

(案)

汚染物質評価書

カドミウム

(第 3-2 版)

令和4年(2022-10年)12-4月
食品安全委員会 汚染物質等専門調査会

目次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	6
○ 食品安全委員会汚染物質専門調査会専門委員名簿	7
○ 食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿	8
○ 食品安全委員会汚染物質等専門調査会専門委員名簿	8
○ 要約	10
I. 背景・評価の経緯	11
II. 評価対象物質の概要	12
1. 物理、化学的特性	12
2. 採鉱、精練及び用途	12
3. 分布と移動	12
(1) 自然界における存在と循環	12
(2) 水系から土壌への堆積	13
(3) 土壌から植物への吸収	13
(4) 水中及び地上生物への移行	13
III. ばく露状況	14
IV. 安全性に係る知見の概要	14
1. 体内動態	14
(1) 腸管からの吸収	14
①吸収率の計測・算出	14
②カドミウム吸収率に影響を及ぼす因子	18
(2) 分布	20
(3) 排泄	23
(4) 生物学的半減期	27
2. ヒトにおける有害性評価	28
(1) 急性影響	28
①吸入ばく露	28
②経口摂取	28
(2) 慢性影響	29
①腎臓への影響	29

1	②骨への影響	43
2	③呼吸器への影響	57
3	④心血管系への影響	58
4	⑤発がん	60
5	⑥内分泌	63
6	⑦神経・生殖	63
7		
8	V. 国際機関等の評価	66
9	1. 世界保健機関 (WHO)	66
10	2. 国際がん研究機関 (IARC)	66
11	3. FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)	66
12	4. 米国環境保護庁 (US EPA)	69
13	(1) 経口参照用量 (RfD)	69
14	(2) 発がん性	69
15	5. 欧州食品安全機関 (EFSA)	70
16	6. 米国毒性物質疾病登録機関 (ATSDR)	72
17	7. Health Canada	73
18	8. オランダ国立公衆衛生環境研究所 (RIVM)	73
19	9. フランス食品環境労働衛生安全庁 (ANSES)	73
20	10. ドイツ連邦リスク評価研究所 (BfR)	74
21	11. オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ)	74
22	12. 日本産業衛生学会	75
23		
24	VI. 食品健康影響評価	82
25	1. 有害性の確認	82
26	(1) 腎機能への影響	82
27	(2) カルシウム代謝及び骨への影響	82
28	(3) 呼吸器への影響	83
29	(4) 心血管系への影響	83
30	(5) 発がん性	83
31	(6) 内分泌への影響	83
32	(7) 神経・生殖系への影響	84
33	2. 用量-反応評価	84
34	(1) ばく露指標	84
35	①生物学的ばく露指標	84
36	②カドミウム摂取量	84

1	(2) 影響指標.....	84
2	(3) ばく露指標と影響指標の関連.....	84
3	①尿中カドミウム排泄量をばく露指標とした疫学調査.....	84
4	②摂取量をばく露指標とした疫学調査.....	84
5	③JECFAによる評価から推定した摂取量.....	84
6	3. 耐容摂取量の設定.....	85
7	4. ハイリスクグループ.....	86
8	5. 結論.....	86
9	6. まとめ及び今後の課題.....	87
10	<参考>日本人の食品からのカドミウムばく露状況.....	88
11		
12	<略称>	91
13	<参照>	93
14		
15		
16		
17		
18		

1 <審議の経緯>

2 ー第1版関係ー

2003年	7月	1日	厚生労働大臣より食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0701021号）、関係書類の接受
2003年	7月	18日	第3回食品安全委員会（要請事項説明）
2003年	10月	10日	第1回汚染物質専門調査会
2003年	12月	10日	第2回汚染物質専門調査会
2005年	12月	2日	第11回汚染物質専門調査会
2006年	3月	14日	第12回汚染物質専門調査会
2006年	7月	27日	第13回汚染物質専門調査会
2006年	10月	31日	第14回汚染物質専門調査会
2006年	12月	26日	第15回汚染物質専門調査会
2007年	1月	23日	第16回汚染物質専門調査会
2007年	7月	3日	第17回汚染物質専門調査会
2007年	10月	2日	第1回化学物質・汚染物質専門調査会
2007年	11月	28日	第1回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2008年	1月	16日	第2回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2008年	5月	13日	第3回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2008年	5月	29日	第240回食品安全委員会（報告）
2008年	5月	29日	より2008年6月27日 国民からの御意見・情報の募集
2008年	7月	1日	化学物質・汚染物質専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2008年	7月	3日	第245回食品安全委員会（報告） （同日付で厚生労働大臣に通知）

3

4 ー第2版関係ー

2009年	2月	9日	厚生労働大臣より食品安全基本法第24条第1項に基づき米のカドミウムの成分規格改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0209014号）、関係書類の接受
2009年	4月	7日	第1回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会
2009年	5月	28日	第2回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会
2009年	6月	11日	第5回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2009年	6月	25日	第291回食品安全委員会（報告）
2009年	6月	25日	より2009年7月24日 国民からの御意見・情報の募集
2009年	8月	18日	化学物質・汚染物質専門調査会座長より食品安全委員会

委員長へ報告

2009年	8月	20日	第298回食品安全委員会（報告） （同日付で厚生労働大臣に通知）
2009年	10月	9日	厚生労働大臣より食品安全基本法第24条第1項に基づき水道により供給される水の水質基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発健第1009第1号）、関係書類の接受
2009年	10月	15日	第305回食品安全委員会（要請事項説明） （同日付で厚生労働大臣に通知）
2010年	4月	19日	環境大臣より食品安全基本法第24条第1項に基づき農用地土壌汚染対策地域の指定要件の改正に係る食品健康影響評価について要請（環水大土発第100419001号）
2010年	4月	20日	関係書類の接受
2010年	4月	22日	第329回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年	4月	28日	第330回食品安全委員会（同日付で環境大臣に通知）

1

2

－第3版関係－

<u>2008年</u>	<u>9月</u>	<u>5日</u>	<u>厚生労働大臣より食品安全基本法第24条第2項に基づき食品、添加物等の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0905002号）、関係書類の接受</u>
<u>2021年</u>	<u>6月</u>	<u>29日</u>	<u>第822回食品安全委員会（調査審議を行う専門調査会を器具・容器包装専門調査会から汚染物質等専門調査会へ変更）</u>
<u>2021年</u>	<u>12月</u>	<u>2日</u>	<u>第3回汚染物質等専門調査会</u>
<u>2022年</u>	<u>4月</u>	<u>21日</u>	<u>第4回汚染物質等専門調査会</u>
<u>2022年</u>	<u>6月</u>	<u>2日</u>	<u>第5回汚染物質等専門調査会</u>
<u>2022年</u>	<u>8月</u>	<u>3日</u>	<u>第6回汚染物質等専門調査会</u>
<u>2022年</u>	<u>9月</u>	<u>1日</u>	<u>第7回汚染物質等専門調査会</u>
<u>2022年</u>	<u>10月</u>	<u>31日</u>	<u>第8回汚染物質等専門調査会</u>
<u>2022年</u>	<u>12月</u>	<u>23日</u>	<u>第9回汚染物質等専門調査会</u>

3

4

1 <食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月 23 0日まで)	(2009 6年 6 12月 30 21日 までから)
寺田雅昭 (委員長)	寺田雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)
寺尾允男 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理)	小泉直子 (委員長代理*)
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

2

3

~~(2009年7月1日から)~~
~~小泉直子 (委員長)~~
~~見上 彪 (委員長代理*)~~
~~長尾 拓~~
~~野村一正~~
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常
* : 2009年7月9日から

4

5

<u>(2011年1月6日まで)</u>	<u>(2012年6月30日まで)</u>	<u>(2015年6月30日まで)</u>
<u>小泉直子 (委員長)</u>	<u>小泉直子 (委員長)</u>	<u>熊谷 進 (委員長)</u>
<u>見上 彪 (委員長代理*)</u>	<u>熊谷 進 (委員長代理*)</u>	<u>佐藤 洋 (委員長代理)</u>
<u>長尾 拓</u>	<u>長尾 拓</u>	<u>山添 康 (委員長代理)</u>
<u>野村一正</u>	<u>野村一正</u>	<u>三森国敏 (委員長代理)</u>
<u>畑江敬子</u>	<u>畑江敬子</u>	石井克枝
<u>廣瀬雅雄</u>	<u>廣瀬雅雄</u>	<u>上安平冽子</u>
<u>村田容常</u>	<u>村田容常</u>	<u>村田容常</u>
<u>* : 2009年7月9日から</u>	<u>* : 2011年1月13日から</u>	

6

7

(2017年1月6日まで)

佐藤 洋 (委員長)

山添 康 (委員長代理)

熊谷 進

吉田 緑

石井克枝

堀口逸子

村田容常

(2018年6月30日まで)

佐藤 洋 (委員長)

山添 康 (委員長代理)

吉田 緑

山本茂貴

石井克枝

堀口逸子

村田容常

(2021年6月30日まで)

佐藤 洋 (委員長)

山本茂貴 (委員長代理)

川西 徹

吉田 緑

香西みどり

堀口逸子

吉田 充

1

(2021年7月1日から)

山本茂貴 (委員長)

浅野 哲 (委員長代理 第一順位)

川西 徹 (委員長代理 第二順位)

脇 昌子 (委員長代理 第三順位)

香西みどり

松永和紀

吉田 充

2

3

4

<食品安全委員会汚染物質専門調査会専門委員名簿>

(2005年9月30日まで)

安藤正典

井口 弘

大前和幸

香山不二雄

川村 孝

佐藤 洋 (座長)

菅原和夫

千葉百子

津金昌一郎

遠山千春

富永祐民

前川昭彦

(2007年9月30日まで)

安藤正典

井口 弘

圓藤陽子

大前和幸

香山不二雄

川村 孝

佐藤 洋 (座長)

千葉百子

津金昌一郎

遠山千春

広瀬明彦

前川昭彦

5

6

1 <食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>

(2009年 ~~9~~10月 ~~30~~1日 までから)

佐藤 洋* (座長)

立松正衛 (座長代理)

2

阿部宏喜

香山不二雄*

遠山千春**

安藤正典*

川村 孝*

永沼 章

井口 弘*

河野公一

長谷川隆一*

圓藤吟史*

佐々木久美子

広瀬明彦*

圓藤陽子*

渋谷 淳

前川昭彦*

太田敏博

千葉百子**

安井明美

大前和幸*

津金昌一郎*

鰐淵英機

奥田晴宏

※：幹事会

*：汚染物質部会

3

4

5 <食品安全委員会汚染物質等専門調査会専門委員名簿>

(2021年10月1日から)

姫野誠一郎 (座長)

苅田香苗 (座長代理)

6

岩澤聡子

堤 智昭

吉永 淳

香川聡子

中山祥嗣

吉成浩一

渋谷 淳*

野原恵子

祖父江友孝*

松井 徹

7

*2022年4月1日から

8

9 <第3回汚染物質等専門調査会専門参考人>

10 有澤 孝吉 (徳島大学大学院医歯薬学研究部予防医学分野 教授)

11 川村 孝 (評価技術企画ワーキンググループ専門委員)

12 渋谷 淳 (東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門 教授)

13 祖父江友孝 (大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座環境医学 教授)

14 広瀬明彦 (国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター 安全性
15 予測評価部長)

16 堀口兵剛 (北里大学医学部衛生学 教授)

1

2 <第4～9回汚染物質等専門調査会専門参考人>

3 有澤 孝吉（徳島大学大学院医歯薬学研究部予防医学分野 教授）

4 川村 孝（評価技術企画ワーキンググループ専門委員）

5 広瀬明彦（一般財団法人 化学物質評価研究機構 技術顧問 国立医薬品食
6 品衛生研究所 客員研究員）

7 堀口兵剛（北里大学医学部衛生学 教授）

8

9

【事務局より】

ここに記載されていた<これまでの経緯>は、I. 背景に移動しました。

10

11

要 約

【事務局より】

第2版の要約を参考までに残しています。

最終的には第3版として記載します。

カドミウムは、原子番号 48、元素記号 Cd、原子量 112.411、密度 8.65 g/cm³ (25°C) の銀白色の重金属であり、土壤中、水中、大気中の自然界に広く分布している。このため、ほとんどの食品中に環境由来のカドミウムが多少なりとも含まれる。過去、我が国においては、鉱山を汚染源とするカドミウム汚染地域が数多く存在し、イタイイタイ病の発生を契機に、一般環境でのカドミウムばく露に関する疫学調査が数多く実施された。これまでの知見から、カドミウムの長期低濃度ばく露における食品健康影響評価のためには、因果関係が証明されている腎臓での近位尿細管機能障害を指標とすることがもっとも適切である。

したがって、今回のリスク評価における耐容週間摂取量は、国内外における多くの疫学調査や動物実験による知見のうち、特に一般環境における長期低濃度ばく露を重視し、日本国内におけるカドミウム摂取量が近位尿細管機能に及ぼす影響を調べた 2 つの疫学調査結果を主たる根拠として設定された。すなわち、カドミウム汚染地域住民と非汚染地域住民を対象とした疫学調査結果から、ヒトの健康に悪影響を及ぼさないカドミウム摂取量として算出された量は 14.4 µg/kg 体重/週以下であった。また、別の疫学調査結果から、非汚染地域の対照群と比較して 7 µg/kg 体重/週前後のカドミウムばく露を受けた住民に過剰な近位尿細管機能障害が認められなかった。これらのことから、カドミウムの耐容週間摂取量は、総合的に判断して 7 µg/kg 体重/週に設定した。

現在、日本人の食品からのカドミウム摂取量の実態については、1970 年代後半以降、大幅に減少してきており、導き出された耐容週間摂取量の 7 µg/kg 体重/週よりも低いレベルにある。また、近年、食生活の変化によって 1 人当たりの米消費量が 1962 年のピーク時に比べて半減した結果、日本人のカドミウム摂取量も減少してきている。したがって、一般的な日本人における食品からのカドミウム摂取が健康に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

1 I. 背景・評価の経緯

2 <これまでの経緯>

3 我が国の米中のカドミウム濃度は、他国に比べて高い傾向にあり、米からのカ
4 ドミウム摂取量は、食品全体の約半分を占めている。米中のカドミウム濃度は、
5 1970年の食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部
6 改正により「米にカドミウム及びその化合物がCdとして1.0 ppm以上含有す
7 るものであってはならない」と定められている。また、0.4 ppm以上1.0 ppm未
8 満の米は、1970年以降、農林水産省の指導により非食用に処理されてきた。一
9 方、国際機関においては、1989年の第33回FAO/WHO合同食品添加物専門家
10 会議（JECFA）で暫定耐容週間摂取量が7 µg/kg体重/週に設定され、2003年の
11 第61回JECFAでもこの値が維持された。また、2006年の第29回コーデック
12 ス委員会総会では、食品中の基準値として精米が0.4 mg/kg（ppm）、海産二枚
13 貝（カキ及びホタテガイを除く）及び頭足類（内臓を除去したもの）が2.0 mg/kg
14 （ppm）とされた。

15 このような国際状況から、玄米を含めた食品における規格基準を国際基準に
16 適合させることが求められ、2003年7月に厚生労働省から食品安全基本法第24
17 条第3項に基づき、「食品からのカドミウム摂取の現状に係る安全性確保につ
18 いて」に係る食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼され、2008年7月に耐
19 容週間摂取量を7 µg/kg体重/週と設定した。

20 2009年2月、この耐容週間摂取量に基づいて米（玄米及び精米）のカドミウ
21 ムの成分規格を1.0 ppmから0.4 ppmに改正するため、厚生労働省から食品安
22 全基本法第24条第1項に基づく食品健康影響評価が依頼された。その後、2009
23 年3月に耐容週間摂取量を2.5 µg/kg体重/週とするEFSAの評価が公表された
24 ため。そこで、本評価においては、EFSAの評価を中心に新たな知見の確認・整
25 理を行い、2009年8月に「汚染物質評価書 カドミウム（第2版）」としてま
26 とめた。

27 一方、2008年7月には、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第18条
28 第1項の規定に基づく「食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第
29 370号）」における器具及び容器包装の規格基準のうち、カドミウムの溶出量
30 等に係る規格基準を厚生労働省が改正し、9月に食品安全基本法第24条第2
31 項の規定により当該改正に係る食品健康影響評価が厚生労働省から食品安全委
32 員会に依頼された。本評価においては、最新の「汚染物質評価書 カドミウム
33 （第2版）」がまとめられた2010年4月以降に得られた知見の確認・整理を
34 行い、「汚染物質評価書 カドミウム（第3版）」としてまとめた。

1 II. 評価対象物質の概要

2 1. 物理、化学的特性

3 原子番号 48、元素記号 Cd、原子量 112.411、12 (2B) 族、同位体 (106 (1.25%)、
4 108 (0.89%)、110 (12.49%)、111 (12.80%)、112 (24.13%)、113 (12.22%)、
5 114 (28.73%)、116 (7.49%))、密度 8.65 g/cm³ (25°C)、単体で銀白色。
6 単体の融点は 320.8°C、沸点は 765°C であり、いずれも金属元素の中では低い (文
7 献 1-1-1 大木ら 2001) (参照 1)。

8 気化したカドミウムは、大気中で速やかに酸化され、フューム¹を生じる。

9 10 2. 採鉱、精練及び用途

11 カドミウムは、自然界で純度の高い鉱石としては見当たらず、亜鉛鉱石中に亜
12 鉛の 1/200 程度の濃度で含まれている。通常、亜鉛生産の副産物として生産さ
13 れてきた。1817 年にはじめて炭酸亜鉛から精製が行われ、1920 年代以降、カド
14 ミウム電気鍍金の発展にともなって商業生産の重要性が高まり、急速に生産量
15 が増大した (文献 2-1 Wilson 1988) (参照 2)。

16 カドミウムの主な用途は、非食品用途のポリ塩化ビニル (PVC) の安定剤、プ
17 ラスティック・ガラス製品の着色料、ニッケル・カドミウム蓄電池の電極材料、
18 様々な合金の成分となっている。

19 20 3. 分布と移動

21 (1) 3.1-1 自然界における存在と循環

22 カドミウムは、地球の地殻に広く分布するが、その平均濃度が約 0.1 mg/kg で
23 あり、クラーク数²が比較的小さい元素である。堆積岩中にしばしば高濃度に蓄
24 積され、海底のリン鉱岩に 15 mg/kg 程度含まれている (文献 3-1 GESAMP
25 1984) (参照 3)。風化作用により年間 1 万 5 千トンのカドミウムが海洋に流入す
26 ると推測されている (文献 3-2 GESAMP 1987) (参照 4)。大気へのカドミウム
27 放出源は、主に火山活動であり、地球規模での放出量の推計は困難であるが、年
28 間 500 トン程度と見積もられている (文献 3-3 Nriagu 1979) (参照 5)。

29 海洋のカドミウム濃度の垂直分布は、表層で低く、深くなるにつれて高くな
30 る。これは、栄養塩類の濃度分布パターンに対応している (文献 3-4 Boyle et
31 al. 1976) (参照 6)。カドミウムは、栄養塩類と同様に表層の植物プランクトン
32 に吸収され、生物の死骸などの有機物として深層へ輸送される。これと対照的に

1 フューム：ガス状となった物質が空気中で微細粒子となったもの。有機物の場合は、不
完全燃焼により発生する粒子とガスの混合体は煙と呼ばれ、この粒子がフュームに相当
する。

2 クラーク数：地球の地殻中に存在する元素の平均重量パーセント。

1 湧昇流が発生する海域では、深層から輸送される栄養塩類と同様に表層のカド
2 ミウム濃度が増加する ([Boyle et al. 1976](#)、[Martin and Broenkow 1975](#)、
3 [Simpson 1981](#) ~~文献 3-4、3-5、3-6~~) (参照 6-8)。このように海洋における
4 カドミウム濃度の鉛直分布は、有機物の沈降や湧昇流の影響を受けて変化する
5 と考えられている。

7 (2) 3.2—水系から土壌への堆積

8 カドミウムは、大部分が土壌粒子等に急速に吸着され、一部が水に溶解する。
9 鉱工業地などから河川へ流出したカドミウムは、河川流域に広がって土壌汚染
10 地域を拡大する。カドミウムによる土壌汚染は、洪水、灌漑用水、浚渫された堆
11 積物の処分等を通じて更に拡大する (~~文献 3-7、3-8、3-9~~ [Förstner 1980](#)、
12 [Sangster et al. 1984](#)、[Yamagata and Shigematsu 1970](#)) (参照 9-11)。

14 (3) 3.3—土壌から植物への吸収

15 土壌中のカドミウムは、植物に吸収される。 ([Alloway et al. 1988](#)、[Lund et](#)
16 [al. 1981](#) ~~文献 3-10、3-11~~) (参照 12, 13)。植物のカドミウム蓄積に影響を及
17 ぼす重要な要因としては、土壌のカドミウム濃度と pH である (~~文献 3-12~~ [Davis](#)
18 [and Coker 1980](#)) (参照 14)。土壌の pH が上昇すると、土壌粒子のカドミウム
19 吸着性が大きくなり、土壌粒子中のカドミウム濃度を増大させ、逆に土壌溶液中
20 のカドミウム濃度を減少させることから、植物のカドミウム吸収は低下する。

21 土壌と土壌溶液中のカドミウム分配に影響を及ぼす他の要因としては、陽イ
22 オン交換容量や、マンガンや鉄の水酸化物、有機物、炭酸カルシウムの含有量な
23 どが考えられており、水田においては、土壌の酸化還元電位が影響を及ぼすこと
24 も報告されている。

26 (4) 3.4—水中及び地上生物への移行

27 水圏生態系において、湧昇流が発生する海域における植物プランクトン中のカ
28 ドミウム濃度は高く ([Martin and Broenkow 1975](#) ~~文献 3-5~~) (参照 7)、カドミウ
29 ム汚染が少ない沿岸域におけるプランクトン食性の軟体動物にも高濃度のカド
30 ミウムを蓄積しているものがある (~~文献 3-13~~ [Bryan et al. 1980](#)) (参照 15)。例
31 えば、ニュージーランドのカキにおいて、8 mg/kg 湿重量のカドミウムの蓄積
32 が記録されている (~~文献 3-14~~ [Nielsen 1975](#)) (参照 16)。また、カニやロブスタ
33 ーのような食用の甲殻類の肝臓³などにおいても、高濃度のカドミウムが蓄積

³ 肝臓：節足動物や軟体動物の消化管の中腸部分に開口する盲嚢状の器官のことで、中腸腺とも呼ばれる。カニのいわゆる蟹味噌やイカの塩辛に用いるワタなどがこれに相当する。

1 されているものもある ([文献3-15 Buchet et al. 1983](#)) (参照17)。

2 海鳥や海棲ほ乳類の腎臓や肝臓におけるカドミウム濃度は、著しく高い ([文献](#)
3 [3-16、3-17、3-18 Martin et al. 1976、Stoneburner 1978、Nicolson and](#)
4 [Osborn 1983](#)) (参照18-20)。これらの水圏生物は、摂餌習性と寿命が長いこと
5 よりカドミウムを体中に蓄積すると考えられている。

6 陸上のコケと地衣類は、大気中の金属を保持する能力が高いことから、これら
7 の植物中のカドミウム濃度を測定し、カドミウムによる大気汚染の分布を示す
8 地図を作成するために使われた ([文献3-19 MARC 1986](#)) (参照21)。

11 [III. ばく露状況](#)

【事務局より】

資料2参照。

14 [IV. 安全性に係る知見の概要](#)

【事務局より】

前回の専門調査会（10月31日：第8回）で了承された案に修正しております。

また、専門調査会後にいただいた修正案を追記しております。

16 1. 体内動態（第2版の5. ヒトにおける動態及び代謝）

17 (1) 腸管からの吸収（前回5.1）

18 ①吸収率の計測・算出（前回5.1.1）

19 実験動物やヒトにおいてカドミウムの吸収率を評価する方法としては、カド
20 ミウムの放射性同位体をトレーサーとして経口投与後にホールボディ・カウン
21 ターにより得られる体内残存率をもとに求めた「吸収率」、並びにカドミウムの
22 同位体をトレーサーとして経口投与後に、投与量から大便中の排泄量を差し引
23 いた見かけの吸収量を投与量で除した「見かけの吸収率」がある⁴。

24 放射性カドミウムをラット、マウス、サルに単回経口投与した試験で、カドミ
25 ウムの吸収率は1～6%であった (Nordberg et al. 2021) (参照22)。

26
27 ヒトにおけるカドミウム吸収率を調べた研究を表4-1に示した。食事ととも
28 に^{115m}CdCl₂と難吸収性の⁵¹CrCl₃を単回投与し、大便中⁵¹Crが検出されなく
29 なってから1～2週間後に計測した^{115m}Cdの体内残存率をもとに求めたカドミ

⁴ 論文によっては、見かけの吸収率を吸収率、あるいはバランスと表現しているものもある。本評価書では、吸収率、見かけの吸収率に統一した。

1 ウム吸収率は、男性では $2.6 \pm 0.6\%$ (平均±標準誤差) ([Flanagan et al.](#)
2 [1978 第2版、文献 5-5](#)) (参照 23)、女性では $7.5 \pm 1.8\%$ であり、男女を合わせ
3 た別の報告では $4.6 \pm 4.0\%$ (平均±標準偏差) であった ([McLellan et al.](#)
4 [1978 第2版、文献 5-6](#)) (参照 24)。94 日間の ^{115}mCd 体内残存率が測定可能で
5 あった 1 名の被験者について、大便中 ^{51}Cr が検出されなくなって 1 週間後か
6 ら投与 94 日後までの体内残存率の経時的变化を対数プロット上で外挿して
7 $^{115}\text{mCdCl}_2$ 投与直後の体内残存率を推計し、これをカドミウム吸収率とした。
8 その値は 10.3% であり、大便中 ^{51}Cr が検出されなくなってから 1 週間後に測
9 定したカドミウム吸収率 (9.7%) と差が無かった ([McLellan et al. 1978 第2](#)
10 [版、文献 5-6](#)) (参照 24)。これらの試験におけるカドミウム吸収率は、食事と
11 ともに摂取した CdCl_2 のカドミウム吸収率を示しており、食品中に実際に含ま
12 れる化学形態のカドミウムの吸収率ではない。以下の研究では、カドミウムの
13 同位体で個別の食品を標識してから、カドミウム吸収率を求めている。

14 $^{115}\text{mCdCl}_2$ で 10 日間標識したエビのペレットをエサとして与えられた蟹の肝
15 臓 (蟹味噌 (brown crab meat)) を男性 (7 名、29~61 歳) に単回摂取さ
16 せた。上記の実験と同様に、摂取 28 日後から 87 日後までの ^{115}mCd の体内残
17 存率の経時的变化から推計した摂取直後のカドミウム吸収率は $2.7 \pm 0.9\%$ (平
18 均±標準誤差) であった ([Newton et al. 1984 第2版、文献 5-7](#)) (参照 25)。
19

20 液体肥料に ^{106}Cd を添加して小麦を水耕栽培し、得られた ^{106}Cd 標識小麦粉で
21 粥を作成し、健康な成人女性 3 名に単回摂取させ、粥と大便中の ^{106}Cd を ICP-
22 MS で測定した。 ^{106}Cd 摂取量から粥摂取後 5 日分の大便中 ^{106}Cd 排泄量を差し
23 引いて得た ^{106}Cd の見かけの吸収率は約 40% であった。この吸収率は他の方法
24 を用いた報告におけるカドミウム吸収率 ($5\sim 10\%$) を大きく上回っている。著
25 者らは、粥摂取後 5 日間よりさらに長い期間の大便採取が必要だったかもしれ
26 ないと考察している ([Crews et al. 2000 第2版、文献 5-10](#)) (参照 26)。なお、
27 この研究では天然由来の ^{106}Cd の値を差し引いていない。

28 栽培中に ^{113}Cd で標識したヒマワリの種子から外皮を取り除き、加熱後ペー
29 スト状にしてマーガリンと混合したものを ^{113}Cd 標識バターとして食事ととも
30 に成人女性 14 名に単回摂取させた。標識食を摂取後 21 日間の大便中の ^{113}Cd
31 を ICP-MS で測定した。大便中のカドミウム安定同位体の天然存在比 (投与前
32 の存在比) と投与後のカドミウム存在比から、標識バター由来の大便中 ^{113}Cd を
33 算出した。摂取した ^{113}Cd の量から大便中の標識バター由来の ^{113}Cd の量を差し
34 引いた見かけの吸収率は、 $10.6 \pm 4.4\%$ (平均±標準偏差) であり、 $1.6\% \sim 18.3\%$
35 と大きな個人差があった。
36

1 表 4-1 カドミウム同位体を用いたヒトにおけるカドミウム吸収率に関する研究

文献	被験者			カドミウム源および投与	摂食量 μg Cd/日	計測・算出手法	吸収率 (%)
	性	n	年齢				
Flanagan et al. (1978) 文献 5-5(参照 23)	M	10	24±1.1	^{115m} CdCl ₂ (RI)、および ⁵¹ CrCl ₃ を食事とともに単回	25 (22-29)	⁵¹ Cr で消化管からの標識食の完全排泄を確認 1～2 週間後にホールボディ・カウンターを用い ^{115m} Cd の全身残存率を計測	2.6±0.6
	F	12	29±3.2				7.5±1.8
McLellan et al. (1978) 文献 5-6(参照 24)	M	14	21-61				4.6±4.0
	F						
Newton et al. (1984) 文献 5-7(参照 25)	M	7	4.8±11.7 (29-61)	^{115m} CdCl ₂ をエビ肉に混ぜたペレットを 10 日間摂取した蟹の brown crab meat (蟹味噌) を含む食事を単回	24-166	標識食の完全排泄後と考えられる摂取 28 日後から 87 日後までの ^{115m} Cd 体内残存率をホールボディ・カウンターで測定。その経時的変化から外挿して得た標識食摂取直後の体内残存率の推計値を吸収率とした	2.7±0.9
Crews et al. (2000) 文献 5-10(参照 26)	F	3	32, 46, 51	栽培中に ¹⁰⁶ Cd (天然存在比 1.25%) で標識した小麦を用いた粥を単回	18.81, 17.84, 16.87	灰化後 ICP-MS で測定した ¹⁰⁶ Cd 摂取量と粥摂取後 5 日分の大便中 ¹⁰⁶ Cd 排泄量から得た見かけの ¹⁰⁶ Cd 吸収率を算出	42, 40, 45
Vanderpool and Reeves (2001) 文献 5-3(参照 27)	F	14	52±13 (30-70)	栽培中に ¹¹³ Cd (天然存在比 12.25%) で標識したヒマワリ種子の仁から調製した標識バターを含む食事を単回	14.4±5.8	灰化後 ICM-MS で測定したスプレッド由来の ¹¹³ Cd 摂取量と標識食摂取後 21 日間のスプレッド由来大便中 ¹¹³ Cd 排泄量から得た見かけの ¹¹³ Cd 吸収率を算出	10.6±4.4 (1.6-18.3)

2 Flanagan et al. (1978)ではデータのばらつきは標準誤差、その他は標準偏差

1 食事由来のカドミウム摂取量から大便中へのカドミウム排泄量を差し引き、
2 摂取量で除した見かけのカドミウム吸収率が報告されている。

3 国内在住の男性 2 名（喫煙者、35、37 歳）における 1 か月間の陰膳試料と大
4 便中のカドミウム含量から算出した見かけの食事中カドミウムの吸収率は 23%
5 及び 25%であった（[Suzuki et al. 1976 第2版、文献5-4](#)）（参照 28）。英国の非
6 喫煙者の男性（11 名、73.3～85.2 歳）、女性（12 名、69.7～85.5 歳）における
7 5 日間の陰膳試料と大便中のカドミウム含量から算出した見かけの食事中カド
8 ミウムの吸収率の平均値は-15%（-188～30%）であった（[Bunker et al. 1984](#)
9 [第2版、文献5-2](#)）（参照 29）。スウェーデンの非喫煙者で、一般的な食事を習慣
10 的に摂取している女性、食物繊維が多い食事を習慣的に摂取している女性、およ
11 び貝類が多い食事を習慣的に摂取している女性における 4 日間の陰膳試料と大
12 便中のカドミウム含量から算出した食事中カドミウムの平均排泄率はそれぞれ
13 98%、100%、100.1%であり、見かけの食事中カドミウム吸収率は低かった
14 （[Berglund et al. 1994、Vahter et al. 1996 文献5-8 再掲、文献5-9](#)）（参照 30、
15 31）。

16 我が国の非喫煙者の女性（18 名、20～23 歳）に低カドミウム米含有食（平均
17 4.51 µg Cd/日）を 11 日間摂取させた後に高カドミウム米含有食（平均 48.48 µg
18 Cd/日）を 1 日（12 名）または 3 日間（6 名）摂取させ、低カドミウム米含有食
19 摂取期間と高カドミウム米含有食摂取開始後 9 日間の大便中及び食事中カドミ
20 ウム含量を測定した（[Kikuchi et al. 2003-2版、文献5-11](#)）（参照 32）。低カドミ
21 ウム米含有食摂取期間と高カドミウム米含有食摂取開始後におけるカドミウム
22 摂取量の差と大便中カドミウム排泄量の差から、カドミウム摂取量の差に関わ
23 らず内因性大便中カドミウム排泄が一定であることを前提として、カドミウム
24 摂取量当たりの取り込み率が推計されている。高カドミウム米含有食（平均
25 48.48 µg Cd/日）を 1 日または 3 日間摂取した場合のカドミウム取り込み率は
26 それぞれ 47.2%（-9.4～83.3%）、36.6%（-9.2～73.5%）、食事中カドミウム
27 の見かけの吸収率はそれぞれ 23.9%（-4.0～37.7%）、23.7%（-8.2～56.9%）
28 であった。第 2 版の[評価書](#)では、低カドミウム米含有食摂取 5 日目～11 日目の
29 見かけの食事中カドミウム吸収率は-24.5%であると推計している。

30
31 国内のカドミウム汚染地域（主なカドミウム源は米）在住の 20～39 歳、40～
32 59 歳、60～79 歳の女性非喫煙者に、当該地域で生産されている食品で調製した
33 習慣的な食事と同程度のカドミウムを含む試験食を 8 日間摂取させ、その間に
34 大便を採取した。固形の試験食および大便は凍結乾燥後超純水に懸濁し、カドミ
35 ウム量を ICP-MS で測定した。試験期間のカドミウムの摂取量と大便中排泄量
36 から算出した食事中カドミウムの見かけの吸収率は、年齢群によって差があり、

1 20～39 歳、40～59 歳、60～79 歳でそれぞれ、44.0%、1.0%、-5.9%であった。
2 ([Horiguchi et al. 2004a 第2版、文献5-1](#)) (参照 33)。

3 4 ②カドミウム吸収率に影響を及ぼす因子 (前回 5. 1. 2)

5 a. 鉄欠乏の影響 (前回 5. 1. 2. 1)

6 実験動物において、鉄、亜鉛、カルシウムやタンパク質の不足はカドミウム
7 吸収を促進するとされている (Nordberg et al. 2021) (参照 22)。

8 小腸上皮細胞に高発現する divalent metal transporter 1 (DMT1) は、2 価
9 鉄の輸送体として同定されたが、小腸上皮細胞における他の 2 価金属の吸収に
10 も大きな役割を果たしており、カドミウムの消化管吸収にも関与している。ラ
11 ットに鉄欠乏飼料を与えると、十二指腸における DMT1 の mRNA レベルが上
12 昇し、血液や多くの臓器におけるカドミウム濃度が上昇した。このことから、
13 鉄欠乏に伴う腸管での DMT1 の発現増加が、カドミウム吸収を促進したと考
14 えられている (Park et al. 2002) (参照 34) ~~No.217~~。

15 ヒトにおいても、鉄不足がカドミウム吸収率を上昇させることを多くの報告
16 が示している (Nordberg et al. 2021) (参照 22)。また、体内鉄蓄積量の指標
17 として血清フェリチン濃度を用い、カドミウムの吸収率、体内負荷量との関係
18 が調べられている。経口投与した $^{115m}\text{CdCl}_2$ 由来の ^{115m}Cd 体内残存率から推計
19 されたカドミウム吸収率は、血清中フェリチン濃度が 0～20 ng/mL の群 (男性
20 2 名、女性 8 名)⁵、21～41 ng/mL の群 (男性 4 名、女性 3 名)⁵ 及び 41～
21 100 ng/mL の群 (男性 4 名、女性 1 名)⁵ では、それぞれ $8.9 \pm 2.0\%$ (平均 ±
22 標準誤差)、 $2.4 \pm 0.5\%$ 及び $2.1 \pm 0.4\%$ であり、血清フェリチン濃度が少ない被
23 験者ではカドミウム吸収率が高かった ([Flanagan et al. 1978 文献5-5—再](#)
24 [掲](#)) (参照 23)。ただし、この研究では血清中フェリチン濃度に性差があるた
25 め、性差の交絡作用の可能性に留意する必要がある。

26 スウェーデンの非喫煙者の女性 (57 名、20～50 歳) では血清中フェリチン
27 濃度の増加に伴い血中カドミウム濃度が減少した ([Berglund et al. 1994 第2-](#)
28 [版、文献5-8](#)) (参照 30)。韓国の青年期の男性 (402 名) 及び女性 (396 名)
29 において、血清フェリチン濃度が正常な群と比較して低い群では、年齢、居住
30 地、BMI、喫煙や間接喫煙の指標である尿中コチニン排泄で調整した血中カド
31 ミウム濃度が高かった (Lee et al. 2014) (参照 35)。

32 国内の非喫煙者の女性 (カドミウム摂取レベルは PTWI に相当) に、当該地
33 域で生産されている食品で調製した習慣的な食事と同程度のカドミウムを含む
34 試験食を 8 日間摂取した試験において、カドミウム吸収率と血清フェリチン濃
35 度との間に負の相関が認められた。ただし、この研究におけるカドミウム吸収

⁵ 各群の被験者の構成は Fig 4 から計数した。

1 率は、1週間における継続的なカドミウムの総摂取量から大便中への1週間の
2 総排泄量を差し引いて求めた見かけ上のカドミウム吸収率であり、カドミウム
3 の同位体単回投与で求めたカドミウム吸収率とは異なる ([Horiguchi et al.](#)
4 [2004a 文献 5-1—再掲](#)) (参照 33)。国内の非汚染地域の非喫煙および喫煙経験
5 のない女性を対象に、貧血、鉄欠乏と尿中カドミウム濃度との関係が調べられ
6 た。血清フェリチン濃度とヘモグロビン濃度が低く貧血と診断された 364名
7 と、年齢及び居住地を揃えた貧血のない対照者間で尿中カドミウム濃度 (クレ
8 アチニンで補正值) には有意な差がなかった。血清フェリチン濃度が低い値を
9 示した鉄欠乏患者と対照者間 (各 280 名) でも尿中カドミウム濃度 (クレアチ
10 ニンで補正值) には有意な差がなかったことから、著者らは国内の一般的な女
11 性で認められる程度の鉄欠乏はカドミウム吸収を増強しない可能性を示唆して
12 いる (Tsukahara ら [20032](#)) (参照 36)。

13 以上のように、実験動物、および、海外でのヒトを対象とした研究において
14 鉄欠乏によるカドミウム吸収の促進が報告されている。しかし、我が国におけ
15 る鉄欠乏がカドミウム吸収を促進するかどうかについてはさらに調査研究が必
16 要と考えられる。

17 18 **b. カドミウムのバイオアベイラビリティ (前回 5.1.2.2)**

19 食品中カドミウムの吸収効率は食品の種類により大きく異なる。バイオアベ
20 イラビリティ (生物学的利用能) は、経口投与された物質が消化管内で溶解
21 し、生体に吸収され、次いで全身循環血に到達し蓄積できる割合を示してい
22 る。食品中カドミウムのバイオアベイラビリティは、塩化カドミウムを標準と
23 したときの相対的なバイオアベイラビリティ (RBA) が指標として用いられ
24 る。まず、実験動物に塩化カドミウムをいくつかの水準で摂取させ、カドミウ
25 ム用量を独立変数、臓器中カドミウム濃度を従属変数とする回帰式を得る。次
26 いで、対象となるカドミウム含有食品を摂取後の臓器中カドミウム濃度を回帰
27 式に当てはめ、臓器中カドミウム濃度が同一となる塩化カドミウムと対象食品
28 摂取からのカドミウム摂取量の比として RBA が算出される。

29 バイオアクセシビリティは、消化管内で溶解し、生体に吸収されうる形に変
30 換される割合を示す。食品を人工消化液で処理した際のカドミウムの溶解割合
31 として *in vitro* バイオアクセシビリティが測定されている。

32 小麦パン飼料を給餌されたマウスでは、ほぼ同量のカドミウムを含む塩化カ
33 ドミウムを添加した精製飼料を給与されたマウスに比べ、小腸、肝臓、腎臓中
34 カドミウム濃度が低かった (Ramachandran et al. 2011) (参照 37)。マウスに
35 おいて、カドミウムの RBA は、米や小麦の種類により大きく異なり、それぞ
36 れ 20~60%、40~70%と大きな変動を示した。また、野菜中カドミウムの

1 RBA も種類により大きく異なった (Zhao et al. 2017) (参照 38)。野菜中のカ
2 ドミウムの *in vitro* バイオアクセシビリティとラットにおける RBA を比較し
3 たところ、*in vitro* バイオアクセシビリティと RBA の間に強い正の相関関係が
4 あった (Wei et al. 2021) (参照 39)。カドミウム汚染米を含む飼料を給餌され
5 たマウスでは、同じ濃度となるように塩化カドミウムを添加した米を含む飼料
6 を給与されたマウスと比べ、肝臓中カドミウム濃度は低かった (Yao et al.
7 2021) (参照 40)。生米中カドミウムの *in vitro* バイオアクセシビリティはコメ
8 の種類により大きく異なり、20~63%だったが、炊飯により値は 6~52%に減
9 少した。野菜中カドミウムのバイオアクセシビリティは 3~32%であり、生米
10 と比べて低かった。野菜中カドミウムのバイオアクセシビリティは、茹で調理
11 により最大 5.5 倍増加し、炒め調理により最大 88%減少した (Xu et al.
12 2021) (参照 41)。

13
14 塩化カドミウムとして同位体カドミウムを経口投与し、その体内蓄積から推
15 計したカドミウム吸収率は 3~8%と報告されている。食事中カドミウム摂取量
16 から大便中排泄量を差し引いて算出した見かけの食事中カドミウム吸収率で
17 は、試験結果に大きな差があり、マイナスの値となることもある。その要因と
18 して、大便を採取する期間の違い、大便中への体内カドミウムの排出、被験者
19 の年齢などが関与する可能性がある。一方、実験動物を用いた研究では、塩化
20 カドミウムよりも米、小麦や野菜などの食品中のカドミウムのバイオアベイラ
21 ビリティは低いことが報告されており、ヒトにおける食事中カドミウムの吸収
22 率は 3~8%を下回る可能性がある。

23 鉄不足はカドミウム吸収を促進するが、日本人で生じているレベルの鉄不足
24 においてカドミウムの吸収が促進されるか否かは明らかでなく、さらなる研究
25 が必要である。

26

27 (2) 分布 (前回 5.2)

28 腸管で吸収されたカドミウムは、タンパク質に結合して血流によって体内の
29 各臓器に輸送される (Zalups et al. 2003、Nordberg et al. 2021) (参照 22,
30 42)。カドミウムはシステインとの親和性が強いため、グルタチオンやシステ
31 イン含有タンパク質と結合する。中でも、分子内に 20 残基のシステインを
32 含有する低分子量タンパク質であるメタロチオネイン (MT) は、カドミウムに
33 強い親和性を有する。MT には MT-I, MT-II, MT-III, MT-IV の 4 種類のアイソ
34 フォームがあるが、カドミウムの体内動態に重要な主要アイソフォームは MT-
35 I と MT-II であり、その挙動はほぼ同様である。生理的な条件で、MT は亜鉛
36 や銅と結合しているが、細胞内のカドミウム濃度が高まると、MT タンパク質

1 の合成が顕著に誘導される。MT は、細胞内の遊離カドミウムを結合・捕捉す
2 ることで、カドミウムの毒性防御因子として作用する。カドミウムによる MT
3 の誘導合成は、肝臓、腎臓、骨髄、及び消化管上皮細胞において起こる。

4 血漿などの細胞外では、カドミウムを結合した Cd-MT 複合体が、各臓器へ
5 のカドミウム輸送に関与する。血漿中では、量的に多く、システイン残基を有
6 するアルブミンもカドミウムを結合する。

7 腸管において、消化管上皮細胞に取り込まれたカドミウムが MT を誘導する
8 ことがわかっている (Min et al. 2008) (参照 43)。後述するように MT に結合
9 した Cd は最終的に腎臓に取り込まれるため、食事から摂取したカドミウムが
10 腎臓に蓄積しやすい原因となっていると考えられている。

11 血液中ではカドミウムの多くは血球中に分布している。マウスに塩化カドミ
12 ウムを投与すると、徐々に赤血球中のカドミウムと MT が増加する。これは、
13 骨髄の赤芽球でカドミウムによる MT の誘導合成が起こるためであり、赤血球
14 中のカドミウムは、やがて赤血球の破壊に伴って脾臓や肝臓に蓄積する
15 (Tanaka et al. 1986) (参照 44)。

16 ヒトにおけるカドミウムの長期低濃度ばく露では、全カドミウム量の約 50%
17 が腎に、約 15%が肝に、約 20%が筋肉に認められる (Kjellström 1979) (参照
18 45)。Nordberg ら (2021) には、腎では皮質に多い (Svartengren et al.
19 1986) とされている (Nordberg et al. 2021) (参照 22)。表 4-2 にヒトにおけ
20 る主要臓器中のカドミウムレベルに関する報告をまとめて記した。

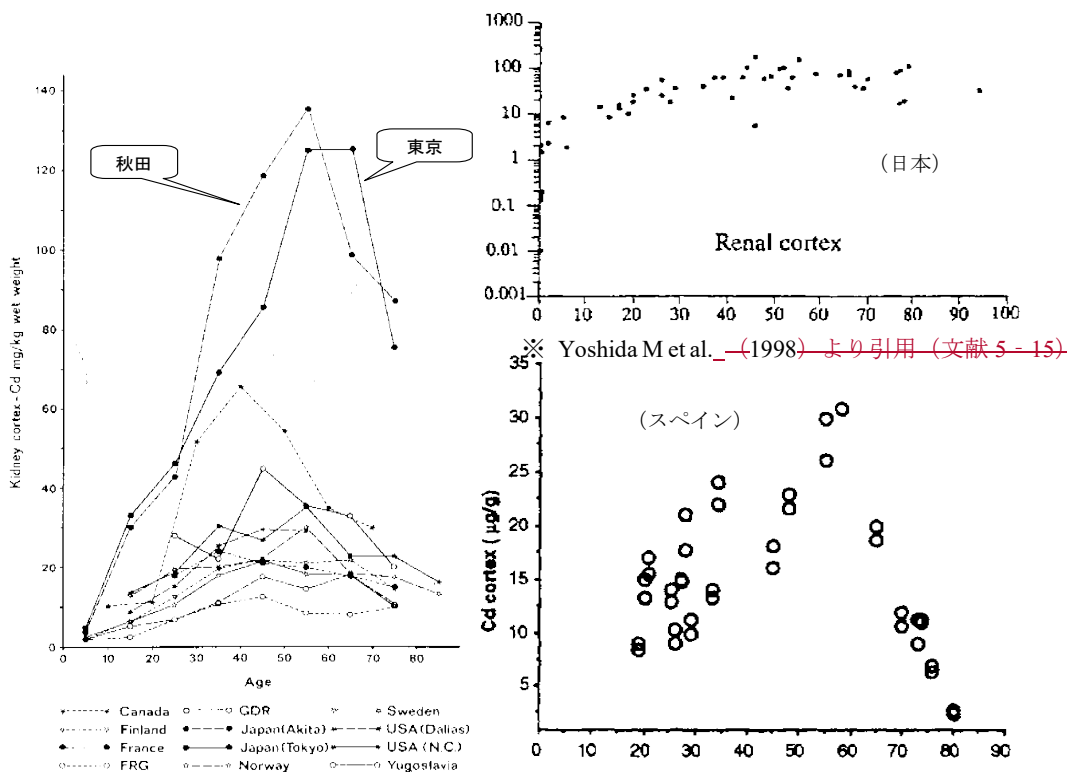
21 血漿中の物質が腎臓に取り込まれる経路として、血管側から輸送体を介して
22 腎細胞に移行する経路と、糸球体でろ過された後、尿細管で再吸収される経路
23 がある。カドミウムの場合、後者が中心である。血漿中の Cd-MT 複合体は分
24 子量が 7,000 以下と小さいため、糸球体でろ過され、主に近位尿細管でエンド
25 サイトーシスによって再吸収される。近位尿細管上皮細胞に取り込まれた Cd-
26 MT 複合体はリソソーム内で分解され、遊離カドミウムイオンが生じるが、腎
27 臓内で MT の発現を誘導して再び Cd-MT として腎臓内に貯留される。腎臓内
28 でカドミウムと MT は、このサイクルを繰り返していると考えられており、こ
29 のことが、カドミウムの腎臓への高蓄積性の原因となっている (Nordberg et
30 al. 2021) (参照 22)。

31 MT の主要アイソフォームである MT-I 及び MT-II を欠損したマウスにカド
32 ミウムを与えた場合、腎臓中カドミウム濃度が 10 mg/kg を超えることはほと
33 んどない。一方、後述するように、低レベルのカドミウムを長期摂取した人に
34 において、腎臓中カドミウム濃度は 10 mg/kg を大きく超えるが (図 4-1)、顕著
35 な腎障害がすぐに起こることはない。これは、腎臓内でカドミウムが MT に結
36 合しているためであると考えられている。しかし、カドミウム蓄積量が MT の

1 誘導・結合能力を上回るレベルになった場合に、遊離カドミウムによる腎障害
2 が起こると考えられている。

3
4 カドミウムは腸管や肺でも検出されているが、その濃度は腎や肝に比べて低
5 い。動物実験では、血液脳関門がカドミウムの中枢移行を防ぐとされている
6 (Nordberg et al. 2021) (参照22)。

7
8 小泉ら (1975) によると、20歳以上のヒトでは、女性における肝及び腎のカ
9 ドミウム濃度が男性のおよそ2倍高い値を示した (小泉 1975文献5-13) (参照
10 46)。日本人及び外国人において、25～75 mg/kgと濃度に差はあるものの、喫
11 煙者又は喫煙経験者~~の~~は非喫煙者の濃度に比べて10 mg/kg程度高い (Elinder
12 1985文献5-14) (参照47)。図4-1に、日本において、1974年から1983年
13 (Elinder 1985文献5-14) (参照47)、1992年から1994年 (Yoshida et al.
14 1998文献5-15) (参照48)にかけて行われた調査に基づく腎皮質濃度の年齢分
15 布を示した。参考としてスペインのデータも示した(参照49)。日本人の腎皮質
16 カドミウムレベルは外国人に比べて高く、50～60歳でピークを示して以後減少
17 傾向を示した。肝については、年齢依存的に増加し、腎皮質のように高齢で減
18 少する傾向はない。



※ Elinder C.G. (1985) より引用 (文献 5-14)

※ Torra M et al. (1995) より引用 (文献 5-19)

図 4-1 腎皮質中カドミウム濃度と年齢との関係

クロアチアの妊婦を対象とした研究において、カドミウムの胎盤中濃度は母体血中濃度に比べて顕著に高く、臍帯血中濃度は母体血中濃度に比べて顕著に低かった (Piasek et al. 2014、No.018) (参照 50)。より母集団が大きい日本の東北地方の妊婦の調査においても、胎盤中のカドミウム濃度は母体血及び臍帯血中濃度と比べて高く、臍帯血中濃度は母体血中濃度より低かった (Iwai-Shimada et al. 2019、No.203) (参照 51)。妊娠ラットを用いた研究においても、胎盤中カドミウム濃度は母体血中濃度よりも高いが、胎児の濃度は母体血中濃度よりも低かった (Piasek et al. 2014、No.018) (参照 50)。

(3) 排泄 (前回 5.3)

カドミウムは主に糞中、尿中に排泄される。5.1 で示したように、カドミウムは消化管吸収率が低いため、糞中に排泄されるカドミウムの大部分は未吸収のカドミウムである。肝臓でグルタチオン抱合を受けたカドミウムの一部が胆汁中に排泄されるが (Nordberg et al. 2021) (参照 22)、ヒトの糞中に排泄されるカドミウムに占める胆汁由来のカドミウムの割合は不明である。

1 尿中へのカドミウム排泄は、年齢、腎臓へのカドミウム蓄積濃度、および、
2 腎障害の影響を受ける。特に腎障害が起こっていない場合、原尿中にろ過され
3 た Cd-MT は近位尿細管でほぼ 100%再吸収されるため、尿中へのカドミウム
4 排出レベルは非常に低いと考えられている (Nordberg et al. 2021) (参照
5 22)。一方、低レベルのカドミウムを長期にわたって摂取し、加齢とともに腎
6 臓中にカドミウムが蓄積すると、尿中カドミウム排泄量が徐々に増加する。

7 図 4-1 に示したように、一般の日本人の腎臓中カドミウム濃度は、欧米人の
8 5-10 倍高い。しかし、日本人、スペイン人いずれにおいても、腎臓中カドミ
9 ウム濃度は年齢とともに徐々に増加し、50 歳代でピークに達した後、徐々に低
10 下する (再掲、図 4-1)。それに対応し、日本人の尿中カドミウム排泄量 ($\mu\text{g}/$
11 日) は 50~60 歳代でピークに達し、その後やや低下傾向を示す (Tsuchiya
12 1978 文献 5-24) (参照 52)。このような対応関係から、尿中カドミウム濃度
13 は、腎臓中カドミウム濃度を反映する指標になると考えられている。

14 一般日本人の尿中カドミウム排泄量は $0.5\sim 2.0 \mu\text{g}/$ 日であり、糞中カドミウ
15 ム排泄量は $25\sim 80 \mu\text{g}/$ 日である (Tsuchiya 1978 文献 5-24) (参照 52)。表 4-
16 3 及び表 4-4 に 1976 年と 2003 年の日本人の尿中及び糞中のカドミウム排泄
17 量を示した。対象者の性・年齢は必ずしも同じではないが、30 年間の間に一日
18 あたりのカドミウム排泄量は減少傾向にある。

19 上記は、特にカドミウム土壌汚染のない非汚染地域でのデータである。カド
20 ミウムによる尿細管再吸収障害が起こった場合、原尿中の Cd-MT の再吸収効
21 率は $\beta 2\text{-MG}$ などの他の低分子量蛋白質と同様に低下し、尿中への排泄量が増
22 加する。実際、カドミウム汚染地域の住民の尿中 MT 濃度が上昇することが知
23 られている。また、ネフロン崩壊により、近位尿細管上皮細胞中の様々な化
24 学形態のカドミウムが尿中に排泄される (Nordberg et al. 2021) (参照 22)。
25 実際、カドミウム土壌汚染地域住民で腎障害を起こしているヒトでは $\beta 2\text{-MG}$
26 濃度と相関して尿中カドミウム濃度が上昇している (6.2.1、8.2.3 参照)。し
27 たがって、腎障害が起こった時の尿中カドミウム濃度は、カドミウムばく露レ
28 ベルを反映するだけでなく、尿細管機能障害を反映して上昇している可能性が
29 高く、ばく露レベルと尿細管機能障害のマーカーとしての両面性を持つ。

30 雌雄のラットに塩化カドミウム含有水 (0、1、5 又は 50 mg Cd/L) 3、6、9
31 又は 12 か月間摂取させた実験では、いずれの時点においても、尿中カドミウ
32 ム濃度はカドミウムの用量に応じた差を示した。しかし、6 か月以降 12 か月ま
33 で、尿中カドミウム濃度の上昇率は非常に緩慢であった。この期間の経時的な
34 腎臓中カドミウム濃度の変化は示されていないが、ラットでは、腎臓中への経
35 時的なカドミウム蓄積が、必ずしも尿中カドミウム濃度の経時的な増加という
36 形では現れない可能性がある。また、どの投与量でも 12 か月後の時点での尿

1 中カドミウム濃度に顕著な雌雄差はなかった。(Brzóska and Moniuszko-
 2 Jakoniuk 2005a、2005b) (参照 53, 54) ~~No.225、No.227~~

3

4

表 4-2 ヒト臓器中カドミウム濃度

文献	年代・地域	数	年齢	性	濃度 (μg/g 湿重量)	年齢との関係	備考
Orlowski and Piotrowski 2003 (文献 5-16) (参照 55)	ポーランド	29	42±13	M26 F3	十二指腸: 0.28±0.16 空腸: 0.26±0.15 回腸: 0.13±0.07	腸において、40-60歳で最高値。	喫煙者で最高値
Satarug et al. 2002 (文献 5-17) (参照 56)	1997-1998 オーストラリア	61	平均 38.5 (範囲 2-89)	-	腎皮質: 15.45 肝: 0.95 肺: 0.13	肝 41-50歳 1.44 51-60歳 0.91 61歳以上 1.46	平均年齢 39歳の Cd-U平均値 2.30 μg/g Cr、腎皮質 Cd 18.6
		43	平均 37.0	M	腎皮質: 14.6 肝: 0.78 肺: 0.11	腎 41-50歳 25.9 51-60歳 22.5 61歳以上 21.3	
		18	平均 39.5	F	腎皮質: 18.1 肝: 1.36 肺: 0.17		
Garcia et al. 2001 (文献 5-18) (参照 57)	10年間以上スペインのタラゴナ(工業地域)で生活	78	56±20	-	腎皮質: 10.8 肝: 1.10 肺: 0.09	腎皮質 Cd は加齢に伴い増加し、50歳程度でピークを示し、その後低下し、逆U字関係。	喫煙者が55%。腎と肺 Cd は非喫煙者に比べ高値。
		57	-	M	腎皮質: 15.5 肝: 1.23 肺: 0.13	肝 Cd は、加齢に伴い増加。	
		21	-	F	腎皮質: 17.4 肝: 0.76 肺: 0.05		
Torra et al. 1995 (文献 5-19) (参照 49)	スペイン・バルセロナ在住者	50	18-80	-	腎皮質: 14.6±5.9 (2.4-31) 腎髄質: 8.6±4.3 (1.5-16.7) 肝: 0.98±0.50 (0.32-2.32)	腎皮質は50-60歳まで上昇し、以後低下。 肝 Cd は年齢に依存し増加。	自然死または暴力死。病理的異常者は含まれていない。
Tiran et al. 1995* (文献 5-20) (参照 58)	オーストリア 適度に産業化した Styria 地域	60	妊娠 17 週 -87 歳	M33 F27	腎(中央値): 0.01-8.05 肝(中央値): 0.01-0.79 甲状腺(中央値): 0.01-2.73	妊娠 17-38 週(中央値) 腎: 0.01 肝: 0.01 甲状腺: 0.01 生後 2-14 日(中央値) 腎: 0.01 肝: 0.01 甲状腺: 0.01 2-30 か月(中央値) 腎: 0.04 肝: 0.03 甲状腺: 0.02 12-18 歳(中央値) 腎: 3.68 肝: 0.16 甲状腺: 0.08 25-36 歳(中央値) 腎: 6.34 肝: 0.62 甲状腺: 0.39 45-59 歳(中央値) 腎: 5.80 肝: 1.51 甲状腺: 1.51 61-69 歳(中央値) 腎: 10.04 肝: 0.56 甲状腺: 0.84 70-79 歳(中央値) 腎: 6.72 肝: 0.78 甲状腺: 0.84 84-87 歳(中央値) 腎: 8.05 肝: 0.79 甲状腺: 2.73	喫煙歴、がん、肝、腎、甲状腺疾病のある検体除外。
Yoshida et al. 1998 (文献 5-15) (参照 48)	1992-1994 日本人	55	0-95	M43 F12	腎皮質: 39.6±35.8 肝: 2.05±1.84 腎皮質 MT: 394±43.8 腎髄質 MT: 191±340 肝 MT: 250±313	年齢区分: 0-1, 2-20, 21-40, 41-60, 61-95 歳 腎皮質 Cd: 0.61, 8.41, 33.3, 69.8, 52.3 腎髄質 Cd: 0.1, 4.65, 11.6, 26.8, 19.9 肝 Cd: 0.05, 1.12, 2.29, 1.88, 3.55 MT 最高値は乳児の肝臓 中年(21-60歳)の腎皮質と髄質	法医剖検体。急性心臓麻痺、脳血管疾患、乳児突然死、脳挫傷、虚血性心疾患、等。喫煙習慣、飲酒習慣は不明。
Takacs and Tatar 1991 (文献 5-21) (参照 59)	ハンガリー ミシュコルツ市市街	531	-	-	腎: 11.58±9.95 肝: 1.56±1.68 肺: 0.56±0.88	年齢区分は不明	法医剖検体。喫煙習慣、飲酒習慣は不明。腎は皮質か髄質か不明。地域区分は上下水道整備、空気及び土壌の汚染等の衛生状況から判断し、人口及び工業地区が密集した地域である市街とそれ以外の郊外に分けているが、厳密なものではない。
		297	-	M	腎: 13.84±11.28 肝: 1.66±1.57 肺: 0.64±0.95		
		234	-	F	腎: 8.71±6.95 肝: 1.43±1.81 肺: 0.45±0.77		
	ハンガリー ミシュコルツ市郊外 (市街を除いた地域)	541	-	-	腎: 11.99±10.04 肝: 1.81±2.62 肺: 0.72±1.69		
		287	-	M	腎: 14.38±11.58 肝: 1.75±1.88 肺: 0.91±2.16		
		254	-	F	腎: 9.31±7.05 肝: 1.88±3.26 肺: 0.50±0.86		
Nogawa et al. 1986 (文献 5-22) (参照 60)	日本(汚染対象) 1967-1971、1981-1984 (イタイイタイ病患者及び疑いのあるもの)	41	60以上	-	腎皮質: 35.2	年齢区分: 60-69, 70-79, 80-89, 90-99 腎皮質 男性: データ無し, 71.1, 66.5, 58.3 女性: 12.5, 31.5, 29.5, 40.4 肝 男性: データ無し, 89.4, 67.3, 139 女性: 94.5, 64.0, 62.9, 36.7	病理解剖検体。喫煙習慣、飲酒習慣は不明。汚染地域の対象者にはイタイイタイ病患者 18 名、疑いがある者 28 名が含まれる。また、非汚染地域の対象者
		51	-	-	肝: 66.7		

	富山県 1973-1977 (汚染地域住人) 富山県・兵庫県						の一部には、過去に汚染地域に住んでいた者が含まれている。
	日本(非汚染対象) 1981-1984 富山県 石川県 福井県	103 105	60以上	— —	腎皮質: 90.1 肝: 10.7	年齢区分: 0-9, 10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, 80-89, 90-99 腎皮質 男性: 7.50, データ無し, 35.6, 77.7, 77.1, 116.8, 6.76, 0.61, 5. データ無し 女性: 7.18, データ無し, 34.3, 154, 107, 139, 113, 105, 88.9, 81.6 肝 男性: 1.46, データ無し, 3.12, 5.42, 4.79, 9.02, 8.58, 8.30, 8.41, データ無し 女性: 1.07, データ無し, 4.24, 6.87, データ無し, 5.73, 11.8, 19.8, 18.6, 10.4	
小泉 1975 (文献 5-13) (参照 46)	日本人	55	0-80	—	腎皮質: 70.7±42.0 腎髄質: 33.5±22.7 肝: 6.3±4.7	腎皮質 Cd は加齢に伴い増加し、50 歳程度でピークを示し、その後低下し、逆 U 字関係。 肝 Cd は、加齢に伴い増加し、30-40 歳で最高値。	病理解剖及び司法解剖検体。濃度の教値は 20 歳以上の平均。
		36		M	腎皮質: 54.5 腎髄質: 28.1 肝: 4.6		
		19		F	腎皮質: 96.3 腎髄質: 43.5 肝: 9.3		
Sumino et al. 1975 (文献 5-23) (参照 61)	1971-1972 日本 兵庫県	30	平均 39	—	腎皮質: 47±24 肝: 5.7±4.6 膵臓: 2.7±1.7 副腎: 1.5±1.0 小腸: 1.1±0.44	年齢区分: 10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60 以上 腎のカドミウム濃度が年齢とともに上昇。	病理解剖検体。脳血管疾患、脳挫傷、虚血性疾患等、喫煙習慣、飲酒習慣は不明。腎は皮質か髄質か不明。
		15	M	腎皮質: 36 肝: 3.2 膵臓: 2.2 副腎: 0.97 小腸: 0.8			
		15	F	腎皮質: 58 肝: 8.1 膵臓: 3.2 副腎: 2.0			

1 濃度は、 $\mu\text{g/g}$ 湿重量。※原文の単位である mmol/g を $\mu\text{g/g}$ に換算 ($1 \text{ mmol}=112.4\text{ng}$)

2

3 表 4-3 1976 年頃の日本の一般集団の糞中・尿中カドミウム一日排泄量

4 a) カドミウムの糞排泄 (5 日間平均)

	糞の重量		比率 D/W* (%)	カドミウム濃度		排泄 ($\mu\text{g}/\text{日}$)
	乾重量(g)	湿重量(g)		乾(ppm)	湿(ppm)	
子供 11 名 (両性ともに 0-5 歳)	15.23±6.25	65.65±25.63	24.32±4.67	1.26±0.67	0.33±0.18	19.4±15.7
男性 19 名 (22-24 歳)	27.11±11.84	117.01±60.51	25.01±5.55	1.36±0.45	0.36±0.18	36.0±17.7
女性 17 名 (22-24 歳)	19.88±6.00	84.88±30.39	25.10±5.37	1.21±0.29	0.32±0.12	25.0±10.8
男性及び女性 (両性ともに 54 歳)	33.35 26.63	134.53 112.70	25.03 24.30	1.19 1.33	0.34 0.33	45.2 34.5

5 注: 数値は相加平均±標準偏差

6 *乾重量/湿重量

7

※ Tsuchiya ~~K. (1978)~~ より引用 (~~文献 5-24~~)

8

9 b) 5 日間における糞中・尿中カドミウム排泄量の平均値及び標準偏差

対象番号*	尿中		糞中	
	($\mu\text{g}/\text{L}$)	($\mu\text{g}/\text{日}$)	($\mu\text{g}/\text{g}$)	($\mu\text{g}/\text{日}$)
1	0.91±0.08	0.51±0.11	1.57±0.28	41.1±6.5
2	1.93±0.34	1.43±0.22	1.34±0.22	59.6±17.5

3	0.53±0.17	0.79±0.36	2.17±0.63	79.4±29.7
4	0.84±0.14	0.76±0.06	1.67±0.53	53.8±13.2
5	0.67±0.09	0.96±0.32	1.97±0.86	64.6±47.5
6	1.61±0.52	1.01±0.23	1.74±0.50	52.3±41.6
7	2.15±0.32	1.54±0.12	1.27±0.24	44.1±4.6

*7名の医学生（21-22歳の男性、最低4年間は岐阜市内に在住、適度なカドミウムばく露を受けていない、7名中3名が喫煙者）

※ Tati ~~M. et al. (1976)~~より引用（~~文献5-25~~）

表 4-4 近年の日本人女性*の糞中・尿中カドミウム排泄量

日	糞中カドミウム排泄量(Cd-F μg/日) 対象者数 (n=15~18)	尿中カドミウム排泄量(Cd-U μg/日) 対象者数 (n=25)
1日目	13.61±7.95	0.338±0.178
2日目	23.10±20.93	0.300±0.163
3日目	10.82±12.37	0.212±0.114

*20~23歳

※ Kikuchi et al. ~~(2003)~~の table3 より部分引用（~~文献5-11~~）

（4）生物学的半減期（前回 5.4）

Tsuchiya ~~ら~~ (1976) は、ワンコンパートメントモデルで腎 17 年、肝 7 年と計算した（~~Tsuchiya 1976 文献5-26~~）（参照 62）。Elinder ~~ら~~ (1976) は、非喫煙者における腎皮質の生物学的半減期を 20~50 年と計算した（~~Elinder et al. 1976 文献4-15~~）（参照 63）。~~EFSA (2009) では、Nordberg ら (1985) はが~~いくつかの論文を取りまとめ、キネティックモデルを用いてヒトの腎臓と肝臓におけるドミウムの半生物学的半減期をそれぞれ 6~38 年、4~19 年と計算した~~としている (EFSA 2009) (参照 64)~~。Sugita ~~& and~~ Tsuchiya (1995) は、微分方程式を用いた非線形回帰分析により、腎のカドミウムの生物学的半減期を 12.1~22.7 年と推定した（~~Sugita and Tsuchiya 1995、Kjellström and Nordberg 1978 文献5-27、5-28~~）（参照 65, 66）。腎の生物学的半減期はばく露量により変化し、ばく露レベルが増加すると半減期も増加する（Akerstrom et al. 2013a）（参照 67）。

~~Nordberg (2021) では、カドミウム汚染地域での尿中カドミウムの半減期は、男性で 14.2 年、女性で 23.5 年と推定されている (Suwazono et al., 2009) としている。また、Järup ら (1983) はが、血中カドミウムの半減期はを 75~128 日と 7.4~16 年の二相性を示すことを報告しているとしている (Nordberg 2021) (参照 22)。~~

1 実験動物においては、カドミウムの生物学的半減期はラットやマウスでは
2 200～700 日、リスザルでは 2 年以上であり、半減期はばく露量に依存して増
3 加することが報告されている (Nordberg et al. 2021) (参照 22)。

4 5 2. ヒトにおける有害性評価 (第 2 版の 6. ヒトにおける有害性評価)

6 (1) 急性影響 (第 2 版の 6.1)

7 ①6.1.1—吸入ばく露

8 急性カドミウム中毒では、カドミウム金属やカドミウム含有物が高温に加熱
9 された時に発生するフェームにばく露された後、短時間で労働者が死亡した例
10 が報告されている。急性症例では、肺炎や肺水腫によって呼吸困難となり、致命
11 的なこともある。

12 急性中毒を生じるおそれがある作業環境では、一般的にカドミウム濃度が非
13 常に高い。ある事故例では、加熱炉から放出された酸化カドミウムフェームの空
14 気中濃度は、 50 mg/m^3 であり、他の例では、5 時間ばく露し、致死量は 8.6 mg/m^3
15 であった。 5 mg/m^3 を超えるカドミウムに 8 時間ばく露されることにより死に
16 致ると考えられている。

17 なお、現時点での日本における職域の許容濃度勧告値、すなわち、健康な男子
18 労働者が 1 日 8 時間、週 40 時間程度、肉体的に激しくない労働強度で働く環境
19 において有害な健康影響が生じないとされるカドミウム濃度は、 0.05 mg/m^3 と
20 設定されている (日本産業衛生学会 2022 文献 6.1.1-1) (参照 68)。

21 22 ②6.1.2—経口摂取

23 1940～50 年代に食品や飲料の摂取後にひどい吐き気や嘔吐や腹痛をともな
24 う急性食中毒が発生した。これは、当時、クロムの不足によりメッキにカドミウ
25 ムを用い、酸性食品や飲料が接した調理用具や容器の表面からカドミウムが溶
26 出したことによって発生したものである。

27 また、カドミウム濃度が約 16 mg/L の水を飲んだ後に急性中毒を発症し、比
28 較的迅速に回復した報告がある。この飲料水汚染の原因は、カドミウムを含む溶
29 接材で組み立てられた自動飲水器の冷水タンクにあった。この急性中毒の事例
30 では、嘔吐を引きおこし、胃腸管内にカドミウムが短時間しか存在しなかったた
31 めに、吸収されたカドミウム量は、きわめて限られていたと考えられる。

32 なお、急性カドミウム中毒を経験した人々の追跡調査研究はない。

33

1 (2) 慢性影響 (第2版の6.2)

2 ①腎臓への影響 (前回6.2.1)

3 a. 環境からのカドミウムのばく露と腎障害 (歴史的知見) (前回6.2.1.1)

4 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ばく露さ
5 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がある。
6 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、肺や消化管を
7 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を経口的に摂
8 取して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
9 収される場合がある。長期間にわたる慢性ばく露の場合には、職業的なばく露か一
10 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、近位尿細管障害を
11 主症状とする腎機能障害が生じることが広く認められている。

12 歴史的には Friberg (1950) によるカドミウム作業員の観察が最初の研究であ
13 り、カドミウム作業員に認められた腎機能障害は、低分子量蛋白質の尿への排泄
14 量が増加することが特徴であると報告された (Friberg 1983 文献6.2.1-1) (参
15 照 69)。その後のカドミウム作業員の腎機能についての詳細な検討により、糸球
16 体において濾過された血漿中の低分子量蛋白質、アミノ酸、グルコース、カルシ
17 ウム、リン、尿酸などの分子量 40,000 以下の物質のほとんどすべては、正常な
18 状態であれば尿細管で再吸収されて血液循環に戻されるが、カドミウムにより
19 近位尿細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
20 することが判明した (Adams et al. 1969, Kazantzis 1979 文献6.2.1-2、6.2.1-
21 3) (参照 70, 71)。

22 一方、我が国ではカドミウム土壌汚染地域の住民において近位尿細管機能障
23 害が発生することが、臨床・疫学研究によって明らかにされてきた。すなわち、
24 富山県神通川流域は国際的にも他に類を見ない極めて高度のカドミウム土壌汚
25 染地域であり、そこで多数見出された重症の骨軟化症を呈するイタイイタイ病
26 患者の腎機能障害は、糸球体の異常によるものではなく、近位尿細管における再
27 吸収障害が主体であること (村田 1971 文献6.2.1-4) (参照 72)、腎性糖尿、ア
28 ミノ酸尿、尿細管リン再吸収率 (%TRP) の低下がみられ、イタイイタイ病の腎
29 機能障害は病態生理学的に見てファンコニー症候群⁶であると診断された (武内
30 と中本 1969, Aoshima 1999 文献6.2.1-5、6.2.1-6) (参照 73, 74)。以来、
31 カドミウムの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
32 見が積み重ねられてきた。

33

⁶ 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 b. イタイイタイ病（前回 6.2.1.2）

2 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
3 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
4 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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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。

12 なお、イタイイタイ病の認定とその基準については「~~6.3~~②骨への影響」に記
13 載した。

15 c. 富山県カドミウム土壌汚染地域における健康調査（前回 6.2.1.3）

16 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）
17 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
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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、「蛋白尿
23 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
24 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、
25 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
26 れた（斎藤ら 1983 文献 6.2.2-1）（参照 75）。

27 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
28 までの調査結果が報告された（環境庁 2002、富山県 2003 文献 6.2.2-3、6.2.2-
29 4）（参照 76, 77）。1985～1996年の住民健康調査では、1979～1984年の調査に
30 おける有所見者を対象に検診が実施された。その結果、尿中 β 2-MG濃度の増
31 加、クレアチニンクリアランスの低下が観察され、近位尿細管機能異常の悪化が
32 観察されている。この報告書においては、尿中 β 2-MGの上昇には加齢による影
33 響が示唆されること等により、近位尿細管機能の経時的変化については、今回の
34 データから判断することは、困難であると総括されている。他方、これに対して、
35 年齢を合わせた比較検討から、単に加齢にともなう生理現象ではなくカドミウ
36 ムばく露量の増加によって尿中 β 2-MG濃度が増加することが指摘されている。

1 その根拠として、カドミウムばく露により生体内で合成される低分子量蛋白質
2 MT の尿中濃度が尿中 β 2-MG 濃度と同様の挙動を示すこと、その濃度はイタイ
3 イタイ病認定患者群とその要観察者群がもっとも高く、次にカドミウム土壤汚
4 染地域住民群であり、非土壤汚染地域住民群はもっとも低いことが報告されて
5 いる ([Tohyama et al. 1982 文献 6.2.2-5](#)) (参照 78)。

6 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
7 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
8 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
9 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
10 47,152 名のうち、実際に受診した者は延べ 16,225 名で平均受診率は 34.4%で
11 あった。受診者の実人数は 6,772 名となり、そのうち 704 名 (10.4%) が精密検
12 診の対象者とされ、679 名が精密検診を受診した。その結果、これまでの報告と
13 同様に、汚染地域住民の近位尿細管機能 (尿中 β 2-MG 濃度) は、受診時の年齢
14 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
15 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
16 程度が高くない大多数の住民においては、今後とも尿中 β 2-MG 濃度は低値のま
17 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
18 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 β 2-MG 濃度の
19 上昇はカドミウムによるものかどうかは明確ではない。

20
21 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
22 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
23 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 名を対象として、
24 6093 名が受診した (受検率は 90%以上)。イタイイタイ病発生地住民では、
25 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
26 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
27 示していた (福島ら 1974) (参照 79)。

28 1976 年に 5 歳から 70 歳以上の神通川流域住民 596 名を対象に疫学調査が実
29 施された (小林 1983) (参照 80)。幅広い年齢層別に観察すると、尿中カドミウ
30 ム濃度は全年齢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
31 濃度は汚染地の方が年齢とともに高くなる傾向が認められた。

32 1983～1984 年には 11 の集落で 187 名の 55 歳から 66 歳の女性を対象に調査
33 が実施された (Aoshima 1987) (参照 81)。尿中カドミウム濃度の集落毎の平均
34 値は 0.32-0.57 ppm、尿中カドミウム濃度の幾何平均値は 9.3～23.4 μ g/g Cr と
35 いう極めて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
36 窒素濃度、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

1 照地域よりも高かった。尿細管障害を発症していたと考えられる β 2-MG 濃度 1
2 mg/g Cr 及び尿中糖濃度 100 mg/g Cr を超えていた人は 64 名、38.3%にも及ん
3 だ（対照集落ではゼロ）。

4 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
5 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
6 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
7 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-
8 MG 濃度及び尿中グルコース濃度は、有意に増加していた（[樊ら 1998](#)、[Cai et al. 2001](#) 文献 6.2.2-6、6.2.2-7）（参照 82, 83）。従って、カドミウムばく露が
9 低減した後でも尿細管機能の低下は進行すると考えられた。
10

11 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
12 を対象に横断研究が実施された（[Horiguchi et al. 2010](#)）（参照 84）。米中カドミ
13 ウム濃度は低下し、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
14 中及び尿中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
15 汚染地域で高かった。汚染地域住民のうち 5 名が高 β 2-MG 尿症 ($> 3000 \mu\text{g/g Cr}$)
16 Cr) を示し、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。
17 さらに、1 名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
18 明であったものの、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
19 元事業の完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
20 示す人が存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
21 ことが考えられた。
22

23 d. 富山県以外のカドミウム土壌汚染地域での住民健康調査の概略（前回 24 6.2.1.4）

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

27 富山県神通川流域のカドミウム土壌汚染地域でのイタイイタイ病の発生を受
28 けて、1969 年から 1984 年にかけて、日本の主要なカドミウム土壌汚染地域を
29 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
30 県においてカドミウム土壌汚染地域住民健康調査が実施された（表 4-5）（[環境
31 保健レポート 1989](#) 文献 6.2.2-2）（参照 85）。第 1 次検診 A 項目が陽性を示し
32 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
33 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
34 次検診の結果、%TRP⁷が 80%以下を示した者を第 3 次検診の対象として、入院
35 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

⁷ %TRP：尿細管リン再吸収率。

1 次から第3次までの結果を総合して、低分子量蛋白尿、尿糖、全般性アミノ酸尿
2 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
3 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
4 度が23 mEq/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
5 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
6 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
7 の間に有意な関係があることが判明した。

8

9

1 表 4-5 カドミウム土壤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)β 2-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)β 2-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 名）、1981 年～1983 年にも 3,465 名の住民を
4 対象に調査が実施された（受検率 91%）。后者の調査では、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 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
9 追跡調査では、観察開始時に尿中 β 2-MG 濃度 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 未満であった被験
10 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、増加はみられなか
11 った。しかし、開始時に 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上の数値であった被験者では、5 年後
12 には明らかな上昇が認められた（[Kido et al. 1988 文献 6.2.2-8](#)）（参照 86）。

13 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
14 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
15 査時に尿中 β 2-MG 濃度 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上を示した 16 名の尿中 β 2-MG 濃度
16 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 1,000 $\mu\text{g/g}$
17 Cr 未満の 30 名では、顕著な変化はみられなかった（[Iwata et al. 1993 文献](#)
18 [6.2.2-9](#)）（参照 87）。

19 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
20 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、
21 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
22 選別された。この 13 名の尿中カドミウム濃度の平均値は 13.1 $\mu\text{g/L}$ 、尿糖陽性
23 者 7 名であった（[生野鉱山周辺地域カドミウム汚染総合調査班報告書 1972 文](#)
24 [献 6.2.2-10](#)）（参照 88）。また、汚染地域の 50 歳以上の住民の早朝尿を分析し
25 た報告では、蛋白、糖ともに対照地域住民の約 2 倍の陽性率を示し、尿中 β 2-
26 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 7.1%、非汚染地
27 域で 0.65% であった（[喜田村ら 1977 文献 6.2.2-11](#)）（参照 89）。

28 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
29 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・
30 1973 年に全県 17 カ所の 3,182 名を対象にカドミウムについての住民健康調査
31 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
32 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
33 美山 1976）（参照 90）。

34 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
35 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
36 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 名を

1 対象に実施された健康調査の結果は、カドミウム摂取量 150 $\mu\text{g}/\text{日}$ (対照 40 $\mu\text{g}/$
2 日)、尿中カドミウム濃度 7.5 $\mu\text{g}/\text{L}$ (対照 2 $\mu\text{g}/\text{L}$)、高 β 2-MG 尿症 : 14% (対
3 照 3%) であった (Kojima et al. 1977) (参照 91)。また、1972 年~1975 年に
4 は小坂町の細越集落で 35 歳~70 歳以上の男女住民 147 名を対象に集中的に住
5 民健康調査が実施され、10 名が多発性近位腎尿細管機能異常症と診断された
6 (Saito et al. 1977) (参照 92)。

7 Horiguchi ら (2004b) は、日本国内の対照地域と 4 カ所の低度から中程度の
8 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
9 ドミウムばく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
10 ミウムばく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みら
11 れなかった (Horiguchi et al. 2004b) (参照 93)。しかし、カドミウムの生物学的
12 的半減期が長いこと、近年の日本人の平均寿命が著しく延びてきたことなどを
13 考えると、70 代以上での健康影響も観察する必要があると考えられた。また、
14 対象地域であった大館市よりも鉾山に近い鹿角市と小坂町はカドミウムばく露
15 レベルがより高いことが予想されたため、同地域まで対象を拡大し、新たに県内
16 の対照地域も設定し、対象者を 70 代まで拡大して調査を実施し、3 地域間で比
17 較した (Horiguchi et al. 2013) (参照 94)。自家産米中のカドミウム濃度は 2 カ
18 所の汚染地域で高く、それまでの生涯カドミウム摂取量は高かったと推測され
19 た。2 カ所の汚染地域の血液中・尿中カドミウム濃度は年齢に依存して高くな
20 り、それは大館市よりも鹿角市・小坂町の方が高く、特に 70~79 歳の尿中カド
21 ミウム濃度は 10 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ に近い値であった。尿中 β 2-MG 濃度は鹿角市・小坂
22 町の 70~79 歳で対照よりも有意に高く、「初期の尿細管症」とされるカットオ
23 フ値 (300 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$) を超える人の割合も 60~79 歳で多くなっていた。しかし、
24 eGFR に影響はみられなかった。また、カドミウム腎症と考えられる 75 歳の女
25 性が 1 名いた (Horiguchi et al. 2013) (参照 94)。

27 e. 尿細管機能障害の指標と診断 (前回 6. 2. 1. 5)

28 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
29 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
30 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
31 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) (参照 95)

- 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

<ul style="list-style-type: none"> ・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 (<25 mEq/L) ・尿細管性蛋白尿 (尿蛋白電気泳動または尿中 RBP>0.4 mg/dL)
<p>薮ら (日腎誌 1981) (参照 96)</p> <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・腎性糖尿 (Testape 法> +) かつ空腹時血糖<100 mg/dL ・尿中総アミノ窒素>24.3 mmol/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/β2-MG < 13
<p>環境庁 (1976) (斎藤ら 1983:6.2.2-1) (参照 75)</p> <p>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)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・低分子量蛋白尿 ・糖尿 ・全般性アミノ酸尿 <p>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)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・%TRP 低下 ・血液中重炭酸イオン濃度< 23 mEq/L
<p>青島ら (日衛誌 1988a) (参照 97)</p> <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・β2-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 <2.5 mg/dL ・血液中重炭酸イオン濃度< 21 mEq/L

1
2
3
4
5
6
7

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、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

1 わせ、カットオフレベルは報告により、少し異なる。

2 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
3 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
4 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
5 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
6 中への蛋白質排泄量がよく用いられる。

7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 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増
13 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
14 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、
15 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
16 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
17 疾患でその排泄が増加する。

18 その中でも β 2-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
19 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、
20 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
21 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、 β 2-MG は近位尿
22 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 β
23 2-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 β 2-MG 濃度が
24 上昇し、糸球体基底膜を通過する β 2-MG が増加する。その結果、近位尿細管機
25 能障害がなくても尿中 β 2-MG 濃度は増加する。尿中排泄量の増加が近位尿細管
26 機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
27 には、尿中と血液中の β 2-MG の値を比較する。血液中 β 2-MG 濃度が正常で尿
28 中 β 2-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
29 し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
30 機能障害などがある。尿中 NAG 濃度と異なる点は、尿細管の数が著しく減少し
31 た腎機能障害においても、障害の程度に応じて尿中 β 2-MG 濃度は増加すること
32 である。もうひとつ尿中 β 2-MG 濃度について注意が必要なのは、尿中 pH が低
33 いと β 2-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
34 しておくこと、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
35 である。

36

1 f. 海外でのカドミウム土壌汚染地域での住民健康調査（前回 6.2.1.6）

2 海外のカドミウム汚染地域でのカドミウムばく露と腎機能への影響について
3 の報告もされている。Chen ら（2018a）は、中国江西省のスズ及びタングステ
4 ン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
5 ウム摂取量、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
6 調査を行った。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
7 く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
8 濃度も汚染地域で高かった。尿中 β 2-MG 濃度は食事、血液中及び尿中のカドミ
9 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が強く
10 みられた（[Chen et al. 2018a](#)）（参照 98）。しかし、性別と年齢が考慮されてお
11 らず、また、喫煙のみ吸収率 10%を乗じており、消化管からの吸収率を考慮し
12 ていない。

13 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
14 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
15 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
16 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。
17 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
18 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
19 が示された（[Chen et al. 2018b](#)）（参照 99）。但し、カドミウム濃度を測定した
20 食品の数が少ない点に注意しておく必要がある。

21 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
22 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
23 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
24 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みられた。尿
25 中及び血中カドミウム濃度と β 2-MG 及び NAG に関連がみられた（[Nishijo et](#)
26 [al. 2014](#)）（参照 100）。

27 Qing ら（2021a）は、中国、香港または台湾の尿中カドミウム濃度と β 2-MG、
28 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
29 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
30 推定し、TDI を算出した。尿中カドミウム濃度と β 2-MG 及び NAG に関連がみ
31 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
32 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 TDI
33 とした（[Qing et al. 2021a](#)）（参照 101）。

34
35 g. カドミウム非汚染地域における腎機能の評価（前回 6.2.1.7）

36 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 β 2-MG 濃

1 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) 、
2 Kobayashi ら (2006) 、Suwazono ら (2011) らは、日本の非汚染地域 (千
3 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 β 2-
4 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
5 度の閾値に相当する $BMD_{05}/BMDL_{05}$ を求めている ([Uno et al. 2005](#)、
6 [Kobayashi et al. 2006](#)、[Suwazono et al. 2011](#)) (参照 102-104)。対象集団、解
7 析方法や尿中 β 2-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
8 結果には、 BMD_{05} は $0.5\sim 8.7 \mu\text{g/g Cr}$ 、 $BMDL_{05}$ は $0.4\sim 7.3 \mu\text{g/g Cr}$ と大きな
9 ばらつきがある (表 4-6)。同様の解析は、日本 (Sakuragi et al. 2012、
10 Ikeda et al. 2012) 及び中国 (Wang et al. 2016b) の他の研究者によっても行
11 われている ([Sakuragi et al. 2012](#)、[Ikeda et al. 2012](#)、[Wang et al. 2016b](#))
12 (参照 105-107)。Sakuragi ら (2012) の報告は、日本の非汚染地域住民
13 17,375 名 (16 県) について解析しており、 $BMD_{05}/BMDL_{05}$ は、全体では
14 $2.46/2.32 \mu\text{g/g Cr}$ であったが、尿中クレアチニン濃度や尿中カドミウム濃度によ
15 って結果に約 4 倍のばらつきがみられた ($BMD_{05} : 1.05\sim 4.82 \mu\text{g/g Cr}$)、
16 ($BMDL_{05} : 0.86\sim 3.82 \mu\text{g/g Cr}$) 。Ikeda ら (2012) の報告では、非汚染地
17 域の 50 歳代住民 5,306 名において、 $BMD_{05}/BMDL_{05}$ は $4.11/2.97 \mu\text{g/g Cr}$ と推
18 定された。なお、この調査では、腎皮質中カドミウム濃度の低下が起きるとさ
19 れる 60 歳以上の人は含まれていない (表 4-6)。

20 一方、非汚染地域において、両者の間に有意な関連はみられないとする報告も
21 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
22 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。
23 尿中カドミウム濃度の幾何平均値は、4 県で全国の値より有意に高かったが、 β
24 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
25 $1,000 \mu\text{g/g Cr}$ 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
26 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つ
27 たとしている ([Moriguchi et al. 2010](#)) (参照 108)。

28 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、
29 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
30 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、
31 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
32 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
33 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
34 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
35 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
36 流量の変化などの生理的変動 (Akerström et al. 2013b) によるもので、カドミ

1 ウムの毒性を示すものではないとする論文がある ([Chaumont et al. 2012](#)、
2 [Akerström et al. 2013b](#)) (参照 109, 110)。

3
4 以上、非汚染地域の調査では、尿中カドミウム濃度と尿中β2-MG濃度との
5 間に統計学的関連がみられるかどうかや、両者に正の関連がみられた場合、そ
6 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
7 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
8 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。

9
10 表 4-6 非汚染地域における BMD 法による尿中カドミウム濃度の閾値に関する
11 報告

12 (β2-MG をレスポンス影響指標としたもの)

報告者	地域	性	年齢	人数	BMD ₀₅ (μg/g Cr)	BMDL ₀₅ (μg/g Cr)	方法	β2-MG カ ットオフ値 (μg/g Cr)
Uno et al. 2005 (参照 102)	富山、和歌 山、滋賀	男	40-59	410	0.5	0.4	Quantal linear	233(84%)
		女		418	0.9	0.7	(USEPA BMD Software 3.1.1)	274(84%)
Kobayashi et al. 2006 (参照 103)	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 (参照 104)	千葉	男	>50	547	3.4	2.6	Hybrid (Crump 2002)	708
		女		723	1.7	1.4		415
Sakuragi et al. 2012 (参照 105)	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 (参照 106)	日本 16 県	男女	50-59	5306	4.11	2.97	Continuous (USEPA 2010)	
Wang et al. 2016 ^b (参照 107)	中国	男	≤10 ~ ≥ 71	469	1.24	0.62	log-logistic (USEPA BMD Software 2.4)	780(90%)
		女		465	1.35	0.64		690(90%)

1 h. 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（前回 6.2.1.8）

2 (a) 性・年齢の影響（前回 6.2.1.8.1）

3 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
4 るが（村田 1971）（参照 72）、それには妊娠、出産、授乳などが関与していると
5 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
6 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
7 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
8 が報告されている（[Horiguchi et al. 2004a](#)）（参照 33）。一方で、富山県神通川
9 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
10 は性差があまり認められていない（福島ら 1974~~1~~、青島 2012、[Saito et al. 1977](#)）
11 （参照 79, 92, 111）。

12 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
13 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
14 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
15 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
16 ウム濃度で階層化して尿中 β 2-MG 濃度の比較をしたところ、尿中カドミウム濃
17 度が 10 $\mu\text{g/g Cr}$ 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
18 β 2-MG 濃度は 60 代以下では上昇はみられず、70 代で上昇することが観察され
19 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
20 働くことが示唆された（[Horiguchi et al. 2013](#)）（参照 94）。

22 (b) 鉄欠乏の影響（前回 6.2.1.8.2）

23 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
24 照）。[Järup](#) ら（1998）は、一般集団において、カドミウム摂取量が 30 $\mu\text{g/日}$
25 と 70 $\mu\text{g/日}$ （体重 70 kg とすると現行の PTMI に相当する）の場合、それぞれ、
26 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
27 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（[Järup et al.](#)
28 [1998 文献 6.2.1-7](#)）（参照 112）。また、[Flanagan](#) ら（1978）は、血清フェリチ
29 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
30 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
31 （[Flanagan et al. 1978 文献 5-5](#)）（参照 23）。

32 我が国の非汚染地域において、[Tsukahara](#) ら（2003）は、成人女性 1,482 名
33 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
34 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
35 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
36 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

1 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、
2 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。
3 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-
4 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
5 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
6 収は有意な上昇には至らないと結論している ([Tsukahara et al. 2003 文献](#)
7 [6.2.1-8](#)) (参照 36)。

8 9 ②骨への影響 (第 2 版の 6.2.3)

10 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
11 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
12 タ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
13 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、
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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、
23 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
24 証する必要がある。

25 26 a. 国内の汚染地域、非汚染地域 (前回 6.2.3.1)

27 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
28 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。

- 29 1. イタイタイ病と認定された患者 (富山県)
- 30 2. イタ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
31 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：
32 対馬市)、石川県梯川流域)
- 33 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
34 観察されない (DXA 法、マイクロデンシトメトリー法あるいは超音波法
35 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
36 県梯川流域、兵庫県生野鉱山周辺))

1 4. 尿中 β 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
2 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）
3 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
4 るのかを意識する必要がある。

5 6 (a) イタイイタイ病（前回①）

7 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
8 機能に障害を及ぼす。富山県神通川流域のカドミウム土壤汚染地域では、尿中低
9 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
10 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
11 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
12 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、
13 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
14 るもの（cadmium-induced renal tubular osteomalacia；カドミウムによる尿細
15 管機能障害性骨軟化症）と考えられている（齋藤ら 1975、[1978 文献 6.2.3-12](#)）
16 （参照 95, 113）。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、
17 通常、尿中 β 2-MG 排泄量は 100 mg/g Cr 近い値にも達する（[青島ら 1988b 文](#)
18 [献 6.2.3-1](#)）（参照 114）。

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（[吉川 1983 文献 6.2.3-11](#)）（参照 115）。

27 イタイイタイ病の主要病変は、近位尿細管機能障害、及び骨粗しょう症をとも
28 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
29 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
30 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
31 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
32 ある（[骨軟化症研究班 1993 文献 6.2.3-10](#)）（参照 116）。石灰化は、石灰化前
33 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
34 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
35 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
36 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

1 不整で輝度も低い。類骨を染色する方法として吉木法があり、イタイイタイ病の
2 病理診断にも用いられている。

3 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
4 が、その認定基準は表 4-7 のとおりである。

5 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
6 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
7 ことが理由にされてきたが（青島 2012）（参照 111）、2022 年 7 月に認定された
8 201 人目の患者は、骨生検を実施しないで認定された。

9
10 **表 4-7 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ばく露歴があったこと。
- （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しょう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：カドミウムばく露歴、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、CO₂ 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。

1 (b) 富山県神通川流域（前回②）

2 富山県神通川流域のカドミウム土壌汚染地域において、尿中 β 2-MG 排泄量が
3 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
4 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
5 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
6 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 β 2-
7 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（[青
8 島ら 1988b 文献 6.2.3-1](#)）（参照 114）。尿中への β 2-MG 排泄率 10%以上を示
9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 範囲内にあった（[青島ら 1993 文献 6.2.3-2](#)）（参照 117）。これらの結果より、
19 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
20 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
21 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。

22 富山県では神通川流域の土壌復元事業が行われた。事業完了後の 2003 年にカ
23 ドミウム土壌汚染地域（129 名）、及び対照地域（123 名）の女性住民を対象と
24 して疫学調査が実施された（[Horiguchi et al. 2010](#)）（参照 84）。汚染地域住民の
25 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
26 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 β 2-
27 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）
28 も著しく低かった。しかし、尿中 β 2-MG 濃度が 3,000 $\mu\text{g/g Cr}$ を超えた 5 名を
29 除くと、尿中 α 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
30 差はなかった。5 名を除いた尿中 β 2-MG 濃度の幾何平均値は汚染地域で 181
31

1 $\mu\text{g/g Cr}$ 、対照地域で $134 \mu\text{g/g Cr}$ であった。骨代謝マーカーの血清アルカリホ
2 スファターゼ活性は、汚染地域住民でむしろ低下していた。このように、土壤復
3 元事業完了後にも顕著に高い尿中 $\beta 2\text{-MG}$ 濃度を示した 3 名の汚染地域住民に
4 骨密度の低下が観察された。

5 6 (c) 長崎県巖原町 (前回③)

7 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長期追跡
8 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 線所見であ
9 る骨改変層を有する症例が見出された。この 11 名の死亡後の病理組織学的所見
10 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報告された
11 ([Takebayashi et al. 2000 文献 6.2.3-3](#)) (参照 118)。上記調査対象者のうち尿
12 細管機能異常を中心に経過観察が必要とされた者 (以下「経過観察者」) 25 名
13 (男性 5 名、女性 20 名) の 15 年間の経過観察によると、経年的な血清クレア
14 チニンの増加、クレアチンクリアランスの低下、%TRP の低下、尿中 $\beta 2\text{-MG}$
15 排泄量の増加など、近位尿細管機能障害の悪化が認められている ([原田ら 1991](#)
16 [文献 6.2.3-4](#)) (参照 119)。骨軟化症の重症度は、近位尿細管機能障害 ($\beta 2\text{-MG}$ 、
17 リゾチーム、NAG、RBP の尿中排泄量)、及び血清カルシウム・リン積と相関
18 し、重回帰分析の結果、血清カルシウム・リン積がもっとも大きな影響を与えて
19 いた。

20 21 (d) 石川県梯川流域 (前回④)

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壤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 ([Kido et](#)
25 [al. 1989 文献 6.2.3-5](#)) (参照 120)。骨芽細胞機能を示す血清オステオカルシン
26 濃度は、汚染地域の近位尿細管機能障害の場合には、非汚染地域住民と比較して
27 男女ともに有意に高く、骨代謝回転の亢進が示唆された ([Kido et al. 1991 文献](#)
28 [6.2.3-6](#)) (参照 121)。昭和 49~50 年のカドミウム土壤汚染地域住民の一斉検
29 診において近位尿細管機能障害と診断され、継続的な健康管理が必要と判定さ
30 れた 86 名中、2 名について骨病理組織検索が実施され、軽度から中等度の骨軟
31 化症が認められた。 ([城戸ら 1991](#)、[中川ら 1993 文献 6.2.3-7](#)、[6.2.3-8](#)) (参
32 照 122, 123)。

33 34 (e) 兵庫県生野鉱山周辺 (前回⑤)

35 兵庫県生野鉱山汚染地域の調査では、30 歳以上の住民 1 万名以上を対象に、
36 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 13 名に

1 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化症と考
2 えられる者は存在しなかった ([生野鉦山周辺地域カドミウム汚染総合調査班報](#)
3 [告書 1972 文献 6.2.2-10](#)) (参照 88)。

4 5 (f) 全国の軽度～中等度汚染地域の調査 (前回⑥)

6 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
7 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
8 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
9 への影響についての疫学調査 (JMETS) が実施された (Horiguchi et al. 2005)
10 (参照 124)。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、
11 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 β 2-
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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、
18 握力が強い関連を示し、血中・尿中カドミウム濃度、尿中 β 2-MG 濃度は有意な
19 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
20 度、尿中 α 1-MG、 β 2-MG 濃度が関連を示した。従って、尿細管機能障害の見
21 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
22 ているが、骨密度への影響はないと考察している。

23 24 (g) 国内の非汚染地域 (前回⑦)

25 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～
26 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
27 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
28 中・血清中カドミウム濃度と踵骨の骨強度、骨代謝マーカーとの関連が調べら
29 れた (Osada et al. 2011) (参照 125)。踵骨の骨強度は、超音波骨評価装置に
30 よる音響的骨評価値 (osteo sono- assessment index : OSI) で評価した。推定
31 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
32 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-
33 telopeptide of type I collagen、NTx) と有意に関連していた。

34 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
35 ミウム排泄量との関連が検討されている ([Honda et al. 2003 文献 6.2.3-9](#)) (参
36 照 126)。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

1 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×÷幾
2 何標準偏差; $2.87 \times \div 1.72 \mu\text{g/g Cr}$ ）は、55～60歳までは加齢とともに明らかな
3 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
4 （Body mass index）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
5 ドミウム排泄量を加えた重回帰分析を行った。その結果、年齢・体格などを統計
6 的に調整しても、尿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
7 められたことから、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
8 れると結論づけている。

9 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
10 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、
11 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
12 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
13 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
14 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 $10 \mu\text{g/g Cr}$ 前後の
15 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
16 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
17 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。

18 19 **b. 海外の汚染地域、非汚染地域（前回 6.2.3.2）**

20 **（a）中国のカドミウム土壤汚染地域（前回①）**

21 中国においてカドミウム土壤汚染が起こっており、米や野菜からのカドミウ
22 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
23 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。

24 中国の非汚染地域、中等度、及び高濃度汚染地域住民 338 名について、血
25 中・尿中カドミウム濃度と骨粗しょう症との関連を検討した（尿中カドミウム
26 濃度の平均値は、それぞれ 2.37 、 3.89 、 $10.13 \mu\text{g/g Cr}$ ）（Chen et al. 2013）
27 （参照 127）。尿中、及び血中カドミウム濃度の上昇とともに骨粗しょう症（骨
28 密度の Z-score で評価）の有病率は増加した。骨密度減少（Z-score < -1）をア
29 ウトカムとし、BMD法を用いて尿中カドミウムの $\text{BMD}_{05}/\text{BMDL}_{05}$ を求めたと
30 ころ、全年齢では $5.30/3.78 \mu\text{g/g Cr}$ 、60歳以上では $0.67/0.52 \mu\text{g/g Cr}$ 、60歳
31 未満では $5.04/3.88 \mu\text{g/g Cr}$ となり、年齢による差が大きかった。この調査で
32 は、BMD法適用の前提である尿中・血中カドミウム濃度と骨密度との間の相
33 関は示されていない。また、尿細管機能のデータがないため、骨密度の低下が
34 カドミウムの骨への直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
35 用によるものなのかは不明である。

36 上記と同じ地域の住民 790 名（年齢 35 歳以上）を対象に、それぞれの地域

1 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
2 し、骨密度と骨折有病率との関連を検討した (Chen et al. 2019) (参照 128)。
3 非汚染地域、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
4 はそれぞれ 0.48、2.14、11.0 g、女性では 0.42、2.11、11.2 g であった。男女
5 いずれにおいても尿中、及び血中カドミウム濃度は汚染レベルに比例して高か
6 ったが、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
7 ウム摂取量が 10.63 g を超える群の 0.58 g 未満群に対する骨粗しょう症 (T-
8 score < -2.5) 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
9 った。男性でも同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
10 は、累積カドミウム摂取量 10.63g を超える群の骨折有病率は 10.63 g 未満群よ
11 り有意に高く、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
12 β 2-MG のデー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
13 ベルが高いほど高かった。尿中 NAG 濃度 15 U/g Cr 以上の群の 15 U/g Cr 未
14 満の群に対する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
15 かった。したがって、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
16 細管機能障害を介する二次的な作用が関与していたと考えられる。

17 一方、中国において、カドミウムばく露によって骨粗しょう症のリスクが上
18 昇しているものの、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
19 告もある。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 名 (40
20 ~79 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
21 れた (Lv et al. 2017) (参照 129)。尿中カドミウム濃度の上昇に伴って男女と
22 も骨粗しょう症 (T-score < -2.5) の割合が上昇した。全体を尿中カドミウム濃
23 度で 4 群に分けて比較すると、尿中カドミウム濃度の上昇に応じて骨密度は有
24 意に低下、骨粗しょう症は有意に増加し、尿中 β 2-MG、NAG 濃度も有意に増
25 加した。しかし、男女別の重回帰分析において、骨密度は年齢、BMI、尿中カ
26 ドミウム濃度と有意な関連を示したが、尿中 β 2-MG、NAG 濃度とは有意な関
27 連を示さなかった。非喫煙者においても、男女とも尿中カドミウム濃度と年齢
28 だけが骨密度と有意な関連を示した。著者らは、カドミウムばく露による骨粗
29 しょう症の増加が尿細管機能障害を介していない可能性がある結論付けてい
30 る。しかし、4 群のうち尿中カドミウム濃度が最も高い 8.89 μ g/g Cr 以上の群
31 では、骨粗しょう症を示した者の尿中 β 2-MG、NAG 濃度のばらつきが大き
32 く、骨粗しょう症を起こさなかった者より著しく高い値を示すものが多かつ
33 た。骨粗しょう症をアウトカムとすると尿中カドミウム濃度の
34 BMD₀₅/BMDL₀₅ は、男性で 1.86/0.83、女性で 0.64/0.17 μ g/g Cr であった。

35 以上の中国からの報告 (Chen et al. 2013、Lv et al., 2017) では、いずれも
36 骨密度、骨粗しょう症をアウトカムとして、尿中カドミウム濃度の

1 BMD₀₅/BMDL₀₅を求めているが、結果のばらつきは大きい ([Chen et al.](#)
2 [2013, Lv et al., 2017](#)) (参照 127, 129)。Chen ら (2019) の報告は、かなり
3 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中 NAG と骨粗し
4 ょう症、骨折有病率との関連が認められた ([Chen et al. 2019](#)) (参照 128)。

5 6 (b) 米国の非汚染地域 (前回②)

7 Gallagher ら (2008) は、米国の NHANES (National Health And Nutrition
8 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
9 いて、骨粗しょう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
10 帰分析した。骨粗しょう症は、国際基準に基づく腰の骨密度のカットオフ値や医
11 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
12 排泄量が 0.50~1.00 µg/g Cr の範囲の 50 歳以上の女性は、0.50 µg/g Cr 以下の
13 集団と比較して骨粗しょう症のリスクが 1.43 倍と高くなり、米国職業安全衛生
14 管理局の安全基準である 3 µg/g Cr 以下においても骨粗しょう症のリスクが示唆
15 されると報告した ([Gallagher et al. 2008 第2版関係文献1](#)) (参照 130)。ただ
16 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
17 いること、骨粗しょう症群の尿中カドミウム濃度は非骨粗しょう症群と比較し
18 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
19 いるが (最大値は 19.17 µg/g Cr) 、これは高齢者での尿中クレアチニン濃度の
20 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
21 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。

22 23 (c) スウェーデンの非汚染地域 (前回③)

24 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
25 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
26 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
27 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
28 低下や骨折率の上昇が起こることが報告されている。

29 Swedish Mammography Cohort に参加した一般女性 2,688 名 (尿中カドミ
30 ウム濃度の中央値 0.34 µg/g Cr) を対象に、尿中カドミウム濃度と骨への影響
31 との関連を調査した (Engström et al. 2011) (参照 131)。尿中カドミウム濃度
32 を 3 群 (<0.5, 0.5-0.75, ≥0.75 µg/g Cr) に分けて解析した結果、骨密度の平均
33 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
34 µg/g Cr 未満の群に対する 0.75 µg/g Cr 以上の群の骨粗しょう症 (T-score < -
35 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
36 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、

1 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
2 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
3 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。

4 上記と同じコホート調査に参加した一般女性 2,676 名（平均カドミウム摂取
5 量= $1.4 \mu\text{g/kg/週}$ ）について、食物摂取頻度調査（FFQ）から推定したカドミ
6 ウム摂取量と骨への影響を調べた（Engström et al. 2012）（参照 132）。食事か
7 らの平均カドミウム摂取量は $13 \pm 2.6 \mu\text{g/日}$ （ $1.4 \mu\text{g/kg}$ 体重/週相当）であっ
8 た。食事からのカドミウム摂取量の増加は、全身、腰椎、大腿骨頸部の骨密度
9 の有意な低下と関連していた。また、カドミウム摂取量を 2 群（ $13.0 \mu\text{g/日}$ 未
10 満と以上）に分けて解析すると、カドミウム摂取量の高い群で骨密度の減少、
11 及び骨折頻度上昇のリスクが有意に高かった。これらの結果は、非喫煙者でも
12 同様であった。ただし、この研究ではカドミウム摂取量を推定する際に、コホ
13 ートの平均的なエネルギー摂取量（ $1,700 \text{ kcal/日}$ ）で調整している。栄養素と
14 異なり、カドミウム摂取量は絶対量で評価する必要がある。

15 男性についても同様の研究が行われた。Swedish cohort of the Osteoporotic
16 Fractures in Men (MrOS) study に参加した男性 936 名（70～81 歳、尿中カ
17 ドミウム濃度の平均値= $0.33 \mu\text{g/g Cr}$ ）において、尿中カドミウム濃度と骨密
18 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 et al.
19 2016）（参照 133）。The Cohort of Swedish Men (COSM)に参加した男性
20 20,173 名（平均カドミウム摂取量= $19 \mu\text{g/日}$ ）において、FFQ から推定したカ
21 ドミウム摂取量と骨折の頻度との関連を検討した（Thomas et al. 2011）（参照
22 134）。カドミウム摂取量を 3 群に分けて解析すると、 $20 \mu\text{g/日}$ を超える群で
23 は、 $17 \mu\text{g/日}$ 未満の群に比較して、すべての部位の骨折のハザード比が 1.19 と
24 有意に高かったが、非喫煙者では有意差はなかった。すべての部位の骨折のハ
25 ザード比は、現在喫煙者、野菜・果物の摂取量が少ない人で高かった。一方、
26 大腿骨頸部の骨折のハザード比は、非喫煙者でのみカドミウム摂取量が $20 \mu\text{g/}$
27 日を超える群で有意に上昇した。

28 喫煙習慣は、骨粗しょう症及び骨折の危険因子である。食事からのカドミウ
29 ム摂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
30 ウムが血中、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
31 ェーデンの一般女性 908 名（60～70 歳）において、赤血球カドミウム濃度と
32 前腕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
33 ウム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
34 は消失した（Rignell-Hydbom et al. 2009）（参照 135）。Li ら（2020）は、ス
35 ウェーデン人男性 886 名（尿中カドミウム濃度の中央値= $0.25 \mu\text{g/g Cr}$ ）にお
36 いて、喫煙と骨密度低下、及び骨折との関連におけるカドミウムの媒介率を検

1 討した。Total effect に占めるカドミウムを介する indirect effect の割合は、骨
2 密度（全身）で 43%、骨折（すべての部位）では 11~13%であった。このこ
3 とは、喫煙と骨密度、及び骨折との関連において、一部はカドミウムばく露を
4 介したものであり、その割合はとくに骨密度で大きいことを示唆している (Li
5 et al. 2020) (参照 136)。

6 以上のスウェーデンにおける Engström ら (2011、2012)、Wallin ら
7 (2016)、Thomas ら (2011) の研究は、カドミウムばく露レベルが日本の非
8 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
9 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
10 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、
11 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
12 づいている。

14 c. 動物実験による骨への影響の検討 (前回 6. 2. 3. 3)

15 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
16 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
17 検討している。

18 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、
19 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-
20 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
21 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
22 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
23 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
24 している (Brzóska and Moniuszko-Jakoniuk 2005a、Brzóska et al. 2005) (参
25 照 53, 137)。

26 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
27 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
28 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
29 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
30 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
31 ム調節ホルモンが変動していた (Brzóska and Moniuszko-Jakoniuk 2005b、
32 Brzóska et al. 2010) (参照 54, 138)。

33 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
34 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
35 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
36 ム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

1 ド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
2 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。
3 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
4 では解析できていない。

5 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、
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 ラットに骨粗しょう症が起こっていた。さらに、ばく露終了後の腎臓中カドミウ
14 ム濃度は 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、
15 リン排泄の顕著な亢進、ビタミン D や PTH などのカルシウム調節因子の変動
16 が認められた (Brzóska and Moniuszko-Jakoniuk 2004a、Brzóska and
17 Moniuszko-Jakoniuk 2004b、Brzóska and Moniuszko-Jakoniuk 2005c、
18 Brzóska 2012) (参照 139-142)。

19 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
20 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
21 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
22 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
23 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
24 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
25 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タ
26 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
27 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、
28 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
29 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
30 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
31 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
32 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
33 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
34 であろう。

35

1 d. 骨密度、骨粗しょう症、骨折の変動要因（前回 6.2.3.4）

2 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
3 密度の T-score、Z-score で判定した骨粗しょう症の増加、骨折率の増加を指標
4 に評価されている。しかし、これらの指標は、対象者の性・年齢、喫煙の有
5 無、骨密度の測定部位など、様々な要因によって変動する。

7 (a) 骨密度の変動要因と問題点（前回①）

8 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
9 た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
10 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。

11 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
12 に骨密度が低下する。また、BMI などの体格の影響も受ける。しかし、最も数
13 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
14 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
15 部位で骨密度が測定されており、複数の研究結果を横断的に評価することは困
16 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
17 セット、17,973 名）を用いたメタ分析が行われている（Qing et al. 2021b）

18（参照 143）。尿中カドミウムをばく露変数、骨密度を応答変数として
19 BMD/BMDL を推定している。しかし、この論文は、さまざまな部位（全身、
20 手首、前腕）の骨密度をまとめて解析していることが問題である。

21 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
22 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
23 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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 取量との関連が有意になっている。

29 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
30 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
31 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
32 る。

34 (b) 骨粗しょう症、骨折率の変動要因と問題点（前回②）

35 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
36 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

1 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
2 のカドミウム土壤汚染地域において、骨粗しょう症のリスクは、女性でより高く
3 なっている。

4 骨粗しょう症の判定には、骨密度の標準値からの隔たりを評価する指標であ
5 る Z-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、
6 対象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しょう症
7 の頻度を Z-score や T-score を用いて横断的に比較することはできない。

8 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 4-2 は、
9 ヨーロッパの複数の国の年齢群別骨折率を比較した図 4-2 (Johnell et al. 1992)
10 に、近い時期 (1992 年) における日本の調査データ (Takusari et al. 2021) を
11 重ねたものである (Johnell et al. 1992、Takusari et al. 2020) (参照 144, 145)。
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 国である (Cauley et al. 2014) (参照 146)。原因については、日光不足によるビ
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 率はアジアの中でも高い方ではない (Cauley et al. 2014) (参照 146)。

29

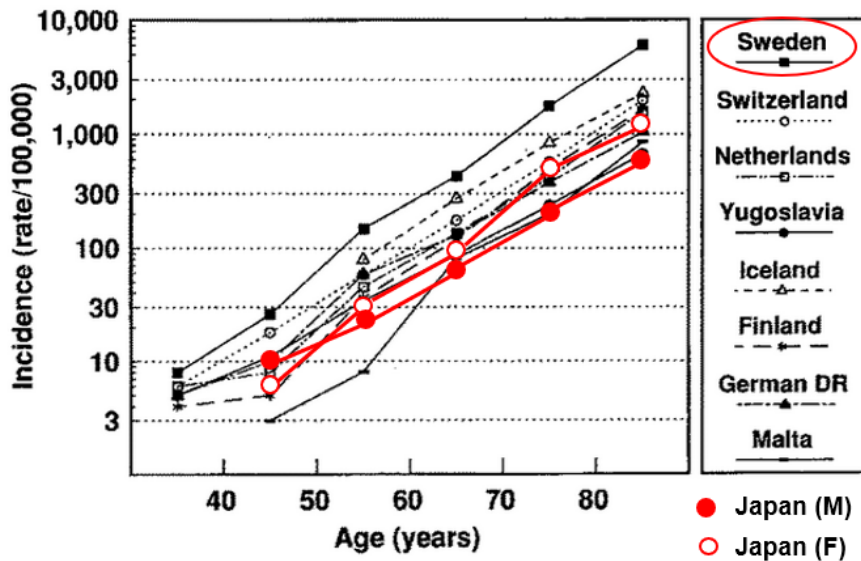


図 4-2 欧州の 8 か国、及び我が国の年齢群別大腿骨頸部骨折率の比較
(Johnell et al.1992、Takusari et al. 2021 をもとに作成)

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、骨粗しょう症の増加が生じることが示唆されている。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、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。

骨粗しょう症や骨折の国別の頻度は、カドミウム以外の要因（遺伝、社会経済的状态、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）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域・人種には外的妥当性を持たないのかもしれない。

③呼吸器への影響（第 2 版の 6. 2. 4）

a. 上気道（前回の 6. 2. 4. 1）

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、海外の研究者によって報告されてを来すことが知られているが、用量反応関係が検討できる文献は国内では報告されていない。

b. 下気道（前回の 6. 2. 4. 2）

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

1 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者に、呼吸
2 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
3 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
4 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
5 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
6 能検査で、カドミウム取り扱い作業者のうち、高ばく露群では努力性呼気肺活量
7 (FVC) や一秒率 (%FEV₁)、FVC の 75%、50%、25% の流量等の予測値は明
8 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
9 ([Sakurai et al. 1982 文献 6.2.4-1](#)) (参照 147)。カドミウム労働者を対象とし
10 た胸部 X 線により、72 名中 17 名にびまん性間質性線維症と読み取れる所見が
11 認められた。

12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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。
19 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
20 いる可能性が示唆された ([Mannino et al. 2004 文献 6.2.4-2](#)) (参照 148)。ま
21 た、カドミウム取り扱い作業場で気管支炎と診断された疾患の過剰死亡率は、カ
22 ドミウムのばく露濃度とばく露時間に関連しているとの疫学調査が報告されて
23 いる。

24 ~~以上、呼吸器への影響を検討した研究はすべて吸入ばく露による知見であつ~~
25 ~~た。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~~
26 ~~よるものであり、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~~
27 ~~視できるものと考えられる。~~

29 ④心血管系への影響 (第 2 版の 6.2.5)

30 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
31 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
32 (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
33 ([Schroeder 1965 文献 6.2.5-2](#)) (参照 149)、並びに治療を受けていない高血
34 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
35 いる ([Glauser et al. 1976 文献 6.2.5-3](#)) (参照 150)。一方、Beever ら (1976)
36 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

1 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
2 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
3 る報告もある ([Beevers et al. 1976](#) ~~文献 6.2.5-4~~) (参照 151)。

4 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
5 喫煙者、非喫煙とあり、さらに前2者には本数や年数といった問題がある。スウ
6 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
7 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
8 ついても層別解析が行われている。

9 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
10 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
11 Diet and Cancer Study](#)) に参加した 4,819 名 (男性 1,958 名、女性 2,861 名)
12 を対象に、血中カドミウム濃度 (中央値 0.26 $\mu\text{g/L}$) と心血管疾患イベント及び
13 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
14 ザード回帰分析を行った結果、第 1 四分位群 (<0.17 $\mu\text{g/L}$) に対して第 4 四分位
15 群 (0.50~5.1 $\mu\text{g/L}$) 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
16 増加し、それら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
17 た解析でも、全死亡以外ではその関連は有意性を保っていた ([Barregard et al.
18 2016](#) ~~(文献 114)~~) (参照 152)。

19 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)
20 を対象に、血中カドミウム濃度 (幾何平均値 0.31 $\mu\text{g/L}$) と頸動脈における動脈
21 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
22 分析の結果、第 1 四分位群 (幾何平均値 0.12 $\mu\text{g/L}$) に対する第 4 四分位群 (1.04
23 $\mu\text{g/L}$) 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
24 向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
25 なかった ([Fagerberg et al. 2015](#) ~~(文献 113)~~) (参照 153)。

26 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
27 集団を対象としたコホート調査 ([Swedish CARDioPulmonary bioImage Study
28 \(SCAPIS\)](#)) に参加した 5,627 名 (男性 2,734 名、女性 2,893 名) を対象に調
29 査が行われた。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
30 位群 (<0.16 $\mu\text{g/L}$) に対して第 4 四分位群 (0.39~8.5 $\mu\text{g/L}$) で、冠動脈カルシ
31 ウムスコアが 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
32 が有意に高く、非喫煙者に限定しても、その関連はほぼ同様であった ([Barregard
33 et al. 2021](#) ~~(文献 116)~~) (参照 154)。

34 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
35 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
36 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

1 が認められた (能川と河野 1969 文献 6.2.5-5) (参照 155)。同様に、環境庁
2 (1989) によって行われた日本のカドミウム土壌汚染地域 7ヶ所と非汚染地域
3 住民の高血圧罹患率を比較した調査では、石川県梯川流域と富山県神通川流域
4 住民の尿蛋白尿糖同時陽性者の高血圧罹患率は、対照地域に比べ低い傾向であ
5 った (環境保健レポート 1989 文献 6.2.2-2) (参照 85)。また、イタイイタイ病
6 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血圧値を同年齢
7 の対照と比較検討した報告としては、篠田ら (1977) や Kagamimori ら (1985)
8 の報告があるが、いずれも対照群と比較すると、収縮期と拡張期血圧が共に低い
9 と報告している (篠田ら 1977、Kagamimori et al. 1985 文献 6.2.5-6、6.2.5-
10 7) (参照 156, 157)。以上、尿細管機能障害が進行した患者群の場合には、カド
11 ミウムばく露が血圧上昇を抑制する結果が得られている。これは、ナトリウム排
12 泄を制御するレニン・アンジオテンシン系の異常 (篠田ら 1977 文献 6.2.5-6)、
13 あるいは近位尿細管再吸収障害による腎臓中ナトリウム排泄量の増加 (青島ら
14 1988c 文献 6.2.5-8) などが原因と考えられている (篠田ら 1977、青島ら
15 1988c) (参照 156, 158)。

16 タバコには少なからぬカドミウムが含まれていること、循環器疾患は喫煙の
17 影響がきわめて大きいことから、経口その他の経路で摂取されたカドミウムに
18 ついて評価するためには喫煙について厳密に調整した (実質的には非喫煙者で
19 の) 疫学研究でなければならない。

20 その条件に叶う循環器疾患に対する健康影響を調べた研究はスウェーデンの
21 マルメ研究のみであったが、スウェーデンでのカドミウム摂取量は本邦のそれ
22 に比べて著しく低く、本邦のような比較的高ばく露地域の居住者あるいは人種
23 (モンゴリアン) における健康影響が論じきれない点が問題である。

24 本邦での循環器系への影響を調べた研究は血圧に対するものであるが、血
25 圧が高いこと自体は疾患ではなくリスク因子の一つにとどまるので、それだけ
26 で食品を規制する基準を設定することは適当ではない。これらの報告を総合的
27 に判断すると、カドミウムばく露と循環器疾患との関連はあると判断されるが、
28 関連の程度は弱く、直接の因果関係かどうかは不明である。また、血圧変動との
29 間に一定方向への傾向は認められないと考えられる。

31 ⑤発がん (第 2 版の 6.2.6)

32 化学物質の発がん性評価に際して、遺伝子傷害性があるかどうかは重要な判
33 断基準となる。遺伝子傷害性の判断のために、変異原性や染色体異常、さらには
34 DNA 付加体形成の有無が検討されている。

35 IARC (2012) では、カドミウムはげっ歯類の実験において小核形成頻度を増
36 加させ、染色体異常を引き起こす。In vitro では、哺乳類細胞で DNA 鎖切断及

1 び染色体異常を引き起こし、弱い変異原性があるが、ほとんどの微生物には、変
2 異原性がないとしている。

3 実験動物におけるカドミウムによる発がんについて、数多くの研究がなされ
4 ている。経口投与では、ラットに白血病、前立腺、精巣等の腫瘍増加が認められ
5 ている。吸入投与では、ラット及びハムスターの肺腫瘍増加が認められている。
6 皮下投与では、マウスにリンパ腫、肺腫瘍、ラットに精巣腫瘍、マウス及びラッ
7 トに投与部位の肉腫が認められている。

8 ヒトにおけるカドミウムと発がんとの関係に関する報告は、労働者を対象と
9 した研究で多く報告されている。肺がんとの関連が認められている報告もある
10 が交絡因子の調整が不十分などの問題がある。前立腺がんとの関連は結果が一
11 致していない。症例対照研究では腎臓がん、また、膀胱がん、乳がん及び子宮内
12 膜がんのカドミウムによるリスク増加が示唆されている [\(IARC 2012\)](#) (参照
13 159)。

14 IARC(1993)では、英国のニッケル・カドミウム蓄電池工場の男性労働者 3,025
15 名(うち男性 2,559名)を対象とした研究で、酸化カドミウム粉じんにはばく露し
16 た労働者において、前立腺がんの標準化罹患比(SIR)が有意に高かったこと
17 ([Sorahan and Waterhouse 1983, 1985](#))、その後の追跡調査によって肺がん
18 の標準化死亡比(SMR)のわずかな増加がみられたが([Sorahan 1987](#))喫煙習
19 慣のデータは間接的にしか利用されず、交絡因子として水酸化ニッケルの調整
20 ができていないことが記載されている(IARC 1993)(参照 160)。その後の研究
21 ([Sorahan and Esmen 2004 文献 6.2.6-1](#))では、1947~1975年に初めて勤務
22 し、最低1年間勤続した男性労働者 926名を2000年まで追跡した結果、咽頭
23 がんのSMRが559(観察数4、期待値0.7)と有意に高かったが、肺がんのSMR
24 は111(観察数45、期待値40.7)、前立腺がんのSMRは116(観察数9、期待
25 値7.5)といずれも有意ではなかった([Sorahan and Esmen 2004](#))(参照 161)。
26 以上の結果より、カドミウム化合物がヒトに肺がんを引き起こすとの仮説は支
27 持されないと結論付けた([IARC 1993](#))(参照 160)。

28 また、IARC(1993)では、スウェーデンのニッケル・カドミウム蓄電池工場
29 の男性労働者を対象とした研究で、酸化カドミウム粉じんにはばく露した労働者
30 において、肺がん、前立腺がん、鼻咽頭がんのSMRが増加した報告([Andersson](#)
31 [ら\(1984\)](#)、[Elinder](#)ら(1985))が記載されている(IARC 1993)(参照 160)。

32 米国 National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)によ
33 るカドミウム精錬・再生工場の作業者の調査データに基づく解析で、肺がんの発
34 症にカドミウムが関与しているとの調査結果が報告された([Stayner et al. 1992](#)
35 [文献 6.2.6-2](#))(参照 162)。しかし、これに対して、同一の工場を対象とした別
36 の研究では否定的な見解が示された([Lamm et al. 1992 文献 6.2.6-3](#))(参照

1 163)。

2 日本のカドミウム土壌汚染地域における調査でも、カドミウムと発がんにつ
3 いて明確な関連性は報告されていない。Arisawa ら (2001) が長崎県対馬のカ
4 ドミウム汚染地域における全がんの SIR について調査を行ったところ、対馬全
5 体を基準とした時の地域全体、尿中 β 2-MG 排泄量 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上群及び
6 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 未満群では、それぞれ 71 (95%CI (Confidence interval) : 44~
7 107)、103 (95% CI : 41~212) 及び 58 (95% CI : 32~97) であり、発がん
8 の増加はみられなかった ([Arisawa et al. 2001 文献 6.2.6-4](#)) (参照 164)。

9 EC (2007) の報告では、遺伝毒性と慢性ばく露の動物試験、並びに職業性の
10 吸入ばく露でカドミウムの発がん作用が疑われる証拠があるが、一般住民の経
11 口ばく露でカドミウムが発がん作用を有するとの証拠はないとされている ([第2
12 版関係 文献 2EU 2007](#)) (参照 165)。EFSA (2009) の評価では、カドミウム取
13 扱い作業者の職業性ばく露及び住民の経口ばく露による肺、子宮内膜、膀胱、乳
14 房の発がんリスクが増加する報告があるが、定量的なリスク評価を行うため
15 には、これらのデータを用いることはできないと記載されている ([EFSA 2009 第
16 2版関係 文献 3](#)) (参照 64)。

17 2010 年以降に報告されている知見では、コホート研究において、スウェーデ
18 ンで食物摂取頻度調査票から推測した食事中カドミウム濃度と前立腺がん及び
19 乳がんに関連があるとした報告があるが (Julin et al. 2012a, Julin et al. 2012b)
20 (参照 166, 167)、関連がみられなかったとする報告もある (Adams et al. 2012a 、
21 Eriksen et al. 2014、Eriksen et al. 2015) (参照 168-170)。子宮内膜がん及び
22 卵巣がんは関連がみられないとする報告のみ得られた (Julin et al. 2011、
23 Eriksen et al. 2014) (参照 169, 171)。また、症例対照研究において、尿中カド
24 ミウム濃度と子宮内膜がん及び膵臓がんに関連がみられたとする報告があるが
25 (Luckett et al. 2012、McElroy et al. 2017) (参照 172, 173)、乳がんでは関連
26 がみられなかった (Itoh et al. 2014、Adams et al. 2016) (参照 174, 175)。

27 IARC (2012) では、「ヒトにおいて発がん性があると判断するために十分な
28 証拠があるという判定」(グループ 1) と記載されている。ただし、この判断は
29 食事由来より高用量と考えられる職業性ばく露集団を対象とした疫学調査を根
30 拠としており、食品由来の低用量ばく露領域にそのまま当てはめることはでき
31 ない。

32 以上のことから、今回リスク評価で直接の対象としている一般環境に居住し
33 ているヒトにおいて、カドミウムの長期低濃度ばく露が発がんを発症させると結
34 論することは困難であり、食品由来の低用量ばく露領域では、リスク増加を示す
35 直接的な証拠はない不十分であると考えた。

36

1 ⑥内分泌（第2版の6.2.8）

2 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
3 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
4 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
5 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
6 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
7 影響はみられなかった (Mason 1990) (参照 176)。~~ヒトを対象とした疫学的デ~~
8 ~~ータでは、肯定的な報告はほとんどない。~~

9
10 ⑦神経・生殖（第2版の6.2.8）

11 カドミウムは、脳実質内にはほとんど取り込まれないため、脳は毒性発現の場
12 とは見なされていなかったが、工場労働者を対象とした疫学横断調査において、
13 尿中カドミウム排泄量と末梢神経障害、平衡感覚や集中力の異常などとの間に
14 有意な相関関係があったことが報告されている (Viaene et al. 2000 文献 6.2.8-
15 1) (参照 177)。~~子供の神経系に及ぼす影響に関しては、1970年代から80年代~~
16 ~~に報告が出され始め、2000年代にきわめて微量な重金属類にばく露した子供に~~
17 ~~おいて、腎臓及びドーパミン作動神経系が微妙な影響を受けている可能性を示~~
18 ~~唆する疫学調査も報告された (6.2.1 腎臓影響を参照)。~~

19 近年の海外の報告では、ギリシャのコホート研究において、母親の尿中カドミ
20 ウム濃度と4歳児の認知スコアに負の関連 (Kippler et al. 2016) (参照 178)、
21 バングラデシュ及び中国のコホート研究において、母親及び子どもの尿中カド
22 ミウム濃度又は臍帯血中カドミウム濃度と子どものIQ又は認知機能に負の関
23 連 (Kippler et al. 2012a, Gustin et al. 2018, Zhou et al. 2020) (参照 179-181)
24 が報告されている。性差がみられた報告もあるが、結果は一致していない。

25 子どもの生育・成長に関する2010年以降に報告された知見では、わが国のエ
26 コチル調査において、早産や胎盤に対する影響、出生時体格（体重、身長、頭囲、
27 及び胸囲）との関連が報告されている（表4-8）。カドミウムは胎盤に蓄積する
28 ことが複数の調査で報告され (Esteban-Vasallo et al., 2012; Chen et al., 2014)
29 (参照 182, 183)、カドミウム曝露に伴う胎盤の機能面への影響、胎盤中カドミウ
30 ム濃度の上昇に伴い、胎盤重量が低下し、出生時体重が低下する報告がある
31 (Punshon et al., 2019) (参照 184)。発達指標に関しては、年齢増加に伴い関連
32 がみられなくなった。一方で、妊娠糖尿病の母親の子どもでは発達指標の得点低
33 下が見られるなど (Ma et al. 2021) (参照 185)、注意すべきサブグループが存在
34 する可能性も指摘されている。海外での子どもの成長に関する調査では、台湾
35 及びバングラデシュのコホート研究において、母親の尿中カドミウム濃度又は
36 臍帯血中カドミウム濃度と出生時又は3歳時の子どもの身長、体重及び頭囲に

1 負の関連が報告されている (Lin et al. 2011、Kippler et al. 2012b) (参照 186、
 2 187)。Flannery らは 2020 年までに報告された文献を収集し、59 報についてス
 3 コーピングレビューを行い、母親のカドミウムばく露が出生時の子ども(特に女
 4 児)の体重や身長、頭囲に影響を及ぼす可能性があるとしている (表 4-9)
 5 (Flannery et al. 2022) (参照 188)。

6 以上のように、近年の疫学研究において、カドミウムばく露による神経・生殖
 7 系への有害影響を示唆する報告が散見される。神経系への影響は主に胎児期の
 8 ばく露による児の発達に対する影響が報告されている。しかしながら、これらの
 9 影響については、男女で関連に性差がみられた、あるいは男女とも関連がみられ
 10 なかったという報告もあり、確証的な結論を導き出すには至っていない。

11
 12 表 4-8 エコチル調査の結果 (神経・生殖)

対象者	エンドポイント	結果	参照
3,545 組の母子ペア	発達指標 (新版 K 式発達検査 2001)	妊娠中の母体血中 Cd 濃度と発達指標に全数解析では関連なし。妊娠中に喫煙した母親の子ども、妊娠糖尿病の母親の子ども、子どもの性別が男児では母体血中 Cd 濃度の上昇に伴い、2 歳時の子どもの発達の指標となる検査得点が低下。	Ma et al. 2021 (参照 185)
96,165 組の母子ペア	発達指標 (日本語版 ASQ-3 乳幼児発達検査スクリーニング質問紙)	妊娠中の母体血中 Cd 濃度第 1 四分位群に対する第 4 四分位群 (≥ 0.905 ng/L) の 6 か月時、1 歳時及び 1.5 歳時の子どもの発達遅延指標のオッズ比が上昇したが、2 歳以降では影響なし。	Masumoto et al. 2022 (参照 189)
妊婦 14,847 名	早産	妊娠中の母体血中 Cd 濃度第 1 四分位群に対する第 4 四分位群 (≥ 0.902 ng/g) の早産のオッズ比上昇 (1.91 (1.12~3.27)、 $p=0.018$ 、 p for trend =0.002)。	Tsuji et al. 2018 (参照 190)
妊婦 16,019 名	前置胎盤 癒着胎盤	妊娠中の母体血中 Cd 濃度第 1 四分位群に対する第 4 四分位群 (≥ 0.905 ng/g) の前置胎盤のオッズ比が上昇 (2.06 (95%CI : 1.07~3.98、 $p=0.031$ 、 p for trend =0.146))。癒着胎盤とは関連なし。	Tsuji et al. 2019a (参照 191)
妊婦 17,584 名	出生児への影響 (出生時体重、身長、頭囲、胸囲、SGA)	妊娠後期の採血群の母体血中 Cd 濃度第 1 四分位群に対する第 4 四分位群 (≥ 0.907 μ g/L) の女児の SGA (small for gestational age) の妊娠後期のオッズ比上昇 (1.90 (95%CI : 1.23~2.94、 $p=0.004$ 、 p for trend =0.002))。出生時体重、男児の身長、	Inadera et al. 2020 (参照 192)

		女兒の頭囲（妊娠中期のみ）、女兒の胸囲（妊娠後期のみ）は傾向性検定のみ有意。	
妊婦 82,230 名	出生児への影響（出生時体重、身長、頭囲、胸囲、SGA）	妊娠中の母体血中 Cd 濃度と出生時体重、身長、胸囲に負の関連、SGA と正の関連。普通分娩を行った母親のみの解析でも同様の結果。カドミウム、鉛、セレン及び水銀を併せた解析において、出生時体重、身長、頭囲、胸囲の低下、SGA のオッズ比上昇。	Takatani et al. 2022 (参照 193)
妊婦 89,273 名	腹部先天性奇形	妊娠中の母体血中 Cd 濃度と出生時の児の腹部先天性奇形に関連なし。	Miyashita et al. 2021 (参照 194)
口唇口蓋裂群 192 名、対照群 1,920 名	口唇口蓋裂	妊娠中の母体血中 Cd 濃度と児の口唇口蓋裂に関連なし。	Takeuchi et al. 2022 (参照 195)

1 注) これまでのエコチル調査では、体内のカドミウム動態に影響を及ぼすと考えられる貧血
2 指標の血清フェリチンや血清鉄の測定はなされていない。

3

4

表 4-9 Flannery ら (2022) の生殖についてのまとめ

	検討文献数	関連のみられた文献数	男女差の検討※
ばく露指標：臍帯血			
出生時体重	9	3	<u>—</u> 性差なし?検討なし?
出生時身長	7	1	<u>—</u> ?
頭囲	4	1	<u>—</u> ?
ばく露指標：母体血			
出生時体重、低出生時体重、早産による低出生時体重	20	13	5 つの研究では女兒の方が関連が大きい又は女兒のみに関連
SGA、IUGR、FGR	7	3	<u>—</u> ?
出生時身長	11	4	2 報は女兒のみに関連
頭囲	8	2	女兒のみに関連

5 SGA : Small for Gestational Age、IUGR : Intrauterine Growth Restriction、FGR : Fetal
6 Growth Restriction

7 ※Flannery ら (2022) に性差についての記載があれば記載した。

8

9

V. 国際機関等の評価

~~7. これまでの国際機関等での評価~~

【事務局より】

前回の専門調査会（10月31日：第8回）で概要集に記載していた国際機関等の評価を第2版の情報に追記し、同じ機関等で情報が更新されている場合は、古い情報を削除しました。

1. 世界保健機関（WHO）：飲料水水質ガイドライン第4版

世界保健機関（World Health Organization : WHO）が2017年に公表した飲料水水質ガイドライン（with the first addendum to the fourth edition published in 2016）において、JECFAが2011年にカドミウムのPTWIを撤回し暫定耐容月間摂取量（PTMI）として25 µg/kg 体重/月を設定したが、ガイドライン値は2011年に公表された内容に変更はなく0.003 mg/Lが維持されている。（WHO 2017）（参照 196）

2. 国際がん研究機関（IARC）

~~7.1 IARC~~

~~IARC（1993）は、カドミウムとカドミウム化合物の発がん性について、ヒトにおいて発がん性があることを示す十分な証拠があるという判断により、カドミウムとカドミウム化合物をグループ1（ヒトに対して発がん性がある）に分類した（文献7-1）。一方では、根拠とした研究報告におけるばく露レベルの推定に問題点があると指摘されている（文献6.2.6-5）。~~

国際がん研究機関（International Agency for Research on Cancer : IARC）は2012年、カドミウム及びカドミウム化合物を Group 1（carcinogenic to humans）に分類している。

カドミウム及びカドミウム化合物のヒトに対する発がん性の証拠は十分であり、肺がんを引き起こす。腎臓がん及び前立腺がんとの関連もみられている。カドミウム及びカドミウム化合物の実験動物に対する発がん性の証拠は十分であるが、カドミウム金属（cadmium metal）の実験動物に対する発がん性の証拠は限定的である。（IARC 2012）（参照 159）

3. FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）

~~7.2 JECFA~~

~~④ 第16回 JECFA（1972）での評価（文献7-2）~~

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : JECFA）は、各国のカドミウムのばく露状況から、腎皮質

1 のカドミウムが 200 mg/kg を超えると腎機能障害がおこる可能性があり、腎の
2 カドミウムレベルを現状（スウェーデン 30 mg/kg 湿重量、米国 25～50 mg/kg
3 湿重量、日本 50～100 mg/kg 湿重量）よりも増加させるべきではないとの判断
4 を基に、1 日当たりのカドミウムの吸収率を 5%とし、1 日当たりの体内負荷量
5 の 0.005%が毎日排出されると仮定した場合、1 日当たりのカドミウムの総摂取
6 量が 1 µg/kg 体重/日を超えなければ、腎皮質のカドミウムは 50 mg/kg を超え
7 ることはありそうにないことから、PTWI として 400～500 µg/人/週が提案され
8 た。(JECFA 1972) (参照 197)

9 第 33 回会合において、PTWI として 7 µg/kg 体重/週に表現が改訂された。
10 (JECFA 1989) (参照 198)

11 その後、第 41 回、第 55 回、及び第 61 回においても、PTWI 7 µg/kg 体重/週
12 が維持されている。(JECFA 1993、2001、2003) (参照 199-201)

13 特に、第 55 回では、従来の PTWI では、ハイリスクグループの腎機能障害の
14 発生率が 17%となるため、PTWI を下げるべきとの Järup ら (1998) の主張に
15 ついて検討された。職業現場でのカドミウムによる腎機能障害が発生しない尿
16 中カドミウム排泄量を 2.5 µg/g Cr (尿中カドミウム量のクレアチニン補正值)
17 とする Järup ら (1998) の論文 (Järup et al. 1998 文献 6.2.1-7) に基づいて
18 推定されたパラメータからワンコンパートメントモデルを用いてカドミウムの
19 耐容摂取量が次のように試算された。食品中に含まれるカドミウムの生物学的
20 利用率を 10%とし、体内に吸収されたカドミウムの 100%が尿中に排泄される
21 と仮定すると、尿中カドミウム排泄量が 2.5 µg/g Cr の人 (体重 60kg と仮定)
22 における食事由来のカドミウム摂取量は、0.5 µg/kg 体重/日と導き出された。し
23 かしながら、Järup ら (1998) の論文は、リスクの見積が不正確であるとして
24 従来の PTWI (7 µg/kg 体重/週) が維持されている (JECFA 2001) (参照 200)。

25 ~~② 第 33 回 JECFA (1989) における評価 (文献 7-3)~~

26 ~~—PTWI として 7 µg/kg 体重/週に表現が改訂された。~~

28 ~~③ 第 41 回 JECFA (1993) における評価 (文献 7-4)~~

29 ~~第 33 回 JECFA における評価が維持された。~~

31 ~~④ 第 55 回 JECFA (2000) における評価 (文献 7-5)~~

32 ~~従来の PTWI では、ハイリスクグループの腎機能障害の発生率が 17%とな~~
33 ~~るため、PTWI を下げるべきとの Järup ら (1998) の主張について検討され~~
34 ~~た。職業現場でのカドミウムによる腎機能障害が発生しない尿中カドミウム排~~
35 ~~泄量を 2.5 µg/g Cr (尿中カドミウム量のクレアチニン補正值) とする Järup~~
36 ~~ら (1998) の論文 (文献 6.2.1-7) に基づいて推定されたパラメータからワン~~

1 ~~コンパートメントモデルを用いてカドミウムの耐容摂取量が次のように試算~~
2 ~~された。食品中に含まれるカドミウムの生物学的利用率を 10%とし、体内に~~
3 ~~吸収されたカドミウムの 100%が尿中に排泄されると仮定すると、尿中カドミ~~
4 ~~ウム排泄量が 2.5 µg/g Cr の人（体重 60kg と仮定）における食事由来のカド~~
5 ~~ミウム摂取量は、0.5 µg/kg 体重/日と導き出された。しかしながら、Järup ら~~
6 ~~（1998）の論文は、リスクの見積が不正確であるとして従来の PTWI（7 µg/kg~~
7 ~~体重/週）が維持された。なお、Järup ら（1998）による腎機能障害について~~
8 ~~の評価については、第 7 章の最後に記述する。~~

9
10 ~~⑤ 第 61 回 JECFA（2003）における評価（文献 7-6）~~

11 ~~腎尿細管の機能障害は、カドミウムの毒性による重要な健康影響であること~~
12 ~~が再確認された。また、「高度な生物学的指標を用いた研究では、尿中カドミ~~
13 ~~ウム排泄量が 2.5 µg/g Cr 以下で腎機能及び骨・カルシウム代謝の変化が示さ~~
14 ~~れているが、これらの変化の健康的意義が解明されていない。さらに、尿中カ~~
15 ~~ドミウム濃度と腎機能に関連した生物学的指標に関して多くの研究が行われ~~
16 ~~ているが、研究者によって結果が一致しない。」ことが示された。~~

17 ~~その上で、我が国の疫学調査結果も含めて評価した結果、PTWI を変更する~~
18 ~~までの根拠がないとして、従来の PTWI が維持された。~~

19
20
21 ~~ランコンパートメントモデル~~

$$\begin{aligned} & \frac{\text{尿中カドミウム (µg/g Cr)} \times 1.2 \text{ (g Cr/日)}}{\text{食事由来の摂取推定値}} \div \text{体重 (kg)} \\ & \quad \text{生物学的利用率} \times \text{尿中カドミウム排泄率} \\ & \frac{2.5 \text{ (µg/g Cr)} \times 1.2 \text{ (g Cr/日)}}{10 \text{ (\%)} \times 100 \text{ (\%)}} \div 60 \text{ (kg)} \\ & = 0.5 \text{ µg/kg 体重/日} \end{aligned}$$

22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34 ~~FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (Joint FAO/WHO Expert Committee~~
35 ~~on Food Additives : JECFA) は 2011 年、カドミウムに関する前回の JECFA~~
36 ~~会合以降、環境ばく露による尿中のカドミウム関連バイオマーカーについての~~
37 ~~新たな疫学研究結果が多数報告されたことから、尿中カドミウム排泄量と尿中~~
38 ~~β 2-MG 排泄量との用量-反応関係を評価するため、EFSA (2009) と同じ 35 報~~
39 ~~の疫学研究を用いてメタアナリシスを実施している。~~

1 50歳以上の集団における尿中β2-MGとカドミウム濃度から、biexponential
2 モデルを用いて、尿中β2-MG排泄量が急激に増加する尿中カドミウム濃度5.24
3 μg/g Cr (5-95パーセンタイル値：4.94-5.57)を算出した。尿中カドミウム濃度
4 と食事からのカドミウム摂取量の関係に非喫煙スウェーデン人女性のワンコン
5 パートメントモデルを適用し、尿中カドミウム濃度5.24 μg/g Cr (5~95パーセ
6 ンタイル値：4.94~5.57 μg/g Cr)に対応するカドミウム摂取量1.2 μg/kg 体重
7 /日 (5~95パーセンタイル値：0.8~1.8 μg/kg 体重/日) (36 μg/kg 体重/月 (5
8 ~95パーセンタイル値：24~54 μg/kg 体重/月))を算出した。

9 カドミウムの半減期が長いこと、耐容摂取量は少なくとも1か月を超える期間
10 で評価するのが適当とし、従来のPTWIを取り下げPTMI (provisional tolerable
11 monthly intake)として25 μg/kg 体重/月を設定している。食事からのカドミウ
12 ムばく露量は、ベジタリアンなどを含め全ての年齢においてPTMI以下であつ
13 たとしている。(JECFA 2011a, 2011b) (参照 202, 203)

14 15 ~~7.3 WHO 飲料水水質ガイドライン値~~

16 ~~WHO 飲料水水質ガイドライン値は、JECFA の PTWI の 10%が飲料水とし~~
17 ~~て割り当てられ、体重 60 kg の人が 1 日当たり 2L の飲料水を飲むと仮定して、~~
18 ~~0.003 mg/L と設定された (文献 7-16、7-17)。~~

20 ~~4. 7.4 米国環境保護庁 (US EPA)~~

21 ~~(1) 7.4.1 経口参照用量 (RfD)~~

22 US EPA (1985) は、著しい蛋白尿を引き起こさない、もっとも高いヒトの腎
23 皮質中カドミウム濃度を200 μg/gとしている。この濃度は、カドミウムの体内
24 負荷量の0.01%が毎日排出されると仮定し、ヒトの慢性的な経口ばく露量を決
25 めるために有効な毒物動態モデルにより導き出されている。食品からのカドミ
26 ユム吸収率が2.5%、飲料水からが5%である仮定すると、上記の慢性的な経口
27 ばく露におけるカドミウムの無毒性量 (NOAEL) は、食物で0.01 mg/kg 体重/
28 日、飲料水で0.005 mg/kg 体重/日と予測できる。また、不確実係数を10にする
29 と、食物のRfDで0.001 mg/kg 体重/日、飲料水のRfDで0.0005 mg/kg 体重/
30 日が算出されたとしている (文献 7-18 US EPA 1989) (参照 204)。

31 32 ~~(2) 7.4.2 発がん性~~

33 US EPA (1987~~5~~) は、B1 (ヒトの発がん性の可能性がある) に分類している。
34 ラットとマウスの吸入、筋・皮下注射による発がん性については、十分な証拠が
35 ある。ラットとマウスを用いた7つの研究では、カドミウム塩 (酢酸塩、硫酸塩、
36 塩化物) の経口投与で発がん性を示さなかった (文献 7-18 US EPA 1989) (参

照 204)。

表 11 カドミウムの経口参照用量

影響 (Critical Effect)	用量	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
	NOAEL(water):			
著しい蛋白尿	0.005 mg/kg 体重/日	10	1	0.0005 mg/kg 体重/日
慢性ばく露を含 めた疫学調査	NOAEL(food):			
	0.01 mg/kg 体重/日	10	1	0.001mg/kg 体重/日

※US EPA, Drinking Water Criteria Document on Cadmium. (1989) より引用(文献 7-18)

5. 7.5 欧州食品安全機関 (EFSA)

EFSA (2009) は、欧州委員会からカドミウムのリスク評価の要請を受け、EFSA 内に作業部会 CONTAM パネル⁸を設置してリスク評価を行い、2009 年 3 月に食品からのカドミウムの耐容週間摂取量 (TWI) を 2.5 µg/kg 体重/週とした(第 2 版関係文献 6)。CONTAM パネルが行ったリスク評価の概要を以下に示す。

食品からのばく露量について最新の評価を行うため、加盟 20 ヶ国から各種食品中のカドミウムに関する 2003~2007 年のデータ約 14 万件を入手した。カドミウム濃度が高い食品は、海藻、魚介類、チョコレート、特定目的用食品(ダイエット食品や甘味料)であった。大部分の食品では分析した検体の一部(5%未満)のみが ML (Maximum level)⁹を上回っていたが、根セロリ(セルリアック、0.10 mg/kg 湿重量)、馬肉(0.20 mg/kg 湿重量)、魚(0.10~0.3 mg/kg 湿重量)、牡蠣を除く二枚貝(1.0 mg/kg 湿重量)、頭足類(1.0 mg/kg 湿重量、但し内蔵を除く)では、最大 20%の検体が ML を超えた。高濃度汚染地域で生産された食品、カドミウムで汚染された肥料を用いて生産された作物及びその作物由来の製品では、より高いカドミウム濃度を示す可能性がある。

EFSA が保有するデータを用いてカドミウムの食事からのばく露量を評価した。ベジタリアンや子供など特定のグループの摂取量の推定には、各国の食品摂取量調査が用いられた。欧州各国における食事からの平均ばく露量は 2.3 µg/kg 体重/週(範囲: 1.9~3.0 µg/kg 体重/週)、高ばく露集団で 3.0 µg/kg 体重/週(範

⁸ The Scientific Panel on Contaminations in the Food Chain (フードチェーンにおける汚染物質に関する科学パネル)

⁹ 最大レベル (Maximum level) は、No.1881/2006 の欧州委員会の食品中のカドミウムの規格基準であり、2004 年に実施された食事からのばく露評価や欧州委員会の食品科学委員会における意見を反映させて設定されたものである。

1 困：2.5～3.9 µg/kg 体重/週）と推定¹⁰された。ベジタリアンでは、穀物、油糧種
2 子、豆類の消費量が多いため、ばく露量は 5.4 µg/kg 体重/週と平均より多く、二
3 枚貝及び野生キノコを日常的に食べる人の場合も、ばく露量はそれぞれ 4.6 及
4 び 4.3 µg/kg 体重/週となった。喫煙は食事と同様のばく露源であり、子供に関し
5 てはハウスダストも重要なばく露源である。

6 カドミウムばく露による有害影響の標的臓器は腎臓であるとの認識の下、尿
7 中カドミウム排泄量と尿中 β 2-MG 排泄量との用量-反応関係を評価するため、
8 これまでの研究データを基にメタアナリシスが採用された。尿中 β 2-MG 排泄
9 量のカットオフ値としては 300 µg/g Cr が採用された。50 歳以上の集団及び全
10 集団における尿中カドミウム排泄量と尿中 β 2-MG 排泄量との用量-反応関係
11 に Hill モデルを適用した（図 8）。モデルから、尿中 β 2-MG 排泄量の上昇、
12 すなわちカットオフ値以上になる割合が 5%増加するベンチマークドースの信
13 頼下限値（BMDL₅）として尿中カドミウム排泄量 4 µg/g Cr が導かれた。これ
14 に尿中カドミウム排泄量の個人差を考慮して CSAF 係数（Chemical-specific
15 adjustment factor）¹¹3.9 を適用し、1.0 µg/g Cr が導き出された。この値は職
16 業ばく露された労働者のデータや各種バイオマーカーを用いたいくつかの個別
17 の研究結果からも支持された。

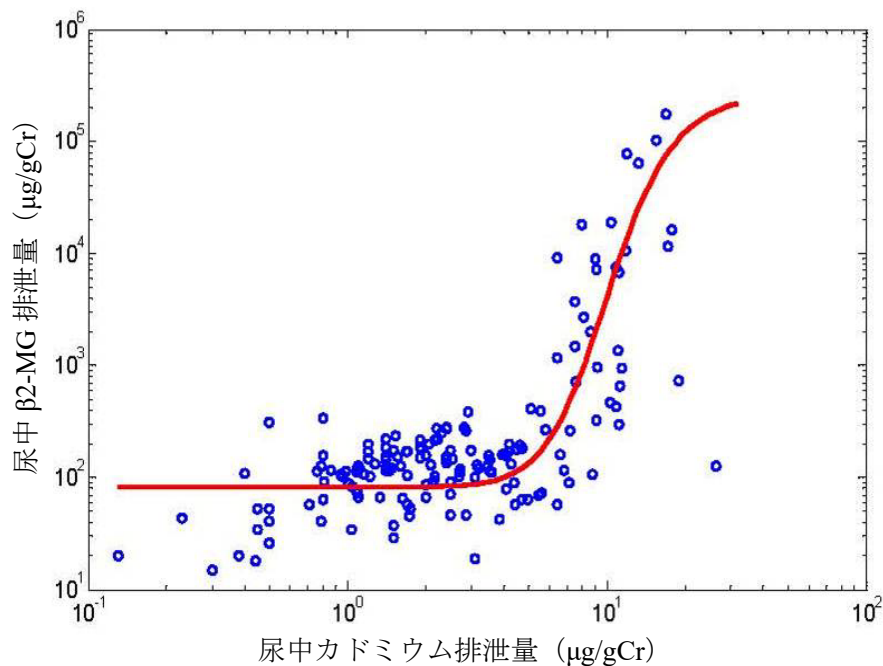
18 非喫煙スウェーデン人女性（58～70 歳）における大規模データセットにワン
19 コンパートメントモデルを適用し、食事からのカドミウムばく露量と尿中カド
20 ミウム排泄量との関係を推定した。モデルから、50 年間ばく露した後、尿中カド
21 ミウム排泄量が 1.0 µg/g Cr となる食事からのカドミウムばく露量を推定した。
22 50 歳までに 95%の人の尿中カドミウム排泄量を 1.0 µg/g Cr 以下に維持するた
23 めには、食事からのカドミウムの平均 1 日摂取量が 0.36 µg/kg 体重（2.52 µg/kg
24 体重/週に相当）を超えないようにしなければならないとの判断に基づき、
25 CONTAM パネルはカドミウムの TWI を 2.5 µg/kg 体重/週に設定した。なお、
26 発がん性については、職業ばく露、高濃度汚染地域住民のばく露、一般集団のば
27 く露によって肺、子宮内膜、膀胱、乳房の発がんリスクの増加を示唆する報告に
28 触れているが、定量的なリスク評価を行うために十分なデータではないとして
29 いる。

30 欧州の成人の平均カドミウムばく露量は、TWI（2.5 µg/kg 体重）に近似する
31 か、あるいはわずかに超過している。ベジタリアン、子供、喫煙者、高濃度汚染

¹⁰ 高ばく露集団におけるばく露量は、ベジタリアンの 95 パーセンタイルにおける穀物と野菜からのばく露量に全集団におけるその他の食品の平均ばく露量を合計したものである。

¹¹ 報告された全ての研究集団における尿中カドミウム排泄量の個人間変動に基づく調整係数で、WHO によって推奨されている（WHO 2005 第 2 版関係文献 7）（参照 200）。

1 地域の住民などの特定のグループでは、約 2 倍超過している可能性がある。
2 **CONTAM** パネルは、欧州における食事からのカドミウムばく露による腎機能へ
3 の有害影響のリスクは極めて低いが、現状のカドミウムばく露量を可能な限り
4 低減すべきであると結論した (~~第 2 版関係文献 3~~EFSA 2009) (参照 64)。



※ EFSA (2009) より引用 (~~第 2 版関係文献 3~~)

11 図 8 Hill モデル

12 6. 米国毒性物質疾病登録機関 (ATSDR)

13 米国毒性物質疾病登録機関 (The Agency for Toxic Substances and Disease
14 Registry : ATSDR) は 2012 年、カドミウムの毒性学的プロファイル¹²を公表
15 している。尿中カドミウム濃度と低分子蛋白尿との用量反応関係が明確な 7 報
16 (1990~2006 年公表) のメタアナリシスを行い、低分子蛋白尿の過剰リスク
17 10%となる尿中カドミウム濃度 (urinary cadmium dose (UCD)) を 1.34 µg/g
18 Cr、UCDL₁₀ を 0.5 µg/g Cr と算出した。この値に Kjellström and Nordberg
19 1978 の PBPK モデルを適用し、55 歳時の食事からのカドミウム摂取量の UCD₁₀
20 及び UCDL₁₀ をそれぞれ男性で 2.24 及び 0.70 µg/kg 体重/日、女性で 0.97 及び
21 0.33 µg/kg 体重/日と算出した。女性の UCDL₁₀ 0.33 µg/kg 体重/日に不確実係
22 数(個体差 3)を適用し、1 歳以上の慢性経口ばく露の最小リスクレベル(minimal
risk level (MRL)) を 0.1 µg/kg 体重/日としている (ATSDR 2012) (参照 206)。

¹² 毒性物質について、その時点での毒性と健康への有害影響情報を簡潔に述べたもの。

7. Health Canada

Health Canada は 2019 年、飲料水水質ガイドラインのテクニカルドキュメントを公表し、飲料水中のカドミウムの最大許容濃度 (Maximum Acceptable Concentration (MAC) for total lead in drinking water) を 1986 年から update している。レビューの結果、腎毒性を critical effect とし、JECFA (2011) の評価がカドミウムの参照値を算出するのにもっとも適切であると判断した。JECFA (2011) の評価で導出された PTMI 25 µg/kg 体重/月に相当する TDI 0.8 µg/kg 体重/日に、体重 70 kg、飲料水の寄与率 20%、1 日の成人の摂水量 1.5 L を適用し、0.007 mg/L を算出した。しかし、カナダの管轄区域ではすでに MAC 0.005 mg/L でモニタリングを行っていることから、MAC を 0.005 mg/L と設定している (Health Canada 2019) (参照 207)。

8. オランダ国立公衆衛生環境研究所 (RIVM)

オランダ国立公衆衛生環境研究所 (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu : RIVM) は 2015 年、EFSA (2009) の科学的意見書を受けて、オランダにおける 2~69 歳を対象とした食事からのカドミウムのばく露量を推定している。Medium bound scenario¹³ (MB) で推定した 2~6 歳の子どものばく露量の中央値は 0.50 µg/kg 体重/日、95 パーセンタイル値は 0.73 µg/kg 体重/日、7~69 歳のばく露量の中央値は 0.26 µg/kg 体重/日、95 パーセンタイル値は 0.50 µg/kg 体重/日であった。EFSA (2009) で設定された TWI 2.5 µg/kg 体重/週に相当する TDI 0.357 µg/kg 体重/日と比較すると、ばく露量の中央値は 10 歳まで TDI を超過しており、95 パーセンタイル値では約 20 歳まで超過していた。しかし、食事からのばく露によるカドミウムの腎毒性は長期間ばく露されることによって起こると考えられ、全体のカドミウムばく露量は 0.25 µg/kg 体重/日と低かったことから、食事からの長期ばく露による腎毒性のリスクは無視できると考えられた (RIVM 2015) (参照 208)。

9. フランス食品環境労働衛生安全庁 (ANSES)

フランス食品環境労働衛生安全庁 (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail : ANSES) は 2017 年、EFSA (2009) の科学的意見書をうけて、EFSA (2009) や JECFA (2010) が報告し

¹³ サンプルのカドミウム濃度測定値が検出限界/定量下限以下であった場合に値を 0 とした場合 (lower bound scenario (LB))、それぞれの検出限界/定量下限値の 1/2 とした場合 (medium bound scenario (MB))、それぞれの検出限界/定量下限値とした場合 (upper bound scenario (UB)) でそれぞればく露量を算出している。

1 たのちに公表された文献（2011～2017年公表）の30報についてレビューした
 2 上で、報告書を公表している。毒性学的参照値（Valeurs toxicologiques de
 3 référence : VTR）ワーキンググループは、近年報告された疫学研究から、2011
 4 年まで参照値に用いられていた腎臓への影響に代わり、骨への影響が VTR 構築
 5 のための **critical effect** になるとしている。ワーキンググループはスウェーデン
 6 の 56～69 歳の女性 2,688 名を対象とした研究（Engström et al. 2011、2012）
 7 においてカドミウムばく露と骨密度の低下（骨粗しょう症又は骨折のリスク増
 8 加を引き起こす可能性がある）に関連がみられたことから、これらの研究を **key**
 9 **study** とし、同様に 69 歳以上の男性を対象とした研究（Wallin et al. 2016）に
 10 においても関連がみられたとしている。尿中カドミウム濃度 0.50 µg/g クレアチニ
 11 ンを **critical dose** とし、Kjellström and Nordberg 1978 の PBPK モデルを用い
 12 て、VTR を 0.35 µg Cd/kg 体重/日（Dose hebdomadaire tolérable (DHT) 2.45
 13 µg/kg/週）としている（ANSES 2017）（参照 209）。

Critical effect	Critical dose	VTR
Risk of osteoporosis or bone fractures Engström et al. (2011 and 2012)	Urinary cadmium = 0.5 µg/g creatinine <u>PBPK modeling</u>	VTR = 0.35 µg Cd/kg bw/day

15 10. ドイツ連邦リスク評価研究所（BfR）

16 ドイツ連邦リスク評価研究所（Bundesinstitut für Risikobewertung : BfR）
 17 は 2018 年、EFSA（2009）の科学的意見書をうけて、乳児及び幼児用食品中の
 18 カドミウムの基準値に関する意見書を公表している。

19 2015 年に行われたモニタリング調査の結果に基づき 0.5～3 歳に対する乳児
 20 及び幼児用食品中（“powdered milk formula”、“ready-to-eat milk”、“cereal-
 21 based foods in powder form”、“ready-to-eat cereal-based foods”）のカドミ
 22 ウムについて評価している。

23 BfR は、これらの食品からのカドミウムばく露が健康影響を及ぼすことはな
 24 いとしている（BfR 2018）（参照 210）。

25 11. オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関（FSANZ）

26 オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関（Food Standards Australia
 27 New Zealand : FSANZ）は 2019 年、オーストラリアにおける食事からのカド
 28 ミウムのばく露量を次のとおり推定している。

29 2 歳以上のばく露量の平均値及び 90 パーセンタイル値は、Lower bound
 30 (nd=0) の推定で 2.0～5.5¹⁴及び 3.7～9.9 µg/kg 体重/月、Upper bound

14 ばく露量の推定は 2～5 歳、6～12 歳、13～18 歳、19 歳以上に分けて行われており、

(nd=LOR (Limit of Reporting)) の推定で 5.8~14 及び 8.8~20 µg/kg 体重/月であった。9 か月の乳児のばく露量の平均値及び 90 パーセンタイル値は、Lower bound の推定で 2.8 及び 5.7 µg/kg 体重/月、Upper bound の推定で 16 及び 33 µg/kg 体重/月であった。JECFA (2011) で設定された PTMI 25 µg/kg 体重/月と比較すると、9 か月の乳児の Upper bound で推定したばく露量が PTMI を僅かに超過していた。しかし、ヒト疫学におけるカドミウムの腎臓への影響は長期間の蓄積が関連していることが考えられることから、FSANZ は、乳児における僅かな、かつ短期間の PTMI の超過は公衆衛生上の懸念とはならないとしている (FSANZ 2019) (参照 211)。

1.2. 日本産業衛生学会

日本産業衛生学会は、カドミウムに関する許容濃度¹⁵及び生物学的許容値¹⁶を勧告している (表 2-38、2-39) (日本産業衛生学会 2022) (参照 68)。

表 2-38 カドミウムの許容濃度

物質名 [CAS No.]	許容濃度		皮膚 吸収	発がん性 分類 ¹⁷	感作性分類		生殖毒性 分類 ¹⁸	提案 年度
	ppm	mg/m ³			気道	皮膚		
カドミウム及びカドミウム化合物 [7440-43-9]	—	0.05		1*			1	1976

*発がん以外の健康影響を指標として許容濃度が示されている。

それぞれの値の最小値と最大値の幅を記載している。

¹⁵ 許容濃度とは、労働者が 1 日 8 時間、週間 40 時間程度、肉体的に激しくない労働強度で有害物質にばく露される場合に、当該有害物質の平均ばく露濃度がこの数値以下であれば、ほとんどすべての労働者に健康上の悪い影響がみられないと判断される濃度である。

¹⁶ 生物学的許容値とは、生物学的モニタリング値がその勧告値の範囲内であれば、ほとんどすべての労働者に健康上の悪い影響がみられないと判断される濃度である。

¹⁷ 日本産業衛生学会は、IARC が発表している分類を併せて検討し、産業化学物質及び関連物質・要因を対象とした発がん性分類表を定めている。第 1 群に分類されるのはヒトに対して発がん性があると判断できる物質・要因である。この群に分類される物質・要因は、疫学研究からの十分な証拠がある。

¹⁸ 日本産業衛生学会は、生殖毒性に関する疫学的研究等のヒトにおける証拠及び動物実験から得られた証拠にもとづき、生殖毒性物質の分類を行っている。本分類は、ヒトに対する生殖毒性の証拠の確からしさによるものであり、生殖毒性の強さを示すものではないとしている。第 1 群はヒトに対して生殖毒性を示すことが知られている物質としている。

1

表 2-39 カドミウムの生物学的許容値

物質	測定対象		生物学的 許容値	試料採取時期	提案 年度
	試料	物質			
カドミウムおよび カドミウム化合物	血液	カドミウム	5 µg/L	特定せず	2021
	尿	カドミウム	5 µg/g・Cr	特定せず	2021

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

1
2 ~~※ Järupら (1998) による腎機能障害についての評価~~

3
4 ~~この表 1 の腎皮質中カドミウム濃度から上記ワンコンパートメントモデルを~~
5 ~~用いて尿中カドミウム濃度を計算すると、表 1 の 1 列目の値から 2 列目の値が~~
6 ~~求められる。一方、何パーセントの集団が異常になるかという割合(%)は、表 1~~
7 ~~のカットオフ値の異なる 9 つの論文の尿中カドミウム排泄量と腎機能障害指標~~
8 ~~とを引用して、82-MG (図 1: Scand J Work Environ Health, 1998, vol 24, suppl~~
9 ~~1 p27 より抜粋) 及び NAG の散布図を作成し、もつとも適切な推定 (best guess)~~
10 ~~として表 1 を作成している。ここで、尿中カドミウム排泄量が 2.5 µg/g Cr 以下~~
11 ~~であれば影響は 0% であるとしているのは、彼らの OSCAR 研究でカドミウムの~~
12 ~~職業ばく露のない集団の最大値をその値として採用しているからである。また、~~
13 ~~OSCAR 研究では、尿中カドミウム排泄量が 1 µg/g Cr 上昇すると、腎機能障害~~
14 ~~は 10% 増加すると説明しているが、表 1 では尿中カドミウム排泄量 1 µg/g Cr~~
15 ~~の上昇に対して、腎機能障害はおよそ 2~7% の増加となっている。~~

16 ~~図 1 は、いくつかの集団における尿中カドミウム排泄量と尿中 82-MG 排泄量~~
17 ~~の上昇 (82-MG 尿症) に関する用量-反応データを示している。しかし、高い尿~~
18 ~~中カドミウム濃度を示す集団は、職業ばく露を受けていることから、経口ばく~~
19 ~~露だけではなく、吸入ばく露が含まれている。Friberg ら (1986) は、腎の臨界~~
20 ~~濃度 180mg/kg (尿中カドミウム排泄量 9.0 µg/g Cr に相当する) になると、集~~
21 ~~団の 10% に異常が出現すると推定している。カドミウムの長期にわたる経口摂~~
22 ~~取量 70µg/日 で、集団の 7% に異常が出現すると、その後の推計で示している。~~
23 ~~腎皮質中カドミウム濃度 50 µg/g は、およそカドミウム摂取量で 50 µg/日に相~~
24 ~~当するとしているが、その根拠は示されていない。~~

25 ~~図 2 (Scand J Work Environ Health, 1998 24 : suppl 1 p42 より抜粋) は、~~
26 ~~ある集団における腎皮質中の平均カドミウム濃度と腎皮質中のカドミウム濃度~~
27 ~~が 50 mg/kg を超える尿細管性蛋白尿の人の発生率の関係を示している。図 2 の~~
28 ~~発生率 18% 以下を拡大し、腎皮質中平均カドミウム濃度を食品からの平均カド~~
29 ~~ミウム摂取量に置き換えたものが、図 3 (Scand J Work Environ health, 1998~~
30 ~~24 : suppl 1 p42 より抜粋) である。ただし、その根拠は示されていない。~~

1
 2 図 3 は、ある集団における食品からの平均カドミウム摂取量とカドミウムによる尿細管障害を有する人の発生率の関係を示している。カドミウム摂取量が
 3 30 µg/日の場合、1%の一般集団に腎機能障害の発生がみられ、鉄欠乏の集団では
 4 5%に腎機能障害の発生がみられる。カドミウム摂取量が 70 µg/日 (体重 70
 5 kg と仮定すると JECFA の PTWI に相当)の場合、7%の一般集団に腎機能障害
 6 がみられ、鉄欠乏などのある過敏な集団では 17%の集団に腎機能障害が出現す
 7 る。これらのことから、Järup ら (1998) は、腎機能障害を予防するため、カ
 8 ドミウムの耐容摂取量を 30 µg/日か、あるいはそれ以下に設定するように主張
 9 している。
 10
 11
 12

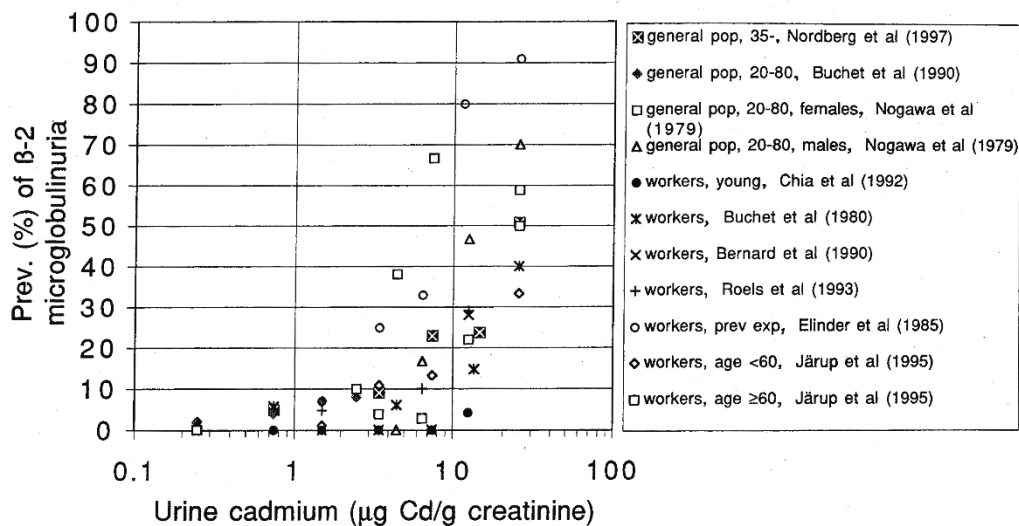
表 1 腎皮質中カドミウム濃度及び尿中カドミウム排泄量 (U-Cd) の腎機能に及ぼす影響

腎皮質中Cd濃度(mg/kg)	U-Cd(µg/g)	影響を及ぼす割合 (%)
< 50	< 2.5	0
51 - 60	2.75	1
61 - 70	3.25	2
71 - 80	3.75	3
81 - 90	4.25	4
91 - 100	4.75	5
101 - 110	5.25	6
111 - 120	5.75	8
121 - 130	6.25	10
131 - 140	6.75	12
141 - 150	7.25	14
151 - 160	7.75	17
161 - 170	8.25	20
171 - 180	8.75	23
181 - 190	9.25	26
191 - 200	9.75	30
> 200	> 10.25	> 35

13 ※ Scand J Work Environ Health (1998) vol 24, suppl 1 p28 より引用 (文献 6.2.1 - 7)
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20

1

Meta-analysis of elevated U-β-2 in relation to U-Cd



2

3

[prev. : 発現率 pop. : 集団]

4

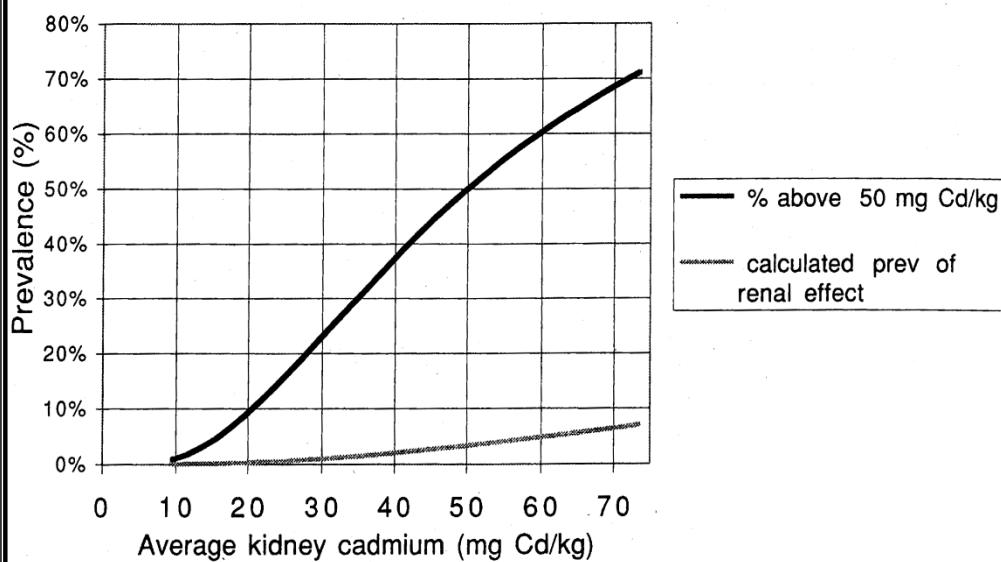
※ Scand J Work Environ Health (1998) vol 24, suppl 1 p27 より引用 (文献 6.2.1 - 7)

5

6

図1 尿中カドミウム排泄量と尿中β2-MG排泄量の上昇に関するメタアナリシス

7



8

9

※ Scand J Work Environ Health (1998) vol 24, suppl 1 p42 より引用 (文献 6.2.1 - 7)

10

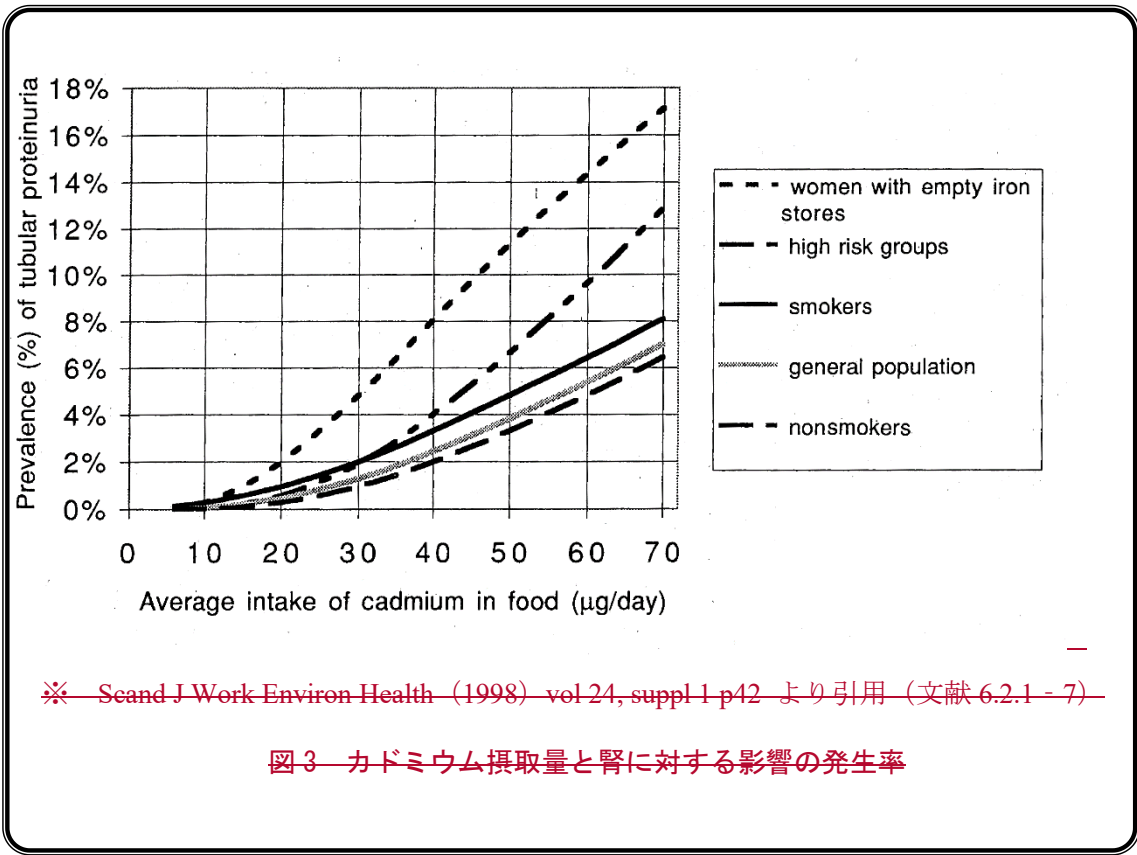
11

図2 腎臓中カドミウム濃度 50mg/kg 超過者の割合と尿細管性蛋白尿の発現率算定値^a

12

13

1



2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

※ Scand J Work Environ Health (1998) vol 24, suppl 1 p42 より引用 (文献 6.2.1 - 7)

図3—カドミウム摂取量と腎に対する影響の発生率

表2—図1におけるデータ値 (尿中β2-MG)

出典	対象者数	尿中カドミウム	β2MGの異常率(%)	カットオフ値	備考
一般集団(35歳以上)、Nordberg et al. (1997) Biological monitoring of cadmium exposure and renal effects in a population group residing in a polluted area in China.(文献7-7)	対照253 中曝露247 高曝露247	0-2μg/L	4.9	0.8mg/g Cr	
		2-5μg/L	9.0		
		5-10μg/L	22.9		
		10-20μg/L	23.7		
		>20μg/L	50.8		
一般集団(20-80歳)、Buchet et al. (1990) Renal effects of cadmium body burden of the general population.(文献7-8)	402	0-0.51μg/24h	3.0	283μg/24h	β2MGの異常率(%)は文献中のグラフより読み取った。
	407	0.52-0.89μg/24h	5.0		
	401	0.90-1.40μg/24h	6.5		
	404	1.41-8.00μg/24h	7.0		
一般女性(20-80歳)、Nogawa et al. (1979) A Study of the Relationship between Cadmium Concentrations in Urine and Renal Effects of Cadmium(文献7-9)	26	0-4.9μg/g cr	3.9	5mg/L	
	36	5.0-9.9μg/g cr	3.8		
	36	10.0-14.9μg/g cr	22.2		
	37	15-19.9μg/g cr	27.0		
	45	20.0-24.9μg/g cr	51.1		
	30	25.0-29.9μg/g cr	70.0		
	39	30.0-39.9μg/g cr	79.5		
47	≥40.0μg/g cr	85.1			
一般男性(20-80歳)、Nogawa et al. (1979) A Study of the Relationship between Cadmium Concentrations in Urine and Renal Effects of Cadmium(文献7-9)	29	0-4.9μg/g cr	0	5mg/L	
	48	5.0-9.9μg/g cr	16.7		
	45	10.0-14.9μg/g cr	46.7		
	25	15-19.9μg/g cr	76.0		
	49	20.0-24.9μg/g cr	69.4		
	21	25.0-29.9μg/g cr	95.2		
	29	≥30.0μg/g cr	93.1		
労働者(若年)、Chia et al. (1992) Renal Tubular Function of Cadmium Exposed Workers(文献7-10)	対照122	1.15μg/g cr(平均)	4.6	不明 (phadezym beta-2-micro testを利用)	
	97	<2μg/g cr	0		
		2-5μg/g cr	0		
		5-10μg/g cr	0		
≥10μg/g cr		4.2			
労働者、Buchet et al. (1980) Assessment of Renal Function of Workers Exposed to Inorganic Lead, Cadmium or Mercury Vapor(文献7-11)	対照88	<2μg/g cr	5	0.2mg/g Cr	β2MGの異常率(%)は文献中のグラフより読み取った。
	84	2-9.9μg/g cr	5		
	34	10-19.9μg/g cr	15		
	30	≥10μg/g cr	42		
労働者、Bernard et al. (1990)(文献7-12)	61	<2μg/g cr	0	0.324mg/g Cr	β2MGの異常率(%)は文献中のグラフより読み取った。
	25	2-5μg/g cr	0		
	15	5-10μg/g cr	0		
	15	>10μg/g cr	27		
労働者、Roels et al. (1993) Markers of early renal changes induced by industrial pollutants. III Application to workers exposed to cadmium(文献7-13)	対照43	<2μg/g cr	5	279μg/g Cr	β2MGの異常率(%)は文献中のグラフより読み取った。
	30	2-10μg/g cr	10		
	7	≥10μg/g cr	28		
労働者、Elinder et al. (1985) Assessment of renal function in workers previously exposed to cadmium(文献7-14)	60	≤2μg/g cr	7	0.3mg/g Cr	
		2-≤5μg/g cr	25		
		5-≤10μg/g cr	33		
		10-≤15μg/g cr	80		
		>15μg/g cr	91		
All	40				
労働者(60歳未満)、Järup et al. (1994) Dose-Response Relations Between Urinary Cadmium and Tubular Proteinuria in Cadmium-Exposed Workers(文献7-15)	124	<1nmole/mmoles cr	0.8	25μg/mmoles Cr (≒223μg/g Cr)	
	101	1-<3nmole/mmoles cr	1.1		
	37	3-<5nmole/mmoles cr	10.8		
	38	5-<10nmole/mmoles cr	13.2		
	9	10+nmole/mmoles cr	33.3		
労働者(60歳以上)、Järup et al. (1994) Dose-Response Relations Between Urinary Cadmium and Tubular Proteinuria in Cadmium-Exposed Workers(文献7-15)	9	<1nmole/mmoles cr	0	25μg/mmoles Cr (≒223μg/g Cr)	
	20	1-<3nmole/mmoles cr	10.0		
	21	3-<5nmole/mmoles cr	38.1		
	18	5-<10nmole/mmoles cr	66.7		
	17	10+nmole/mmoles cr	58.8		

注1: 単位の文献中の表記に基づく。

注2: 1nmole/mmoles cr ≒ 1μg/g cr。

1 VI. 8. 食品健康影響評価

未修正

2 カドミウムのヒトへの影響についての研究は、1950年代以降、スウェーデン
3 でカドミウム取り扱い工場における職業ばく露の健康影響調査が行われ、その
4 後、職業ばく露による腎臓機能障害と発がん影響などを中心とした疫学調査が
5 数多く実施されてきた。また、カドミウムに汚染された地域について、欧州や中
6 国などにおける疫学調査が実施されている。一方、我が国においては、鉱山を汚
7 染源とするカドミウム土壌汚染地域が数多く存在し、イタイイタイ病の発生を
8 契機に、一般環境でのカドミウムばく露に関する疫学調査が数多く実施されて
9 いる。また、カドミウム中毒の用量-反応関係と毒性発現メカニズムを解明する
10 ため、実験動物によるデータも多数報告されている。今回のカドミウムによる食
11 品健康影響評価（以下、リスク評価）に際しては、国内外の文献を対象に、現時
12 点まで得られているカドミウムばく露にともなうヒトへの健康リスクに関する
13 疫学的知見を中心に必要に応じて動物実験の知見を加えて評価を行った。

15 1. 8.1 有害性の確認

16 (1) 8.1.1 腎機能への影響

未修正

17 職業ばく露あるいは一般環境でのカドミウムばく露を問わず、体内に取り込
18 まれたカドミウムにより、慢性影響として腎臓機能障害が生じることが知られて
19 いる。この腎臓機能障害は、近位尿細管の再吸収機能の低下による低分子量蛋白
20 尿が主要所見である。多くの疫学調査から、日本におけるカドミウムによる健
21 康影響は、重篤なものから、臨床的な異常をとまわず、一般生活にも支障が
22 ない尿中低分子量蛋白排泄の軽度な増加のみを主たる症候とするものまで、カ
23 ドミウムのばく露量とばく露期間に応じて幅広い病像スペクトルを有すること
24 が判明している。したがって、カドミウムによる過剰ばく露の所見として、腎
25 臓機能への影響は明らかである。

27 (2) 8.1.3 カルシウム代謝及び骨への影響

未修正

28 近位尿細管の再吸収機能障害によって尿中へのカルシウムとリン喪失状態が
29 慢性的に継続すると、カルシウムとリンが骨から恒常的に供給される結果、骨代
30 謝異常が引き起こされる。このことから、カドミウムによるカルシウム・リン代
31 謝及び骨への影響は、腎臓機能障害によるものと考えることが妥当である。

32 他方、細胞培養実験や動物実験の結果では、腎臓機能障害を介さずにカドミウム
33 の骨への直接的な影響による骨量減少から骨代謝異常が生じて骨粗鬆症が生じ

1 ることが示唆されている。しかし、現時点のヒトにおける臨床・疫学研究の知見
2 では、カドミウムによるカルシウム・リン代謝及び骨への影響は、尿細管機能障
3 害によるものと考えるのが妥当である。

4
【事務局より】

前回の調査会で了承された案に修正しております。

また、調査会後にいただいた修正案を追記しております。

5 (3) 8.1.2—呼吸器への影響

6 経口摂取による呼吸器の影響を検討した研究はなく、経口摂取の呼吸器への
7 影響は微小であると思われる。呼吸器に対する影響が指摘されているのは、いず
8 れも吸入ばく露による知見である。

9
10 (4) 8.1.5—高血圧及び心血管系への影響

11 低用量のカドミウム長期ばく露と心血管系影響との関係は否定できないもの
12 の、関連の強固性や一貫性も十分でなく、現在までの疫学研究からカドミウムと
13 心血管系疾患との因果関係を論ずることは困難である。因果関係を肯定するに
14 は至らない。

15
16 (5) 8.1.4—発がん性

17 IARC (2012) では、職業性の経気道ばく露による肺がんリスクが高いとする
18 複数の研究報告に基づいてグループ 1 (ヒトに対して発がん性がある) に分類さ
19 れているが、従来のカドミウム汚染地域住民の疫学調査結果では、ヒトの経口ば
20 く露による発がん性の証拠が報告されていない (IARC 2012) (参照 159)。

21 一方、EFSA (2009) の評価では、職業ばく露、高濃度汚染地域住民のばく露、
22 一般集団のばく露による肺、子宮内膜、膀胱、乳房の発がんリスクの増加につい
23 て触れられている (EFSA 2009) (参照 64)。これらの報告は、カドミウム以外
24 の交絡因子の関与が否定できず、明確な用量-反応関係が示されていないことか
25 ら、定量的なリスク評価のために十分な知見とは言えない。

26 また、2010 以降の食事カドミウム濃度との関連性を調査した報告においても、
27 発がん性との一貫性のある関連性は示されていない。

28 したがって、食品由来の低用量ばく露領域では、リスク増加を示す 直接的な証
29 拠はない不十分であると考えた。

30
31 (6) 8.1.6—内分泌及び生殖器への影響

32 ヒトにおける検討は少ないが、数少ない研究からは因果関係は肯定されない。
33 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。

1
2 (7) 8.1.7—神経・生殖系への影響

3 神経・生殖系においては、近年のわが国のエコチル調査や海外の疫学研究で、
4 カドミウムばく露による影響が示唆されているが、鉄欠乏などの交絡因子が調
5 整しきれていない可能性がある。また、カドミウムばく露との関連が認められな
6 かった文献も散見されることから、結論を導くことは時期尚早であり、引き続き
7 注意を払う必要がある。

8
9 **【事務局より】**

8.2.1～8.2.3.2 まで、資料3参照。

9 2. 8.2—用量-反応評価

10 (1) 8.2.1—ばく露指標

11 ①8.2.1.1—生物学的ばく露指標

12 ②8.2.1.2—カドミウム摂取量

13 (2) 8.2.2—影響指標

14 (3) 8.2.3—ばく露指標と影響指標の関連

15 ①8.2.3.1—尿中カドミウム排泄量をばく露指標とした疫学調査

16 ②8.2.3.2—摂取量をばく露指標とした疫学調査

17
18 ③8.2.3.3—JECFA による評価から推定した摂取量

19 **未修正**

20 第16回 JECFA (1972) では各国のカドミウムばく露状況から腎皮質のカド
21 ミウム蓄積量が 200 mg/kg を超えると腎機能障害がおこる可能性があるとして
22 いる。カドミウム吸収率を 5%、体内負荷量の 0.005%が毎日排泄されると仮定
23 した場合、1日当たりのカドミウムの総摂取量が 1 µg/kg 体重/日を超えなけれ
24 ば、腎皮質のカドミウム蓄積量は 50 mg/kg を超えることはあり得そうもないこ
25 とから、PTWI として 7 µg/kg 体重/週を提案している。

26 ヒトのカドミウム長期低濃度ばく露においては、全負荷の約 1/3 が腎皮質に
27 蓄積することが知られている。カドミウムの蓄積期間を 80 年、日本人男女の平
28 均体重を 53.3 kg、カドミウム吸収率を 5%、体内負荷量の 0%が毎日排泄され
29 る、つまり体内に吸収されたカドミウムが全く排泄されずに一方的に蓄積され
30 ると仮定した場合、腎皮質のカドミウム蓄積量が 50 mg/kg を超えない体重当
31 りの週間摂取量は、以下の JECFA の PTWI 算出と同様と考えられる計算式か
32 ら 13.5 µg/kg 体重/週と算出される。また、腎皮質のカドミウム蓄積量が 200
33 mg/kg を超えると腎機能障害がおこる可能性があると言われていることから、
カドミウム蓄積期間を 80 年、日本人男女の平均体重を 53.3 kg、カドミウム吸

1 収率を5%、体内に吸収されたカドミウムが全く排泄されずに一方的に蓄積され
2 ると仮定した場合、腎機能障害がおこる可能性のある体重当たりの週間摂取量
3 は、以下の計算式から54.0 µg/kg 体重/週と算出される。

4
5
6 JECFA の PTWI 算出と同様と考えられる計算式

$$\text{週間摂取量} = \frac{\text{腎皮質の蓄積量(mg/kg)} \times 7 \text{ 日}}{\text{腎皮質の蓄積割合 } 1/3 \times \text{吸収率} \times \text{蓄積期間(年)} \times 365 \text{ 日}} \div \text{体重(kg)}$$

13 3. 8.2.3.4 耐容摂取量の設定

【事務局より】

今後の議論をふまえ修正します。

14 これまで述べてきたように、尿中カドミウム排泄量とカドミウム摂取量との
15 関係は非常に複雑であり、腎障害の程度、年齢、性別、個人差等によって生物
16 学的利用率（吸収率）や尿中排泄率は異なることから、ワンコンパートメント
17 モデル等簡単な理論モデルを用いて算出されるカドミウム摂取量は信頼性に乏
18 しい。US EPA及びJECFAで評価されている腎皮質のカドミウム蓄積量（濃
19 度）から算出されるカドミウム摂取量についても、不確定要素となる吸収率等
20 を使用している。また、尿中β2-MG排泄量は、カドミウムばく露に対して鋭
21 敏かつ量依存的に反応することから、近位尿細管機能障害の早期指標として幅
22 広く用いられている。尿中β2-MG排泄量が1,000 µg/g Cr以下では、近位尿細
23 管機能の変化は可逆性であり、临床上、治療対象となる健康影響を示すもの
24 はみなされていない。EFSA（2009）の評価では、白人を対象とした疫学デー
25 タとイタイイタイ病患者などの高濃度ばく露集団を含むアジア人の疫学デー
26 タをメタアナリシスにより検討し、尿中β2-MG排泄量300 µg/g Crをカットオフ
27 値としてモデルやCSAF係数などの適用によりTWIを2.5 µg/kg体重/週と算出し
28 ている。このTWIは、EFSA自身が述べているようにばく露低減を目指した目
29 標値であると考えられる。

30 一方、我が国には、日本国内におけるカドミウム汚染地域と非汚染地域の住民
31 を対象としたカドミウム摂取による近位尿細管機能に及ぼす影響を調べた疫学
32 調査が存在する。したがって、このリスク評価においては、特に一般環境におけ
33 る長期低濃度ばく露を重視し、日本国内におけるカドミウム摂取量と近位尿細
34 管機能障害との関連を示したNogawaら（1989）とHoriguchiら（2004）の論

1 文からヒトの健康への影響について次のように考察した。Nogawa ら (1989)
2 が報告した総カドミウム摂取量 2.0 g (尿中 β 2-MG 排泄量 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ を β
3 2-MG 尿症のカットオフ値、対照群と同程度の β 2-MG 尿症の有病率) から算出
4 される 14.4 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週以下のカドミウム摂取量は、ヒトの健康に悪影響を及
5 ぼさない摂取量であると考えられる。一方、Horiguchi ら (2004) が報告した疫
6 学調査では、JECFA が定める PTWI (7 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週) に近いばく露を受ける
7 住民に、非汚染地域の住民 (対照群) と比較して過剰な近位尿細管機能障害がみ
8 られなかったとしている。これらの疫学調査から導き出された数値は実測値で
9 あることから、変動の大きな影響指標からの理論モデルによって換算される摂
10 取量よりも実態を反映しており、生涯にわたってヒトの健康を十分に維持する
11 ことが可能であると考えられる。

12 これらのことから、TWI として、14.4 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週と 7 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週の数値
13 に基づいて設定することが妥当であると考えられる。

14

15 4. 8.3—ハイリスクグループ

【事務局より】

今後の議論をふまえ修正します。

16 カドミウムは、胎盤をほとんど通過しないため、胎児や新生児の体内カドミウ
17 ム負荷は無視できる。また、動物実験によるとカドミウムと鉄の間には代謝上
18 の相乗作用があること ([Goyer 1995](#)、[Goyer 1997](#) [文献 8-6](#)、[8-7](#)) が知られ、
19 鉄貯蔵蛋白質の血清フェリチンが低値な鉄欠乏症貧血の人や貯蔵鉄の低下がお
20 くる子供や妊婦などの女性ではカドミウム吸収が上昇するとする報告がある
21 ([Flanagan et al. 1978](#)、[Vahter et al. 2002](#) [文献 5-5](#)、[8-8](#))。このため、
22 Tsukahara ら (2003) は一般日本女性の貧血及び鉄欠乏状態とカドミウム負荷
23 との関連について調べたところ、貧血及び鉄欠乏を明確に示す所見があるにも
24 かかわらず、尿中カドミウム排泄量、尿中 α 1-MG 濃度、尿中 β 2-MG 濃度に有
25 意な上昇が認められなかったことから、現在の一般日本女性における鉄欠乏状
26 態の程度では非職業性カドミウムばく露によるカドミウム吸収の上昇とそれに
27 ともなう腎機能障害を引き起こす危険性はきわめて小さいとしている (文献
28 [6.2.1-8 Tsukahara et al. 2003](#))。このことから、現時点においてハイリスク
29 グループを特定する必要はないものと考えられる。

30

31

32 5.9. 結論

【事務局より】

今後の議論をふまえ修正します。

1
2 耐容週間摂取量

3 カドミウム 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週

4
5 根拠

6 カドミウムの長期低濃度ばく露におけるもっとも鋭敏かつ広範に認めら
7 れる有害性の指標は、腎臓での近位尿細管の再吸収機能障害である。したが
8 って、今回のリスク評価における耐容週間摂取量は、国内外における多くの
9 疫学調査や動物実験による知見のうち、特に一般環境における長期低濃度ば
10 く露を重視し、日本国内におけるカドミウム摂取量が近位尿細管機能に及ぼ
11 す影響を調べた2つの疫学調査結果を主たる根拠として設定された。すなわ
12 ち、カドミウム汚染地域住民と非汚染地域住民を対象とした疫学調査結果か
13 ら、14.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週以下のカドミウム摂取量は、ヒトの健康に悪影響を及
14 ぼさない摂取量であり、別の疫学調査結果から、7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週程度のカド
15 ミウムばく露を受けた住民に非汚染地域の住民と比較して過剰な近位尿細
16 管機能障害が認められなかった。

17 したがって、カドミウムの耐容週間摂取量は、総合的に判断して7 $\mu\text{g}/\text{kg}$
18 体重/週に設定することが妥当である。

19
20
21 **6-1-9. まとめ及び今後の課題**

【事務局より】

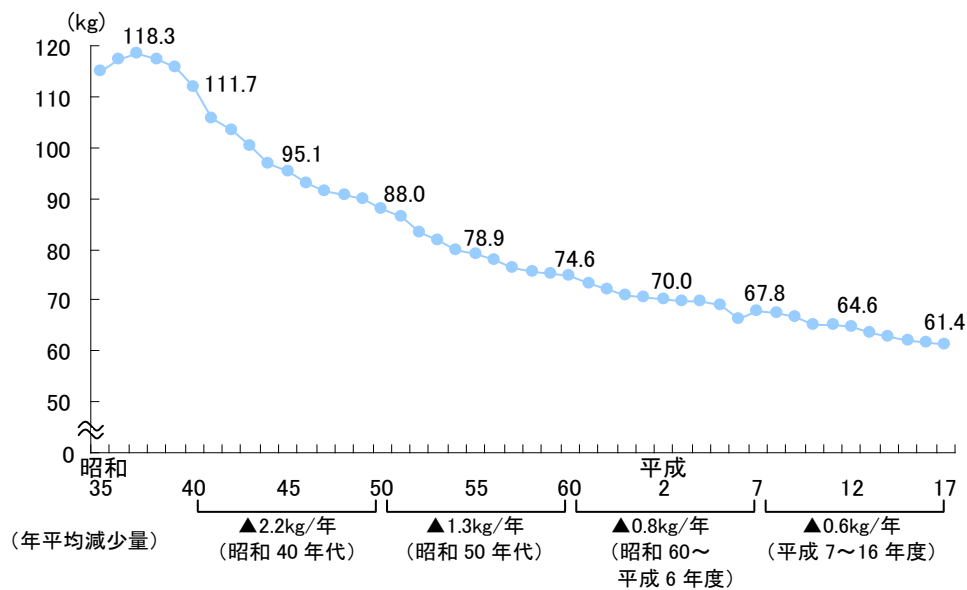
今後の議論をふまえ修正します。

22 カドミウムの耐容週間摂取量を7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週と設定した。これは、日本国内
23 における米等の食品を経由したカドミウムの慢性的な経口ばく露を受けている
24 住民を対象とした2つの疫学調査結果に基づき、カドミウム摂取が近位尿細管
25 機能に及ぼす影響から導き出されている。JECFA (2000) のリスク評価では、
26 暫定耐容週間摂取量が今回のリスク評価結果と同じ7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週に設定され
27 ている。この暫定耐容週間摂取量は、高濃度のカドミウム職業ばく露を受ける労
28 働者や日本のイタイイタイ病患者を対象とした疫学調査に基づき、腎皮質のカ
29 ドミウム蓄積量と腎機能障害との関係からシミュレーションを行って導き出さ
30 れており、今回のリスク評価結果と異なるアプローチから得られている。また、
31 EFSA (2009) のリスク評価では、耐容週間摂取量が2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週に設定さ
32 れ、これを超過するばく露集団でも有害影響のリスクは極めて低いと結論づけ
33 ている。したがって、この耐容週間摂取量は食事からのカドミウムばく露を低減
34 するための努力目標としての位置づけが強いと考えられる。

1 カドミウムは、土壌中、水中、大気中の自然界に広く分布し、ほとんどの食品
 2 中に環境由来のカドミウムが多少なりとも含まれる。特に、日本では全国各地に
 3 鉱床や廃鉱山が多く存在し、米中カドミウム濃度が他国に比べて高い傾向にあ
 4 り、米からのカドミウム摂取量が食品全体の約半分を占めている。しかしなが
 5 ら、近年、日本人の食生活の変化によって1人当たりの米消費量が1962年のピ
 6 ーク時に比べて半減した結果、日本人のカドミウム摂取量は減少してきている
 7 (図13) (農林水産省 2007文献10-1)。2007年の日本人の食品からのカドミウ
 8 ム摂取量の実態については、21.1 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (体重53.3 kgで2.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週)
 9 であったことから、耐容週間摂取量の7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週よりも低いレベルにある。
 10 したがって、一般的な日本人における食品からのカドミウム摂取が健康に悪影
 11 響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

12 今後、食品または環境由来のカドミウムばく露にともなう重要な科学的知見
 13 が新たに蓄積された場合には、耐容摂取量の見直しについて検討する。

14



15

注：1人当たり供給量の値を使用

16

17

18 図13 米消費量の推移 (1人1年当たり)

19

20

21 <参考>日本人の食品からのカドミウムばく露状況

【事務局より】

今後の議論をふまえ修正します。

22

平成19年度の「食品中の有害物質等の摂取量の調査及び評価に関する研究」

23

によると、2007年の日本人の食品からのカドミウム摂取量は、21.1 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (体

1 重 53.3 kg で 2.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週) であり、TWI の 40%であった。また、14 食品
2 群からのカドミウム摂取量の割合は、米類由来の摂取が 37.2%、野菜・海草類
3 16.6%、魚介類 16.1%、雑穀・芋類 12.9%、その他 17.2%であった (図 1)。
4 食品中のカドミウムは、1970 年に食品衛生法の食品、添加物等の規格基準で
5 「米にカドミウム及びその化合物が Cd として 1.0 ppm 以上含有するものであ
6 ってはならない」と定められているが、0.4 ppm 以上 1.0 ppm 未満の米は、1970
7 年以降、農林水産省の指導により非食用に処理されていることから、実質的には
8 0.4 ppm 未満の米のみが市場に流通している状況、すなわち、0.4 ppm 以上の米
9 からのカドミウムばく露を受けない状況が維持されてきている。平成 7 年から
10 平成 12 年までの 6 年間の国民栄養調査による摂取量データと農林水産省の実態
11 調査による食品別カドミウム濃度データから確率論的ばく露評価手法 (モンテ
12 カルロ・シミュレーション) を適用し、カドミウム摂取量分布の推計を行った結
13 果、現状の 0.4 ppm 以上の米を流通させない場合におけるカドミウム摂取量は、
14 算術平均値 3.44 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週、中央値 2.92 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週、95 パーセンタイル
15 で 7.18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週であると報告されている (評価書本体中の図 3 参照) ([新
16 田 2004 文献 4-22](#))。この推定結果では、95 パーセンタイルで TWI を超えて
17 いるとされているが、この摂取量分布は計算上のものであり、分布図の右側部分
18 は統計学的に非常に誤差が大きく、確率が非常に低い場合も考慮されている領
19 域であることから、実際には TWI を超える人は、ほとんどいないと考えるのが
20 妥当である。
21

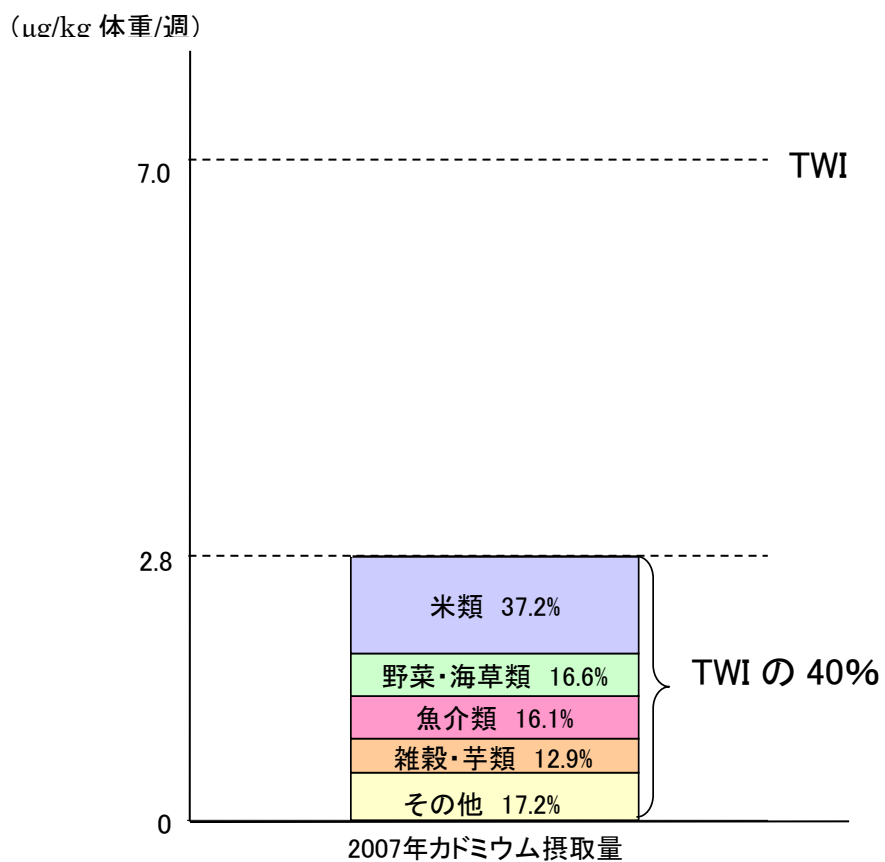


図1 2007年の日本人の食品からのカドミウム摂取量

1
2
3
4
5
6

1 <略称本評価書中で使用した略号>

※最終的に修正します。

2

BMI	ボディマス指数
CC16S	クララ細胞蛋白質
Cd	カドミウム
Cd-B	血液中カドミウム量
Cd-F	糞中カドミウム量
Cd-I	摂取カドミウム量
Cd-MT	カドミウム-メタロチオネイン
Cd-U	尿中カドミウム量
Cd/Zn	カドミウム/亜鉛
CI	信頼区間
DMT1	2価金属イオン輸送体1
EC	欧州委員会
EFSA	欧州食品安全機関
FEV1	一秒量
FVC	努力性呼気肺活量
IARC	国際がん研究機構
JECFA	FAO/WHO合同食品添加物専門家会議
ML	最大レベル
MT	メタロチオネイン
MTP1	金属輸送蛋白質1
NAG	N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ
NHANES	国民健康栄養調査
Ni-Cd	ニッケル-カドミウム
NOAEL	無毒性量
PTWI	暫定耐容週間摂取量
RBP	レチノール結合蛋白質
RfD	参照用量
SIR	標準化罹患比
SMR	標準化死亡比
TDS	トータルダイエツトスタディ
TWI	耐容週間摂取量
U.S EPA	米国環境保護庁
WHO	世界保健機関

α1-MG

α1-ミクログロブリン

β2-MG

β2-ミクログロブリン

%FEV1

一秒率

%TRP

尿細管リン再吸収率

1

2

1 <参照>

2 <引用文献>

3 1. 物理、化学的特性

4 1-1 大本道則, 大沢利昭, 田中元治, 千原秀昭編, 化学大辞典 第1版. 第6刷, 株
5 式会社 東京化学同人, 2001, pp453-454.

6
7 2. 採鉱、精練及び用途

8 2-1 Wilson B., Investigation of trace metals in the aqueous environment: Final
9 report(January 1986-December 1987), Houston, Texas Southern
10 University, 1988^a, p.28(Report No.DOE/CH/10255-T1, prepared for the
11 US Department of Energy, Washington).—

12
13 3. 分布、変化

14 3-1 GESAMP, IMO/FAO/UNESCO/WMO/IAEA/UN/UNEP Joint Group of
15 Experts on the Scientific Aspects of Marine Pollution: Report of the
16 Fourteenth Session, Vienna, 26-30 March, 1984, Vienna, International
17 Atomic Energy Agency(Reports and Studies No.21).—

18 3-2 GESAMP, IMO/FAO/UNESCO/WMO/IAEA/UN/UNEP Joint Group of
19 Experts on the Scientific Aspects of Marine Pollution: Report of the
20 Seventeenth Session, Rome, Geneva, World Health Organization, 1987—
21 (Reports and Studies No.31).

22 3-3 Nriagu J.O., Global inventory of natural and anthropogenic emissions of
23 trace metals to the atmosphere. Nature(Lond.), 1979; 279: 409-411.—

24 3-4 Boyle E.A., Selater F., Edmond J.M., On the marine geochemistry of
25 cadmium. Nature(Lond.), 1976; 263: 42-44.

26 3-5 Martin J.H., Broenkow W.W., Cadmium in plankton: elevated—
27 concentrations off Baja California. Science, 1975; 190: 884-885.

28 3-6 Simpson W.R., A critical review of cadmium in the marine environment.—
29 Prog. Oceanog., 1981; 10: 1-70.

30 3-7 Förstner U., Cadmium in the environment, Part I In: Nriagu, J.O., ed.
31 Cadmium in polluted sediments, New York, Chichester, John Wiley & Sons,
32 1980 ; 305-363.

33 3-8 Sangster B., De Groot G., Loeber J.G., Derks H.J.G.M., Krajnc E.I.,
34 Savelkoul T.J.F. Urinary excretion of cadmium, protein, beta-2-
35 microglobulin and glucose in individuals living in a cadmium-polluted
36 area. Hum. Toxicol., 1984; 3: 7-21.

37 3-9 Yamagata N., Shigematsu I., Cadmium pollution in perspective. Bull.
38 Inst. Public Health (Tokyo) , 1970; 19: 18-24.

39 3-10 Alloway B.J., Thornton I., Smart G.A., Sherlock J.C., Quinn M.J., Metal
40 availability. Sci. Total Environ, 1988; 75: 41-69.

41 3-11 Lund L.J., Betty E.E., Page A.L., Elliott R.A. Occurrence of naturally high
42 cadmium levels in soils and its accumulation by vegetation.
43 J.environ.Qual., 1981; 10: 551-556.

44 3-12 Davis R.D., Coker E.G. Cadmium in agriculture, with special reference to
45 the utilization of sewage sludge on land, Medmenham, United Kingdom,
46 Water Reseach Centre (Technical Report TR/139) , 1980.

47 3-13 Bryan G.W., Langston W.J., Hummerstone L.G., The use of biological

1 indicators of heavy-metal contamination in estuaries with special reference
2 to an assessment of the biological availability of metals in estuarine
3 sediments from south-west Britain, Citadel Hill, Devon, Marine Biological
4 Association of the United Kingdom, 1980; pp73 (Occasional Publication
5 No.1).

6 3-14 Nielsen S.A., Cadmium in New Zealand dredge oysters: geographic
7 distribution. *Int. J. environ. Anal. Chem.*, 1975; 4: 1-7.

8 3-15 Buchet J.P., Lauwerys R., Vandevorde A., Pycke J.M., Oral daily intake of
9 cadmium, lead, manganese, copper, chromium, mercury, calcium, zinc and
10 arsenic in Belgium. *Food chem. Toxicol.*, 1983; 21: 19-24.

11 3-16 Martin J.H., Elliott P.D., Anderlini V.C., Girvin D., Jacobs S.A.,
12 Risebrough R.W., DeLong R.L., Gilmartin W.G., Mercury - selenium-
13 bromine imbalance in premature parturient California sea lions. *Mar.-*
14 *Biol.*, 1976; 35: 91-104.

15 3-17 Stoneburner D.L., Heavy metals in tissues of stranded short-finned pilot-
16 whales. *Sci. Total Environ.*, 1978; 9: 293-297.

17 3-18 Nicolson J.K., Osborn D., Kidney lesions in pelagic seabirds with high-
18 tissue levels of cadmium and mercury. *J.Zool.Lond.*, 1983; 200: 88-118.

19 3-19 MARC, Biological monitoring of environmental contaminants (plants),
20 London, Monitoring and Assessment Research Centre, Chelsea College,
21 University of London, 1986; pp247 (MARC Report Number 32).

22 23 4. ヒトへの曝露経路と曝露量

24 4-1 Peplow D., Edmonds R., Health risks associated with contamination
25 of groundwater by abandoned mines near Twisp in Okanogan County,
26 Washington, USA. *Environ. Geochem. Health.* 2004; 26: 69-79.

27 4-2 Lee J.S., Chen H.T., Kim K.W., Human risk assessment of As, Cd, Cu and
28 Zn in the abandoned metal mine site. *Environ Geochem Health.* 2005; 27:
29 185-191.

30 4-3 農林水産省 (2002), 農作物等に含まれるカドミウムの実態調査について

31 4-4 水産庁 (2003), 水産物に含まれるカドミウムの実態調査について

32 4-5 農林水産省 (2007), 食品中のカドミウムに関する情報, 2.日本のコメに含ま
33 れるカドミウム. <http://www.maff.go.jp/ed/html/A12.htm>.

34 4-6 Wolink K.A., Fricke F.L., Caper S.G., Braude G.L., Meyer M.W., Satzger
35 R.D., Bonnin E., Elements in major raw agricultural crops in the United
36 States. 1. Cadmium and lead in lettuce, peanuts, potatoes, soybeans,
37 sweet corn, and wheat. *J. Agric. Food Chem.* 1983; 31: 1240-1244.

38 4-7 Wolink K.A., Fricke F.L., Caper S.G., Meyer M.W., Satzger R.D., Bonnin
39 E., Gaston C.M., Elements in major raw agricultural crops in the United
40 States. 3. Cadmium, lead, and eleven other elements in carrots, field corn,
41 onion, rice, spinach, and tomatoes. *J. Agric. Food Chem.* 1985; 33: 807-
42 811.

43 4-8 Bueke D., Norton M.G., Rolfe, M.S., Field assessment of effects of dumping
44 wastes at sea - II. Epidermal lesions and abnormalities of fish in the outer
45 Thames estuary, London, Ministry of Agriculture, Fisheries and Food,
46 1983; pp29 (Technical Report No.72).

- 1 4-9 Varo P., Nuurtamo M., Saari E., Koivistoinen P., Mineral element
2 composition of Finnish Foods. *Acta Agric. Scand.* 1980; 22: Suppl: 127-139.
- 3 4-10 Jorhem L., Mattson P., Slorach S., Lead, cadmium, zinc and certain other
4 metals in foods on the Swedish market. *Vår Föda*, 1984; 36: Suppl. 3.
- 5 4-11 Andersen A., [Lead, cadmium, copper and zinc in the Danish diet],
6 Copenhagen, Statens Levnedsmiddelinstitut, 1979; pp89 (Report
7 No.40) (in Danish).
- 8 4-12 RIVM (1988) In: Ros J.P.M., Sloof W., ed. Integrated criteria document
9 cadmium, Bilthoven, The Netherlands, National Institute of Public Health
10 and Environmental Protection (RIVM-Report No.758476004).
- 11 4-13 WHO(1992), Environmental Health Criteria 134 Cadmium. Geneva.
- 12 4-14 Friberg L., Piscator M., Nordberg G., Kjellstrom T., Cadmium in the
13 environment, 2nd ed., Cleveland(OH): CRC Press,1974.
- 14 4-15 Elinder C.G., Kjellström T., Friberg L., Lind B., Linnman L., Cadmium in
15 kidney cortex, liver, and pancreas from swedish autopsies. *Arch. Environ.*
16 *Health.* 1976; 31: 292-302.
- 17 4-16 Elinder C.G., Kjellström T., Lind B., Linnman L., Piscator M., Sundstedt
18 K., Cadmium exposure from smoking cigaretters: variations with time and
19 country where purchased. *Environ Res* 1983; 32: 220-227.
- 20 4-17 Friberg L., Vanter M., Assessment of exposure to lead and cadmium
21 through biological monitoring: results of a UNEP/WHO global study.
22 *Environ Res* 1983; 30: 95-128.
- 23 4-18 Bensryd I., Rylander L., Högstedt B., Aprea P., Bratt I., Fahraeus C., et al.,
24 Effect of acid precipitation on retention and excretion of elements in man.
25 *Sci .Total. Environ.* 1994; 145: 81-102.
- 26 4-19 Nilsson U., Schutz A, Skerfving S, Mattsson S., Cadmium in kidneys in
27 Swedes measured in vivo using X-ray fluorescence analysis. *Int. Arch.*
28 *Occup. Environ. Health.* 1995; 67: 405-11.
- 29 4-20 国立医薬品食品衛生研究所食品部 (2000), 日本におけるトータルダイエツト
30 調査 (食品汚染物の1日摂取量) 1977~1999年度.
- 31 4-21 松田りえ子, 食品中の有害物質等の摂取量の調査及び評価に関する研究, 平成
32 19年度総括・分担研究報告書.
- 33 4-22 新田裕史, 日本人のカドミウム曝露量推計に関する研究. 厚生労働科学研究費
34 補助金 (特別研究事業) 総括研究報告書 平成16年3月.
- 35 4-23 櫻井治彦, 池田正之, 香山不二雄, 大前和幸, 食品中に残留するカドミウムの
36 健康影響評価について. 平成15年度 総括・分担研究報告書 厚生労働省.
37 2004; 66-112.

38
39 5. ヒトにおける動態及び代謝

- 1 5-1 Horiguchi H., Oguma E., Sasaki S., Miyamoto K., Ikeda Y., Machida M.,
2 Kayama F., Comprehensive study of the effects of age, iron deficiency,
3 diabetes mellitus, and cadmium burden on dietary cadmium absorption in
4 cadmium-exposed female Japanese farmers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*
5 2004; 196: 114-23.
- 6 5-2 Bunker V. W., Lawson M. S., Delves H. T., Delves H.T., Clayton B. E., The
7 intake and excretion of lead and cadmium by the elderly¹⁻³. *Am. J. Clin.*
8 *Nutr.* 1984; 39: 803-808.
- 9 5-3 Vanderpool R. A., Reeves P. G., Cadmium absorption in women fed
10 processed edible sunflower kernels labeled with a stable isotope of
11 cadmium, ¹¹³Cd. *Environ. Research Section A* 2001; 87: 69-80.
- 12 5-4 Suzuki S., Lu C. C., A balance study of cadmium—An estimation of daily
13 input, output and retained amount in two subjects. *Industrial Health.*
14 1976; 14: 53-65.
- 15 5-5 Flanagan P. R., McLellan J. S., Haist J., Cherian G., Chamberlain M. J.,
16 Valberg L. S., Increased dietary cadmium absorption in mice and human
17 subjects with iron deficiency. *Gastroenterology* 1978; 74: 841-846.
- 18 5-6 McLellan J. S., Flanagan P. R., Chamberlain M. J., Valberg L. S.,
19 Measurement of dietary cadmium absorption in humans. *J. Toxicol.*
20 *Environ. Health*, 1978; 4: 131-138.
- 21 5-7 Newton D., Johnson P., Lally A. E., Pentreath R. J., Swift D. J., The
22 uptake by man of cadmium ingested in crab meat. *Human Toxicol.* 1984;
23 3: 23-28.
- 24 5-8 Berglund M., Akesson A., Nermell B., Vahter M., Intestinal absorption of
25 dietary cadmium in women depends on body iron stores and fiber intake.
26 *Environ. Health Perspect.* 1994; 102: 1058-1066.
- 27 5-9 Vahter M., Berglund M., Nermell B., Akesson A., Bioavailability of
28 cadmium from shellfish and mixed diet in women. *Toxicol. Appl.*
29 *Pharmacol.* 1996; 136: 332-341.
- 30 5-10 Crews H. M., Owen L. M., Langfoed N., Fairweather-Tait S. J., Fox T. E.,
31 Hubbard L., Phillips D., Use of the stable isotope ¹⁰⁶Cd for studying
32 dietary cadmium absorption in humans. *Toxicol. Lett* 112-113. 2000: 201-
33 207.
- 34 5-11 Kikuchi Y., Nomiyama T., Kumagai N., Dekio F., Uemura T., Takebayashi
35 T., Nishiwaki Y., Matsumoto Y., Sano Y., Hosoda K., Watanabe S.,
36 Sakurai H., Omae K., Uptake of cadmium in meals from the digestive
37 tract of young non-smoking Japanese female volunteers. *Journal of*
38 *Occupation Health* 2003; 45: 43-52.
- 39 5-12 Zalups R. K., Ahmad S., Molecular handling of cadmium in transporting
40 epithelia. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2003; 186: 163-88. Review.
- 41 5-13 小泉直子, カドミウムの生体内動態に関する基礎的研究. 日本衛生学会誌, 昭
42 和50年; 第30巻 第2号 別冊; 300-324.
- 43 5-14 Elinder C.G., Normal values for cadmium in human tissues, blood, and
44 urine in different countries. In: Friberg L., Elinder C.G., Kjellström T.,
45 Nordberg G.F. eds., *Cadmium and health: A toxicological and*
46 *epidemiological appraisal.* vol I. CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida.
47 1985; 81-102.
- 48 5-15 Yoshida M., Ohta H., Yamauchi Y., Seki Y., Sagi M., Yamazaki K., Sumi
49 Y., Age-dependent changes in metallothionein levels in liver and kidney
50 of the Japanese. *Biological Trace Element Research* 1998; 63: 167-175.

- 1 ~~5 - 16~~ — Orłowski C., Piotrowski J.K. Biological levels of cadmium and zinc in the
2 ~~small intestine of non-occupationally exposed human subjects. Human &~~
3 ~~Experimental Toxicology 2003 ; 22: 57-63.~~
- 4 ~~5 - 17~~ — Satarug S., Baker J.R., Reilly P. B., Moore M. R., Williams D. J.,
5 ~~Cadmium levels in the lung, liver, kidney cortex, and urine samples from~~
6 ~~australians without occupational exposure to metals. Archives of~~
7 ~~Environmental Health 2002 ; 57: 69-77.~~
- 8 ~~5 - 18~~ — Garcia F., Ortega A., Domingo J. L., Corbella J., Accumulation of metals in
9 ~~autopsy tissues of subjects living in Tarragona County, Spain. J. Environ.~~
10 ~~Sci. Health 2001 ; A36(9) : 1767-1786.~~
- 11 ~~5 - 19~~ — Torra M., To-Figueras J., Rodamilans M., Brunet M., Corbella J.,
12 ~~Cadmium and zinc relationships in the liver and kidney of humans~~
13 ~~exposed to environmental cadmium. Sci. Total Environ. 1995 ; 170 : 53-57.~~
- 14 ~~5 - 20~~ — Tiran B., Karpf E., Tiran A., Age dependency of selenium and cadmium
15 ~~content in human liver, kidney, and thyroid. Arch. Environ. Health 1995 ;~~
16 ~~50: 242-246.~~
- 17 ~~5 - 21~~ — Takaes S., Tatar., Trace Elements in the Environment and in Human
18 ~~Organs: Analysis according to domicile and sex. Z.gesamte Hyg.. 1991; 37:~~
19 ~~53-55.~~
- 20 ~~5 - 22~~ — Nogawa K., Honda R., Yamada Y., Kido T., Tsuritani I., Ishizaki M.,
21 ~~Yamaya H., Critical concentration of cadmium in kidney cortex of humans~~
22 ~~exposed to environmental cadmium. Environmental Research . 1986; 40:~~
23 ~~251-260.~~
- 24 ~~5 - 23~~ — Sumino K., Hayakawa K., Shibata T., Kitamura S., Heavy metals in
25 ~~normal Japanese tissues. Arch Environ Health. 1975; 30: 487-494.~~
- 26 ~~5 - 24~~ — Tsuchiya K., Cadmium in human urine, feces, blood, hair, organs, and
27 ~~tissues. In: Tsuchiya K. ed., Cadmium studies in Japan: A review.~~
28 ~~Kodansha Ltd. 1978; pp37-43.~~
- 29 ~~5 - 25~~ — Tati M., Katagiri Y., Kawai M., Urinary and fecal excretion of cadmium in
30 ~~normal Japanese: An approach to non-toxic levels of cadmium.”In: Effects~~
31 ~~and Dose-Response Relationships of Toxic Metals.(G.F. Nordberg,~~
32 ~~ed.)Amsterdam: Elsevier Scientific Publishing Co. 1976; pp331-342.~~
- 33 ~~5 - 26~~ — Tsuchiya K., Proteinuria of cadmium workers. J. Occup. Med. 1976; 18:
34 ~~463-466.~~
- 35 ~~5 - 27~~ — Sugita M., Tsuchiya K., Estimation of variation among individuals of
36 ~~biological half-time of cadmium calculated from accumulation data.~~
37 ~~Environmental Research 1995; 68: 31-37.~~
- 38 ~~5 - 28~~ — Kjellström T., Nordberg G. F., A kinetic model of cadmium metabolism in
39 ~~the human being. Environ. Res. 1978; 16: 248-269.~~
- 40 ~~5 - 29~~ — Nomiyama T., Kikuchi Y., Kumagai N., Dekio F., Uemura T., Hosoda K.,
41 ~~Sakurai H., Omac K., Short-term in cadmium in feces, blood and urine~~
42 ~~after dietary cadmium intake in young Japanese female. J.Occup. Health~~
43 ~~2002; 44: 429-432.~~

~~6. ヒトにおける有害性評価~~

~~6.1 急性影響~~

- 47 ~~6.1.1 - 1 日本産業衛生学会，許容濃度等の勧告(2002年度)．産衛誌 2002; 44: 140-~~
48 ~~164.~~

1 6.2—慢性影響

2 6.2.1—腎臓への影響

3 6.2.1-1—Friberg L., Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators
4 with special reference to chronic cadmium poisoning. *Acta Med. Scand.*
5 1950; Suppl. 240: 1-124.

6 6.2.1-2—Adams R.G., Harrison J.F., Scott P.,—The development of cadmium-
7 induced proteinuria, impaired renal function, and osteomalacia in
8 alkaline battery workers. *Q. J. Med.* 1969; 38: 425-443.

9 6.2.1-3—Kazantzis G., Renal tubular dysfunction and abnormalities of calcium
10 metabolism in cadmium workers. *Environ. Health Perspect.* 1979; 28:
11 155-159.

12 6.2.1-4—村田 勇, イタイイタイ病の研究. 日本医師会雑誌, 1971; 65: 15-42.

13 6.2.1-5—武内重五郎, 中本 安, イタイイタイ病. 現代内科学大系—1969年刊追補,
14 中山書店, 1969; pp366-394.

15 6.2.1-6—Aoshima K.,—Environmental cadmium pollution and its health effects
16 on inhabitants in Japan. Jinzu River basin: Clinical findings in Itai-itai
17 disease. —*In Advances in the Prevention of Environmental Cadmium*
18 *Pollution and Countermeasures*, 13-19, Nogawa K., Kurachi M.,
19 Kasuya M. (Eds.), Eiko Laboratory, Kanazawa, 1999.

20 6.2.1-7—Järup L., Berglund M., Elinder C.G., Nordberg G., Vahter M., Health
21 effects of cadmium exposure—a review of the literature and a risk
22 estimate. *Scand J Work Environ Health.* 1998; 24: Suppl 1:1-51. (訂
23 正稿: *Scand J Work Environ Health* 1998:240)

24 6.2.1-8—Tsukahara T., Ezaki T., Moriguchi J., Furuki K., Fukui Y., Ukai H.,
25 Okamoto S., Sakurai H., Ikeda M., No significant effect of iron
26 deficiency on cadmium body burden or kidney dysfunction among
27 women in the general population in Japan. *Int Arch Occup Environ*
28 *Health*, 2003; 76: 275-281.

29 6.2.1-9—de Burbure C., Buchet J.P., Leroyer A., Nisse C., Haguenoer J.M., Mutti
30 A., Smerhovsky Z., Cikrt M., Trzeinka-Ochocka M., Razniewska G.,
31 Jakubowski M., Bernard A., Renal and neurologic effects of cadmium,
32 lead, mercury, and arsenic in children: evidence of early effects and
33 multiple interactions at environmental exposure levels. *Environ Health*
34 *Perspect.* 2006; 114: 584-590.

35
36 6.2.2—カドミウム土壌汚染地域住民における影響

- 1 6.2.2-1 齋藤 寛, 中野篤浩, カドミウム環境汚染と人間の健康. 生態中毒学的ア
2 プローチ―“エコトキシコロジー” (大井 玄、鈴木継美、井村伸正編), 篠
3 原出版, 1983, pp119-126.
- 4 6.2.2-2 「カドミウムによる土壌汚染地域住民健康調査」検討委員会, カドミウム
5 による環境汚染地域住民健康調査. 環境保健レポート, 1989; 56: 69-345.
- 6 6.2.2-3 カドミウム汚染地域住民健康影響調査検討会報告書. 平成 14 年 3 月.
- 7 6.2.2-4 神通川流域住民健康調査検討会報告書. 平成 15 年 7 月, 富山県厚生部健康
8 課.
- 9 6.2.2-5 Tohyama C., Shaikh Z.A., Nogawa K., Kobayashi E., Honda R., Urinary
10 metallothionein as a new index of renal dysfunction in "Itai-itai" disease
11 patients and other Japanese women environmentally exposed to
12 cadmium. Arch. Toxicol, 1982; 50: 159-166.
- 13 6.2.2-6 樊 建軍, 青島恵子, 加藤輝隆, 寺西秀豊, 加須屋 実, 富山県神通川流
14 域カドミウム環境汚染地域住民の尿細管障害に関する追跡研究―第 1 報
15 土壌汚染改良事業開始後のカドミウム曝露の変化と尿細管障害の予後. 日
16 衛誌 1998 ; 53: 545-557.
- 17 6.2.2-7 Cai Y., Aoshima K., Katoh T., Teranishi H., Kasuya M., Renal tubular
18 dysfunction in male inhabitants of a cadmium-polluted area in Toyama,
19 Japan―an eleven-year follow-up study. J. Epidemiol. 2001; 11: 180-
20 189.
- 21 6.2.2-8 Kido T., Honda R., Tsuritani I., Yamaya H., Ishizaki M., Yamada Y.,
22 Nogawa K., Progress of renal dysfunction in inhabitants
23 environmentally exposed to cadmium. Arch. Environ. Health. 1988; 43:
24 213-217.
- 25 6.2.2-9 Iwata K., Saito H., Moriyama M., Nakano A., Renal tubular function
26 after reduction of environmental cadmium exposure: a ten-year follow-
27 up. Arch. Environ. Health. 1993; 48: 157-163.
- 28 6.2.2-10 生野鉦山周辺地域カドミウム汚染総合調査班報告書;昭和 47 年 4 月, 1972.
- 29 6.2.2-11 喜田村正次, 小泉直子, 幡山文一, 地域住民の尿中 β_2 -microglobulin 濃度
30 に関する疫学的研究, 食品に含まれるカドミウムの安全性に関する研究,
31 昭和 52 年度食品衛生調査研究報告書, 1977.
- 32 6.2.2-12 Ellis KJ., Yasumura S., Vartsky D., Cohn SH., Evaluation of biological
33 indicators of body burden of cadmium in humans. Fundamental &
34 Applied Toxicol. 1983; 3: 169-174.
- 35 6.2.2-13 Kjellström T., Exposure and accumulation of cadmium in populations
36 from Japan, the United States, and Sweden. Environ. Health Perspet.
37 1979; 28: 169-197.
- 38 6.2.2-14 小林悦子, 環境中カドミウムの人体影響に関する疫学的研究 (第 2 報) Cd
39 汚染地居住期間別尿所見. 日本公衛誌, 1982 ; 29: 201-207.
- 40 6.2.2-15 Silensen, Kasiske, Laboratory assessment of kidney disease, The
41 Kidney, Ed. B. M. Brenner., 2004; pp1127-1128.―
- 42 6.2.2-16 加須屋 実, イタイイタイ病を頂点とするカドミウムの人体影響に関する
43 研究の将来展望“カドミウム環境汚染の予防と対策における進歩と成果”
44 (能川浩二、倉知三夫、加須屋 実編). 栄光ラボラトリ, 1999; pp115-
45 119.
- 46 6.2.2-17 齋藤 寛, 薮 幸三, 永井謙一, 有川 卓, カドミウム環境汚染による慢性

1 カドミウム中毒の研究—カドミウムによる健康影響の早期診断、ならびに
2 カドミウム負荷量と健康影響発現の間の量・効果関係の検討—。“中毒学と
3 栄養学—その方法論的接点—”（鈴木継美、井村伸正、鈴木庄亮編）、篠原
4 出版、1978; pp85-99.

6 6.2.3 カルシウム代謝及び骨への影響

7 6.2.3 - 1 青島恵子, 岩田孝吉, 加須屋 実, カドミウム環境汚染による健康影響に
8 関する研究 第 2 報. 富山県神通川流域カドミウム汚染地住民の血清カル
9 シウム、リン、アルカリホスファターゼ値ならびに骨萎縮度について. 日
10 衛誌. 1988; 43: 864-871.

11 6.2.3 - 2 青島恵子, 加藤輝隆, 寺西秀豊, 堀口兵剛, 加須屋 実, カドミウム腎症に
12 おけるカルシウム・リン・ビタミン D 代謝異常—富山県神通川流域カドミ
13 ウム汚染地域に見いだされた近位尿細管障害 34 例の検討. 日衛誌. 1993;
14 47: 1009-1020.

15 6.2.3 - 3 Takebayashi S., Jimi S., Segawa M., Kiyoshi Y., Cadmium induces
16 osteomalacia mediated by proximal tubular atrophy and disturbances of
17 phosphate reabsorption. A study of 11 autopsies. Pathol. Res. Pract.
18 2000; 196: 653-663.

19 6.2.3 - 4 原田孝司, 原 耕平, 緒方時雄, 西村敬一, 重野 哲, 西村 昇, 七條利幸,
20 鍛塚 眞, 佐藤佐由利, 長崎県対馬カドミウム環境汚染地域における経過
21 観察者の主要検査所見の推移. 環境保健レポート. 1991; 58: 205-211.

22 6.2.3 - 5 Kido T., Nogawa K., Yamada Y., Honda R., Tsuritani I., Ishizaki M.,
23 Yamaya H., Osteopenia in inhabitants with renal dysfunction induced
24 by exposure to environmental cadmium. Int. Arch. Occup. Environ.
25 Health 1989; 61: 271-276.

26 6.2.3 - 6 Kido T., Honda R., Tsuritani I., Ishizaki M., Yamada Y., Nakagawa H.,
27 Nogawa K., Dohi Y., Serum levels of bone Gla-protein in inhabitants
28 exposed to environmental cadmium. Arch. Environ. Health. 1991; 46: 43-
29 49.

30 6.2.3 - 7 城戸照彦, 大道正義, 能川浩二, 本多隆文, 釣谷伊希子, 石崎昌夫, 山田裕
31 一, 北川正信, 石川県梯川流域 Cd 汚染地住民 (健康管理対象者) の一症例
32 —臨床及び病理検査成績—. 環境保健レポート. 1991; 58: 161-165.

33 6.2.3 - 8 中川秀昭, 西条旨子, 森河裕子, 田畑正司, 千間正美, 三浦克之, 由田克士,
34 奥村義治, 河野俊一, 城戸照彦, 北川正信, 骨病理検索を行った梯川流域
35 カドミウム汚染地域要管理者の 1 例. 環境保健レポート. 1993; 60: 130-
36 135.

37 6.2.3 - 9 Honda R., Tsuritani I., Noborisaka Y., Suzuki H., Ishizaki M., Yamada

- 1 ~~Y., Urinary cadmium excretion is correlated with calcaneal bone mass~~
2 ~~in Japanese women living in an urban area. Environ Res. 2003; 91: 63-~~
3 ~~70.~~
- 4 ~~6.2.3 - 10 骨軟化症研究班. 骨軟化症の診断に関する研究. 環境保健レポート. 1993;~~
5 ~~60: 267-273.~~
- 6 ~~6.2.3 - 11 吉川靖三, 骨とリン代謝. 日本骨代謝学会誌. 1983; 1: 26-32.~~
- 7 ~~6.2.3 - 12 斎藤 寛, 薮 幸三, 古川洋太郎, 塩路隆治, 古山 隆, 吉永 馨, カドミ-~~
8 ~~ウム腎障害 - 慢性カドミウム中毒およびいわゆるイタイイタイ病の腎病~~
9 ~~変と骨軟化症. 日本臨床. 1978; 73: 838-848. (日本臨床—1978 に記載な~~
10 ~~し、年数、巻号、合致しない)~~
- 11 ~~6.2.3 - 13 Bhattacharyya M.H., Whelton, B.D., Stern P.H., Peterson D.P.,~~
12 ~~Cadmium accelerates bone loss in ovariectomized mice and fetal rat~~
13 ~~limb bones in culture. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1988; 85: 8761-8765.~~
- 14 ~~6.2.3 - 14 Miyahara T., Takata M., Mori-uchi S., Miyata M., Nagai M., Sugure A.,~~
15 ~~Matsushita M., Kozuka H., Kuze S., Stimulative effects of cadmium on~~
16 ~~bone resorption in neonatal parietal bone resorption. Toxicology 1992;~~
17 ~~73: 93-99.~~
- 18 ~~6.2.3 - 15 Ogoshi K., Nanzai Y., Moriyama T., Decrease in bone strength of~~
19 ~~cadmium-treated young and old rats. Arch. Toxicol. 1992; 66: 315-~~
20 ~~320.~~
- 21 ~~6.2.3 - 16 Alfvén T., Elinder C.G., Carlsson M.D., Grubb A., Hellström L., Persson~~
22 ~~B., Pettersson C., Spang G., Schütz A., Järup L., Low-level cadmium~~
23 ~~exposure and osteoporosis. J. Bone Miner. Res. 2000; 15: 1579-1586.~~
- 24 ~~6.2.3 - 17 Staessen J.A., Roels H.A., Emelianov D., Kuznetsova T., Thijs L.,~~
25 ~~Vangronsveld J., Fagard R., Environmental exposure to cadmium,~~
26 ~~forearm bone density, and risk of fractures: prospective population~~
27 ~~study. Lancet 1999; 353: 1140-1144.~~
- 28 ~~6.2.3 - 18 Horiguchi H., Oguma E., Sasaki S., Miyamoto K., Ikeda Y., Machida~~
29 ~~M., Kayama F., Environmental exposure to cadmium at a level~~
30 ~~insufficient to induce renal tubular dysfunction does not affect bone~~
31 ~~density among female Japanese farmers. Environ Res. 2005; 97: 83-92.~~
32
- 33 ~~6.2.4 呼吸器への影響~~
- 34 ~~6.2.4 - 1 Sakurai H., Omae K., Toyama T., Higashi T., Nakadate T., Cross-~~
35 ~~sectional study of pulmonary function in cadmium alloy workers.~~
36 ~~Scand. J. Work Environ. Health. 1982; 8: 122-130.~~

1 6.2.4 - 2 — Mannino D.M., Holguin F., Greves H.M., Savage-Brown A., Stock A.L.,
2 Jones R.L., Urinary cadmium levels predict lower lung function in
3 current and former smokers: data from the third national health and
4 nutrition examination survey. *Thorax*. 2004; 59: 194-198.

6.2.5 — 高血圧及び心血管系への影響

7 6.2.5 - 1 — 鍛冶利幸, 小山 洋, 佐藤雅彦, 遠山千春, 低用量カドミウム曝露と健康
8 影響 (2) 生活習慣病と生殖毒性. *日本衛生学雑誌*. 2002; 57: 556-563.—

9 6.2.5 - 2 — Schroeder H.A., Cadmium as a factor in hypertension. *J Chron Dis*.
10 1965; 18: 647-656.

11 6.2.5 - 3 — Glauser S.C., Bello C.T., Glauser E.M., Blood-cadmium levels in
12 normotensives and untreated hypertensive humans. *THE LANCET*,
13 APRIL 3, 1976; 1: 717-718.

14 6.2.5 - 4 — Beevers D.G., Campbell B.C., Goldberg A., Moore M.R., Hawthorne
15 V.M., Blood-cadmium in hypertensives and normotensives. *Lancet*
16 1976; 2: 1222-1224.

17 6.2.5 - 5 — 能川浩二, 河野俊一, イタイイタイ病患者の血圧に関する一観察. *金沢大
18 学十全学会雑誌*. 1969; 3: 357-363.

19 6.2.5 - 6 — 篠田 晤, 由利健久, 中川昭忠, イタイイタイ病患者の現状—内科的所見
20 について—. *環境保健レポート*. 1977; 41: 44-52.

21 6.2.5 - 7 — Kagamimori S., Naruse Y., Fujita T., Watanabe M., Nishino H.,
22 Shinmura T., Factors associated with blood pressure in females with
23 heavy exposure to cadmium. *Bull. Environ. Contam. Toxic.* 1985; 35:
24 386-392.—

25 6.2.5 - 8 — 青島恵子, 加賀屋 実, カドミウム環境汚染による健康影響に関する研究
26 第3報. 富山県神通川流域カドミウム汚染地住民の血液検査成績ならびに
27 血圧値の検討, とくに尿細管障害の重要度との関連において. *日衛誌*.
28 1988 ; 43 : 949-955.—

6.2.6 — 発がん

31 6.2.6 - 1 — Sorahan T., Esmen NA., Lung cancer mortality in UK nickel-cadmium
32 battery workers. 1947-2000. *Occup Environ Med*. 2004; 61: 108-116.

33 6.2.6 - 2 — Stayner L., Smith R., Thun M., Schnorr T., Lemen R., A quantitative-
34 assessment of lung cancer risk and occupational cadmium exposure.—
35 *IARC Sci Publ* 1992; 118: 447-455.

36 6.2.6 - 3 — Lamm S.H., Parkinson M., Anderson M., Taylor W., Determinants of-

1 ~~lung cancer risk among cadmium exposed workers. Ann Epidemiol-~~
2 ~~1992; 2: 195-211.~~

3 ~~6.2.6 - 4 Arisawa K., Nakano A., Saito H., Liu X-J., Yokoo M., Soda M., Koba-~~
4 ~~T., Takahashi T., Kinoshita K., Mortality and cancer incidence among-~~
5 ~~a population previously exposed to environmental cadmium. Int Arch-~~
6 ~~Occup Environ Health 74, 255-262, 2001.~~

7 ~~6.2.6 - 5 小山 洋, 鬼頭英明, 佐藤雅彦, 遠山千春, 低用量カドミウム曝露と健康~~
8 ~~影響 (1) 遺伝子傷害性と発がん性. 2002; 57: 547-555.~~

9
10 ~~6.2.7 生命予後~~

11 ~~6.2.7 - 1 重松逸造, 武内重五郎, 簗輪眞澄, 永井正規, 喜田村正次, 臼井竹次郎,~~
12 ~~福島匡昭, カドミウム汚染地域住民の死因に関する疫学調査研究. 環境保~~
13 ~~健レポート. 1980; 46(Part 2): 1-71.~~

14 ~~6.2.7 - 2 重松逸造, 簗輪眞澄, 永井正規, 大村外志隆, 竹内和子, カドミウム環境~~
15 ~~汚染地域住民の死因に関する疫学調査研究 (補遺). 環境保健レポート.~~
16 ~~1982; 48: 118-138.~~

17 ~~6.2.7 - 3 Iwata K., Saito H., Nakano A., Association between cadmium-induced~~
18 ~~renal dysfunction and mortality: further evidence. Tohoku J. Exp.~~
19 ~~Med. 1991; 164: 319-330.~~

20 ~~6.2.7 - 4 Iwata K., Saito H., Moriyama M., Nakano A., Association between renal~~
21 ~~tubular dysfunction and mortality among residents in a cadmium-~~
22 ~~polluted area, Nagasaki Japan. Tohoku J. Exp. Med. 1991 164: 93-102.~~

23 ~~6.2.7 - 5 Iwata, K., Saito H., Moriyama M., Nakano A., Follow up study of renal~~
24 ~~tubular dysfunction and mortality in residents of an area polluted with~~
25 ~~cadmium. Br. J. Ind. Med. 1992; 49: 736-737.~~

26 ~~6.2.7 - 6 Kawano S., Nakagawa H., Okumura Y., Tsujikawa K., A mortality~~
27 ~~study of patients with Itai-itai disease. Environ. Res. 1986; 40: 98-102.~~

28 ~~6.2.7 - 7 Nakagawa H., Tabata M., Morikawa Y., Senma M., Kitagawa Y., Kawano~~
29 ~~S., Kido T., High mortality and shortened life-span in patients with~~
30 ~~Itai-itai disease and subjects with suspected disease. Arch Environ~~
31 ~~Health. 1990; 45: 283-287.~~

32 ~~6.2.7 - 8 Kobayashi E., Okubo Y., Suwazono Y., Kido T., Nishijo M., Nakagawa-~~
33 ~~H., Nogawa K., Assosiation between total cadmium intake calculated-~~
34 ~~from the cadmium concentration in household rice and mortality-~~
35 ~~among inhabitants of the cadmium-polluted Jinzu River basin of-~~
36 ~~Japan. Toxicology Lett. 2002. 129: 85-91.~~

- 1 ~~6.2.7 - 9 Matsuda T., Kobayashi E., Okubo Y., Suwazono Y., Kido T., Nishijo-~~
2 ~~M., Nakagawa H., Nogawa K., Association between renal dysfunction-~~
3 ~~and mortality among inhabitants in the region around Jinzu River-~~
4 ~~basin polluted by cadmium. Environ. Res. 2002; 88: 156-163.~~
- 5 ~~6.2.7 - 10 箕輪真澄ほか, カドミウム汚染地域住民における近位尿細管機能障害の~~
6 ~~予後調査 (暫定的解析). 平成 15 年度環境省委託業務結果報告書. イタ~~
7 ~~イタイ病及び慢性カドミウム中毒等に関する総合研究. 環境保健レポ~~
8 ~~ート. 2005 : 69 : 149-164.~~
- 9 ~~6.2.7 - 11 Nakagawa H., Nishijo M., Morikawa Y., Tabata M., Senma M.,~~
10 ~~Kitagawa Y., Kawano S., Ishizaki M., Sugita N., Nishi M., Kido T.,~~
11 ~~Nogawa K., Urinary β 2-microglobulin concentration and mortality in a~~
12 ~~cadmium-polluted area. Arch. Environ. Health. 1993; 48: 428-435.~~
- 13 ~~6.2.7 - 12 Nakagawa H., Nishijo M., Morikawa Y., Tabata M., Miura K.,~~
14 ~~Kawano S., Nishi M., Kido T., Nogawa K., Changes of mortality-~~
15 ~~among inhabitants in a cadmium polluted area. Metal ions in biology-~~
16 ~~and medicine, vol.4, (Eds) Collery Ph, et al., John Libbery Eurotext,~~
17 ~~Paris, 1996; pp608-610.~~
- 18 ~~6.2.7 - 13 Nakagawa H., Nishijo M., Morikawa Y., Tabata M., Miura K.,~~
19 ~~Takahara H., Okumura Y., Yoshita K., Kawano K., Nishi M., Kido T.,~~
20 ~~Nogawa K., Increased urinary β 2-microglobulin and mortality rate by~~
21 ~~cause of death in a cadmium-polluted area. Environ. Health Prev.~~
22 ~~Med. 1996; 1: 144-148.~~
- 23 ~~6.2.7 - 14 中川秀昭, カドミウム汚染地域住民の健康障害に関する研究. 腎尿細管障~~
24 ~~害程度およびカドミウム曝露量と生命予後 —15 年間の追跡調査—. 環境~~
25 ~~保健レポート. 1999; 65: 76-79.~~
- 26 ~~6.2.7 - 15 中川秀昭ほか, カドミウム汚染地域住民における近位尿細管障害の臨床~~
27 ~~的意義と予後に関する研究. 平成 15 年度環境省委託研究. 重金属等の健~~
28 ~~康影響に関する総合研究報告. 2004.—~~
- 29 ~~6.2.7 - 16 Nishijo M., Nakagawa H., Morikawa Y., Tabata M., Senma M., Miura-~~
30 ~~K., Takahara H., Kawano S., Nishi M., Mizukoshi K., Kido T.,~~
31 ~~Nogawa K., Mortality of inhabitants in an area polluted by-~~
32 ~~cadmium: 15 year follow up. Occup. Environ. Med. 1995; 52: 181-~~
33 ~~184.~~
- 34 ~~6.2.7 - 17 Saito H., Iwata K., Moriyama M., Mortality rate among Cadmium (Cd)-~~
35 ~~exposed inhabitants was significantly higher than the entire Japanese~~
36 ~~population [letter]. Arch Environ Health. 1996; 51: 471-473.~~

1 ~~6.2.7 - 18 齊藤 寛, 長崎県対馬カドミウム汚染地域住民の死亡率ならびにがん罹~~
2 ~~患率について. 環境保健レポート. 2002; 68: 313-321.~~

3 ~~6.2.7 - 19 Nishijo M., Nakagawa H., Morikawa Y., Tabata M., Senma M.,~~
4 ~~Kitagawa Y., Kawano S., Sugita N., Nishi M., Kido T., Nogawa K.,~~
5 ~~Prognostic factors of renal dysfunction induced by environmental~~
6 ~~cadmium pollution. Environ. Res. 1994; 64: 112-121.~~

7

8 ~~6.2.8 神経・内分泌・生殖~~

9 ~~6.2.8 - 1 Viaene M.K., Masschelein R., Leenders J., De Groof M., Swerts L.J.,~~
10 ~~Roels H.A., Neurobehavioural effects of occupational exposure to~~
11 ~~cadmium: a cross-sectional epidemiological study. Occup Environ Med.~~
12 ~~2000; 57: 19-27.~~

13 ~~6.2.8 - 2 Martin M. B., Voeller H. J., Gelmann E. P., Lu J., Stoica E.G., Hebert~~
14 ~~E.J., Reiter R., Singh B., Danielsen M., Pentecost E., Stoica A., Role of~~
15 ~~cadmium in the regulation of AR gene expression and activity.~~
16 ~~Endocrinology. 2002; 143: 263-275.~~

17 ~~6.2.8 - 3 Johnson M.D., Kenney N., Stoica A., Hilakivi-Clarke L., Singh B.,~~
18 ~~Chepko G., Clarke R., Sholler P.F., Lirio A.A., Foss C., Reiter R., Troeck~~
19 ~~B., Paik S., Martin M.B. Cadmium mimics the in vivo effects of estrogen~~
20 ~~in the uterus and mammary gland. Nat Med. 2003; 9: 1081-1084.~~

21 ~~6.2.8 - 4 Yang K., Julian L., Rubio F., Sharma A., Guan H., Cadmium reduces 11~~
22 ~~β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity and expression in~~
23 ~~human placental trophoblast cells. Am J Physiol Endocrinol Metab.~~
24 ~~2006; 290: E135-E142.~~

25 ~~6.2.8 - 5 Mason H.J., Occupational cadmium exposure and testicular endocrine~~
26 ~~function. Hum Exp Toxicol. 1990; 9: 91-94.~~

27 ~~6.2.8 - 6 Gennart J.P., Buchet J.P., Roels H., Ghyselen P., Ceulemans E., Lauwerys~~
28 ~~R., Fertility of male workers exposed to cadmium, lead or manganese.~~
29 ~~Am J Epidemiol. 1992; 135: 1208-1219.~~

30

31 ~~7. これまでの国際機関等での評価~~

32 ~~7-1 IARC, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans,~~
33 ~~1993; 58: pp119.~~

34 ~~7-2 JECFA, Evaluation of certain food additives and the contaminants mercury,~~
35 ~~lead and cadmium: Sixteenth Report of the Joint FAO/WHO Expert~~
36 ~~Committee on Food Additives, 1972; pp20-24.~~

- 1 ~~7 - 3~~ JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Thirty-third
2 Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 1989;
3 pp28-31.
- 4 ~~7 - 4~~ JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Forty-first
5 Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives 1993;
6 pp28-30.
- 7 ~~7 - 5~~ JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Fifty-fifth
8 Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2001;
9 pp61-69.
- 10 ~~7 - 6~~ JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Sixty-first
11 Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2004;
12 pp127-132.
- 13 ~~7 - 7~~ Nordberg G.F., Jin T., Kong Q., Ye T., Cai S., Wang Z., Zhuang F., Wu X.,
14 Biological monitoring of cadmium exposure and renal effects in a population
15 group residing in a polluted area in China. *Sci. Total Environ.* 1997; 199:111-
16 114.
- 17 ~~7 - 8~~ Buchet J.P., Lauwerys R., Roels H., Bernard A., Bruaux P., Claeys F.,
18 Ducoffre G., De Plaen P., Staessen J., Amery A., Lijnen P., Thijs L., Rondia
19 D., Sartor F., Saint Remy A., Niek L., Renal effects of cadmium body burden
20 of the general population. *Lancet* 1990; 336: 699 -702.
- 21 ~~7 - 9~~ Nogawa K., Kobayashi E., Honda R., A study of the relation-ship between
22 Cadmium concentrations in urine and renal effects of cadmium. *Environ*
23 *Health Perspect* 1979; 28: 161-168.
- 24 ~~7 - 10~~ Chia K.S., Tan A.L., Chia S.E., Ong C.N., Jeyaratnam J., Renal tubular
25 function of cadmium exposed workers. *Ann Acad Med Singapore* 1992; 21:
26 756-759.
- 27 ~~7 - 11~~ Buchet J.P., Roels H., Bernard A., Lauwerys R., Assessment of renal function
28 of workers exposed to inorganic lead, Cadmium or Mercury Vapor. *J Occup*
29 *Med* 1980; 22: 741-743.
- 30 ~~7 - 12~~ Bernard A.M., Roels H., Cardenas A., Lauwerys R., Assessment of urinary
31 protein 1 and transferrin as early markers of cadmium nephrotoxicity.
32 *British Journal of Industrial Medicine* 1990; 47: 559-565.
- 33 ~~7 - 13~~ Roels H., Bernard A.M., Cardenas A., Buchet J.P., Lauwerys R.R., Hotter G.,
34 Ramis I., Mutti A., Franchini I., Bundschuh I., Stolte H., De Broe M.E., Nuyts
35 G.D., Taylor S.A., Price R.G., Markers of early renal changes induced by
36 industrial pollutants, III: application to workers exposed to cadmium. *Br J Ind*

1 ~~Med 1993; 50: 37-48.~~

2 ~~7 - 14 Elinder C.G., Edling C., Lindberg E., Kägedal B., Vesterberg O., Assessment~~
3 ~~of renal function in workers previously exposed to cadmium. Br J Ind Med~~
4 ~~1985; 42: 754-760.~~

5 ~~7 - 15 Järup L., Elinder C.G., Dose-response relations between urinary cadmium~~
6 ~~and tubular proteinuria in cadmium exposed workers. Am J Ind Med 1994;~~
7 ~~26: 759-769.~~

8 ~~7 - 16 WHO, Guidelines for Drinking Water Quality, Second edition(日本語版),~~
9 ~~1997; 2: 178-183.~~

10 ~~7 - 17 WHO, Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2004; pp317-319.~~

11 ~~7 - 18 U.S EPA, Drinking water Criteria Document on Cadmium, 1985.~~

12
13 ~~8. 食品健康影響評価~~

14 ~~8 - 1 Ikeda M., Ezaki T., Tsukahara T., Moriguchi J., Furuki K., Fukui Y., Ukai~~
15 ~~H., Okamoto S., Sakurai H., Threshold levels of urinary cadmium in relation~~
16 ~~to increases in urinary β 2-microglobulin among general Japanese~~
17 ~~populations. Toxicol. Lett. 2003; 137: 135-141.~~

18 ~~8 - 2 Ikeda M., Ezaki T., Moriguchi J., Fukui Y., Ukai H., Okamoto S., Sakurai H.,~~
19 ~~The threshold cadmium level that causes a substantial increase in β 2-~~
20 ~~microglobulin in urine of general populations. Tohoku J. Exp. Med., 2005;~~
21 ~~205: 247-261.~~

22 ~~8 - 3 Gamo M., Ono K., Nakanishi J., Meta-analysis for deriving age and gender-~~
23 ~~specific dose-response relationships between urinary cadmium concentration~~
24 ~~and β 2-microglobulinuria under environmental exposure. Environmental~~
25 ~~Research, 2006; 101: 104-112.~~

26 ~~8 - 4 Nogawa K., Honda R., Kido T., Tsuritani I., Yamada Y., Ishizaki M, Yamaya~~
27 ~~H., A Dose-Response Analysis of Cadmium in the General Environment with~~
28 ~~Special Reference to Total Cadmium Intake Limit. Environ Res. 1989; 48: 7-~~
29 ~~16.~~

30 ~~8 - 5 Horiguchi H., Oguma E., Sasaki S., Miyamoto K., Ikeda Y., Machida M.,~~
31 ~~Kayama F., Dietary exposure to cadmium at close to the current provisional~~
32 ~~tolerable weekly intake dose not affect renal function among female~~
33 ~~Japanese farmers. Environ Res. 2004; 95: 20-31.~~

34
35 ~~8 - 6 Goyer,R.A., Nutrition and metal toxicity^{1,2}, Am.J.Clin.Nutr 1995; 61(Suppl):~~
36 ~~646s-650s.~~

1 ~~8-7 Goyer, R.A., Toxic and essential metal interactions. Annu. Rev. Nutr. 1997; 17:~~
2 ~~37-50.~~

3 ~~8-8 Vahter M., Berglund M., Åkesson A., Lidén C., Metals and women's health.~~
4 ~~Environ Res (section A). 2002; 88: 145-155.~~

5
6 ~~10. まとめ及び今後の課題~~

7 ~~10-1 農林水産省総合食料局, 食料需給表 (平成17年度版) 活版本, 2007; 116-117.~~

8
9
10 ~~<第2版関係引用文献>~~

11 ~~1 Gallagher CM, Kovach JS, Meliker JR. Urinary cadmium and osteoporosis~~
12 ~~in U.S. women \geq 50 years of age: NHANES 1988-1994 and 1999-2004~~
13 ~~Environmental Health Perspectives. 2008 Dec; 116(12):1338-43.~~

14 ~~2 European Union. Risk Assessment Report (RAR) Cadmium Metal and~~
15 ~~Oxide. 2007. [[accessed 1 April 2008]]. CAS No: 7440-43-9. EINECS No:~~
16 ~~231-152-8.~~

17 ~~<http://ceb.jrc.it/home.php?CONTENU=/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/>~~

18 ~~3 EFSA, Cadmium in food - Scientific opinion of the Panel on Contaminants~~
19 ~~in the Food Chain (20 March 2009) —~~
20 ~~[http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902396126.htm)~~
21 ~~[1178620753812_1211902396126.htm](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902396126.htm)~~

22 ~~4 Nawrot TS, Hecke EV, Thijs L, Kuznetsova T, Jin Y, Vangronsveld J, Roels~~
23 ~~A, Staessen JA. Cadmium-related mortality and long-term secular trends~~
24 ~~in the cadmium body burden of an environmentally exposed population.~~
25 ~~Environmental Health Perspectives. 2008 Dec; 116(12):1620-8.~~

26 ~~5 Menke A, Muntner P, Silbergeld EK, Platz EA, Guallar E. Cadmium levels~~
27 ~~in urine and mortality among U.S. adults. Environ Health Perspect. 2009~~
28 ~~Feb; 117(2):190-6. Epub 2008 Sep 3.~~

29 ~~6 EFSA, EFSA sets lower tolerable intake level for cadmium in food (20~~
30 ~~March 2009) —~~

31 ~~[http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902396263.htm)~~

32 ~~[1178620753812_1211902396263.htm](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902396263.htm)~~

33 ~~7 WHO, Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and~~
34 ~~human variability: Guidance document for use of data in~~
35 ~~dose/concentration-response assessment. IPCS harmonization Project~~
36 ~~Document No.2, World Health Organization Geneva, 2005.~~

- 1 1. 大木 道則, 大沢 利昭, 田中 元治, 千原 秀昭, and 偏: 化学大辞典 第1版. 第6刷. 株
2 式会社 東京化学同人 2001: 453-54
- 3 2. Wilson B: Investigation of trace metals in the aqueous environment: Final report(January 1986-
4 December 1987), Houston, Texas Southern University, 1988a, p.28(Report
5 No.DOE/CH/10255-T1, prepared for the US Department of Energy, Washington). 1988
- 6 3. GESAMP: IMO/FAO/UNESCO/WMO/IAEA/UN/UNEP Joint Group of Experts on the Scientific
7 Aspects of Marine Pollution: Report of the Fourteenth Session, Vienna,26-30 March, Vienna,
8 International Atomic Energy Agency(Reports and Studies No.21). 1984
- 9 4. GESAMP: IMO/FAO/UNESCO/WMO/IAEA/UN/UNEP Joint Group of Experts on the Scientific
10 Aspects of Marine Pollution: Report of the Seventeenth Session, Rome, Geneva, World Health
11 Organization, (Reports and Studies No.31). 1987
- 12 5. Nriagu J O: Global inventory of natural and anthropogenic emissions of trace metals to the
13 atmosphere. Nature 1979; 279: 409-11
- 14 6. Boyle E.A., Sclater F., and Edmond J.M.: On the marine geochemistry of cadmium. Nature(Lond)
15 1976; 263: 42-44
- 16 7. Martin J.H. and Broenkow W.W.: Cadmium in plankton:elevated concentrations off Baja
17 California. Science 1975; 190
- 18 8. Simpson W.R.: A critical review of cadmium in the marine environment. Prog Oceanog 1981; 10:
19 1-70
- 20 9. Förstner U.: Cadmium in the environment, Part I In: Nriagu,J.O., ed. Cadmium in polluted
21 sediments, New York, Chichester, John Wiley & Sons, 1980: 305-63
- 22 10. Sangster B, de Groot G, Loeber J G, Derks H J, Krajnc E I, and Savelkoul T J: Urinary excretion
23 of cadmium, protein, beta-2-microglobulin and glucose in individuals living in a cadmium-
24 polluted area. Hum Toxicol 1984; 3: 7-21
- 25 11. Yamagata N. and Shigematsu I.: Cadmium pollution in perspective. Bull Inst Public Health
26 (Tokyo) 1970; 19: 18-24
- 27 12. Alloway B.J., Thornton I., Smart G.A., Sherlock J.C., and Quinn M.J.: Metal availability. Sci Total
28 Environ 1988; 75: 41-69
- 29 13. Lund L.J., Betty E.E., Page A.L., and R.A. E: Occurrence of naturally high cadmium levels in
30 soils and its accumulation by vegetation. J EnvironQual 1981; 10: 551-56
- 31 14. Davis R.D. and E.G. C: Cadmium in agriculture, with special reference to the utilization of sewage
32 sludge on land, Medmenham, United Kingdom, Water Reseach Centre (Technical Report TR/139)
33 1980
- 34 15. Bryan G.W. and Langston W.J.: Hummerstone L.G., The use of biological indicators of heavy-
35 metal contamination in estuaries with special reference to an assessment of the biological
36 availability of metals in estuarine sediments from south-west Britain, Citadal Hill, Devon, Marine

- 1 Biological Association of the United Kingdom, pp73 (Occasional Publication No.1) . 1980
- 2 16. Nielsen S.A.: Cadmium in New Zealand dredge oysters: geographic distribution. *Int J environ*
3 *Anal Chem* 1975; 4: 1-7
- 4 17. Buchet J P, Lauwerys R, Vandevoorde A, and Pycke J M: Oral daily intake of cadmium, lead,
5 manganese, copper, chromium, mercury, calcium, zinc and arsenic in Belgium: a duplicate meal
6 study. *Food Chem Toxicol* 1983; 21: 19-24
- 7 18. Martin J.H. E P D, Anderlini V.C., Girvin D., Jacobs S.A., Risebrough R.W., Delong R.L.,
8 Gilmartin W.G.,: Mercury - selenium-bromine imbalance in premature parturient California sea
9 lions. *Mar Biol* 1976; 35: 91-104
- 10 19. Stoneburner D L: Heavy metals in tissues of stranded short-finned pilot whales. *Sci Total Environ*
11 1978; 9: 293-7
- 12 20. Nicolson J.K. and Osborn D.: Kidney lesions in pelagic seabirds with high tissue levels of
13 cadmium and mercury. *JZoolLond* 1983; 200
- 14 21. MARC: Biological monitoring of environmental contaminants (plants) , London, Monitoring and
15 Assessment Research Centre, Chelsea College, University of London, pp247 (MARC Report
16 Number 32) . 1986
- 17 22. Nordberg G F, Akesson A, Nogawa K, and Nordberg M: Handbook on the Toxicology of Metals.
18 Fifth Edition. Volume II: Specific Metals. Chapter 7. Cadmium 2021
- 19 23. Flanagan P R, McLellan J S, Haist J, Cherian G, Chamberlain M J, and Valberg L S: Increased
20 dietary cadmium absorption in mice and human subjects with iron deficiency. *Gastroenterology*
21 1978; 74: 841-6
- 22 24. McLellan J S, Flanagan P R, Chamberlain M J, and Valberg L S: Measurement of dietary cadmium
23 absorption in humans. *J Toxicol Environ Health* 1978; 4: 131-8
- 24 25. Newton D, Johnson P, Lally A E, Pentreath R J, and Swift D J: The uptake by man of cadmium
25 ingested in crab meat. *Hum Toxicol* 1984; 3: 23-8
- 26 26. Crews H M, Owen L M, Langford N, Fairweather-Tait S J, Fox T E, Hubbard L et al.: Use of the
27 stable isotope (¹⁰⁶Cd) for studying dietary cadmium absorption in humans. *Toxicol Lett* 2000;
28 112-113: 201-7
- 29 27. Vanderpool R A and Reeves P G: Cadmium absorption in women fed processed edible sunflower
30 kernels labeled with a stable isotope of cadmium, (¹¹³Cd). *Environ Res* 2001; 87: 69-80
- 31 28. Suzuki S. and Lu C. C.: A balance study of cadmium - An estimation of daily input, output and
32 retained amount in two subjects. *Industrial Health* 1976; 14: 53-65
- 33 29. Bunker V W, Lawson M S, Delves H T, and Clayton B E: The intake and excretion of lead and
34 cadmium by the elderly. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 803-8
- 35 30. Berglund M, Akesson A, Nermell B, and Vahter M: Intestinal absorption of dietary cadmium in
36 women depends on body iron stores and fiber intake. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 1058-

- 1
2 31. Vahter M, Berglund M, Nermell B, and Akesson A: Bioavailability of cadmium from shellfish
3 and mixed diet in women. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 136: 332-41
- 4 32. Kikuchi Y, Nomiya T, Kumagai N, Dekio F, Uemura T, Takebayashi T et al.: Uptake of
5 cadmium in meals from the digestive tract of young non-smoking Japanese female volunteers. *J*
6 *Occup Health* 2003; 45: 43-52
- 7 33. Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M et al.: Comprehensive study
8 of the effects of age, iron deficiency, diabetes mellitus, and cadmium burden on dietary cadmium
9 absorption in cadmium-exposed female Japanese farmers. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004a; 196:
10 114-23
- 11 34. Park J D, Cherrington N J, and Klaassen C D: Intestinal absorption of cadmium is associated with
12 divalent metal transporter 1 in rats. *Toxicol Sci* 2002; 68: 288-94
- 13 35. Lee B K, Kim S H, Kim N S, Ham J O, and Kim Y: Iron deficiency increases blood cadmium
14 levels in adolescents surveyed in KNHANES 2010-2011. *Biol Trace Elem Res* 2014; 159: 52-8
- 15 36. Tsukahara T, Ezaki T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H et al.: No significant effect of iron
16 deficiency on cadmium body burden or kidney dysfunction among women in the general
17 population in Japan. *Int Arch Occup Environ Health* 2003; 76: 275-81
- 18 37. Ramachandran B, Mäkelä S, Cravedi J P, Berglund M, Håkansson H, Damdimopoulou P et al.:
19 Estrogen-like effects of diet-derived cadmium differ from those of orally administered CdCl₂ in
20 the ERE-luc estrogen reporter mouse model. *Toxicol Lett* 2011; 202: 75-84
- 21 38. Zhao D, Liu R Y, Xiang P, Juhasz A L, Huang L, Luo J et al.: Applying Cadmium Relative
22 Bioavailability to Assess Dietary Intake from Rice to Predict Cadmium Urinary Excretion in
23 Nonsmokers. *Environ Sci Technol* 2017; 51: 6756-64
- 24 39. Wei Y, Zheng X, Zhang Z, Liang H, Gu M, Shen F et al.: In Vivo-In Vitro Correlations for the
25 Assessment of Cadmium Bioavailability in Vegetables. *J Agric Food Chem* 2021; 69: 12295-304
- 26 40. Yao L, Wang Y, Deng Z, Wu Q, Fang M, Wu Y et al.: Study on the bioaccessibility and
27 bioavailability of Cd in contaminated rice in vitro and in vivo. *J Food Sci* 2021; 86: 3730-42
- 28 41. Xu F F, Song J, Li Y Q, Lai Y F, Lin J, Pan J L et al.: Bioaccessibility and bioavailability adjusted
29 dietary exposure of cadmium for local residents from a high-level environmental cadmium region.
30 *J Hazard Mater* 2021; 420: 126550
- 31 42. Zalups R K and Ahmad S: Molecular handling of cadmium in transporting epithelia. *Toxicol Appl*
32 *Pharmacol* 2003; 186: 163-88
- 33 43. Min K S, Ueda H, and Tanaka K: Involvement of intestinal calcium transporter 1 and
34 metallothionein in cadmium accumulation in the liver and kidney of mice fed a low-calcium diet.
35 *Toxicol Lett* 2008; 176: 85-92
- 36 44. Tanaka K, Min K S, Ohyanagi N, Onosaka S, and Fukuhara C: Fate of erythrocyte Cd-

- 1 metallothionein in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986; 83: 197-202
- 2 45. Kjellström T: Exposure and accumulation of cadmium in populations from Japan, the United
3 States, and Sweden. *Environ Health Perspect* 1979; 28: 169-97
- 4 46. 小泉 直子: カドミウムの生体内動態に関する基礎的研究. 日本衛生学会誌, 昭和 50 年;
5 第 30 卷 第 2 号 別冊; 300-324. 1975
- 6 47. Elinder C.G.: Normal values for cadmium in human tissues, blood, and urine in different countries.
7 In: Friberg L., Elinder C.G., Kjellström T., Nordberg G.F. eds., *Cadmium and health: A*
8 *toxicological and epidemiological appraisal. vol I.* CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida 1985: 81-
9 102
- 10 48. Yoshida M, Ohta H, Yamauchi Y, Seki Y, Sagi M, Yamazaki K et al.: Age-dependent changes in
11 metallothionein levels in liver and kidney of the Japanese. *Biol Trace Elem Res* 1998; 63: 167-75
- 12 49. Torra M, To-Figueras J, Rodamilans M, Brunet M, and Corbella J: Cadmium and zinc
13 relationships in the liver and kidney of humans exposed to environmental cadmium. *Sci Total*
14 *Environ* 1995; 170: 53-7
- 15 50. Piasek M, Mikolić A, Sekovanić A, Sulimanec Grgec A, and Jurasović J: Cadmium in placenta- a
16 valuable biomarker of exposure during pregnancy in biomedical research. *J Toxicol Environ*
17 *Health A* 2014; 77: 1071-4
- 18 51. Iwai-Shimada M, Kameo S, Nakai K, Yaginuma-Sakurai K, Tatsuta N, Kurokawa N et al.:
19 Exposure profile of mercury, lead, cadmium, arsenic, antimony, copper, selenium and zinc in
20 maternal blood, cord blood and placenta: the Tohoku Study of Child Development in Japan.
21 *Environ Health Prev Med* 2019; 24: 35
- 22 52. Tsuchiya K.: Cadmium in human urine, feces, blood, hair, organs, and tissues. In: Tsuchiya K.
23 ed., *Cadmium studies in Japan: A review.* Kodansha Ltd 1978: 37-43
- 24 53. Brzóska M M and Moniuszko-Jakoniuk J: Disorders in bone metabolism of female rats chronically
25 exposed to cadmium. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005a; 202: 68-83
- 26 54. Brzóska M M and Moniuszko-Jakoniuk J: Bone metabolism of male rats chronically exposed to
27 cadmium. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005b; 207: 195-211
- 28 55. Orłowski C and Piotrowski J K: Biological levels of cadmium and zinc in the small intestine of
29 non-occupationally exposed human subjects. *Hum Exp Toxicol* 2003; 22: 57-63
- 30 56. Satarug S, Baker J R, Reilly P E, Moore M R, and Williams D J: Cadmium levels in the lung,
31 liver, kidney cortex, and urine samples from Australians without occupational exposure to metals.
32 *Arch Environ Health* 2002; 57: 69-77
- 33 57. García F, Ortega A, Domingo J L, and Corbella J: Accumulation of metals in autopsy tissues of
34 subjects living in Tarragona County, Spain. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ*
35 *Eng* 2001; 36: 1767-86
- 36 58. Tiran B, Karpf E, and Tiran A: Age dependency of selenium and cadmium content in human liver,

- 1 kidney, and thyroid. Arch Environ Health 1995; 50: 242-6
- 2 59. Takács S and Tatár A: Trace elements in the environment and in human organs: analysis according
3 to domicile and sex. Z Gesamte Hyg 1991; 37: 53-5
- 4 60. Nogawa K, Honda R, Yamada Y, Kido T, Tsuritani I, Ishizaki M et al.: Critical concentration of
5 cadmium in kidney cortex of humans exposed to environmental cadmium. Environ Res 1986; 40:
6 251-60
- 7 61. Sumino K, Hayakawa K, Shibata T, and Kitamura S: Heavy metals in normal Japanese tissues.
8 Amounts of 15 heavy metals in 30 subjects. Arch Environ Health 1975; 30: 487-94
- 9 62. Tsuchiya K: Proteinuria of cadmium workers. J Occup Med 1976; 18: 463-6
- 10 63. Elinder C G, Lind B, Kjellström T, Linnman L, and Friberg L: Cadmium in kidney cortex, liver,
11 and pancreas from Swedish autopsies. Estimation of biological half time in kidney cortex,
12 considering calorie intake and smoking habits. Arch Environ Health 1976; 31: 292-302
- 13 64. EFSA: (European Food Safety Authority). Scientific Opinion. Cadmium in food. Scientific
14 Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain. (Question No EFSA-Q-2007-138).
15 Adopted on 30 January 2009. The EFSA Journal (2009) 980, 1-139 2009
- 16 65. Sugita M and Tsuchiya K: Estimation of variation among individuals of biological half-time of
17 cadmium calculated from accumulation data. Environ Res 1995; 68: 31-7
- 18 66. Kjellström T and Nordberg G F: A kinetic model of cadmium metabolism in the human being.
19 Environ Res 1978; 16: 248-69
- 20 67. Akerstrom M, Barregard L, Lundh T, and Sallsten G: The relationship between cadmium in kidney
21 and cadmium in urine and blood in an environmentally exposed population. Toxicol Appl
22 Pharmacol 2013a; 268: 286-93
- 23 68. 日本産業衛生学会: 許容濃度等の勧告 (2022 年度) . 産業衛生学雑誌 2022; 64: 253-85
- 24 69. Friberg L: Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to
25 chronic cadmium poisoning; a clinical and experimental study. Acta Med Scand Suppl 1950; 240:
26 1-124
- 27 70. Adams R G, Harrison J F, and Scott P: The development of cadmium-induced proteinuria,
28 impaired renal function, and osteomalacia in alkaline battery workers. Q J Med 1969; 38: 425-43
- 29 71. Kazantzis G: Renal tubular dysfunction and abnormalities of calcium metabolism in cadmium
30 workers. Environ Health Perspect 1979; 28: 155-9
- 31 72. 村田 勇: イタイイタイ病の研究. 日本医師会雑誌 1971; 65: 15-42
- 32 73. 武内 重五郎 and 中本 安: イタイイタイ病. 現代内科学大系 1969 年刊追補, 中山書店
33 1969: 366-94
- 34 74. Aoshima K.: Environmental cadmium pollution and its health effects on inhabitants in Japan. Jinzu
35 River basin: Clinical findings in Itai-itai disease. In Advances in the Prevention of
36 Environmental Cadmium Pollution and Countermeasures, 13-19, Nogawa K., Kurachi M.,

- 1 Kasuya M. (Eds.), Eiko Laboratory, Kanazawa 1999
- 2 75. 斎藤 寛 and 中野 篤浩: カドミウム環境汚染と人間の健康. -生態中毒学的アプローチ-
3 “エコトキシコロジー” (大井 玄、鈴木継美、井村伸正編). 篠原出版 1983: 119-26
- 4 76. 環境庁: カドミウム汚染地域住民健康影響調査検討会報告書. 平成 14 年 3 月. 2002
- 5 77. 富山県: 神通川流域住民健康調査検討会報告書. 平成 15 年 7 月, 富山県厚生部健康課.
6 2003
- 7 78. Tohyama C, Shaikh Z A, Nogawa K, Kobayashi E, and Honda R: Urinary metallothionein as a
8 new index of renal dysfunction in "Itai-Itai" disease patients and other Japanese women
9 environmentally exposed to cadmium. *Arch Toxicol* 1982; 50: 159-66
- 10 79. 福島匡昭: イタイイタイ病発生地住民の腎障害に関する疫学的研究(第 1 報) 神通川流域
11 住民の尿検査成績. *日本公衛誌* 1974; 21: 65-73
- 12 80. 小林 悦子: 環境中カドミウムの人体影響に関する疫学的研究-1-性,年齢別尿検査成績.
13 *日本公衆衛生雑誌 = Japanese journal of public health* 1982; 29: p123-33
- 14 81. Aoshima K: Epidemiology of renal tubular dysfunction in the inhabitants of a cadmium-polluted
15 area in the Jinzu River basin in Toyama Prefecture. *Tohoku J Exp Med* 1987; 152: 151-72
- 16 82. 樊 建軍, 青島 恵子, 加藤 輝隆, 寺西 秀豊, and 加須屋 実: 富山県神通川流域カドミウ
17 ム環境汚染地域住民の尿細管障害に関する追跡研究 第 1 報 土壌汚染改良事業開始後
18 のカドミウム曝露の変化と尿細管障害の予後. *日衛誌* 1998; 53: 545-57
- 19 83. Cai Y, Aoshima K, Katoh T, Teranishi H, and Kasuya M: Renal tubular dysfunction in male
20 inhabitants of a cadmium-polluted area in Toyama, Japan--an eleven-year follow-up study. *J*
21 *Epidemiol* 2001; 11: 180-9
- 22 84. Horiguchi H, Aoshima K, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Hosoi Y et al.: Latest status of
23 cadmium accumulation and its effects on kidneys, bone, and erythropoiesis in inhabitants of the
24 formerly cadmium-polluted Jinzu River Basin in Toyama, Japan, after restoration of rice paddies.
25 *Int Arch Occup Environ Health* 2010; 83: 953-70
- 26 85. 環境保健レポート: カドミウムによる環境汚染地域住民健康調査. 「カドミウムによる
27 土壌汚染地域住民健康調査」検討委員会 1989; 56: 69-345
- 28 86. Kido T, Honda R, Tsuritani I, Yamaya H, Ishizaki M, Yamada Y et al.: Progress of renal
29 dysfunction in inhabitants environmentally exposed to cadmium. *Arch Environ Health* 1988; 43:
30 213-7
- 31 87. Iwata K, Saito H, Moriyama M, and Nakano A: Renal tubular function after reduction of
32 environmental cadmium exposure: a ten-year follow-up. *Arch Environ Health* 1993; 48: 157-63
- 33 88. 生野鉦山周辺地域カドミウム汚染総合調査班報告書; 昭和 47 年 4 月 1972
- 34 89. 喜田村 正次, 小泉 直子, and 幡山 文一: 地域住民の尿中 $\beta 2$ -microglobulin 濃度に関す
35 る疫学的研究, 食品に含まれるカドミウムの安全性に関する研究, 昭和 52 年度食品衛生
36 調査研究報告書 1977

- 1 90. 加美山 茂利: 環境保健レポート 1976; 36: 124-25
- 2 91. Kojima S, Haga Y, Kurihara T, and Yamawaki T: A comparison between fecal cadmium and
3 urinary beta2-microglobulin, total protein, and cadmium among Japanese farmers. An
4 epidemiological study of cooperation between Japan and Sweden. Environ Res 1977; 14: 436-51
- 5 92. Saito H, Shioji R, Hurukawa Y, Nagai K, and Arikawa T: Cadmium-induced proximal tubular
6 dysfunction in a cadmium-polluted area. Contrib Nephrol 1977; 6: 1-12
- 7 93. Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M et al.: Dietary exposure to
8 cadmium at close to the current provisional tolerable weekly intake does not affect renal function
9 among female Japanese farmers. Environ Res 2004b; 95: 20-31
- 10 94. Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Okubo H, Murakami K, Miyamoto K et al.: Age-relevant renal
11 effects of cadmium exposure through consumption of home-harvested rice in female Japanese
12 farmers. Environ Int 2013; 56: 1-9
- 13 95. 齋藤 寛, 塩路 隆, 古川 洋, 有川 卓, 齋藤 喬, 永井 謙 et al.: カドミウム環境汚染にも
14 とづく慢性カドミウム中毒の研究秋田県小坂町細越地域住民に多発したカドミウムに
15 よる腎障害(多発性近位尿細管機能異常症)について. 日本内科学会雑誌 1975; 64: 1371-
16 83
- 17 96. 菰 幸, 齋藤 寛, 中野 篤, 海上 寛, 高田 健, 佐藤 徳 et al.: 「カドミウム環境汚染地域
18 住民の尿中 β -microglobulin, 世代別, 性別の検討, ならびに近位尿細管検
19 査成績との比較」. 日本腎臓学会誌 1981; 23: 45-62
- 20 97. 青島 恵, 岩田 孝吉, ~~and~~ 加須屋 実: カドミウム環境汚染による健康影響に関する研究
21 第 1 報 富山県神通川流域カドミウム汚染地住民の尿細管機能, とくに尿
22 ~~β-microglobulin~~ マイクログロブリン値との関連において. 日本衛生学雑誌 1988a;
23 43: 853-63
- 24 98. Chen X, Wang Z, Zhu G, Ding X, and Jin T: The references level of cadmium intake for renal
25 dysfunction in a Chinese population. Sci Rep 2018a; 8: 9011
- 26 99. Chen X, Zhu G, Wang Z, Liang Y, Chen B, He P et al.: The association between dietary cadmium
27 exposure and renal dysfunction - the benchmark dose estimation of reference levels: the ChinaCad
28 study. J Appl Toxicol 2018b; 38: 1365-73
- 29 100. Nishijo M, Suwazono Y, Ruangyuttikarn W, Nambunmee K, Swaddiwudhipong W, Nogawa K et
30 al.: Risk assessment for Thai population: benchmark dose of urinary and blood cadmium levels
31 for renal effects by hybrid approach of inhabitants living in polluted and non-polluted areas in
32 Thailand. BMC Public Health 2014; 14: 702
- 33 101. Qing Y, Yang J, Zhu Y, Li Y, Zheng W, Wu M et al.: Dose-response evaluation of urinary
34 cadmium and kidney injury biomarkers in Chinese residents and dietary limit standards. Environ
35 Health 2021a; 20: 75
- 36 102. Uno T, Kobayashi E, Suwazono Y, Okubo Y, Miura K, Sakata K et al.: Health effects of cadmium

- 1 exposure in the general environment in Japan with special reference to the lower limit of the
2 benchmark dose as the threshold level of urinary cadmium. *Scand J Work Environ Health* 2005;
3 31: 307-15
- 4 103. Kobayashi E, Suwazono Y, Uetani M, Kido T, Nishijo M, Nakagawa H et al.: Tolerable level of
5 lifetime cadmium intake estimated as a benchmark dose low, based on excretion of beta2-
6 microglobulin in the cadmium-polluted regions of the Kakehashi River Basin, Japan. *Bull Environ
7 Contam Toxicol* 2006; 76: 8-15
- 8 104. Suwazono Y, Nogawa K, Uetani M, Miura K, Sakata K, Okayama A et al.: Application of hybrid
9 approach for estimating the benchmark dose of urinary cadmium for adverse renal effects in the
10 general population of Japan. *J Appl Toxicol* 2011; 31: 89-93
- 11 105. Sakuragi S, Takahashi K, Hoshuyama T, Moriguchi J, Ohashi F, Fukui Y et al.: Variation in
12 benchmark dose (BMD) and the 95% lower confidence limit of benchmark dose (BMDL) among
13 general Japanese populations with no anthropogenic exposure to cadmium. *Int Arch Occup
14 Environ Health* 2012; 85: 941-50
- 15 106. Ikeda M, Moriguchi J, Sakuragi S, and Ohashi F: Bi-linear dose--response relationship in general
16 populations with low-level cadmium exposures in non-polluted areas in Japan. *Int Arch Occup
17 Environ Health* 2012; 85: 427-35
- 18 107. Wang X, Wang Y, Feng L, Tong Y, Chen Z, Ying S et al.: Application of the Benchmark Dose
19 (BMD) Method to Identify Thresholds of Cadmium-Induced Renal Effects in Non-Polluted Areas
20 in China. *PLoS One* 2016b; 11: e0161240
- 21 108. Moriguchi J, Inoue Y, Kamiyama S, Sakuragi S, Horiguchi M, Murata K et al.: Cadmium and
22 tubular dysfunction marker levels in urine of residents in non-polluted areas with natural
23 abundance of cadmium in Japan. *Int Arch Occup Environ Health* 2010; 83: 455-66
- 24 109. Chaumont A, Nickmilder M, Dumont X, Lundh T, Skerfving S, and Bernard A: Associations
25 between proteins and heavy metals in urine at low environmental exposures: evidence of reverse
26 causality. *Toxicol Lett* 2012; 210: 345-52
- 27 110. Akerstrom M, Sallsten G, Lundh T, and Barregard L: Associations between urinary excretion of
28 cadmium and proteins in a nonsmoking population: renal toxicity or normal physiology? *Environ
29 Health Perspect* 2013b; 121: 187-91
- 30 111. 青島 恵: イタイイタイ病の現状と今後
31 —Current Situations and Future Perspectives—. *日本衛生学雑誌* 2012; 67: 455-63
- 32 112. Järup L, Berglund M, Elinder C G, Nordberg G, and Vahter M: Health effects of cadmium
33 exposure--a review of the literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health* 1998; 24
34 Suppl 1: 1-51
- 35 113. 斎藤 寛, 薮 幸三, 古川 洋太郎, 塩路 隆治, 古山 隆, and 吉永 馨: カドミウム腎障害
36 - 慢性カドミウム中毒およびいわゆるイタイイタイ病の腎病変と骨軟化症. *日本臨床*

- 1 1978; 36: 145-52
- 2 114. 青島 恵子, 岩田 孝吉, and 加須屋 実: カドミウム環境汚染による健康影響に関する研
3 究 第2報. 富山県神通川流域カドミウム汚染地住民の血清カルシウム、リン、アルカリ
4 ホスファターゼ値ならびに骨萎縮度について. 日衛誌 1988b; 43: 864-71
- 5 115. 吉川靖三: 骨とリン代謝. 日本骨代謝学会誌 1983; 1: 26-32
- 6 116. 骨軟化症研究班: 骨軟化症の診断に関する研究. 環境保健レポート 1993; 60: 267-73
- 7 117. 青島 恵子, 加藤 輝隆, 寺西 秀豊, 堀口 兵剛, and 加須屋 実: カドミウム腎症における
8 カルシウム・リン・ビタミン D 代謝異常-富山県神通川流域カドミウム汚染地域に見い
9 だされた近位尿細管障害 34 例の検討. 日衛誌 1993; 47: 1009-20
- 10 118. Takebayashi S, Jimi S, Segawa M, and Kiyoshi Y: Cadmium induces osteomalacia mediated by
11 proximal tubular atrophy and disturbances of phosphate reabsorption. A study of 11 autopsies.
12 *Pathol Res Pract* 2000; 196: 653-63
- 13 119. 原田 孝司, 原 耕平, 緒方 時雄, 西村 敬一, 重野 哲, 西村 昇 et al.: 長崎県対馬カドミ
14 ウム環境汚染地域における経過観察者の主要検査所見の推移. 環境保健レポート 1991;
15 58: 205-11
- 16 120. Kido T, Nogawa K, Yamada Y, Honda R, Tsuritani I, Ishizaki M et al.: Osteopenia in inhabitants
17 with renal dysfunction induced by exposure to environmental cadmium. *Int Arch Occup Environ*
18 *Health* 1989; 61: 271-6
- 19 121. Kido T, Honda R, Tsuritani I, Ishizaki M, Yamada Y, Nakagawa H et al.: Serum levels of bone
20 Gla-protein in inhabitants exposed to environmental cadmium. *Arch Environ Health* 1991; 46: 43-
21 9
- 22 122. 城戸 照彦, 大道 正義, 能川 浩二, 本多 隆文, 釣谷 伊希子, 石崎 昌夫 et al.: 石川県梯
23 川流域 Cd 汚染地住民 (健康管理対象者) の一症例-臨床及び病理検査成績-. 環境保健
24 レポート 1991; 58: 161-65
- 25 123. 中川 秀昭, 西条 旨子, 森河 裕子, 田畑 正司, 千間 正美, 三浦 克之 et al.: 骨病理検索
26 を行った梯川流域カドミウム汚染地域要管理者の 1 例. 環境保健レポート 1993; 60: 130-
27 35
- 28 124. Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M et al.: Environmental
29 exposure to cadmium at a level insufficient to induce renal tubular dysfunction does not affect
30 bone density among female Japanese farmers. *Environ Res* 2005; 97: 83-92
- 31 125. Osada M, Izuno T, Kobayashi M, and Sugita M: Relationship between environmental exposure to
32 cadmium and bone metabolism in a non-polluted area of Japan. *Environ Health Prev Med* 2011;
33 16: 341-9
- 34 126. Honda R, Tsuritani I, Noborisaka Y, Suzuki H, Ishizaki M, and Yamada Y: Urinary cadmium
35 excretion is correlated with calcaneal bone mass in Japanese women living in an urban area.
36 *Environ Res* 2003; 91: 63-70

- 1 127. Chen X, Wang G, Li X, Gan C, Zhu G, Jin T et al.: Environmental level of cadmium exposure
2 stimulates osteoclasts formation in male rats. *Food Chem Toxicol* 2013; 60: 530-5
- 3 128. Chen X, Wang Z, Zhu G, Nordberg G F, Jin T, and Ding X: The association between cumulative
4 cadmium intake and osteoporosis and risk of fracture in a Chinese population. *J Expo Sci Environ*
5 *Epidemiol* 2019; 29: 435-43
- 6 129. Lv Y, Wang P, Huang R, Liang X, Wang P, Tan J et al.: Cadmium Exposure and Osteoporosis: A
7 Population-Based Study and Benchmark Dose Estimation in Southern China. *J Bone Miner Res*
8 2017; 32: 1990-2000
- 9 130. Gallagher C M, Kovach J S, and Meliker J R: Urinary cadmium and osteoporosis in U.S. Women
10 >or= 50 years of age: NHANES 1988-1994 and 1999-2004. *Environ Health Perspect* 2008; 116:
11 1338-43
- 12 131. Engström A, Michaëlsson K, Suwazono Y, Wolk A, Vahter M, and Åkesson A: Long-term
13 cadmium exposure and the association with bone mineral density and fractures in a population-
14 based study among women. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 486-95
- 15 132. Engström A, Michaëlsson K, Vahter M, Julin B, Wolk A, and Åkesson A: Associations between
16 dietary cadmium exposure and bone mineral density and risk of osteoporosis and fractures among
17 women. *Bone* 2012; 50: 1372-8
- 18 133. Wallin M, Barregard L, Sallsten G, Lundh T, Karlsson M K, Lorentzon M et al.: Low-Level
19 Cadmium Exposure Is Associated With Decreased Bone Mineral Density and Increased Risk of
20 Incident Fractures in Elderly Men: The MrOS Sweden Study. *J Bone Miner Res* 2016; 31: 732-41
- 21 134. Thomas L D, Michaëlsson K, Julin B, Wolk A, and Åkesson A: Dietary cadmium exposure and
22 fracture incidence among men: a population-based prospective cohort study. *J Bone Miner Res*
23 2011; 26: 1601-8
- 24 135. Rignell-Hydbom A, Skerfving S, Lundh T, Lindh C H, Elmståhl S, Bjellerup P et al.: Exposure to
25 cadmium and persistent organochlorine pollutants and its association with bone mineral density
26 and markers of bone metabolism on postmenopausal women. *Environ Res* 2009; 109: 991-6
- 27 136. Li H, Wallin M, Barregard L, Sallsten G, Lundh T, Ohlsson C et al.: Smoking-Induced Risk of
28 Osteoporosis Is Partly Mediated by Cadmium From Tobacco Smoke: The MrOS Sweden Study.
29 *J Bone Miner Res* 2020; 35: 1424-29
- 30 137. Brzóška M M, Majewska K, and Moniuszko-Jakoniuk J: Weakness in the mechanical properties
31 of the femur of growing female rats exposed to cadmium. *Arch Toxicol* 2005; 79: 277-88
- 32 138. Brzóška M M, Majewska K, and Kupraszewicz E: Effects of low, moderate and relatively high
33 chronic exposure to cadmium on long bones susceptibility to fractures in male rats. *Environ*
34 *Toxicol Pharmacol* 2010; 29: 235-45
- 35 139. Brzóška M M and Moniuszko-Jakoniuk J: Low-level exposure to cadmium during the lifetime
36 increases the risk of osteoporosis and fractures of the lumbar spine in the elderly: studies on a rat

- 1 model of human environmental exposure. *Toxicol Sci* 2004a; 82: 468-77
- 2 140. Brzóska M M and Moniuszko-Jakoniuk J: Low-level lifetime exposure to cadmium decreases
3 skeletal mineralization and enhances bone loss in aged rats. *Bone* 2004b; 35: 1180-91
- 4 141. Brzóska M M and Moniuszko-Jakoniuk J: Effect of low-level lifetime exposure to cadmium on
5 calciotropic hormones in aged female rats. *Arch Toxicol* 2005c; 79: 636-46
- 6 142. Brzóska M M: Low-level chronic exposure to cadmium enhances the risk of long bone fractures:
7 a study on a female rat model of human lifetime exposure. *J Appl Toxicol* 2012; 32: 34-44
- 8 143. Qing Y, Yang J, Chen Y, Shi C, Zhang Q, Ning Z et al.: Urinary cadmium in relation to bone
9 damage: Cadmium exposure threshold dose and health-based guidance value estimation.
10 *Ecotoxicol Environ Saf* 2021b; 226: 112824
- 11 144. Johnell O, Gullberg B, Allander E, and Kanis J A: The apparent incidence of hip fracture in
12 Europe: a study of national register sources. *Osteoporos Int* 1992; 2: 298-302
- 13 145. Takusari E, Sakata K, Hashimoto T, Fukushima Y, Nakamura T, and Orimo H: Trends in Hip
14 Fracture Incidence in Japan: Estimates Based on Nationwide Hip Fracture Surveys From 1992 to
15 2017. *JBMR Plus* 2021; 5: e10428
- 16 146. Cauley J A, Chalhoub D, Kassem A M, and Fuleihan Gel H: Geographic and ethnic disparities in
17 osteoporotic fractures. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 338-51
- 18 147. Sakurai H, Omae K, Toyama T, Higashi T, and Nakadate T: Cross-sectional study of pulmonary
19 function in cadmium alloy workers. *Scand J Work Environ Health* 1982; 8 Suppl 1: 122-30
- 20 148. Mannino D M, Holguin F, Greves H M, Savage-Brown A, Stock A L, and Jones R L: Urinary
21 cadmium levels predict lower lung function in current and former smokers: data from the Third
22 National Health and Nutrition Examination Survey. *Thorax* 2004; 59: 194-8
- 23 149. Schroeder H.A.: Cadmium as a factor in hypertension. *J Chron Dis* 1965; 18: 647-56
- 24 150. Glauser S C, Bello C T, and Glauser E M: Blood-cadmium levels in normotensive and untreated
25 hypertensive humans. *Lancet* 1976; 1: 717-8
- 26 151. Beevers D G, Campbell B C, Goldberg A, Moore M R, and Hawthorne V M: Blood-cadmium in
27 hypertensives and normotensives. *Lancet* 1976; 2: 1222-4
- 28 152. Barregard L, Sallsten G, Fagerberg B, Borné Y, Persson M, Hedblad B et al.: Blood Cadmium
29 Levels and Incident Cardiovascular Events during Follow-up in a Population-Based Cohort of
30 Swedish Adults: The Malmö Diet and Cancer Study. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 594-600
- 31 153. Fagerberg B, Barregard L, Sallsten G, Forsgard N, Ostling G, Persson M et al.: Cadmium exposure
32 and atherosclerotic carotid plaques--results from the Malmö diet and Cancer study. *Environ Res*
33 2015; 136: 67-74
- 34 154. Barregard L, Sallsten G, Harari F, Andersson E M, Forsgard N, Hjelmgren O et al.: Cadmium
35 Exposure and Coronary Artery Atherosclerosis: A Cross-Sectional Population-Based Study of
36 Swedish Middle-Aged Adults. *Environ Health Perspect* 2021; 129: 67007

- 1 155. 能川浩二 河: イタイイタイ病患者の血圧に関する一観察. 金沢大学十全学会雑誌 1969;
2 3: 357-63
- 3 156. 篠田 晤, 由利 健久, and 中川 昭忠: イタイイタイ病患者の現状—内科的所見について
4 —. 環境保健レポート 1977; 41: 44-52
- 5 157. Kagamimori S, Naruse Y, Fujita T, Watanabe M, Nishino H, and Shinmura T: Factors associated
6 with blood pressure in females with heavy exposure to cadmium. *Bull Environ Contam Toxicol*
7 1985; 35: 386-92
- 8 158. 青島 恵子 and 加賀屋 実: カドミウム環境汚染による健康影響に関する研究 第3報.
9 富山県神通川流域カドミウム汚染地住民の血液検査成績ならびに血圧値の検討, とくに
10 尿細管障害の重要度との関連において. *日衛誌* 1988c; 43: 949-55
- 11 159. IARC: (International Agency for Research on Cancer). IARC Monographs on the Evaluation of
12 Carcinogenic Risks to Humans. Volume 100 C. Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts. 2012
- 13 160. IARC: (International Agency for Research on Cancer). IARC Monographs on the Evaluation of
14 Carcinogenic Risks to Humans. Volume 58. Beryllium, Cadmium, Mercury, and Exposures in the
15 Glass Manufacturing Industry 1993
- 16 161. Sorahan T and Esmen N A: Lung cancer mortality in UK nickel-cadmium battery workers, 1947-
17 2000. *Occup Environ Med* 2004; 61: 108-16
- 18 162. Stayner L, Smith R, Thun M, Schnorr T, and Lemen R: A quantitative assessment of lung cancer
19 risk and occupational cadmium exposure. *IARC Sci Publ* 1992: 447-55
- 20 163. Lamm S H, Parkinson M, Anderson M, and Taylor W: Determinants of lung cancer risk among
21 cadmium-exposed workers. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 195-211
- 22 164. Arisawa K, Nakano A, Saito H, Liu X J, Yokoo M, Soda M et al.: Mortality and cancer incidence
23 among a population previously exposed to environmental cadmium. *Int Arch Occup Environ*
24 *Health* 2001; 74: 255-62
- 25 165. EU: (European Union). European Union Risk Assessment Report. Cadmium Metal. Part I –
26 Environment. Part II – Human Health. CAS No: 7440-43-9. EINECS No: 231-152-8 2007
- 27 166. Julin B, Wolk A, Johansson J E, Andersson S O, Andrén O, and Akesson A: Dietary cadmium
28 exposure and prostate cancer incidence: a population-based prospective cohort study. *Br J Cancer*
29 2012a; 107: 895-900
- 30 167. Julin B, Wolk A, Bergkvist L, Bottai M, and Akesson A: Dietary cadmium exposure and risk of
31 postmenopausal breast cancer: a population-based prospective cohort study. *Cancer Res* 2012b;
32 72: 1459-66
- 33 168. Adams S V, Newcomb P A, and White E: Dietary cadmium and risk of invasive postmenopausal
34 breast cancer in the VITAL cohort. *Cancer Causes Control* 2012a; 23: 845-54
- 35 169. Eriksen K T, Halkjær J, Sørensen M, Meliker J R, McElroy J A, Tjønneland A et al.: Dietary
36 cadmium intake and risk of breast, endometrial and ovarian cancer in Danish postmenopausal

- 1 women: a prospective cohort study. *PLoS One* 2014; 9: e100815
- 2 170. Eriksen K T, Halkjær J, Meliker J R, McElroy J A, Sørensen M, Tjønneland A et al.: Dietary
3 cadmium intake and risk of prostate cancer: a Danish prospective cohort study. *BMC Cancer* 2015;
4 15: 177
- 5 171. Julin B, Wolk A, and Akesson A: Dietary cadmium exposure and risk of epithelial ovarian cancer
6 in a prospective cohort of Swedish women. *Br J Cancer* 2011; 105: 441-4
- 7 172. Luckett B G, Su L J, Rood J C, and Fontham E T: Cadmium exposure and pancreatic cancer in
8 south Louisiana. *J Environ Public Health* 2012; 2012: 180186
- 9 173. McElroy J A, Kruse R L, Guthrie J, Gangnon R E, and Robertson J D: Cadmium exposure and
10 endometrial cancer risk: A large midwestern U.S. population-based case-control study. *PLoS One*
11 2017; 12: e0179360
- 12 174. Itoh H, Iwasaki M, Sawada N, Takachi R, Kasuga Y, Yokoyama S et al.: Dietary cadmium intake
13 and breast cancer risk in Japanese women: a case-control study. *Int J Hyg Environ Health* 2014;
14 217: 70-7
- 15 175. Adams S V, Shafer M M, Bonner M R, LaCroix A Z, Manson J E, Meliker J R et al.: Urinary
16 Cadmium and Risk of Invasive Breast Cancer in the Women's Health Initiative. *Am J Epidemiol*
17 2016; 183: 815-23
- 18 176. Mason H J: Occupational cadmium exposure and testicular endocrine function. *Hum Exp Toxicol*
19 1990; 9: 91-4
- 20 177. Viaene M K, Masschelein R, Leenders J, De Groof M, Swerts L J, and Roels H A:
21 Neurobehavioural effects of occupational exposure to cadmium: a cross sectional epidemiological
22 study. *Occup Environ Med* 2000; 57: 19-27
- 23 178. Kippler M, Bottai M, Georgiou V, Koutra K, Chalkiadaki G, Kampouri M et al.: Impact of prenatal
24 exposure to cadmium on cognitive development at preschool age and the importance of selenium
25 and iodine. *Eur J Epidemiol* 2016; 31: 1123-34
- 26 179. Kippler M, Tofail F, Hamadani J D, Gardner R M, Grantham-McGregor S M, Bottai M et al.:
27 Early-life cadmium exposure and child development in 5-year-old girls and boys: a cohort study
28 in rural Bangladesh. *Environ Health Perspect* 2012a; 120: 1462-8
- 29 180. Gustin K, Tofail F, Vahter M, and Kippler M: Cadmium exposure and cognitive abilities and
30 behavior at 10 years of age: A prospective cohort study. *Environ Int* 2018; 113: 259-68
- 31 181. Zhou T, Guo J, Zhang J, Xiao H, Qi X, Wu C et al.: Sex-Specific Differences in Cognitive Abilities
32 Associated with Childhood Cadmium and Manganese Exposures in School-Age Children: a
33 Prospective Cohort Study. *Biol Trace Elem Res* 2020; 193: 89-99
- 34 182. Esteban-Vasallo M D, Aragonés N, Pollan M, López-Abente G, and Perez-Gomez B: Mercury,
35 cadmium, and lead levels in human placenta: a systematic review. *Environ Health Perspect* 2012;
36 120: 1369-77

- 1 183. Chen Z, Myers R, Wei T, Bind E, Kassim P, Wang G et al.: Placental transfer and concentrations
2 of cadmium, mercury, lead, and selenium in mothers, newborns, and young children. *J Expo Sci*
3 *Environ Epidemiol* 2014; 24: 537-44
- 4 184. Punshon T, Li Z, Jackson B P, Parks W T, Romano M, Conway D et al.: Placental metal
5 concentrations in relation to placental growth, efficiency and birth weight. *Environ Int* 2019; 126:
6 533-42
- 7 185. Ma C, Iwai-Shimada M, Nakayama S F, Isobe T, Kobayashi Y, Tatsuta N et al.: Association of
8 prenatal exposure to cadmium with neurodevelopment in children at 2 years of age: The Japan
9 Environment and Children's Study. *Environ Int* 2021; 156: 106762
- 10 186. Lin C M, Doyle P, Wang D, Hwang Y H, and Chen P C: Does prenatal cadmium exposure affect
11 fetal and child growth? *Occup Environ Med* 2011; 68: 641-6
- 12 187. Kippler M, Tofail F, Gardner R, Rahman A, Hamadani J D, Bottai M et al.: Maternal cadmium
13 exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study. *Environ Health Perspect*
14 2012b; 120: 284-9
- 15 188. Flannery B M, Schaefer H R, and Middleton K B: A scoping review of infant and children health
16 effects associated with cadmium exposure. *Regul Toxicol Pharmacol* 2022; 131: 105155
- 17 189. Masumoto T, Amano H, Otani S, Kamijima M, Yamazaki S, Kobayashi Y et al.: Association
18 between prenatal cadmium exposure and child development: The Japan Environment and
19 Children's study. *Int J Hyg Environ Health* 2022; 243: 113989
- 20 190. Tsuji M, Shibata E, Morokuma S, Tanaka R, Senju A, Araki S et al.: The association between
21 whole blood concentrations of heavy metals in pregnant women and premature births: The Japan
22 Environment and Children's Study (JECS). *Environ Res* 2018; 166: 562-9
- 23 191. Tsuji M, Shibata E, Askew D J, Morokuma S, Aiko Y, Senju A et al.: Associations between metal
24 concentrations in whole blood and placenta previa and placenta accreta: the Japan Environment
25 and Children's Study (JECS). *Environ Health Prev Med* 2019a; 24: 40
- 26 192. Inadera H, Takamori A, Matsumura K, Tsuchida A, Cui Z G, Hamazaki K et al.: Association of
27 blood cadmium levels in pregnant women with infant birth size and small for gestational age
28 infants: The Japan Environment and Children's study. *Environ Res* 2020; 191: 110007
- 29 193. Takatani T, Eguchi A, Yamamoto M, Sakurai K, Takatani R, Taniguchi Y et al.: Individual and
30 mixed metal maternal blood concentrations in relation to birth size: An analysis of the Japan
31 Environment and Children's Study (JECS). *Environ Int* 2022; 165: 107318
- 32 194. Miyashita C, Saijo Y, Ito Y, Ikeda-Araki A, Itoh S, Yamazaki K et al.: Association between the
33 Concentrations of Metallic Elements in Maternal Blood during Pregnancy and Prevalence of
34 Abdominal Congenital Malformations: The Japan Environment and Children's Study. *Int J*
35 *Environ Res Public Health* 2021; 18
- 36 195. Takeuchi M, Yoshida S, Kawakami C, Kawakami K, and Ito S: Association of maternal heavy

- 1 metal exposure during pregnancy with isolated cleft lip and palate in offspring: Japan Environment
2 and Children's Study (JECS) cohort study. PLoS One 2022; 17: e0265648
- 3 196. WHO: (World Health Organization). Guidelines for Drinking-water Quality. Fourth edition -
4 Incorporating the first addendum 2017
- 5 197. JECFA: (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series.
6 Evaluation of certain food additives and contaminants. Mercury, Lead, and Cadmium. 16th report
7 of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 1972
- 8 198. JECFA: (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series.
9 Evaluation of certain food additives and contaminants. 33rd report of the Joint FAO/WHO Expert
10 Committee on Food Additives. 1989
- 11 199. JECFA: (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series.
12 Evaluation of certain food additives and contaminants. 41st report of the Joint FAO/WHO Expert
13 Committee on Food Additives. 1993
- 14 200. JECFA: (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series.
15 Evaluation of certain food additives and contaminants. 55th report of the Joint FAO/WHO Expert
16 Committee on Food Additives. 2001
- 17 201. JECFA: (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series.
18 Evaluation of certain food additives and contaminants. 61st report of the Joint FAO/WHO Expert
19 Committee on Food Additives. 2004
- 20 202. JECFA: (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series.
21 Evaluation of certain food additives and contaminants. 73rd report of the Joint FAO/WHO Expert
22 Committee on Food Additives. 2011a
- 23 203. JECFA: (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Food Additives Series
24 64. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Prepared by the 73rd meeting of
25 the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). 2011b
- 26 204. US EPA: (U.S. Environmental Protection Agency). Integrated Risk Information System (IRIS).
27 Chemical Assessment Summary. Cadmium; CASRN 7440-43-9 1989
- 28 205. WHO: (World Health Organization). Chemical-specific adjustment factors for interspecies
29 differences and human variability: Guidance document for use of data in dose/concentration-
30 response assessment. IPCS harmonization Project Document No.2, 2005
- 31 206. ATSDR: (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological profile for cadmium.
32 September 2012. 2012
- 33 207. Health Canada: Cadmium in Drinking Water. Guideline Technical Document for Public
34 Consultation 2019
- 35 208. RIVM: (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu). Dietary exposure to cadmium in the
36 Netherlands. RIVM Letter report 2015-0085. 2015

- 1 209. ANSES: (Agence nationale de sécurité sanitaire de l' alimentation, de l' environnement et du
2 travail). Expositions au cadmium : Propositions de valeurs toxicologiques de référence par
3 ingestion, de valeurs sanitaires repères dans les milieux biologiques (sang, urines, ...). RAPPORT
4 d'expertise collective. 2017
- 5 210. BfR: (Bundesinstitut für Risikobewertung). EU-Höchstgehalte für Cadmium in Säuglings- und
6 Kleinkindernahrung ausreichend - Exposition gegenüber Blei sollte grundsätzlich auf das
7 erreichbare Minimum reduziert werden. Stellungnahme Nr. 026/2018 des BfR vom 07. August
8 2018. 2018
- 9 211. FSANZ: (Food Standards Australia New Zealand). 25th Australian Total Diet Study. 2019
10