

1 カドミウム評価書（第 2 版）以降に得られた知見 概要集（案）  
 2 （ヒトにおける有害性評価（腎臓及び骨））  
 3

【事務局より】

専門委員及び専門参考人より選定を頂いた各文献に記載されている内容を簡潔にまとめています。第 3 版への組み込み方は別途ご相談させていただければと考えております。

項目名はカドミウム（第 2 版）に合わせ、ナンバリングの書式は最近の汚染物質評価書の書き方を踏襲しています。また、国内のデータが重要と考えられることから、国内と海外を分けて記載しています。

※追記、修正は見え消しで、コメントは校閲のコメント機能でご意見いただけますと幸いです。

4  
 5 <目次>

6 6. ヒトにおける有害性評価.....

7 (1) 慢性影響.....

8 ①腎臓への影響..... 1

9 ②骨への影響..... 19

10 ③呼吸器への影響.....

11 ④高血圧及び心血管系への影響.....

12 ⑤発がん.....

13 ⑥生命予後.....

14 ⑦神経.....

15 ⑧内分泌.....

16 ⑨生殖.....

17 ⑩その他.....

18  
 19  
 20 6. ヒトにおける有害性評価

21 (1) 慢性影響

22 ①腎臓への影響

23 a. 国内

24 (a) 非汚染地域／汚染地域

25 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  
 26 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））  
 27 （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  
 28 て米国環境保護庁（Environmental Protection Agency：EPA）の Benchmark

1 Dose Software (BMDS) Version 3.1.1<sup>1</sup>を用いてベンチマークドーズ  
2 (Benchmark Dose : BMD) /ベンチマークドーズ信頼下限値 (Benchmark  
3 Dose Lower Confidence Limit : BMDL) を算出した。

4 反応レベル (benchmark response : BMR) を 5%及び 10%として BMD/  
5 BMDL を算出した結果、β2-ミクログロブリン (β2-MG) 尿症のカットオフ値  
6 によって異なっていた。(Shimizu et al. 2006) (参照 1) [No.255](#)

7

	Cut-off value	BMD <sub>05</sub> /BMDL <sub>05</sub>	BMD <sub>10</sub> /BMDL <sub>10</sub>
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 cre	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 cre	4.8/3.6	6.9/5.7

8

(Shimizu et al. 2006)

9

10 富山県の Japanese Multi-centered Environmental Toxicant Study (JMETS)  
11 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)  
12 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)  
13 歳) を対象に 2003 年に調査を行った。骨密度は Dual-energy X-ray  
14 absorptiometry : DXA で測定し、T% value が 70%未満を異常と判断した。

15 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  
16 6.30 (1.98) (ND~23.67) µg/g cre、非汚染地域で 3.36 (1.86) (0.33~13.22)  
17 µg/g cre 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)  
18 は汚染地域で 3.21 (1.81) (0.51~15.42) µg/L、非汚染地域で 2.21 (1.57) (0.71  
19 ~6.19) µg/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  
20 囲) は汚染地域で 0.052 (2.07) (0.006~0.220) µg/g、非汚染地域で 0.071 (2.02)

---

<sup>1</sup> 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。

1 (0.006~0.270)  $\mu\text{g/g}$  であり、非汚染地域の濃度が高かった。尿中  $\alpha$ 1-ミクログ  
2 ロブリン ( $\alpha$ 1-MG) 及び  $\beta$ 2-MG は汚染地域で高く、いずれの群も年齢に伴っ  
3 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  
4 と考えられた ( $\beta$ 2-MG 3,000  $\mu\text{g/g cre}$  以上)。この 5 名を除いても尿中  $\beta$ 2-MG  
5 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  
6 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  
7 骨密度及び T% の低下、血清骨型アルカリフォスファターゼ及びオステオカルシ  
8 ン、尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTx) の増加がみられた。非汚  
9 染地域と比較して汚染地域住民で血清骨型アルカリフォスファターゼの低下及  
10 び尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTx) の増加がみられた  
11 (Horiguchi et al. 2010) (参照 2) [No.238](#)

12

13 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  
14 ~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  
15 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  
16 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  
17 加者を加えて調査を行った。estimated glomerular filtration rate : eGFR は  
18 Matsuo et al. 2009 の式で算出した。

19 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  
20 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  $\mu\text{g/g cre}$   
21 であり、カドミウム腎症の閾値 (10  $\mu\text{g/g cre}$ ) に近い値であった。尿中  $\alpha$ 1-MG  
22 及び尿中  $\beta$ 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  
23 70~79 歳の尿中  $\beta$ 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、  
24 有害な腎影響があるとされるカットオフ値 (300  $\mu\text{g/g cre}$ ) を超過していた。  
25 eGFR に影響はみられなかった。尿中  $\beta$ 2-MG 濃度を、初期のカドミウム尿細管  
26 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  $\mu\text{g/g cre}$  及び  
27 1,000  $\mu\text{g/g cre}$ ) 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  
28 て汚染地域住民のカットオフ値 300  $\mu\text{g/g cre}$  以上の割合が増加した。汚染地域  
29 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  
30 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  $\mu\text{g/g cre}$ )、腎尿細管  
31 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  
32 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、  
33 40~49 歳の群を除いたすべての群で尿中  $\alpha$ 1-MG 及び尿中  $\beta$ 2-MG 濃度の年齢  
34 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  $\beta$ 2-  
35 MG 濃度で顕著であった。(Horiguchi et al. 2013) (参照 3) [No.237](#)

36

## 1 (b) 非汚染地域

2 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  
3 対象としたコホート調査（International study of macro- and micro-nutrients  
4 and blood pressure : INTERMAP）に参加した828名（男性410名、女性418  
5 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  
6 への影響との関連を調査し、BMDs Version 3.1.1<sup>1</sup>を用いてBMD/BMDLを  
7 算出した。

8 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  
9 値）は男性で0.8（0.2～3.8） $\mu\text{g/g cre}$ 及び1.3（0.2～4.8） $\mu\text{g/g cre}$ 、女性で1.8  
10 （0.4～8.1） $\mu\text{g/g cre}$ 及び1.6（0.4～7.3） $\mu\text{g/g cre}$ であった。直線回帰分析を行  
11 った結果、尿中カドミウム濃度とタンパク、 $\beta$ 2-MG及びN-アセチルグルコサ  
12 ミニダーゼ（N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase（NAG））に関連がみられた。BMR  
13 を5%及び10%としてBMD/BMDLを算出した結果、タンパク、 $\beta$ 2-MG及び  
14 NAGのBMD<sub>05</sub>/BMDL<sub>05</sub>の範囲は男性で0.3～0.9/0.3～0.6  $\mu\text{g/g cre}$ 及び0.5  
15 ～1.3/0.4～0.8  $\mu\text{g/日}$ 、女性で0.8～3.2/0.6～1.8  $\mu\text{g/g cre}$ 及び0.4～5.0/0.1  
16 ～2.3  $\mu\text{g/日}$ であった。BMD<sub>10</sub>/BMDL<sub>10</sub>の範囲は男性で0.7～1.9/0.6～1.2  $\mu\text{g/g}$   
17  $\text{cre}$ 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  $\mu\text{g/g cre}$ 及び1.0  
18 ～10.3/0.5～4.7  $\mu\text{g/日}$ であった。（Uno et al. 2005）（参照4） [No.253](#)

19  
20 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  
21 （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  
22 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  
23 を算出した。

24 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  
25 の男性で 0.6（2.8） $\mu\text{g/g cre}$ 、女性で 1.5（2.4） $\mu\text{g/g cre}$ 、50～59 歳の男性で 1.1  
26 （2.4） $\mu\text{g/g cre}$ 、女性で 2.2（2.4） $\mu\text{g/g cre}$  であった。直線回帰分析を行った結  
27 果、尿中カドミウム濃度と尿タンパク、 $\beta$ 2-MG 及び NAG に関連がみられた。  
28 BMD を算出した結果、尿タンパク、 $\beta$ 2-MG 及び NAG の BMD/BMDL の範  
29 囲は男性で 0.7～1.8/0.6～1.2  $\mu\text{g/g cre}$ 、女性で 1.3～5.7/0.6～3.4  $\mu\text{g/g cre}$  で  
30 あった。算出された BMDL の最小値は 0.6  $\mu\text{g/g cre}$  であり、日本人高齢者の平  
31 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  
32 照 5） [No.075](#)

## 33 (c) 汚染地域

34 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  
35 ～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  
36

1 BMDs Version 3.1.1<sup>1</sup>を用いて BMD/BMDL を算出した。

2 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  
3 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  
4 10%として BMD/BMDL を算出した結果、 $\beta$  2-MG 尿症のカットオフ値によっ  
5 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  
6 6) [No.254](#)

	Cut-off	BMD <sub>05</sub> /BMDL <sub>05</sub>	BMD <sub>10</sub> /BMDL <sub>10</sub>
Male	84%	1.518/1.379	2.417/2.254
	95%	2.059/1.858	3.041/2.836
	1,000 $\mu$ g/g cre	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 $\mu$ g/g cre	1.509/1.373	2.380/2.227

(Kobayashi et al. 2006)

10 石川県梯川流域の調査を報告した Shimizu ら (2006)<sup>2</sup>と Kobayashi ら (2006)  
11 <sup>3</sup>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  
12 ~91) 歳)、女性 3,454 名 (幾何平均年齢 (範囲) 64.1 (50~95) 歳)) を対象  
13 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  
14 いて BMD/BMDL を算出した。

15 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)  $\mu$ g/g cre、  
16 女性で 4.2 (0.02~57.6)  $\mu$ g/g cre であった。尿中カドミウム濃度と  $\beta$  2-MG 尿  
17 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  
18 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  
19 伴って  $\beta$  2-MG 尿症の BMD/BMDL は減少した。(Kobayashi et al. 2008) (参  
20 照 7) [No.250](#)

Cut-off 1,000 $\mu$ g/g cre の みのデータ	男性		女性	
	BMD <sub>05</sub> /BMDL <sub>05</sub>	BMD <sub>10</sub> /BMDL <sub>10</sub>	BMD <sub>05</sub> /BMDL <sub>05</sub>	BMD <sub>10</sub> /BMDL <sub>10</sub>
55 歳	7.7/7.1	10.6/9.7	10.9/10.4	13.9/13.4

<sup>2</sup> 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))

<sup>3</sup> 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))

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)

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 ± 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 BMD<sub>05</sub>/BMDL<sub>05</sub> 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 8) [No.246](#)

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 4 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、メタロチオネイン及び 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、メタロチオネイン及び β 2-MG の BMD<sub>05</sub>/BMDL<sub>05</sub> 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 は男性でメタロチオネインの 1.7 g、女性で β 2-MG の 1.3 g<sup>5</sup> であり、Nogawa ら

4 (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))

5 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と 71.2 μg (1.3 g ÷ 50 年 ÷ 365 日 × 10<sup>6</sup>)、この値を基に平均体重 53.3kg (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 μg/kg 体重/日となる (71.2 μg ÷ 53.3 kg 体重 × 7 日)。平均体重 55.1kg (食品安全委員会決定) を用いた場合、週間摂取量は 9.0 μg/kg 体重/日となる。

1 (1989) で算出された累積総 Cd 摂取量 2.0 g (腎臓 ( $\beta$ 2-MG) に影響を及ぼさ  
2 ない) よりも低い値であった。(Kubo et al. 2017) (参照 9) [No.077](#)

3  
4 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  
5 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  
6 の関連について BMDs Version 2.6.01 を用いて BMD/BMDL を算出した。

7 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。  
8 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  
9 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  
10 た BMD<sub>01</sub>/BMDL<sub>01</sub> 及び BMD<sub>02</sub>/BMDL<sub>02</sub> は、男性で 0.68~0.69/0.62~0.63  
11 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  
12 び 0.42~0.60/0.40~0.56 mg/kg であった。(Nogawa et al. 2017) (参照 10)

13 [No.245](#)

14  
15 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)  
16 に住む農婦 (A : 712 名 (平均年齢 (範囲) 57.4±11.3 (21~79) 歳)、B : 432  
17 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  
18 を行った。

19 2003 年に食材を購入し、質問票 (diet history questionnaire : DHQ) を用い  
20 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  
21 域で 55.7 (10.6~301)  $\mu$ g/日、B 地域で 47.8 (10.2~187)  $\mu$ g/日であった。米  
22 からの摂取量が最も多く (A : 28.3 (0.1~289)  $\mu$ g/日、B : 19.4 (0.1~154)  $\mu$ g/  
23 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  
24 果、Cd 摂取量の中央値 (範囲) は A 地域で 7.0 (1.2~70.9)  $\mu$ g/kg 体重/週、B  
25 地域で 6.0 (0.9~103)  $\mu$ g/kg 体重/週であり、JECFA の PTWI や日本の TWI  
26 と同等であった。(Horiguchi et al. 2020) (参照 11) [No.239](#)

#### 27 28 (d) メタアナリシス

29 2013 年までに尿中カドミウム濃度と  $\beta$ 2-MG 及び NAG との関連について  
30 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  
31 タ回帰分析を行った。

32 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  
33 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)  
34 の違いよりも、カットオフポイント (84、90、95、97.5 パーセントイル値) の  
35 違いによって大きく異なっていた。(Woo et al. 2015) (参照 12) [No.228](#)

36

$\beta$ 2-MG		n	Summary BMD <sub>05</sub> /BMDL <sub>05</sub>	n	Summary BMD <sub>10</sub> /BMDL <sub>10</sub>
Quantal data (BMDS)	<b>Total, 95%</b>	6	<b>6.18 / 4.88</b>	5	<b>8.30 / 6.64</b>
	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
	<b>Total, 84%</b>	8	<b>2.83 / 2.19</b>	8	<b>4.62 / 3.61</b>
	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	<b>Total, 95%</b>	6	<b>3.56 / 3.13</b>	—	—
	Men, 95%	3	3.72 / 3.16	—	—
	Wemen, 95%	3	3.43 / 3.11	—	—
Cut-off point ( $\mu$ g/g creatinine)	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	—	—

1 n : 選択したデータ数

2

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

3 n : 選択したデータ数

4

(Woo et al. 2015)

5

**【事務局より】**

以下の2報 (Ikeda et al. 2012、Sakuragi et al. 2012) はメタアナリシスとの明記はありませんでしたが、複数の文献データを用いた研究なので、メタアナリシスに入れています。

6

7 日本の16道府県で調査した文献(報告年:2003、2005、2006及び2010年)  
8 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)  
9 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  
10 した。BMDS Version 2.1.2を用いてBMD/BMDLを算出した。

1 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)  
 2  $\mu\text{g/g cre}$  であった。回帰分析を行った結果、尿中カドミウム濃度と  $\alpha$ 1-MG、 $\beta$   
 3 2-MG 及び NAG に相関がみられた。尿中カドミウム濃度と  $\beta$  2-MG との関係は  
 4 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。尿中カ  
 5 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  $\alpha$ 1-MG、 $\beta$  2-MG 及  
 6 び NAG の 95%値を超えていた。反応レベル (benchmark response : BMR) を  
 7 5%として BMD を算出した結果、 $\alpha$ 1-MG、 $\beta$  2-MG 及び NAG の BMD/ベン  
 8 チマークドーズ信頼下限値 (Benchmark Dose Lower Confidence Limit : BMDL)  
 9 はそれぞれ 2.05/1.70  $\mu\text{g/g cre}$ 、4.11/2.97  $\mu\text{g/g cre}$  及び 1.47/1.14  $\mu\text{g/g cre}$   
 10 であった。(Ikeda et al. 2012) (参照 13) [No.076](#)

11  
 12 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  
 13 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  
 14 と腎機能との関連について BMD/BMDL を算出した。

15 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  
 16 ~2.67)  $\mu\text{g/g cre}$  であった。 $\alpha$ 1-MG、 $\beta$  2-MG 及び NAG のデータが揃ってい  
 17 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  
 18 を 5%として BMD/BMDL を算出した結果、 $\alpha$ 1-MG、 $\beta$  2-MG 及び NAG の  
 19  $\text{BMD}_{05}/\text{BMDL}_{05}$  (( ) 内は府県の範囲) はそれぞれ 1.49 (0.78~2.51) /1.39  
 20 (0.66~1.97)、1.75 (0.82~3.00) /1.62 (0.59~2.26) 及び 2.32 (0.70~4.98)  
 21 /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。  
 22 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  
 23 察している。(Sakuragi et al. 2012) (参照 14) [No.247](#)

24

Cut-off 84%のみのデータ	$\beta$ 2-MG	NAG
	$\text{BMD}_{05}/\text{BMDL}_{05}$	$\text{BMD}_{05}/\text{BMDL}_{05}$
Min	0.9/0.7	0.8/0.6
Max	3.8/3.2	4.7/3.7

25

(Sakuragi et al. 2012)

26

## 27 b. 海外

### 28 (a) 非汚染地域/汚染地域

29 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  
 30 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  
 31 ~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  
 32 Version 2.0 を用いて BMD/BMDL を算出した。

1 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  
 2 び非汚染地域で 7.00 (2.22)  $\mu\text{g/g cre}$  及び 2.69 (2.31)  $\mu\text{g/g cre}$ 、B 群の汚染地  
 3 域及び非汚染地域で 6.83 (2.20)  $\mu\text{g/g cre}$  及び 1.25 (2.16)  $\mu\text{g/g cre}$  であった。  
 4 早朝尿中カドミウム濃度と  $\beta$ 2-MG 及び NAG に関連がみられた。

5 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  
 6 よって結果が異なっていた。(Hu et al. 2014) (参照 15) [No.260](#)

		Cut-off value (対照群の%tile)	BMD <sub>05</sub> /BMDL <sub>05</sub>	BMD <sub>10</sub> /BMDL <sub>10</sub>
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
$\beta$ 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)

10 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  
 11 性 107 名、女性 112 名、平均年齢 46.1 $\pm$ 11.4 歳）及び非汚染地域住民 123 名  
 12 （男性 62 名、女性 61 名、平均年齢 45.6 $\pm$ 11.2 歳）を対象に、食事／総カドミ  
 13 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  
 14 BMDS Version 2.6.01 を用いて BMD/BMDL を算出した。

15 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  
 16 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  
 17 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  
 18 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  
 19 ～43.6)  $\mu\text{g/g cre}$  及び 12.1 (4.4～38.7)  $\mu\text{g/L}$ 、非汚染地域で 3.1 (0.5～10.6)  
 20  $\mu\text{g/g cre}$  及び 1.3 (0.5～4.7)  $\mu\text{g/L}$  であった。 $\beta$ 2-MG は食事、血中及び尿中の  
 21 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  
 22 が強くみられた。BMR を 5%及び 10%として算出した BMD<sub>05</sub>/BMDL<sub>05</sub> 及び  
 23 BMD<sub>10</sub>/BMDL<sub>10</sub> は、食事からのカドミウム摂取量で 2.11～2.21/0.88～1.11  
 24 g 及び 2.48～2.53/1.36～1.55 g、総カドミウム摂取量で 2.44～2.53/0.73～  
 25 0.95 g 及び 2.95～2.96/1.29～1.46 g であった。(Chen et al. 2018a) (参照 16)

26 [No.230](#)

1  
2 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）、  
3 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  
4 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  
5 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、BMDS  
6 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  
7 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  
8 算出した。

9 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  
10 0.5（0.3～0.6）g、中等度汚染地域で 2.1（1.8～2.3）g、重度汚染地域で 11.1（9.7  
11 ～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  
12 タイル値）は非汚染地域で 2.1（0.3～5.2） $\mu\text{g/g cre}$  及び 1.4（0.4～4.1） $\mu\text{g/L}$ 、中  
13 等度汚染地域で 3.9（0.7～12.2） $\mu\text{g/g cre}$  及び 4.0（1.0～11.5） $\mu\text{g/L}$ 、重度汚染  
14 地域で 11.2（3.4～40.9） $\mu\text{g/g cre}$  及び 9.3（3.1～34.3） $\mu\text{g/L}$  であった。累積カ  
15 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  
16 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  
17 群（ $\geq 1$  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  
18 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  
19 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  
20 た NAG、NAGB 及び  $\beta 2\text{-MG}$  の BMD<sub>05</sub>/BMDL<sub>05</sub> 及び BMD<sub>10</sub>/BMDL<sub>10</sub> の範  
21 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  
22 /0.7～0.9 及び 1.9～2.4/1.5～2.0、 $\beta 2\text{-MG}$  で 1.7～1.9/1.3～1.4 及び 3.5～  
23 3.9/2.6～3.0 であった。（Chen et al. 2018b）（参照 17） [No.231](#)

24  
25 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、  
26 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  
27 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）  
28 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  
29 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）  
30 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、  
31 BMDS Version 2.7 を用いて BMD/BMDL を算出した。

32 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  
33 値）は、非汚染地域で 2.10、2.20（1.42～3.00） $\mu\text{g/g cre}$  及び 1.56、1.44（0.87  
34 ～2.33） $\mu\text{g/L}$ 、汚染地域で 5.44、5.33（3.85～8.32） $\mu\text{g/g cre}$  及び 3.47、3.70  
35 （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、 $\beta 2\text{-MG}$ 、メ  
36 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

1 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。  
2 BMR を 5%及び 10%として算出したアルブミン及びβ 2-MG の BMD<sub>05</sub>/  
3 BMDL<sub>05</sub>及び BMD<sub>10</sub>/BMDL<sub>10</sub>の範囲は、尿中カドミウム濃度のアルブミンで  
4 12.29~12.56/2.73~4.33 及び 13.07~13.54/5.60~8.89、β 2-MG で 12.20  
5 ~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  
6 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  
7 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.  
8 2019) (参照 18) [No.232](#)

9  
10 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 µg/g cre 以  
11 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  
12 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 µg/g cre 未  
13 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  
14 (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  
15 ついて BMD/BMDL を算出した。

16 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  
17 (1.9) µg/g cre、女性で 7.0 (1.9) µg/g cre、非汚染地域の男性で 0.5 (1.9) µg/g  
18 cre、女性で 1.1 (2.3) µg/g cre であった。血中カドミウム濃度の幾何平均値 (幾  
19 何標準偏差) は、汚染地域の男性で 6.9 (1.9) µg/L、女性で 5.2 (2.0) µg/L、非  
20 汚染地域の男性で 0.9 (2.2) µg/L、女性で 0.8 (2.1) µg/L であった。尿中及び  
21 血中カドミウム濃度と β 2-MG 及び NAG に関連がみられた。尿中カドミウム濃  
22 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 β 2-MG 及び  
23 NAG の BMD<sub>05</sub>/BMDL<sub>05</sub>は、男性で 11.3/6.9 及び 5.8/4.4、女性で 12.9/  
24 8.1 及び 8.4/6.1 であった。血中カドミウム濃度の BMD<sub>05</sub>/BMDL<sub>05</sub>は、男性  
25 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  
26 et al. 2014) (参照 19) [No.234](#)

#### 27 28 (b) 非汚染地域

29 米国の国民健康栄養調査 (National Health and Nutrition Examination  
30 Survey : NHANES 2007-2012) のデータを用いて、4,875 名の成人 (幾何平均  
31 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  
32 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  
33 用いて算出した。

34 対象者の 6.13%は慢性腎疾患 (Chronic Kidney Disease : CKD) があり、8.79%  
35 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  
36 (標準誤差) はそれぞれ 0.35 (0.01) µg/L 及び 0.22 (0.00) µg/L であった。

1 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/  
2 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、  
3 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  
4 (<0.20 µg/L) に対する第 4 四分位群 (>0.57 µg/L) の eGFR が低下した ( $\beta$  :  
5 -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  
6 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  
7 た結果、第 1 四分位群 (<0.111 µg/L) に対する第 3 四分位群 (0.217~0.421 µg/L)  
8 及び第 4 四分位群 (>0.421 µg/L) の eGFR が上昇した ( $\beta$  : 第 3 四分位群 2.43  
9 (95%CI : 0.71~4.15) 及び第 4 四分位群 3.55 (95%CI : 1.22~5.89、p for  
10 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 µg/L)、  
11 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 ( $\beta$  : 第 2 四分位群  
12 17.82 (95%CI : 6.08~31.00)、第 3 四分位群 31.52 (95%CI : 19.48~44.77)  
13 及び第 4 四分位群 43.48 (95%CI : 26.24~63.07、p for trend=<0.001)。血中  
14 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)  
15 (参照 20) [No.085](#)

16  
17 スウェーデンの Women's Health in the Lund Area (WHILA) study に参加し  
18 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  
19 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  
20 スタチン C をもとに推定した。

21 早朝尿中カドミウム濃度の平均値は  $0.76 \pm 0.42$  µg/g cre であった。BMR を  
22 5%及び 10%として BMD/BMDL を算出した結果、NAG、プロテイン HC 及  
23 び eGFR の BMD<sub>05</sub>/BMDL<sub>05</sub> 及び BMD<sub>10</sub>/BMDL<sub>10</sub> は NAG で 0.64/0.50 及  
24 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/  
25 0.70 及び 1.80/1.18 であった。

26 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  
27 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  
28 ているとしている。(Suwazono et al. 2006) (参照 21) [No.262](#)

29  
30 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  
31 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  
32 (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。

33 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~  
34 0.52) µg/g cre（男性 0.08 (0.01~0.25) µg/g cre、女性 0.16 (0.02~0.52) µg/g  
35 cre）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  $\alpha$   
36 1-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

1 中アルブミン及び $\alpha$ 1-MGの排泄量に関連がみられた。

2 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  
3 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  
4 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)  
5 (参照 22) [No.241](#)

6  
7 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  
8 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。

9 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  
10 (0.07~0.13)  $\mu\text{g/g cre}$  及び 0.18 (0.14~0.28)  $\mu\text{g/L}$  であった。回帰分析を行っ  
11 た結果、尿中カドミウム濃度と尿中 RBP に関連がみられた。尿中アルブミン濃  
12 度 (20  $\text{mg/g cre}$ ) で分けて解析すると、尿中アルブミン濃度が高い群では関連  
13 は見られなくなった。血中カドミウム濃度には関連はみられなかった。

14 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  
15 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  
16 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  
17 いる可能性があるとしている。(Chaumont et al. 2012) (参照 23) [No.243](#)

18  
19 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)  
20 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  
21 用いて BMD/BMDL を算出した。

22 早朝尿中カドミウム濃度と RBP、 $\beta$ 2-MG、及び NAG に関連がみられた。  
23 BMR を 5%及び 10%として BMD/BMDL を算出した結果、RBP、 $\beta$ 2-MG 及  
24 び NAG の BMD<sub>05</sub>/BMDL<sub>05</sub> 及び BMD<sub>10</sub>/BMDL<sub>10</sub> の範囲は RBP で 1.69~  
25 1.70/0.76~0.89 及び 2.43~2.44/1.53~1.59、 $\beta$ 2-MG で 1.24~1.35/0.62  
26 ~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  
27 ~2.31/1.04~1.37 であった。(Wang et al. 2016b) (参照 24) [No.258](#)

28  
29 韓国の国民健康栄養調査 (Korean National Health and Nutrition  
30 Examination Survey: KNHANES 2005) のデータを用いて、20 歳以上の 1,909  
31 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  
32 影響及び高血圧との関連を調査した。eGFR は Modification of Diet in Renal  
33 Disease: MDRD 式で算出した。

34 血中カドミウム濃度の幾何平均値は男性で 1.57  $\mu\text{g/L}$ 、女性で 1.49  $\mu\text{g/L}$  であ  
35 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  
36 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

1 第1三分位群（血中カドミウム濃度 $<1.29 \mu\text{g/L}$ ）に対する第3三分位群（ $>1.88$   
2  $\mu\text{g/L}$ ）の eGFR 低下（ $< 65.4 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）のオッズ比が上昇した（1.62  
3 （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  
4 した（p for trend =  $<0.01$ ）。(Hwangbo et al. 2011) (参照 25) [No.079](#)

5  
6 韓国 KNHANES 2005-2008 のデータを用いて、2,992 名（男性 1409 名、女  
7 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  
8 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  
9 は MDRD 式で算出し、中-重度の糸球体障害は $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ を指標とし  
10 た。

11 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） $\mu\text{g/L}$ 、  
12 女性で 1.18（0.42~2.83） $\mu\text{g/L}$ であった。血中カドミウム濃度で4群に分け、  
13 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、  
14 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  
15 ム濃度 $<0.85 \mu\text{g/L}$ ）に対する第3四分位群（1.23~1.74  $\mu\text{g/L}$ ）及び第4四分位  
16 群（ $\geq 1.74 \mu\text{g/L}$ ）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  
17 1.79（95%CI: 1.27~2.53）、第4四分位群 2.48（95%CI: 1.74~3.54)）。(Myong  
18 et al. 2012) (参照 26) [No.080](#)

### 20 (c) 汚染地域

21 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  
22 た地域住民 270 名（男性 100 名（平均年齢（範囲）31.9（18~76）歳）、女性  
23 170 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  
24 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  
25 で測定した。

26 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  
27 （2.33） $\mu\text{g/g cre}$  及び 1.15（2.64） $\mu\text{g/L}$ 、女性で 1.08（2.15） $\mu\text{g/g cre}$  及び 1.27  
28 （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  
29 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  
30 群（尿中カドミウム濃度 $\leq 1 \mu\text{g/g cre}$ ）に対する第3三分位群（ $\geq 2 \mu\text{g/g cre}$ ）で腎  
31 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  
32 （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（ $P=<0.05$ ）。  
33 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、  
34 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  
35 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。

36 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

1 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  
2 への影響の重要な指標であるとしている。(Trzcinka-Ochocka et al. 2010) (参  
3 照 27) [No.078](#)

4  
5 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  
6 (A 地域 209 名 (平均年齢  $44.8 \pm 5.72$  歳)、B 地域 269 名 (平均年齢  $44.1 \pm 5.90$   
7 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  
8 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  
9 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/  
10 BMDL を算出した。

11 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)  
12  $\mu\text{g/g cre}$ 、B 地域で 4.7 (2.88)  $\mu\text{g/g cre}$  であった。尿中カドミウム濃度で 4 群に  
13 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-MG 尿症及び高 NAG  
14 尿症の発症率が上昇した ( $p$  for trend =  $<0.001$ )。BMR を 5%又は 10%として  
15 BMD を算出した結果、 $\beta$  2-MG 及び NAG の  $\text{BMD}_{05}/\text{BMDL}_{05}$  はそれぞれ 1.07  
16  $/0.44$  及び  $2.12/0.53 \mu\text{g/g cre}$ 、 $\text{BMD}_{10}/\text{BMDL}_{10}$  はそれぞれ  $3.02/1.83$  及び  
17  $5.68/2.58 \mu\text{g/g cre}$  であった。(Wang et al. 2014) (参照 28) [No.081](#)

18  
19 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  
20 年齢 (範囲) 60.26 (35~89) 歳、女性 3,388 名 (平均年齢 (範囲) 59.48 (35  
21 ~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  
22 し、BMDS Version 2.3.1 を用いて BMD/BMDL を算出した。

23 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)  
24  $\mu\text{g/g cre}$ 、女性で 4.87 (0.05~57.27)  $\mu\text{g/g cre}$  であった。 $\beta$  2-MG の幾何平均値  
25 (範囲) は、男性で 570.86 (0.76~5272.68)  $\mu\text{g/g cre}$ 、女性で 581.46 (1.55~  
26 5926.02)  $\mu\text{g/g cre}$  であった。尿中カドミウム濃度と  $\beta$  2-MG に関連がみられた。  
27 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  
28 の地域を統合した  $\text{BMD}_{10}/\text{BMDL}_{10}$  は、男性で  $2.28/2.00 \mu\text{g/g cre}$ 、女性で  $1.87$   
29  $/1.69 \mu\text{g/g cre}$  であった。(Ke et al. 2015a) (参照 29) [No.229](#)

30  
31 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  
32 (範囲) 60.3 (35~89) 歳)、女性 3,388 名 (平均年齢 (範囲) 59.5 (35~89)  
33 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  
34 2.3.1 を用いて BMD/BMDL を算出した。

35 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  
36 (2.19) (0.08~56.99)  $\mu\text{g/g cre}$ 、女性で 4.87 (2.33) (0.05~57.27)  $\mu\text{g/g cre}$  で

1 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  
2 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  
3 果、NAG の BMD<sub>05</sub>/BMDL<sub>05</sub> 及び BMD<sub>10</sub>/BMDL<sub>10</sub> は 3.09/2.08 及び 2.66  
4 /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  
5 al. 2015b) (参照 30) [No.259](#)

#### 7 (d) 職業ばく露

8 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  
9 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 ±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、  
11 BMDS Version 2.0 を用いて BMD/BMDL を算出した。

12 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)  
13 µg/g cre であった。男性より女性で高かった (男性: 1.62 (0.62~3.57) µg/g cre、  
14 女性: 3.40 (1.16~7.46) µg/g cre)。喫煙 (Never、Former、Current) で分け  
15 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  
16 者: 1.67 (0.74~3.91) µg/g cre、喫煙者: 2.09 (0.76~4.55) µg/g cre)。尿中カ  
17 ドミウム濃度と β2-MG 及び RBP に関連がみられた。BMR を 5%として BMD  
18 /BMDL を算出した結果、β2-MG 及び RBP の BMD<sub>05</sub>/BMDL<sub>05</sub> は 9.6/5.9  
19 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  
20 煙者では 4.3/3.5 及び 6.3/4.9 であった。(Chaumont et al. 2011) (参照 31)  
21 [No.261](#)

22  
23 アルジェリアの亜鉛精錬所男性労働者群 134 名<sup>6</sup> (平均年齢 39.5 歳) と対照  
24 群男性 52 名<sup>7</sup>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。

25 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  
26 者群で 0.70 (0.40~1.3) µg/g cre 及び 0.80 (0.45~1.16) µg/L、対照群で 0.55  
27 (0.40~0.90) µg/g cre 及び 0.66 (0.47~0.87) µg/L であった。Current smoker  
28 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  
29 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  
30 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  
31 慮すると関連は大きく弱まった。

32 著者らは、低濃度の尿中カドミウム濃度と蛋白尿との関係は利尿、喫煙及び血  
33 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

---

<sup>6</sup> Never smokers : 41 名、Ex smokers : 38 名、Current smokers : 55 名。

<sup>7</sup> Never smokers : 19 名、Ex smokers : 12 名、Current smokers : 21 名。

1 る。(Haddam et al. 2011) (参照 32) [No.240](#)

2  
3 韓国の鉛にばく露された労働者 712 名 (平均年齢 (範囲)  $47.6 \pm 7.9$  (24.1~  
4 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  
5 た。

6 尿中カドミウム濃度の平均値 (範囲) は  $1.15 \pm 0.66$  (0.25~4.92)  $\mu\text{g/g cre}$  で  
7 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  
8 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  
9 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、  
10 NAG に関連がみられた。

11 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  
12 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)  
13 (参照 33) [No.244](#)

#### 15 (e) メタアナリシス

16 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  
17 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  
18 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、  
19 ハイブリッド法を用いて BMD/BMDL を算出した。

20 全体の尿中カドミウム濃度の平均値は  $3.43 \pm 3.17$   $\mu\text{g/g cre}$  であり、年齢及び  
21 人種で分けると差がみられた (50 歳以下:  $2.26 \pm 2.66$   $\mu\text{g/g cre}$ 、50 歳以上:  $4.19$   
22  $\pm 2.76$   $\mu\text{g/g cre}$ 、アジア人:  $3.98 \pm 3.20$   $\mu\text{g/g cre}$ 、白人:  $0.48 \pm 0.44$   $\mu\text{g/g cre}$ )。  
23 尿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  
24 BMD<sub>05</sub>/BMDL<sub>05</sub> 及び BMD<sub>05</sub>/BMDL<sub>05</sub> は、1.76/1.67 及び 2.01/1.86 であ  
25 った。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  
26 /0.91、50 歳以上: 2.56/2.27 及び 3.13/2.57、アジア人: 2.07/1.96 及び  
27 2.37/2.17、白人: 0.29/0.26 及び 0.34/0.27)。(Liu et al. 2016) (参照 34)  
28 [No.256](#)

#### 【事務局より】

以下の 2 報 (Chaumont et al. 2013、Qing et al. 2021a) はメタアナリシスとの  
明記はありませんでしたが、複数の文献データを用いた研究なので、メタアナリシスに入  
れています。

30  
31 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  
32 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)

1 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。

2 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)  $\sim$  0.62  $\mu\text{g/L}$  (高齢  
3 者)、0.16  $\mu\text{g/g cre}$  (青年)  $\sim$  0.60  $\mu\text{g/g cre}$  (高齢者) であった。また、非喫煙者  
4 及びかつての喫煙者よりも現在の喫煙者の方が尿中カドミウム濃度が高かった。  
5 生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  
6 推移は、青年期が最も低く、その後 60 $\sim$ 70 歳まで増加し横ばいあるいは減少す  
7 る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。

8 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  
9 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、蛋白排泄等に関  
10 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。(Chaumont et  
11 al. 2013) (参照 35) [No.242](#)

12  
13 中国、香港または台湾の尿中カドミウム濃度と  $\beta$ 2-MG、NAG、アルブミン及  
14 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  
15 Version 2.7.0 を用いて BMD/BMDL を算出した。また、EFSA と同様のトキ  
16 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  
17 を算出した。

18 尿中カドミウム濃度と  $\beta$ 2-MG 及び NAG に関連がみられた。BMR を 5%と  
19 して算出した BMD<sub>05</sub>/BMDL<sub>05</sub> は、 $\beta$ 2-MG、NAG、アルブミン及び RBP でそ  
20 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。この解  
21 析で最も鋭敏な指標の NAG を用いて推定した食事からのカドミウム摂取量は  
22 16.8  $\mu\text{g/日}$  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  
23 et al. 2021a) (参照 36) [No.233](#)

## 24 25 ②骨への影響

### 26 a. 国内

#### 27 (a) 非汚染地域

28 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)  
29 54.6 $\pm$ 9.1 (39 $\sim$ 77) 歳) (喫煙者及び慢性腎疾患の人を除外) を対象に 2003 年、  
30 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。

31 尿中及び血中カドミウム濃度の平均値 (範囲) は 1.93 $\pm$ 2.05 (0.29 $\sim$ 11.83)  
32  $\mu\text{g/g cre}$  及び 1.57 $\pm$ 2.11 (0.50 $\sim$ 10.00)  $\mu\text{g/L}$  であった。自家製の米及び商品の  
33 米中のカドミウム濃度の平均値 (範囲) は 70.83 $\pm$ 44.68 (0.21 $\sim$ 256.39)  $\mu\text{g/kg}$ 、  
34 米からのカドミウム摂取量 (範囲) は 9.12 $\pm$ 2.33 (0.04 $\sim$ 51.27)  $\mu\text{g/日}$  であった。  
35 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  
36 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

1 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 (FDPD-U)  
 2 及び尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTx-U) に関連がみられた。骨  
 3 折リスクの増加はみられなかった。(Osada et al. 2011) (参照 37) [No.263](#)

4  
 5 **b. 海外**

6 **(a) 非汚染地域／汚染地域**

7 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  
 8 に住む女性 338 名 (重度汚染地域: 151 名 (平均年齢 (範囲)  $56 \pm 10$  (40~84)  
 9 歳)、中等度汚染地域: 104 名 (平均年齢 (範囲)  $57 \pm 9$  (43~81) 歳)、非汚染  
 10 地域: 83 名 (平均年齢 (範囲)  $63 \pm 12$  (40~86) 歳)) を対象に尿中及び血中  
 11 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  
 12 **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  
 13 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  
 14 言された。骨密度は DXA で測定し、**Z-score<sup>8</sup>  $\leq -2$**  を骨粗しょう症、**Z-score  $\leq -1$**   
 15 を低骨密度と判断した。

16 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  $10.13 \pm 1.99$   
 17 ( $0 \sim 50$ )  $\mu\text{g/g cre}$  及び  $3.44 \pm 1.90$  ( $0.5 \sim 17$ )  $\mu\text{g/L}$ 、中等度汚染地域で  $3.89 \pm$   
 18  $2.02$  ( $0 \sim 17$ )  $\mu\text{g/g cre}$  及び  $1.91 \pm 1.86$  ( $0.4 \sim 14$ )  $\mu\text{g/L}$ 、非汚染地域で  $2.37 \pm$   
 19  $2.09$  ( $0 \sim 12$ )  $\mu\text{g/g cre}$  及び  $0.83 \pm 1.94$  ( $0.1 \sim 2.6$ )  $\mu\text{g/L}$  であった。

20 **BMR** を 5%又は 10%として **BMD/BMDL** を算出した結果、**Z-score** 及び年  
 21 齢によって値が異なっていた。(Chen et al. 2013b) (参照 38) [No.265](#)

		BMD <sub>05</sub> /BMDL <sub>05</sub>	BMD <sub>10</sub> /BMDL <sub>10</sub>
尿中カドミウム濃度	骨粗しょう症 (Z-score $\leq -2$ )	5.30/3.78	9.06/6.36
	低骨密度 (Z-score $\leq -1$ )	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-score $\leq -2$ )	1.88/1.39	3.23/2.38
	低骨密度 (Z-score $\leq -1$ )	0.95/0.72	1.78/1.35

(Chen et al. 2013b)

23  
 24  
 25 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  
 26 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

---

<sup>8</sup> 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。

1 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  
2 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  
3 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  
4 Version 2.6 を用いて BMD/BMDL を算出した。骨密度は DXA で測定し、T-  
5 score= $\leq -2.5$  を骨粗しょう症と判断した。

6 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  
7 5.53 (1.41～29.16)  $\mu\text{g/g cre}$ 、非汚染地域で 1.70 (0.67～4.60)  $\mu\text{g/g cre}$  であつた。  
8 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、  
9 BMI、血清アルブミン、喫煙、尿中カルシウム濃度及び尿中 NAG/ $\alpha$ 1-MG/ $\beta$ 2-  
10 MG/アルブミンで調整) を行った結果、第 1 四分位群 ( $<2.05 \mu\text{g/g cre}$ ) に対す  
11 る第 2 四分位群 ( $\geq 2.05 \mu\text{g/g cre}$ )、第 3 四分位群 ( $\geq 3.97 \mu\text{g/g cre}$ ) 及び第 4 四  
12 分位群 ( $\geq 8.89 \mu\text{g/g cre}$ ) の骨粗しょう症発症のオッズ比が上昇した (第 2 四分  
13 位群 : 3.07 (95%CI : 1.77～5.33)、第 3 四分位群 : 4.63 (95%CI : 2.68～7.98)、  
14 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  
15 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  
16 位群 : 3.27 (95%CI : 1.60～6.68)、第 4 四分位群 : 9.29 (95%CI : 4.56～18.93))。  
17 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  
18 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  
19 粗しょう症の  $\text{BMD}_{05}/\text{BMDL}_{05}$  は 1.14/0.61  $\mu\text{g/g cre}$ 、 $\text{BMD}_{10}/\text{BMDL}_{10}$  は  
20 2.73/1.83  $\mu\text{g/g cre}$  であつた。(Lv et al. 2017) (参照 39) [No.095](#)

21  
22 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  
23 278 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  
24 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  
25 関連を調査した。

26 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  
27 (2.08～50.50)  $\mu\text{g/g cre}$ 、非汚染地域で 2.17 (0.96～4.88)  $\mu\text{g/g cre}$  であつた。  
28 尿中カドミウム濃度で 4 群に分けた結果、骨密度の trend は有意ではなかつた。  
29 I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド (P1NP)、I 型コラーゲン架橋 C-テロペプ  
30 チド- $\beta$  異性体 ( $\beta$ -CTX)、オステオプロテゲリン (OPG)、eGFR (Chronic Kidney  
31 Disease Epidemiology Collaboration : CKD-EPI 法で算出)、NAG、 $\alpha$ 1-MG、  
32  $\beta$ 2-MG、アルブミンの trend は有意であつた。多変量回帰分析 (性別、BMI、  
33 尿中カドミウム濃度、(NAG/ $\alpha$ 1-MG/ $\beta$ 2-MG/アルブミン/eGFR のいづ  
34 れか) で調整) を行った結果、P1NP、 $\beta$ -CTX 及び OPG に関連がみられた。著  
35 者らは、カドミウムが骨の再構築 (remodeling) を加速する可能性があるとして  
36 いる。(Lv et al. 2021) (参照 40) [No.269](#)

1  
2 (b) 非汚染地域

3 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  
4 Health and Disease Study (NSHDS) cohort) の参加者のうち、1993~2004年  
5 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  
6 は 50~69 歳) を対象に症例対照研究を行った。

7 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  $0.9 \pm$   
8  $1.0 \mu\text{g/L}$  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  
9 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。  
10 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  
11  $\mu\text{g/L}$  増加当たりのオッズが上昇した (3.33 (95%CI : 1.29~8.56))。 (Sommar  
12 et al. 2014) (参照 41) [No.089](#)

13  
14 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  
15 (Malmö Diet and Cancer Cohort) に参加した閉経後の女性 908 名 (baseline  
16 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  
17 への影響との関連を調査した。骨密度は単一光子吸収法 (single photon  
18 absorptiometry technique : SPA) で測定した。

19 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) :  
20 低骨密度群 :  $>-1.5\text{SD}$  ( $0.29$  ( $0.23 \sim 0.32$ )  $\text{g/cm}^2$ )、平均骨密度群 ( $0.39$  ( $0.38 \sim$   
21  $0.40$ )  $\text{g/cm}^2$ )、高骨密度群 :  $>+1.5\text{SD}$  ( $0.48$  ( $0.46 \sim 0.55$ )  $\text{g/cm}^2$ ))。赤血球中  
22 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  $1.0$  ( $0.39$   
23  $\sim 4.8$ )  $\mu\text{g/L}$ 、平均骨密度群で  $0.80$  ( $0.36 \sim 4.0$ )  $\mu\text{g/L}$ 、高骨密度群で  $0.76$  ( $0.35$   
24  $\sim 3.4$ )  $\mu\text{g/L}$  であった。

25 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  
26 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、  
27 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  
28 連がみられた。 (Rignell-Hydbom et al. 2009) (参照 42) [No.271](#)

29  
30 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  
31 (Malmö Diet and Cancer Study : MDCS-CC) に参加した女性 2,920 名  
32 (baseline 時 (1992~1994 年) の中央値年齢 (25~75 パーセンタイル値) 58.0  
33 歳 (52.0~63.0 歳)) 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  
34 関連を調査した。

35 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)  
36 の中央値 (25~75 パーセンタイル値) は  $0.28$  ( $0.18 \sim 0.51$ )  $\mu\text{g/L}$  であった。骨

1 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)  
2 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  
3 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  
4 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  
5 ード比に関連はみられなかった。喫煙 (Never、Previous、Current) で分けた  
6 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~  
7 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  
8 (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  
9 ード比が上昇した (2.23 (95%CI : 1.44~3.44))。 (Moberg et al. 2017) (参照  
10 43) [No.091](#)

11  
12 スウェーデンの Women's Health in the Lund Area (WHILA) study に参加し  
13 た女性 794 名 (中央値年齢 (範囲) 58 (53~64) 歳) を対象に尿中カドミウム  
14 濃度と骨への影響との関連についてハイブリッド法を用いて BMD/BMDL を  
15 算出した。

16 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~  
17 1.57)  $\mu\text{g/g cre}$  であった。尿中カドミウム濃度と T-score 及び Z-score 低下に関  
18 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%  
19 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%  
20 の時の T-score 及び Z-score 低下の BMD<sub>05</sub>/BMDL<sub>05</sub> 及び BMD<sub>10</sub>/BMDL<sub>10</sub> の  
21 範囲は T-score で 1.8~3.7/1.0~2.1 及び 2.9~5.3/1.6~3.0、Z-score で 1.8~  
22 3.7/1.0~2.1 及び 2.9~5.3/1.6~2.9 であった。 (Suwazono et al. 2010) (参  
23 照 44) [No.273](#)

24  
25 スウェーデンのウプサラ及びヴェストマンランドに住む一般集団を対象とし  
26 たコホート調査 (Swedish Mammography Cohort) に参加した女性 2,688 名 (検  
27 査時 (2004~2008 年) の中央値年齢 (範囲) 63 又は 64 歳 (56~69 歳)) (糖  
28 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  
29 連を調査した。骨密度は DXA で測定し、T-score= $\leq -2.5^9$ を骨粗しょう症と判断  
30 した。

31 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~  
32 0.79)  $\mu\text{g/g cre}$  であった。骨折状況は 1997~2009 年まで (11.5 年) 追跡を行っ  
33 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

---

<sup>9</sup> 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)。

1 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  
2 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  
3 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  
4 coefficient : -0.027 (95%CI : -0.042~-0.012)、P=<0.001、Adjusted R<sup>2</sup>=0.23)。  
5 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 µg/g  
6 cre) に対する第2三分位群 (≥0.50 µg/g cre) の骨密度が低下した。非喫煙者の  
7 みの解析においても第3三分位群 (≥0.75 µg/g cre) の骨密度が低下した。同様  
8 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、  
9 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  
10 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、≥0.50  
11 µg/g cre) 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つ  
12 たが、非喫煙者のみ解析では骨折リスクのオッズ比が上昇した（Any first  
13 fracture: 2.03 (95%CI: 1.33~3.09)）。(Engström et al. 2011)(参照 45) [No.087](#)

14  
15 スウェーデンのウプサラ及びヴェストマンランドに住む一般集団を対象とし  
16 たコホート調査 (Swedish Mammography Cohort) に参加した女性 2,676 名 (骨  
17 密度測定時 (2004~2008 年) の平均年齢 (範囲) 64 歳 (56~69 歳)) (糖尿病  
18 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  
19 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  
20 定し、T-score=<-2.5 を骨粗しょう症と判断した。FFQ (baseline 時 (1997 年)  
21 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  
22 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  
23 kcal/日) で調整した。

24 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) µg/日 (1.4  
25 (0.36~3.6) µg/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  
26 (5~95 パーセンタイル値) は 0.34 (0.15~0.79) µg/g cre であった。骨折状況  
27 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、  
28 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  
29 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  
30 カドミウム摂取量 10 µg/日増加当たりの全体の骨密度が有意に低下した (-0.021  
31 (95%CI : -0.038~-0.005)、P=0.01、Adjusted R<sup>2</sup>=0.16)。非喫煙者のみの解析  
32 でも同様の結果であった (Regression coefficient : -0.026 (95%CI : -0.052~-  
33 0.001)、P=0.04、Adjusted R<sup>2</sup>=0.14)。同様に、食事からのカドミウム摂取量で  
34 2群 (<13、≥13 µg/日) に分け、ロジスティック回帰分析を行った結果、骨粗し  
35 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  
36 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、

1  $\geq 0.50 \mu\text{g/g cre}$ ) を組み合わせた解析でも同様の結果となった。(Engström et al.  
2 2012) (参照 46) [No.088](#)

3  
4 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  
5 としたコホート調査 (The Cohort of Swedish Men (COSM)) に参加した男性  
6 20,173 名 (baseline 時 (1997 年) の平均年齢 (範囲) 59 又は 60 歳 (45~79)  
7 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  
8 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。食物摂取頻度調  
9 査 (food frequency questionnaire (FFQ)) (96 項目) とスウェーデンマーケ  
10 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  
11 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。

12 食事からのカドミウム摂取量の平均値 (範囲 (central 98%)) は  $19 \pm 3.7$  (11  
13 ~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  
14 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  
15 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  
16 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  
17 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  
18 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  
19 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  
20 (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  
21 (95%CI: 1.06~1.34)、p for trend = <0.01)。喫煙で層別解析 (Never、Former、  
22 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  
23 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  
24 (1.70 (95%CI: 1.04~2.77)、p for trend = 0.03)。また、喫煙者、果物及び野  
25 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.  
26 2011) (参照 47) [No.086](#)

27  
28 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  
29 (Swedish cohort of the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study) に参  
30 加した男性 936 名 (baseline 時 (2002~2004 年) の平均年齢 (範囲) 75.3 歳  
31 (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  
32 た。

33 早朝尿中カドミウム濃度の平均値 (範囲) は 0.33 (0.01~6.98)  $\mu\text{g/g cre}$  であ  
34 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  
35 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  
36 で調整) を行った結果、第 1 四分位群 ( $\leq 0.17 \mu\text{g/g cre}$ ) に対する第 3 四分位群

1 (≥0.26 μg/g cre) 及び第 4 四分位群 (≥0.37 μg/g cre) の全体の骨密度が低下し  
2 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  
3 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  
4 osteoporosis fractures リスクのハザード比が上昇した (2.7 (95%CI: 1.0~7.3)、  
5 p= <0.05)。非喫煙者のみの解析では、2009 年時の All osteoporosis fractures  
6 リスクのハザード比が上昇した (3.3 (95%CI: 1.1~9.8)、p= <0.05)。(Wallin  
7 et al. 2016) (参照 48) [No.090](#)

8  
9 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  
10 (Swedish cohort of the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study) に参  
11 加した男性 886 名 (baseline 時 (2002~2004 年) の平均年齢 (5~95 パーセン  
12 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  
13 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  
14 DXA で測定した。

15 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~  
16 0.71) μg/g cre であった。骨折状況は 2018 年まで (14~16 年間) 追跡を行い、  
17 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  
18 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  
19 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  
20 ウムばく露が喫煙によって誘発される骨粗鬆症に重要な役割を果たすとしてい  
21 る。(Li et al. 2020) (参照 49) [No.264](#)

22  
23 韓国 KNHANES 2008-2009 のデータを用いて、男性 1,275 名 (年齢範囲 20  
24 ~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  
25 DXA で測定し、T-score=<-1 を骨密度低下と判断した。eGFR は CKD-EPI 式で  
26 算出した。

27 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~  
28 6.04) μg/L であった。ロジスティック回帰分析 (年齢、BMI、身長、収入、飲  
29 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  
30 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  
31 が上昇した (大腿骨: 1.83 (95%CI: 1.04~3.20)、大腿骨頸部: 1.50 (95%CI:  
32 1.13~1.99))。eGFR と骨密度に関連はみられなかったが、eGFR で 2 群に分け  
33 てロジスティック回帰分析を行った結果、eGFR 低下群 (<89.86 mL/min/1.73  
34 m<sup>2</sup>) 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)  
35 (参照 50) [No.093](#)

36

### 1 (c) 汚染地域

2 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、  
3 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、  
4  $-2.5 < T\text{-score} \leq -1$  を骨減少症と判断した。

5 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  
6 0.48（2.67）、女性 0.64（2.84）） $\mu\text{g/g cre}$  であった。19 歳以上の 327 名を対象  
7 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  
8 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（ $\leq 0.5 \mu\text{g/g}$   
9  $\text{cre}$ ）に対する第 3 三分位群（ $\geq 1.0 \mu\text{g/g cre}$ ）の骨減少症のオッズ比が上昇した  
10（男性：3.37（95%CI：1.09～10.38）、女性：2.92（95%CI：1.51～5.64））。（Shin  
11 et al. 2011）（参照 51） [No.092](#)

### 13 (d) メタアナリシス

14 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  
15 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  
16 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  
17 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。

18 カドミウムへのばく露と骨減少症及び骨粗鬆症リスク増加に関連がみられた  
19（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  
20 ヅ比が高かった（1.43（95%CI：1.08～1.88））。尿中、血中又は食事中で分け  
21 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  
22 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）  
23（参照 52） [No.267](#)

25 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  
26 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  
27 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  
28 シスを行った。

29 尿中カドミウム濃度と骨粗鬆症及び骨減少症リスク増加には関連がみられた  
30 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  
31 れなかった（1.21（95%CI：0.84～1.58））。（Li et al. 2021）（参照 53） [No.268](#)

33 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  
34 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。  
35 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  
36 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

1 た。  
2 全体の尿中カドミウム濃度の平均値は  $2.06 \pm 2.83 \mu\text{g/g cre}$  であり、人種で分  
3 けると差がみられた (アジア人:  $4.31 \pm 3.45 \mu\text{g/g cre}$ 、白人:  $0.60 \pm 0.34 \mu\text{g/g cre}$ )。  
4 また、骨密度に性差がみられた (男性:  $0.85 \pm 0.24 \text{ g}\cdot\text{cm}^2$ 、女性:  $0.74 \pm 0.28 \text{ g}\cdot\text{cm}^2$ )。  
5 尿中カドミウム濃度と骨密度低下に関連がみられた。BMR を 5%及び 10%とし  
6 て算出した  $\text{BMD}_{05}/\text{BMDL}_{05}$  及び  $\text{BMD}_{10}/\text{BMDL}_{10}$  は、 $1.81/1.71$  及び  $3.62$   
7  $/3.43$  であった。最も低い BMDL10 の値  $1.71 \mu\text{g/g cre}$  から推定した食事から  
8 のカドミウム摂取量の HBGV は  $0.64 \mu\text{g/kg 体重/日}$  であった。(Qing et al.  
9 2021b) (参照 54) [No.266](#)

10

11

1 <参照>

- 2 1. Shimizu A, Kobayashi E, Suwazono Y, Uetani M, Oishi M, Inaba T et al.: Estimation of  
3 benchmark doses for urinary cadmium based on beta2-microglobulin excretion in  
4 cadmium-polluted regions of the Kakehashi River basin, Japan. *Int J Environ Health Res*  
5 2006; 16: 329-37
- 6 2. Horiguchi H, Aoshima K, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Hosoi Y et al.: Latest status of  
7 cadmium accumulation and its effects on kidneys, bone, and erythropoiesis in inhabitants  
8 of the formerly cadmium-polluted Jinzu River Basin in Toyama, Japan, after restoration  
9 of rice paddies. *Int Arch Occup Environ Health* 2010; 83: 953-70
- 10 3. Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Okubo H, Murakami K, Miyamoto K et al.: Age-relevant  
11 renal effects of cadmium exposure through consumption of home-harvested rice in female  
12 Japanese farmers. *Environ Int* 2013; 56: 1-9
- 13 4. Uno T, Kobayashi E, Suwazono Y, Okubo Y, Miura K, Sakata K et al.: Health effects of  
14 cadmium exposure in the general environment in Japan with special reference to the lower  
15 limit of the benchmark dose as the threshold level of urinary cadmium. *Scand J Work*  
16 *Environ Health* 2005; 31: 307-15
- 17 5. Suwazono Y, Nogawa K, Uetani M, Miura K, Sakata K, Okayama A et al.: Application of  
18 hybrid approach for estimating the benchmark dose of urinary cadmium for adverse renal  
19 effects in the general population of Japan. *J Appl Toxicol* 2011; 31: 89-93
- 20 6. Kobayashi E, Suwazono Y, Uetani M, Kido T, Nishijo M, Nakagawa H et al.: Tolerable  
21 level of lifetime cadmium intake estimated as a benchmark dose low, based on excretion  
22 of beta2-microglobulin in the cadmium-polluted regions of the Kakehashi River Basin,  
23 Japan. *Bull Environ Contam Toxicol* 2006; 76: 8-15
- 24 7. Kobayashi E, Suwazono Y, Dochi M, Honda R, Nishijo M, Kido T et al.: Estimation of  
25 benchmark doses as threshold levels of urinary cadmium, based on excretion of beta2-  
26 microglobulin in cadmium-polluted and non-polluted regions in Japan. *Toxicol Lett* 2008;  
27 179: 108-12
- 28 8. Nogawa K, Kido T, Nishijo M, Nakagawa H, and Suwazono Y: Benchmark dose of  
29 cadmium concentration in rice for renal effects in a cadmium-polluted area in Japan. *J*  
30 *Appl Toxicol* 2015; 35: 24-8
- 31 9. Kubo K, Nogawa K, Kido T, Nishijo M, Nakagawa H, and Suwazono Y: Estimation of  
32 Benchmark Dose of Lifetime Cadmium Intake for Adverse Renal Effects Using Hybrid  
33 Approach in Inhabitants of an Environmentally Exposed River Basin in Japan. *Risk Anal*  
34 2017; 37: 20-26
- 35 10. Nogawa K, Sakurai M, Ishizaki M, Kido T, Nakagawa H, and Suwazono Y: Threshold limit  
36 values of the cadmium concentration in rice in the development of itai-itai disease using

- 1 benchmark dose analysis. *J Appl Toxicol* 2017; 37: 962-66
- 2 11. Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Hosoi Y, Ono A et al.: Exposure  
3 Assessment of Cadmium in Female Farmers in Cadmium-Polluted Areas in Northern  
4 Japan. *Toxics* 2020; 8
- 5 12. Woo H D, Chiu W A, Jo S, and Kim J: Benchmark Dose for Urinary Cadmium based on a  
6 Marker of Renal Dysfunction: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0126680
- 7 13. Ikeda M, Moriguchi J, Sakuragi S, and Ohashi F: Bi-linear dose--response relationship in  
8 general populations with low-level cadmium exposures in non-polluted areas in Japan. *Int*  
9 *Arch Occup Environ Health* 2012; 85: 427-35
- 10 14. Sakuragi S, Takahashi K, Hoshuyama T, Moriguchi J, Ohashi F, Fukui Y et al.: Variation  
11 in benchmark dose (BMD) and the 95% lower confidence limit of benchmark dose  
12 (BMDL) among general Japanese populations with no anthropogenic exposure to  
13 cadmium. *Int Arch Occup Environ Health* 2012; 85: 941-50
- 14 15. Hu J, Li M, Han T X, Chen J W, Ye L X, Wang Q et al.: Benchmark dose estimation for  
15 cadmium-induced renal tubular damage among environmental cadmium-exposed women  
16 aged 35-54 years in two counties of China. *PLoS One* 2014; 9: e115794
- 17 16. Chen X, Wang Z, Zhu G, Ding X, and Jin T: The references level of cadmium intake for  
18 renal dysfunction in a Chinese population. *Sci Rep* 2018a; 8: 9011
- 19 17. Chen X, Zhu G, Wang Z, Liang Y, Chen B, He P et al.: The association between dietary  
20 cadmium exposure and renal dysfunction - the benchmark dose estimation of reference  
21 levels: the ChinaCad study. *J Appl Toxicol* 2018b; 38: 1365-73
- 22 18. Yan J, Huo J, Li R, Jia Z, Song Y, Chen J et al.: Benchmark dose estimation of urinary and  
23 blood cadmium as biomarkers of renal dysfunction among 40-75-year-old non-smoking  
24 women in rural areas of southwest China. *J Appl Toxicol* 2019; 39: 1433-43
- 25 19. Nishijo M, Suwazono Y, Ruangyuttikarn W, Nambunmee K, Swaddiwudhipong W,  
26 Nogawa K et al.: Risk assessment for Thai population: benchmark dose of urinary and  
27 blood cadmium levels for renal effects by hybrid approach of inhabitants living in polluted  
28 and non-polluted areas in Thailand. *BMC Public Health* 2014; 14: 702
- 29 20. Buser M C, Ingber S Z, Raines N, Fowler D A, and Scinicariello F: Urinary and blood  
30 cadmium and lead and kidney function: NHANES 2007-2012. *Int J Hyg Environ Health*  
31 2016; 219: 261-7
- 32 21. Suwazono Y, Sand S, Vahter M, Filipsson A F, Skerfving S, Lidfeldt J et al.: Benchmark  
33 dose for cadmium-induced renal effects in humans. *Environ Health Perspect* 2006; 114:  
34 1072-6
- 35 22. Akerstrom M, Sallsten G, Lundh T, and Barregard L: Associations between urinary  
36 excretion of cadmium and proteins in a nonsmoking population: renal toxicity or normal

- 1 physiology? *Environ Health Perspect* 2013; 121: 187-91
- 2 23. Chaumont A, Nickmilder M, Dumont X, Lundh T, Skerfving S, and Bernard A:  
3 Associations between proteins and heavy metals in urine at low environmental exposures:  
4 evidence of reverse causality. *Toxicol Lett* 2012; 210: 345-52
- 5 24. Wang X, Wang Y, Feng L, Tong Y, Chen Z, Ying S et al.: Application of the Benchmark  
6 Dose (BMD) Method to Identify Thresholds of Cadmium-Induced Renal Effects in Non-  
7 Polluted Areas in China. *PLoS One* 2016b; 11: e0161240
- 8 25. Hwangbo Y, Weaver V M, Tellez-Plaza M, Guallar E, Lee B K, and Navas-Acien A: Blood  
9 cadmium and estimated glomerular filtration rate in Korean adults. *Environ Health*  
10 *Perspect* 2011; 119: 1800-5
- 11 26. Myong J P, Kim H R, Baker D, and Choi B: Blood cadmium and moderate-to-severe  
12 glomerular dysfunction in Korean adults: analysis of KNHANES 2005-2008 data. *Int Arch*  
13 *Occup Environ Health* 2012; 85: 885-93
- 14 27. Trzcinka-Ochocka M, Jakubowski M, Szymczak W, Janasik B, and Brodzka R: The effects  
15 of low environmental cadmium exposure on bone density. *Environ Res* 2010; 110: 286-93
- 16 28. Wang Q, Hu J, Han T X, Li M, Zhao H H, Chen J W et al.: Application of BMD approach  
17 to identify thresholds of cadmium-induced renal effect among 35 to 55 year-old women  
18 in two cadmium polluted counties in China. *PLoS One* 2014; 9: e87817
- 19 29. Ke S, Cheng X Y, Zhang J Y, Jia W J, Li H, Luo H F et al.: Estimation of the benchmark  
20 dose of urinary cadmium as the reference level for renal dysfunction: a large sample study  
21 in five cadmium polluted areas in China. *BMC Public Health* 2015a; 15: 656
- 22 30. Ke S, Ke Q M, Jia W J, Cheng X Y, Li H, Zhang J Y et al.: Benchmark Dose Estimation for  
23 Cadmium-Induced Renal Effects Based on a Large Sample Population from Five Chinese  
24 Provinces. *Biomed Environ Sci* 2015b; 28: 383-7
- 25 31. Chaumont A, De Winter F, Dumont X, Haufroid V, and Bernard A: The threshold level  
26 of urinary cadmium associated with increased urinary excretion of retinol-binding protein  
27 and beta 2-microglobulin: a re-assessment in a large cohort of nickel-cadmium battery  
28 workers. *Occup Environ Med* 2011; 68: 257-64
- 29 32. Haddam N, Samira S, Dumont X, Taleb A, Lison D, Haufroid V et al.: Confounders in the  
30 assessment of the renal effects associated with low-level urinary cadmium: an analysis in  
31 industrial workers. *Environ Health* 2011; 10: 37
- 32 33. Weaver V M, Kim N S, Jaar B G, Schwartz B S, Parsons P J, Steuerwald A J et al.:  
33 Associations of low-level urine cadmium with kidney function in lead workers. *Occup*  
34 *Environ Med* 2011; 68: 250-6
- 35 34. Liu C, Li Y, Zhu C, Dong Z, Zhang K, Zhao Y et al.: Benchmark dose for cadmium  
36 exposure and elevated N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase: a meta-analysis. *Environ Sci*

- 1 Pollut Res Int 2016; 23: 20528-38
- 2 35. Chaumont A, Voisin C, Deumer G, Haufroid V, Annesi-Maesano I, Roels H et al.:  
3 Associations of urinary cadmium with age and urinary proteins: further evidence of  
4 physiological variations unrelated to metal accumulation and toxicity. *Environ Health*  
5 *Perspect* 2013; 121: 1047-53
- 6 36. Qing Y, Yang J, Zhu Y, Li Y, Zheng W, Wu M et al.: Dose-response evaluation of urinary  
7 cadmium and kidney injury biomarkers in Chinese residents and dietary limit standards.  
8 *Environ Health* 2021a; 20: 75
- 9 37. Osada M, Izuno T, Kobayashi M, and Sugita M: Relationship between environmental  
10 exposure to cadmium and bone metabolism in a non-polluted area of Japan. *Environ*  
11 *Health Prev Med* 2011; 16: 341-9
- 12 38. Chen X, Gan C, Zhu G, and Jin T: Benchmark dose for estimation of cadmium reference  
13 level for osteoporosis in a Chinese female population. *Food Chem Toxicol* 2013b; 55: 592-  
14 5
- 15 39. Lv Y, Wang P, Huang R, Liang X, Wang P, Tan J et al.: Cadmium Exposure and  
16 Osteoporosis: A Population-Based Study and Benchmark Dose Estimation in Southern  
17 China. *J Bone Miner Res* 2017; 32: 1990-2000
- 18 40. Lv Y J, Song J, Xiong L L, Huang R, Zhu P, Wang P et al.: Association of environmental  
19 cadmium exposure and bone remodeling in women over 50 years of age. *Ecotoxicol*  
20 *Environ Saf* 2021; 211: 111897
- 21 41. Sommar J N, Pettersson-Kymmer U, Lundh T, Svensson O, Hallmans G, and Bergdahl I  
22 A: Hip fracture risk and cadmium in erythrocytes: a nested case-control study with  
23 prospectively collected samples. *Calcif Tissue Int* 2014; 94: 183-90
- 24 42. Rignell-Hydbom A, Skerfving S, Lundh T, Lindh C H, Elmståhl S, Bjellerup P et al.:  
25 Exposure to cadmium and persistent organochlorine pollutants and its association with  
26 bone mineral density and markers of bone metabolism on postmenopausal women.  
27 *Environ Res* 2009; 109: 991-6
- 28 43. Moberg L, Nilsson P M, Samsioe G, Sallsten G, Barregard L, Engström G et al.: Increased  
29 blood cadmium levels were not associated with increased fracture risk but with increased  
30 total mortality in women: the Malmö Diet and Cancer Study. *Osteoporos Int* 2017; 28:  
31 2401-08
- 32 44. Suwazono Y, Sand S, Vahter M, Skerfving S, Lidfeldt J, and Akesson A: Benchmark dose  
33 for cadmium-induced osteoporosis in women. *Toxicol Lett* 2010; 197: 123-7
- 34 45. Engström A, Michaëlsson K, Suwazono Y, Wolk A, Vahter M, and Akesson A: Long-term  
35 cadmium exposure and the association with bone mineral density and fractures in a  
36 population-based study among women. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 486-95

- 1 46. Engström A, Michaëlsson K, Vahter M, Julin B, Wolk A, and Åkesson A: Associations  
2 between dietary cadmium exposure and bone mineral density and risk of osteoporosis and  
3 fractures among women. *Bone* 2012; 50: 1372-8
- 4 47. Thomas L D, Michaëlsson K, Julin B, Wolk A, and Åkesson A: Dietary cadmium exposure  
5 and fracture incidence among men: a population-based prospective cohort study. *J Bone*  
6 *Miner Res* 2011; 26: 1601-8
- 7 48. Wallin M, Barregard L, Sallsten G, Lundh T, Karlsson M K, Lorentzon M et al.: Low-  
8 Level Cadmium Exposure Is Associated With Decreased Bone Mineral Density and  
9 Increased Risk of Incident Fractures in Elderly Men: The MrOS Sweden Study. *J Bone*  
10 *Miner Res* 2016; 31: 732-41
- 11 49. Li H, Wallin M, Barregard L, Sallsten G, Lundh T, Ohlsson C et al.: Smoking-Induced  
12 Risk of Osteoporosis Is Partly Mediated by Cadmium From Tobacco Smoke: The MrOS  
13 Sweden Study. *J Bone Miner Res* 2020; 35: 1424-29
- 14 50. Burm E, Ha M, and Kwon H J: Association between blood cadmium level and bone mineral  
15 density reduction modified by renal function in young and middle-aged men. *J Trace Elem*  
16 *Med Biol* 2015; 32: 60-5
- 17 51. Shin M, Paek D, and Yoon C: The relationship between the bone mineral density and  
18 urinary cadmium concentration of residents in an industrial complex. *Environ Res* 2011;  
19 111: 101-9
- 20 52. Jalili C, Kazemi M, Taheri E, Mohammadi H, Boozari B, Hadi A et al.: Exposure to heavy  
21 metals and the risk of osteopenia or osteoporosis: a systematic review and meta-analysis.  
22 *Osteoporos Int* 2020; 31: 1671-82
- 23 53. Li D, Lin H, Zhang M, Meng J, Hu L, and Yu B: Urine Cadmium as a Risk Factor for  
24 Osteoporosis and Osteopenia: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 648902
- 25 54. Qing Y, Yang J, Chen Y, Shi C, Zhang Q, Ning Z et al.: Urinary cadmium in relation to  
26 bone damage: Cadmium exposure threshold dose and health-based guidance value  
27 estimation. *Ecotoxicol Environ Saf* 2021b; 226: 112824
- 28