

別添 3 (案)

環境及び職業曝露等に関する臨床及び疫学研究の知見カドミウムによる曝露・影響ヒトにおける有害性評価

(曝露指標および影響指標のある臨床および疫学研究)

1. 環境曝露による健康影響

1.1 これまでの研究(タイトルのみ)

1.2 富山県婦中町

イタイタイ病に関する初めての組織的な疫学調査は富山県、厚生省、文部省などによって昭和 37 年から昭和 41 年にかけて行われた(石崎、1968)。神通川水系の 40 歳以上の女性住民 1,031 人を対象に自覚的疼痛、特有の歩行、骨の X 線写真、尿検査(尿蛋白と尿糖)血液検査等によるスクリーニングを行ったところ、61 人のイタイタイ病患者とその容疑者が見つかった(県内の対照地域住民 2,614 人からは 1 人も無し)。次いで、この調査結果に基づき、昭和 42 年 7 月に日本公衆衛生協会・イタイタイ病研究班による 30 歳以上の男女の全地域住民を対象とする尿検査による集団検診が行われた(対象者数 6,711 人、受検者数 6,093 人)(福島、1974)。その結果をイタイタイ病患者発生地区、非発生地区、境界地区の 3 つに分けて比較したところ、尿蛋白陽性率は男女ともすべての年齢層で非発生地区、境界地区、発生地区の順で高くなり、年齢とともにその差が大きくなる傾向を示した。尿糖陽性率は、男女とも 60 歳以上の年齢層で、発生地区の方が非発生地区よりも高くなっていた。発生地区住民のうち尿蛋白が陽性の者では、尿糖も増加する傾向にあった。また、集落別での比較においても、神通水系の集落では非神通水系集落より尿蛋白と尿糖の同時陽性率が高かったが、同じ神通水系集落でも患者の多い集落で陽性率が高くなっていた。さらに、発生地区における居住歴別での比較においても、発生地区で生まれて昭和 19 年以前から居住している者の陽性率が最も高かった。

昭和 42 年 11 月には、上記の対象者のうち、自覚症および他覚所見のある要精検者を対象として精密検診が実施された(対象者数 454 人、受検者数 405 人)(福島、1975)。その結果を居住地によって患者発生地区、神通水系非発生地区、非神通水系非発生地区の 3 つに分け、さらに診断基準によって患者群、容疑者群、要観察者群、容疑なし群の 4 つに分けて比較した。発生地区では尿蛋白陽性率、尿糖陽性率はともに最も高く、尿比重、クレアチニン濃度はともに発生地区で低く(つまり尿量の増加傾向)、尿中カルシウム(Ca)濃度、リン(P)濃度、Ca/P 比はいずれも高かった。また、これらの傾向は発生地区居住者のうち、患者群で強かった。尿中カドミウム排泄量は発生地区で明らかに高く、男で $19.8 \pm 1.1 \mu\text{g/g Cr}$ 、女で $26.4 \pm 1.0 \mu\text{g/g Cr}$ であり、さらに発生地区でも患者群は $30.0 \mu\text{g/g Cr}$ 以上の高値を示したが、神通水系の非発生地区でも軽度上昇していた。

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

昭和 42、43 年に行われた大規模調査の後、石崎、能川らを中心とした研究グループは、1976 年に神通川流域のカドミウム汚染地のうちの 9 集落の 10 歳未満から 70 歳代までの全住民を対象にした疫学調査を行った(Nogawa、1979b; 小林、1982a)。この調査の 20 歳以上の受検率は、男 98%、女 90%であり、合計 596 人(男 275 人、女 321 人)の尿が採取された(対照は金沢市及び周辺地区住民の 419 人)。蛋白、糖、アミノ酸、プロリンの尿中濃度、また、蛋白、糖、アミノ酸、プロリン、レチノール結合蛋白(RBP)、 β_2 -ミクログロビン(β_2 -MG)の尿所見陽性率並びに糖・蛋白同時陽性率は、汚染地の方が非汚染地よりも高齢者で有意に高く、また濃度・陽性率とも加齢に従って高くなる傾向を示した。これらの中でも、 β_2 -MG が汚染地で最も高い陽性率を示し、次いで RBP であったが、非汚染地ではこれらの陽性率は 60 歳以降にのみ数%でしか見られなかったため、カドミウムによる腎機能への影響を知るには尿中 β_2 -MG と RBP が最も適切な指標にな

1 ると考えられた。また、尿中カドミウム濃度は全年齢層にわたって汚染地の方が高く、それは S
2 字状曲線に適合するようであった。

3 さらに、居住歴の明らかなカドミウム汚染地の受検者において（男 246 人、女 295 人、計 541
4 人）その汚染地居住歴と尿所見との関係を検討した（小林、1982b）。蛋白、糖、アミノ酸、プロ
5 リン、RBP、₂-MG、糖・蛋白同時陽性率は、汚染地居住期間が長くなると高くなる傾向が認め
6 られた。その中でも、やはり ₂-MG、RBP の陽性率が他の尿所見陽性率よりも高く、カドミウム
7 の早期影響の指標として有用であると考えられた。また、現住地のみ居住年数と尿 ₂-MG の陽
8 性率との間には S 字状の量—反応関係が存在し、probit 回帰直線も描くことができた。

9 金沢医科大学グループは、これに加えて小規模ながらも種々の腎近位尿細管障害の指標を用いた
10 調査を行い、それらとカドミウム曝露の程度との関係を検討した。44 人のイタイイタイ病患者、
11 66 人の要観察者、18 人の汚染地住民に加え、兵庫県市川流域住民（64 人）長崎県対馬厳原町佐
12 須地域住民（9 人）福井県武生地域住民（20 人）において、尿中の蛋白、糖、RBP、アミノ酸、
13 等の濃度は対照地域と比較して有意に高く、また、これらの上昇者の発生頻度のプロビット値と
14 尿中カドミウム濃度の対数値とは直線関係を示した（Nogawa、1977）。96 人の汚染地住民にお
15 いてクレアチンクリアランス（Ccr）と尿細管リン再吸収率（%TRP）を測定したところ、両者とも
16 対照群と比較して低下していたが、Ccr の方がカドミウムによる腎機能障害の指標として
17 sensitivity が高いと考えられた（Nogawa、1980；能川、1981）。5 人ずつのイタイイタイ病患者と要
18 観察者において尿中 ₂-MG と N-acetyl-₂-D-glucosaminidase（NAG）を測定したところ、両者とも
19 対照と比較して上昇していたが、NAG の上昇の程度は ₂-MG のそれよりも小さく、₂-MG の方
20 がカドミウムによる腎機能障害の指標として有用であると考えられた（Nogawa、1983）。さらに、
21 イタイイタイ病患者（人数、年齢記載無し）と 5 人の要観察者（年齢記載無し）に合わせて、50
22 歳以上の 191 人の石川県梯川流域カドミウム汚染地域住民（性別記載無し）並びに 141 人の非汚
23 染地住民（性別記載無し）において、尿中 NAG と ₂-MG の関係を見たところ、両者は屈曲点
24 （NAG：100U/g Cr、₂-MG：50,000μg/g Cr）まではともに直線的に上昇するが、それ以降は NAG
25 は ₂-MG の上昇に伴わずに一定の値を示した。NAG は軽度の尿細管機能障害における指標とし
26 て有用であると考えられた（Nogawa、1986）。

27 1983 年 1 月と 1984 年 6 月の両年にわたり、全カドミウム汚染地域において疫学調査が行われ
28 た（Aoshima、1987）。具体的な対象者は、神通川水系の 24 集落を含むカドミウム汚染地域（11
29 地区に分ける）と、対照として隣接する別の水系（井田川、熊野川）の 5 集落（2 地区に分ける）
30 に居住する 55 歳から 66 歳までの全女性である。結果的に、カドミウム汚染地では 247 人中 187
31 人（受診率 75.7%）対照地域では 46 人中 32 人（受診率 69.6%）の受診者が得られ、その尿と米
32 のサンプルが集められた。これに加え、12 人のイタイイタイ病患者（6 人の対象カドミウム汚染
33 地住民を含む）も同様に調べられた。神通川流域の 11 地区の尿 ₂-MG、₁-MG、アミノ窒素、
34 糖、カドミウム、カルシウム、pH のレベルは、対照の 2 地域に比較して高く、逆に比重、クレ
35 アチニンは低い傾向にあった。また、尿 ₂-MG 濃度が 1mg/g Cr を、尿糖が 100mg/g Cr を越える
36 者は、対照地区ではゼロであったのに対し、神通川流域地区では全体で 38.3%という高い割合で
37 認められた。特に、11 地区の中でも神通川により近接している地域ではそれらの傾向が強かった。
38 対照地区産の米に含まれる平均カドミウム濃度は 0.12-0.03ppm であったのに対し、神通川流域産
39 の米に含まれる平均カドミウム濃度は 0.32-0.57ppm と有意に高かった。さらに、因子分析の結果、
40 第一因子である「腎機能障害」と第二因子である「尿中カドミウム排泄」が、イタイイタイ病群
41 並びに最も神通川に近くカドミウム汚染の強い地区ではそれぞれ正、負に、次いで神通川に近い
42 地域では両方とも正に、神通川から少し離れた地域ではそれぞれ負、正に、そして対照地域では
43 両方とも負になることが判明した。これは、カドミウム曝露と腎機能障害の重症度との関連を考
44 える上で非常に有用な結果であった。

45 46 1.3 兵庫県生野

47 兵庫県衛生部は生野鉱山周辺地域において、昭和 45 年度産米中カドミウム含有量が 0.4 ppm を
48 超える地域あるいはそれに隣接する地域 9 町 54 地区の 30 歳以上の住民 13,052 人を対象に、10,279
49 人から採尿を行い、カドミウム汚染に係る健康影響調査を実施した。試験紙による尿中蛋白・糖
50 検査は保健所の検査技師により、尿中カドミウム量、無機リン及びカルシウム量、尿蛋白ディス
51 ク電気泳動等の定量的測定は兵庫県衛生研究所にて行われた（生野鉱山周辺地域カドミウム汚染
52 総合調査班報告書、1972）。

53 まず、検診地域選定のために、厚生省指針による要健康調査指定のための予備調査を行い、尿

1 中カドミウム量が平均 9 μ g/ 以上を示す 15 地区を要健康調査地域とした。第一次検診対象者は、
2 15 地区の 30 歳以上の住民 1,700 人について、生活状態、健康状態、尿蛋白検査を行った。予備検
3 診および第一次検診のいずれかにおいて尿蛋白陽性を示した者 367 人に対して、尿中カドミウム
4 量、尿中蛋白量、尿糖検査、尿蛋白ディスク電気泳動が、第二次検診として実施された。第二次
5 検診受診者 351 人中尿蛋白ディスク電気泳動像に異常のある者で、カドミウムの影響による尿細
6 管障害の可能性があると考えられる者 13 人が選別された。第三次検診として、この 13 人に対し
7 て 24 時間尿カドミウム量、腎機能検査、血糖検査、骨レントゲン検査等が行われた。その結果、
8 尿中 Cd 量の平均値は 12.7434 μ g/、尿糖陽性者 7 人、ディスク電気泳動像で尿細管型パターンを
9 示す者 13 人であったが、骨レントゲン像で骨軟化症と考えられる者は存在しなかった¹⁾。この結
10 果は兵庫県の「健康調査特別診査委員会」および国の「鑑別診断研究班」において、「イタイタイ
11 病にみられる骨軟化症を認めず」との見解が示された。

12 生野鉱山汚染地域における他の疫学調査は非常に少ないが、尿中 α_2 -microglobulin 濃度につい
13 て、汚染地域の 50 歳以上の住民 510 人と同地域で水系が異なり非汚染地域に居住する性、年齢、
14 職業別構成の等しい住民 462 人を対象に、早朝尿を分析した報告がある (喜田村ら、地域住民の
15 尿中 α_2 -microglobulin 濃度に関する疫学的研究、食品に含まれるカドミウムの安全性に関する研
16 究、昭和 52 年度食品衛生調査研究報告書、1977)。汚染地域住民は対照地域住民よりも蛋白、糖
17 とともに約 2 倍の陽性率を示した。 α_2 -microglobulin 濃度において、10,000 μ g/ 以上の高濃度排泄
18 者は、汚染地域で 7.1%、非汚染地域で 0.65%であった。汚染地域住民の居住年数別、年齢別 α_2 -
19 -microglobulin 濃度の幾何平均値は、70 歳まで有意な排泄増減はみられず、70 歳以上で急激な排
20 泄増加がみられた。1,000 μ g/ 以上を示す住民の割合は、町別玄米中平均カドミウム濃度と相関し
21 なかった²⁾。一方、過去にカドミウムの高濃度曝露を受けた作業者の調査と比較してみると、作
22 業者の 1 日尿中カドミウム濃度の幾何平均値とその範囲は、11.2 μ g/、19.4 ~ 5.2 μ g/、 α_2 -
23 -microglobulin 濃度は同じく、320 μ g/day、960 ~ 120 μ g/day であった。したがって、カドミウム作業
24 者では尿中 α_2 -microglobulin 濃度が住民より極めて低いことから、汚染地域住民の α_2 -
25 -microglobulin の排泄増加は、加齢の影響が大であることがうかがえる。

1.4 石川県梯川流域

28 1974 年、1975 年の健康調査結果を用いて、Nogawa ら(1978)は、50 歳以上の住民 2,691 人のう
29 ち尿細管蛋白尿を示した 262 人を対象に、米中カドミウムおよび尿中カドミウムを曝露指標とし、
30 それらと腎機能指標との関連について検討した。その結果、米中および尿中カドミウムと retinol
31 binding protein (RBP)、尿蛋白陽性率、尿糖陽性率、尿蛋白尿糖同時陽性率およびアミノ酸尿陽性
32 率との間に量 - 反応関係が成立することを報告している。また、1981 年と 1982 年の健康調査結
33 果を用いた研究では、城戸 Kido ら(1987)が、汚染地の 50 歳以上の全住民 3,174,465 人(男 1,424,574
34 人、女 1,754,891 人)を対象として、それぞれの群の尿有所見者率を性、年齢別にカドミウム汚染
35 地と非汚染地とで比較した。その結果、尿蛋白・尿糖同時陽性者率、アミノ - N 有所見者率は汚
36 染地住民の方で高い傾向を示し、80 歳以上の女性群と全年齢の群で有意であったこと、また、
37 2 - ミクログロブリン(α_2 -MG)では 1,000 μ g/g Cr をカットオフ値とした時、カドミウム汚染地にお
38 ける有所見者は、50 歳以上の全男性および女性でそれぞれ 14.3%、18.7%と非汚染地に比べて有意
39 に高かったことを報告している。また、男性では 60 年、女性では 40 年以上の居住歴で α_2 -MG 尿
40 の有所見率が有意に増加していた尿中メタロチオネイン(MT)を影響指標とした検討も行っており、
41 尿中 MT の判定値として非汚染地住民の 97.5%上限値(男性 638 μ g/g Cr、女性 693 μ g/g Cr)を用い
42 た有所見率は、全女性において、汚染地と非汚染地との間で有意差が認められることを報告して
43 いる。

44 この梯川住民を対象とした尿中カドミウム濃度と尿中 α_2 -MG との関連については、3,178 人(男
45 性 1,424 人、女性 1,754 人)を対象として、probit linear model を用いた研究(Ishizaki et al., 1989)と
46 logistic linear model を用いた研究(Hayano et al., 1996)があり、いずれも量 - 反応関係を認めている。
47 前者それぞれの研究におけるモデルにおいて、非汚染地住民における α_2 -MG 尿の発生率(男性
48 5.3-6.0%、女性 4.3-5.0%)に対応する尿中 α_2 -MG 有所見率を代入して求めた尿中カドミウム濃
49 度の安全基準値は、それぞれ男性で 3.8-4.0 μ g/g Cr、~~1.6-3.0 μ g/g Cr~~、女性で 3.8-4.1 μ g/g Cr、~~2.3-4.6 μ g/g~~
50 Cr、後者において、尿中 α_2 -MG の Cut off 値を 1,000 μ g/g Cr としたときの安全基準値は、それぞ
51 れ男性で 1.6-3.0 μ g/g Cr、女性で 2.3-4.6 μ g/g Cr と推定された。また、50 歳以上の 3,110 人の住民を
52 対象とした尿中 MT を影響指標とした研究においても、同様に量 - 反応関係が成立し、同じく尿

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

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

9 カドミウムによる健康影響の長期影響と可逆性を検討するために、梯川流域の住民 74 人(男性
10 32 人、女性 42 人)を対象とした、土壌改善事業によるカドミウム曝露低減措置後の 1981 年から
11 1986 年まで観察を行った研究においては、観察開始時点で尿中 2-MG が 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 未満の群
12 では、その後の尿中 2-MG の推移は一定の傾向を示さなかったが、観察開始時点で 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$
13 以上であった群では、5 年後にはさらに上昇していることが示された。また尿中カドミウム濃度
14 には変化は認められなかったが、尿糖、アミノ - N は 5 年後、有意に上昇していた(Kido et al., 1988)。
15

16 1.5 秋田県小坂町

17 秋田県小坂町細越地区は、明治初年以来操業してきた小坂銅山(同和鉱業小坂鉱業所)からの
18 排煙により環境カドミウム汚染を受けた所である。齋藤ら(1975、1977a)は、この地区の 35 歳
19 以上住民 137 人(男性 58 人、女性 79 人)を対象に数回の断面調査を行い、尿蛋白・尿糖同時陽
20 性者の割合が 13.22%であり、対照地区の 2.5%より有意に高いことを見出した。さらに、精密な
21 腎機能検査により、尿蛋白・尿糖同時陽性者 33 人中 10 人に腎性糖尿、アミノ酸尿、尿細管リン
22 再吸収率の低下等(近位尿細管障害)を認めた。また、細越地区住民の尿中 $\beta 2$ -microglobulin($\beta 2$ -MG)
23 排泄量が年齢($r=0.62$)、居住年数($r=0.57$)、および自家産米中カドミウム濃度と居住年数との積
24 ($r=0.50$)と有意に関連していることを報告した(齋藤ら、1977b)。なお、細越地区の米中カドミ
25 ウム濃度の平均値は 0.64 ± 0.72 ppm と報告されている($N=85$ 、部_{しとみ}ら、1981)、Kojima ら(1977)
26 は、小坂町のカドミウム汚染 7 地区住民(50 - 69 歳、156 人)および対照地区住民(50 - 69 歳、
27 93 人)を対象に断面調査を行った。汚染地区の大便中カドミウム排泄量の幾何平均値は 150 $\mu\text{g/day}$ 、
28 対照地区では 40 $\mu\text{g/day}$ であり、尿中カドミウム濃度の幾何平均値はそれぞれ 7.5 $\mu\text{g/l}$ および 2.0 $\mu\text{g/l}$
29 であった。尿中 $\beta 2$ -MG 高値者($> 700\mu\text{g/l}$)の割合は、汚染地区 14%、対照地区 3.2%で有意差が
30 認められた。

31 小野ら(1985)は、小坂町における 1932-1979 年の死亡原因に関する調査を行った。小坂町で
32 は、秋田県全体に比較して結核、呼吸器疾患、老衰の死亡割合が大きく、一方、悪性新生物、脳
33 血管疾患の割合が小さかった。また、腎疾患死亡は増加していなかった。Iwata ら(1992)は、齋
34 藤らが 1975 - 1977 年に尿中 $\beta 2$ -MG を測定した 40 歳以上住民 230 人の生存・死亡状況を 1990 年
35 まで追跡した。女性では、Cox 回帰モデルを用いて年齢を調整しても、尿中 $\beta 2$ -MG および総アミ
36 ノ窒素濃度の高値が死亡率の上昇と有意に関連していた。尿中 $\beta 2$ -MG が 10 倍になることに伴う
37 ハザード比は 1.44 (95%信頼区間 1.02 - 1.44) と推定された。
38

39 1.6 長崎県対馬

40 長崎県対馬巖原町佐須(檜根、下原、小茂田、椎根の 4 地区)は、対州鉱山からの排水により
41 環境カドミウム汚染を受けた地域であり、1979、1982 年に齋藤らによって住民の 80%以上を対象
42 として断面調査が行われている。1979 年の調査(中野ら、1985)では、檜根地区の 50 - 80 歳代
43 の 99 人および下原、小茂田、椎根地区の 50 - 80 歳代の 196 人が対象であった。尿中カドミウム
44 排泄量の幾何平均値は、檜根地区の 60 歳以上の男性および 50 歳以上の女性、下原、小茂田、椎
45 根地区の 60 歳以上の女性で 10 $\mu\text{g/g creatinine (cr.)}$ を超えていた。尿中 $\beta 2$ -MG 排泄量は年齢とと
46 もに急激に上昇し、檜根地区の 70 歳以上の男性および 50 歳以上の女性、下原、小茂田、椎根地
47 区の 70 歳以上の女性で幾何平均値が 1,000 $\mu\text{g/g cr.}$ を超えていた。尿中 $\beta 2$ -MG の年齢に伴う上昇傾
48 向は、非汚染地域に比べて顕著であった。1982 年の調査(小林ら、1985)では檜根、下原、小茂
49 田、椎根地区の 50 歳以上の 285 人が受診した。尿中 $\beta 2$ -MG が 1,000 $\mu\text{g/g cr.}$ 以上の女性では、血清
50 尿酸値の低下、 $\beta 2$ -MG クリアランス、尿酸クリアランスの上昇が認められた。また、血清 $\beta 2$ -MG、
51 $\alpha 1$ -MG、クレアチニンおよびアルカリフォスファターゼの上昇が見られ、糸球体機能の低下と骨
52 代謝の亢進が示唆された。対象者全体の尿中カドミウム排泄量の幾何平均値は男性 6.6、女性
53 11.2 $\mu\text{g/g cr.}$ であった。また、尿中 $\alpha 1$ -MG および尿中 metallothionein の排泄増加が認められ、これ

1 らの値が上昇するにつれて尿中銅の排泄量が有意に増加した (Tohyama et al., 1986; 1988)。

2 Iwata ら (1993) は、上記の 1979 年の調査に参加した檜根地区住民を含む 102 人の尿中 β 2-MG
3 およびカドミウム排泄量の推移を 1989 年まで 10 年間にわたり追跡した。なお、この地区では 1981
4 年に汚染土壌の改良工事が終了し、住民のカドミウム摂取量は 1969 年の 213 μ g/day から 1983 年
5 には 106 μ g/day に減少した。10 年間の追跡が可能であった 48 人において、尿中カドミウム濃度の
6 幾何平均値は 8.5 μ g/g cr. から 6.0 μ g/g cr. に低下した。一方、尿中 β 2-MG の幾何平均値は追跡開始時
7 に 40 歳以上であった群または尿中 β 2-MG が 1,000 μ g/g cr. 以上であった群で 1.8 倍に上昇し、カド
8 ミウムによる低分子量蛋白尿が不可逆かつ進行性であることが示唆された。同様の傾向は、劉
9 ら (1998, 2001) の 1996 年までの継続調査でも認められた。原田ら (1988) は、同カドミウム汚
10 染地域において、重症のカドミウム腎障害のため要経過観察と判定された 14 人の血清クレアチニ
11 ン、クレアチニンクリアランス、血液中 HCO_3^- 、尿細管リン再吸収率について 9 年間の経過観察
12 を行い、汚染改善後にもかかわらず、すべての項目が徐々に悪化する傾向を認めた。

13 Iwata ら (1991a, 1991b) Arisawa ら (2001) は上記の 1979、1982 年の調査対象者の生存・死亡
14 状況の調査を行った。1982 年受診者の 1989 年までの追跡では、対馬全体を基準集団とした時の
15 尿中 β 2-MG 1,000 μ g/g cr. 以上群の標準化死亡比 (SMR) は男性で 223215 (95% 信頼区間[CI]
16 125-36893-424)、女性で 131487 (95% CI 84-193446-287) であった。また、Cox 回帰モデルを用い
17 て年齢を補正しても、男女とも尿中 β 2-MG、尿中蛋白、血清 β 2-MG および血清クレアチニンの高
18 値が死亡率の上昇と有意またはほぼ有意に関連していた (Iwata et al., 1991ab)。一方、尿中 β 2-MG
19 1,000 μ g/g cr. 未満群の SMR は、男性で 76 (95% CI 41-131)、女性で 35 (95% CI 7-103) と低い傾向
20 があり、地域全体の死亡率の上昇は認められなかった (男性で SMR 101, 95% CI 63-155、女性で
21 SMR 126, 95% CI 81-186) (Iwata et al., 1991b)。同じ集団の 1997 年までの追跡 (Arisawa et al., 2001)
22 では、尿中 β 2-MG 1,000 μ g/g cr. 以上群、1,000 μ g/g cr. 未満群および地域全体の SMR はそれぞれ 138
23 (95% CI 101-183)、66 (95% CI 49-87)、90 (95% CI 73-109) であった。また、年齢、Body Mass Index、
24 血圧値、血清コレステロール値の影響を補正しても、男性では血清 β 2-MG および尿中 β 2-MG の
25 高値、女性では血清クレアチニン、 β 2-MG クリアランスおよび尿中 β 2-MG の高値が死亡率の上昇
26 と有意またはほぼ有意に関連しており、ハザード比は 2 を超えていた。Arisawa ら (2001) は同カ
27 ドミウム汚染地域のがん罹患率についても調査を行った。対馬全体を基準とした時の地域全体、
28 尿中 β 2-MG 1,000 μ g/g cr. 以上群および 1,000 μ g/g cr. 未満群の全がんの標準化罹患比 (SIR) は、そ
29 れぞれ 71 (95% CI 44-107)、103 (95% CI 41-212) および 58 (95% CI 32-97) であり、1,000 μ g/g cr.
30 未満群ではがんの罹患率が有意に低かった。肺がんおよび前立腺がんのリスクの上昇は見られな
31 かった。

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

34 1.7.4 全国規模の研究健康影響調査

35 一般住民を調査した結果は日本、米国から報告されている。日本ではいくつかの有用性の高い
36 大規模な調査が行われている。最近の調査結果を紹介すると、Suwazono et al. (2000)は、国内2県
37 のカドミウム非汚染4地域の男性1,105人、女性1,648人から血液と尿を採取し、カドミウム摂取量
38 と腎毒性の発現に相関性があるか検討した。カドミウム曝露の指標として摂取量は血液 (Cd-B)
39 及び尿中カドミウム量 (Cd-U; クレアチニン補正值) から算出し、腎機能障害の指標として
40 β 2-MG-U及びNAG-Uを用いた。その結果、Cd-B、Cd-Uと β 2-MG-U、NAG-Uの間で有意な相関が認
41 められた。一般的な飲食行動を介したカドミウム摂取でも腎機能障害が起こり得るといふ仮説を
42 提示した。

43 44 これに対しEzaki et al. (2003) 及び (池田正之ら、2004 (平成13~15年度総合研究報告書)) は、
45 国内10府県のカドミウム非汚染地域に住む、実に10,753人 (1,000人/県) もの成人女性 (主に35歳
46 ~60歳代) のみから尿を採取し、Cd-Uと 1-MG-U、 β 2-MG-Uに相関性があるか解析した。各地
47 域の尿中カドミウム濃度は、幾何平均値で0.76~3.16 μ g/g cr.の範囲にあった。重回帰分析により、
48 1-MG-U、 β 2-MG-Uは被験者の年齢と大きな相関性があったので、年齢の影響を除外して解析
49 したところ、Cd-Uと 1-MG-U、 β 2-MG-Uに有意な相関性は無かったと結論付けている。上記、
50 Suwazono et al. (2000) の結果に反しているが、年齢の影響を考慮した点、被験者1万人以上という
51 大規模な調査をしたという点などから、Ezaki et al. (2003)の調査結果は信頼性が高いと考えられる。

52 また、いずれの報告でもCd-Uはクレアチニン補正值を使用しているが、尿中クレアチニン自体
53 が年齢と共に低下するという報告があり、この点からも被験者の年齢を考慮した解析をする事が

1 重要と思われる。Horiguchi et al. (2004) 及び櫻井治彦ら、2004 (平成13~15年度総合研究報告書)
2 は、国内5県のカドミウム非汚染地域の合計1,381人 (汚染地域: 4地域 1,179人、非汚染地域: 1
3 地域 202人の女性農業従事者 (各地域202~569人の主として30歳以上) から尿を採取し、Cd-Uと
4 1-MG-U、₂-MG-Uに相関性があるか解析した。この際、推定カドミウム摂取量が極微量の被
5 験者から、現行のカドミウム摂取の国際基準であるルールの暫定耐容週間摂取量 (provisional
6 tolerable weekly intake; PTWI) を超える曝露を受けているに近い量の被験者まで、様々なカドミウ
7 ム摂取条件の被験者を集め、さらに被験者の年齢の影響を除外して検討した。その結果、推定カ
8 ドミウム摂取量 (各地域における幾何平均値は0.86~6.72 μg/kg体重/週) とCd-U (各地域の幾何
9 平均値は2.63~4.08 μg/g cr) の間には相関が観察されたが、Ezaki, et al. (2003)と同様、Cd-Uと
10 1-MG-U、₂-MG-Uの間には有意な相関性は観察されなかった。この結果は、一般的な飲食物な
11 どから摂取するカドミウム量がPTWIを超えていなければ、カドミウムによる腎機能障害は起こら
12 ないこと、言い換えれば現行のPTWIは、カドミウムによる腎毒性の誘発を防ぐという観点から受
13 当であるという事を示唆している。さらに、PTWIを越える曝露を受けている人が含まれており、
14 これらの結果から、現行のカドミウム耐容摂取量はまだ安全域を有していると考えられた。

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

23 日本国内のカドミウム汚染地域及び非汚染地域の住民を対象に行われた研究で、かつ地域住民
24 の尿中カドミウム及び尿中₂-MGの幾何平均値を記述している12論文を入手し、汚染地域住民
25 (女子2928群、男子1645群)及び非汚染地域(女子30群、男子17群)の尿中カドミウム及び
26 尿中₂-MG(いずれもクレアチニン補正、幾何平均値)について解析したところ、男女いずれに
27 おいても尿中カドミウムが10~12 μg/g cr以下の範囲では尿中₂-MGは著しい変化を示さず、
28 10~12 μg/g crを超えた場合に著しく上昇することが確認された(Ikeda, et al.(2003)、池田正之ら、
29 2004(平成13~15年度総合研究報告書))。

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

1.87 他の日本の研究

40 1976 - 1978 年にかけて全国7県のカドミウム汚染地域で行われた住民健康調査では、ファンコ
41 ニー症候群の有病割合は石川県4.4%、長崎県4.2%、兵庫県2.9%、秋田県0.2%、群馬県0.2%、福
42 島県0.1%、大分県0%であった。一方、非汚染地域の有病割合は7県とも0%であった(イタイ
43 タイ病および慢性カドミウム中毒に関する研究班、1979)。

44 Kawada らは、群馬県安中市の40歳以上住民400人について、尿中カドミウムおよび
45 N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) 活性を測定した。全体の尿中カドミウム濃度の幾何平均値は
46 男性1.59、女性1.48 μg/g crであった。尿中カドミウム濃度は居住地区により有意差があり、風の
47 向きおよび亜鉛精錬所からの距離で説明された。尿中カドミウム濃度と尿中NAG活性との間には
48 弱い正の相関が認められた(r=0.20, p<0.01)。尿中β₂-MGは測定されなかった。

49 Nakadaira ら(2003)は、新潟県の低濃度カドミウム汚染地域住民98人(24 - 86歳)および対
50 照地域住民50人(20 - 83歳)を対象に断面調査を行った。尿中カドミウム排泄量の幾何平均値
51 は、汚染地域(男性2.69、女性4.68 μg/g cr)の方が非汚染地域(男性1.08、女性1.69 μg/g cr)よ
52 り有意に高かった。しかし、尿中β₂-MG排泄量の幾何平均値および1,000 μg/g cr以上の割合に有
53 意差は認められなかった。

1.98 ベルギー、Cadmibel研究

ベルギーで1985年から1989年に実施されたカドミウム毒性評価の断面的疫学調査(CadmiBel研究)では、都市部のLiegeとCharleroiの地域と、田園地帯のHechtel-EkselとNoorderkempenから無作為に抽出した性・年齢で階層化した被験者2,327人で実施した。尿中カドミウム濃度が $2\mu\text{g}/\text{日}$ 以上になると、尿中 2-MG、尿中RBP及び尿中NAG濃度など鋭敏な指標の測定では、10%の確率で悪化が見られた。この結果から、尿中カドミウム $2\mu\text{g}/\text{日}$ 以上になるとsubclinicalな尿細管機能異常が起り始めると結論している (Bernard A, et al. 1992, Lauwerys R 1990, Lauwerys R, et al. 1991)。

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

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

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

1.109 スウェーデン、OSCAR 研究

スウェーデンで実施された環境および職業性のカドミウム曝露の健康影響調査は、主にカルシウム排泄増加と骨密度に関する検討を行う目的から、the osteoporosis, cadmium as a risk factor (OSCAR) study. と名付けられた。OSCAR studyでは、長年ニッケルカドミウム電池工場が操業していた南スウェーデンのFliserydとOskarshamnの2つの地域社会に5年以上居住した16歳から80歳の集団が対象である。最終的な解析対象者は1,021人であり、その中には過去の就業も含めて電池工場従業員222人が含まれている。年齢を調整しても、尿中カドミウム濃度と尿中 1-ミクログロビン(1-MG)濃度との間に相関関係がみられた。また、尿中 1-MG濃度が $0.8\text{mg}/\text{mmole creatinine}$ ($800\text{mg}/\text{g}$ 、男性) $0.6\text{mg}/\text{mmole creatinine}$ ($600\text{mg}/\text{g}$ 、女性) 以上をカットオフ値として正常と異常を2分割して従属変数とし、年齢および尿中カドミウム濃度により階層化して独立変数として、ロジスティック回帰分析を行ったところ、年齢を調整しても尿中カドミウムの増加により尿中 1-MG濃度の異常になるOdds比が統計学的に有意に高くなった。この傾向は、環境曝露のみの集団でも同じであった。このロジスティック回帰分析式から、年齢調整 (平均年齢の53.52歳) 後、尿中カドミウムが $1.0\text{nmole}/\text{mmole creatinine}$ 増加すると尿蛋白異常者が10%以上増えると推定した。この論理がJarupらの論文の論理的基盤になっている。

この調査の問題点は、まず、職業性カドミウム曝露の経験がある被験者が約5分の1を占めており、尿中カドミウムが高く、たんぱく尿の異常があるのはこの集団が大部分である。環境のみから曝露した集団では、尿中カドミウム濃度は大部分の被験者が $1\text{nmole}/\text{mmole creatinine}$ ($1\mu\text{g}/\text{g creatinine}$) であり、最も高い人で $2.5\mu\text{g}/\text{g creatinine}$ であるので、非常に低い。すなわち、全体の解析では若年者から80歳までの高齢者が含まれている。年齢階層が広いことで、年齢とともに低下するクレアチニン産生量は若年者の半分程度にまで低下する。その尿中クレアチニン濃度を尿の

1 希釈度の補正のために人の一日のクレアチニン産生量は一定であるとする仮定の下に割り算をして
2 ている。尿中カドミウムも尿中 1-MGもクレアチニン補正してあるので、補正されすぎていると
3 考えられる。

4 Järupらの推計による腎機能異常の比率増加は、際だった量反応関係がある尿中カドミウム濃度
5 2.5 nmole/mmol creatinine (2.5µg/g creatinine) 以上の職業曝露の経歴がある20人の被験者を含ん
6 であり、環境曝露によるカドミウムの腎臓への影響を議論するには大きな問題を含んでいると考
7 えられる。

8
9 註：尿中カドミウム濃度の1.0nmole/mmol creatinineは、カドミウム(112)及びクレアチニン(113)
10 の分子量がほぼ同じでありことから、1.0 µg/g creatinine とほぼ同じと見なしてよい。

1.110 英国 Shipham 地域

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

15 1982 年には、1,092 人の住民中 547 人が健康診断を受け、65 人が陰膳の調査を行った。英国の
16 他地域の土壌中カドミウム、鉛、亜鉛、水銀濃度に比較すると Shipham 地域は非常に高い。しか
17 し、土壌 pH はアルカリ性で、土壌から水へのカドミウムの移行は低い。土壌中カドミウム濃度
18 が極めて高いことが明らかとなった Shipham 住民の尿中カドミウム濃度と尿中 β2-MG 濃度は対
19 照群に比べ高かった。しかし、喫煙などの交絡因子を調整すると、居住期間と尿中カドミウム濃
20 度とは相関関係はみられたが、β2-MG との相関はみられなかった。住民の家庭から採取されたハ
21 ウスダスト中カドミウム濃度と尿中、血清中カドミウム濃度とは相関が見られなかった(Morgan
22 H 1988, Simms DL 1988)。

1.12+ 旧ソ連

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

38 その他の報告としては、カドミウム精錬工業付近における母乳中の重金属による新生児の重金
39 属曝露の可能性も指摘されている(Iarushkin. 1992)。しかし、ノルウェーとの共同研究で行われた
40 北極圏の妊婦の血中カドミウム濃度と新生児体重の関連に関する研究がある。この研究ではロシア
41 、ノルウェーのそれぞれ 3 施設が参加しており、それぞれ 148+147 および 114 組の妊婦と新生児
42 が対象である。血中カドミウム濃度はそれぞれ 2.2、1.8nmol/l であり、新生児体重との関連は認め
43 られておらず(Odland et al., 1999)、カドミウム関連工場地帯以外でのカドミウムによる環境汚染の
44 報告は見当たらない。

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

1.132 中国

49 中国の汚染地を対象とする研究のひとつとして、江西省大余地区のタングステン鉱石処理施設
50 からの排水によって灌漑用水が汚染された事例における研究がある。灌漑用水中に 0.05 mg/l のカ
51 ドミウムが、土壌からは 1mg/kg のカドミウムが検出されたが、汚染地域の居住者のカドミウム摂
52 取は主に農産物の摂取によるものであり、平均のカドミウム摂取量は 367-382µg/day である。その
53 うち食事由来のカドミウム摂取は男性で 313µg/day、女性で 299µg/day と対照の非汚染地住民の

1 63.963µg/day、61.5µg/day と比べて高いことが報告されている。この地区の住民は 25 年以上汚染
2 地区に居住していると推定され、その433人の住民の17%において、尿中カドミウム濃度は15µg/g·
3 cr を、尿中 2-MG 濃度は 500µg/g·cr を超えていた。尿中カドミウム、血中カドミウム濃度も臨
4 界基準値を超えており、尿中カルシウム、2-MG、N-acetyl-β-D-glucosaminidase(NAG)濃度は上
5 昇しており、腎尿細管障害を示していた(Cai et al., 1990, Cai et al., 1995)。

6 同様に、浙江省の汚染地は鉛・亜鉛精錬施設が汚染源と考えられており、この地区を対象とす
7 る研究においては、この地区を精錬施設付近の高濃度汚染地区、中程度汚染地区、対照の非汚染
8 地区に区分して検討を加えている。それぞれの地区における米中カドミウム濃度は 3.70、0.51、
9 0.0720-0.072mg/kg であり、住民の尿中カドミウム濃度はそれぞれ 10.7、1.62、0.40 µg/l と米中カド
10 ミウムと相関を示していた。また尿中 2-MG 濃度、尿中アルブミン濃度共に、非汚染地区、中程
11 度汚染地区、高濃度汚染地区の順に上昇しており、尿中カドミウムと尿中 2-MG の間にも量 - 反
12 応関係が認められている(Nordberg et al., 1997)。また、尿中カドミウム濃度、カドミウム摂取量と
13 NAG との間にも量 - 反応関係が認められている(Jin et al., 1999)。

14 この 2 地区以外では、これらの研究よりも以前に実施された、中国の 5 つの行政区におけるカ
15 ドミウム工業地帯付近の住民の尿中カドミウム排泄量と低分子蛋白尿の関連に関する研究がある。
16 この研究においては、汚染地域における対象者の尿中カドミウムは非汚染地域と比較して有意に
17 高く、尿中カドミウム排泄量と低分子蛋白尿の間に相関が認められており、カドミウム摂取量
18 133µg/day の群で低分子蛋白の尿中排泄が有意に増加していることが報告されている。結論として
19 一日許容摂取量 1.67µg/kg BW が提唱されている(Han, 1988)。

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

1.1.4.3 米国

28 米国からの報告では、Diamond et al (2003)が、米国を含む諸外国の疫学研究15件から内の職業や
29 住環境の異なるカドミウム非汚染15地域の住民において、一般的な飲食行動から摂取されるカド
30 ミウム量で腎毒性が誘発されるか検討し、報告している。この研究では腎毒性の指標として尿中
31 低分子蛋白総量を用いており、カドミウム摂取量と尿中低分子蛋白総量に正の相関性があるか数
32 学的に解析した。その結果、両者に有意な相関性は無く、Pharmacokinetics modelを使ったシミュ
33 レーションで腎皮質カドミウム量に換算したところ、尿中低分子蛋白の0.1 probabilityに相当する
34 値は153 µg/g (中央値、95%CI 84-263)となった。一方、米国人のカドミウム摂取量から推定される
35 腎皮質カドミウム量は女性 33 µg/g、男性 17 µg/g (95パーセントイル：女性53 µg/g、男性 27 µ
36 g/g)であった。以上のことから、米国における一般的な飲食行動で恒常的に摂取されるカドミウ
37 ム量では、腎毒性は誘発されないと結論付けている。さらに、喫煙(20本/日)によるカドミウム
38 の過剰摂取(95パーセントイル：女性66 µg/g、男性 38 µg/g)を加味しても、それによって腎毒
39 性がの発現する腎皮質カドミウム量(信頼下限値：84 µg/g)に達しない有意な増加は観察されな
40 かったことから、米国では一般的な生活をしていればカドミウムによる腎機能障害は起こらな
41 いだろうと推定している。この研究は、米国内の一般住民を用いた数少ない調査報告として評価で
42 きる。

2. 職業曝露による健康影響

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

49 職業性カドミウム曝露による腎機能への影響に関しての報告は多い。特に、1950 年の Friberg
50 ら(1950)の報告以降、カドミウム曝露労働者における尿蛋白陽性率の上昇は多くの研究で報告され
51 ている(Adams 1979, Baader 1951, Bonnell 1955, Bonnell et al 1960, de Siva and Donnan 1981,
52 Lauwerys et al 1974, Suzuki et al 1965, Tuchiya 1967)。55 人のカドミウム曝露労働者の尿蛋白排泄に
53 ついて検討した研究(Hansen 1977)では、25 年以上の曝露歴のある労働者の尿中アルブミンおよび

1 2-MG 排泄量は、曝露歴が 2 年未満の労働者と比較して有意に増加するのそれぞれ 10 倍、100
2 倍であることを報告している。

3 ベルギーのカドミウム曝露労働者を対象とする一連の研究(Bernard 1979)においては、それぞれ
4 18 人、42 人の曝露労働者群の尿蛋白排泄量をそれぞれ 21 人、77 人の対照群と比較した結果、曝
5 露群の尿蛋白排泄は増加していた。おり、尿中カドミウムと尿蛋白有所見率、尿中 2-MG 及び尿
6 中アルブミン排泄量は強い相関があったと対照群のそれぞれ 1.2 倍、5.4 倍であること、また、尿
7 中 2-ミタログロビン(2-MG)排泄量は対照群のそれぞれ、34 倍、31 倍であることを報告し
8 ている。この所見は、尿細管再吸収障害で説明することが可能であり、カドミウム曝露による腎
9 障害は糸球体障害よりも尿細管障害が主たるものであることを示唆している。同様に、尿糖有所
10 見率上昇がカドミウム曝露労働者で確認されている(Adams et al 1969, Bonnell 1955, Kazantzis 1963,
11 Suzuki et al 1965)。

12 近年では、Cd 曝露低減後もしくは曝露終了後の健康影響の可逆性に関する研究が報告されて
13 いる。60 人(男性 58 人、女性 2 人)の 4-24 年の Cd 曝露既往のある労働者の調査を行った研究(Elinder
14 et al 1985)では、尿中 2-MG 陽性率(0.034mg/mmol(300 µg/g cr)以上)は 40%であり、推定曝露
15 量および尿中 Cd 濃度と尿中 2-MG 濃度との間に関連が認められた。さらに 1976-1983 年の期間、
16 繰り返し測定をした結果より 2-MG 尿は不可逆であったと報告している。

17 Kawada ら(1993)は Cd 含有染料に曝露される労働者を 1986-1992 年の間追跡し、作業環境改善に
18 より気中 Cd 濃度が 0.857mg/m³ から 0.045mg/m³ に低下したことによる尿中 Cd 濃度の変化を検討
19 した。尿中 Cd 濃度は改善前の 41.7-94.6%に減少していたが、有意ではなかった。同様に、尿中
20 2-MG、尿中カドミウム又は血中カドミウムがそれぞれ 1,500 µg/g cr、3 µg/g cr、5 µg/l である
21 労働者(16 人)を医学的に作業現場から離す措置をとった後に 1984 年に作業環境が改善された
22 カドミウム精錬工場の労働者 32 人を 1980-1984 年から 1990-1992 年まで追跡した研究(McDiarmid
23 et al 1997)では、曝露低減時に尿中 2-MG が 300µg/g·cr 未満の群において尿中 Cd 濃度が 20µg/g·
24 cr を超えない者の尿細管障害の進行のリスクは低く、尿中 2-MG 濃度が 300 を超え 1,500µg/g·cr
25 以下で尿中 Cd 濃度が 20µg/g·cr を超えたことのない場合でも尿細管障害の可逆性が示唆されるこ
26 とを示した。一方、尿中 2-MG 濃度が 1,500µg/g·cr を超え尿中 Cd 濃度が 20µg/g·cr を超えてい
27 た場合は、Cd 曝露が低減した後も尿細管障害は進行したことを報告している。

28 骨代謝、カルシウム代謝への影響に関する報告としては、では、Nicaud(1942)らの研究が最初の
29 ものであり、ニッケル-カドミウム(Ni-Cd)電池工場の 20 人の労働者のうち男性 2 人女性 4 人に脱
30 灰と偽骨折が認められたことを報告している。前述の Friberg(1950)の研究では、高濃度カドミウ
31 ム曝露労働者における骨軟化症に関する検査も行われたが、その所見は認められなかった。Scott
32 らの研究(1976)が、では、カドミウムに曝露される銅細工職人 27 人のうち 22 人の尿中カルシウム
33 排泄増加を報告しており、さらに、銅細工職人およびその他のカドミウム曝露労働者を対象とし
34 た研究では、尿中カルシウム排泄量は正常上限の 3 倍に達しており、血中カドミウム濃度は
35 20-30µg/l と上昇していたことを報告している。

36 カドミウム汚染条件下での呼吸器(肺)機能に関する疫学的研究は、Ni-Cd電池製造工場働く
37 労働者を対象によく研究、報告されている。従来、これらの労働者はカドミウムを含む粉塵の吸
38 入を介し、肺気腫などの慢性閉塞性肺疾患の罹患率が有意に高いと考えられている。実際に1980
39 年代に報告された調査結果は、いずれもこの仮説を支持するものであった。Sorahan and Esmen
40 (2004)は、英国West MidlandsのNi-Cd電池製造工場で働いていた合計926人の男性労働者について、
41 呼吸器疾患による死亡率を、実に1947年から2000年に渡り追跡調査した。陰性対象として英国の
42 England及びWalesのカドミウム非汚染地域に住む一般住民を選び、統計分析を行った。その結果、
43 Ni-Cd電池製造工場労働者において、一般住民に比べ肺ガン以外の呼吸器疾患による死亡率に有意
44 な増加が観察された。しかし、肺ガンによる死亡率に変化は無かった。以上より、カドミウムの
45 慢性的経気道摂取によるガン以外の呼吸器疾患が誘発されることはほぼ確実であると考えられる
46 が、肺ガンの誘発は統計的に否定された。いずれにせよ、カドミウムの呼吸器に及ぼす影響につ
47 いては、報告件数が多くはないので、今後の更なる検討が望まれる。

3. その他の曝露による健康呼吸器系への影響

51 カドミウム摂取の吸入源として主にたばこを想定した呼吸器系に及ぼす影響について、最近、
52 米国から大規模な調査結果が報告された。Mannino et al (2004)は、米国内のカドミウム非汚染地域
53 に住む16,024人の成人を対象に、尿中カドミウム量(Cd-U; クレアチニン補正值)と肺機能に相

1 関性があるか検討した。この研究は、カドミウム吸入源として主にたばこを想定したもので、肺
2 機能として予備呼気量と肺活量を指標としている。肺疾患の有無、性別、人種、年齢、教育レ
3 ベル、職業、体格、一般血液検査データ、そして喫煙歴などあらゆる条件を踏まえて解析を行った
4 結果、Cd-Uと喫煙歴の間に有意な正の相関性が観られ、さらにCd-Uと予備呼気量、肺活量（一秒
5 率）に有意な負の相関性が観察された。カドミウムの吸入は肺気腫などを誘発することが実験的
6 に確認されていることから、間接的ではあるが、この研究はカドミウム非汚染地域でも喫煙によ
7 って摂取されたカドミウムが肺機能の低下を誘発することを示唆したものである。

4. 全国規模の健康影響調査

11 一般住民を調査した結果は日本、米国から報告されている。日本ではいくつかの有用性の高い
12 大規模な調査が行われている。最近の調査結果を紹介すると、Suwazono et al. (2000)は、国内2県
13 のカドミウム非汚染4地域の男性1,105人、女性1,648人から血液と尿を採取し、カドミウム摂取量
14 と腎毒性の発現に相関性があるか検討した。カドミウム曝露の指標として摂取量は血液（Cd-B）
15 及び尿中カドミウム量（Cd-U；クレアチニン補正值）から算出し、腎機能障害の指標として
16 $_{2}$ -MG-U及びNAG-Uを用いた。その結果、Cd-B、Cd-Uと $_{2}$ -MG-U、NAG-Uの間で有意な相関が認
17 められた。一般的な飲食行動を介したカドミウム摂取でも腎機能障害が起こり得るといふ仮説を
18 提示した。

19 これに対しEzaki et al. (2003) 及び（池田正之ら、2004（平成13～15年度総合研究報告書））は、
20 国内10府県のカドミウム非汚染地域に住む、実に10,753人（1,000人/県）もの成人女性（主に35歳
21 ～60歳代）のみから尿を採取し、Cd-Uと $_{1}$ -MG-U、 $_{2}$ -MG-Uに相関性があるか解析した。各地
22 域の尿中カドミウム濃度は、幾何平均値で $0.76 \sim 3.16 \mu\text{g/g-cr}$ の範囲にあった。重回帰分析により、
23 $_{1}$ -MG-U、 $_{2}$ -MG-Uは被験者の年齢と大きな相関性があったので、年齢の影響を除外して解析
24 したところ、Cd-Uと $_{1}$ -MG-U、 $_{2}$ -MG-Uに有意な相関性は無かったと結論付けている。上記、
25 Suwazono et al. (2000) の結果に反しているが、年齢の影響を考慮した点、被験者1万人以上という
26 大規模な調査をしたという点などから、Ezaki et al. (2003)の調査結果は信頼性が高いと考えられる。

27 また、いずれの報告でもCd-Uはクレアチニン補正值を使用しているが、尿中クレアチニン自体
28 が年齢と共に低下するという報告があり、この点からも被験者の年齢を考慮した解析をする事が
29 重要と思われる。Horiguchi et al. (2004) 及び櫻井治彦ら、2004（平成13～15年度総合研究報告書）
30 は、国内5県のカドミウム非汚染地域の合計1,381人の女性農業従事者（各地域202～569人の主と
31 して30歳以上）から尿を採取し、Cd-Uと $_{1}$ -MG-U、 $_{2}$ -MG-Uに相関性があるか解析した。この
32 際、推定カドミウム摂取量が極微量の被験者から、現行のカドミウム摂取の国際基準であるル
33 ルの暫定耐容週間摂取量（provisional tolerable weekly intake; PTWI）を超える曝露を受けているに
34 近い量の被験者まで、様々なカドミウム摂取条件の被験者を集め、さらに被験者の年齢の影響を
35 除外して検討した。その結果、推定カドミウム摂取量（各地域における幾何平均値は $0.86 \sim 6.72$
36 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週）とCd-U（各地域の幾何平均値は $2.63 \sim 4.08 \mu\text{g/g-cr}$ ）の間には相関が観察されたが、
37 Ezaki et al. (2003)と同様、Cd-Uと $_{1}$ -MG-U、 $_{2}$ -MG-Uの間には有意な相関性は観察されなかった。
38 この結果は、一般的な飲食物などから摂取するカドミウム量がPTWIを超えていなければ、カドミ
39 ウムによる腎機能障害は起こらないこと、言い換えれば現行のPTWIは、カドミウムによる腎毒性
40 の誘発を防ぐという観点から妥当であるという事を示唆している。さらに、PTWIを越える曝露を
41 受けている人が含まれており、これらの結果から、現行のカドミウム耐容摂取量はまだ安全域を
42 有していると考えられた。

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

51 日本国内のカドミウム汚染地域及び非汚染地域の住民を対象に行われた研究で、かつ地域住民
52 の尿中カドミウム及び尿中 $_{2}$ -MGの幾何平均値を記述している12論文を入手し、汚染地域住民
53 （女子2928群、男子1615群）及び非汚染地域（女子30群、男子17群）の尿中カドミウム及び

1 尿中 2 MG (いずれもクレアチニン補正、幾何平均値)について解析したところ、男女いずれに
2 おいても尿中カドミウムが $10\sim 12\mu\text{g/g-cr}$ 以下の範囲では尿中 2 MG は著しい変化を示さず、
3 $10\sim 12\mu\text{g/g-cr}$ を超えた場合に著しく上昇することが確認された(Ikeda,et.al(2003)、池田正之ら、
4 2004(平成13~15年度総合研究報告書))。

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

16 参考文献(1.2)

- 17 Aoshima K. Epidemiology of renal tubular dysfunction in the inhabitants of a cadmium-polluted area in the Jinzu
18 River basin in Toyama prefecture. *Tohoku J Exp Med.* 152, 151-172, 1987.
19 石崎有信、福島匡昭。イタイイタイ病。日衛誌 23, 271-285, 1968。
20 福島匡昭、石崎有信、坂元倫子、能川浩二、小林悦子。イタイイタイ病発生住民の腎障害に関する疫
21 学的研究(第1報)。神通川流域住民の尿検査成績。日本公衛誌 21, 65-73, 1974。
22 福島匡昭、石崎有信、坂元倫子、能川浩二、小林悦子。イタイイタイ病発生住民の腎障害に関する疫
23 学的研究(第2報)。精検者の尿異常所見とCd排泄の居住地および診断との関係に関する観察。日
24 本公衛誌 22, 217-224, 1975。
25 小林悦子。環境中カドミウムの人体影響に関する疫学的研究(第1報)。性、年齢別尿検査成績。日本
26 公衛誌 29, 123-133, 1982a。
27 小林悦子。環境中カドミウムの人体影響に関する疫学的研究(第2報)。Cd汚染地居住期間別尿所見。
28 日本公衛誌 29, 201-207, 1982b。
29 能川浩二、小林悦子、本多隆文、石崎有信、河野俊一、大村利志隆、中川秀昭、梅博久、松田晴夫。慢
30 性カドミウム中毒の臨床生化学的研究(第5報)腎機能。日衛誌 36, 512-517, 1981。
31 Nogawa K, Kobayashi E, Inaoka H, Ishizaki A. The relationship between the renal effects of cadmium and
32 cadmium coccentration in urine among the inhabitants of cadmium-polluted areas. *Environ Res* 14, 391-400,
33 1977。
34 Nogawa K, Ishizaki A, Kobayashi E. A comparison between health effects of cadmium and cadmium
35 concentration in urine among inhabitants of the Itai-iai disease endemic district. *Environ Res* 18, 397-409,
36 1979a。
37 Nogawa K, Kobayashi E, Honda R. A study of the relation ship between cadmium concentrations in urine and
38 renal effects of cadmium. *Environ Health Perspect* 28, 161-168, 1979b。
39 Nogawa K, Kobayashi E, Honda R, Ishizaki A, Kawano S, Matsuda H. Renal dysfunction of inhabitants in a
40 cadmium-polluted area. *Environ Res* 23, 13-23, 1980。
41 Nogawa K, Yamada Y, Honda R, Tsuritani I, Ishizaki M, Sakamoto M. Urinary *N*-acetyl- β -D-glucosaminidase
42 and β_2 -microglobulin in 'itai-itai' disease. *Toxicol Lett* 16, 317-322, 1983。
43 Nogawa K, Yamada Y, Kido T, Honda R, Ishizaki M, Tsuritani I, Kobayashi E. Significance of elevated urinary
44 *N*-acetyl- β -D-glucosaminidase activity in chronic cadmium poisoning. *Sci Total Environ* 53, 173-178,
45 1986。

47 参考文献(1.3)

- 48 生野鉦山周辺地域カドミウム汚染総合調査班報告書;昭和47年4月,1972。
49 喜田村正次、小泉直子、幡山文一;地域住民の尿中 β_2 -microglobulin濃度に関する疫学的研究、食品に
50 含まれるカドミウムの安全性に関する研究、昭和52年度食品衛生調査研究報告書,1977。

52 参考文献(1.4)

- 53 Hayano M, Nogawa K, Kido T, Kobayashi E, Honda R, Turitani I. Dose-response relationships between urinary
54 cadmium concentration and β -microglobulinuria using logistic regression analysis. *Arch Environ Health.*
55 1996 March/April;51(2):162-7.

- 1 Ishizaki M, Kido T, Honda R, Tsuritani I, Yamada Y, Nakagawa H, Nogawa K. Dose-response relationship
2 between urinary cadmium and beta 2-microglobulin in a Japanese environmentally cadmium exposed
3 population. *Toxicology*. 1989 Oct 2;58(2):121-31.
- 4 Kido T, Honda R, Tsuritani I, Ishizaki M, Yamada Y, Nogawa K. Progress of renal dysfunction in inhabitants
5 environmentally exposed to cadmium. *Arch Environ Health*. 1988 May/June;43(3):213-7.
- 6 Kido T, Honda R, Tsuritani I, Yamaya H, Ishizaki M, Yamada Y, Nogawa K. [An epidemiological study on
7 renal dysfunction of inhabitants in Cd-exposed areas in the Kakehashi River basin in Ishikawa
8 Prefecture] *Nippon Eiseigaku Zasshi*. 1987 Dec;42(5):964-72.
- 9 Kido T, Shaikh ZA, Kito H, Honda R, Nogawa K. Dose-response relationship between urinary cadmium and
10 metallothionein in a Japanese population environmentally exposed to cadmium. *Toxicology*. 1991
11 Jan;65(3):325-32.
- 12 Nakashima K, Kobayashi E, Nogawa K, Kido T, Honda R. Concentration of cadmium in rice and urinary
13 indicators of renal dysfunction. *Occup Environ Med*. 1997 Oct;54(10):750-5.
- 14 Nogawa K, Ishizaki A. Statistical observation of the dose-response relationships of cadmium based on epidemiological studies
15 in the Kakehashi river basin. *Environ Res*. 1978;15(2):185-98.
- 16
- 17 参考文献 (1.5 ~ 1.6, 1.87)
- 18 齋藤 寛, 塩路隆治, 古川洋太郎, 有川 卓, 齋藤喬雄, 永井謙一, 道又勇一, 佐々木康彦, 古山 隆,
19 吉永 馨. カドミウム環境汚染にもとづく慢性カドミウム中毒の研究 秋田県小坂町細越地域住民
20 に多発したカドミウムによる腎障害 (近位尿細管障害症) について. *日内会誌* 64, 37-49, 1975.
- 21 Saito H, Shioji R, Hurukawa Y, Nagai K, Arikawa T, Saito T, Sasaki Y, Furuyama T, Yoshinaga K.
22 Cadmium-induced proximal tubular dysfunction in a cadmium-polluted area. *Contr Nephrol* 6, 1-12, 1977a.
- 23 齋藤 寛, 永井謙一, 有川 卓, 齋藤喬雄, 塩路隆治, 古川洋太郎, 古山 隆, 吉永 馨. カドミウム環
24 境汚染地域住民の尿β2-microglobulin濃度 - カドミウム負荷量との Dose-Effect Relationship について.
25 *医学のあゆみ*, 100, 350-352, 1977b.
- 26 薮 幸三, 齋藤 寛, 中野篤浩, 海上 寛, 高田健右, 佐藤徳太郎, 古山 隆, 吉永 馨, 有川 卓, 永
27 井謙一. カドミウム環境汚染地域住民の尿中β2-microglobulin, - 世代別, 性別の検討, ならびに近
28 位尿細管検査成績との比較. *日腎誌* 23, 45-62, 1981.
- 29 Kojima S, Haga Y, Kurihara T, Yamawaki T, Kjellstrom T. A comparison between cadmium and urinary
30 β2-Microglobulin, total protein, and cadmium among Japanese farmers. *Environ Res* 14, 436-451, 1977.
- 31 小野雅司, 齋藤 寛. 秋田県小坂町住民の死亡原因に関する疫学的研究. *日衛誌* 40, 799-811, 1985.
- 32 Iwata K, Saito H, Moriyama M, Nakano A. Follow-up study of renal tubular dysfunction and mortality in
33 residents of an area polluted with cadmium. *Br J Ind Med* 49, 736-737, 1992.
- 34 中野篤浩, 齋藤 寛, 脇阪一郎. カドミウム土壌汚染地域住民におけるカドミウムとβ2-マイクログロ
35 ブリンの尿中排せつに関する研究. *国立公害研究所研究報告*, 84, 13-30, 1985.
- 36 小林悦子, 杉平直子, 中野篤浩, 遠山千春, 三種裕子, 齋藤 寛, 脇阪一郎. 長崎県対馬カドミウム汚染
37 地住民における血液検査成績. *国立公害研究所研究報告*, 84, 37-45, 1985.
- 38 Tohyama C, Kobayashi E, Saito H, Sugihara N, Nakano A, Mitane Y. Urinary α1-microglobulin as an indicator
39 protein of renal tubular dysfunction caused by environmental cadmium exposure. *J Appl Toxicol* 6, 171-178,
40 1986.
- 41 Tohyama C, Mitane Y, Kobayashi E, Sugihira N, Nakano A, Saito H. The relationships of urinary
42 metallothionein with other indicators of renal dysfunction in people living in a cadmium-polluted area in
43 Japan. *J Appl Toxicol* 8, 15-21, 1988.
- 44 Iwata K, Saito H, Moriyama M, Nakano A. Renal tubular function after reduction of environmental cadmium
45 exposure: A ten-year follow-up. *Arch Environ Health* 48, 157-163, 1993.
- 46 劉曉潔. 長崎県対馬カドミウム土壌汚染地域住民の頭髮, 尿および血液カドミウム濃度 - 土壌復元前
47 後 18 年での比較 - . *日衛誌*, 54, 544-551, 1999.
- 48 Liu X-J, Arisawa K, Nakano A, Saito H, Takahashi T, Kosaka A. Significance of cadmium concentrations in
49 blood and hair as an indicator of dose 15 years after the reduction of environmental exposure to cadmium.
50 *Toxicol Lett* 123, 135-141, 2001.
- 51 原田孝司, 平井義修, 原耕平, 嘉村末男. カドミウム環境汚染地域における経過観察者の近位尿細管障
52 害の推移. *環境保健レポート* 1988; 54, 127-33.
- 53 Iwata K, Saito H, Moriyama M, Nakano A. Association between renal tubular dysfunction and mortality among
54 residents in a cadmium-polluted area, Nagasaki, Japan. *Tohoku J Exp Med* 164, 93-102, 1991.
- 55 Iwata K, Saito H, Nakano A. Association between cadmium-induced renal dysfunction and mortality: Further
56 evidence. *Tohoku J Exp Med* 164, 319-330, 1991.
- 57 Arisawa K, Nakano A, Saito H, Liu X-J, Yokoo M, Soda M, Koba T, Takahashi T, Kinoshita K. Mortality and

- 1 cancer incidence among a population previously exposed to environmental cadmium. *Int Arch Occup*
2 *Environ Health* 74, 255-262, 2001.
- 3 イタイイタイ病および慢性カドミウム中毒に関する研究班, カドミウムによる環境汚染地域住民健康
4 影響調査の解析および結果報告書, 日本公衆衛生協会, 1979.
- 5 Kawada T, Shinmyo R R, Suzuki S. Urinary cadmium and N-acetyl-β-D-glucosaminidase excretion of
6 inhabitants living in a cadmium-polluted area. *Int Arch Occup Environ Health* 63, 541-546, 1992.
- 7 Nakadaira H, Nishi S, Effects of low-dose cadmium exposure on biological examinations. *Sci Total Environ* 308,
8 49-62, 2003.
- 9
- 10 参考文献 (1.7)
- 11 櫻井治彦、池田正之、香山不二雄、江寄高史、塚原輝臣、森口次郎、大前和幸、守山知章、田口陽嗣、
12 渡邊久芳、條照男、遠藤久美子、安井明美：食品中に残留するカドミウムの健康影響評価について(平
13 成 13～15 年度総合研究報告書)平成 16 年
- 14
- 15 参考文献 (1.98)
- 16 Bernard A, et al. Cadmium and health: the Belgian experience. *IARC Sci Publ.* 1992; (118):15-33
- 17 Hotz P, Buchet J P, Bernard A, Lison D, Lauwerys R.
18 Renal effects of low-level environmental cadmium exposure: 5-year follow-up ...
19 *The Lancet*; Oct 30, 1999; 354, 1508-1513
- 20 Lauwerys R, Health effects of environmental exposure to cadmium: objectives, design and organization of the
21 Cadmibel Study: a cross-sectional morbidity study carried out in Belgium from 1985 to 1989. *Environ*
22 *Health Perspect.* 1990 Jul; 87: 283-9
- 23 Lauwerys R, et al. Does environmental exposure to cadmium represent a health risk? Conclusion from the
24 Cadmibel study. *Acta Clin Belg.* 1991; 46(4): 219-25
- 25 Staessen J A, Lauwerys R, Ide G, Roles H A, Vyncek G, Amery A. Renal function and historical environmental
26 cadmium pollution from zinc smelters. *The Lancet* 1994: 343, 1523-1527
- 27
- 28 参考文献 (1.109)
- 29 Järup L, et al. Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study *Environ Med*
30 2000;57:668-672)
- 31
- 32 参考文献 (1.110)
- 33 Simms DL, Morgan H Introduction *Sci Total Environ* 1988, 75 1-10
- 34 Morgan H, Simms DL. Discussion and Conclusion *Sci Total Environ* 1988, 75 135-143
- 35
- 36 参考文献 (1.124)
- 37 Bustueva KA, Revich BA, Bezpalko LE. Cadmium in the environment of three Russian cities and in human hair and urine.
38 *Arch Environ Health.* 1994;49(4):284-8. 4
- 39 Cherniaeva TK, Matveeva NA, Kuzmichev IuG, Gracheva MP. Heavy metal content of the hair of children in industrial
40 cities. *Gig Sanit.* 1997;(3):26-8.(Russian)
- 41 Iarushkin VIu. Heavy metals in the mother-newborn infant biological system in the technology-related biogeochemical
42 environment. *Gig Sanit.* 1992;(5-6):13-5. (Russian)
- 43 Odland JO, Nieboer E, Romanova N, Thomassen Y, Lund E. Blood lead and cadmium and birth weight among sub-arctic
44 and arctic populations of Norway and Russia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999;78(10):852-60.
- 45 Olikhova SV, Tabachnikov MM, Gevorgian AM, Zhochkun E, Kireev GV. Levels of cadmium, lead and copper in
46 inhabitants of Tashkent and Tashkent region. *Gig Sanit.* 2000;(3):11-2. (Russian)
- 47
- 48 参考文献 (1.132)
- 49 Cai SW, Yue L, Hu ZN, Zhong XZ, Ye ZL, Xu HD, Liu YR, Ji RD, Zhang WH, Zhang FY. Cadmium exposure
50 and health effects among residents in an irrigation area with ore dressing wastewater. *Sci Total Environ.*
51 1990 Jan;90:67-73.
- 52 Cai S, Yue L, Shang Q, Nordberg G. Cadmium exposure among residents in an area contaminated by irrigation
53 water in China. *Bull World Health Organ.* 1995;73(3):359-67.
- 54 Han C. An investigation of the effects of cadmium exposure on human health. *Biomed Environ Sci.* 1988
55 Oct;1(3):323-31.
- 56 Jin T, Nordberg G, Wu X, Ye T, Kong Q, Wang Z, Zhuang F, Cai S. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase
57 isoenzymes as biomarker of renal dysfunction caused by cadmium in a general population. *Environ Res.*
58 1999 Aug;81(2):167-73.
- 59 Nordberg GF, Jin T, Kong Q, Ye T, Cai S, Wang Z, Zhuang F, Wu X. Biological monitoring of cadmium exposure

1 and renal effects in a population group residing in a polluted area in China. *Sci Total Environ.* 1997 Jun
2 20;199(1-2):111-4.
3 Qu JB, Xin XF, Li SX, Ikeda M. Blood lead and cadmium in a general population in Jinan City, China. *Int Arch*
4 *Occup Environ Health.* 1993;65(1 Suppl):S201-4.

5
6 参考文献 (1.143)

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

10
11
12 参考文献 (2)

13 Adams RG. Clinical and biochemical observation in men with cadmium nephropathy. A twenty-year study. *Arh*
14 *Hig Rada Toksikol.* 1979;30:219-31.
15 Adams RG, Harrison JF, Scott P. The development of cadmium-induced proteinuria, impaired renal function, and
16 osteomalacia in alkaline battery workers. *Q J Med.* 1969 Oct;38(152):425-43.
17 Baader EW. Chronic cadmium poisoning. *Disch, Med Wochenschr.* 1951;76:484-7.
18 Bernard A, Buchet JP, Roels H, Masson P, Lauwerys R. Renal excretion of proteins and enzymes in workers
19 exposed to cadmium. *Eur J Clin Invest.* 1979 Feb;9(1):11-22.
20 Bonnell JA. Emphysema and proteinuria in men casting copper-cadmium alloys. *Br J Ind Med.* 1955;12:181-97.
21 Bonnell JA, Kazantzis G, King EA. A follow-up study of men exposed to cadmium oxide fume. *Br J Ind Med.*
22 1960;17:69-80.
23 De Silva PE, Donnan MB. Chronic cadmium poisoning in a pigment manufacturing plant. *Br J Ind Med.* 1981
24 Feb;38(1):76-86.
25 Elinder CG, Edling C, Lindberg E, Kagedal B, Vesterberg O. beta 2-Microglobulinuria among workers
26 previously exposed to cadmium: follow-up and dose-response analyses. *Am J Ind Med.* 1985;8(6):553-64.
27 Friberg L. Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic
28 cadmium poisoning. Doctorial thesis. *Acta Med Scand* 1950;138(s240):1-124.
29 Hansen L, Kjellström T, Vesterberg O. Evaluation of different urinary proteins excreted after Cd exposure. *Int*
30 *Arch Occup Environ Health.* 1977;40:273-82
31 Kazantzis G, Flynn FV, Spowage JS, Trott DG. Renal tubular malfunction and pulmonary emphysema in
32 cadmium pigment workers. *Q J Med.* 1963 Apr;32:165-192.
33 Kawada T, Shinmyo RR, Suzuki S. Changes in urinary cadmium excretion among pigment workers with
34 improvement of the work environment. *Ind Health.* 1993;31(4):165-70.
35 Lauwerys RR, Buchet JP, Roels HA, Brouwers J, Stanescu D. Epidemiological survey of workers exposed to
36 cadmium. *Arch Environ Health.* 1974 Mar;28(3):145-8.
37 McDiarmid MA, Freeman CS, Grossman EA, Martonik J. Follow-up of biologic monitoring results in cadmium
38 workers removed from exposure. *Am J Ind Med.* 1997 Sep;32(3):261-7.
39 NicaudP, LafitteA, Gross A. Symptoms of chronic cadmium intoxication. *Arch Mal Prof Med Trv Secur Soc.*
40 1942;4:192-202.
41 Scott R, Paterson PJ, Mills EA, McKirdy A, Fell GS, Ottoway JM, Husain FE, Fitzgerald-Finch OP, Yates AJ,
42 Lamont A, Roxburgh S. Clinical and biochemical abnormalities in coppersmiths exposed to cadmium.
43 *Lancet.* 1976 Aug 21;2(7982):396-8.
44 Sorahan T, Esmen NA. Lung cancer mortality in UK nickel-cadmium battery workers, 1947 – 2000.
45 *Occup Environ Med.* 2004 Feb; 61 (2): 108 – 116.
46 Suzuki Y, Suzuki T, Ashizawa M. Proteinuria due to inhalation of cadmium stearate dust. *Ind Health.*
47 1965;3:73-85.
48 Tuchiya K. Proteinuria of workers exposed to cadmium fume. The relationship to concentration in the working
49 environment. *Arch Environ Health.* 1967;14:875-80.

50
51 参考文献 (3)

52 Urinary cadmium levels predict lower lung function in current and former smokers: data from the Third National
53 Health and Nutrition Examination Survey. Mannino DM, Holguin F, Greves HM, Savage-Brown A, Stock
54 AL, Jones RL. *Thorax.* 2004 Mar; 59 (3); 194 -198.
55 Renal effects of cadmium exposure in cadmium nonpolluted areas in Japan..Suwazono Y, Kobayashi E, Okubo Y,
56 Nogawa K, Kido T, Nakagawa H. *Environ Res.* 2000 Sep; 84(1): 44-55.
57 No clear-cut evidence for cadmium-induced renal tubular dysfunction among over 10,000 women in the Japanese
58 general population: a nationwide large-scale survey. Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y,

1 Ukai H, Okamoto S, Sakurai H, Honda S, Ikeda M. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 2003 Apr; 76(3):
2 186-196.

3 Dietary exposure to cadmium at close to the current provisional tolerable weekly intake dose not affect renal
4 function among female Japanese farmers. Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida
5 M, Kayama F. Environ Res. 2004 May; 95 (1): 20-31.

6

7 ~~参考文献 (4)~~

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

11

12

13