 2015; 136: 67-74
114. Barregard L, Sallsten G, Fagerberg B, Borné Y, Persson M, Hedblad B et al.: Blood Cadmium Levels and Incident Cardiovascular Events during Follow-up in a Population-Based Cohort of Swedish Adults: The Malmö Diet and Cancer Study. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 594-600
115. Borné Y, Fagerberg B, Persson M, Östling G, Söderholm M, Hedblad B et al.: Cadmium, Carotid Atherosclerosis, and Incidence of Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc* 2017; 6
116. Li H, Fagerberg B, Sallsten G, Borné Y, Hedblad B, Engström G et al.: Smoking-induced risk of future cardiovascular disease is partly mediated by cadmium in tobacco: Malmö Diet and Cancer Cohort Study. *Environ Health* 2019; 18: 56
117. Barregard L, Sallsten G, Harari F, Andersson E M, Forsgard N, Hjelmgren O et al.: Cadmium Exposure and Coronary Artery Atherosclerosis: A Cross-Sectional Population-Based Study of Swedish Middle-Aged Adults. *Environ Health Perspect* 2021; 129: 67007
118. Domingo-Relloso A, Grau-Perez M, Briongos-Figuero L, Gomez-Ariza J L, Garcia-Barrera T, Dueñas-Laita A et al.: The association of urine metals and metal mixtures with cardiovascular incidence in an adult population from Spain: the Hortega Follow-Up Study. *Int J Epidemiol* 2019; 48: 1839-49
119. Sawada N, Iwasaki M, Inoue M, Takachi R, Sasazuki S, Yamaji T et al.: Long-term dietary cadmium intake and cancer incidence. *Epidemiology* 2012; 23: 368-76
120. Itoh H, Iwasaki M, Sawada N, Takachi R, Kasuga Y, Yokoyama S et al.: Dietary cadmium intake and breast cancer risk in Japanese women: a case-control study. *Int J Hyg Environ Health* 2014; 217: 70-7
121. Suwazono Y, Nogawa K, Morikawa Y, Nishijo M, Kobayashi E, Kido T et al.: All-cause mortality increased by environmental cadmium exposure in the Japanese general

- population in cadmium non-polluted areas. *J Appl Toxicol* 2015; 35: 817-23
122. Watanabe Y, Nogawa K, Nishijo M, Sakurai M, Ishizaki M, Morikawa Y et al.: Relationship between cancer mortality and environmental cadmium exposure in the general Japanese population in cadmium non-polluted areas. *Int J Hyg Environ Health* 2020; 223: 65-70
123. Luckett B G, Su L J, Rood J C, and Fontham E T: Cadmium exposure and pancreatic cancer in south Louisiana. *J Environ Public Health* 2012; 2012: 180186
124. Adams S V, Newcomb P A, and White E: Dietary cadmium and risk of invasive postmenopausal breast cancer in the VITAL cohort. *Cancer Causes Control* 2012a; 23: 845-54
125. Adams S V, Shafer M M, Bonner M R, LaCroix A Z, Manson J E, Meliker J R et al.: Urinary Cadmium and Risk of Invasive Breast Cancer in the Women's Health Initiative. *Am J Epidemiol* 2016; 183: 815-23
126. McElroy J A, Kruse R L, Guthrie J, Gangnon R E, and Robertson J D: Cadmium exposure and endometrial cancer risk: A large midwestern U.S. population-based case-control study. *PLoS One* 2017; 12: e0179360
127. Julin B, Wolk A, and Akesson A: Dietary cadmium exposure and risk of epithelial ovarian cancer in a prospective cohort of Swedish women. *Br J Cancer* 2011; 105: 441-4
128. Julin B, Wolk A, Johansson J E, Andersson S O, Andrén O, and Akesson A: Dietary cadmium exposure and prostate cancer incidence: a population-based prospective cohort study. *Br J Cancer* 2012a; 107: 895-900
129. Julin B, Wolk A, Bergkvist L, Bottai M, and Akesson A: Dietary cadmium exposure and risk of postmenopausal breast cancer: a population-based prospective cohort study. *Cancer Res* 2012b; 72: 1459-66
130. Eriksen K T, Halkjær J, Sørensen M, Meliker J R, McElroy J A, Tjønneland A et al.: Dietary cadmium intake and risk of breast, endometrial and ovarian cancer in Danish postmenopausal women: a prospective cohort study. *PLoS One* 2014; 9: e100815
131. Eriksen K T, Halkjær J, Meliker J R, McElroy J A, Sørensen M, Tjønneland A et al.: Dietary cadmium intake and risk of prostate cancer: a Danish prospective cohort study. *BMC Cancer* 2015; 15: 177
132. Adams S V, Passarelli M N, and Newcomb P A: Cadmium exposure and cancer mortality in the Third National Health and Nutrition Examination Survey cohort. *Occup Environ Med* 2012b; 69: 153-6
133. Lin Y S, Caffrey J L, Lin J W, Bayliss D, Faramawi M F, Bateson T F et al.: Increased risk of cancer mortality associated with cadmium exposures in older Americans with low zinc intake. *J Toxicol Environ Health A* 2013; 76: 1-15
134. García-Esquinas E, Pollán M, Tellez-Plaza M, Francesconi K A, Goessler W, Guallar E et

- 1 al.: Cadmium exposure and cancer mortality in a prospective cohort: the strong heart study.
2 Environ Health Perspect 2014; 122: 363-70
- 3 135. Ma C, Iwai-Shimada M, Nakayama S F, Isobe T, Kobayashi Y, Tatsuta N et al.: Association
4 of prenatal exposure to cadmium with neurodevelopment in children at 2 years of age: The
5 Japan Environment and Children's Study. Environ Int 2021; 156: 106762
- 6 136. Masumoto T, Amano H, Otani S, Kamijima M, Yamazaki S, Kobayashi Y et al.: Association
7 between prenatal cadmium exposure and child development: The Japan Environment and
8 Children's study. Int J Hyg Environ Health 2022; 243: 113989
- 9 137. Shargorodsky J, Curhan S G, Henderson E, Eavey R, and Curhan G C: Heavy metals
10 exposure and hearing loss in US adolescents. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2011;
11 137: 1183-9
- 12 138. Kippler M, Bottai M, Georgiou V, Koutra K, Chalkiadaki G, Kampouri M et al.: Impact of
13 prenatal exposure to cadmium on cognitive development at preschool age and the
14 importance of selenium and iodine. Eur J Epidemiol 2016; 31: 1123-34
- 15 139. Kippler M, Tofail F, Hamadani J D, Gardner R M, Grantham-McGregor S M, Bottai M et
16 al.: Early-life cadmium exposure and child development in 5-year-old girls and boys: a
17 cohort study in rural Bangladesh. Environ Health Perspect 2012a; 120: 1462-8
- 18 140. Gustin K, Tofail F, Vahter M, and Kippler M: Cadmium exposure and cognitive abilities
19 and behavior at 10 years of age: A prospective cohort study. Environ Int 2018; 113: 259-
20 68
- 21 141. Zhou T, Guo J, Zhang J, Xiao H, Qi X, Wu C et al.: Sex-Specific Differences in Cognitive
22 Abilities Associated with Childhood Cadmium and Manganese Exposures in School-Age
23 Children: a Prospective Cohort Study. Biol Trace Elem Res 2020; 193: 89-99
- 24 142. Oguri T, Ebara T, Nakayama S F, Sugiura-Ogasawara M, and Kamijima M: Association
25 between maternal blood cadmium and lead concentrations and gestational diabetes
26 mellitus in the Japan Environment and Children's Study. Int Arch Occup Environ Health
27 2019; 92: 209-17
- 28 143. Tsuji M, Shibata E, Morokuma S, Tanaka R, Senju A, Araki S et al.: The association
29 between whole blood concentrations of heavy metals in pregnant women and premature
30 births: The Japan Environment and Children's Study (JECS). Environ Res 2018; 166: 562-
31 9
- 32 144. Tsuji M, Shibata E, Askew D J, Morokuma S, Aiko Y, Senju A et al.: Associations between
33 metal concentrations in whole blood and placenta previa and placenta accreta: the Japan
34 Environment and Children's Study (JECS). Environ Health Prev Med 2019a; 24: 40
- 35 145. Inadera H, Takamori A, Matsumura K, Tsuchida A, Cui Z G, Hamazaki K et al.:
36 Association of blood cadmium levels in pregnant women with infant birth size and small

for gestational age infants: The Japan Environment and Children's study. *Environ Res* 2020; 191: 110007

146. Miyashita C, Saijo Y, Ito Y, Ikeda-Araki A, Itoh S, Yamazaki K et al.: Association between the Concentrations of Metallic Elements in Maternal Blood during Pregnancy and Prevalence of Abdominal Congenital Malformations: The Japan Environment and Children's Study. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18

147. Takeuchi M, Yoshida S, Kawakami C, Kawakami K, and Ito S: Association of maternal heavy metal exposure during pregnancy with isolated cleft lip and palate in offspring: Japan Environment and Children's Study (JECS) cohort study. *PLoS One* 2022; 17: e0265648

148. Takatani T, Eguchi A, Yamamoto M, Sakurai K, Takatani R, Taniguchi Y et al.: Individual and mixed metal maternal blood concentrations in relation to birth size: An analysis of the Japan Environment and Children's Study (JECS). *Environ Int* 2022; 165: 107318

149. Taniguchi Y, Yamazaki S, Nakayama S F, Sekiyama M, Michikawa T, Isobe T et al.: Maternal Metals Exposure and Infant Weight Trajectory: The Japan Environment and Children's Study (JECS). *Environ Health Perspect* 2022; 130: 127005

150. Chen Z, Myers R, Wei T, Bind E, Kassim P, Wang G et al.: Placental transfer and concentrations of cadmium, mercury, lead, and selenium in mothers, newborns, and young children. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2014; 24: 537-44

151. Punshon T, Li Z, Jackson B P, Parks W T, Romano M, Conway D et al.: Placental metal concentrations in relation to placental growth, efficiency and birth weight. *Environ Int* 2019; 126: 533-42

152. Lin C M, Doyle P, Wang D, Hwang Y H, and Chen P C: Does prenatal cadmium exposure affect fetal and child growth? *Occup Environ Med* 2011; 68: 641-6

153. Kippler M, Tofail F, Gardner R, Rahman A, Hamadani J D, Bottai M et al.: Maternal cadmium exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study. *Environ Health Perspect* 2012b; 120: 284-9

154. Ni W, Yang W, Yu J, Li Z, Jin L, Liu J et al.: Umbilical Cord Concentrations of Selected Heavy Metals and Risk for Orofacial Clefts. *Environ Sci Technol* 2018; 52: 10787-95

155. Esteban-Vasallo M D, Aragonés N, Pollan M, López-Abente G, and Perez-Gomez B: Mercury, cadmium, and lead levels in human placenta: a systematic review. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 1369-77

156. Flannery B M, Schaefer H R, and Middleton K B: A scoping review of infant and children health effects associated with cadmium exposure. *Regul Toxicol Pharmacol* 2022; 131: 105155

157. Tsuji M, Koriyama C, Ishihara Y, Yamamoto M, Yamamoto-Hanada K, Kanatani K et al.:

1 Associations between metal levels in whole blood and IgE concentrations in pregnant
2 women based on data from the Japan Environment and Children's Study. J Epidemiol
3 2019b; 29: 478-86

4 158. Hyder O, Chung M, Cosgrove D, Herman J M, Li Z, Firoozmand A et al.: Cadmium
5 exposure and liver disease among US adults. J Gastrointest Surg 2013; 17: 1265-73

6 159. Lewis R C and Meeker J D: Biomarkers of exposure to molybdenum and other metals in
7 relation to testosterone among men from the United States National Health and Nutrition
8 Examination Survey 2011-2012. Fertil Steril 2015; 103: 172-8

9