

## カドミウム評価書（第3版）（案）【疫学：骨】

6.2.3 カルシウム代謝及び骨への影響

カドミウムばく露による尿細管機能障害が継続した後、さらにカルシウム・リン代謝異常をきたし、骨軟化症などの骨障害にまで至るかどうかについては、イタイイタイ病を頂点とする重度な影響から、病理学的・生化学的変化が認められないものまで、複数の段階がある。実際には、それらの段階の差は明確ではなく、多様性を持つスペクトラムを形成している。我が国においては行政的な認定制度があるため、骨障害の有無について一定の線引きが行われてきた。近年、中国のカドミウム汚染地域での調査により、腎障害だけでなく、骨折を伴う骨病変が報告されている。日本以外の国においても、重度の腎障害を生じるようなカドミウム汚染があると、骨病変に至ることが明らかになった。一方、スウェーデンでは、非汚染地域に住む一般日本人よりさらに低いレベルのカドミウムばく露によって、腎機能障害を伴わずに、骨折率が増加するとの報告がなされた。これはカドミウムが骨に直接作用する可能性を示唆する。しかし、元々、北欧諸国の年齢調整骨折率は、国際的に最も高いレベルにあり、非汚染地域の人々の骨折率、骨密度を評価するにあたっては、それらに影響を及ぼす様々な因子について検証する必要がある。

6.2.3.1 骨への影響に関する知見国内の汚染地域、非汚染地域

我が国のカドミウム土壌汚染地域において、カドミウムばく露を受けた住民における骨への影響は、大まかに下記の4段階に分けられる。

1. イタイイタイ病と認定された患者（富山県）

2. イタイイタイ病と認定されていないが、骨軟化症を示唆する臨床的または病理学的検査所見が認められる（富山県要観察者、長崎県巖原町（現：対馬市）、石川県梯川流域）

3. 尿細管機能異常は認められるが、X線検査で骨軟化症を示唆する所見は観察されないDXA法、マイクロデントメトリー法あるいは超音波法で骨量や骨密度の減少が認められる場合がある（富山県神通川流域、石川県梯川流域、兵庫県生野鉱山周辺）

4. 尿中 $\beta$ 2-MGの上昇はあるが、骨量や骨密度の減少も生化学的骨代謝マーカーの変化もほとんどない（秋田県、全国の軽度～中等度汚染地域）

カドミウムの骨への影響を論ずる際、上記の4つのうちどの段階を見ているのかを意識する必要がある。

カドミウム土壌汚染地域住民においては、低分子量蛋白質の尿中排泄量の増加をともなう近位尿細管再吸収障害が多発している。この尿細管機能異常が継

1 続すると、カルシウム・リン代謝異常をきたし、さらにこの代謝異常が続くと他の  
2 の要因も加わってイタイイタイ病の典型的症状である骨軟化症を呈する。

3 これまでの疫学調査によって骨・カルシウム代謝の検討が行われた主なカド  
4 ミウム主壌汚染地域は、富山県神通川流域、石川県梯川流域、長崎県巖原町（現：  
5 対馬市）の三カ所である。ここでは、これらの地域におけるカドミウムばく露と  
6 骨・カルシウム代謝への影響に関する共通点を中心に記載する。

### 7 ①イタイイタイ病

8 カドミウムの標的臓器は腎臓であり、近位尿細管上皮細胞に蓄積して再吸収  
9 機能に障害を及ぼす。富山県神通川流域のカドミウム主壌汚染地域では、尿中低  
10 分子量蛋白質排泄量増加の例からリン再吸収障害、及び代謝性アシドーシスを  
11 呈する高度の尿細管機能障害例まで種々の段階の尿細管機能障害が多発してい  
12 る。これらのうち、重度の近位尿細管機能異常例は特発性 Fanconi 症候群と同  
13 じ病態であり、特発性 Fanconi 症候群には骨軟化症をきたす例があることから、  
14 イタイイタイ病にみられる骨軟化症は、カドミウムによる尿細管機能障害によ  
15 るもの (cadmium-induced renal tubular osteomalacia ; カドミウムによる尿細  
16 管機能障害性骨軟化症) と考えられている (齋藤ら、日内会誌 1975 ; 文献 6.2.3 -  
17 12) 。イタイイタイ病は、近位尿細管機能異常の最も重症な例であり、通常、尿  
18 中  $\beta$ 2-MG 排泄量は 100mg /g Cr 近い値にも達する (文献 6.2.3.-1) 。

19 近位尿細管機能障害によるリン欠乏は、カドミウムによる骨病変の発生機序  
20 として主要な病態である。リンは、カルシウムとともに骨組織の主要な構成成分  
21 である。全身のリンの約 85%に相当する約 600 g のリンが骨に存在することか  
22 ら、骨は、リンの貯蔵庫の役割を果たしていると言える。一方、リンは、近位尿  
23 細管において再吸収され、その体液濃度が調節されている。したがって、近位尿  
24 細管再吸収機能障害によって尿中へのリン喪失の状態が慢性的になると、リン  
25 が骨から恒常的に供給される結果、骨吸収の増加、骨形成の減少、石灰化の障害  
26 などの骨代謝異常が引き起こされる (文献 6.2.3 - 11) 。

27 イタイイタイ病の主要病変は、近位尿細管機能障害、及び骨粗鬆症をともなう  
28 骨軟化症である。骨軟化症は、石灰化障害により石灰化していない類骨組織の増  
29 加した状態と組織学的に定義される。類骨が増加しても骨軟化症ではないとい  
30 う病態 (Hyperosteoridosis) もみられるため、骨軟化症の診断には、類骨の過剰、  
31 並びに類骨の過剰が石灰化障害によるものであることを証明する必要がある  
32 (文献 6.2.3 - 10) 。石灰化は、石灰化前線と呼ばれる類骨と石灰化骨の境界部  
33 において行われる。テトラサイクリン系抗生物質がこの石灰化前線部に沈着し  
34 て蛍光を発することから、その性質を利用して石灰化状態を診断することがで  
35 きる。正常骨では明瞭な輝線として観察されるのに対し、骨軟化症では全く標識  
36 されないか、標識されたとしても著しく不整で輝度も低い。類骨を染色する方法

1 として吉木法があり、イタイイタイ病の病理診断にも用いられている。  
2 イタイイタイ病は富山県公害健康被害認定審査会において審査・認定される  
3 が、その認定基準は表のとおりである。  
4 イタイイタイ病の認定患者総数は、2022年9月の時点で201名である。これ  
5 までに不認定になったほとんどの例では認定基準(四)の骨軟化症の所見がない  
6 ことが理由にされてきたが(青島、2012)、2022年7月に認定された201人目  
7 の患者は、骨生検を実施しないで認定された。(引用文献：青島恵子、イタイイ  
8 タイ病の現状、日衛誌、67、445-465、2012 カドミウム土壤汚染地域住民にお  
9 ける影響)

## 11 表 イタイイタイ病の認定基準と認定に必要な医学的検査

### 1. イタイイタイ病の認定基準

次の(一)から(四)までのすべての項目に該当すること。

(一) カドミウム濃厚汚染地域に居住し、カドミウムに対する曝露歴があったこと。

(二) 次の(三)及び(四)の状態が先天性のものではなく、成年期以後(主として更年期以後の女性)に発現したこと。

(三) 尿細管障害が認められること。

(四) X線検査又は生検若しくは決定申請における剖検によって骨粗鬆症を伴う骨軟化症の所見が認められること。この場合、骨軟化症の所見については、骨所見のみで確認できない場合でも、骨軟化症を疑わせる骨所見に加えて、次の2に掲げる検査事項の結果が骨軟化症に一致するものを含めること。

### 2. 認定に必要な医学的検査

#### (一) 一般的所見

(1)既往歴：カドミウム暴露歴、治療歴、遺伝関係等。

(2)臨床所見：骨格変形、疼痛(特に運動により増強)。運動障害(あひる様歩行等)等。

#### (二) 血液検査

(1)血清無機リン

(2)血清アルカリフォスファターゼ

(3)血清カルシウム

(4)必要に応じて行う検査：赤血球数、赤血球沈降速度、血清クレアチニン、血糖、肝機能、血清ナトリウム、血清カリウム、血清クロール、CO<sub>2</sub>含量、尿素窒素等。

#### (三) X線検査

撮影部位：胸部、骨盤、大腿骨及び疼痛部位の骨。

所見：骨萎縮像、骨改変層又はその治癒像、骨変形等。

#### (四) 尿検査

(1)尿蛋白の定性・定量及び尿中アミノ窒素の定量

(2)糖の定性・定量

(3)尿中カドミウム量 (原則として一日尿について)

(4)必要に応じて行う検査

尿中クレアチニン、カルシウム、リン等。

(五) その他必要と認められる検査

骨の生検等、腎機能検査等、必要に応じて適当な検査を実施する。

## ②富山県神通川流域

富山県神通川流域のカドミウム土壤汚染地域において、尿中  ~~$\beta$  2-MG~~82-MG~~~~ 排泄量が 1,000  $\mu\text{g/g Cr}$  以上の女性 85 名 (イタイイタイ病 3 名を含む) では、尿中カルシウム排泄量の増加、尿細管におけるリン再吸収機能の低下、血清無機リン濃度の低値、血清アルカリホスファターゼ活性の高値、及び第 2 中手骨量の減少が観察された。さらに、これら骨・カルシウム・リン代謝異常の程度は、尿中  ~~$\beta$  2-MG~~82-MG~~~~ 排泄量と有意な相関がみられ、尿細管機能障害の重症度と関連していた (文献 6.2.3 - 1)。尿中への  ~~$\beta$  2-MG~~82-MG~~~~ 排泄率 10%以上を示した高度尿細管機能障害の患者 (男性 21 名、女性 13 名、イタイイタイ病および要観察者を除く) では、ビタミン D 代謝における血液中 25-水酸化ビタミン D 濃度は正常範囲内にあった。一方、血液中 1,25-水酸化ビタミン D 濃度は正常から高値を示し、低値のものはみられなかったが、血液中 1,25-水酸化ビタミン D 濃度は糸球体濾過量との間に有意な相関が認められ、機能するネフロン数が減少するほど血液中濃度は低下した。また、対照と比較して、血清リン濃度の低値、血清アルカリホスファターゼ活性、及びオステオカルシン濃度の高値に示される骨代謝回転の亢進が男女ともに認められた。なお、血液中副甲状腺ホルモン濃度は正常上限値をやや超える高値を示したが、血清カルシトニン濃度は正常範囲内にあった (文献 6.2.3 - 2)。これらの結果より、カドミウムの尿細管機能障害による骨代謝異常の発生は、近位尿細管細胞における 1,25-水酸化ビタミン D 産生障害による機序よりも尿細管リン再吸収能低下による低リン酸血症が重要な役割を果たしていると考えられた。

富山県では神通川流域の土壤復元事業が行われた。事業完了後の 2003 年にカドミウム土壤汚染地域 (129 名)、及び対照地域 (123 名) の女性住民を対象として疫学調査が実施された (Horiguchi ら 2010)。汚染地域住民の尿中カドミウム濃度 (幾何平均値 6.30  $\mu\text{g/g Cr}$ ) は対照地域住民 (幾何平均値 3.36  $\mu\text{g/g Cr}$ ) よりも高かった。汚染地域住民のうち 3 名が著しく高い尿中  $\beta$  2-MG 濃度を示し (29,530~54,640  $\mu\text{g/g Cr}$ )、骨密度 (DXA 法で前腕部を測定) も著しく低かった。しかし、尿中  $\beta$  2-MG 濃度が 3,000  $\mu\text{g/g Cr}$  を超えた 5 名を除くと、尿中  $\alpha$  1-MG 濃度は汚染地域と対照地域で差は認められず、骨密度にも差はなかつ



1 た。5名を除いた尿中β2-MG濃度の幾何平均値は汚染地域で181 μg/g Cr、対  
2 照地域で134 μg/g Crであった。骨代謝マーカーの血清アルカリホスファターゼ  
3 活性は、汚染地域住民でむしろ低下していた。このように、土壌復元事業完了後  
4 にも顕著に高い尿中β2-MG濃度を示した3名の汚染地域住民に骨密度の低下  
5 が観察された。

### 6 7 ③長崎県巖原町

8 ~~同様に、~~長崎県巖原町における高度の尿細管機能障害を有する調査対象者の  
9 長期追跡の結果から、11名（男性3名、女性8名）に骨軟化症に特有の骨X線  
10 所見である骨改変層を有する症例が見~~い~~出された。この11名の死亡後の病理組  
11 織学的所見から、9名（男性1名、女性8名）に骨軟化症が発生していることが  
12 報告された（文献6.2.3-3）。上記調査対象者のうち尿細管機能異常を中心に経  
13 過観察が必要とされた者（以下「経過観察者」）25名（男性5名、女性20名）  
14 の15年間の経過観察によると、経年的な血清クレアチニンの増加、クレアチニ  
15 ンクリアランスの低下、%TRPの低下、尿中~~β2-MGβ2-MG~~排泄量の増加など、  
16 近位尿細管機能障害の悪化が認められている（文献6.2.3-4）。骨軟化症の重症  
17 度は、近位尿細管機能障害（~~β2-MGβ2-MG~~、リゾチーム、NAG、RBPの尿中  
18 排泄量）、及び血清カルシウム・リン積と相関し、重回帰分析の結果、血清カル  
19 シウム・リン積がもっとも大きな影響を与えていた。

### 20 21 ④石川県梯川流域

22 マイクロデンシトメトリー法あるいは超音波法を用いた骨萎縮度の検討によ  
23 ると、尿細管機能障害を有する梯川流域のカドミウム土壌汚染地域の女性住民  
24 は、非汚染地域住民と比較して骨萎縮度が高いことが認められている（文献  
25 6.2.3-5）。骨芽細胞機能を示す血清オステオカルシン濃度は、汚染地域の近位  
26 尿細管機能障害の場合には、非汚染地域住民と比較して男女ともに有意に高く、  
27 骨代謝回転の亢進が示唆された（文献6.2.3-6）。昭和49～50年のカドミウム  
28 土壌汚染地域住民の一斉検診において近位尿細管機能障害と診断され、継続的  
29 な健康管理が必要と判定された86名中、2名について骨病理組織検索が実施さ  
30 れ、軽度から中等度の骨軟化症が認められた。（文献6.2.3-7、6.2.3-8）。

### 31 32 ⑤兵庫県生野鉾山周辺

33 ~~一方、~~兵庫県生野鉾山汚染地域の調査では、30歳以上の住民1万人以上を対  
34 象に、カドミウム汚染に係る健康影響調査が行われたが、第三次検診対象者の  
35 13名に対して骨レントゲン検査等が行われ、その結果、骨レントゲン像で骨軟  
36 化症と考えられる者は存在しなかった（文献6.2.2-10）。

## ⑥全国の軽度～中等度汚染地域の調査

しばしば基準値を超えるカドミウム汚染米が検出され、それを自家産米として摂取している軽度～中等度のカドミウム汚染地域 4 か所と、非汚染地域 1 か所において、2001～2002 年に女性住民 1,380 名を対象にカドミウムばく露の骨への影響についての疫学調査 (JMETS) が実施された (Horiguchi ら 2005)。  
各地域の尿中カドミウム濃度の幾何平均値は 3.5、3.2、3.2、4.1、及び 2.6  $\mu\text{g/g Cr}$  であり、全体の 1%のみが 10  $\mu\text{g/g Cr}$  を超えていた。尿中  $\beta$ 2-MG 濃度の幾何平均値は 147  $\mu\text{g/g Cr}$  であり、地域間の差はなく、全体の 3%のみが 1,000  $\mu\text{g/g Cr}$  を超えていた。したがって、汚染地域住民は尿細管障害を誘発しない軽度～中程度のカドミウムばく露を受けている集団であると考えられる。骨密度 (前腕で DXA 法により測定) は閉経後に加齢とともに低下した。しかし、年齢群ごとに比較すると、尿中カドミウム濃度の増加に伴う骨密度の低下はわずかだった。骨密度を目的変数とするロジスティック解析では、年齢、BMI、握力が強い関連を示し、血中・尿中カドミウム濃度、尿中  $\beta$ 2-MG 濃度は有意な関連を示さなかった。尿中カルシウム濃度については、血中・尿中カドミウム濃度、尿中  $\alpha$ 1-MG、 $\beta$ 2-MG 濃度が関連を示した。従って、尿細管機能障害の見られない軽度～中程度のカドミウムばく露は、尿中カルシウム排泄とは関連しているが、骨密度への影響はないと考察している。

## ⑦国内の非汚染地域

北陸地方の非汚染地域女性住民 389 名 (平均年齢 (範囲)  $54.6 \pm 9.1$  (39～77) 歳、尿中カドミウム濃度の幾何平均値 1.93  $\mu\text{g/g Cr}$ 、血液中カドミウム濃度の幾何平均値 1.57  $\mu\text{g/L}$ ) において、米からのカドミウム推定摂取量、尿中・血清中カドミウム濃度と踵骨の骨強度、骨代謝マーカとの関連が調べられた (Osada ら 2011)。踵骨の骨強度は、超音波骨評価装置による音響的骨評価値 (osteo sono- assessment index : OSI) で評価した。推定カドミウム摂取量、尿中・血清中カドミウム濃度は、OSI とは関連を示さなかった。一方、尿中カドミウム濃度は骨吸収マーカー (尿中 cross-linked N-telopeptide of type I collagen、NTx) と有意に関連していた。

過剰なカドミウムばく露がない都市部の女性住民を対象に骨密度と尿中カドミウム排泄量との関連が検討されている (文献 6.2.3 - 9)。この調査によると、40～88 歳の女性 908 名の踵骨の骨密度は年齢とともに低下していた。他方、尿中カドミウム排泄量 (対象者全体の幾何平均  $\bar{x} \pm$  幾何標準偏差;  $2.87 \bar{x} \pm 1.72 \mu\text{g/g Cr}$ ) は、55～60 歳までは加齢とともに明らかな上昇傾向を示したが 60 歳以降ではやや低下した。骨密度は、年齢・閉経・BMI (Body mass index)

1 による影響を受けることから、これらの要因並びに尿中カドミウム排泄量を加  
2 えた重回帰分析を行った。その結果、年齢・体格などを統計的に調整しても、尿  
3 中カドミウム排泄量と骨密度との間に負の有意な相関が認められたことから、  
4 一般環境からのカドミウム負荷により骨量減少がもたらされると結論づけてい  
5 る。

6 通常、女性における骨密度に影響する要因は、閉経後の女性ホルモンの減少が  
7 最も大きく、その他として運動、栄養の不足等が重要な要因である。本研究は、  
8 40～88歳と幅広い年齢対象を同時に解析しているが、年齢階層別による解析を  
9 行っていれば、カドミウム体内負荷が女性の骨密度に及ぼす影響の有無につい  
10 て、より明確な知見が得られたと思われる。また、この研究の対象集団は非汚染  
11 地域の女性住民と記載されているが、尿中カドミウム濃度が 10 µg/g Cr 前後の  
12 高い値を示す人が閉経後の高齢者の中に多数含まれており、結果の解釈の際、注  
13 意すべき点である。今後、通常生活で摂取されるカドミウムが、どの程度骨密度  
14 に影響を与えるかについては、さらなる研究が求められるといえる。

#### 15 16 **6.2.3.2 海外の汚染地域、非汚染地域**

##### 17 **①中国のカドミウム土壌汚染地域**

18 中国においてカドミウム土壌汚染が起こっており、米や野菜からのカドミウ  
19 ム摂取を通じて健康被害が生じている。腎機能障害のみならず、特に高濃度の  
20 汚染があった地域では骨に対する影響も観察されている。

21 中国の非汚染地域、中等度、及び高濃度汚染地域住民 338 人について、血  
22 中・尿中カドミウム濃度と骨粗鬆症との関連を検討した（尿中カドミウム濃度  
23 の平均値は、それぞれ 2.37、3.89、10.13 µg/g Cr）（Chen ら 2013）。尿中、  
24 及び血中カドミウム濃度の上昇とともに骨粗鬆症（骨密度の Z-score で評価）  
25 の有病率は増加した。骨密度減少（Z-score < -1）をアウトカムとし、BMD 法  
26 を用いて尿中カドミウムの BMD<sub>05</sub>/BMDL<sub>05</sub> を求めたところ、全年齢では  
27 5.30/3.78 µg/g Cr、60 歳以上では 0.67/0.52 µg/g Cr、60 歳未満では 5.04/3.88  
28 µg/g Cr となり、年齢による差が大きかった。この調査では、BMD 法適用の前  
29 提である尿中・血中カドミウム濃度と骨密度との間の相関は示されていない。  
30 また、尿細管機能のデータがないため、骨密度の低下がカドミウムの骨への直  
31 接作用であるのか腎尿細管機能障害を介する二次的な作用によるものなのかは  
32 不明である。

33 上記と同じ地域の住民 790 人（年齢 35 歳以上）を対象に、それぞれの地域  
34 で収集した 6 種類の食品のカドミウム濃度から累積カドミウム摂取量を推定  
35 し、骨密度と骨折有病率との関連を検討した（Chen et al. 2019）。非汚染地  
36 域、中等度、及び高濃度汚染地域の累積カドミウム摂取量は、男性ではそれぞ

1 れ 0.48、2.14、11.0 g、女性では 0.42、2.11、11.2 g であった。男女いずれに  
2 おいても尿中、及び血中カドミウム濃度は汚染レベルに比例して高かったが、  
3 各群間で骨密度に有意な差はみられなかった。女性では、累積カドミウム摂取  
4 量が 10.63 g を超える群の 0.58 g 未満群に対する骨粗鬆症 (T-score < -2.5)  
5 のオッズ比が全年齢で 2.36、60 歳以上で 3.14 と有意に高かった。男性でも同  
6 様の傾向であったが、有意な関連は見られなかった。女性では、累積カドミウ  
7 ム摂取量 10.63g を超える群の骨折の有病率は 10.63g 未満群より有意に高く、  
8 オッズ比は全年齢で 2.34、60 歳以上では 2.62 であった。尿中  $\beta$ 2-MG のデー  
9 タは提示されていないが、尿中 NAG 濃度はカドミウム汚染レベルが高いほど  
10 高かった。尿中 NAG 濃度 15 U/g Cr 以上の群の 15 U/g Cr 未満の群に対する  
11 骨折有病率のオッズ比は男性で 4.38、女性で 3.22 と有意に高かった。したが  
12 って、観察されたカドミウム摂取量と骨への影響との関連は尿細管機能障害を  
13 介する二次的な作用が関与していたと考えられる。

14 一方、中国において、カドミウムばく露によって骨粗鬆症のリスクが上昇し  
15 ているものの、尿細管機能障害との関連性を明確に示せなかったとする報告も  
16 ある。中国南部のカドミウム汚染地域、及び非汚染地域住民 1,116 人 (40-79  
17 歳) について、尿中カドミウム濃度と骨、腎臓への影響との関連が検討された  
18 (Lv ら 2017)。尿中カドミウム濃度の上昇に伴って男女とも骨粗鬆症 (T-  
19 score < -2.5) の割合が上昇した。全体を尿中カドミウム濃度で 4 群に分けて比  
20 較すると、尿中カドミウム濃度の上昇に応じて骨密度は有意に低下、骨粗鬆症  
21 は有意に増加し、尿中  $\beta$ 2-MG、NAG 濃度も有意に増加した。しかし、男女別  
22 の重回帰分析において、骨密度は年齢、BMI、尿中カドミウム濃度と有意な関  
23 連を示したが、尿中  $\beta$ 2-MG、NAG 濃度とは有意な関連を示さなかった。非喫  
24 煙者においても、男女とも尿中カドミウム濃度と年齢だけが骨密度と有意な関  
25 連を示した。著者らは、カドミウムばく露による骨粗鬆症の増加が尿細管機能  
26 障害を介していない可能性がある」と結論付けている。しかし、4 群のうち尿中  
27 カドミウム濃度が最も高い 8.89  $\mu$ g/g Cr 以上の群では、骨粗鬆症を示した者の  
28 尿中  $\beta$ 2-MG、NAG 濃度のばらつきが大きく、骨粗鬆症を起こさなかった者よ  
29 り著しく高い値を示すものが多かった。骨粗鬆症をアウトカムとすると尿中カ  
30 ドミウム濃度の BMD<sub>05</sub>/BMDL<sub>05</sub> は、男性で 1.86/0.83、女性で 0.64/0.17  $\mu$ g/g  
31 Cr であった。

32 以上の中国からの報告 (Chen et al., 2013; Lv et al., 2017) では、いずれも  
33 骨密度、骨粗鬆症をアウトカムとして、尿中カドミウム濃度の  
34 BMD<sub>05</sub>/BMDL<sub>05</sub> を求めているが、結果のばらつきは大きい。Chen ら (2019)  
35 の報告は、かなりの高濃度汚染地域を含んでおり、累積カドミウム摂取量や尿  
36 中 NAG と骨粗鬆症、骨折有病率との関連が認められた。



## ②米国の非汚染地域

Gallagher ら (2008) は、米国の NHANES (National Health And Nutrition Examination Surveys) の 4,258 名のデータから抽出した 50 歳以上の女性について、骨粗鬆症と相関する尿中カドミウム排泄量を多重ロジスティック回帰分析した。骨粗鬆症は、国際基準に基づく腰の骨密度のカットオフ値や医師に診断されたとする自己申告によって定義された。その結果、尿中カドミウム排泄量が 0.50~1.00  $\mu\text{g/g Cr}$  の範囲の 50 歳以上の女性は、0.50  $\mu\text{g/g Cr}$  以下の集団と比較して骨粗鬆症のリスクが 1.43 倍と高くなり、米国職業安全衛生管理局の安全基準である 3  $\mu\text{g/g Cr}$  以下においても骨粗鬆症のリスクが示唆されると報告した (第 2 版関係 文献 1)。ただし、尿中カドミウム濃度は幾何平均値や中央値ではなく、算術平均値で示されていること、骨粗鬆症群の尿中カドミウム濃度は非骨粗鬆症群と比較して若干高いが、年齢も高いこと、極めて高い尿中カドミウム濃度の人が含まれているが (最大値は 19.17  $\mu\text{g/g Cr}$ )、これは高齢者での尿中クレアチニン濃度の補正による見かけ上のものである可能性があること、腎尿細管機能の関与がまったく考慮されていないことなど、評価に注意を要する点がある。

## ③スウェーデンの非汚染地域

スウェーデンの一般住民におけるカドミウムばく露レベルは、我が国の非汚染地域の一般住民より極めて低いレベルである。また、カドミウムの摂取源として喫煙が重要な位置を占めている。しかし、様々なコホート調査を活用した複数の疫学調査によって、低レベルのカドミウムばく露によっても、骨密度の低下や骨折率の上昇が起こることが報告されている。

Swedish Mammography Cohort に参加した一般女性 2,688 名 (尿中カドミウム濃度の中央値 0.34  $\mu\text{g/g Cr}$ ) 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た (Engström et al. 2011)。尿中カドミウム濃度を 3 群 ( $<0.5$ ,  $0.5-0.75$ ,  $\geq 0.75$   $\mu\text{g/g Cr}$ ) に分けて解析した結果、骨密度の平均値はどの部位でもほとんど差がなかった。しかし、尿中カドミウム濃度が 0.5  $\mu\text{g/g Cr}$  未満の群に対する 0.75  $\mu\text{g/g Cr}$  以上の群の骨粗鬆症 (T-score  $< -2.5$ ) のオッズ比は大腿骨頸部で 2.45、腰椎において 1.97 だった。非喫煙者のみの解析では、それぞれオッズ比が 3.47、及び 3.26 だった。骨折について、尿中カドミウム濃度を 0.5  $\mu\text{g/g Cr}$  未満と以上の 2 群に分けて解析すると、全女性では有意な骨折リスクの上昇は認められなかったが、非喫煙女性のみで比べると、0.5  $\mu\text{g/g Cr}$  以上の群で骨折リスクの有意な上昇が認められた。

上記と同じコホート調査に参加した一般女性 2,676 人 (平均カドミウム摂取

1 量=1.4 µg/kg/週)について、食物摂取頻度調査 (FFQ) から推定したカドミ  
2 ウム摂取量と骨への影響を調べた(Engström 2012)。食事からの平均カドミウ  
3 ム摂取量は 13±2.6 µg/日 (1.4 µg/kg 体重/週相当)であった。食事からのカド  
4 ミウム摂取量の増加は、全身、腰椎、大腿骨頸部の骨密度の有意な低下と関連  
5 していた。また、カドミウム摂取量を 2 群 (13.0 µg/日未満と以上) に分けて  
6 解析すると、カドミウム摂取量の高い群で骨密度の減少、及び骨折頻度上昇の  
7 リスクが有意に高かった。これらの結果は、非喫煙者でも同様であった。ただ  
8 し、この研究ではカドミウム摂取量を推定する際に、コホートの平均的なエネ  
9 ルギー摂取量 (1,700 kcal/日) で調整している。栄養素と異なり、カドミウム  
10 摂取量は絶対量で評価する必要がある。

11 男性についても同様の研究が行われた。Swedish cohort of the Osteoporotic  
12 Fractures in Men (MrOS) study に参加した男性 936 名 (70~81 歳、尿中カ  
13 ドミウム濃度の平均値=0.33 µg/ g Cr) において、尿中カドミウム濃度と骨密  
14 度との間に負の関連を、骨折頻度との間に正の関連を認めた (Wallin ら  
15 2016) 。The Cohort of Swedish Men (COSM)に参加した男性 20,173 名 (平  
16 均カドミウム摂取量=19 µg/日) において、FFQ から推定したカドミウム摂取  
17 量と骨折の頻度との関連を検討した (Thomas ら 2011) 。カドミウム摂取量を  
18 3 群に分けて解析すると、20 µg/日を超える群では、17 µg/日未満の群に比較し  
19 て、すべての部位の骨折のハザード比が 1.19 と有意に高かったが、非喫煙者  
20 では有意差はなかった。すべての部位の骨折のハザード比は、現在喫煙者、野  
21 菜・果物の摂取量が少ない人で高かった。一方、大腿骨頸部の骨折のハザード  
22 比は、非喫煙者でのみカドミウム摂取量が 20 µg/日を超える群で有意に上昇し  
23 た。

24 喫煙習慣は、骨粗鬆症及び骨折の危険因子である。食事からのカドミウム摂  
25 取量の少ないスウェーデンでは、我が国に比べて、喫煙に由来するカドミウム  
26 が血中、尿中カドミウム濃度に大きく影響するため、注意を要する。スウェー  
27 デンの一般女性 908 人 (60~70 歳) において、赤血球カドミウム濃度と前腕  
28 骨密度との関連を検討した研究において、単変量解析では赤血球中カドミウム  
29 濃度は骨密度と負の相関があったが、重回帰分析で喫煙を調整すると関連は消  
30 失した (Rignell-Hydbom ら 2009) 。Li ら (2020) は、スウェーデン人男性  
31 886 人 (尿中カドミウム濃度の中央値=0.25 µg/g Cr) において、喫煙と骨密  
32 度低下、及び骨折との関連におけるカドミウムの媒介率を検討した。Total  
33 effect に占めるカドミウムを介する indirect effect の割合は、骨密度 (全身)  
34 で 43%、骨折 (すべての部位) では 11-13%であった。このことは、喫煙と骨  
35 密度、及び骨折との関連において、一部はカドミウムばく露を介したものであ  
36 り、その割合はとくに骨密度で大きいことを示唆している。

1 以上のスウェーデンにおける Engström ら (2011, 2012)、Wallin ら  
2 (2016)、Thomas ら (2011) の研究は、カドミウムばく露レベルが日本の非  
3 汚染地域に比べても非常に低い集団において、カドミウムばく露が骨密度低下  
4 や骨折と関連していることを示唆する。これらの研究は、カドミウムが腎機能  
5 障害を介さずに、骨への直接の影響を及ぼす可能性を想定している。ただし、  
6 これら一連の研究は、すべてスウェーデンという特定の国で行われた調査に基  
7 づいている。

### 9 **6.2.3.3 動物実験による骨への影響の検討**

10 Brzóska らは、ラットの雌又は雄に様々な濃度、投与期間でカドミウムを与  
11 え、骨密度の測定、骨力学試験を行い、骨に対する影響を一連の研究で系統的に  
12 検討している。

13 雌ラットに塩化カドミウムを 3、6、9 又は 12 か月間飲水投与した結果、5、  
14 50 mg/L 群では、骨密度は用量、及び時間依存的に低下し、骨粗しょう症 (Z-  
15 score < -2.5) が増加した。骨力学試験では、5、50 mg/L 群で腰椎、大腿骨の遠  
16 位部と近位部末端が脆弱性を示した。著者らは、この結果について、試験開始か  
17 ら 6~9 か月までの骨形成の盛んな時期において、カドミウムばく露によって骨  
18 形成が抑制され、9~12 か月の成熟期には骨吸収が高まったためであると考察  
19 している。

20 また、雌と同じ条件で長期間のカドミウムばく露を受けた雄ラットは、50  
21 mg/L 群では明らかな骨密度の低下と力学的な脆弱性を示した。しかし、1、5  
22 mg/L 群ではほとんど変化は認められず、カドミウムによる骨障害には明らかな  
23 雌雄差があった。カドミウムばく露により 12 か月の時点で骨吸収マーカーが増  
24 加していた。また、尿中カルシウム、リン排泄が増加し、それに応じてカルシウ  
25 ム調節ホルモンが変動していた。

26 血中、尿中、大腿骨中カドミウム濃度は、雌雄ともに、カドミウムの用量依  
27 存的に増加した。雌の50 mg/L群では、6か月以降血中、尿中、大腿骨中カドミ  
28 ウム濃度はほとんど増加しなかった。また、1、5 mg/L群では、尿中カドミウム  
29 濃度に雌雄差はほとんど認められなかった。したがって、骨密度に及ぼすカド  
30 ミウムの影響の雌雄差は、カドミウムの蓄積性の差によるものではない。ま  
31 た、腎臓へのカドミウム蓄積、尿細管機能障害については調べられていない。  
32 そのため、カドミウムによる腎機能障害と骨への影響の間の関係は、この研究  
33 では解析できていない。

34 雌ラットに塩化カドミウム (1 mg Cd/L) を 24 か月間飲水投与し、骨形成期、  
35 成熟期、老化による減少期のうち、特に老化による減少期 (2年目) におけるカ  
36 ドミウムばく露の影響を検討した。その結果、18~24 か月において、対照群で

1 も加齢による骨密度の低下が認められたが、カドミウムばく露によって対照群  
2 より約 10%程度骨密度が低下した。そのレベルの骨密度の低下であっても、一  
3 部のラットに腰椎の変形と骨折、大腿骨頸部の骨折が認められ、骨力学試験での  
4 脆弱性が増していた。著者らは、これらの変化に、特に2年目における骨形成の  
5 低下と骨吸収の増大が関与していると考察している。ただし、対照群でも一部の  
6 ラットに骨粗鬆症が起こっていた。さらに、ばく露終了後の腎臓中カドミウム濃  
7 度は5 µg/g以下であるにもかかわらず、GFRの顕著な低下、カルシウム、リン  
8 排泄の顕著な亢進、ビタミンDやPTHなどのカルシウム調節因子の変動が認  
9 められた。

10 これらの Brzóska らによる一連の研究結果は、実験動物においても低濃度の  
11 カドミウムへの長期ばく露によって明らかな骨密度の低下、力学的な脆弱性の  
12 増加などの骨病変が起こることを示している。骨代謝マーカーの測定により、カ  
13 ドミウムが骨形成期に骨形成の抑制、骨の成熟期に骨吸収の促進を起こしてい  
14 る可能性が示された。その機構として、著者らは、カドミウムが骨に直接作用し  
15 ている可能性と、腎機能の低下によるカルシウム・リン代謝の変化を介した機構  
16 の両者の関与を考察している。しかし、尿細管機能障害に関する経時的なデー  
17 タがないため、骨に対するカドミウムの影響が直接的なものなのか、腎機能障害を  
18 介した間接的なものなのかについて、結論を出すことができない。また、尿中、  
19 血中カドミウム濃度がばく露開始6か月以降ほとんど変化していないにもかか  
20 わらず、骨密度は経時的に低下しているため、少なくともラットでは尿中カドミ  
21 ウム濃度の変化から骨密度への影響を推定することはできない。1 ppmの塩化  
22 カドミウムを24か月間摂取させた実験では、腎臓へのカドミウム蓄積が5 µg/g  
23 以下と非常に低いにもかかわらず、顕著な腎機能障害、カルシウム・リン代謝の  
24 異常が起こっており、特に24か月間ばく露実験の結果の解釈は慎重に行うべき  
25 であろう。

#### 26 27 **6.2.3.4 骨密度、骨粗鬆症、骨折の変動要因**

28 カドミウムばく露によって生じる骨への影響については、骨密度の低下、骨  
29 密度の T-score、Z-score で判定した骨粗鬆症の増加、骨折率の増加を指標に評  
30 価されている。しかし、これらの指標は、対象者の性・年齢、喫煙の有無、骨  
31 密度の測定部位など、様々な要因によって変動する。

#### 32 33 **①骨密度の変動要因と問題点**

34 多くの研究において、骨密度は主にDXA法で測定されており、数値化された  
35 客観性の高い指標である。しかし、カドミウムばく露の影響を評価する上で  
36 は、骨密度に影響を及ぼす種々の変動要因について十分な考慮が必要である。



1 女性では、カドミウムばく露の有無にかかわらず、閉経後には加齢とともに  
2 骨密度が低下する。また、BMIなどの体格の影響も受ける。しかし、最も数  
3 値を大きく変動させる要因は、骨密度の測定部位である。これまでカドミウム  
4 ばく露の影響を検討した研究では、全身、前腕部、手首、腰椎など、異なった  
5 部位で骨密度を測定されており、複数の研究結果を横断的に評価することは困  
6 難である。骨密度に関して、1980-2020年に出版された21論文(89データセ  
7 ット、17,973人)を用いたメタ分析が行われている(Qingら2021)。尿中カ  
8 ドミウムをばく露変数、骨密度を応答変数としてBMD/BMDLを推定してい  
9 る。しかし、この論文は、さまざまな部位(全身、手首、前腕)の骨密度をま  
10 とめて解析していることが問題である。

11 BMD法を適用するためには、尿中カドミウム濃度などのばく露変数と骨密  
12 度との間に用量-反応関係が成立している必要がある。しかし、日本のカドミ  
13 ウム土壌汚染地域、非汚染地域、中国の汚染、非汚染地域、スウェーデンの一  
14 般住民のいずれにおいても、尿中カドミウム濃度と骨密度との間の相関係数は  
15 低く、尿中カドミウム濃度を3分割、あるいは4分割した際の骨密度の平均値  
16 にはほとんど差がない。スウェーデンの研究では、様々な要因の影響を調整し  
17 たうえで多変量解析を行った際に、初めて尿中カドミウム濃度やカドミウム摂  
18 取量との関連が有意になっている。

19 骨密度はカドミウムばく露によって容易には低下しない可能性がある。ラッ  
20 トを用いた長期実験において、骨力学試験における脆弱性や骨折の増加が認め  
21 られているが、その際の骨密度の低下は、非ばく露群に比べて約10%程度であ  
22 る(Brzóskaら)。

## 23

### 24 ②骨粗鬆症、骨折率の変動要因と問題点

25 カドミウムばく露の有無にかかわらず、閉経期を過ぎた女性では骨密度の低下  
26 とともに、骨折率も年齢とともに顕著に増加する。また、骨軟化症によって骨折  
27 しやすくなっているイタイイタイ病の認定患者はほとんどが女性である。中国  
28 のカドミウム土壌汚染地域において、骨粗鬆症のリスクは、女性でより高くなっ  
29 ている。

30 骨粗鬆症の判定には、骨密度の標準値からの隔たりを評価する指標であるZ-  
31 score、T-scoreが-2.5以下であることが用いられる。しかし、標準値は、対象  
32 とする集団の特性によって変化するので、異なる集団や国の骨粗鬆症の頻度を  
33 Z-scoreやT-scoreを用いて横断的に比較することはできない。

34 骨折率についても、異なる地域、異なる集団での比較は困難である。図は、ヨ  
35 ーロッパの複数の国の年齢群別骨折率を比較した図(Johnellら1992)に、近い  
36 時期(1992年)における日本の調査データ(Takusariら2020)を重ねたもので

ある (Johnell ら 1992)。縦軸は対数軸であり、いずれの国においても、加齢に伴って骨折率が顕著に、しかもほぼ同じ傾きで増加している。その中でスウェーデンは突出して高い骨折率を示している。同じ時期に年齢群別の骨折率を調べている日本のデータと比べても、ほぼ 5-10 倍高い骨折率である。世界各国の年齢調整骨折率を比較した研究によると、骨折率が世界で最も高い 3 か国はスウェーデンを含む北欧諸国である (Cauley ら 2014)。原因については、日光不足によるビタミン D の欠乏が疑われるが、実は、北欧諸国はビタミン D の補強食品が多いため、血液中の 25 ヒドロキシビタミン D のレベルはむしろ他のヨーロッパ諸国より高い。寒冷が原因であるとする説もある。いずれにしろ、低レベルのカドミウムへのばく露によって骨折率が増加したとの報告は、ほぼすべてスウェーデンでの調査結果であり、北欧のスウェーデンが骨折に関して特殊な背景を持っていることは否めない。また、スウェーデンの尿中カドミウム濃度を 3 分割した際の高カドミウムばく露群は  $>0.75 \mu\text{g/g Cr}$  であり、我が国の非汚染地域の住民の尿中カドミウム濃度の中でも低レベルの群に相当する。もしカドミウムばく露が骨折率を上昇させる要因として重要であれば、我が国の骨折率は欧米諸国より突出して高くなる可能性があるが、実際には、我が国の年齢調整骨折率はアジアの中でも高い方ではない (Cauley ら 2014)。

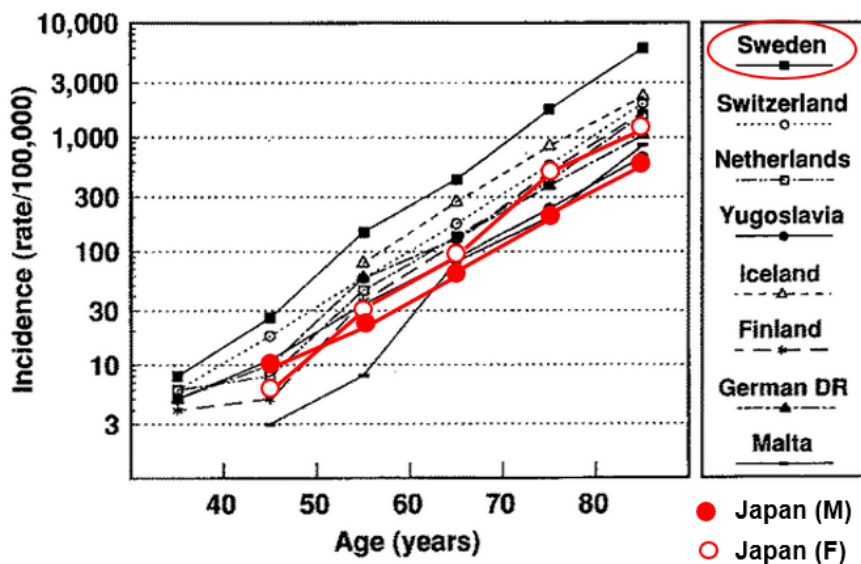


図 欧州の 8 か国、及び我が国の年齢群別大腿骨頸部骨折率の比較 (Johnell et al., Osteoporos Int 1992, Takusari et al. JBMR Plus 2020 をもとに作成)

### 6.2.3.2 骨・カルシウム代謝異常とその診断法

イタイイタイ病の主要病変は、近位尿細管機能障害及び骨粗鬆症をともなう骨軟化症である。骨軟化症は、石灰化障害により石灰化していない類骨組織の増加した状態と組織学的に定義される。類骨が増加しても骨軟化症ではないという病態 (Hyperosteoidosis) もみられるため、骨軟化症の診断には、類骨の過剰、並びに類骨の過剰が石灰化障害によるものであることを証明する必要がある (文献 6.2.3 - 10)。石灰化は、石灰化前線と呼ばれる類骨と石灰化骨の境界部において行われる。テトラサイクリン系抗生物質がこの石灰化前線部に沈着して蛍光を発することから、その性質を利用して石灰化状態を診断することができる。正常骨では明瞭な輝線として観察されるのに対し、骨軟化症では全く標識されないか、標識されたとしても著しく不整で輝度も低い。

近位尿細管機能障害によるリン欠乏は、カドミウムによる骨病変の発生機序として主要な病態である。リンは、カルシウムとともに骨組織の主要な構成成分である。全身のリンの約 85%に相当する約 600 g のリンが骨に存在することから、骨は、リンの貯蔵庫の役割を果たしていると言える。一方、リンは、近位尿細管において再吸収され、その体液濃度が調節されている。したがって、近位尿細管再吸収機能障害によって尿中へのリン喪失の状態が慢性的になると、リンが骨から恒常的に供給される結果、骨吸収の増加、骨形成の減少、石灰化の障害などの骨代謝異常が引き起こされる (文献 6.2.3 - 11)。

カドミウムの標的臓器は腎臓であり、近位尿細管上皮細胞に蓄積して再吸収機能に障害を及ぼす。富山県神通川流域のカドミウム土壌汚染地域では、尿中低分子量蛋白質排泄量増加の例からリン再吸収障害及び代謝性アシドーシスを呈する高度の尿細管機能障害例まで種々の段階の尿細管機能障害が多発している。これらのうち、重度の近位尿細管機能異常例は特発性 Fanconi 症候群と同じ病態であり、特発性 Fanconi 症候群には骨軟化症をきたす例があることから、イタイイタイ病にみられる骨軟化症は、カドミウムによる尿細管機能障害によるもの (cadmium-induced renal tubular osteomalacia ; カドミウムによる尿細管機能障害性骨軟化症) と考えられている (文献 6.2.3 - 12)。

なお、細胞培養実験、動物実験 (文献 6.2.3 - 13、6.2.3 - 14、6.2.3 - 15) 及び疫学調査 (文献 6.2.3 - 16、6.2.3 - 17) の成績に基づき、スウェーデンにおける調査結果から、腎機能障害を介さずにカドミウムの骨への直接的な影響による骨量減少、骨粗鬆症の増加から骨代謝異常が生じて骨粗鬆症が生じることが示唆されているが、臨床・疫学研究上、否定的な調査結果も報告されている (文献 6.2.3 - 18)。しかし、その機構について疫学調査のみならず、動物実験の結果や見解も一致していない。しばしば、Brzóska らの一連の動物実験の結果が、カドミウムが直接的に骨に作用する根拠として引用されるが、その実験結果は、

- 1 必ずしも直接的な作用のみを示す証拠とはなっていない。
- 2 骨粗鬆症や骨折の国別の頻度は、カドミウム以外の要因（遺伝、社会経済的状
- 3 態、喫煙、飲酒、食事・栄養、運動習慣を含むライフスタイル、日照時間など）
- 4 の影響が大きく、スウェーデンにおける調査は、日本を含むアジアなど他の地
- 5 域・人種には外的妥当性を持たないのかもしれない。
- 6
- 7