

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	サブリング方法*	平均カドミウム摂取量(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)
カドミウム土壤汚染地域			
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（CdCl₂）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。

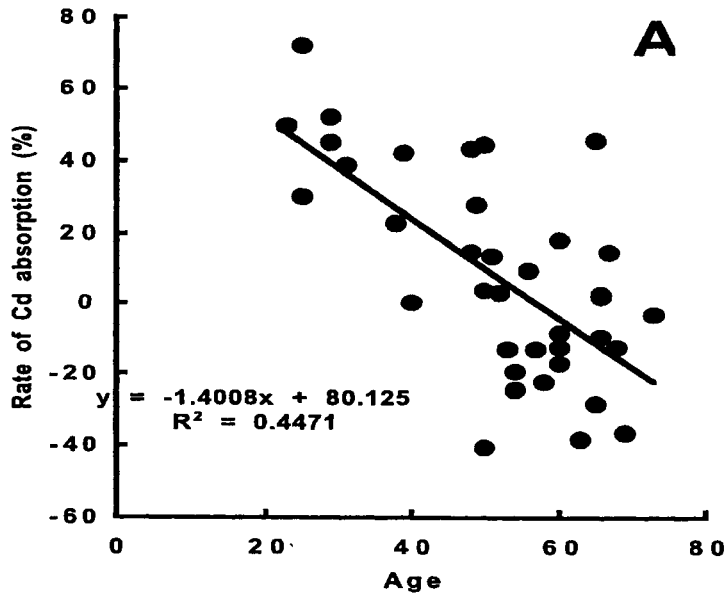
以上のような知見から、本リスク評価においては、成人の腸管吸収率をヒトボランティア実験における放射性同位元素の残存率と同じ2~8%とすることが妥当と考えられる。ただし、小児の情報については不十分であり、今後も情報収集の努力は継続されるべきである。

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取頻度	摂取量 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	Rl ^{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	14	21-61			4.6±4.0			
Newton et al.(1984) (文献5-7)	M	7	48±11.7 (29-61)	Rl ^{115m} Cdを含む かに肉及びびかに みそ。昼食1回	24-166	2.7±0.9	R	放射性同位元素 ^{115m} CdCl ₂ をエビ肉に混ぜてペレットを作成し、それをかにに摂取させ、ボランティアがかに肉及びかにみそを摂取。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	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	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を含むボ 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、ボリッジ(おかゆ)として摂取。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取。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米摂取、12～20日のバランス計算。	
	F	6		高Cd米。3日間	49.47±3.41～ 52.24±0.68	23.7 (-8.2-56.9)	B	12～14日目に高Cd米摂取、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米摂取、過剰Cd分のみ計算。	
	F	6		高Cd米。3日間	49.47±3.41～ 52.24±0.68	36.6 (-9.2-73.5)	U	12～14日目に高Cd米摂取、過剰Cd分のみ計算。	
	Horiguchi et al.(2004) (文献5-1)	F		8 16 14	20-39 40-59 60-79	自然食品7日間	68.3±13.6	44 1 -5.9	B

タイプ:B:摂取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。

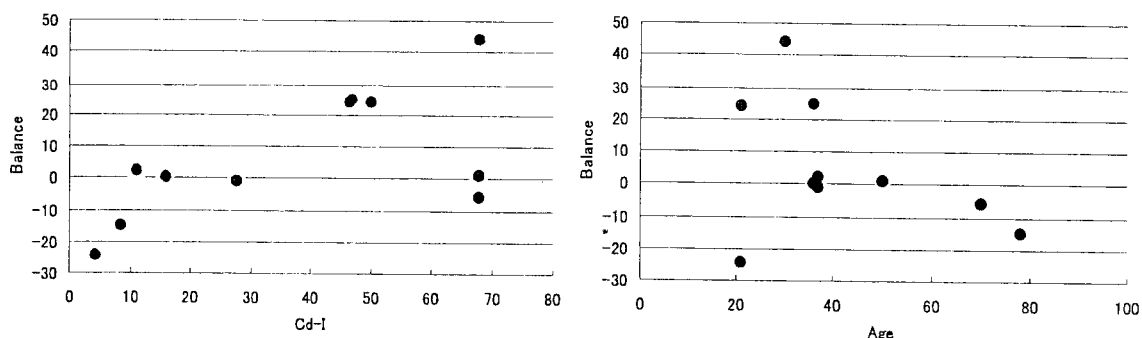
図4 年齢とバランス率*



* 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



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

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。

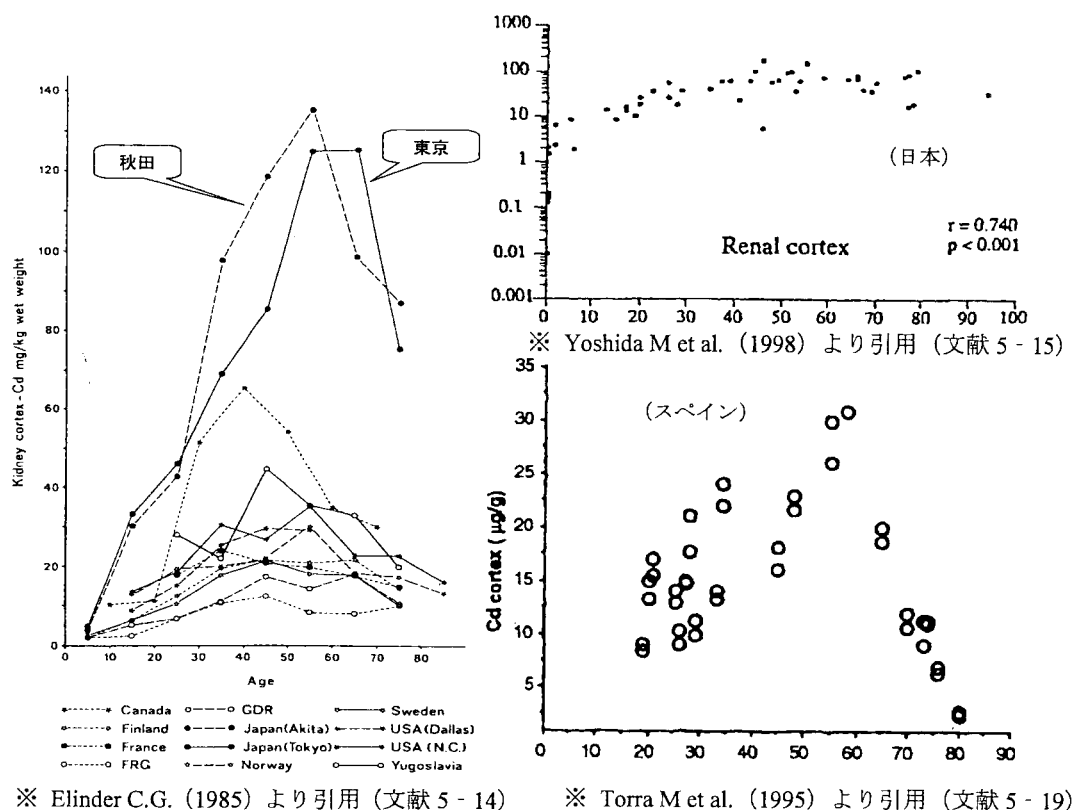
持続的な高濃度曝露では、相対的に肝のカドミウム濃度が増加する (文献 4 - 13)。ヒトでは、カドミウムに起因すると考えられる肝障害の発生は報告されていない。

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	28	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)	1987-1988 オーストラリア	61 43 18	平均38.5 (範囲2-89) 平均37.0 平均39.5	- M F	腎皮質:15.45 肝:0.95 肺:0.13 腎皮質:14.6 肝:0.78 肺:0.11 腎皮質:18.1 肝:1.36 肺:0.17	腎 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2.30 μg/g Cr、腎皮質Cd18.6
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 57 21	56±20	- M F	腎皮質:10.8 肝:1.10 肺:0.09 腎皮質:15.5 肝:1.23 肺:0.13 腎皮質:17.4 肝:0.76 肺:0.05	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。
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) 腎臓:8.6±4.3(1.5-16.7) 肝:0.88±0.59(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 酒造に産業化した Styria地域	60	妊娠17週 ~87歳	M33 F27	腎(中央値):0.01-8.05 肝(中央値):0.01-0.78 甲状腺(中央値):0.01-2.73 妊婦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:0.38 45-59歳(中央値) 腎:5.80 肝:1.61 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:0.78 甲状腺:2.73		喫煙歴、癌、肝、腎、甲状腺疾患のある検体除外。
Yoshida et al.(1998) (文献5-15)	1982-1984 日本人	55	0-85	M43 F12	腎皮質:38.6±35.8 肝:2.05±1.84 腎臓MT:394±43.8 腎臓MT:191±340 肝MT:250±313	年齢区分:0-1, 2-20, 21-40, 41-60, 61-85歳 腎皮質Cd:0.61, 8.41, 33.3, 89.8, 52.3 腎臓Cd:0.1, 4.65, 11.6, 26.8, 19.9 肝Cd:0.05, 1.12, 2.28, 1.88, 3.55. MT最高値は乳児の肝臓 中年(21-60歳)の腎皮質と腎臓	法医学検体。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 ハンガリー ミシュコルツ市郊外 (市街を除いた地 域)	531 287 234 541 287 254	- - - - - -	- M F - M F	腎:11.58±0.85 肝:1.56±1.68 肺:0.56±0.88 腎:13.84±11.28 肝:1.66±1.57 肺:0.64±0.95 腎:8.71±6.95 肝:1.43±1.81 肺:0.45±0.77 腎:11.99±10.04 肝:1.81±2.62 肺:0.72±1.69 腎:14.38±11.58 肝:1.75±1.88 肺:0.81±2.18 腎:9.31±7.05 肝:1.88±3.26 肺:0.50±0.88	年齢区分は不明。	法医学検体。喫煙習慣、飲酒習慣は不明。腎は皮質か髓質が不明。地域区分は上下水道整備、空気が及ぶ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。
Nogawa et al.(1986) (文献5-22)	日本(汚染対象) 1967-71, 1981-84 (49/49汚染者及び 疑いのある者) 富山県 1973-77 (汚染地域住民) 富山県・兵庫県	41 51 103 105	60以上 60以上	- - - -	腎皮質:35.2 腎皮質:80.1 腎皮質:70.7±42.0 腎臓:33.5±22.7 肝:8.3±4.7 腎皮質:54.5 腎臓:28.1 肝:4.6 腎皮質:86.3 腎臓:43.5 肝:9.3	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, 28.5, 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 年齢区分:0-9, 10-18, 20-28, 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, 138, 113, 105, 88.9, 81.6 肝 男性:1.46, データ無し, 3.12, 5.42, 4.78, 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, 18.8, 18.6, 10.4.	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。
小泉(1975) (文献5-13)	日本人	55 36 19	0-80	- M F	腎皮質:70.7±42.0 腎臓:33.5±22.7 肝:8.3±4.7 腎皮質:54.5 腎臓:28.1 肝:4.6 腎皮質:86.3 腎臓:43.5 肝:9.3	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。
Sumino et al.(1975) (文献5-23)	1971-1972 日本 兵庫県	30 15 15	平均39	- M F	腎:47±24 肝:5.7±4.6 肺:2.7±1.7 副腎:1.5±1.0 小腸:1.1±0.44 腎:36 肝:3.2 肺:2.2 副腎:0.87 小腸:0.8 腎:58 肝:8.1 肺:3.2 副腎:2.0	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。腎は皮質か髓質が不明。

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



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 $0.5 \sim 2.0 \mu\text{g/L}$ 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 D/W* (%)	カドミウム濃度		排泄 ($\mu\text{g}/\text{日}$)
	乾重量(g)	湿重量(g)		乾(ppm)	湿(ppm)	
子供 11名 (両性ともに0~5歳)	15.23 \pm 6.25	65.65 \pm 25.63	24.32 \pm 4.67	1.26 \pm 0.67	0.33 \pm 0.18	19.4 \pm 15.7
男性 19名 (22~24歳)	27.11 \pm 11.84	117.01 \pm 60.51	25.01 \pm 5.55	1.36 \pm 0.45	0.36 \pm 0.18	36.0 \pm 17.7
女性 17名 (22~24歳)	19.88 \pm 6.00	84.88 \pm 30.39	25.10 \pm 5.37	1.21 \pm 0.29	0.32 \pm 0.12	25.0 \pm 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 \pm 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	
	($\mu\text{g}/\text{l}$)	($\mu\text{g}/\text{日}$)	($\mu\text{g}/\text{g}$)	($\mu\text{g}/\text{日}$)
1	0.91 \pm 0.08	0.51 \pm 0.11	1.57 \pm 0.28	41.1 \pm 6.5
2	1.93 \pm 0.34	1.43 \pm 0.22	1.34 \pm 0.22	59.6 \pm 17.5
3	0.53 \pm 0.17	0.79 \pm 0.36	2.17 \pm 0.63	79.4 \pm 29.7
4	0.84 \pm 0.14	0.76 \pm 0.06	1.67 \pm 0.53	53.8 \pm 13.2
5	0.67 \pm 0.09	0.96 \pm 0.32	1.97 \pm 0.86	64.6 \pm 47.5
6	1.61 \pm 0.52	1.01 \pm 0.23	1.74 \pm 0.50	52.3 \pm 41.6
7	2.15 \pm 0.32	1.54 \pm 0.12	1.27 \pm 0.24	44.1 \pm 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, $\mu\text{g}/\text{日}$)	尿中カドミウム濃度(Cd-U, $\mu\text{g}/\text{日}$)
	対象者数(n=15~18)	対象者数(n=25)
1日目	13.61 \pm 7.95	0.338 \pm 0.178
2日目	23.10 \pm 20.93	0.300 \pm 0.163
3日目	10.82 \pm 12.37	0.212 \pm 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

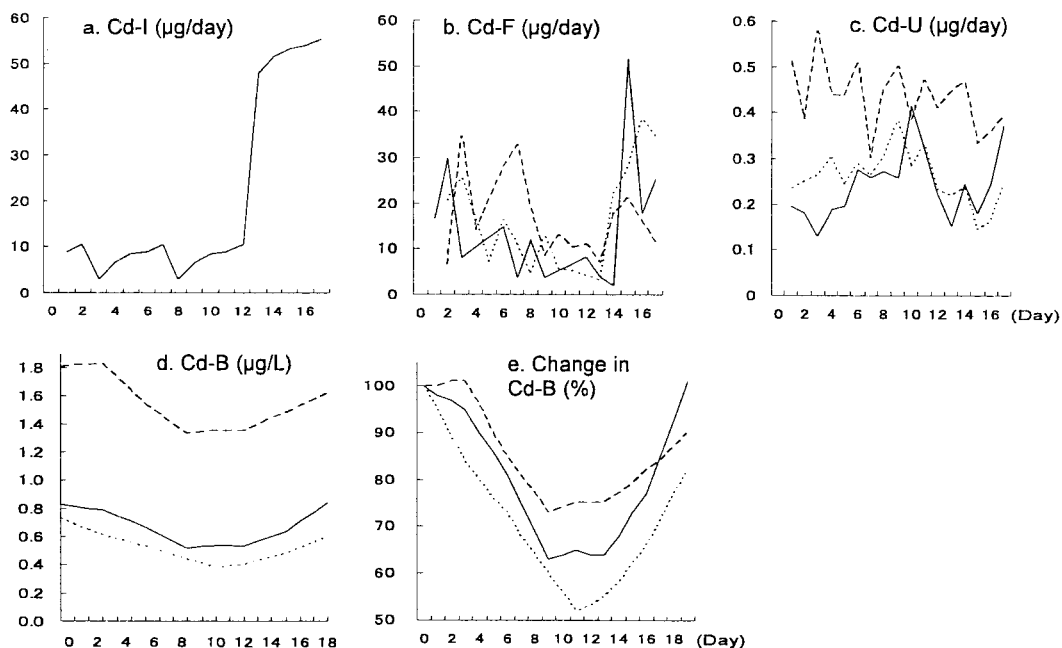
Tsuchiya らは、ワンコンパートメントモデルで腎 17 年、肝 7 年と計算した（文献 5 - 26）。Elinder らは、非喫煙者における腎皮質の生物学的半減期を 20~50 年（最良推定値 30 年）と計算した（文献 4 - 15）。Kjellström & Nordberg は、8 コンパートメントモデルで肝と腎の生物学的半減期をそれぞれ 7.5 年、12 年と計算した。Sugita & Tsuchiya (1995) は、微分方程式を用いた非線形回帰分析により、腎のカドミウムの生物学的半減期を 12.1~22.7 年と推定した（文献 5 - 27、5 - 28）。このようにカド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従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



※ Nomiya 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血液中には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ェ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ェームの空气中濃度は、 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員における研究が最初の報告であり、カドミウム作業員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、カドミウム作業員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¹¹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 30 μ g/日と 70 μ g/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 \geq 10g/100mL、フェリチン < 20ng/mL）388 人及び対照群（ヘモグロビン \geq 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、 α 1-microglobulin (α 1-MG)、 β 2-microglobulin (β 2-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

¹¹ 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、ならび近位尿細管異常の指標である β 2-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 ($1 \mu\text{g/g Cr}$ 未満) と血液中カドミウム濃度 ($0.5 \mu\text{g/L}$ 未満) レベルが一般環境とほとんど変わらないにもかかわらず、軽微ではあるが影響があったという知見は、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 カドミウム土壤汚染地域住民における影響

6.2.2.1 近位尿細管機能障害の診断基準

カドミウム中毒の典型的事例は、イタイイタイ病であり、カドミウムの曝露に加えて様々な要因（妊娠、授乳、老化、栄養不足等）が誘因となって生じたものである。イタイイタイ病認定に関わる検診のため、旧環境庁は、1976年にカドミウム土壤汚染地域住民に対する健康調査方式を制定した。当時、この方式は、「蛋白尿及び糖尿の有無をスクリーニングとして、これにクレアチニンクリアランス、低分子量蛋白尿、%TRP、尿アミノ酸分析、血液ガス分析の諸検査を行うもので、現在の腎臓病学の水準に照らしても非常に高度な内容を有している」と評価された（文献 6.2.2 - 1）。1976～84年にかけて「環境庁新方式」によりカドミウム土壤汚染地域住民健康調査が、日本の主要なカドミウム土壤汚染地域をほぼ網羅するかたちで、秋田、福島、群馬、富山、石川、兵庫、長崎、大分の8県において実施された（表 10）（文献 6.2.2 - 2）。第1次検診 A 項目が陽性を示した者について、第1次検診 B が同じ尿を用いて行われた。第2次検診は、第1次検診 B 項目のいずれか1つ以上に該当する者を対象として実施された。第2次検診の結果、%TRP¹²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。

¹² %TRP：尿細管リン再吸収率。

表 10 カドミウム土壤汚染地域住民健康調査方式

	第 1 次検診 A	第 1 次 検 診 B	第 2 次 検 診	第 3 次 検 診
対 象 者	50 才以上の住民	第 1 次検診 A で尿蛋白 100mg/L 以上で、かつ* 尿糖 (±) 以上のもの * (本調査では「かつ」で はなく「または」とした)	第 1 次検診 B で次に掲げる 1 つ 以上に該当するもの (1)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%窒 化ナトリウム水溶液を加 えて 4℃に保存したもの	(1) 時間尿 (2) 血液	(1) 早朝尿、時間尿、全尿 (2) 血液
検 診 項 目	1. 問診 2. 尿検査 (1) 蛋白質定量 (2) 糖定性 3. 血圧測定	1. 尿中低分子量蛋白質 定性 (1)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 β 2-MG排泄量の増加、クレアチニンクリアランスの低下が観察され、近位尿細管機能異常の悪化が観察されている。この報告書においては、尿中 β 2-MG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 β 2-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 β 2-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 β 2-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 β 2-MG排泄量1,000 μ g/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 μ g/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 μ g/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 β 2-MG排泄量1,000 μ g/g Cr以上を示した16人の尿中 β 2-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 μ g/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）。

兵庫県生野鉾山汚染地域では、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13.1 μ g/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、 β 2-MG濃度が10,000 μ g/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あ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值を比較する場合は、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3g/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1~2g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、 β 2-MG、 α 1-MG、MTなどがある。後者の蛋白質としては、NAGがある。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。 β 2-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、 β 2-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。 β 2-MGは、自己免疫疾患、ウイルス感染症、並びに β 2-MGの産生が増加する悪性腫瘍のような病態において血液中 β 2-MG濃度が上昇し、糸球体基底膜を通過する β 2-MGが増加する。その結果、近位尿細管機能障害がなくても尿中 β 2-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 β 2-MGの値を比較する。血液中 β 2-MG濃度が正常で尿中 β 2-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 β 2-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 β 2-MG排泄量

のカットオフ値¹³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 300~400 μ g/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 β 2-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 β 2-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 β 2-MG 量は原尿に排泄される量の 0.1%以下であり、80~360 μ g 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、360 μ g/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、低分子量蛋白質のみを主たる症候とする軽度のもまで広範囲にわたることから（文献 6.2.2 - 14）、尿中 β 2-MG 排泄量については、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 β 2-MG 排泄量 10,000 μ g/L（クレアチニンの排泄量によるが、概ね 5,000~20,000 μ g/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 β 2-MG 排泄量 1,000 μ g/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 β 2-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 β 2-MG 排泄量が 1,000 μ g/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 β 2-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 β 2-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

¹³ 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。