資料２－１

（案）

汚染物質評価書

食品からのカドミウム摂取の現状に係る安全性確保について

２００８年５月

食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会

目　次

＜審議の経緯＞

2003 年 7 月 1 日	厚生労働大臣より食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0701021 号）、関係書類の接受
2003 年 7 月 18 日	第 3 回食品安全委員会（要請事項説明）
2003 年 10 月 10 日	第 1 回汚染物質専門調査会
2003 年 12 月 10 日	第 2 回汚染物質専門調査会
2005 年 12 月 2 日	第 11 回汚染物質専門調査会
2006 年 3 月 14 日	第 12 回汚染物質専門調査会
2006 年 7 月 27 日	第 13 回汚染物質専門調査会
2006 年 10 月 31 日	第 14 回汚染物質専門調査会
2006 年 12 月 26 日	第 15 回汚染物質専門調査会
2007 年 1 月 23 日	第 16 回汚染物質専門調査会
2007 年 7 月 3 日	第 17 回汚染物質専門調査会
2007 年 10 月 2 日	第 1 回化学物質・汚染物質専門調査会
2007 年 11 月 28 日	第 1 回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2008 年 1 月 16 日	第 2 回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2008 年 5 月 13 日	第 3 回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2006 年 6 月 30 日まで)	(2006 年 12 月 20 日まで)	(2006 年 12 月 21 日から)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上　彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上　彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾　拓
坂本元子	長尾　拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上　彪	本間清一	本間清一

*　：2007 年 2 月 1 日から
**：2007 年 4 月 1 日から

＜食品安全委員会汚染物質専門調査会専門委員名簿＞

(2005 年 9 月 30 日まで)	(2007 年 9 月 30 日まで)
安藤正典	安藤正典
井口　弘	井口　弘
大前和幸	圓藤陽子
香山不二雄	大前和幸
川村　孝	香山不二雄
佐藤　洋（座長）	川村　孝
菅原和夫	佐藤　洋（座長）
千葉百子	千葉百子
津金昌一郎	津金昌一郎
遠山千春	遠山千春
富永祐民	広瀬明彦
前川昭彦	前川昭彦

1 ＜食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿＞

（2007 年 10 月 1 日から）

佐藤　洋*（座長）

立松正衛　（座長代理）

2

阿部宏喜

安藤正典*

井口　弘*

圓藤吟史※

圓藤陽子*

太田敏博

大前和幸*

奥田晴宏

香山不二雄*

川村　孝*

河野公一

佐々木久美子

渋谷　淳

千葉百子※*

津金昌一郎*

遠山千春※*

永沼　章

長谷川隆一※

広瀬明彦*

前川昭彦*

安井明美

鰐渕英機

※：幹事会

＊：汚染物質部会

3

要　約

カドミウムは、原子番号 48、元素記号 Cd、原子量 112.411、密度 8.65g/cm（25℃）の銀白色の重金属であり、土壌中、水中、大気中の自然界に広く分布している。このため、ほとんどの食品中に環境由来のカドミウムが多少なりとも含まれる。過去、我が国おいては、鉱山を汚染源とするカドミウム汚染地域が数多く存在し、イタイイタイ病の発生を契機に、一般環境でのカドミウム曝露に関する疫学調査が数多く実施された。これまでの知見から、カドミウムの長期低濃度曝露における健康影響は、腎臓での近位尿細管機能障害がもっとも重要であり、かつその因果関係が証明されている。

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

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

１．物理、化学的特性

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

気化したカドミウムは、大気中で速やかに酸化され、フューム[1]を生じる。

２．採鉱、精練及び用途

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

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

３．分布と移動

3.1　自然界における存在と循環

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

海洋のカドミウム濃度の垂直分布は、表層で低く、深くなるにつれて高くなる。これは、栄養塩類の濃度分布パターンに対応している（文献 3 - 4）。カドミウムは、栄養塩類と同様に表層の植物プランクトンに吸収され、生物の死骸などの有機物として深層へ輸送される。これと対照的に湧昇流が発生する海域では、深層から輸送される栄養塩類と同様に表層のカドミウム濃度が増加する（文献 3 - 4、3 - 5、 3 - 6）。このように海洋におけるカドミウム濃度の鉛直分布は、有機物の沈降や湧昇流の影響を受けて変化すると考えられている。

3.2　水系から土壌への堆積

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

3.3　土壌から植物への吸収

土壌中のカドミウムは、植物に吸収される。（文献 3 - 10、3 - 11）。植物のカドミ

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

2　クラーク数：地球の地殻中に存在する元素の平均重量パーセント。

ウム蓄積に影響を及ぼす重要な要因としては、土壌のカドミウム濃度と pH である（文献 3－12）。土壌の pH が上昇すると、土壌粒子のカドミウム吸着性が大きくなり、土壌粒子中のカドミウム濃度を増大させ、逆に土壌溶液中のカドミウム濃度を減少させることから、植物のカドミウム吸収は低下する。

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

3.4　水中及び地上生物への移行

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

海鳥や海棲ほ乳類の腎臓や肝臓におけるカドミウム濃度は、著しく高い（文献3－16、 3－17、3－18）。これらの水圏生物は、摂餌習性と寿命が長いことによりカドミウムを体中に蓄積すると考えられている。

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

４．ヒトへの曝露経路と曝露量

4.1　吸入曝露

吸入曝露では、カドミウムが粉じんやフュームとして呼吸器に直接入って吸収され、血液中に移動して体を循環する。吸入曝露には、職業曝露と喫煙による曝露がある。職業曝露の場合、鉱山や精錬工場などの労働環境で粉じんやフュームを吸入するとともに、他の重金属にも複合的に曝露されていると考えられている。

喫煙による曝露の場合、たばこの煙の中にカドミウムが多く含まれていることから、喫煙する人は喫煙しない人よりもカドミウム曝露量が多くなると考えられている（4.3.1　喫煙からの曝露量を参照）。

4.2　経口曝露

4.2.1　飲料水からの曝露

飲料水からのカドミウム曝露量は、表層水または地下水を利用している場合、地殻及び土壌のカドミウムレベルに大きく左右される。特に、鉱山の廃坑、鉱滓貯留場所などからの地下水や雪解け水としてしみ出してくる表層水を飲料水とする場合、その水は世界保健機関（WHO）の飲料水基準[4]を超える場合もある。

米国ワシントン州オカノガン郡の廃坑からの水には、カドミウムが 0～5μg/L、ヒ素が 1～298μg/L 含まれており、この水源を利用する人の発がんリスク及びそれ以外の健康障害のリスクが高いとの報告がある（文献 4－1）。韓国の金銀鉱山の廃坑の下流

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

4　飲料水基準：後述の「7.3　WHO 飲料水水質ガイドライン値（第 2 版及び第 3 版）」参照。

の農業用地の土壌中平均重金属濃度はヒ素 230mg/kg、カドミウム 2.5mg/kg であり、鉱山近辺の小川を水源とする飲料水中の濃度は、ヒ素 246μg/L、カドミウム 161μg/L であり、明らかに基準を超えた汚染が存在している（文献 4 - 2）。

水源となる地下水、雪解け水、地表水のカドミウム汚染レベルの違いにより曝露量が異なるが、一般的に飲料水中のカドミウム濃度は低い。我が国のように法律によって水質基準が設定され、水質検査などの管理が義務づけられている国や地域では飲料水によるカドミウム曝露が問題になることはない。

4.2.2　食品からの曝露

日本における食品に含まれるカドミウムについて、農林水産省が行った全国調査の結果（文献4 - 3、4 - 4）によると、特に貝類、頭足類などの内臓にはカドミウムが多く含まれる（表1）。日本人は米飯の摂取量が多いため、米摂取によるカドミウム曝露量の割合が高い。図1に各国において50以上のコメのカドミウムを分析した結果を示した。日本産の米1kg中に含まれるカドミウム量は、平均して0.06mg (ppm)であり、外国産の米1kg中に含まれるカドミウム量は、文献情報によれば、平均して0.01～0.2 mgである（文献4 - 5）。

食品中のカドミウム濃度は各国で調べられている（表2）。米国における非汚染地産の未加工農作物のカドミウム全国調査の結果（文献4 - 6、4 - 7）、カドミウムがほとんどの食材に含まれることが明らかになった（表3）。

カドミウムで汚染された土地で育った農作物は通常のものと比較して高い濃度のカドミウムを含んでいる。英国の３汚染地域で育った野菜のカドミウム濃度を比較したところ、土壌のカドミウム濃度が著しく高いShiphamで高い数値を示している（表4）。主食となるジャガイモは３汚染地域で同様の数値を示し、これらは、表2及び表3の調査結果より約５倍高かった。

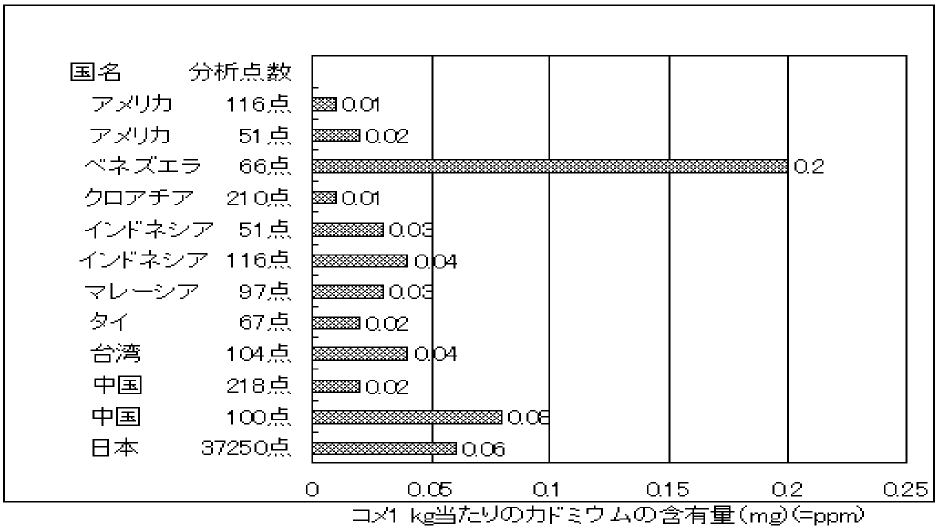
表1　日本における食品に含まれるカドミウムの実態調査

食品	検体数	カドミウム濃度（mg/kg 湿重量） 最小値	最大値	平均値
米（玄米）	37,250	＜ 0.01	1.2	0.06（中央値:0.04）
小麦	381	＜ 0.02	0.47	－
大豆	462	＜ 0.01	0.66	－
小豆	14	＜ 0.01	0.03	－
ホウレン草	329	＜ 0.01	0.49	－
キャベツ	101	＜ 0.01	0.01	－
白菜	108	＜ 0.01	0.06	－
レタス	88	＜ 0.01	0.08	－
玉葱	103	＜ 0.01	0.07	－
ジャガイモ	23	＜ 0.01	0.08	－
さつまいも	31	＜ 0.01	0.01	－
さといも	103	＜ 0.01	0.33	－
ごぼう	123	＜ 0.01	0.23	－
ニンジン	31	＜ 0.01	0.04	－
大根	101	＜ 0.01	0.05	－
なす	290	＜ 0.01	0.17	－
トマト	130	＜ 0.01	0.05	－
ピーマン	130	＜ 0.01	0.04	－
キュウリ	81	＜ 0.01	0.02	－

かぼちゃ	23	＜ 0.01	0.01	－
ブロッコリー	32	＜ 0.01	0.04	－
メロン	23	＜ 0.01	0.02	－
いちご	50	＜ 0.01	0.04	－
なし	42	＜ 0.01	0.03	－
牛肉	116	＜ 0.01	0.05	－
豚肉	121	＜ 0.01	0.07	－
鶏肉	26	＜ 0.01	0.03	－
アワビ	15	0.02	0.07	0.04
アワビ（内臓）	15	2.2	5.6	3.1
ホタテ（貝柱）	57	0.01	0.51	0.12
ホタテ（うろ）	72	1.3	16.0	5.8
マガキ	45	0.10	0.68	0.30
サザエ	15	＜ 0.01	0.10	0.05
サザエ（内臓）	15	1.2	9.5	4.7
シジミ	64	0.03	0.77	0.37
ハマグリ	48	0.02	0.14	0.07
アサリ	51	0.02	0.17	0.06
マダコ	24	＜ 0.01	0.07	0.01
スルメイカ	56	0.03	1.3	0.29
スルメイカ（肝臓）	41	6.6	96.0	33.9
イカ塩辛	30	0.09	9.9	2.6
カツオ	15	＜ 0.01	0.04	0.01
カツオ塩辛	10	0.17	1.1	0.64
マイワシ	15	＜ 0.01	0.03	0.01
ガザミ	30	＜ 0.01	0.29	0.07
ガザミ（内臓）	30	0.09	1.9	0.69
クルマエビ	35	＜ 0.01	0.41	0.04
ケガニ	30	0.02	0.17	0.08
ケガニ（内臓）	15	0.79	3.5	2.0
ベニズワイガニ	30	0.04	0.48	0.16
ベニズワイガニ（内臓）	15	2.3	23.0	11.7
ホッコクアカエビ	45	0.02	0.57	0.11
ウニ	45	0.02	0.34	0.17
ウニ塩辛	6	＜ 0.05	0.21	0.09

※　「農林水産省（2002）農作物等に含まれるカドミウムの実態調査について」及び「水産庁（2003）水産物に含まれるカドミウムの実態調査について」から引用（文献 4－3、4－4）

図１　日本産と外国産の米中カドミウム含有量（平均値）



※　食品中のカドミウムに関する情報（文献４‐5）より引用

表２　国別食品中カドミウム濃度

（単位：μg/kg 湿重量）

食　品	英国[a]	フィンランド[b]	スウェーデン[c]	デンマーク[d]	オランダ[e]
ﾊﾟﾝ､ｼﾘｱﾙ	20-30	20-40	31-32	30	25-35
肉類	< 20-30	< 5-5	2-3	6-30	10-40
内臓等					
豚の腎臓	450	180	190	1000	
豚の肝臓	130	70	50	100	
魚介類	< 15	< 5-20	1-20	14	15
卵	< 30	< 4	1	< 10	2
乳製品	< 20-30	< 3-20	1-23	< 30	10-30
砂糖・ｼﾞｬﾑ	< 10	< 10	3	30	5
果物	< 10	< 2	1-2	11	5
野菜					
ｷｬﾍﾞﾂ	< 10	5	4	10	
ｶﾘﾌﾗﾜｰ	< 20	10	10		
ﾎｳﾚﾝ草	120	150	43		
ﾌﾞﾛｯｺﾘｰ	10	10			
豆類	< 10-30	< 2-30	1-4	15	
レタス	< 60	50	29	43	
ｼﾞｬｶﾞｲﾓ	< 30	30	16	30	30
ﾆﾝｼﾞﾝ	< 50	30	41		

[a] Bucke et al.（1983）より引用（文献４‐8）
[b] Koivistoinen（1980）より引用（文献４‐9）
[c] Jorhem et al.（1984）より引用（文献４‐10）
[d] Andersen（1979）より引用（文献４‐11）
[e] RIVM（1988）より引用（文献４‐12）

表３　米国の農作物中カドミウム濃度

農作物	検体数	カドミウム濃度（mg/kg 湿重量） 中央値	最小値	最大値
米	166	0.0045	＜ 0.001	0.23
ピーナッツ	320	0.060	0.010	0.59
大豆	322	0.041	0.002	1.11
小麦	288	0.030	＜ 0.0017	0.207
ジャガイモ	297	0.028	0.002	0.18
ニンジン	207	0.017	0.002	0.13
玉葱	230	0.009	0.001	0.054
レタス	150	0.017	0.001	0.160
ホウレン草	104	0.061	0.012	0.20
トマト	231	0.014	0.002	0.048

※　Wolnik et al（1983, 1985）より引用（文献４‐6、４‐7）

表４　英国の汚染地域で生育した野菜中の平均カドミウム濃度

（μg/kg 湿重量）

場　所	カドミウム汚染源	キャベツ	葉物野菜	ジャガイモ
Shipham	亜鉛鉱山	250 *	680	130
Walsall	銅精錬所からの排気	73	190	103
Heathrow	下水汚泥	24	180	150

＊ 中央値

※　WHO (1992) Cadmium, Environmental Health Criteria 134.より引用（文献４‐13）

4.3　曝露量

4.3.1　喫煙による曝露量

たばこ１本に約1～2μgのカドミウムが含まれており、その約10%が肺に吸入される（文献4‐14）。喫煙によって吸入されるカドミウムの約50%が体内に吸収される（文献4‐15）と仮定すると、1日に20本喫煙する人は、約1～2μgのカドミウムを吸収すると推定される。

喫煙によって血液中カドミウム濃度及び腎カドミウム濃度が増加する。スウェーデンでは、喫煙者の血液中カドミウム濃度及び腎カドミウム濃度は、非喫煙者の4～5倍及び2～3倍であると報告されている（文献4‐16、 4‐17、 4‐18、4‐19）。

4.3.2　食品からの曝露量

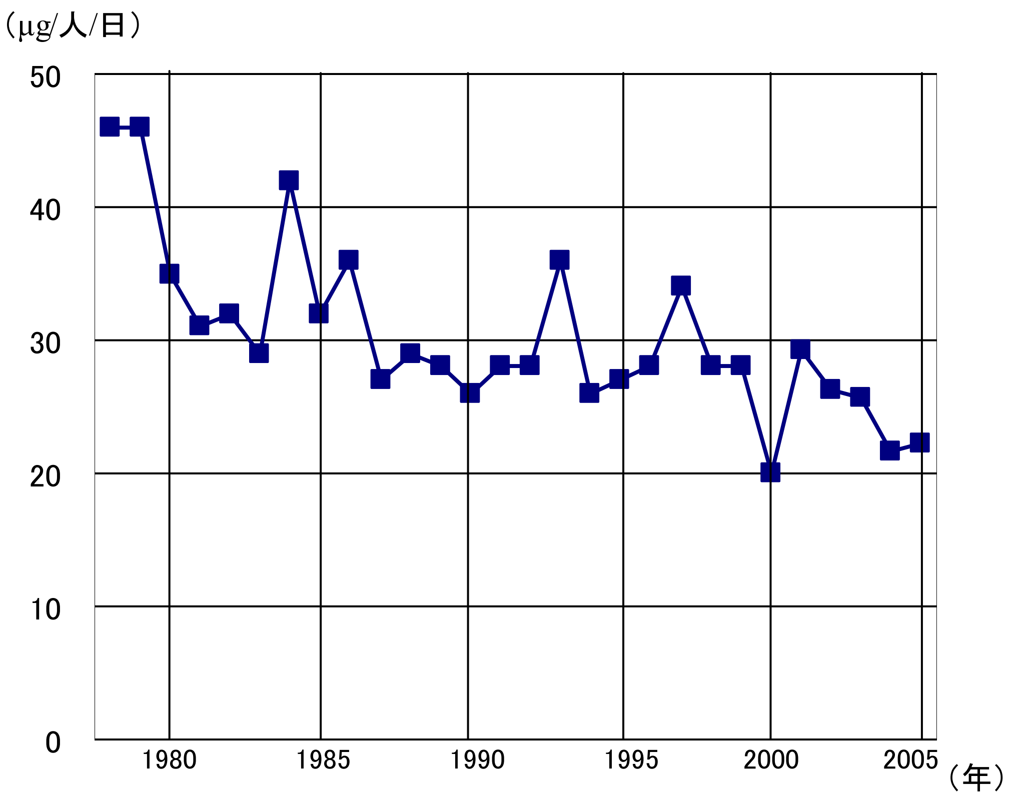
4.3.2.1　日本における非汚染地域の一般住民

非汚染地域での一般住民の曝露量については、1977年よりWHOによるGlobal Environmental Monitoring System（GEMS）の一環として、国立医薬品食品衛生研究所が地方衛生研究所8～12機関と協力して食品中汚染物質のトータルダイエット・スタディ法（TDS法）[5]による摂取量調査を実施している。この調査結果によると、カドミ

[5] トータルダイエット・スタディ法(TDS 法)：広範囲の食品を小売店等で購入し、必要に応じて摂取する状態に加工・調理した後、分析し、食品群ごとに化学物質の平均含有濃度を算出する。これに特定の集団における食品群の平均的な消費量を乗じることにより、化学物質の平均的な摂取量を推定する。マーケットバスケット方式とも呼ばれる。こ

ウムの摂取量は、1970年代後半に46µg/人/日であったが、それ以降、かなり減少してきており、2005年に22.3µg/人/日（体重53.3kg[6]で2.9µg/kg 体重/週）となっている。また、1996年から2005年までの10年間の平均摂取量は、26.3µg/人/日（体重53.3kgで3.6µg/kg 体重/週）であり、FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA） が設定した暫定耐容週間摂取量（PTWI）の約50%である（図2）。2005年における14食品群からのカドミウム摂取量の割合は、米類由来の摂取が46.5%、魚介類12.8%、野菜・海草類12.4%、雑穀・芋類12.4%、及び有色野菜類5.2%である（文献4‐20、4‐21）。
この他、独立行政法人国立環境研究所は平成7年から平成12年までの6年間の国民栄養調査のデータと食品別カドミウム濃度から確率論的曝露評価手法（モンテカルロ・シミュレーション）を適用して、日本人のカドミウム摂取量分布の推計を行っている（図3）。この結果、現状の農水産物のカドミウム濃度においても、日本人のカドミウム摂取量分布は平均値3.47µg/kg体重/週、中央値2.93µg/kg体重/週、範囲0.67～9.14µg/kg体重/週、95パーセンタイル7.33µg/kg体重/週であると報告されている（文献4‐22）。

図2 食品からのカドミウム摂取量の推移

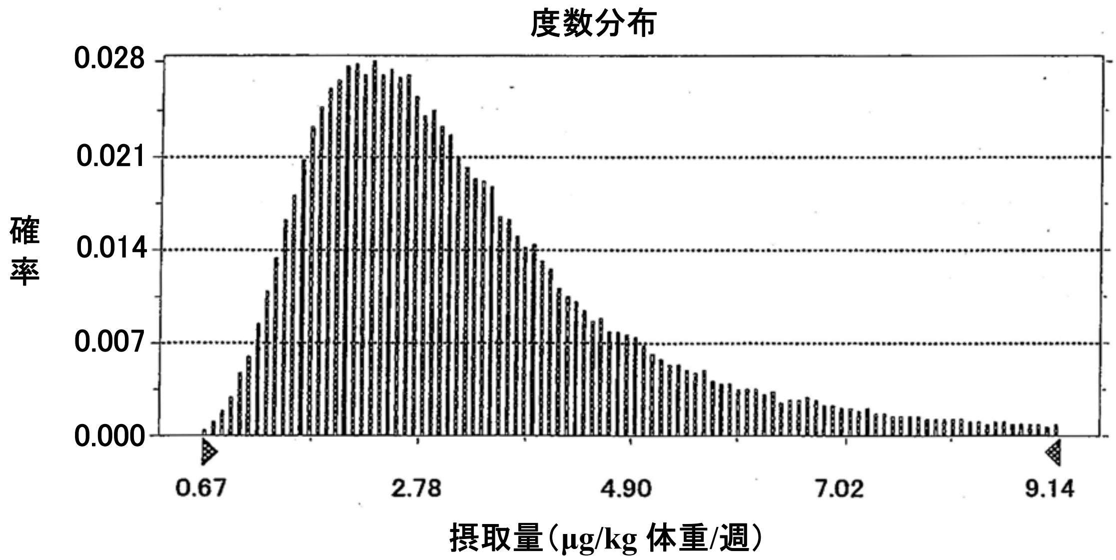


※　日本におけるトータルダイエット調査（文献 4‐20）及び食品中の有害物質等の摂取量の調査及び評価に関する研究（文献 4‐21）より引用

こでは、もっともカドミウム曝露が高い地域とそれに隣接する地域で食品 13 群から 530 サンプルを採取し、カドミウムの濃度の測定及び摂取量の推定を行っている。

6 平成 10 年から平成 12 年度の国民栄養調査に基づく日本人の平均体重（全員平均 53.3kg、小児平均 15.1kg、妊婦平均 55.6kg）。

図3　日本人のカドミウム摂取量の分布



※　日本人のカドミウム曝露量推計に関する研究より引用（文献 4－22）

4.3.2.2　日本における汚染地域の一般住民

現在､国内でもっとも曝露が高いと考えられる地域で食品サンプルが収集され､TDS法で曝露量が算定された。同時に陰膳法[7]による調査が行われた。TDS法で求められた結果は、平均値1.15 μg/kg 体重/日、すなわち７日間に換算して8 μg/kg 体重/週となり、JECFAの暫定耐容週間摂取量（PTWI）[8]である7 μg/kg 体重/週を超える結果となった。陰膳法による一日摂取量は、0.44μg/kg 体重 /日となり、陰膳法がTDS法の約半分の結果を示していた。陰膳法では、個人の正確な曝露量を得ることが出来るが、特に魚介類や根菜類を摂取した場合に高い値を示すなど個人内の日間変動が献立によって大きくなることが知られている（文献4－23）。

4.3.2.3　その他

ほとんどすべての国の一般的な地域における平均カドミウム摂取量は、JECFAのPTWI以下である（表5）。

[7] 陰膳法：調査対象者が食べた食事と全く同じものの１日分を食事試料とし、１日の食事中に含まれる化学物質の総量を測定することにより、調査対象者が食べた食品に由来する化学物質の摂取量を推定する。ここでは、もっともカドミウム曝露の高い地域の農家女性 17 名を対象に、平成 15 年 12 月中旬に３日の期間で行われ、朝、昼、夕食及び間食の陰膳が作成された。なお、対象者は過去に健康調査に参加した者が選ばれている。

[8] 暫定耐容週間摂取量（Provisional Tolerable Weekly Intake）とは、現時点の最新の科学的知見に照らして、人が一生涯にわたり摂取しても健康に対する有害な影響が現れないと判断される用量を、体重 1kg 当たり、かつ１週間当たりの摂取量として表示した数値のことである。

表５　各国における食品中の一日あたりの平均カドミウム摂取量

国名	ｻﾝﾌﾟﾘﾝｸﾞ方法*	平均ｶﾄﾞﾐｳﾑ摂取量(μg/日)	参考文献
一般的な地域			
ベルギー	D	15	Buchet et al. (1983)
フィンランド	M	13	Koivistoinen (1980)
日本	D	31	Yamagata & Iwashima (1975)
日本	D	48	Suzuki & Lu (1976)
日本	D	49	Ushio & Doguchi (1977)
日本	D	35	Iwao (1977)
日本	M	49	Ohmomo & Sumiya (1981)
日本（３地域の平均）	D	59	Iwao et al. (1981a)
日本	D	43.9 (男性) 37.0 (女性)	Watanabe et al. (1985)
ニュージーランド	D	21	Guthrie & Robinson (1977)
スウェーデン	D	10	Wester (1974)
スウェーデン	M	17	Kjellström (1977)
英国	M, D	10-20	Walters & Sherlock (1981)
米国	M	41	Mahaffey et al. (1975)
カドミウム土壌汚染地域			
日本	M	211-245	Japan Public Health Association (1970)
日本	D	180-391	〃
日本(３地域の平均)	D	136	Iwao et al. (1981a)
英国	M	36	Sherlock et al. (1983)
英国	D	29	Sherlock et al. (1983)
米国	D	33	Spencer et al. (1979)

＊　M　－　食品サンプルを個々に分析（ＴＤＳ法）

D　－　陰膳法

※　WHO (1992) Cadmium, Environmental Health Criteria 134.より引用（文献４‐13）

５．ヒトにおける動態及び代謝

5.1　腸管からの吸収

表６にヒトにおけるカドミウムの腸管吸収に関するボランティアを対象とした調査研究の一覧を示す。ボランティア調査研究の結果は、①カドミウムの放射性同位元素を経口投与後の体内残存率測定研究（表６のタイプ欄に R と表示）、②摂取量と排泄量の収支（バランス）に関する研究（表６のタイプ欄に B と表示）、③腸管内での取り込み率の推定に関する研究（表６のタイプ欄に U と表示）の３タイプに分類できる。

体内残存率測定研究におけるカドミウムの残存率は、2～8%程度を示しているが、放射性カドミウムの残存放射線量測定が経口投与から数週間以上を経て実施されており、その期間中のカドミウムの腸管への再排泄や尿中排泄を反映していないので、真の吸収率を過小評価している可能性が高いとの見方もある。

摂取量（Cd-I）と排泄量の差を摂取量で除した収支研究によるバランス率（以下、バランス率）は、摂取量と年齢に強く影響されている。図４に Horiguchi ら（2004）（文献５‐1）の図を示し、図５に表６に示した各報告の摂取量と年齢の代表値を用いた場合のバランス率を示した。バランス率は、年齢に依存して低下し、摂取量に依存して増加していることが明らかである。この２変数を説明変数とし、バランス率を目

的変数とした場合の重回帰分析結果を図５に示しているが、摂取量の寄与率は高く、偏回帰係数も有意であった。

腸管での取り込み率推定研究は、体内蓄積カドミウムの腸管内排泄の影響を最小限にした研究であり、体内残存率測定研究、摂取量と排泄量の収支研究よりも真の吸収率に近いと考えられる。しかし、短期の腸肝循環の影響を分離して評価することはできない点において真の吸収率との乖離がある。

ヒトでは、鉄欠乏でカドミウム吸収が増加し、高繊維食がカドミウム吸収を抑制するという報告（文献５‐１）がある。動物実験では、低カルシウム、低亜鉛、低蛋白質などの栄養条件下や、クエン酸の摂取でカドミウム吸収が増加するという報告（文献５‐２）がある。近年、２価金属イオン輸送体１（divalent metal transporter 1, DMT1）が腸上皮細胞における２価金属の吸収に大きな役割を果たしていることが明らかになり、カドミウムも DMT1 を介する吸収があると推定されている。このことから、鉄、亜鉛、カルシウム欠乏時のカドミウム吸収増加は２価金属イオンの競合により説明が可能かもしれない。腸上皮細胞から漿膜（血管）側には、カドミウム-メタロチオネイン（Cd-MT）や金属輸送蛋白質１（metal transport protein 1, MTP1）により移送されることが推測されている。

カキを頻繁に摂取する集団においては、貝内に含有するカドミウムから予測されるほど血液中カドミウム濃度（Cd-B）や尿中カドミウム排泄量（Cd-U）が増加しないという報告がある（文献４‐13）。動物実験では、カドミウムを含むヒマワリの仁（kernel）、ヒマワリの種全体（seed）及び塩化カドミウム（$CdCl_2$）の各々からのカドミウム摂取量が同量となるように経口投与した場合、仁からのカドミウム吸収量は、塩化カドミウムからのカドミウム吸収量に比べ 30%少ないが、ヒマワリの種全体からのカドミウム吸収量は約２倍になるという報告（文献５‐３）がある。これらは、カドミウムの存在形態（蛋白質結合体や遊離体など）や化学形（塩化物、硫化物、硫酸塩など）により吸収に差が生じることを示唆している。

動物実験において、メタロチオネイン（MT）がカドミウムの腸管吸収に関与することや Cd-MT 経口投与でカドミウムが腎に多く蓄積するという報告がある。一方、食物中のカドミウム濃度を 0.02～40 mg/kg で変動させた動物実験では、消化管の MT 量は不変であった。

放射性同位元素を投与した動物実験では、幼若マウスにおける蓄積量が投与量の約 10%であり、成熟マウスの約 1%と比べて多い。

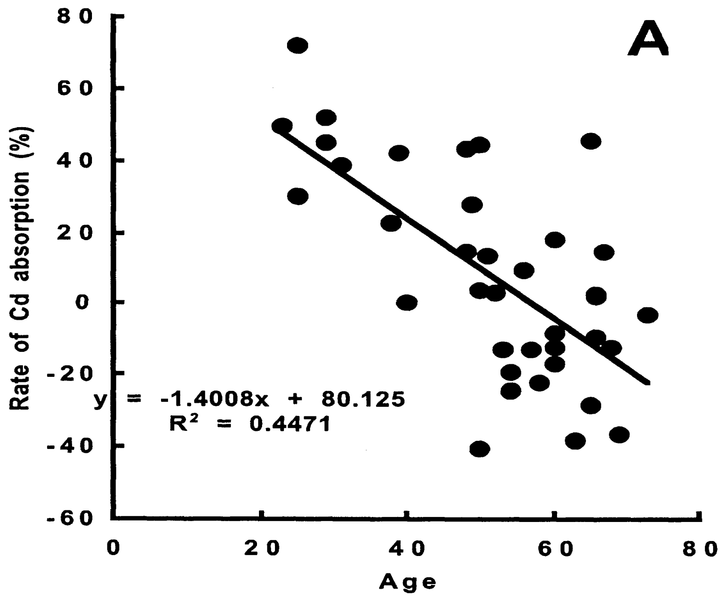
以上のような知見から、本リスク評価においては、成人の腸管吸収率をヒトボランティア実験における放射性同位元素の残存率と同じ 2～8%とすることが妥当と考えられる。ただし、小児の情報については不十分であり、今後も情報収集の努力は継続されるべきである。

表 6　消化管からのカドミウム吸収に関する研究

文献	対象ボランティア			カドミウム源および摂食頻度	摂食量 μg/日	吸収指標 (%)	タイプ	備考
	性	n	年齢					
Suzuki and Lu(1976)（文献5-4）	M	2	35,37	自然食品30日間	48.18, 46.92	25.44, 23.38	B	陰膳法で食品中Cd測定。日本人及び台湾人のデータ。
Flanagan et al.(1978)（文献5-5）	M	10	24±1.1	RI$^{115m}CdCl_2$ 朝食1回	25 (22-29)	2.6±0.6	R	^{51}Crを消化管から食物完全排泄の指標に利用。完全排泄1週間後に^{115m}Cdの体内残存量をスキャン。
	F	12	29±3.2			7.5±1.8		
McLellan et al.(1978)（文献5-6）	M F	14	21-61			4.6±4.0		
Newton et al.(1984)（文献5-7）	M	7	48±11.7 (29-61)	RI^{115m}Cdを含むかに肉及びかにみそ。昼食1回	24-166	2.7±0.9	R	放射性同位元素$^{115}CdCl_2$をエビ肉に混ぜてペレットを作成し、それをかにに摂食させ、ボランティアがかに肉及びかにみそを摂食。26日後に^{115m}Cdの体内残存量をスキャン。
Bunker et al.(1984)（文献5-2）	M F	23	70-85	自然食品5日間	8.6	-15 (-188-32)	B	陰膳法で食品中Cd測定。
Berglund et al.(1994) & Vahter et al.(1996)（文献5-8、5-9）	F	34	37±7.4	自然食品4日間	11.1±4.2	2	B	陰膳法で食品中Cd測定。
		23	36±8.4		16.0±7.1	0		
		17	37±7.9		27.8±17.6	-1		
Crew et al.(2000)（文献5-10）	F	3	32,46,51	SI^{106}Cdを含むポリッジ。朝食1回	18.81,17.84 16.87	42,40,45	U	安定同位元素^{106}Cdを用いて小麦を水耕栽培し、ポリッジ（おかゆ）として摂食。5日間糞便採取。
Vanderpool & Reeves(2001)（文献5-3）	F	14	52±13 (30-70)	SI^{113}Cdを含むバター。朝食1回	14.4±5.8	10.6±4.4 (1.6-18.3)	U	安定同位元素$^{113}CdCl_2$をひまわりの花の付け根部分に注入し、仁でひまわりバターを作り摂食。21日間糞便採取。
Kikuchi et al.(2003)（文献5-11）	F	25	20.8 (20-23)	低Cd米。7日間	4.4	-24.5	B	5日目～11日目の低濃度安定期をtable3より計算。
	F	12		高Cd米。1日間	46.53±7.21	23.9 (-4.0-37.7)	B	12日目に高Cd米摂食、12～20日のバランス計算。
		6		高Cd米。3日間	49.47±3.41～52.24±0.68	23.7 (-8.2-56.9)		12～14日目に高Cd米摂食、12～20日のバランス計算。
	F	12		高Cd米。1日間	46.53±7.21	47.2 (-9.4-83.3)	U	12日目に高Cd米摂食、過剰Cd分のみ計算。
		6		高Cd米。3日間	49.47±3.41～52.24±0.68	36.6 (-9.2-73.5)		12～14日目に高Cd米摂食、過剰Cd分のみ計算。
Horiguchi et al.(2004)（文献5-1）	F	8	20-39	自然食品7日間	68.3±13.6	44	B	陰膳法で食品中Cd測定。
		16	40-59			1		
		14	60-79			-5.9		

タイプ：B；摂食量と排泄量のバランス研究。 R；放射性同位元素の体内残存量研究。 U；体内蓄積Cdの消化管排泄を無視したときの吸収指標。
この表はKikuchi et al. (2003) を参考に作成。

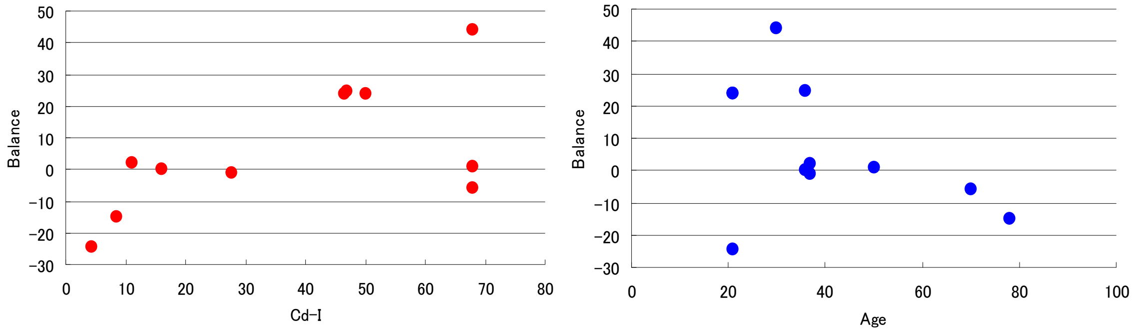
図 4　年齢とバランス率*



* バランス率とは、摂取量と排泄量の差を摂取量で除したもの。

※　Horiguchi et al.（2004）より引用（文献 5－1）

図５　摂取－糞中排泄バランス(%)と年齢、摂取量(Cd-I)との関係



$$\mathrm{Balance}(\%) = 0.51\mathrm{Cd\text{-}I} - 0.49\mathrm{Age} + 6.76 \quad (R^2 = 0.597)$$

5.2　輸送

Zalups らの総説（文献 5‐12）によると、腸管で吸収されたカドミウムは、蛋白質に結合して血流によって肝に輸送される。肝では十分量の MT が誘導合成され、カドミウムと MT が結合して Cd- MT となって蓄積し、血液中に移動する。また、グルタチオン抱合により胆管に排泄され、酵素的にシステイン結合に変化する。血液中では、カドミウムは主にアルブミンや MT と結合した状態で移動する。糸球体で濾過された Cd- MT は近位尿細管で再吸収され、蓄積する。カドミウムは、胎盤をほとんど通過しないため、胎児や新生児の体内カドミウム負荷量は無視できるレベルである。

5.3　蓄積・分布

ヒトにおけるカドミウムの長期低濃度曝露では、全負荷量の約1/3が腎皮質に蓄積し、肝や筋肉では、それぞれ全負荷量の約1/4が蓄積される。脳、脂肪組織、骨への蓄積量は、非常に少ない。腎皮質の濃度は高く、肝の濃度の10～20倍である。喫煙者の腎皮質への蓄積濃度は、非喫煙者に比べ10 mg/kg程度高い。表7に主要臓器中のカドミウム負荷量に関する報告を一覧に記した。小泉（1975）によると、ヒトの肝及び腎におけるカドミウム濃度を測定したところ、20歳以上の男女で女性におけるカドミウム濃度が男性のおよそ2倍高い値を示した（文献5‐13）。図6には、1974年から1983年（文献5‐14）、1992年から1994年（文献5‐15）にかけて行われた調査に基づき腎皮質濃度の年齢分布を示した。日本人の腎皮質カドミウム負荷量は多く、50～60歳でピークとなり、以後減少する。肝については、年齢依存的に増加し、腎皮質のように高齢で減少する傾向はない。

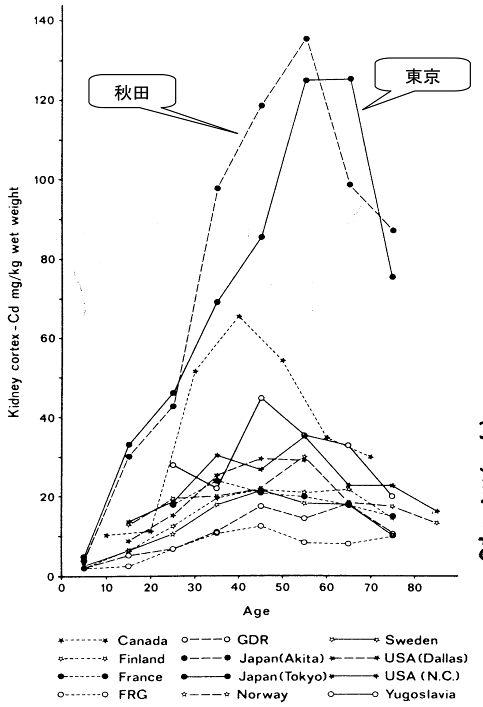
持続的な高濃度曝露では、相対的に肝のカドミウム濃度が増加する（文献 4‐13）。ヒトでは、カドミウムに起因すると考えられる肝障害の発生は報告されていない。

表７　臓器中カドミウム濃度

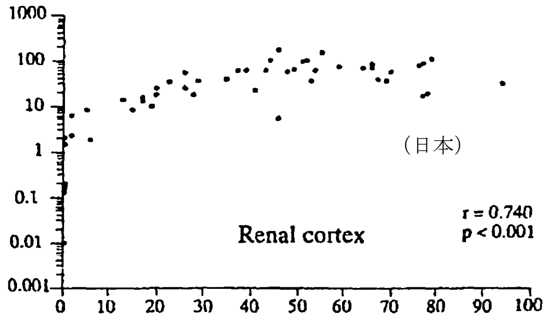
文献	年代・地域	数	年齢	性	濃度(μg/g湿重量)	年齢との関係	備考
Orlowski, & Piotrowski(2003) （文献5-16）	ポーランド	29	42±13	M26 F3	十二指腸：0.28±0.16 空腸：0.26±0.15 回腸：0.13±0.07	腸において、40-60歳で最高値。	喫煙者で最高値
Satarug et al.(2002) （文献5-17）	1997～1998 オーストラリア	61	平均38.5 (範囲2-89)	－	腎皮質：15.45 肝：0.95 肺：0.13	肝　41～50歳　1.44 51～60歳　0.91 61歳以上　1.46 腎　41～50歳　25.9 51～60歳　22.5 61歳以上　21.3	平均年齢39歳のCd-U平均値2.30μg/g Cr、腎皮質Cd18.6
		43	平均37.0	M	腎皮質：14.6 肝：0.78 肺：0.11		
		18	平均39.5	F	腎皮質：18.1 肝：1.36 肺：0.17		
Garcia et al.(2001) （文献5-18）	10年間以上スペインのタラゴナ(工業地域)で生活	78	56±20	－	腎皮質：10.8 肝：1.10 肺：0.09	腎皮質Cdは加齢に伴い増加し、50歳程度でピークを示し、その後低下し、逆U字関係。 肝Cdは、加齢に伴い増加。	喫煙者が55%。腎と肺Cdは非喫煙者に比べ高値。
		57	－	M	腎皮質：15.5 肝：1.23 肺：0.13		
		21		F	腎皮質：17.4 肝：0.76 肺：0.05		
Torra et al.(1995) （文献5-19）	スペイン・バルセロナ在住者	50	18-80	―	腎皮質：14.6±5.9(2.4～31) 腎髄質：8.6±4.3(1.5～16.7) 肝：0.98±0.50(0.32～2.32)	腎皮質は50-60歳まで上昇し、以後低下。 肝Cdは年齢に依存し増加。	自然死または暴力死。病理的異常者は含まれていない。
Tiran et al.(1995)* （文献5-20）	オーストリア 適度に産業化したStyria地域	60	妊娠17週～87歳	M33 F27	腎(中央値)：0.01～8.05 肝(中央値)：0.01～0.79 甲状腺(中央値)：0.01～2.73	妊娠17～36週(中央値)　腎：0.01　肝：0.01　甲状腺：0.01 生後2～14日(中央値)　腎：0.01　肝：0.01　甲状腺：0.01 2～30カ月(中央値)　腎：0.04　肝：0.03　甲状腺：0.02 12～18歳(中央値)　腎：3.68　肝：0.16　甲状腺：0.08 25～36歳(中央値)　腎：6.34　肝：0.62　甲状腺：0.39 45～59歳(中央値)　腎：5.80　肝：1.51　甲状腺：1.51 61～69歳(中央値)　腎：10.04　肝：0.56　甲状腺：0.84 70～79歳(中央値)　腎：6.72　肝：0.78　甲状腺：0.84 84～87歳(中央値)　腎：8.05　肝：0.79　甲状腺：2.73	喫煙歴、癌、肝、腎、甲状腺疾病のある検体除外。
Yoshida et al.(1998) （文献5-15）	1992～1994 日本人	55	0-95	M43 F12	腎皮質：39.6±35.8 肝：2.05±1.84 腎皮質MT：394±43.8 腎髄質MT：191±340 肝MT：250±313	年齢区分：0-1, 2-20, 21-40, 41-60, 61-95歳 腎皮質Cd：0.61, 8.41, 33.3, 69.8, 52.3 腎髄質Cd：0.1, 4.65, 11.6, 26.8, 19.9 肝Cd：0.05, 1.12, 2.29, 1.88, 3.55。 MT最高値は乳児の肝臓 中年(21-60歳)の腎皮質と髄質	法医剖検体。急性心臓麻痺、脳血管疾患、乳児突然死、脳挫傷、虚血性心疾患、等。喫煙習慣、飲酒習慣は不明。
Takacs & Tatar (1991) （文献5-21）	ハンガリー ミシュコルツ市市街	531	－	－	腎：11.58±9.95 肝：1.56±1.68 肺：0.56±0.88	年齢区分は不明。	法医剖検体。喫煙習慣、飲酒習慣は不明。腎は皮質か髄質か不明。地域区分は上下水道整備、空気及び土壌の汚染等の衛生状況から判断し、人口及び工業地区が密集した地域である市街とそれ以外の郊外に分けているが、厳密なものではない。
		297		M	腎：13.84±11.28 肝：1.66±1.57 肺：0.64±0.95		
		234		F	腎：8.71±6.95 肝：1.43±1.81 肺：0.45±0.77		
	ハンガリー ミシュコルツ市郊外 (市街を除いた地域)	541	－	－	腎：11.99±10.04 肝：1.81±2.62 肺：0.72±1.69		
		287		M	腎：14.38±11.58 肝：1.75±1.88 肺：0.91±2.16		
		254		F	腎：9.31±7.05 肝：1.88±3.26 肺：0.50±0.86		
Nogawa et al. (1986) （文献5-22）	日本(汚染対象) 1967-71, 1981-84 (ｲﾀｲｲﾀｲ病患者及び疑いのある者) 富山県	41	60以上	－	腎皮質：35.2	年齢区分：60-69, 70-79, 80-89, 90-99 腎皮質　男性：データ無し、71.1、66.5、58.3 女性：12.5、31.5、29.5、40.4 肝　男性：データ無し、89.4、67.3、139 女性：94.5、64.0、62.9、36.7	病理解剖検体。喫煙習慣、飲酒習慣は不明。汚染地域の対象者にはイタイイタイ病患者18名、疑いがある者28名が含まれる。また、非汚染地域の対象者の一部には、過去に汚染地域に住んでいた者が含まれている。
	1973-77 (汚染地域住人) 富山県・兵庫県	51		－	肝：66.7		
	日本(非汚染対象) 1981-84 富山県 石川県 福井県	103	60以上	－	腎皮質：90.1	年齢区分：0-9, 10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, 80-89, 90-99 腎皮質　男性：7.50、データ無し、35.6、77.7、77.1、116、88.6、76.0、61.5、データ無し 女性：7.18、データ無し、34.3、154、107、139、113、105、88.9、81.6 肝　男性：1.46、データ無し、3.12、5.42、4.79、9.02、8.58、8.30、8.41、データ無し 女性：1.07、データ無し、4.24、6.87、データ無し、5.73、11.8、19.8、18.6、10.4。	
		105		－	肝：10.7		
小泉(1975) （文献5-13）	日本人	55	0-80	－	腎皮質：70.7±42.0 腎髄質：33.5±22.7 肝：6.3±4.7	腎皮質Cdは加齢に伴い増加し、50歳程度でピークを示し、その後低下し、逆U字関係。 肝Cdは、加齢に伴い増加し、30-40歳で最高値。	病理解剖及び司法解剖検体。濃度の数値は20歳以上の平均。
		36		M	腎皮質：54.5 腎髄質：28.1 肝：4.6		
		19		F	腎皮質：96.3 腎髄質：43.5 肝：9.3		
Sumino et al.(1975) （文献5-23）	1971～1972 日本 兵庫県	30	平均39	－	腎：47±24 肝：5.7±4.6 膵臓：2.7±1.7 副腎：1.5±1.0 小腸：1.1±0.44	年齢区分10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60以上。 腎のカドミウム濃度が年齢とともに上昇。	病理解剖検体。脳血管疾患、脳挫傷、虚血性疾患等。喫煙習慣、飲酒習慣は不明。腎は皮質か髄質か不明。
		15		M	腎：36 肝：3.2 膵臓：2.2 副腎：0.97 小腸：0.8		
		15		F	腎：58 肝：8.1 膵臓：3.2 副腎：2.0		

濃度は、μg/g湿重量。 *原文の単位であるnmol/gをμg/gに換算(1nmol=112.4ng)

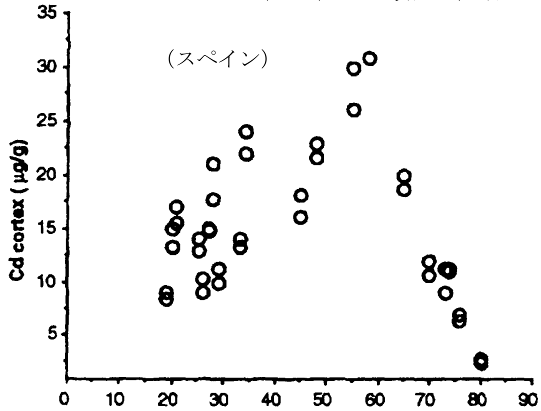
図６　腎皮質中カドミウム濃度と年齢との関係



※ Elinder C.G.（1985）より引用（文献 5 - 14）



※ Yoshida M et al.（1998）より引用（文献 5 - 15）



※ Torra M et al.（1995）より引用（文献 5 - 19）

5.4　排泄

カドミウムは、糸球体から Cd-MT として濾過される。近位尿細管障害がなく、カドミウム曝露量が高くない場合には、100%近く再吸収される。しかし、近位尿細管障害が生じると、再吸収障害および腎に蓄積しているカドミウムの排泄により、尿中排泄量は増加する。長期低濃度定常的曝露では、尿中カドミウム濃度は腎皮質へのカドミウム負荷量を反映し、その平均濃度は 0.5～2.0μg/L 以下であり、おおむね負荷量の 0.01%程度が尿中に排泄される。（文献 4 - 13）。

表８及び表９に約 30 年前と近年の日本人の尿中及び糞中のカドミウム排泄量を示した。汗、爪、毛髪等その他の排泄経路は無視できる。糞中に排泄されたカドミウム量は、経口摂取されるカドミウム量の 92～98%であり、腸管で吸収されなかった摂取食物中のカドミウム量を反映している。30 年間の差を見ると、対象者の性・年齢は必ずしも同じではないが、一日あたりの排泄量は減少傾向にある。ヒトにおける消化管上皮や胆汁排泄に関するデータはない。

ラット長期曝露実験では、体負荷量の約 0.03%は消化管から排泄された。ラットに静注した実験では、24 時間で 0.83～5.68%が消化管から量依存的に排泄された。

表８　1976 年頃の日本の一般集団の糞中・尿中カドミウム一日排泄量

a）カドミウムの糞排泄（５日間平均）

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

注:数値は相加平均±標準偏差
*乾重量/湿重量

※　Tsuchiya K.（1978）より引用（文献 5－24）

b）５日間における糞中・尿中カドミウム排泄量の平均値及び標準偏差

対象番号＊	尿中		糞中	
	(μg/l)	(μg/日)	(μg/g)	(μg/日)
1	0.91±0.08	0.51±0.11	1.57±0.28	41.1±6.5
2	1.93±0.34	1.43±0.22	1.34±0.22	59.6±17.5
3	0.53±0.17	0.79±0.36	2.17±0.63	79.4±29.7
4	0.84±0.14	0.76±0.06	1.67±0.53	53.8±13.2
5	0.67±0.09	0.96±0.32	1.97±0.86	64.6±47.5
6	1.61±0.52	1.01±0.23	1.74±0.50	52.3±41.6
7	2.15±0.32	1.54±0.12	1.27±0.24	44.1±4.6

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

※　Tati M. et al（1976）より引用（文献 5－25）

表９　近年の日本人女性*の糞中・尿中カドミウム濃度

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

* 20～23歳

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

5.5　生物学的半減期

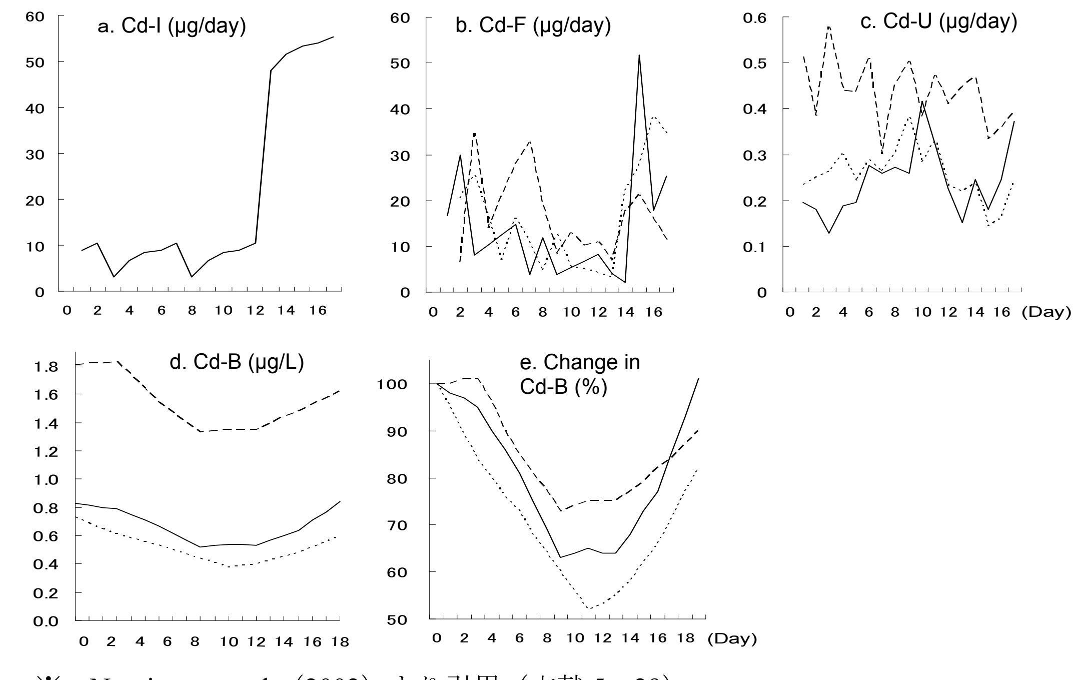
Tsuchiya らは、ワンコンパートメントモデルで腎 17 年、肝 7 年と計算した（文献 5‐26）。Elinder らは、非喫煙者における腎皮質の生物学的半減期を 20～50 年（最良推定値 30 年）と計算した（文献 4‐15）。Kjellström & Nordberg は、8 コンパートメントモデルで肝と腎の生物学的半減期をそれぞれ 7.5 年、12 年と計算した。Sugita & Tsuchiya（1995）は、微分方程式を用いた非線形回帰分析により、腎のカドミウムの生物学的半減期を 12.1～22.7 年と推定した（文献 5‐27、5‐28）。このようにカドミウムの生物学的半減期は研究者により大きく異なるので、カドミウムの生体内動態モデルを構築することは困難がある。

5.6　生物学的曝露指標

長期低濃度定常的曝露においては、尿中カドミウム排泄量は体内負荷量を反映するが、高濃度曝露時や腎機能障害発生時には、尿中カドミウム排泄量の意義は異なってくる（文献 4‐13）。

血液中カドミウム濃度は、比較的最近のカドミウム曝露を反映する。図 7 に例を示した。食事によるカドミウム摂取量の変化に血液中カドミウム濃度が数日の遅れで追随していることがわかる。

図７　非喫煙青年女性３名の摂取カドミウム量(Cd-I)の変化にともなう糞中カドミウム量(Cd-F)、尿中カドミウム量(Cd-U)、血液中カドミウム量(Cd-B)の変化



※　Nomiyama et al.（2002）より引用（文献 5‐29）

5.7　メタロチオネイン（MT）

MT はシステイン残基が豊富な低分子量蛋白質で、亜型としてⅠ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳの 4 種類が見いだされている。MT-Ⅰ、Ⅱは体内に広く存在し、カドミウム、亜鉛、銅などの 2 価重金属イオンで誘導合成されるが、カドミウムの誘導合成能がもっとも高い。臓器では、肝・腎において誘導合成され、濃度も高くなる。MT-Ⅲと MT-Ⅳ は、それぞれ神経細胞と消化管の上皮細胞に存在するが、カドミウムにより誘導合成されない。

MT-I 及び II は、カドミウム、銅、亜鉛イオンと結合する性質を有する。このことによって、①肝・腎細胞内でカドミウムと結合して遊離カドミウムによる毒性を抑制、②血液中では Cd-MT としてカドミウムを移送、③腸管上皮 MT はカドミウム吸収におそらく関与、④胎盤細胞中に存在し、カドミウムの胎児移行を阻害する等があり、とりわけ①が重要である。MT とカドミウムとは配位結合をしており、MT が分解を受けると、遊離したカドミウムイオンによって腎障害が発生すると考えられている。

近年、MT 産生に関わる遺伝子多型が発見されているが、現時点ではカドミウムの毒性発現と関連する情報はない。

6．ヒトにおける有害性評価

6.1 急性影響

6.1.1 吸入曝露

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

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

なお、現時点での日本における職域の許容濃度勧告値、すなわち、健康な男子労働者が 1 日 8 時間、週 40 時間働く環境において有害な健康影響が生じないとされるカドミウム濃度は、0.05 mg/m^3 と設定されている（文献 6.1.1‑1）。

6.1.2 経口摂取

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

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

なお、急性カドミウム中毒を経験した人々の追跡調査研究はない。

6.2 慢性影響

6.2.1 腎臓への影響

職業的に曝露される場合と一般環境の住民が曝露される場合がある。前者では、カドミウムを含む微細粒子を吸入し、肺や消化管を介して体内に取り込まれる。後者は、カドミウムを含有する食品などを経口的に摂取することにより、腸管から吸収されて体内に取り込まれる。急性影響の場合（上記 6.1）には、曝露経路に特徴的な影響が知られるが、長期曝露による慢性影響の場合には、腎臓が主要な標的臓器であることが広く認められている。また、下記のように職業的あるいは一般環境を問わず、カド

ミウム曝露を受けて体内に取り込まれたカドミウムによる慢性影響として、近位尿細管障害を主症状とする腎機能障害が生じることが知られている。

歴史的には Friberg によるカドミウム作業者における研究が最初の報告であり、カドミウム作業者に観察される腎機能障害は、低分子量蛋白質の尿への排泄量が増加することが特徴であると報告された（文献 6.2.1‐1）。その後、カドミウム作業者における腎機能が詳細に検討された。糸球体において濾過された血漿中の低分子量蛋白質、アミノ酸、グルコース、カルシウム、リン、尿酸などの分子量 40,000 以下の物質のほとんどすべては、正常な状態において尿細管で再吸収されて血液中を循環するが、カドミウムにより近位尿細管の再吸収機能が低下すると、これらの物質の尿中への排泄量が増加することが判明した（文献 6.2.1‐2、 6.2.1‐3）。

他方、作業環境ではなく一般環境におけるカドミウム土壌汚染地域の住民において近位尿細管機能異常が生じることが、臨床・疫学研究によって明らかにされた。すなわち、富山県神通川流域に多発したイタイイタイ病患者の腎機能障害は、腎糸球体の異常によるものではなく、近位尿細管における再吸収障害が主体であること（文献 6.2.1‐4）、腎性糖尿、アミノ酸尿、尿細管リン再吸収率（%TRP）の低下がみられ、イタイイタイ病の腎機能障害は病態生理学的に見てファンコニー症候群[9]であると診断されている（文献 6.2.1‐5、 6.2.1‐6）。

Järup らは､カドミウム摂取量が 30µg/日と 70µg/日（体重 70kg とすると現行の PTWI に相当する）の場合、一般集団ではそれぞれ、1%と 7 %に腎機能障害が観察されること、また、鉄欠乏のある集団では、それぞれ、5%と 17%に腎機能障害が観察されることを推定している（文献 6.2.1‐7）。また、Flanagan らは、血清フェリチンが 20ng/mL 以下である鉄欠乏の成人女性では、正常な成人女性よりもカドミウムの吸収が多く、カドミウムによる健康リスクが高いと報告している（文献 5‐5）。他方、Tsukahara らは、国内 6 府県在住の成人女性 1,482 人末梢血と一時尿を採取して解析をおこなっている。対象者は、非喫煙者 1,190 人を貧血群（ヘモグロビン＜10g/100mL、フェリチン＜20ng/mL）37 人、鉄欠乏群（ヘモグロビン≧10g/100mL、フェリチン＜20ng/mL）388 人及び対照群（ヘモグロビン≧10g/100mL、フェリチン＞20ng/mL）765 人に分け、貧血群及び鉄欠乏群について年齢及び居住県を一致させた対を対照群から選出し、貧血群及びその対照群の 36 対、鉄欠乏群とその対照群 280 対の比較を行った。その結果、貧血群、鉄欠乏群いずれの群でも尿中のカドミウム、α1-microglobulin（α1-MG）、β2- microglobulin（β2-MG）は有意な上昇を示さなかったことから、一般の日本人成人女性に広く認められる、治療の対象にはならない潜在的な貧血及び鉄欠乏では、カドミウムの吸収は有意な上昇には至らないと結論している（文献 6.2.1‐8）。

最近、きわめて微量の重金属類（カドミウム、鉛、水銀、ヒ素）に曝露した子供において、腎臓及び神経系（ドーパミン作動神経系）に軽微な影響を示す可能性を示唆する疫学調査が報告された（文献 6.2.1‐9)。この研究では、フランス、チェコ及びポーランドの三カ国の非鉄金属精錬所周辺に居住する子供（合計 804 人; 平均年齢幅 8.5～12.3 歳）を対象に断面調査を行い、血液中と尿中の重金属類濃度並びに各種マーカーの解析を行った。その結果、血液中及び尿中カドミウムと、尿細管障害の指標となる尿中レチノール結合蛋白質（RBP）、クララ細胞蛋白質（CC16S）及び N-acetyl-β-d-glucosaminidase（NAG）との間に、曝露量依存的に有意な相関が観察された。尿中への RBP、CC16S 及び NAG の排泄量の有意な上昇が観察された群の血液中及び尿中カドミウム排泄量はきわめて低く、著者らの表現によれば、日本や中国の高度に汚染された地区における成人集団の数値の 5 分の 1 から 10 分の 1 の値に相当すること、ならびに子供の腎臓機能は感受性が高く影響を受けやすい可能性を推測して

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

いる。また、同集団では、血液中の鉛濃度の上昇にともない、糸球体機能異常の指標として用いられる血清中クレアチニン、ならびに近位尿細管異常の指標である β2-MG 濃度の上昇が観察された。さらに、従来の知見とは異なり、鉛曝露によってドーパミン代謝への影響は観察されなかったが、他方、血液中カドミウム濃度や尿中総水銀排泄量との間に負の相関が観察された。これらの結果から、著者らは、子供がカドミウムや水銀に曝露されることにより、腎機能とドーパミン作動神経系に対して軽微な影響が生じると結論している。

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

6.2.2　カドミウム土壌汚染地域住民における影響

6.2.2.1　近位尿細管機能障害の診断基準

カドミウム中毒の典型的事例は、イタイイタイ病であり、カドミウムの曝露に加えて様々な要因（妊娠、授乳、老化、栄養不足等）が誘因となって生じたものである。イタイイタイ病認定に関わる検診のため、旧環境庁は、1976 年にカドミウム土壌汚染地域住民に対する健康調査方式を制定した。当時、この方式は、「蛋白尿及び糖尿の有無をスクリーニングとして、これにクレアチニンクリアランス、低分子量蛋白尿、%TRP、尿アミノ酸分析、血液ガス分析の諸検査を行うもので、現在の腎臓病学の水準に照らしても非常に高度な内容を有している」と評価された（文献 6.2.2 - 1）。1976～84 年にかけて「環境庁新方式」によりカドミウム土壌汚染地域住民健康調査が、日本の主要なカドミウム土壌汚染地域をほぼ網羅するかたちで、秋田、福島、群馬、富山、石川、兵庫、長崎、大分の 8 県において実施された（表 10）（文献 6.2.2 - 2）。第 1 次検診 A 項目が陽性を示した者について、第 1 次検診 B が同じ尿を用いて行われた。第 2 次検診は、第 1 次検診 B 項目のいずれか 1 つ以上に該当する者を対象として実施された。第 2 次検診の結果、%TRP[10]が 80%以下を示した者を第 3 次検診の対象として、入院検査（2 泊 3 日）で詳細な尿細管機能検査並びに骨 X 線検査が実施された。第 1 次から第 3 次までの結果を総合して、低分子量蛋白尿、糖尿、全般性アミノ酸尿の 3 項目のうち 2 項目以上に該当する場合を「近位尿細管機能異常の疑い」とし、さらに%TRP が 80%以下のリン再吸収機能の低下、血液中重炭酸イオン濃度が 23mEq/L 未満のアシドーシスを認める場合には「近位尿細管機能異常の存在」と診断した。この調査結果から、カドミウム環境汚染地域の住民では，近位尿細管機能異常やその疑いがある者が非汚染地域に比べて多く、汚染程度との間に有意な関係がみられた。

[10] %TRP：尿細管リン再吸収率。

表 10　カドミウム土壌汚染地域住民健康調査方式

	第 1 次検診 A	第 1 次 検 診 B	第　2　次　検　診	第　3　次　検　診
対象者	50 才以上の住民	第 1 次検診 A で尿蛋白 100mg/L 以上で、かつ*尿糖（±）以上のもの *（本調査では「かつ」ではなく「または」とした）	第 1 次検診 B で次に掲げる 1 つ以上に該当するもの (1)β2-MG 陽性（10mg/L 以上） (2)RBP 陽性（4mg/L 以上） (3)リゾチーム陽性(2mg/L 以上) (4)総アミノ酸(20mM 以上) (5)カドミウム(30μg/L 以上)	第 2 次検診で%TRP が 80%以下のもの
試料	早朝尿	第 1 次検診 A で用いた早朝尿に 1/100 量の 10%塩化ナトリウム水溶液を加えて 4℃に保存したもの	(1)　時間尿 (2)　血液	(1)　早朝尿、時間尿、全尿 (2)　血液
検診項目	1.　問診 2.　尿検査 (1)　蛋白質定量 (2)　糖定性 3.　血圧測定	1.　尿中低分子量蛋白質定性 (1)β2-MG (2)RBP またはリゾチーム 2.　尿中総アミノ酸定量 3.　尿中カドミウム定量	1.　身長・体重計測 2.　尿検査 (1)　クレアチニン定量 (2)　無機リン定量 3.　血液検査 (1)　クレアチニン定量 (2)　無機リン定量	1.　身長・体重計測 2.　尿検査 (1)蛋白質定量　(2)糖定量　(3)低分子量蛋白質定量 (4)総アミノ酸定量　(5)アミノ酸分析　(6)クレアチニン定量 (7)無機リン定量　(8)尿沈渣　(9)尿細菌培養 3.　血液検査 (1)糖定量（空腹時）　(2)クレアチニン定量 (3)無機リン定量　(4)血清アルカリフォスファターゼ定量 (5)血清電解質定量（Na, K, Ca, Cl）　(6)尿素窒素定量 (7)糖負荷試験 (8)血液ガス分析(pH,重炭酸イオン) 4.　X 線直接撮影 5.　その他医師の必要と認める検査項目 6.　検診担当医所見

※　環境保健レポート（1989）から引用（文献 6.2.2 - 2）
「注意」環境保健レポートの中で mg/dL であった単位を mg/L に統一。

6.2.2.2　近位尿細管機能異常の検出とその予後

富山県神通川流域においては、1979～1984 年に実施された「環境庁新方式」による健康調査に引き続き、1985 年からは経過及び予後調査が実施され、その後 1985～1996 年までの調査結果が報告された（文献 6.2.2－3、6.2.2－4）。1985～1996 年の住民健康調査では、1979～1984 年の調査における 1 次検診 A 陽性者、3 次検診受診者などの有所見者を対象に検診が実施された。その結果、尿中 β2-MG 排泄量の増加、クレアチニンクリアランスの低下が観察され、近位尿細管機能異常の悪化が観察されている。この報告書においては、尿中 β2-MG の上昇には加齢による影響が示唆されること等により、近位尿細管機能の経時的変化については、今回のデータから判断することは、困難であると総括されている。他方、これに対して、年齢を合わせた比較検討から、単に加齢にともなう生理現象ではなくカドミウム曝露量の増加によって尿中 β2-MG 排泄量が増加することが指摘されている。その根拠として、カドミウム曝露により生体内で合成される低分子量蛋白質 MT の尿中排泄量が尿中 β2-MG 排泄量と同様の挙動を示すこと、その排泄量はイタイイタイ病認定患者群とその要観察者群がもっとも高く、次にカドミウム土壌汚染地域住民群であり、非土壌汚染地域住民群はもっとも低いことが報告されている（文献 6.2.2－5)。

汚染水田土壌の改良事業開始から 11 年後に実施された追跡調査では、事業の完了した地区の男女住民において、米中カドミウム濃度、並びに米からのカドミウム曝露量の低下が観察された。その結果として尿中カドミウム排泄量の有意な低下がみられたが、尿中 β2-MG 排泄量及び尿中グルコース排泄量は、有意に増加していた（文献 6.2.2－6、6.2.2－7）。

石川県梯川流域の高度汚染地区住民について、汚染水田土壌改良後に 5 年間観察したところ、観察開始時に尿中 β2-MG 排泄量 1,000 μg/g Cr 未満であった被験者の大部分は、5 年後においても 1,000 μg/g Cr 未満であり、増加はみられなかった。しかし、開始時に 1,000 μg/g Cr 以上の数値であった被験者では、5 年後には明らかな上昇が認められた（文献 6.2.2－8）。

長崎県厳原町（現：対馬市）佐須地区住民の 10 年間にわたる観察では、初回調査時に尿中 β2-MG 排泄量 1,000 μg/g Cr 以上を示した 16 人の尿中 β2-MG 排泄量の幾何平均値は、10 年後に 2 倍近く上昇したのに対して、初回時に 1,000 μg/g Cr 未満の 30 人では、顕著な変化はみられなかった（文献 6.2.2－9）。

兵庫県生野鉱山汚染地域では、30 歳以上の住民 1 万人以上から採尿を行い、カドミウムの影響による尿細管機能障害の可能性があると考えられる者 13 人が選別された。この 13 名の尿中カドミウム排泄量の平均値は 13.1μg/L、尿糖陽性者 7 人であった（文献 6.2.2－10）。また、汚染地域の 50 歳以上の住民の早朝尿を分析した報告では、蛋白、糖ともに対照地域住民の約 2 倍の陽性率を示し、β2 -MG 濃度が 10,000μg/L 以上の高濃度である者は、汚染地域で 7.1%、非汚染地域で 0.65%であった（文献 6.2.2－11）。

6.2.2.3　近位尿細管機能障害の検出方法と診断基準

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

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

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

＊　尿中カドミウム排泄量を表示する際、随時尿の場合は、尿の濃縮・希釈の影響を除外するために単純濃度の表示は適切ではなく、同じ尿のクレアチニン濃度を測定し、単位クレアチニン濃度当たりに換算して表示する必要がある。しかし、尿中クレアチニン量は、筋肉量と関連しているために、男性では女性より高く、また高齢者では低くなる傾向がある。したがって、尿中カドミウムのクレアチニン補正値を比較する場合は、性・年齢を考慮することが必要である。

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

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

従来からの数多くの疫学調査データを比較する上で便利なことから、β2-MG は現在でも広く指標として用いられているが、近位尿細管機能障害の特異的指標ではない。β2-MG は、自己免疫疾患、ウイルス感染症、並びに β2-MG の産生が増加する悪性腫瘍のような病態において血液中 β2-MG 濃度が上昇し、糸球体基底膜を通過する β2-MG が増加する。その結果、近位尿細管機能障害がなくても尿中 β2-MG 排泄量は増加する。尿中排泄量の増加が近位尿細管機能障害によるものか、それとも上記疾患などの原因によるかを鑑別する場合には、尿中と血液中の β2-MG の値を比較する。血液中 β2-MG 濃度が正常で尿中 β2-MG 排泄量が増加している場合には近位尿細管機能障害が疑われるが、鑑別しなくてはならない疾患として、腎盂腎炎、アミノグリコシド系抗菌薬による腎機能障害などがある。尿中 NAG 排泄量と異なる点は、尿細管の数が著しく減少した腎機能障害においても、障害の程度に応じて尿中 β2-MG 排泄量は増加することである。

カドミウムによる近位尿細管機能障害の有無を判断するための尿中 β2-MG 排泄量

のカットオフ値[11]として、スウェーデンやベルギーにおける疫学調査においては、対照地域集団の平均値と分布（平均値＋2×標準偏差）をもとに 300～400μｇ/g Cr の値がしばしば用いられてきた。しかしながら、この値は、正常な腎機能を有するヒトにおける排泄量に相当する場合がある。すなわち、血漿中の β2-MG 濃度がおよそ 0.5～2.0mｇ/L において、糸球体で濾過される原尿に排泄される β2-MG 量は、１日に 80～360mｇと見積もることができる。低分子量蛋白質の場合、正常な状態において近位尿細管における再吸収率は 99.9%以上であることから、一日に尿に排泄される β2-MG 量は原尿に排泄される量の 0.1%以下であり、80～360μｇ以下となる（文献 6.2.1‐7）。一日に排泄されるクレアチニン量には筋肉量などによる個人差があるが、仮に 1.0g を用いると、360μｇ/g Cr より小さい数値が得られる。

カドミウムによる健康影響は、ファンコニー症候群を呈して骨病変を示すイタイイタイ病から、低分子量蛋白のみを主たる症候とする軽度のものまで広範囲にわたることから（文献 6.2.2‐14）、尿中 β2-MG 排泄量については、カドミウム曝露に加え、他の腎機能障害の診断指標との整合性を総合的に判断する必要がある。イタイイタイ病の診断基準として用いられてきた尿中 β2-MG 排泄量 10,000μg/L（クレアチニンの排泄量によるが、概ね 5,000～20,000μg/g Cr 程度の幅がある数値）は、きわめて重症の近位尿細管機能障害の検出に用いられてきた。他方、前述の疫学的知見（6.2.2.2 近位尿細管機能異常の検出とその予後）やカドミウム土壌汚染地域であった小坂町における疫学調査（文献 6.2.2‐15）から、尿中 β2-MG 排泄量 1,000μg/g Cr をカットオフ値として用いることが妥当と考えられ、この値を超えた場合にはカドミウムへの曝露量と尿中 β2-MG 排泄量異常値の発生率との間に明確な用量-反応関係が成立することが報告されている。

6.2.3　カルシウム代謝及び骨への影響

6.2.3.1　骨への影響に関する知見

カドミウム土壌汚染地域住民においては、低分子量蛋白質の尿中排泄量の増加をともなう近位尿細管再吸収障害が多発している。この尿細管機能異常が継続すると、カルシウム・リン代謝異常をきたし、さらにこの代謝異常が続くと他の要因も加わってイタイイタイ病の典型的症状である骨軟化症を呈する。

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

富山県神通川流域のカドミウム土壌汚染地域において、尿中 β2-MG 排泄量が 1,000 μg/g Cr 以上の女性 85 人では、尿中カルシウム排泄量の増加、尿細管におけるリン再吸収機能の低下、血清無機リン濃度の低値、血清アルカリホスファターゼ活性の高値、及び骨量の減少が観察された。さらに、これら骨・カルシウム・リン代謝異常の程度は、尿中 β2-MG 排泄量と有意な相関がみられ、尿細管機能障害の重症度と関連していた（文献 6.2.3‐1）。尿中への β2-MG 排泄率 10%以上を示した高度尿細管機能障害の患者（男性 21 人、女性 13 人）では、ビタミン D 代謝における血液中 25-水酸化ビタミン D 濃度は正常範囲内にあった。一方、血液中 1,25-水酸化ビタミン D 濃度は正常から高値を示し、低値のものはみられなかったが、血液中 1,25-水酸化ビタミン D 濃度は糸球体濾過量との間に有意な相関が認められ、機能するネフロン数が減少するほど血液中濃度は低下した。また、対照と比較して、血清リン濃度の低値、血清アルカリホスファターゼ活性及びオステオカルシン濃度の高値に示される骨代謝回転の

[11] カットオフ値：該当の検査項目の正常範囲と異常範囲を区切る値。

亢進が男女ともに認められた。なお、血液中副甲状腺ホルモン濃度は正常上限値をやや超える高値を示したが、血清カルシトニン濃度は正常範囲内にあった（文献 6.2.3‐2）。これらの結果より、カドミウムの尿細管機能障害による骨代謝異常の発生は、近位尿細管細胞における 1,25-水酸化ビタミン D 産生障害による機序よりも尿細管リン再吸収能低下による低リン酸血症が重要な役割を果たしていると考えられた。

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

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

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

過剰なカドミウム曝露がない都市部の女性住民を対象に骨密度と尿中カドミウム排泄量との関連が検討されている（文献 6.2.3‐9）。この調査によると、40～88 歳の女性 908 人の踵骨の骨密度は年齢とともに低下していた。他方、尿中カドミウム排泄量（対象者全体の幾何平均±幾何標準偏差; 2.87±1.72 μg/g Cr）は、55～60 歳までは加齢とともに明らかな上昇傾向を示したが 60 歳以降ではやや低下した。骨密度は、年齢・閉経・ボディマスインデックス（Body Mass Index：BMI）による影響を受けることから、これらの要因並びに尿中カドミウム排泄量を加えた重回帰分析を行った。その結果、年齢・体格などを統計的に調整しても、尿中カドミウム排泄量と骨密度との間に負の有意な相関が認められたことから、一般環境からのカドミウム負荷により骨量減少がもたらされると結論づけている。通常、女性における骨密度に影響する要因は、閉経後の女性ホルモンの減少が最も大きく、その他として運動、栄養の不足等が重要な要因である。本研究は、40～88 歳と幅広い年齢対象を同時に解析しているが、年齢階層別による解析を行っていれば、カドミウム体内負荷が女性の骨密度に及ぼす影響の有無について、より明確な知見が得られたと思われる。今後、通常生活で摂取されるカドミウムが、どの程度骨密度に影響を与えるかについては、さらなる研究が求められるといえる。

6.2.3.2　骨・カルシウム代謝異常とその診断法

イタイイタイ病の主要病変は、近位尿細管機能障害及び骨粗鬆症をともなう骨軟化

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

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

カドミウムの標的臓器は腎臓であり、近位尿細管上皮細胞に蓄積して再吸収機能に障害を及ぼす。富山県神通川流域のカドミウム土壌汚染地域では、尿中低分子量蛋白質排泄量増加の例からリン再吸収障害及び代謝性アシドーシスを呈する高度の尿細管機能障害例まで種々の段階の尿細管機能障害が多発している。したがって、イタイイタイ病にみられる骨軟化症は、カドミウムによる尿細管機能障害によるもの（cadmium-induced renal tubular osteomalacia ; カドミウムによる尿細管機能障害性骨軟化症）と考えられている（文献 6.2.3 - 12）。

なお、細胞培養実験、動物実験（文献 6.2.3 - 13、6.2.3 - 14、6.2.3 - 15）及び疫学調査（文献 6.2.3 - 16、6.2.3 - 17）の成績に基づき、腎機能障害を介さずにカドミウムの骨への直接的な影響による骨量減少から骨代謝異常が生じて骨粗鬆症が生じることが示唆されているが、臨床・疫学研究上、否定的な調査結果も報告されている （文献 6.2.3 - 18）。

6.2.4　呼吸器への影響

6.2.4.1　上気道

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

6.2.4.2　下気道

カドミウム取り扱い作業者においては、様々な重症度の慢性閉塞性肺疾患が報告されてきた。スウェーデンでは、43 人のカドミウム取り扱い作業者に、呼吸困難や残気量の増加をともなう肺機能障害が報告されている。イギリスでは、カドミウムに長期間曝露された労働者に呼吸機能障害が生じることが報告されている。これらの症例は、自覚症状や他覚所見から肺気腫と診断されたが、病理学的確認はなされていない。国内研究でも、フローボリウム曲線を用いた呼吸機能検査で、カドミウム取り扱い作業者のうち、高曝露群では努力性呼気肺活量（FVC）や一秒率（$\%FEV_1$）、FVC の 75%、50%、25%の流量等の予測値は明らかに悪化し、低曝露群でも FVC や$\%FEV_1$の低下が報告されている（文献 6.2.4 - 1）。カドミウム労働者を対象とした胸部 X 線により、72 人中 17 人にびまん性間質性線維症と読み取れる所見が認められた。

アメリカ合衆国では 1988～1994 年に実施された調査において、16,024 人の一般住

民を対象に喫煙習慣等を調整した上で尿中カドミウム排泄量と呼吸機能との関連が調べられた。年齢、性、人種、教育、職業、BMI、禁煙後の期間（禁煙者のみ）、喫煙指数（年間当たりのタバコのパック数×喫煙年数）、尿中コチニン排泄量、主要食品の日常摂取量を調整したところ、喫煙群と禁煙群においては、尿中カドミウム排泄量と一秒量（FEV_1）、FVC、%FEV_1 の間に有意な負の関連性が認められたが、非喫煙群においては、これらの関係はみられなかった。タバコに含まれるカドミウムがタバコに関連した呼吸器疾患の増悪に影響している可能性が示唆された（文献 6.2.4‐2）。また、カドミウム取り扱い作業者で気管支炎と診断された疾患の過剰死亡率は、カドミウムの曝露濃度と曝露時間に関連しているとの疫学調査が報告されている。

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

6.2.5　高血圧及び心血管系への影響

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

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

日本では、カドミウム土壌汚染地域における疫学的検討が行われている。富山県神通川流域に居住する腎尿細管機能障害を有する 40 歳以上の女性 471 人を対象とした調査では、非汚染地域の 2,308 名の女性と比較して血圧が低い傾向が認められた（文献 6.2.5‐5）。同様に、環境庁によって行われた日本のカドミウム土壌汚染地域 7 ヶ所と非汚染地域住民の高血圧罹患率を比較した調査では、石川県梯川流域と富山県神通川流域住民の尿蛋白尿糖同時陽性者の高血圧罹患率は、対照地域に比べ低い傾向であった（文献 6.2.2‐2）。また、イタイイタイ病の認定患者や経過観察を要する要観察者として判定された者の血圧値を同年齢の対照と比較検討した報告としては、篠田ら（1977）や Kagamimori らの報告（文献 6.2.5‐6、6.2.5‐7）があるが、いずれも対照群と比較すると、収縮期と拡張期血圧が共に低いと報告している。以上、尿細管機能障害が進行した患者群の場合には、カドミウム曝露が血圧上昇を抑制する結果が得られている。これは、ナトリウム排泄を制御するレニン・アンギオテンシン系の異常（文献 6.2.5‐6）、あるいは近位尿細管再吸収障害による腎臓中ナトリウム排泄量の増加（文献 6.2.5‐8）などが原因と考えられている。

これらの報告を総合的に判断すると、カドミウム曝露と血圧変動との間に一定方向

への傾向は認められないと考えられる。

6.2.6　発がん

化学物質の発がん性評価に際して、遺伝子傷害性があるかどうかはきわめて重要な判断基準となる。遺伝子傷害性の判断のために、変異原性や染色体異常、さらにはDNA付加体形成の有無が検討されている。IARCの専門委員会などによれば、カドミウムの変異原性は、微生物では観察されず、ほ乳類細胞においてはきわめて弱いと判断されている。また、カドミウムがヒトリンパ球において姉妹染色分体交換を生じさせることや、細胞成長を阻止しない濃度のカドミウムによるDNA鎖切断が観察されている。

実験動物におけるカドミウムによる発がんについて、数多くの研究がなされている。ラットにカドミウムを吸入、注射、経口で投与すると、精巣、肺、前立腺、造血系、並びに皮下や筋肉の注射部位に腫瘍の発症が認められる。他方、マウスやハムスターではカドミウムの発がんに関する研究は比較的少なく、発がんについても否定的な報告が多い。動物種差による発がんのおこりやすさの原因のひとつとして、当該組織におけるMT誘導量の違いが指摘されている。

ヒトにおけるカドミウムと発がんとの関係に関する報告は、スウェーデンのニッケル・カドミウム蓄電池工場の男性労働者を対象とした研究で、統計学的な比較検討の結果、酸化カドミウム粉じんに曝露した労働者において、前立腺がんの標準化罹患比が有意に高かった。その後も追跡調査が行われ、3,025 人の従業員をコホートとして解析がなされていたが、前立腺がんとの関連性は、もっとも最近の調査では消失している。また、肺がんは、5%有意水準で過剰な死亡と判断された。しかし、喫煙習慣のデータは利用されず、交絡因子として水酸化ニッケルと溶接フュームの曝露があるため、この研究から導かれたカドミウムによる肺の発がんについての結論は確実ではない。その他、最新の報告（文献 6.2.6‐1）では、1947～1975 年に初めて勤務し、最低1年間勤続した労働者 926 人を 2000 年まで追跡した結果、咽頭がんの標準化死亡比（SMR）が 559（観察数 4、期待値 0.7）と有意に高かったが、肺がんの SMR は 111（観察数 45、期待値 40.7）、前立腺がんの SMR は 116（観察数 9、期待値 7.5）といずれも有意ではなかった。以上の結果より、カドミウム化合物がヒトに肺がんを引きおこすとの仮説は支持されないと結論付けた。

米国 National Institute for Occupational Safety and Health によるカドミウム精錬・再生工場の作業者の調査データに基づく解析で、肺がんの発症にカドミウムが関与しているとの調査結果が報告された（文献 6.2.6‐2）。しかし、これに対して、同一の工場を対象とした別の研究では否定的な見解が示された（文献 6.2.6‐3）。肺がん死亡者において、高濃度のヒ素曝露の可能性があることが指摘されている。

日本のカドミウム土壌汚染地域における調査でも、カドミウムと発がんについて明確な関連性は報告されていない。Arisawa ら（2001）が長崎県対馬のカドミウム汚染地域における全がんの標準化罹患比（SIR）について調査を行ったところ、対馬全体を基準とした時の地域全体、尿中 β2-MG 排泄量 1,000 μg/g Cr 以上群及び 1,000 μg/g Cr 未満群では、それぞれ 71（95% CI : 44～107）、103（95% CI : 41～212）及び 58（95% CI : 32～97）であり、発がんの増加はみられなかった（文献 6.2.6‐4）。

1993 年に出版された IARC 文書では、「ヒトにおいて発がん性があると判断するために十分な証拠があるという判定」（グループ 1）と記載されている。しかし、上記のように相反する報告が多数あり、IARC の評価の根拠となった調査研究における曝露レベルの推定などに問題があることから、「ヒトにおいて発がん性があると判断するには証拠が限られており、実験動物において発がん性があると判断するには十分な証拠がある」（グループ 2A）とすることが妥当との見解もある（文献 6.2.6‐5）。

以上のことから、今回リスク評価の対象としている一般環境におけるカドミウムの

長期低濃度曝露では、明らかに発がん性があるとの結論を導き出すことは難しい。

6.2.7　生命予後

カドミウムと生命予後との関係に関する調査によれば、神通川流域のカドミウム土壌汚染地域住民の SMR は、非汚染地域に比べて低いとの報告（文献 6.2.7－1、6.2.7－2）があったが、その後、この見解はカドミウム土壌汚染地域住民を対象とした複数の調査研究によって否定されている。すなわち、いずれの地域においても、腎機能障害の程度と生命予後の短縮との間に有意な関係が認められている（文献 6.2.7－3 ～ 6.2.7－18）。

イタイイタイ病及び要観察者は、尿蛋白や尿糖が陰性のカドミウム土壌汚染住民に比べて生存率が低く（文献 6.2.7－6）、生存期間はイタイイタイ病患者で 3.4 年、要観察者で 1.6 年（文献 6.2.7－7）短縮していたことが報告されている。また、神通川流域のカドミウム土壌汚染地域住民において、蛋白尿 10 mg/dL 以上の陽性群を、10～30 mg/dL、30 mg/dL 以上の 2 群に分け、腎機能障害の程度と死亡との関連を検討したところ、蛋白尿の程度と死亡リスクとの間に用量-反応関係が観察されている（文献 6.2.7－9）。

石川県梯川流域のカドミウム土壌汚染地域におけるコホート調査が行われた。1981～1982 年に行われた健康影響調査の受診者 3,178 名を約 9 年間追跡し、尿中 β2-MG 排泄量のカットオフ値を 1,000μg/g Cr に設定して、これ以上の濃度の群を陽性群、この数値未満の濃度の群を陰性群として比較検討した。その結果、陽性群の SMR は、男 129.5（95%CI：104.0～155.0）、女 146.0（95% CI：121.5～170.6）と、全国に比べて有意に高かった。同様に、陰性群の SMR は、男性で 78.0（95% CI：67.1～88.9）、女性で 77.2 （95% CI：64.5～89.9）と有意に低い値であった。Cox 比例ハザードモデルを用いた解析でも、陽性群の陰性群に対する死亡のリスク比は、男 1.4、女 1.8 と有意に高かった（文献 6.2.7－11）。また、尿中 β2-MG 排泄量を 300 μg/g Cr 未満、300～1,000 μg/g Cr、1,000～10,000 μg/g Cr、10,000 μg/g Cr 以上の 4 群に分けて死亡と近位尿細管機能障害の用量-反応関係を検討したところ、死亡のリスク比は 300 μg/g Cr 未満を 1 とした時、男の各群で 1.27、1.47、1.69、女では 1.58、2.04、2.43 と尿中 β2-MG 排泄量の増加にともなって死亡のリスク比も有意に上昇していた（文献 6.2.7－11）。さらに、近位尿細管機能障害の指標として尿蛋白、尿糖、尿中アミノ酸を用いて、各指標についてカットオフ値に基づき正常群と異常群に二分した場合も、各指標の陽性群の陰性群に対する死亡を指標としたリスク比が有意に上昇していた（文献 6.2.7－19）。なお、尿中 β2-MG 排泄量陽性群の SMR の上昇に寄与する死因としては、心不全、脳梗塞と腎疾患が報告されている（文献 6.2.7－13）。

さらに、この健康影響調査の受診者を 15 年間（文献 6.2.7－14）及び 20 年間（文献 6.2.7－15）追跡した結果では、上記の 9 年間追跡結果を支持する報告がなされている。特に、尿中カドミウム排泄量を男性では 5 μg/g Cr 未満、5～10、10 μg/g Cr 以上の 3 群に、女性で 5 μg/g Cr 未満、5～10、10～30、30 μg/g Cr 以上の 4 群に分け、5 μg/g Cr 未満に対する 5 μg/g Cr 以上の各群死亡のリスク比を検討したところ、男性で 1.14（95%CI：0.94～1.39）、1.45（95%CI：1.12～1.87）、女性で 1.26（95%CI：0.98～1.39）、1.55（95%CI：1.12～1.87）、1.89（95%CI：1.20～2.96）と濃度が増加するのにともなって死亡のリスク比が上昇することが報告されている。

長崎県対馬の厳原町（現：対馬市）のカドミウム土壌汚染地域住民健康調査受診者について、SMR の基準集団として当該地域を含む対馬の全住民（40 歳以上、22,429 人）を用いた調査が行われた。40～92 歳の男女 275 名を対象とした 7 年間の追跡調査では、尿中 β2-MG 排泄量が 1,000 μg/g Cr 以上群の SMR は、男性で 147（95% CI：76～256）、女性で 135（95% CI：94～188）であり、他方、1,000 μg/g Cr 未満の群では、男性が 67（95% CI：46～94）、女性が 65（95% CI：39～103）であった。同様の傾向

は、15 年間の調査からも得られている（文献 6.2.7‐18）。

上記の疫学調査結果は、土壌汚染地域住民におけるカドミウム曝露によって、全般的な生命予後が悪くなることを示唆している。また、基準集団の設定に際しては、土壌汚染地域内の集団だけでの比較ではなく、基準となる集団の死亡率と併せた比較が有用であることを示唆している。また、SMR を上昇させるカットオフ値として、上記の疫学調査からは、尿中カドミウム排泄量は 5 μg/g Cr となる。

6.2.8　神経・内分泌・生殖

カドミウムは、脳実質内にはほとんど取り込まれないため、脳は毒性発現の場とは見なされておらず、研究はきわめて限られている。工場労働者 42 人を対象とした断面疫学調査において、カドミウム曝露と神経行動学的影響との関係が調べられている（文献 6.2.8‐1）。尿中カドミウム排泄量と末梢神経障害、平衡感覚や集中力の異常などとの間に有意な相関関係があったことが報告されている。一般環境やカドミウム汚染地域における住民を対象とした調査研究には、特に取り上げるべき神経系障害に関する知見は報告されていない。子供の神経系に及ぼす影響に関しては、1970 年代から 80 年代に報告がなされ、最近、きわめて微量な重金属類に曝露した子供において、腎臓及びドーパミン作動神経系が微妙な影響を受けている可能性を示唆する疫学調査も報告されている（6.2.1　腎臓影響を参照）が、共存する他の金属元素の影響も無視できないことから、明解な結論を導き出すことは難しい。

高用量のカドミウムは、ラット・マウスなど実験動物において、精巣毒性を発現することが知られていた。最近、ラットを用いた動物実験において、比較的低用量のカドミウムがアンドロゲン受容体及びエストロゲン受容体を介した性ホルモン作用を有することが、同一の研究グループによって報告された（文献 6.2.8‐2、6.2.8‐3）。8 週齢の Wistar 系雄ラットを去勢してテストステロンを投与すると、去勢により萎縮していた前立腺や精嚢重量の増加が認められる。この去勢ラットにカドミウムを 10 μg/kg 体重の用量で 1 回ないし 2 回、腹腔内注射を行ったところ、前立腺及び精嚢重量増加が認められたが、その効果は抗アンドロゲン作用を有する酢酸シプロテロン同時投与では消失した。したがって、カドミウムは、アンドロゲン受容体を介する作用を有すると結論された（文献 6.2.8‐2）。他方、生後 28 日目のラットの卵巣を摘出し、エストロゲン作用を調べる試験方法である子宮肥大試験を行ったところ、5 μg/kg 体重の用量のカドミウムを 1 回腹腔内投与することによって、子宮肥大が観察された。ところが、エストロゲン作用を完全に抑える薬剤である ICI-182,780 を同時に投与すると、カドミウムによる作用は認められなかった。同様に、乳腺細胞の密度の上昇が、エストロゲンあるいはカドミウム曝露により認められ、このカドミウム曝露による影響は ICI-182,780 により抑制された。これらの影響が観察されたラットにおいて、体重減少や肝臓や腎臓における毒性は観察されていない。妊娠ラットにカドミウムを 0.5 または 5 μg/kg 体重の用量で、妊娠 12 日目と 17 日目に腹腔内投与した実験において、生まれてきた雌ラットは、生後 35 日目で体重の増加や性周期の開始時期の促進が認められた。この一連の実験によって、顕著な毒性が観察されない用量のカドミウムが女性ホルモン作用を有することが示唆された（文献 6.2.8‐3）。

また、カドミウムが胎児の成長抑制を引きおこす際に胎盤の水酸化ステロイド脱水素酵素（HSD11β2）を阻害することが、ヒト胎盤の栄養細胞を用いた実験結果から示唆されているが（文献 6.2.8‐4）、有害性との関係は明確ではない。

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

－5）。

カドミウムの男性における生殖機能に及ぼす影響について、Gennart ら（1992）は、1988～1989 年に 83 名のカドミウム曝露作業者（平均曝露期間：24.0 年）、74 名の鉛曝露作業者（平均曝露期間：10.7 年）、70 名のマンガン曝露作業者（平均曝露期間：6.2 年）及び 138 名の非曝露群を対象に生殖能力の比較を行った。その結果、カドミウム曝露作業者の尿中カドミウム排泄量は 6.94µg/g Cr であり、カドミウム曝露作業者以外の作業者（1µg/g Cr 以下）に比べて有意に高値であったが、配偶者の出生率は、非曝露群の配偶者に比べて有意な差が認められなかった。このことから、カドミウム曝露が生殖能力に及ぼす影響は無いと判断された（文献 6.2.8－6）。

以上のように、カドミウムの職業曝露や通常の食品からの経口曝露による生殖毒性については、ヒトを対象とした疫学データからは現在のところ否定的である。

7．これまでの国際機関等での評価

7.1 IARC

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

7.2 JECFA

① 第 16 回 JECFA（1972）での評価（文献 7－2）

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

② 第 33 回 JECFA（1989）における評価（文献 7－3）

PTWI として 7µg/kg 体重/週に表現が改訂された。

③ 第 41 回 JECFA（1993）における評価（文献 7－4）

第 33 回 JECFA における評価が維持された。

④ 第 55 回 JECFA（2000）における評価（文献 7－5）

従来の PTWI では、ハイリスクグループの腎機能障害の発生率が 17%となるため、PTWI を下げるべきとの Järup らの主張について検討された。職業現場でのカドミウムによる腎機能障害が発生しない尿中カドミウム排泄量を 2.5µg/g Cr（尿中カドミウム量のクレアチニン補正値）とする Järup らの論文（文献 6.2.1－7）に基づいて推定されたパラメータからワンコンパートメントモデルを用いてカドミウムの耐容摂取量が次のように試算された。食品中に含まれるカドミウムの生物学的利用率を 10%とし、体内に吸収されたカドミウムの 100%が尿中に排泄されると仮定すると、尿中カドミウム排泄量が 2.5µg/g Cr の人（体重 60kg と仮定）における食事由来のカドミウム摂取量は、0.5µg/kg 体重/日と導き出された。しかしなが

ら、Järup らの論文は、リスクの見積が不正確であるとして従来の PTWI（7μg/kg 体重/週）が維持された。なお、Järup らによる腎機能障害についての評価については、第 7 章の最後に記述する。

ワンコンパートメントモデル

$$\text{食事由来の摂取推定値} = \frac{\text{尿中カドミウム（μg/g Cr）} \times 1.2\text{（g Cr/日）}}{\text{生物学的利用率} \times \text{尿中カドミウム排泄率}} \div \text{体重（kg）}$$

$$= \frac{2.5\text{（μg/g Cr）} \times 1.2\text{（g Cr/日）}}{10\text{（\%）} \times 100\text{（\%）}} \div 60\text{（kg）}$$

$$= 0.5\text{μg/kg 体重/日}$$

⑤ 第 61 回 JECFA（2003）における評価（文献 7 - 6）

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

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

7.3 WHO 飲料水水質ガイドライン値

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

7.4 米国環境保護庁（US EPA）

7.4.1 経口参照用量（RfD）

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

7.4.2 発がん性

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

表 11　カドミウムの経口参照用量

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

※ US EPA, Drinking Water Criteria Document on Cadmium.（1985）より引用（文献 7－18）

※　Järup らによる腎機能障害についての評価

この表 1 の腎皮質中カドミウム濃度から上記ワンコンパートメントモデルを用いて尿中カドミウム濃度を計算すると、表 1 の 1 列目の値から 2 列目の値が求められる。一方、何パーセントの集団が異常になるかという割合(%)は、表 1 のカットオフ値の異なる 9 つの論文の尿中カドミウム排泄量と腎機能障害指標とを引用して、β2-MG（図 1：Scand J Work Environ Health, 1998, vol 24, suppl 1 p27 より抜粋）及び NAG の散布図を作成し、もっとも適切な推定（best guess）として表 1 を作成している。ここで、尿中カドミウム排泄量が 2.5μg/g Cr 以下であれば影響は 0%であるとしているのは、彼らの OSCAR 研究でカドミウムの職業曝露のない集団の最大値をその値として採用しているからである。また、OSCAR 研究では、尿中カドミウム排泄量が 1μg/g Cr 上昇すると、腎機能障害は 10%増加すると説明しているが、表 1 では尿中カドミウム排泄量 1μg/g Cr の上昇に対して、腎機能障害はおよそ 2～7%の増加となっている。

図 1 は、いくつかの集団における尿中カドミウム排泄量と尿中 β2-MG 排泄量の上昇（β2-MG 尿症）に関する用量-反応データを示している。しかし、高い尿中カドミウム濃度を示す集団は、職業曝露を受けていることから、経口曝露だけではなく、吸入曝露が含まれている。Friberg らは、腎の臨界濃度 180mg/kg（尿中カドミウム排泄量 9.0μg/g Cr に相当する）になると、集団の 10%に異常が出現すると推定している。カドミウムの長期にわたる経口摂取量 70μg/日で、集団の 7 %に異常が出現すると、その後の推計で示している。腎皮質中カドミウム濃度 50μg/g は、およそカドミウム摂取量で 50μg/日に相当するとしているが、その根拠は示されていない。

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

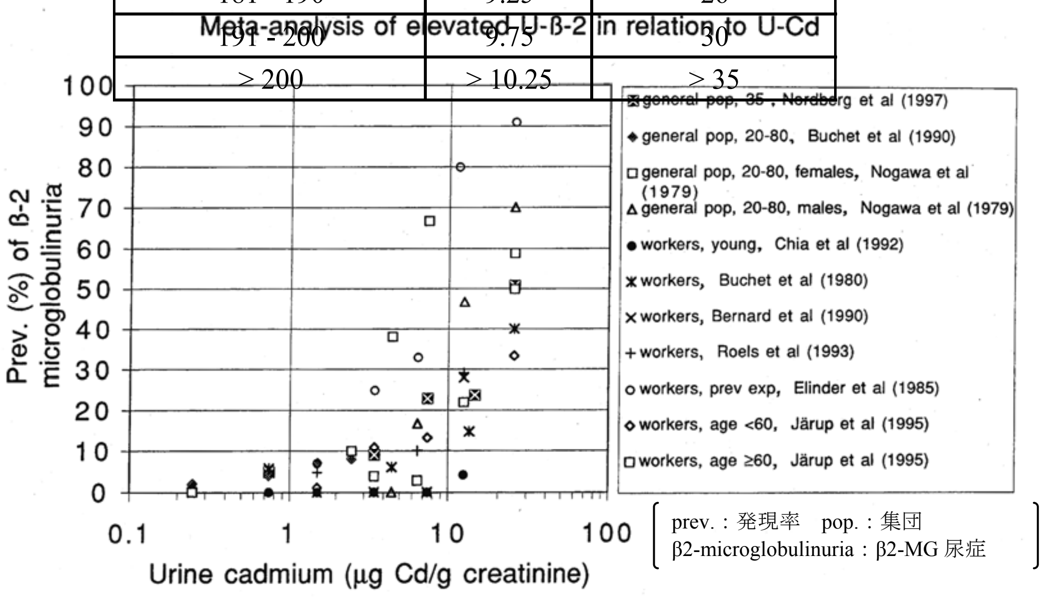
図 3 は、ある集団における食品からの平均カドミウム摂取量とカドミウムによる尿細管障害を有する人の発生率の関係を示している。カドミウム摂取量が 30μg/日の場合、1%の一般集団に腎機能障害の発生がみられ、鉄欠乏の集団では 5%に腎機能障害の発生がみられる。カドミウム摂取量が 70μg/日（体重 70kg と仮定すると JECFA の PTWI に相当）の場合、7%の一般集団に腎機能障害がみられ、鉄欠乏などのある過敏な集団では 17%の集団に腎機能障害が出現する。これらのことから、Järup らは、腎機能障害を予防するため、カドミウムの耐容摂取量を 30μg/日か、あるいはそれ以下に設定するよ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

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

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

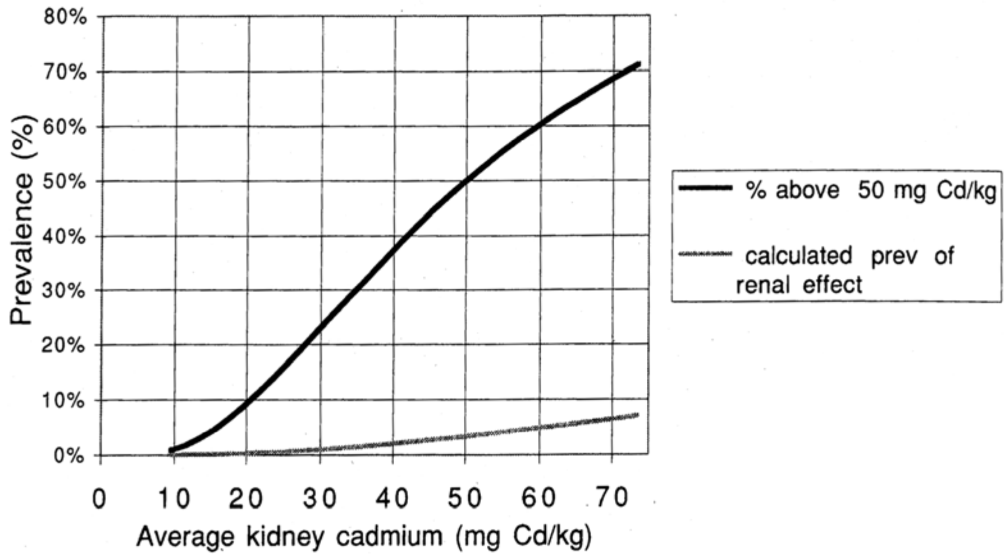
※　Scand J Work Environ Health（1998）vol 24, suppl 1 p28 より引用（文献 6.2.1－7）

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



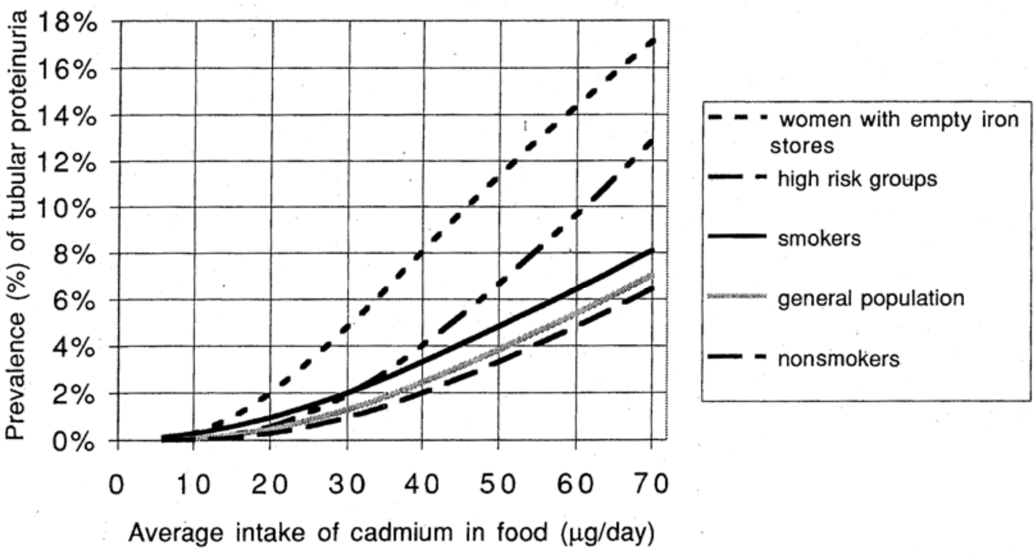
※　Scand J Work Environ Health（1998）vol 24, suppl 1 p27 より引用（文献 6.2.1－7）

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



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

図３　カドミウム摂取量と腎に対する影響の発生率



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

表２　図１におけるデータ値（尿中 β2-MG）

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

注1：単位の文献中の表記に基づく。

注2：1nmole/mmoleg cr ≒ 1μg/g cr。

８．食品健康影響評価

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

8.1　有害性の確認

8.1.1　腎機能への影響

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

8.1.2　呼吸器への影響

呼吸器に対する影響が指摘されているのは、いずれも吸入曝露による知見である。

8.1.3　カルシウム代謝及び骨への影響

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

他方、細胞培養実験や動物実験の結果では、腎機能障害を介さずにカドミウムの骨への直接的な影響による骨量減少から骨代謝異常が生じて骨粗鬆症が生じることが示唆されている。しかし、現時点のヒトにおける臨床・疫学研究の知見では、カドミウムによるカルシウム・リン代謝及び骨への影響は、尿細管機能障害によるものと考えるのが妥当である。

8.1.4　発がん性

IARC の専門家委員会では、職業性の経気道曝露による肺がんリスクが高いとする複数の研究報告に基づいてグループ１（ヒトに対して発がん性がある）に分類されているが、カドミウム汚染地域住民の疫学調査結果では、ヒトの経口曝露による発がん性の証拠が報告されていない。これらのことから、一般環境における食品を経由したカドミウムの長期低濃度曝露における今回のリスク評価に際しては、発がん性に着目することは適当ではないと考えられる。

8.1.5　高血圧及び心血管系への影響

カドミウムと高血圧あるいは心血管系との関連は、カドミウムの曝露経路や曝露量、腎尿細管機能障害の有無と程度などとの関係を検討する必要があるが、低用量のカドミウム長期曝露と高血圧や心血管系影響との関係について明確な結果を示す研究報告はほとんど無い。

8.1.6　内分泌及び生殖器への影響

実験動物を対象とした実験データでは、内分泌及び生殖器への影響が示唆されているが、ヒトを対象とした疫学的データでは、肯定的な報告はほとんどない。

8.1.7　神経系への影響

神経系においては、カドミウムは脳実質内にはほとんど取り込まれないため、脳は影響発現の場とは見なされておらず、一般環境やカドミウム汚染地域における住民を対象とした調査研究には特に取り上げるべき神経系障害に関する知見は報告されていない。

最近、きわめて微量な重金属類に曝露した子供において、腎臓及び神経系（ドーパミン作動神経系）が微妙な影響を受けているかもしれないとする疫学調査が報告されているが、これまでに確立された知見とは大きく異なること、同様なレベルの重金属曝露による子供の腎機能や脳に関する研究報告がほとんどなく、比較検討ができないことから、今回のリスク評価において対象としない。

8.2　用量-反応評価

カドミウム曝露の影響は、腎臓においてもっとも明白な所見を示すことは上述のとおりである。さらに、疫学調査結果から、近位尿細管がもっとも影響を受けやすいと認識されている。第 61 回 JECFA においても、腎尿細管機能障害がもっとも重要な健康影響であることが再確認されている。したがって、今回のリスク評価においても、腎臓の近位尿細管への影響についての研究を対象とすることが適切であると考える。この種の研究は、いくつかあるが、それぞれの研究では曝露指標、影響指標、カットオフ値など対象が様々であり、リスク評価に当たってはこれらの指標について総合的な検討を行う必要がある。

8.2.1　曝露指標

我が国においては、富山県婦中町、兵庫県生野、石川県梯川流域、秋田県小坂町、長崎県対馬など、鉱山等によりカドミウムの汚染を受けた地域、海外においても、ベルギー、スウェーデン、英国、旧ソ連、中国、米国における疫学研究の報告がある。これら研究の生物学的な曝露指標としては、尿中カドミウム排泄量や血液中カドミウム濃度、食事調査から推定するカドミウム摂取量などが使用されている。

8.2.1.1　生物学的曝露指標

近位尿細管機能障害は、様々な原因により生じることから、カドミウム曝露が原因であるかを調べるため、尿中カドミウム排泄量が曝露指標として用いられてきた。

体内のカドミウムは、糸球体から Cd-MT として濾過され、近位尿細管障害が無い場合には、100%近くが再吸収され、腎皮質に蓄積される。長期低濃度曝露では、尿中カドミウム排泄量は、腎皮質負荷量を反映するため、数多くの文献で曝露指標として使われている。

尿中カドミウム排泄量を曝露指標として耐容摂取量を算出する場合、理論モデルを用いて、尿中カドミウム排泄量から食事由来のカドミウム摂取量を予測する必要がある。Järup らは、腎機能障害がおこらない尿中カドミウム排泄量を 2.5μg/g Cr とする論

文において、食事由来のカドミウム摂取量を推定するワンコンパートメントモデルを提唱した。すなわち、長期にわたって摂取量が有意に変化しないと仮定すると、食事由来のカドミウム摂取量は、彼らのワンコンパートメントモデルによって予測できるとしている。

しかし、カドミウムによる近位尿細管障害が生じると、カドミウムは近位尿細管で再吸収されず、尿中への排泄量は増加し、Cd-MT などとして排泄される。カドミウムによる近位尿細管障害が進行すると、尿中への劇的な排泄量の増加が観察され、腎臓中カドミウム濃度が減少することが動物実験により証明されている。ヒトにおいても、カドミウム土壌汚染地域でカドミウムに長年にわたって曝露された高齢の住民の剖検例で腎臓中カドミウム濃度が低い傾向があるとの報告がある。このように重篤な腎障害が発症している場合は、尿中カドミウム排泄量はカドミウム曝露量の指標とするのは適切ではないとみなされている。また、カドミウム摂取量と尿中カドミウム排泄量との関係は、非常に複雑であり、腎障害の程度、年齢、性別、個人差等によって生物学的利用率（吸収率）や尿中排泄率は異なることから、Järup らが提唱したワンコンパートメントモデル等簡単な理論モデルを用いて尿中カドミウム排泄量から推定されるカドミウム摂取量を説明することは困難である。

血液中カドミウム濃度は、一般に体内蓄積量よりも直近の曝露を反映し、食事によるカドミウム摂取量の変化に数日遅れで追随する。食事によるカドミウム摂取量の短期変動を知る生物学的指標として、血液中カドミウム濃度は、尿中カドミウム排泄量より適当であるが、カドミウム摂取量を血液中カドミウム濃度から推定するための適当な理論モデルは確立されていない。

8.2.1.2　カドミウム摂取量

一般環境中に生活する人々のカドミウム曝露は、ほとんどが食事によるものであり、実際のカドミウム摂取量と腎臓への影響との関連が解明されれば、カドミウムの耐容摂取量の設定に非常に有効である。日本と中国では、特に主食である米のカドミウム濃度からカドミウム摂取量を推定している報告がいくつかあるが、米のカドミウム濃度は同じ場所であっても生産年により変動する。この他に TDS や陰膳法によるカドミウム摂取量の推定がなされている。

8.2.2　影響指標

我が国においては、富山県婦中町、兵庫県生野、石川県梯川流域、秋田県小坂町、長崎県対馬など、鉱山等によりカドミウムの汚染を受けた地域、海外においても、ベルギー、スウェーデン、英国、旧ソ連、中国、米国における疫学研究の報告がある。これら疫学調査のカドミウム曝露による影響指標としては、蛋白質、糖、アミノ酸、イミノ酸（プロリン及びハイドロキシプロリン）、RBP、β2-MG、α1-MG、NAG の尿中排泄量などが使用されている。

β2-MG はカドミウム曝露に対して鋭敏かつ量依存的に反応することから、低分子量蛋白質の中でもっとも幅広く用いられている。NAG は、腎の近位尿細管上皮細胞のリソゾームに存在する加水分解酵素である。尿中に排泄される NAG は、近位尿細管から逸脱したもので、尿細管・間質の疾患でその排泄が増加する。

これらの近位尿細管機能障害の影響指標は、いずれもカドミウムの作用に特異的な指標ではないため、指標のわずかな増加それ自体がカドミウムの生体への有害影響を示している訳ではないが、カドミウム曝露が継続している場合は、近位尿細管機能障害が進行した可能性の指標となる。従来からの数多くの疫学調査データを比較する上で有効なことから、β2-MG は現在でも広く用いられている。

石川県梯川の 5 年間及び長崎県厳原町の 10 年間の調査では、尿中 β2-MG 排泄量が初回検査時 1,000μg/g Cr 以上であった被験者で 5 年後あるいは 10 年後の調査で尿中

β2-MG 排泄量の上昇が認められている（文献 6.2.2‐8、6.2.2‐9）。同じく石川県梯川及び長崎県対馬の追跡調査において、尿中 β2-MG 排泄量が初回検査時 1,000μg/g Cr であった被験者の SMR が有意に上昇しているとの報告もある（文献 6.2.7‐11、6.2.7‐14、6.2.7‐15、6.2.6‐5、6.2.7‐18）。また、カットオフ値を 1,000μg/g Cr に設定している論文も数多い。

このことから、健康影響としての全容や意義が解明されていないが、尿中 β2-MG 排泄量が 1,000μg/g Cr 以上は、カドミウム曝露の影響を鋭敏に反映している可能性があることから、尿中カドミウム排泄量などの他の指標も踏まえ、総合的に判断した上で 1,000μg/g Cr をカットオフ値（またはカドミウム曝露の影響を鋭敏に反映している値）とし、近位尿細管機能障害と摂取量の関係を表す用量-反応評価の指標とすることが適切であると考えられる。

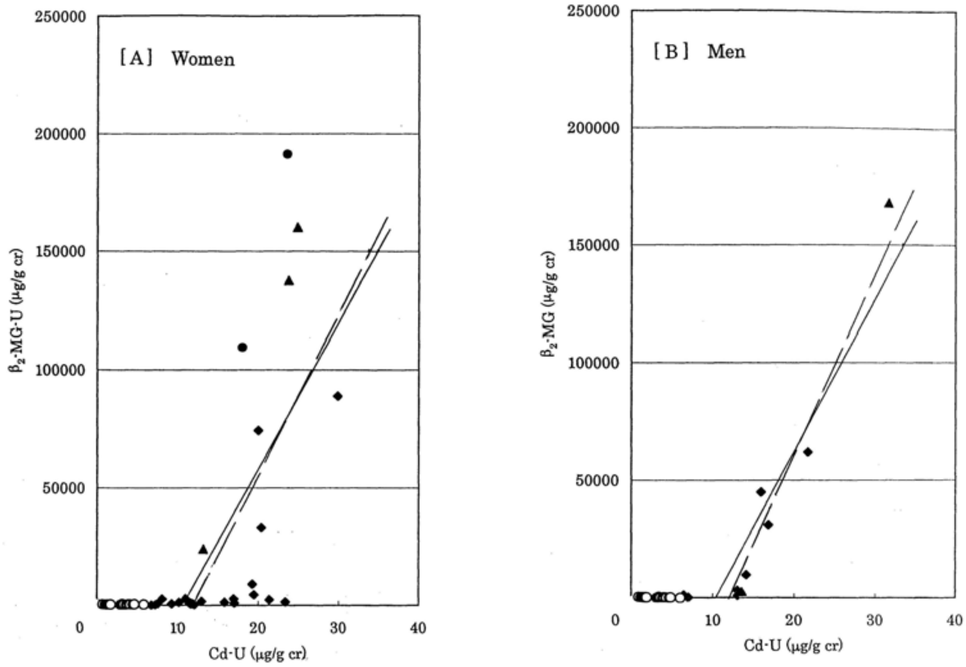
8.2.3　曝露指標と影響指標の関連

8.2.3.1　尿中カドミウム排泄量を曝露指標とした疫学調査

カドミウムは、長期低濃度曝露により近位尿細管機能障害をおこすことが知られており、尿中 β2-MG は、近位尿細管機能障害の程度を表す有用な指標の一つである。Ikeda ら（2003）は、日本国内のカドミウム汚染地域及び非汚染地域の住民を対象に行われ、地域住民の尿中カドミウム排泄量と尿中 β2-MG 排泄量の幾何平均値が記述されている 12 論文を検索した。そして、尿中 β2-MG 排泄量の変化から近位尿細管機能障害に係る尿中カドミウム排泄量の閾値を解析したところ、男女いずれにおいても尿中カドミウム排泄量が 10～12μg/g Cr を超えた場合に尿中 β2-MG 排泄量が著しく上昇することを確認している（文献 8‐1）（図 8）。さらに、Ikeda ら（2005）は、新たに検索した論文からデータを加え、尿中 β2-MG 排泄量の低いレベルについても解析し、1,000μg/g Cr の尿中 β2-MG 排泄量に相当する尿中カドミウム排泄量を 8～9μg/g Cr、尿中 β2-MG 排泄量を上昇させる尿中カドミウム排泄量の閾値レベルを 4μg/g Cr 以上と結論づけている（文献 8‐2）（図 9）。

また、Gamo ら（2006）は、一般環境でカドミウムに曝露された住民に関する文献からのデータのみを使用し、年齢や性別により区分したサブ集団からの尿中カドミウム排泄量と β2-MG 尿症（尿中 β2-MG 排泄量が異常に上昇する症状）の用量-反応関係について、β2-MG 尿症のカットオフ値を尿中 β2-MG 排泄量 1,000μg/g Cr としてメタアナリシスを行い、尿中カドミウム排泄量の最大耐容レベル（β2-MG 尿症になる割合が統計学的に著しく上昇しない最大幾何平均として定義）は 2～3μg/g Cr であると見積もっている（文献 8‐3）。

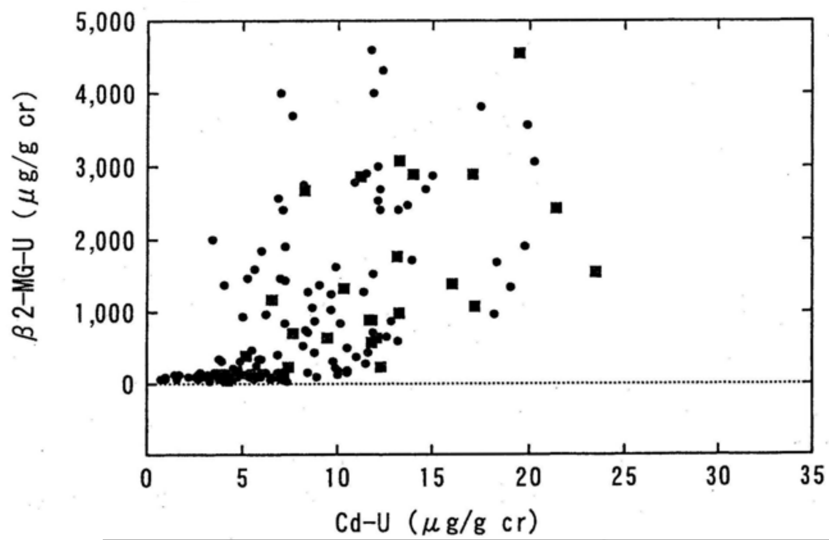
図８　尿中カドミウム上昇に対応した尿中 β2-MG 排泄量の変化



●イタイイタイ病患者、▲慢性カドミウム中毒が疑われる患者、◆汚染地域住民（黒い印は汚染地域住民例）
○非汚染地域住民例

※　Ikeda M. et al（2003）より引用（文献 8‐1）

図９　低レベルの尿中 β2-MG 排泄量における尿中カドミウム排泄量



●　Ikeda et al., 2005 で解析された 217 検体からのデータ を使用
■　Ikeda et al., 2003 で解析された 44 検体からのデータを使用

※　Ikeda M. et al（2005）より引用（文献 8‐2）

8.2.3.2　摂取量を曝露指標とした疫学調査

Nogawaらは、石川県梯川流域のカドミウム汚染地域住民1,850人及び対照群としてカドミウム曝露を受けていない住民294人を対象に、尿中β2-MG排泄量をカドミウムの影響指標として、地域で生産された米中の平均カドミウム濃度を曝露指標として使用し、平均カドミウム濃度と汚染地域の居住期間を踏まえて、総カドミウム摂取量（一生涯に摂取したカドミウム量）を算出（男1,480～6,625mg、女1,483～6,620mg）し、カドミウム曝露が用量依存的に影響を与えることを確認している。また、尿中β2-MG排泄量1,000μg/g Crをβ2-MG尿症のカットオフ値に設定すると、対照群と同程度のβ2-MG尿症の有病率になる総カドミウム摂取量を男女ともに約2.0gと算定し、β2-MG尿症の増加を抑えるためには、カドミウムの累積摂取量がこの値を超えないようにすべきことが合理的であるとしている。さらに、総カドミウム摂取量2.0gから摂取期間を50年として一日あたり110μgを算出し、その値が他の研究の「閾値」ないしは摂取限界量に近いことを述べている（文献8－4）。ちなみに、この110μgをもとに体重当たりの週間摂取量を計算すると、14.4μg/kg 体重/週（110μg÷53.3kg[12]×7日）となる。

Horiguchi らは、日本国内の低度から中程度のカドミウム曝露を受ける汚染地域 4 カ所[13]、対照地域として非汚染地域 1 カ所において、JECFA が定める PTWI（7μg/kg 体重/週)に近い曝露を受けている被験者を含む 30 歳以上の農業に従事する女性 1,381 人[14]を対象にカドミウム摂取による腎機能に与える影響を調べている。米からの曝露量は、被験者各人の自家消費保有米中のカドミウム濃度と米飯の摂取量とを乗じて算出している。また、被験者の食品全体からのカドミウム摂取量は次の２つの推定方法により算出している。一方は、食品全体からのカドミウム摂取量の 50%を米から摂取していると仮定して算出（推定Ａ）し、もう一方は、米以外の農産物等の汚染濃度を全国平均であると仮定し、米以外の食品からのカドミウム平均摂取量 15μg/日（過去 5 年間の TDS）をそれぞれの地域に加えて算出している（推定Ｂ）[15]。この結果、全地域の食品全体からのカドミウム平均摂取量は 3.51μg/kg 体重/週（推定Ａ）～4.23μg/kg 体重/週（推定Ｂ）、非汚染地域で 0.86μg/kg 体重/週（推定Ａ）～2.43μg/kg 体重/週（推定Ｂ）、汚染地域 4 カ所で 2.27μg/kg 体重/週（推定Ａ）～6.72μg/kg 体重/週（推定Ａ）、被験者のうち 17.9%（推定Ｂ）～29.8%（推定Ａ）が JECFA の PTWI（7μg/kg 体重/週）を超えていたことが確認されている（図 10）。しかし、非汚染地域を含めた全ての被験者で加齢とともに尿中カドミウム排泄量、β2-MG 濃度及び α1-MG 濃度の上昇がみられたが、非汚染地域の被験者と比較して汚染地域の被験者に過剰な近位尿細管機能障害がみられなかった（文献 8－5）。

食品全体からのカドミウム摂取量の推定方法

推定Ａ ＝ 米からの１日のカドミウム摂取量÷米からの１日カドミウム摂取量の割合（0.5）

推定Ｂ ＝ 米からの１日カドミウム摂取量＋米以外からの１日のカドミウム摂取量（15μg/日）

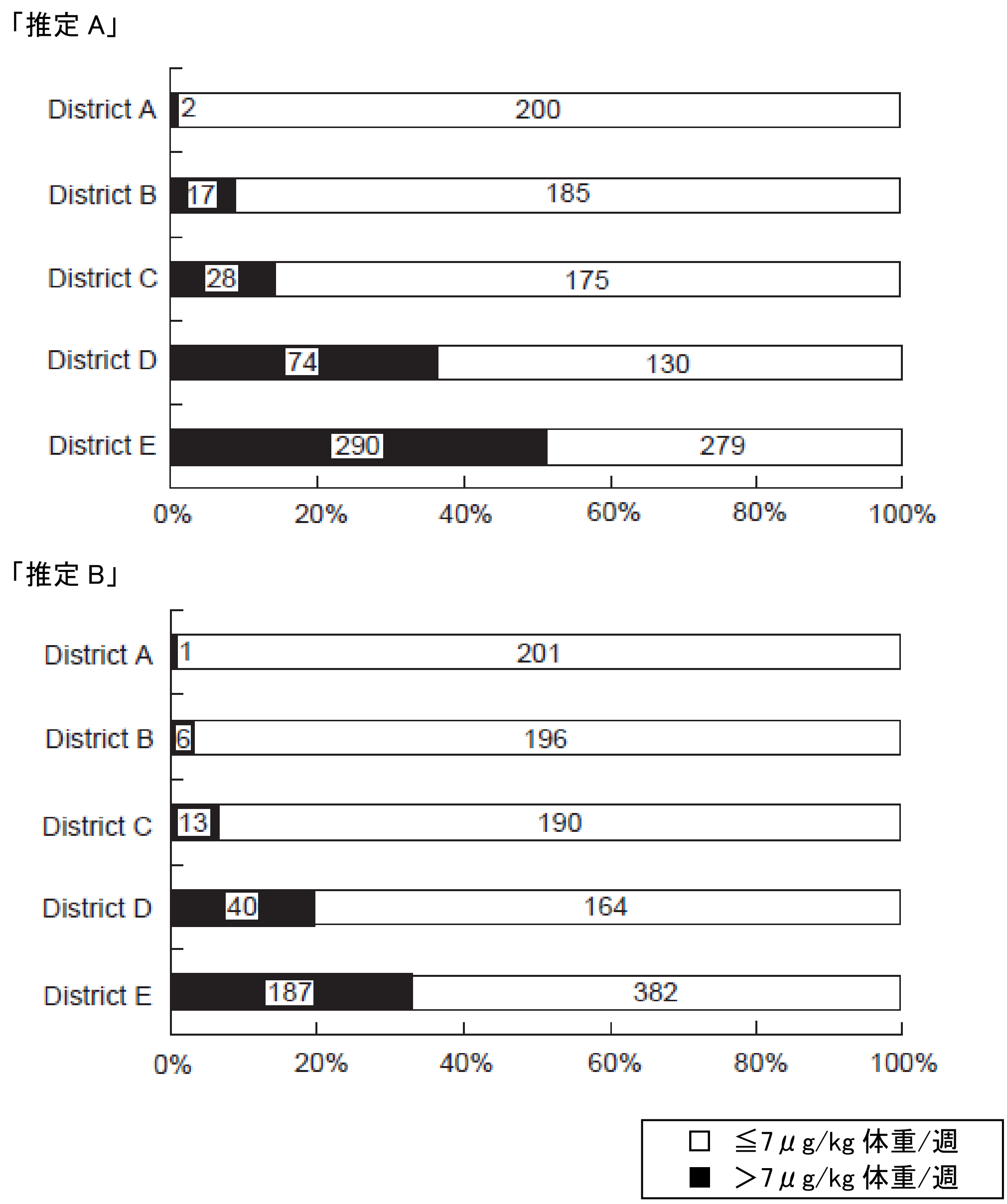
12 平成 10 年から平成 12 年度の国民栄養調査に基づく日本人の平均体重(全員平均 53.3kg、小児平均 15.1kg、妊婦平均 55.6kg)。

13 調査対象地域は、1980 年から 1999 年の間に農林水産省によって実施された米中カドミウム実態調査のデータベースに基づき、米中カドミウム濃度が 0.4μg/g よりも比較的高いカドミウム濃度の米が時々みられる地域を選定した。

14 調査対象者は、農業協同組合(JA)女性部を通じて検診希望者を募ったため、少数の例外を除いて全員農家の女性である。被験者の大部分は、その地域または隣接する地域の農家出身であり、生まれたときからその地域の米を食べており、そうでない者も少なくとも結婚後の年月において自家産米を食べ続けていると見なしてよい。

15 被験者各自から調査時点で食べている味噌中のカドミウム濃度を測定したが、米と同じ傾向でカドミウム濃度が上昇した。多くの味噌は、その地域の米と大豆で作られており、米も大豆も農作物の中でカドミウムを吸収しやすく、カドミウム濃度が高い食品である。しかしながら、その他の農産物のカドミウム濃度は、米や大豆と比較して少し低めであり、海産物やその他地域からの搬入された食品を多く食べる現状の食事環境を考えれば、実際の曝露量は推定Ａと推定Ｂから得られた値の間に存在すると考えられる。

図 10　カドミウム摂取量が JECFA の PTWI を超える割合



※　Horiguchi H. et al（2005）より引用（文献 8－5）

8.2.3.3　JECFA による評価から推定した摂取量

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

ヒトのカドミウム長期低濃度曝露においては、全負荷の約 1/3 が腎皮質に蓄積することが知られている。カドミウムの蓄積期間を 80 年、日本人男女の平均体重を 53.3kg、

カドミウム吸収率を 5%、体内負荷量の 0%が毎日排泄される、つまり体内に吸収されたカドミウムが全く排泄されずに一方的に蓄積されると仮定した場合、腎皮質のカドミウム蓄積量が 50mg/kg を超えない体重当たりの週間摂取量は、以下の JECFA の PTWI 算出と同様と考えられる計算式から 13.5μg/kg 体重/週と算出される。また、腎皮質のカドミウム蓄積量が 200mg/kg を超えると腎機能障害がおこる可能性があると言われていることから、カドミウム蓄積期間を 80 年、日本人男女の平均体重を 53.3kg、カドミウム吸収率を 5%、体内に吸収されたカドミウムが全く排泄されずに一方的に蓄積されると仮定した場合、腎機能障害がおこる可能性のある体重当たりの週間摂取量は、以下の計算式から 54.0μg/kg 体重/週以下と算出される。

JECFA の PTWI 算出と同様と考えられる計算式

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

8.2.3.4　耐容摂取量の設定

これまで述べてきたように、尿中カドミウム排泄量とカドミウム摂取量との関係は非常に複雑であり、腎障害の程度、年齢、性別、個人差等によって生物学的利用率（吸収率）や尿中排泄率は異なることから、ワンコンパートメントモデル等簡単な理論モデルを用いて算出されるカドミウム摂取量は信頼性に乏しい。また、US EPA 及び JECFA で評価されている腎皮質のカドミウム蓄積量（濃度）から算出されるカドミウム摂取量についても、不確定要素となる吸収率等を使用している。

したがって、このリスク評価においては、日本国内におけるカドミウム摂取量と近位尿細管機能障害との関連を示した Nogawa らと Horiguchi らの論文からヒトの健康への影響について次のように考察した。Nogawa らが報告した総カドミウム摂取量 2.0g（尿中 β2-MG 排泄量 1,000μg/g Cr を β2-MG 尿症のカットオフ値、対照群と同程度の β2-MG 尿症の有病率）から算出される 14.4μg/kg 体重/週以下のカドミウム摂取量は、ヒトの健康に悪影響を及ぼさない摂取量であると考えられる。一方、Horiguchi らが報告した疫学調査では、JECFA が定める PTWI（7μg/kg 体重/週）に近い曝露を受ける住民に、非汚染地域の住民（対照群）と比較して過剰な近位尿細管機能障害がみられなかったとしている。これらのことから、耐容週間摂取量として、14.4μg/kg 体重/週と 7μg/kg 体重/週の数値に基づいて設定することが妥当であると考えられる。

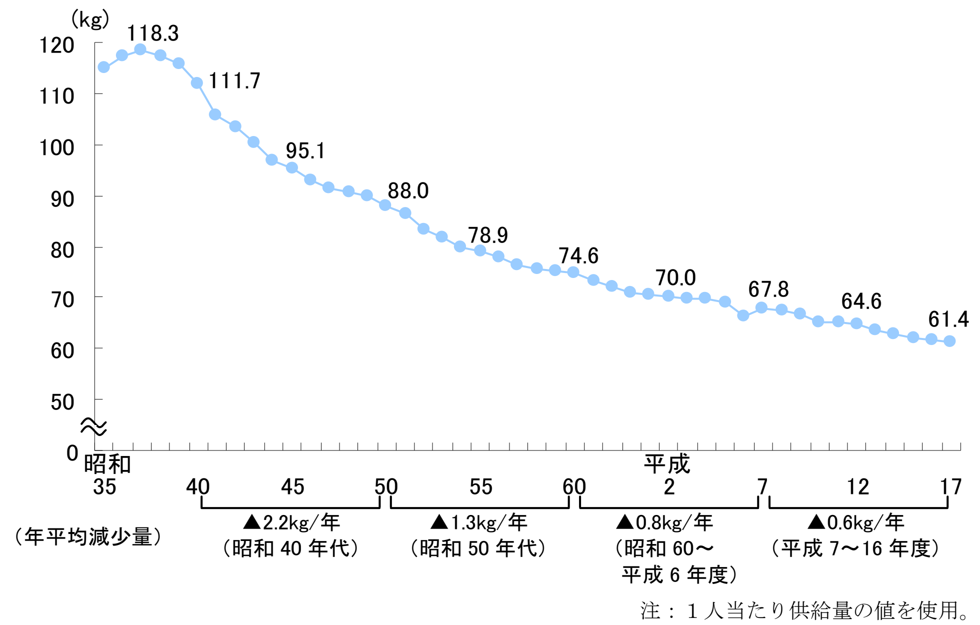
8.3　日本人の曝露量

非汚染地域での一般住民のカドミウム曝露量については、1970年代後半に46μg/人/日であったが、それ以降、経年的な変化がみられるもののかなり減少してきており、2005年で22.3μg/人/日（体重53.3kgで2.9μg/kg 体重/週）、1996年から2005年の10年間の平均で26.3μg/人/日（体重53.3kgで3.4μg/kg 体重/週）である。なお、近年の１人当たりの米消費量は、日本人の食生活の変化によって1962年のピーク時に比べて半減している（図11）（文献8 - 6）。

国民栄養調査のデータ（1995～2000年）と食品別カドミウム濃度から確率論的曝露評価手法（モンテカルロ・シミュレーション）を適用して推計した日本人のカドミウム摂取量分布については、平均値3.47μg/kg体重/週、中央値2.93μg/kg体重/週、範囲0.67～9.14μg/kg体重/週、95パーセンタイル7.33μg/kg体重/週である。これらのことから、

ほとんどの日本人は、JECFAが設定するPTWI（7μg/kg体重/週）を下回るレベルでカドミウムを摂取していると考えることができる。

図 11　米消費量の推移（１人１年当たり）



※　食料需給表より引用（文献 8 - 6）

8.4　ハイリスクグループ

カドミウムは、胎盤をほとんど通過しないため、胎児や新生児の体内カドミウム負荷は無視できる。また、動物実験によるとカドミウムと鉄との間には代謝上の相乗作用があること（文献 8 - 7、8 - 8）が知られ、鉄貯蔵蛋白質の血清フェリチンが低値な鉄欠乏症貧血の人や貯蔵鉄の低下がおこる子供や妊婦などの女性ではカドミウム吸収が上昇するとする報告がある（文献 5 - 5、8 - 9）。このため、Tsukahara らは一般日本女性の貧血及び鉄欠乏状態とカドミウム負荷との関連について調べたところ、貧血及び鉄欠乏を明確に示す所見があるにもかかわらず、尿中カドミウム排泄量、尿中 α1-MG 濃度、尿中 β2-MG 濃度に有意な上昇が認められなかったことから、現在の一般日本女性における鉄欠乏状態の程度では非職業性カドミウム曝露によるカドミウム吸収の上昇とそれにともなう腎機能障害を引きおこす危険性はきわめて小さいとしている（文献 6.2.1 - 8）。このことから、現時点においてハイリスクグループを特定する必要はないものと考えられる。

9．結論

耐容週間摂取量

カドミウム 7μg/kg 体重/週

根拠

カドミウムの長期低濃度曝露におけるもっとも鋭敏かつ広範に認められる有害性の指標は、腎臓での近位尿細管の再吸収機能障害である。したがって、今回の

リスク評価における耐容週間摂取量は、国内外における多くの疫学調査や動物実験による知見のうち、特に一般環境における長期低濃度曝露を重視し、日本国内におけるカドミウム摂取量が近位尿細管機能に及ぼす影響を調べた 2 つの疫学調査結果を主たる根拠として設定された。すなわち、カドミウム汚染地域住民と非汚染地域住民を対象とした疫学調査結果から、14.4μg/kg 体重/週以下のカドミウム摂取量は、ヒトの健康に悪影響を及ぼさない摂取量であり、別の疫学調査結果から、7μg/kg 体重/週程度のカドミウム曝露を受けた住民に非汚染地域の住民と比較して過剰な近位尿細管機能障害が認められなかった。したがって、カドミウムの耐容週間摂取量は、総合的に判断して 7μg/kg 体重/週に設定することが妥当である。

１０．まとめ及び今後の課題

カドミウムの耐容週間摂取量を7μg/kg体重/週と設定した。これは、日本国内における米等の食品を経由したカドミウムの慢性的な経口曝露を受けている住民を対象とした２つの疫学調査結果に基づき、カドミウム摂取が近位尿細管機能に及ぼす影響から導き出されている。カドミウムのリスク評価は、JECFAにおいても行われており、暫定耐容週間摂取量が今回のリスク評価結果と同じ7μg/kg体重/週に設定されている。JECFAの暫定耐容週間摂取量は、高濃度のカドミウム職業曝露を受ける労働者や日本のイタイイタイ病患者を対象とした疫学調査に基づき、腎皮質のカドミウム蓄積量と腎機能障害との関係からシミュレーションを行って導き出されており、今回のリスク評価結果と異なるアプローチから得られている。

カドミウムは、土壌中、水中、大気中の自然界に広く分布し、ほとんどの食品中に環境由来のカドミウムが多少なりとも含まれる。特に、日本では全国各地に鉱床や廃鉱山が多く存在し、米中カドミウム濃度が他国に比べて高い傾向にあり、米からのカドミウム摂取量が食品全体の約半分を占めている。しかしながら、近年、日本人の食生活の変化によって１人当たりの米消費量が1962年のピーク時に比べて半減した結果、日本人のカドミウム摂取量は減少してきている。2005年の日本人の食品からのカドミウム摂取量の実態については、22.3μg/人/日（体重53.3kgで2.9μg/kg 体重/週）であったことから、耐容週間摂取量の7μg/kg体重/週よりも低いレベルにある。

したがって、一般的な日本人における食品からのカドミウム摂取が健康に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

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

＜本評価書中で使用した略号＞

BMI	ボディマス指数
CC16S	クララ細胞蛋白質
Cd	カドミウム
Cd-B	血液中カドミウム量
Cd-F	糞中カドミウム量
Cd-I	摂取カドミウム量
Cd-MT	カドミウム－メタロチオネイン
Cd-U	尿中カドミウム量
Cd/Zn	カドミウム／亜鉛
CI	信頼区間
DMT1	2価金属イオン輸送体1
FEV1	一秒量
FVC	努力性呼気肺活量
IARC	国際がん研究機関
JECFA	FAO/WHO合同食品添加物専門家会議
MT	メタロチオネイン
MTP1	金属輸送蛋白質1
NAG	N-acetyl-β-D-glucosaminidase
Ni-Cd	ニッケル－カドミウム
NOAEL	無毒性量
OSCAR	Osteoporosis cadmium as a risk
PTWI	暫定耐容週間摂取量
RBP	レチノール結合蛋白質
RfD	参照用量
SIR	標準化罹患比
SMR	標準化死亡比
TDS	トータルダイエットスタディ
U.S EPA	米国環境保護庁
WHO	世界保健機関
α1-MG	α1－ミクログロブリン
β2-MG	β2－ミクログロブリン
%FEV1	一秒率
%TRP	尿細管リン再吸収率

＜引用文献＞

1．物理、化学的特性

1 - 1 大木道則，大沢利昭，田中元治，千原秀昭偏，化学大辞典 第 1 版．第 6 刷，株式会社 東京化学同人, 2001, pp453-454.

2．採鉱、精練及び用途

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

3．分布、変化

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 - 13 Bryan G.W., Langston W.J., Hummerstone L.G., The use of biological indicators of heavy-metal contamination in estuaries with special reference to an assessment of the biological availability of metals in estuarine sediments from south-west Britain, Citadal Hill, Devon, Marine

Biological Association of the United Kingdom, 1980; pp73（Occasional Publication No.1）.

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

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

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

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

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

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

４． ヒトへの曝露経路と曝露量

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

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

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

4‐4 水産庁（2003），水産物に含まれるカドミウムの実態調査について

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

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

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

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

4‐9 Varo P., Nuurtamo M., Saari E., Koivistoinen P., Mineral element composition of Finnish Foods. Acta Agric. Scand. 1980; 22: Suppl: 127-139.

4‐10 Jorhem L., Mattson P., Slorach S., Lead, cadmium, zinc and certain other metals in foods on the Swedish market. Vår Föda, 1984; 36: Suppl. 3.

4‐11 Andersen A., [Lead, cadmium, copper and zic in the Danish diet], Copenhargen, Statens Levendsmiddelinstitut, 1979; pp89（Report No.40）（in Danish）.

4 - 12 RIVM（1988） In: Ros J.P.M., Sloof W., ed. Integrated criteria document cadmium, Bilthoven, The Netherlands, National Institute of Public Health and Environmental Protection（RIVM-Report No.758476004）.

4 - 13 WHO(1992), Environmental Health Criteria 134 Cadmium. Geneva.

4 - 14 Friberg L., Piscator M., Nordberg G., Kjellstrom T., Cadmium in the environment, 2nd ed., Cleveland(OH): CRC Press,1974.

4 - 15 Elinder C.G., Kjellström T., Friberg L., Lind B., Linnman L., Cadmium in kidney cortex, liver, and pancreas from swedish autopsies. Arch. Environ. Health. 1976; 31: 292-302.

4 - 16 Elinder C.G., Kjellström T., Lind B., Linnman L., Piscator M., Sundstedt K., Cadmium exposure from smoking cigaretters: variations with time and country where purchased. Environ Res 1983; 32: 220-227.

4 - 17 Friberg L., Vanter M., Assessment of exposure to lead and cadmium through biological monitoring: results of a UNEP/WHO global study. Environ Res 1983; 30: 95-128.

4 - 18 Bensryd I., Rylander L., Högstedt B., Aprea P., Bratt I., Fahraeus C., et al., Effect of acid precipation on retention and excretion of elements in man. Sci .Total. Environ. 1994; 145: 81-102.

4 - 19 Nilsson U., Schutz A, Skerfving S, Mattsson S., Cadmium in kidneys in Swedes measured in vivo using X-ray fluorescence analysis. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 1995; 67: 405-11.

4 - 20 国立医薬品食品衛生研究所食品部（2000），日本におけるトータルダイエット調査（食品汚染物の1日摂取量）1977～1999年度.

4 - 21 松田りえ子，食品中の有害物質等の摂取量の調査及び評価に関する研究，日常食の汚染物質摂取量及び汚染物モニタリング調査研究．厚生労働科学研究費補助金，平成17年度総括研究報告書.

4 - 22 新田裕史，日本人のカドミウム曝露量推計に関する研究．厚生労働科学研究費補助金（特別研究事業）総括研究報告書 平成16年3月.

4 - 23 櫻井治彦，池田正之，香山不二雄，大前和幸， 食品中に残留するカドミウムの健康影響評価について．平成 15 年度 総括・分担研究報告書 厚生労働省. 2004；66-112.

5．ヒトにおける動態及び代謝

5 - 1 Horiguchi H., Oguma E., Sasaki S., Miyamoto K., Ikeda Y., Machida M., Kayama F., Comprehensive study of the effects of age, iron deficiency, diabetes mellitus, and cadmium burden on dietary cadmium absorption in cadmium-exposed female Japanese farmers. Toxicol. Appl. Pharmacol, 2004; 196: 114-23.

5 - 2 Bunker V. W., Lawson M. S., Delves H. T., Delves H.T., Clayton B. E., The intake and excretion of lead and cadmium by the elderly[1-3]. Am. J. Clin. Nutr. 1984；39: 803-808.

5 - 3 Vanderpool R. A., Reeves P. G., Cadmium absorption in women fed processed edible sunflower kernels labeled with a stable isotope of cadmium, ^{113}Cd. Environ. Research Section A 2001；87: 69-80.

5 - 4 Suzuki S., Lu C. C., A balance study of cadmium – An estimation of daily input, output and retained amount in two subjects. Industrial Health. 1976；14：53-65.

5 - 5 Flanagan P. R., McLellan J. S., Haist J., Cherian G., Chamberlain M. J., Valberg L. S., Increased dietary cadmium absorption in mice and human subjects with iron defficiency. Gastroenterology 1978；74：841-846.

5 - 6 McLellan J. S., Flanagan P. R., Chamberlain M. J., Velberg L. S., Measurement of dietary cadmium absorption in humans. J. Toxicol. Environ. Health, 1978 ; 4 : 131-138.

5 - 7 Newton D., Johnson P., Lally A. E., Pentreath R. J., Swift D. J., The uptake by man of cadmium ingested in crab meat. Human Toxicol. 1984 ; 3 : 23-28.

5 - 8 Berglund M., Akesson A., Nermell B., Vahter M., Intestinal absorption of dietary cadmium in women depends on body iron stores and fiber intake. Environ. Health Perspect. 1994 ; 102 : 1058-1066.

5 - 9 Vahter M., Berglund M., Nermell B., Akesson A., Bioavailability of cadmium from shellfish and mixed diet in women. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1996 : 136 : 332-341.

5 - 10 Crews H. M., Owen L. M., Langfoed N., Fairweather-Tait S. J., Fox T. E., Hubbard L., Phillips D., Use of the stable isotope ^{106}Cd for studying dietary cadmium absorption in humans. Toxicol. Lett 112-113. 2000: 201-207.

5 - 11 Kikuchi Y., Nomiyama T., Kumagai N., Dekio F., Uemura T., Takebayashi T., Nishiwaki Y., Matsumoto Y., Sano Y., Hosoda K., Watanabe S., Sakurai H., Omae K., Uptake of cadmium in meals from the digestive tract of young non-smoking Japanese female volunteers. Journal of Occupation Health 2003 ; 45 : 43-52.

5 - 12 Zalups R. K., Ahmad S., Molecular handling of cadmium in transporting epithelia. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2003; 186: 163-88. Review.

5 - 13 小泉直子, カドミウムの生体内動態に関する基礎的研究. 日本衛生学会誌, 昭和 50 年; 第 30 巻 第 2 号 別冊; 300-324.

5 - 14 Elinder C.G., Normal values for cadmium in human tissues, blood, and urine in different countries. In: Friberg L., Elinder C.G., Kjellström T., Nordberg G.F. eds., Cadmium and health: A toxicological and epidemiological appraisal. vol I. CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida. 1985; 81-102.

5 - 15 Yoshida M., Ohta H., Yamauchi Y., Seki Y., Sagi M., Yamazaki K., Sumi Y., Age-dependent changes in metallothionein levels in liver and kidney of the Japanese. Biological Trace Element Research 1998 ; 63 : 167-175.

5 - 16 Orlowski C., Piotrowski J.K. Biological levels of cadmium and zinc in the small intestine of non-occupationally exposed human subjects. Human& Experimental Toxicology 2003 ; 22: 57-63.

5 - 17 Satarug S., Baker J.R., Reilly P. B., Moore M. R., Williams D. J., Cadmium levels in the lung, liver, kidney cortex, and urine samples from australians without occupational exposure to metals. Archives of Environmental Health 2002 ; 57: 69-77.

5 - 18 Garcia F., Ortega A., Domingo J. L., Corbella J., Accumulation of etals in autopsy tissues of subjects living in Tarragona County, Spain. J. Environ. Sci. Health 2001 ; A36(9) : 1767-1786.

5 - 19 Torra M., To-Figueras J., Rodamilans M., Brunet M., Corbella J., Cadmium and zinc relationships in the liver and kidney of humans exposed to environmental cadmium. Sci. Total Environ. 1995 ; 170 : 53-57.

5 - 20 Tiran B., Karpf E., Tiran A., Age dependency of selenium and cadmium content in human liver, kidney, and thyroid. Arch. Environ.Health 1995; 50: 242-246.

5 - 21 Takacs S., Tatar., Trace Elements in the Enviroment and in Human Organs: Analysis according to domicile and sex. Z.gesamte Hyg.. 1991; 37: 53-55.

5 - 22 Nogawa K.., Honda R., Yamada Y., Kido T., Tsuritani I., Ishizaki M., Yamaya H., Critical concentration of cadmium in kidney cortex of humans exposed to environmental cadmium. Environmental Research . 1986; 40: 251-260.

5 - 23 Sumino K., Hayakawa K., Shibata T., Kitamura S., Heavy metals in normal Japanese tissues. Arch Environ Health. 1975; 30: 487-494.

5 - 24 Tsuchiya K., Cadmium in human urine, feces, blood, hair, organs, and tissues. In: Tsuchiya K. ed., Cadmium studies in Japan: A review. Kodansha ltd. 1978; pp37-43.

5 - 25 Tati M., Katagiri Y., Kawai M., Urinary and fecal excretion of cadmium in normal Japanese: An approach to non-toxic levels of cadmium."In: Effects and Dose-Response Relationships of Toxic Metals.(G.F. Nordberg, ed.)Amsterdam: Elsevier Scientific Publishing Co. 1976; pp331-342.

5 - 26 Tsuchiya K., Proteinuria of cadmium workers. J. Occup. Med. 1976; 18: 463-466.

5 - 27 Sugita M., Tsuchiya K., Estimation of variation among individuals of biological half-time of cadmium calculated from accumulation data. Environmental Research 1995; 68: 31-37.

5 - 28 Kjellström T., Nordberg G. F., A kinetic model of cadmium metabolism in the human being. Environ. Res. 1978; 16: 248-269.

5 - 29 Nomiyama T., Kikuchi Y., Kumagai N., Dekio F., Uemura T., Hosoda K., Sakurai H., Omae K., Short-term in cadmium in feces, blood and urine after dietary cadmium intake in young Japanese female. J.Occup. Health 2002; 44: 429-432.

6．ヒトにおける有害性評価

6.1 急性影響

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

6.2 慢性影響

6.2.1 腎臓への影響

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6.2.2　カドミウム土壌汚染地域住民における影響

6.2.2 - 1 斎藤 寛，中野篤浩，カドミウム環境汚染と人間の健康．−生態中毒学的アプローチ−“エコトキシコロジー”（大井　玄、鈴木継美、井村伸正編），篠原出版, 1983, pp119-126.

6.2.2 - 2 「カドミウムによる土壌汚染地域住民健康調査」検討委員会，カドミウムによる環境汚染地域住民健康調査．環境保健レポート, 1989; 56: 69-345.

6.2.2 - 3 カドミウム汚染地域住民健康影響調査検討会報告書．平成 14 年 3 月．

6.2.2 - 4 神通川流域住民健康調査検討会報告書．平成 15 年 7 月，富山県厚生部健康課.

6.2.2 - 5 Tohyama C., Shaikh Z.A., Nogawa K., Kobayashi E., Honda R., Urinary metallothionein as a new index of renal dysfunction in "Itai-itai" disease patients and other Japanese women environmentally exposed to cadmium. Arch. Toxicol, 1982; 50: 159-166.

6.2.2 - 6 樊　建軍，青島恵子，加藤輝隆，寺西秀豊，加須屋　実，富山県神通川流域カドミウム環境汚染地域住民の尿細管障害に関する追跡研究　第 1 報　土壌汚染改良事業開始後のカドミウム曝露の変化と尿細管障害の予後．日衛誌 1998； 53: 545-557.

6.2.2 - 7 Cai Y., Aoshima K., Katoh T., Teranishi H., Kasuya M., Renal tubular dysfunction in male inhabitants of a cadmium-polluted area in Toyama, Japan — an eleven-year follow-up study. J. Epidemiol. 2001; 11: 180-189.

6.2.2 - 8 Kido T., Honda R., Tsuritani I., Yamaya H., Ishizaki M., Yamada Y., Nogawa K., Progress of renal dysfunction in inhabitants environmentally exposed to cadmium. Arch. Environ. Health. 1988; 43: 213-217.

6.2.2 - 9 Iwata K., Saito H., Moriyama M., Nakano A., Renal tubular function after reduction of environmental cadmium exposure: a ten-year follow-up. Arch. Environ. Health. 1993; 48: 157-163.

6.2.2 - 10 生野鉱山周辺地域カドミウム汚染総合調査班報告書;昭和 47 年 4 月, 1972.

6.2.2 - 11 喜田村正次，小泉直子，幡山文一，地域住民の尿中 β2 -microglobulin 濃度に関する疫学的研究，食品に含まれるカドミウムの安全性に関する研究，昭和 52 年度食品衛生調査研究報告書, 1977.

6.2.2 - 12 Ellis KJ., Yasumura S., Vartsky D., Cohn SH., Evaluation of biological indicators of body burden of cadmium in humans. Fundamental & Applied Toxicol. 1983; 3: 169-174.

6.2.2 - 13 Kjellström T., Exposure and accumulation of cadmium in populations from Japan, the United States, and Sweden. Environ. Health Perspet. 1979; 28: 169-197.

6.2.2 - 14 小林悦子，環境中カドミウムの人体影響に関する疫学的研究（第 2 報）Cd 汚染地居住期間別尿所見．日本公衛誌, 1982 ; 29: 201-207.

6.2.2 - 15 Silensen, Kasiske, Laboratory assessment of kidney disease, The Kidney, Ed. B. M. Brenner., 2004; pp1127-1128.

6.2.2 - 16 加須屋　実，イタイイタイ病を頂点とするカドミウムの人体影響に関する研究の将来展望“カドミウム環境汚染の予防と対策における進歩と成果”（能川浩二、倉知三夫、加須屋　実編）．栄光ラボラトリ, 1999; pp115-119.

6.2.2 - 17 斎藤　寛，蔀　幸三，永井謙一，有川　卓，カドミウム環境汚染による慢性カドミウム中毒の研究－カドミウムによる健康影響の早期診断、ならびにカドミウム負荷量と健康影響発現の間の量・効果関係の検討－．“中毒学と栄養学－その方法論的接点－”（鈴木継美、井村伸正、鈴木庄亮編），篠原出版, 1978; pp85-99.

6.2.3　カルシウム代謝及び骨への影響

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

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

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

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

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

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

6.2.3 - 7 城戸照彦，大道正義，能川浩二，本多隆文，釣谷伊希子，石崎昌夫，山田裕一，北川正信，石川県梯川流域 Cd 汚染地住民（健康管理対象者）の一症例－臨床及び病理検査成績－．環境保健レポート. 1991; 58: 161-165.

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

6.2.3 - 9 Honda R., Tsuritani I., Noborisaka Y., Suzuki H., Ishizaki M., Yamada Y., Urinary cadmium excretion is correlated with calcaneal bone mass in Japanese women living in an urban area. Environ Res. 2003; 91: 63-70.

6.2.3 - 10 骨軟化症研究班. 骨軟化症の診断に関する研究. 環境保健レポート. 1993; 60: 267-273.

6.2.3 - 11 吉川靖三, 骨とリン代謝. 日本骨代謝学会誌. 1983; 1: 26-32.

6.2.3 - 12 斎藤 寛, 蔀 幸三, 古川洋太郎, 塩路隆治, 古山 隆, 吉永 馨, カドミウム腎障害 − 慢性カドミウム中毒およびいわゆるイタイイタイ病の腎病変と骨軟化症. 日本臨床. 1978; 73: 838-848.（日本臨床－1978 に記載なし、年数、巻号、合致しない）

6.2.3 - 13 Bhattacharyya M.H., Whelton, B.D., Stern P.H., Peterson D.P., Cadmium accelerates bone loss in ovariectomized mice and fetal rat limb bones in culture. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1988; 85: 8761–8765.

6.2.3 - 14 Miyahara T., Takata M., Mori-uchi S., Miyata M., Nagai M., Sugure A., Matsushita M., Kozuka H., Kuze S., Stimulative effects of cadmium on bone resorption in neonatal parietal bone resorption. Toxicology 1992; 73: 93–99.

6.2.3 - 15 Ogoshi K., Nanzai Y., Moriyama T., Decrease in bone strength of cadmium-treated young and old rats. Arch. Toxicol. 1992; 66: 315–320.

6.2.3 - 16 Alfvén T., Elinder C.G., Carlsson M.D., Grubb A., Hellström L., Persson B., Pettersson C., Spang G., Schütz A., Järup L., Low-level cadmium exposure and osteoporosis. J. Bone Miner. Res. 2000;15 : 1579–1586.

6.2.3 - 17 Staessen J.A., Roels H.A., Emelianov D., Kuznetsova T., Thijs L., Vangronsveld J., Fagard R., Eenvironmental exposure to cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study. Lancet 1999; 353: 1140–1144.

6.2.3 - 18 Horiguchi H., Oguma E., Sasaki S., Miyamoto K., Ikeda Y., Machida M., Kayama F., Environmental exposure to cadmium at a level insufficient to induce renal tubular dysfunction does not affect bone density among female Japanese farmers. Environ Res. 2005; 97: 83-92.

6.2.4 呼吸器への影響

6.2.4 - 1 Sakurai H., Omae K., Toyama T., Higashi T., Nakadate T., Cross-sectional study of pulmonary function in cadmium alloy workers. Scand. J. Work Environ. Health. 1982; 8: 122-130.

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

6.2.5 高血圧及び心血管系への影響

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

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

6.2.5 - 3 Glauser S.C., Bello C.T., Glauser E.M., Blood-cadmium levels in normotensives and untreated hypertensive humans. THE LANCET, APRIL3, 1976; 1: 717-718.

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

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

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

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

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

6.2.6　発がん

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

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

6.2.6 - 3 Lamm S.H., Parkinson M., Anderson M., Taylor W., Determinants of lung cancer risk among cadmium exposed workers. Ann Epidemiol 1992; 2: 195-211.

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

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

6.2.7　生命予後

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

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

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

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

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

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

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

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

6.2.7‐9 Matsuda T.,　Kobayashi E., Okubo Y., Suwazono Y., Kido T., Nishijo M., Nakagawa H., Nogawa K., Assosiation between renal dysfunction and mortality among inhabitans in the region around Jinzu River basin polluted by cadmium. Environ. Res. 2002; 88: 156-163.

6.2.7‐10 箕輪真澄ほか，カドミウム汚染地域住民における近位尿細管機能障害の予後調査（暫定的解析）．平成 15 年度環境省委託業務結果報告書．イタイイタイ病及び慢性カドミウム中毒等に関する総合研究．環境保健レポート. 2005： 69：149-164.

6.2.7‐11 Nakagawa H., Nishijo M., Morikawa Y., Tabata M., Senma M., Kitagawa Y., Kawano S., Ishizaki M., Sugita N., Nishi M., Kido T., Nogawa K., Urinary β2-microglobulin concentration and mortality in a cadmium-polluted area.　Arch. Environ. Health. 1993; 48: 428-435.

6.2.7‐12 Nakagawa H., Nishijo M., Morikawa Y., Tabata M., Miura K., Kawano S., Nishi M., Kido T., Nogawa K., Changes of mortality among inhabitants in a cadmium polluted area. Metal ions in biology and medicine, vol.4, (Eds) Collery Ph, et al., John Libbery Eurotext, Paris, 1996; pp608-610.

6.2.7‐13 Nakagawa H., Nishijo M., Morikawa Y., Tabata M., Miura K., Takahara H., Okumura Y., Yoshita K., Kawano K., Nishi M., Kido T., Nogawa K.,　Increased urinary β2-microglobulin and motality rate by cause of death in a cadmium-polluted area. Environ. Health Prev. Med. 1996; 1: 144-148.

6.2.7‐14 中川秀昭，カドミウム汚染地域住民の健康障害に関する研究．腎尿細管障害程度およびカドミウム曝露量と生命予後 －15 年間の追跡調査－.環境保健レポート.1999; 65: 76-79.

6.2.7‐15 中川秀昭ほか，カドミウム汚染地域住民における近位尿細管障害の臨床的意義と予後に関する研究．平成 15 年度環境省委託研究．重金属棟の健康影響に関する総合研究報告. 2004.

6.2.7‐16 Nishijo M., Nakagawa H., Morikawa Y., Tabata M., Senma M., Miura K., Takahara H., Kawano S., Nishi M., Mizukoshi K., Kido T., Nogawa K.,　Mortality of inhabitants in an area polluted by cadmium: 15 year follow up.　Occup. Environ. Med. 1995; 52: 181-184.

6.2.7‐17 Saito H., Iwata K., Moriyama M., Mortality rate among Cadmium (Cd)-exposed inhabitants was significantly higher than the entire Japanese population [letter]. Arch Environ Health. 1996; 51: 471-473.

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

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

6.2.8　神経・内分泌・生殖

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

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

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

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

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

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

7．これまでの国際機関等での評価

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

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

7 - 3　JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Thirty-third Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 1989; pp28-31.

7 - 4　JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Forty-first Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives 1993; pp28-30.

7 - 5　JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Fifty-fifth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2001; pp61-69.

7 - 6　JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Sixty-first Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2004; pp127-132.

7 - 7　Nordberg G.F., Jin T., Kong Q., Ye T., Cai S., Wang Z., Zhuang F., Wu X., Biological monitoring of cadmium exposure and renal effects in a population group residing in a polluted area in China. Sci. Total Environ. 1997; 199:111-114.

7 - 8　Buchet J.P., Lauwerys R., Roels H., Bernard A., Bruaux P., Claeys F.,

Ducoffre G., De Plaen P., Staessen J., Amery A., Lijnen P., Thijs L., Rondia D., Sartor F., Saint Remy A., Nick L., Renal effects of cadmium body burden of the general population. Lancet 1990; 336: 699 -702.

7 - 9　Nogawa K., Kobayashi E., Honda R., A study of the relation-ship between Cadmium concentrations in urine and renal effects of cadmium. Environ Health Perspect 1979; 28: 161-168.

7 - 10　Chia K.S., Tan A.L., Chia S.E., Ong C.N., Jeyaratnam J., Rernal tubular function of cadmium exposed workers. Ann Acad Med Singapore 1992; 21: 756-759.

7 - 11　Buchet J.P., Roels H., Bernard A., Lauwerys R., Assessment of renal function of workers exposed to inorganic lead, Cadmium or Mercury Vapor. J Occup Med 1980; 22: 741-743.

7 - 12　Bernard A.M., Roels H., Cardenas A., Lauwerys R., Assessment of urinary protein 1 and transferring as early markers of cadmium nephrotoxicity. British Journal of Industrial Medicine 1990; 47: 559-565.

7 - 13　Roels H., Bernard A.M., Cardenas A., Buchet J.P., Lauwerys R.R., Hotter G., Ramis I.,Mutti A., Franchini I., Bundschuh I., Stolte H., De Broe M.E., Nuyts G.D., Taylor S.A., Price R.G., Markers of early renal changes induced by industrial pollutants,Ⅲ:application to workers exposed to cadmium. Br J Ind Med 1993; 50: 37-48.

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

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

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

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

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

８．食品健康影響評価

8 - 1　Ikeda M., Ezaki T., Tsukahara　T., Moriguchi J., Furuki K., Fukui Y., Ukai H., Okamoto S., Sakurai H., Threshold levels of urinary cadmium in relation to increases in urinary β2-microglobulin among general Japanese populations.　Toxicol. Lett. 2003; 137: 135-141.

8 - 2　Ikeda M., Ezaki T., Moriguchi J., Fukui Y., Ukai H., Okamoto S., Sakurai H., The threshold cadmium level that causes a substantial increase in β2-microglobulin in urine of general populations. Tohoku J. Exp. Med., 2005; 205: 247-261.

8 - 3　Gamo M., Ono K., Nakanishi J., Meta-analysis for deriving age and gender-specific dose-response relationships between urinary cadmium concentration and β2-microglobulinuria under environmental exposure. Environmental Research, 2006; 101: 104-112.

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

8 - 5　Horiguchi H., Oguma E., Sasaki S., Miyamoto K., Ikeda Y., Machida M.,

Kayama F., Dietary exposure to cadmium at close to the current provisional tolerable weekly intake dose not affect renal function among female Japanese farmers. Environ Res. 2004; 95: 20-31.

8 - 6 農林水産省総合食料局, 食料需給表（平成 17 年度版）活版本, 2007; 116-117.

8 - 7 Goyer,R.A., Nutrition and metal toxicity[1,2], Am.J.Clin.Nutr 1995; 61(Suppl): 646s-650s.

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

8 - 9 Vahter M., Berglund M., Åkesson A., Lidén C., Metals and women's health. Environ Res (section A) . 2002; 88: 145-155.

＜別添＞

環境及び職業曝露等に関する臨床及び疫学研究の知見

１．環境曝露による健康影響

1.1　富山県婦中町

イタイイタイ病に関する初めての組織的な疫学調査は富山県、厚生省、文部省などによって昭和 37 年から昭和 41 年にかけて行われた（文献 1.1‐1）。神通川水系の 40 歳以上の女性住民 1, 031 人を対象に自覚的疼痛、特有の歩行、骨の X 線写真、尿検査（尿蛋白と尿糖）、血液検査等によるスクリーニングを行ったところ、61 人のイタイイタイ病患者とその容疑者（原文のまま）が見つかった（県内の対照地域住民 2,614 人からは 1 人も無し）。次いで、この調査結果に基づき、昭和 42 年 7 月に日本公衆衛生協会・イタイイタイ病研究班による集団検診が行われ、30 歳以上の男女の全地域住民を対象とする尿検査が実施された（対象者数 6,711 人、受検者数 6,093 人）（文献 1.1‐2）。その結果をイタイイタイ病患者発生地区、非発生地区、境界地区の３つに分けて比較したところ、尿蛋白質陽性率は男女ともすべての年齢層で非発生地区、境界地区、発生地区の順で高くなり、年齢とともにその差が大きくなる傾向が示された。尿糖陽性率は、男女とも 60 歳以上の年齢層において、発生地区が非発生地区に比べて高くなっていた。発生地区住民のうち尿蛋白が陽性の者は、尿糖も増加する傾向にあった。また、集落別の比較においても、神通川水系の集落では非神通川水系集落より尿蛋白と尿糖の同時陽性率が高かった。しかし、同じ神通川水系集落でも患者の多い集落で陽性率が高くなっていた。さらに、発生地区における居住歴別での比較においても、発生地区で生まれ、昭和 19 年以前から居住している者の陽性率がもっとも高かった。

昭和 42 年 11 月には、上記の対象者のうち、自覚症状及び他覚所見のある者を対象として精密検診が実施された（対象者数 454 人、受検者数 405 人）（文献 1.1‐3）。その結果を居住地別に患者発生地区、神通川水系非発生地区、非神通川水系非発生地区の３つに分け、さらに診断基準別に患者群、容疑者群、要観察者群、容疑なし群の４つに分けて比較した。発生地区では尿蛋白陽性率及び尿糖陽性率がもっとも高く、尿中カルシウム(Ca) 排泄量、リン(P) 排泄量 、Ca/P 比がいずれも高かった。一方、尿量の増加傾向があり、尿比重、尿中クレアチニン濃度はともに発生地区で低かった（つまり尿量の増加傾向）。また、これらの傾向は発生地区居住者のうち、患者群で強かった。尿中カドミウム排泄量は発生地区で明らかに高く、男性で 19.8±1.1μg/g Cr、女性で 26.4±1.0μg/g Cr であった。さらに、発生地区でも患者群は 30.0μg/g Cr 以上の高値を示したが、神通川水系の非発生地区でも軽度に上昇していた。

また、同じデータを尿中カドミウム排泄量毎に５群に分けて解析したところ、尿中カルシウム排泄量、リン排泄量、Ca/P 比、血清アルカリフォスファターゼ活性の平均値はいずれも尿中カドミウム排泄量の低い群から高い群へかけて増加傾向を示し、逆に血清無機リン濃度の平均値は減少傾向を示した。また、各群の尿蛋白陽性者、尿蛋白尿糖同時陽性者、低リン血症者、血清アルカリフォスファターゼ活性上昇者の発生頻度のプロビット値と尿中カドミウム排泄量の対数値とは直線関係を示した（文献 1.1‐4）。

昭和 42、43 年に行われた大規模調査の後、石崎、能川らを中心とした研究グループは、1976 年に神通川流域のカドミウム汚染地の 9 集落における 10 歳未満から 70 歳代

までの全住民を対象とした疫学調査を行った（文献 1.1‐5、文献 1.1‐6）。この調査では、20 歳以上の受検率は、男性 98%、女性 90%であり、合計 596 人（男 275 人、女 321 人）の尿が採取された（対照は金沢市及び周辺地区住民の 419 人）。蛋白質、糖、アミノ酸、プロリンの尿中排泄量、及び蛋白質、糖、アミノ酸、プロリン、RBP、β2-MG の尿所見陽性率並びに糖・蛋白質同時陽性率は、汚染地の方が非汚染地よりも高年齢者で有意に高く、また濃度・陽性率とも加齢にしたがって高くなる傾向を示した。これらの中において、β2-MG が汚染地でもっとも高い陽性率を示し、次いで RBP であった。しかし、非汚染地ではこれらの陽性率は 60 歳以上の数%でしかみられなかったことから、カドミウムによる腎機能への影響を知るためには、β2-MG と RBP の尿中排泄量がもっとも適切な指標になると考えられた。また、尿中カドミウム排泄量は全年齢層にわたって汚染地で高く、それは S 字状曲線に適合するようであった。

さらに、居住歴の明らかなカドミウム汚染地の受検者において（男 246 人、女 295 人、計 541 人）、その汚染地居住歴と尿所見との関係を検討した（文献 1.1‐7）。蛋白質、糖、アミノ酸、プロリン、RBP、β2-MG、糖・蛋白質同時陽性率は、汚染地居住期間が長くなるに従って高くなる傾向が認められた。その中でも、やはり β2-MG、RBP の尿中陽性率が他の尿所見陽性率よりも高く、カドミウムの早期影響の指標として有用であると考えられた。また、現住地のみの居住年数と尿中 β2-MG の陽性率との間には S 字状の用量-反応関係が存在し、プロビット回帰直線も描くことができた。

金沢医科大学グループは、これに加えて小規模ながらも種々の腎近位尿細管機能障害の指標を用いた調査を行い、それらとカドミウム曝露の程度との関係を検討した。44 人のイタイイタイ病患者、66 人の要観察者、18 人の汚染地住民に加え、兵庫県市川流域住民（64 人）、長崎県対馬厳原町佐須地域住民（9 人）、福井県武生地域住民（20 人）において、蛋白質、糖、RBP、アミノ酸、等の尿中排泄量は対照地域と比較して有意に高く、また、これらの上昇者の発生頻度のプロビット値と尿中カドミウム排泄量の対数値とは直線関係を示した（文献 1.1‐8）。96 人の汚染地住民においてクレアチニンクリアランスと尿細管リン再吸収率（%TRP）を測定したところ、両者とも対照群と比較して低下していたが、カドミウムによる腎機能障害の指標としては、クレアチニンクリアランスの方が感度が高いと考えられた（文献 1.1‐9、文献 1.1‐10）。5 人ずつのイタイイタイ病患者と要観察者において尿中 β2-MG 排泄量と尿中 NAG 排泄量を測定したところ、両者とも対照と比較して上昇していたが、尿中 NAG 排泄量の上昇の程度は尿中 β2-MG 排泄量のそれよりも小さく、尿中 β2-MG 排泄量の方がカドミウムによる腎機能障害の指標として有用であると考えられた（文献 1.1‐11）。さらに、イタイイタイ病患者（人数、年齢記載無し）と 5 人の要観察者（年齢記載無し）に合わせて、50 歳以上の 191 人の石川県梯川流域カドミウム汚染地域住民（性別記載無し）並びに 141 人の非汚染地住民（性別記載無し）において、尿中 NAG と β2-MG の関係を見たところ、両者は屈曲点（尿中 NAG 排泄量：100U/g Cr、尿中 β2-MG 排泄量：50,000μg/g Cr）までは直線的に上昇するが、尿中 NAG 排泄量は先に屈曲点に達し、それ以降は尿中 β2-MG 排泄量の上昇に伴わずに一定の値を示した。尿中 NAG 排泄量は軽度の尿細管機能障害における指標として有用であると考えられた（文献 1.1‐12）。

1983 年 1 月と 1984 年 6 月の両年にわたり、全カドミウム汚染地域において疫学調査が行われた（文献 1.1‐13）。具体的な対象者は、神通川水系の 24 集落を含むカドミウム汚染地域（11 地区に分ける）と、対照として隣接する別の水系（井田川、熊野川）の 5 集落（2 地区に分ける）に居住する 55 歳から 66 歳までの全女性である。結果的に、カドミウム汚染地では 247 人中 187 人（受診率 75.7%）、対照地域では 46 人中 32 人（受診率 69.6%）の受診者が得られ、その尿と米のサンプルが集められた。これに加え、12 人のイタイイタイ病患者（6 人のイタイイタイ病認定患者及び 6 人のイタイイタイ病非認定患者（ただし、カドミウム汚染地域に居住している。）も同様に調べられた。神通川流域の 11 地区の β2-MG、α1-MG、アミノ態窒素、糖、カドミウム、

カルシウムの尿中排泄量及び pH のレベルは、対照の 2 地域に比較して高く、逆に比重、クレアチニンは低い傾向にあった。また、尿中 β2-MG 排泄量が 1,000μg/g Cr を、尿糖が 100,000μg/g Cr を越える者は、対照地区ではゼロであったのに対し、神通川流域地区では全体で 38.3%という高い割合で認められた。特に、11 地区の中でも神通川により近接している地域ではそれらの傾向が強かった。対照地区産の米に含まれる平均カドミウム濃度は 0.12-0.03ppm であったのに対し、神通川流域産の米に含まれる平均カドミウム濃度は 0.32-0.57ppm と有意に高かった。さらに、因子分析の結果、第一因子が「腎機能障害」、第二因子が「尿中カドミウム排泄量」となった。イタイイタイ病群並びにもっとも神通川に近くカドミウム汚染の強い地区では、「腎機能障害」が正、「尿中カドミウム排泄量」が負に、次いで神通川に近い地域では「腎機能障害」及び「尿中カドミウム排泄量」が両方とも正に、神通川から少し離れた地域では「腎機能障害」が負に、「尿中カドミウム排泄量」が正に、そして対照地域では「腎機能障害」及び「尿中カドミウム排泄量」が両方とも負になることが判明した。これは、カドミウム曝露と腎機能障害の重症度との関連を考える上で非常に有用な結果であった。

1.2　兵庫県生野

兵庫県衛生部は生野鉱山周辺地域において、昭和 45 年度産の米中カドミウム濃度が 0.4 ppm を超える地域あるいはそれに隣接する地域 9 町 54 地区の 30 歳以上の住民 13,052 人を対象に、10,279 人から採尿を行い、カドミウム汚染に係る健康影響調査を実施した。試験紙による尿中蛋白質・糖検査は保健所の検査技師により、カドミウム、無機リン及びカルシウムの尿中排泄量、尿蛋白ディスク電気泳動等の定量的測定は兵庫県衛生研究所にて行われた（文献 1.2－1）。

まず、検診地域選定の目的で、厚生省指針による要健康調査指定のための予備調査を行い、尿中カドミウム排泄量が平均 9μg/L 以上を示した 15 地区を要健康調査地域とした。予備調査の結果から、第一次検診対象者は 15 地区の 30 歳以上の住民 1,700 人となり、これらの対象者について、生活状態、健康状態、尿蛋白検査が行われた。予備検診及び第一次検診のいずれかにおいて尿蛋白陽性を示した者 367 人に対して、尿中カドミウム排泄量、尿中蛋白質量、尿糖検査、尿蛋白ディスク電気泳動が、第二次検診として実施された。第二次検診受診者 351 人中尿蛋白ディスク電気泳動像に異常のある者で、カドミウムの影響による尿細管機能障害の可能性があると考えられる者 13 人が選別された。第三次検診として、この 13 人に対して 24 時間尿のカドミウム測定、腎機能検査、血糖検査、骨レントゲン検査等が行われた。その結果、尿中カドミウム排泄量の平均値は 13.1μg/L、尿糖陽性者 7 人、ディスク電気泳動像で尿細管機能障害が疑われる型の者 13 人であったが、骨レントゲン像で骨軟化症と考えられる者は存在しなかった。この結果は兵庫県の「健康調査特別診査委員会」及び国の「鑑別診断研究班」において、「イタイイタイ病にみられる骨軟化症を認めず」との見解が示された。

生野鉱山汚染地域における他の疫学調査は非常に少ないが、尿中 β2 -MG 排泄量について、汚染地域の 50 歳以上の住民 510 人（男性 230 人、女性 280 人）と同地域で水系が異なり非汚染地域に居住する性、年齢、職業別構成の等しい住民 462 人（男性 211 人、女性 251 人）を対象に、早朝尿を分析した。その結果、汚染地域住民は対照地域住民よりも蛋白質、糖ともに約 2 倍の陽性率を示し、β2 -MG 濃度が 10,000μg/L 以上の高濃度である者は、汚染地域で 7.1%、非汚染地域で 0.65%であった。汚染地域住民の居住年数別、年齢別の尿中 β2 -MG 排泄量の幾何平均値は、70 歳まで有意な増減はみられず、70 歳以上で急激な増加がみられた。β2 -MG 濃度が 1,000μg/L 以上を示す住民の割合は、町別の玄米中の平均カドミウム濃度と相関しなかった。一方、過去にカドミウムの高濃度曝露をうけた作業者の調査と比較してみると、作業者の 1 日における尿中カドミウム排泄量の幾何平均値とその範囲は、11.2μg/L、19.4-5.2μg/L であり、β2

-MG 排泄量は同じく、320μg/日、960-120μg/日であった。カドミウム作業者では尿中 β2 -MG 排泄量が住民よりきわめて低いことから、汚染地域住民の尿中 β2 –MG 排泄量の増加は、加齢の影響が大きいことがうかがえると報告された（文献 1.2 ‐ 2）。

1.3 石川県梯川流域

1974 年、1975 年の健康調査結果を用いて、Nogawa ら(1978)は、50 歳以上の住民 2,691 人のうち尿細管蛋白尿を示した 262 人を対象に、米中カドミウム濃度及び尿中カドミウム排泄量を曝露指標とし、それらと腎機能指標との関連について検討した。その結果、米中及び尿中におけるカドミウムと RBP、尿蛋白陽性率、尿糖陽性率、尿蛋白尿糖同時陽性率及びアミノ酸尿陽性率との間に用量-反応関係が成立することを報告している（文献 1.3 ‐ 1）。また、1981 年と 1982 年の健康調査結果を用いた研究では、城戸ら(1987)が、汚染地の 50 歳以上の住民 3,178 人(男 1,424 人、女 1,754 人)を対象として、それぞれの群の尿有所見者率を性、年齢別にカドミウム汚染地と対照となる非汚染地とで比較した。その結果、尿蛋白尿糖同時陽性者率、アミノ態窒素有所見者率は汚染地住民で高い傾向を示し、80 歳以上の女性群と全年齢の群で有意であった。また、尿中 β2-MG 排泄量では 1,000μg/g Cr をカットオフ値とした時、カドミウム汚染地における有所見者は、50 歳以上の全男性及び女性でそれぞれ 14.3%、18.7%と非汚染地に比べて有意に高かったことを報告している。さらに、男性では 60 年、女性では 40 年以上の居住歴で β2-MG 尿の有所見率が有意に増加していたことを報告している（文献 1.3 ‐ 2）。

この梯川住民を対象とした尿中カドミウム排泄量と尿中 β2-MG 排泄量との関連については、3,178 人（男性 1,424 人、女性 1,754 人）を対象として、プロビット線形モデルを用いた研究(文献 1.3 ‐ 3)とロジスティック線形モデルを用いた研究(文献 1.3 ‐ 4)があり、いずれも用量-反応関係を認めている。前者のモデルにおいて、非汚染地住民における β2-MG 尿の発生率（男性 5.3-6.0%、女性 4.3-5.0%）に対応する尿中カドミウム排泄量は、それぞれ男性で 3.8-4.0μg/g Cr、女性で 3.8-4.1μg/g Cr、後者において、尿中 β2-MG のカットオフ値を 1,000μg/g Cr としたときは、それぞれ男性で 1.6-3.0μg/g Cr、女性で 2.3-4.6μg/g Cr と推定された。また、50 歳以上の 3,110 人の住民を対象とした尿中メタロチオネイン（MT）排泄量を影響指標とした研究においても、同様に用量-反応関係が成立し、同じく尿中カドミウム排泄量は、男性、女性それぞれ 4.2、4.8μg/g Cr と推定された(文献 1.3 ‐ 5)。

また、梯川流域のカドミウム汚染地域 1,850 人、非汚染地域 294 人を対象に、カドミウムの用量-反応関係に関する疫学調査が行われ、尿中 β2-MG 排泄量が影響指標として、平均米中カドミウム濃度が曝露指標として採用された。汚染地域を 22 カ所の集落ごとにまとめ、それぞれの集落の複数の米袋から米のサンプル 22 検体を採取し、カドミウム濃度を測定した。米中カドミウム濃度と居住期間を掛けたものをカドミウム曝露量として 50 歳以上の調査対象者に分類すると、カドミウム曝露量に伴って尿中β2-MG 排泄量が増加している者の割合が高かった。この結果から、総カドミウム摂取量約 2g までは男女ともに健康への影響はないと見なされた（文献 1.3 ‐ 6）。

50 歳以上で 30 年以上居住している梯川流域住民 1,703 人を対象とし、米中カドミウム濃度と尿所見の関連を検討した研究では、米中カドミウム濃度と尿中の β2-MG、MT、尿糖、アミノ態窒素の排泄量との間に有意な相関が認められ、また、米中カドミウム濃度と β2-MG 尿症の有病率、MT 尿症の有病率、尿糖の有病率、尿糖を伴う蛋白尿の有病率、アミノ態窒素の有病率との間にも有意な相関が認められた。この研究では、米中カドミウム濃度の最大許容濃度を 0.34ppm と計算であったと報告されている（文献 1.3 ‐ 7）。

カドミウムによる健康影響の長期影響と可逆性を検討するために、梯川流域の住民 74 人(男性 32 人、女性 42 人)を対象とした調査が行われた。土壌改善事業によるカド

ミウム曝露低減措置後の 1981 年から 1986 年までの観察では、観察開始時点で尿中 β2-MG 排泄量が 1,000μg/g Cr 未満の群では、その後の尿中 β2-MG 排泄量の推移は一定の傾向を示さなかったが、観察開始時点における 1,000μg/g Cr 以上の群では、5 年後にはさらに上昇していることが示された。また尿中カドミウム排泄量には変化は認められなかったが、尿糖、アミノ態窒素は 5 年後、有意に上昇していた（文献 1.3‐8）。

1.4　秋田県小坂町

秋田県小坂町細越地区は、明治初年以来操業してきた小坂銅山（同和鉱業小坂鉱業所）からの排煙により環境カドミウム汚染を受けた所である。齋藤ら（文献 1.4‐1、1.4‐2）は、この地区の 35 歳以上の住民 137 人（男性 58 人、女性 79 人）を対象に数回の断面調査を行ったところ、尿蛋白・尿糖同時陽性者の割合が 13-22%であり、対照地区の 2.5%より有意に高いことを見出した。さらに、精密な腎機能検査により、尿蛋白・尿糖同時陽性者 33 人中 10 人に腎性糖尿、アミノ酸尿、%TRP の低下等（近位尿細管機能障害）を認めた。また、細越地区住民の尿中 β2-MG 排泄量が年齢（r=0.62）、居住年数（r=0.57）、及び自家産米中カドミウム濃度と居住年数との積（r=0.50）が有意に関連していることを報告した（文献 1.4‐3）。なお、細越地区の米中カドミウム濃度の平均値は 0.64±0.72ppm（N=85）と報告されている（文献 1.4‐4）。Kojima ら（1977）は、小坂町のカドミウム汚染 7 地区住民（50-69 歳、156 人）及び対照地区住民（50-69 歳、93 人）を対象に断面調査を行った。汚染地区の大便中カドミウム排泄量の幾何平均値は 150μg/day、対照地区では 40μg/day であり、尿中カドミウム排泄量の幾何平均値はそれぞれ 7.5μg/L 及び 2.0μg/L であった。尿中 β2-MG 排泄量高値者（＞700μg/L）の割合は、汚染地区 14%、対照地区 3.2%で有意差が認められた（文献 1.4‐5）。

小野ら（1985）は、小坂町における 1932-1979 年の死亡原因に関する調査を行った。小坂町では、秋田県全体に比較して結核、呼吸器疾患、老衰の死亡割合が大きく、一方、悪性新生物、脳血管疾患の割合が小さかった。また、腎疾患死亡は増加していなかった（文献 1.4‐6）。Iwata ら（1992）は、齋藤らが 1975-1977 年に尿中 β2-MG 排泄量を測定した 40 歳以上住民 230 人の生存・死亡状況を 1990 年まで追跡した。女性では、Cox 回帰モデルを用いて年齢を調整した場合においても、尿中 β2-MG 排泄量及び総アミノ態窒素濃度の高値が死亡率の上昇と有意に関連していた。尿中 β2-MG 排泄量が 10 倍になることにともなうハザード比は 1.44（95%信頼区間[CI]：1.02-1.44）と推定された（文献 1.4‐7）。

1.5　長崎県対馬

長崎県対馬厳原町佐須（樫根、下原、小茂田、椎根の 4 地区）は、対州鉱山からの排水により環境カドミウム汚染を受けた地域であり、1979、1982 年に齋藤らによって住民の 80%以上を対象として断面調査が行われている。1979 年の調査（文献 1.5‐1）では、樫根地区の 50-80 歳代の 99 人及び下原、小茂田、椎根地区の 50-80 歳代の 196 人が対象であった。尿中カドミウム排泄量の幾何平均値は、樫根地区の 60 歳以上の男性及び 50 歳以上の女性、下原、小茂田、椎根地区の 60 歳以上の女性で 10μg/g Cr を超えていた。尿中 β2-MG 排泄量は年齢とともに急激に上昇し、樫根地区の 70 歳以上の男性及び 50 歳以上の女性、下原、小茂田、椎根地区の 70 歳以上の女性で幾何平均値が 1,000μg/g Cr を超えていた。尿中 β2-MG 排泄量の年齢にともなう上昇傾向は、非汚染地域に比べて顕著であった。1982 年の調査（文献 1.5‐2）では樫根、下原、小茂田、椎根地区の 50 歳以上の 285 人が受診した。尿中 β2-MG 排泄量が 1,000μg/g Cr 以上の女性では、血清尿酸値の低下、血清 β2-MG クリアランス、血清尿酸クリアランスの上昇が認められた。また、β2-MG、α1-MG、クレアチニン及びアルカリフォスファターゼの血清中濃度の上昇がみられ、糸球体機能の低下と骨代謝の亢進が示唆された。対

象者全体の尿中カドミウム排泄量の幾何平均値は男性 6.6、女性 11.2μg/g Cr であった。また、尿中 α1-MG 排泄量及び尿中 MT 排泄量の増加が認められ、これらの値が上昇するにつれて尿中銅の排泄量が有意に増加した（文献 1.5‐3、1.5‐4）。

Iwata ら（1993）は、上記の 1979 年の調査に参加した樫根地区住民を含む 102 人の尿中 β2-MG 排泄量及び尿中カドミウム排泄量の推移を 1989 年まで 10 年間にわたり追跡した。なお、この地区では 1981 年に汚染土壌の改良工事が終了し、住民のカドミウム摂取量は 1969 年の 213μg/day から 1983 年には 106μg/day に減少した。10 年間の追跡が可能であった 48 人において、尿中カドミウム排泄量の幾何平均値は 8.5μg/g Cr から 6.0g/g Cr に低下した。一方、尿中 β2-MG 排泄量の幾何平均値は追跡開始時に 40 歳以上であった群または尿中 β2-MG 排泄量が 1,000μg/g Cr 以上であった群で 1.8 倍に上昇し、カドミウムによる低分子量蛋白尿が不可逆性かつ進行性であることが示唆された（文献 1.5‐5）。同様の傾向は、劉らの 1996 年までの継続調査でも認められた（文献 1.5‐6）。原田ら（1988）は、同カドミウム汚染地域において、重症のカドミウム腎機能障害のため要経過観察と判定された 14 人の血清クレアチニン濃度、血清クレアチニンクリアランス、血液中 HCO3$^-$、%TRP について 9 年間の経過観察を行い、汚染改善後にもかかわらず、すべての項目が徐々に悪化する傾向を認めた（文献 1.5‐7）。

Iwata ら（1991a, 1991b）及び Arisawa ら（2001）は上記の 1979、1982 年の調査対象者の生存・死亡状況の調査を行った。1982 年受診者の 1989 年までの追跡では、対馬全体を基準集団とした時の尿中 β2-MG 排泄量 1,000μg/g Cr 以上群の標準化死亡比（SMR）は男性で 223（95%-CI–：125-368）、女性で 131（95% CI：84-193）であった。また、Cox 回帰モデルを用いて年齢を補正した場合においても、男女とも尿中 β2-MG 排泄量、尿中蛋白質、血清 β2-MG 排泄量及び血清クレアチニン濃度の高値が死亡率の上昇と有意またはほぼ有意に関連していた（文献 1.5‐8）。一方、尿中 β2-MG 排泄量 1,000μg/g Cr 未満群の SMR は、男性で 76（95% CI：41-131）、女性で 35（95% CI：7-103）と低い傾向にあり、地域全体の死亡率の上昇は認められなかった（男性で SMR 101, 95% CI：63-155、女性で SMR 126, 95% CI：81-186）（文献 1.5‐9）。同じ集団の 1997 年までの追跡では、尿中 β2-MG 排泄量 1,000μg/g Cr 以上群、1,000μg/g Cr 未満群及び地域全体の SMR はそれぞれ 138（95% C：I101-183）、66（95% CI：49-87）、90（95% CI：73-109）であった。また、年齢、BMI、血圧値、血清コレステロール値の影響を補正した場合においても、男性では血清 β2-MG 濃度及び尿中 β2-MG 排泄量の高値、女性では血清クレアチニン濃度、血清 β2-MG クリアランス及び尿中 β2-MG 排泄量の高値が死亡率の上昇と有意またはほぼ有意に関連しており、ハザード比は 2 を超えていた。Arisawa ら（2001）は同カドミウム汚染地域のがん罹患率についても調査を行った。対馬全体を基準とした時の地域全体、尿中 β2-MG 排泄量 1,000 μg/g Cr 以上群及び 1,000 μg/g Cr 未満群の全がんの標準化罹患比（SIR）は、それぞれ 71（95% CI：44-107）、103（95% CI：41-212）及び 58（95% CI：32-97）であり、1,000 μg/g Cr 未満群ではがんの罹患率が有意に低かった。肺がん及び前立腺がんのリスクの上昇はみられなかった（文献 1.5‐10）。

以上、カドミウムによる尿細管機能障害は死亡率の上昇と密接に関連していること、及びカドミウム汚染地域住民ではがん死亡率の上昇は認められないことが示唆された。

1.6　全国規模の研究

一般住民を調査した結果が日本と米国から報告されている。日本では、いくつかの有用性の高い大規模な調査が行われている。最近の調査結果を紹介すると、Suwazono ら（2000）は、国内2県のカドミウム非汚染4地域の男性1,105人、女性1,648人から血液と尿を採取し、カドミウム摂取量と腎毒性の発現における相関性について検討した。カドミウム曝露の指標として血液中及び尿中カドミウム排泄量、腎機能障害の指標と

して尿中β2-MG排泄量及び尿中NAG排泄量を用いた。その結果、血液中カドミウム濃度、尿中カドミウム排泄量と尿中β2-MG排泄量、尿中NAG排泄量の間で有意な相関が認められた（文献1.6－1）。

これに対しEzakiら（2003）及び池田ら（2004）は、国内10府県のカドミウム非汚染地域に住む10,753人（1,000人/県）の成人女性（主に35歳-60歳代）のみから尿を採取し、尿中カドミウム排泄量と尿中α1-MG排泄量、尿中$β_2$-MG排泄量との相関性について解析した。各地域の尿中カドミウム排泄量は、幾何平均値で0.76-3.16μg/g Crの範囲にあった。重回帰分析により、尿中α1-MG排泄量、尿中$β_2$-MG排泄量は被験者の年齢と大きな相関性があったため、年齢の影響を除外して解析したところ、尿中カドミウム排泄量と尿中α1-MG排泄量、尿中β2-MG排泄量との間に有意な相関性は無かったと結論付けている（文献1.6－2、1.6－3）。上記、Suwazono（2000）の結果に反するが、年齢の影響を考慮した点、被験者1万人以上という大規模な調査をしたという点などから、Ezakiら（2003）の調査結果は信頼性が高いと考えられる。

また、いずれの報告でも尿中カドミウム排泄量はクレアチニン補正値を使用しているが、尿中クレアチニン排泄量自体が年齢と共に低下するという報告があり、この点からも被験者の年齢を考慮した解析が重要と思われる。Horiguchiら（2004） 及び櫻井治彦ら（2004）は、国内5県の合計1,381人（汚染地域：4地域 1,179人、非汚染地域：1地域 202人）の女性農業従事者（各地域202-569人の主として30歳以上）から尿を採取し、尿中カドミウム排泄量と尿中α1-MG排泄量、尿中β2-MG排泄量との相関性について解析した。この際、推定カドミウム摂取量が極微量の被験者から、現行のカドミウム摂取の国際基準であるPTWIをやや超える曝露を受けている被験者まで、様々なカドミウム摂取条件の被験者を集め、さらに被験者の年齢の影響を除外して検討した。その結果、推定カドミウム摂取量（各地域における幾何平均値は0.86-6.72μg/kg体重/週）と尿中カドミウム排泄量（各地域の幾何平均値は2.63-4.08μg/g Cr）との間には相関が観察されたが、Ezakiら（2003）と同様、尿中カドミウム排泄量と尿中α1-MG排泄量、尿中β2-MG排泄量との間には有意な相関性は観察されなかった（文献1.6－4、1.6－3）。この結果は、一般的な飲食物などから摂取するカドミウム量がPTWIを超えていなければ、カドミウムによる腎機能障害は起こらないこと、言い換えれば現行のPTWIは、カドミウムによる腎毒性の誘発を防ぐという観点から妥当であるという事を示唆している。さらに、PTWIを越える曝露者が含まれており、これらの結果から、現行のカドミウム耐容摂取量はまだマージンを有していると考えられた。

日本国内のカドミウム汚染地域及び非汚染地域の住民を対象に行われた研究で、かつ地域住民の尿中カドミウム排泄量及び尿中 β2- MG 排泄量の幾何平均値を記述している 12 論文を入手し、汚染地域住民（女子 29 群、男子 16 群）及び非汚染地域（女子 30 群、男子 17 群）の尿中カドミウム排泄量及び尿中 β2- MG 排泄量（いずれもクレアチニン補正、幾何平均値）について解析したところ、男女いずれにおいても尿中カドミウム排泄量が 10-12μg/g Cr 以下の範囲では尿中 β2- MG 排泄量は著しい変化を示さず、10-12μg/g Cr を超えた場合に著しく上昇することが確認された（文献 1.6－5、1.6－3）。

1976－1978 年にかけて全国 7 県のカドミウム汚染地域で行われた住民健康調査では、ファンコニー症候群の有病割合は石川県 4.4%、長崎県 4.2%、兵庫県 2.9%、秋田県 0.2%、群馬県 0.2%、福島県 0.1%、大分県 0%であった。一方、非汚染地域の有病割合は 7 県とも 0%であった（イタイイタイ病及び慢性カドミウム中毒に関する研究班 1979）。

1.7 他の日本の研究

Kawada ら（1992）は、群馬県安中市の 40 歳以上住民 400 人について、尿中カドミ

ウム排泄量及び NAG 濃度を測定した。全体の尿中カドミウム排泄量の幾何平均値は男性 1.59、女性 1.48μg/g Cr であった。尿中カドミウム排泄量は居住地区により有意差があり、風の向き及び亜鉛精錬所からの距離で説明された。尿中カドミウム排泄量と尿中 NAG 排泄量との間には弱い正の相関が認められた（r=0.20, p<0.01）。尿中 β2-MG 排泄量は測定されなかった（文献 1.7－1）。

Nakadaira ら（2003）は、新潟県の低濃度カドミウム汚染地域住民 98 人（24－86 歳）及び対照地域住民 50 人（20－83 歳）を対象に断面調査を行った。尿中カドミウム排泄量の幾何平均値は、汚染地域（男性 2.69、女性 4.68μg/g Cr）の方が非汚染地域（男性 1.08、女性 1.69μg/g Cr）より有意に高かった。しかし、尿中 β2-MG 排泄量の幾何平均値及び 1,000μg/g Cr 以上の割合に有意差は認められなかった（文献 1.7－2）。

1.8　ベルギー、Cadmibel研究

ベルギーで1985年から1989年に実施されたカドミウム毒性評価の断面的疫学調査(CadmiBel研究)は、都市部のLiegeとCharleroiの地域と、田園地帯のHechtel-EkselとNoorderkempenから無作為に抽出した性・年齢で階層化した被験者2,327人で実施された。尿中カドミウム排泄量が2μg/日以上になると、尿中β2-MG排泄量、尿中RBP排泄量及び尿中NAG排泄量など鋭敏な指標の測定では、10%の確率で悪化がみられた。この結果から、尿中カドミウム排泄量が2μg/日以上になると潜在的な尿細管機能異常がおこり始めると結論している（文献1.8－1、文献1.8－2、文献1.8－3）。

Cadmibel研究の被験者2,327人の中から10地域に住む1,107人を無作為に抽出して、各地域が同数になるように調整し、8年以上その地域に居住している被験者から24時間尿を採取した（1985年から1989年に実施）。最終的に、精錬所に近く曝露の高い地域の住民331人と、距離が遠く曝露の低い地域の住民372人を比較した。曝露の低い地域から高い地域にかけての平均尿中カドミウム排泄量は、7.9nmol/24時間（0.89μg/24時間）と10.5 nmol/24時間（1.18μg/24時間）と有意に上昇していた。自家菜園の土壌中カドミウム濃度と野菜中カドミウム濃度は、尿中カドミウム排泄量との間に正の相関関係がみられた。また、尿中β2-MG排泄量、尿中RBP排泄量及び尿中NAG排泄量は曝露の低い地域から高い地域にかけてわずかに上昇しており、統計学的に有意の差を示していた。種々の交絡因子を調整した結果、居住地域からもっとも近い精錬所から自宅の距離の中央値は8.1kmであり、その距離が1km増加するごとに尿中カドミウム排泄量が2.7%上昇すると推計された（文献1.8－4）。

1985-1989年のCadmibel研究で被験者となった男性208人及び女性385人の5年後の追跡研究をPheeCad研究（Public health and environmental exposure to cadmium study）として、カドミウム曝露量と腎機能への影響指標について、多変量ロジステック回帰分析及び線形回帰分析を行った。男性では尿中カドミウム排泄量及び血液中カドミウム濃度は、それぞれ7.5±1.9nmol/24時間尿（0.84±0.21μg/24時間尿）、6.1±2.2 nmol/L（0.69±0.25μg/L）であり、初回調査からの減少率は16%と35%であった。女性では、尿中カドミウム排泄量及び血液中カドミウム濃度は、それぞれ7.6±1.9nmol/24時間尿（0.85±0.21μg/24時間尿）、7.8±2.1nmol/L（0.88±0.24μg/L）であり、初回調査からの減少率は14%と28%であった。低濃度のカドミウム曝露では、進行性の腎機能障害の発生は考えられず、腎臓への影響は低く、その変化は乏しく、可逆性の変化であると考えられる（文献1.7－5）。

Cadmibel研究で報告されたカドミウム生体負荷量が増加している被験者の潜在的な腎臓への影響は、進行性の腎機能障害には進展せず、多くが健康への悪影響にはならないと評価された。

1.9　スウェーデン、OSCAR 研究

スウェーデンで実施された環境及び職業性のカドミウム曝露の健康影響調査は、主に骨からのカルシウム排泄量増加と骨密度に関する検討を行う目的から、the osteoporosis, cadmium as a risk factor (OSCAR) study.と名付けられた。OSCAR studyでは、長年ニッケルカドミウム電池工場が操業していた南スウェーデンのFliserydとOskarshamnの２つの地域に5年以上居住した16歳から80歳の集団が対象である。最終的な解析対象者は1,021人であり、その中には過去の就業も含めて電池工場従業員222人が含まれている。年齢を調整した場合においても、尿中カドミウム排泄量と尿中α1-MG 排泄量との間に相関関係がみられた。また、尿中α1-MG排泄量が0.8mg/mmol Cr（≒7,080μg/g Cr、男性）0.6mg/mmol Cr（≒5,310μg/g Cr、女性）以上をカットオフ値として正常と異常を2分割して従属変数とし、年齢及び尿中カドミウム排泄量により階層化して独立変数として、ロジスティック回帰分析を行ったところ、年齢を調整した場合においても、尿中カドミウム排泄量の増加により尿中α1-MG排泄量が異常になるOdds比が統計学的に有意に高くなった。この傾向は、環境曝露のみにおける集団でも同じであった。このロジスティック回帰分析式から、年齢調整（平均年齢の53歳）後、尿中カドミウム排泄量が1.0nmol/mmol Cr*（≒1.0μg/g Cr）増加すると尿蛋白異常者が10%以上増えると推定した（文献1.9‐1）。この論理がJärupらの論文の論理的基盤になっている。

この調査の問題点は、まず、職業性カドミウム曝露の経験がある被験者が約5分の1を占めており、この集団の大部分は、尿中カドミウム排泄量が高く、蛋白尿に異常を認めた。環境のみから曝露した集団では、尿中カドミウム排泄量は大部分の被験者が1 nmol/mmol Cr（≒1μg/g Cr）であり、もっとも高い人で2.5μg/g Crと非常に低い。すなわち、全体の解析では若年者から80歳までの高齢者が含まれている。年齢階層が広いことにより、年齢とともに低下するクレアチニン産生量は若年者の半分程度にまで低下する。その尿中クレアチニン排泄量を尿の希釈度の補正のために人の一日のクレアチニン産生量は一定であるとする仮定の下に割り算をしている。尿中カドミウム排泄量も尿中α1-MG排泄量もクレアチニン補正してあるので、過剰に補正されていると考えられる。

Järupらの推計による腎機能異常の比率増加は、際だった用量-反応関係が示される尿中カドミウム排泄量2.5 nmol/mmol Cr（≒2.5μg/g Cr）以上の職業曝露の経歴がある20人の被験者を含んでおり、環境曝露によるカドミウムの腎臓への影響を議論するには大きな問題を含んでいると考えられる。

1.10　英国 Shipham 地域

英国 Shipham 地域では、17 世紀から 19 世紀の期間、亜鉛製錬所があったことから、その地域の重金属による環境汚染、食品を介しての曝露の状況及び住民の健康影響について調べられている。

1982 年には、1,092 人の住民中 547 人が健康診断を受け、65 人が陰膳の調査を行った。英国の他地域の土壌中のカドミウム、鉛、亜鉛、水銀濃度に比較すると Shipham 地域は非常に高い。しかし、土壌 pH はアルカリ性で、土壌から水へのカドミウムの移行は低い。土壌中カドミウム濃度がきわめて高いことが明らかとなった Shipham 住民の尿中カドミウム排泄量と尿中 β2-MG 排泄量は対照群に比べ高かった。しかし、喫煙などの交絡因子を調整すると、居住期間と尿中カドミウム排泄量とは相関関係はみられたが、尿中 β2-MG 排泄量との相関はみられなかった。また、住民の家庭から

* 尿中カドミウム濃度の 1.0nmol/mmol Cr：カドミウム（112）及びクレアチニン（113）の分子量がほぼ同じであることから、1.0 μg/g Cr とほぼ同じと見なしてよい。

採取されたハウスダスト中カドミウム濃度と尿中、血清中カドミウムとは相関がみられなかった（文献 1.10‐1、1.10‐2）。

1.11　旧ソ連

近年の旧ソ連地域におけるカドミウムの環境曝露による健康影響に関しての疫学研究は多くない。しかし、ロシアにおけるカドミウムを原材料として用いる工業地帯における労働者及び周辺住民、特に子供の重金属曝露が危惧されており、尿及び毛髪を生体試料とした調査が行われている（文献 1.11‐1、1.11‐2）。そのうち、引用可能な報告としては、ロシアにおける工業地帯 3 地区の労働者を対象とした尿中及び毛髪中カドミウム濃度を調べた研究がある。この研究においては、蓄電池工場労働者(n=27)の尿中カドミウム排泄量は平均で 53.8μg/L であり、毛髪中カドミウム濃度は 99.3μg/g であった。同様にカドミウム精錬工場労働者(n=16)の尿中カドミウム排泄量は 40.9μg/L であり、毛髪中カドミウム濃度は 92.0μg/g と高値を示していた。しかし、カドミウムを含有する染料工場労働者では、それらよりも低い値を示し、それぞれ 9.04μg/L と 25.1μg/g であった。また、31 歳以上の群に尿中 β2-MG 排泄量の増加が認められた。また、周辺の住民を対象として、気中カドミウムと尿中 β2-MG 排泄量の関連を検討した結果、高い相関(r=0.96)が認められ、工場労働者及び周辺住民のカドミウム曝露の存在が報告されている（文献 1.11‐1）。

その他の報告としては、カドミウム精錬工場付近における母乳中の重金属による新生児の重金属曝露の可能性も指摘されている（文献 1.11‐3）。また、ノルウェーとの共同研究で行われた北極圏の妊婦の血液中カドミウム濃度と新生児体重の関連に関する研究がある。この研究ではロシア、ノルウェーのそれぞれ 3 施設が参加しており、それぞれ 148 及び 114 組の妊婦と新生児が対象である。血液中カドミウム濃度はそれぞれ 2.2、1.8nmol/L であり、新生児体重との関連は認められておらず（文献 1.11‐4）、カドミウム関連工場地帯以外でのカドミウムによる環境汚染の報告は見当たらない。

その他、タシュケント地区などのカドミウムやその他重金属による環境汚染が指摘されているが（文献 1.11‐5）、詳細は不明であり、今後の調査と報告を待たねばならない。

1.12　中国

中国の汚染地を対象とする研究のひとつとして、江西省大余地区のタングステン鉱石処理施設からの排水によって灌漑用水が汚染された事例における研究がある。灌漑用水中に 0.05 mg/L のカドミウムが、土壌からは 1mg/kg のカドミウムが検出されたが、汚染地域の居住者のカドミウム摂取は主に農産物の摂取によるものであり、平均のカドミウム摂取量は 367-382μg/日である。そのうち食事由来のカドミウム摂取量は男性で 313μg/日、女性で 299μg/日と対照の非汚染地住民の 63.9μg/日、61.5μg/日と比べて高いことが報告されている。この地区の住民は 25 年以上汚染地区に居住していると推定され、その 433 人の住民の 17%において、尿中カドミウム排泄量は 15μg/g Cr を、尿中 β2-MG 排泄量は 500μg/g Cr を超えていた。、血液中カドミウム濃度も高値を示しており、尿中カルシウム及び NAG 濃度も上昇しており、腎尿細管機能障害を示していた（文献 1.12‐1、文献 1.12‐2）。

同様に、浙江省の汚染地は鉛・亜鉛精錬施設が汚染源と考えられており、この地区を対象とする研究では、精錬施設付近の高濃度汚染地区、中程度汚染地区、対照の非汚染地区に区分して検討を加えている。それぞれの地区における米中カドミウム濃度は 3.70、0.51、0.072mg/kg であり、住民の尿中カドミウム排泄量はそれぞれ 10.7、1.62、0.40μg/L と米中カドミウムと相関を示していた。また尿中 β2-MG 排泄量、尿中アルブミン排泄量とともに、非汚染地区、中程度汚染地区、高濃度汚染地区の順に上昇しており、尿中カドミウム排泄量と尿中 β2-MG 排泄量の間にも用量-反応関係が認められている（文献 1.12‐3）。また、尿中カドミウム排泄量、カドミウム摂取量と尿中 NAG

排泄量との間にも用量-反応関係が認められている（文献 1.12－4）。

この 2 地区以外では、これらの研究よりも以前に実施された、中国の 5 つの行政区におけるカドミウム工業地帯付近の住民の尿中カドミウム排泄量と低分子蛋白尿の関連に関する研究がある。この研究においては、汚染地域における対象者の尿中カドミウム排泄量は非汚染地域と比較して有意に高く、尿中カドミウム排泄量と低分子蛋白尿の間に相関が認められており、カドミウム摂取量 133μg/日の群で低分子蛋白質の尿中排泄量が有意に増加していることが報告されている。結論として一日許容摂取量 1.67μg/kg 体重/日が提唱されている（文献 1.12－5）。

それ以外では、1991 年に実施された重金属への職業性曝露のない 20-57 歳の 150 人の済南市民(医師、看護師等、男性 74 人、女性 76 人)を対象にした血液中カドミウム濃度に関する研究では、非喫煙者で 0.94μg/L、喫煙者で 2.61μg/L であることが報告されている。非喫煙者においては男女間で有意差はなかったが、加齢による変化は認められており、20 代の 0.6μg/L から 40 代の 1.24μg/L までの増加が認められている。また、1983 年から 1985 年に実施された同様の研究と比較して、血液中カドミウム濃度に変化はなかったことが確認されている（文献 1.12－6）。

1.13　米国

米国からの報告では、Diamondら（2003）が、米国を含む諸外国の疫学研究15件から、一般的な飲食行動から摂取されるカドミウム量で腎毒性が誘発されるか否かについて検討している。この研究では腎毒性の指標として尿中低分子蛋白質総量を用いており、薬物動態モデルを使ったシミュレーションで腎皮質カドミウム量に換算したところ、尿中低分子蛋白の増加を確率10%で惹起する値は153μg/g (中央値、95% CI 84-263)となった。一方、米国人のカドミウム摂取量から推定される腎皮質カドミウム量は女性33μg/g、男性 17μg/g (95パーセンタイル：女性53μg/g、男性 27μg/g) であった。以上のことから、米国における一般的な飲食行動で恒常的に摂取されるカドミウム量では、腎毒性は誘発されないと結論付けている。さらに、喫煙（20本/日）によるカドミウムの過剰摂取（95パーセンタイル：女性66μg/g、男性 38μg/g）を加味しても、それによって腎毒性が発現する腎皮質カドミウム量（信頼下限値：84μg/g）に達しないことから、米国では一般的な生活をしていればカドミウムによる腎機能障害は起こらないだろうと推定している（文献1.13－1）。この研究は、米国内の一般住民を用いた数少ない調査報告として評価できる。

２．職業曝露による健康影響

職業性カドミウム曝露は主にカドミウム粉じん及びフュームの吸入によるものとして報告されており、その健康影響は、腎機能、肺機能、骨代謝、発癌及びその他と広い範囲に亘るが、ここでは腎機能及び骨代謝について述べる。

職業性カドミウム曝露による腎機能への影響に関しての報告は多い。特に、Fribergら(1950)の報告（文献 2－1）以降、カドミウム曝露労働者における尿蛋白陽性率の上昇は多くの研究で報告されている（文献 2－2～2－9）。55 人のカドミウム曝露労働者の尿蛋白濃度について検討した Hansen （1977）の研究では、25 年以上の曝露歴のある労働者の尿中アルブミン及び尿中 β2-MG 排泄量は、曝露歴が 2 年未満の労働者と比較して有意に増加することを報告している（文献 2－10）。

ベルギーのカドミウム曝露労働者を対象とする Bernard（1979）の一連の研究においては、42 人の曝露労働者群の尿蛋白濃度を 77 人の対照群と比較した結果、曝露群の尿蛋白濃度は増加していた。また、尿中カドミウム排泄量と尿蛋白有所見率、尿中 β2-MG 排泄量及び尿中アルブミン排泄量は強い相関があったと報告している（文献 2－11）。この所見は、尿細管再吸収障害で説明することが可能であり、カドミウム曝

露による腎機能障害は糸球体障害よりも尿細管機能障害が主たるものであることを示唆している。同様に、尿糖有所見率上昇がカドミウム曝露労働者で確認されている（文献 2‐12、2‐4、2‐13、2‐8）。

近年では、カドミウム曝露低減後もしくは曝露終了後の健康影響の可逆性に関しての研究が報告されている。60 人(男性 58 人、女性 2 人)の 4-24 年のカドミウム曝露既往のある労働者の調査を行った Elinder ら（1985）の研究では、尿中 β2-MG 陽性率（0.034mg/mmol Cr(300μg/g Cr)以上）は 40%であり、推定曝露量及び尿中カドミウム排泄量と尿中 β2-MG 排泄量との間に関連が認められた。さらに 1976-1983 年の期間、繰り返し測定をした結果より β2-MG 尿は不可逆であったと報告している（文献 2‐14）。

Kawada ら(1993)はカドミウム含有染料に曝露される労働者を 1986-1992 年の間追跡し、作業環境改善により気中カドミウム濃度が 0.857mg/m^3 から 0.045mg/m^3 に低下したことによる尿中カドミウム排泄量の変化を検討した。尿中カドミウム排泄量は改善前の 41.7-94.6%に減少していたが、有意ではなかった（文献 2‐15）。同様に、尿中 β2-M 排泄量、尿中カドミウム排泄量又は血液中カドミウム濃度がそれぞれ 1,500μg/g Cr、3μg/g Cr、5μg/L である労働者（16 人）を作業現場から離す措置をとった後に追跡した McDiarmid ら（1997）の研究では、カドミウム曝露が低減した後も尿細管機能障害は進行したことを報告している（文献 2‐16）。

骨代謝、カルシウム代謝への影響に関する報告としては、Scottet ら（1976）が、カドミウムに曝露される銅細工職人 27 人のうち 22 人の尿中カルシウム排泄量増加を報告しており、さらに、銅細工職人及びその他のカドミウム曝露労働者を対象とした研究では、尿中カルシウム排泄量は正常上限の 3 倍に達しており、血液中カドミウム濃度は 20-30μg/L と上昇していたことを報告している（文献 2‐17）。

カドミウム汚染条件下での呼吸器（肺）機能に関する疫学的研究は、ニッケル-カドミウム(Ni-Cd)電池製造工場で働く労働者を対象にしたものが多く報告されている。従来、これらの労働者はカドミウムを含む粉塵の吸入によって、肺気腫などの慢性閉塞性肺疾患の罹患率が有意に高いと考えられている。実際に1980年代に報告された調査結果は、いずれもこの仮説を支持するものであった。Sorahan and Esmen（2004)は、英国West MidlandsのNi-Cd電池製造工場で働いていた合計926人の男性労働者について、呼吸器疾患による死亡率を、実に1947年から2000年に渡り追跡調査した。陰性対象として英国のEngland及びWalesのカドミウム非汚染地域に住む一般住民を選び、統計分析を行った。その結果、Ni-Cd電池製造工場労働者において、一般住民に比べ肺がん以外の呼吸器疾患による死亡率に有意な増加が観察された。しかし、肺がんによる死亡率に変化は無かった（文献2‐18）。以上より、カドミウムの慢性的経気道摂取によるがん以外の呼吸器疾患が誘発されることはほぼ確実であると考えられるが、肺がんの誘発は統計的に否定された。いずれにせよ、カドミウムの呼吸器に及ぼす影響については、報告件数が多くないため、今後の更なる検討が望まれる。

３．その他の曝露による健康影響

カドミウムの吸入源として主にたばこを想定した呼吸器系に及ぼす影響について、最近、米国から大規模な調査結果が報告された。Manninoら（2004）は、米国内のカドミウム非汚染地域に住む16,024人の成人を対象に、尿中カドミウム排泄量（クレアチニン補正値）と肺機能との間の相関性について検討した。肺機能として予備呼気量と肺活量を指標としている。肺疾患の有無、性別、人種、年齢、教育レベル、職業、体格、一般血液検査データ、そして喫煙歴などあらゆる条件を踏まえて解析を行った結果、尿中カドミウム量と喫煙歴の間に有意な正の相関性が観られ、さらに尿中カドミウム排泄量と予備呼気量、肺活量（%FEV$_1$）に有意な負の相関が観察された（文献3‐1）。カドミウムの吸入は肺気腫などを誘発することが実験的に確認されていること

から、間接的ではあるが、この研究はカドミウム非汚染地域でも喫煙によって摂取されたカドミウムが肺機能の低下を誘発することを示唆したものである。

＜別添引用文献＞

1．環境曝露による健康影響

1.1　富山県婦中町

1.1 - 1　石崎有信，福島匡昭，イタイイタイ病．日衛誌 23, 271-285, 1968.

1.1 - 2　福島匡昭，石崎有信，坂元倫子，能川浩二，小林悦子，イタイイタイ病発生住民の腎障害に関する疫学的研究（第 1 報），神通川流域住民の尿検査成績．日本公衛誌 21, 65-73, 1974.

1.1 - 3　福島匡昭，石崎有信，坂元倫子，能川浩二，小林悦子，イタイイタイ病発生住民の腎障害に関する疫学的研究（第 2 報），精検者の尿異常所見と Cd 排泄の居住地および診断との関係に関する観察．日本公衛誌 22, 217-224, 1975.

1.1 - 4　Nogawa K., Ishizaki A., Kobayashi E., A comparison between health effects of cadmium and cadmium concentration in urine among inhabitants of the Itai-iai disease endemic district. Environ Res 18, 397-409, 1979a.

1.1 - 5　Nogawa K., Kobayashi E., Honda R., A study of the relation ship between cadmium concentrations in urine and renal effects of cadmium. Environ Health Perspect 28, 161-168, 1979b.

1.1 - 6　小林悦子，環境中カドミウムの人体影響に関する疫学的研究（第 1 報），性、年齢別尿検査成績．日本公衛誌 29, 123-133, 1982a.

1.1 - 7　小林悦子，環境中カドミウムの人体影響に関する疫学的研究（第 2 報），Cd 汚染地居住期間別尿所見．日本公衛誌 29, 201-207, 1982b.

1.1 - 8　Nogawa K., Kobayashi E., Inaoka H., Ishizaki A., The relationship between the renal effects of cadmium and cadmium cocentration in urine among the inhabitants of cadmium-polluted areas.　Environ Res 14, 391-400, 1977.

1.1 - 9　Nogawa K., Kobayashi E., Honda R., Ishizaki A., Kawano S., Matsuda H., Renal dysfunction of inhabitants in a cadmium-polluted area. Environ Res 23, 13-23, 1980.

1.1 - 10　能川浩二，小林悦子，本多隆文，石崎有信，河野俊一，大村利志隆，中川秀昭，栂博久，松田晴夫，慢性カドミウム中毒の臨床生化学的研究（第 5 報）腎機能．日衛誌 36, 512-517, 1981.

1.1 - 11　Nogawa K., Yamada Y., Honda R., Tsuritani I., Ishizaki M., Sakamoto M., Urinary *N*-acetyl-β-D-glucosaminidase and β_2-microglobulin in 'Itai-itai' disease. Toxicol Lett 16, 317-322, 1983.

1.1 - 12　Nogawa K., Yamada Y., Kido T., Honda R., Ishizaki M., Tsuritani I., Kobayashi E., Significance of elevated urinary *N*-acetyl-β-D-glucosaminidase activity in chronic cadmium poisoning. Sci Total Environ 53, 173-178, 1986.

1.1 - 13　Aoshima K., Epidemiology of renal tubular dysfunction in the inhabitants of a cadmium-polluted area in the Jinzu River basin in Toyama prefecture.　Tohoku J Exp Med. 152, 151-172, 1987.

1.2　兵庫県生野

1.2 - 1　生野鉱山周辺地域カドミウム汚染総合調査班報告書；昭和 47 年 4 月，1972.

1.2 - 2　喜田村正次，小泉直子，幡山文一，地域住民の尿中 β2 -microglobulin 濃度に関する疫学的研究，食品に含まれるカドミウムの安全性に関する研究，昭和 52 年度食品衛生調査研究報告書，1977.

1.3　石川県梯川流域

1.3 - 1　Nogawa K., Ishizaki A., Kawano S., Statistical observation of the dose-response relationships of cadmium based on epidemiological studies in the Kakehashi river basin. Environ Res. 1978; 15: 185-198.

1.3 - 2　Kido T., Honda R., Tsuritani I., Yamaya H., Ishizaki M., Yamada Y., Nogawa K., An epidemiological study on renal dysfunction of inhabitants in Cd-exposed areas in the Kakehashi River basin in Ishikawa Prefecture.　Nippon Eiseigaku Zasshi. 1987; 42: 964-972.

1.3 - 3　Ishizaki M., Kido T., Honda R., Tsuritani I., Yamada Y., Nakagawa H., Nogawa K., Dose-response relationship between urinary cadmium and β2-microglobulin in a Japanese environmentally cadmium exposed population. Toxicology. 1989; 58: 121-131.

1.3 - 4　Hayano M., Nogawa K., Kido T., Kobayashi E., Honda R., Turitani I., Dose –response relationships between urinary cadmium concentration and β2-microglobulinuria using logistic regression analysis. Arch Environ Health. 1996; 51: 162-7.

1.3 - 5　Kido T., Shaikh Z.A., Kito H., Honda R., Nogawa K., Dose-response relationship between urinary cadmium and metallothionein in a Japanese population environmentally exposed to cadmium. Toxicology. 1991; 65: 325-332.

1.3 - 6　Nogawa K., Honda R., Kido T., Tsuritani I., Yamada Y., Ishizaki M., Yamaya H., A dose-response analysis of cadmium in the general environment with special reference to total cadmium intake limit. Environ Res. 1989; 48, 7-16.

1.3 - 7　Nakashima K., Kobayashi E., Nogawa K., Kido T., Honda R., Concentration of cadmium in rice and urinary indicators of renal dysfunction. Occup Environ Med. 1997; 54: 750-755.

1.3 - 8　Kido T., Honda R., Tsuritani I., Ishizaki M., Yamada Y., Nogawa K., Progress of renal dysfunction in inhabitants environmentally exposed to cadmium. Arch Environ Health. 1988; 43: 213-217.

1.4　秋田県小坂町

1.4 - 1　斎藤　寛，塩路隆治，古川洋太郎，有川　卓，斉藤喬雄，永井謙一，道又勇一，佐々木康彦，古山　隆，吉永　馨，カドミウム環境汚染にもとづく慢性カドミウム中毒の研究　秋田県小坂町細越地域住民に多発したカドミウムによる腎機能障害（多発性近位尿細管機能異常症）について．日内会誌 64, 37-49, 1975.

1.4 - 2　Saito H., Shioji R., Hurukawa Y., Nagai K., Arikawa T., Saito T., Sasaki Y., Furuyama T., Yoshinaga K., Cadmium-induced proximal tubular dysfunction in a cadmium-polluted area. Contr Nephrol 6, 1-12, 1977a.

1.4 - 3　斎藤　寛，永井謙一，有川　卓，斎藤喬雄，塩路隆治，古川洋太郎，古山隆，吉永　馨，カドミウム環境汚染地域住民の尿 β2-microglobulin 濃度－カドミウム負荷量との Dose-Effect Relationship について．医学のあゆみ, 100, 350-352, 1977b.

1.4 - 4　蔀　幸三，斎藤　寛，中野篤浩，海上　寛，高田健右，佐藤徳太郎，古山隆，吉永　馨，有川　卓，永井謙一，カドミウム環境汚染地域住民の尿中 β2-microglobulin，－世代別，性別の検討，ならびに近位尿細管検査成績との比較．日腎誌 23, 45-62, 1981.

1.4 - 5 Kojima S., Haga Y., Kurihara T., Yamawaki T., Kjellstrom T., A comparison between fecal cadmium and urinary β2-Microglobulin, total protein, and cadmium among Japanese farmers. Environ Res 14, 436-451, 1977.

1.4 - 6 小野雅司，斎藤　寛，秋田県小坂町住民の死亡原因に関する疫学的研究. 日衛誌 40, 799-811, 1985.

1.4 - 7 Iwata K., Saito H., Moriyama M., Nakano A., Follow-up study of renal tubular dysfunction and mortality in residents of an area polluted with cadmium. Br J Ind Med 49, 736-737, 1992.

1.5　長崎県対馬

1.5 - 1 中野篤浩，斎藤　寛，脇阪一郎，カドミウム土壌汚染地域住民におけるカドミウムと β2-マイクログロブリンの尿中排せつに関する研究. 国立公害研究所研究報告, 84, 13-30, 1985.

1.5 - 2 小林悦子，杉平直子，中野篤浩，遠山千春，三種裕子，斎藤　寛，脇阪一郎，長崎県対馬カドミウム汚染地住民における血液検査成績. 国立公害研究所研究報告, 84, 37-45, 1985.

1.5 - 3 Tohyama C., Kobayashi E., Saito H., Sugihara N., Nakano A., Mitane Y., Urinary α1-microglobulin as an indicator protein of renal tubular dysfunction caused by environmental cadmium exposure. J Appl Toxicol 6, 171-178, 1986.

1.5 - 4 Tohyama C., Mitane Y., Kobayashi E., Sugihira N., Nakano A., Saito H., The relationships of urinary metallothionein with other indicators of renal dysfunction in people living in a cadmium-polluted area in Japan. J Appl Toxicol 8, 15-21, 1988.

1.5 - 5 Iwata K., Saito H., Moriyama M., Nakano A., Renal tubular function after reduction of environmental cadmium exposure: A ten-year follow-up. Arch Environ Health 48, 157-163, 1993.

1.5 - 6 劉暁潔，長崎県対馬カドミウム土壌汚染地域住民の頭髪、尿および血液カドミウム濃度－土壌復元前後 18 年での比較－. 日衛誌, 54, 544-551, 1999.

1.5 - 7 原田孝司，平井義修，原耕平，嘉村末男，カドミウム環境汚染地域における経過観察者の近位尿細管障害の推移. 環境保健レポート 1988; 54, 127-133.

1.5 - 8 Iwata K., Saito H., Moriyama M., Nakano A., Association between renal tubular dysfunction and mortality among residents in a cadmium-polluted area, Nagasaki, Japan. Tohoku J Exp Med 164, 93-102, 1991a.

1.5 - 9 Iwata K., Saito H., Nakano A., Association between cadmium-induced renal dysfunction and mortality: Further evidence. Tohoku J Exp Med 164, 319-330, 1991b.

1.5 - 10 Arisawa K., Nakano A., Saito H., Liu X-J., Yokoo M., Soda M., Koba T., Takahashi T., Kinoshita K., Mortality and cancer incidence among a population previously exposed to environmental cadmium. Int Arch Occup Environ Health 74, 255-262, 2001.

1.6　全国規模の研究

1.6 - 1 Suwazono Y., Kobayashi E., Okubo Y., Nogawa K., Kido T., Nakagawa H., Renal effects of cadmium exposure in cadmium nonpolluted areas in Japan Environ Res. 2000; 84: 44-55.

1.6 - 2 Ezaki T., Tsukahara T., Moriguchi J., Furuki K., Fukui Y., Ukai H., Okamoto S., Sakurai H., Honda S., Ikeda M., No clear-cut evidence for cadmium-induced renal tubular dysfunction among over 10,000 women in the Japanese general population: a nationwide large-scale survey. M.Int. Arch. Occup. Environ. Health. 2003; 76: 186-196.

1.6 - 3 櫻井治彦，池田正之，香山不二雄，江嵜高史，塚原輝臣，森口次郎，大前和幸，守山知章，田口陽嗣，渡邊久芳，條照男，遠藤久美子、安井明美，食品中に残留するカドミウムの健康影響評価について（平成 13～15 年度総合研究報告書），平成 16 年.

1.6 - 4 Horiguchi H., Oguma E., Sasaki S., Miyamoto K., Ikeda Y., Machida M., Kayama F., Dietary exposure to cadmium at close to the current provisional tolerable weekly intake dose not affect renal function among female Japanese farmers. Environ Res. 2004; 95: 20-31.

1.6 - 5 Ikeda M., Ezaki T., Tsukahara T., Moriguchi J., Furuki K., Fukui Y., Ukai H., Okamoto S., Sakurai H., Threshold levels of urinary cadmium in relation to increases in urinary β2-microglobulin among general Japanese populations. Toxicol. Lett. 2003;137:135-141.

.

1.7 他の日本の研究

1.7 - 1 Kawada T., Shinmyo R.R., Suzuki S., Urinary cadmium and N-acetyl-β-D-glucosaminidase excretion of inhabitants living in a cadmium–polluted area. Int Arch Occup Environ Health 63, 541-546, 1992.

1.7 - 2 Nakadaira H., Nishi S., Effects of low-dose cadmium exposure on biological examinations. Sci Total Environ 308, 49-62, 2003.

1.8 ベルギー、Cadmibel 研究

1.8 - 1 Bernard A., Roels H., Buchet J.P., Cardenas A., Lauwerys R., Cadmium and health: the Belgian experience. IARC Sci Publ. 1992; 15-33.

1.8 - 2 Lauwerys R., Amery A., Bernard A., Bruaux P., Buchet J.P., Claeys F., De Plaen P., Ducoffre G., Fagard R., Lijnen P., Nick L., Roels H., Rondia D., Saint-Remy A., Sartor F., Staessen J., Health effects of environmental exposure to cadmium: objectives, design and organization of the Cadmibel Study: a cross-sectional morbidity study carried out in Belgium from 1985 to 1989. Environ Health Perspect. 1990; 87: 283-289.

1.8 - 3 Lauwerys R., Bernard A., Buchet J.P., Roels H., Bruaux P., Claeys F., Ducoffre G., De Plaen P., Staessen J., Amery A., Fagard R., Lijnen P., Thijs L., Rondia D., Sartor F., Saint-Remy A., Nick L., Does environmental exposure to cadmium represent a health risk? Conclusion from the Cadmibel study. Acta Clin Belg. 1991; 46: 219-225.

1.8 - 4 Staessen J.A., Lauwerys R., Ide G., Roles H.A, Vyncek G., Amery A., Renal function and histrical environmental cadmium pollution from zinc smelters. The Lancet 1994: 343, 1523-1527.

1.8 - 5 Hotz P., Buchet J.P, Bernard A., Lison D., Lauwerys R., Renal effects of low-level environmental cadmium exposure: 5-year follow-up of a subcohort from the Cadmibel study. The Lancet; Oct 30, 1999; 354, 1508-1513.

1.9　スウェーデン、OSCAR 研究

1.9 - 1　Järup L., Hellström L., Alfvén T., Carlsson M.D., Grubb A., Persson B., Petterson C., Spång G., Schütz A., Elinder C.G., Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study, Occup Environ Med 2000;57:668–672.

1.10　英国 Shipham 地域

1.10 - 1　Morgan H., Simms D.L., Discussion and Conclusion. Sci Total Environ 1988, 75, 135-143.

1.10 - 2　Simms D.L., Morgan H., Introduction, Sci Total Environ 1988, 75, 1-10.

1.11　旧ソ連

1.11 - 1　Bustueva K.A., Revich B.A, Bezpalko L.E., Cadmium in the environment of three Russian cities and in human hair and urine. Arch Environ Health. 1994; 49: 284-288.

1.11 - 2　Cherniaeva T.K., Matveeva N.A., Kuzmichev Iu.G., Gracheva M.P., Heavy metal content of the hair of children in industrial cities. Gig Sanit. 1997; 26-28. (Russian)

1.11 - 3　Iarushkin V.Iu. Heavy metals in the mother-newborn infant biological system　in the technology-related biogeochemical environment. Gig Sanit. 1992; 13-15. (Russian)

1.11 - 4　Odland J.O., Nieboer E., Romanova N., Thomassen Y., Lund E., Blood lead and　cadmium and birth weight among sub-arctic and arctic populations of Norway　and Russia. Acta Obstet Gynecol Scand. 1999;78: 852-860.

1.11 - 5　Olikhova S.V., Tabachnikov M.M., Gevorgian A.M., Zhochkun E., Kireev G.V.,　Levels of cadmium, lead and copper in inhabitants of Tashkent and Tashkent region. Gig Sanit. 2000; 11-12. (Russian)

1.12　中国

1.12 - 1　Cai SW., Yue L., Hu ZN, Zhong XZ., Ye ZL., Xu HD., Liu YR., Ji RD., Zhang WH., Zhang FY., Cadmium exposure and health effects among residents in an irrigation area with ore dressing wastewater. Sci Total Environ. 1990; 90: 67-73.

1.12 - 2　Cai S., Yue L., Shang Q., Nordberg G., Cadmium exposure among residents in an area contaminated by irrigation water in China. Bull World Health Organ. 1995; 73: 359-367.

1.12 - 3　Nordberg G.F., Jin T, Kong Q., Ye T., Cai S., Wang Z., Zhuang F., Wu X., Biological monitoring of cadmium exposure and renal effects in a population group residing in a polluted area in China. Sci Total Environ. 1997; 20; 199: 111-114.

1.12 - 4　Jin T., Nordberg G., Wu X., Ye T., Kong Q., Wang Z., Zhuang F., Cai S., Urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase isoenzymes as biomarker of renal dysfunction caused by cadmium in a general population. Environ Res. 1999; 81: 167-173.

1.12 - 5　Han C., An investigation of the effects of cadmium exposure on human health. Biomed Environ Sci. 1988; 1: 323-331.

1.12 - 6　Qu JB., Xin XF., Li SX., Ikeda M., Blood lead and cadmium in a general population in Jinan City, China. Int Arch Occup Environ Health. 1993;65(1 Suppl):S201-S204.

1.13　米国

1.13 - 1　Diamond G.L., Thayer W.C., Choudhury H.J., Pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) modeling of risks of kidney toxicity from exposure to cadmium: estimates of dietary risks in the U.S. population. Toxicol Environ Health A. 2003; 66: 2141-2164.

2．職業曝露による健康影響

2 - 1　Friberg L., Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators whith special reference to chronic cadmium poisoning. Doctorial thesis. Acta Med Scand 1950;138(s240):1-124.

2 - 2　Adams R.G., Clinical and biochemical observation in men with cadmium nephropathy. A twenty-year study. Arh Hig Rada Toksikol. 1979;30:219-31.

2 - 3　Baader E.W., Chronic cadmium poisoning. Disch, Med Wochenschr. 1951;76:484-7.

2 - 4　Bonnell J.A., Emphysema and proteinuria in men casting copper-cadmium alloys. Br J Ind Med. 1955;12:181-197.

2 - 5　Bonnell J.A., Kazantzis G., King E., A follow-up study of men exposed to cadmium oxide fume. Br J Ind Med. 1959;16:135-146.

2 - 6　De Silva PE, Donnan MB. Chronic cadmium poisoning in a pigment manufacturing plant. Br J Ind Med. 1981; 38: 76-86.

2 - 7　Lauwerys R.R., Buchet J.P., Roels H.A., Brouwers J., Stanescu D., Epidemiological survey of workers exposed to cadmium. Arch Environ Health. 1974; 28: 145-148.

2 - 8　Suzuki Y., Suzuki T., Ashizawa M., Proteinuria due to inhalation of cadmium stearate dust. Ind Health. 1965;3:73-85.

2 - 9　Tuchiya K., Proteinuria of workers exposed to cadmium fume. The relationship to concentration in the working environment. Arch Environ Health. 1967;14:875-880.

2 - 10　Hansén L., Kjellström T., Vesterberg O., Evaluation of different urinary proteins excreted after occupational Cd exposure. Int. Arch. Occup. Environ Health. 1977; 40: 273-282.

2 - 11　Bernard A., Buchet J.P., Roels H., Masson P., Lauwerys R., Renal excretion of proteins and enzymes in workers exposed to cadmium. Eur J Clin Invest. 1979;　9:11-22.

2 - 12　Adams R.G., Harrison J.F., Scott P., The development of cadmium-induced proteinuria, impaired renal function, and osteomalacia in alkaline battery workers. Q J Med. 1969; 38 :425-443.

2 - 13　Kazantzis G., Flynn F.V., Spowage J.S., Trott D.G., Renal tubular malfunction and pulmonary emphysema in cadmium pigment workers. Q J Med. 1963; 32: 165-192.

2 - 14　Elinder C.G., Edling C., Lindberg E., Kagedal B., Vesterberg O., β2-Microglobulinuria among workers previously exposed to cadmium: follow-up and dose-response analyses. Am J Ind Med. 1985; 8: 553-564.

2 - 15　Kawada T., Shinmyo R.R., Suzuki S., Changes in urinary cadmium excretion among pigment workers with improvement of the work environment. Ind Health. 1993;31: 165-170.

2 - 16 McDiarmid M.A., Freeman C.S., Grossman E.A., Martonik J., Follow-up of biologic monitoring results in cadmium workers removed from exposure. Am J Ind Med. 1997 Sep;32(3):261-267.

2 - 17 Scott R., Paterson P.J., Mills E.A., McKirdy A, Fell G.S., Ottoway J.M., Husain F.E., Fitzgerald-Finch O.P., Yates A.J., Lamont A., Roxburgh S., Clinical and biochemical abnormalities in coppersmiths exposed to cadmium. Lancet. 1976 Aug 21;2(7982):396-398.

2 - 18 Sorahan T., Esmen N.A., Lung cancer mortality in UK nickel-cadmium battery workers, 1947 – 2000. Occup Environ Med. 2004; 61: 108-116.

３．その他の曝露による健康影響

3 - 1 Mannino D.M., Holguin F., Greves H.M., Savage-Brown A., Stock A.L., Jones R.L., Urinary cadmium levels predict lower lung function in current and former smokers: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Thorax. 2004; 59; 194 -198.