

1 カドミウム評価書（第3版）（案）【疫学：腎臓】

2
3 6. ヒトにおける有害性評価

4 6.2 慢性影響

5 6.2.1 腎臓への影響

6 6.2.1.1 環境からのカドミウムのばく露と腎障害（歴史的知見）

7 人のカドミウムへのばく露には、カドミウムを扱う工場で労働者が職業的に
8 ばく露される場合と一般環境での住民が食品や煙草を介してばく露される場合
9 がある。前者の職業的なばく露では、カドミウムを含む微細粒子を吸入し、肺や
10 消化管を介して体内に取り込まれる。後者には、カドミウムを含有する食品など
11 を経口的に摂取することにより、腸管から吸収されて体内に取り込まれる。して
12 消化管から吸収される場合と喫煙により煙草中のカドミウムが肺から吸収され
13 る場合がある。長期ばく露による慢性影響間にわたる慢性ばく露の場合には、職
14 業的なばく露か一般環境でのばく露かを問わず、腎臓が主要な標的臓器であり、
15 ことが広く認められている。また、下記のように職業的あるいは一般環境を問わ
16 ず、カドミウム曝露を受けて体内に取り込まれたカドミウムによる慢性影響と
17 して、近位尿細管障害を主症状とする腎機能障害が生じることが知られている
18 広く認められている。

19 歴史的には Friberg (1950) による バッテリー工場でのカドミウム作業者に
20 ける研究の観察が最初の報告研究であり、カドミウム作業者に観察される認め
21 られた腎機能障害は、低分子量蛋白質の尿への排泄量が増加することが特徴で
22 あると報告された（文献 6.2.1 - 1）。その後、カドミウム作業者にける腎
23 機能がについての詳細にな検討された。により、糸球体において濾過された血漿
24 中の低分子量蛋白質、アミノ酸、グルコース、カルシウム、リン、尿酸などの分
25 子量 40,000 以下の物質のほとんどすべては、正常な状態においてであれば尿細
26 管で再吸収されて血液中を循環するにされるが、カドミウムにより近位尿細
27 管の再吸収機能が低下すると、これらの物質の尿中への排泄量が増加すること
28 が判明した（文献 6.2.1 - 2、 6.2.1 - 3）。

29 他方、作業環境ではなく一般環境におけるカドミウム土壌汚染地域の住民に
30 おいて近位尿細管機能異常が生じる一方、我が国ではカドミウム土壌汚染地域
31 の住民において近位尿細管機能障害が発生することが、臨床・疫学研究によって
32 明らかにされてきた。すなわち、富山県神通川流域に多発したは国際的にも他に
33 類を見ない極めて高度のカドミウム土壌汚染地域であり、そこで多数見出され
34 た重症の骨軟化症を呈するイタイイタイ病患者の腎機能障害は、腎糸球体の異
35 常によるものではなく、近位尿細管における再吸収障害が主体であること（文献
36 6.2.1 - 4）、腎性糖尿、アミノ酸尿、尿細管リン再吸収率（%TRP）の低下がみ

1 られ、イタイイタイ病の腎機能障害は病態生理学的に見てファンコニー症候群¹
2 であると診断された~~ている~~ (文献 6.2.1 - 5、 6.2.1 - 6)。以来、カドミウムの
3 慢性ばく露による影響については、腎臓と骨に主眼が置かれて知見が積み重ね
4 られてきた。Järupら(1998)は、カドミウム摂取量が30 µg/日と70 µg/日(体
5 重70 kgとすると現行のPTWIに相当する)の場合、一般集団ではそれぞれ、
6 1%と7%に腎機能障害が観察されること、また、鉄欠乏のある集団では、それ
7 ぞれ、5%と17%に腎機能障害が観察されることを推定している(文献 6.2.1 -
8 7)。また、Flanaganら(1978)は、血清フェリチンが20 ng/mL以下である
9 鉄欠乏の成人女性では、正常な成人女性よりもカドミウムの吸収が多く、カドミ
10 ウムによる健康リスクが高いと報告している(文献 5 - 5)。他方、Tsukahara
11 ら(2003)は、国内6府県在住の成人女性1,482人の末梢血と一時尿を採取し
12 て解析をおこなっている。対象者は、非喫煙者1,190人を貧血群(ヘモグロビン
13 <10 g/100 mL、フェリチン<20 ng/mL)37人、鉄欠乏群(ヘモグロビン≥10
14 g/100 mL、フェリチン<20 ng/mL)388人及び対照群(ヘモグロビン≥10 g/100
15 mL、フェリチン>20 ng/mL)765人に分け、貧血群及び鉄欠乏群について年齢
16 及び居住県を一致させた対を対照群から選出し、貧血群及びその対照群の36対、
17 鉄欠乏群とその対照群280対の比較を行った。その結果、貧血群、鉄欠乏群い
18 ずれの群でも尿中のカドミウム、α1-microglobulin (α1-MG)、β2- microglobulin
19 (β2-MG)は有意な上昇を示さなかったことから、一般の日本人成人女性に広
20 く認められる、治療の対象にはならない潜在的な貧血及び鉄欠乏では、カドミウ
21 ムの吸収は有意な上昇には至らないと結論している(文献 6.2.1 - 8)。

22 最近、きわめて微量の重金属類(カドミウム、鉛、水銀、ヒ素)に曝露した子
23 供において、腎臓及び神経系(ドーパミン作動神経系)に軽微な影響を示す可能
24 性を示唆する疫学調査が報告された(文献 6.2.1 - 9)。この研究では、フラン
25 ス、チェコ及びポーランドの三カ国の非鉄金属精錬所周辺に居住する子供(合計
26 804人; 平均年齢幅8.5~12.3歳)を対象に断面調査を行い、血液中と尿中の重
27 金属類濃度並びに各種マーカーの解析を行った。その結果、血液中及び尿中カド
28 ミウムと、尿細管障害の指標となるRBP (Retinol Binding Protein)、CC16S
29 (Clara cell protein)及びNAG (N-acetyl-β-D-glucosaminidase)との間に、
30 曝露量依存的に有意な相関が観察された。尿中へのRBP、CC16S及びNAGの
31 排泄量の有意な上昇が観察された群の血液中及び尿中カドミウム排泄量はきわ
32 めて低く、著者らの表現によれば、日本や中国の高度に汚染された地区における
33 成人集団の数値の5分の1から10分の1の値に相当すること、ならびに子供の

¹ ファンコニー症候群：近位尿細管の輸送機能全般の再吸収障害により様々な兆候が観察される。先天性(シスチン症、ウィルソン病など)と後天性(重金属、多発性骨髄腫など)がある。

1 腎臓機能は感受性が高く影響を受けやすい可能性を推測している。また、同集団
2 では、血液中の鉛濃度の上昇にともない、糸球体機能異常の指標として用いられ
3 る血清中クレアチニン、ならび近位尿細管異常の指標である β 2-MG 濃度の上昇
4 が観察された。さらに、従来の知見とは異なり、鉛曝露によってドーパミン代謝
5 への影響は観察されなかったが、他方、血液中カドミウム濃度や尿中総水銀排泄
6 量との間に負の相関が観察された。これらの結果から、著者らは、子供がカドミ
7 ウムや水銀に曝露されることにより、腎機能とドーパミン作動神経系に対して
8 軽微な影響が生じると結論している。

9 他の金属の共存の影響を統計学的に除外して解析し、かつ、尿中カドミウム
10 ($1\ \mu\text{g/g Cr}$ 未満) と血液中カドミウム濃度 ($0.5\ \mu\text{g/L}$ 未満) レベルが一般環境
11 とほとんど変わらないにもかかわらず、軽微ではあるが影響があったという知
12 見は、従来の成人を対象とした知見とは大きく異なっている。しかし、その理由
13 は定かではない。また、前述の三カ国の各国ごとの対照群として設定された非汚
14 染地域に居住する子供における血液や尿中の数値にもかなりの幅がある。これ
15 まで、この報告に記載されたような一般環境中の重金属曝露が子供の腎機能や
16 脳機能に及ぼす影響に関する研究報告は無いため、比較検討は困難である。今
17 後、子供への影響に着目した調査が必要である。しかし、現時点でこの疫学調査
18 のみから、極めて低濃度のカドミウム曝露が子供の腎臓機能や脳機能に与える
19 有害性について結論を引き出すことは適当ではないと考えられる。

21 6.2.1.2 イタイイタイ病

22 イタイイタイ病は腎尿細管機能障害に加えて骨軟化症も呈するカドミウム中
23 毒の最重症例である。富山県神通川流域の水田土壌は上流の岐阜県吉城郡神岡
24 町にある三井金属鉱業株式会社神岡鉱業所に由来する鉱泥・廃水により高度に
25 カドミウムで汚染された。そのために、地元の農業従事者は神通川の水の飲食へ
26 の使用及びカドミウムで汚染された米や他の農産物の摂食により高度のカドミ
27 ウムばく露を受けた。イタイイタイ病は特に多産の女性に多く発生した。患者は
28 激しい疼痛を訴え、亀背などの骨格の変形、体躯の短縮、多発骨折等の症状を呈
29 した。1968年に発表された厚生省の公式見解によれば、イタイイタイ病はカド
30 ミウムの慢性中毒により腎臓障害を生じ、次いで骨軟化症をきたし、これに様々
31 な要因(妊娠、授乳、老化、栄養不足等)が誘因となって形成されたものである。

32 なお、イタイイタイ病の認定とその基準については 6.3 骨への影響に記載し
33 た。

6.2.2 ~~カドミウム土壤汚染地域住民における影響~~

6.2.2.1 ~~近位尿細管機能障害の診断基準~~

6.2.1.3 富山県カドミウム土壤汚染地域における健康調査

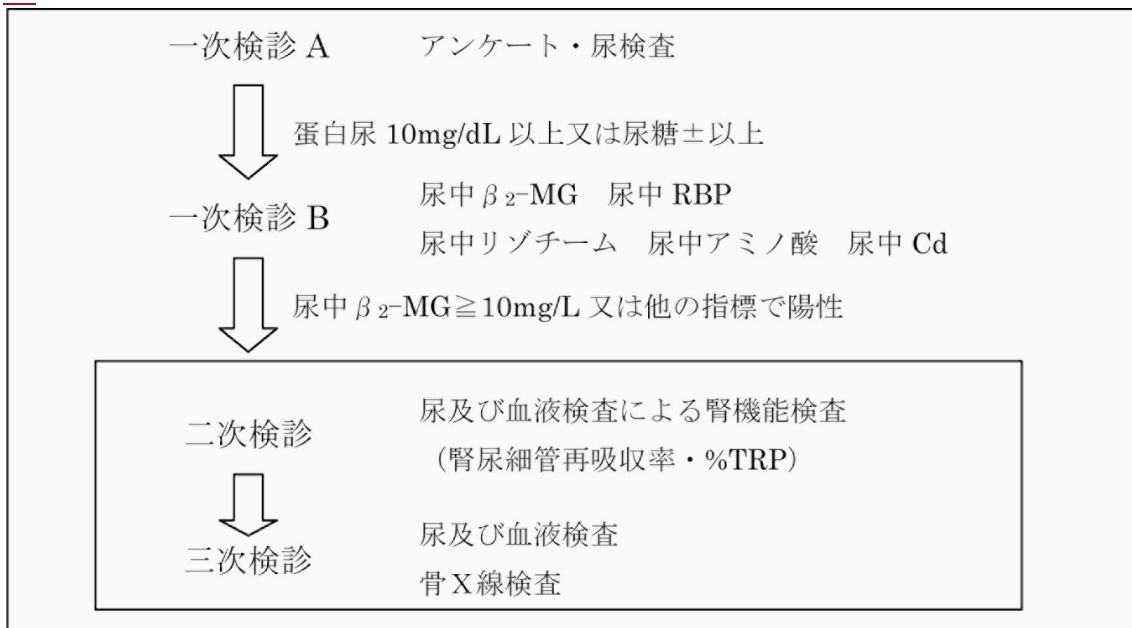
上記のようにイタイイタイ病の多発した富山県神通川流域では、環境省（庁）及び富山県がカドミウム汚染地域住民の健康管理を推進するために以下に述べる一連の「カドミウム汚染地域住民健康影響調査」を実施してきた。1969年当初の厚生省通知による住民健康調査では、主として骨軟化症の発見に調査の重点が置かれていた。しかしその後、カドミウムの近位尿細管機能に及ぼす影響についてもより詳細に検討するために、1976年（昭和51年）に環境庁通知により調査方式の一部が改正された（「昭和51年方式」）。その内容は、カドミウム中毒の典型的事例は、イタイイタイ病であり、カドミウムの曝露に加えて様々な要因（妊娠、授乳、老化、栄養不足等）が誘因となって生じたものである。イタイイタイ病認定に関わる検診のため、旧環境庁は、1976年にカドミウム土壤汚染地域住民に対する健康調査方式を制定した。当時、この方式は、「蛋白尿及び糖尿の有無をスクリーニングとして、これにクレアチニンクリアランス、低分子量蛋白尿、%TRP、尿アミノ酸分析、血液ガス分析の諸検査を行うもので、現在の腎臓病学の水準に照らしても非常に高度な内容を有している」と評価された（文献6.2.2-1）。1976～84年にかけて「環境庁新方式」によりカドミウム土壤汚染地域住民健康調査が、日本の主要なカドミウム土壤汚染地域をほぼ網羅するかたちで、秋田、福島、群馬、富山、石川、兵庫、長崎、大分の8県において実施された（表10）（文献6.2.2-2）。第1次検診A項目が陽性を示した者について、第1次検診Bが同じ尿を用いて行われた。第2次検診は、第1次検診B項目のいずれか1つ以上に該当する者を対象として実施された。第2次検診の結果、%TRP²が80%以下を示した者を第3次検診の対象として、入院検査（2泊3日）で詳細な尿細管機能検査並びに骨X線検査が実施された。第1次から第3次までの結果を総合して、低分子量蛋白尿、糖尿、全般性アミノ酸尿の3項目のうち2項目以上に該当する場合を「近位尿細管機能異常の疑い」とし、さらに%TRPが80%以下のリン再吸収機能の低下、血液中重炭酸イオン濃度が23mEq/L未満のアシドーシスを認める場合には「近位尿細管機能異常の存在」と診断した。この調査結果から、カドミウム環境汚染地域の住民では、近位尿細管機能異常やその疑いがある者が非汚染地域に比べて多く、汚染程度との間に有意な関係がみられた。

その後、1985年からは経過及び予後調査が実施され、その後1985～1996年までの調査結果が報告された（文献6.2.2-3、6.2.2-4）。1985～1996年の住民健康調査では、1979～1984年の調査における有所見者を対象に検診が実施さ

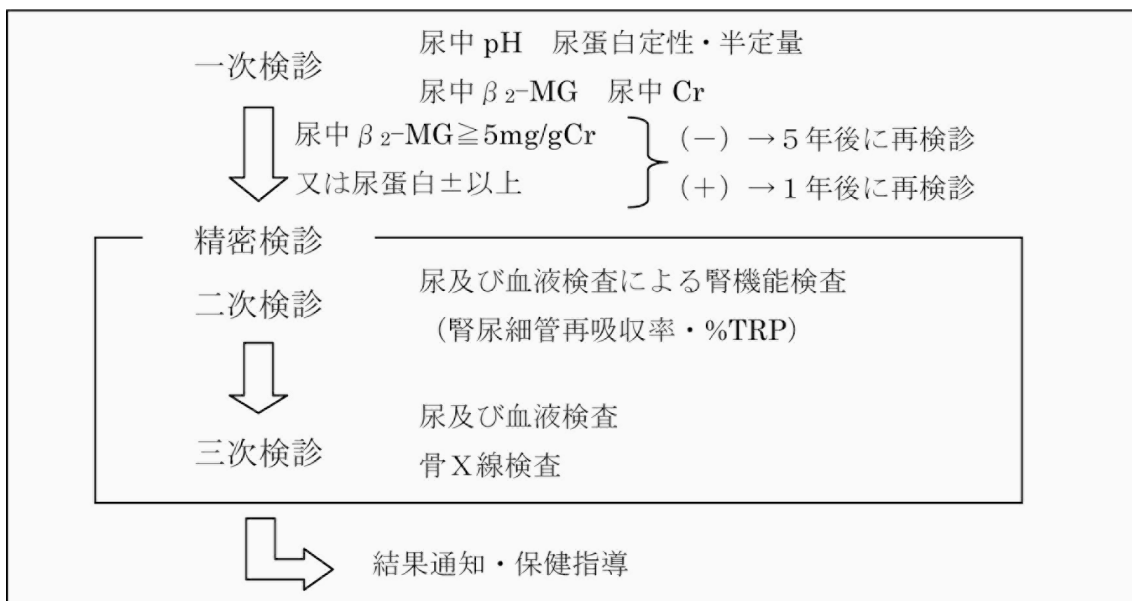
² %TRP：尿細管リン再吸収率。

1 れた。その結果、尿中β2-MG濃度の増加、クレアチンクリアランスの低下が
2 観察され、近位尿細管機能異常の悪化が観察されている。この報告書において
3 は、尿中β2-MGの上昇には加齢による影響が示唆されること等により、近位尿
4 細管機能の経時的変化については、今回のデータから判断することは、困難であ
5 ると総括されている。他方、これに対して、年齢を合わせた比較検討から、単に
6 加齢にともなう生理現象ではなくカドミウムばく露量の増加によって尿中β2-
7 MG濃度が増加することが指摘されている。その根拠として、カドミウムばく露
8 により生体内で合成される低分子量蛋白質MTの尿中濃度が尿中β2-MG濃度
9 と同様の挙動を示すこと、その濃度はイタイイタイ病認定患者群とその要観察
10 者群がもっとも高く、次にカドミウム土壌汚染地域住民群であり、非土壌汚染地
11 域住民群はもっとも低いことが報告されている（文献6.2.2-5）。

12 1997年に、それまでの調査データの解析・評価結果に基づいて調査の方法に
13 ついて検討が行われ、新方式調査方法が提案された。それは5歳刻みの区切り
14 の年齢に達した住民を対象として5年で全対象住民を一巡する方法で実施する
15 というものである。1997～2014年の集計結果では、一次検診全対象者数延べ
16 47,152人のうち、実際に受診した者は延べ16,225人で平均受診率は34.4%で
17 あった。受診者の実人数は6,772人となり、そのうち704人(10.4%)が精密検
18 診の対象者とされ、679人が精密検診を受診した。その結果、これまでの報告と
19 同様に、汚染地域住民の近位尿細管機能(尿中β2-MG濃度)は、受診時の年齢
20 よりも出生世代と強い関連性を有し、同地域に居住する古い世代ほど、近位尿細
21 管機能への影響が強い可能性が示された。また、現時点で近位尿細管機能異常の
22 程度が高くない大多数の住民においては、今後とも尿中β2-MG濃度は低値のま
23 ま推移する可能性が高いと考えられた。但し、尿中カドミウム濃度が精密検査の
24 段階でも測定されていないため、これらの調査で観察された尿中β2-MG濃度の
25 上昇はカドミウムによるものかどうかは明確ではない。



15 図 1 昭和 51 年方式調査方法



31 図 2 新方式調査方法

32 (注) β_2 -MG: β_2 -ミクログロブリン、RBP: レチノール結合蛋白
33 Cd: カドミウム、%TRP: リン再吸収率、Cr:クレアチニン

1 —行政による健康影響調査だけでなく、富山県神通川流域では多くの調査がこ
2 れまでに継続的に実施されてきた。初期の1967年に腎障害を中心とした大規
3 模な疫学調査が実施された。30歳以上の男女住民全員6,711人を対象として、
4 6093人が受診した（受検率は90%以上）。イタイイタイ病発生地住民では、
5 非発生地住民に較べて尿蛋白・尿糖陽性者を示すものが多く、その差が明らか
6 になるのは50歳以上であり、しかも高年齢層ほど非発生地より高い陽性率を
7 示していた（福島ら、1974）。

8 1976年に5歳から70歳以上の神通川流域住民596人を対象に疫学調査が実
9 施された（小林）。幅広い年齢層別に観察すると、尿中カドミウム濃度は全年齡
10 で汚染地の方が非汚染地よりも高く、尿蛋白、糖、アミノ酸等の濃度は汚染地の
11 方が年齢とともに高くなる傾向が認められた。

12 1983～1984年には11の集落で187人の55歳から66歳の女性を対象に調査
13 が実施された（Aoshima, 1987）。米中カドミウム濃度の集落毎の平均値は0.32-
14 0.57 ppm、尿中カドミウム濃度の幾何平均値は9.3～23.4 $\mu\text{g/g Cr}$ という極めて
15 高度なものであった。尿中の β 2-MG濃度、 α 1-MG濃度、アミノ態窒素濃度、
16 糖濃度、カルシウム濃度、pHの値はいずれも汚染集落住民の方が対照地域より
17 も高かった。尿細管障害を発症していたと考えられる β 2-MG濃度1 mg/g Cr 及
18 び尿中糖濃度100 mg/g Crを超えていた人は64人、38.3%にも及んだ（対照集
19 落ではゼロ）。

20 上記の調査の頃より汚染水田土壌の改良事業が開始され、それから11年後の
21 1994～1995年に実施された追跡調査では、事業の完了した地区の男女住民にお
22 いて、米中カドミウム濃度、並びに米からのカドミウムばく露量の低下が観察さ
23 れた。その結果として尿中カドミウム濃度の有意な低下がみられたが、尿中 β 2-
24 MG濃度及び尿中グルコース濃度は、有意に増加していた（文献6.2.2 - 6、
25 6.2.2 - 7）。従って、カドミウムばく露が低減した後でも尿細管機能の低下は進
26 行すると考えられた。

27 さらに、土壌復元事業完了後の2003年に住民女性及び非汚染地域の女性住民
28 を対象に横断研究が実施された（Horiguchiら2010）。米中カドミウム濃度は
29 低下し、むしろ非汚染地域よりも低いくらいであった。しかし、血液中及び尿中
30 カドミウム濃度は汚染地域で高く、尿中 α 1-MG及び β 2-MG濃度も汚染地域で
31 高かった。汚染地域住民のうち5名が高 β 2-MG尿症（ $> 3000\mu\text{g/g Cr}$ ）を示し、
32 そのうち3名は尿中 β 2-MG濃度が10,000 $\mu\text{g/g Cr}$ を超えていた。さらに、1名
33 は骨密度の低下と腎性貧血を呈していたため、骨軟化症の所見は不明であった
34 もの、イタイイタイ病に極めて近い病態であった。従って、土壌復元事業の完
35 了後も神通川流域の住民の間ではイタイイタイ病の各段階の病態を示す人が存
36 在することが判明した。また、カドミウム腎症の発症は散発的であることが考え

1 られた。

3 6.2.1.4 富山県以外のカドミウム土壤汚染地域での住民健康調査の概略

4 我が国には富山県神通川流域以外にもカドミウム土壤汚染地域は存在し、そ
5 れぞれで住民健康調査が実施されてきた。

6 富山県神通川流域のカドミウム土壤汚染地域でのイタイタイ病の発生を受
7 けて、1969年から1984年にかけて、1976～84年にかけて「環境庁新方式」に
8 よりカドミウム土壤汚染地域住民健康調査が、日本の主要なカドミウム土壤汚
9 染地域をほぼ網羅するかたちで、秋田、福島、群馬、富山、石川、兵庫、長崎、
10 大分の8県においてカドミウム土壤汚染地域住民健康調査が実施された(表10)
11 (文献6.2.2-2)。第1次検診A項目が陽性を示した者について、第1次検診
12 Bが同じ尿を用いて行われた。第2次検診は、第1次検診B項目のいずれか1
13 つ以上に該当する者を対象として実施された。第2次検診の結果、%TRP³が80%
14 以下を示した者を第3次検診の対象として、入院検査(2泊3日)で詳細な尿細
15 管機能検査並びに骨X線検査が実施された。第1次から第3次までの結果を総
16 合して、低分子量蛋白尿、尿糖、全般性アミノ酸尿の3項目のうち2項目以上
17 に該当する場合を「近位尿細管機能異常の疑い」とし、さらに%TRPが80%以
18 下のリン再吸収機能の低下、血液中重炭酸イオン濃度が23_mEq/L未満のアシ
19 ドーシスを認める場合には「近位尿細管機能異常の存在」と診断した。この調査
20 結果から、カドミウム環境汚染地域の住民では、近位尿細管機能異常やその疑い
21 がある者が非汚染地域に比べて多く、汚染程度との間に有意な関係がみられた。
22 あることが判明した。

³ %TRP：尿細管リン再吸収率。

1 表 10 カドミウム土壌汚染地域住民健康調査方式

	第1次検診 A	第1次検診 B	第2次検診	第3次検診
対象者	50才以上の住民	第1次検診 A で尿蛋白 100mg/L 以上で、かつ* 尿糖 (±) 以上のもの * (本調査では「かつ」ではなく「または」とした)	第1次検診 B で次に掲げる1つ以上に該当するもの (1)B2-MG 陽性 (10mg/L 以上) (2)RBP 陽性 (4mg/L 以上) (3)リゾチーム陽性 (2mg/L 以上) (4)総アミノ酸(20mM 以上) (5)カドミウム(30µg/L 以上)	第2次検診で%TRP が 80%以下のもの
試料	早朝尿	第1次検診 A で用いた早朝尿に 1/100 量の 10%窒化ナトリウム水溶液を加えて 4℃に保存したもの	(1) 時間尿 (2) 血液	(1) 早朝尿、時間尿、全尿 (2) 血液
検診項目	1. 問診 2. 尿検査 (1) 蛋白質定量 (2) 糖定性 3. 血圧測定	1. 尿中低分子量蛋白質定性 (1)B2-MG (2)RBP またはリゾチーム 2. 尿中総アミノ酸定量 3. 尿中カドミウム定量	1. 身長・体重計測 2. 尿検査 (1) クレアチニン定量 (2) 無機リン定量 3. 血液検査 (1) クレアチニン定量 (2) 無機リン定量	1. 身長・体重計測 2. 尿検査 (1)蛋白質定量 (2)糖定量 (3)低分子量蛋白質定量 (4)総アミノ酸定量 (5)アミノ酸分析 (6)クレアチニン定量 (7)無機リン定量 (8)尿沈渣 (9)尿細菌培養 3. 血液検査 (1)糖定量 (空腹時) (2)クレアチニン定量 (3)無機リン定量 (4)血清アルカリフォスファターゼ定量 (5)血清電解質定量 (Na, K, Ca, Cl) (6)尿素窒素定量 (7)糖負荷試験 (8)血液ガス分析(pH,重炭酸イオン) 4. X線直接撮影 5. その他医師の必要と認める検査項目 6. 検診担当医所見

2 ※ 環境保健レポート (1989) から引用 (文献 6.2.2 - 2)

3 「注意」環境保健レポートの中で mg/dL であった単位を mg/L に統一。

1 石川県梯川流域には上流の尾小屋鉱山由来のカドミウム土壤汚染地域が存在
2 した。この地域では 1974 年・1975 年に初めて大規模なカドミウムの健康影響
3 調査が実施され（対象者 2,691 人）、1981 年～1983 年にも 3,465 人の住民を
4 対象に調査が実施された（受検率 91%）。後者の調査では、尿中 β 2-MG 濃度
5 が 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上を示したものは、汚染地域では 50 歳以上の男性で 14.3%、
6 女性で 18.4%であり、非汚染地域の全男性 6%、全女性の 5%よりも有意に多か
7 った。

8 6.2.2.2 近位尿細管機能異常の検出とその予後

9 富山県神通川流域においては、1979～1984 年に実施された「環境庁新方式」
10 による健康調査に引き続き、1985 年からは経過及び予後調査が実施され、その
11 後 1985～1996 年までの調査結果が報告された（文献 6.2.2 - 3、6.2.2 - 4）。
12 1985～1996 年の住民健康調査では、1979～1984 年の調査における 1 次検診 A
13 陽性者、3 次検診受診者などの有所見者を対象に検診が実施された。その結果、
14 尿中 β 2-MG 排泄量の増加、クレアチニンクリアランスの低下が観察され、近位
15 尿細管機能異常の悪化が観察されている。この報告書においては、尿中 β 2-MG
16 の上昇には加齢による影響が示唆されること等により、近位尿細管機能の経時
17 的变化については、今回のデータから判断することは、困難であると総括されて
18 いる。他方、これに対して、年齢を合わせた比較検討から、単に加齢にとまなう
19 生理現象ではなくカドミウム曝露量の増加によって尿中 β 2-MG 排泄量が増加す
20 ることが指摘されている。その根拠として、カドミウム曝露により生体内で合成
21 される低分子量蛋白質 MT の尿中排泄量が尿中 β 2-MG 排泄量と同様の挙動を
22 示すこと、その排泄量はイタイイタイ病認定患者群とその要観察者群がもつと
23 も高く、次にカドミウム土壤汚染地域住民群であり、非土壤汚染地域住民群はも
24 っとも低いことが報告されている（文献 6.2.2 - 5）。

25 汚染水田土壤の改良事業開始から 11 年後に実施された追跡調査では、事業の
26 完了した地区の男女住民において、米中カドミウム濃度、並びに米からのカドミ
27 ウム曝露量の低下が観察された。その結果として尿中カドミウム排泄量の有意
28 な低下がみられたが、尿中 β 2-MG 排泄量及び尿中グルコース排泄量は、有意に
29 増加していた（文献 6.2.2 - 6、6.2.2 - 7）。

30 石川県梯川流域の高度汚染地区住民についての汚染水田土壤改良後 5 年間の
31 追跡調査では、観察開始時に尿中 β 2-MG 排泄量濃度 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 未満であつ
32 た被験者の大部分は、5 年後においても 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 未満であり、増加はみら
33 れなかった。しかし、開始時に 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上の数値であつた被験者では、
34 5 年後には明らかな上昇が認められた（文献 6.2.2 - 8）。

35 長崎県対馬には対州鉱山があり、それに由来するカドミウム土壤汚染が発生
36 した。巖原町（現：対馬市）佐須地区住民の 10 年間にわたる観察では、初回調

1 査時に尿中 β 2-MG 排泄量濃度 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上を示した 16 名の尿中 β 2-MG
2 排泄量濃度 の幾何平均値は、10 年後に 2 倍近く上昇したのに対して、初回時に
3 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 未満の 30 名では、顕著な変化はみられなかった（文献 6.2.2 - 9）。

4 兵庫県市川・丸山川流域の土壤は、生野鉱山等によりカドミウムに汚染され
5 た。兵庫県生野鉱山汚染地域では、30 歳以上の住民 1 万名以上から採尿を行い、
6 カドミウムの影響による尿細管機能障害の可能性があると考えられる者 13 名が
7 選別された。この 13 名の尿中カドミウム排泄量濃度 の平均値は 13.1 $\mu\text{g/L}$ 、尿
8 糖陽性者 7 名であった（文献 6.2.2 - 10）。また、汚染地域の 50 歳以上の住民
9 の早朝尿を分析した報告では、蛋白、糖ともに対照地域住民の約 2 倍の陽性率
10 を示し、尿中 β 2-MG 濃度 が 10,000 $\mu\text{g/L}$ 以上の高濃度である者は、汚染地域で
11 7.1%、非汚染地域で 0.65%であった（文献 6.2.2 - 11）。

12 秋田県には全県にわたって鉱山が散在していたため、鉱山及び製錬所の位置
13 と一致するように多数のカドミウム土壤汚染地域も存在していた。1972 年・
14 1973 年に全県 17 カ所の 3,182 人を対象にカドミウムについての住民健康調査
15 が実施されたところ、尿蛋白・尿糖異常出現率は 13.0%（対照 4.8%）、尿中カ
16 ドミウム濃度 10 $\mu\text{g/L}$ 以上の者は 4.0%（対照 0.5%）という結果であった（加
17 美山、1976）。

18 特に秋田県北部の小坂町では小坂鉱山と小坂製錬所のために深刻なカドミウ
19 ムによる土壤汚染が発生しており、鉱山周囲の集落で詳細な住民健康調査が実
20 施された。1975 年には小坂町の 7 つの集落で 50 歳～69 歳の男女住民 156 人を
21 対象に実施された健康調査の結果は、Cd 摂取量 150 $\mu\text{g/日}$ （対照 40 $\mu\text{g/日}$ ）、
22 尿中 Cd 濃度 7.5 $\mu\text{g/L}$ （対照 2 $\mu\text{g/L}$ ）、高 β 2-MG 尿症：14%（対照 3%）で
23 あった（Kojima ら、1977）。また、1972 年～1975 年には小坂町の細越集落で
24 35 歳～70 歳以上の男女住民 147 人を対象に集中的に住民健康調査が実施され、
25 10 人が多発性近位腎尿細管機能異常症と診断された（Saito ら、1977）。

26 Horiguchi ら（2004）は、日本国内の対照地域と 4 カ所の低度から中程度の
27 カドミウム汚染地域の 5 カ所において、40 代から 60 代の農婦を対象としてカ
28 ドミウム曝露と腎尿細管機能への影響について調査を実施したが、最もカドミ
29 ウム曝露レベルの高かった秋田県においても腎尿細管機能への影響が見られな
30 かった。しかし、カドミウムの生物学的半減期が長いこと、近年の日本人の平均
31 寿命が著しく延びてきたことなどを考えると、70 代以上での健康影響も観察す
32 る必要があると考えられた。また、対象地域であった大館市よりも鉱山に近い鹿
33 角市と小坂町はカドミウム曝露レベルがより高いことが予想されたため、同地
34 域まで対象を拡大し、新たに県内の対照地域も設定し、対象者を 70 代まで拡大
35 して調査を実施し、3 地域間で比較した（Horiguchi ら、2013）。自家産米中の
36 カドミウム濃度は 2 カ所の汚染地域で高く、それまでの生涯カドミウム摂取量

1 は高かったと推測された。2 カ所の汚染地域の血液中・尿中カドミウム濃度は年
2 齢に依存して高くなり、それは大館市よりも鹿角市・小坂町の方が高く、特に 70
3 ～79 歳の尿中カドミウム濃度は 10 $\mu\text{g/g Cr}$ に近い値であった。尿中 β 2-MG 濃
4 度は鹿角市・小坂町の 70～79 歳で対照よりも有意に高く、「初期の尿細管症」
5 とされるカットオフ値 (300 $\mu\text{g/g Cr}$) を超える人の割合も 60～79 歳で多くな
6 っていた。しかし、eGFR に影響はみられなかった。また、カドミウム腎症と考
7 えられる 75 歳の女性が 1 名いた。

9 6.2.1.5 尿細管機能障害の指標と診断

10 イタイイタイ病は尿細管機能障害を基盤として発症し、また富山県神通川流
11 域や他のカドミウム土壌汚染地域でも多くの尿細管機能障害例が見いだされて
12 きたが、その診断のためには基準の設定が必要である。これまでに、齋藤らによ
13 るものを始め、以下のような尿細管機能障害の判定基準が提唱されてきた。

齋藤ら (日内会誌 1975)

①%TRP 低下+腎性糖尿+全般性アミノ酸尿を満たすものを **Fanconi** 症候群とする

②腎性糖尿または全般性アミノ酸尿あり、かつ下記の 6 項目のうち 4 項目を満たすもの、

および **Fanconi** 症候群を多発性近位尿細管機能異常とする

・腎性糖尿 (Testape 法>弱陽性) かつ空腹時血糖正常

・全般性アミノ酸尿 (尿アミノ酸分析)

・%TRP 低下 (<79%)

・尿酸クリアランス高値 (>0.19)

・重炭酸排泄閾値低下 (<25mEq/L)

・尿細管性蛋白尿 (尿蛋白電気泳動または尿中 RBP>0.4mg/dL)

蔀ら (日腎誌 1981)

以下の 5 項目のうち 4 項目以上を満たすものを多発性近位尿細管機能異常とする

・腎性糖尿 (Testape 法>+) かつ空腹時血糖<100mg/dL

・尿中総アミノ窒素>24.3mmol/g cr. (尿アミノ酸分析も参考)

・%TRP 低下 (<79%)

・尿酸クリアランス高値 (>0.19)

・尿細管性蛋白尿(スルホサリチル酸法 >+かつアルブミン/ β 2-MG < 13

環境庁 (1976)

①以下の 3 項目のうち 2 項目を満たすもの (近位尿細管機能異常疑い)

・低分子量蛋白尿

・糖尿

・全般性アミノ酸尿

②さらに以下の項目を認めるもの（近位尿細管機能異常の存在）

・%TRP 低下

・血液中重炭酸イオン濃度 < 23mEq/L

青島ら（日衛誌 1988）

以下の 5 項目の検査を実施、上の 4 項目をすべて満たすものを多発性近位尿細管機能異常

（Fanconi 症候群）とした

・ β 2-MG 再吸収率（<0.1%）

・尿酸クリアランス高値（>0.13）

・腎性糖尿（Testape 法 > +）

・TmP/GFR <2.5mg/dL

・血液中重炭酸イオン濃度 < 21mEq/L

1
2 Fanconi 症候群と多発性近位尿細管機能異常を区別して定義しているのは齋藤
3 らのみで、他の基準では区別はされていない。しかし、検査項目としてほぼ共
4 通しているのは、低分子量蛋白質（特に β 2-MG）、糖、アミノ酸、リン、尿酸、
5 重炭酸イオンの尿中への排泄量の増加あるいは血液中重炭酸イオン濃度の低下
6 を確認することである。いずれも 5~6 種類の検査を行い、3~4 項目以上をみ
7 たすものを多発性近位尿細管機能異常として診断している。検査項目の組み合
8 わせ、カットオフレベルは報告により、少し異なる。

9 これらの判定基準は臨床的なものであり、実際に富山県のカドミウム汚染地
10 域住民健康影響調査での三次検診の検査項目にも含まれている。しかし、種々の
11 検査が可能な医療機関では実施可能であるが、住民健康調査では上記の項目を
12 広く調べることは困難であるため、その場合にはスクリーニング検査として尿
13 中への蛋白質排泄量がよく用いられる。

14 カドミウムによる近位尿細管機能障害の指標としては、血漿中に存在し糸球
15 体で濾過されるが、近位尿細管で再吸収される低分子量蛋白質や近位尿細管に
16 特異的に局在している蛋白質がある。前者の低分子量蛋白質には、RBP、リゾチ
17 ーム、 β 2-MG、 α 1-MG、MT などがある。後者の蛋白質としては、NAG があ
18 る。前者の低分子量蛋白質は、すべて血液中に存在していることから、近位尿細
19 管機能障害により再吸収能が低下すると、その程度に応じて尿中への排泄量が
20 増加する。 β 2-MG はカドミウムばく露に対して鋭敏かつ量依存的に反応すること
21 から、低分子量蛋白質の中でもっとも幅広く指標として用いられる。NAG は、
22 腎の近位尿細管上皮細胞のリソゾームに存在する加水分解酵素である。尿中に
23 排泄される NAG は、近位尿細管上皮細胞から逸脱したもので、尿細管・間質の
24 疾患でその排泄が増加する。

1 その中でもβ2-MGは感度がよく、後述するようにカドミウムによる尿細管機
2 能障害の程度に応じたレンジが広くて障害度・重症度の分類が可能であるため、
3 疫学調査などでは最も広く指標として用いられている。そのために従来の数多
4 くの疫学調査のデータを比較する上でも便利である。しかし、β2-MGは近位尿
5 細管機能障害の特異的指標ではなく、自己免疫疾患、ウイルス感染症、並びにβ2-
6 MGの産生が増加する悪性腫瘍のような病態において血液中β2-MG濃度が上
7 昇し、糸球体基底膜を通過するβ2-MGが増加する。その結果、近位尿細管機能
8 障害がなくても尿中β2-MG濃度は増加する。尿中排泄量の増加が近位尿細管機
9 能障害によるものか、それとも上記疾患などの原因によるかを鑑別する場合に
10 は、尿中と血液中のβ2-MGの値を比較する。血液中β2-MG濃度が正常で尿中
11 β2-MG濃度が増加している場合には近位尿細管機能障害が疑われるが、鑑別し
12 なくてはならない疾患として、腎盂腎炎、アミノグリコシド系抗菌薬による腎機
13 能障害などがある。尿中NAG濃度と異なる点は、尿細管の数が著しく減少した
14 腎機能障害においても、障害の程度に応じて尿中β2-MG濃度は増加すること
15 である。もうひとつ尿中β2-MG濃度について注意が必要なのは、尿中pHが低い
16 とβ2-MGの分解が急速に進行することである。従って、採取尿のpHを確認し
17 ておくこと、尿採取時に少量のアルカリ溶液を添加することなどの対策が必要
18 である。

20 **6.2.1.6 海外でのカドミウム土壤汚染地域での住民健康調査**

21 海外のカドミウム汚染地域でのカドミウム曝露と腎機能への影響についての
22 報告もされている。Chenら(2018a)は、中国江西省のスズ及びタングステン
23 の採掘場がある汚染地域住民及び非汚染地域住民を対象に、食事/総カドミウ
24 ム摂取量、尿中及び血液中カドミウム濃度と腎臓への影響との関連について調
25 査を行った。食事からのカドミウム摂取量は汚染地域で高く、タバコからのばく
26 露を加えた総カドミウム摂取量も同様であった。尿中及び血液中カドミウム濃
27 度も汚染地域で高かった。尿中β2-MG濃度は食事、血液中及び尿中のカドミウ
28 ム濃度と相関がみられたが、食事からのカドミウム摂取量と最も相関が強くみ
29 られた。しかし、性別と年齢が考慮されておらず、また、喫煙のみ吸収率10%
30 を乗じており、消化管からの吸収率を考慮していない。

31 Chenら(2018b)は、中国南西部のカドミウム非汚染地域住民、中等度汚染
32 地域住民、重度汚染地域住民を対象としたChinaCad studyにおいて、食事か
33 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た。累積カ
34 ドミウム摂取量、尿中及び血液中カドミウム濃度は汚染度に比例して高かった。
35 累積カドミウム摂取量で群分けした解析では、NAG及びNAGB増加のオッズ
36 比が上昇し、腎臓への影響を示すバイオマーカーとして鋭敏な指標であること

1 が示された。但し、カドミウム濃度を測定した食品の数が少ない点に注意してお
2 く必要がある。

3 Nishijo ら (2014) は、タイのメーソートで汚染地域住民及び非汚染地域住民
4 を対象に調査を行った。汚染地域住民の尿中カドミウム濃度の幾何平均値は男
5 性で 6.3 $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で 7.0 $\mu\text{g/g Cr}$ 、血液中カドミウム濃度の幾何平均値は男
6 性で 6.9 $\mu\text{g/L}$ 、女性で 5.2 $\mu\text{g/L}$ であり、高度のカドミウム汚染が見られた。尿
7 中及び血中カドミウム濃度と $\beta 2\text{-MG}$ 及び NAG に関連がみられた。

8 Qing ら (2021a) は、中国、香港または台湾の尿中カドミウム濃度と $\beta 2\text{-MG}$ 、
9 NAG 、アルブミン及び RBP との関連について調査している文献を検索し、 EFSA
10 と同様のトキシコキネティックモデルを用いて食事からのカドミウム摂取量を
11 推定し、 TDI を算出した。尿中カドミウム濃度と $\beta 2\text{-MG}$ 及び NAG に関連がみ
12 られた。この解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
13 ウム摂取量は 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
14 TDI とした。

15 16 6.2.1.7 カドミウム非汚染地域における腎機能の評価

17 カドミウム汚染のない地域において、尿中カドミウム濃度と尿中 $\beta 2\text{-MG}$ 濃
18 度との間に正の関連があることが報告されている。Uno ら (2005) 、
19 Kobayashi ら (2006) 、Suwazono ら (2011) らは、日本の非汚染地域 (千
20 葉県、富山県、滋賀県、和歌山県) において尿中カドミウム濃度と尿中 $\beta 2\text{-$
21 MG 濃度との間に有意な正の相関を認め、 BMD 法を用いて尿中カドミウム濃
22 度の閾値に相当する $\text{BMD}_{05}/\text{BMDL}_{05}$ を求めている。対象集団、解析方法や尿
23 中 $\beta 2\text{-MG}$ のカットオフ値などは報告によって異なるが、得られた結果には、
24 BMD_{05} は 0.5~8.7 $\mu\text{g/g Cr}$ 、 BMDL_{05} は 0.4~7.3 $\mu\text{g/g Cr}$ と大きなばらつきが
25 ある (表)。同様の解析は、日本 (Sakuragi et al. 2012; Ikeda et al. 2012)
26 および中国 (Wang et al. 2016) の他の研究者によっても行われている。
27 Sakuragi ら (2012) の報告は、日本の非汚染地域住民 17,375 人 (16 県) に
28 ついて解析しており、 $\text{BMD}_{05}/\text{BMDL}_{05}$ は、全体では 2.46/2.32 $\mu\text{g/g Cr}$ であっ
29 たが、尿中クレアチニン濃度や尿中カドミウム濃度によって結果に約 4 倍のば
30 らつきがみられた (BMD_{05} : 1.05~4.82 $\mu\text{g/g cr}$)、(BMDL_{05} : 0.86~3.82
31 $\mu\text{g/g Cr}$)。Ikeda ら (2012) の報告では、非汚染地域の 50 歳代住民 5,306 人
32 において、 $\text{BMD}_{05}/\text{BMDL}_{05}$ は 4.11/2.97 $\mu\text{g/g Cr}$ と推定された。なお、この調
33 査では、腎皮質中カドミウム濃度の低下が起きるとされる 60 歳以上の人は含
34 まれていない (表)。

35 一方、非汚染地域において、両者の間に有意な関連は見られないとする報告も
36 ある。Moriguchi ら (2010) は、カドミウムばく露がやや高いとされる日本海

沿岸の非汚染地域（秋田、山形、新潟、富山、石川県）において調査を行った。尿中カドミウム濃度の幾何平均値は、4 県で全国の数より有意に高かったが、β 2-MG 濃度は 1 県のみで有意に高く、3 県で有意に低かった。尿中 β 2-MG が 1,000 μg/g Cr を超える人の有病率は 1 県のみで有意に高かったが、個人における尿中カドミウム濃度の検討から、カドミウムばく露との関連は考えにくかったとしている。

一般に、カドミウムによる腎影響が出現する前では、尿中カドミウム濃度は、体内ばく露量や腎皮質中カドミウム濃度を反映するといわれている（Cadmium and Health Vol I, p161）。しかし、原因を問わず低分子量蛋白尿が発生すると、尿中メタロチオネインの排泄量の増加とともにそれに結合したカドミウムの尿中排泄量も増加すると考えられる。この場合、尿中カドミウム濃度の上昇は、低分子量蛋白尿による結果であり、尿中カドミウムは純粋なばく露指標とは言えない。また、尿中カドミウム濃度と尿中低分子量蛋白濃度との正の関連は、重金属が結合する低分子量蛋白の再吸収の個人間変動（Chaumont et al. 2012）や尿流量の変化などの生理的変動（Akeström et al. 2013）によるもので、カドミウムの毒性を示すものではないとする論文がある。

以上、非汚染地域の調査では、尿中カドミウム濃度と尿中 β 2-MG 濃度との間に統計学的関連がみられるかどうかや、両者に正の関連が見られた場合、それをカドミウムの毒性によるものと判断するかどうかについて、結果や見解は必ずしも一致していない。また、BMD 法を用いて尿中カドミウム濃度の閾値を推定している報告は多いが、結果に大きなばらつきがあるのが現状である。

表 非汚染地域における BMD 法による尿中 Cd 濃度の閾値に関する報告
（β 2-MG をレスポンス指標としたもの）

報告者	地域	性	年齢	人数	BMD ₀₅ (μg/g cr.)	BMDL ₀₅ (μg/g cr.)	方法	β 2-MG カットオフ値 (μg/g cr.)
Uno et al. 2005	富山、和歌山、滋賀	男	40-59	410	0.5	0.4	Quantal linear (USEPA BMD Software 3.1.1)	233(84%)
		女		418	0.9	0.7		274(84%)
Kobayashi et al. 2006	千葉	男	>50	1114	2.9	2.4	log-logistic (USEPA BMD Software 3.1.1)	507(84%)
		男			6.4	4.5		994(97.5%)
		女		1664	3.8	3.3		400(84%)
		女			8.7	7.3		784(97.5%)
Suazono et al. 2011	千葉	男	>50	547	3.4	2.6	Hybrid (Crump 2002)	708
		女		723	1.7	1.4		415

Sakuragi et al. 2012	日本 16 県	全体 (範囲)	48.7+10.1	17375	2.46 (1.05~4.82)	2.32 (0.86~3.82)	Hybrid (Budtz- Jorgensen 2001)	95%
Ikeda et al. 2012	日本 16 県	男女	50-59	5306	4.11	2.97	Continuous (USEPA 2010)	
Wang et al. 2016	中国	男	<10 ~	469	1.24	0.62	log-logistic (USEPA BMD Software 2.4)	780(90%)
		女	> 71	465	1.35	0.64		690(90%)

6.2.1.8 カドミウムによる尿細管障害に対して影響を及ぼす因子

6.2.1.8.1 性・年齢の影響

イタイイタイ病患者は女性が大多数を占めることは以前よりよく知られているが(村田, 1971)、それには妊娠、出産、授乳などが関与していると考えられている。特に、一般に閉経前の女性は慢性的な鉄欠乏状態にあるために消化管からのカドミウムの吸収が亢進している可能性がある。実際に、20-30代の女性における消化管からのカドミウムの吸収率は44%にもなっていることが報告されている(Horiguchi, 2004)。一方で、富山県神通川流域や他のカドミウム土壌汚染地域ではカドミウムによる尿細管障害の発生には性差があまり認められていない(福島ら, 1971; 青島, 2012; Saito et al., 1977)。

年齢はカドミウムによる尿細管障害の発生に大きく影響する。カドミウムの腎臓への蓄積も尿細管機能の低下も、いずれも加齢によって進行するため、カドミウムによる尿細管機能障害は加齢によって進行することは当然であると言える。しかし、秋田県のカドミウム土壌汚染地域の女性において年齢と尿中カドミウム濃度で階層化して尿中β2-MG濃度の比較をしたところ、尿中カドミウム濃度が10 μg/g Cr以上という高度のカドミウムばく露を受けた群においても尿中β2-MG濃度は60代以下では上昇は見られず、70代で上昇することが観察された。すなわち、年齢はカドミウムによる尿細管障害において効果修飾因子として働くことが示唆された(Horiguchi, 2013)。

6.2.1.8.2 鉄欠乏の影響

カドミウムの消化管からの吸収は鉄欠乏があると亢進する(体内動態の項参照)。Järupら(1998)は、一般集団において、カドミウム摂取量が30 μg/日と70 μg/日(体重70 kgとすると現行のPTMIに相当する)の場合、それぞれ、1%と7%に腎機能障害が観察されること、また、鉄欠乏のある集団では、それぞれ、5%と17%に腎機能障害が観察されることを推定している(文献6.2.1-7)。また、Flanaganら(1978)は、血清フェリチンが20 ng/mL以下である鉄欠乏の成人女性では、正常な成人女性よりもカドミウムの吸収が多く、カドミウムによる健康リスクが高いと報告している(文献5-5)。

1 我が国の非汚染地域において、Tsukahara ら (2003) は、成人女性 1,482 名
2 の末梢血と一時尿を採取して解析をおこなっている。対象者は、非喫煙者 1,190
3 名を貧血群 (ヘモグロビン < 10 g/100 mL、フェリチン < 20 ng/mL) 37 名、鉄
4 欠乏群 (ヘモグロビン \geq 10 g/100 mL、フェリチン < 20 ng/mL) 388 名及び対照
5 群 (ヘモグロビン \geq 10 g/100 mL、フェリチン > 20 ng/mL) 765 名に分け、貧血
6 群及び鉄欠乏群について年齢及び居住県を一致させた対を対照群から選出し、
7 貧血群及びその対照群の 36 対、鉄欠乏群とその対照群 280 対の比較を行った。
8 その結果、貧血群、鉄欠乏群いずれの群でも尿中のカドミウム、 α 1-MG、 β 2-
9 MG は有意な上昇を示さなかったことから、一般の日本人成人女性に広く認め
10 られる、治療の対象にはならない潜在的な貧血及び鉄欠乏では、カドミウムの吸
11 収は有意な上昇には至らないと結論している (文献 6.2.1 - 8)。

8. 食品健康影響評価に移動

6.2.2.3 近位尿細管機能障害の検出方法と診断基準

14 近位尿細管機能障害は、様々な原因により生じる。カドミウムが原因かどうか
15 を調べるためには、カドミウム曝露の指標として尿中カドミウムが用いられる。
16 カドミウム土壌汚染地域に一定期間以上居住し、その土地の米を食している住
17 民は、尿中カドミウム排泄量が高い傾向にある。また、*in vivo* 中性子放射化分
18 析を用いてカドミウム精錬工場作業者の肝臓及び腎臓中のカドミウム量を分析
19 した結果、近位尿細管機能障害を有しない対象者では、尿中カドミウム排泄量と
20 腎臓中のカドミウム量との間における有意な相関 ($r = 0.61$, $n = 33$) が報告さ
21 れている (文献 6.2.2 - 10)。しかし、尿中カドミウム排泄量を腎臓中カドミウ
22 ム濃度の代替 (surrogate) 指標とする場合には、以下の点に留意して解析する
23 必要がある。

24
25 * 腎臓中カドミウム濃度は、年齢と密接に関連した変化を示す。すなわち、
26 加齢とともに食品等に含まれるカドミウムを長期間摂取することになる
27 ため、腎臓中カドミウム濃度は増加し、50 歳代をピークとし、その後、
28 加齢に伴う腎臓の萎縮により 60 歳代以降は漸減する (文献 6.2.2 - 11)。
29 したがって、尿中カドミウム排泄量も加齢による影響を受ける。

30
31 * 尿中カドミウム排泄量は、近位尿細管機能障害がない場合は、腎臓中カ
32 ドミウム濃度を反映するが、近位尿細管機能障害が生じた場合は、尿中カ
33 ドミウム排泄量は増加する (文献 6.2.2 - 12)。

34
35 * 尿中カドミウム排泄量を表示する際、随時尿の場合は、尿の濃縮・希釈

1 の影響を除外するために単純濃度の表示は適切ではなく、同じ尿のクレ
2 アチニン濃度を測定し、単位クレアチニン濃度あたりに換算して表示す
3 る必要がある。しかし、尿中クレアチニン量は、筋肉量と関連しているた
4 めに、男性では女性より高く、また高齢者では低くなる傾向がある。した
5 がって、尿中カドミウムのクレアチニン補正值を比較する場合は、性・年
6 齢を考慮することが必要である。

7
8 腎機能障害の結果、尿中に蛋白質が過剰に排泄される、いわゆる蛋白尿は、糸
9 球体性蛋白尿と尿細管性蛋白尿に大別される。糸球体性蛋白尿は、尿中へ
10 の蛋白質の排泄量が 3 g/24 時間以上の場合がほとんどで、アルブミンや
11 高分子量蛋白質の排泄が特徴である。他方、尿細管性蛋白尿は、低分子量
12 蛋白質の排泄が主体であり、一日に 1~2 g を超えることは稀である（文
13 献 6.2.2 - 13）。前者の場合、スクリーニングとして尿蛋白検出に試験紙
14 法が用いられるが、後者のカドミウムによる尿細管機能障害にともなう
15 軽度の蛋白尿の場合には、検出することは不可能である。

16 カドミウムによる近位尿細管機能障害の指標としては、血漿中に存在し糸球体
17 で濾過されるが、近位尿細管で再吸収される低分子量蛋白質や近位尿細
18 管に特異的に局在している蛋白質がある。前者の低分子量蛋白質には、
19 RBP、リゾチーム、β2-MG、α1-MG、MT などがある。後者の蛋白質とし
20 ては、NAG がある。前者の低分子量蛋白質は、すべて血液中に存在して
21 いることから、近位尿細管機能障害により再吸収能が低下すると、その程
22 度に応じて尿中への排泄量が増加する。β2-MG はカドミウム曝露に対し
23 て鋭敏かつ量依存的に反応することから、低分子量蛋白質の中でもっと
24 も幅広く指標として用いられる。NAG は、腎の近位尿細管上皮細胞のリ
25 ソゾームに存在する加水分解酵素である。尿中に排泄される NAG は、近
26 位尿細管上皮細胞から逸脱したもので、尿細管・間質の疾患でその排泄が
27 増加する。

28 従来からの数多くの疫学調査データを比較する上で便利なことから、β2-MG は
29 現在でも広く指標として用いられているが、近位尿細管機能障害の特異
30 的指標ではない。β2-MG は、自己免疫疾患、ウイルス感染症、並びに β2-
31 MG の産生が増加する悪性腫瘍のような病態において血液中 β2-MG 濃度
32 が上昇し、糸球体基底膜を通過する β2-MG が増加する。その結果、近位
33 尿細管機能障害がなくても尿中 β2-MG 排泄量は増加する。尿中排泄量の
34 増加が近位尿細管機能障害によるものか、それとも上記疾患などの原因
35 によるかを鑑別する場合には、尿中と血液中の β2-MG の値を比較する。
36 血液中 β2-MG 濃度が正常で尿中 β2-MG 排泄量が増加している場合には

1 近位尿細管機能障害が疑われるが、鑑別しなくてはならない疾患として、
2 腎盂腎炎、アミノグリコシド系抗菌薬による腎機能障害などがある。尿中
3 NAG 排泄量と異なる点は、尿細管の数が著しく減少した腎機能障害にお
4 いても、障害の程度に応じて尿中 β 2-MG 排泄量は増加することである。
5 カドミウムによる近位尿細管機能障害の有無を判断するための尿中 β 2-MG 排
6 泄量のカットオフ値⁴として、スウェーデンやベルギーにおける疫学調査
7 においては、対照地域集団の平均値と分布（平均値+2×標準偏差）をも
8 とに 300~400 $\mu\text{g/g Cr}$ の値がしばしば用いられてきた。しかしながら、
9 この値は、正常な腎機能を有するヒトにおける排泄量に相当する場合が
10 ある。すなわち、血漿中の β 2-MG 濃度がおおよそ 0.5~2.0 mg/L において、
11 糸球体で濾過される原尿に排泄される β 2-MG 量は、一日に 80~360 mg
12 と見積もることができる。低分子量蛋白質の場合、正常な状態において近
13 位尿細管における再吸収率は 99.9%以上であることから、一日に尿に排
14 泄される β 2-MG 量は原尿に排泄される量の 0.1%以下であり、80~360
15 μg 以下となる（文献 6.2.1 - 7）。一日に排泄されるクレアチニン量には
16 筋肉量などによる個人差があるが、仮に 1.0 g を用いると、360 $\mu\text{g/g Cr}$
17 より小さい数値が得られる。

18 カドミウムによる健康影響は、ファンコニー症候群を呈して骨病変を示すイ
19 タイタイ病から、低分子量蛋白のみを主たる症候とする軽度のものまで
20 広範囲にわたることから（文献 6.2.2 - 14）、尿中 β 2-MG 排泄量につ
21 ては、カドミウム曝露に加え、他の腎機能障害の診断指標との整合性を総
22 合的に判断する必要がある。イタイタイ病の診断基準として用いられ
23 てきた尿中 β 2-MG 排泄量 10,000 $\mu\text{g/L}$ （クレアチニンの排泄量によるが、
24 概ね 5,000~20,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 程度の幅がある数値）は、きわめて重症の近
25 位尿細管機能障害の検出に用いられてきた。他方、前述の疫学的知見
26 -（6.2.2.2 近位尿細管機能異常の検出とその予後）やカドミウム土壌汚染
27 地域であった小坂町における疫学調査（文献 6.2.2 - 15）から、尿中 β 2-
28 MG 排泄量 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ をカットオフ値として用いることが妥当と考
29 られ、この値を超えた場合にはカドミウムへの曝露量と尿中 β 2-MG 排
30 泄量異常値の発生率との間に明確な用量・反応関係が成立することが報告さ
31 れている。

4 カットオフ値：該当の検査項目の正常範囲と異常範囲を区切る値。