

1 カドミウム評価書（第3版）（案）【疫学：呼吸器、心血管及び内分泌】

2
3 6. ヒトにおける有害性評価

4 6.2 慢性影響

5 6.2.4 呼吸器への影響

6 6.2.4.1 上気道

7 鼻、咽頭、喉頭の慢性炎症が報告されている。嗅覚障害は、長期ばく露後のカ
8 ドミウムを取り扱っている労働者にたびたびおこる症状である。これは、海外の
9 研究者によって報告されているが、国内では報告されていない。

10
11 6.2.4.2 下気道

12 カドミウム取り扱い作業員においては、様々な重症度の慢性閉塞性肺疾患が報
13 告されてきた。スウェーデンでは、43名のカドミウム取り扱い作業員に、呼吸
14 困難や残気量の増加をともなう肺機能障害が報告されている。イギリスでは、カ
15 ドミウムに長期間ばく露された労働者に呼吸機能障害が生じることが報告され
16 ている。これらの症例は、自覚症状や他覚所見から肺気腫と診断されたが、病理
17 学的確認はなされていない。国内研究でも、フローボリューム曲線を用いた呼吸機
18 能検査で、カドミウム取り扱い作業員のうち、高ばく露群では努力性呼気肺活量
19 (FVC) や一秒率 (%FEV₁)、FVC の 75%、50%、25% の流量等の予測値は明
20 らかに悪化し、低ばく露群でも FVC や %FEV₁ の低下が報告されている（文献
21 6.2.4 - 1）。カドミウム労働者を対象とした胸部 X 線により、72 名中 17 名にび
22 まん性間質性線維症と読み取れる所見が認められた。

23 アメリカ合衆国では 1988～1994 年に実施された調査において、16,024 名の
24 一般住民を対象に喫煙習慣等を調整した上で尿中カドミウム排泄量と呼吸機能
25 との関連が調べられた。年齢、性、人種、教育、職業、BMI、禁煙後の期間（禁
26 煙者のみ）、喫煙指数（年間当たりのタバコのパック数×喫煙年数）、尿中コチ
27 ニン排泄量、主要食品の日常摂取量を調整したところ、喫煙群と禁煙群におい
28 ては、尿中カドミウム排泄量と一秒量 (FEV₁)、FVC、%FEV₁ の間に有意な負の
29 関連性が認められたが、非喫煙群においては、これらの関係はみられなかった。
30 タバコに含まれるカドミウムがタバコに関連した呼吸器疾患の増悪に影響して
31 いる可能性が示唆された（文献 6.2.4 - 2）。また、カドミウム取り扱い作業員で
32 気管支炎と診断された疾患の過剰死亡率は、カドミウムのばく露濃度とばく露
33 時間に関連しているとの疫学調査が報告されている。

34 これらのことから、呼吸器系への影響は、気道を介したカドミウムばく露によ
35 るものであり、経口的なカドミウム摂取による呼吸器系への影響は恐らく無視
36 できるものと考えられる。

6.2.5 高血圧及び心血管系への影響

岩澤専門委員削除

高血圧症へのカドミウムばく露の関与に関して、複数の系統の雌雄ラットを用いた実験が行なわれたが、高血圧症が引き起こされるとの報告と引き起こされないという報告がある。また、低用量のカドミウム長期ばく露（飲料水 0.1～5 µg/mL）は、腎機能障害を引き起こさずに恒常的な血圧上昇を引き起こすが、高用量のカドミウムばく露では、腎機能障害が存在し高血圧症は生じていないとの報告がある。つまり、カドミウムによる高血圧の発症には、腎尿細管機能障害の有無が関係している可能性が示唆されている（文献 6.2.5 - 1）。カドミウムによる血圧上昇のメカニズム研究から、レニン・アンギオテンシン系を介する可能性はないとされ、血管平滑筋に対するノルアドレナリンの作用増強による血圧上昇、あるいはカドミウムばく露にともなう血管弛緩因子である血管内皮細胞中のエンドセリンや、一酸化窒素合成酵素との関係が検討されているが詳細は不明である。

岩澤専門委員移動

ヒトの場合には、剖検例や高血圧症患者を対象とした研究がある。高血圧関連疾患、事故、動脈硬化などにより死亡した米国及び他国のヒト剖検腎臓試料（それぞれ、187名と119名）中のカドミウム濃度やCd/Zn濃度比が高いこと（文献 6.2.5 - 2）、並びに治療を受けていない高血圧患者群は正常血圧群よりも血液中カドミウム濃度が有意に高いと報告されている（文献 6.2.5 - 3）。一方、Beeversら（1976）は、血液中カドミウム濃度の測定を行い、血液中カドミウム濃度が高血圧群と対照群で有意な差はないこと、喫煙者では血液中カドミウム濃度が高値であることを報告しており、カドミウムばく露と血圧あるいは心疾患との関連を否定する報告もある（文献 6.2.5 - 4）。

岩澤専門委員挿入

心血管系に対する喫煙の影響は極めて大きく、喫煙の調整は現在喫煙者、過去喫煙者、非喫煙とあり、さらに前二者には本数や年数といった問題がある。スウェーデンの一般住民を対象とした一連の研究において、血中カドミウム濃度と各種心血管病変との関連が報告されているが、下記の3つの報告は非喫煙者についても層別解析が行われている。

主要な心血管イベントの発生との関連を検討したコホート研究として、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（Malmö Diet and Cancer Study）に参加した4,819名（男性1,958名、女性2,861名）を対象に、血中カドミウム濃度（中央値 0.26 µg/L）と心血管疾患イベント及び死亡率との関連が調べられた。血中カドミウム濃度で4群に分け、Cox 比例ハザード回帰分

1 析を行った結果、第1四分位群 (<0.17 µg/L) に対して第4四分位群 (0.50~5.1
2 µg/L) で急性心筋梗塞やその他の心血管イベントの発生が有意に増加し、それら
3 による死亡や全死亡も有意に増加した。また、非喫煙者に限定した解析でも、全
4 死亡以外ではその関連は有意性を保っていた (Barregard et al. 2016 (文献 114))。

5 上記と同じコホート研究に参加した 4,639 名 (男性 1,875 名、女性 2,764 名)
6 を対象に、血中カドミウム濃度 (幾何平均値 0.31 µg/L) と頸動脈における動脈
7 硬化性プラークの存在との関連に関する研究が行われた。ロジスティック回帰
8 分析の結果、第1四分位群 (幾何平均値 0.12 µg/L) に対する第4四分位群 (1.04
9 µg/L) のオッズ比の軽度の上昇 (1.3 (95%CI : 1.03~1.8)) が認められ、また傾向
10 性の検定でも有意であった。しかし、非喫煙者のみの検討では関連は認められな
11 かった (Fagerberg et al. 2015 (文献 113))。

12 冠動脈カルシウムスコアとの関連に関する研究として、スウェーデンの一般
13 集団を対象としたコホート調査 (Swedish CARDioPulmonary bioImage Study
14 (SCAPIS)) に参加した 5,627 名 (男性 2,734 名、女性 2,893 名) を対象に調査
15 が行われた。ポワソン回帰分析を行った結果、血中カドミウム濃度の第1四分位
16 群 (<0.16 µg/L) に対して第4四分位群 (0.39~8.5 µg/L) で、冠動脈カルシウム
17 スコアが 100 (動脈疾患に対する「比較的高リスク」の基準) を上回る割合が有
18 意に高く、非喫煙者に限定しても、その関連はほぼ同様であった (Barregard et al.
19 2021 (文献 116))。

20 ~~ヒトの場合には、剖検例や高血圧症患者を対象とした研究がある。高血圧関~~
21 ~~連疾患、事故、動脈硬化などにより死亡した米国及び他国のヒト剖検腎臓試料~~
22 ~~(それぞれ、187名と119名)中のカドミウム濃度やCd/Zn濃度比が高いこと~~
23 ~~(文献6.2.5-2)、並びに治療を受けていない高血圧患者群は正常血圧群よりも~~
24 ~~血液中カドミウム濃度が有意に高いと報告されている(文献6.2.5-3)。一方、~~
25 ~~Beaversら(1976)は、血液中カドミウム濃度の測定を行い、血液中カドミウム~~
26 ~~濃度が高血圧群と対照群で有意な差はないこと、喫煙者では血液中カドミウム~~
27 ~~濃度が高値であることを報告しており、カドミウムばく露と血圧あるいは心疾~~
28 ~~患との関連を否定する報告もある(文献6.2.5-4)。~~

29 日本では、カドミウム土壌汚染地域における疫学的検討が行われている。富山
30 県神通川流域に居住する腎尿細管機能障害を有する 40 歳以上の女性 471 名を
31 対象とした調査では、非汚染地域の 2,308 名の女性と比較して血圧が低い傾向
32 が認められた (文献 6.2.5 - 5)。同様に、環境庁 (1989) によって行われた日
33 本のカドミウム土壌汚染地域 7ヶ所と非汚染地域住民の高血圧罹患率を比較し
34 た調査では、石川県梯川流域と富山県神通川流域住民の尿蛋白尿糖同時陽性者
35 の高血圧罹患率は、対照地域に比べ低い傾向であった (文献 6.2.2 - 2)。また、
36 イタイイタイ病の認定患者や経過観察を要する要観察者として判定された者の

1 血圧値を同年齢の対照と比較検討した報告としては、篠田ら（1977）や
2 Kagamimori ら（1985）の報告（文献 6.2.5 - 6、6.2.5 - 7）があるが、いずれも
3 対照群と比較すると、収縮期と拡張期血圧が共に低いと報告している。以上、尿
4 細管機能障害が進行した患者群の場合には、カドミウムばく露が血圧上昇を抑
5 制する結果が得られている。これは、ナトリウム排泄を制御するレニン・アンギ
6 オテンシン系の異常（文献 6.2.5 - 6）、あるいは近位尿細管再吸収障害による腎
7 臓中ナトリウム排泄量の増加（文献 6.2.5 - 8）などが原因と考えられている。

8 これらの報告を総合的に判断すると、カドミウムばく露と **川村専門参考人追記**
9 循環器疾患との関連はあると判断されるが、関連の程度は弱く、直接の因果関係
10 かどうかは不明である。また、血圧変動との間に一定方向への傾向は認められな
11 いと考えられる。

13 6.2.8 神経・内分泌・生殖

15 6.2.9 内分泌

岩澤専門委員追記、削除

16 ヒトを対象とした疫学的データでは、肯定的な報告はほとんどない。

17 高用量のカドミウムは、ラット・マウスなど実験動物において、精巣毒性を発
18 現することが知られていた。最近、ラットを用いた動物実験において、比較的
19 用量のカドミウムがアンドロゲン受容体及びエストロゲン受容体を介した性ホ
20 ルモン作用を有することが、同一の研究グループによって報告された（文献
21 6.2.8 - 2、6.2.8 - 3）。8 週齢の Wistar 系雄ラットを去勢してテストステロンを
22 投与すると、去勢により萎縮していた前立腺や精嚢重量の増加が認められる。こ
23 の去勢ラットにカドミウムを 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重の用量で 1 回ないし 2 回、腹腔内注
24 射を行ったところ、前立腺及び精嚢重量増加が認められたが、その効果は抗ア
25 ンドロゲン作用を有する酢酸シプロテロン同時投与では消失した。したがって、カ
26 ドミウムは、アンドロゲン受容体を介する作用を有すると結論された（文献
27 6.2.8 - 2）。他方、生後 28 日目のラットの卵巣を摘出し、エストロゲン作用を
28 調べる試験方法である子宮肥大試験を行ったところ、5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重の用量のカド
29 ミウムを 1 回腹腔内投与することによって、子宮肥大が観察された。ところが、
30 エストロゲン作用を完全に抑える薬剤である ICI-182,780 を同時に投与すると、
31 カドミウムによる作用は認められなかった。同様に、乳腺細胞の密度の上昇が、
32 エストロゲンあるいはカドミウムばく露により認められ、このカドミウムばく
33 露による影響は ICI-182,780 により抑制された。これらの影響が観察されたラ
34 ットにおいて、体重減少や肝臓や腎臓における毒性は観察されていない。妊娠ラ
35 ットにカドミウムを 0.5 または 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重の用量で、妊娠 12 日目と 17 日目

1 に腹腔内投与した実験において、生まれてきた雌ラットは、生後 35 日目で体重
2 の増加や性周期の開始時期の促進が認められた。この一連の実験によって、顕著
3 な毒性が観察されない用量のカドミウムが女性ホルモン作用を有することが示
4 唆された（文献 6.2.8 - 3）。

5 また、カドミウムが胎児の成長抑制を引き起こす際に胎盤の水酸化ステロイ
6 ド脱水素酵素（HSD11B2）を阻害することが、ヒト胎盤の栄養細胞を用いた実
7 験結果から示唆されているが（文献 6.2.8 - 4）、有害性との関係は明確ではな
8 い。

9 Mason（1990）は、カドミウム作業に 1 年以上従事した者を対象に、職業性
10 のカドミウムばく露が脳下垂体－精巣系に与える影響を血液中テストステロ
11 ン、黄体ホルモン、卵胞刺激ホルモンを指標として検討している。作業場の空気
12 中カドミウム濃度から推定した累積カドミウムばく露量に依存して、腎糸球体
13 機能及び尿細管機能に変化がみられたが、脳下垂体－精巣系ホルモンに対する
14 影響はみられなかった（文献 6.2.8 - 5）。

16 6.2.10 生殖

18 8. 食品健康影響評価

19 8.1 有害性の確認

20 8.1.2 呼吸器への影響

21 呼吸器に対する影響が指摘されているのは、いずれも吸入ばく露による知見
22 である。

24 8.1.5 高血圧及び心血管系への影響

川村専門参考人修正

25 カドミウムと高血圧あるいは心血管系との関連は、カドミウムのばく露経路
26 やばく露量、腎尿細管機能障害の有無と程度などとの関係を検討する必要がある
27 が、低用量のカドミウム長期ばく露と高血圧や心血管系影響との関係は否定
28 できないものの、について明確な結果を示す研究報告はほとんど無い因果関係
29 を肯定するには至らない。

31 8.1.6 内分泌及び生殖器への影響

岩澤専門委員追記

32 ヒトを対象とした疫学的データでは、肯定的な報告はほとんどない。