

カドミウムの追加文献リスト(選定結果統合表)

通しNo.	No.	Title	Author	Year	Journal	概要※	備考	評価書引用	事前コメント等			
									松井先生	吉成先生	コメント	
体内動態												
201	松井先生追加文献01	Effect of Phytic Acid and Microbial Phytase on Cd Accumulation, Zn Status, and Apparent Absorption of Ca, P, Mg, Fe, Zn, Cu, and Mn in Growing Rats	Rimbach et al	1995	Annals of Nutrition and Metabolism			×				不採用理由 他のCd/バイオアビリティに関する論文があるので不要。食事の影響を示すデータではあるが、3週齢の動物を用いている点が気になる。
202	松井先生追加文献02	Applying Cadmium Relative Bioavailability to Assess Dietary Intake from Rice to Predict Cadmium Urinary Excretion in Nonsmokers	Zhao et al	2008	Journal of Cereal Science			議論	○	△		<p><b>松井先生:</b> Cd暴露が大きい地域での試験。未調理のコメと小麦は被験者から収集、野菜類の70%は被験者から収集(他は市販品)で調理後分析。マウス試験により、コメ、小麦、野菜類のバイオアビリティが大きく異なる。米が主なCd源であるので、聞き取りした米摂取量から米由来総Cd、バイオアベイラブルCdとから尿中Cd排泄量を推計し、実測値(Cd/クレアチニン比から算出)と比較すると、少なくともCd摂取量を用いた尿中Cd排泄推計値は大きめであり、誤差も大きいことは重要。バイオアビリティ測定のための飼料設計には吉成先生のコメント通り問題がある。(バイオアビリティ測定のためにはある程度の添加量が必要なのでは?) 少なくとも、体重変化等のデータが欲しかった。他にも同程度の汚染物添加試験はある(012aや205 Yao, et al)。問題はあがる、バイオアベイラブルCdとからの尿中Cd排泄量推計値は、実測値に近く結果OKか。加齢によりCd/クレアチニンは増加。第2版では加齢によってCd吸収は減少。推定式は第2版と異なり、年齢などが従属変数に含まれる。209も同じ推定式。ICP-MSはコリジョン法可能な機種。</p> <p><b>吉成先生:</b> 119名の食事(米等)と尿のペアサンプル中のCd濃度を測定。マウスの実験ではこれら食事サンプルと餌を1:1で混合。サンプル比率が高く、栄養素バランスの違いの影響が懸念される。 インビボ実験でCdCl<sub>2</sub>に対する食事中Cdの相対的なBA(RBA)を算出。ヒトの尿中Cdレベルを米のCdレベルからPKモデルで推定。その際、RBAの使用の有無で比較。尿中濃度(実測値)は高齢になると高くなる傾向。性差や職業の影響は無さそう。地元の米を食べているヒトで高い傾向。米のRBAはサンプル間差が大きい。また、米中の濃度と強い相関がある(吸収が非線形?)。RBA(相関式を利用して、濃度からRBAを推定)を利用すると、米中のCd濃度からのより良い尿中濃度の推定が可能である。ただし、個人間での相関はない。 懸案事項: マウスの実験の投与方法が不適切。混餌では最大5%とされている。また、試料中のCd濃度が考慮されていない。RBAが濃度と相関するのであれば、1:1の比率は、ヒトの食事における比率に比べて高くないか。そもそも、マウスとヒトで吸収機序や腎臓への分布が同じなのか。</p>
203	中山先生追加文献01	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	Iwai-Shimada et al.	2019	Environmental Health and Preventive Medicine			引用				
204	松井先生追加文献03	Bioavailability of cadmium from infant diets in newborn rats.	Eklund et al.	2001	Arch Toxicol	哺乳ラットにおける試験 109Cdとともに水、ミルク食、ダイズ食、小麦/オート麦/ミルク食、全粒/ミルク食をバルス摂取 厳密には、各食中マトリックスが109Cdの生体利用性(BA)に及ぼす影響		引用				

通し No.	No.	Title	Author	Year	Journal	概要※	備考	評価書 引用	事前コメント等		
									松井 先生	吉成 先生	コメント
205	松井先生追加文献04	Study on the bioaccessibility and bioavailability of Cd in contaminated rice in vitro and in vivo.	Yao et al.	2021	J Food Sci	中国だが異なるグループ Cd汚染米のRBA(相対利用性) 成長中マウス試験 基礎飼料:米 48.5:51.5 米含有飼料中タンパク質が低め 臓器中分布有 人工消化+Caco-2を用いたバイ オアクセシビリティも評価		引用			
206	松井先生追加文献05	Bioavailability and bioaccessibility of cadmium in contaminated rice by in vivo and in vitro bioassays.	Zhuang et al.	2020	Sci Total Environ	中国だが異なるグループ Cd汚染米のRBA 成長中マウス試験 試験飼料の記載なし Cdが多いほどRBA低下 人工消化を用いたバイオアクセ シビリティも評価		×			不採用理由 飼料等詳細不明
207	松井先生追加文献06	Bioavailability of cadmium from shellfish and mixed diet in women	Vahter et al.	1996	Toxicol Appl Pharmacol	ヒト試験だがあと一つ 対照と比べ貝摂取者のCd摂取 は倍 見かけのCd吸収、血中・尿中Cd に差は無し 一方、鉄充足サブグループの比 較では血中Cdに差は有り 鉄栄養状態が影響		×			不採用理由 個人差が大きく、明確なことは言えない。
208	松井先生追加文献07	In Vivo-In Vitro Correlations for the Assessment of Cadmium Bioavailability in Vegetables.	Wei et al.	2021	J Agric Food Chem	野菜中CdBA 成長中ラット試験 基礎飼料:野菜 85:15 Ca、Fe、Znの影響も検討 CdCl2 水準が各臓器中Cd濃度 に及ぼす影響も確認 人工消化を用いたバイオアクセ シビリティも評価		引用			
209	松井先生追加文献08	Bioaccessibility and bioavailability adjusted dietary exposure of cadmium for local residents from a high-level environmental cadmium region.	Xu et al.	2021	J Hazard Mater	生体利用性ではないですが ヒト尿中Cd排泄の予測 Cd総量からの予測値は、実測 値より高く、大きく変動 In vitroアクセシビリティCd(人工 消化)とIn vitroアベイラビリティ ((人工消化+Caco-2細胞試験) が行われている。In vitroアク セシブルCd摂取量からの予測値 は実測値に近い		引用			
210	松井先生追加文献09	Oral Bioavailability of As, Pb, and Cd in Contaminated Soils, Dust, and Foods based on Animal Bioassays: A Review.	Li et al.	2019	Environ Sci Technol	総説(参考) 松井追加文献02と同グループ (中国)		議論	△	△	松井先生: 総説。 吉成先生のコメントにあるヒトとマウスのCd代謝の相違がバイオアベイラビリティ測定における問題点として記載。 マウスを使ったバイオアベイラビリティ測定試験を記載するなら、そこで、問題点をこの総説を記載し説明することはできる。  吉成先生: As、Pb、Cdの動物実験におけるBAの一覧は有用。実験・論文により値が大きく異なることが分かる。

通し No.	No.	Title	Author	Year	Journal	概要※	備考	評価書 引用	事前コメント等		
									松井 先生	吉成 先生	コメント
211	松井先生追加文献10	Bioavailability as an issue in risk assessment and management of food cadmium: a review.	Reeves and Chaney	2008	Sci Total Environ	米とヒマワリ仁飼料におけるZn, Fe, Caの欠乏境界領域でのラットの109Cdの蓄積(日本人ではこれらZn, Fe, Caは不足気味) 欠乏境界領域: NRC (1995)の要求量を下回るが体重増加減少など明瞭な欠乏は生じない水準		×			不採用理由: 総説であり、実験条件が不明。
212	吉成先生追加文献01	Bioaccessibility as a determining factor in the bioavailability and toxicokinetics of cadmium compounds.	Poland et al.	2021	Toxicology			議論		△	松井先生: CdTeは太陽電池の素材であり特殊なので、利用性比較に大きな意味はない。 CdCl2投与群では肝臓・腎臓のCd蓄積は雌で多いこと(統計検定は無し)は、疫学調査におけるヒトにおける女性のCd高濃度を支持。 吉成先生: CdCl2、CdTe含有飼料を用いたOECD TG408に基づくCdのTKスタディ。雌雄のWistar Hanラット。1、4、8、13週間投与。 CdTeでは腎Cd濃度は上昇しないが、CdCl2では経時的に増加。肝臓でも同様の傾向。血中、尿中Cd濃度は検出限界以下。糞中レベルは全群で投与期間中ほぼ一定。インビトロ溶出試験でCdCl2含有飼料では90%以上のCdが溶出したが、CdTe1.5%のCdしか溶出しなかった。このbioaccessibilityの違いがTK試験の結果に繋がっている。実験はしっかりしているが、投与量設定の問題もあり、体内動態として使えるデータは少ない。
213	吉成先生追加文献02	Joint Toxicity of a Multi-Heavy Metal Mixture and Chemoprevention in Sprague Dawley Rats.	Wang et al.	2020	Int J Environ Res Public Health			×			不採用理由: Cd単独汚染のデータがないことは問題(カテキン、クエン酸、グルタチオンの効果は他の金属代謝変化を介した間接的なものである可能性がある。クエン酸とグルタチオンは消化管内で鉄溶解性を高める可能性があり、これがCd吸収を抑制することも考えられる。)。結果の解釈が困難。
214	吉成先生追加文献03	Influence of vitamin C on cadmium absorption and distribution in rats.	Grosicki	2004	J Trace Elem Med Biol			引用			
215	吉成先生追加文献04	Cadmium absorption and retention by rats fed durum wheat (Triticum turgidum L. var. durum) grain.	House et al.	2003	Br J Nutr			引用			
216	吉成先生追加文献05	Effects of ingestion of cadmium-polluted rice or low-dose cadmium-supplemented diet on the endogenous metal balance in female rats.	Oishi et al.	2001	Biol Trace Elem Res			引用			
217	吉成先生追加文献06	Intestinal absorption of cadmium is associated with divalent metal transporter 1 in rats.	Park et al.	2002	Toxicol Sci			引用			

通し No.	No.	Title	Author	Year	Journal	概要※	備考	評価書 引用	事前コメント等		
									松井 先生	吉成 先生	コメント
218	吉成 先生 追加 文献 07	Nutritional status affects the absorption and whole-body and organ retention of cadmium in rats fed rice-based diets.	Reeves and Chaney	2002	Environ Sci Technol			議論	○		<p><b>松井先生:</b> 第2版では、ヒトでは鉄欠乏でカドミウム吸収が増加する疫学調査が記載されている。ここでは、ヒトであり得る境界領域のFe欠乏がCd利用性を高めることが示されており、疫学調査結果を支持している。日本人で不足しがちと考えられるCa、Fe、Znが境界領域でCd利用性を低下させることが示されており、尿中CdからCd総摂取を推定する式の精度に影響すると考えられる。</p> <p><b>吉成先生:</b> AIN-93Gをベースにした米添加飼料を、雌性SDラットに5週間摂取し、全身の摂取量を測定後、109Cdでラベルした餌を与えて、また元の餌を15日間摂取。便を採取。一部の群にはFe、Zn、Caを添加。109Cdの全身、腸、肝、腎の取込量は、Fe、Zn、Caの添加により低下。50日後の腸、肝、腎、大腿骨でのCd濃度を測定。骨以外では、Fe、Zn、Caの添加により低下傾向。Fe、Zn、Caの影響が中心でCdの動態データとしては使いにくい。</p>
219	吉成 先生 追加 文献 08	Tissue distribution of cadmium in rats given minimum amounts of cadmium-polluted rice or cadmium chloride for 8 months.	Hiratsuka et al.	1999	Toxicol Appl Pharmacol			議論	△		<p><b>松井先生:</b> 米添加が72%の試験。正常米と汚染米またはCdCl<sub>2</sub>で飼料中Cd水準を変えた試験。正常米と汚染米を用いているが、これらの差は不明瞭。体重増加は正常。しかし白米中Fe、Znと要求量を比較するとこれらは欠乏していると考えられる。飼料中Cdが1ppmを超えると、腎臓より肝臓のCd濃度上昇が大きい。109Cdの蓄積量率はCdばく露量と関連がない(他の報告でも結果は一貫していないとの記述)。</p> <p><b>吉成先生:</b> 雌SDラットに、米とAIN93Mを72:28で混ぜた飼料を、1、4、8か月摂取。対照群、Cd汚染米、Cd不含有米、同量Cd添加群。肝、腎のCd含量を測定。 別実験として、餌を与えつつ、109CdCl<sub>2</sub>を経口投与。投与量は餌の摂取量から算出。5日後に血液及び各種臓器を採取。投与量が多くなると肝への分布割合が増加し、腎、腸は低下傾向。濃度はいずれも増加。投与5日後の放射活性残存量は投与量に依存せず。具体的な濃度データがあまりない。</p>

※概要の詳細は元文献の参照をお願いいたします

通し No.	No.	Title	Author	Year	Journal	概要	備考	評価書 引用	事前コメント等		
									姫 野 先 生	洪 谷 先 生	コメント
<b>動物実験【腎臓】</b>											
220	姫野先生追加文献01	Changes in the structure and function of the kidney of rats chronically exposed to cadmium. I. Biochemical and histopathological studies	Brzóška et al.	2003	Arch Toxicol	曝露条件: 雄ラットに5, 50 ppmのCd含有水を6, 12, 24週間摂取させた。 主な知見: 5 ppmで12-24週間曝露、腎臓中Cdが5 µg/g以下でも尿中NAGが約2倍に上昇。24週間曝露で尿管管に微細な変化あり。		議論	△	△	<p>姫野先生: 5 ppm Cd曝露により、尿中NAGが2倍上昇したから腎障害と言えるかは疑問。ただし、h06-h08で同様の曝露条件で骨障害を観察しているため、腎障害を伴う骨の変化かどうかを考える際、参考となる。血中Cd、尿中Cd、腎臓中Cd濃度すべての濃度、時間依存的变化のデータは貴重。</p> <p>洪谷先生: 姫野先生のコメントと同じです。経口曝露レベルは計算されてある。病理解析結果は、病理変化の程度や発生頻度について検討していないため、統計学的な解析が出来ず、参考程度。</p>
221	姫野先生追加文献02	Changes in the structure and function of the kidney of rats chronically exposed to cadmium. II. Histochemical studies	Brzóška et al.	2004	Arch Toxicol	曝露条件: h01と同じ。 主な知見: SDH, LDH, G-6-Pase, Mg <sup>2+</sup> -ATPase, AcPの免疫組織染色により、5 ppm曝露群でもわずかな変化を検出。		議論	△		<p>姫野先生: 上記のh01と同様、生化学的指標の染色レベルのわずかな変化を腎障害と言っていいかは疑問。ただし、5 ppm Cdに24週間曝露(6ヶ月曝露)は、h06-h08で骨への影響を調べた際に同じ条件なので、参考になる。</p> <p>洪谷先生: 腎組織の酵素活性を組織化学的に視覚化しているが、定性的な評価に終始し、毒性を反映した変化なのか疑問。提示された染色写真(白黒)から読み取れる情報は乏しい。</p>
<b>動物実験【骨】</b>											
222	姫野先生追加文献03	Low-level lifetime exposure to cadmium decreases skeletal mineralization and enhances bone loss in aged rats	Brzóška et al.	2004	Bone	曝露条件: 雌のラットに1 ppmのCd含有水を6, 12, 18, 24ヶ月摂取させた(24ヶ月はヒトの一生に相当)。 主な知見: Cd曝露で腰椎の骨塩量、骨密度が減少、大腿骨より腰椎で変化が大。血清骨形成マーカー(ALP)が減少、骨吸収マーカー(CTX)が増加。尿中Cd, Ca、血中Cd濃度のデータ有り。		引用			
223	姫野先生追加文献04	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	Brzóška et al.	2004	Toxicol Sci	曝露条件: 雌のラットに1 ppmのCd含有水を24ヶ月摂取させた。主な知見: 腰椎椎骨(L4)の骨塩量、骨密度、Ca, P濃度が低下した。圧縮試験による機械的強度を調べた結果、L4椎骨の剛性が低下していた。		引用			
224	姫野先生追加文献05	Effect of low-level lifetime exposure to cadmium on calciotropic hormones in aged female rats	Brzóška et al.	2005	Arch Toxicol	曝露条件: h04と同様に、雌のラットに1 ppmのCd含有水を24ヶ月摂取させた。 主な知見: 低レベルのCd曝露により、血清中の活性型ビタミンDが減少し、PTH、カルシトニンが上昇していた。血清中Ca, Pi濃度は変化していなかったが、尿中へのCa, Pi排泄が亢進していた(TRCa, TRPiの低下)。		引用			

通し No.	No.	Title	Author	Year	Journal	概要	備考	評価書 引用	事前コメント等		
									姫野 先生	渋谷 先生	コメント
225	姫野先生追加文献06	Disorders in bone metabolism of female rats chronically exposed to cadmium	Brzóska et al.	2005	Toxicol Appl Pharmacol	曝露条件: 雌のラットに1, 5, 50 ppmのCd含有水を3, 6, 9, 12ヶ月摂取させた。 主な知見: 腰椎と大腿骨の骨密度、骨塩量が濃度・時間依存的に低下。骨形成マーカーと骨吸収マーカーの変化から、6ヶ月目までは骨形成の阻害、6ヶ月以降は骨吸収の促進の関与を示唆。尿中Ca排泄効率(FECa)も増加していた。		議論	△	○	<p>姫野先生: Cdの曝露濃度・期間を様々に変えて、腰椎と大腿骨を合わせた骨に対する影響の濃度依存性、時間依存性を詳しく調べている。</p> <p>渋谷先生: 骨の代謝を詳細に検討している。投与群は3群設定されているが、用量間の公比は大きい。</p>
226	姫野先生追加文献07	Weakness in the mechanical properties of the femur of growing female rats exposed to cadmium	Brzóska et al.	2005	Arch Toxicol	曝露条件: h06と同様に、雌のラットに1, 5, 50 ppmのCd含有水を3, 6, 9, 12ヶ月摂取させた。 主な知見: 大腿骨の部位別に骨密度、骨塩量を測定し、部位別に圧縮試験による合成の変化を調べた結果、骨密度、骨塩量の低下に相関して、大腿骨の合成が濃度・時間依存的に低下した。		議論	△	○	<p>姫野先生: 上記のh06と同様の実験条件で、大腿骨の部位別の骨密度、骨塩量、圧縮試験による合成の低下を示している。1 ppm Cdへの曝露でも影響が出ていると結論付けている。 No.24の文献は、この実験をオスのラットで行い、メスより影響が弱いことを報告。</p> <p>渋谷先生: 文献6と同一の実験デザインの実験で、骨の機械的強度を詳細に検討している。</p>
227	姫野先生追加文献08	Bone metabolism of male rats chronically exposed to cadmium	Brzóska et al.	2005	Toxicol Appl Pharmacol	曝露条件: オスのラットに、h06-07と同様に、1, 5, 50 ppmのCd含有水を3, 6, 9, 12ヶ月摂取させた。 主な知見: 腰椎と大腿骨の骨密度、骨塩量は50 ppmでは明らかに低下したが、メスより影響は弱い。12ヶ月の時点で、1 ppm群でもFECa, FEPi、活性型ビタミンD、カルシトニンが低下し、PTHが上昇していた。		引用			

通し No.	No.	Title	Author	Year	Journal	概要	備考	評価書 引用	事前コメント等			
									有澤 先生	堀口 先生	コメント	
<b>疫学【腎臓】</b>												
228	姫野先生追加文献18	Benchmark dose for urinary cadmium based on a marker of renal dysfunction: A meta-analysis	Woo et al.	2015	Plos One	2015年までのBMD法のデータのメタアナリシス。下記の4論文はそれ以降の中国でのBMD法の論文。		引用				
229	姫野先生追加文献19	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	Ke et al.	2015	BMC Pub Health	中国のCd汚染地でのBMD法の適用。5カ所のCd汚染地から6103名を調査。n数が多い。		議論	○	△	有澤先生: 尿中Cdを曝露変数、尿中β2-MGを応答変数として使用し、BMDLを推定した。10%のリスク増加に対応する尿中Cdは、男女でそれぞれ2.00、1.69 μg/g cr.と推定された。 堀口先生: 中国の5カ所のCd汚染地域での調査であり、データの数は多いが、他のヒ素などの汚染物質の複合汚染の可能性はある。ひとつ興味深いことは、Cd曝露レベルの高い地域の方が尿中β2MGの値が低く、Cd曝露によるCdに対する毒性の耐性の獲得の可能性についてふれている。	
230	姫野先生追加文献20	The references level of cadmium intake for renal dysfunction in a Chinese population	Chen et al.	2018 a	Sci Rep	中国で、食事からのCd摂取量、血中、尿中Cdを使ってBMD法による解析を行っている。		議論	○	△	有澤先生: 食事中Cd摂取量を曝露変数、尿中β2-MGを応答変数として、喫煙による曝露増加も考慮してBMD、BMDLを推定した。 堀口先生: 性別・年齢が考慮されていない。尿中β2MGの基準値が明記されていない。また、喫煙からのCdの摂取量を推定。	
231	姫野先生追加文献21	The association between dietary cadmium exposure and renal dysfunction – the benchmark dose estimation of reference levels: the ChinaCad study	Chen et al.	2018 b	J Appl Toxicol	Swedenも参加するChinaCad studyでのBMD法の適用。食事からのCd摂取量、血中、尿中Cdを使用。		議論	○		有澤先生: 食事中Cd摂取量を曝露変数、尿中β2-MG、NAG、NAGBを応答変数としてBMD、BMDLを推定した。 堀口先生: 米のCd濃度と摂取量のみで食事からのCd摂取量を推定しており、過小評価している可能性がある。性別で分けていない。	
232	姫野先生追加文献22	Benchmark dose estimation of urinary and blood cadmium as biomarkers of renal dysfunction among 40-75-year-old nonsmoking women in rural areas of southwest China	Yan et al.	2019	J Appl Toxicol	中国の非汚染地域でnon-smokerの女性を対象にBMD法を適用。		議論	○	△	有澤先生: 尿中、血中Cdを曝露変数、尿中β2-MG、Microalbuminを応答変数としてBMD、BMDLを推定した。 堀口先生: Cd汚染地域での調査結果もあるが、腎尿管障害の発生が見られていない集団である。そのためもあると思うが、尿中Cd、血中Cdと腎尿管機能との間の相関は高くない。	
233	姫野先生追加文献23	Dose-response evaluation of urinary cadmium and kidney injury biomarkers in Chinese residents and dietary limit standards	Qing et al.	2021	Env Health	データベースからEFSAと同様のtoxicokineticsを用いてBMD法を適用。尿中CdのBMD、およびdietary Cd exposure limitを求めている。		議論	○	△	有澤先生: 尿中Cdを曝露変数、尿中β2-MG、NAGを応答変数としてBMD、BMDLを推定した。Toxicokinetic modelを用いて、対応する食事中Cd摂取量を推定した。 堀口先生: 既存のデータベースを利用。高度のCd曝露レベルの人を含むが、腎尿管障害の人はほとんどいないようである。	

通し No.	No.	Title	Author	Year	Journal	概要	備考	評価書 引用	事前コメント等		
									有澤 先生	堀口 先生	コメント
234	姫野先生追加文献24	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	Nishijo et al.	2014	BMC Pub Health	タイのCd汚染地、非汚染地のデータを用いて尿中CdのBMDLを求めている。		引用			
235	姫野先生追加文献25	The inverse association of glomerular function and urinary $\beta$ 2-MG excretion and its implications for cadmium health risk assessment	Satarug et al.	2019	Env Health	beta2-MG以外のendpointとしてeGFRに注目している論文。タイのCd汚染地での調査。尿中beta2-MGだけでなく、eGFRの低下を重視している。Satarugはタイでの調査で、同様にeGFRを重視すべきとの論文を他にも数報出しているが、これが最新の論文。		議論	△	有澤先生: eGFRに関連する要因の検討。尿中Cdは独立変数の一つとして検討されている。尿中Cdと $\beta$ 2-MGが同時にモデルに組み込まれており、尿中Cdの回帰係数は-になっている。  堀口先生: 高度のCd曝露を受けた集団であり、高度の尿細管障害を発症した人(Cd腎症)を含む。Cd腎症では尿量増加に対する生理的・反応性の糸球体濾過量の低下、すなわちeGFRの低下が起る。そのような現象を見ているだけであり、Cdによる有害作用とは言えない。実際に、Cd曝露とeGFRの間には有意な関連は見られていない。Cd曝露と無関係にeGFRと $\beta$ 2MGとの関係からcut-off値を計算しているが、意味があるか。	
236	姫野先生追加文献26	The association between renal tubular damage and rapid renal deterioration in the Japanese population: the Takahata study	Kudo et al.	2011	Clin Exp Nephrol	上記のeGFRをどう評価するか考えるのに参考になる論文。一般日本人での調査により、尿中beta2MGが高い人(<1000)は、5年後のeGFRがbeta2MG排出濃度依存的に低くなることを明確に示している。		×		不採用理由: Cdは直接関連がない。	
237	堀口先生追加文献01	Age-relevant renal effects of cadmium exposure through consumption of home-harvested rice in female Japanese farmers	Horiguchi et al.	2013	Environ Int	カドミウム評価書(第2版)で採用したHoriguchi et al. 2004の対象者により高度のCdばく露を受けた高齢女性を加えて検討。高齢女性では尿中 $\beta$ 2-MG濃度の年齢依存的な増加がみられ、75歳の女性にCd腎症がみられた		引用			
238	堀口先生追加文献02	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	Horiguchi et al.	2010	Int Arch Occup Environ Health	富山県のCd汚染地域及び非汚染地域の女性を対象に尿中 $\beta$ 2-MG濃度及び骨密度を測定。米中Cd濃度の平均値は非汚染地域の方が高かった。尿中 $\beta$ 2-MG濃度は年齢依存的に増加し、3名にCd腎症がみられた。骨密度は年齢依的に低下した。地域による差はみられなかったが、骨形成マーカーの血清骨特異的アルカリフォスファターゼは汚染地域住民で低下した		引用			
239	堀口先生追加文献03	Exposure Assessment of Cadmium in Female Farmers in Cadmium-Polluted Areas in Northern Japan	Horiguchi et al.	2020	Toxics	秋田県のCd汚染地域(2次的な汚染地域Aと直接的な汚染地域B)に住む農婦を対象に食事からのばく露量評価を行った。2003年に食材を購入し、質問票(DHQ)を用いてCdばく露量を推定した。米からのばく露量が最も多く、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、Cdばく露量の中央値はA地域で7.0 $\mu$ g/kg 体重/週、B地域で6.0 $\mu$ g/kg 体重/週であり、JECFAや日本のTWIと同等であった		引用			



通し No.	No.	Title	Author	Year	Journal	概要	備考	評価書 引用	事前コメント等		
									有澤 先生	堀口 先生	コメント
240	堀口 先生 追加 文献 04	Confounders in the assessment of the renal effects associated with low-level urinary cadmium: an analysis in industrial workers	Haddam et al.	2011	Environ Health	アルジェリアの亜鉛精錬所労働者と対照群を対象に、腎臓への影響を調査。低濃度の尿中Cd濃度と蛋白尿との関係は喫煙及タンパク排泄による影響が大きいと考えられた		議論	△	○	有澤先生: 尿中RBP、ProteinHCと尿中Cdとの関連を、喫煙などを調整して重回帰分析で解析している。尿中Cdによる有病率やBMDの検討はない。尿中Cdと尿中RBP、ProteinHCとの関連は因果関係とはいえないのではないかとしている。 堀口先生: 労働者を対象とした研究であるが、低濃度の尿中Cdと尿中低分子量蛋白質との関連について考察。その関連は喫煙、利尿によるものであり、おそらくはCdと結合したメタロチオネインなどの蛋白質が低分子量蛋白質と同様に腎機能の生理的変動により尿中に排泄されるために見られる現象。
241	堀口 先生 追加 文献 05	Associations between Urinary Excretion of Cadmium and Proteins in a Nonsmoking Population: Renal Toxicity or Normal Physiology?	Akerstrom et al.	2013	Environ Health Perspect	スウェーデンの健常な非喫煙者を対象に腎臓への影響を調査。尿中Cd濃度と尿中アルブミン濃度、尿中α1-MG濃度に正の相関がみられた。これらの変化は生理的な変動であり、Cdの毒性とは考えられないとしている		議論	△	○	有澤先生: 尿中アルブミン、α1-MGと尿中Cdとの関連を相関、回帰分析によって検討している。尿中Cdによる有病率やBMDの検討はない。尿中アルブミン、α1-MGと尿中Cdとの正の関連は因果関係ではないのではないかとしている。 堀口先生: 非喫煙者の一般集団(低レベルのCd曝露集団)において、尿中Cdと種々の尿中蛋白質の変動を観察。両者間に見られる相関は、Cdによる腎臓への毒性というよりも、腎臓の生理的変動(尿流量の変化)によるものに過ぎない。
242	堀口 先生 追加 文献 06	Associations of Urinary Cadmium with Age and Urinary Proteins: Further Evidence of Physiological Variations Unrelated to Metal Accumulation and Toxicity	Chaumont et al.	2013	Environ Health Perspect	ベルギーの6つの集団(平均年齢5.7~88.1歳)を対象に腎臓への影響を調査。Cdにばく露されていない一般集団においては、尿中Cd排泄量は年齢と非線形及び非単調に関連しており、蛋白排泄等に関連した生理学的な変動であると考えられている		議論	△	○	有澤先生: 尿中RBPと尿中Cdとの関連を回帰分析によって検討している。尿中Cdによる有病率やBMDの検討はない。 堀口先生: 種々の年齢層から成る6つの一般集団のデータを用いて生涯の尿中Cd濃度の変化を検討。その変化は年齢に非線形に依存しており、Cd摂取量(喫煙)と腎機能の生理的変動(蛋白質の尿排出)に影響を受けていた。
243	堀口 先生 追加 文献 07	Associations between proteins and heavy metals in urine at low environmental exposures: Evidence of reverse causality	Chaumont et al.	2012	Toxicol Lett	ベルギーの青年を対象に腎臓への影響を調査。尿中Cd濃度とレチノール結合タンパク、β2-MGに関連がみられたが、低濃度ばく露状況ではこれらの変化は腎臓のタンパク取り込み時の個人間変動であると考えられている		議論	△	○	有澤先生: 尿中RBP、β2-MGと血中、尿中Cd、Pbとの関連を相関、線形回帰分析によって検討している。尿中Cdによる有病率やBMDの検討はない。 堀口先生: 10歳代の若者(低レベルのCd曝露)を対象とした研究。Cd(鉛も)はメタロチオネインなどの蛋白質と結合しており、腎臓での取り込み部位が他の蛋白質と同じであるため、個人間の生理的変動の結果として尿中Cdと尿中蛋白質の相関が見られる。
244	堀口 先生 追加 文献 08	Associations of low-level urine cadmium with kidney function in lead workers	Weaver et al.	2011	Occup Environ Med	米国の鉛精錬所でかつて労働していた成人を対象に腎臓への影響を調査。尿中Cd濃度は尿中NAGとの関連がみられたが、低血清クレアチニン濃度、高eGFR値、高クレアチニンクリアランスとも関連していた。これらの結果は腎濾過による正常な生理学的反応であるとしている		議論	△	○	有澤先生: 尿中Cdは糸球体機能と正の関連があったという報告。尿中Cd濃度は非常に低い。 堀口先生: 鉛労働者を対象とした研究(Cd曝露レベルは低い)。尿中Cd濃度と尿中NAG濃度の間に関連が見られたが、これもやはり腎臓の生理的な変動によるもの(糸球体濾過量など)と考えられた。
245	BMD 01	Threshold limit values of the cadmium concentration in rice in the development of itai-itai disease using benchmark dose analysis.	Nogawa et al.	2017	J appl toxicol	米中濃度推定のためのBMD(日本)		引用			

通し No.	No.	Title	Author	Year	Journal	概要	備考	評価書 引用	事前コメント等		
									有澤 先生	堀口 先生	コメント
246	BMD 02	Benchmark dose of cadmium concentration in rice for renal effects in a cadmium-polluted area in Japan.	Nogawa et al.	2015	J appl toxicol	米中濃度推定のためのBMD (日本)		引用			
247	BMD 03	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.	Sakuragi et al.	2012	Int arch occup environ health	腎機能に関するBMD (日本・非汚染地域)		引用			
248	BMD 04	Reassessment of the threshold of urinary cadmium by using hybrid approach in a cadmium non-polluted area in Japan.	Suwazono et al.	2011	a Int J hygiene environ health	腎機能に関するBMD (日本・非汚染地域)		議論	○		有澤先生: 曝露変数として尿中Cdを、response variableとしてβ2-MG、NAGを使用した。ハイブリッドアプローチを使用した。尿中Cdと腎機能指標との統計的関連が因果関係であるとの仮定に基づく。 堀口先生: 日本の非Cd汚染地域におけるデータを用いてハイブリッド法によってBMD/BMDLを計算。Cdの高度曝露もなく、それによる腎尿管機能障害もない集団で非常に低いBMD/BMDLを出している。
249	BMD 05	Application of the hybrid approach to the benchmark dose of urinary cadmium as the reference level for renal effects in cadmium polluted and non-polluted areas in Japan.	Suwazono et al.	2011	b Environ res	腎機能に関するBMD (日本・梯川)		議論	○		有澤先生: Cd汚染地域および非汚染地域住民を対象とした。曝露変数として尿中Cdを、response指標としてβ2-MGを使用した。ハイブリッドアプローチを使用した。 堀口先生: 梯川流域のCd汚染地域と非Cd汚染地域におけるデータを用いてハイブリッド法によってBMD/BMDLを計算。従って、上記の論文よりも若干高いBMD/BMDLを算出している。
250	BMD 06	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.	Kobayashi et al.	2008	Toxicol lett	腎機能に関するBMD (日本)		議論	○	△	有澤先生: 日本の汚染地域および非汚染地域を対象とした。尿中Cdを曝露変数、尿中β2-MGを応答変数として使用。BMD/BMDLは年齢階級で異なり、75歳で低い値であった。 堀口先生: Shimizu (2006)とKobayashi (2006, Environ Res)の対象者を併せて、年齢階層別に多重ロジスティック回帰分析を実施。年齢が上がるに従い、BMD/BMDLは低下。すなわち、BMD/BMDLは年齢により大きく変動することを示す。
251	BMD 07	Estimation of benchmark dose for renal dysfunction in a cadmium non-polluted area in Japan.	Kobayashi et al.	2006	a J appl toxicol	腎機能に関するBMD (日本・非汚染地域)		議論	○		有澤先生: 日本の非汚染地域を対象とした。尿中β2-MG、NAG、蛋白のカットオフ値を84%値(mean +1SD)に設定し、BMD/BMDLを推定。カットオフ値の設定は適切か。尿中Cdと腎機能指標との統計的関連が因果関係であるとの仮定に基づく。 堀口先生: 日本の1つの非Cd汚染地域を対象。以下の論文での対象者の一部を使用。内容が以下の論文と酷似。
252	BMD 08	Estimation of benchmark dose as the threshold levels of urinary cadmium, based on excretion of total protein, beta2-microglobulin, and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in cadmium nonpolluted regions in Japan.	Kobayashi et al.	2006	b Environ res	腎機能に関するBMD (日本・非汚染地域)		議論	○		有澤先生: 日本の非汚染地域を対象とした。尿中β2-MG、NAG、蛋白のカットオフ値を84%値(mean +1SD)、95%値に設定し、BMD/BMDLを推定。Excess riskを5%、10%に設定。文献13と似た内容。尿中Cdと腎機能指標との統計的関連が因果関係であるとの仮定に基づく。 堀口先生: 日本の3つの非Cd汚染地域を対象。そのうちひとつの地域のデータを上記の論文で使用。内容が上記の論文と酷似。

通し No.	No.	Title	Author	Year	Journal	概要	備考	評価書 引用	事前コメント等		
									有 澤 先 生	堀 口 先 生	コメント
253	BMD 09	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.	Uno et al.	2005	Scandinavian J work environm health	腎機能に関するBMD (日本・非汚染地域)		議論	○	△	有澤先生: 文献13,14と同様の検討を24時間尿を用いて検討した。Excess riskを5%、10%に設定した。尿中Cdと腎機能指標との統計的関連が因果関係であるとの仮定に基づく。 堀口先生: 日本のINTERMAPという過去の研究データの二次利用。非Cd汚染地域と言いながら、富山県黒部というCd汚染地域のデータが含まれており、おそらくそのために高度の尿中Cd濃度及び尿中β2MG濃度のデータが含まれている。Cd曝露と腎機能との間の関連は、統計学的、医学的・毒性学的に考えて疑わしい。批判的に引用してもよいかもしい。
254	BMD 10	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.	Kobayashi et al.	2006	Bulletin environ contaminat toxicol	腎機能に関するBMD (日本・梯川)		引用			
255	BMD 11	Estimation of benchmark doses for urinary cadmium based on beta2-microglobulin excretion in cadmium-polluted regions of the Kakehashi River basin, Japan.	Shimizu et al.	2006	Int J environ health res	腎機能に関するBMD (日本・梯川)		議論	○	△	有澤先生: 日本の汚染地域を対象とした。尿中Cdを曝露変数、応答変数である尿中β2-MGのカットオフ値として、84%、95%、1000 μg/g orまたは μg/lを使用した。Excess riskとして5%、10%を使用した。 堀口先生: 梯川流域のCd汚染地域での調査(対照地域を含む)。腎尿細管機能に対する尿中CdのBMD/BMDLを計算。低めの値であるが、Cd腎症が含まれているはずであるので、そのためにBMD/BMDLが低い値にシフトしている可能性がある。
256	BMD 12	Benchmark dose for cadmium exposure and elevated N-acetyl-β-D-glucosaminidase: a meta-analysis.	Liu et al.	2016	Environ sci pollut research int	腎機能に関するBMD (メタアナリシス)		引用			
257	BMD 13	Recent applications of benchmark dose method for estimation of reference cadmium exposure for renal effects in man.	Suwazono et al.	2010	Toxicol lett	腎機能に関するBMD (レビュー)		×			不採用理由: レビュー文献のため
258	BMD 14	Application of the Benchmark Dose (BMD) Method to Identify Thresholds of Cadmium-Induced Renal Effects in Non-Polluted Areas in China.	Wang et al.	2016	PLoS one	腎機能に関するBMD (中国)		議論	○	△	有澤先生: 中国の非汚染地域における研究。尿中Cdを曝露変数、尿中β2-MG、RBP、NAGを応答変数として使用して、BMD/BMDLを求めている。尿中Cdと腎機能指標との統計的関連が因果関係であるとの仮定に基づく。 堀口先生: 中国の非Cd汚染地域を対象に調査。Cd曝露レベルは低く、腎尿細管機能障害もなく、計算されたBMD/BMDLの値も低い。どのような意義があるのか。
259	BMD 15	Benchmark Dose Estimation for Cadmium-Induced Renal Effects Based on a Large Sample Population from Five Chinese Provinces.	Ke et al.	2015	Biomed environ sci	腎機能に関するBMD (中国)		引用			

通し No.	No.	Title	Author	Year	Journal	概要	備考	評価書 引用	事前コメント等			
									有澤 先生	堀口 先生	コメント	
260	BMD 16	Benchmark dose estimation for cadmium-induced renal tubular damage among environmental cadmium-exposed women aged 35-54 years in two counties of China.	Hu et al.	2014	PLoS one	腎機能に関するBMD (中国)		議論	○	△	有澤先生: 中国の汚染地域、非汚染地域における研究。尿中Cdを曝露変数、尿中β2-MG、NAGを応答変数として使用して、BMD/BMDLを求めている。 堀口先生: 中国の2つのCd汚染地域を対象とした調査(具体的な地名は不明)。BMD/BMDLは尿細管機能の指標とcut-off値によって変動。	
261	BMD 17	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.	Chaumont et al.	2011	Occup environ med	腎機能に関するBMD		議論	○	△	有澤先生: Ni-Cd電池工場労働者を対象とした。尿中Cdを曝露変数、RBP、β2-MGを応答変数としてBMD/BMDLを算出した。BMDLは、5.5-6.6μg/g cr.とやや高い値が得られている。BMDLは喫煙習慣により差があった。 堀口先生: フランス、スウェーデン、アメリカのニカド電池工場労働者を対象とした研究。BMD/BMDLに喫煙が大きく影響していることを示し、従ってそれを除外してBMD/BMDLを計算。その値は、古典的な閾値と一致。労働者のデータであるが、Cdの腎尿細管機能への影響についてのBMD/BMDL算出の参考になるかもしれない。	
262	BMD 18	Benchmark dose for cadmium-induced renal effects in humans.	Suwazono et al.	2006	Environ health perspective	腎機能に関するBMD (スウェーデン)		議論	○	△	有澤先生: Swedenの集団を対象とした。曝露変数として尿中Cdを、response指標としてGFR、NAG、ProteinHCを使用。得られたBMDLは他の報告と比較して低い傾向(<1μg/g cr.)があった。尿中Cdと腎機能指標との統計的関連が因果関係であるとの仮定に基づく。 堀口先生: スウェーデンの比較的限定された年齢層(53-64歳)のCd曝露のない女性が対象(WHILA studyのデータを使用)。従って、尿中Cdレベルは非常に低く、腎機能の指標のレベルもほとんど正常範囲と言っているほど低い。このような集団で算出されたBMD/BMDLに医学的・毒性学的な意味があるとは思えない。批判的に引用してもよいかもしれない。	
<b>疫学【骨】</b>												
263	姫野先生追加文献 27	Relationship between environmental exposure to cadmium and bone metabolism in a non-polluted area of Japan	Osada et al.	2011	Env Health Prev Med	一般日本人での調査。Cd摂取量と骨代謝マーカーには若干の相関があったが、超音波検査による踵骨の評価では尿中Cd濃度の影響はなかった。		議論		△	○	有澤先生: 日本の非汚染地域における調査。OSI、骨代謝マーカーと食事中Cd、尿中、血中Cd濃度との偏相関を検討している。尿中Cdは骨吸収マーカーと正の関連があった。量反応関係の検討はない。米中Cd濃度は正しいでしょうか(算術平均70ppm)。 堀口先生: 貴重な日本人の調査であるが、随所に記載ミスが多い。AbstractとResultsで正反対のことを記述している。相関係数が低いのに相関があると言っている。実際には、Cdによる骨への影響はほとんどないという結果。
	姫野先生追加文献 28	Low-level cadmium exposure is associated with decreased bone mineral density and increased risk of incident fractures in elderly men: The MrOS Sweden Study	Wallin et al.	2016	J Bone Mineral Res	スウェーデンの骨粗鬆症に関するコホート調査(MrOS study)を用い、骨折リスクと尿中Cdとの関係を調査。Never smokerでも尿中Cdと骨折のリスクに関係あり。						資料1の文献No.090
264	姫野先生追加文献 29	Smoking-induced risk of osteoporosis is partly mediated by cadmium from tobacco smoke: the MrOS Sweden Study	Li et al.	2020	J Bone Mineral Res	上記のMrOS studyで、喫煙による骨粗鬆症のリスク上昇に占めるCdの影響について媒介分析(Mediation analysis)で解析。喫煙によるリスク上昇にCdが一定割合占めるとの結論。		引用				

通し No.	No.	Title	Author	Year	Journal	概要	備考	評価書 引用	事前コメント等		
									有澤 先生	堀口 先生	コメント
265	姫野 先生 追加 文献 30	Benchmark dose for estimation of cadmium reference level for osteoporosis in a Chinese female population	Chen et al.	2013	Food Chem Toxicol	中国でのCd汚染地と非汚染地で、女性の骨塩量と尿中、血中Cdとの関係について、BMD法を適用。		議論	○	△	有澤先生: 中国の非汚染地と汚染地域における調査。血中、尿中Cdを曝露変数とし、骨塩量をresponse variableとして、BMD/BMDLを推定した。尿中CdのBMDは、60歳以上で低かった。 堀口先生: Cd汚染地域が対象であるが、曝露が軽減してから10年後の調査結果。極めて高度のCd曝露を受けた人を含むため、おそらくCd腎症患者を含むが、腎尿細管障害の骨密度への関与は検討していない。尿中・血中Cdと骨密度との相関が示されていない(おそらく低い?)。
266	姫野 先生 追加 文献 31	Urinary cadmium in relation to bone damage: Cadmium exposure threshold dose and health-based guidance value estimation	Qing et al.	2021	Ecotox Env Safety	データベースから尿中Cdと骨塩量との関係について解析し、BMDLを求め、EFSAの方式で食事からのCd摂取量に換算。Health-based guidance value (HBGV)を計算している。		議論	○	△	有澤先生: メタ分析によって、尿中Cd濃度と骨塩量との関連を検討し、BMDLを算出した。また、Toxicokinetic modelを用いて、対応する食事中Cd摂取量を推定した(0.64 μg/kg/day)。 堀口先生: Meta-analysisによりCd摂取量を算出しているが、使用している多くの論文が個別の評価対象文献に含まれている。重複にならないか。
267	姫野 先生 追加 文献 32	Exposure to heavy metals and the risk of osteopenia or osteoporosis: a systematic review and meta-analysis	Jalili et al.	2020	Osteopor Int	CdとPbの摂取レベルと骨粗鬆症に関するシステマティックレビュー。尿中Cdより、食事からのCd摂取、血中Cd濃度の方が関連性が高いとしている。		議論	△	△	有澤先生: 血中、尿中、食事中Cdをまとめて、骨粗しょう症または骨減少症との関連をメタ分析で検討している。血中、尿中、食事中Cdをまとめるのは適当ではない。カットオフ値も研究により異なる。 堀口先生: Meta-analysisによりCd摂取量との関連を検討しているが、使用している多くの論文が個別の評価対象文献に含まれている。重複にならないか。
268	姫野 先生 追加 文献 33	Urine cadmium as a risk factor for osteoporosis and osteopenia: A meta-analysis	Li et al.	2021	Front Med	Cdと骨粗鬆症に関するメタアナリシス。上記の総説とは反対に、血中Cdではなく、尿中Cdが骨粗鬆症のリスクと関連する、としている。		議論	○	△	有澤先生: 尿中Cd、血中Cdを曝露変数、骨粗しょう症、骨減少症をアウトカムとしたメタ分析 基準群、曝露群の設定(カットオフ値)が研究によって異なる。 堀口先生: Cd曝露を受けた労働者についての論文もmeta-analysisの対象に含まれている。使用している多くの論文が個別の評価対象文献に含まれている。重複にならないか。
269	堀口 先生 追加 文献 09	Association of environmental cadmium exposure and bone remodeling in women over 50 years of age	Lv et al.	2021	Ecotoxicol Environ Saf	中国のCd汚染地域住民と非汚染地域住民を対象(いずれも非喫煙者)に骨密度、骨の代謝に関するマーカーを測定。骨密度や骨粗しょう症の有病率は四分位群に分けた解析でも有意ではなかったが、直線回帰モデルでは血清の骨に関するマーカーと相関がみられた		引用			
270	堀口 先生 追加 文献 10	Exposure to CB-153 and p,p'-DDE and bone mineral density and bone metabolism markers in middle-aged and elderly men and women	Wallin et al.	2005	Osteoporos Int	スウェーデン東海岸の漁師と妻を対象に、脂肪の多い魚に含まれる高POC(有機塩素化合物)(※動物実験で骨代謝異常、骨の脆弱性観察)の食事と骨への影響を調査。単変量解析ではPOCと骨密度に負の関連がみられたが、年齢とBMIで調整すると影響はみられなくなった		議論	△	○	有澤先生: POPsと骨密度、骨代謝マーカーとの関連を検討。尿中Cdについては、文中に関連がなかったとのみ記載。データはない。 堀口先生: 低レベルのCd曝露を受けていた男女の集団が対象。尿中Cd濃度と骨密度の間には有意な関連は見られなかった。みかけ上の関連は、年齢やBMIなどによる交絡であった。Cdの低濃度曝露では骨への影響はないことを示す文献。

通し No.	No.	Title	Author	Year	Journal	概要	備考	評価書 引用	事前コメント等		
									有澤 先生	堀口 先生	コメント
271	堀口先生追加文献11	Exposure to cadmium and persistent organochlorine pollutants and its association with bone mineral density and markers of bone metabolism on postmenopausal women	Rignell-Hydbom et al.	2009	Environ Res	スウェーデンのMalmö Diet and Cancer Cohortに参加した女性を対象に骨への影響を調査。赤血球中Cd濃度と骨密度、副甲状腺ホルモンに負の関連があり、骨吸収のマーカーと正の関連がみられたが、喫煙で調整すると影響はみられなくなった		引用			
272	堀口先生追加文献12	The effects of low environmental cadmium exposure on bone density	Trzcinka-Ochocka et al.	2010	Environ Res	ポーランドの亜鉛精錬所近くの汚染地域住民を対象に腎臓への影響を及ぼすばく露量で骨への影響があるかを調査。多変量解析では骨密度との関連はみられなかった。骨への影響がみられる前に腎臓への影響がみられていることを示唆している		引用			
273	BMD 19	Benchmark dose for cadmium-induced osteoporosis in women.	Suwazono et al.	2010	b Toxicol lett	骨への影響に関するBMD (スウェーデン)		議論	○	有澤先生: Sweden女性を対象とした。尿中Cdを曝露変数、手首のbone mineral densityを応答変数として、BMD/BMDLを推定した。	堀口先生: 上記のSuwazono (2006)と同じ集団のデータを使用。Akesson (2006)によるCdと骨密度の関連についての論文の続きとしてBMD/BMDLを算出。この集団ではCd曝露レベルは非常低く、骨粗鬆症も少ない。血中Cd、尿中Cdと骨密度との関係は有意と言いつながらかなり微妙(相関係数は低い)。しかも、血中Cd、尿中Cdともにsmokingとの相関が非常に高いにも拘らず、重回帰分析では説明変数に入れていない。

通し No.	No.	Title	Author	Year	Journal	概要	備考	評価書 引用	事前コメント等				
									姫 野 先 生	岩 澤 先 生	川 村 先 生	姫野座長コメント	コメント
<b>疫学【心血管】</b>													
274	姫野先生追加文献09	The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 153.Occupational chemical exposures and cardiovascular disease	Sjögren et al.	2020	Report	様々な化学物質がCVDにおよぼす影響をまとめたNEGの2020年の報告書。Cdについての評価では、3つの論文(このリストのNo.114、No.119、及び中川論文)に基づいて、一般住民において影響あり、と結論。ただし、Cdに職業的に曝露された作業員では影響が不明であることをネガティブな要因ととらえ、慎重な判断が必要としている。		議論	△	○		原著論文ではない。北欧諸国の影響評価報告書だが参考になる。 追加: 国際機関としての評価報告なので、参考にはなるが、引用するには至らないかもしれない。	岩澤先生: 重要な報告だが、原著論文でないで、どのように要約し、どう掲載するかについては、委員会の方針を確認する必要がある？
275	姫野先生追加文献10	Smoking-induced risk of future cardiovascular disease is partly mediated by cadmium in tobacco: Malmö Diet and Cancer Cohort Study	Li et al.	2019	Environ Health	1991年からのMalmöにおけるコホート研究のデータ(n=4304)を用い、喫煙とCVDリスクの関係におけるCdの関与を媒介分析(Mediation Analysis)を用いて解析。血中Cdは赤血球中CdとHtから計算。Never smokers、Long time former smokers、Recent former smokers、Current smokersの血中Cd濃度の違いを基に、accelerated failure time (AFT) modelとAalen additive hazard modelを用い、喫煙によるリスク上昇の一部にCdが関与(媒介)と結論付けている。(イェーテボリ大学のグループ)		議論	○	○	△	タバコはCdを含んでおり、かつ、CVDのリスク要因。この研究は、タバコによるCVDリスク上昇におけるCdの関与を媒介分析(Mediation analysis)で解析。Mediation analysisが適切な評価方法か議論があるだろうが、精査する必要があるのでは。 追加: Mediation analysisで数値は出てくるだろうが、全体の中でどう評価するかについては考慮が必要。	岩澤先生: カドミウム曝露が喫煙誘発性の重要な経路。コホート研究。ウーデンのマルメ市の住民、解析対象者n=4304。ばく露:血中カドミウム濃度 アウトカム:コホートの追跡調査の16~19年の間にCVDを発症すること 喫煙状態は自己報告,pack-yearは情報は3523人分しかない 受動喫煙のばく露はモデルに含まれていない 尿路カドミウム濃度は、曝露の長期尺度として利用できなかった CVD転帰の一部(例えば、心血管死亡率)について、本研究における症例は少なく、真の効果を検出するための統計的検出力が限られる 川村先生: 喫煙と心血管疾患との関連の研究の媒介分析からは、カドミの用量反応関係を直接には論じられない。
276	姫野先生追加文献11	Partial mediation by cadmium exposure of the association between tobacco smoking and atherosclerotic plaques in the carotid artery	Andersson et al.	2017	Am J Epidemiol	Malmö Diet and Cancerコホート(1991-1996、上記論文と同じ)を用いて、喫煙と頸動脈プラークの発症率との関係を媒介分析を用いて解析し、Cdの媒介があると結論付けている。論文のほとんどは方法論の記述。(イェーテボリ大学のグループ)		議論	△	△	△	この論文は、上記のMediation analysisの理論的根拠を論じている論文。やはり、タバコによるリスクの一部はCdによるとしている。 追加: マークなしにしてもよい。 方法論の論文に近い。	岩澤先生: スウェーデンのコホート研究内横断研究 喫煙とアテローム性動脈硬化性プラークとの関連を評価。 喫煙との関連の一部は、高い血中カドミウムレベルを介して媒介される 総喫煙尺度としてのpack-yearの情報がない 受動喫煙の情報がない 横断研究のため因果が不明 時間性が担保されていない(喫煙→カドミウムばく露→プラーク発生) 川村先生: 喫煙と心血管疾患との関連の研究の媒介分析からは、カドミの用量反応関係を直接には論じられない。

通し No.	No.	Title	Author	Year	Journal	概要	備考	評価書引用	事前コメント等				
									姫野先生	岩澤先生	川村先生	姫野座長コメント	コメント
277	姫野先生追加文献 12	Review of cadmium exposure and smoking-independent effects on atherosclerotic cardiovascular disease in the general population	Fagerberg et al.	2021	J Int Med	上記2つの論文を書いたイェーテボリ大学のグループによる最新の総説。喫煙の交絡作用を除いてもCdがCVDのリスクを増加させるか検証。動物実験のデータで、Cdが動脈硬化を促進する機構についてもまとめている。		議論	△	○	△	<p>総説ではあるが、タバコの交絡作用をどう考えるか議論する上で必要な論文ではないか。実験レベルでのメカニズムについての総説にもなっている。</p> <p>追加: 総説なので、参考にはしても引用するまでには至らないかもしれない。</p>	<p>岩澤先生: 総説 CdがB-Cd&gt;0.5 μg/LまたはU-Cd&gt;0.5 μg/gCの曝露レベルを上回るとアテローム性動脈硬化性心血管疾患(ASCVD)のリスク増加をもたらす。低い曝露レベルでは、現在のところ、リスク上昇の証拠はない 非喫煙コホートにおけるいくつかの研究はCdとASCVDとの関連を示す実験的研究ではCdのアテローム性動脈硬化促進効果を実証</p> <p>川村先生: 因果関係やメカニズムの整理には有用</p>
278	姫野先生追加文献 13	The modifying effect of kidney function on the association of cadmium exposure with blood pressure and cardiovascular mortality: NHANES 1999-2010	Gao et al.	2018	Toxicol Appl Pharmacol	米国NHANES 1999-2010のデータを用い、血中、尿中Cdと血圧との関係を調べた。背景は、これまで尿中Cdと血圧は負の相関が報告されることがある。仮説は、eGFRが低下すると尿中Cd濃度も低下するので、腎機能低下の交絡作用を調整しないと両者の関係はわからないのでは? 結果は、確かに尿中Cd(not 血中Cd)はeGFRが低いほど低かった。eGFRを90>、60-90、60<に分けて解析すると、eGFR<60の群で、尿中Cd濃度と血圧に正の相関があった。非喫煙者だけで調べても同様の結果だった。		議論	○	○		<p>eGFRがCdによる腎障害の指標として適切か、という問題は残しているが、Cdと血圧上昇との関係に腎障害が介在する可能性を示唆している。</p> <p>追加: 参考にはなるが、eGFRを指標とすることをどう評価するか、要検討。</p>	<p>岩澤先生: 米国人人口の代表的な年次調査である1999-2010 NHANESのデータを使用 解析対象n=9258 年齢、性別、人種、民族、学歴、世帯年収、喫煙、飲酒、BMI、および毎日のエネルギー摂取量(kcal)。 狭心症、冠状動脈性心疾患、心臓発作、およびショックの自己報告歴についても調整</p> <p>収縮期血圧とCdの尿中排泄速度との逆相関は、腎機能による層別解析において陽性。 中等度または重度の腎機能低下を有する者の間で尿中Cdと有意に正の関連(傾向のp=0.0004) 非喫煙者のみの解析でも同様の結果</p> <p>川村先生: 血圧は不安定な中間指標なので、直接の資料としては用いなくてよい。</p>
279	姫野先生追加文献 14	Kidney function and blood pressure in preschool-aged children exposed to cadmium and arsenic-potential alleviation by selenium	Skröder et al.	2015	Environ Res	Swedenのグループ (by M. Vahter) がバングラデシュの4-5歳児の尿中As, Cd, Se濃度、血圧、eGFRなどの関係を調べた。女兒の尿中CdとeGFRが負の相関を示したが、血圧との関係はなかった。尿中Seの低いグループでは尿中Cdも低かったにもかかわらず、eGFRとの負の相関は強まった。SeはCdによる腎障害を抑制する可能性がある。		議論	△	○	△	<p>子供の血圧については、これまでCdの影響があることを示す報告はほとんどない。これも同じであるが、Cdと腎機能との関係に対し、Seが抑制的な作用を持つことを示した。国際的にもSe摂取レベルの低い北欧のデータと日本のデータの違いを考え、Seは無視できない因子ではないか。</p> <p>追加: マークなしにしてもよい。 幼児を対象としているので、参考にはなるけど引用するには至らないかもしれない。Seの話も不確定要素が多いので、やめてもいい。</p>	<p>岩澤先生: 就学前の子どもを対象としたこのコホート研究。バングラデシュの農村部マトラブで実施。妊娠中の食品および多微量栄養素補給試験のフォローアップの一部血圧(n = 2499) 尿中ヒ素、カドミウム、セレン(n = 1715)ICP-MSによって測定。血漿シスタチンC由来のeGFR n=1356、腎臓容積n=1106より、腎臓機能を評価し、Hoek方程式を用いてGFRを推定。 腎尿細管機能への影響を評価できない。 ヒ素、カドミウムおよびセレンも測定された腎臓容積測定を有する小児の数が少ない アウトカム測定が、ばく露測定前。</p> <p>川村先生: 因果関係を整理するための資料としては有用</p>



通し No.	No.	Title	Author	Year	Journal	概要	備考	評価書 引用	事前コメント等				
									姫野 先生	岩澤 先生	川村 先生	姫野座長コメント	コメント
280	姫野先生追加文献15	Associations between urinary heavy metal concentrations and blood pressure in residents of Asian countries	Mizuno et al.	2021	Env Health Prev Med	バングラデシュ、インドネシア、ネパール、ベトナムの都市部、農村部の住民(n=1899)の尿中As, Cd, Pb, Se濃度と血圧との関係を調べた。尿中Pb濃度は血圧と正の相関を示したが、Cdは有意な変化なし。Seが負の相関を示したことからSeに抑制的な作用が示唆された。		議論	△			<p>Cd以外にも血圧上昇に関与する金属としてPbがある。Cd単独でなく、Pbの影響も同時に調べたら北欧の結果はどうなるのか？ また、この論文もSeが血圧上昇を抑制する可能性を示唆している。</p> <p>追加： マークなしにしてもよい。 いわゆる生態学的調査なので、参考にはなるが、引用するには至らないかもしれない。Seの話も不確定要素が多い。</p> <p>岩澤先生： 横断研究。 成人1899人(バングラデシュn=549、インドネシアn=186、ネパールn=700、ベトナムn=496)を対象 男性46%、女性54%</p> <p>国、年齢、性別、BMIでのみ調整。 栄養素摂取、喫煙/飲酒習慣、社会経済的地位、腎機能マーカーなどの交絡因子を含めていない。 降圧薬の服薬含め、慢性疾患、医療、通院に関する情報を収集していない。</p> <p>川村先生： 血圧は不安定な中間指標なので、直接の資料としては用いなくてよい。</p>	
281	姫野先生追加文献16	Benchmark dose estimation of cadmium referencelevel for hypertension in a Chinese population	Chen et al.	2015	Env Toxicol Pharmacol	中国の過去にCd汚染があった地域で血中Cd濃度と血圧を調べ、BMDLを求めている。SBPに対する血中Cd濃度のBMDL10の方が、DBPIに対するBMDL10より低く、男性より女性より低い値だった。		議論	△	△		<p>Cdと血圧との関係についてBMDLを求めている唯一の論文。ただし、著者自身も認めているように、Cd汚染がなくなって約10年たって約半分に低下した現在の血中Cd濃度に基づいて計算しているため、BMDLが低い値になっている。</p> <p>追加： 問題点があることを含めて紹介するのであれば、引用可能。</p> <p>岩澤先生： BCdとBPの正の関連を報告。 ベンチマークドーズ(BMD)を用いて高血圧に対するカドミウムの基準レベルを評価。横断研究。対象は、非職業的に曝露された中国人(女性276人、男性165人)</p> <p>カドミウム製錬所があり、産業排水が近くの川に排出。 住民たちは汚染された水を使って稲作。 製錬所から12 km離れた地域を、適度に汚染された地域として選ばれた。 地域住民の主食は米。 BMDS (Version 2.5.2, Environmental Protection agency, USA) 使用。 n数が少ない。 男性において、飲酒、喫煙などの交絡調整を考慮されていない。 身長、体重、喫煙習慣、飲酒について対象者に質問しているものの、結果の記載なし。</p> <p>川村先生： 血圧は不安定な中間指標なので、直接の資料としては用いなくてよい。</p>	
282	姫野先生追加文献17	An updated systematic review on the association between Cd exposure, blood pressure and hypertension	Martins et al.	2021	Ecotox Environ Safety	Cdと血圧との関係に関する最新の総説。ほぼすべての既報論文が網羅され、交絡因子の影響などが検討されている。		議論	△	○		<p>総説ではあるが、Cdと血圧との関係に関する原著論文を評価する際に相対的な位置づけをしやすくなる。</p> <p>追加： 総説なので、参考にはしても引用するまでには至らないかもしれない。</p> <p>岩澤先生： 喫煙調整または層別化方法に関係なく、血中Cdレベルと高血圧との間の肯定的な関係を支持。 システマティックレビュー 38報(29件横断、3件症例対照、5件コホート、1件介入研究) 年齢、性別、喫煙習慣、体重、腎機能、交絡因子を調整 限界には、研究における高血圧の定義における矛盾傾向、および断面研究が多く含まれる。 したがって、Cd曝露と高血圧との間に観察される正の関連が、高血圧の診断(すなわち逆因果関係)による食事または行動(例えば運動)を反映している可能性を排除することはできない。</p> <p>川村先生： 血圧は不安定な中間指標なので、直接の資料としては用いなくてよい。</p>	

通し No.	No.	Title	Author	Year	Journal	概要	備考	評価書 引用	事前コメント等		
									苅 田 先 生	中 山 先 生	コメント
<b>疫学【生殖】</b>											
		A scoping review of infant and children health effects associated with cadmium exposure	Flannery et al.	2022	Regul Toxicol Pharmacol	FDAの著者がカドミウムばく露が乳児及び子どもに及ぼす影響について59報をレビューしている					

※Flanneryら(2022)の引用文献については現在精査中