

カドミウム評価書（第3版） 選定文献概要集

【事務局より】

・第2版以降に得られた知見の選定文献の概要集は、評価書（第3版）の参考資料とし、別文書としてまとめることを考えております。

<目次>（案）

3	<目次>（案）	
4	I. ばく露状況	3
5	II. 安全性に係る知見の概要	3
6	1. 体内動態	3
7	(1) 吸収・分布・代謝・排泄	3
8	(2) バイオアベイラビリティ	15
9	①食餌組成の吸収への影響	15
10	②ばく露量推定	21
11	(3) 妊娠期の影響	33
12	2. 実験動物等における有害性評価	37
13	(1) 腎臓への影響	37
14	(2) 骨への影響	40
15	①Brzóškaらによる一連の研究	40
16	a. 雌雄ラット12か月飲水投与試験 (No. 1~No. 4)	41
17	b. 雌ラット24か月飲水投与試験 (No. 5~No. 8)	51
18	②その他	56
19	(3) 呼吸器への影響	60
20	(4) 高血圧及び心血管系への影響	60
21	(5) 神経	60
22	(6) 内分泌	62
23	(7) 生殖	62
24	(8) その他	63
25	3. ヒトにおける有害性評価	71
26	(1) 腎臓への影響	71
27	①国内	71
28	a. 非汚染地域/汚染地域	71
29	b. 非汚染地域	74
30	c. 汚染地域	76
31	d. メタアナリシス	78
32	②海外	81
33	a. 非汚染地域/汚染地域	81

1	b. 非汚染地域	84
2	c. 汚染地域	87
3	d. 職業ばく露	88
4	e. メタアナリシス	89
5	(2) 骨への影響	91
6	①国内	91
7	a. 非汚染地域	91
8	b. 汚染地域	93
9	②海外	93
10	a. 非汚染地域／汚染地域	93
11	b. 非汚染地域	95
12	c. 汚染地域	100
13	d. メタアナリシス	101
14	(3) 呼吸器への影響	104
15	①国内	104
16	②海外	105
17	(4) 心血管系への影響	105
18	①国内	105
19	②海外	106
20	(5) がん	113
21	①国内	113
22	a. 発がん	113
23	b. がん死亡	114
24	②海外	115
25	a. 発がん	115
26	b. がん死亡	119
27	(6) 神経	121
28	①国内	121
29	②海外	122
30	(7) 内分泌	125
31	①国内	125
32	②海外	125
33	(8) 生殖	125
34	①国内	125
35	②海外	127
36	(9) その他	131

1 ①国内 131
2 ②海外 131
3
4

5 I. ばく露状況
6

7 II. 安全性に係る知見の概要

8 1. 体内動態

9 (1) 吸収・分布・代謝・排泄

10 C57BL/6N マウス (9 週齢、雌雄、各群 4 匹) に塩化カドミウム水和物 (CdCl₂·
11 2½H₂O) (0 又は 32 mg Cd/L¹) を 11 週間飲水投与後、甲状腺、肝臓及び腎臓
12 を採取した。各組織のカドミウム濃度の定量を実施した。

13 雌の対照群は雄の対照群よりも腎臓と甲状腺中のカドミウム濃度は高かった
14 が、肝臓中カドミウム濃度に有意差はなかった (表 2-1)。対照群における甲状
15 腺カドミウム濃度に対する濃度比は雌では肝臓と腎臓でそれぞれ 1.8、3.5 であ
16 り、雄ではそれぞれ 4.4、10.7 であった。これらの結果は、ごく微量にカドミウ
17 ムを含む通常の飼料と水の摂取でもカドミウムは蓄積し、このような低いカド
18 ミウムレベルの場合は、腎臓が主要なカドミウム蓄積器官であることを示して
19 いる。長期間カドミウムを経口投与すると、雌雄に関係なく肝臓、腎臓、甲状
20 腺のカドミウム濃度は有意に上昇し、甲状腺カドミウム濃度に対する濃度比は雌
21 では肝臓と腎臓でそれぞれ 15.6、36.5²であり、雄ではそれぞれ 14.2、39.4³で
22 あった。雌の投与群の肝臓、腎臓、甲状腺のカドミウム濃度は雄の投与群より有
23 意に高かった。これらの結果は、長期間のカドミウム経口投与でも腎臓が主要な
24 カドミウム蓄積器官であることを示している。

25 著者らは、カドミウム蓄積がエストロゲン、プロゲステロン、テストステロン
26 など性ホルモンの制御を受けているために、雄マウスよりも雌マウスでカドミ
27 ムが蓄積されやすい可能性があると考えしている。(Yamanobe et al. 2015)

28 (参照 1) [No.015](#)
29
30

表 2-1 各組織中のカドミウム濃度 (ng/g 組織)

組織	雌		雄	
	対照群	カドミウム群	対照群	カドミウム群

1 著者らのこれまでの飲水量等の知見から、マウスの LD₅₀ の 6%にあたる 60 mg/kg 体重/
日に相当するように飲水中濃度を設定している。

2 原著にはこの数値が記載されているが、実際の計算値は 13.5、31.6 と考えられる。

3 原著にはこの数値が記載されているが、実際の計算値は 18.4、51.2 と考えられる。

肝臓	9.39±2.23	3970±199 ^b	6.06±1.74	2380±652 ^b
腎臓	18.4±4.01 ^c	9270±185 ^d	14.7±2.38 ^e	6610±1010 ^d
甲状腺	5.32±1.61 ^e	293±93.7 ^f	1.37±0.386 ^e	129±72.7 ^f

1 平均±標準偏差

2 同じ文字間に有意差あり。

3 b: p=0.00343, c: p=0.00155, d: p=0.00213, e: p=0.000324, f: p=0.0331

4
5 韓国の国民健康栄養調査 (Korean National Health and Nutrition
6 Examination Survey : KNHANES 2010-2011) のデータを用いて、青年期 (年
7 齢 10~19 歳) の 798 名 (男性 402 名、女 396 名) (妊婦、3 か月以内に貧血治
8 療を受けた人、肝硬変、慢性肝疾患及び慢性腎疾患を有する人、フェリチンが
9 500 µg/L より高い人を除外) の血中カドミウム濃度と鉄との関連を調査した。

10 年齢、居住地、BMI 及び尿中コチニン濃度、さらに、女性の場合は月経で調
11 整した血中カドミウム濃度の幾何平均値 (95%CI) は男性で 0.379 (0.355~0.405)
12 µg/L、女性で 0.353 (0.331~0.377) µg/L であった。血清フェリチン濃度の低い
13 群 (low 群) では血中カドミウム濃度が高かった (表 2-2)。

14 重回帰分析 (年齢、居住地、BMI 及び尿中コチニン濃度、さらに、女性の場合
15 は月経で調整) を行った結果、血清フェリチン濃度の normal 群に対して、low
16 群の幾何平均値が高かった (β coefficient : 男性 1.681 (95%CI : 1.285~2.197、
17 p=0.000、女性 1.353 (95%CI : 1.148~1.595、p=0.000))。

18 著者らは、鉄欠乏が血中カドミウム濃度の上昇と関連していると考察してい
19 る。(Lee et al. 2014) (参照 2)

20
21 表 2-2 血中カドミウム濃度

血清フェリチン	男性	女性
low	0.566 (0.443~0.722) *	0.422 (0.376~0.474) *
low normal	0.382 (0.343~0.426)	0.350 (0.315~0.388)
normal	0.354 (0.318~0.394)	0.318 (0.294~0.345)

22 幾何平均値 (95%CI)

23 血清フェリチン濃度 (µg/L) : 男性 low <15.0、low normal 15.0~<50.0、normal ≥50

24 女性 low <15.0、low normal 15.0~<30.0、normal ≥30.0

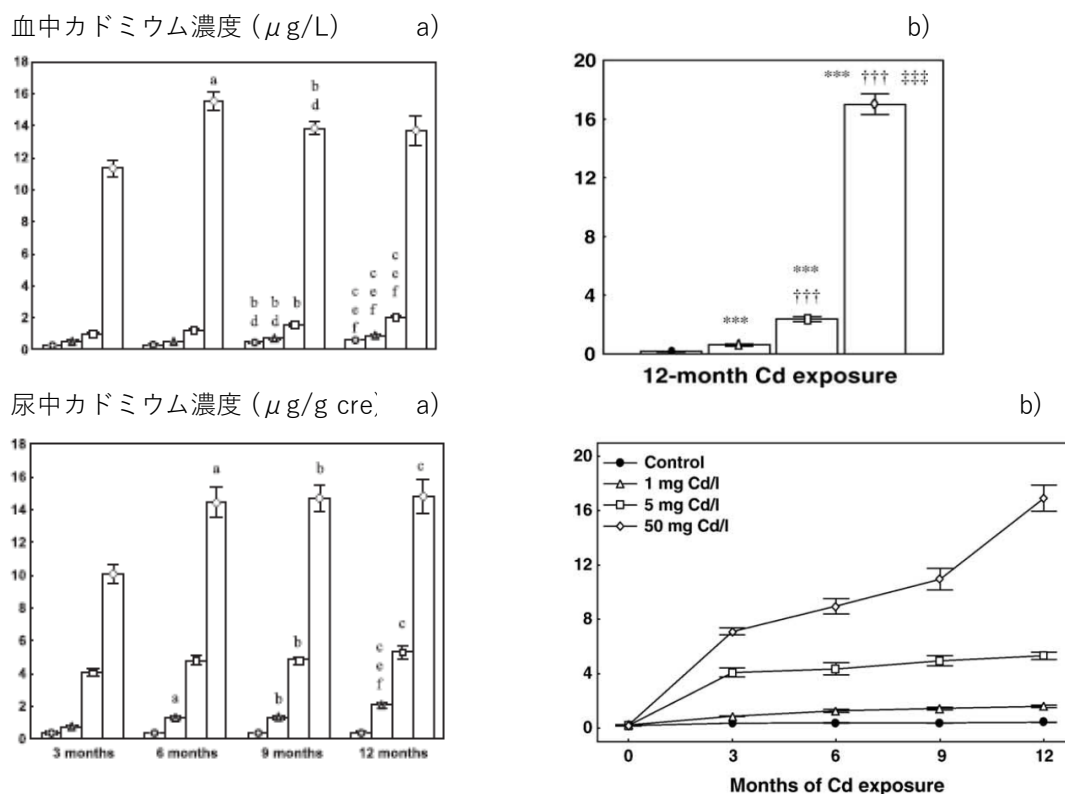
25 * : normal 群に対して有意差あり (p<0.01)

26
27 離乳直後の Wistar ラット (3 週齢、雌雄、各群 10 匹) に塩化カドミウム水和
28 物 (CdCl₂·2½ H₂O) (0、1、5 又は 50 mg Cd/L) を 3、6、9 又は 12 か月間飲
29 水投与した。1 mg/L はカドミウムばく露を受けていない一般住民のレベル、5
30 mg/L は軽度のカドミウムばく露がある、あるいは喫煙者のレベル、50 mg/L は
31 カドミウムによる明確な汚染があるレベルに対応するものとして設定された。
32 飲水量から、各群のカドミウムばく露量の範囲を求めたところ、雌の 1、5、50

1 mg/L 群は、それぞれ 0.059~0.219、0.236~1.005 及び 2.247~9.649 mg/kg 体
 2 重/日、雄の 1、5、50 mg/L 群は、それぞれ 0.049~0.223、0.238~0.977 及び
 3 2.073~10.445 mg/kg 体重/日であった。

4 血中カドミウム濃度、尿中カドミウム濃度 (クレアチニン補正) のいずれも、
 5 投与期間にかかわらず 1、5、50 mg/L 群間の差が明確であった (図 2-1)。しか
 6 し、雌の 50 mg/L 群では、6~12 か月の間はほとんど血中及び尿中カドミウム
 7 濃度が変化せず、1、5 mg/L 群においても、3~12 か月の間の増加は非常に緩慢
 8 であった。12 か月後での雄の血中カドミウム濃度はカドミウムの用量依存的に
 9 増加した。しかし、各投与期間群の血中カドミウム濃度は雌の 12 か月後の測定
 10 値とあまり差がなかった。雄の尿中カドミウム濃度は、50 mg/L 群で経時的に上
 11 昇したが、1、5 mg/L 群では 3~12 か月の間の濃度上昇はわずかであった。ま
 12 た、12 か月後の時点での尿中カドミウム濃度に顕著な雌雄差はなかった。

13 (Brzóska and Moniuszko-Jakoniuk 2005a、2005b) (参照 3、4) ~~No.225、~~
 14 ~~No.227~~ (動物実験の項目にも記載)



15
 16
 17
 18
 19
 20

図 2-1 血中及び尿中カドミウム濃度

a) 雌：平均±標準誤差 (n=10)

a : 3 か月と 6 か月、 b : 3 か月と 9 か月、 c : 3 か月と 12 か月、
 d : 6 か月と 9 か月、 e : 6 か月と 12 か月、 f : 9 か月と 12 か月
 の間に有意差あり (p<0.05)

b)雄：平均±標準誤差 (n=10)

*** : 0 mg/L 群に対して有意差あり (p<0.001)、

††† : 1 mg/L 群に対して有意差あり (p<0.001)、

‡‡‡ : 5 mg/L 群に対して有意差あり (p<0.001)

Wistar ラット (4 か月齢、雌雄、各群 9 匹) に塩化カドミウム (CdCl₂) (カドミウムとして 0、5、50 又は 500 µg/kg 体重/日 (Cd ばく露群はそれぞれ Cd5、Cd50、Cd500 とした) を 3 か月間飲水投与後、血漿、肝臓、腎臓及び膵臓中のカドミウム濃度が測定された (図 2-2)。

対照群と Cd5 群の血漿、肝臓、腎臓及び膵臓中カドミウム濃度には有意な差はなかった。Cd50 群では対照群よりも血漿中カドミウム濃度 (1.8 倍)、肝臓中カドミウム濃度 (7.3 倍)、腎臓中カドミウム濃度 (9.3 倍) は有意に高かったが、膵臓中カドミウム濃度には差がなかった。より高レベルのカドミウムばく露群である Cd500 群では対照群よりも血漿中カドミウム濃度は 7.6 倍と有意に高く、その結果、肝臓、腎臓、膵臓中カドミウム濃度もそれぞれ 78、115、88 倍と有意に高かった。Cd5 群のカドミウム総摂取量の 24~29% は飼料 (33 ng Cd/g 飼料) に由来しており、Cd5 群と対照群におけるカドミウム汚染水準は極めて近い

ため、有意な差は生じなかったとされている。(Jacquet et al. 2018) (参照 5)

No.068 (動物実験の項目にも記載)

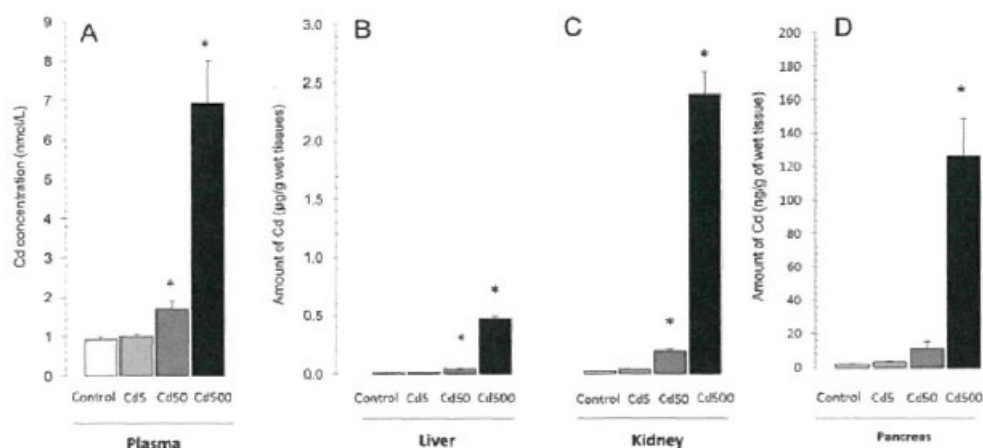


図 2-2 血漿、肝臓、腎臓及び膵臓中のカドミウム濃度

平均と標準誤差

血漿 (n=12)、肝臓と腎臓 (n=3)、膵臓 (n=6)

*対照群に対して有意差あり (p<0.05)

SD ラット (4 週齢、雌、各群 8 匹) に AIN-93M とカドミウム濃度の異なる米を混合 (28% : 72%) した飼料を 2 又は 4 か月間混餌投与後、肝臓、腎臓及び大腿骨を採取し、カドミウム汚染された米の摂取による組織中のカドミウム濃

度を測定した。カドミウム濃度の異なる米試料として、カドミウムを 1.24 ppm を含む汚染米（汚染米群）、通常の米（カドミウム濃度 0.01 ppm 以下）に塩化カドミウム (CdCl₂) をカドミウム濃度が 1.24 ppm (1.24 ppm 添加群) 又は 4.96 ppm (4.96 ppm 添加群) になるように添加した米を用いた。対照群には通常の米と AIN-93M を混合した飼料を与えた。

餌の種類に関わらず、カドミウムは骨（大腿骨）に比べて、肝臓及び腎臓に多く蓄積した。2 及び 4 か月間投与後の肝臓、2 か月間投与後の腎臓において汚染米群に比べて 1.24 ppm 添加群でカドミウム濃度が有意に高値であった。結果を表 2-3 に示す。

著者らは、カドミウム濃度が同等である汚染米と 1.24 ppm のカドミウムを添加した米を比較すると、後者の方がカドミウムの吸収は高いことが推察されるとしている。(Oishi et al. 2001) (参照 6) [No.216](#)

表 2-3 組織中カドミウム濃度 (μg/g)

組織	投与期間	対照群	汚染米群	1.24 ppm 添加群	4.96 ppm 添加群
肝臓	2 か月	ND	0.173±0.030*	0.288±0.060**	3.65±0.82**
	4 か月	0.037±0.026	0.388±0.102*	0.875±0.101**	4.76±0.64**
腎臓	2 か月	0.029±0.029	0.921±0.136*	1.62±0.113**	5.72±0.99**
	4 か月	0.022±0.008	1.31±0.148*	1.57±0.140*	10.8±0.81**
骨	2 か月	0.045±0.013	0.047±0.014	0.058±0.017	0.168±0.038**
	4 か月	0.030±0.006	0.032±0.009	0.046±0.012	0.143±0.031**

平均±標準誤差 (n=8)

ND : 検出限界 (0.01 μg/g) 未満

* : 対照群に対して有意差あり (p<0.05)

: 汚染米群に対して有意差あり (p<0.05)

鉄欠乏により二価金属トランスポーター1 (divalent metal transporter 1 : DMT1) 発現が亢進されることから、腸管でのカドミウム吸収への DMT1 の関与について検討した。

SD ラット (21 日齢、雄、各群 15 匹) に、鉄欠乏飼料 (2~6 mg Fe/kg 飼料 : FeD 食) 又は鉄 (FeSO₄) を補充した飼料 (120 mg Fe/kg 飼料 : FeS 食) を 4 週間摂取させ、その後 18 時間絶食した後に 0.4 μmol/kg のカドミウムを ¹⁰⁹CdCl₂ として単回経口投与した。投与 48 時間後、血液及び組織 (肝臓、腎臓、肺、心臓、脳、胃、十二指腸、空腸、回腸、大腸、精巣及び骨) の採取を行った。組織中のカドミウム (表 2-4) を定量し、各組織のカドミウム量の総和及び投与量に対する体内負荷割合を算出した (表 2-5)。さらに十二指腸、肝臓及び腎臓における DMT1 の mRNA レベルを分岐 DNA シグナル増幅法にて評価した (図 2-3)。FeS 食群と比較し、FeD 食群では血清鉄濃度は著しく低く (361 vs. 25.4

1 $\mu\text{g/dl}$)、血清不飽和鉄結合能は著しく高かった (123 vs. 431 $\mu\text{g/dl}$)。血清総鉄結
 2 合能は両群間で差はなかった。FeD 食群のトランスフェリン飽和度は FeS 食群
 3 より著しく低く (74.8% vs. 5.4%)、ヘモグロビン濃度は FeS 食群と比較し FeD
 4 食群で低かった (15.4 g/dL vs. 6.4 g/dL)。したがって FeD 食群は鉄欠乏性貧血
 5 の状態であった。

6 カドミウム経口投与 48 時間後の組織中カドミウム濃度は FeS 食群より FeD
 7 食群で著しく高かった。経口投与したカドミウムは他の組織と比べ特に消化管
 8 に多く分布していた。また、FeS 食群と FeD 食群における特に大きなカドミウ
 9 ム濃度の差は十二指腸で認められた。カドミウム濃度は、肝臓と腎臓で高く、心
 10 臓と骨では中間的な濃度であり、肺、精巣、脳、血液では低かった。FeD 食群で
 11 は肝臓、腎臓、心臓、骨、肺、精巣、脳、血液のカドミウム濃度は高く、それぞ
 12 れ FeS 食群の 7.3、3.6、6.5、9.8、5.7、6.8、4.5、7.7 倍だった。

13 経口投与後 48 時間後のカドミウムの体内負荷量と体重あたりの体内負荷量
 14 (相対体内負荷量) は、FeS 食群では 37 ng/ラット、13 ng/100 g 体重であった
 15 が、FeD 食群では 337 ng/ラット、136 ng/100 g 体重であり、FeS 食群の 10 倍
 16 だった。FeD 食群ではカドミウム投与後 48 時間の投与量に対する体内負荷割合
 17 は 1.85%であり、FeS 食群 (0.18%) の 10 倍だった。

18 DMT1 の mRNA レベルは十二指腸で非常に高く、腎臓と肝臓におけるレベル
 19 は中程度であった。FeD 食群の DMT1 の mRNA レベル十二指腸では FeS 食群
 20 の 15 倍であり、肝臓と腎臓では FeS 食群のそれぞれ 1.4 倍、1.3 倍であった。

21 著者らは、鉄欠乏により小腸の DMT1 が mRNA レベルで増加することによ
 22 って、カドミウムの腸管吸収が促進されることが示唆されたとしている。(Park
 23 et al. 2002) (参照 7) [No.217](#)

24
25 表 2-4 組織中のカドミウム濃度 (ng/g 組織)

	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝臓	腎臓	大腸
FeS 食群	0.3	9.3	1.8	0.7	0.52	1.15	0.3
FeD 食群	0.8*	90.9*	10.4*	3.1*	3.78*	4.13*	1.1*
	心臓	肺	精巣	脳	血液	骨	
FeS 食群	0.023	0.009	0.008	0.002	0.004	0.015	
FeD 食群	0.152*	0.051*	0.054*	0.009*	0.032*	0.149*	

26 数値は平均値を示す (n=10)。

27 *: FeS 食群に対して有意差あり (p<0.05)

28
29 表 2-5 カドミウム体内負荷量 (48 時間)

	体内負荷量 (ng/匹)	相対体内負荷量 (ng/100g 体重)	投与量に対する体内 負荷量の割合 (%)
FeS 食群	37	13	0.18

FeD 食群	337*	136*	1.85*
--------	------	------	-------

数値は平均値を示す(n=10)。

* : FeS 食群に対して有意差あり(p<0.05)

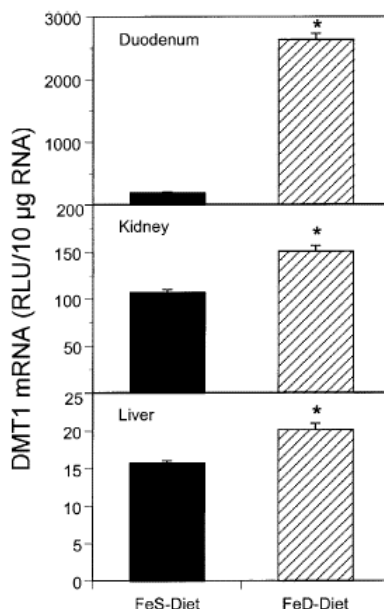


図 2-3 DMT1 の mRNA レベル

平均と標準誤差(n=15)

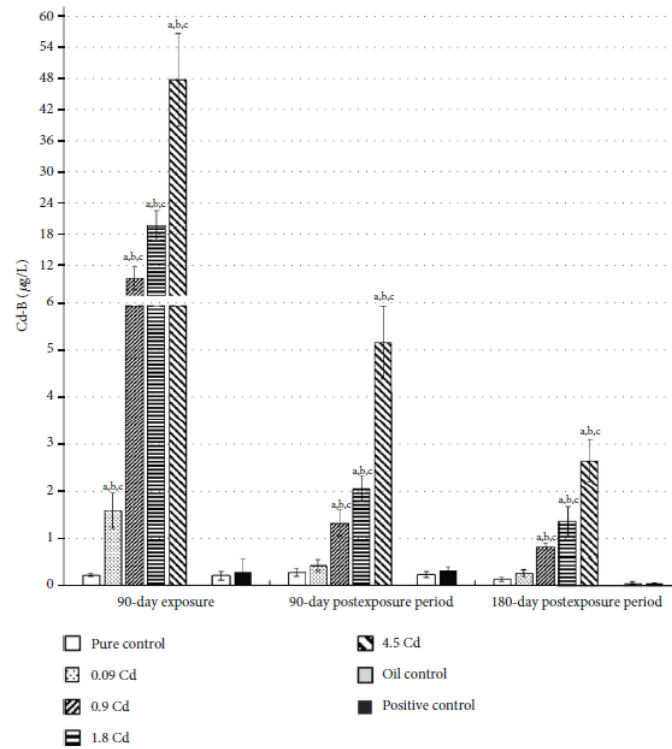
* : FeS 食群に対して有意差あり(p<0.05)

Wistar ラット (12 週齢、雌、各群 8 匹) に 0、0.09、0.9、1.8 又は 4.5 mg/kg 体重のカドミウムを塩化カドミウム (CdCl₂) (溶媒: 蒸留水) として 90 日間強制経口投与し、90 日間の投与終了直後、さらに 90 日間及び 180 日間の回復期間後に血液中及び子宮のカドミウム濃度を測定した。陽性対照 (溶媒: ピーナツ油) として、17β-エストラジオール (17β-E₂) を投与した群を設けた。また、陰性対照群として、蒸留水 (pure control) 群及びピーナツ油 (oil control) 群を設けた。

陰性対照群の全血中カドミウム濃度は 0.3 µg/L を上回らなかったが、最小用量のカドミウム投与群を除き、ばく露停止 90 及び 180 日後では全血中カドミウム濃度は減少したが、対照群よりも有意に高かった (図 2-4)。ばく露停止 90 日後までの全血中カドミウム濃度の減少は、その後 90 日間の減少より約 10 倍速かった。最小用量のカドミウム投与群は例外であり、ばく露停止 90 日後までの全血中カドミウム濃度の減少は、その後 90 日間の減少の 3 倍であった。全血中カドミウム濃度と同様に子宮中カドミウム濃度は用量依存的に上昇した (0.09、0.9、1.8、4.5 mg/kg 体重投与により、15、80、320、500 倍増加した。) (図 2-5)。用量に関係なく、高い子宮中カドミウム濃度はばく露停止 180 日後まで維

1 持された。(Nasiadek et al. 2019) (参照 8) No.055

2



3

4

図 2-4 投与終了後の血液中カドミウム濃度⁴

5

a 蒸留水群に対して有意差あり (p<0.05)

6

b ピーナツ油群に対して有意差あり (p<0.05)

7

c 陽性対照群に対して有意差あり (p<0.05)

8

⁴ エラーバーの意味について記載なし。

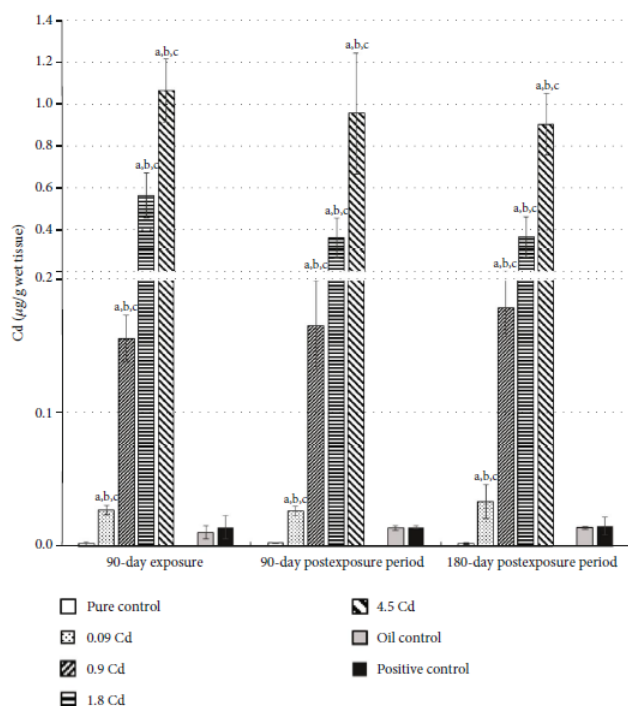


図 2-5 投与終了後の子宮中のカドミウム濃度³

a 蒸留水群に対して有意差あり ($p < 0.05$)

b ピーナツ油群に対して有意差あり ($p < 0.05$)

c 陽性対照群に対して有意差あり ($p < 0.05$)

Wistar ラット（雌、12 週齢、対象群 27 匹、投与群 29 匹）に塩化カドミウム (CdCl_2) (0 又は 100 mg Cd/L) を 30 日間飲水投与し、最終投与日に採取した血清、視床下部、下垂体、卵巣及び子宮中のカドミウム濃度が測定された (図 2-6)。

カドミウムばく露によって血清中カドミウム濃度は有意に上昇した。視床下部、脳下垂体、卵巣、子宮のカドミウム濃度もカドミウムばく露によって有意に上昇した。血清中カドミウム濃度と視床下部、卵巣、子宮中カドミウム濃度には有意な正の関係があった。著者らは明示していないが、視床下部のカドミウム濃度は他の組織と比べ著しく低かった。(da Costa et al. 2021) (参照 9) [No.056](#)

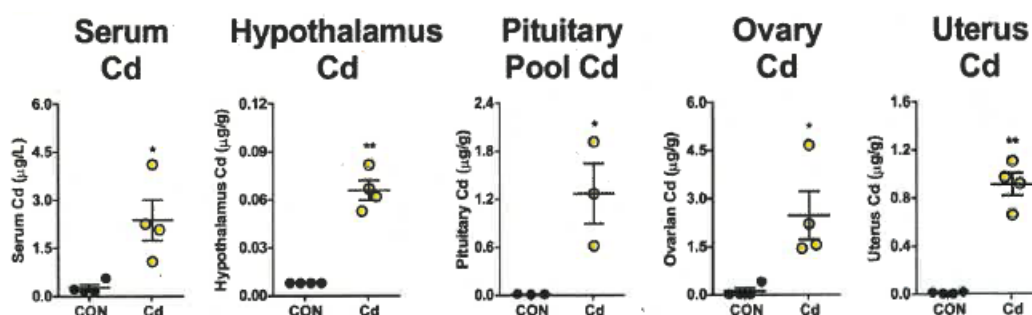


図 2-6 飲水投与後の各組織中のカドミウム濃度

平均±標準誤差 (n=4~10)

対照群に対して有意差あり (*p<0.05、**p<0.01)

統計検定からは外れ値を除外した。

日本、米国、スウェーデンにおいて、食品からのカドミウムの日摂取量、糞便中のカドミウムの日量、組織中のカドミウム濃度とカドミウムの身体負担、カドミウムの尿中排泄、血中カドミウム濃度に関する調査を実施した。

調査対象者は、東京で 157 名 (男女、年齢範囲 1~79 歳)、ダラスで 164 名 (男性のみ、年齢範囲 10~59 歳)、ストックホルムで 285 名 (男女、年齢範囲 2~89 歳) とした。特に、主目的の 1 つである 1970 年代の平均的な 45 歳男性の全身負荷量を各国ごとに計算するため、計算には、30~59 歳の年齢層における各組織のカドミウム濃度を使用した。また、臓器及び全身におけるカドミウム負荷量は、フレイム原子吸光分析法 (AA) および加熱グラファイト管アトマイザを用いる原子吸光分光法 (Heated graphite atomizer -atomic absorption spectrophotometry (HGA-AA)) を使用して測定した。

その結果、日本人の 45 歳男性では、カドミウムの全身負荷量が最も高く (約 21 mg)、続いてアメリカの約 8.7 mg、スウェーデンの約 6.4 mg であった。また、日本人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% が腎臓、約 15% が肝臓、約 20% が筋肉に認められた。この結果は、低レベルの長期ばく露では、カドミウムの全身負荷量の約 3 分の 1 が腎臓に、6 分の 1 が肝臓に蓄積されると推定されるとした報告 (Friberg et al., 1974) と良く一致した。(Kjellström 1979) (参照 10)

Tanaka (1986) は、ddy 系統の雄マウス 40 匹に $^{109}\text{CdCl}_2$ を皮下注射し、5 日後に $^3\text{H-DTP}$ を腹腔内注射した。別途、4 匹のマウスに $^{109}\text{CdCl}_2$ を投与して 3 日後に採血し、赤血球を分離して生理食塩水に懸濁した。36 匹のマウスに ^{109}Cd -赤血球懸濁液を尾静脈から投与した。採血のほか、肝臓、腎臓、脾臓を摘出した。比較のため、 ^{109}Cd -赤血球と同じ Cd 用量の $^{109}\text{CdCl}_2$ を静脈注射し、組織分布を検討した。 ^{109}Cd 赤血球を投与した場合、脾臓の Cd 濃度は肝臓や腎臓

1 のそれよりもはるかに高く、時間とともに増加し、¹⁰⁹CdCl₂投与との有意差を示
2 した。この結果から、赤血球中のカドミウムは、赤血球の異化に伴って脾臓や肝
3 臓に蓄積することが明らかとなった。(Tanaka et al. 1986) (参照 11)

4
5 Minら (2008) は、低 Ca 飼料を与えたマウスで CaT1 及び MT の腸管発現
6 が増加するかどうかを検討した。雄マウス (ddY 系統、5 週齢) に、0.5%の Ca
7 または 0.005%の Ca を含む 2 種類の精製飼料のいずれかを与えた。

8 コントロールと CaDF マウス (0.005%の Ca を含む精製飼料を与えたマウス)
9 の Zn 関連遺伝子の腸内発現を調べた結果、腸内における MT-I
10 (Metallothionein-I; メタロチオネイン-I) と細胞から Zn の排出を促進する Zn
11 トランスポーターである ZnT-1 (zinc transporter 1; 亜鉛トランスポーター 1)
12 の mRNA の発現は、CaDF 食の期間中に有意に増加した。また、CaDF マウス
13 の小腸における MT-I タンパクの発現は、ZnT-1 の発現が著しく上昇する前の 1
14 週目にはコントロールマウスの 5 倍まで増加していた。これらのデータは、
15 CaDF マウス的小腸では、内腔からの Zn 取り込みの著しい増加が、MT-I と ZnT-
16 1 の両方の発現を引き起こしたことを示唆している。

17 次に、CaDF マウス的小腸におけるいくつかのトランスポーターと転写因子
18 の mRNA の発現を調べた。Ca 欠乏は DMT1 (Divalent metal transporter 1 ;
19 二価金属トランスポーター1) と FPN (Ferroportin ; フェロポルチン) の発現を
20 有意に低下させた (p<0.01)。一方、CaT1 (Calcium transporter 1) の腸内発
21 現は CaDF マウスで顕著に増加した。これらの結果から、Ca 欠乏は小腸での
22 CaT1 や MT-I の発現を上昇させることにより、Cd を蓄積させる可能性がある
23 ことが示唆された。(Min et al. 2008) (参照 12)

24
25 Nordberg らは 2021 年、カドミウムについて総説を公表している。(Nordberg
26 et al. 2021) (参照 13)

27 ラット、マウス、サルに放射性カドミウムを単回経口投与したいくつかの報告
28 では、1~6%が取り込まれたとされている (Nordberg et al., 1985b)。動物実験
29 では、鉄、亜鉛、カルシウム、タンパク質の摂取量が少ないと、カドミウムの吸
30 収率がかなり高くなることが示されている (Andersen et al., 2004; Chaney et
31 al., 2004; Nordberg et al., 1985b)。スウェーデンでは、母親の鉄貯蔵量が少な
32 く、カドミウム含有量が比較的多い食物繊維の摂取量が多い場合、胎盤のカドミ
33 ウム蓄積量が増加した (Moberg-Wing et al., 1992)。また、体内貯蔵鉄が少ない
34 (血清フェリチン値が 20 µg/L 未満) ヒト (主に女性) では、カドミウムの吸収
35 率は通常の貯蔵鉄を持つ被験者の平均 4 倍であった (Flanagan et al., 1978)。
36 Berglund ら (1994) は、食事性カドミウムの腸管吸収が体内の鉄貯蔵量と食物

1 繊維の摂取量に依存することを示しており、他の研究においてもこれらの観察
2 が確認されている (Järup et al., 1998c)。鉄貯蔵量の少ない女性における高い
3 吸収量は、ヒト腸管細胞における二価金属輸送体 1 (DMT-1) の発現とカドミウ
4 ム吸収量に密接な相関があることを発見したことによって説明できるかもしれ
5 ない (Tallkvist et al., 2001)。

6 MT の分子量は約 6000-7000 g/mol である。その重量の 11%までが、いくつ
7 かのスルフヒドリル基で結合されたカドミウム、亜鉛、銅原子で構成されている
8 (Elinder and Nordberg 1985; Kagi et al., 1984)。MT はサイズが小さいため、
9 腎臓の糸球体膜で濾過される。原尿中の他のタンパク質と同様に、MT は近位尿
10 細管細胞に再吸収される。MT に結合したカドミウムの血液から腎尿細管細胞へ
11 の輸送は、迅速かつほぼ完全に行われる (Johnson and Foulkes, 1980; Nordberg
12 and Nordberg, 1975)。Nordberg ら (1977) の研究では、カドミウムは主に GSH
13 と結合して胆汁中に排泄されることが明らかにされている。また、GSH の胆汁
14 排泄がほとんどない変異型エーザイ高ビリルビン尿症 (EHB) ラットと正常な
15 Sprague-Dawley ラットでカドミウムの胆汁排泄の研究 (菅原ら、1996) によれ
16 ば、EHB ラットのカドミウムの胆汁排泄量は、Sprague-Dawley ラットの 40 分
17 の 1 であった。この結果は、胆汁中のカドミウムが GSH と結合しているという
18 これまでの結論を支持する (Nordberg, 1996b; Nordberg and Nordberg, 2000;
19 Nordberg et al., 1985b)。ラットでは、Cd-MT と β₂-ミクログロブリン (B2MG)
20 が相互に尿細管再吸収を阻害することが実証された (Bernard et al., 1987)。
21 MT は尿細管に入った後、ライソゾームで分解され、カドミウムイオンを放出す
22 る (Fowler and Nordberg, 1978; Squibb and Fowler, 1984)。

23 オートラジオグラフィーと個々の臓器の分析を用いた多くの動物実験により、
24 カドミウムが体内の多くの臓器に分布していることが示されている。しかし、血
25 液脳関門は中枢神経系 (CNS) にかかなりの保護を与えている (Nordberg et al.,
26 1985b)。最近、血液脳関門と同様の細胞を *in vitro* でカドミウムにばく露した
27 ところ、カドミウムの蓄積、活性酸素の増加、タイトジャンクションの変化がみ
28 られた。これは、カドミウムによる血液脳関門の変化の可能性を示していると思
29 えられる (Branca et al., 2019)。鼻腔嗅覚野では鼻粘膜から脳への直接ルート
30 があり、血液脳関門を迂回している (Tjalve et al., 1996) が、産業環境や一般
31 環境で生じるばく露条件下でのカドミウムの脳への輸送におけるこのルートの
32 定量的重要性は明らかにされていない。慢性ばく露実験では、カドミウムは肝臓
33 と腎臓に最も多く存在した (Nordberg et al., 1985b; WHO/IPCS, 1992)。カド
34 ミウムを単回ばく露 (Gunn and Gould, 1957) すると、はじめは非常に高い割
35 合で肝臓に分布し、時間の経過とともに肝臓から他の組織、特に腎臓に再分配さ
36 れることが示されている。これは、おそらく肝臓で MT が効率よく合成される

1 ためと考えられる。MT に結合したカドミウムは、その後、血漿中に放出され、
2 腎糸球体でろ過され、尿細管で再吸収されると考えられる。

3 加齢に伴うカドミウムの体内蓄積は、長期間の低レベルばく露により吸収さ
4 れたカドミウムのごく一部が排泄されることを示している。糞便と尿から毎日
5 排泄されるカドミウムは、ヒトの体内総負荷量の約 0.01~0.02%にすぎない
6 (Nordberg et al., 1985b)。尿中への排泄量は年齢とともに増加し、カドミウムの
7 体内負荷量に比例する。腎障害が現れるとカドミウム排泄量が劇的に増加する
8 ことは、Friberg (1952) がウサギで初めて証明し、その後、いくつかの動物種
9 で確認されている (Nordberg et al., 1985b)。糞便中のカドミウム総排出量は、
10 尿中のカドミウムの場合と異なり、年齢による変化はない。摂取されたカドミウ
11 ムの大部分 (通常 90~95%) は未吸収であるため、糞便中の総カドミウム量は
12 1 日の尿中排泄量の約 50 倍と、摂取カドミウムの良い指標となる。また、糞便
13 からの排泄は主に腸粘膜から生じるため、胆汁や膵液からの排泄はごく一部で
14 あるとの報告がある (Nordberg et al., 1985b)。

15 カドミウムは排泄率が低いため、体内への滞留効率が非常に高い。マウスとラ
16 ットの半減期は約 200-700 日 (Nordberg ら、1985b)、リスザルの場合は 2 年
17 以上である。カドミウムの半減期もばく露量に依存し、高ばく露量では半減期が
18 長くなることが動物で示されている (Engstrom and Nordberg, 1979)。これは、
19 腎臓細胞内でカドミウムと結合する腎臓の MT 量が増加するためと考えられ
20 る。同様の知見は、最近、Akerstrom ら (2013b) によって、ヒトの腎生検の研
21 究に基づいて報告された。彼らは、腎皮質の Cd 濃度が低い場合 (8 mg/kg) に
22 は腎臓でのカドミウムの生物学的半減期が短く (21 年)、高い場合 (23 mg/kg)
23 には半減期が長く (43 年) なることを見いだした。尿中では、カドミウム汚染
24 地域の住民の生物学的半減期は 14.2 年 (男性では 11.2-19.4 年)、23.5 年 (女
25 性では 17.7-35.0 年) と推定された (Suwasono et al., 2009)。血液中では、ヒ
26 トの生物学的半減期は速い成分で 100 日、遅い成分で 7~16 年である (Järup
27 et al., 1983)。この長い半減期と、MT による他の組織から腎臓へのカドミウム
28 の移動のため、長期間の低レベルばく露後は、腎臓への蓄積がヒト寿命の大部分
29 にわたって起こることになる。

31 (2) バイオアベイラビリティ

32 ①食餌組成の吸収への影響

33 エストロゲン応答配列の下流にルシフェラーゼ遺伝子を連結したレポーター
34 遺伝子を導入したトランスジェニックマウス (ERE-Luc マウス) の卵巣を摘出
35 (ovariectomized : OVX) し、マウスを AIN-93G 飼料で 2 週間飼育した後、
36 AIN-93G、アマニパン飼料、小麦パン飼料で 21 日間飼育した (それぞれ、対照

群、アマニパン群、小麦パン群)。また、AIN-93G で飼育し、塩化カドミウム (1 $\mu\text{g Cd/kg}$ 体重/日) を 21 日間強制経口投与した群 (CdCl_2 群) も検討した。各飼料の主要栄養素 (水分、脂質、タンパク質、食物繊維、灰分及び炭水化物) 組成や単位飼料あたりのエネルギー量には差はなかった。AIN-93G、アマニパン飼料、小麦パン飼料のカドミウム濃度はそれぞれ 9.22、49.22、17.57 $\mu\text{g/kg}$ であり、小麦パン群と CdCl_2 群のカドミウム総摂取量はほぼ等しく、アマニパン群のカドミウム総摂取量より著しく少なかった。

摂取/投与後 (21 日)、組織を採取し、カドミウム量の測定を行った。試験終了後の各組織中のカドミウム量 (表 2-6) を示す。なお、体重は CdCl_2 群で 14 及び 21 日に対照群よりも有意に少なかった以外は有意な変化はなかった。

アマニパン群と CdCl_2 群の小腸 (十二指腸及び空腸) 及び肝臓中カドミウム濃度は、対照群に比べて高かった。一方、小麦パン群では対照群と同程度であった。どの群でも腎臓中のカドミウム濃度は同程度であった。本試験は成熟マウスを用いており、試験開始時にすでにある程度のカドミウムが蓄積されていると考えられるため、対照群の各組織中のカドミウム濃度を試験前の濃度と同じとし、各群の組織中カドミウム濃度から対照群のカドミウム濃度を差し引くことにより、21 日間の試験期間中に生じたカドミウム蓄積変化を推計した。小腸、肝臓、腎臓を合計したカドミウム蓄積の増加はアマニパン群で最も多く 56 ng であり、次いで CdCl_2 群の 44 ng、小麦パン群の 15 ng であった。アマニパン群と CdCl_2 群のカドミウムの多くが小腸で蓄積しており、次いで腎臓、肝臓の順であった。小麦パン群では 3 種の組織間差は小さかった。

以上の結果から、著者らは、食事中的カドミウムは経口投与した CdCl_2 よりも吸収あるいは蓄積されにくいことが示唆されたとしている。(Ramachandran et al. 2011) (参照 14) [No.012](#)

表 2-6 各組織中のカドミウム蓄積量

	投与群			
	対照群	小麦パン群	アマニパン群	CdCl_2 群
カドミウム総摂取量(ng)	483	924	2580	966 ¹⁾
カドミウム摂取量 ($\mu\text{g/kg}$ 体重/日)	0.95	1.8	5.1	2.0 ²⁾
小腸 (ng (% intake))	[8]	6 ³⁾ (0.6%) ⁴⁾	36 (1.3%)	32 (6.6%)
肝臓 (ng (% intake))	[14]	4 (0.4%)	7 (0.3%)	5 (1.0%)
腎臓 (ng (% intake))	[40]	5 (0.5%)	13 (0.5%)	7 (1.4%)
3つの組織の合計	[62]	15 (1.6%)	56 (2.2%)	44 (9.1%)

1) AIN-93G からの摂取量 483 及び CdCl_2 経口投与による摂取量 483 の合計。

2) AIN-93G からの摂取量 1.0 及び CdCl_2 経口投与による摂取量 1.0 の合計。

3) AIN-93G 群の [] 内に示した各組織の平均値を差し引いた値。

1 4) 各群のカドミウム総摂取量で除した値。

2
3 育児用調製乳の組成の違いによるカドミウムのバイオアベイラビリティの差
4 異を検討した。SD ラット (11 日齢、雌雄、各群 5~6 匹) に育児用調製乳 (大
5 豆ベース (大豆調製乳)、牛乳ベース (牛乳調製乳)、小麦/オーツ麦/生乳ベース
6 (小麦等調製乳)、全粒粉/生乳ベース育児用調製乳 (全粒粉等調製乳)) 又はイ
7 オン交換水に $^{109}\text{CdCl}_2$ を混合した試料を単回経口投与し、2 又は 24 時間後ある
8 いは 4、9 又は 12 日後にホールボディ・カウンターで全身の放射活性を測定 (計
9 数効率 6.5%) 後、採血及び組織 (胃腸、肝臓、肺、腎臓、脳) の採取を行った。
10 血液及び組織の放射活性を γ -カウンターで測定 (計数効率 50%) した。測定し
11 た放射活性を試料中の放射活性で除した値で組織の蓄積率を示し、バイオアベ
12 イラビリティの指標とした。

13 イオン交換水及び牛乳調製乳を投与した群で全身の放射活性が高かった。投
14 与 24 時間後及び 4 日後の小腸 (洗浄済) の放射活性は、穀物を含んだ調製乳を
15 投与した群よりもイオン交換水及び牛乳調製乳を投与した群で有意に高かった。
16 全ての群で投与 9 日後でも 11~26%の放射活性が小腸で検出された。腎臓では、
17 投与 12 日後でも全ての群で蓄積率が増加し続けていた。血液及び肝臓でも投与
18 12 日後まで蓄積率が減少する兆候はなかった。ただし、腎臓、肝臓、血液の蓄
19 積率は低く、腸に比べて試料間の差異は明確ではなかった。これまで報告されて
20 いる成熟動物のデータに比べて、児動物では全身及び組織のカドミウムの蓄積
21 が高かった。投与後の時間が経過すると、イオン交換水及び牛乳調製乳に比べて
22 穀物を含んだ調製乳の ^{109}Cd のバイオアベイラビリティが低かった主たる要因
23 は、食物繊維及びフィチン酸のカドミウムとの結合による腸への結合の低下で
24 あると考えられた。(Eklund et al. 2001) (参照 15) [No.204](#)

25
26 Wistar ラット (12 週齢、雄) に ^{109}Cd を含む塩化カドミウム (CdCl_2) (10
27 mg Cd/kg 食餌) を 28 日間胃内投与し、このうちの 45 匹にアスコルビン酸 (ビ
28 タミン C : VC) (1.5 g/L) を同じ期間飲水投与した。投与終了後、3、6、12 時
29 間後並びに 1、2、4、8、16、32 日後 (各時点 n=5)、各組織 (肝臓、腎臓、脾
30 臓、精巣及び心臓) 及びカーカス (carcass) 中の放射活性を測定し、投与経時
31 組織濃度曲線の AUC で評価した (表 2-7 及び表 2-8)。カーカスの AUC は VC
32 非投与群で 1336、VC 群で 876 であった。程度に差異があるものの、いずれの
33 組織でも VC 投与によりカドミウム含量が低下した。(Grosicki 2004) (参照 16)

34 [No.214](#)

1

表 2-7 肝臓及び腎臓中のカドミウム含量

	肝臓 (µg)		腎臓 (µg)	
	VC 非投与群	VC 群	VC 非投与群	VC 群
3 時間後	36.44±10.96	19.60±5.59*	7.40±1.83	3.38±0.63*
6 時間後	40.21±8.17	16.63±2.85*	8.39±2.20	2.79±0.81*
12 時間後	31.77±15.67	17.33±3.30*	6.76±1.22	2.38±0.63*
1 日後	34.49±15.03	22.14±5.95*	6.70±2.00	2.22±0.58*
2 日後	20.13±3.34	17.39±2.46*	5.90±0.72	2.12±0.48*
4 日後	15.55±4.98	15.83±3.23	3.76±0.40	1.91±0.44*
8 日後	31.11±7.89	15.37±2.37*	6.25±1.19	1.55±0.50*
16 日後	34.21±5.71	24.30±4.96	6.79±1.06	2.27±0.53*
32 日後	23.43±5.70	16.31±2.85*	7.26±1.66	2.89±0.78*
AUC	21870	7880	4929	1704

2

平均±標準偏差 (n=5)

3

*VC 非投与群に対して有意差あり (n<0.05)。

4

5

表 2-8 精巣及び筋肉中のカドミウム含量

	精巣 (µg/器官)		筋肉 (µg/g 組織)	
	VC 非投与群	VC 群	VC 非投与群	VC 群
3 時間後	0.87±0.15	0.16±0.03*	0.26±0.07	0.02±0.01*
6 時間後	0.62±0.05	0.20±0.02*	0.16±0.04	0.02±0.01*
12 時間後	0.62±0.05	0.20±0.05*	0.16±0.04	0.02±0.01*
1 日後	0.77±0.10	0.20±0.04*	0.21±0.05	0.02±0.01*
2 日後	0.67±0.05	0.21±0.06*	0.20±0.05	0.05±0.01*
4 日後	0.57±0.05	0.16±0.03*	0.05±0.01	0.02±0.01*
8 日後	0.56±0.05	0.16±0.02*	0.05±0.02	0.03±0.01
16 日後	0.77±0.15	0.21±0.05*	0.05±0.01	0.03±0.01*
32 日後	0.67±0.15	0.21±0.04*	0.05±0.01	0.02±0.01*
AUC	474	130	487	289

6

平均±標準偏差 (n=5)

7

*VC 非投与群に対して有意差あり (n<0.05)。

8

9

SD ラット (雄、各群 5 匹) を AIN-93G をベースにした組成の異なる 5 種類の飼料 (表 2-9) で 7 日間飼育した後、12 時間絶食した。その後、各飼料に栽培中に ¹⁰⁹Cd で標識したデュラム小麦を混合した飼料で 3 時間飼育した後、各飼料に戻し 15 日間飼育し、カドミウムの吸収に対する食物組成 (亜鉛、穀物の割合) の影響を検討した。デュラム小麦摂取後から 24 時間毎にホールボディ・カウンターで外部からラット体内の放射活性を測定し、15 日後に肝臓及び胃腸管を採取し放射活性を測定した (表 2-10)。

15

1 全体的に食事後の ^{109}Cd 蓄積は時間経過によって指数関数的に減少した。小
 2 麦を含まない飼料を与えられたラットでは、亜鉛摂取の増加に伴い、亜鉛軽度欠
 3 乏群(WOW8)よりも亜鉛充足群(WOW28)、及び亜鉛過剰群(WOW101)でカドミ
 4 ウム吸収は減少した: WOW8、WOW28、WOW101 のカドミウム吸収率は 7.7、
 5 4.6、2.3%であった。小麦を含む飼料を給与された WW8 群 (亜鉛軽度欠乏群)
 6 と WW28 群 (亜鉛充足群) のカドミウム吸収率は 3.8、2.6%であり、小麦を含
 7 まない飼料を給与されたラットよりも ^{109}Cd の吸収と蓄積は少なかった。この
 8 差に関して著者らは、小麦に含まれる食物繊維やフィチン酸がカドミウムと不
 9 溶性複合体を生じるためであると考察している。また、この試験条件では、摂取
 10 した小麦中 ^{109}Cd のわずかな部分のみがバイオアベイラブルであると考察して
 11 いる。著者らは、亜鉛が栄養素的な必要量に満たないとカドミウムの吸収を高め
 12 る可能性があるかと考察している。(House et al. 2003) (参照 17) [No.215](#)

13
14 表 2-9 5種類の飼料中の全粒小麦の添加、亜鉛、カドミウム含量

飼料名	全粒小麦の添加 (g/kg)	亜鉛含量 ¹⁾		カドミウム含量	
		μg/g	mmol/kg	μg/kg	μmol/kg
WOW8	0	8	0.12	<2	<0.02
WOW28	0	29	0.44	<2	<0.02
WOW101	0	101	1.55	<2	<0.02
WW8	50	8	0.12	6	0.05
WW28	50	28	0.43	6	0.05

15 1) 栄養学的に、8 μg/g を”marginal level”、28-29 μg/g を”adequate level”、
 16 101 μg/g を”surplus level”として設定している。

17
18 表 2-10 投与した ^{109}Cd に対する吸収・分布の割合

飼料名	吸収率(%) ¹⁾	15 日後の放射活性の割合(%)		
		全身	腸	肝臓
WOW8	7.7 ^a	1.81 ^a	0.78	0.55
WOW28	3.8 ^b	1.33 ^{ab}	0.58	0.40
WOW101	2.4 ^b	1.22 ^b	0.41	0.44
WW8	4.6 ^b	1.66 ^{ab}	0.62	0.55
WW28	2.6 ^b	1.26 ^b	0.41	0.46

19 1) ホールボディ・カウンタのデータから算出

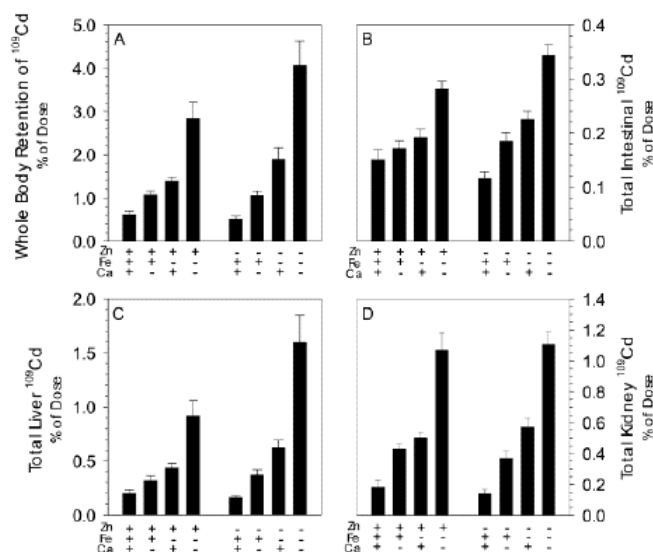
20 ab 異なる肩文字間の平均値に有意差あり

21
22 SD ラット (3 週齢、雌、各群 8 匹) に米を混合した AIN-93G をベースとし、
 23 亜鉛、鉄及びカルシウムについて各金属の欠乏境界量 (marginal) 又は充分量
 24 (adequate) を組み合わせた 8 種の飼料を 5 週間給与し、飼料中の亜鉛、鉄及

1 びカルシウムがカドミウムの吸収及び残留率に及ぼす影響について検討した。
 2 各飼料を与えられてから 5 週間後、各群 5 匹について 9 時間絶食した後
 3 $^{109}\text{CdCl}_2$ でラベルした飼料を投与した。完食後直ちにホールボディ・カウンタ
 4 で放射活性を測定し、初期値とした。再び各飼料を給与し、糞を回収した。15.5
 5 日後にホールボディ・カウンタで残留放射活性を測定し、採血及び組織（肝臓、
 6 腎臓、小腸及び大腿骨）の採取を行った。各組織について、放射活性及びカドミ
 7 ウム含量を測定した。

8 全身及び各組織の放射活性を図 2-7、カドミウム濃度を図 2-8 に示した。
 9 鉄又はカルシウムが欠乏境界量の群では全身の ^{109}Cd の残留が対照の約 3 倍で
 10 あった。亜鉛、鉄及びカルシウムすべてが欠乏境界量の群では、3 金属がすべて
 11 充分量の群に比べて約 8 倍の ^{109}Cd の残留であった。肝臓及び腎臓のカドミ
 12 ウム濃度に対する飼料中の金属の影響も ^{109}Cd の全身残留への影響と同様であっ
 13 た。

14 著者らは、欠乏境界量のミネラル摂取では、充分量のミネラルを摂取している
 15 場合に比べて、同じカドミウム摂取量でも毒性リスクが高まる可能性が示唆さ
 16 れたとしている。(Reeves and Chaney 2002) (参照 18) [No.218](#)



18 図 2-7 全身、腸、肝臓及び腎臓中の ^{109}Cd 残留放射活性
 19 平均と標準誤差 (n=5)
 20
 21

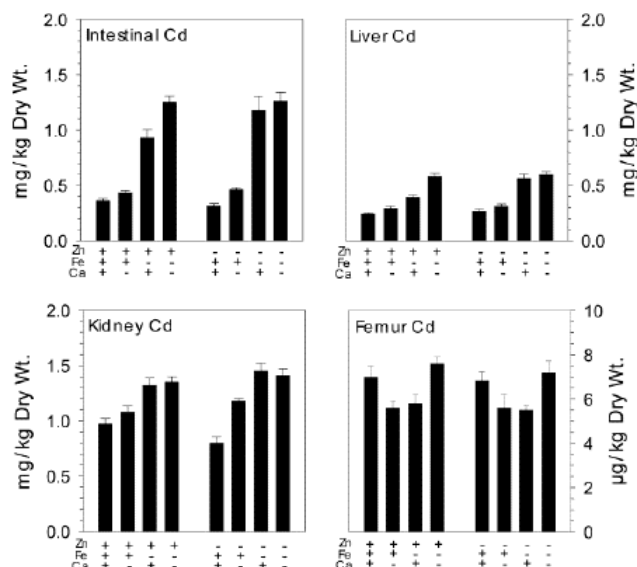


図 2-8 腸、肝臓、腎臓及び大腿骨中のカドミウム濃度
平均と標準誤差 (n=5)

②ばく露量推定

Zhao ら (2017) は、ヒトの尿中カドミウム濃度 (クレアチニン補正) をカドミウム摂取量から 1-コンパートメントモデルで算出する際に、摂取量に食事中カドミウム測定総量を用いた場合と、バイオアベイラビリティ (bioavailability: BA) を考慮した場合について比較し、後者の必要性を示している。本研究では、塩化カドミウム (CdCl₂) 単独投与時の BA に対する食事中カドミウムの BA の比である相対バイオアベイラビリティ (RBA) を用いている。試験としては、(i) マウスを用いた各試料の RBA の算出、(ii) ヒト尿中カドミウム濃度の実測値と RBA を用いて摂取量から 1-コンパートメントモデルで推定される尿中濃度の比較検討を行っている。

(i)RBA の算出

米 10 種類、小麦 8 種類及び野菜 6 種類の試料の RBA を算出した。各試料と基礎飼料を等量混合し、Balb/c マウス (雌、体重 18~20 g、各群 3 匹) に 10 日間混餌投与した。また、米及び小麦 1 種類 (穀物中でカドミウム濃度が最少)、野菜 6 種類については塩化カドミウム (CdCl₂) を添加した飼料も混餌投与した。10 日後に腎臓を採取しカドミウムを定量した。算出されたカドミウムの腎臓中濃度及び摂取量を用いて下式により各試料の RBA を算出した。

$$RBA (\%) = \left\{ \left(\frac{\text{腎 Cd}_{\text{food}}}{\text{Cd dose}_{\text{food}}} \right) \times \left(\frac{\text{Cd dose}_{\text{CdCl}_2}}{\text{腎 Cd}_{\text{CdCl}_2}} \right) \right\} \times 100$$

Cd dose_{food} 及び Cd dose_{CdCl₂} : 等量混合物及び CdCl₂ 添加飼料のカドミウム

ム摂取量

腎 Cd_{food} 及び腎 Cd_{CdCl₂} : 等量混合物及び CdCl₂ 添加飼料摂取後のマウスの腎臓中カドミウム濃度

カドミウムの RBA は米では 16.9±9.9%から 57.4±9.7%、小麦では 37.4±2.0%から 67.6±2.6%であった。また、リーキ (leek) とアマランス (amaranth) では RBA の変動が大きく 78.0±17.6%と 67.2±21.0%であり、かぼちゃ蔓 (pumpkin vine)、チンゲン菜 (pakchoi)、ヨウサイ (water spinach) では変動は中程度でそれぞれ 44.3±9.5%、44.0±8.5%、41.3±8.6%であり、タロ芋 (taro) では 17.7±2.6%と変動は小さかった。

(ii) ヒト尿中カドミウム濃度の実測値と推定値

中国江蘇省宜興市 (汚染地域) で実施した疫学研究の対象者 (非喫煙者 119 名、男性 37 名、女性 82 名、14~97 歳) のうち 63 名について尿中カドミウム濃度 (クレアチニン補正) の実測値と摂取量からの推定値を比較した。カドミウムの主たるばく露源が米 (71.1%) であることを確認し、米の摂取量 (自己申告) と各自が摂取している米のカドミウム含量とその RBA から推定される尿中カドミウム濃度と実測値を算出した (図 2-9)。本試験で用いた推計式を以下に示した。加齢に伴い尿中カドミウム/クレアチニン比は増加しており、推計式には被験者の年齢を独立変数に取り込んだ Amzal ら (2009) の薬剤動態モデル式 (1) を用いた。また、推計に RBA を用いない場合の米からのカドミウム摂取量の推定には式 (2) を用い、推計に RBA を用いる場合の米からのカドミウム摂取量の推定には式 (3) を用いた。

実測値の幾何平均が 1.20 µg/g クレアチニン (範囲 : 0.28~5.41) であったのに対し、カドミウム摂取量の推定に RBA を用いない場合 (predicted-total Cd)、幾何平均が 4.14 µg/g クレアチニン (範囲 : 0.12~33.0) であった。RBA を用いた場合 (predicted-bioavailable Cd)、幾何平均が 1.07 µg/g クレアチニン (範囲 : 0.02~19.3) であり、実測値に近い値であった。(Zhao et al. 2017) (参照 19) [No.202](#)

尿中カドミウム/クレアチニン比の推計式 (1)

$$Cd_{urine}(age) = \frac{fu \times fk}{\log(2)} \times d \times t_{1/2} \frac{\left[1 - \exp\left(-\frac{\log(2) \times age}{t_{1/2}}\right) \right]}{\left[1 - \exp\left(-\frac{\log(2)}{t_{1/2}}\right) \right]}$$

1 f_k^5 はいくつかの生理学的およびカドミウムに関連する定数であり、 f_k は腎臓
 2 皮質と尿のカドミウム比、 d は米からのカドミウム摂取量、 $t_{1/2}$ はカドミウム
 3 の半減期であり、Amzalら(2009)にしたがって $f_k \times f_k$ を0.005、 $t_{1/2}$ を11.6
 4 年とした。

5
 6 推計にRBAを用いない場合のコメ由来のカドミウム摂取量(d)式(2)

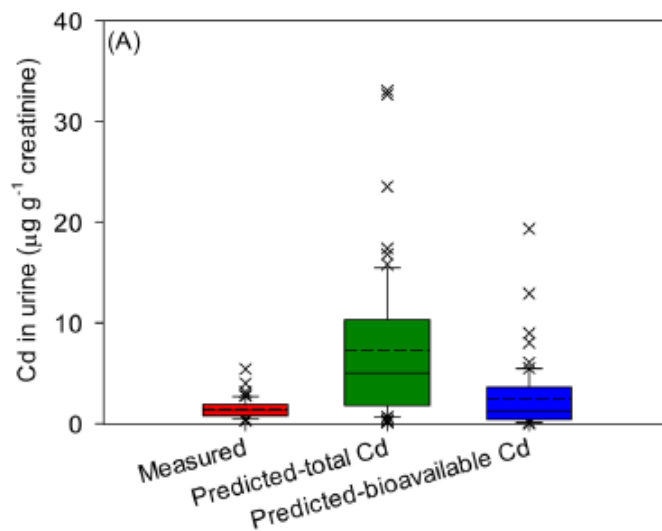
$$d = \frac{C \times IR}{BW}$$

7
 8
 9 C は被験者が摂取している米試料中のカドミウム濃度($\mu\text{g/g}$)、 IR は聞き取り
 10 による米摂取量(g/d)、 BW は被験者の体重(kg)

11
 12 推計にRBAを用いる場合のコメ由来のカドミウム摂取量(d)式(3)

$$d = \frac{C \times IR \times RBA}{BW}$$

13
 14
 15 C は被験者が摂取している米試料中のカドミウム濃度($\mu\text{g/g}$)、 IR は聞き取り
 16 による米摂取量(g/d)、 RBA は対応する米飼料を用いた場合のカドミウムの
 17 RBA (0~1.0)、 BW は被験者の体重(kg)



19 図2-9 尿中カドミウム濃度(クレアチニン補正)

20 左:実測値、中央:RBAを用いない推定値、右:RBAを用いた推定値
 21 箱は25と75パーセントイル値、箱内の実線は中央値、破線は
 22

⁵ Zhao et al. 2017の数式の値については、本文では原著と異なる表記で記載した。

1 平均値を示している。誤差線は 5 と 95 パーセンタイル値を示している。
2 ×は外れ値を示している。

3
4 Yao ら (2021) では、カドミウムの生体内でのバイオアベイラビリティ及びバ
5 イオアクセシビリティについて、カドミウム汚染度合の異なる米を用いて検討
6 している。バイオアベイラビリティについては、マウスを用いた *in vivo* 試験及
7 び Caco-2 細胞 (ヒト結腸がん由来の小腸上皮細胞様細胞株) を用いた *in vitro*
8 試験、バイオアクセシビリティについては人工消化液を行いた *in vitro* 試験で
9 検討した。試験には汚染米を調理した後のものを用いた。調理前後のカドミウム
10 含量を表 2-11 に示す。さらに市販の米 (Rice-N: カドミウム含量 0.019 mg/kg)
11 に塩化カドミウム (CdCl₂) を添加してカドミウム含量をカドミウム濃度が最も
12 高い米 (Rice-H) と等量にした試料 (CdCl₂+Rice-N) も試験に供した。マウス
13 を用いた *in vivo* 試験では、米試料とマウス飼育用基礎飼料を混合 (48.5: 51.5)
14 したものを混餌投与した。

15
16 (i) バイオアクセシビリティ

17 α-アミラーゼを含む人工唾液 (pH 6.2)、ペプシンを含む人工胃液 (pH 1) 並
18 びにパンクレアチンとリパーゼを含む人工腸液 (pH 6.9) を用いたオランダ国
19 立公衆衛生環境研究所 (RIVM) の方法を改変し、消化液処理を行った。各人工
20 消化液の処理後に溶出した可用性画分のカドミウム量を測定し、下式によりバ
21 イオアクセシビリティを算出した (表 2-12)。

$$\text{バイオアクセシビリティ(\%)} = \frac{\text{消化後の液中カドミウム量}}{\text{消化前の米中カドミウム量}} \times 100$$

23
24 人工腸液を用いた消化後におけるカドミウムのバイオアクセシビリティは、
25 CdCl₂、CdCl₂+ Rice-N、Rice-H、Rice-M、Rice-L でそれぞれ 99.29%、92.57%、
26 90.04%、91.11%、94.73%でありいずれも高かった。

27
28 (ii) *In vitro* バイオアベイラビリティ

29 Caco-2 細胞の単層培養系膜透過性試験において、(i)において得られた消化液
30 を試験試料として一定量添加し、3 時間培養後のカドミウム濃度を測定し下式に
31 より *in vitro* におけるバイオアベイラビリティを算出した (表 2-13)。

$$\text{in vitro バイオアベイラビリティ(\%)} = \frac{\{1 - (\text{CAP} \times \text{VAP}) / (\text{FAP} \times \text{KAP})\}}{\times 100$$

CAP : 3 時間後の管腔側カドミウム濃度

VAP : 管腔側液量

FAP : (i) で用いた米中のカドミウム含量

KAP : 消化液 0.5 mL に相当する米の量

すなわち、ここで示したバイオアベイラビリティは、管腔側に添加したカドミウムがどれだけ減少したかの割合を表している。バイオアベイラブルなカドミウム量は、Caco-2 細胞に蓄積したカドミウムと側底膜を透過したカドミウムの合計である。

CdCl₂ 群、CdCl₂+Rice-N 群、Rice-H 群の *in vitro* バイオアベイラビリティは 27.50%、20.78%、21.90% であり、CdCl₂ 群では CdCl₂+Rice-N 群と Rice-H 群よりも高かった。Rice-M 群と Rice-L 群の *in vitro* バイオアベイラビリティは 26.90%、36.46% であり、Rice-M 群は Rice-H 群よりも、Rice-L 群は Rice-M 群よりも高かった。

(iii) *In vivo* バイオアベイラビリティ

ICR マウス (4~5 週齢、雌、各群 6 匹) に表 2-14 に示した飼料を 21 日間混餌投与した。対照はマウス飼育用基礎飼料とし、これに塩化カドミウム (CdCl₂) を添加しカドミウム含量を Rice-H と等しくした試料 (CdCl₂ 群) も混餌投与した。21 日後採血及び組織 (心臓、肝臓、脾臓、肺及び腎臓) の採取を行い、カドミウムを定量した。各組織中のカドミウム濃度は表 2-15 のような結果となり、CdCl₂ 群におけるバイオアベイラビリティに対する各飼料群のバイオアベイラビリティの比である相対バイオアベイラビリティ (RBA) を下式により算出した (図 2-10)。

$$\text{RBA (\%)} = \left\{ \left(\frac{\text{組織 Cd}_{\text{rice}}}{\text{組織 Cd}_{\text{CdCl}_2}} \right) \times \left(\frac{\text{Cd dose}_{\text{CdCl}_2}}{\text{Cd dose}_{\text{rice}}} \right) \right\} \times 100$$

Cd dose_{rice} 及び Cd dose_{CdCl₂} : 米試料群及び CdCl₂ 群のカドミウム摂取量
組織 Cd_{rice} 及び組織 Cd_{CdCl₂} : 米試料群及び CdCl₂ 群の組織中カドミウム濃度

CdCl₂ 群、CdCl₂+Rice-N 群、Rice-H 群の尿中及び糞中カドミウム排泄に差はなかったが、カドミウムの組織分布には差が認められた。CdCl₂ 群と CdCl₂+Rice-N 群の分布は類似しており、多くの組織における差はわずかだった。Rice-H 群では、肝臓中カドミウム濃度は CdCl₂ 群と CdCl₂+Rice-N 群より低く、肺中カドミウム濃度は CdCl₂ 群と CdCl₂+Rice-N 群より高かった。全体的には、

1 米中のカドミウム濃度が高いほど、血液、各組織、排泄物中カドミウム濃度は増
2 加した。一方、対照群と Rice-L 群間に血液、各器官、排泄物中カドミウム濃度
3 の差はなかった。

4 これらの結果から、著者は、消化吸収後にカドミウムは血液中に蓄積しにくく、
5 多くが尿と糞に排泄され、少量のカドミウムが組織に蓄積されると考察してい
6 る。

7 また、組織（心臓、肝臓、脾臓、肺、腎臓）中のカドミウム濃度と摂取したカ
8 ドミウム量との比から、蓄積率を検討した結果、カドミウムの蓄積率は CdCl₂
9 群、CdCl₂+Rice-N 群、Rice-H 群で、それぞれ 0.30%、0.27%、0.21%であり、
10 CdCl₂群におけるカドミウム蓄積率は Rice-H 群より高かった。Rice-L 群と Rice-
11 M 群のカドミウムの蓄積率はそれぞれ 0.45%、0.32%であり、Rice-H 群を含む
12 3 群間で差が認められた。

13 著者らは、米自体とカドミウム濃度がともに、カドミウム蓄積率に影響すること
14 示唆するとしている。さらに、腎臓、肝臓又は腎臓+肝臓中カドミウム量から算
15 出した米中カドミウムの RBA は、それぞれ 77.19~97.32%、36.58~54.66%、
16 60.91~76.69%の範囲にあった。

17 リスク評価の指標である目標ハザード比（経口参照用量に対するヒト推定摂
18 取量の比（THQ : target hazard quotient））を算出する際に、*in vitro* でのバイ
19 オアベイラビリティを考慮するか否かで比較した。考慮しない場合、THQ が考
20 慮した場合の 2.7~4.6 倍となり、カドミウムの健康影響リスクを過大評価して
21 いる可能性が示唆されたとしている。（Yao et al. 2021）（参照 20） [No.205](#)

22
23 表 2-11 汚染米中のカドミウム含量

試料	カドミウム含量 (mg/kg)	
	調理前	調理後
Rice-L	0.101±0.008	0.111±0.004
Rice-M	0.329±0.011	0.400±0.017
Rice-H	0.529±0.010	0.655±0.014

24 平均±標準偏差

25
26 表 2-12 バイオアクセシビリティ (%)

試料	人工唾液	人工胃液	人工腸液
CdCl ₂	99.01	100.13	99.29
CdCl ₂ +Rice-N	46.76	100.12	92.57
Rice-H	21.10	100.70	90.04
Rice-M	28.28	99.99	91.11
Rice-L	15.65	99.30	94.73

1

2

表 2-13 *In vitro* バイオアベイラビリティ (%)

CdCl ₂	CdCl ₂ + Rice-N	Rice-H	Rice-M	Rice-L
27.50	20.78	21.90	26.90	36.46

3

4

表 2-14 投与飼料中のカドミウム含量

飼料	対照	CdCl ₂	CdCl ₂ + Rice-N	Rice-L	Rice-M	Rice-H
カドミウム含 量 (mg/kg)	0.078± 0.003	0.413± 0.040	0.411± 0.012	0.095± 0.002	0.258± 0.001	0.402± 0.016

5

平均±標準偏差

6

7

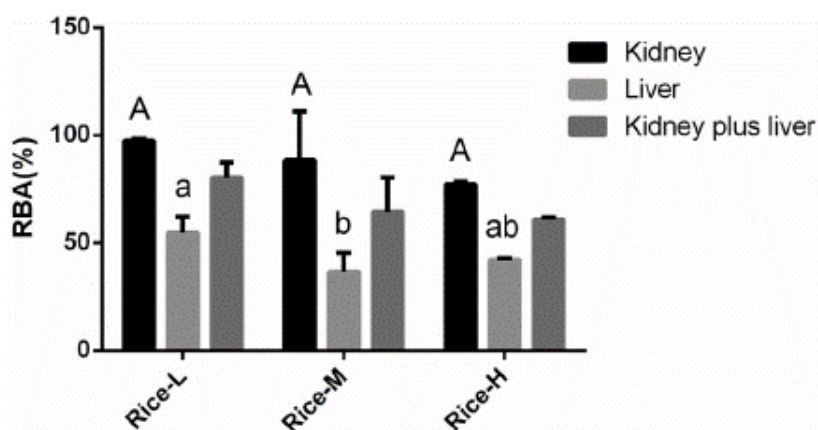
表 2-15 組織中のカドミウム濃度 (μg/kg 湿重量)

	対照群	CdCl ₂ 群	CdCl ₂ + Rice-N 群	Rice-H 群	Rice-M 群	Rice-L 群
心臓	1.92±0.64 ^a	3.40±0.95 ^{bc}	3.98±0.20 ^c	4.15±1.40 ^c	3.33±0.41 ^{abc}	2.09±0.35 ^{ab}
肝臓	10.19±1.41 ^a	64.93±8.02 ^d	59.81±5.73 ^d	39.43±2.94 ^c	19.47±3.27 ^b	10.77±1.65 ^a
脾臓	2.73±0.30 ^a	5.18±1.07 ^{bc}	5.67±1.21 ^c	5.00±1.31 ^{bc}	3.87±0.44 ^{ab}	2.63±0.21 ^a
肺	3.18±0.72 ^a	3.53±0.71 ^a	4.17±0.91 ^{ab}	8.48±1.81 ^c	5.58±0.88 ^b	3.84±0.58 ^{ab}
腎臓	20.98±3.21 ^a	77.97±6.49 ^c	75.70±5.76 ^c	83.62±6.43 ^c	54.45±10.19 ^b	23.45±3.41 ^a
血液	0.48±0.11 ^a	0.62±0.07 ^a	0.58±0.10 ^a	0.56±0.03 ^a	0.55±0.07 ^a	0.52±0.06 ^a
尿	118.38±20.38 ^a	287.99±34.33 ^{cd}	267.07±30.18 ^{cd}	301.61±51.27 ^d	197.75±7.95 ^{bc}	134.40±13.67 ^{ab}
糞	355.16±21.76 ^a	1801.40±59.68 ^c	1980.37±110.21 ^c	1900.30±81.49 ^c	1138.29±215.27 ^b	426.26±63.12 ^a

8 平均±標準偏差 (n=6)

9 a,b,c : 異なる肩文字間に有意差あり (p<0.05)。

10



11

12

図 2-10 *In vivo* RBA の CdCl₂ 群 に対する相対値 (%)
(CdCl₂ 群の RBA を 100% とした相対値)

13

1 平均と標準偏差(n=6)

2 大文字間、異なる小文字間で有意差あり (p<0.05)

3
4 Weiら (2021) では、カドミウムの生体内での *in vivo* バイオアベイラビリティ
5 イ及び *in vitro* バイオアクセシビリティの各指標について、12種の野菜をそれ
6 ぞれ凍結乾燥したもの(カドミウム含量 0.09~4.36 mg/kg 乾燥重量)を用いて
7 相関性を検討している。利用能の指標として、バイオアベイラビリティはラット
8 を用いた *in vivo* 試験、バイオアクセシビリティは人工消化液を行いた4種の *in*
9 *vitro* 試験で検討した。

10
11 (i) *In vitro* バイオアクセシビリティ

12 各消化処理 (SRBC、IVG、PBET 及び DIN 法) 後、溶出したカドミウム量
13 から下式によりバイオアクセシビリティを算出した。12種の野菜全体でのバイ
14 オアクセシビリティ (平均値及び範囲) を表 2-16 に示した。

$$\text{バイオアクセシビリティ-(\%)} = (\text{消化後の液中カドミウム量} / \text{消化前の野菜中カドミウム量}) \times 100$$

16
17 (ii) *In vivo* バイオアベイラビリティ

18 SDラット (180~220 g、雄、各群3匹) に試料を10日間混餌投与した。試
19 料は、凍結乾燥野菜を15%の割合で対照飼料 (AIN-93G) と混合したもの(カ
20 ドミウム含量 0.014~0.654 mg/kg 乾燥重量) 及び AIN-93G に塩化カドミウム
21 (CdCl_2) を添加しカドミウム含量を 0.045、0.090、0.135 又は 0.225 mg/kg と
22 したものをを用いた。10日後肝臓及び腎臓を採取し、カドミウムを定量した。下
23 式により CdCl_2 投与時のカドミウムのバイオアベイラビリティに対する各試料
24 中カドミウムのバイオアベイラビリティの比である相対バイオアベイラビリ
25 ティ (RBA) を算出した。図 2-11 に野菜中のカドミウム含量と RBA をプロット
26 したものを示した。両者の間に有意な強い相関が認められた。

$$\text{RBA (\%)} = \{ \text{組織 Cd} / \text{組織 Cd}_{\text{CdCl}_2} \times \text{Cd dose}_{\text{CdCl}_2} / \text{Cd dose} \} \times 100$$

Cd dose 及び $\text{Cd dose}_{\text{CdCl}_2}$: 試料及び塩化カドミウム (CdCl_2) 添加飼料の
カドミウム摂取量

組織カドミウム及び組織カドミウム CdCl_2 : 試料及び塩化カドミウム (CdCl_2)
添加飼料摂取後のラットの組織中カドミウム濃
度 (肝臓と腎臓の合算)

27

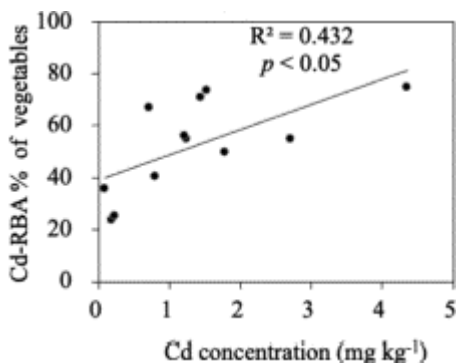
12種の野菜について、*in vitro* バイオアクセシビリティ（4手法）と *in vivo* バイオアベイラビリティをプロットしたところ（図 2-12）、PBET 及び IVG によるバイオアクセシビリティと *in vivo* バイオアベイラビリティの相関はそれぞれ $R^2=0.66\sim 0.69$ 、及び $R^2=0.67\sim 0.68$ であった。

著者らは、単なる野菜中カドミウム含量の総計ではカドミウムの摂取量を過大評価している可能性があり、バイオアベイラビリティを考慮すべきであると
 7 している。（Wei et al. 2021）（参照 21） [No.208](#)

9 表 2-16 *In vitro* バイオアクセシビリティ (%)

方法	人工胃液	人工腸液
SRBC	33.04 (15.55~51.33)	25.53 (12.77~36.32)
DIN	30.15 (9.93~45.12)	24.08 (9.09~43.55)
IVG	25.59 (12.43~43.48)	21.2 (10.20~37.52)
PBET	25.85 (9.63~42.14)	19.85 (8.71~40.02)

10 平均値（範囲）



12 図 2-11 カドミウム含量と RBA の関係

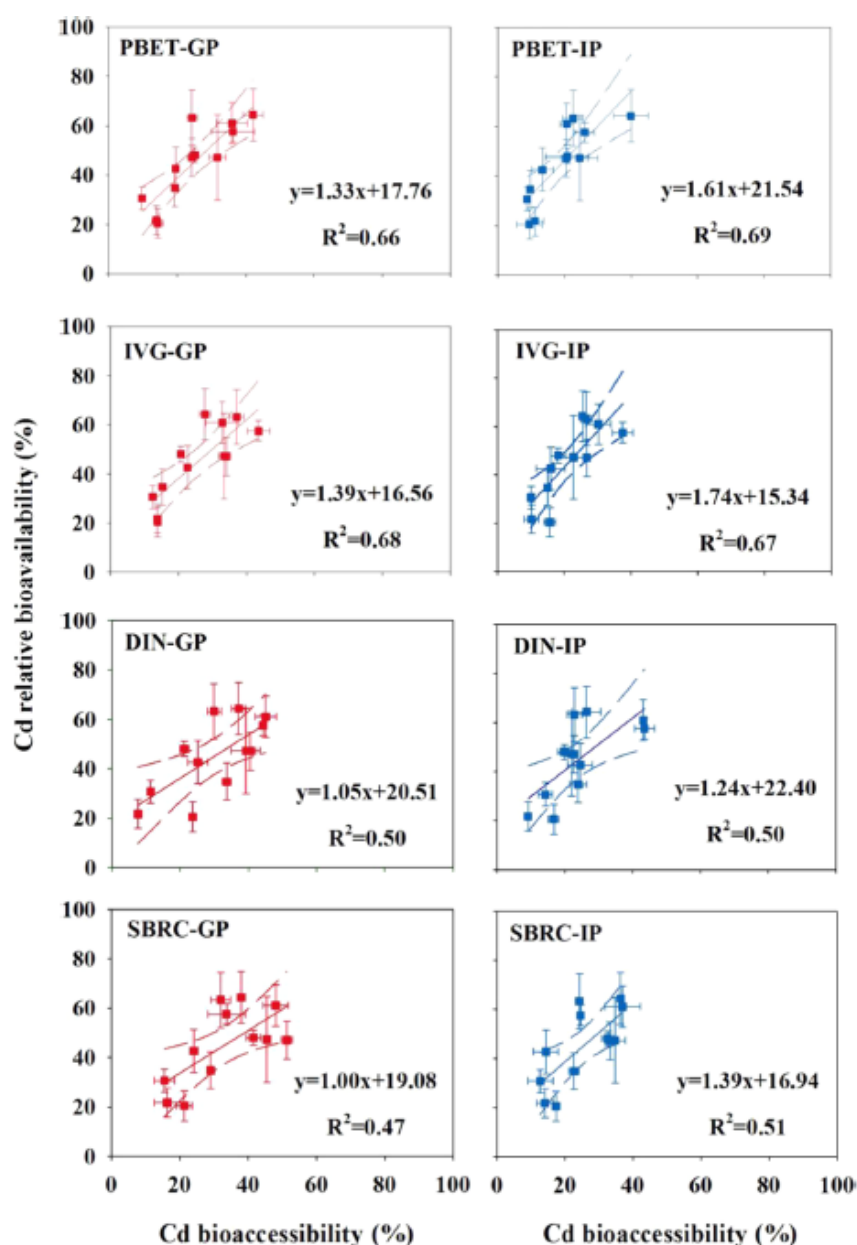


図 2-12 *In vitro* バイオアクセシビリティ (4 手法 : SBRC, IVG, DIN, PBET) と *in vivo* 相対バイオアベイラビリティの関係

Xu ら (2021) は、カドミウムの土壌汚染地域を対象として、ヒトの尿中カドミウム濃度 (クレアチニン補正) をカドミウム摂取量から 1-コンパートメントモデルで算出する際に、摂取量に食事中カドミウム測定総量を用いた場合と、生体での利用能 (*in vitro* バイオアクセシビリティ又はバイオアベイラビリティ) を考慮した場合について比較し、後者の必要性を示している。本研究では、バイオアクセシビリティについては人工消化液、バイオアベイラビリティについては Caco-2 細胞 (ヒト結腸がん由来の小腸上皮細胞様細胞株) を用いて検討した。

1 α -アミラーゼを含む人工唾液 (pH 6.3~6.7)、ペプシンとムチンを含む人工
 2 胃液 (pH 1~2)、パンクレアチンとリパーゼを含む人工十二指腸液 (pH 7.8)
 3 並びに胆汁 (pH 6.5) を用いた RIVM の人工消化処理を行った。各人工消化液
 4 の処理後に溶出した可用性画分のカドミウム量を測定し、Yao et al. (2021) (参
 5 照 14) No.205 で示された式によりバイオアクセシビリティを算出した。希釈
 6 した人工消化液を試験試料として単層培養した Caco-2 細胞の管腔側培養液に添
 7 加し、培養前及び 4 時間培養後のカドミウム濃度を測定し、下式により *in vitro*
 8 におけるカドミウム吸収率 (%) を算出した。

$$\text{Absorption rate (\%)} = \frac{Cd_{AP1} \times V_2 - Cd_{AP2} \times V_3}{Cd_{AP1} \times V_2} \times 100\%$$

Cd_{AP1} : 培養前の管腔側カドミウム初期濃度

V_2 : 培養前管腔側液量

Cd_{AP2} : 培養後の管腔側カドミウム濃度

V_3 : 培養後管腔側液量

10
 11 すなわち、ここで示したバイオアベイラビリティは、管腔側に添加したカドミ
 12 ウムがどれだけ減少したかの割合を表している。バイオアベイラブルなカドミ
 13 ウム量は、Caco-2 細胞に蓄積したカドミウムと側底膜を透過したカドミウムの
 14 合計である。

15 次いで、バイオアクセシビリティ (%) とカドミウム吸収率 (%) の積をバイ
 16 オアベイラビリティ (%) として求めた。

17 カドミウムの主なばく露源として食物中の米及び葉物野菜を想定して摂取量
 18 の算出を行っている。さらに、調理・加工方法により米 (未調理 : RR、及び炊
 19 飯 : BR) 及び葉物野菜 (未調理 : RV、茹で野菜 : BV、及び炒め野菜 : FV) 中
 20 のカドミウム含量の差異を検討し摂取量算出を行った。

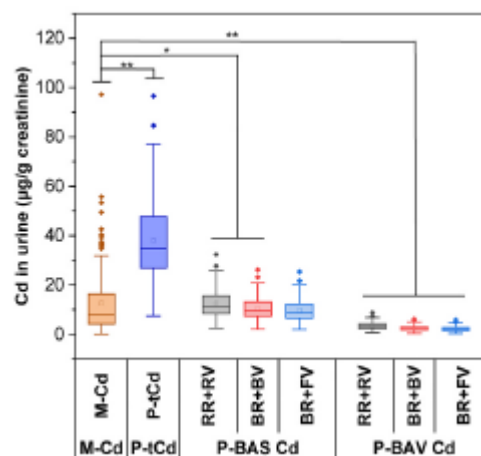
21 野菜及び米のカドミウム濃度は 0.74 ± 0.90 mg/kg (平均 \pm SD、以下同) と 0.08
 22 ± 0.16 mg/kg であった。炊飯により米中カドミウム濃度は変化しなかったが、
 23 茹で調理中に野菜中カドミウムの一部は茹で汁に移行したため、14%減少した。
 24 また、炒め調理による野菜中カドミウムの損失はわずかであった。生米のバイ
 25 オアクセシビリティは $34.29 \pm 11.43\%$ (範囲 20~63%) だったが、炊飯により 6
 26 ~52%減少し、 $26.91 \pm 11.45\%$ となった。野菜中カドミウムのバイオアクセシビ
 27 リティは $19.84 \pm 9.70\%$ (3~32%) であり、生米と比べて低かった。茹で野菜で
 28 のバイオアクセシビリティは $31.37 \pm 12.66\%$ であり、茹で調理によって最大 5.5
 29 倍増加した。炒め野菜でのバイオアクセシビリティは $15.59 \pm 6.82\%$ であり、炒

1 め調理によって最大 88%減少した。

2 米及び野菜中カドミウムのバイオアベイラビリティはバイオアクセシビリティの結果の傾向と大きな差はなかった。生米のバイオアベイラビリティは $9.39 \pm 6.37\%$ (2~21%) であり、炊飯により $6.45 \pm 4.43\%$ に減少した。生野菜のバイオアベイラビリティは $3.72 \pm 3.38\%$ (0.2~13%) であり、炒め調理によって $1.27 \pm 1.69\%$ に減少したが、茹で調理によって $7.91 \pm 4.59\%$ に増加した。

7 汚染地域の対象者 142 名 (40~80 歳、男性 66 名、女性 76 名) について尿中カドミウム濃度 (クレアチニン補正) の実測値と摂取量からの推定値を比較した。なお、Zhao et al. (2017) [No.202](#) と同様に Amzal ら (2009) の体内動態モデル式 (1) とカドミウム摂取量式 (2, 3) を用いた。

11 米及び野菜の摂取量 (自己申告) 並びに各自が摂取している米と野菜のカドミウム含量及びこれらのバイオアクセシビリティとバイオアベイラビリティから推定される尿中カドミウム濃度と実測値を比較した (図 2-13)。実測値の幾何平均値が $7.68 \mu\text{g/g}$ クレアチニン (範囲 : $0.18 \sim 97.15$) であったのに対し、カドミウム摂取量の推定にバイオアベイラビリティを考慮しない場合 (P-tCd)、幾何平均は $38.09 \mu\text{g/g}$ クレアチニン (範囲 : $7.48 \sim 96.57$) となり、実測値の 4 倍であった。バイオアクセシビリティを考慮した場合 (P-BAS Cd)、推定値が実測値に近くなった。一方、バイオアベイラビリティを考慮した場合においても実測値と同等であったが、予測値と実測値の間に有意差がみられた ($p < 0.01$)。 (Xu et al. 2021) (参照 22) [No.209](#)



22 図 2-13 尿中カドミウム濃度 (クレアチニン補正) の実測値と推定値

23 M-Cd : 実測値 P-tCd : 利用能を考慮しない推定値

24 P-BAS Cd : バイオアクセシビリティを考慮した推定値

25 P-BAV Cd : バイオアベイラビリティを考慮した推定値

26 RR+RV : 生の米及び野菜 BR+BV : 炊飯及び茹で野菜

27 BR+FV : 炊飯及び炒め野菜

1 水平線は下から最小値、第1四分位点、中央値、第3四分位点、最大値を、外れ値
2 は箱外の各点として示されていると考えられる。

3 *p<0.05, **p<0.01.

4 (3) 妊娠期の影響

5 CD-1 マウス (各群 10 匹) の妊娠 9 日目に塩化カドミウム (CdCl_2) を腹腔内
6 投与 (4.5 mg/kg 体重) した場合の 24 時間後 (図 2-14) 及び妊娠 18 日目 (図
7 2-15) における母体及び胎児のカドミウム分布が示されている。

8 妊娠 9 日目のマウスへカドミウムを単回投与し、短期間 (24 時間後) の影響を
9 検討した結果、母体の血清、肝臓、腎臓中カドミウム濃度はカドミウム投与によ
10 り増加した。カドミウム投与により胎盤のカドミウム濃度は 60 倍に増加したが、
11 母体の肝臓、腎臓中カドミウム濃度の 4.3%、19.7% であった。胚のカドミウム
12 濃度もカドミウム投与によって 11 倍になったが、胎盤、母体の肝臓、腎臓カド
13 ミウム濃度の 26.9%、1.2%、5.3% と低かった。

14 妊娠 9 日目のマウスへカドミウムを単回投与し、長期間 (妊娠 18 日目) の影
15 響を検討した結果、カドミウムを投与された母体の血清、肝臓、腎臓中カドミウ
16 ム濃度は高値を維持していた。胎盤中カドミウム濃度も高値を維持していたが、
17 母体の肝臓の 2.4%、母体の腎臓の 6.1% だった。

18 胎児における肝臓中カドミウム濃度は母体へのカドミウム投与によって 4.9
19 倍増加したが、母体の肝臓中カドミウム濃度の 0.26% に過ぎなかった。カドミ
20 ムを投与された母体の胎児における血清中カドミウム濃度は対照群と差はな
21 かった。(Wang et al. 2016a) (参照 23) No.045

22
23

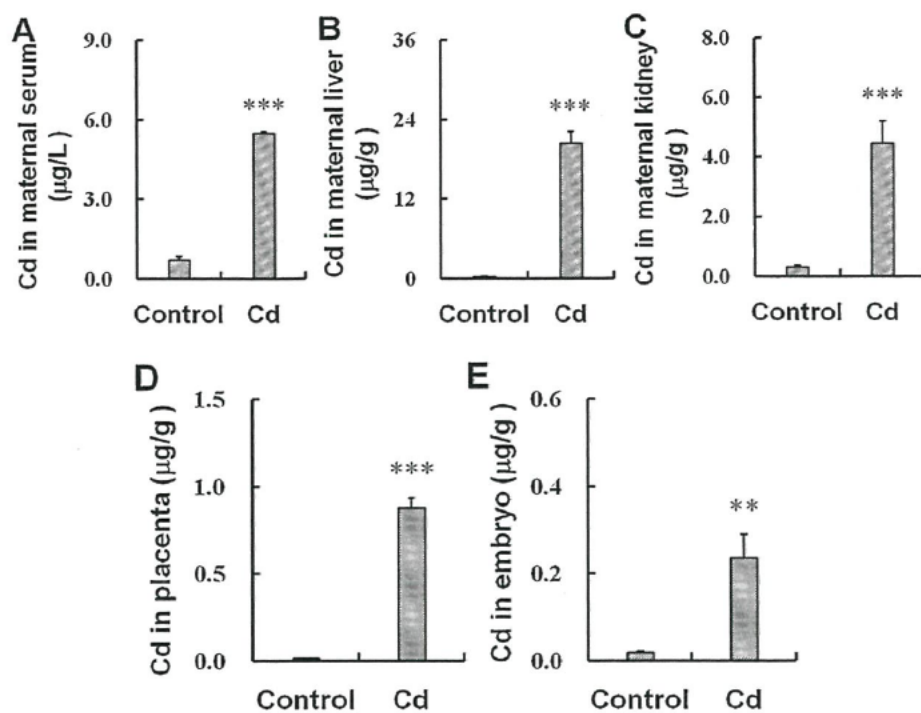


図2-14 妊娠10日目のカドミウム濃度

妊娠9日目のマウスにカドミウムを腹腔内投与した。

平均と標準誤差 (n=10)

対照群に対して有意差あり (**p<0.01、***p<0.001)

A: 母体血清 B: 母体肝臓 C: 母体腎臓 D: 胎盤 E: 胚

1
2
3
4
5
6
7

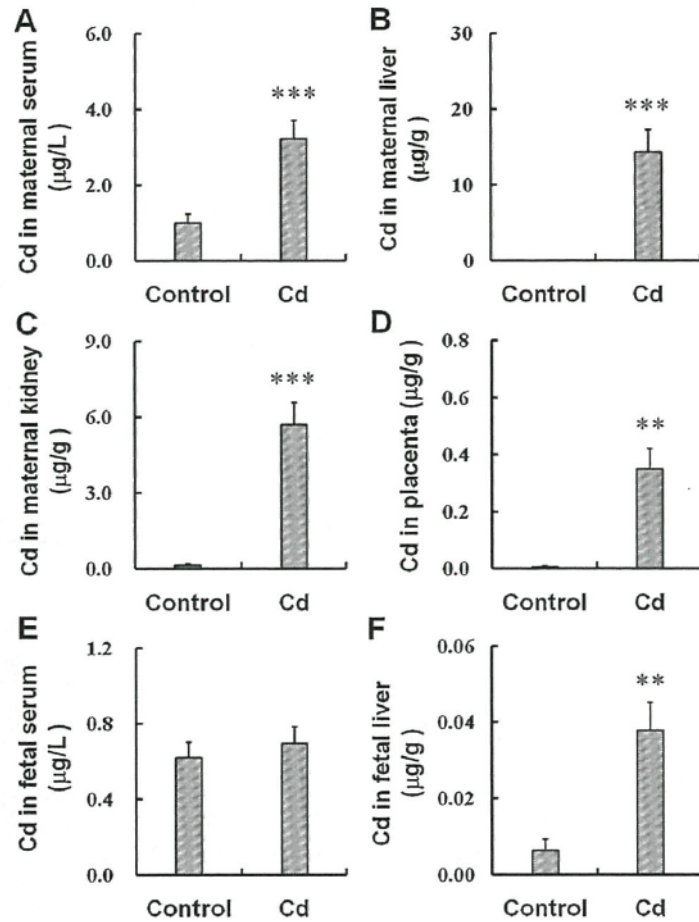


図2-15 妊娠18日目のカドミウム濃度

妊娠9日目のマウスにカドミウムを腹腔内投与した。

平均と標準誤差 (n=10)

対照群に対して有意差あり (**p<0.01, ***p<0.001)

A: 母体血清 B: 母体肝臓 C: 母体腎臓 D: 胎盤 E: 胎児血清 F: 胎児肝臓

ラットへのカドミウム投与試験を経口及び非経口経路で行った。経口経路については、交配させた Wistar ラット (70 日齢、雌、対照群 14 匹、投与群 10 匹) に塩化カドミウム (CdCl₂) (0 又は 50 ppm (カドミウムとして) (7 mg/kg 体重/日相当)) を妊娠 1~20 日に飲水投与した。非経口経路 (皮下投与) については、交配日が既知の妊娠 SD ラットにカドミウムの総投与量を 5 mg/kg 体重として皮下への浸透圧ポンプの埋め込みによる投与 (妊娠 1~19 日) 又は単回皮下投与 (妊娠 16 日) を行った。投与終了後、母体血液、胎盤、胎児のカドミウムを定量した。

飲水投与群に比べて、浸透圧ポンプ投与群や単回皮下投与群では母体血及び胎盤中のカドミウムが最大 20 倍であった。いずれの群においても、カドミウム

濃度は、胎盤中で母体血中の 10～20 倍、胎児で母体血中の 10%以下程度であった。

さらに、クロアチアの内陸地域（196 名）及び海岸地域（96 名）で予定日に普通分娩した健常な妊婦（平均年齢 28～29 歳）を対象に、母体血及び臍帯血、並びに胎盤中のカドミウム濃度を測定した。

結果を喫煙者（妊娠 12 か月前までの喫煙歴を含む）と非喫煙者で分類して示す（表 2-17）。喫煙者の胎盤及び母体血中カドミウム濃度は非喫煙者よりも高かった。胎盤のカドミウム濃度は母体血中カドミウム濃度の 10～20 倍であった。非喫煙者の胎盤及び母体血中カドミウム濃度は内陸地域より海岸地域で高かった。これは、海岸地域における海産物（魚類）摂取量の多さ、又は土壤中ミネラル濃度の差に起因している可能性があることを著者らは考察している。臍帯血中カドミウム濃度は地域と喫煙歴の影響を受けず、母体血中カドミウム濃度の 10%を下回っていた。（Piasek et al. 2014）（参照 24） [No.018](#)

表 2-17 血液及び胎盤中のカドミウム濃度 (ppb)

地域	喫煙有無	母体血	臍帯血	胎盤
内陸地域	非喫煙者 (n=119)	0.326 (0.235-0.438)	0.031 (0.022-0.042)	6.48 (5.09-8.62)
	喫煙者 (n=77)	0.934 (0.553-2.09)*	0.037 (0.026-0.054)	10.5 (8.54-14.1)*
海岸地域	非喫煙者 (n=48)	0.457 (0.311-0.556) #	0.031 (0.024-0.041)	10.4 (7.64-12.9) #
	喫煙者 (n=48)	0.754 (0.485-1.57)*	0.033 (0.025-0.046)	12.3 (8.42-15.5)

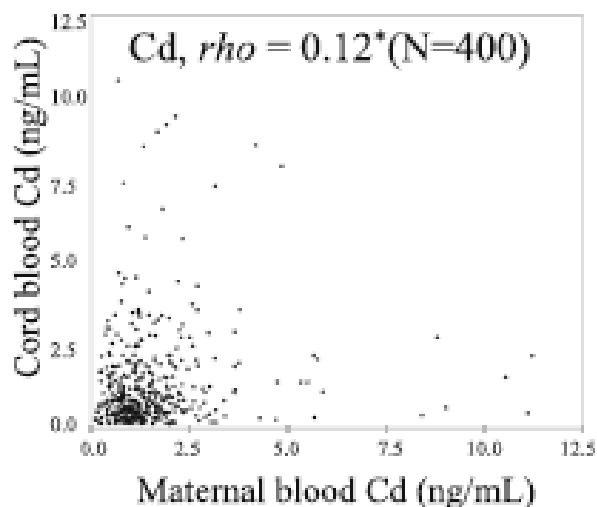
中央値（25～75 パーセントイル値）

*：同じ地域の非喫煙者に対して有意差あり（ $p<0.05$ ）

#：内陸地域の非喫煙者に対して有意差あり（ $p<0.05$ ）

Iwai-Shimada ら（2019）の調査では、東北地方の都市部の妊婦 594～649 名の妊娠中の母体血中カドミウム濃度（妊娠 28 週に採血）（ $n=649$ ）の中央値は 1.18（範囲：<0.10(検出限界)～11.23）（25～75%ile：0.74～1.79）ng/mL、臍帯血中カドミウム濃度（ $n=594$ ）の中央値は 0.53（範囲：<0.10(検出限界)～10.52）（25～75%ile：0.10～1.25）ng/mL、胎盤中カドミウム濃度（ $n=617$ ）の中央値は 16.95（範囲：3.52～51.49）（25～75%ile：12.97～22.72）ng/g であった。母体血中カドミウム濃度に対する臍帯血中カドミウム濃度の比のばらつきが個人間で大きかった（相対標準偏差=130%）が、相関係数は有意であった（ $p<0.05$ ）（図 2-16）。母体血及び臍帯血と比較して胎盤中のカドミウム濃度が高かった（図 2-17）。（Iwai-Shimada et al. 2019）（参照 25）（再掲：ばく露の項目にも記載） [No.203](#)

1



2

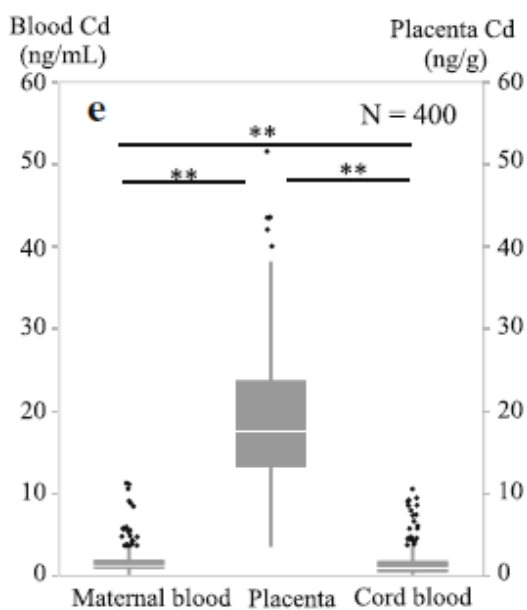
3

図 2-16 母体血と臍帯血カドミウム濃度の関連性

4

母体血と臍帯血の相関係数は有意 (* $p < 0.05$)

5



6

7

図 2-17 母体血、臍帯血、胎盤の関連

8

箱は 25 パーセンタイル値と 75 パーセンタイル値、箱内の実線は中央値を示している。誤差線は 25th-1.5xIQR と 75th-1.5xIQR を示している。

9

・は外れ値を示している。** $p < 0.01$

10

11

2. 実験動物等における有害性評価

12

(1) 腎臓への影響

13

Wistar ラット (2 か月齢、雄、各群 36 匹) に塩化カドミウム (CdCl_2) (0、5 又は 50 mg Cd/L) を 6、12 又は 24 週間飲水投与し腎臓への影響を検討した。

14

15

1 カドミウムの平均ばく露量は、5 mg/L 投与群で $157.6 \pm 1.4 \mu\text{g}/\text{日}$ ($0.3205 \sim$
2 $0.6784 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/日)、50 mg/L 投与群で $913.6 \pm 9.0 \mu\text{g}/\text{日}$ ($1.9639 \sim 4.487$
3 mg/kg 体重/日)であった。体重は5 mg/L 投与群では対照群と同様であった。
4 50 mg/L 投与群では投与6及び12週で体重増加量が有意に低下したが、24週
5 後ではみられなかった。投与6、12又は24週間後に各群12匹ずつ24時間畜
6 尿、血液及び腎臓を採取した。腎臓については、カドミウム測定及び病理組織学
7 的検討を行った。血液及び尿について、カドミウム、クレアチニン、タンパク及
8 び尿素濃度を測定した。また尿については、尿素近位尿細管障害のマーカーとし
9 て総N-アセチルグルコサミニダーゼ (total N-acetyl- β -D-glucosaminidase :
10 NAG-T)、NAG isoenzyme B (NAG-B) 及びアルカリホスファターゼ (Alkaline
11 phosphatase : ALP) を測定した。

12 血中 (図 2-18)、腎臓中 (図 2-19) 及び尿中 (図 2-20) のカドミウム濃度は
13 用量及び投与期間に依存していた。

14 主な試験結果を表 2-18 に示す。

15 なお、腎臓の絶対重量及び体重に対する相対重量は、50 mg/L 投与群の12週
16 後の相対重量の有意な増加 (8%) を除き投与による影響はみられなかった。こ
17 の相対重量の増加は、体重増加の低下によるものと考えられた。

18 5 mg/L 投与群では、投与12週後から尿中のNAG-T及びNAG-B活性の上昇
19 を伴って尿細管上皮の構造的な損傷がみられ、カドミウム濃度は、腎臓中で 4.08
20 $\pm 0.33 \mu\text{g}/\text{g}$ 、尿中で $4.31 \pm 0.28 \mu\text{g}/\text{g}$ Crであった。50 mg/L 投与群では、投与
21 6週後に腎臓中のカドミウム濃度が $24.09 \pm 1.72 \mu\text{g}/\text{g}$ となり、尿細管の損傷 (尿
22 細管上皮組織像が不鮮明、刷子縁の萎縮、管腔への核放出を伴う部分的な細胞の
23 断片化、尿中NAG-T、NAG-B及びALP活性の上昇) がみられた。50 mg/L 投
24 与群では、投与12週後から糸球体の輪郭の欠如が顕著となり、投与24週後
25 には毛細血管壁の肥厚及びろ過領域の拡張が明らかであった。また、尿素濃度が血
26 清中で上昇、尿中で低下し、尿素のクリアランスが低下していることが示唆され
27 た。総タンパクの排泄が増加したが、内因性のクレアチニンのクリアランスに影
28 響はみられなかった。5 mg/L 投与の投与24週後では、糸球体の機能的ではな
29 い器質的な損傷の兆候も明らかであった。

30 以上の結果から、著者らは、カドミウムの慢性ばく露は用量依存的に腎臓全体
31 に器質的、機能的に損傷を与え、その損傷は、主要な再吸収部位 (近位尿細管曲
32 部及び直部) 及びろ過部位 (糸球体) に影響を及ぼすとしている (主要な標的部
33 位は尿細管)。カドミウムの腎臓影響の閾値は、 $4.08 \pm 0.33 \mu\text{g}/\text{g}$ より小さく、腎
34 臓損傷の兆候がみられなかった腎臓中濃度 $2.40 \pm 0.15 \mu\text{g}/\text{g}$ よりも大きな値と推
35 察している。(Brzóška et al. 2003) (参照 26) [No.220](#)

36

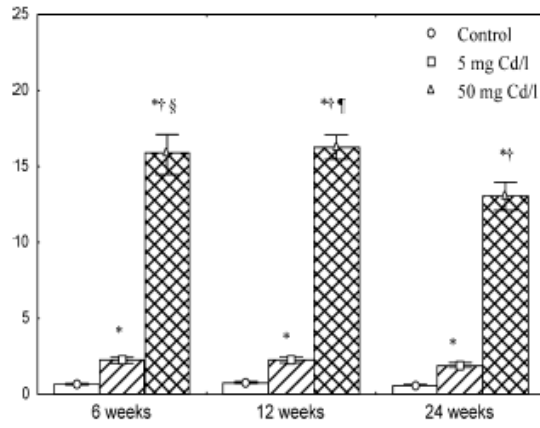


図 2-18 血中カドミウム濃度

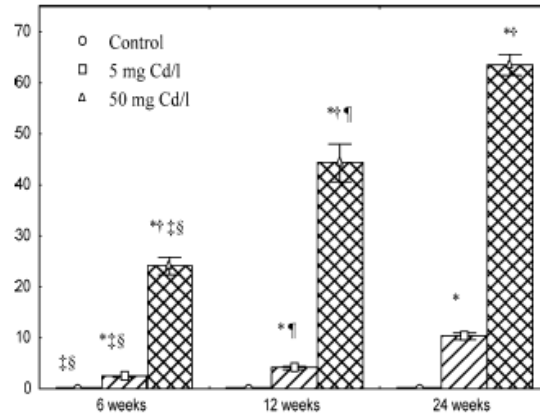


図 2-19 腎臓中カドミウム濃度

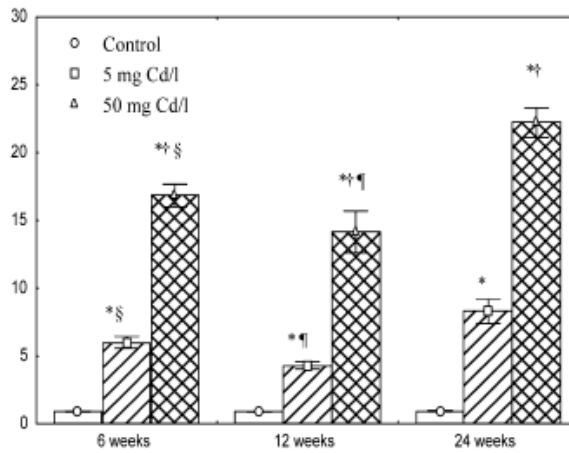


図 2-20 尿中カドミウム濃度

1
2
3

4
5
6

7
8
9

1 表 2-18 主な試験結果

指標		測定時点（投与開始後）		
		6 週	12 週	24 週
尿中 NAG-T		↑ 50 ¹⁾	↑ 5,50	↑ 5,50
尿中 NAG-B		↑ 50	↑ 5,50	↑ 5,50
尿中 ALP		↑ 50	↑ 50	↑ 5,50
総タンパク	血清	N.S.	N.S.	N.S.
	尿	N.S.	N.S.	↑ 50
尿素	血清	N.S.	N.S.	↑ 50
	尿	N.S.	N.S.	↓ 50
血清クレアチニン		N.S.	N.S.	N.S.
クレアチニンクリアランス		N.S.	N.S.	N.S.
病理組織学的所見	hematoxylin and eosin (H&E) 染色	5 : 器質的病変なし。 50 : 近位尿細管曲部/直部病変あり。	5 : 尿細管上皮の器質的病変(変性)。 50:6 週後よりさらに病変顕在化。	5,50 : 用量依存的なネフロン全体の損傷。
	periodic acid-Schiff (PAS) 染色	50 : 一部の刷子縁では限局性の PAS 染色の欠失。	5,50 : 近位尿細管曲部/直部の刷子縁の染色低下。 糸球体の所見は 6 週と同様。	12 週と同様な所見。

2 N.S. : 有意差なし。

3 1) 有意差が見られた用量(mg/L)。

4

5 (2) 骨への影響

6 ①Brzóska らによる一連の研究

7 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え、
8 骨に対する影響を系統的に検討している。これらの知見はまとめて検討を行う
9 ことが適当と判断し、a. ばく露期間 12 か月（雌及び雄）と b. ばく露期間 24 か
10 月（雌）に分けて記載した。各論文での測定項目等について表 2-19 に示す。

11

12 表 2-19 Brzóska らの一連の研究の項目

No.	雌雄	用量 (mg/L)	期間	測定項目	参照	No.
1	雌	1,5,50	12 か月	大腿骨/腰椎骨量、骨代謝マーカー、カルシウム排泄率	Brzóska and Moniuszko-Jakoniuk 2005a (参照 3)	225
2	雌	1,5,50	12 か月	大腿骨部位別骨密度、骨力学試験 (3、6、9、12 か月)	Brzóska et al. 2005 (参照 27)	226
3	雄	1,5,50	12 か月	大腿骨・腰椎骨量、骨代謝マーカー、	Brzóska and Moniuszko-	227

				カルシウム、リン代謝	Jakoniuk 2005b (参照 4)	
4	雄	1,5,50	12 か月	大腿骨／脛骨骨密度、 骨力学試験 (12 か月のみ)	Brzóska et al. 2010 (参照 28)	024
5	雌	1	24 か月	腰椎 (L4) 骨力学試験、骨密度、 ミネラル含量	Brzóska and Moniuszko- Jakoniuk 2004a (参照 29)	023
6	雌	1	24 か月	大腿骨・腰椎骨密度、骨代謝マーカー	Brzóska and Moniuszko- Jakoniuk 2004b (参照 30)	022
7	雌	1	24 か月	カルシウム、リン代謝、腎機能	Brzóska and Moniuszko- Jakoniuk 2005c (参照 31)	024
8	雌	1	24 か月	大腿骨／脛骨骨力学試験、 ミネラル含量	Brzóska 2012 (参照 32)	025

1

2 a. 雌雄ラット 12 か月飲水投与試験 (No. 1～No. 4)

3 (i) 試験方法

4 ○カドミウム投与：

5 離乳直後の Wistar ラット (3 週齢、雌雄、各群 10 匹) に塩化カドミウム水
6 和物 ($\text{CdCl}_2 \cdot 2\frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$) (0、1、5 又は 50 mg Cd/L) を 3、6、9 又は 12 か月
7 間飲水投与した。1 mg/L はカドミウムばく露を受けていない一般住民のレベ
8 ル、5 mg/L は軽度のカドミウムばく露、あるいは喫煙者のレベル、50 mg/L
9 はカドミウムによる明確な汚染があるレベルに対応するものとして設定され
10 た。

11

12 ○骨量の評価：

13 大腿骨、腰椎 (L1 - L5) 及び骨格全体の骨塩量、骨面積、及び骨密度を二
14 重エネルギー X 線吸収測定法 (Dual-energy X-ray absorptiometry: DXA 法)
15 で測定した。骨密度の Z スコアから、WHO (1994) ⁶によるヒトの基準値に
16 基づいて、正常 (>-1)、骨塩量減少 (-1 ~ -2.5)、骨粗しょう症 (≤ -2.5)
17 を判定した。

18 骨密度の Z スコア =

19 $(\text{投与群の骨密度} - \text{対照群の骨密度平均値}) / \text{対照群の骨密度標準偏差}$

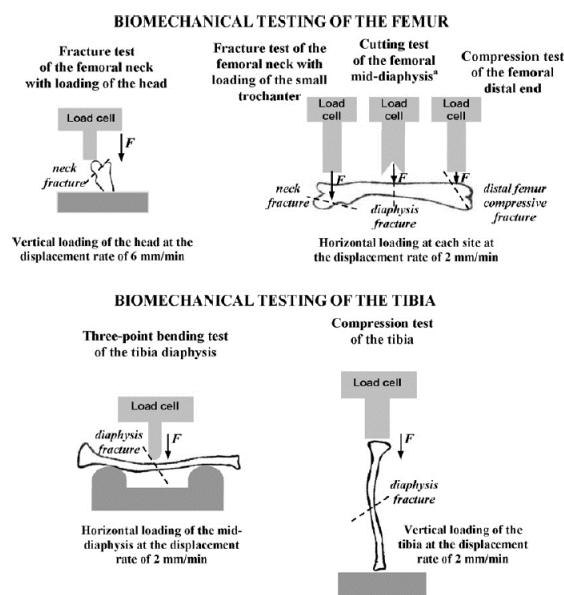
20

⁶ Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organization technical report series. 1994;843:1-129.

1 ○骨力学試験：

2 大腿骨の近位部及び遠位部末端で圧縮試験（横断面方向）、骨幹で切断試験
3 （横断面方向）を行った。雄については、さらに脛骨の圧縮試験（骨軸方向）
4 と3点曲げ試験も行った（図2-21）。

5



6

7

図2-21 力学試験模式図 (No. 4 Fig. 1)

8

↓ F: direction of loading(荷重方向); - - -: site of fracture(破断部位)

9

10 ○骨代謝マーカー：

11 骨形成マーカーとして血清中のオステオカルシン (Osteocalcin : OC)、血清
12 中 ALP 及び大腿骨の皮質骨及び海綿骨の ALP、骨吸収マーカーとして血清及
13 び尿中 I 型コラーゲン架橋 C テロペプチド (C-terminal cross-linking
14 telopeptides of type I collagen : CTX) を測定した。

15

16 ○カルシウム、リン代謝：

17 血清及び24時間畜尿中のカルシウム濃度を測定し、尿中カルシウム分画排
18 泄率 (fractional excretion of Ca : FE_{Ca}) を算出した。雄については、さらに
19 血清中リン酸濃度及び尿中リン酸分画排泄率 (FE_{phosphate})、カルシウム調
20 節ホルモンとして、血清中 25-ヒドロキシビタミン D (25-hydroxyvitamin D :
21 25OHD)、1,25-ジヒドロキシビタミン D (1,25-dihydroxyvitamin D :
22 1,25(OH)₂D)、カルシトニン (calcitonin : CT) 及び副甲状腺ホルモン
23 (parathormone : PTH) 濃度を測定した。

24

1 (ii) 試験結果

2 表 2-20 に骨量、力学的特性、骨代謝マーカー、表 2-21 にカルシウム、リン代
3 謝関連指標、図 2-23、表 2-22 にばく露状況に関する主な結果を示す。

4
5 ●雌の結果

6 ○骨密度：

7 対照群において、大腿骨、腰椎の骨密度は試験開始から 6 か月までに顕著に
8 増加し、その後 12 か月までは緩慢に上昇したことから、生後 7 か月までに骨
9 形成が盛んに起こっていると考えられた。カドミウムばく露により、大腿骨、
10 腰椎の骨密度は、5、50 mg/L 群では 3 か月から有意に低下し、1 mg/L 群では
11 6 か月から有意に低下した。骨密度の Z スコア ≤ 2.5 を骨粗しょう症とした場
12 合、1 mg/L 群では、12 か月間発生しなかったが、5 mg/L 群では 6 か月で初
13 めて観察され、9~12 か月の間は 20~40%のラットで認められた。50 mg/L 群
14 では 3 か月から 1 匹に骨粗しょう症が認められ、6 か月で 40%、9~12 か月
15 では 50~80%のラットに認められた。いずれのカドミウムばく露群も、骨密
16 度の Z スコアは 9 か月までに濃度、及び時間依存的に低下し、9 か月と 12 か
17 月の差は少なかった。

18
19 ○骨の力学的特性：

20 大腿骨の圧縮試験の結果について最大荷重で比較すると、近位部末端では 5、
21 50 mg/L 群で 6 か月から有意な低下を示し、遠位部末端では 5、50 mg/L 群で
22 3 か月から有意な低下を示した。一方、骨幹の切断試験では、50 mg/L 群のみ
23 が 9 か月から最大荷重の有意な低下を示した。著者らは、遠位部、近位部末端
24 と骨幹の強度の差については、末端に強度の低い海綿骨が多く、骨幹には強度
25 の高い皮質骨が多いためであると考察している。

26
27 ○骨代謝マーカー：

28 骨形成マーカーの血清 OC は、いずれのカドミウムばく露群においても 3~
29 6 か月で対照群より有意に低かった。血清 ALP は 1、5 mg/L 群ではほとんど
30 変化しなかったが、大腿骨の海綿骨中 ALP はいずれのカドミウムばく露群に
31 おいても 3~9 か月で対照群より有意に低かった。一方、骨吸収マーカーの血
32 清 CTX は、いずれのカドミウムばく露群においても、3~6 か月では対照群よ
33 り低く、9~12 か月では逆に有意に高かった。

34
35 ○カルシウム代謝：

36 FECa は、6 か月までほとんど上昇せず、9 か月において、カドミウムの用

1 量依存的に増加した。

2
3 ○まとめ：

4 飲水からのカドミウムばく露により、5、50 mg/L 群では、骨密度の Z スコ
5 アで骨粗しょう症と判定されるレベルの骨密度の低下を起こした。骨密度は用
6 量、及び時間依存的に低下した。骨力学試験では、5、50 mg/L 群で特に大腿
7 骨の遠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
8 験開始から 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
9 によって骨形成が抑制され、9~12 か月の骨格の成熟期には骨吸収が高まった
10 ためであると考察している。

11
12 ●雄の結果

13 ○骨密度：

14 1、5 mg/L 群の大腿骨、腰椎の骨密度は、3~12 か月のいずれの時期におい
15 ても対照群と有意差を示さなかった。50 mg/L 群の骨密度は 3 か月から有意
16 に低下した。

17
18 ○骨の力学的特性：

19 雄では 12 か月後においてのみ力学試験を行った。50 mg/L 群においては、
20 大腿骨の近位部、遠位部末端の圧縮試験、骨幹の切断試験、脛骨の 3 点曲げ試
21 験、骨軸方向の圧縮試験で最大荷重の有意な低下を示した。5 mg/L 群は大腿
22 骨近位部、遠位部末端の圧縮試験、脛骨の 3 点曲げ試験で最大荷重が有意に低
23 下した。

24
25 ○骨代謝マーカー：

26 12 か月の時点で、骨形成マーカーの血清 ALP は 5、50 mg/L 群で低下した
27 が、大腿骨の ALP、及び血清 OC は明確な変化を示さなかった。一方、骨吸
28 収マーカーの尿中 CTX は、5、50 mg/L 群が対照群より有意に高い値を示し
29 た。

30
31 ○カルシウム、リン代謝：

32 12 か月の時点で、FECa は 5、50 mg/L 群で、FEphosphate はすべてのカ
33 ドミウムばく露群で対照群より有意な上昇を示し、その変化はカドミウムの用
34 量依存的であった。また、すべてのカドミウムばく露群で、血清中 1,25(OH)₂D
35 と CT の有意な減少、5、50 mg/L 群で PTH の有意な増加が認められた。各
36 種マーカーの相関を調べた結果、12 か月での FECa、FEphosphate 及び尿中

1 CTX は大腿骨、腰椎の骨密度と有意な負の相関を示した。この結果から、著
2 者らは、カドミウムが骨に直接作用するだけでなく、カルシウム、リン代謝異
3 常を介して間接的にも骨吸収を加速していると考察している。

4
5 ○まとめ：

6 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 mg/L 群
7 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 mg/L 群
8 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雌雄差
9 があった。12 か月の時点で骨吸収マーカーが増加していた。カドミウムばく
10 露により腎臓での尿中カルシウム、リン排泄が増加し、それに応じてカルシウ
11 ム調節ホルモンが変動していた。

12
13 (iii) ばく露レベルの比較

14 ○カドミウムばく露量：

15 飲水量から、各群のカドミウムばく露量の範囲を求めた。雌の 1、5、50 mg/L
16 群は、それぞれ 0.059~0.219、0.236~1.005 及び 2.247~9.649 mg/kg 体重/
17 日、雄の 1、5、50 mg/L 群は、それぞれ 0.049~0.223、0.238~0.977 及び
18 2.073~10.445 mg/kg 体重/日であった。

19
20 ○血中、尿中カドミウム濃度：

21 図 2-23 に a) 雌と b) 雄の血中、尿中カドミウム濃度の経時変化を示した。
22 血中、尿中カドミウム濃度いずれも、1、5、50 mg/L 群間の差が明確であった。
23 しかし、雌の 50 mg/L 群では、6~12 か月の間はほとんどカドミウム濃度が
24 変化せず、1、5 mg/L 群においても、3~12 か月の間の増加は非常に緩慢であ
25 った。

26 12 か月での雄の血中カドミウム濃度はカドミウムの用量依存的に増加した。
27 しかし、各群の血中カドミウム濃度は雌の 12 か月の測定値とあまり差がなか
28 った。雄の尿中カドミウム濃度は、50 mg/L 群で経時的に上昇したが、1、5
29 mg/L 群では 3~12 か月の間の濃度上昇はわずかであった。また、12 か月の
30 時点での尿中カドミウム濃度に顕著な雌雄差はなかった。

31
32 ○大腿骨中カドミウム濃度：

33 大腿骨は脱脂、乾燥後にカドミウム濃度を測定した。雌雄をまとめた結果を
34 表 2-22 に示す。雌雄ともに、カドミウムの用量依存的に大腿骨中カドミウム
35 濃度が増加した。雌について経時変化を見ると、1 mg/L 群では 9 か月まで、
36 5 mg/L 群は 6 か月まで増加傾向を示したが、50 mg/L 群は、3 か月の時点で

1 のカドミウム濃度が最も高く、その後は減少傾向を示した。

2
3 ○まとめ：

4 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
5 依存的に増加した。雌の 50 mg/L 群では、6 か月以降血中、尿中、大腿骨中
6 カドミウム濃度はほとんど増加しなかった。また、1、5 mg/L 群では、尿中
7 カドミウム濃度に雌雄差はほとんど認められず、雌雄ともに 3 か月以降はほ
8 ほとんど増加しなかった。

9
10 <参考：ATSDR による Brzóska らのデータの活用>

11 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) による
12 "Toxicological Profile for Cadmium" (2012)において、Brzóska の一連の研究に
13 基づいて、Intermediate-Duration (15～364 日) Oral MRL (Minimal Risk Level)
14 として、0.5 µg Cd/kg 体重/日という値が報告されている。この報告では、雌へ
15 の 12 か月間のばく露試験のうち、下記のデータを用いて MRL を求めている。

16
17 ○カドミウムばく露量：

18 雌の 1、5、50 mg/L 群のカドミウムばく露量は、それぞれ 0.059～0.219、
19 0.236～1.005 及び 2.247～9.649 mg/kg 体重/日と報告されている。ここから、
20 ATSDR は、1、5、50 mg/L は、0.2、0.5、4 mg/kg 体重/日に相当すると算出
21 している。

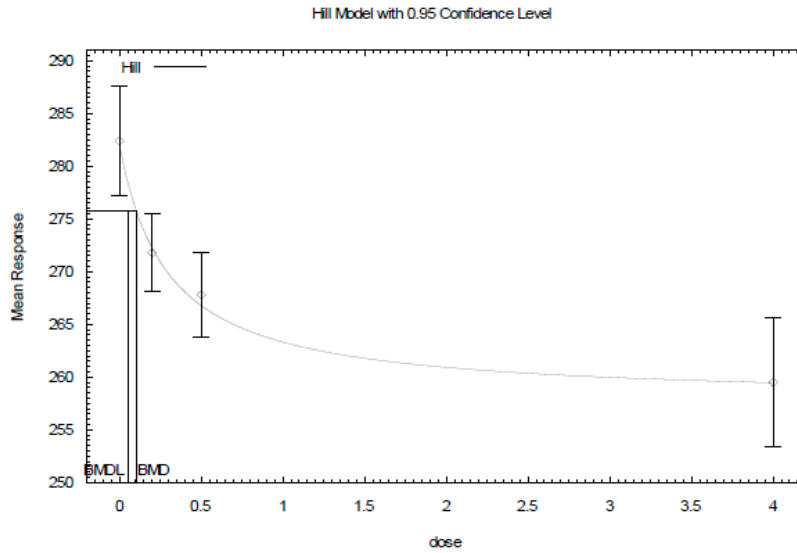
22
23 ○POD の選定：

24 骨形成期でのカドミウムばく露が骨密度に影響を及ぼしていることに基づ
25 き、9 か月目の腰椎の骨密度を POD とした。

26
27 ○MRL の算出：

28 上記のカドミウムばく露量と 9 か月目の腰椎の骨密度との関係に基づいて
29 BMD 及び BMDL を算出し、BMDL_(sd1)として 0.05 mg/kg 体重/日が得られ
30 た (図 2-22)。この値を不確実係数 100 で除して、0.5 µg Cd/kg 体重/日を
31 Intermediate-Duration の MRL とした。

Figure A-1. Predicted and Observed Incidence of Changes in Lumbar Spine Bone Mineral Density in Female Rats Exposed to Cadmium in Drinking Water for 9 Months (Brzóska and Moniuszko-Jakoniuk 2005d)*



15:24 05/27 2008

*BMDs and BMDLs indicated are associated with a 1 standard deviation change from the control, and are in units of mg Cd/kg/day.

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

図 2-22 カドミウム摂取量と骨密度についての BMD/BMDL (ATSDR 2012)

1 表 2-20 骨量、力学的特性、骨代謝マーカー

評価項目	測定試料	指標	雌				雄			
			3 か月	6 か月	9 か月	12 か月	3 か月	6 か月	9 か月	12 か月
骨量測定	大腿骨	骨塩量	↓ 5,50 ¹⁾	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	↓ 50	↓ 50	↓ 50	↓ 5,50
		骨密度	↓ 5,50	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	↓ 50	↓ 50	↓ 50	↓ 50
		骨面積	N.S.	↓ 50	↓ 50	↓ 5,50	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
	腰椎	骨塩量	↓ 50	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	↓ 50	↓ 50	↓ 50	↓ 50
		骨密度	↓ 5,50	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	↓ 50	↓ 50	↓ 50	↓ 50
		骨面積	N.S.	↓ 50	↓ 50	↓ 50	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
	骨格全体	骨密度	↓ 50	↓ 5,50	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	↓ 50	↓ 50	↓ 50	↓ 50
骨塩減少/ 骨粗しょう 症の割合 (%) (Z ス コアで判 定)	大腿骨	1	0/0 ²⁾	50/0	60/0	60/0	0/0	0/0	20/0	20/0
		5	30/0	60/20	60/20	70/20	0/0	20/0	30/0	30/0
		50	90/10	70/30	40/60	30/70	50/0	50/30	50/30	60/40
	腰椎	1	30/0	60/0	50/0	60/0	0/0	10/0	30/0	40/0
		5	30/0	60/10	60/20	60/40	0/0	20/0	40/0	50/0
		50	30/10	60/40	40/60	20/80	50/0	70/30	60/40	30/70
	骨格全体	1	20/0	30/0	50/0	60/0	0/0	0/0	20/0	20/0
		5	40/0	40/0	50/30	60/30	0/0	0/0	30/0	40/0
		50	30/10	60/40	50/50	30/70	60/0	60/20	70/20	60/40
力学的特性 (大腿骨)	圧縮試験 (断 面方向の荷 重) 近位部末端	降伏荷重	N.S.	↓ 50	↓ 5,50	↓ 1,5,50	—	—	—	↓ 5,50
		最大荷重	N.S.	↓ 5,50	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	—	—	—	↓ 5,50
		剛性	N.S.	N.S.	N.S.	↑ 50	—	—	—	N.S.
		降伏点変位	N.S.	↓ 5,50	N.S.	↓ 50	—	—	—	N.S.
		破断点変位	↓ 1,5,50	↓ 50	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	—	—	—	↓ 1,5,50
		吸収エネルギー	↓ 5,50	↓ 50	↓ 5,50	↓ 1,5,50	—	—	—	↓ 5,50

評価項目	測定試料	指標	雌				雄			
			3か月	6か月	9か月	12か月	3か月	6か月	9か月	12か月
力学的特性 (大腿骨)	圧縮試験 (断面方向の荷重) 遠位部末端	力学指標								
		降伏荷重	↓ 5,50	↓ 5,50	↓ 5,50	↓ 1,5,50	—	—	—	↓ 50
		最大荷重	↓ 5,50	↓ 50	↓ 1,5,50	↓ 5,50	—	—	—	↓ 5,50
		剛性	↓ 1,5,50	N.S.	N.S.	↑ 1,5,50	—	—	—	↑ 1,5,50
		降伏点変位	N.S.	↓ 5,50	↓ 50	↓ 1,5,50	—	—	—	↓ 1,5,50
		破断点変位	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	—	—	—	↓ 1,5,50
	吸収エネルギー	N.S.	N.S.	N.S.	↓ 50	—	—	—	↓ 5,50	
	切断試験 骨幹	降伏荷重	N.S.	N.S.	↓ 5,50	↓ 1,5,50	—	—	—	↓ 50
		最大荷重	N.S.	N.S.	↓ 50	↓ 50	—	—	—	↓ 50
		剛性	↑ 50	↑ 1,5,50	↑ 1,5,50	↑ 1,5,50	—	—	—	N.S.
		降伏点変位	↓ 50	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	—	—	—	↓ 5,50
		破断点変位	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	—	—	—	N.S.
		吸収エネルギー	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	—	—	—	↓ 50
	骨代謝 マーカー	大腿骨	海綿骨中 ALP	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	↓ 5、↑ 50	—	—	—
皮質骨中 ALP			↓ 50	N.S.	N.S.	↑ 50	—	—	—	N.S.
血清		ALP	N.S.	↓ 50	↓ 50	↓ 50	—	—	—	↓ 5,50
		OC	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	N.S.	N.S.	—	—	—	N.S.
		CTX	↓ 1,5,50	↓ 1,5,50	↑ 1,5,50	↑ 1,5,50	—	—	—	↑ 5,50
尿		CTX	—	—	—	—	N.S.	↑ 50	↑ 5,50	↑ 5,50

- 1 N.S. : 有意差なし。
- 2 — : 記載なし。
- 3 1) 有意差がみられた用量。
- 4 2) 数値(%)は、 $(-1 > Z \text{ スコア} > -2.5) / (Z \text{ スコア} \leq -2.5)$ (骨量減少/骨粗しょう症) の割合を示す。

5

1 表 2-21 カルシウム、リン代謝関連指標

		投与 12 か月後							
		雌				雄			
	指標	FECa				対照群	1 mg/L 群	5 mg/L 群	50 mg/L 群
カルシウム	FECa(%)					0.44±0.09 ¹⁾	0.63±0.10	1.20±0.10*	2.16±0.23*
	血清中カルシウム (mg/dL)					9.84±0.20	9.57±0.16	9.57±0.10	9.78±0.25
	血清中 CT (pg/mL)					13.94±1.77	9.09±0.53*	9.24±1.02*	8.25±0.37*
	血清中 PTH (pg/mL)					146.3±19.5	215.1±30.8	290.5±37.2*	258.0±22.8*
リン酸	FEphosphate(%)	—	—	—	—	8.60±0.70	15.79±2.48*	36.40±3.20*	61.91±5.27*
	血清中リン酸(mg/dL)	—	—	—	—	5.84±0.24	5.47±0.30	5.44±0.14	4.90±0.36

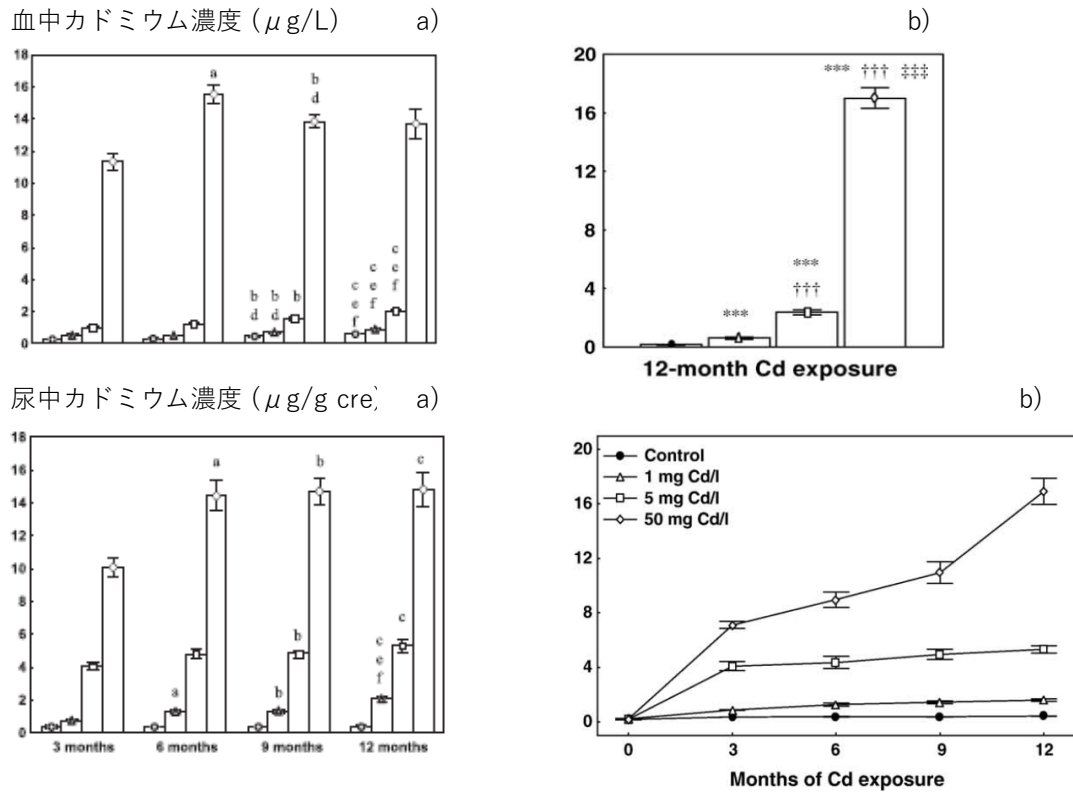
2 * : 有意な変化。

3 — : 記載なし。

4 1) mean±SE

5

1



2

3

図 2-23 血中、尿中カドミウム量

4

a) 雌 (文献 No. 1 Fig. 5)、b) 雄 (文献 No. 3 Fig. 6)

5

6

表 2-22 大腿骨中カドミウム濃度 (雌 : No. 2、雄 : No. 4)

投与群 (mg/L)	測定時点 (投与開始後)				
	雌				雄
	3(か月)	6	9	12	12
対照	0.036±0.004 ¹⁾	0.038±0.002	0.062±0.003	0.060±0.004	0.032±0.003
1	0.041±0.002	0.061±0.005*	0.098±0.005*	0.091±0.005*	0.056±0.007*
5	0.170±0.023*	0.227±0.010*	0.254±0.008*	0.259±0.012*	0.172±0.006*
50	0.934±0.047*	0.791±0.027*	0.677±0.020*	0.655±0.033*	0.732±0.051*

7

* : 対照群に対して有意な変化

8

1) mean±SE (μg/g 脱脂乾燥重量)

9

10

b. 雌ラット 24 か月飲水投与試験 (No. 5~No. 8)

11

(i) 試験方法

12

○カドミウム投与 :

13

離乳直後の Wistar ラット (3 週齢、雌、各群 10 匹) に塩化カドミウム水和

1 物 ($\text{CdCl}_2 \cdot 2\frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$) (0 又は 1 mg Cd/L) を 24 か月間飲水投与した。

2
3 ○骨量、骨力学試験、骨代謝マーカー：

4 a. 雌雄ラット 12 か月飲水投与試験と同様の方法で測定した。

5
6 ○カルシウム、リン代謝：

7 a. 雌雄ラット 12 か月飲水投与試験と同様の方法でカルシウム、リン濃度と
8 カルシウム代謝関連ホルモンの測定をした。さらに、カルシウム、リンの腎尿
9 細管再吸収率 (renal tubular reabsorption of Ca : TRCa 及び renal tubular
10 reabsorption of phosphate : TRP) 並びに糸球体ろ過量 (glomerular filtration
11 rate : GFR) を算出した。

12 (ii) 試験結果

13 24 か月間の観察により、骨の成長期 (6 か月まで)、成熟期 (6~12 か月)、老
14 化による減少期 (12~24 か月) の全体について、骨密度、骨代謝マーカー、力
15 学的特性の変化が明らかになった。

16
17
18 ○骨密度：

19 対照群のラットにおいても、大腿骨、腰椎の骨密度は 12 か月でピークとな
20 り、18~24 か月には徐々に低下した (図 2-24)。カドミウムばく露により、
21 12 か月の骨密度のピーク値が対照群に比べて腰椎で 3.5%、大腿骨で 6%低下
22 していた。18~24 か月での減少傾向がカドミウムばく露で加速され、24 か月
23 では対照群に比べて腰椎で 14%、大腿骨で 10%低くなった (図 2-24)。24 か
24 月の時点で大腿骨の骨密度は対照群より 8.5%低下し、脛骨の骨密度は 9.5%低
25 下していた。

26 12 か月の時点で骨密度を基準とした T スコアから骨減少症 (-1~-2.5)、
27 骨粗しょう症 (≤ -2.5) を判定すると、対照群においても骨減少症が増加し、
28 腰椎については 24 か月で 70%が骨減少症、30%が骨粗しょう症と判定された
29 (表 2-23)。カドミウムばく露により、骨密度の T スコアは 12~24 か月で低
30 下し、24 か月の時点で腰椎の 100%が骨粗しょう症と判定された (表 2-23)。
31 対照群に対する Z スコアで評価した場合も、カドミウムばく露群で 6 か月か
32 ら骨減少症の増加が認められ、18 か月では腰椎の 30%、24 か月では 100%が
33 骨粗しょう症と判定された。大腿骨も同様の変化を示したが、その程度は腰椎
34 より弱かった (表 2-24)。

35 24 か月での Z スコアから、大腿骨では 20%が骨減少症、80%が骨粗しょう
36 症、脛骨では 30%が骨減少症、70%が骨粗しょう症と判定された。

1
2 ○骨の形状と骨力学試験：

3 24 か月間のカドミウムばく露により、大腿骨頸部骨折が 30%に認められた
4 (X線写真はなし)。24 か月における骨力学試験において、大腿骨の頸部、遠
5 位末端での圧縮試験(横断面)、脛骨の3点曲げ試験、圧縮試験(骨軸方向)
6 での最大荷重がカドミウムばく露によってそれぞれ 23%、33%、32%、22%の
7 有意な低下を示した。それぞれの部位における骨密度と最大荷重は、いずれも
8 有意な正の相関を示した。

9 骨密度の低下が顕著であった腰椎(L1~L5)のうち、L4について形状の観
10 察と骨力学試験が行われた。カドミウムばく露により骨面積が約 50%に低下
11 していた。腰椎前部と後部の長さの差と比率を測定した結果、30%が変形、40%
12 が骨折と判定された。骨折と判定された L4 はすべて骨密度の Z スコアから骨
13 粗しょう症と判定されている。L4 の圧縮試験(骨軸方向)での最大荷重は、
14 カドミウムばく露によって 37%低下し、骨密度と正の相関を示した。

15
16 ○骨代謝マーカー：

17 骨形成マーカーの ALP は、血清中、骨中いずれもカドミウムばく露で低下
18 した(表 2-25)。骨吸収マーカーの尿中 CTX はカドミウムばく露により、6 か
19 月では対照群より低かったが、12 か月以降は逆に対照群より増加した。2 年
20 目(12~24 か月)における腰椎、大腿骨の骨密度は、血清中、骨中 ALP と正
21 の相関、血清中、尿中 CTX と負の相関を示した。このことから、著者らは、
22 カドミウムばく露による骨形成の低下と骨吸収の増加が 12~24 か月の時期の
23 骨密度の低下の原因となっていると考察している。

24
25 ○骨のミネラル含量：

26 L4 腰椎のカルシウム、リン、マグネシウム、亜鉛、銅含量は、カドミウム
27 ばく露によって対照群よりそれぞれ 19%、21%、27%、20%、21%低下してい
28 た。L4 腰椎のカルシウム、リン、マグネシウム、亜鉛、銅含量は、いずれも
29 圧縮試験の最大荷重と高い正の相関を示した。

30
31 ○カルシウム、リン代謝：

32 尿中カルシウム排泄は、対照群においても加齢とともに増加したが、カドミ
33 ウムばく露によってさらに有意に増加した。24 か月の時点での FECa は、対
34 照群で $5.86 \pm 1.00\%$ 、カドミウムばく露群で $16.37 \pm 1.78\%$ であった。

35 腎臓におけるカルシウム再吸収率の指標である TRCa は、カドミウムばく
36 露によって対照群より約 9%低下していたが、リンの再吸収率の指標である

1 TRP は 60%以上も低下していた (表 2-26)。さらにカドミウムばく露によっ
2 て GFR が 0.162 にまで低下した。しかし、腎臓中のカドミウム濃度は、カド
3 ミウムばく露群においても $2.381 \pm 0.188 \mu\text{g/g}$ と低い値であった。カドミウム
4 ばく露により、カルシウム代謝に関わる 25OHD、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ はそれぞれ対
5 照群より 50%、31%低下し、CT と PTH はそれぞれ 5.2 倍、29%上昇してい
6 た。また、TRP、GFR などの腎機能の指標は 25OHD、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ と正の相
7 関を示し、さらに 25OHD、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ は、大腿骨と腰椎の骨密度、骨中の
8 ALP と正の相関を示し、血中・尿中カドミウム濃度と負の相関を示した。こ
9 れらの結果から、著者らは、Cd ばく露による腎機能の低下がビタミン D 代謝
10 異常と Ca 調節ホルモンの変化を起こし、骨障害に関与したと考察している。

11
12 ○まとめ：

13 雌ラットにカドミウムを飲水 (1 mg Cd/L) 投与により 24 か月間ばく露さ
14 せ、骨形成期、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
15 年目) におけるカドミウムばく露の影響を検討した。18~24 か月において、
16 対照群で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
17 て対照群より約 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
18 っても、一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
19 力学試験での脆弱性が増していた。これらの変化には、特に 2 年目における骨
20 形成の低下と骨吸収の増大が関与していると考察している。さらに、ばく露終
21 了後の腎臓中カドミウム濃度は $5 \mu\text{g/g}$ 以下であるにもかかわらず、GFR の顕
22 著な低下、カルシウム、リン排泄亢進、ビタミン D や PTH などのカルシウム
23 調節因子の変動が認められた。

24
25 (iii) ばく露レベル

26 ○カドミウムばく露量：

27 24 か月間の投与群のカドミウムばく露量の平均値 (範囲) は、 24.84 ± 0.23
28 $\mu\text{g/日}$ (17.1~38.0 $\mu\text{g/日}$ (0.0393~0.313 mg/kg 体重/日)) であった。

29
30 ○腎臓中カドミウム濃度：

31 24 か月後の腎臓のカドミウム濃度の平均値は、対照群で $0.354 \pm 0.016 \mu\text{g/g}$ 、
32 投与群で $2.381 \pm 0.188 \mu\text{g/g}$ であった。

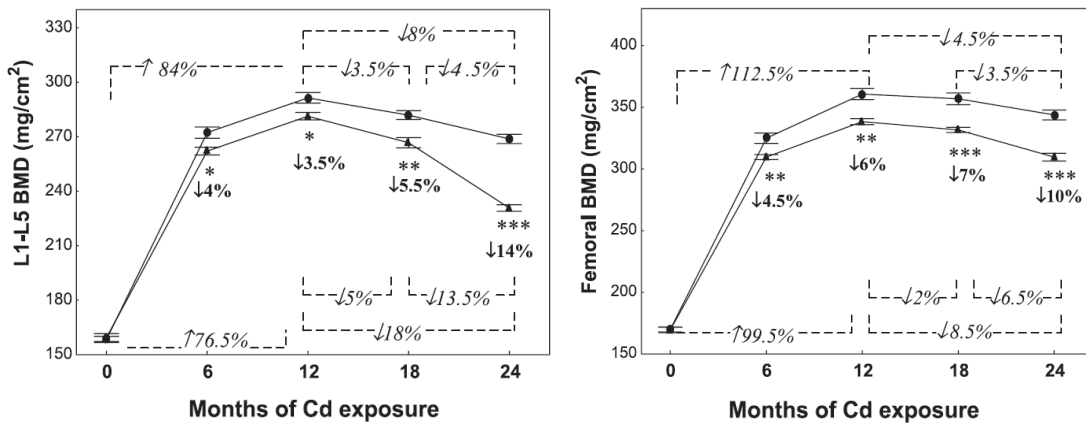
33
34 ○尿中カドミウム濃度：

35 尿中カドミウム濃度は、ばく露開始後 9 か月まで上昇し続けたが、9~24 か
36 月の間は非常に緩慢な変化であった (図 2-25)。

1
2
3
4
5
6
7

○骨中カドミウム濃度：

投与 24 か月後の椎体 (L4) 中のカドミウム量は、対照群で 7.05 ± 0.56 、投与群で 10.67 ± 1.19 ng であり有意に増加した。24 か月後の骨中カドミウム含量は、対照群に対して大腿骨では 68%、脛骨では 73%の有意な増加が認められた。



8
9
10
11

図 2-24 腰椎 (L1 - L5)、大腿骨の骨密度の経時変化 (文献 No. 6 Fig. 2)

12
13

表 2-23 T スコアによる骨密度の経時変化

部位	T スコア	対照群		カドミウムばく露群 (1 mg Cd/L)		
		18 か月	24 か月	12 か月	18 か月	24 か月
大腿骨	-1 ~ -2.5	20%	40%	60%	80%	30%
	≤-2.5	0	0	0	0	70%
腰骨	-1 ~ -2.5	50%	70%	50%	60%	0
	≤-2.5	0	30%	0	40%	100%

14
15

T スコアは、12 か月の動物の骨密度の値に対する数値

16

表 2-24 Z スコアによる骨密度の対照群との比較

部位	Z スコア	カドミウムばく露群 (1 mg Cd/L)			
		6 か月	12 か月	18 か月	24 か月
大腿骨	-1 ~ -2.5	60%	70%	90%	70%
	≤-2.5	0	0	0	30%
腰椎	-1 ~ -2.5	40%	50%	70%	0
	≤-2.5	0	0	30%	100%

17
18

Z スコアは、同じ時期の対照群に対する数値

1

表 2-25 骨代謝マーカー

評価項目	測定試料	指標	24 か月	
			対照群	1 mg/L 群
骨代謝マーカー	大腿骨	皮質骨中 ALP(IU/g protein)	112.43±2.74	63.17±4.17*
		海綿骨中 ALP(IU/g protein)	187.29±11.67	86.37±5.45*
	腰椎	椎体中 ALP	212.26±7.86	148.81±5.99*
	血液	血清中 CTX(ng/mL)	22.20±3.13	34.83±2.94*
		血清中 OC(ng/mL)	27.04±2.85	29.21±3.56
		血清中 ALP(IU/L)	27.94±1.11	16.43±1.58*
	尿	尿中 CTX(ng/mg Cr)	8.33±1.33	15.80±1.91*

2

* : 有意な変化。

3

4

表 2-26 カルシウム、リン代謝関連指標

指標	24 か月	
	対照群	1 mg/L 群
TRCa (%)	94.14±1.00 ¹⁾	83.94±1.96*
血清中カルシウム濃度 (mg/100mL)	8.857±0.267	8.156±0.212
TRP (%)	95.18±0.71	31.95±2.95*
血清中 Pi 濃度 (mg/100mL)	5.741±0.403	5.699±0.399
GFR (mL/min)	0.607±0.022	0.162±0.013*

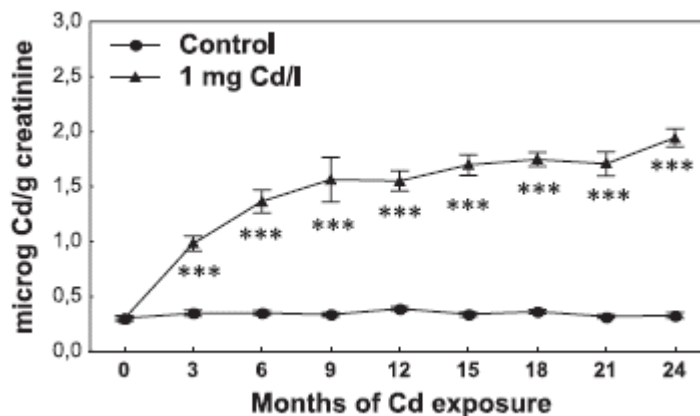
5

* : 有意な変化。

6

1) mean±SE

7



8

図 2-25 尿中カドミウム濃度の推移 (文献 No. 6 Fig. 5.)

9

Fig.5. Cd concentration in the urine of control and Cd-exposed female rat. Each symbol represents the mean±SE. ***P<0.001 versus control group (ANOVA + Kruskal-Wallis ranks test).

10

11

12

②その他

13

SD ラット (8 週齢、雄、各群 6 匹) にカドミウム (0、2、10 又は 50 mg/L)

14

1 を 12 週間飲水投与し、脛骨、腰椎への影響を検討した。試験期間中の各投与群
 2 のカドミウムばく露量は、83~101、346~426 及び 1756~2300 µg/日であった。
 3 投与 12 週後に 24 時間畜尿、腰椎 (L1~L5)、左右脛骨及び血液の採取を行っ
 4 た。腰椎の骨密度を測定し、組織化学的に左脛骨の骨梁数、骨梁幅及び骨梁間隙
 5 を評価し、さらに右脛骨について酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ (Tartrate
 6 resistant acid phosphatase : TRAP) 染色による破骨細胞の同定を行った。脛骨
 7 については免疫組織染色によるオステオプロテゲリン (Osteoprotegerin : OPG)
 8 及び核因子カプパ B リガンド (Receptor activator of nuclear factor-kappa B
 9 ligand : RANKL) の発現も検討した。また、血清中の OC 及び骨型酒石酸抵抗
 10 性酸性フォスファターゼ (Tartrate resistant acid phosphatase 5b : Tracp 5b)
 11 を測定した。

12 血清及び尿中のカドミウム濃度は投与量に依存して増加し、特に 10 及び 50
 13 mg/L 投与群では顕著であった。

14 表 2-27 に有意差のみられた変化を示す。

15 この他、脛骨の組織学的観察では、骨梁数、骨梁幅及び骨梁の接合部位
 16 (conjunction point) の減少、骨梁間隙及び末端剥離の増大がみられ、特に 50
 17 mg/L 投与群で顕著であった。また、OPG 及び RANKL の免疫組織染色による
 18 観察では、カドミウム投与群、特に 50 mg/L 投与群の骨芽細胞及び軟骨細胞で
 19 RANKL が強く発現し、OPG の発現は弱かった。

20 50 mg/L 投与群において骨密度及び骨微細構造の指標が明らかに低下した。
 21 カドミウム投与により血清中 Tracp 5b が高値となり、組織学的検討でカドミウ
 22 ム投与による用量依存的な破骨細胞の形成促進、免疫組織学的検討ではカドミ
 23 ム投与による RANKL 発現の誘導及び OPG 発現の阻害が示された。以上の
 24 結果から、著者らは、破骨細胞を介した過剰な骨吸収がカドミウムの骨に対する
 25 毒性影響の重要な要因であり、OPG/RANKL が大きな役割を果たしている可能
 26 性が示されたとしている。(Chen et al. 2013) (参照 33) [No.027](#)

27
 28 表 2-27 有意な変化がみられた試験結果

投与群(mg/L)	雄(各群 6 匹)
50	↓腰椎骨密度 ↑血清中 Tracp 5b
10 以上	↑脛骨中 TRAP 陽性細胞数 ↑脛骨中 TRAP 陽性細胞を伴う成長板の割合
2 以上	↑脛骨中 TRAP 陽性面積の割合

29

30 Buha ら (2019) は、ラット及びヒトの大腿骨へのカドミウムの影響について

1 検討している。

2

3 (i) ラット大腿骨へのカドミウムの影響

4 Wistar ラット(6~8 週齢、雄、各群 7 匹)に塩化カドミウム水和物($\text{CdCl}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$)
5 (0、0.3、0.6、1.25、2.5、5 又は 10 mg Cd/kg 体重/日)を 28 日間飲水投与
6 し、大腿骨への影響を検討した。投与 28 日後血液及び右大腿骨の採取を行い、
7 血液中のクレアチニン、尿素、アルブミン、カルシウム及びカドミウムを測定し
8 た。大腿骨については、カルシウム、リン、ホウ素、銅、ケイ素、マンガン及び
9 マグネシウムを測定し、ベンチマークドーズ⁷法により、CEDL₅ (BMDL₅) 及
10 び CEDL₁₀ (BMDL₁₀) を算出した。

11 血液(図 2-26)及び大腿骨中(図 2-27)のカドミウム濃度は、用量依存的に
12 増加した。対照群に比べて 1.25 mg/kg 体重/日以上投与群では、有意な体重増
13 加抑制がみられた。血清中アルブミン濃度が投与群で有意に低下し、用量反応関
14 係がみられた。また、大腿骨中のカルシウム及びリン濃度が有意に低下し、この
15 減少は最低用量の 0.3 mg/kg 体重/日投与群からみられ、それ以上の投与群でも
16 減少の程度が同様であった。また、大腿骨中の亜鉛濃度は用量依存的に減少し、
17 10 mg/kg 体重/日投与群では、対照群に対し約 30%低下した。その他の指標の
18 有意な変化を表 2-28 に示す。大腿骨中の元素について算出した CEDL の中で、
19 亜鉛が最も低い値であったことから、著者らは、亜鉛が最もカドミウムの影響を
20 受けやすいものと考えられたとしている(表 2-29)。

21

22 (ii) ヒト大腿骨へのカドミウムの影響

23 ヒト大腿骨骨頭サンプルについて、海綿骨の骨密度、カルシウム、亜鉛及びカ
24 ドミウムの濃度を測定し、相関性を検討した。骨粗しょう症患者の女性 10 名(75
25 ~98 歳)及び骨粗しょう症ではない 6 名(男性 5 名、女性 1 名; 58~90 歳)か
26 ら採取した 20 サンプルを用いた。

27 カドミウムとカルシウム、カドミウムと亜鉛及びカドミウムと海綿骨の骨密
28 度には負の相関($r=-0.45$ 、 -0.54 及び -0.44)が、亜鉛と海綿骨の骨密度には正の
29 相関($r=0.48$)がみられた。(Buha al. 2019) (参照 34) [No.032](#)

30

⁷ 著者らは、データが連続値であることから、“Benchmark dose”、“Benchmark response”及び“BMDL(Benchmark dose lower confidence limit)”という用語の代わりに、“critical effect dose(CED)”、“critical effect size(CES)”及び“CEDL”という用語を用いた、としている。

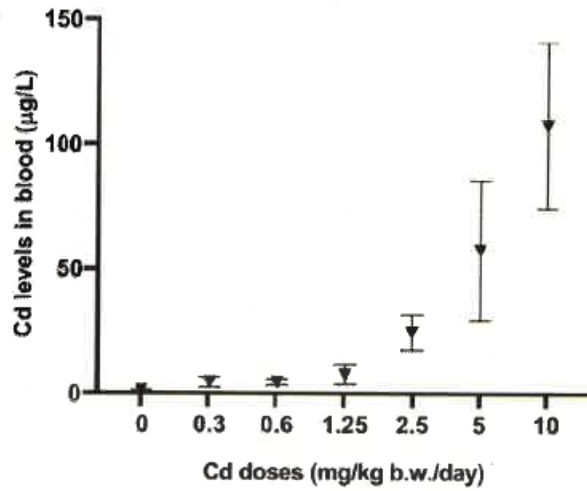


図 2-26 血液中のカドミウム濃度

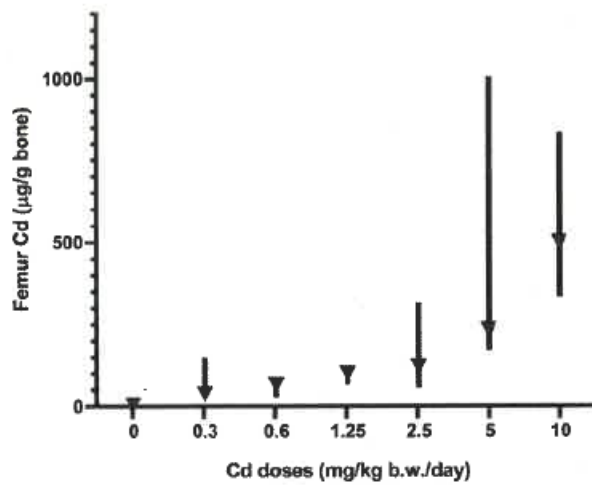


図 2-27 大腿骨中のカドミウム濃度

表 2-28 有意な変化がみられた試験結果

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄(各群 7 匹)
10	↑血清中クレアチニン ↓大腿骨中銅濃度
5 以上	↑血清中尿素
2.5 以上	↑大腿骨中銅濃度 (2.5 及び 5 mg/kg 体重/日のみ) ↓大腿骨中ケイ素濃度 (2.5 及び 10 mg/kg 体重/日のみ)
1.25 以上	↓血液中カルシウム濃度 ↑大腿骨中ケイ素濃度 (1.25 及び 5 mg/kg 体重/日のみ)
0.6 以上	
0.3 以上	↓大腿骨中ホウ素濃度 ↓大腿骨中マンガン濃度

1
2
3

4
5
6
7

8

1

表 2-29 ベンチマークドーズ法による CEDL

ミネラル	CED ₅	CEDL ₅	CED ₁₀	CEDL ₁₀
カルシウム				
リン	0.35	0.21	0.81	0.49
亜鉛	0.10	0.01	0.58	0.15
ホウ素	1.92	1.13	3.95	2.31
マグネシウム				
ケイ素				
銅				
マンガン	1.96	1.30	4.02	2.67

2

単位：mg Cd/kg 体重

3

CED：Critical Effect Dose

4

CEDL：Critical Effect Dose Lower confidence limit

5

5 又は 10%の CES が得られる CED の 95%信頼区間の下限値

6

斜線の元素は用量依存性がみられなかった。

7

8

(3) 呼吸器への影響

9

※該当文献なし

10

11

(4) 高血圧及び心血管系への影響

12

※該当文献なし

13

14

(5) 神経

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

C57BL/6J マウス (8 週齢、雄、各群 10 匹) に塩化カドミウム (CdCl₂) (0 又は 3 mg Cd/L) を 20 週間飲水投与後、神経行動に対する影響を検討した (表 2-30)。行動試験終了後 (投与終了 60 週後) に血中カドミウム濃度を測定した。また、別途同様の投与群 (各群 4 匹) を設け、5 及び 13 週間投与後の血中カドミウム濃度を測定した。

試験概略を図 2-28、試験結果を表 2-31 に示す。

5 及び 13 週間投与後の血中カドミウム濃度は、対照群ではいずれも検出限界未満 (<0.5 µg/L)、カドミウム投与群では 2.125±0.47 及び 2.25±0.48 µg/L であった。また、行動試験終了後の血中カドミウム濃度は対照群で検出限界未満 (<0.08 µg/L) から 0.15 µg/L、カドミウム投与群で 0.18±0.028 µg/L であった。

NOL 試験、T 迷路試験及び文脈的恐怖条件付け試験においてカドミウムが海馬依存的学習・記憶を障害した。また、嗅覚短期記憶、匂いてがかりによる嗅覚学習の試験でもカドミウムによって障害が引き起こされた。

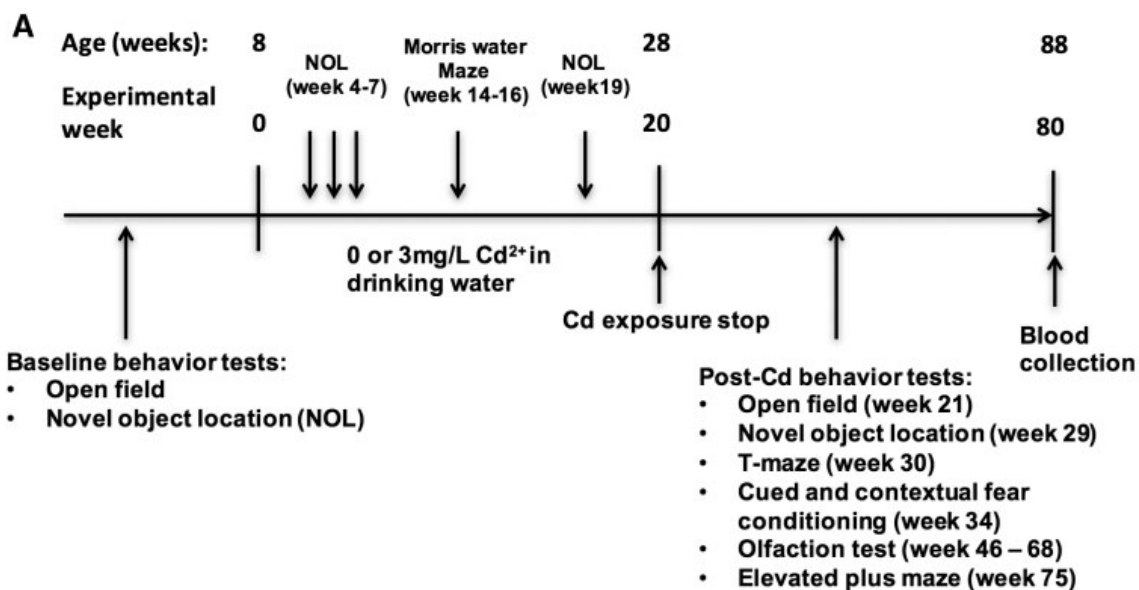
著者らは、カドミウムばく露と認知及び嗅覚の障害の直接的な関連性が動物モデルで示唆されたとしている。(Wang et al. 2018) (参照 35) No.040

1

表 2-30 実施した行動試験

試験名	評価内容
オープンフィールド試験(Open field test)	自発運動量、不安
高架式十字迷路試験(Elevated plus maze test)	不安
モリス水迷路試験(Morris water maze test)	海馬依存的空間学習・記憶
新規物体位置認識試験(Novel object location test : NOL)	海馬依存的空間作業記憶
T 迷路試験(T-maze continuous alternation test)	海馬依存的空間作業記憶
文脈的恐怖条件付け試験(Contextual fear-conditioning tests)	海馬依存的学習・記憶
音依存的恐怖条件付け試験(Cued and contextual fear-conditioning tests)	海馬非依存的学習・記憶
Olfactory habituation/dishabituation test	嗅覚馴化/脱馴化
Threshold for odorant detection test	嗅覚閾値
Short-term olfactory memory	嗅覚短期記憶
Sand-digging-based odor cued associative olfactory learning test	嗅覚学習

2



3

4

図 2-28 試験概略

5

6

表 2-31 20 週間投与による神経行動への影響：有意な変化

投与群 (mg/L)	雄(各群 10 匹)
3	↓ NOL における探索能 (時間/discrimination ratio)

↓ T 迷路における自発的交替行動の割合 ↓ 文脈的恐怖条件付け試験におけるフリージングの割合 ↓ Short-term olfactory memory における sniffing 時間 ↓ Sand-digging-based odor cued associative olfactory learning test における カルボン臭選択の正答率
--

1

2

(6) 内分泌

3

※該当文献なし

4

5

(7) 生殖

6

C57BL/6J マウスに塩化カドミウム (CdCl₂) (0、1、10 又は 100 µg Cd/L)

7

を二世代に飲水投与し、児動物の発達、生殖及び神経系に対する影響を検討した。

8

1 か月齢の親動物 (雌雄、各群 10 匹) に交配 1、3 又は 5 か月前から飲水投与

9

した。妊娠後も母動物に離乳まで投与し、離乳後は親動物と同様に児動物にカド

10

ミウム 0、1、10 又は 100 µg/L を生後 10 週まで飲水投与した。交配 1、3 又は

11

5 か月前から投与した各母動物から生まれた児動物を、F1-1、F1-3、F1-5 と表

12

記し、さらにカドミウム 1、10、100 µg/L を投与した F1-1 児動物を F1-1-1、

13

F1-1-10、F1-1-100 と表記した。児動物の発達について、身体発育分化 (耳介の

14

開展、歯牙萌出、毛生、眼瞼開裂等)、反射 (平面立ち直り反応、空中立ち直り

15

反応、背地走性)、性発達 (精巣下降、膣開口、膣肛門間距離、性周期) につい

16

て観察を行った。神経行動については 8~9 週齢の児動物で、学習・記憶に関し

17

てモリス水迷路試験、自発運動・不安に関してオープンフィールド試験を行った。

18

生後 10 週に児動物を解剖し、脳、肝臓、腎臓、精囊腺、前立腺、精巣 (左)、精

19

巣上体、子宮及び卵巣の重量、精巣上体の精子の数・運動性及び形態観察を行っ

20

た。また、精巣及び卵巣の組織学的観察及び TUNEL 法によるアポトーシスの

21

検出を行った。精巣については real-time PCR 法にて、ライディッヒ細胞に特

22

異的な遺伝子 (*Hsd3b1* 及び *Cyp17a1*) 及びセルトリ細胞に特異的な遺伝子 (*Dhh*

23

及び *Sox9*) の発現を検討した。血清中のテストステロン、卵胞刺激ホルモン

24

(follicle-stimulating hormone : FSH)、黄体ホルモン (luteinizing hormone :

25

LH)、インヒビン B、マロンジアルデヒド (malondialdehyde : MDA)、スーパー

26

オキシドジスムターゼ (superoxide dismutase : SOD)、抗ミュラー管ホル

27

モン (Anti-Müllerian hormone : AMH)、エストラジオール、コルチコステロ

28

ン及びインスリン並びに脳中のアセチルコリン (acetylcholine : ACh)、アセチ

29

ルコリンエステラーゼ (acetylcholinesterase : AChE) 及び一酸化窒素 (nitric

30

oxide : NO) を測定した。血清中の生化学的指標として、グルコース、血清脂質

31

(トリグリセリド : TRI、総コレステロール : TCL、高密度リポタンパク : HDL、

32

低密度リポタンパク : LDL)、肝機能指標 (総タンパク : TP、アルブミン : ALB、

1 グロブリン：GLO、総胆汁酸：TBA、直接ビリルビン：DB、アラニンアミノト
 2 ランスフェラーゼ：ALA、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：ASA、ア
 3 ルカリホスファターゼ：ALP) 及び腎機能指標（尿素窒素：UN、クレアチニン：
 4 CRE、尿酸：UA）について測定した。

5 有意な変化を表 2-32 に示す。なお、TP、TBA、DB 及び GLO 以外の血清中
 6 生化学的指標に有意差はなかった。

7 著者らは、妊娠前からの長期間にわたる低用量のカドミウムばく露により、児
 8 動物の生殖器、神経行動、肝機能指標に影響がみられ、肝機能指標（血清中総タ
 9 ンパク及びグロブリン）への影響に性差がみられたとしている。（Zhang et al.
 10 2019）（参照 36） [No.048](#)

11
 12 表 2-32 有意な変化

投与群 ($\mu\text{g/L}$)	児動物	
	雄(各群 6 又は 10 匹) ¹⁾	雌(各群 6 又は 10 匹) ¹⁾
100	↑精子形成段階Ⅶの割合：F1-5 ↓精子形成段階Ⅷの割合：F1-5 ↓精巣 <i>Cyp17a1</i> 発現：F1-5 ↓オープンフィールド ¹⁾ 試験における中央部での移動距離：F1-5 ↓オープンフィールド ¹⁾ 試験における中央部での滞在時間：F1-5 ↑血清中コルチコステロン濃度：F1-5	↓オープンフィールド ¹⁾ 試験における中央部での移動距離：F1-5 ↓オープンフィールド ¹⁾ 試験における中央部での滞在時間：F1-5 ↑血清中コルチコステロン濃度：F1-5 ↓血清中総タンパク：F1-5 ↑血清中グロブリン濃度：F1-5
10 以上	該当なし	該当なし
1 以上	該当なし	該当なし

13 1) オープンフィールド試験は各群 6 匹、それ以外の試験は各群 10 匹。

14
 15 (8) その他

16 C57BL/6 マウス (5 週齢、雄、各群 10 匹) に塩化カドミウム (CdCl_2) (10 又
 17 は 50 mg Cd/L) ⁸を 20 週間飲水投与することによりヒト中年で見られる肝臓で
 18 のカドミウム沈着のモデル動物を作製し、非アルコール性脂肪性肝疾患
 19 (nonalcoholic fatty liver disease : NAFLD) が誘発されるか検討した。

⁸ 著者らが収集したこれまでのヒトの 40~60 歳の剖検研究報告から (TableS1)、ヒト肝臓に概ね 2 $\mu\text{g/g}$ 組織のカドミウムが蓄積しているとしており、当該モデル試験におけるカドミウム蓄積目標値としている。

1 投与後、採血及び肝臓の採取を行い、肝臓重量、肝臓中のカドミウム量、血液
2 生化学パラメータ (FFA、TG、ALT、AST)⁹並びに肝臓中の脂質 (TG、CHO、
3 LDL-C)¹⁰、タンパク、ATP、NAD⁺及び NADH を測定した (n=8、カドミウ
4 ム量 n=6)。採血の 4 日前にグルコース負荷試験 (glucose tolerance test: GTT)、
5 2 日前にインスリン負荷試験 (insulin tolerance test: ITT) を行った (n=10)。
6 インスリン抵抗性を空腹時のグルコースとインスリンの値から算出した
7 (homeostasis model assessment of insulin resistance: HOMA-IR)。各群 4 匹
8 について肝臓の病理組織学的検討を行った。電顕によるミトコンドリアの観察、
9 凍結切片を用いた脂質の観察、H&E 染色及びシリウスレッド染色による脂肪肝
10 の評点化を行った。肝臓からミトコンドリアを抽出し、脂肪酸酸化能を測定した
11 (n=4)。さらに、肝臓中の炎症、脂質生合成/蓄積、ミトコンドリア β-酸化及び
12 酸化リン酸化に関する遺伝子の mRNA 発現を検討した (n=8)。

13 投与 20 週後、肝臓中のカドミウム濃度は 10 mg/L 投与群で $0.95 \pm 0.25 \mu\text{g/g}$ 、
14 50 mg/L 投与群で $6.04 \pm 0.53 \mu\text{g/g}$ であった。病理組織学的に脂肪化、炎症及び
15 線維化が観察され、脂肪肝の評点も用量依存的な悪化を示し、両群で有意であっ
16 た。10 mg/L 投与群は moderate NAFLD、50 mg/L 投与群は modest NASH (非
17 アルコール性脂肪肝: nonalcoholic steato-hepatitis) に相当する評点であっ
18 た。

19 肝臓中の炎症、脂質代謝に関連する遺伝子の mRNA 発現の対照群に対する有
20 意な変化を表 2-33 に示す。

21 ミトコンドリアのミトコンドリア DNA、ATP が両群で有意な減少がみられ、
22 脂肪酸酸化能は 50 mg/L 群で有意な減少がみられた。電顕においても形態学的
23 にミトコンドリアの膨潤、クリステの破壊・損失等の損傷が観察され、カドミウ
24 ムによってミトコンドリアが損傷され肝臓の脂肪酸酸化が機能しなくなった。
25 また、カドミウム投与により肝臓中の SIRT 1¹¹遺伝子の mRNA 発現に用量依
26 存的かつ有意な減少がみられ、NAD⁺/NADH 比が 50 mg/L 投与群で有意に減少
27 していたことから、著者らは、カドミウムが NAD⁺依存性脱アセチル化酵素で
28 ある SIRT-1 を介してミトコンドリアの機能不全を引き起こしていることが支
29 持されたとしている。

30 この SIRT-1 遺伝子を介した経路に対するカドミウムの影響について、ヒト及
31 びマウスの肝がん細胞株 HepG2 及び Hepa1-6 を用いた培養試験を行い、カド

⁹ FFA: 遊離脂肪酸 (free-fatty acid)、TG: 中性脂肪 (triglyceride)、ALT: アラニンア
ミノ基転移酵素 (alanine aminotransferase)、AST: アスパラギン酸アミノ基転移酵
素 (aspartate aminotransferase)

¹⁰ CHO: コレステロール (cholesterol)、LDL-C: 低密度リポタンパクコレステロール
(low-density lipoprotein cholesterol)

¹¹ Silent mating type information regulation 2 homologue 1

1 ミウム存在下で培養することによりミトコンドリア DNA の減少及び *SIRT1*、
 2 *PPAR α* 、*CPT1- α* 、*VLCAD* 及び *MCAD* 遺伝子の mRNA 発現量の減少がみら
 3 れた。(He et al. 2019) (参照 37) [No.060](#)

5 表 2-33 肝臓中 mRNA 発現結果

機能	遺伝子 ¹²	投与群(飲水中濃度)	
		10 mg/L (各群 10 匹)	50 mg/L (各群 10 匹)
Inflammation	<i>TNF-α</i>	N.S.	↑
	<i>MCP-1</i>	N.S.	↑
Lipid synthesis/accumulation	<i>FAS</i>	N.S.	N.S.
	<i>SCD-1</i>	N.S.	N.S.
	<i>CD36</i>	↓	N.S.
	<i>PPARγ</i>	N.S.	N.S.
脂肪酸 β -酸化	<i>CPT1-α</i>	↓	↓
	<i>VLCAD</i>	↓	↓
	<i>MCAD</i>	↓	↓
	<i>PPARα</i>	N.S.	↓
酸化的リン酸化	<i>COX</i>	↓	↓
	<i>Cyto c</i>	N.S.	↓
	<i>ATP5γ</i>	N.S.	↓

6 N.S. : 有意差なし

7
 8 CD-1 マウス (母動物、各群計 19 匹) に塩化カドミウム (CdCl_2) (0 又は 500
 9 ppb) を飲水投与し児動物の代謝性疾患に関する影響を検討した。母動物に交配
 10 2 週間前から飲水投与を開始し、出産 10 日後 (PND10) まで投与した。試験は
 11 2 回実施し (母動物数 : 20 匹及び 18 匹)、摂餌量、摂水量、妊娠期の体重増加、
 12 腹数、児動物性別比、児動物体重について試験間で有意な差がなかったので、併
 13 せて解析した (試験概略 図 2-29)。また、同腹児 6 匹未満のものは除外し、14
 14 匹以上の場合は 12 匹に調整した。投与開始時及び交配日 (GD0) に各群 10 匹
 15 の母動物並びに PND1 及び PND21 の児動物について、血中ヘモグロビンを測
 16 定した。妊娠 18 日目 (GD18) に各群 3 匹の母動物から胎児を取り出し、体重

12 *TNF- α* : Tumor necrosis factor alpha、*MCP-1* : Monocyte chemotactic protein 1、
FAS : Fatty acid synthase、*SCD-1* : Stearoyl-CoA desaturase 1、*CD36* : Cluster of
 differentiation 36、*PPAR γ* : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma、
CPT1- α : Carnitine palmitoyltransferase 1 alpha、*VLCAD* : Very long-chain acyl-
 CoA dehydrogenase、*MCAD* : Median-chain acyl-CoA dehydrogenase、*PPAR α* :
 Peroxisome proliferator-activated receptor alpha、*COX* : Cyclooxygenase、*Cyto c* :
 Cytochrome C、*ATP5 γ* : ATP synthase 5 gamma

1 測定及び臓器採取を行い、子宮内位置及び性別を記録した。他の母動物について
2 は、PND1 に腹子数、性別、児動物体重を記録した。腹毎に雌雄各 1 匹の児動
3 物について体重を測定し、PND1、21、42、90 又は 120 (試験終了) に解剖し
4 た。児動物について、PND42 の血液中のトリグリセリド (TG) 及びサイロキシ
5 ン (T4) を測定し、PND42 にグルコース負荷試験 (GTT)、PND49 にインスリ
6 ン負荷試験 (ITT) を行った。肝臓の組織標本を作製し、PND42 の切片につい
7 てオイルレッド O 染色による中性脂肪及び PAS 染色によるグリコーゲンの観
8 察を行い、PND90 及び 120 の切片についてマッソントリクローム染色による病
9 変観察を行った。さらに、雌の PND1、21 及び 42 並びに雄の PND42 の肝臓か
10 ら RNA を抽出し、トランスクリプトーム解析及びパスウェイ解析を行った。な
11 お、測定した n 数は指標毎に異なり (n=3~18)、文献中の図表等に示されてい
12 る。

13 交配時に各群 3 匹の母動物の血中カドミウムを定量したところ、対照群は定
14 量限界 (0.1 µg/L) 未満、投与群は 0.42 ± 0.04 µg/L であった。また、PND42 に
15 おける雌児動物の肝臓中のカドミウムを定量したところ、対照群及び投与群と
16 もに検出限界 (0.08 µg/L) 未満であった。トランスクリプトーム解析を除く主
17 な試験結果を表 2-34 に示す。妊娠期のカドミウムばく露に対する肝臓の代謝性
18 応答に関する性差及び雌児動物でみられた脂肪肝の機序を検討するために、ト
19 ランスクリプトーム解析を行った。PND42 における発現変動遺伝子
20 (differentially expressed gene : DEG) 数を雌雄で検討したところ、雄で 11、
21 雌で 5789 (減少が 3103(54%)、増加が 2686(46%)) であった。雌の PND1、21
22 及び 42 における DEG についてパスウェイ解析を行った。

23 関連付けられた経路の中で、増強された上位 10 経路を表 2-35 に示す。

24 母動物の血中カドミウム濃度はヒトの妊娠時の濃度と同様であり、児動物が
25 成獣した時にカドミウムは検出されなかった。母動物又は妊娠に関連したアウ
26 トカムへのカドミウムによる影響は観察されなかった。GTT 及び ITT の結果か
27 ら PND42 におけるグルコース代謝の異常が示された。カドミウムによる血中
28 TG 増加及び脂肪肝は雌にのみみられ、PND120 ではカドミウム投与により体重
29 が 30%増加し、性腺周囲脂肪が 7 倍になった。雄ではカドミウムによる脂質異
30 常、脂肪肝、体重増加量の上昇、脂肪蓄積はみられなかった。PND1、21 及び
31 42 における肝臓のトランスクリプトーム解析の結果から、酸化ストレス及びミ
32 トコンドリアの機能不全が雌に特異的に起こり、レチノイン酸シグナルの初期
33 的な傷害、及び成人女性の肝インスリン感受性に一致するインスリン受容体シ
34 グナルの変動が示された。以上の結果から、著者らは、カドミウムが性特異的に
35 肥満を誘発する遅発性の因子 (obesogen) として、成長期に作用することを示唆
36 しているとしている。(Jackson et al. 2020) (参照 38) [No.062](#)

1

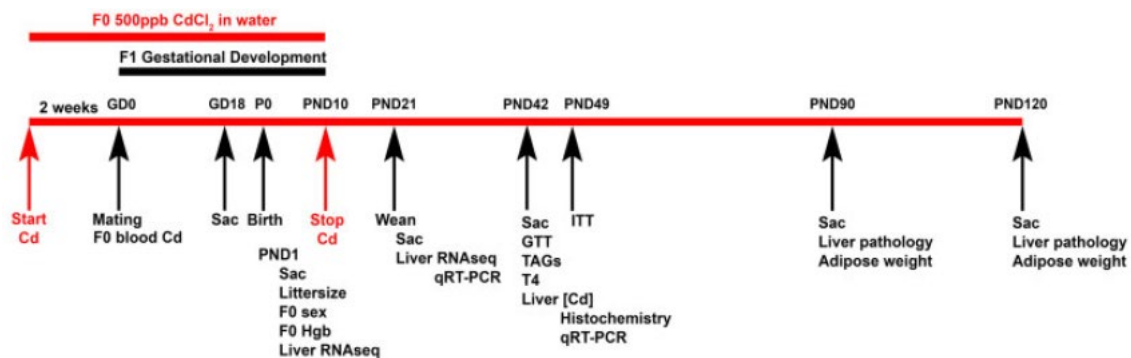


図 2-29 試験概略

2

3

4

5

表 2-34 主な試験結果

		児動物	
		雄	雌
体重	PND120	N.S.	↑ ¹⁾
血中 Hb ²⁾	PND1	↓	↓
	PND21	N.S.	N.S.
性腺周囲脂肪	PND90	N.S.	↑
	PND120	N.S.	↑
血漿中総 TG	PND42	N.S.	↑
血清中総 T4	PND42	N.S.	N.S.
GTT	PND42	↑血中グルコース (負荷後 30,60,90,120 分) ↑グルコース AUC	↑血中グルコース (負荷後 30,60,90,120 分) ↑グルコース AUC
ITT	PND49	↑血中グルコース (負荷後 15,30 分) N.S. : グルコース AUC	↑血中グルコース (負荷後 15,30,45,60 分) ↑グルコース AUC
肝臓組織			
中性脂肪 (オイルレッド O 染色)	PND42	N.S.	↑
グリコーゲン (PAS 染色)	PND42	N.S.	N.S.
病理所見 (マッソトリクロム染色)	PND90	記載なし	<u>前がん病変</u> ↑明細胞性病巣 重篤度 ↑単核球浸潤 発生頻度 ↑多核球細胞 発生頻度 <u>非腫瘍性病変</u> ↑びまん性脂肪変性 重篤度 ↑炎症 発生頻度及び重篤度

			↑過形成 発生頻度
	PND120	記載なし	<u>前がん病変</u> ↑明細胞性病巣 発生頻度 ↑単核球浸潤 発生頻度 ↑多核球細胞 発生頻度 <u>非腫瘍性病変</u> ↑びまん性脂肪変性 発生頻度 ↑炎症 発生頻度 ↑過形成 発生頻度 ↑肥大 発生頻度

- 1) 有意な変化を示す。
- 2) 試験開始時及び交配時における母動物の血中 Hb 濃度に有意差はなかった。

3

4

表 2-35 パスウェイ解析で DEG と関連付けられた上位 10 経路

	PND1	PND21	PND42
DEG 数	278	446	5789
経路	<ul style="list-style-type: none"> • Mitochondrial dysfunction • Oxidative phosphorylation • Sirtuin signaling pathway • TCA cycle II • Acetyl-CoA biosynthesis • Branched chain α-keto acid dehydrogenase complex • Retinoate biosynthesis • Valine dehydration • RAR activation • Retinol biosynthesis 	<ul style="list-style-type: none"> • Unfolded protein response • BAG2 signaling pathway • Pregnenolone biosynthesis • Histidine degradation VI • Ubiquinol-10 biosynthesis • Huntington's disease signaling • Endoplasmic reticulum stress pathway • Aldosterone signaling in epithelial cells • Nrf-2-mediated oxidative stress response • Role of PKR in interferon induction and antiviral response 	<ul style="list-style-type: none"> • EIF 2 signaling • Sirtuin signaling pathway • Protein ubiquitination pathway • mTOR signaling • Mitochondrial dysfunction • Estrogen receptor signaling • Regulation of eIF4 and P70S6K signaling • Nrf-2-mediated oxidative stress response • Molecular mechanisms of cancer • Senescence pathway

5

- 6 SD ラット (9 週齢、雄、各群 10 匹) に塩化カドミウム (CdCl_2) (0、0.13、
- 7 0.80 又は 4.89 mg Cd/kg 体重/日) を 24 週間飲水投与し、血清サンプルについ

1 てメタボノーム解析（分析：UPLC-MS、多変量解析：PCA 及び PLS-DA¹³）を
 2 行った。また、血清中の ALT、AST、LDL、HDL、TCHO、TG 並びに肝臓中
 3 の SOD 活性、カタラーゼ (catalase: CAT) 活性、グルタチオン (L-glutathione:
 4 GSH)、MDA の測定を行い、肝臓組織の H&E 染色による病理学的観察も行っ
 5 た。

6 肝臓中のカドミウム量は、対照群では非常に低値であり、投与により用量依存
 7 的に有意な蓄積がみられた。血清及び肝臓の生化学的指標の結果を表 2-36 に示
 8 す。なお、肝臓の相対重量は対照群と投与群で有意差はなかった。肝臓の病理組
 9 織学的観察では、0.13 及び 0.80 mg/kg 体重/日群では対照群と明らかな変化は
 10 なかったが、4.89 mg/kg 体重/日群では、細胞質の空胞変性、脂肪変性及びアポ
 11 トーシスがみられた。さらに、肝細胞索の配列の乱れ及び大量の脂肪滴の融合が
 12 みられた。メタボノーム解析の結果、対照群と投与群で差異のみられた代謝物と
 13 して 10 物質（図 2-30 の下線）が同定された。

14 著者らは表 2-36 の結果と併せて、カドミウムが影響した経路として、図 2-30
 15 のような代謝経路を提示している。(Hu et al. 2018) (参照 39) [No.067](#)

16
 17 表 2-36 血清及び肝臓の生化学的指標

	生化学的指標	対照群	投与群(mg/kg 体重/日)		
			0.13	0.80	4.89
血清	ALT(U/L)	46.6±6.30	52.4±7.00	53.1±5.95	67.0±4.24*
	AST(U/L)	105.6±17.05	119.9±15.59	121.1±13.6	139.8±16.8*
	LDL(nmol/L)	0.46±0.04	0.48±0.03	0.50±0.04	0.70±0.05*
	HDL(nmol/L)	1.05±0.31	0.93±0.28	0.83±0.23	0.65±0.20*
	TCHO(nmol/L)	1.76±0.34	1.93±0.29	2.07±0.48	2.21±0.23*
	TG(nmol/L)	0.81±0.10	0.96±0.16	1.00±0.17	1.48±0.22*
肝臓	SOD(U/mgprot)	150.6±15.6	142.6±14.0	134.2±18.1	121.9±12.7*
	GHS(mgGHS/mgprot)	5.96±0.67	5.51±0.39	5.37±0.76	4.04±0.59*
	CAT(U/mgprot)	14.5±2.03	13.9±1.23	12.8±2.14	12.4±1.43*
	MDA(nmol/mgprot)	0.83±0.16	0.93±0.19	0.98±0.13	1.34±0.17*

18 * : 有意な変化。
 19

13 PCA : 主成分分析 (principal components analysis)、PLS-DA : 部分的最小二乗判別
 分析 (partial least-squares discriminant analysis)

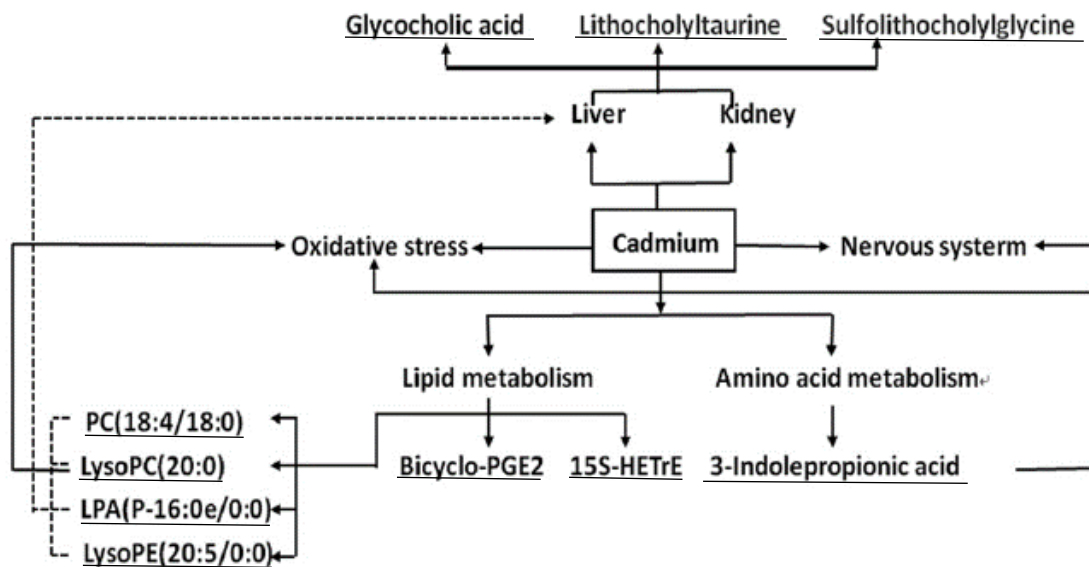


図 2-30 カドミウムの影響した代謝経路

Wistar ラット（4 か月齢、雌雄、各群 9 匹）に塩化カドミウム（CdCl₂）（0、5、50 又は 500 µg/kg 体重/日）を 3 か月間飲水投与後、採血、採尿及び組織の採取を行った。血液生化学パラメータ（TG、FFA、総 CHO、HDL、alanine aminotransferase : ALAT、aspartate aminotransferase : ASAT、gamma-glutamyl transferase : GGT、thiobarbituric acid reactive substances : TBARS、glutathione peroxidase : GPx、インスリン、C ペプチド）及び尿中の Kim-1（尿細管傷害マーカー）を測定した。投与開始 10 週後にグルコース負荷試験（IpGTT）、11 週後にインスリン負荷試験（IpITT）を行った。なお、ばく露レベルが対照群と大きいな差異がなかったため、5 µg/kg 体重/日投与群は毒性指標の測定を行わなかった。

有意な変化を表 2-37 に示す。

IpGTT 及び IpITT 試験で雌雄ともに負荷後の血中グルコースに有意な変化はなかったが、雌で血中インスリン濃度に有意な変化がみられた。

著者らは、グルコースの恒常性が、性特異的にカドミウムの長期ばく露に影響を受けるとしている。（Jacquet et al. 2018）（参照 5）（再掲：体内動態の項目にも記載） [No.068](#)

表 2-37 有意な変化

投与群 (µg/kg 体重)	雄 (各群 4-8 匹)	雌 (各群 4-8 匹)
500	該当なし	該当なし

50 以上	↑ 血漿中 TBARS	↑ 絶食 16 時間後の血漿中インスリン濃度 ↑ グルコース投与 15 分後の血漿中インスリン濃度 ↓ Quick ¹⁾
-------	-------------	---

1) 下式で算出するインスリン感受性の評価指標

$$\text{Quick} = 1 / [\log(\text{絶食時グルコース (mg/dL)}) + \log(\text{絶食時血漿インスリン (mU/mL)})]$$

3. ヒトにおける有害性評価

(1) 腎臓への影響

①国内

a. 非汚染地域／汚染地域

石川県梯川流域の汚染地域に住む 3,103 名 (男性 1,397 名、女性 1,706 名 (50 歳以上)) 及び非汚染地域に住む 289 名 (男性 130 名、女性 159 名 (50 歳以上))

(1981～1982 年に登録) を対象に尿中カドミウム濃度と腎機能との関連について米国環境保護庁 (Environmental Protection Agency : EPA) の Benchmark Dose Software (BMDS) Version 3.1.1¹⁴ を用いてベンチマークドーズ (Benchmark Dose : BMD) / ベンチマークドーズ信頼下限値 (Benchmark Dose Lower Confidence Limit : BMDL) を算出した。

反応レベル (benchmark response : BMR) を 5% 及び 10% として BMD / BMDL を算出した結果、β2-ミクログロブリン (β2-MG) 尿症のカットオフ値によって異なっていた。(Shimizu et al. 2006) (参照 40) ~~No.255~~

	Cut-off value	BMD ₀₅ /BMDL ₀₅	BMD ₁₀ /BMDL ₁₀
Male	84%	1.5/1.2	3.1/2.5
	95%	2.3/1.8	4.7/3.7
	1,000 µg/L	2.6/2.1	5.3/4.2
Female	84%	1.4/1.1	2.9/2.3
	95%	1.7/1.4	3.5/2.9
	1,000 µg/L	2.7/2.1	5.6/4.4
Male	84%	3.7/2.9	5.1/4.2
	95%	4.8/3.9	6.3/5.5
	1,000 µg/g Cr	4.8/4.0	6.4/5.5
Female	84%	2.6/1.5	4.2/2.7
	95%	4.4/3.2	6.4/5.1
	1,000 µg/g Cr	4.8/3.6	6.9/5.7

¹⁴ BMDS Version 3.1.1 が公表されたのが 2019 年 7 月のため、BMDS Version 1.3.1 (2002 年 1 月公表) と考えられる。

(Shimizu et al. 2006)

石川県梯川のカドミウム汚染地域住民 3,013 名 (男性 1362 名、女性 1651 名) 及び非汚染地域住民 278 名 (男性 129 名、女性 149 名) (平均年齢: 男性 62.6 歳、女性 63.2 歳) (1981~1982 年に登録) を対象に、生涯総カドミウム摂取量を推定した。また、腎臓への影響との関連について調査し、ハイブリッド法を用いて BMD/BMDL を算出した。

1974 年に汚染地域から採取した米中カドミウム濃度と、Nogawa ら (1989) と同じ計算式¹⁵を用いて生涯総カドミウム摂取量を算出した結果、平均値は男性で 2.9 ± 1.4 g、女性で 2.8 ± 1.4 g であった。重回帰分析を行った結果、全ての指標 (尿中グルコース、タンパク、アミノ態窒素、メタロチオネイン及び β 2-MG) について生涯総カドミウム摂取量との関連がみられた。年齢を調整し、BMR を 5% として BMD/BMDL を算出した結果、尿中グルコース、タンパク、アミノ態窒素、メタロチオネイン及び β 2-MG の BMD₀₅/BMDL₀₅ の範囲は男性で 2.1~6.2/1.7~3.7 g、女性で 1.5~4.0/1.3~2.9 g であった。最も低い BMDL は男性でメタロチオネインの 1.7 g、女性で β 2-MG の 1.3 g¹⁶ であり、Nogawa ら (1989) で算出された累積総 Cd 摂取量 2.0 g (腎臓 (β 2-MG) に影響を及ぼさない) よりも低い値であった。(Kubo et al. 2017) (参照 41) [No.077](#)

富山県の Japanese Multi-centered Environmental Toxicant Study (JMETS) に参加した神通川の周辺住民女性 129 名 (平均年齢 (範囲) 56.6 ± 8.1 (39~69) 歳)、また、富山県の非汚染地域住民女性 123 名 (平均年齢 54.8 ± 7.9 (34~74) 歳) を対象に 2003 年に調査を行った。骨密度は Dual-energy X-ray absorptiometry : DXA で測定し、T% value が 70% 未満を異常と判断した。

早朝尿中カドミウム濃度の幾何平均値 (幾何標準偏差) (範囲) は汚染地域で 6.30 (1.98) (ND~23.67) μ g/g Cr、非汚染地域で 3.36 (1.86) (0.33~13.22) μ g/g Cr であった。血中カドミウム濃度の幾何平均値 (幾何標準偏差) (範囲) は汚染地域で 3.21 (1.81) (0.51~15.42) μ g/L、非汚染地域で 2.21 (1.57) (0.71~6.19) μ g/L であった。米中カドミウム濃度の幾何平均値 (幾何標準偏差) (範

¹⁵ (居住地域の平均米中カドミウム濃度 \times (居住地域の 1970 年当時の米の摂取量 333.5 g/日 + 居住地域以外の米の摂取量 34 g/日) \times 居住年数 (365 日/年)) + (非汚染地域のカドミウム摂取量 50 μ g/日 \times 居住年数 (365 日/年))

¹⁶ 総カドミウム摂取量 1.3 g から摂取期間を 50 年として一日当たりの摂取量を計算すると 71.2 μ g ($1.3 \text{ g} \div 50 \text{ 年} \div 365 \text{ 日} \times 10^6$)、この値を基に平均体重 53.3kg (第 2 版当時の平均体重) として週間摂取量を計算すると 9.4 μ g/kg 体重/日となる ($71.2 \mu\text{g} \div 53.3 \text{ kg 体重} \times 7 \text{ 日}$)。平均体重 55.1kg (食品安全委員会決定) を用いた場合、週間摂取量は 9.0 μ g/kg 体重/日となる。

1 困)は汚染地域で 0.052(2.07) (0.006~0.220) $\mu\text{g/g}$ 、非汚染地域で 0.071 (2.02)
2 (0.006~0.270) $\mu\text{g/g}$ であり、非汚染地域の濃度が高かった。尿中 α 1-ミクログ
3 ロブリン (α 1-MG) 及び β 2-MG は汚染地域で高く、いずれの群も年齢に伴っ
4 て増加し汚染地域住民のうち 5 名がカドミウム腎症又はイタイタイ病である
5 と考えられた (β 2-MG 3,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上)。この 5 名を除いても尿中 β 2-MG
6 は汚染地域で高かった。これらから、汚染地域住民は全体的に腎機能に影響があ
7 るが、カドミウム腎症の発症は散発的であることが考えられた。年齢増加に伴う
8 骨密度及び T%の低下、血清骨型アルカリフォスファターゼ及びオステオカルシ
9 ン、尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTx) の増加がみられた。非汚
10 染地域と比較して汚染地域住民で血清骨型アルカリフォスファターゼの低下及
11 び尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTx) の増加がみられた。骨密度
12 は非汚染地域と汚染地域ですべての年齢群で差はみられなかった (全年齢群: 非
13 汚染地域 0.431 ± 0.078 、汚染地域 0.423 ± 0.090)。 (Horiguchi et al. 2010) (参
14 照 42) [No.238](#)

15
16 東北地方のカドミウム非汚染地域及び汚染地域の農婦 1,200 名 (年齢範囲 40
17 ~79 歳) を対象に、カドミウム摂取量、尿中及び血中カドミウム濃度と腎臓へ
18 の影響との関連について調査した。汚染地域の 1 つは Horiguchi ら (2004) の
19 研究で最もカドミウム汚染のあった地域であり、当時の参加者に 70 歳以上の参
20 加者を加えて調査を行った。estimated glomerular filtration rate : eGFR は
21 Matsuo et al. 2009 の式で算出した。

22 米中のカドミウム濃度は汚染地域で高かった。汚染地域住民の尿中カドミウ
23 ム濃度は年齢に依存して高くなり、特に 70~79 歳では中央値が 9.34 $\mu\text{g/g Cr}$ で
24 あり、カドミウム腎症の閾値 (10 $\mu\text{g/g Cr}$) に近い値であった。尿中 α 1-MG 及
25 び尿中 β 2-MG 濃度は全ての地域住民で年齢に依存して増加した。汚染地域の
26 70~79 歳の尿中 β 2-MG 濃度は 493 $\mu\text{g/g cre}$ と非汚染地域の約 2.6 倍であり、
27 有害な腎影響があるとされるカットオフ値 (300 $\mu\text{g/g Cr}$) を超過していた。eGFR
28 に影響はみられなかった。尿中 β 2-MG 濃度を、初期のカドミウム尿細管障害及
29 び不可逆性のたんぱく尿症のカットオフ値 (それぞれ 300 $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 1,000
30 $\mu\text{g/g Cr}$) で 3 群に分けると、60~79 歳の群では非汚染地域住民と比較して汚染
31 地域住民のカットオフ値 300 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上の割合が増加した。汚染地域住民の
32 75 歳の女性が明白なカドミウム腎症と診断された。この女性は血中及び尿中カ
33 ドミウム濃度が高く (それぞれ 31.2 $\mu\text{g/L}$ 及び 18.8 $\mu\text{g/g Cr}$)、腎尿細管不全、
34 eGFR 低下及び骨粗しょう症がみられたが、鉄欠乏又は腎性の貧血はみられな
35 かった。対象者を合わせて尿中カドミウム濃度及び年齢で群分けした結果、40
36 ~49 歳の群を除いたすべての群で尿中 α 1-MG 及び尿中 β 2-MG 濃度の年齢及

1 び尿中カドミウム濃度依存的な増加がみられ、特に 70～79 歳の群の尿中 β 2-
2 MG 濃度で顕著であった。(Horiguchi et al. 2013) (参照 43) [No.237](#)

3 4 b. 非汚染地域

5 日本の 3 地域（富山県、滋賀県及び和歌山県）で 1997～1998 年、一般集団を
6 対象としたコホート調査（International study of macro- and micro-nutrients
7 and blood pressure : INTERMAP）に参加した 828 名（男性 410 名、女性 418
8 名、平均年齢（範囲）49（40～59）歳）を対象に、尿中カドミウム濃度と腎臓
9 への影響との関連を調査し、BMDs Version 3.1.1¹を用いて BMD/BMDL を
10 算出した。

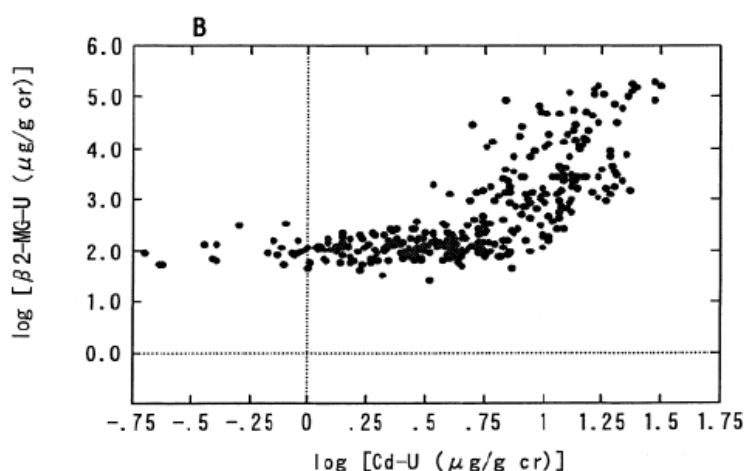
11 2 セットの 24 時間畜尿中のカドミウム濃度の平均値（5～95 パーセンタイル
12 値）は男性で 0.8（0.2～3.8） $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 1.3（0.2～4.8） $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で 1.8
13 （0.4～8.1） $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 1.6（0.4～7.3） $\mu\text{g/g Cr}$ であった。直線回帰分析を行
14 った結果、尿中カドミウム濃度とタンパク、 β 2-MG 及び N-アセチルグルコサ
15 ミニダーゼ（N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG)）に関連がみられた。BMR
16 を 5%及び 10%として BMD/BMDL を算出した結果、タンパク、 β 2-MG 及び
17 NAG の BMD₀₅/BMDL₀₅ の範囲は男性で 0.3～0.9/0.3～0.6 $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 0.5
18 ～1.3/0.4～0.8 $\mu\text{g/日}$ 、女性で 0.8～3.2/0.6～1.8 $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 0.4～5.0/0.1
19 ～2.3 $\mu\text{g/日}$ であった。BMD₁₀/BMDL₁₀ の範囲は男性で 0.7～1.9/0.6～1.2 $\mu\text{g/g Cr}$
20 Cr 及び 1.0～2.7/0.8～1.6 $\mu\text{g/日}$ 、女性で 1.6～6.6/1.2～3.6 $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 1.0
21 ～10.3/0.5～4.7 $\mu\text{g/日}$ であった。(Uno et al. 2005) (参照 44) [No.253](#)

22
23 日本の一般集団を対象としたコホート調査 INTERMAP に参加した 828 名
24 （男性 410 名、女性 418 名、年齢範囲 40～59 歳）を対象に、尿中カドミウム
25 濃度と腎臓への影響との関連を調査し、ハイブリッド法を用いて BMD/BMDL
26 を算出した。

27 24 時間畜尿中のカドミウム濃度の幾何平均値（幾何標準偏差）は 40～49 歳
28 の男性で 0.6（2.8） $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で 1.5（2.4） $\mu\text{g/g Cr}$ 、50～59 歳の男性で 1.1
29 （2.4） $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で 2.2（2.4） $\mu\text{g/g Cr}$ であった。直線回帰分析を行った結
30 果、尿中カドミウム濃度と尿タンパク、 β 2-MG 及び NAG に関連がみられた。
31 BMD を算出した結果、尿タンパク、 β 2-MG 及び NAG の BMD/BMDL の範
32 囲は男性で 0.7～1.8/0.6～1.2 $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で 1.3～5.7/0.6～3.4 $\mu\text{g/g Cr}$ で
33 あった。算出された BMDL の最小値は 0.6 $\mu\text{g/g Cr}$ であり、日本人高齢者の平
34 均的な尿中カドミウム濃度よりも低い値であった。(Suwazono et al. 2011) (参
35 照 45) [No.075](#)

36

1 1975 年以降に発表された日本の汚染地域及び非汚染地域の 51 論文から
2 245 の尿中カドミウム濃度と β 2-MG のデータペアを解析し、 β 2-MG の実質的
3 な増加を引き起こす閾値を検討した。両対数変換後の尿中カドミウム濃度と
4 β 2-MG の関係は、J 文字又はホッケースティック曲線を示しており、1,000 $\mu\text{g/g}$
5 Cr の β 2-MG に対応する尿中カドミウム濃度は、8~9 $\mu\text{g/g}$ Cr と推定された (図
6 2-31)。したがって、 β 2-MG の実質的な増加をもたらす尿中カドミウム濃度の
7 閾値は 4 $\mu\text{g/g}$ Cr より大きいと結論した。(Ikeda et al. 2005) (参照 46) ※第 2
8 版でも引用 ~~(文献 8-2)~~



10
11 図 2-31 尿中カドミウム濃度と β 2-MG の関係 (両対数)

12
13 日本のカドミウム非汚染地域の中から、非喫煙女性を対象に、比較的尿中カド
14 ミウム濃度が高い群 (エリア H) と低い群 (エリア L) の 742 ペアを比較した。
15 尿中カドミウム濃度はエリア H で 2.8 $\mu\text{g/g}$ Cr、エリア L で 0.8 $\mu\text{g/g}$ Cr と 3 倍
16 近い差があったが、 β 2-MG に差はみられなかった (エリア H : 125、エリア L :
17 118)。実測値を補正しない場合と比重補正を行った場合の解析結果はほぼ同じ
18 であった。(Ikeda et al. 2006) (参照 47)

19
20 日本海沿岸の北部に位置する秋田県、山形県及び石川県の成人女性 (それぞれ
21 の人数と平均年齢 : 724 名 (52.4 歳)、736 名 (47.7 歳) 及び 703 名 (44.9 歳))
22 を対象に 2008 年、尿中カドミウム濃度、 α 1-MG、 β 2-MG 及び NAG を測定
23 した。新潟県 (1,028 名 (51.9 歳))、富山県 (652 名 (39.5 歳))、全国 (5 県を
24 除く 9 県 : 9,720 名 (47.8 歳)) の公表データを併せて、全国と日本海沿岸との
25 比較を行った。

26 5 県の尿中カドミウム濃度の幾何平均値は 1.19~3.16 $\mu\text{g/g}$ Cr と全国の 1.14
27 $\mu\text{g/g}$ Cr よりも高かった。 α 1-MG 及び β 2-MG の幾何平均値はそれぞれ 2.33~

1 3.15 mg/g Cr 及び 96~129 µg/g Cr であり、全国（それぞれ 2.49 mg/g Cr 及び
2 113 µg/g Cr）とあまり変わらなかった。（Moriguchi et al. 2010）（参照 48）

3 c. 汚染地域

5 石川県梯川流域に住む 1,838 名（男性 874 名、女性 964 名（50 歳以上）（1981
6 ~1982 年に登録）を対象に生涯総カドミウム摂取量と腎機能との関連について
7 BMD Version 3.1.11 を用いて BMD/BMDL を算出した。

8 生涯総カドミウム摂取量は 1976 年に汚染地域から採取した米中カドミウム
9 濃度と、Nogawa ら（1989）と同じ計算式を用いて算出した。BMR を 5% 及び
10 10% として BMD/BMDL を算出した結果、β 2-MG 尿症のカットオフ値によっ
11 て生涯総カドミウム摂取量の値が異なっていた。（Kobayashi et al. 2006）（参照
12 49） [No.254](#)

	Cut-off	BMD ₀₅ /BMDL ₀₅	BMD ₁₀ /BMDL ₁₀
Male	84%	1.518/1.379	2.417/2.254
	95%	2.059/1.858	3.041/2.836
	1,000 µg/g Cr	2.059/1.858	3.041/2.836
Female	84%	0.952/0.876	1.626/1.526
	95%	1.387/1.263	2.218/2.075
	1,000 µg/g Cr	1.509/1.373	2.380/2.227

(Kobayashi et al. 2006)

16 石川県梯川流域の調査を報告した Shimizu ら（2006）¹⁷と Kobayashi ら（2006）
17 ¹⁸の対象者を合わせた 6,032 名（男性 2,578 名（幾何平均年齢（範囲）64.0（50
18 ~91）歳）、女性 3,454 名（幾何平均年齢（範囲）64.1（50~95）歳））を対象
19 に尿中カドミウム濃度と腎機能との関連について multiple logistic model を用
20 いて BMD/BMDL を算出した。

21 尿中カドミウム濃度の幾何平均値（範囲）は男性で 3.0（0.01~49.6）µg/g Cr、
22 女性で 4.2（0.02~57.6）µg/g Cr であった。尿中カドミウム濃度と β 2-MG 尿症
23 の有意な関連がみられた（オッズ比>1.0）。BMR を 5% 及び 10% として、年齢ご
24 と（55 歳、65 歳及び 75 歳）に BMD/BMDL を算出した結果、年齢増加に伴
25 って β 2-MG 尿症の BMD/BMDL は減少した。（Kobayashi et al. 2008）（参照

¹⁷ 汚染地域に住む 3,103 名（男性 1,397 名、女性 1,706 名（50 歳以上））及び非汚染地域
に住む 289 名（男性 130 名、女性 159 名（50 歳以上））

¹⁸ 非汚染地域に住む 2,640 名（男性 1,051 名、女性 1,589 名（50 歳以上））

1 50) No.250

2

Cut-off 1,000 μg/g Cr の みのデータ	男性		女性	
	BMD ₀₅ /BMDL ₀₅	BMD ₁₀ /BMDL ₁₀	BMD ₀₅ /BMDL ₀₅	BMD ₁₀ /BMDL ₁₀
55 歳	7.7/7.1	10.6/9.7	10.9/10.4	13.9/13.4
65 歳	4.7/4.3	7.2/6.6	6.3/5.9	9.0/8.5
75 歳	2.7/2.4	4.5/4.1	3.1/2.6	5.0/4.5

3 (Kobayashi et al. 2008)

4
5 石川県梯川流域に 30 年以上住む 2,394 名（男性 1,120 名（平均年齢 63.1±
6 9.2 歳）、女性 1,274 名（平均年齢 64.4 歳））を対象に米中カドミウム濃度と腎
7 機能との関連について BMD/BMDL を算出した。

8 1974 年に採取した米中カドミウム濃度は 0.36±0.16 mg/kg であった。米中
9 カドミウム濃度と尿中アミノ態窒素、メタロチオネイン及びβ 2-MG に関連がみ
10 られ、尿中グルコース及びタンパクは女性のみ関連がみられた。ハイブリッド法
11 を用いて、年齢を調整し、BMR を 5%として BMD/BMDL を算出した結果、
12 尿中グルコース、タンパク、アミノ態窒素、メタロチオネイン及びβ 2-MG の
13 BMD₀₅/BMDL₀₅は男性で 0.34~0.65/0.25~0.39 mg/kg、女性で 0.32~0.76
14 /0.24~0.44 mg/kg であった。(Nogawa et al. 2015) (参照 51) No.246

15
16 1971~1976 年に富山県神通川周辺集落から採取した米 (2,446 点) のカドミ
17 ウム濃度と、1967~1993 年にイタイイタイ病 (要観察者を含む) 患者 405 名と
18 の関連について BMDS Version 2.6.01 を用いて BMD/BMDL を算出した。

19 米中カドミウム濃度の平均値 (範囲) は 0.38 (0.02~0.95) mg/kg であった。
20 ロジスティック回帰分析を行った結果、米中カドミウム濃度 0.1 ppm 増加当た
21 りのイタイイタイ病のオッズ比が上昇した。BMR を 1%及び 2%として算出し
22 た BMD₀₁/BMDL₀₁及び BMD₀₂/BMDL₀₂は、男性で 0.68~0.69/0.62~0.63
23 mg/kg 及び 0.83/0.75~0.76 mg/kg、女性で 0.28~0.44/0.27~0.41 mg/kg 及
24 び 0.42~0.60/0.40~0.56 mg/kg であった。(Nogawa et al. 2017) (参照 52)

25 No.245

26
27 秋田県のカドミウム汚染地域 (2 次的な汚染地域 A 及び直接的な汚染地域 B)
28 に住む農婦 (A : 712 名 (平均年齢 (範囲) 57.4±11.3 (21~79) 歳)、B : 432
29 名 (平均年齢 (範囲) 57.2±9.3 (35~82) 歳)) を対象に食事からの摂取量評価
30 を行った。

2003年に食材を購入し、質問票（diet history questionnaire : DHQ）を用いてカドミウム摂取量を推定した。総カドミウム摂取量の中央値（範囲）はA地域で55.7（10.6～301） $\mu\text{g}/\text{日}$ 、B地域で47.8（10.2～187） $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。米からの摂取量が最も多く（A：28.3（0.1～289） $\mu\text{g}/\text{日}$ 、B：19.4（0.1～154） $\mu\text{g}/\text{日}$ ）、次いで野菜、魚介類であった。モンテカルロシミュレーションを行った結果、カドミウム摂取量の中央値（範囲）はA地域で7.0（1.2～70.9） $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週、B地域で6.0（0.9～103） $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週であり、JECFAのPTWIや日本のTWIと同等であった。（Horiguchi et al. 2020）（参照 53） [No.239](#)

d. メタアナリシス

2013年までに尿中カドミウム濃度と β 2-MG及びNAGとの関連についてBMD/BMDLを算出している文献を検索し、日本及び中国の13報についてメタ回帰分析を行った。

選択された13報は、汚染地域又は非汚染地域住民、職業ばく露を受けた集団が含まれていた。算出された値は、BMD算出方法（ハイブリッド法、二値法）の違いよりも、カットオフポイント（84、90、95、97.5パーセンタイル値）の違いによって大きく異なっていた。（Woo et al. 2015）（参照 54） [No.228](#)

β 2-MG		n	Summary BMD ₀₅ /BMDL ₀₅	n	Summary BMD ₁₀ /BMDL ₁₀
Quantal data (BMDS)	Total, 95%	6	6.18 / 4.88	5	8.30 / 6.64
	Men, 95%	3	5.94 / 4.60	2	7.95 / 6.18
	Wemen, 95%	3	6.36 / 5.09	2	9.04 / 7.36
	Occupational, 95%	—	—	4	4.96 / 3.80
	Total, 84%	8	2.83 / 2.19	8	4.62 / 3.61
	Men, 84%	4	2.92 / 2.32	4	4.53 / 3.65
	Wemen, 84%	4	2.77 / 2.09	4	4.70 / 3.59
Hybrid	Total, 95%	6	3.56 / 3.13	—	—
	Men, 95%	3	3.72 / 3.16	—	—
	Wemen, 95%	3	3.43 / 3.11	—	—
Cut-off point ($\mu\text{g}/\text{g}$ Cr)	162.6–400	7	2.55 / 1.92	—	—
	407–507	4	2.95 / 2.35	—	—
	708–800	5	6.25 / 5.02	—	—
	897.1–994	4	4.54 / 3.81	—	—

n：選択したデータ数

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

1 n : 選択したデータ数

2 (Woo et al. 2015)

3
4 日本の 16 道府県で調査した文献 (報告年 : 2003、2005、2006 及び 2010 年)
5 の 17,468 名から、年齢と尿比重で選択した女性 5,306 名 (幾何平均年齢 (範囲)
6 54.09 (50~59) 歳) を対象に尿中カドミウム濃度と腎臓への影響の関連を調査
7 した。BMDS Version 2.1.2 を用いて BMD/BMDL を算出した。

8 尿中カドミウム濃度の幾何平均値 (幾何標準偏差) は 1.72 (1.96) (最大 20.86)
9 $\mu\text{g/g Cr}$ であった。回帰分析を行った結果、尿中カドミウム濃度と $\alpha 1\text{-MG}$ 、 β
10 2-MG 及び NAG に相関がみられた。尿中カドミウム濃度と $\beta 2\text{-MG}$ との関係は
11 尿中カドミウム濃度が 2~3 $\mu\text{g/L}$ の範囲で回帰直線の傾きが変化した (図 2-32)。
12 尿中カドミウム濃度が 2 $\mu\text{g/L}$ 以上になると対象集団の 5%以上が $\alpha 1\text{-MG}$ 、 $\beta 2\text{-}$
13 MG 及び NAG の 95%値 (291.0 $\mu\text{g/L}$) を超えていた (図 2-33)。反応レベル
14 (benchmark response : BMR) を 5%として BMD を算出した結果、 $\alpha 1\text{-MG}$ 、
15 $\beta 2\text{-MG}$ 及び NAG の BMD/ベンチマークドーズ信頼下限値 (Benchmark Dose
16 Lower Confidence Limit : BMDL) はそれぞれ 2.05/1.70 $\mu\text{g/g Cr}$ 、4.11/2.97
17 $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 1.47/1.14 $\mu\text{g/g Cr}$ であった。(Ikeda et al. 2012)(参照 55) [No.076](#)

18

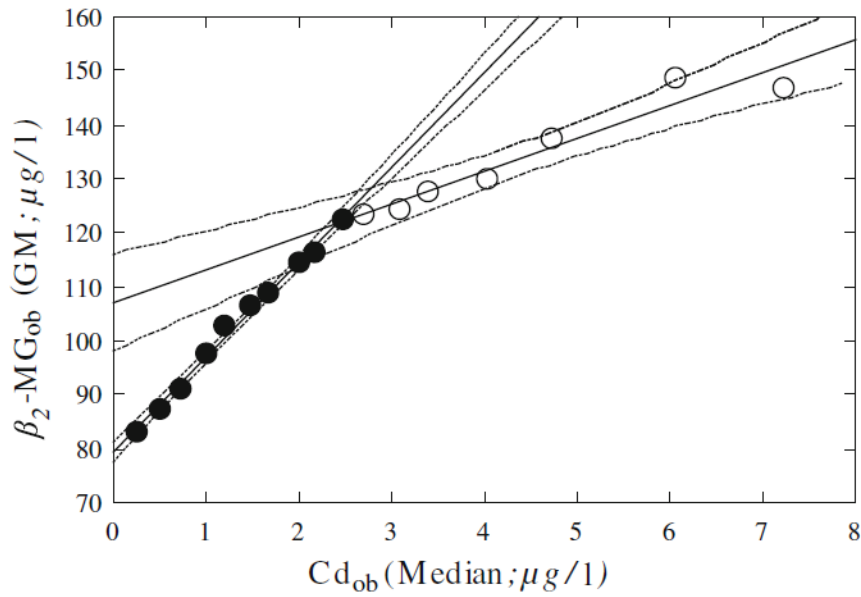


図 2-32 尿中カドミウム濃度と尿中 β 2-MG の関係

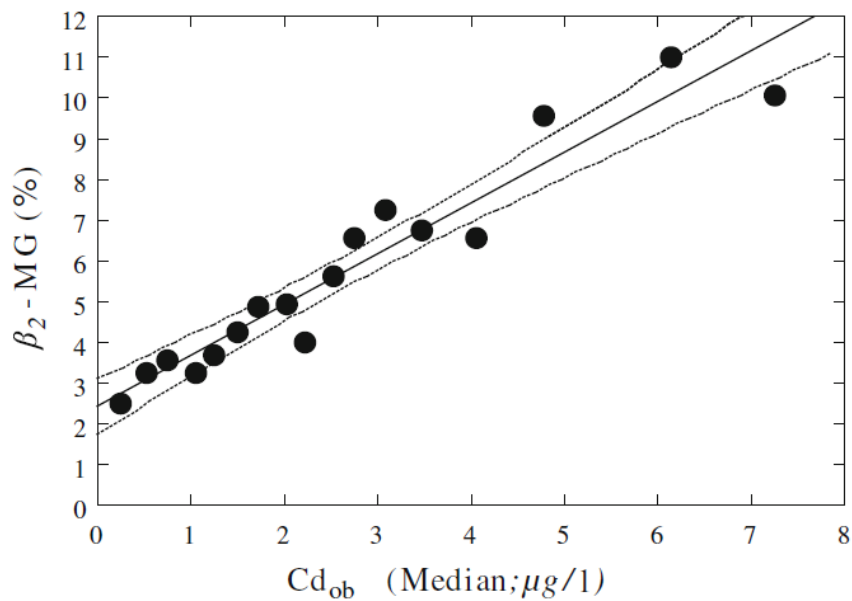


図 2-33 尿中カドミウム濃度と尿中 β 2-MG の関係

日本のカドミウム非汚染地域（16 道府県）の女性 17,375 名（平均年齢 48.7 歳）を対象とした文献（2003～2011 年に公表）を用いて、尿中カドミウム濃度と腎機能との関連について BMD/BMDL を算出した。

尿中カドミウム濃度の幾何平均値（道府県の幾何平均値の範囲）は 1.34 (0.79～2.67) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。 α 1-MG、 β 2-MG 及び NAG のデータが揃っている 9 つの府県の女性 5,843 名のデータについて、ハイブリッド法を用いて、BMR

を 5%として BMD/BMDL を算出した結果、 α 1-MG、 β 2-MG 及び NAG の BMD₀₅/BMDL₀₅ () 内は府県の範囲) はそれぞれ 1.49 (0.78~2.51) / 1.39 (0.66~1.97)、1.75 (0.82~3.00) / 1.62 (0.59~2.26) 及び 2.32 (0.70~4.98) / 2.09 (0.53~3.50) であり、同じ非汚染地域であっても大きな差がみられた。著者らは、尿比重及び尿中カドミウム濃度が最も影響を及ぼす要因であると考察している。(Sakuragi et al. 2012) (参照 56) [No.247](#)

Cut-off 84%のみのデータ	β 2-MG	NAG
	BMD ₀₅ /BMDL ₀₅	BMD ₀₅ /BMDL ₀₅
Min	0.9/0.7	0.8/0.6
Max	3.8/3.2	4.7/3.7

(Sakuragi et al. 2012)

②海外

a. 非汚染地域/汚染地域

中国南部のカドミウム汚染地域 2 か所 (A 群及び B 群) 及び非汚染地域から層別クラスターサンプリングによって選択した非喫煙女性 490 名 (年齢範囲 35 ~ 54 歳) を対象に尿中カドミウム濃度と腎機能との関連について BMDS Version 2.0 を用いて BMD/BMDL を算出した。

早朝尿中カドミウム濃度の幾何平均値 (幾何標準偏差) は A 群の汚染地域及び非汚染地域で 7.00 (2.22) $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 2.69 (2.31) $\mu\text{g/g Cr}$ 、B 群の汚染地域及び非汚染地域で 6.83 (2.20) $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 1.25 (2.16) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。早朝尿中カドミウム濃度と β 2-MG 及び NAG に関連がみられた。

BMR を 5%及び 10%として BMD/BMDL を算出した結果、カットオフ値によって結果が異なっていた。(Hu et al. 2014) (参照 57) [No.260](#)

		Cut-off value (対照群の%tile)	BMD ₀₅ /BMDL ₀₅	BMD ₁₀ /BMDL ₁₀
NAG	A 群	84th	1.48/1.03	3.05/2.12
		90th	2.08/1.41	4.27/2.90
	B 群	84th	2.14/1.29	4.39/2.65
		90th	3.34/1.91	6.86/3.92
β 2-MG	A 群	84th	2.38/1.49	4.89/3.06
		90th	3.80/2.18	7.80/4.48
	B 群	84th	0.71/0.53	1.46/1.09
		90th	0.99/0.74	2.03/1.51

中国江西省のスズ及びタンゲステンの採掘場がある汚染地域住民 219 名（男性 107 名、女性 112 名、平均年齢 46.1 ± 11.4 歳）及び非汚染地域住民 123 名（男性 62 名、女性 61 名、平均年齢 45.6 ± 11.2 歳）を対象に、食事／総カドミウム摂取量、尿中及び血中カドミウム濃度と腎臓への影響との関連について BMDS Version 2.6.01 を用いて BMD/BMDL を算出した。

食事からのカドミウム摂取量の中央値（5～95 パーセンタイル値）は汚染地域で 3.3（2.3～3.7）g、非汚染地域で 1.4（0.7～1.9）g であった。タバコからのばく露を加えた総カドミウム摂取量は汚染地域で 3.6（2.4～6.2）g、非汚染地域で 1.4（0.8～2.1）g であった。尿中及び血中カドミウム濃度は汚染地域で 13.5（3.2～43.6） $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 12.1（4.4～38.7） $\mu\text{g/L}$ 、非汚染地域で 3.1（0.5～10.6） $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 1.3（0.5～4.7） $\mu\text{g/L}$ であった。 β 2-MG は食事、血中及び尿中のカドミウム濃度と相関がみられたが、食事からのカドミウム摂取量と最も相関が強くみられた。BMR を 5%及び 10%として算出した BMD₀₅/BMDL₀₅ 及び BMD₁₀/BMDL₁₀ は、食事からのカドミウム摂取量で 2.11～2.21/0.88～1.11 g 及び 2.48～2.53/1.36～1.55 g、総カドミウム摂取量で 2.44～2.53/0.73～0.95 g 及び 2.95～2.96/1.29～1.46 g であった。（Chen et al. 2018a）（参照 58）

No.230

中国南西部のカドミウム非汚染地域住民 253 名（平均年齢 55.3 ± 12.9 歳）、中等度汚染地域住民 243 名（平均年齢 49.5 ± 11.50 歳）、重度汚染地域住民 294 名（平均年齢 51.7 ± 12.1 歳）を対象とした ChinaCad study において、食事からの累積カドミウム摂取量と腎臓への影響との関連について調査し、BMDS Version 2.6.01 を用いて BMD/BMDL を算出した。主要なカドミウム摂取源である米の摂取量と Kubo ら（2017）の計算式を用いて累積カドミウム摂取量を算出した。

累積カドミウム摂取量の中央値（5～95 パーセンタイル値）は非汚染地域で 0.5（0.3～0.6）g、中等度汚染地域で 2.1（1.8～2.3）g、重度汚染地域で 11.1（9.7～11.7）g であった。尿中及び血中カドミウム濃度の中央値（5～95 パーセンタイル値）は非汚染地域で 2.1（0.3～5.2） $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 1.4（0.4～4.1） $\mu\text{g/L}$ 、中等度汚染地域で 3.9（0.7～12.2） $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 4.0（1.0～11.5） $\mu\text{g/L}$ 、重度汚染地域で 11.2（3.4～40.9） $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 9.3（3.1～34.3） $\mu\text{g/L}$ であった。累積カドミウム摂取量で 4 群に分け、ロジスティック回帰分析（性別、年齢、BMI、喫煙及び飲酒で調整）を行った結果、第 1 四分位群（ <1 g）に対する第 2 四分位群（ ≥ 1 g）以上で NAG 及び NAG のアイソフォームである NAGB 増加のオッ

1 ズ比が上昇し、他の3つの腎臓への影響を示すバイオマーカーと比して鋭敏な
2 指標であることが示された(オッズ比>2.8)。BMRを5%及び10%として算出し
3 たNAG、NAGB及びβ2-MGのBMD₀₅/BMDL₀₅及びBMD₁₀/BMDL₁₀の範
4 囲は、NAGで1.4~1.7/1.1~1.2及び2.9~3.3/2.3~2.7、NAGBで1.0~1.2
5 /0.7~0.9及び1.9~2.4/1.5~2.0、β2-MGで1.7~1.9/1.3~1.4及び3.5~
6 3.9/2.6~3.0であった。(Chen et al. 2018b) (参照 59) [No.231](#)

7
8 中国南西部のカドミウム非汚染地域住民女性78名(幾何平均年齢56.16歳、
9 中央値(25~75パーセンタイル値)58.00(49.00~64.25)歳)及び汚染地域住
10 民女性210名(幾何平均年齢55.94歳、中央値(25~75パーセンタイル値)
11 57.00(50.00~63.00)歳)(いずれも非喫煙者)(職業ばく露を受けた人、重度
12 の高血圧、副甲状腺機能亢進症、腎疾患、泌尿器系疾患、生殖系疾患の人を除外)
13 を対象に尿中及び血中カドミウム濃度と腎臓への影響との関連について調査し、
14 BMDS Version 2.7を用いてBMD/BMDLを算出した。

15 尿中及び血中カドミウム濃度の幾何平均値、中央値(25~75パーセンタイル
16 値)は、非汚染地域で2.10、2.20(1.42~3.00)µg/g Cr及び1.56、1.44(0.87
17 ~2.33)µg/L、汚染地域で5.44、5.33(3.85~8.32)µg/g Cr及び3.47、3.70(2.44
18 ~5.14)µg/Lであった。尿中カドミウム濃度とアルブミン、β2-MG、メタロチ
19 オネイン(クレアチニン補正モデルのみ)、及びNAG(クレアチニン補正モデル
20 のみ)、血中カドミウム濃度とアルブミン及びβ2-MGに関連がみられた。BMR
21 を5%及び10%として算出したアルブミン及びβ2-MGのBMD₀₅/BMDL₀₅及
22 びBMD₁₀/BMDL₁₀の範囲は、尿中カドミウム濃度のアルブミンで12.29~
23 12.56/2.73~4.33及び13.07~13.54/5.60~8.89、β2-MGで12.20~12.45
24 /3.48~5.64及び12.69~12.96/7.14~10.43、血中カドミウム濃度のアルブミ
25 ンで8.44~8.74/1.00~1.61及び8.79~9.10/2.05~3.31、β2-MGで2.25~
26 2.50/1.32~1.35及び4.61~5.14/2.71~2.77であった。(Yan et al. 2019) (参
27 照 60) [No.232](#)

28
29 タイのメーソートで汚染地域住民600名(尿中カドミウム濃度5µg/g Cr以
30 上:男性230名(幾何平均年齢55.6(14.0)歳)、女性370名(幾何平均年齢
31 53.1(12.7)歳))及び非汚染地域住民81名(尿中カドミウム濃度5µg/g Cr未
32 満:男性40名(幾何平均年齢61.1(12.4)歳)、女性41名(幾何平均年齢58.1
33 (10.5)歳))を対象に尿中及び血中カドミウム濃度と腎臓への影響との関連に
34 ついてBMD/BMDLを算出した。

35 尿中カドミウム濃度の幾何平均値(幾何標準偏差)は、汚染地域の男性で6.3
36 (1.9)µg/g Cr、女性で7.0(1.9)µg/g Cr、非汚染地域の男性で0.5(1.9)µg/g

1 Cr、女性で 1.1 (2.3) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。血中カドミウム濃度の幾何平均値 (幾
2 何標準偏差) は、汚染地域の男性で 6.9 (1.9) $\mu\text{g/L}$ 、女性で 5.2 (2.0) $\mu\text{g/L}$ 、非
3 汚染地域の男性で 0.9 (2.2) $\mu\text{g/L}$ 、女性で 0.8 (2.1) $\mu\text{g/L}$ であった。尿中及び
4 血中カドミウム濃度と β 2-MG 及び NAG に関連がみられた。尿中カドミウム濃
5 度についてハイブリッド法を用いて BMR を 5%として算出した β 2-MG 及び
6 NAG の $\text{BMD}_{05}/\text{BMDL}_{05}$ は、男性で 11.3/6.9 及び 5.8/4.4、女性で 12.9/
7 8.1 及び 8.4/6.1 であった。血中カドミウム濃度の $\text{BMD}_{05}/\text{BMDL}_{05}$ は、男性
8 で 10.2/6.2 及び 7.4/5.0、女性で 9.1/5.9 及び 8.7/5.8 であった。(Nishijo
9 et al. 2014) (参照 61) [No.234](#)

11 b. 非汚染地域

12 米国の国民健康栄養調査 (National Health and Nutrition Examination
13 Survey: NHANES 2007-2012) のデータを用いて、4,875 名の成人 (幾何平均
14 年齢 (標準誤差) 44.10 (0.49) 歳) (妊婦及び授乳婦を除外) の血中及び尿中カ
15 ドミウム濃度と腎臓との関連が調査された。eGFR は血清クレアチニン濃度を
16 用いて算出した。

17 対象者の 6.13%は慢性腎疾患 (Chronic Kidney Disease: CKD) があり、8.79%
18 は潜在的なアルブミン尿があった。血中及び尿中カドミウム濃度の幾何平均値
19 (標準誤差) はそれぞれ 0.35 (0.01) $\mu\text{g/L}$ 及び 0.22 (0.00) $\mu\text{g/L}$ であった。
20 血中カドミウム濃度により四分位群に分けて多変量線形回帰分析 (年齢、人種/
21 民族、性別、糖尿病、飲酒、教育歴、喫煙、体重、高血圧、腎機能低下/腎不全、
22 血清コチニン濃度及び \log 血中鉛濃度で調整) を行った結果、第 1 四分位群
23 ($<0.20 \mu\text{g/L}$) に対する第 4 四分位群 ($>0.57 \mu\text{g/L}$) の eGFR が低下した (β :
24 -3.66 (95%CI : $-5.81 \sim -1.50$ 、p for trend=0.03)。尿中カドミウム濃度により四
25 分位群に分けて同様の解析 (さらに \log 尿中クレアチニン濃度で調整) を行っ
26 た結果、第 1 四分位群 ($<0.111 \mu\text{g/L}$) に対する第 3 四分位群 ($0.217 \sim 0.421 \mu\text{g/L}$)
27 及び第 4 四分位群 ($>0.421 \mu\text{g/L}$) の eGFR が上昇した (β : 第 3 四分位群 2.43
28 (95%CI : $0.71 \sim 4.15$) 及び第 4 四分位群 3.55 (95%CI : $1.22 \sim 5.89$ 、p for
29 trend=0.03)。また、第 1 四分位群に対する第 2 四分位群 ($0.111 \sim 0.216 \mu\text{g/L}$)、
30 第 3 四分位群及び第 4 四分位群のアルブミン尿が上昇した (β : 第 2 四分位群
31 17.82 (95%CI : $6.08 \sim 31.00$)、第 3 四分位群 31.52 (95%CI : $19.48 \sim 44.77$)
32 及び第 4 四分位群 43.48 (95%CI : $26.24 \sim 63.07$ 、p for trend= <0.001)。血中
33 カドミウム濃度とアルブミン尿との関連はみられなかった。(Buser et al. 2016)
34 (参照 62) [No.085](#)

35
36 スウェーデンの Women's Health in the Lund Area (WHILA) study に参加し

1 た女性 700 名（年齢範囲 53～64 歳）を対象に尿中カドミウム濃度と腎機能との
2 関連についてハイブリッド法を用いて BMD/BMDL を算出した。eGFR はシ
3 スタチン C をもとに推定した。

4 早朝尿中カドミウム濃度の平均値は $0.76 \pm 0.42 \mu\text{g/g Cr}$ であった。BMR を
5 5%及び 10%として BMD/BMDL を算出した結果、NAG、プロテイン HC 及
6 び eGFR の BMD₀₅/BMDL₀₅ 及び BMD₁₀/BMDL₁₀ は NAG で 0.64/0.50 及
7 び 1.08/0.83、プロテイン HC で 0.63/0.49 及び 1.05/0.81、eGFR で 1.08/
8 0.70 及び 1.80/1.18 であった。

9 著者らは、推定される尿中カドミウム濃度がカットオフ値の選択によって値
10 が大きく変わることから、BMD/BMDL 算出に際してはハイブリッド法が適し
11 ているとしている。(Suwazono et al. 2006) (参照 63) [No.262](#)

12
13 スウェーデンのヨーテボリの大学に所属する健常な（糖尿病、高血圧又は腎疾
14 患のない人）非喫煙者 30 名（男性 15 名、女性 15 名、中央値年齢（範囲）39
15 （23～59）歳）を対象に尿中カドミウム濃度と腎臓への影響の関連を調査した。

16 2 セットの 24 時間畜尿中のカドミウム濃度の平均値（範囲）は 0.11（0.01～
17 0.52） $\mu\text{g/g Cr}$ （男性 0.08（0.01～0.25） $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性 0.16（0.02～0.52） $\mu\text{g/g}$
18 Cr）であった。1 時間当たりの尿中カドミウム排泄量と尿中アルブミン及び α 1-
19 MG の排泄量に関連がみられた。1 時間当たりの尿流量と尿中カドミウム、尿中
20 アルブミン及び α 1-MG の排泄量に関連がみられた。

21 著者らは、これらの結果はカドミウムによる毒性を示すものではなく、尿流量
22 の変化等正常な範囲での生理的な変動であり、低濃度のカドミウムばく露によ
23 る腎毒性へのリスクは過大になり得ると考察している。(Akerstrom et al. 2013)
24 (参照 64) [No.241](#)

25
26 ベルギー南部の青年 736 名（中央値年齢（範囲）15.4（13～18）歳）を対象
27 に尿中及び血中カドミウム濃度と腎臓への影響の関連を調査した。

28 尿中及び血中カドミウム濃度の中央値（25～75 パーセンタイル値）は 0.09
29 （0.07～0.13） $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 0.18（0.14～0.28） $\mu\text{g/L}$ であった。回帰分析を行っ
30 た結果、尿中カドミウム濃度と尿中 RBP に関連がみられた。尿中アルブミン濃
31 度（20 mg/g Cr）で分けて解析すると、尿中アルブミン濃度が高い群では関連は
32 見られなくなった。血中カドミウム濃度には関連はみられなかった。

33 著者らは、カドミウムが低分子タンパク質に結合して循環することから、カド
34 ミウムのばく露が少ない集団で観察されたこれらの結果は、尿細管結合部位に
35 対して同じ親和性を共有するタンパク質の腎取り込みの個体間変動を反映して
36 いる可能性があるとしている。(Chaumont et al. 2012) (参照 65) [No.243](#)

1
2 中国浙江省のカドミウム非汚染地域の成人 934 名(男性 469 名、女性 465 名)
3 を対象に尿中カドミウム濃度と腎機能との関連について BMDS Version 2.4 を
4 用いて BMD/BMDL を算出した。

5 早朝尿中カドミウム濃度と RBP、 β 2-MG、及び NAG に関連がみられた。
6 BMR を 5%及び 10%として BMD/BMDL を算出した結果、RBP、 β 2-MG 及
7 び NAG の BMD₀₅/BMDL₀₅ 及び BMD₁₀/BMDL₁₀ の範囲は RBP で 1.69~
8 1.70/0.76~0.89 及び 2.43~2.44/1.53~1.59、 β 2-MG で 1.24~1.35/0.62
9 ~0.64 及び 2.09~2.10/1.30~1.34、NAG で 0.85~1.36/0.49~0.65 及び 1.8
10 ~2.31/1.04~1.37 であった。(Wang et al. 2016b) (参照 66) [No.258](#)

11
12 韓国の国民健康栄養調査 (Korean National Health and Nutrition
13 Examination Survey : KNHANES 2005) のデータを用いて、20 歳以上の 1,909
14 名 (男性 955 名、女性 954 名) (妊婦を除外) の血中カドミウム濃度と腎臓への
15 影響及び高血圧との関連を調査した。eGFR は Modification of Diet in Renal
16 Disease : MDRD 式で算出した。

17 血中カドミウム濃度の幾何平均値は男性で 1.57 μ g/L、女性で 1.49 μ g/L であ
18 った。血中カドミウム濃度で 3 群に分け、ロジスティック回帰分析 (年齢、教育
19 歴、居住地域、BMI、喫煙、飲酒及び血中鉛濃度で調整) を行った結果、女性の
20 第 1 三分位群 (血中カドミウム濃度<1.29 μ g/L) に対する第 3 三分位群 (>1.88
21 μ g/L) の eGFR 低下 (<65.4 mL/min/1.73 m²) のオッズ比が上昇した (1.62
22 (95%CI : 1.00~2.62))。また、血中カドミウム濃度増加で高血圧の割合が増加
23 した (p for trend= <0.01)。(Hwangbo et al. 2011) (参照 67) [No.079](#)

24
25 韓国 KNHANES 2005-2008 のデータを用いて、2,992 名 (男性 1409 名、女
26 性 1583 名、年齢範囲 20~65 歳) (高血圧、糖尿病又は腎疾患と診断された人を
27 除外) を対象に血中カドミウム濃度と腎臓への影響との関連を調査した。eGFR
28 は MDRD 式で算出し、中-重度の糸球体障害は<60 mL/min/1.73 m²を指標とし
29 た。

30 血中カドミウム濃度の幾何平均値 (95%CI) は男性で 1.10 (0.34~2.67) μ g/L、
31 女性で 1.18 (0.42~2.83) μ g/L であった。血中カドミウム濃度で 4 群に分け、
32 ロジスティック回帰分析 (調査年、年齢、教育歴、就業形態、収入、喫煙、飲酒、
33 貧血及び血中鉛濃度で調整) を行った結果、女性の第 1 四分位群 (血中カドミウ
34 ム濃度<0.85 μ g/L) に対する第 3 四分位群 (1.23~1.74 μ g/L) 及び第 4 四分位
35 群 (\geq 1.74 μ g/L) で中-重度の糸球体障害のオッズ比が上昇した (第 3 四分位群
36 1.79 (95%CI : 1.27~2.53)、第 4 四分位群 2.48 (95%CI : 1.74~3.54))。(Myong

1 et al. 2012) (参照 68) [No.080](#)

3 c. 汚染地域

4 ポーランド南部において 2005 年、亜鉛精錬工場からのカドミウムで汚染され
5 た地域住民 270 名 (男性 100 名 (平均年齢 (範囲) 31.9 (18~76) 歳)、女性
6 170 名 (平均年齢 (範囲) 39.7 (18~70) 歳)) を対象に、腎臓損傷を誘発する
7 尿中及び血中カドミウム濃度で、骨への影響との関連を調査した。骨密度は DXA
8 で測定した。

9 尿中及び血中カドミウム濃度の幾何平均値 (幾何標準偏差) は男性で 0.88
10 (2.33) $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 1.15 (2.64) $\mu\text{g/L}$ 、女性で 1.08 (2.15) $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 1.27
11 (2.15) $\mu\text{g/L}$ であった。尿中カドミウム濃度で 3 群に分けたシンプルな用量反
12 応解析では、男性のみに骨密度低下がみられた ($p < 0.05$)。また、第 1 三分位
13 群 (尿中カドミウム濃度 $\leq 1 \mu\text{g/g Cr}$) に対する第 3 三分位群 ($\geq 2 \mu\text{g/g Cr}$) で腎
14 機能マーカー (尿中及び血清中 $\beta 2\text{-MG}$ 、RBP、アルブミン (女性のみ)、NAG
15 (女性のみ) 及び尿中カルシウム濃度 (女性のみ)) の増加がみられた ($p < 0.05$)。
16 しかし、多変量回帰分析では、尿中カドミウム濃度との解析は行われておらず、
17 骨密度と関連がみられたのは男性では体重及び尿中カルシウム濃度、女性では
18 年齢及び体重のみであり、カドミウム濃度との関連はみられなかった。

19 著者らは、骨量低下よりも低分子量タンパク排泄増加がより低濃度のカドミ
20 ウムばく露で発生したことから、腎尿細管マーカーが一般集団でのカドミウム
21 への影響の重要な指標であるとしている。(Trzcinka-Ochocka et al. 2010) (参
22 照 69) [No.078](#)

23
24 中国のカドミウム汚染地域 2 か所 (A : 南部、B : 中央部) に住む女性 478 名
25 (A 地域 209 名 (平均年齢 44.8 ± 5.72 歳)、B 地域 269 名 (平均年齢 44.1 ± 5.90
26 歳)、いずれも年齢範囲 35~55 歳) (職業的にカドミウムばく露された人又は喫
27 煙者を除外) を対象に、A 地域は 2006 年、B 地域は 2011 年、尿中カドミウム
28 濃度と腎臓への影響との関連を調査し、BMDs Version 2.0 を用いて BMD/
29 BMDL を算出した。

30 早朝尿中カドミウム濃度の幾何平均値 (幾何標準偏差) は A 地域で 3.0 (3.32)
31 $\mu\text{g/g Cr}$ 、B 地域で 4.7 (2.88) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。尿中カドミウム濃度で 4 群に
32 分け、解析を行った結果、尿中カドミウム濃度増加で高 $\beta 2\text{-MG}$ 尿症及び高 NAG
33 尿症の発症率が上昇した ($p \text{ for trend} = < 0.001$)。BMR を 5%又は 10%として
34 BMD を算出した結果、 $\beta 2\text{-MG}$ 及び NAG の $\text{BMD}_{05}/\text{BMDL}_{05}$ はそれぞれ 1.07
35 /0.44 及び 2.12/0.53 $\mu\text{g/g Cr}$ 、 $\text{BMD}_{10}/\text{BMDL}_{10}$ はそれぞれ 3.02/1.83 及び
36 5.68/2.58 $\mu\text{g/g Cr}$ であった。(Wang et al. 2014) (参照 70) [No.081](#)

1
2 中国のカドミウム汚染地域 5 か所に住む住民 6,103 名（男性 2,715 名（平均
3 年齢（範囲）60.26（35～89）歳、女性 3,388 名（平均年齢（範囲）59.48（35
4 ～89 歳））を対象に、尿中カドミウム濃度と腎臓への影響との関連について調査
5 し、BMDS Version 2.3.1 を用いて BMD/BMDL を算出した。

6 早朝尿中カドミウム濃度の幾何平均値（範囲）は、男性で 4.82（0.08～56.99）
7 $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で 4.87（0.05～57.27） $\mu\text{g/g Cr}$ であった。 β 2-MG の幾何平均値
8 （範囲）は、男性で 570.86（0.76～5272.68） $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で 581.46（1.55～
9 5926.02） $\mu\text{g/g Cr}$ であった。尿中カドミウム濃度と β 2-MG に関連がみられた。
10 BMR を 10% として算出した BMD/BMDL は、地域ごとに差がみられた。5 つ
11 の地域を統合した $\text{BMD}_{10}/\text{BMDL}_{10}$ は、男性で 2.28/2.00 $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で 1.87
12 /1.69 $\mu\text{g/g Cr}$ であった。（Ke et al. 2015a）（参照 71） [No.229](#)

13
14 中国のカドミウム汚染地域 5 か所に住む 6,103 名（男性 2,715 名（平均年齢
15 （範囲）60.3（35～89）歳）、女性 3,388 名（平均年齢（範囲）59.5（35～89）
16 歳））を対象に尿中カドミウム濃度と腎機能との関連について BMDS Version
17 2.3.1 を用いて BMD/BMDL を算出した。

18 早朝尿中カドミウム濃度の幾何平均値（幾何標準偏差）（範囲）は男性で 4.82
19 （2.19）（0.08～56.99） $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で 4.87（2.33）（0.05～57.27） $\mu\text{g/g Cr}$ で
20 あった。5 地域のカドミウム汚染の程度の違いによって各地域の尿中カドミウム
21 濃度は異なっていた。BMR を 5% 及び 10% として BMD/BMDL を算出した結
22 果、NAG の $\text{BMD}_{05}/\text{BMDL}_{05}$ 及び $\text{BMD}_{10}/\text{BMDL}_{10}$ は 3.09/2.08 及び 2.66
23 /1.93 であった。BMD/BMDL も地域によって大きく異なっていた。（Ke et
24 al. 2015b）（参照 72） [No.259](#)

25 26 d. 職業ばく露

27 フランス、スウェーデン及び米国の 4 つのニッケルカドミウム電池工場で平
28 均 18.8 年間雇用された労働者 599 名（男性 451 名、女性 148 名、平均年齢 45.4
29 \pm 10.3 歳）を対象に尿中カドミウム濃度と腎機能との関連について調査し、
30 BMDS Version 2.0 を用いて BMD/BMDL を算出した。

31 尿中カドミウム濃度の中央値（25～75 パーセンタイル値）は 1.82（0.75～4.11）
32 $\mu\text{g/g Cr}$ であった。男性より女性で高かった（男性：1.62（0.62～3.57） $\mu\text{g/g Cr}$ 、
33 女性：3.40（1.16～7.46） $\mu\text{g/g Cr}$ ）。喫煙（Never、Former、Current）で分け
34 た層別解析において非喫煙者より喫煙者（ever/current）で高かった（非喫煙
35 者：1.67（0.74～3.91） $\mu\text{g/g Cr}$ 、喫煙者：2.09（0.76～4.55） $\mu\text{g/g Cr}$ ）。尿中カ
36 ドミウム濃度と β 2-MG 及び RBP に関連がみられた。BMR を 5% として BMD

1 /BMDLを算出した結果、 β 2-MG及びRBPのBMD₀₅/BMDL₀₅は9.6/5.9
2 及び5.1/3.0であった。非喫煙者のみの解析では12.2/5.5及び12.6/6.6、喫
3 煙者では4.3/3.5及び6.3/4.9であった。(Chaumont et al. 2011) (参照 73)

4 [No.261](#)

5
6 アルジェリアの亜鉛精錬所男性労働者群134名¹⁹(平均年齢39.5歳)と対照
7 群男性52名²⁰を対象に尿中カドミウム濃度と腎臓への影響の関連を調査した。

8 尿中及び血中カドミウム濃度の中央値(25~75パーセンタイル値)は、労働
9 者群で0.70(0.40~1.3) $\mu\text{g/g Cr}$ 及び0.80(0.45~1.16) $\mu\text{g/L}$ 、対照群で0.55
10 (0.40~0.90) $\mu\text{g/g Cr}$ 及び0.66(0.47~0.87) $\mu\text{g/L}$ であった。Current smoker
11 の労働者はNever及びEx smokerの労働者よりも尿中及び血中カドミウム濃
12 度がいずれの群でも高かった。重回帰分析を行った結果、未調整では尿中カドミ
13 ウム濃度と尿中プロテインHC及びRBPに関連がみられたが、喫煙や利尿を考
14 慮すると関連は大きく弱まった。

15 著者らは、低濃度の尿中カドミウム濃度と蛋白尿との関係は利尿、喫煙及び血
16 漿中タンパクとカドミウムの共排泄による影響を留意する必要があるとしてい
17 る。(Haddam et al. 2011) (参照 74) [No.240](#)

18
19 韓国の鉛にばく露された労働者712名(平均年齢(範囲)47.6 \pm 7.9(24.1~
20 71.3)歳)を対象に尿中及び血中カドミウム濃度と腎臓への影響の関連を調査し
21 た。

22 尿中カドミウム濃度の平均値(範囲)は1.15 \pm 0.66(0.25~4.92) $\mu\text{g/g Cr}$ で
23 あった。回帰分析(年齢、性別、BMI、就業状況、喫煙、拡張期血圧、飲酒、教
24 育歴、収入、調査参加時期及び血中/脛骨中鉛濃度で調整)を行った結果、尿中
25 カドミウム濃度と血清クレアチニン濃度、クレアチニンクリアランス、eGFR、
26 NAGに関連がみられた。

27 著者らは、これらの結果は尿中カドミウム濃度が腎臓の濾過による正常な生
28 理学的反応を反映していることを示しているとしている。(Weaver et al. 2011)
29 (参照 75) [No.244](#)

30 31 e. メタアナリシス

32 1993~2015年に報告された文献30報の92データセット(うち80データセ
33 ットがアジア人における研究)に含まれる26,051名のデータを用いて、尿中カ

¹⁹ Never smokers : 41名、Ex smokers : 38名、Current smokers : 55名。

²⁰ Never smokers : 19名、Ex smokers : 12名、Current smokers : 21名。

1 ドミウム濃度と腎臓への影響について変量効果モデルのメタアナリシスを行い、
2 ハイブリッド法を用いて BMD/BMDL を算出した。

3 全体の尿中カドミウム濃度の平均値は $3.43 \pm 3.17 \mu\text{g/g Cr}$ であり、年齢及び
4 人種で分けると差がみられた (50 歳以下: $2.26 \pm 2.66 \mu\text{g/g Cr}$ 、50 歳以上: 4.19
5 $\pm 2.76 \mu\text{g/g Cr}$ 、アジア人: $3.98 \pm 3.20 \mu\text{g/g Cr}$ 、白人: $0.48 \pm 0.44 \mu\text{g/g Cr}$)。尿
6 中カドミウム濃度について BMR を 5%及び 10%として算出した NAG の BMD₀₅
7 /BMDL₀₅ 及び BMD₁₀/BMDL₁₀ は、 $1.76/1.67$ 及び $2.01/1.86$ であった。
8 年齢及び人種で分けると差がみられた (50 歳以下: $0.91/0.88$ 及び $0.98/0.91$ 、
9 50 歳以上: $2.56/2.27$ 及び $3.13/2.57$ 、アジア人: $2.07/1.96$ 及び $2.37/2.17$ 、
10 白人: $0.29/0.26$ 及び $0.34/0.27$)。 (Liu et al. 2016) (参照 76) [No.256](#)

11
12 ベルギーの様々な年代を対象とした 6 つの研究の参加者 1,567 名 (子ども 2
13 報、青年 1 報、成人 2 報及び介護施設の高齢者 1 報: 平均年齢 5.7~88.1 歳)
14 を対象に尿中カドミウム濃度と腎臓への影響の関連を調査した。

15 尿中カドミウム濃度の中央値の範囲は $0.24 \mu\text{g/L}$ (子ども) ~ $0.62 \mu\text{g/L}$ (高齢
16 者)、 $0.16 \mu\text{g/g Cr}$ (青年) ~ $0.60 \mu\text{g/g Cr}$ (高齢者) であった。また、非喫煙者
17 及びかつての喫煙者よりも現在の喫煙者の方が尿中カドミウム濃度が高かった。
18 生涯の尿中カドミウム濃度を検討した結果、年齢による尿中カドミウム濃度の
19 推移は、青年期が最も低く、その後 60~70 歳まで増加し横ばいあるいは減少す
20 る非線形及び非単調であった。非喫煙者の尿中 RBP も同様のカーブを示した。

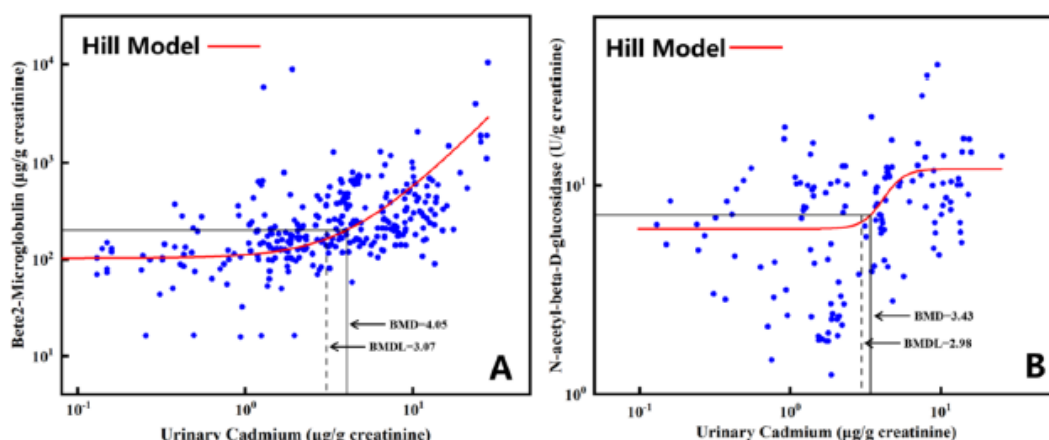
21 著者らは、低濃度カドミウムばく露の一般集団においては、尿中カドミウム排
22 泄量の年齢に応じた関係は非線形及び非単調に変化しており、蛋白排泄等に関
23 連した生理学的な変動を反映していると考えられたとしている。 (Chaumont et
24 al. 2013) (参照 77) [No.242](#)

25
26 中国、香港または台湾の尿中カドミウム濃度と $\beta 2\text{-MG}$ 、NAG、アルブミン及
27 び RBP との関連について調査している文献を検索し、158 報を選出の上、BMDS
28 Version 2.7.0 を用いて BMD/BMDL を算出した。また、EFSA と同様のトキ
29 シコキネティックモデルを用いて食事からのカドミウム摂取量を推定し、TDI
30 を算出した。

31 尿中カドミウム濃度と $\beta 2\text{-MG}$ 及び NAG に関連がみられた。BMR を 5%と
32 して算出した BMD₀₅/BMDL₀₅ は、 $\beta 2\text{-MG}$ 、NAG、アルブミン及び RBP でそ
33 れぞれ $4.05/3.07$ 、 $3.43/2.98$ 、 $7.12/4.17$ 及び $7.22/5.46$ であった。Hill
34 Model を用いた $\beta 2\text{-MG}$ 及び NAG の解析結果を図 2-34 に示す。この解析で最
35 も鋭敏な指標の NAG を用いて推定した食事からのカドミウム摂取量は $16.8 \mu\text{g/}$
36 日であり、体重 60 kg で除した $0.28 \mu\text{g/kg}$ 体重/日を TDI とした。 (Qing et al.

1 2021a) (参照 78) [No.233](#)

2



3

4 図 2-34 尿中カドミウム濃度と β 2-MG 及び NAG の用量反応関係

5

6 (2) 骨への影響

7

8 ①国内

9

10 a. 非汚染地域

11 日本の北陸地域の非汚染地域の 39 歳以上の女性 389 名 (平均年齢 (範囲) 54.6±9.1 (39~77) 歳) (喫煙者及び慢性腎疾患の人を除外) を対象に 2003 年、米の摂取によるカドミウムばく露と骨代謝との関係を調査した。

12 尿中及び血中カドミウム濃度の平均値 (範囲) は 1.93±2.05 (0.29~11.83) µg/g Cr 及び 1.57±2.11 (0.50~10.00) µg/L であった。自家製の米及び商品の米中のカドミウム濃度の平均値 (範囲) は 70.83±44.68 (0.21~256.39) µg/kg、米からのカドミウム摂取量 (範囲) は 9.12±2.33 (0.04~51.27) µg/日であった。骨密度は超音波骨密度測定装置を用いて測定した結果、尿中及び血中カドミウム濃度、カドミウム摂取量と関連はみられなかった。重回帰分析では、カドミウム摂取量及び尿中カドミウム濃度と尿中遊離デオキシピリジノリン (FDPD-U) 及び尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTx-U) に関連がみられた。骨折リスクの増加はみられなかった。(Osada et al. 2011) (参照 79) [No.263](#)

21

22 急速に高齢化が進む日本人の骨折リスクを検討するため、1987 年から 5 年ごとに全国規模の股関節骨折調査が実施されてきた。Takusari ら (2020) は、2017 年の新規股関節骨折患者数を算出し、1992 年から 2017 年までの 25 年間の発生率の推移を分析し、日本における股関節骨折の発生率の地域差を明らかにした。

26 調査対象は、日本全国の整形外科を含む病床を有する病院・診療所、または整形外科を専門とする病院・診療所とし、株式会社 Wellness の病院データに基づ

27

1 き、全国の整形外科医療機関 6495 施設の中から、全国推計で 4000 施設、地
2 域推計で 5037 施設を抽出した。

3 1992 年から 2017 年までの 10 万人当たりの年間股関節骨折の推定発生率を
4 性・年齢別に示した結果を表 2-38 に示す。25 年間で、男女とも全年齢の患者の
5 粗発生率は上昇したが、男女とも年齢調整後の発生率には大きな変化は見られ
6 なかった。男女とも 80～89 歳の男性、40～49 歳の女性、90 歳以上の患者の発
7 生率は 1992 年から 2017 年にかけて有意に上昇したが、男女とも 70～79 歳の
8 患者の発生率は 1992 年から 2017 年にかけて有意に低下し、25 年間ではすべて
9 の年齢層の中で最も低い発生率であった。股関節骨折患者数は増加したものの、
10 2012 年から 2017 年までの 5 年間の増加率は、2007 年から 2012 年までの増加
11 率よりも低く、特に女性において顕著であった。(Takuari et al. 2020) (参照 80)

13 **表 2-38 10 万人当たりの股関節骨折の推定発生率の推移 (1992～2017 年)**

カテゴリー	1992	1997	2002	2007	2012	2017	p for trend ^a
男性							
≤39	3.6	3.0	3.0	3.2	2.9	3.3	0.476
40-49	10.3	9.1	8.4	9.2	10.9	10.6	0.416
50-59	22.1	20.0	18.2	20.3	22.3	26.9	0.218
60-69	57.4	51.2	52.6	48.1	50.3	57.6	0.872
70-79	191.3	172.9	174.9	181.2	168.8	156.5	0.045
80-89	560.2	574.1	586.1	610.3	608.1	606.5	0.009
90+	1249.6	1288.9	1413.9	1466.2	1594.6	1729.0	<0.001
全年齢(未調整)	30.8	33.8	40.8	51.1	61.0	73.6	<0.001
調整年齢 ^b	25.6	24.0	24.3	25.1	25.2	26.1	0.340
女性							
≤39	1.6	1.3	1.2	1.5	1.4	1.2	0.390
40-49	6.1	6.0	5.8	7.0	7.3	7.6	0.017
50-59	28.2	23.9	24.1	29.5	31.3	36.7	0.068
60-69	96.9	90.7	91.1	81.1	86.6	94.9	0.562
70-79	443.2	408.5	410.7	397.1	367.1	315.5	0.005
80-89	1396.0	1477.9	1561.0	1571.4	1510.3	1392.1	0.909
90+	2646.6	2810.4	3155.2	3135.8	3232.5	3181.5	0.022
全年齢(未調整)	92.0	111.9	144.3	181.4	213.1	235.4	<0.001
調整年齢 [※]	49.0	48.1	49.9	49.8	48.6	46.0	0.289

14 a 傾向の p 値は、単回帰分析により算出した。

15 b 年齢調整罹患率は、国連の 2010 World Population Prospects から取得した 5 歳階級別

1 の人口を用いて計算したものである。

3 b. 汚染地域

4 JMETSに参加した農婦 1,380 名（非汚染地域 1 か所、汚染地域 4 か所）を
5 対象に 2001～2002 年に調査を行った。各地域の尿中カドミウム濃度の幾何平
6 均値はそれぞれ 2.6、3.5、3.2、3.2 及び 4.1 $\mu\text{g/g Cr}$ であり、全体の 1%のみが
7 カドミウム誘発性の腎機能不全の閾値である 10 $\mu\text{g/g Cr}$ を超えていた。また、
8 尿中 $\beta 2\text{-MG}$ から、参加者は腎機能不全を誘発しない程度のカドミウムばく露を
9 受けていると考えられた。前腕の骨密度は DXA で測定した。

10 尿中カドミウム濃度の増加に伴い、月経状態によって群分けした高齢者群を含
11 め、骨密度の低下と尿中カルシウム濃度の増加がみられた。しかし、多変量ロジ
12 スティック回帰分析を行った結果、骨密度に影響を与える要因として年齢や
13 BMI が有意となったが、血中及び尿中カドミウム濃度は有意ではなかった。カ
14 ルシウム排泄に影響を与える要因としては血中及び尿中カドミウム濃度、 $\alpha 1\text{-}$
15 MG 及び $\beta 2\text{-MG}$ が有意であったことから、尿中カドミウム濃度の増加に伴い、
16 尿中カルシウム濃度が増加すると考えられた。これらの結果から、著者らは、腎
17 機能障害を誘発するのに不十分なカドミウムへの環境ばく露は骨しょう鬆症の
18 リスクを増加させないこと、カドミウムによる骨損傷は腎機能障害の二次的影
19 響であるという古典的な説明は、依然として最も合理的であると考察している。

20 (Horiguchi et al. 2005) (参照 81) ※第 2 版にも記載 ~~(文献 6.2.3-18)~~

22 ②海外

23 a. 非汚染地域／汚染地域

24 中国のカドミウム汚染地域 2 か所（重度及び中等度）及び非汚染地域 1 か所
25 に住む女性 338 名（重度汚染地域：151 名（平均年齢（範囲） 56 ± 10 （40～84）
26 歳）、中等度汚染地域：104 名（平均年齢（範囲） 57 ± 9 （43～81）歳）、非汚染
27 地域：83 名（平均年齢（範囲） 63 ± 12 （40～86）歳）を対象に尿中及び血中
28 カドミウム濃度と骨への影響との関連について BMDS Version 1.4.1c を用いて
29 BMD/BMDL を算出した。対象者に喫煙者はいなかった。汚染地域住民の主食
30 は米だが、1996 年からは汚染された米の代わりに商業用の米を食べるように助
31 言された。骨密度は DXA で測定し、 $Z\text{-score}^{21} = <-2$ を骨粗しょう症、 $Z\text{-score} =$
32 <-1 を低骨密度と判断した。

33 尿中及び血中カドミウム濃度の平均値（範囲）は重度汚染地域で 10.13 ± 1.99
34 $(0 \sim 50) \mu\text{g/g Cr}$ 及び $3.44 \pm 1.90 (0.5 \sim 17) \mu\text{g/L}$ 、中等度汚染地域で $3.89 \pm$

21 Z スコアとは、骨密度を被検者と同年齢の平均値と比較し、同年齢の標準偏差(SD 値)で除した値。

2.02 (0~17) $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 1.91 ± 1.86 (0.4~14) $\mu\text{g/L}$ 、非汚染地域で 2.37 ± 2.09 (0~12) $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 0.83 ± 1.94 (0.1~2.6) $\mu\text{g/L}$ であった。

BMR を 5%又は 10%として BMD/BMDL を算出した結果、Z-score 及び年齢によって値が異なっていた。(Chen et al. 2013b) (参照 82) [No.265](#)

		BMD ₀₅ /BMDL ₀₅	BMD ₁₀ /BMDL ₁₀
尿中カドミウム濃度	骨粗しょう症 (Z-score= <-2)	5.30/3.78	9.06/6.36
	低骨密度 (Z-score= <-1)	3.12/2.14	5.87/3.99
	60 歳以上	0.67/0.52	1.30/1.01
	60 歳未満	5.04/3.88	8.00/6.23
血中カドミウム濃度	骨粗しょう症 (Z-score= <-2)	1.88/1.39	3.23/2.38
	低骨密度 (Z-score= <-1)	0.95/0.72	1.78/1.35

(Chen et al. 2013b)

中国南部の農村(カドミウム汚染地域 8 か所、非汚染地域 2 か所)住民 1,116 名(男性 511 名、女性 605 名、汚染地域 832 名、非汚染地域 284 名、年齢範囲 40~79 歳)(職業ばく露された人、腎機能障害、肝疾患、甲状腺/副甲状腺疾患又は糖尿病疾患がある人、骨代謝に影響する薬物治療を行っている人を除外)を対象に尿中カドミウム濃度と骨、及び腎臓への影響との関連を調査し、BMDS Version 2.6 を用いて BMD/BMDL を算出した。骨密度は DXA で測定し、T-score= <-2.5 を骨粗しょう症と判断した。

早朝尿中カドミウム濃度の中央値(5~95 パーセンタイル値)は汚染地域で 5.53 ($1.41 \sim 29.16$) $\mu\text{g/g Cr}$ 、非汚染地域で 1.70 ($0.67 \sim 4.60$) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。尿中カドミウム濃度で 4 群に分け、ロジスティック回帰分析(年齢、性別、BMI、血清アルブミン、喫煙、尿中カルシウム濃度及び尿中 NAG/ α 1-MG/ β 2-MG/アルブミンで調整)を行った結果、第 1 四分位群(< $2.05 \mu\text{g/g Cr}$)に対する第 2 四分位群($\geq 2.05 \mu\text{g/g Cr}$)、第 3 四分位群($\geq 3.97 \mu\text{g/g Cr}$)及び第 4 四分位群($\geq 8.89 \mu\text{g/g Cr}$)の骨粗しょう症発症のオッズ比が上昇した(第 2 四分位群: 3.07 (95%CI: $1.77 \sim 5.33$)、第 3 四分位群: 4.63 (95%CI: $2.68 \sim 7.98$)、第 4 四分位群: 9.15 (95%CI: $5.26 \sim 15.94$))。非喫煙者のみの解析でも第 3 四分位群及び第 4 四分位群の骨粗しょう症発症のオッズ比が上昇した(第 3 四分位群: 3.27 (95%CI: $1.60 \sim 6.68$)、第 4 四分位群: 9.29 (95%CI: $4.56 \sim 18.93$))。eGFR 通常群($\geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)のみの解析でも第 2 四分位群からオッズ比が上昇した。BMR を 5%又は 10%として BMD/BMDL を算出した結果、骨粗しょう症の BMD₀₅/BMDL₀₅ は $1.14/0.61 \mu\text{g/g Cr}$ 、BMD₁₀/BMDL₁₀ は $2.73/1.83 \mu\text{g/g Cr}$ であった。(Lv et al. 2017) (参照 83) [No.095](#)

1
2 中国南部のカドミウム汚染地域及び非汚染地域に住む 50 歳以上の非喫煙女性
3 278 名（汚染地域：191 名（平均年齢 60.2±6.30 歳）、非汚染地域：87 名（平均
4 年齢 59.2±6.84 歳））を対象に尿中カドミウム濃度と骨及び腎臓への影響との
5 関連を調査した。

6 尿中カドミウム濃度の中央値（5～95 パーセンタイル値）は汚染地域で 9.78
7 （2.08～50.50） $\mu\text{g/g Cr}$ 、非汚染地域で 2.17（0.96～4.88） $\mu\text{g/g Cr}$ であった。
8 尿中カドミウム濃度で 4 群に分けた結果、骨密度の trend は有意ではなかった。
9 I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド（P1NP）、I 型コラーゲン架橋 C-テロペプ
10 チド- β 異性体（ β -CTX）、オステオプロテゲリン（OPG）、eGFR（Chronic Kidney
11 Disease Epidemiology Collaboration：CKD-EPI 法で算出）、NAG、 α 1-MG、
12 β 2-MG、アルブミンの trend は有意であった。多変量回帰分析（性別、BMI、
13 尿中カドミウム濃度、（NAG/ α 1-MG/ β 2-MG/アルブミン/eGFR のい
14 ずれか）で調整）を行った結果、P1NP、 β -CTX 及び OPG に関連がみられた。著
15 者らは、カドミウムが骨の再構築（remodeling）を加速する可能性があるとして
16 いる。（Lv et al. 2021）（参照 84） [No.269](#)

17 18 b. 非汚染地域

19 スウェーデンの一般集団を対象としたコホート調査（Northern Sweden
20 Health and Disease Study (NSHDS) cohort）の参加者のうち、1993～2004 年
21 の間に腰骨を骨折した症例群 109 名と対照群 187 名（いずれも女性の年齢範囲
22 は 50～69 歳）を対象に症例対照研究を行った。

23 赤血球中カドミウム濃度の平均値は症例群で 1.3±1.4 $\mu\text{g/L}$ 、対照群で 0.9±
24 1.0 $\mu\text{g/L}$ であった。ロジスティック回帰分析（BMI、身長及び喫煙で調整）を行
25 った結果、赤血球中カドミウム濃度と腰骨骨折リスクに関連はみられなかった。
26 女性のみ（143 名）で行ったサブグループ解析では、赤血球中カドミウム濃度 1
27 $\mu\text{g/L}$ 増加当たりのオッズが上昇した（3.33（95%CI：1.29～8.56））。（Sommar
28 et al. 2014）（参照 85） [No.089](#)

29
30 スウェーデンのマルメに住む一般集団を対象とした心血管コホート調査
31 （Malmö Diet and Cancer Cohort）に参加した閉経後の女性 908 名（baseline
32 時（1991～1996 年）の年齢 60～70 歳）を対象に赤血球中カドミウム濃度と骨
33 への影響との関連を調査した。骨密度は単一光子吸収法（single photon
34 absorptiometry technique：SPA）で測定した。

35 参加者を骨密度の程度で 3 群に分けた（中央値（5～95 パーセンタイル値）：
36 低骨密度群：>-1.5SD（0.29（0.23～0.32） g/cm^2 ）、平均骨密度群（0.39（0.38～

1 0.40) g/cm²、高骨密度群 : >+1.5SD (0.48 (0.46~0.55) g/cm²)). 赤血球中
2 カドミウム濃度の中央値 (5~95 パーセンタイル値) は、低骨密度群で 1.0 (0.39
3 ~4.8) µg/L、平均骨密度群で 0.80 (0.36~4.0) µg/L、高骨密度群で 0.76 (0.35
4 ~3.4) µg/L であった。

5 重回帰分析を行った結果、未調整では赤血球中カドミウム濃度と骨密度低下
6 に関連がみられたが、喫煙で調整すると関連はみられなくなった。喫煙 (Never、
7 Former、Current) で分けた層別解析において、Current 群のみ骨密度低下と関
8 連がみられた。(Rignell-Hydbom et al. 2009) (参照 86) [No.271](#)

9
10 スウェーデンのマルメに住む一般集団を対象とした心血管コホート調査
11 (Malmö Diet and Cancer Study : MDCCS-CC) に参加した女性 2,920 名
12 (baseline 時 (1992~1994 年) の中央値年齢 (25~75 パーセンタイル値) 58.0
13 歳 (52.0~63.0 歳)) を対象に血中カドミウム濃度と骨折リスク及び死亡率との
14 関連を調査した。

15 血中カドミウム濃度 (赤血球中カドミウム濃度とヘマトクリット値から算出)
16 の中央値 (25~75 パーセンタイル値) は 0.28 (0.18~0.51) µg/L であった。骨
17 折状況は 2013 年まで (中央値 (25~75 パーセンタイル値) : 20.2 (12.5~21.2)
18 年) 追跡を行った。追跡期間中に、403 名が死亡した。血中カドミウム濃度で 4
19 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析 (喫煙、年齢、BMI、糖尿病治療及び胃潰
20 瘍治療で調整) を行った結果、血中カドミウム濃度と骨折リスク及び死亡のハザ
21 ード比に関連はみられなかった。喫煙 (Never、Previous、Current) で分けた
22 層別解析において、Current 群のハザード比が上昇した (1.65 (95%CI : 1.11~
23 2.45))。非喫煙者のみの解析では死亡のハザード比に関連はみられなかったが
24 (1.10 (95%CI : 0.50~2.42))、Previous の喫煙者のみの解析では死亡のハザ
25 ード比が上昇した (2.23 (95%CI : 1.44~3.44))。(Moberg et al. 2017) (参照
26 87) [No.091](#)

27
28 スウェーデンの Women's Health in the Lund Area (WHILA) study に参加し
29 た女性 794 名 (中央値年齢 (範囲) 58 (53~64) 歳) を対象に尿中カドミウム
30 濃度と骨への影響との関連についてハイブリッド法を用いて BMD/BMDL を
31 算出した。

32 早朝尿中カドミウム濃度の中央値 (5~95 パーセンタイル値) は 0.67 (0.31~
33 1.57) µg/g Cr であった。尿中カドミウム濃度と T-score 及び Z-score 低下に関
34 連がみられた。年齢及び閉経状態も同様に連がみられた。BMR を 5%及び 10%
35 として BMD/BMDL を算出した結果、バックグラウンドリスク 1.0%及び 5.0%
36 の時の T-score 及び Z-score 低下の BMD₀₅/BMDL₀₅ 及び BMD₁₀/BMDL₁₀ の

1 範囲は T-score で 1.8~3.7/1.0~2.1 及び 2.9~5.3/1.6~3.0、Z-score で 1.8~
2 3.7/1.0~2.1 及び 2.9~5.3/1.6~2.9 であった。(Suwazono et al. 2010) (参
3 照 88) [No.273](#)

4
5 スウェーデンのウプサラ及びヴェストマンランドに住む一般集団を対象とし
6 たコホート調査 (Swedish Mammography Cohort) に参加した女性 2,688 名 (検
7 査時 (2004~2008 年) の中央値年齢 (範囲) 63 又は 64 歳 (56~69 歳)) (糖
8 尿病と診断された人を除外) を対象に尿中カドミウム濃度と骨への影響との関
9 連を調査した。骨密度は DXA で測定し、T-score= ≤ -2.5 ²²を骨粗しょう症と判断
10 した。

11 早朝尿中カドミウム濃度の中央値 (5~95 パーセンタイル値) は 0.34 (0.15~
12 0.79) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。骨折状況は 1997~2009 年まで (11.5 年) 追跡を行っ
13 た。重回帰分析 (年齢、教育年数、身長、総脂肪量、除脂肪量、出産回数、閉経
14 後のホルモン療法、副腎皮質ステロイド療法、総活動量、喫煙習慣、飲酒、既往
15 歴 (炎症性関節疾患、腎疾患、肝疾患、吸収不良) で調整) を行った結果、尿中
16 カドミウム濃度の上昇とともに、全体の骨密度が有意に低下した (Regression
17 coefficient: -0.027 (95%CI: -0.042~-0.012)、 $p < 0.001$ 、Adjusted $R^2=0.23$)。
18 尿中カドミウム濃度で 3 群に分け、解析を行った結果、第 1 三分位群 ($<0.50 \mu\text{g/g Cr}$)
19 に対する第 2 三分位群 ($\geq 0.50 \mu\text{g/g Cr}$) の骨密度が低下した。非喫煙者の
20 みの解析においても第 3 三分位群 ($\geq 0.75 \mu\text{g/g Cr}$) の骨密度が低下した。同様
21 に、尿中カドミウム濃度で 3 群に分け、ロジスティック回帰分析を行った結果、
22 大腿骨頸部、腰骨及び腰椎の骨粗しょう症リスクのオッズ比が上昇し、非喫煙者
23 みの解析でも同様の結果となった。尿中カドミウム濃度で 2 群 (<0.50 、 ≥ 0.50
24 $\mu\text{g/g Cr}$) に分けた解析では、すべての女性ではオッズ比の上昇はみられなかつ
25 たが、非喫煙者のみの解析では骨折リスクのオッズ比が上昇した (Any first
26 fracture: 2.03 (95%CI: 1.33~3.09))。(Engström et al. 2011) (参照 89) [No.087](#)

27
28 スウェーデンのウプサラ及びヴェストマンランドに住む一般集団を対象とし
29 たコホート調査 (Swedish Mammography Cohort) に参加した女性 2,676 名 (骨
30 密度測定時 (2004~2008 年) の平均年齢 (範囲) 64 歳 (56~69 歳)) (糖尿病
31 と診断された人、3 s.d.を超過するエネルギー摂取量の人を除外) を対象に食事
32 からのカドミウム摂取量と骨への影響との関連を調査した。骨密度は DXA で測
33 定し、T-score= ≤ -2.5 を骨粗しょう症と判断した。FFQ (baseline 時 (1997 年)

²² T スコアとは、骨密度を若年成人平均値と比較し若年成人の標準偏差 (SD 値) で除し
た値。2.5SD よりも低い値となった場合に骨粗しょう症とする (WHO 1994)。

1 96項目) とスウェーデンの食品中カドミウム濃度のデータベースから食事から
2 のカドミウム摂取量を推定し、コホートの平均的なエネルギー摂取量 (1,700
3 kcal/日) で調整した。

4 食事からのカドミウム摂取量の平均値 (範囲) は 13 ± 2.6 (3.3~29) $\mu\text{g}/\text{日}$ (1.4
5 (0.36~3.6) $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週相当) であった。早朝尿中カドミウム濃度の中央値
6 (5~95 パーセンタイル値) は 0.34 (0.15~0.79) $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ であった。骨折状況
7 は 1997~2009 年まで (11.5 年) 追跡を行った。重回帰分析 (年齢、教育年数、
8 BMI、閉経後のホルモン療法、総活動量、喫煙習慣、飲酒、炎症性関節疾患の既
9 往歴、摂取量 (Ca、Mg、Fe 及び食物繊維) で調整) を行った結果、食事からの
10 カドミウム摂取量 10 $\mu\text{g}/\text{日}$ 増加当たりの全体の骨密度が有意に低下した (-0.021
11 (95%CI : -0.038~-0.005)、 $p=0.01$ 、Adjusted $R^2=0.16$)。非喫煙者のみの解析
12 でも同様の結果であった (Regression coefficient : -0.026 (95%CI : -0.052~-
13 0.001)、 $p=0.04$ 、Adjusted $R^2=0.14$)。同様に、食事からのカドミウム摂取量で
14 2 群 (<13、 ≥ 13 $\mu\text{g}/\text{日}$) に分け、ロジスティック回帰分析を行った結果、骨粗し
15 ょう症及び骨折リスクのオッズ比が上昇し、非喫煙者のみの解析でも同様の結
16 果となった。また、食事からのカドミウム摂取量と尿中カドミウム濃度 (<0.50、
17 ≥ 0.50 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$) を組み合わせた解析でも同様の結果となった。(Engström et al.
18 2012) (参照 90) [No.088](#)

19
20 スウェーデンのヴェストマンランド及びエーレブルーに住む一般集団を対象
21 としたコホート調査 (The Cohort of Swedish Men (COSM)) に参加した男性
22 20,173 名 (baseline 時 (1997 年) の平均年齢 (範囲) 59 又は 60 歳 (45~79)
23 歳) (がん (メラノーマを除く) 又は糖尿病と診断された人を除外) を対象に食
24 事からのカドミウム摂取量と骨への影響との関連を調査した。食物摂取頻度調
25 査 (food frequency questionnaire (FFQ)) (96 項目) とスウェーデンマーケ
26 ットの食品中カドミウム濃度のデータベースから食事からのカドミウム摂取量
27 を推定し、コホートの平均的なエネルギー摂取量 (2,600kcal/日) で調整した。

28 食事からのカドミウム摂取量の平均値 (範囲 (central 98%)) は 19 ± 3.7 (11
29 ~29) $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。10 年間の追跡期間中に、2,183 名にいずれかの骨折、374
30 名に大腿骨近位部骨折 (hip fracture) が確認された。食事からのカドミウム摂
31 取量で 3 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析 (年齢、身長、体重、教育歴、婚
32 姻状態、就業形態、就業時の活動量、飲酒、コルチゾン処方、徒歩/自転車、運
33 動、喫煙、既往歴 (肝疾患、腎疾患、セリアック病、炎症性関節疾患) 及び摂
34 取量 (カルシウム、鉄、果物、野菜) で調整) を行った結果、第 1 三分位群 (食
35 事からのカドミウム摂取量の中央値 15.5 (<17) $\mu\text{g}/\text{日}$) に対する第 3 三分位群
36 (22.2 (>20) $\mu\text{g}/\text{日}$) のいずれかの骨折リスクのハザード比が上昇した (1.19

1 (95%CI: 1.06~1.34)、p for trend=<0.01)。喫煙で層別解析 (Never、Former、
2 Current) を行った結果、非喫煙者では影響はみられなかった。大腿骨近位部骨
3 折に関する解析では、非喫煙者の第3 三分位群にハザード比の上昇がみられた
4 (1.70 (95%CI: 1.04~2.77)、p for trend=0.03)。また、喫煙者、果物及び野
5 菜の摂取量が少ない人ほど骨折ハザード比上昇が顕著であった。(Thomas et al.
6 2011) (参照 91) [No.086](#)

7
8 スウェーデンのヨーテボリに住む一般集団を対象としたコホート調査
9 (Swedish cohort of the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study) に参
10 加した男性 936 名 (baseline 時 (2002~2004 年) の平均年齢 (範囲) 75.3 歳
11 (70.5~81.0 歳)) を対象に尿中カドミウム濃度と骨への影響との関連を調査し
12 た。

13 早朝尿中カドミウム濃度の平均値 (範囲) は 0.33 (0.01~6.98) $\mu\text{g/g Cr}$ であ
14 った。骨折状況は 2009 年及び 2013 年まで (平均 8.9 年間) 追跡を行った。尿
15 中カドミウム濃度で 4 群に分け、重回帰分析 (年齢、喫煙、BMI 及び身体活動
16 で調整) を行った結果、第 1 四分位群 ($\leq 0.17 \mu\text{g/g Cr}$) に対する第 3 四分位群
17 ($\geq 0.26 \mu\text{g/g Cr}$) 及び第 4 四分位群 ($\geq 0.37 \mu\text{g/g Cr}$) の全体の骨密度が低下し
18 た。また、Cox 比例ハザード回帰分析 (フルモデル: 年齢、喫煙、BMI、身体活
19 動及び大腿骨頸部の骨密度で調整) を行った結果、2009 年時の Nonvertebral
20 osteoporosis fractures リスクのハザード比が上昇した (2.7(95%CI: 1.0~7.3)、
21 $p = <0.05$)。非喫煙者のみの解析では、2009 年時の All osteoporosis fractures
22 リスクのハザード比が上昇した (3.3 (95%CI: 1.1~9.8)、 $p = <0.05$)。(Wallin
23 et al. 2016) (参照 92) [No.090](#)

24
25 スウェーデンのヨーテボリに住む一般集団を対象としたコホート調査
26 (Swedish cohort of the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study) に参
27 加した男性 886 名 (baseline 時 (2002~2004 年) の平均年齢 (5~95 パーセン
28 タイル値) 75.3 歳 (70.5~80.8 歳)) を対象に尿中カドミウム濃度を介した喫煙
29 と骨への影響との関連を媒介分析 (mediation analysis) で調査した。骨密度は
30 DXA で測定した。

31 早朝尿中カドミウム濃度の平均値 (5~95 パーセンタイル値) は 0.31 (0.11~
32 0.71) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。骨折状況は 2018 年まで (14~16 年間) 追跡を行い、
33 新たな骨折が 303 件あった。喫煙と骨密度低下に相関がみられ、尿中カドミウ
34 ム濃度の媒介率は 43%以上であった。喫煙と骨折リスクに相関がみられ、尿中
35 カドミウム濃度の媒介率は 11%以上であった。著者らは、タバコからのカドミ
36 ウムばく露が喫煙によって誘発される骨粗しょう症に重要な役割を果たすとし

1 ている。(Li et al. 2020) (参照 93) [No.264](#)

2
3 韓国 KNHANES 2008-2009 のデータを用いて、男性 1,275 名 (年齢範囲 20
4 ~64 歳) を対象に血中カドミウム濃度と骨密度との関連を調査した。骨密度は
5 DXA で測定し、T-score= <-1 を骨密度低下と判断した。eGFR は CKD-EPI 式
6 で算出した。

7 血中カドミウム濃度の幾何平均値 (標準誤差、範囲) は 0.83 (1.04、0.02~
8 6.04) $\mu\text{g/L}$ であった。ロジスティック回帰分析 (年齢、BMI、身長、収入、飲
9 酒、高血圧、糖尿病、運動及び尿中コチニン濃度で調整) を行った結果、血中カ
10 ドミウム濃度単位増加当たり的大腿骨及び大腿骨頸部の骨密度低下のオッズ比
11 が上昇した (大腿骨 : 1.83 (95%CI : 1.04~3.20)、大腿骨頸部 : 1.50 (95%CI :
12 1.13~1.99))。eGFR と骨密度に関連はみられなかったが、eGFR で 2 群に分け
13 てロジスティック回帰分析を行った結果、eGFR 低下群 (<89.86 mL/min/1.73
14 m^2) で血中カドミウム濃度と骨密度低下に関連がみられた。(Burn et al. 2015)
15 (参照 94) [No.093](#)

16 17 c. 汚染地域

18 韓国の工業団地住民 804 名 (男性 357 名、女性 447 名) を対象に 2007 年、
19 尿中カドミウム濃度と骨への影響との関連を調査した。骨密度は DXA で測定し、
20 $-2.5 < \text{T-score} \leq -1$ を骨減少症と判断した。

21 早朝尿中カドミウム濃度の幾何平均値 (幾何標準偏差) は 0.56 (2.79) (男性
22 0.48 (2.67)、女性 0.64 (2.84)) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。19 歳以上の 327 名を対象
23 に、尿中カドミウム濃度で 3 群に分け、ロジスティック回帰分析 (喫煙者、やせ
24 又は両親が教育を受けてない人を除外) を行った結果、第 1 三分位群 ($\leq 0.5 \mu\text{g/g Cr}$)
25 に対する第 3 三分位群 ($\geq 1.0 \mu\text{g/g Cr}$) の骨減少症のオッズ比が上昇した (男
26 性 : 3.37 (95%CI : 1.09~10.38)、女性 : 2.92 (95%CI : 1.51~5.64))。(Shin
27 et al. 2011) (参照 95) [No.092](#)

28
29 中国南東部のカドミウム非汚染地域、中等度及び重度汚染地域住民 (それぞれ
30 の人数と平均年齢 : 非汚染地域 男性 98 名 (57.83 歳)、女性 155 名 (53.67 歳)、
31 中等度汚染地域 男性 81 名 (50.14 歳)、女性 162 名 (49.21 歳)、重度汚染地域
32 男性 123 名 (53.38 歳)、女性 171 名 (50.63 歳)) を対象に骨への影響を調査し
33 た。各地域から 6 種類 (米、キャベツ、豆、とうがらし、かぶ、豚肉) の食品サ
34 ンプルを収集した。野菜及び豚肉の寄与は米に比べてはるかに低く、また、喫煙
35 の影響も米に比べて低いと考えられたことからいずれも考慮しなかった。年齢
36 を考慮した累積カドミウム摂取量、尿中及び血中カドミウム濃度の中央値 (5~

1 95パーセンタイル値)は、非汚染地域、中等度及び重度汚染地域でそれぞれ、
2 男性0.48 (0.27~0.65) g、2.06 (0.44~4.52) µg/g Cr及び1.37 (0.50~4.96)
3 µg/L、女性0.42 (0.26~0.62) g、2.09 (0.30~5.66) µg/g Cr及び1.25 (0~3.42)
4 µg/L、男性2.14 (1.77~2.33) g、3.74 (0.19~7.53) µg/g Cr及び3.98 (1.24
5 ~11.23) µg/L、女性2.11 (1.76~2.33) g、4.57 (1.43~14.02) µg/g Cr及び
6 3.83 (0.88~11.51) µg/L、男性11.00 (9.72~11.61) g、11.23 (2.68~27.32)
7 µg/g Cr及び9.34 (2.41~26.67) µg/L、女性11.12 (9.63~11.62) g、12.31 (3.54
8 ~45.63) µg/g Cr及び10.62 (3.07~37.68) µg/Lであった。いずれの群におい
9 ても骨密度に関連はみられなかった。ロジスティック回帰分析(年齢、月経状態
10 (女性のみ)、体重、身長、喫煙及び飲酒で調整)を行った結果、女性において
11 のみ、累積カドミウム摂取量<0.58 gの群と比較して>10 gの群で骨粗しょう症
12 のオッズ比が上昇した(2.36 (95%CI: 1.14~5.16))。著者らは、女性において
13 のみ、累積カドミウム摂取量の増加によって骨粗しょう症や骨折の発生率が高
14 くなることが示唆されたとしている。(Chen et al. 2019) (参照 96)

15

16 d. メタアナリシス

17 2002~2018年に報告された米国、中国、ベルギー、韓国、スウェーデン及び
18 台湾の文献12報(血中カドミウム濃度9報、尿中カドミウム濃度4報、食事中
19 カドミウム濃度2報)を用いて、尿中、血中又は食事中カドミウム濃度と骨への
20 影響について変量効果モデルのメタアナリシスを行った。

21 カドミウムへのばく露と骨減少症及び骨粗しょう症リスク増加に関連がみら
22 れた(オッズ比1.35 (95%CI: 1.17~1.56))。層別解析では、65歳以上ではよ
23 りオッズ比が高かった(1.43 (95%CI: 1.08~1.88))。尿中、血中又は食事中で
24 分けた解析では、尿中カドミウム濃度との関連はみられず、血中よりも食事中カ
25 ドミウム濃度のオッズが高かった(1.46 (95%CI: 1.28~1.67))。(Jalili et al.
26 2020) (参照 97) [No.267](#)

27

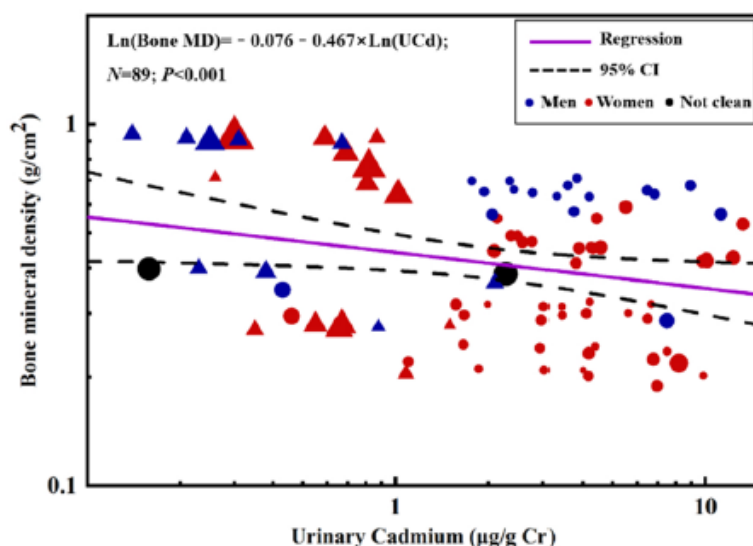
28 2020年までに報告された米国、中国、ベルギー、韓国及びスウェーデンの文
29 献17報(尿中カドミウム濃度10報、血中カドミウム濃度7報)を用いて、尿
30 中又は血中カドミウム濃度と骨への影響について変量効果モデルのメタアナリ
31 シスを行った。

32 尿中カドミウム濃度と骨粗しょう症及び骨減少症リスク増加には関連がみら
33 れたが(オッズ比1.80 (95%CI: 1.42~2.18))、血中カドミウム濃度とは関連は
34 みられなかった(1.21 (95%CI: 0.84~1.58))。(Li et al. 2021) (参照 98) [No.268](#)

35

36 1980~2020年に報告された文献21報の89データセットを用いて、尿中カ

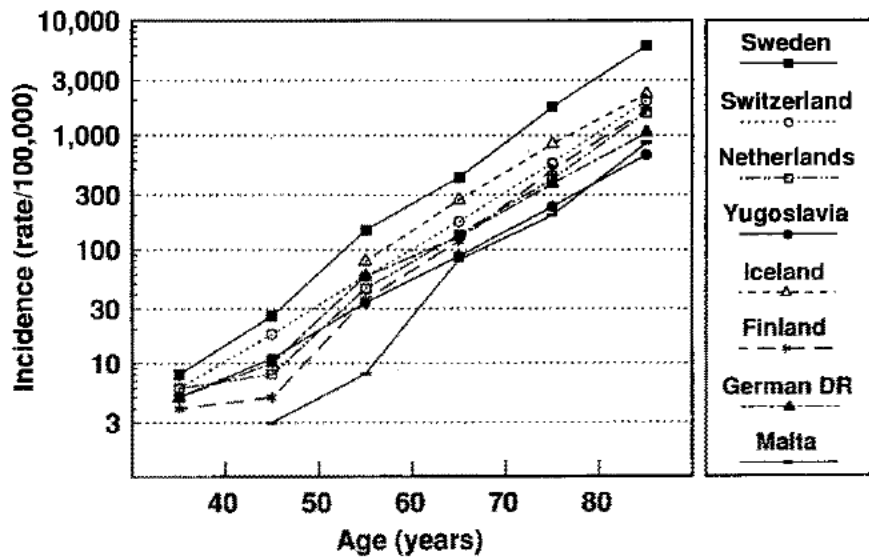
1 ドミウム濃度と骨への影響について変量効果モデルのメタアナリシスを行った。
 2 また、EFSA と同様のトキシコキネティックモデルを用いて食事からのカドミ
 3 ウム摂取量を推定した。BMDS Version 2.7.0 を用いて BMD/BMDL を算出し
 4 た。
 5 全体の尿中カドミウム濃度の平均値は $2.06 \pm 2.83 \mu\text{g/g Cr}$ であり、人種で分
 6 けると差がみられた(アジア人: $4.31 \pm 3.45 \mu\text{g/g Cr}$ 、白人: $0.60 \pm 0.34 \mu\text{g/g Cr}$)。
 7 また、骨密度に性差がみられた(男性: $0.85 \pm 0.24 \text{ g}\cdot\text{cm}^2$ 、女性: $0.74 \pm 0.28 \text{ g}\cdot\text{cm}^2$)。
 8 尿中カドミウム濃度の増加に伴い骨密度が低下する傾向がみられ、関連は有意
 9 であった(図 2-35)。BMR を 5%及び 10%として算出した $\text{BMD}_{05}/\text{BMDL}_{05}$ 及
 10 び $\text{BMD}_{10}/\text{BMDL}_{10}$ は、 $1.81/1.71$ 及び $3.62/3.43$ であった。最も低い BMDL_{10}
 11 の値 $1.71 \mu\text{g/g Cr}$ から推定した食事からのカドミウム摂取量の HBGV は 0.64
 12 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日であった。(Qing et al. 2021b) (参照 99) No.266
 13



14
 15 図 2-35 尿中カドミウム濃度と骨密度の関係
 16

17 欧州 17 国から収集された、1979~1987 年の年齢別、性別の股関節骨折患
 18 者数をもとに解析を行った。股関節骨折は女性の高齢者で特に多く、8 国のデ
 19 ータから解析した股関節骨折の発生率は男女ともに指数関数的に上昇した(図
 20 2-36)。男女比は国によって 3 倍の差があったが、国別の差は、女性で 11 倍、
 21 男性で 7 倍あった。骨折の発症率が最も高かったのはヨーロッパ北部で、最も
 22 低いのは地中海沿岸地域であった。男女間の差よりも国別の差の方が大きかっ
 23 たことから、股関節骨折の原因として遺伝的又は環境的な要因が重要であるこ
 24 ことが示唆された。(Johnell et al. 1992) (参照 100)
 25

1



2

3

図 2-36 国別の骨折の発生率

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

1988～2013年に報告された文献をレビューし、骨粗しょう症性骨折の世界的な変動、民族差、経年変化について検討した。股関節骨折の発生率は年齢とともに増加したが、増加幅は女性の方が大きかった。股関節骨折の発生率の高い国と低い国を比較すると、女性で265倍、男性で140倍のばらつきがあった。股関節骨折の発生率の中央値は、北米と欧州で最も高く、次いでアジア、中東、オセアニア、中南米、アフリカの順となっていた(図2-37)。股関節骨折の病因は複雑であり、股関節骨折率の大きな変動は、おそらく遺伝的、ライフスタイル、医学的、社会経済的、環境的要因を反映していると考えられた。社会経済的地位、発展、健康、都市化などの様々な国の指標は、年齢標準化股関節骨折率と正の相関があり、先進国で高い割合を示した。(Cauley et al. 2014) (参照 101)



図 2-37 年齢標準化した股関節骨折の発生率

1

2

3

4 (3) 呼吸器への影響

5 ①国内

6 ※選定文献なし。

②海外

韓国 KNHANES 2008-2011 のデータを用いて、40 歳以上の 2,992 名 3,622 名（男性 1851 名、女性 1771 名、平均年齢：男性 53.3 歳、女性 55.6 歳）（肺がん又は肺結核の既往歴がある人を除外）を対象に血中カドミウム濃度と慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease：COPD）との関連を調査した。

血中カドミウム濃度の中央値（25～75 パーセンタイル値）は男性の対照群で 1.02（0.73～1.42） $\mu\text{g/L}$ 、COPD 群で 1.26（0.94～1.73） $\mu\text{g/L}$ 、女性の対照群で 1.31（0.98～1.73） $\mu\text{g/L}$ 、COPD 群で 1.28（0.96～1.78） $\mu\text{g/L}$ であった。血中カドミウム濃度で 4 群に分け、ロジスティック回帰分析（年齢、喫煙、身体活動、BMI、収入及び教育歴で調整）を行った結果、男性の第 1 四分位群（ $<0.84 \mu\text{g/L}$ ）に対する第 4 四分位群（ $\geq 1.64 \mu\text{g/L}$ ）で COPD 発症率のオッズ比が上昇した（2.47（95%CI：1.59～3.84）、p for trend= <0.001 ）。非喫煙者のみの解析でも男性のみ COPD 発症率のオッズ比が上昇した（8.45（95%CI：2.10～33.95）、p for trend=0.003）。（Oh et al. 2014）（参照 102） [No.109](#)

（4）心血管系への影響

①国内

日本のカドミウムに汚染されていない地域（千葉県及び石川県）に住む一般集団を対象としたコホート調査に参加した 50 歳以上の男性 1,107 名及び女性 1,697 名（baseline 時（1993～1994 年）の幾何平均年齢（幾何標準偏差）64.7（9.1）歳及び 63.1（9.6）歳）を対象に尿中カドミウム濃度と非発がん性疾患による死亡（心臓脳血管疾患、呼吸器疾患、腎臓及び尿管疾患及び外因性）との関連を調査した。

baseline 時の早朝尿中のカドミウム濃度の幾何平均値（幾何標準偏差）は男性で 1.8（2.4） $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で 2.4（2.6） $\mu\text{g/g Cr}$ であった。2011～2012 年まで（19 年間）の追跡期間中に、男性 472 名、女性 379 名が死亡した。Fine and Gray competing risks model（Fine and Gray 1999）を用いて解析（年齢、BMI、平均動脈圧、居住地、血圧関連の持病、飲酒及び喫煙）を行った結果、尿中カドミウム濃度で 4 群に分けた四分位解析では非発がん性疾患による死亡との関連はみられなかった。尿中カドミウム濃度 1 $\mu\text{g/g Cr}$ 増加で男性の心臓脳血管疾患（脳血管疾患（脳梗塞））による死亡のハザード比が上昇した（心臓脳血管疾患：1.05（95%CI：1.00～1.11）、p=0.048、脳血管疾患：1.08（95%CI：1.01～1.16）、p=0.023、脳梗塞：1.11（95%CI：1.04～1.20）、p=0.002）。（Suwazono et al. 2021）（参照 103） [No.129](#)

②海外

米国 NHANES 1999-2004 のデータを用いて、20 歳以上の 8,989 名（男性 4,492 名、女性 4,497 名）（妊婦を除外）の尿中及び血中カドミウム濃度と死亡率（全死因、心血管疾患、心疾患及び虚血性心疾患）、腎臓への影響（eGFR）並びに高血圧との関連を調査した。

baseline 時の尿中カドミウム濃度の幾何平均値は 0.28 µg/g Cr、血中カドミウム濃度の幾何平均値は 0.44 µg/L であった。2006 年まで（平均 4.8 年間）の追跡期間中に、524 名が死亡した。Cox 比例ハザード回帰分析（性別、教育歴、収入、人種/民族、閉経状態（女性のみ）、BMI、血中鉛濃度、C 反応性タンパク、総・HDL コレステロール、コレステロール治療、高血圧、糖尿病、eGFR、喫煙及び血清コチニン濃度で調整）を行った結果、カドミウム濃度の 20 パーセンタイル値（尿中：0.14 µg/g Cr、血中：0.22 µg/L）と比較して 80 パーセンタイル値（尿中：0.57 µg/g Cr、血中：0.80 µg/L）で全死因、心血管疾患、心疾患、血中カドミウムと虚血性心疾患の関連を除き死亡のハザード比が上昇した（全死因：尿中 1.52 (95%CI : 1.00~2.29)、血中 1.50 (1.07~2.10)、心血管疾患：尿中 1.74 (95%CI : 1.07~2.83)、血中 1.69 (1.03~2.77)、心疾患：尿中 2.53 (95%CI : 1.54~4.16)、血中 1.98 (1.11~3.54)、虚血性心疾患：尿中 2.09 (95%CI : 1.06~4.13)）。尿中及び血中カドミウム濃度で 3 群に分けた解析では、カドミウム濃度増加で eGFR 低下の割合及び高血圧の割合増加がみられた（p for trend= <0.001）。(Tellez-Plaza et al. 2012) (参照 104) [No.130](#)

米国 NHANES 1999-2010 のデータを用いて、40 歳以上の 18,602 名（男性の割合（幾何標準偏差）47.6 (0.4) %、baseline 時の平均年齢（幾何標準偏差）57.5 (0.2) 歳）の血中カドミウム濃度と心血管疾患死亡との関連を調査した。

baseline 時の血中カドミウム濃度の幾何平均値（幾何標準偏差）は 0.43 (0.01) µg/L であった。2011 年まで（中央値 6.2 年間）の追跡期間中に、985 名が心血管疾患で死亡した。Cox 比例ハザード回帰分析（性別、人種/民族、喫煙、飲酒、血清鉄、血中カドミウム、血清 c 反応性タンパク及び血清カルシウム及びヘマトクリット補正血中鉛で調整）を行った結果、血中カドミウム濃度 10 倍増加当たりの心血管疾患死亡相対リスクが上昇した（1.35 (95%CI : 1.15~1.59)）。(Aoki et al. 2016) (参照 105) [No.133](#)

米国 NHANES1999-2010 のデータを用いて、20 歳以上の 9,258 名（男性 4,506 名、女性 4,752 名）（高血圧の人を除外）の尿中及び血中カドミウム濃度と血圧、心血管疾患による死亡との関連を調査した。eGFR は Modification of

1 Diet in Renal Disease : MDRD 式及び Chronic Kidney Disease Epidemiology
2 Collaboration : CKD-EPI 法で算出したが、CKD-EPI 法の結果を用いて解析を
3 行った。

4 eGFR で 3 群 (正常群、軽度低下群及び中～重度低下群) に分けた ²³際の尿中
5 及び血中カドミウム濃度の幾何平均値 (95%CI) は、それぞれ 0.33 (0.30～0.36)
6 µg/g Cr、0.29 (0.27～0.32) µg/g Cr 及び 0.20 (0.17～0.23) µg/g Cr、0.47 (0.45
7 ～0.49) µg/L、0.48 (0.45～0.50) µg/L 及び 0.48 (0.45～0.51) であり、尿中カ
8 ドミウム濃度は eGFR の低下に伴って有意に低下した (p for trend<0.0001)。

9 死亡については 2011 年まで (中央値 7 年間) 追跡を行った。回帰分析 (性別、
10 人種、年齢、教育歴、収入、飲酒、BMI、総エネルギー摂取量、及び喫煙習慣で
11 調整) を行った結果、血中カドミウム濃度増加に伴い、収縮期及び拡張期血圧の
12 増加がみられ、非喫煙者でも同様の結果であった (p for trend=0.0001)。尿中カ
13 ドミウム濃度と血圧との解析 (さらに心血管疾患の既往歴で調整) でも同様の関
14 連がられたが特に拡張期血圧の eGFR 中～重度低下群で顕著であった。Cox 比
15 例ハザード回帰分析 (性別、人種、年齢、教育歴、収入、飲酒、BMI、総エネル
16 ギー摂取量、喫煙習慣、心血管疾患及び高血圧の既往歴で調整) を行った結果、
17 心血管疾患による死亡のハザード比が trend のみ上昇した (2.18 (95%CI : 0.68
18 ～7.01)、p for trend=0.04) (Gao et al. 2018) (参照 106) [No.278](#)

19
20 米国 NHANES 1999-2012 のデータを用いて、40 歳以上の 16,028 名 (training
21 set 群 : 8,043 名、testing set 群 : 7,985 名 ²⁴) の血中カドミウム濃度と心血管
22 疾患死亡との関連を調査した。

23 baseline 時の血中カドミウム濃度の中央値 (25～75 パーセンタイル値) は
24 training set 群で 0.40 (0.26～0.66) µg/L、testing set 群で 0.40 (0.26～0.67)
25 µg/L であった。testing set 群のうち、2015 年まで (中央値 (範囲) 7.2 (0.2～
26 16.7) 年間) の追跡期間中に、256 名が心血管疾患で死亡した。Cox 比例ハザ
27 ード回帰分析 (年齢、性別、人種/民族、喫煙、収縮期血圧、降圧剤の使用の有無、
28 総コレステロール、HDL コレステロール、糖尿病及び BMI で調整) を行った
29 結果、血中カドミウム濃度 25 パーセンタイル値の群と比較して血中カドミウム
30 濃度 75 パーセンタイル値の群の心血管疾患死亡ハザード比は 1.60 (95%CI :
31 1.30～1.98) であった。(Wang et al. 2019) (参照 107) [No.134](#)

²³ 正常群 : ≥90、軽度低下群 : 60～89、中～重度低下群 : <60 mL/min/1.73m²

²⁴ 原著では群分けについて、”We randomly split our study by a ratio of 1:1 into the training set (n=8043) for construction of the CVD death-related ERS (Environmental Risk Score) of blood metals, and the testing set (n=7985) for evaluation of performances of blood metals, including the constructed ERS, for predicting CVD mortality in addition to the established risk factors.”と記載している。

1
2 米国のアリゾナ州、オクラホマ州、ノースダコタ州又はサウスダコタ州に住む
3 アメリカンインディアンを対象としたコホート調査 (Strong Heart Study
4 (SHS)) に参加した 3,348 名 (男性が 40%、baseline 時 (1989~1991 年) の
5 平均年齢±標準誤差 (範囲) 56.0±0.1 (45~75) 歳) を対象に尿中カドミウム
6 濃度と心血管疾患 (冠動脈性心疾患、脳卒中又は心不全) との関連を調査した。

7 baseline 時の早朝尿中カドミウム濃度の中央値 (25~75 パーセンタイル値)
8 は 0.92 (0.61~1.45) µg/g Cr であった。2008 年まで (平均 15 年間) の追跡期
9 間中に、1,084 名が心血管疾患を発症し、そのうち 400 名が心血管疾患によって
10 死亡した。尿中カドミウム濃度で 4 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析 (性
11 別、BMI、閉経状態、教育歴、総コレステロール、推定 LDL コレステロール、
12 高血圧、糖尿病、eGFR 及び喫煙で調整) を行った結果、第 1 四分位群 (≤0.61
13 µg/g Cr) に対する第 2 四分位群 (>0.62 µg/g Cr) で心血管疾患、第 3 四分位群
14 (>0.93 µg/g Cr) で冠動脈性心疾患及び心不全、第 4 四分位群 (>1.45 µg/g Cr)
15 で脳卒中のハザード比が上昇した (心血管疾患: 第 2 四分位 1.20 (95%CI: 1.00
16 ~1.44)、第 3 四分位 1.30 (95%CI: 1.07~1.58)、第 4 四分位 1.48 (95%CI:
17 1.21~1.80)、冠動脈性心疾患: 第 3 四分位 1.31 (95%CI: 1.05~1.63)、第 4 四
18 分位 1.33 (95%CI: 1.05~1.68)、心不全: 第 3 四分位 1.52 (95%CI: 1.06~
19 2.18)、第 4 四分位 1.61 (95%CI: 1.10~2.36)、脳卒中: 1.87 (95%CI: 1.22~
20 2.86))。また、第 2 四分位群 (>0.62 µg/g Cr) で総死亡、第 3 四分位群 (>0.93
21 µg/g Cr) で心血管疾患による死亡、第 4 四分位群 (>1.45 µg/g Cr) で冠動脈性
22 心疾患による死亡のハザード比が上昇した (総死亡: 第 2 四分位 1.26 (95%CI:
23 1.07~1.48)、第 3 四分位 1.36 (95%CI: 1.16~1.61)、第 4 四分位 1.58 (95%CI:
24 1.32~1.89)、心血管疾患による死亡: 第 3 四分位 1.37 (95%CI: 1.00~1.88)、
25 第 4 四分位 1.87 (95%CI: 1.34~2.60)、冠動脈性心疾患による死亡: 1.51 (95%CI:
26 1.04~2.20))。(Tellez-Plaza et al. 2013a) (参照 108) [No.119](#)

27
28 米国のアリゾナ州、オクラホマ州、ノースダコタ州又はサウスダコタ州に住む
29 アメリカンインディアンを対象としたコホート調査 (Strong Heart Study
30 (SHS)) に参加した 2,864 名 (女性が 61.1%、baseline 時 (1989~1991 年)
31 の平均年齢 (標準誤差) 55.9 (0.1) (45~74) 歳) を対象に尿中カドミウム濃度
32 と末梢動脈疾患 (Peripheral Arterial Disease: PAD) (足関節上腕血比 (ankle
33 brachial index: ABI を指標²⁵) との関連を調査した。

34 baseline 時の尿中カドミウム濃度の幾何平均値 (95%CI) は 0.94 (0.92~

²⁵ ABI が少なくとも片足で<0.9 又は >1.4 で診断。

1 0.96) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。1999 年まで (PAD 発症の有無で平均 4.3 及び 6.9 年
2 間) 追跡を行った。尿中カドミウム濃度で 3 群に分け、Cox 比例ハザード回帰
3 分析 (性別、年齢、教育歴、地域、BMI、閉経状態、総コレステロール、推定 LDL
4 コレステロール、高血圧、糖尿病、GFR 及び喫煙で調整) を行った結果、第 1
5 三分位群 ($\leq 0.71 \mu\text{g/g Cr}$) に対する第 3 三分位群 ($> 1.23 \mu\text{g/g Cr}$) で末梢動脈
6 疾患のハザード比が上昇した (1.96 (95%CI : 1.32~2.81)、p for trend=0.02)。

7 (Tellez-Plaza et al. 2013b) (参照 109) No.120

8
9 米国において一般集団を対象としたコホート調査 (Geographic and Racial
10 Differences in Stroke (REGARDS) ²⁶) の参加者から、虚血性脳梗塞を発症し
11 た 680 名を症例とし、それをコホート全体からランダム抽出したサブコホート
12 2,540 名 (女性 53.4%、baseline 時 (2003~2007 年) の平均年齢 65.9 歳) と対
13 比し、尿中カドミウム濃度と虚血性脳梗塞との関連を調査した。

14 baseline 時の尿中カドミウム濃度の中央値 (25~75 パーセンタイル値) は 0.42
15 (0.27~0.68) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。2012 年まで (平均 7 年間) 追跡を行った。尿
16 中カドミウム濃度で 5 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析 (年齢、性別、人
17 種、年齢・性別・年齢・人種相互関係、居住地域、収入、BMI、喫煙、身体活動、
18 糖尿病、HDL/LDL コレステロール比、C 反応性タンパク、血清カルシウム濃度
19 及び尿中ヒ素濃度で調整) を行った結果、第 1 五分位群 ($\leq 0.24 \mu\text{g/g Cr}$) に対す
20 る第 5 五分位群 ($\geq 0.78 \mu\text{g/g Cr}$) で虚血性脳梗塞のハザード比が上昇した (1.50
21 (95%CI : 1.01~2.22、p for trend=0.02)。影響は血清亜鉛濃度の減少で強まり
22 (1.82 (95%CI : 1.06~3.11、p for trend=0.004)、非喫煙者で弱まった (1.27
23 (95%CI : 0.80~2.03、p for trend=0.29)。(Chen et al. 2018c) (参照 110)

24 No.121

25
26 米国のマサチューセッツ州において一般集団を対象としたコホート調査
27 (Boston Birth Cohort) の参加者のうち、1998 年に子癇前症と診断された症例
28 群 115 名 (出産平均年齢 29.12 ± 6.17 歳) と対照群 1,159 名 (出産平均年齢 27.99
29 ± 6.31 歳) を対象に症例対照研究を行った。採血は産後 24~72 時間以内に行っ
30 た。

31 赤血球中カドミウム濃度の中央値 (25~75 パーセンタイル値) は症例群で 0.8
32 (0.6~1.1) $\mu\text{g/L}$ 、対照群で 0.7 (0.5~1.1) $\mu\text{g/L}$ であった。赤血球中カドミウ
33 ム濃度で 5 群に分け、回帰分析 (出産年齢、人種、教育歴、出産回数、妊娠前の

26 脳卒中の発生率が高く、脳卒中の危険因子の有病率が高い米国の地域 (アラバマ州、ア
ーカンソー州、ジョージア州、ルイジアナ州、ミシシッピ州、ノースカロライナ州、サ
ウスカロライナ州) の住民も含まれている。

1 BMI 及び妊娠中の喫煙で調整) を行った結果、第 1 五分位群 (0.04~0.39 µg/L)
2 に対する第 5 五分位群 (1.19~4.76 µg/L) の子癩前症の有病割合 (Prevalence
3 ratio) が trend のみ上昇した (1.86 (95%CI : 0.98~3.50)、p=0.06、
4 p for trend = 0.009)。(Liu et al. 2019) (参照 111) [No.122](#)

5
6 スウェーデンのヨーテボリに住む一般集団を対象としたコホート調査に参加
7 した女性 458 名 (baseline 時 (2001~2003 年) の年齢 64 歳) (がん、慢性炎症
8 性疾患又は重度の精神疾患患者を除外) を対象に尿中及び血中カドミウム濃度
9 と末梢動脈疾患 (足関節上腕血比 (ankle brachial index : ABI) が低い (≤0.9)
10 ことを指標) との関連を調査した。対象者は、耐糖能正常、異常、又は糖尿病の
11 女性から同程度選択した。

12 12 時間畜尿した尿中カドミウム濃度の及び血中カドミウム濃度の中央値 (5
13 ~95 パーセンタイル値) は 0.35 (0.14~0.96) µg/g Cr 及び 0.33 (0.14~1.65)
14 µg/L であった。中央値 5.4 (5.1~6.7) 年間追跡を行った。尿中及び血中カドミ
15 ウム濃度で 3 群に分け、ロジスティック回帰分析 (喫煙、収縮期血圧、HbA1c、
16 アポリポタンパク B/A-I、スタチン処方及び正常耐糖能/耐糖能障害/糖尿病で
17 調整) を行った結果、尿中カドミウム濃度第 1 三分位群 (0.06~0.28 µg/g Cr)
18 に対する第 3 三分位群 (0.46~2.06 µg/g Cr) の末梢動脈疾患のオッズ比が上昇
19 した (2.5 (95%CI : 1.1~5.8)、p=0.037)。細胞間接着分子 1 (intercellular
20 adhesion molecule-1 : ICAM-1) で調整しても結果は変わらなかった。血中カド
21 ミウム濃度との関連はみられなかった。(Fagerberg et al. 2013) (参照 112)
22 [No.112](#)

23
24 スウェーデンのマルメに住む一般集団を対象とした心血管コホート調査
25 (Malmö Diet and Cancer Study (MDCS)) に参加した 4,639 名 (男性 1,875
26 名、女性 2,764 名、baseline 時 (1991~1996 年) の平均年齢 57.4 歳) を対象
27 に血中カドミウム濃度と頸動脈硬化性プラークとの関連を調査した。血中カド
28 ミウム濃度は赤血球中カドミウム濃度とヘマトクリット値から算出した。

29 血中カドミウム濃度の幾何平均値は 0.31 (男性 0.29 (5~95 パーセンタイル
30 値 : 0.09~1.60)、女性 0.32 (0.11~1.61) µg/L であった。血中カドミウム濃度
31 により 4 群に分け、ロジスティック回帰分析 (性別、年齢、喫煙、教育年数、身
32 体活動スコア、飲酒、胴囲、収縮期血圧、LDL/HDL コレステロール、中性脂肪、
33 HbA1c、c 反応性タンパク、降圧剤の処方、脂質低下剤の処方、糖尿病、閉経及
34 びホルモン置換療法で調整) を行った結果、第 1 四分位群 (幾何平均値 0.12 (範
35 囲 0.03~0.17) µg/L) に対する第 4 四分位群 (1.04 (0.50~5.10) µg/L) の頸
36 動脈硬化性プラークの有病率のオッズ比が上昇した (1.3 (95%CI : 1.03~1.8)、

1 p for trend=0.029)。非喫煙者のみの解析では関連はみられなくなった (0.8
2 (95%CI : 0.6~1.1)、p for trend=0.40) (Fagerberg et al. 2015) (参照 113)

3 No.113

4
5 スウェーデンのマルメに住む一般集団を対象とした心血管コホート調査
6 (Malmö Diet and Cancer Study) に参加した 4,819 名 (男性 1,958 名、女性
7 2,861 名、baseline 時 (1991~1994 年) の平均年齢±標準誤差 57±0.1 歳) を
8 対象に血中カドミウム濃度と心血管疾患イベント及び死亡率との関連を調査し
9 た。血中カドミウム濃度は赤血球中カドミウム濃度とヘマトクリット値から算
10 出した。

11 血中カドミウム濃度の中央値 (25~75 パーセンタイル値) は 0.26 (0.17~0.50)
12 µg/L であった。2010 年まで追跡を行った。追跡期間中に、882 名が死亡した。
13 血中カドミウム濃度で 4 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析 (性別、喫煙、胴
14 囲、教育、身体活動、飲酒、血清中性脂肪、HbA1c、C 反応性タンパク、閉経状
15 態、ホルモン置換療法、降圧剤、糖尿病、高脂血症治療、拡張期血圧及び LDL/HDL
16 コレステロールで調整) を行った結果、第 1 四分位群 (<0.17 µg/L) に対する第
17 4 四分位群 (0.50~5.1 µg/L) の急性冠動脈イベント、急性心筋梗塞、主な心臓
18 有害イベント、脳卒中、虚血性脳梗塞、全死亡、心血管疾患による死亡のハザード
19 比が上昇した (ハザード比の範囲 : 1.6~2.1)。

20 非喫煙者のみの解析でも、全死亡以外のハザード比は有意なままであった (ハ
21 ザード比の範囲 : 2.2~2.6)。(Barregard et al. 2016) (参照 114) No.114

22
23 スウェーデンのマルメに住む一般集団を対象とした心血管コホート調査
24 (Malmö Diet and Cancer Study) に参加した 4,156 名 (男性 39.2%、baseline
25 時 (1991~1996 年) の平均年齢±標準誤差 (範囲) 57.3±5.9 (45~73) 歳)
26 (脳梗塞の既往歴がある人を除外) を対象に血中カドミウム濃度と虚血性脳梗
27 塞との関連を調査した。血中カドミウム濃度は赤血球中カドミウム濃度とヘマ
28 トクリット値から算出した。

29 2010 年まで (平均 16.7±3.5 年) 追跡を行い、221 名が虚血性脳梗塞と診断
30 された。頸動脈プラークは参加者の 34.5%にみられ、血中カドミウム濃度はプラ
31 ークのある人の方が高かった (p<0.001)。血中カドミウム濃度で 4 群に分け、
32 Cox 比例ハザード回帰分析 (年齢、性別、胴囲、喫煙、糖尿病、血圧、降圧剤、
33 LDL/HDH コレステロール、高脂血症治療及び C 反応性タンパクで調整) を行
34 った結果、第 1 四分位群 (男性<0.15 µg/L、女性 0.18 µg/L) に対する第 4 四分
35 位群 (男性 0.47~5.07 µg/L、女性 0.49~4.83 µg/L) の虚血性脳梗塞のハザード
36 比が上昇した (1.66 (1.01~2.72)、p=0.040)。(Borné et al. 2017) (参照 115)

1 No.115

2
3 スウェーデンのマルメに住む一般集団を対象とした心血管コホート調査
4 (Malmö Diet and Cancer Study : MDCS-CC) に参加した 4,304 名 (男性 1,764
5 名、女性 2,540 名、baseline 時 (1991~1994 年) の平均年齢 (5~95 パーセン
6 タイル値) 58 歳 (48~66 歳)) を対象に血中カドミウム濃度を介した喫煙と心
7 血管疾患の発生率及び死亡率との関連を媒介分析 (mediation analysis) で調査
8 した。喫煙習慣の違いで 4 群に分類した (非喫煙者、長期間 (やめてから 5 年
9 以上) 経過したかつての喫煙者、最近まで (やめてから 5 年以内) のかつての喫
10 煙者、現在の喫煙者)。血中カドミウム濃度は赤血球中カドミウム濃度とヘマト
11 クリット値から算出した。

12 baseline 時の血中カドミウム濃度の中央値 (5~95 パーセンタイル値) は 0.24
13 (0.10~1.52) $\mu\text{g/L}$ であり、かつて及び現在の喫煙者では高かった (最近まで
14 のかつての喫煙者 : 0.36 (0.15~1.11)、現在の喫煙者 : 1.00 (0.22~2.46))。臨
15 床イベントを 2010 年まで (16~19 年間) 追跡した。生存率は加速故障時間
16 (accelerated failure time : AFT) モデル²⁷、発生率は Aalen 加法ハザードモ
17 デルによって分析した。現在の喫煙者ではすべての臨床イベント (急性冠動脈イ
18 ベント、主要有害冠動脈イベント、脳卒中、心血管疾患による死亡、全死亡) で
19 生存期間の短縮 (AFT モデル) 及び発生率の上昇 (Aalen モデル) がみられ、
20 血中カドミウム濃度の媒介率は数~数十%であった。特に主要有害冠動脈イ
21 ベントの媒介率は AFT モデルで 48%、Aalen モデルで 58%と高かった。著者ら
22 は、カドミウムが喫煙誘発性の心血管疾患に重要な役割を果たしているとして
23 いる。(Li et al. 2019) (参照 116) No.275

24
25 スウェーデンのイエーテボリ、リンシェーピング、マルメ、ストックホルム、
26 ウメオ及びウプサラにおいて一般集団を対象としたコホート調査 (Swedish
27 CArdioPulmonary bioImage Study (SCAPIS)) に参加した 5,627 名 (男性 2,734
28 名、女性 2,893 名、平均年齢 (範囲) 57 ± 0.1 (50~64) 歳) を対象に、2013~
29 2018 年に血中カドミウム濃度と冠動脈カルシウムスコアとの関連を調査した。
30 血中カドミウム濃度の中央値は 0.24 $\mu\text{g/L}$ であり、男性 (0.19 $\mu\text{g/L}$) よりも女
31 性 (0.29 $\mu\text{g/L}$) の方が高かった。血中カドミウム濃度で 4 群に分け、ポワソン
32 回帰分析 (年齢、性別、喫煙、高血圧、糖尿病、家族の既往歴、及び LDL/HDL
33 コレステロール比で調整) を行った結果、第 1 四分位群 ($<0.16 \mu\text{g/L}$) に対する

27 イベント発生までの時間を対数変換した線形モデルであり、比例ハザードモデルに代
わるモデルとされている。

1 第 4 四分位群 (0.39~8.5 µg/L) の冠動脈カルシウムスコアの有病割合
2 (Prevalence ratio) が上昇した (Calcium score>0 : 1.1 (1.0~1.3)、Calcium
3 score>100 : 1.6 (1.3~2.0))。非喫煙者のみの解析においてもほぼ同様の結果で
4 あった (Calcium score>0 : 1.1 (0.9~1.3)、Calcium score>100 : 1.7 (1.1~2.7))。
5 (Barregard et al. 2021) (参照 117) [No.116](#)

6
7 スペインのバリャドリッドにおいて一般集団を対象としたコホート調査
8 (Hortega Study) に参加した 1,171 名 (男性 51.7%、baseline 時 (1997 年)
9 の平均年齢 (範囲) 47.91±17 (15~85) 歳) を対象に尿中カドミウム濃度と心
10 血管疾患との関連を調査した。

11 baseline 時の尿中カドミウム濃度の中央値 (25~75 パーセンタイル値) は 0.38
12 (0.23~0.64) µg/g Cr であった。2015 年まで追跡を行った。尿中カドミウム濃
13 度で 3 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析 (性別、教育歴、喫煙、尿中コチニ
14 ン濃度、eGFR、居住地域、HDL コレステロール、総コレステロール、脂質異常
15 症治療、高血圧治療、糖尿病及び拡張期血圧で調整) を行った結果、第 1 三分位
16 群 (≤0.27 µg/g Cr) に対する第 2 三分位群 (>0.27 µg/g Cr) 及び第 3 三分位群
17 (>0.53 µg/g Cr) で心血管疾患のハザード比が上昇した (第 2 三分位群 : 2.27
18 (95%CI : 1.44~3.57)、及び第 3 三分位群 : 2.31 (95%CI : 1.47~3.65))。
19 (Domingo-Relloso et al. 2019) (参照 118) [No.126](#)

20 21 (5) がん

22 ①国内

23 a. 発がん

24 日本の 9 地域²⁸の保健所を対象としたコホート研究 (The Japan Public
25 Health Center-based Prospective Study) に参加した 90,383 名 (男性 42,032
26 名、女性 48,351 名、開始から 5 年後 (コホート I : 1995 年、コホート II : 1998
27 年) を baseline とした時の年齢は 45~74 歳) を対象に食事中カドミウム濃度
28 と発がんとの関連を調査した。食物摂取頻度調査 (food frequency
29 questionnaire (FFQ)) (138 項目) と日本及び JECFA の食品中カドミウム濃度の
30 データベースから食事中カドミウム摂取量を推定した。残差法によりエネルギー
31 摂取量で調整した食事中カドミウム摂取量の平均値は 26.5 µg/日であった。
32 2006 年まで (平均 9 年間) の追跡期間中に、5,849 名があらたにがんと診断さ
33 れた。食事中カドミウム摂取量を 4 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析 (年

28 コホート I (1990 年に開始) : 岩手県、秋田県、長野県、沖縄県、コホート II (1993
年に開始) : 茨城県、新潟県、高知県、長崎県、大阪府、沖縄県

1 齢、地域、BMI、喫煙、飲酒、余暇の身体活動時間、摂取量（肉、大豆、野菜、
2 果物）、閉経状態及びホルモン剤の使用の有無（女性のみ）で調整）を行った結
3 果、食事中カドミウム摂取量と全がん発生に関連はみられなかった。部位ごとの
4 層別解析においても関連はみられなかった。（Sawada et al. 2012）（参照 119）
5 [No.096](#)

6
7 日本の長野県において、2001～2005年に乳がんと診断された患者群 390 名
8 （平均年齢 53.8 ± 10.6 歳）と対照群 390 名（平均年齢 54.0 ± 10.2 歳）（いずれ
9 の群も年齢の範囲は 20～74 歳）（エネルギー摂取量 <500 又は $\geq 4,000$ kcal の人
10 を除外）を対象に症例対照研究を行った。FFQ（136 項目）と日本及び JECFA の
11 食品中カドミウム濃度のデータベースから食事中カドミウム摂取量を推定した。
12 エネルギー摂取量で調整した食事中カドミウム摂取量の平均値は $26.4 \mu\text{g}/\text{日}$ （患
13 者群で $24.5 \mu\text{g}/\text{日}$ 、対照群で $25.5 \mu\text{g}/\text{日}$ ）であった。残差法によりエネルギー摂
14 取量で調整した食事中カドミウム摂取量を 3 群に分け、ロジスティック回帰分
15 析（年齢、居住地域、閉経状態、身体活動量、家族の乳がんの既往歴、出産回数
16 及び摂取量（イソフラボン、野菜、総エネルギー）で調整）を行った結果、食事
17 中カドミウム摂取量と乳がんに関連はみられなかった。非喫煙者のみの解析に
18 においても関連はみられなかった。（Itoh et al. 2014）（参照 120） [No.097](#)

19 20 b. がん死亡

21 日本のカドミウムに汚染されていない地域（千葉県及び石川県）に住む一般集
22 団を対象としたコホート調査に参加した 50 歳以上の男性 1,067 名及び女性
23 1,590 名（baseline 時（1993～1994 年）の幾何平均年齢（幾何標準偏差）男性
24 65.5 （ 8.2 ）歳及び女性 64.6 （ 7.9 ）歳）を対象に尿中カドミウム濃度と死亡との
25 関連を調査した。baseline 時の早朝尿中のカドミウム濃度の幾何平均値（幾何
26 標準偏差）は男性で 1.8 （ 2.4 ） $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ 、女性で 2.4 （ 2.6 ） $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ であった。
27 2011～2012 年まで（19 年間）の追跡期間中に、男性 472 名、女性 383 名が死
28 亡した。尿中カドミウム濃度で 4 群に分け、比例ハザード回帰分析（男性は年
29 齢、平均動脈圧、持病、心疾患、腎疾患及び喫煙、女性は年齢、平均動脈圧、持
30 病、心疾患、高血圧及び糖尿病で調整）を行った結果、男性では第 1 四分位群
31 （ $<1.14 \mu\text{g}/\text{g Cr}$ ）に対する第 3 四分位群（ $>1.96 \mu\text{g}/\text{g Cr}$ ）、女性では第 1 四分位
32 群（ $<1.46 \mu\text{g}/\text{g Cr}$ ）に対する第 4 四分位群（ $>4.66 \mu\text{g}/\text{g Cr}$ ）の全死亡率のハザ
33 ード比が上昇した（男性： 1.35 （95%CI： $1.03 \sim 1.77$ ）、 $p=0.032$ 、女性： 1.49
34 （95%CI： $1.11 \sim 2.00$ ）、 $p=0.008$ ）。男性のみに行った喫煙（non-smoker、Ex-
35 smoker、Smoker）で分けた層別解析において、喫煙者における全死亡率のハザ
36 ード比が上昇した（ 1.61 （95%CI： $1.30 \sim 1.99$ ）、 $p= <0.001$ ）。（Suwazono et

1 al. 2015) (参照 121) [No.127](#)

2
3 日本のカドミウムに汚染されていない地域 (千葉県及び石川県) に住む一般集
4 団を対象としたコホート調査に参加した 50 歳以上の男性 1,107 名及び女性
5 1,697 名 (baseline 時 (1993~1994 年) の幾何平均年齢 (幾何標準偏差) 64.9
6 (9.3) 歳及び 63.1 (9.7) 歳) を対象に尿中カドミウム濃度とがんによる死亡 (全
7 がん、胃がん、大腸がん、肺がん、肝臓がん及び胆嚢がん (男性のみ)、並びに
8 膵臓がん (女性のみ)) との関連を調査した。baseline 時の早朝尿中のカドミウ
9 ム濃度の幾何平均値 (幾何標準偏差) は男性で 1.8 (2.4) $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で 2.4
10 (2.7) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。2011~2012 年まで (19 年間) の追跡期間中に、男性
11 472 名、女性 379 名が死亡した。Fine and Gray competing risks regression
12 model (Fine and Gray 1999) を用いて解析 (年齢、BMI、平均動脈圧、高血圧、
13 居住地域、飲酒及び喫煙) を行った結果、尿中カドミウム濃度 1 $\mu\text{g/g Cr}$ 増加で
14 女性の全がん及び膵臓がん死亡のリスク比が上昇した (全がん : 1.06 (95%CI :
15 1.02~1.11)、 $p=0.008$ 、膵臓 : 1.13 (95%CI : 1.03~1.24)、 $p=0.013$)。男性の
16 みに行った喫煙 (non-smoker, Ex-smoker, Smoker) による解析では、非喫煙
17 者と比較して喫煙者の全がん、大腸がん及び肺がん死亡のリスク比が上昇した。

18 (Watanabe et al. 2020) (参照 122) [No.128](#)

19 20 ②海外

21 a. 発がん

22 米国のルイジアナ州の持続的に膵臓がんの発生率が高い地域において、2001
23 ~2005 年間に膵臓がんと診断された患者群 69 名と対照群 158 名 (いずれの
24 群も 70 歳以上の割合が 40%以上) を対象に症例対照研究を行った。尿中カドミ
25 ム濃度を 0.5 $\mu\text{g/g Cr}$ ずつ 4 群に分け、ロジスティック回帰分析 (面接時の年
26 齢、人種、性別、年間喫煙量、現在の喫煙習慣、教育歴、飲酒量、膵臓がんの家
27 族歴で調整) を行った結果、 $<0.5 \mu\text{g/g Cr}$ 群に対する $>0.5 \mu\text{g/g Cr}$ 群の膵臓がん
28 のオッズ比が上昇した (3.34 (95%CI : 1.38~8.07))。職業 (パイプ取付者
29 (pipefitter)、配管工 (Plumber) 又は溶接工 (Welder))、週当たりの食品別摂
30 取頻度 (豚肉、赤肉、米、穀物) で群分けした解析でもオッズ比が上昇した。喫
31 煙 (Never, Former, Current) で分けた層別解析では関連はみられなかった。

32 (Lockett et al. 2012) (参照 123) [No.103](#)

33
34 米国のワシントン州に住む一般集団を対象としたコホート調査 (VITamins
35 And Lifestyle (VITAL) cohort) に参加した閉経後の女性 30,543 名 (baseline 時

1 (2000～2002年)の平均年齢61.3～62.2歳²⁹(50～76歳)(がんと診断され
2 た人、エネルギー摂取量<600又は>4,000 kcalの人を除外)を対象に食事中カ
3 ドミウム摂取量と浸潤性乳がんとの関連を調査した。FFQ(120項目)とFDAの
4 トータルダイエットスタディデータから食事中カドミウム摂取量を推定した。
5 食事中カドミウム摂取量の平均値±標準偏差(範囲)は10.9±4.9(0.5～55.7)
6 μg/日であった。2009年まで(平均7.5年間)の追跡期間中に、1,026名があら
7 ために浸潤性乳がんとして診断された。食事中カドミウム摂取量を4群に分け、Cox比
8 例ハザード回帰分析(年齢、摂取量(エネルギー、野菜、いも、穀物)、教育歴、
9 人種、ホルモン置換療法治療歴、喫煙、BMI、身体活動、飲酒、初産年齢、マル
10 チビタミン摂取の有無及びマンモグラフィ検査の有無で調整)を行った結果、
11 食事中カドミウム摂取量と浸潤性乳がんとの関連はみられなかった。喫煙
12 (Never、Ever)で分けた層別解析においても関連はみられなかった。(Adams
13 et al. 2012a)(参照124) [No.104](#)

14
15 米国のコホート調査(Women's Health Initiative study (WHI))に参加した
16 閉経後の女性12,701名(baseline時(1993～1998年)の年齢50～79歳)(が
17 んと診断された人を除外)から、WHI参加後にあらために浸潤性乳がんとして診断さ
18 れた508名と対照群1,050名を対象に尿中カドミウム濃度と浸潤性乳がんとの
19 関連を調査した(ケースコホート調査)。2010年まで(中央値13.2年)追跡を
20 行った。baseline時の早朝尿中のカドミウム濃度の平均値(25～75パーセンタ
21 イル値)は患者群で0.58±0.36(0.32～0.71)μg/g Cr、対照群で0.63±0.50(0.33
22 ～0.77)μg/g Crであった。尿中カドミウム濃度で4群に分け、Cox比例ハザード
23 回帰分析(年齢、初産年齢、閉経年齢、家族の乳がんの既往歴、喫煙、BMI、
24 教育歴、飲酒、ホルモン療法の有無及び調査時期で調整)を行った結果、尿中カ
25 ドミウム濃度と浸潤性乳がんとの関連はみられなかった。非喫煙者のみの解析
26 においても関連はみられなかった。(Adams et al. 2016)(参照125) [No.105](#)

27
28 米国のアーカンソー州、アイオワ州及びミズーリ州のコホート調査(The
29 Health and Environmental Exposure Research (HEER) study)の参加者のう
30 ち、2010～2012年の間に子宮内膜がんと診断された患者群631名(平均年齢
31 60(18～81)歳)と対照群879名(平均年齢63(18～81)歳)を対象に症例対
32 照研究を行った。尿中カドミウム濃度の平均値(範囲)は患者群で0.037(0.005
33 ～0.417)μg/g Cr、対照群で0.041(0.006～0.649)μg/g Crであった。ロジス
34 ティック回帰分析(変数:人種、婚姻状態、BMI、閉経年齢、喫煙、受動喫煙、

²⁹ 四分位群ごとに平均年齢が記載されている。

1 初潮年齢、出産回数、体重増加量、減量歴、家族の子宮内膜がんの既往歴、黄体
2 ホルモン拮抗のないエストロゲンばく露、経口避妊薬私用の有無、既往歴（乳が
3 ん、卵巣がん、子宮筋腫、糖尿病）、睡眠週間、不規則な労働、飲酒並びに摂取
4 量（プロテイン及び牛乳）で調整）を行った結果、尿中カドミウム濃度 2 倍増加
5 で子宮内膜がんのオッズ比が上昇した（1.22 (95%CI: 1.03~1.44)、p=0.0212）。
6 喫煙ではオッズ比の上昇はみられなかった。（McElroy et al. 2017）（参照 126）

7 No.106

8
9 スウェーデンのヴェストマンランド及びエーレブルーに住む一般集団を対象
10 としたコホート調査（The Swedish Mammography Cohort）に参加した女性
11 60,889 名（baseline 時（1987 年）の平均年齢 54 歳）（がんと診断された人、卵
12 巣摘出した人、3 s.d.を超過するエネルギー摂取量の人を除外）を対象に食事中
13 カドミウム摂取量と表層上皮性卵巣がんとの関連を調査した。FFQ（baseline 時
14 67 項目及び 1997 年時 96 項目）とスウェーデンの食品中カドミウム濃度のデー
15 タベースから食事中カドミウム摂取量を推定した。残差法によりエネルギー摂
16 取量で調整した食事中カドミウム摂取量の平均値は 15 µg/日³⁰であった。2009
17 年まで（平均 18.9 年間）の追跡期間中に、409 名があらたに表層上皮性卵巣が
18 んと診断された。食事中カドミウム摂取量を 3 群に分け、Cox 比例ハザード回
19 帰分析（年齢、BMI、教育年数、初潮年齢、経口避妊薬使用の有無、閉経年齢、
20 ホルモン療法の有無、出産回数及び初産年齢で調整）を行った結果、食事中カド
21 ミウム濃度と表層上皮性卵巣がんに関連はみられなかった。非喫煙者のみの解
22 析においても関連はみられなかった。（Julin et al. 2011）（参照 127） No.098

23
24 スウェーデンのヴェストマンランド及びエーレブルーに住む一般集団を対象
25 としたコホート調査（The Cohort of Swedish Men (COSM)）に参加した男性男
26 性 41,089 名（baseline 時（1997~1998 年）の年齢 45~79 歳）（がん又は糖尿
27 病と診断された人、3 s.d.を超過するエネルギー摂取量の人を除外）を対象に食
28 事中カドミウム濃度と前立腺がんとの関連を調査した。FFQ（96 項目）とスウェ
29 ーデンの食品中カドミウム濃度のデータベースから食事中カドミウム摂取量を
30 推定した。残差法によりエネルギー摂取量で調整した食事中カドミウム摂取量
31 の平均値±標準偏差は 19±3.7 µg/日であった。2006 年まで（平均 10.8 年間）
32 の追跡期間中に、3,085 名があらたに前立腺がんと診断された。食事中カドミウ
33 ム摂取量を 3 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析（年齢、家族の前立腺がん
34 の既往歴、教育年数、BMI、胴囲、1 日の身体活動量、喫煙、エネルギー摂取量、

30 第 2 三分位群の平均値。

1 飲酒及び摂取量（セレン・リコピン、カルシウム）で調整）を行った結果、第1
2 三分位群（食事中カドミウム摂取量の中央値 15 (<17) µg/日）に対する第3三
3 分位群（22 (>20) µg/日）の前立腺がんのリスク比（rate ratio）が上昇した（1.13
4 （95%CI：1.03～1.24）、p for trend=0.01）。層別解析では、限局性の前立腺が
5 んを喫煙歴の有無（Never、Ever）で分けて解析した結果、Ever 群のリスク比
6 が上昇した（1.45（95%CI：1.15～1.83）、p for trend= <0.01）。（Julin et al.
7 2012a）（参照 128） [No.099](#)

8
9 スウェーデンのヴェストマンランド及びウプサラに住む一般集団を対象とし
10 たコホート調査（The Swedish Mammography Cohort）に参加した閉経後の女
11 性 55,987 名（baseline 時（1987～1990 年）の平均年齢 52～54 歳³¹）（がん又
12 は糖尿病と診断された人、3 s.d.を超過するエネルギー摂取量の人を除外）を対
13 象に食事中カドミウム濃度と乳がんとの関連を調査した。FFQ（67 項目）とスウ
14 ェーデンの食品中カドミウム濃度のデータベースから食事中カドミウム摂取量
15 を推定した。残差法によりエネルギー摂取量で調整した食事中カドミウム摂取
16 量の平均値±標準偏差は 15±3.2 µg/日であった。2008 年まで（平均 12.2 年間）
17 の追跡期間中に、2,112 名があらたに乳がんとして診断された。食事中カドミウム摂
18 取量で 3 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析（年齢、身長、BMI、教育年数、
19 経口避妊薬使用の有無、ホルモン療法の有無、初潮年齢、閉経年齢、出産回数、
20 初産年齢、飲酒、グリセミック負荷及び摂取量（エネルギー、穀物・野菜）で調
21 整）を行った結果、第1三分位群（食事中カドミウム摂取量の中央値 12 (<13)
22 µg/日）に対する第3三分位群（17 (>16) µg/日）の乳がんのリスク比（rate ratio）
23 が上昇した（1.21（95%CI：1.07～1.36）、p for trend = 0.02）。食事中カドミウ
24 ム摂取量と全粒粉及び野菜の摂取量を合わせた層別解析では、食事中カドミウ
25 ム摂取量が高く、全粒粉及び野菜の摂取量の低い群で結果がより顕著になった
26 （1.60（95%CI：1.28～2.00））。（Julin et al. 2012b）（参照 129） [No.100](#)

27
28 デンマークの一般集団を対象としたコホート調査（the prospective Diet,
29 Cancer and Health (DCH) cohort）に参加した閉経後の女性 23,815 名（baseline
30 時（1993～1997 年）の平均年齢 57 歳（50～65 歳））（がんと診断された人を除
31 外）を対象に食事中カドミウム摂取量と乳がん、子宮内膜がん及び卵巣がんとの
32 関連を調査した。FFQ（192 項目）とデンマークの食品中カドミウム濃度のデー
33 タベースから食事中カドミウム摂取量を推定した。食事中カドミウム摂取量の
34 平均値（5～95 パーセンタイル値）は 14（8～22） µg/日であった。2010 年ま

³¹ 三分位群それぞれの平均年齢。

1 で (平均 13 年間) の追跡期間中に、あらたに 1,390 名が乳がん、192 名が子宮
2 内膜がん、146 名が卵巣がんと診断された。食事中カドミウム摂取量で 3 群に
3 分け、Cox 比例ハザード回帰分析 (教育年数、喫煙、出産回数、初産年齢、ホル
4 モン補充療法、ホルモン補充療法年数、初潮年齢、BMI、身長、身体活動及び飲
5 酒で調整) を行った結果、食事中カドミウム摂取量と乳がん、子宮内膜がん及び
6 卵巣がんとの関連はみられなかった。喫煙 (Never、Former、Current) で分け
7 た層別解析においても関連はみられなかった。(Eriksen et al. 2014) (参照 130)

8 No.101

9
10 デンマークの一般集団を対象としたコホート調査 (the prospective Diet,
11 Cancer and Health (DCH) cohort) に参加した男性 26,778 名 (baseline 時 (1993
12 ~1997 年) の平均年齢 57 歳 (50~65 歳)) (がんと診断された人を除外) を対
13 象に食事中カドミウム摂取量と前立腺がんとの関連を調査した。FFQ (192 項目)
14 とデンマークの食品中カドミウム濃度のデータベースから食事中カドミウム摂
15 取量を推定した。食事中カドミウム摂取量の平均値 (5~95 パーセンタイル値)
16 は 16 (9~25) $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。2010 年まで (平均 13 年間) の追跡期間中に、
17 1,567 名があらたに前立腺がんと診断された。食事中カドミウム摂取量で 3 群に
18 分け、Cox 比例ハザード回帰分析 (教育年数、喫煙、BMI、ウエストヒップ比及
19 び身体活動で調整) を行った結果、食事中カドミウム摂取量と前立腺がんとの関
20 連はみられなかった。喫煙 (Never、Former、Current) で分けた層別解析にお
21 いても関連はみられなかった。(Eriksen et al. 2015) (参照 131) No.102

22 23 b. がん死亡

24 米国の国民健康栄養調査 (National Health and Nutrition Examination
25 Survey : NHANES 1988-1994) のデータを用いて、17 歳以上の 15,673 名 (男
26 性 7,455 名、女性 8,218 名) (がんと診断された人を除外) の尿中及び血中カド
27 ミウム濃度とがん死亡との関連が調査された。baseline 時の尿中カドミウム濃
28 度の幾何平均値は男性で 0.252 (95%CI : 0.235~0.271) $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ 、女性で 0.352
29 (95%CI : 0.327~0.379) $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ であった。2006 年まで (男性 : 平均 13.4 年
30 間、女性 : 平均 13.8 年間) の追跡期間中に、男性 420 名及び女性 303 名ががん
31 で死亡した。尿中カドミウム濃度で 4 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析 (年
32 齢、喫煙、BMI、教育年数及び人種で調整) を行った結果、男性の第 1~3 四分
33 位群に対する第 4 四分位群 (尿中カドミウム濃度 > 0.580 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$) の全がん、肺
34 がん、膵臓がん、非ホジキンリンパ腫死亡のハザード比が上昇した (全がん : 1.70
35 (95%CI : 1.20~2.40)、肺 : 3.22 (95%CI : 1.26~8.25、膵臓 : 7.25 (95%CI :
36 1.77~29.80)、非ホジキンリンパ腫 : 25.83 (95%CI : 3.93~169.6)。非喫煙者

1 のみの解析では、尿中カドミウム濃度 2 倍増加で、男性の肺がん及び膵臓がん、
2 女性の肺がん以外の全がん及び肝臓がん死亡のハザード比が上昇した（男性：肺
3 がん 2.16 (95%CI : 1.39~3.36)、膵臓がん 3.95 (95%CI : 1.94~8.04)、女性：
4 肺がん以外の全がん 1.14 (95%CI : 1.00~1.29)、肝臓がん 1.37 (95%CI : 1.19
5 ~1.58))。 (Adams et al. 2012b) (参照 132) [No.131](#)

6
7 米国 NHANES 1988-1994 のデータを用いて、50 歳以上の 5,204 名（男性
8 2,474 名、女性 2,730 名、baseline 時の中央値年齢 (25~75 パーセンタイル値)：
9 男性 62.7 (55.5~70.2) 歳、女性 63.3 (56.1~71.9) 歳) (妊婦、亜鉛の摂取量
10 が >40 mg/日の人を除外) の尿中カドミウム濃度とがん死亡との関連が調査され
11 た。baseline 時の尿中カドミウム濃度の中央値 (25~75 パーセンタイル値) は
12 男性で 0.58 (0.33~0.96) $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で 0.77 (0.47~1.27) $\mu\text{g/g Cr}$ であつ
13 た。2006 年まで (平均 12.4 年間) の追跡期間中に、569 名ががんで死亡した。
14 尿中カドミウム濃度で 3 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析 (年齢、BMI、
15 人種/民族、飲酒、喫煙及びエネルギー摂取量で調整) を行った結果、男性では
16 第 1 三分位群 (<0.39 $\mu\text{g/g Cr}$) に対する第 2 三分位群 (>0.39 $\mu\text{g/g Cr}$)、女性で
17 は第 1 三分位群 (<0.57 $\mu\text{g/g Cr}$) に対する第 3 三分位群 (>1.05 $\mu\text{g/g Cr}$) の全
18 がん死亡ハザード比が上昇した (男性：1.81 (95%CI : 1.20~2.74)、 $p < 0.001$ 、
19 女性：1.65 (95%CI : 1.13~2.41)、 $p < 0.01$)。男性では、肺がん死亡ハザード
20 比が上昇し (第 2 三分位群 4.71 (95%CI : 1.28~17.4)、第 3 三分位群 10.6
21 (95%CI : 3.45~32.6))、女性では、亜鉛の推奨量で分けた層別解析において、
22 亜鉛の推奨量よりも摂取量が少ない群で全がん死亡ハザード比が上昇した
23 (1.55 (95%CI : 1.05~2.29))。 (Lin et al. 2013) (参照 133) [No.132](#)

24
25 米国のアリゾナ州、オクラホマ州、ノースダコタ州又はサウスダコタ州に住む
26 アメリカンインディアンを対象としたコホート調査 (Strong Heart Study
27 (SHS)) に参加した 3,792 名 (男性 1,538 名、女性 2,254 名、baseline 時 (1989
28 ~1991 年) の平均年齢 56.2 ± 0.13 (45~75) 歳) を対象に尿中カドミウム濃度
29 とがん死亡 (全がん、喫煙関連がん、胃がん、大腸がん、肝臓がん、胆嚢がん、
30 膵臓がん、肺がん、乳がん、前立腺がん、腎臓がん、リンパ造血系組織のがん)
31 との関連を調査した。baseline 時の尿中カドミウム濃度の中央値 (25~75 パー
32 センタイル値) は 0.93 (0.61~1.46) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。2008 年まで (平均 17.2
33 年間) の追跡期間中に、2,310 名が死亡し、そのうち 374 名ががんによる死亡で
34 あつた。尿中カドミウム濃度で 3 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析 (年齢、
35 性別、喫煙及び BMI で調整) を行った結果、第 1 三分位群 ($\leq 0.70 \mu\text{g/g Cr}$) に
36 対する第 2 三分位群 ($> 0.71 \mu\text{g/g Cr}$) で全がん、喫煙関連がん、肺がん死亡ハ

1 ザード比が上昇し（全がん：1.76（95%CI：1.32～2.35）、p for trend=<0.001、
2 喫煙関連がん：2.04（95%CI：1.34～3.11）、p for trend=<0.001、肺がん：3.39
3 （95%CI：1.14～10.1）、p for trend=<0.001）、第1三分位群（ $\leq 0.70 \mu\text{g/g Cr}$ ）
4 に対する第3三分位群（ $\geq 1.23 \mu\text{g/g Cr}$ ）で肝臓がん、膵臓がんの死亡ハザード
5 比が上昇した（肝臓がん：3.67（95%CI：1.01～13.32）、p for trend=0.14、膵
6 臓がん：2.47（95%CI：1.01～6.03）、p for trend=0.002）。非喫煙者（Never、
7 former）のみの解析では、喫煙関連がん、膵臓がん及び肺がんの死亡ハザード比
8 が上昇した（喫煙関連がん：1.37（95%CI：1.00～1.87）、膵臓がん：2.22（95%CI：
9 1.12～4.40）、肺がん：2.06（95%CI：1.15～3.70））。（García-Esquinas et al.
10 2014）（参照 134） [No.135](#)

11 12 （6）神経

13 ①国内

14 エコチル調査に参加した 3,545 組の母子ペア（母親の平均年齢： 32 ± 4.9 歳、
15 中央値（25～75 パーセンタイル値、5～95 パーセンタイル値）：32（29～36、
16 24～40）歳）を対象に妊娠中の母体血中及び臍帯血中カドミウム濃度と子ども
17 が 2 歳になったときの発達指標との関連を調査した。発達指標には新版 K 式発
18 達検査 2001（Kyoto Scale of Psychological Development：KSPD）を用いた。
19 母体血の採血は妊娠中期及び後期に行い、臍帯血は出産時に採取した。

20 母体血中カドミウム濃度の平均値、中央値（25～75 パーセンタイル値、5～95
21 パーセンタイル値）は $0.79 \pm 0.39 \mu\text{g/L}$ 、 0.70 （ $0.52 \sim 0.95$ 、 $0.34 \sim 1.52$ ） $\mu\text{g/L}$ 、
22 臍帯血中カドミウム濃度の平均値、中央値（25～75 パーセンタイル値、5～95
23 パーセンタイル値）は $0.05 \pm 0.02 \mu\text{g/L}$ 、 0.04 （ $0.03 \sim 0.06$ 、 $0.02 \sim 0.08$ ） $\mu\text{g/L}$
24 であった。線形モデルを用いて回帰分析（妊娠前の BMI、世帯収入、妊娠中の
25 喫煙、出産方法、仕事、出産回数、教育年数で調整）を行った結果、全数解析で
26 は関連はみられなかった。層別解析（男児/女児、母親の喫煙の有無、妊娠糖尿
27 病の有無）を行った結果、妊娠中に喫煙をした母親の子ども、妊娠糖尿病の母親
28 の子ども、子どもの性別が男児ではいずれも母体血中 Cd 濃度の上昇に伴い、2
29 歳時の子どもの発達の指標となる検査得点が低下した。（Ma et al. 2021）（参照
30 135） [No.136](#)

31
32 エコチル調査に参加した 96,165 組の母子ペア（母親の平均年齢 30.7 ± 5.05
33 歳）を対象に妊娠中の母体血中カドミウム濃度と子どもが 6 か月、1 歳、1.5 歳、
34 2 歳、2.5 歳及び 3 歳になったときの発達指標のとの関連を調査した。発達指標
35 には日本語版 ASQ-3 乳幼児発達検査スクリーニング質問紙（“Ages and Stages”
36 questionnaires（ASQ-3））を用いた。母体血の採血は妊娠中期及び後期に行った。

1 母体血中カドミウム濃度の平均値は 0.75 (0.0951~5.33) ng/mL であった。
2 母体血中カドミウム濃度で 4 群に分け、多変量ロジスティック回帰分析 (年齢
3 ごとに異なる項目で調整³²⁾ を行った結果、第 1 四分位群 (≤0.496 ng/L) に対
4 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
5 発達遅延指標のオッズ比が上昇した (6 か月時: 1.10 (99.7%CI: 1.01~1.20)、
6 1 歳時: 1.13 (99.7%CI: 1.02~1.24)、1.5 歳時: 1.15 (99.7%CI: 1.03~1.28))。
7 2 歳以降では影響はみられなかった。(Masumoto et al. 2022) (参照 136)

9 ②海外

10 米国 NHANES 2005-2008 のデータを用いて、2,535 名 (年齢範囲 12~19 歳)
11 の尿中カドミウム濃度と聴力機能との関連が調査された。聴力機能は純音聴力
12 検査を用いて測定した。

13 尿中カドミウム濃度の平均値は男性で 0.08 (95%CI: 0.07~0.09) µg/g Cr、
14 女性で 0.10 (95%CI: 0.09~0.11) µg/g Cr であった。尿中カドミウム濃度によ
15 り 4 群に分け、多重ロジスティック回帰分析 (年齢、性別、人種、Poverty-to-
16 income Ratio (PIR)、耳の感染症の既往歴、騒音ばく露及び喫煙で調整) を行
17 った結果、第 1 四分位群 (中央値 0.04 µg/g Cr) に対する第 4 四分位群 (中央値
18 0.15 µg/g Cr) の聴力低下 (Low-Frequency のみ) のオッズ比が上昇した (3.08
19 (95%CI: 1.02~9.25))。15dB 以上及び High-Frequency では関連はみられな
20 かった。(Shargorodsky et al. 2011) (参照 137) No.139

³² 6 か月時: 年齢、婚姻状態、喫煙、妊娠回数、自閉症スペクトラム指数 (AQ10)、妊娠
期間、教育年数、世帯収入、重金属濃度 (鉛、水銀) (以上母親の項目)、多胎出産、出生
時体重、性別、出産方法 (以上子どもの項目)

1 歳時: 年齢、婚姻状態、病歴 (ADHD)、喫煙、AQ10、妊娠期間、教育年数、妊娠糖尿
病、重金属濃度 (水銀) (以上母親の項目)、多胎出産、出生時体重、性別、出産方法 (以
上子どもの項目)

1.5 歳時: 年齢、喫煙、妊娠回数、AQ10、妊娠期間、既往歴 (糖尿病)、BMI、妊娠糖尿
病、重金属濃度 (水銀) (以上母親の項目) 多胎出産、出生時体重、性別、出産方法、保
育園 (以上子どもの項目)

2 歳時: 年齢、病歴 (自閉症、その他)、喫煙、妊娠回数、AQ10、妊娠期間、教育年数、
世帯収入、既往歴 (糖尿病)、BMI、妊娠糖尿病 (以上母親の項目)、多胎出産、出生時体
重、性別、出産方法、保育園 (以上子どもの項目)

2.5 歳時: 年齢、婚姻状態、病歴 (ADHD)、喫煙、妊娠回数、AQ10、妊娠期間、教育年
数、世帯収入、既往歴 (糖尿病)、BMI、妊娠糖尿病、重金属濃度 (水銀) (以上母親の項
目)、多胎出産、出生時体重、性別、出産方法、保育園 (以上子どもの項目)

3 歳時: 年齢、婚姻状態、病歴 (ADHD、その他)、喫煙、妊娠回数、AQ10、妊娠期間、
教育年数、世帯収入、既往歴 (糖尿病)、BMI、妊娠糖尿病、重金属濃度 (鉛、水銀) (以
上母親の項目)、多胎出産、出生時体重、性別、出産方法、保育園、(以上子どもの項目)

1 ギリシャのクレタ島の一般集団を対象とした母子コホート調査 (Rhea
2 **Mother-Child Study**) に参加した妊婦 575 名 (参加時の平均年齢 (5~95 パー
3 センタイル値) 30 ± 5.1 (21~38) 歳) から生まれた子どもが 4 歳になるまで追
4 跡し、母親の尿中カドミウム濃度と神経発達状況との関連を調査した。4 歳時の
5 神経発達状況の測定は **McCarthy Scales of Children's Abilities (MSCA)** で行
6 った。尿中カドミウム濃度は比重 (1.020 g/mL) で補正した。

7 尿中カドミウム濃度の平均値 (5~95 パーセンタイル値) は 0.54 ± 0.39 (0.16
8 ~1.2) $\mu\text{g/L}$ であった。尿中カドミウム濃度と一般的な認知スコアの関係は非直
9 線的であり、0.8 $\mu\text{g/L}$ までは僅かに上昇し、0.8 $\mu\text{g/L}$ 以上では急激に減少するス
10 プライン曲線を示した。そのため、回帰分析は尿中カドミウム濃度 < 0.8 $\mu\text{g/L}$ (469
11 名) と $\geq 0.8 \mu\text{g/L}$ (107 名) に分けて行った。多変量回帰分析 (子どもの性別、テ
12 ストを行った年齢、母親の年齢、出産回数、婚姻状態、教育年数、喫煙及び尿中
13 鉛濃度で調整) を行った結果、尿中カドミウム濃度 $\geq 0.8 \mu\text{g/L}$ 群のみに負の関連
14 がみられた (一般的な認知スコア: $\beta -6.1$ (95%CI: -0.33~-12)、言語スコア:
15 $\beta -7.5$ (95%CI: -1.3~-14)、数的スコア: $\beta -5.9$ (95%CI: -0.27~-12)、実行
16 機能及び前頭葉優位性: $\beta -7.1$ (95%CI: -1.5~-13))。セレン及びヨウ素を併せ
17 て解析を行っても同様の結果が得られた。喫煙習慣 (非喫煙、喫煙経験有り) で
18 層別解析を行った結果、喫煙経験者のみに関連がみられた。(Kippler et al. 2016)
19 (参照 138)

21 バングラデシュの **Matlab** に住む一般集団を対象としたコホート調査
22 (**Maternal and Infant Nutrition Interventions, Matlab (MINIMat)**) に参加
23 した妊婦 1,305 名 (参加時 (2001~2003 年) の平均年齢 26 ± 5.9 歳) から生ま
24 れた子ども 1,305 名が 5 歳になるまで追跡し、尿中カドミウム濃度と神経発達
25 状況との関連を調査した。5 歳時の IQ (verbal IQ (VIQ)、performance IQ (PIQ)、
26 **Full Scale IQ (FSIQ)**) の測定は **third edition of the Wechsler Preschool and**
27 **Primary Scale of Intelligence (WPPSI)** で行った。また、子どもの行動を調査
28 する質問票調査³³ (**Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)**、**SDQ-**
29 **prosocial behavior**、**SDQ-difficult behavior**) を行った。尿中カドミウム濃度は
30 比重 (1.012 g/mL) で補正した。

31 尿中カドミウム濃度の平均値 (5~95 パーセンタイル値) は、母親で 0.63 (0.18
32 ~2.0) $\mu\text{g/L}$ 、5 歳時の子どもで 0.22 (0.078~0.63) $\mu\text{g/L}$ であった。多変量解析
33 (テスト時の年齢、テスター、性別、出生順、出生時体重、5 歳時の対年齢身長

³³ **SDQ (Strength and Difficulties Questionnaire** : 子どもの強さと困難さ質問票) は、
子どもの情緒や行動についての 25 の質問項目を親または学校教師が回答する形式の短
い質問票。子どものメンタルヘルス全般をカバーするスクリーニング尺度。

1 比、HOME (Home Observation for Measurement of the Environment
2 (Caldwell 1967))、妊娠初期の BMI、母親の IQ 及び社会経済的地位で調整) を
3 行った結果、母親の尿中カドミウム濃度と子どもの 5 歳時の FSIQ、PIQ、VIQ
4 に負の関連がみられた (β -Coefficient : FSIQ -0.76 (95%CI : -1.2~-0.34)、 P =
5 <0.001、PIQ -0.59 (95%CI : -1.1~-0.13)、 p =0.013、VIQ -0.81 (95%CI : -1.3
6 ~-0.38)、 p =<0.001)。子どもの 5 歳時の尿中カドミウム濃度と FSIQ、PIQ に
7 負の関連がみられた (FSIQ -0.55 (95%CI : -1.0~-0.088)、 p =0.020、PIQ -0.64
8 (95%CI : -1.2~-0.13)、 p =0.015)。(Kippler et al. 2012a) (参照 139) [No.153](#)

9
10 バングラデシュの Matlab に住む一般集団を対象としたコホート調査
11 (Maternal and Infant Nutrition Interventions, Matlab (MINIMat)) に参加
12 した非喫煙の妊婦から生まれた子ども 1,489 名が 10 歳になるまで追跡し、尿中
13 カドミウム濃度と神経発達状況との関連を調査した。10 歳時の FSIQ の測定は
14 Wechsler Intelligence Scale for Children, 4th Edition (WISCIV) で行った。

15 また、SDQ を行った。尿中カドミウム濃度は比重 (1.012 g/mL) で補正した。
16 尿中カドミウム濃度の平均値 (5~95 パーセンタイル値) は、5 歳時で 0.22
17 (0.083~0.66) $\mu\text{g/L}$ 、10 歳時で 0.24 (0.083~0.64) $\mu\text{g/L}$ 、妊娠前期の妊婦で
18 0.63 (0.18~2.0) $\mu\text{g/L}$ であった。10 歳児の尿中カドミウム濃度増加に伴い FSIQ
19 は低下し (<0.001)、特に男児で顕著であった。10 歳時の尿中カドミウム濃度
20 より 3 群に分け、多変量直線回帰分析 (子どもの性別、テスト年齢、ヘモグロビン
21 値、通学期間、学校の種類、家庭内での子どもの数、社会経済的地位、父親の
22 教育年数、母親の IQ、HOME、テスター及び尿中ヒ素/鉛濃度で調整) を行っ
23 た結果、第 3 三分位群 (中央値 0.43 $\mu\text{g/L}$) で第 1 三分位群 (中央値 0.13 $\mu\text{g/L}$)
24 に対して認知機能が低下していた (FSIQ : β -4.9 (95%CI : -1.7~-8.1)、 p for
25 trend=0.002、Verbal comprehension : β -1.4 (95%CI : -0.40~-2.5)、 p for
26 trend=0.011、Working memory : β -0.83 (95%CI : -0.18~-1.5)、 p for
27 trend=0.008、Processing speed : β -1.8 (95%CI : -0.53~-3.1)、 p for
28 trend=0.003)。(Gustin et al. 2018) (参照 140)

29
30 中国江蘇省の一般集団を対象とした母子コホート調査 (Sheyang Mini Birth
31 Cohort Study (SMBCS)) に参加した妊婦 296 名 (参加時 (2009~2010 年)
32 の出産年齢 : 25 歳未満が 47%) から生まれた子どもを対象に、臍帯血中及び子
33 どもの尿中カドミウム濃度と神経発達状況との関連を調査した。2016~2017 年
34 時の IQ (FSIQ、VIQ 及び PIQ) の測定は The Wechsler Intelligence Scale for
35 Children-Chinese Revised (WISC-CR) で行った。

36 FSIQ、VIQ 及び PIQ の平均値はそれぞれ 97.93 ± 13.62 、 91.67 ± 13.21 及び

1 106.32±15.16 であり、男女で差はみられなかった。臍帯血中カドミウム濃度の
2 幾何平均値（幾何標準偏差）（範囲）は 0.36（2.01）（<LOD～13.73） $\mu\text{g/L}$ であ
3 った。比重で補正した尿中カドミウム濃度の幾何平均値（幾何標準偏差）（範囲）
4 は 0.18（2.37）（<LOD～2.22） $\mu\text{g/L}$ であった。線形モデル（子どもの性別、出
5 産年齢、母親の教育歴、収入、居住地域及び受動喫煙で調整）を用いて解析を行
6 った結果、臍帯血中カドミウム濃度 2 倍増加当たりの VIQ の低下が男児のみに
7 みられた。また、尿中カドミウム濃度 2 倍増加当たりの PIQ の低下がみられ、
8 男女の層別解析では女兒のみが有意であり、FSIQ も女兒のみに低下がみられた。
9 （Zhou et al. 2020）（参照 141）

11 （7）内分泌

12 ①国内

13 エコチル調査に参加した妊婦 16,955 名（平均年齢：非妊娠糖尿病群 31.1±5.0
14 歳、妊娠糖尿病群 33.2±5.0 歳）を対象に妊娠中の母体血中カドミウム濃度と妊
15 娠糖尿病との関連を調査した。採血は妊娠 22～28 週に行った。

16 血中カドミウム濃度は幾何平均値 0.677（範囲 0.0951～4.73） ng/g であった。
17 血中カドミウム濃度で 4 群に分け、さらに未産婦群と経産婦群に分けてロジス
18 ティック回帰分析（出産年齢、妊娠前の BMI、妊娠高血圧症、喫煙量及び妊娠
19 糖尿病の既往歴（経産婦群のみ）で調整）を行った結果、血中カドミウム濃度と
20 妊娠糖尿病に関連はみられなかった。（Oguri et al. 2019）（参照 142） [No.142](#)

22 ②海外

23 選定文献なし。

25 （8）生殖

26 ①国内

27 エコチル調査に参加した妊婦 14,847 名（平均年齢：31.4±4.9 歳）を対象に
28 妊娠中の母体血中カドミウム濃度と早産との関連を調査した。採血は妊娠中/後
29 期（14～39 週）に行った。

30 血中カドミウム濃度は中央値 0.66（25～75 パーセンタイル値：0.50～0.90）
31 ng/g であった。血中カドミウム濃度で 4 群に分け、多変量ロジスティック回帰
32 分析（年齢、妊娠前の体格指数（Body Mass Index：BMI）、喫煙習慣、パート
33 ナーの喫煙習慣、飲酒習慣、妊娠回数、出産回数、帝王切開分娩回数、子宮感染
34 症、世帯収入、教育レベル及び小児の性別で調整）を行った結果³⁴、第 1 四分位

34 この研究では、妊娠期を対象とした研究でカドミウムに影響を及ぼすと考えられる貧血

1 群 (≤ 0.497 ng/g) に対する第 4 四分位群 (≥ 0.902 ng/g) の早産のオッズ比が
2 上昇した (1.91 (1.12~3.27)、 $p=0.018$ 、 p for trend=0.002)。(Tsuji et al. 2018)
3 (参照 143) [No.146](#)

4
5 エコチル調査に参加した単胎妊娠 (singleton pregnancies) の妊婦 16,019 名
6 (平均年齢 : 31.3 ± 5.0 歳) を対象に妊娠中の母体血中カドミウム濃度と前置胎
7 盤及び癒着胎盤との関連を調査した。採血は妊娠中期及び後期に行った。

8 血中カドミウム濃度は中央値 0.66 (25~75 パーセンタイル値 : 0.50~0.91)
9 ng/g であった。血中カドミウム濃度により 4 群に分け、さらに前置胎盤及び癒
10 着胎盤の有無を別々に多変量ロジスティック回帰分析 (年齢、喫煙習慣、パート
11 ナーの喫煙習慣、飲酒習慣、妊娠回数、出産回数、帝王切開分娩回数、居住地域
12 及び前置胎盤の有無 (癒着胎盤の分析のみ) で調整) を行った結果³⁴、前置胎盤
13 の分析において、第 1 四分位群 (≤ 0.496 ng/g) に対する第 4 四分位群 (≥ 0.905
14 ng/g) のオッズ比が上昇したが傾向性検定は有意ではなかった (2.06 (95%CI :
15 1.07~3.98、 $p=0.031$ 、 p for trend=0.146))。癒着胎盤との関連はみられなかつ
16 た。(Tsuji et al. 2019a) (参照 144) [No.147](#)

17
18 エコチル調査に参加した妊婦 17,584 名を対象に妊娠中の母体血中カドミウム
19 濃度と出生児への影響 (出生時体重、身長、頭囲、胸囲、SGA) との関連を調査
20 した。採血は妊娠中期及び後期に行った。

21 血中カドミウム濃度の平均値、中央値 (範囲) は男児の母親で 0.76 ± 0.40 $\mu\text{g/L}$ 、
22 0.66 (0.12~4.73) $\mu\text{g/L}$ 、女児の母親で 0.75 ± 0.38 $\mu\text{g/L}$ 、 0.66 (0.10~4.67)
23 $\mu\text{g/L}$ であった。血中カドミウム濃度で 4 群に分け、多変量ロジスティック回帰
24 分析 (母親の年齢、妊娠前の BMI、妊娠中の体重増加量、過去 1 年間のタンパ
25 ク質・炭水化物摂取量、血清中葉酸濃度、採血時の妊娠週、出産歴、ヘモグロビ
26 ン、収入、就業状態、最高学歴、喫煙、飲酒、妊娠高血圧、糖尿病/妊娠糖尿病及
27 び調査地域で調整) を行った結果、妊娠後期の採血群で群分けしたときの第 1 四
28 分位群 (≤ 0.497 $\mu\text{g/L}$) に対する第 4 四分位群 (≥ 0.907 $\mu\text{g/L}$) の女児の SGA (small
29 for gestational age) の妊娠後期のオッズ比が上昇した (1.90 (95%CI : 1.23~
30 2.94、 $p=0.004$ 、 p for trend=0.002))。出生時体重、男児の身長、女児の頭囲 (妊
31 娠中期のみ)、女児の胸囲 (妊娠後期のみ) は傾向性検定のみ有意であった。
32 (Inadera et al. 2020) (参照 145) [No.148](#)

33
34 エコチル調査に参加した妊婦 89,273 名を対象に妊娠中の母体血中カドミウム

の指標となる血清フェリチンや血清鉄の測定がされていない。

濃度と出生児の腹部先天性奇形（先天性横隔膜ヘルニア、臍帯ヘルニア、腹壁破裂、食道閉鎖症、十二指腸閉鎖/狭窄症、腸閉塞/狭窄症、直腸肛門閉鎖/狭窄症）との関連を調査した。採血は妊娠中期及び後期に行った。

血中カドミウム濃度の中央値（範囲、25～75パーセントイル値）は0.661（0.0951～5.33、0.494～0.902）ng/gであった。血中カドミウム濃度で4群に分け、多変量ロジスティック回帰分析（母親の年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、父親の喫煙習慣、子どもの出生年、性別で調整）を行った結果、血中カドミウム濃度と出生時の児の腹部先天性奇形に関連はみられなかった。（Miyashita et al. 2021）（参照 146） [No.150](#)

エコチル調査に参加した妊婦から生まれた子どものうち、生後1か月以内に口唇口蓋裂と診断された192名の子どもの年齢や喫煙等の生活習慣、ストレス等の母親の特性を合わせた1,920名の口唇口蓋裂のない子どもの母親の血中カドミウム濃度を比較した。

採血は妊娠中期及び後期に行い、血中カドミウム濃度の中央値（25～75パーセントイル値）は口唇口蓋裂のある群で0.66（0.49～0.90）μg/L、対照群で0.66（0.49～0.89）μg/Lであった。多変量ロジスティック回帰分析（性別及び血中水銀/鉛/マンガン濃度で調整）を行った結果、血中カドミウム濃度と児の口唇口蓋裂に関連はみられなかった。（Takeuchi et al. 2022）（参照 147）

エコチル調査に参加した妊婦82,230名（平均年齢：31.3±4.9歳）を対象に妊娠中の母体血中カドミウム濃度と出生児への影響（出生時体重、身長、頭囲、胸囲、SGA）との関連を調査した。採血は妊娠中期及び後期に行った。

血中カドミウム濃度の平均値、中央値（範囲）は0.75±0.38μg/L、0.66（0.10～5.33）ng/gであった。回帰分析（年齢、妊娠前のBMI、飲酒、喫煙習慣、収入、教育年数、妊娠期間、子どもの性別及び出産回数で調整）を行った結果、血中カドミウム濃度と出生時体重、身長、胸囲に負の関連、SGAと正の関連がみられた。普通分娩を行った母親のみの解析でも同様の結果であった。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のオッズ比上昇がみられた。著者らは、カドミウムを含むこれらの金属ばく露は出生時の体格と関連があり、これらの影響は相加的であり、相乗的ではないと考えられたとしている。（Takatani et al. 2022）（参照 148）

②海外

[米国のマサチューセッツ州において一般集団を対象としたコホート調査（Boston Birth Cohort）の参加者のうち、アフリカ系アメリカ人の母子50組](#)

1 を調査した。出産時に臍帯血、母体血及び出産後 24～72 時間の母体血を採取し、
2 血漿及び赤血球中のカドミウムを測定した。また、50 組の母子から 39 名の子
3 どもの出生後（6～39 か月後）の血漿及び赤血球を測定した。さらに、17 組の
4 臍帯血中カドミウム濃度を測定し、全血と赤血球を比較して相関を評価した。

5 その結果、赤血球中カドミウム濃度は、母体血で 0.81 µg/L、臍帯血で 0.06
6 µg/L、及び子どもで 0.07 µg/L であり、カドミウムは胎盤バリアを自由に通過で
7 きないことが示された（Chen et al. 2014）（参照 149）

8
9 米国の出生コホート調査（New Hampshire Birth Cohort Study（NHBCS））
10 に参加した妊婦 1,159 名（18～45 歳）を対象に、カドミウムの胎盤濃度、胎盤
11 の成長及び機能の指標（胎盤重量、胎盤効率（胎盤重量と出生体重の対数比）、
12 絨毛円板面積（chorionic disc area）、円板偏心（disc eccentricity））の間の関係
13 を調べた。本調査対象は、調査対象クリニックで定期的な妊婦ケアを受けており、
14 居住地で私設井戸水を使用しており、最終月経時から同じ場所に居住し、出産前
15 に引っ越しする予定がない妊婦を選定した（妊娠前に低体重（<18.5 kg/m²）と
16 分類された女性を除外）。

17 その結果、胎盤のカドミウム濃度は出生時の性別で差があり、カドミウム濃度
18 の平均値は、男児の母親で 3.31±1.97 ng/g、女児の母親では 3.61±2.47 ng/g
19 （t=-2.23, p=0.0259）であった。胎盤のカドミウム濃度は、登録時の母親の年齢
20 とも関連しており、年齢が 1 年上がるごとに胎盤のカドミウム濃度は 0.1ng/g 増
21 加すると推定された。妊娠前の BMI（Body Mass Index）が高い女性ほど胎盤
22 中のカドミウムの濃度が低いという有意な傾向がみられた。

23 胎盤重量は、胎盤のカドミウム濃度と出生時体重の関連において、1 つのメデ
24 ィエーター（β=-11.69, p=0.001）になることが明らかになった。胎盤のカドミ
25 ウム濃度 1ng/g 増加あたりの胎盤重量の多変量調整値は-7.81g（95%CI:-15.42、
26 -2.48）であった（p=0.0009）。胎盤のカドミウム濃度に関連した胎盤重量及び胎
27 盤効率の減少は、女児の母親でより大きく観察された。カドミウムばく露と出生
28 時体重との関連は、媒介分析では有意ではなかった（β=-5.07, p=0.33）。
29 （Punshon et al. 2019）（参照 150）

30
31 台湾 台北市のコホート研究（Taiwan Birth Panel Study）に参加した母子ペ
32 ア 289 組（2004～2005 年の出産時年齢 25～35 歳が全参加者の 68.7%）（双子
33 及び妊娠期間 32 週未満で生まれた早産児を除く）の子どもが 3 歳になるまで追
34 跡し、出生時体重、身長及び頭囲を調査した。

35 母親の出産時の血中カドミウム濃度の平均値は 1.11±0.77 µg/L、臍帯血中カ
36 ドミウム濃度の平均値は 0.71±1.62 µg/L であった。多変量解析（母親の教育歴

1 及び出生時体重で調整)を行った結果、臍帯血中カドミウム濃度と出生時の頭囲
2 に負の関連がみられた (-0.36 (95%CI: -0.70~-0.02))。3歳まで追跡した mixed
3 model では、臍帯血中カドミウム濃度と児の身長、体重及び頭囲に負の関連がみ
4 られた (身長: -0.51 (95%CI: -0.87~-0.15)、体重: -1.81 (95%CI: -3.01~-
5 0.61)、頭囲: -0.52 (95%CI: -0.88~-0.17))。母体血中カドミウム濃度との関
6 連はみられなかった。(Lin et al. 2011) (参照 151) [No.151](#)

7
8 バングラデシュの Matlab に住む一般集団を対象としたコホート調査
9 (Maternal and Infant Nutrition Interventions, Matlab (MINIMat)) に参加
10 した妊婦 1,616 組 (参加時 (2002~2003 年) の平均年齢 (範囲) 27±6.0 (14
11 ~45) 歳) から生まれた子どもの出生時体重、身長、頭囲及び胸囲を調査した。
12 妊婦の尿中カドミウム濃度の平均妊娠 8 週目における平均値 (範囲) は 0.81
13 ±0.67 (0.044~7.0) µg/L であった。多変量回帰分析 (母親の年齢、BMI、社会
14 経済的地位、妊娠 14 週目のヘモグロビン、妊娠 8 週目の尿中ヒ素、噛みタバコ、
15 出産した季節、妊娠期間及び性別で調整)を行った結果 [34](#)、母親の尿中カドミウ
16 ム濃度と児の出生時体重、頭囲に負の関連がみられた (β -Coefficients: 出生時
17 体重: -31.0 (95%CI: -59~-2.8)、p=0.029、頭囲: -0.15 (95%CI: -0.27~-0.026)、
18 p=0.017)。層別解析では女兒のみに影響がみられた。(Kippler et al. 2012b) (参
19 照 152) [No.152](#)

20
21 中国の山西省において 2003~2016 年、口腔顔面裂のある子ども (症例群) 92
22 名、対照群 200 名 (約 7 割が 29 歳以下) を対象に症例対照研究を行った。

23 臍帯血中カドミウム濃度の中央値 (25~75 パーセンタイル値) は症例群で 2.72
24 (1.84~4.14) ng/g、対照群で 0.98 (0.48~2.94) ng/g であった。臍帯血中カド
25 ミウム濃度で 2 群に分け、ロジスティック回帰分析 (母親の年齢、BMI、教育
26 歴、職業 (農家かどうか)、出産回数、先天異常を伴う妊娠 (history of pregnancy
27 affected by birth defects)、妊娠期間、妊娠前後の葉酸サプリメント摂取、妊娠
28 中の喫煙又は副流煙ばく露及び飲酒で調整)を行った結果、臍帯血中カドミウム
29 濃度<1.70 ng/g の群と比較して≥1.70 ng/g の群で子どもの口腔顔面裂リスクの
30 オッズ比が上昇した (7.22 (95%CI: 3.81~13.71))。(Ni et al. 2018) (参照 153)
31 [No.157](#)

32
33 [Esteban-Vasallo ら \(2012\) は、ヒト胎盤中のカドミウムについて総説を公表](#)
34 [している。\(Esteban-Vasallo et al 2012\) \(参照 154\)](#)

35 [胎盤組織は、母体及び胎児のばく露に関する情報を提供することができる。](#)
36 [胎盤のカドミウム濃度を報告している研究は 46 件あり、カドミウムの平均値](#)

1 は上海の 1.2 ng/g (Yang et al. 1997) から米国の 53 ng/g (Karp and Robertson
2 1977) までと幅が広く、特に日本 (Tsuchiya et al. 1984)、バングラデシュ
3 (Kippler et al. 2010)、トルコ (Kutlu et al. 2006)、東欧 (Fagher et al. 1993)
4 の一部の妊婦グループでは 20 ng/g 以上を超える高い値であった。

5 胎盤中のカドミウム濃度は、1 件 (Truska et al. 1989) を除くすべての研究
6 (Hubermont et al. 1978, Korpela et al. 1986, Kuhnert et al. 1982, Lagerkvist
7 et al. 1996, Needham et al. 1978, 土屋ら 1984) において、母親および臍帯血
8 中の濃度よりはるかに高いことが判明した。胎盤のカドミウム濃度は、Roels ら
9 (1978) の研究では、母体血中に検出された濃度の 10 倍、Needham ら (2011)
10 の研究では、臍帯血の濃度の最大 100 倍であった。これらのデータは、胎盤の
11 カドミウム濃度が妊娠初期と末期で異なる (Kantola et al. 2000) とともに、妊
12 娠中に胎盤に蓄積することを示し、この器官がこの金属に対する効率的
13 (Baranowska 1995, Kuhnert et al. 1982, Roels et al. 1978, Schramel et al.
14 1988) あるいは部分的 (Korpela et al. 1986, Needham et al. 2011) な障壁と
15 なっているという見方を支持するものであると言える。

16 また、環境ばく露のうち、喫煙は最も広く研究されている要因であり、妊娠喫
17 煙者の胎盤カドミウム濃度が妊娠非喫煙者のそれよりも 2~3 倍高かった (Bush
18 et al. 2006, Lagerkvist et al. 1996, Moberg et al. 1992, Osman et al. 2000,
19 Peereboom-Stegeman et al. 1983, Pereg et al. 2001, Piasek et al. 2001, Roels
20 et al. 1978, Ronco et al. 2005a, 2005b, Sorkun et al. 2007, Stasenko et al.
21 2010, Zhang et al. 2004)。しかし、オランダの小規模な研究では、超ヘビース
22 モーカー (20~60 本/日) は中級者よりも低値であり、胎盤に保持されるカドミ
23 ウムの量は限られていると考えられる (Peereboom-Stegeman et al. 1983)。
24

25 Flannery ら (2022) は、2020 年までに報告されている文献を収集し、59 報
26 についてスコوپングレビューを行った。(Flannery et al. 2022) (参照 155)

27 著者らは、母親のカドミウムばく露が出生時の子どもに影響を及ぼす可能性
28 があるとしている。
29

	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	— 性差なし? 検討な し?
出生時身長	7	1	—?
頭囲	4	1	—?

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

1 SGA : Small for Gestational Age、IUGR : Intrauterine Growth Restriction、FGR : Fetal
2 Growth Restriction

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

5 (9) その他

6 ①国内

7 エコチル調査に参加した妊婦 14,408 名 (平均年齢±標準偏差: 30.9±4.9 歳)
8 を対象に妊娠中の母体血中カドミウム濃度と免疫グロブリン E
9 (Immunoglobulin E : IgE) 濃度との関連を調査した。総 IgE 及び卵白、室内
10 塵、スギ花粉、動物のふけ及び蛾のアレルゲン特異的 IgE の測定は妊娠前期 (中
11 央値 15 週) に採血した血液試料で行い、カドミウムの測定は妊娠中又は後期 (中
12 央値 26 週) に採血した血液試料で行った。血中カドミウム濃度の平均値±標準
13 偏差は 0.75±0.38 ng/g であった。血中カドミウム濃度により 4 群に分け、多変
14 量回帰分析 (年齢、BMI、アレルギー疾患 (喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー
15 性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、食物アレルギー及び薬物アレルギー)、妊娠中
16 の喫煙/飲酒、パートナーの喫煙習慣、飼っているペット、妊娠前期の採血時期
17 及び居住地域で調整) を行った結果、血中カドミウム濃度と IgE 濃度に関連は
18 みられなかった。(Tsuji et al. 2019b) (参照 156) No.159

20 ②海外

21 米国 NHANES 1988-1994 のデータを用いて、12,732 名 (男性 5,988 名、女
22 性 6,744 名、平均年齢 42.2 (20~74) 歳) の尿中カドミウム濃度と肝臓への影
23 響 (肝臓壊死性炎症、非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver
24 disease : NAFLD) 及び非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic
25 steatohepatitis : NASH))、並びに死亡率との関連が調査された。尿中カドミウ
26 ム濃度の平均値±標準偏差は 0.52±0.01 (男性:0.45±0.01、女性:0.63±0.02)
27 µg/g Cr であった。2006 年まで (中央値 (範囲) 14.6 (0.1~18.2) 年間) の追
28 跡期間中に、2,065 名が死亡し、そのうち 542 名ががんで、35 名が肝臓による
29 病気で死亡した。尿中カドミウム濃度で 4 群に分け、ロジスティック回帰分析

1 (年齢、人種/民族、教育歴、喫煙、座りがちな生活スタイル、BMI、飲酒及び
2 総コレステロール濃度で調整)を行った結果、第1～3四分位群に対する第4四
3 分位群(男性 ≥ 0.65 、女性 $\geq 0.83 \mu\text{g/g Cr}$)の肝臓壊死性炎症のオッズ比が上昇し
4 た(男性: 2.21 (95%CI: 1.64~3.00)、 $p < 0.001$ 、女性: 1.26 (95%CI: 1.01
5 ~1.57)、 $p = 0.04$)。NAFLD 及び NASH は男性のみオッズ比が上昇した
6 (NAFLD: 1.30 (95%CI: 1.01~1.68)、 $p = 0.04$ 、NASH: 1.95 (95%CI: 1.11
7 ~3.41)、 $p = 0.02$)。また、全死因及びがんによる死亡率のハザード比が上昇した
8 (全死因: 男性: 1.77 (95%CI: 1.41~2.24)、 $p < 0.001$ 、女性: 1.29 (95%CI:
9 1.02~1.62)、 $p = 0.03$ 、がん: 男性 2.43 (95%CI: 1.59~3.72)、 $p < 0.001$ 、女
10 性 1.57 (95%CI: 1.10~2.23)、 $p = 0.01$)。(Hyder et al. 2013) (参照 157) No.161

11
12 米国 NHANES2011-2012 のデータを用いて、男性 484 名(中央値年齢 35 (18
13 ~55) 歳)の尿中カドミウム濃度と血清テストステロン濃度との関連が調査さ
14 れた。尿中カドミウム濃度の幾何平均値(10パーセントイル値~最大値)は 0.162
15 (LOD (< 0.056) ~4.830) $\mu\text{g/L}$ 、血中カドミウム濃度の幾何平均値(10パー
16 センタイル値~最大値)は 0.28 (LOD (< 0.16) ~6.90) $\mu\text{g/L}$ であった。多重
17 線形回帰(年齢、BMI、貧困度、人種及び血清コチニン濃度で調整)を行った結
18 果、血中カドミウム濃度 2 倍増加でテストステロン濃度が増加した(%Change:
19 4.66 (95%CI: 0.62~8.87)、 $p = 0.023$)。(Lewis and Meeker 2015) (参照 158)
20 No.162

21 22 23 ~~Ⅲ. 国際機関等の評価~~

24 ~~1. 世界保健機関 (WHO): 飲料水水質ガイドライン第4版~~

25 ~~—世界保健機関 (World Health Organization: WHO) が 2017 年に公表した飲~~
26 ~~料水水質ガイドライン (with the first addendum to the fourth edition~~
27 ~~published in 2016) において、JECFA が 2011 年にカドミウムの PTWI を撤回~~
28 ~~し暫定耐容月間摂取量 (PTMI) として $25 \mu\text{g/kg}$ 体重/月を設定したが、ガイド~~
29 ~~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~~
30 ~~る。(WHO 2017)—~~

31 32 ~~2. 国際がん研究機関 (IARC)~~

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

36 ~~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~~

1 ~~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。~~

2 ~~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~~
3 ~~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~~
4 ~~証拠は限定的である。(IARC 2012)。~~

5 ~~3. FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)。~~

7 ~~FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (Joint FAO/WHO Expert Committee~~
8 ~~on Food Additives : JECFA) は 2011 年、カドミウムに関する前回の JECFA 会~~
9 ~~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新~~
10 ~~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 β~~
11 ~~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 報の~~
12 ~~疫学研究を用いてメタアナリシスを実施している。~~

13 ~~50 歳以上の集団における尿中 β 2-MG とカドミウム濃度から、biexponential~~
14 ~~モデルを用いて、尿中 β 2-MG 排泄量が急激に増加する尿中カドミウム濃度 5.24~~
15 ~~$\mu\text{g/g Cr}$ (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~~
16 ~~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~~
17 ~~パートメントモデルを適用し、尿中カドミウム濃度 5.24 $\mu\text{g/g Cr}$ (5~95 パーセ~~
18 ~~ンタイル値 : 4.94~5.57 $\mu\text{g/g Cr}$) に対応するカドミウム摂取量 1.2 $\mu\text{g/kg}$ 体重~~
19 ~~/日 (5~95 パーセンタイル値 : 0.8~1.8 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日) (36 $\mu\text{g/kg}$ 体重/月 (5~~
20 ~~~95 パーセンタイル値 : 24~54 $\mu\text{g/kg}$ 体重/月)) を算出した。~~

21 ~~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~~
22 ~~間で評価するのが適当とし、従来の PTWI を取り下げ PTMI として 25 $\mu\text{g/kg}$ 体~~
23 ~~重/月を設定している。食事からのカドミウムばく露量は、ベジタリアンなどを~~
24 ~~含め全ての年齢において PTMI 以下であったとしている。(JECFA 2011a、~~
25 ~~2011b)。~~

26 ~~4. 米国毒性物質疾病登録機関 (ATSDR)。~~

28 ~~米国毒性物質疾病登録機関 (The Agency for Toxic Substances and Disease~~
29 ~~Registry : ATSDR) は 2012 年、カドミウムの毒性学的プロファイル³⁵を公表~~
30 ~~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~~
31 ~~(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~~
32 ~~10%となる尿中カドミウム濃度 (urinary cadmium dose (UCD)) を 1.34 $\mu\text{g/g}$~~
33 ~~Cr、UCDL₁₀ を 0.5 $\mu\text{g/g Cr}$ と算出した。この値に Kjellström and Nordberg~~
34 ~~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~~

³⁵ 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。

1 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
2 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
3 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
4 risk level (MRL))を0.1 µg/kg 体重/日としている。(ATSDR 2012)

5 6 ~~5. Health Canada~~

7 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
8 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
9 Concentration (MAC) for total lead in drinking water)を1986年からupdate
10 している。レビューの結果、腎毒性をcritical effectとし、JECFA(2011)の評
11 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。
12 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
13 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
14 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
15 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
16 している。(Health Canada 2019)

17 18 ~~6. オランダ国立公衆衛生環境研究所(RIVM)~~

19 オランダ国立公衆衛生環境研究所(Rijksinstituut voor Volksgezondheid en
20 Milieu: RIVM)は2015年、EFSA(2009)の科学的意見書を受けて、オラン
21 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
22 いる。Medium bound scenario³⁶(MB)で推定した2~6歳の子どものばく露
23 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、
24 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
25 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
26 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
27 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。
28 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
29 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
30 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
31 ると考えられた。(RIVM 2015)

32

³⁶ 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。

~~7. 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上で、報告書を公表している。毒性学的参照値 (Valeurs toxicologiques de 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の56~69歳の女性2,688名を対象とした研究 (Engström et al. 2011, 2012) 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 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 クレアチニンを critical dose とし、Kjellström and Nordberg 1978 の PBPK モデルを用いて、VTR を0.35 µg Cd/kg 体重/日 (Dose hebdomadaire tolérable (DHT) 2.45 µg/kg/週) としている。(ANSES 2017)~~

~~8. ドイツ連邦リスク評価研究所 (BfR)~~

~~ドイツ連邦リスク評価研究所 (Bundesinstitut für Risikobewertung : BfR) 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カドミウムの基準値に関する意見書を公表している。~~

~~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歳に対する乳児及び幼児用食品中 (“powdered milk formula”、“ready-to-eat milk”、“cereal-based foods in powder form”、“ready-to-eat cereal-based foods”) のカドミウムについて評価している。~~

~~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いとしている。(BfR 2018)~~

~~9. オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ)~~

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

~~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 (nd=0)~~

の推定で2.0～5.5³⁷及び3.7～9.9 µg/kg 体重/月、Upper bound (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)–

10. 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³⁸及び生物学的許容値³⁹を勧告している(表2-38、2-39)。(日本産業衛生学会 2022)–

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 ⁴⁰	感作性分類		生殖毒性 分類 ⁴¹	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。–

³⁷ 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、それぞれの値の最小値と最大値の幅を記載している。–

³⁸ 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。–

³⁹ 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。–

⁴⁰ 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。–

⁴¹ 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

2

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

3

4

1 <参照>

- 2 1. Yamanobe Y, Nagahara N, Matsukawa T, Ito T, Niimori-Kita K, Chiba M et al.: Sex
3 differences in shotgun proteome analyses for chronic oral intake of cadmium in mice.
4 PLoS One 2015; 10: e0121819
- 5 2. Lee B K, Kim S H, Kim N S, Ham J O, and Kim Y: Iron deficiency increases blood cadmium
6 levels in adolescents surveyed in KNHANES 2010-2011. Biol Trace Elem Res 2014; 159:
7 52-8
- 8 3. Brzóska M M and Moniuszko-Jakoniuk J: Disorders in bone metabolism of female rats
9 chronically exposed to cadmium. Toxicol Appl Pharmacol 2005a; 202: 68-83
- 10 4. Brzóska M M and Moniuszko-Jakoniuk J: Bone metabolism of male rats chronically
11 exposed to cadmium. Toxicol Appl Pharmacol 2005b; 207: 195-211
- 12 5. Jacquet A, Arnaud J, Hininger-Favier I, Hazane-Puch F, Couturier K, Lénon M et al.:
13 Impact of chronic and low cadmium exposure of rats: sex specific disruption of glucose
14 metabolism. Chemosphere 2018; 207: 764-73
- 15 6. Oishi S, Nakagawa J, and Ando M: Effects of ingestion of cadmium-polluted rice or low-
16 dose cadmium-supplemented diet on the endogenous metal balance in female rats. Biol
17 Trace Elem Res 2001; 84: 155-67
- 18 7. Park J D, Cherrington N J, and Klaassen C D: Intestinal absorption of cadmium is
19 associated with divalent metal transporter 1 in rats. Toxicol Sci 2002; 68: 288-94
- 20 8. Nasiadek M, Danilewicz M, Klimczak M, Stragierowicz J, and Kilanowicz A: Subchronic
21 Exposure to Cadmium Causes Persistent Changes in the Reproductive System in Female
22 Wistar Rats. Oxid Med Cell Longev 2019; 2019: 6490820
- 23 9. da Costa C S, Oliveira T F, Freitas-Lima L C, Padilha A S, Krause M, Carneiro M et al.:
24 Subacute cadmium exposure disrupts the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, leading to
25 polycystic ovarian syndrome and premature ovarian failure features in female rats. Environ
26 Pollut 2021; 269: 116154
- 27 10. Kjellström T: Exposure and accumulation of cadmium in populations from Japan, the
28 United States, and Sweden. Environ Health Perspect 1979; 28: 169-97
- 29 11. Tanaka K, Min K S, Ohyanagi N, Onosaka S, and Fukuhara C: Fate of erythrocyte Cd-
30 metallothionein in mice. Toxicol Appl Pharmacol 1986; 83: 197-202
- 31 12. Min K S, Ueda H, and Tanaka K: Involvement of intestinal calcium transporter 1 and
32 metallothionein in cadmium accumulation in the liver and kidney of mice fed a low-
33 calcium diet. Toxicol Lett 2008; 176: 85-92
- 34 13. Nordberg G F, Akesson A, Nogawa K, and Nordberg M: Handbook on the Toxicology of
35 Metals. Fifth Edition. Volume II: Specific Metals. Chapter 7. Cadmium 2021
- 36 14. Ramachandran B, Mäkelä S, Cravedi J P, Berglund M, Håkansson H, Damdimopoulou P

- 1 et al.: Estrogen-like effects of diet-derived cadmium differ from those of orally
2 administered CdCl₂ in the ERE-luc estrogen reporter mouse model. *Toxicol Lett* 2011;
3 202: 75-84
- 4 15. Eklund G, Grawé K P, and Oskarsson A: Bioavailability of cadmium from infant diets in
5 newborn rats. *Arch Toxicol* 2001; 75: 522-30
- 6 16. Grosicki A: Influence of vitamin C on cadmium absorption and distribution in rats. *J Trace
7 Elem Med Biol* 2004; 18: 183-7
- 8 17. House W A, Hart J J, Norvell W A, and Welch R M: Cadmium absorption and retention
9 by rats fed durum wheat (*Triticum turgidum* L. var. durum) grain. *Br J Nutr* 2003; 89:
10 499-508
- 11 18. Reeves P G and Chaney R L: Nutritional status affects the absorption and whole-body and
12 organ retention of cadmium in rats fed rice-based diets. *Environ Sci Technol* 2002; 36:
13 2684-92
- 14 19. Zhao D, Liu R Y, Xiang P, Juhasz A L, Huang L, Luo J et al.: Applying Cadmium Relative
15 Bioavailability to Assess Dietary Intake from Rice to Predict Cadmium Urinary Excretion
16 in Nonsmokers. *Environ Sci Technol* 2017; 51: 6756-64
- 17 20. Yao L, Wang Y, Deng Z, Wu Q, Fang M, Wu Y et al.: Study on the bioaccessibility and
18 bioavailability of Cd in contaminated rice in vitro and in vivo. *J Food Sci* 2021; 86: 3730-
19 42
- 20 21. Wei Y, Zheng X, Zhang Z, Liang H, Gu M, Shen F et al.: In Vivo-In Vitro Correlations for
21 the Assessment of Cadmium Bioavailability in Vegetables. *J Agric Food Chem* 2021; 69:
22 12295-304
- 23 22. Xu F F, Song J, Li Y Q, Lai Y F, Lin J, Pan J L et al.: Bioaccessibility and bioavailability
24 adjusted dietary exposure of cadmium for local residents from a high-level environmental
25 cadmium region. *J Hazard Mater* 2021; 420: 126550
- 26 23. Wang H, Wang Y, Bo Q L, Ji Y L, Liu L, Hu Y F et al.: Maternal cadmium exposure reduces
27 placental zinc transport and induces fetal growth restriction in mice. *Reprod Toxicol*
28 2016a; 63: 174-82
- 29 24. Piasek M, Mikolić A, Sekovanić A, Sulimanec Grgec A, and Jurasović J: Cadmium in
30 placenta- a valuable biomarker of exposure during pregnancy in biomedical research. *J
31 Toxicol Environ Health A* 2014; 77: 1071-4
- 32 25. Iwai-Shimada M, Kameo S, Nakai K, Yaginuma-Sakurai K, Tatsuta N, Kurokawa N et al.:
33 Exposure profile of mercury, lead, cadmium, arsenic, antimony, copper, selenium and zinc
34 in maternal blood, cord blood and placenta: the Tohoku Study of Child Development in
35 Japan. *Environ Health Prev Med* 2019; 24: 35
- 36 26. Brzóska M M, Kamiński M, Supernak-Bobko D, Zwierz K, and Moniuszko-Jakoniuk J:

- 1 Changes in the structure and function of the kidney of rats chronically exposed to
2 cadmium. I. Biochemical and histopathological studies. *Arch Toxicol* 2003; 77: 344-52
- 3 27. Brzóska M M, Majewska K, and Moniuszko-Jakoniuk J: Weakness in the mechanical
4 properties of the femur of growing female rats exposed to cadmium. *Arch Toxicol* 2005;
5 79: 277-88
- 6 28. Brzóska M M, Majewska K, and Kupraszewicz E: Effects of low, moderate and relatively
7 high chronic exposure to cadmium on long bones susceptibility to fractures in male rats.
8 *Environ Toxicol Pharmacol* 2010; 29: 235-45
- 9 29. Brzóska M M and Moniuszko-Jakoniuk J: Low-level exposure to cadmium during the
10 lifetime increases the risk of osteoporosis and fractures of the lumbar spine in the elderly:
11 studies on a rat model of human environmental exposure. *Toxicol Sci* 2004a; 82: 468-77
- 12 30. Brzóska M M and Moniuszko-Jakoniuk J: Low-level lifetime exposure to cadmium
13 decreases skeletal mineralization and enhances bone loss in aged rats. *Bone* 2004b; 35:
14 1180-91
- 15 31. Brzóska M M and Moniuszko-Jakoniuk J: Effect of low-level lifetime exposure to cadmium
16 on calciotropic hormones in aged female rats. *Arch Toxicol* 2005c; 79: 636-46
- 17 32. Brzóska M M: Low-level chronic exposure to cadmium enhances the risk of long bone
18 fractures: a study on a female rat model of human lifetime exposure. *J Appl Toxicol* 2012;
19 32: 34-44
- 20 33. Chen X, Wang G, Li X, Gan C, Zhu G, Jin T et al.: Environmental level of cadmium
21 exposure stimulates osteoclasts formation in male rats. *Food Chem Toxicol* 2013; 60: 530-
22 5
- 23 34. Buha A, Jugdaohsingh R, Matovic V, Bulat Z, Antonijevic B, Kerns J G et al.: Bone mineral
24 health is sensitively related to environmental cadmium exposure- experimental and human
25 data. *Environ Res* 2019; 176: 108539
- 26 35. Wang H, Zhang L, Abel G M, Storm D R, and Xia Z: Cadmium Exposure Impairs
27 Cognition and Olfactory Memory in Male C57BL/6 Mice. *Toxicol Sci* 2018; 161: 87-102
- 28 36. Zhang T, Gao X, Luo X, Li L, Ma M, Zhu Y et al.: The effects of long-term exposure to
29 low doses of cadmium on the health of the next generation of mice. *Chem Biol Interact*
30 2019; 312: 108792
- 31 37. He X, Gao J, Hou H, Qi Z, Chen H, and Zhang X X: Inhibition of Mitochondrial Fatty
32 Acid Oxidation Contributes to Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Induced
33 by Environmental Cadmium Exposure. *Environ Sci Technol* 2019; 53: 13992-4000
- 34 38. Jackson T W, Ryherd G L, Scheibly C M, Sasser A L, Guillette T C, and Belcher S M:
35 Gestational Cd Exposure in the CD-1 Mouse Induces Sex-Specific Hepatic Insulin
36 Insensitivity, Obesity, and Metabolic Syndrome in Adult Female Offspring. *Toxicol Sci*

- 1 2020; 178: 264-80
- 2 39. Hu L, Bo L, Zhang M, Li S, Zhao X, and Sun C: Metabonomics analysis of serum from
3 rats given long-term and low-level cadmium by ultra-performance liquid chromatography-
4 mass spectrometry. *Xenobiotica* 2018; 48: 1079-88
- 5 40. Shimizu A, Kobayashi E, Suwazono Y, Uetani M, Oishi M, Inaba T et al.: Estimation of
6 benchmark doses for urinary cadmium based on beta2-microglobulin excretion in
7 cadmium-polluted regions of the Kakehashi River basin, Japan. *Int J Environ Health Res*
8 2006; 16: 329-37
- 9 41. Kubo K, Nogawa K, Kido T, Nishijo M, Nakagawa H, and Suwazono Y: Estimation of
10 Benchmark Dose of Lifetime Cadmium Intake for Adverse Renal Effects Using Hybrid
11 Approach in Inhabitants of an Environmentally Exposed River Basin in Japan. *Risk Anal*
12 2017; 37: 20-26
- 13 42. Horiguchi H, Aoshima K, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Hosoi Y et al.: Latest status of
14 cadmium accumulation and its effects on kidneys, bone, and erythropoiesis in inhabitants
15 of the formerly cadmium-polluted Jinzu River Basin in Toyama, Japan, after restoration
16 of rice paddies. *Int Arch Occup Environ Health* 2010; 83: 953-70
- 17 43. Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Okubo H, Murakami K, Miyamoto K et al.: Age-relevant
18 renal effects of cadmium exposure through consumption of home-harvested rice in female
19 Japanese farmers. *Environ Int* 2013; 56: 1-9
- 20 44. Uno T, Kobayashi E, Suwazono Y, Okubo Y, Miura K, Sakata K et al.: Health effects of
21 cadmium exposure in the general environment in Japan with special reference to the lower
22 limit of the benchmark dose as the threshold level of urinary cadmium. *Scand J Work*
23 *Environ Health* 2005; 31: 307-15
- 24 45. Suwazono Y, Nogawa K, Uetani M, Miura K, Sakata K, Okayama A et al.: Application of
25 hybrid approach for estimating the benchmark dose of urinary cadmium for adverse renal
26 effects in the general population of Japan. *J Appl Toxicol* 2011; 31: 89-93
- 27 46. Ikeda M, Ezaki T, Moriguchi J, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S et al.: The threshold cadmium
28 level that causes a substantial increase in beta2-microglobulin in urine of general
29 populations. *Tohoku J Exp Med* 2005; 205: 247-61
- 30 47. Ikeda M, Ezaki T, Moriguchi J, Fukui Y, Okamoto S, Ukai H et al.: No meaningful increase
31 in urinary tubular dysfunction markers in a population with 3 microg cadmium/g
32 creatinine in urine. *Biol Trace Elem Res* 2006; 113: 35-44
- 33 48. Moriguchi J, Inoue Y, Kamiyama S, Sakuragi S, Horiguchi M, Murata K et al.: Cadmium
34 and tubular dysfunction marker levels in urine of residents in non-polluted areas with
35 natural abundance of cadmium in Japan. *Int Arch Occup Environ Health* 2010; 83: 455-
36 66

- 1 49. Kobayashi E, Suwazono Y, Uetani M, Kido T, Nishijo M, Nakagawa H et al.: Tolerable
2 level of lifetime cadmium intake estimated as a benchmark dose low, based on excretion
3 of beta2-microglobulin in the cadmium-polluted regions of the Kakehashi River Basin,
4 Japan. *Bull Environ Contam Toxicol* 2006; 76: 8-15
- 5 50. Kobayashi E, Suwazono Y, Dochi M, Honda R, Nishijo M, Kido T et al.: Estimation of
6 benchmark doses as threshold levels of urinary cadmium, based on excretion of beta2-
7 microglobulin in cadmium-polluted and non-polluted regions in Japan. *Toxicol Lett* 2008;
8 179: 108-12
- 9 51. Nogawa K, Kido T, Nishijo M, Nakagawa H, and Suwazono Y: Benchmark dose of
10 cadmium concentration in rice for renal effects in a cadmium-polluted area in Japan. *J*
11 *Appl Toxicol* 2015; 35: 24-8
- 12 52. Nogawa K, Sakurai M, Ishizaki M, Kido T, Nakagawa H, and Suwazono Y: Threshold limit
13 values of the cadmium concentration in rice in the development of itai-itai disease using
14 benchmark dose analysis. *J Appl Toxicol* 2017; 37: 962-66
- 15 53. Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Hosoi Y, Ono A et al.: Exposure
16 Assessment of Cadmium in Female Farmers in Cadmium-Polluted Areas in Northern
17 Japan. *Toxics* 2020; 8
- 18 54. Woo H D, Chiu W A, Jo S, and Kim J: Benchmark Dose for Urinary Cadmium based on a
19 Marker of Renal Dysfunction: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0126680
- 20 55. Ikeda M, Moriguchi J, Sakuragi S, and Ohashi F: Bi-linear dose--response relationship in
21 general populations with low-level cadmium exposures in non-polluted areas in Japan. *Int*
22 *Arch Occup Environ Health* 2012; 85: 427-35
- 23 56. Sakuragi S, Takahashi K, Hoshuyama T, Moriguchi J, Ohashi F, Fukui Y et al.: Variation
24 in benchmark dose (BMD) and the 95% lower confidence limit of benchmark dose
25 (BMDL) among general Japanese populations with no anthropogenic exposure to
26 cadmium. *Int Arch Occup Environ Health* 2012; 85: 941-50
- 27 57. Hu J, Li M, Han T X, Chen J W, Ye L X, Wang Q et al.: Benchmark dose estimation for
28 cadmium-induced renal tubular damage among environmental cadmium-exposed women
29 aged 35-54 years in two counties of China. *PLoS One* 2014; 9: e115794
- 30 58. Chen X, Wang Z, Zhu G, Ding X, and Jin T: The references level of cadmium intake for
31 renal dysfunction in a Chinese population. *Sci Rep* 2018a; 8: 9011
- 32 59. Chen X, Zhu G, Wang Z, Liang Y, Chen B, He P et al.: The association between dietary
33 cadmium exposure and renal dysfunction - the benchmark dose estimation of reference
34 levels: the ChinaCad study. *J Appl Toxicol* 2018b; 38: 1365-73
- 35 60. Yan J, Huo J, Li R, Jia Z, Song Y, Chen J et al.: Benchmark dose estimation of urinary and
36 blood cadmium as biomarkers of renal dysfunction among 40-75-year-old non-smoking

- 1 women in rural areas of southwest China. *J Appl Toxicol* 2019; 39: 1433-43
- 2 61. Nishijo M, Suwazono Y, Ruangyuttikarn W, Nambunmee K, Swaddiwudhipong W,
3 Nogawa K et al.: Risk assessment for Thai population: benchmark dose of urinary and
4 blood cadmium levels for renal effects by hybrid approach of inhabitants living in polluted
5 and non-polluted areas in Thailand. *BMC Public Health* 2014; 14: 702
- 6 62. Buser M C, Ingber S Z, Raines N, Fowler D A, and Scinicariello F: Urinary and blood
7 cadmium and lead and kidney function: NHANES 2007-2012. *Int J Hyg Environ Health*
8 2016; 219: 261-7
- 9 63. Suwazono Y, Sand S, Vahter M, Filipsson A F, Skerfving S, Lidfeldt J et al.: Benchmark
10 dose for cadmium-induced renal effects in humans. *Environ Health Perspect* 2006; 114:
11 1072-6
- 12 64. Akerstrom M, Sallsten G, Lundh T, and Barregard L: Associations between urinary
13 excretion of cadmium and proteins in a nonsmoking population: renal toxicity or normal
14 physiology? *Environ Health Perspect* 2013b; 121: 187-91
- 15 65. Chaumont A, Nickmilder M, Dumont X, Lundh T, Skerfving S, and Bernard A:
16 Associations between proteins and heavy metals in urine at low environmental exposures:
17 evidence of reverse causality. *Toxicol Lett* 2012; 210: 345-52
- 18 66. Wang X, Wang Y, Feng L, Tong Y, Chen Z, Ying S et al.: Application of the Benchmark
19 Dose (BMD) Method to Identify Thresholds of Cadmium-Induced Renal Effects in Non-
20 Polluted Areas in China. *PLoS One* 2016b; 11: e0161240
- 21 67. Hwangbo Y, Weaver V M, Tellez-Plaza M, Guallar E, Lee B K, and Navas-Acien A: Blood
22 cadmium and estimated glomerular filtration rate in Korean adults. *Environ Health*
23 *Perspect* 2011; 119: 1800-5
- 24 68. Myong J P, Kim H R, Baker D, and Choi B: Blood cadmium and moderate-to-severe
25 glomerular dysfunction in Korean adults: analysis of KNHANES 2005-2008 data. *Int Arch*
26 *Occup Environ Health* 2012; 85: 885-93
- 27 69. Trzcinka-Ochocka M, Jakubowski M, Szymczak W, Janasik B, and Brodzka R: The effects
28 of low environmental cadmium exposure on bone density. *Environ Res* 2010; 110: 286-93
- 29 70. Wang Q, Hu J, Han T X, Li M, Zhao H H, Chen J W et al.: Application of BMD approach
30 to identify thresholds of cadmium-induced renal effect among 35 to 55 year-old women
31 in two cadmium polluted counties in China. *PLoS One* 2014; 9: e87817
- 32 71. Ke S, Cheng X Y, Zhang J Y, Jia W J, Li H, Luo H F et al.: Estimation of the benchmark
33 dose of urinary cadmium as the reference level for renal dysfunction: a large sample study
34 in five cadmium polluted areas in China. *BMC Public Health* 2015a; 15: 656
- 35 72. Ke S, Ke Q M, Jia W J, Cheng X Y, Li H, Zhang J Y et al.: Benchmark Dose Estimation for
36 Cadmium-Induced Renal Effects Based on a Large Sample Population from Five Chinese

- 1 Provinces. *Biomed Environ Sci* 2015b; 28: 383-7
- 2 73. Chaumont A, De Winter F, Dumont X, Haufroid V, and Bernard A: The threshold level
3 of urinary cadmium associated with increased urinary excretion of retinol-binding protein
4 and beta 2-microglobulin: a re-assessment in a large cohort of nickel-cadmium battery
5 workers. *Occup Environ Med* 2011; 68: 257-64
- 6 74. Haddam N, Samira S, Dumont X, Taleb A, Lison D, Haufroid V et al.: Confounders in the
7 assessment of the renal effects associated with low-level urinary cadmium: an analysis in
8 industrial workers. *Environ Health* 2011; 10: 37
- 9 75. Weaver V M, Kim N S, Jaar B G, Schwartz B S, Parsons P J, Steuerwald A J et al.:
10 Associations of low-level urine cadmium with kidney function in lead workers. *Occup*
11 *Environ Med* 2011; 68: 250-6
- 12 76. Liu C, Li Y, Zhu C, Dong Z, Zhang K, Zhao Y et al.: Benchmark dose for cadmium
13 exposure and elevated N-acetyl- β -D-glucosaminidase: a meta-analysis. *Environ Sci*
14 *Pollut Res Int* 2016; 23: 20528-38
- 15 77. Chaumont A, Voisin C, Deumer G, Haufroid V, Annesi-Maesano I, Roels H et al.:
16 Associations of urinary cadmium with age and urinary proteins: further evidence of
17 physiological variations unrelated to metal accumulation and toxicity. *Environ Health*
18 *Perspect* 2013; 121: 1047-53
- 19 78. Qing Y, Yang J, Zhu Y, Li Y, Zheng W, Wu M et al.: Dose-response evaluation of urinary
20 cadmium and kidney injury biomarkers in Chinese residents and dietary limit standards.
21 *Environ Health* 2021a; 20: 75
- 22 79. Osada M, Izuno T, Kobayashi M, and Sugita M: Relationship between environmental
23 exposure to cadmium and bone metabolism in a non-polluted area of Japan. *Environ*
24 *Health Prev Med* 2011; 16: 341-9
- 25 80. Takusari E, Sakata K, Hashimoto T, Fukushima Y, Nakamura T, and Orimo H: Trends in
26 Hip Fracture Incidence in Japan: Estimates Based on Nationwide Hip Fracture Surveys
27 From 1992 to 2017. *JBMR Plus* 2021; 5: e10428
- 28 81. 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
30 affect bone density among female Japanese farmers. *Environ Res* 2005; 97: 83-92
- 31 82. Chen X, Gan C, Zhu G, and Jin T: Benchmark dose for estimation of cadmium reference
32 level for osteoporosis in a Chinese female population. *Food Chem Toxicol* 2013b; 55: 592-
33 5
- 34 83. Lv Y, Wang P, Huang R, Liang X, Wang P, Tan J et al.: Cadmium Exposure and
35 Osteoporosis: A Population-Based Study and Benchmark Dose Estimation in Southern
36 China. *J Bone Miner Res* 2017; 32: 1990-2000

- 1 84. Lv Y J, Song J, Xiong L L, Huang R, Zhu P, Wang P et al.: Association of environmental
2 cadmium exposure and bone remodeling in women over 50 years of age. *Ecotoxicol*
3 *Environ Saf* 2021; 211: 111897
- 4 85. Sommar J N, Pettersson-Kymmer U, Lundh T, Svensson O, Hallmans G, and Bergdahl I
5 A: Hip fracture risk and cadmium in erythrocytes: a nested case-control study with
6 prospectively collected samples. *Calcif Tissue Int* 2014; 94: 183-90
- 7 86. Rignell-Hydbom A, Skerfving S, Lundh T, Lindh C H, Elmståhl S, Bjellerup P et al.:
8 Exposure to cadmium and persistent organochlorine pollutants and its association with
9 bone mineral density and markers of bone metabolism on postmenopausal women.
10 *Environ Res* 2009; 109: 991-6
- 11 87. Moberg L, Nilsson P M, Samsioe G, Sallsten G, Barregard L, Engström G et al.: Increased
12 blood cadmium levels were not associated with increased fracture risk but with increased
13 total mortality in women: the Malmö Diet and Cancer Study. *Osteoporos Int* 2017; 28:
14 2401-08
- 15 88. Suwazono Y, Sand S, Vahter M, Skerfving S, Lidfeldt J, and Akesson A: Benchmark dose
16 for cadmium-induced osteoporosis in women. *Toxicol Lett* 2010; 197: 123-7
- 17 89. Engström A, Michaëlsson K, Suwazono Y, Wolk A, Vahter M, and Akesson A: Long-term
18 cadmium exposure and the association with bone mineral density and fractures in a
19 population-based study among women. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 486-95
- 20 90. Engström A, Michaëlsson K, Vahter M, Julin B, Wolk A, and Åkesson A: Associations
21 between dietary cadmium exposure and bone mineral density and risk of osteoporosis and
22 fractures among women. *Bone* 2012; 50: 1372-8
- 23 91. Thomas L D, Michaëlsson K, Julin B, Wolk A, and Åkesson A: Dietary cadmium exposure
24 and fracture incidence among men: a population-based prospective cohort study. *J Bone*
25 *Miner Res* 2011; 26: 1601-8
- 26 92. Wallin M, Barregard L, Sallsten G, Lundh T, Karlsson M K, Lorentzon M et al.: Low-
27 Level Cadmium Exposure Is Associated With Decreased Bone Mineral Density and
28 Increased Risk of Incident Fractures in Elderly Men: The MrOS Sweden Study. *J Bone*
29 *Miner Res* 2016; 31: 732-41
- 30 93. Li H, Wallin M, Barregard L, Sallsten G, Lundh T, Ohlsson C et al.: Smoking-Induced
31 Risk of Osteoporosis Is Partly Mediated by Cadmium From Tobacco Smoke: The MrOS
32 Sweden Study. *J Bone Miner Res* 2020; 35: 1424-29
- 33 94. Burm E, Ha M, and Kwon H J: Association between blood cadmium level and bone mineral
34 density reduction modified by renal function in young and middle-aged men. *J Trace Elem*
35 *Med Biol* 2015; 32: 60-5
- 36 95. Shin M, Paek D, and Yoon C: The relationship between the bone mineral density and

- 1 urinary cadmium concentration of residents in an industrial complex. *Environ Res* 2011;
2 111: 101-9
- 3 96. Chen X, Wang Z, Zhu G, Nordberg G F, Jin T, and Ding X: The association between
4 cumulative cadmium intake and osteoporosis and risk of fracture in a Chinese population.
5 *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2019; 29: 435-43
- 6 97. Jalili C, Kazemi M, Taheri E, Mohammadi H, Boozari B, Hadi A et al.: Exposure to heavy
7 metals and the risk of osteopenia or osteoporosis: a systematic review and meta-analysis.
8 *Osteoporos Int* 2020; 31: 1671-82
- 9 98. Li D, Lin H, Zhang M, Meng J, Hu L, and Yu B: Urine Cadmium as a Risk Factor for
10 Osteoporosis and Osteopenia: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 648902
- 11 99. Qing Y, Yang J, Chen Y, Shi C, Zhang Q, Ning Z et al.: Urinary cadmium in relation to
12 bone damage: Cadmium exposure threshold dose and health-based guidance value
13 estimation. *Ecotoxicol Environ Saf* 2021b; 226: 112824
- 14 100. Johnell O, Gullberg B, Allander E, and Kanis J A: The apparent incidence of hip fracture
15 in Europe: a study of national register sources. *Osteoporos Int* 1992; 2: 298-302
- 16 101. Cauley J A, Chalhoub D, Kassem A M, and Fuleihan Gel H: Geographic and ethnic
17 disparities in osteoporotic fractures. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 338-51
- 18 102. Oh C M, Oh I H, Lee J K, Park Y H, Choe B K, Yoon T Y et al.: Blood cadmium levels are
19 associated with a decline in lung function in males. *Environ Res* 2014; 132: 119-25
- 20 103. Suwazono Y, Nogawa K, Sakurai M, Watanabe Y, Nishijo M, Ishizaki M et al.:
21 Environmental cadmium exposure and noncancer mortality in a general Japanese
22 population in cadmium nonpolluted regions. *J Appl Toxicol* 2021; 41: 587-94
- 23 104. Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Menke A, Crainiceanu C M, Pastor-Barriuso R, and
24 Guallar E: Cadmium exposure and all-cause and cardiovascular mortality in the U.S.
25 general population. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 1017-22
- 26 105. Aoki Y, Brody D J, Flegal K M, Fakhouri T H I, Axelrad D A, and Parker J D: Blood Lead
27 and Other Metal Biomarkers as Risk Factors for Cardiovascular Disease Mortality.
28 *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2223
- 29 106. Gao Y, Zhu X, Shrubsole M J, Fan L, Xia Z, Harris R C et al.: The modifying effect of
30 kidney function on the association of cadmium exposure with blood pressure and
31 cardiovascular mortality: NHANES 1999-2010. *Toxicol Appl Pharmacol* 2018; 353: 15-22
- 32 107. Wang X, Mukherjee B, and Park S K: Does Information on Blood Heavy Metals Improve
33 Cardiovascular Mortality Prediction? *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e013571
- 34 108. Tellez-Plaza M, Guallar E, Howard B V, Umans J G, Francesconi K A, Goessler W et al.:
35 Cadmium exposure and incident cardiovascular disease. *Epidemiology* 2013a; 24: 421-9
- 36 109. Tellez-Plaza M, Guallar E, Fabsitz R R, Howard B V, Umans J G, Francesconi K A et al.:

- 1 Cadmium exposure and incident peripheral arterial disease. *Circ Cardiovasc Qual*
2 *Outcomes* 2013b; 6: 626-33
- 3 110. Chen C, Xun P, Tsinovoi C, McClure L A, Brockman J, MacDonald L et al.: Urinary
4 cadmium concentration and the risk of ischemic stroke. *Neurology* 2018c; 91: e382-e91
- 5 111. Liu T, Zhang M, Guallar E, Wang G, Hong X, Wang X et al.: Trace Minerals, Heavy Metals,
6 and Preeclampsia: Findings from the Boston Birth Cohort. *J Am Heart Assoc* 2019; 8:
7 e012436
- 8 112. Fagerberg B, Bergström G, Borén J, and Barregard L: Cadmium exposure, intercellular
9 adhesion molecule-1 and peripheral artery disease: a cohort and an experimental study.
10 *BMJ Open* 2013; 3
- 11 113. Fagerberg B, Barregard L, Sallsten G, Forsgard N, Ostling G, Persson M et al.: Cadmium
12 exposure and atherosclerotic carotid plaques--results from the Malmö diet and Cancer
13 study. *Environ Res* 2015; 136: 67-74
- 14 114. Barregard L, Sallsten G, Fagerberg B, Borné Y, Persson M, Hedblad B et al.: Blood
15 Cadmium Levels and Incident Cardiovascular Events during Follow-up in a Population-
16 Based Cohort of Swedish Adults: The Malmö Diet and Cancer Study. *Environ Health*
17 *Perspect* 2016; 124: 594-600
- 18 115. Borné Y, Fagerberg B, Persson M, Östling G, Söderholm M, Hedblad B et al.: Cadmium,
19 Carotid Atherosclerosis, and Incidence of Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc* 2017; 6
- 20 116. Li H, Fagerberg B, Sallsten G, Borné Y, Hedblad B, Engström G et al.: Smoking-induced
21 risk of future cardiovascular disease is partly mediated by cadmium in tobacco: Malmö
22 Diet and Cancer Cohort Study. *Environ Health* 2019; 18: 56
- 23 117. Barregard L, Sallsten G, Harari F, Andersson E M, Forsgard N, Hjelmgren O et al.:
24 Cadmium Exposure and Coronary Artery Atherosclerosis: A Cross-Sectional Population-
25 Based Study of Swedish Middle-Aged Adults. *Environ Health Perspect* 2021; 129: 67007
- 26 118. Domingo-Relloso A, Grau-Perez M, Briongos-Figuero L, Gomez-Ariza J L, Garcia-
27 Barrera T, Dueñas-Laita A et al.: The association of urine metals and metal mixtures with
28 cardiovascular incidence in an adult population from Spain: the Hortega Follow-Up Study.
29 *Int J Epidemiol* 2019; 48: 1839-49
- 30 119. Sawada N, Iwasaki M, Inoue M, Takachi R, Sasazuki S, Yamaji T et al.: Long-term dietary
31 cadmium intake and cancer incidence. *Epidemiology* 2012; 23: 368-76
- 32 120. Itoh H, Iwasaki M, Sawada N, Takachi R, Kasuga Y, Yokoyama S et al.: Dietary cadmium
33 intake and breast cancer risk in Japanese women: a case-control study. *Int J Hyg Environ*
34 *Health* 2014; 217: 70-7
- 35 121. Suwazono Y, Nogawa K, Morikawa Y, Nishijo M, Kobayashi E, Kido T et al.: All-cause
36 mortality increased by environmental cadmium exposure in the Japanese general

- 1 population in cadmium non-polluted areas. *J Appl Toxicol* 2015; 35: 817-23
- 2 122. Watanabe Y, Nogawa K, Nishijo M, Sakurai M, Ishizaki M, Morikawa Y et al.: Relationship
3 between cancer mortality and environmental cadmium exposure in the general Japanese
4 population in cadmium non-polluted areas. *Int J Hyg Environ Health* 2020; 223: 65-70
- 5 123. Luckett B G, Su L J, Rood J C, and Fontham E T: Cadmium exposure and pancreatic
6 cancer in south Louisiana. *J Environ Public Health* 2012; 2012: 180186
- 7 124. Adams S V, Newcomb P A, and White E: Dietary cadmium and risk of invasive
8 postmenopausal breast cancer in the VITAL cohort. *Cancer Causes Control* 2012a; 23:
9 845-54
- 10 125. Adams S V, Shafer M M, Bonner M R, LaCroix A Z, Manson J E, Meliker J R et al.: Urinary
11 Cadmium and Risk of Invasive Breast Cancer in the Women's Health Initiative. *Am J*
12 *Epidemiol* 2016; 183: 815-23
- 13 126. McElroy J A, Kruse R L, Guthrie J, Gangnon R E, and Robertson J D: Cadmium exposure
14 and endometrial cancer risk: A large midwestern U.S. population-based case-control study.
15 *PLoS One* 2017; 12: e0179360
- 16 127. Julin B, Wolk A, and Akesson A: Dietary cadmium exposure and risk of epithelial ovarian
17 cancer in a prospective cohort of Swedish women. *Br J Cancer* 2011; 105: 441-4
- 18 128. Julin B, Wolk A, Johansson J E, Andersson S O, Andrén O, and Akesson A: Dietary
19 cadmium exposure and prostate cancer incidence: a population-based prospective cohort
20 study. *Br J Cancer* 2012a; 107: 895-900
- 21 129. Julin B, Wolk A, Bergkvist L, Bottai M, and Akesson A: Dietary cadmium exposure and
22 risk of postmenopausal breast cancer: a population-based prospective cohort study.
23 *Cancer Res* 2012b; 72: 1459-66
- 24 130. Eriksen K T, Halkjær J, Sørensen M, Meliker J R, McElroy J A, Tjønneland A et al.: Dietary
25 cadmium intake and risk of breast, endometrial and ovarian cancer in Danish
26 postmenopausal women: a prospective cohort study. *PLoS One* 2014; 9: e100815
- 27 131. Eriksen K T, Halkjær J, Meliker J R, McElroy J A, Sørensen M, Tjønneland A et al.: Dietary
28 cadmium intake and risk of prostate cancer: a Danish prospective cohort study. *BMC*
29 *Cancer* 2015; 15: 177
- 30 132. Adams S V, Passarelli M N, and Newcomb P A: Cadmium exposure and cancer mortality
31 in the Third National Health and Nutrition Examination Survey cohort. *Occup Environ*
32 *Med* 2012b; 69: 153-6
- 33 133. Lin Y S, Caffrey J L, Lin J W, Bayliss D, Faramawi M F, Bateson T F et al.: Increased risk
34 of cancer mortality associated with cadmium exposures in older Americans with low zinc
35 intake. *J Toxicol Environ Health A* 2013; 76: 1-15
- 36 134. García-Esquinas E, Pollan M, Tellez-Plaza M, Francesconi K A, Goessler W, Guallar E et

- 1 al.: Cadmium exposure and cancer mortality in a prospective cohort: the strong heart study.
2 Environ Health Perspect 2014; 122: 363-70
- 3 135. Ma C, Iwai-Shimada M, Nakayama S F, Isobe T, Kobayashi Y, Tatsuta N et al.: Association
4 of prenatal exposure to cadmium with neurodevelopment in children at 2 years of age: The
5 Japan Environment and Children's Study. Environ Int 2021; 156: 106762
- 6 136. Masumoto T, Amano H, Otani S, Kamijima M, Yamazaki S, Kobayashi Y et al.: Association
7 between prenatal cadmium exposure and child development: The Japan Environment and
8 Children's study. Int J Hyg Environ Health 2022; 243: 113989
- 9 137. Shargorodsky J, Curhan S G, Henderson E, Eavey R, and Curhan G C: Heavy metals
10 exposure and hearing loss in US adolescents. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2011;
11 137: 1183-9
- 12 138. Kippler M, Bottai M, Georgiou V, Koutra K, Chalkiadaki G, Kampouri M et al.: Impact of
13 prenatal exposure to cadmium on cognitive development at preschool age and the
14 importance of selenium and iodine. Eur J Epidemiol 2016; 31: 1123-34
- 15 139. Kippler M, Tofail F, Hamadani J D, Gardner R M, Grantham-McGregor S M, Bottai M et
16 al.: Early-life cadmium exposure and child development in 5-year-old girls and boys: a
17 cohort study in rural Bangladesh. Environ Health Perspect 2012a; 120: 1462-8
- 18 140. Gustin K, Tofail F, Vahter M, and Kippler M: Cadmium exposure and cognitive abilities
19 and behavior at 10 years of age: A prospective cohort study. Environ Int 2018; 113: 259-
20 68
- 21 141. Zhou T, Guo J, Zhang J, Xiao H, Qi X, Wu C et al.: Sex-Specific Differences in Cognitive
22 Abilities Associated with Childhood Cadmium and Manganese Exposures in School-Age
23 Children: a Prospective Cohort Study. Biol Trace Elem Res 2020; 193: 89-99
- 24 142. Oguri T, Ebara T, Nakayama S F, Sugiura-Ogasawara M, and Kamijima M: Association
25 between maternal blood cadmium and lead concentrations and gestational diabetes
26 mellitus in the Japan Environment and Children's Study. Int Arch Occup Environ Health
27 2019; 92: 209-17
- 28 143. Tsuji M, Shibata E, Morokuma S, Tanaka R, Senju A, Araki S et al.: The association
29 between whole blood concentrations of heavy metals in pregnant women and premature
30 births: The Japan Environment and Children's Study (JECS). Environ Res 2018; 166: 562-
31 9
- 32 144. Tsuji M, Shibata E, Askew D J, Morokuma S, Aiko Y, Senju A et al.: Associations between
33 metal concentrations in whole blood and placenta previa and placenta accreta: the Japan
34 Environment and Children's Study (JECS). Environ Health Prev Med 2019a; 24: 40
- 35 145. Inadera H, Takamori A, Matsumura K, Tsuchida A, Cui Z G, Hamazaki K et al.:
36 Association of blood cadmium levels in pregnant women with infant birth size and small

- 1 for gestational age infants: The Japan Environment and Children's study. *Environ Res*
2 2020; 191: 110007
- 3 146. Miyashita C, Saijo Y, Ito Y, Ikeda-Araki A, Itoh S, Yamazaki K et al.: Association between
4 the Concentrations of Metallic Elements in Maternal Blood during Pregnancy and
5 Prevalence of Abdominal Congenital Malformations: The Japan Environment and
6 Children's Study. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18
- 7 147. Takeuchi M, Yoshida S, Kawakami C, Kawakami K, and Ito S: Association of maternal
8 heavy metal exposure during pregnancy with isolated cleft lip and palate in offspring:
9 Japan Environment and Children's Study (JECS) cohort study. *PLoS One* 2022; 17:
10 e0265648
- 11 148. Takatani T, Eguchi A, Yamamoto M, Sakurai K, Takatani R, Taniguchi Y et al.: Individual
12 and mixed metal maternal blood concentrations in relation to birth size: An analysis of the
13 Japan Environment and Children's Study (JECS). *Environ Int* 2022; 165: 107318
- 14 149. Chen Z, Myers R, Wei T, Bind E, Kassim P, Wang G et al.: Placental transfer and
15 concentrations of cadmium, mercury, lead, and selenium in mothers, newborns, and
16 young children. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2014; 24: 537-44
- 17 150. Punshon T, Li Z, Jackson B P, Parks W T, Romano M, Conway D et al.: Placental metal
18 concentrations in relation to placental growth, efficiency and birth weight. *Environ Int*
19 2019; 126: 533-42
- 20 151. Lin C M, Doyle P, Wang D, Hwang Y H, and Chen P C: Does prenatal cadmium exposure
21 affect fetal and child growth? *Occup Environ Med* 2011; 68: 641-6
- 22 152. Kippler M, Tofail F, Gardner R, Rahman A, Hamadani J D, Bottai M et al.: Maternal
23 cadmium exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study. *Environ*
24 *Health Perspect* 2012b; 120: 284-9
- 25 153. Ni W, Yang W, Yu J, Li Z, Jin L, Liu J et al.: Umbilical Cord Concentrations of Selected
26 Heavy Metals and Risk for Orofacial Clefts. *Environ Sci Technol* 2018; 52: 10787-95
- 27 154. Esteban-Vasallo M D, Aragonés N, Pollan M, López-Abente G, and Perez-Gomez B:
28 Mercury, cadmium, and lead levels in human placenta: a systematic review. *Environ*
29 *Health Perspect* 2012; 120: 1369-77
- 30 155. Flannery B M, Schaefer H R, and Middleton K B: A scoping review of infant and children
31 health effects associated with cadmium exposure. *Regul Toxicol Pharmacol* 2022; 131:
32 105155
- 33 156. Tsuji M, Koriyama C, Ishihara Y, Yamamoto M, Yamamoto-Hanada K, Kanatani K et al.:
34 Associations between metal levels in whole blood and IgE concentrations in pregnant
35 women based on data from the Japan Environment and Children's Study. *J Epidemiol*
36 2019b; 29: 478-86

- 1 157. Hyder O, Chung M, Cosgrove D, Herman J M, Li Z, Firoozmand A et al.: Cadmium
2 exposure and liver disease among US adults. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 1265-73
- 3 158. Lewis R C and Meeker J D: Biomarkers of exposure to molybdenum and other metals in
4 relation to testosterone among men from the United States National Health and Nutrition
5 Examination Survey 2011-2012. *Fertil Steril* 2015; 103: 172-8
- 6