

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

図5 摂取-糞中排泄バランス(%)と年齢、摂取量(Cd-I)との関係

### 5.2 輸送

Zalupsら(2003)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。

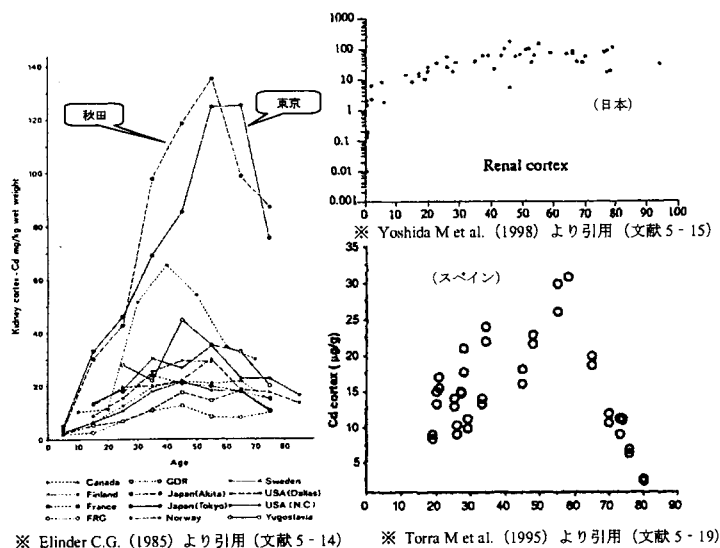
持続的な高濃度曝露では、相対的に肝のカドミウム濃度が増加する(文献4-13)。ヒトでは、カドミウムに起因すると考えられる肝障害の発生は報告されていない。

表7 臓器中カドミウム濃度

文献	年代・地域	性別	年齢	性	濃度 (µg/g湿重量)	年齢との関係	備考
Ortowski & Piotrowski(2003) (文献5-16)	ポーランド	28	42±13	M/F	十二指腸: 0.28±0.16 空腸: 0.26±0.15 回腸: 0.13±0.07	横において、40-60歳で最高値。	喫煙者で最高値
Selarsz et al(2002) (文献5-17)	1997-1998 オーストラリア	61 43 18	平均28.5 平均37.0 平均39.5	- M F	腎皮質: 15.45 肝: 0.95 脾: 0.12 腎皮質: 14.6 肝: 0.78 脾: 0.11 腎皮質: 18.1 肝: 1.26 脾: 0.12	腎皮質: 41~50歳 1.44 51~60歳 0.91 61歳以上 1.46 腎皮質: 41~50歳 25.9 51~60歳 22.5 61歳以上 21.3	平均年齢39歳のCd-I平均値7.90 µg/g。腎皮質Cd/I 8.6
Garcia et al(2001) (文献5-18)	10年間以上スペインの都市(工業地域)で生活	57	56±20	M	腎皮質: 15.53 肝: 1.25 脾: 0.12 腎皮質: 17.4 肝: 0.76 脾: 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%。腎と脾Cdは非喫煙者に比べ高値。
Terra et al(1995) (文献5-19)	スペイン・バレンシア州の都市	50	18-80	-	腎皮質: 14.6±5.9(2.4~31) 腎臓: 6.6±4.3(1.5~16.7) 肝: 0.8±0.50(0.32~2.32)	腎皮質[20-60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。病理学的異常は含まれていない。
Tiran et al(1995)* (文献5-20)	オーストリア 高度に汚染化したStyria地域	60	妊娠17週~47週	M/F	腎(中央値): 0.01~0.05 肝(中央値): 0.01~0.79 脾(中央値): 0.01~2.73	妊娠17~28週(中央値) 腎: 0.01 µg/g 28~30週(中央値) 腎: 0.01 µg/g 31~36週(中央値) 腎: 0.01 µg/g 37~42週(中央値) 腎: 0.01 µg/g 43~48週(中央値) 腎: 0.01 µg/g 49~54週(中央値) 腎: 0.01 µg/g 55~60週(中央値) 腎: 0.01 µg/g	喫煙者、肝、腎、脾、甲状腺疾患のある母体除外。
Yoshida et al(1996) (文献5-15)	1992-1994 日本人	55	0-95	M/F	腎皮質: 29.6±35.8 肝: 2.05±1.84 腎臓MT: 394±43.8 腎臓MT: 191±34.0 肝MT: 250±31.2	年齢別分布: 0-10歳 21.40 11-20歳 21.40 21-30歳 21.40 31-40歳 21.40 41-50歳 21.40 51-60歳 21.40 61-70歳 21.40 71-80歳 21.40 81-90歳 21.40 91-100歳 21.40	泌尿器科検体。急性心臓病、脳血管障害、乳がん、糖尿病、高血圧、慢性腎臓病、喫煙習慣は不明。
Takahashi & Tatar(1991) (文献5-21)	ハンガリー ミンチュコルツ市市街	531 287 234	-	- M F	腎: 1.58±1.58 肝: 0.56±0.56 脾: 0.18±0.18 腎: 1.66±1.57 肝: 0.64±0.65 脾: 0.21±0.21 腎: 1.43±1.81 肝: 0.45±0.47 脾: 0.17±0.17	年齢区分は不明。	泌尿器科検体。喫煙習慣、飲酒習慣は不明。腎皮質濃度は腎臓濃度の約1/2。地域区分は上下水道連綿、空気及び土壌の汚染等の発生状況から判断し、人口密度及び工業密度が低い地域である市街地をそれ以外の市街地に分けているが、厳密なものではない。
Nogawa et al(1986) (文献5-22)	日本(新潟県) 1987-1991 (1994の調査報告は「尿」のみ) 富山県 1972-77 (新潟県) 富山県-大塚	41 60以上 51	-	-	腎皮質: 35.2	年齢区分: 0-99 0-99 男性: 71.1, 89.5, 89.3 腎皮質: 125.3, 215.2, 215.2 肝: 男性: 7.9, 9.4, 9.7, 1.1, 1.39 女性: 94.6, 94.0, 92.9, 30.7	泌尿器科検体。喫煙習慣、飲酒習慣は不明。汚染地の調査に際してはアイソトープ濃度18名、尿中Cd濃度20名が報告された。また、汚染地の調査の一例には、汚染地汚染地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	0-90	- M F	腎皮質: 70.7±43.0 腎臓: 33.5±22.7 肝: 2.2±4.2 腎皮質: 54.3 腎臓: 28.1 肝: 4.6 腎皮質: 95.3 腎臓: 43.5 肝: 3.9 腎: 47.24 肝: 5.7±4.6 脾臓: 2.7±1.7 脾臓: 1.5±1.0 小腸: 1.1±0.44	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。	泌尿器科及び腎臓検体。尿中のCd濃度は腎臓以上の平均。
Sunino et al(1975) (文献5-23)	1971-1972 日本 兵庫県	30 15 15	平均39	M M F	腎: 38 肝: 3.2 脾臓: 2.2 脾臓: 0.97 小腸: 0.66 腎: 58 肝: 8.1 脾臓: 2.2 脾臓: 2.0	年齢区分: 10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60以上。 腎のCa/Mn濃度が年齢とともに上昇。	泌尿器科検体。脳血管障害、糖尿病、高血圧、慢性腎臓病、喫煙習慣は不明。腎は皮質が腎臓より高値。

濃度は、µg/g湿重量。\*尿の単位であるnmol/g尿に換算(1nmol=11.4µg)

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0.5~2.0μg/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 D/W' (%)	カドミウム濃度		排泄 (μg/日)
	乾重量(g)	湿重量(g)		乾(ppm)	湿(ppm)	
子供 11名 (両性ともに0~5歳)	15.23+6.25	65.65+25.63	24.32+4.67	1.26+0.67	0.33+0.18	19.4+15.7
男性 19名 (22~24歳)	27.11+11.84	117.01+60.51	25.01+5.55	1.36+0.45	0.36+0.18	36.0+17.7
女性 17名 (22~24歳)	19.88+ 6.00	84.88+30.39	25.10+5.37	1.21+0.29	0.32+0.12	25.0+10.8
男性及び女性 (両性ともに54歳)	33.35 26.63	134.53 112.70	25.03 24.30	1.19 1.33	0.34 0.33	45.2 34.5

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・尿中カドミウム排泄量

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

\* 20~23歳

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

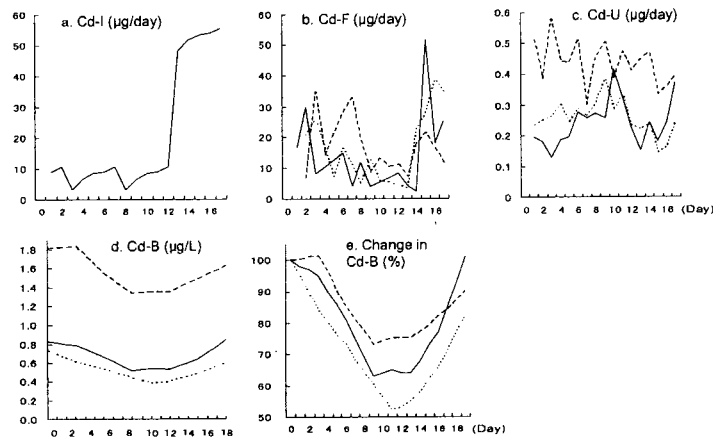
5.5 生物学的半減期

Tsuchiya ら (1976) は、ワンコンパートメントモデルで腎 17 年、肝 7 年と計算した (文献 5 - 26)。Elinder ら (1976) は、非喫煙者における腎皮質の生物学的半減期を 20~50 年 (最良推定値 30 年) と計算した (文献 4 - 15)。Kjellström & Nordberg (1978) 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隨していることがわかる。



※ Nomiyama et al. (2002) より引用 (文献 5 - 29)

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

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無い。

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気中濃度は、50 mg/m<sup>3</sup> であり、他の例では、5 時間曝露し、致死量は 8.6 mg/m<sup>3</sup> であった。5 mg/m<sup>3</sup> 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<sup>3</sup> 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 (1950) 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<sup>11</sup>であると診断されている (文献 6.2.1-5、6.2.1-6)。

Järup ら (1998) は、カドミウム摂取量が 30 $\mu$ g/日と 70 $\mu$ g/日 (体重 70kg とすると現行の PTW1 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 (1978) 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 (2003) 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、 $\alpha$ 1-microglobulin ( $\alpha$ 1-MG)、 $\beta$ 2-microglobulin ( $\beta$ 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、尿管障害の指標となる RBP (Retinol Binding Protein)、CC16S (Clara cell protein) 及び NAG (N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase) 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クレアチニン、ならびに尿管異常の指標である  $\beta$ 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、腎臓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的に除外して解析し、かつ、尿中カドミウム (1 $\mu$ g/g Cr 未満) と血液中カドミウム濃度 (0.5 $\mu$ 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臓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<sup>12</sup>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、全般的アミノ酸尿の 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、カドミウム土壌汚染地域の住民では、近位尿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相関がみられた。

<sup>11</sup> ファンコニー症候群: 近位尿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。

<sup>12</sup> %TRP: 尿管リン再吸収率。

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 (α) 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つ以上該当するもの (1)β2-MG 陽性 (10mg/L 以上) (2)RBP 陽性 (4mg/L 以上) (3)ゾチウム陽性 (2mg/L 以上) (4)総アミノ酸 (20nmM 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
検査項目	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 またはゾチウム 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) 糖定性 (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) 尿沈降 (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 線透視撮影 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 13.1 μg/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 10,000 μg/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りも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、 $\beta$ 2-MG、 $\alpha$ 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。 $\beta$ 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ゾソ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、 $\beta$ 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。 $\beta$ 2-MGは、自己免疫疾患、ウイルス感染症、並びに $\beta$ 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 $\beta$ 2-MG濃度が上昇し、糸球体基底膜を通過する $\beta$ 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 $\beta$ 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 $\beta$ 2-MGの値を比較する。血液中 $\beta$ 2-MG濃度が正常で尿中 $\beta$ 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生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、尿細管の数が若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 $\beta$ 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 $\beta$ 2-MG排泄量

のカットオフ値<sup>13</sup>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 $\mu$ 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 $\beta$ 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 $\beta$ 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 $\beta$ 2-MG量は原尿に排泄される量の0.1%以下であり、80~360 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\beta$ 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 $\beta$ 2-MG排泄量10,000 $\mu$ g/L(クレアチニンの排泄量によるが、概ね5,000~20,000 $\mu$ 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 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 $\beta$ 2-MG排泄量1,000 $\mu$ 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 $\beta$ 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ともなる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)の三方所である。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 $\beta$ 2-MG排泄量が1,000 $\mu$ 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 $\beta$ 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 $\beta$ 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濃度は正常範囲内であった。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

<sup>13</sup> 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  $\beta$ 2-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（ $\beta$ 2-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査が実施され、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； $2.87 \pm 1.72 \mu\text{g/g Cr}$ ）は、55～60 歳までは年齢とともに明らかな上昇傾向を示したが 60 歳以降ではやや低下した。骨密度は、年齢・閉経・BMI（Body mass index）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。

Gallagher ら（2008）は、米国の NHANES（National Health And Nutrition Examination Surveys）の 4,258 人のデータから抽出した 50 歳以上の女性について、骨粗鬆症と相関する尿中カドミウム排泄量を多重ロジスティック回帰分析した。骨粗鬆症は、国際基準に基づく腰の骨密度のカットオフ値や医師に診断されたとする自己申告によっ

て定義された。その結果、尿中カドミウム排泄量が  $0.50 \sim 1.00 \mu\text{g/g Cr}$  の範囲の 50 歳以上の女性は、 $0.50 \mu\text{g/g Cr}$  以下の集団と比較して骨粗鬆症のリスクが 1.43 倍と高くなり、米国職業安全衛生管理局の安全基準である  $3 \mu\text{g/g Cr}$  以下においても骨粗鬆症のリスクが示唆されると報告した（第 2 版関係 文献 1）。

#### 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まう骨軟化症である。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（Hyperosteoridosis）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生することから、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起こされる（文献 6.2.3-11）。

カドミウムの標的臓器は腎臓であり、近位尿細管上皮細胞に蓄積して再吸収機能に障害を及ぼす。富山県神通川流域のカドミウム土壌汚染地域では、尿中低分子量蛋白質排泄量増加の例からリン再吸収障害及び代謝性アシドーシスを呈する高度の尿細管機能障害例まで種々の段階の尿細管機能障害が多発している。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、腎機能障害を介せ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員においては、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員に、呼吸困難や残気量の増加をとま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、フローボリュー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吸肺活量 (FVC) や一秒率 (%FEV<sub>1</sub>)、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<sub>1</sub> 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バック数×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率 (FEV<sub>1</sub>)、FVC、%FEV<sub>1</sub> 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、高血圧症が引き起こされるとの報告と引き起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、腎機能障害を引き起こさずに恒常的な血圧上昇を引き起こすが、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 (1976) 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 (1989) によって行われた日本のカドミウム土壌汚染地域 7ヶ所と非汚染地域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 (1985) 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くと判断されている。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、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ェ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 年間勤務した労働者 926 人を 2000 年まで追跡した結果、咽頭がんの標準化死亡率 (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起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 β<sub>2</sub>-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 (Confidence interval): 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）。

EC（2007）の報告では、遺伝毒性と慢性曝露の動物試験、並びに職業性の吸入曝露でカドミウムの発がん作用が疑われる証拠があるが、一般住民の経口曝露でカドミウムが発がん作用を有するとの証拠はないとされている（第2版関係文献2）。2009年3月に公表されたEFSA（2009）の評価では、カドミウム取扱い作業者の職業性曝露及び住民の経口曝露による肺、子宮内膜、膀胱、乳房の発がんリスクが増加する報告があるが、定量的なリスク評価を行うためには、これらのデータを用いることはできないと記載されている（第2版関係文献3）。

以上のことから、今回リスク評価で直接の対象としている一般環境に居住しているヒトにおいて、カドミウムの長期低濃度曝露が発がんを発症させると結論することは困難である。しかし、一般集団においてカドミウム曝露によって発がんリスクが増加することを示唆する新たなデータが報告されていることから、発がんに関する知見については、引き続き注意を払っていく必要がある。

#### 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1,000 μg/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。

Nawrotら（2008）は、ベルギーのカドミウム低濃度曝露地域の476名とカドミウム生産工場（2002年に閉鎖）が存在していた高濃度曝露地域の480名を対象として、血中カドミウム濃度及び尿中カドミウム排泄量と死亡率との関係について検討した。その結果、平均尿中カドミウム排泄量は、死亡者で14.1 nmol/24hr（1.6 μg/24hr）、生存者で8.6 nmol/24hr（1.0 μg/24hr）であり、カドミウム生産工場の閉鎖後のカドミウム汚染地域において全死亡率や非心血管系の死亡率が増加することを報告した（第2版関係文献4）。

Menkeら（2009）は、1988～1994年に行われた米国第3回国民健康栄養調査の参加者のうち、2000年まで継続的に調査に参加した13,958名の成人を対象として尿中カドミウム排泄量とがん、心血管疾患、冠状動脈性心臓病及び全死亡要因による死亡率との関係を分析した。その結果、研究対象者の尿中カドミウム排泄量の幾何平均値は、男性で0.28 μg/g Cr、女性で0.40 μg/g Crであった。対象者を尿中カドミウム排泄量により3群に分け、男性は0.21、女性は0.29 μg/g Cr以下の尿中カドミウム排泄量の群を基準として、それぞれ0.48と0.68 μg/g Cr以上の尿中カドミウム排泄量を示す群のハザード比（95%CI）を推定した。男性のハザード比は、がんで1.55（95%CI, 1.21-1.98）、心血管疾患で1.21（95%CI, 1.07-1.36）、冠状動脈性心臓病で1.36（95%CI, 1.11-1.66）、全死亡要因で1.28（95%CI, 1.15-1.43）であった。また、女性のハザード比は、がんで1.07（95%CI, 0.85-1.35）、心血管疾患で0.93（95%CI, 0.84-1.04）、冠状動脈性心臓病で0.82（95%CI, 0.76-0.89）、全死亡要因で1.06（95%CI, 0.96-1.16）、であった。環境中からのカドミウム曝露は、男性ではがん、心血管疾患及び全死亡要因による死亡のリスク増加と関連があると考えられたが、女性では関連しないと報告した（第2版関係文献5）。

#### 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