

- 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, 蒔 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., Environmental 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—. 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, 簗輪眞澄, 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, 簗輪眞澄, 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., Association between total cadmium intake calculated from the cadmium concentration in household rice and mortality among inhabitants 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., Association between renal dysfunction and mortality among inhabitants 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 β_2 -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 β_2 -microglobulin and mortality 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 齊藤 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 relationship 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., Renal 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 transferrin 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 β_2 -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 β_2 -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 β_2 -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ももっとも高かった。

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ももっとも高く、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 $19.8 \pm 1.1 \mu\text{g/g Cr}$ 、女性で $26.4 \pm 1.0 \mu\text{g/g Cr}$ であった。さらに、発生地区でも患者群は $30.0 \mu\text{g/g Cr}$ 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、 β 2-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、 β 2-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、 β 2-MG と RBP の尿中排泄量を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、 β 2-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 β 2-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、現住地のみでの居住年数と尿中 β 2-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 β 2-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 β 2-MG 排泄量のそれよりも小さく、尿中 β 2-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 β 2-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 β 2-MG 排泄量：50,000 μ g/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 β 2-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 β 2-MG、 α 1-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 $\beta 2$ -MG 排泄量が $1,000\mu\text{g}/\text{g Cr}$ を、尿糖が $100,000\mu\text{g}/\text{g Cr}$ 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鉦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 $9\mu\text{g}/\text{L}$ 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 $13.1\mu\text{g}/\text{L}$ 、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。

生野鉦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 $\beta 2$ -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、 $\beta 2$ -MG 濃度が $10,000\mu\text{g}/\text{L}$ 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 $\beta 2$ -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。 $\beta 2$ -MG 濃度が $1,000\mu\text{g}/\text{L}$ 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、 $11.2\mu\text{g}/\text{L}$ 、 $19.4\text{-}5.2\mu\text{g}/\text{L}$ であり、 $\beta 2$

-MG 排泄量は同じく、320 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、960-120 $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。カドミウム作業員では尿中 $\beta 2$ -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 $\beta 2$ -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 $\beta 2$ -MG 排泄量では1,000 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ 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 $\beta 2$ -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）。

この梯川住民を対象とした尿中カドミウム排泄量と尿中 $\beta 2$ -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 $\beta 2$ -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3.8-4.0 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ 、女性で3.8-4.1 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ 、後者において、尿中 $\beta 2$ -MG のカットオフ値を1,000 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ としたときは、それぞれ男性で1.6-3.0 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ 、女性で2.3-4.6 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ 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 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ 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 $\beta 2$ -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 $\beta 2$ -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 $\beta 2$ -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 $\beta 2$ -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 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(近位尿細管機能障害)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 β 2-MG排泄量が10倍になることに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(檜根、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、檜根地区の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、檜根地区の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、檜根地区の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排泄量の年齢にもなう上昇傾向は、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)では檜根、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 11.2 $\mu\text{g/g Cr}$ であった。また、尿中 $\alpha 1$ -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 $\beta 2$ -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 $\beta 2$ -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 $\beta 2$ -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 $\beta 2$ -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 $\beta 2$ -MG 排泄量、尿中蛋白質、血清 $\beta 2$ -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 $\beta 2$ -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 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 $\beta 2$ -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：110-183）、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 $\beta 2$ -MG 濃度及び尿中 $\beta 2$ -MG 排泄量の高値、女性では血清クレアチニン濃度、血清 $\beta 2$ -MG クリアランス及び尿中 $\beta 2$ -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。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 $\beta 2$ -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 β_2 -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 β_2 -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 α 1-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0.76-3.16 μ g/g Crの範囲にあった。重回帰分析により、尿中 α 1-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 α 1-MG排泄量、尿中 β_2 -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 α 1-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。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0.86-6.72 μ g/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2.63-4.08 μ g/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 α 1-MG排泄量、尿中 β_2 -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 β_2 -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 β_2 -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10-12 μ g/g Cr以下の範囲では尿中 β_2 -MG排泄量は著しい変化を示さず、10-12 μ g/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1.48 $\mu\text{g/g Cr}$ 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 $\beta 2$ -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4.68 $\mu\text{g/g Cr}$)の方が非汚染地域(男性1.08、女性1.69 $\mu\text{g/g Cr}$)より有意に高かった。しかし、尿中 $\beta 2$ -MG排泄量の幾何平均値及び1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 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2 $\mu\text{g/日}$ 以上になると、尿中 $\beta 2$ -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2 $\mu\text{g/日}$ 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(0.89 $\mu\text{g/24時間}$)と10.5 nmol/24時間(1.18 $\mu\text{g/24時間}$)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 $\beta 2$ -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 ± 1.9 nmol/24時間尿(0.84 ± 0.21 $\mu\text{g/24時間尿}$)、6.1 ± 2.2 nmol/L(0.69 ± 0.25 $\mu\text{g/L}$)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 $\mu\text{g/24時間尿}$)、7.8 ± 2.1 nmol/L(0.88 ± 0.24 $\mu\text{g/L}$)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 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0.8mg/mmol Cr (\approx 7,080 μ g/g Cr、男性) 0.6mg/mmol Cr (\approx 5,310 μ 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1.0nmol/mmol Cr* (\approx 1.0 μ 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1nmol/mmol Cr (\approx 1 μ g/g Cr) であり、もっとも高い人で2.5 μ 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 (\approx 2.5 μ g/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 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1.0nmol/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 μ g/g Cr とほぼ同じと見なしてよい。