

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 β 2-MG 排泄量が $1,000\mu\text{g/g Cr}$ を、尿糖が $100,000\mu\text{g/g Cr}$ 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 $0.12\text{--}0.03\text{ppm}$ 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 $0.32\text{--}0.57\text{ppm}$ 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 $9\mu\text{g/L}$ 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 $13.1\mu\text{g/L}$ 、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 β 2-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、早期尿を分析した。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、 β 2-MG 濃度が $10,000\mu\text{g/L}$ 以上の高濃度である者は、汚染地域で 7.1%、非汚染地域で 0.65% であった。汚染地域住民の居住年数別、年齢別の尿中 β 2-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。 β 2-MG 濃度が $1,000\mu\text{g/L}$ 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受けた作業員の調査と比較してみると、作業員の 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、 $11.2\mu\text{g/L}$ 、 $19.4\text{--}5.2\mu\text{g/L}$ であり、 β 2-

MG 排泄量は同じく、 $320\mu\text{g/日}$ 、 $960\text{--}120\mu\text{g/日}$ であった。カドミウム作業員では尿中 β 2-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 β 2-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 石川県福川流域

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、アミノ酸尿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 β 2-MG 排泄量では $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 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 β 2-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)。

この福川住民を対象とした尿中カドミウム排泄量と尿中 β 2-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 β 2-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 $3.8\text{--}4.0\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で $3.8\text{--}4.1\mu\text{g/g Cr}$ 、後者において、尿中 β 2-MG のカットオフ値を $1,000\mu\text{g/g Cr}$ としたときは、それぞれ男性で $1.6\text{--}3.0\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で $2.3\text{--}4.6\mu\text{g/g Cr}$ 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 、 $4.8\mu\text{g/g Cr}$ と推定された(文献 1.3-5)。

また、福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 β 2-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 か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 β 2-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福川流域住民 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 β 2-MG、MT、尿糖、アミノ酸尿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 β 2-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、アミノ酸尿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、福川流域の住民 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 β 2-MG排泄量が $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 未満の群では、その後の尿中 β 2-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 $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 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、明治初年以來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(近位尿管機能障害)を認めた。また、細越地区住民の尿中 β 2-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 $0.64\pm 0.72\text{ppm}$ ($N=85$)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 $150\mu\text{g/day}$ 、対照地区では $40\mu\text{g/day}$ であり、尿中カドミウム排泄量の幾何平均値はそれぞれ $7.5\mu\text{g/L}$ 及び $2.0\mu\text{g/L}$ であった。尿中 β 2-MG排泄量高値者(> $700\mu\text{g/L}$)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 β 2-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 β 2-MG排泄量及び総アミノ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 β 2-MG排泄量が10倍になることにもなるハザード比は1.44(95%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 $10\mu\text{g/g Cr}$ を超えていた。尿中 β 2-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 $1,000\mu\text{g/g Cr}$ を超えていた。尿中 β 2-MG排泄量の年齢ともなる上昇傾向は、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 β 2-MG排泄量が $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 以上の女性では、血清尿酸値の低下、血清 β 2-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、 β 2-MG、 α 1-MG、クリ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 $11.2\mu\text{g/g Cr}$ であった。また、尿中 α 1-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 β 2-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 $213\mu\text{g/day}$ から1983年には $106\mu\text{g/day}$ 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 $8.5\mu\text{g/g Cr}$ から $6.0\mu\text{g/g Cr}$ に低下した。一方、尿中 β 2-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 β 2-MG排泄量が $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 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、血清クレアチンクリアランス、血液中 HCO_3^- 、%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 β 2-MG排泄量 $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 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 β 2-MG排泄量、尿中蛋白質、血清 β 2-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 β 2-MG排泄量 $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 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SMR101, 95%CI:63-155、女性でSMR126, 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 β 2-MG排泄量 $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 以上群、 $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 未満群及び地域全体のSMRはそれぞれ138(95%CI:101-183)、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 β 2-MG濃度及び尿中 β 2-MG排泄量の高値、女性では血清クレアチニン濃度、血清 β 2-MGクリアランス及び尿中 β 2-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(文献1.5-10)。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 β 2-MG排泄量 $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 以上群及び $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 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、 $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 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排泄量との間に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β2-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β2-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值を使用しているが、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 他国日本の研究

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起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10.5nmol/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、多変量ロジスティ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 ± 1.9 nmol/24時間尿(0.84 ± 0.21 μg/24時間尿)、 6.1 ± 2.2 nmol/L(0.69 ± 0.25 μg/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 ± 1.9 nmol/24時間尿(0.85 ± 0.21 μg/24時間尿)、 7.8 ± 2.1 nmol/L(0.88 ± 0.24 μg/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、OSCAR (the osteoporosis, cadmium as a risk factor) 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 α -1-MG排泄量との間に相関関係がみられた。また、尿中 α -1-MG排泄量が $0.8\text{mg}/\text{mmol Cr}$ ($\approx 7,080\mu\text{g/g Cr}$ 、男性) $0.6\text{mg}/\text{mmol Cr}$ ($\approx 5,310\mu\text{g/g Cr}$ 、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 α -1-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 $1.0\text{nmol}/\text{mmol Cr}$ ($\approx 1.0\mu\text{g/g Cr}$) 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(1998)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 $1\text{nmol}/\text{mmol Cr}$ ($\approx 1\mu\text{g/g Cr}$) であり、もっとも高い人で $2.5\mu\text{g/g Cr}$ 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 α -1-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(1998)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 $2.5\text{nmol}/\text{mmol Cr}$ ($\approx 2.5\mu\text{g/g Cr}$) 以上の職業曝露の経験がある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人が陰陽の調査を行った。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 β -2-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 β -2-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 $1.0\text{nmol}/\text{mmol Cr}$: 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、 $1.0\mu\text{g/g Cr}$ 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つい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 $53.8\mu\text{g/L}$ であり、毛髪中カドミウム濃度は $99.3\mu\text{g/g}$ 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 $40.9\mu\text{g/L}$ であり、毛髪中カドミウム濃度は $92.0\mu\text{g/g}$ 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 $9.04\mu\text{g/L}$ と $25.1\mu\text{g/g}$ であった。また、31歳以上の群に尿中 β -2-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 β -2-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 0.05mg/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 $367\text{-}382\mu\text{g/日}$ である。そのうち食事由来のカドミウム摂取量は男性で $313\mu\text{g/日}$ 、女性で $299\mu\text{g/日}$ と対照の非汚染地住民の $63.9\mu\text{g/日}$ 、 $61.5\mu\text{g/日}$ 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 $15\mu\text{g/g Cr}$ を、尿中 β -2-MG排泄量は $500\mu\text{g/g Cr}$ 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 、 $0.40\mu\text{g/L}$ と米中カドミウムと相関を示していた。また尿中 β -2-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 β -2-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133 $\mu\text{g}/\text{日}$ 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1.67 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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0.94 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、喫煙者で2.61 $\mu\text{g}/\text{L}$ 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0.6 $\mu\text{g}/\text{L}$ から40代の1.24 $\mu\text{g}/\text{L}$ 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が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153 $\mu\text{g}/\text{g}$ (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33 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、男性17 $\mu\text{g}/\text{g}$ (95パーセントイル:女性53 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、男性27 $\mu\text{g}/\text{g}$)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パーセントイル:女性66 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、男性38 $\mu\text{g}/\text{g}$)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:84 $\mu\text{g}/\text{g}$)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ェ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ついての報告は多い。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 β 2-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見率、尿中 β 2-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 β 2-MG陽性率(0.034 mg/mmol Cr(300 $\mu\text{g}/\text{g}$ 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 β 2-MG排泄量との間に相関が認められた。さらに1976-1983年の期間、繰り返し測定をした結果より β 2-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0.857 mg/m^3 から0.045 mg/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 β 2-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1,500 $\mu\text{g}/\text{g}$ Cr、3 $\mu\text{g}/\text{g}$ Cr、5 $\mu\text{g}/\text{L}$ 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20-30 $\mu\text{g}/\text{L}$ 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(クレアチニン補正值)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吸量と肺活量を指標としている。肺疾患の有無、性別、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認められ、さらに尿中カドミウム排泄量と予備呼吸量、肺活量(%FEV₁)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 relationship 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 concentration 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, 榎博久, 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 β₂-microglobulin in 'Itai-iai' 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 石川県勝田川流域

- 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 β 2-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., Tsuritani I., Dose-response relationships between urinary cadmium concentration and β 2-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 齋藤 寛, 塩路隆治, 古川洋太郎, 有川 卓, 斎藤喬雄, 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 齋藤 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 β 2-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 薮 幸三, 齋藤 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 β 2-microglobulin, 一世代別, 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 β 2-Microglobulin, total protein, and cadmium among Japanese farmers. *Environ Res* 14, 436-451, 1977.
- 1.4 - 6 小野雅司, 齋藤 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, 齋藤 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 β 2-マイクログロブリンの尿中排泄に関する研究. *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, 齋藤 寛, 脇阪一郎, 長崎県対馬カドミウム汚染地域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 α 1-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 劉曉潔, 長崎県対馬カドミウム土壌汚染地域住民の頭髮、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, 江崎高史, 塚原輝臣, 森口次郎, 大前和幸, 守山知章, 田口陽嗣, 渡邊久芳, 篠照男, 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 β_2 -microglobulin among general Japanese populations. *Toxicol. Lett.* 2003;137:135-141.
- 1.7 他国の日本の研究
- 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., Roels H.A., Vyncek G., Amery A., Renal function and historical 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: 199-211.
- 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 with 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., Stanesco 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., β_2 -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 copper-smiths 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.