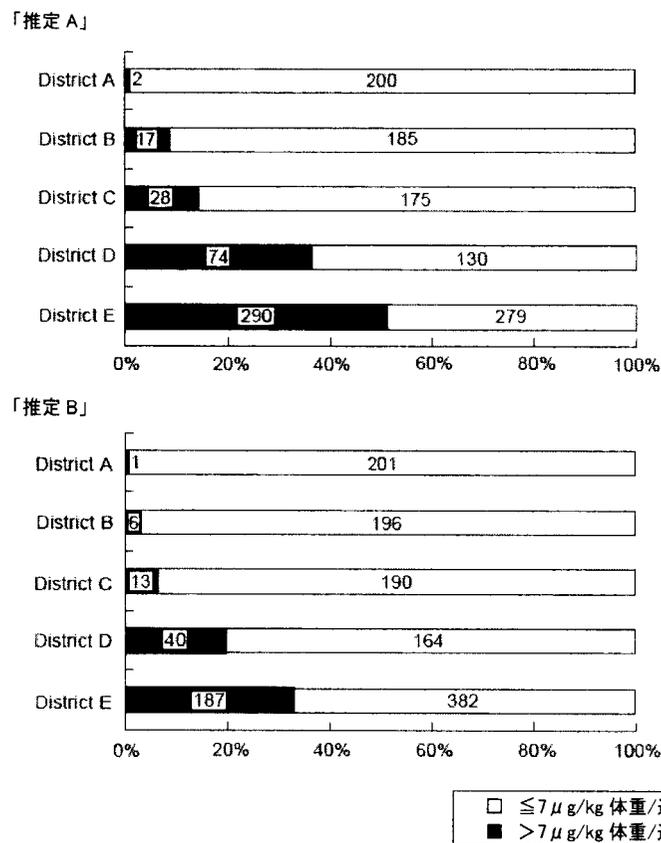


図 10 カドミウム摂取量が JECFA の PTWI を超える割合



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

### 8.3.3 JECFA の PTWI 算出と JECFA の PTWI を超える割合

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

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

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

JECFA の PTWI 算出と同様と考えられる計算式

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

### 8.3.4 腎機能障害

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

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

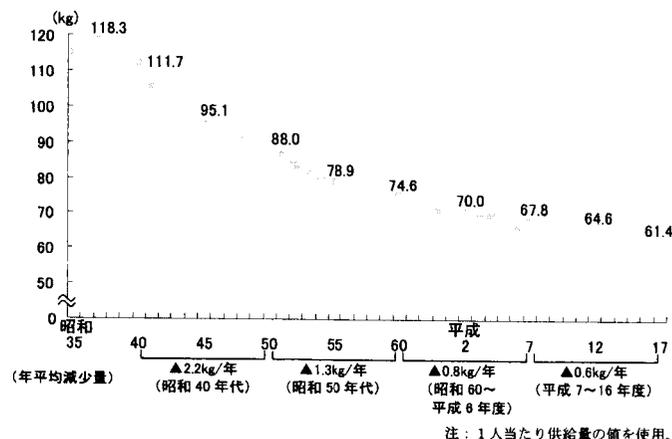
### 8.4 主要な結論

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

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

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

図 11 米消費量の推移（1人1年当たり）



※ 食料需給表より引用（文献8-6）

#### 8.4 ハイリスクグループ

カドミウムは、胎盤をほとんど通過しないため、胎児や新生児の体内カドミウム負荷は無視できる。また、動物実験によるとカドミウムと鉄との間には代謝上の相乗作用があること（文献8-7、8-8）が知られ、鉄貯蔵蛋白質の血清フェリチンが低値な鉄欠乏症貧血の人や貯蔵鉄の低下がおこる子供や妊婦などの女性ではカドミウム吸収が上昇するとの報告がある（文献5-5、8-9）。このため、Tsukaharaらは一般日本女性の貧血及び鉄欠乏状態とカドミウム負荷との関連について調べたところ、貧血及び鉄欠乏を明確に示す所見があるにもかかわらず、尿中カドミウム排泄量、尿中 $\alpha$ 1-MG濃度、尿中 $\beta$ 2-MG濃度に有意な上昇が認められなかったことから、現在の一般日本女性における鉄欠乏状態の程度では非職業性カドミウム曝露によるカドミウム吸収の上昇とそれにもなう腎機能障害を引きおこす危険性はきわめて小さいとしている（文献6.2.1-8）。このことから、現時点においてハイリスクグループを特定する必要はないものと考えられる。

## 9 結論

### 耐容週間摂取量

カドミウム 7 $\mu$ g/kg 体重/週

### 根拠

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

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

## 10 まとめ及び今後の課題

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

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

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

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

4. 用語集

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

5. 参考文献

- 1-1 大木道則, 大沢利昭, 田中元治, 千原秀昭編, 化学大辞典 第1版, 第6刷, 株式会社 東京化学同人, 2001, pp453-454.
- 2-1 Wilson B., Investigation of trace metals in the aqueous environment: Final report( January 1986-December 1987), Houston, Texas Southern University, 1988a, p.28( Report No.DOE/CH/10255-T1, prepared for the US Department of Energy, Washington).
- 3-1 GESAMP, IMO/FAO/UNESCO/WMO/IAEA/UN/UNEP Joint Group of Experts on the Scientific Aspects of Marine Population: Report of the Fourteenth Session, Vienna,26-30 March, 1984, Vienna, International Atomic Energy Agency(Reports and Studies No.21).
- 3-2 GESAMP, IMO/FAO/UNESCO/WMO/IAEA/UN/UNEP Joint Group of Experts on the Scientific Aspects of Marine Population: Report of the Seventeenth Session, Rome, Geneva, World Health Organization, 1987 (Reports and Studies No.31).
- 3-3 Nriagu J.O., Global inventory of natural and anthropogenic emissions of trace metals to the atmosphere.Nature(Lond.), 1979; 279: 409-411.
- 3-4 Boyle E.A., Sclater F., Edmond J.M., On the marine geochemistry of cadmium. Nature(Lond.), 1976; 263: 42-44.
- 3-5 Martin J.H., Broenkow W.W., Cadmium in plankton: elevated concentrations off Baja California. Science, 1975; 190: 884-885.
- 3-6 Simpson W.R., A critical review of cadmium in the marine environment. Prog. Oceanog., 1981; 10: 1-70.
- 3-7 Förstner U., Cadmium in the environment, Part I In: Nriagu,J.O., ed. Cadmium in polluted sediments, New York, Chichester, John Wiley & Sons, 1980 ; 305-363.
- 3-8 Sangster B., De Groot G., Loeber J.G., Derks H.J.G.M., Krajnc E.I., Savelkoul T.J.F. Urinary excretion of cadmium, protein, beta-2-microglobulin and glucose in individuals living in a cadmium-polluted area. Hum. Toxicol., 1984; 3: 7-21.
- 3-9 Yamagata N., Shigematsu I., Cadmium pollution in perspective. Bull. Inst. Public Health (Tokyo) , 1970; 19: 18-24.
- 3-10 Alloway B.J., Thornton I., Smart G.A., Sherlock J.C., Quinn M.J., Metal availability. Sci. Total Environ, 1988; 75: 41-69.
- 3-11 Lund L.J., Betty E.E., Page A.L., Elliott R.A. Occurrence of naturally high cadmium levels in soils and its accumulation by vegetation. J.enviro.Qual., 1981; 10: 551-556.
- 3-12 Davis R.D., Coker E.G. Cadmium in agriculture, with special reference to the utilization of sewage sludge on land, Medmenham, United Kingdom, Water Reseach Centre (Technical Report TR/139) , 1980.
- 3-13 Bryan G.W., Langston W.J., Hummerstone L.G., The use of biological indicators of heavy-metal contamination in estuaries with special reference to an assessment of the biological availability of metals in estuarine sediments from south-west Britain, Citadal Hill, Devon, Marine

- Biological Association of the United Kingdom, 1980; pp73 (Occasional Publication No.1) .
- 3 - 14 Nielsen S.A., Cadmium in New Zealand dredge oysters: geographic distribution. *Int. J. environ. Anal. Chem.*, 1975; 4: 1-7.
- 3 - 15 Buchet J.P., Lauwerys R., Vandevorde A., Pycke J.M., Oral daily intake of cadmium, lead, manganese, copper, chromium, mercury, calcium, zinc and arsenic in Bergium. *Food chem. Toxicol.*, 1983; 21: 19-24.
- 3 - 16 Martin J.H., Elliott P.D., Anderlini V.C., Girvin D., Jacobs S.A., Risebrough R.W., Delong R.L., Gilmartin W.G., Mercury - selenium-bromine imbalance in premature parturient California sea lions. *Mar. Biol.*, 1976; 35: 91-104.
- 3 - 17 Stoneburner D.L., Heavy metals in tissues of stranded short-finned pilot whales. *Sci. Total Environ.*, 1978; 9: 293-297.
- 3 - 18 Nicolson J.K., Osborn D., Kidney lesions in pelagic seabirds with high tissue levels of cadmium and mercury. *J.Zool.Lond.*, 1983; 200: 88-118.
- 3 - 19 MARC, Biological monitoring of environmental contaminants (plants) , London, Monitoring and Assessment Research Centre, Chelsea College, University of London, 1986; pp247 (MARC Report Number 32) .

4. ドトへの有害物質と曝露

- 4 - 1 Peplow D., Edmonds R., Health risks associated with contamination of groundwater by abandoned mines near Twisp in Okanogan County, Washington, USA. *Environ. Geochem. Health.* 2004; 26: 69-79.
- 4 - 2 Lee J.S., Chon H.T., Kim K.W., Human risk assessment of As, Cd, Cu and Zn in the abandoned metal mine site. *Environ Geochem Health.* 2005; 27: 185-191.
- 4 - 3 農林水産省 (2002), 農作物等に含まれるカドミウムの実態調査について
- 4 - 4 水産庁 (2003), 水産物に含まれるカドミウムの実態調査について
- 4 - 5 農林水産省 (2007), 食品中のカドミウムに関する情報, 2.日本のコメに含まれるカドミウム. <http://www.maff.go.jp/cd/html/A12.htm>.
- 4 - 6 Wolink K.A., Fricke F.L., Caper S.G., Braude G.L., Meyer M.W., Satzger R.D., Bonnin E., Elements in major raw agricultural crops in the United States. 1. Cadmium and lead in lettuce, peanuts, potatoes, soybeans, sweet corn, and wheat. *J. Agric. Food Chem.* 1983; 31: 1240-1244.
- 4 - 7 Wolink K.A., Fricke F.L., Caper S.G., Meyer M.W., Satzger R.D., Bonnin E., Gaston C.M., Elements in major raw agricultural crops in the United States. 3. Cadmium, lead, and eleven other elements in carrots, field corn, onion, rice, spinach, and tomatoes. *J. Agric. Food Chem.* 1985; 33: 807-811.
- 4 - 8 Bucke D., Norton M.G., Rolfe M.S., Field assessment of effects of dumping wastes at sea: II. Epidermal lesions and abnormalities of fish in the outer Thames estuary, London, Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, 1983; pp29 (Technical Report No.72) .
- 4 - 9 Varo P., Nuurtamo M., Saari E., Koivistoinen P., Mineral element composition of Finnish Foods. *Acta Agric. Scand.* 1980; 22: Suppl: 127-139.
- 4 - 10 Jorhem L., Mattson P., Slorach S., Lead, cadmium, zinc and certain other metals in foods on the Swedish market. *Vår Föda*, 1984; 36: Suppl. 3.
- 4 - 11 Andersen A., [Lead, cadmium, copper and zinc in the Danish diet], Copenhagen, Statens Levnedsmiddelinstitut, 1979; pp89 (Report No.40) (in Danish) .

- 4 - 12 RIVM (1988) In: Ros J.P.M., Sloof W., ed. *Integrated criteria document cadmium*, Bilthoven, The Netherlands, National Institute of Public Health and Environmental Protection (RIVM-Report No.758476004) .
- 4 - 13 WHO(1992), *Environmental Health Criteria 134 Cadmium*. Geneva.
- 4 - 14 Friberg L., Piscator M., Nordberg G., Kjellström T., *Cadmium in the environment*, 2nd ed., Cleveland(OH): CRC Press,1974.
- 4 - 15 Elinder C.G., Kjellström T., Friberg L., Lind B., Linnman L., Cadmium in kidney cortex, liver, and pancreas from swedish autopsies. *Arch. Environ. Health.* 1976; 31: 292-302.
- 4 - 16 Elinder C.G., Kjellström T., Lind B., Linnman L., Piscator M., Sundstedt K., Cadmium exposure from smoking cigarette: variations with time and country where purchased. *Environ Res* 1983; 32: 220-227.
- 4 - 17 Friberg L., Vanter M., Assessment of exposure to lead and cadmium through biological monitoring: results of a UNEP/WHO global study. *Environ Res* 1983; 30: 95-128.
- 4 - 18 Bensryd I., Rylander L., Högstedt B., Aprea P., Bratt I., Fahraeus C., et al., Effect of acid precipitation on retention and excretion of elements in man. *Sci. Total Environ.* 1994; 145: 81-102.
- 4 - 19 Nilsson U., Schutz A., Skerfving S., Mattsson S., Cadmium in kidneys in Swedes measured in vivo using X-ray fluorescence analysis. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1995; 67: 405-11.
- 4 - 20 国立医薬品食品衛生研究所食品部 (2000), 日本におけるトータルダイエット調査 (食品汚染物の1日摂取量) 1977~1999年度.
- 4 - 21 松田りえ子, 食品中の有害物質等の摂取量の調査及び評価に関する研究, 日常食の汚染物質摂取量及び汚染物モニタリング調査研究. 厚生労働科学研究費補助金, 平成 17 年度総括研究報告書.
- 4 - 22 新田裕史, 日本人のカドミウム曝露量推計に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 (特別研究事業) 総括研究報告書 平成 16 年 3 月.
- 4 - 23 櫻井治彦, 池田正之, 香山不二雄, 大前和幸, 食品中に残留するカドミウムの健康影響評価について. 平成 15 年度 総括・分担研究報告書 厚生労働省. 2004 ; 66-112.

5. におよぶ曝露及び年代

- 5 - 1 Horiguchi H., Oguma E., Sasaki S., Miyamoto K., Ikeda Y., Machida M., Kayama F., Comprehensive study of the effects of age, iron deficiency, diabetes mellitus, and cadmium burden on dietary cadmium absorption in cadmium-exposed female Japanese farmers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2004; 196: 114-23.
- 5 - 2 Bunker V. W., Lawson M. S., Delves H. T., Delves H.T., Clayton B. E., The intake and excretion of lead and cadmium by the elderly<sup>1-3</sup>. *Am. J. Clin. Nutr.* 1984 ; 39: 803-808.
- 5 - 3 Vanderpool R. A., Reeves P. G., Cadmium absorption in women fed processed edible sunflower kernels labeled with a stable isotope of cadmium, <sup>113</sup>Cd. *Environ. Research Section A* 2001 ; 87: 69-80.
- 5 - 4 Suzuki S., Lu C. C., A balance study of cadmium - An estimation of daily input, output and retained amount in two subjects. *Industrial Health.* 1976 ; 14 : 53-65.
- 5 - 5 Flanagan P. R., McLellan J. S., Haist J., Cherian G., Chamberlain M. J., Valberg L. S., Increased dietary cadmium absorption in mice and human subjects with iron deficiency. *Gastroenterology* 1978 ; 74 : 841-846.

- 5 - 6 McLellan J. S., Flanagan P. R., Chamberlain M. J., Velberg L. S., Measurement of dietary cadmium absorption in humans. *J. Toxicol. Environ. Health*, 1978 ; 4 : 131-138.
- 5 - 7 Newton D., Johnson P., Lally A. E., Pentreath R. J., Swift D. J., The uptake by man of cadmium ingested in crab meat. *Human Toxicol.* 1984 ; 3 : 23-28.
- 5 - 8 Berglund M., Akesson A., Nermell B., Vahter M., Intestinal absorption of dietary cadmium in women depends on body iron stores and fiber intake. *Environ. Health Perspect.* 1994 ; 102 : 1058-1066.
- 5 - 9 Vahter M., Berglund M., Nermell B., Akesson A., Bioavailability of cadmium from shellfish and mixed diet in women. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1996 : 136 : 332-341.
- 5 - 10 Crews H. M., Owen L. M., Langfoed N., Fairweather-Tait S. J., Fox T. E., Hubbard L., Phillips D., Use of the stable isotope <sup>106</sup>Cd for studying dietary cadmium absorption in humans. *Toxicol. Lett* 112-113. 2000: 201-207.
- 5 - 11 Kikuchi Y., Nomiyama T., Kumagai N., Dekio F., Uemura T., Takebayashi T., Nishiwaki Y., Matsumoto Y., Sano Y., Hosoda K., Watanabe S., Sakurai H., Omae K., Uptake of cadmium in meals from the digestive tract of young non-smoking Japanese female volunteers. *Journal of Occupation Health* 2003 ; 45 : 43-52.
- 5 - 12 Zalups R. K., Ahmad S., Molecular handling of cadmium in transporting epithelia. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2003; 186: 163-88. Review.
- 5 - 13 小泉直子, カドミウムの生体内動態に関する基礎的研究. 日本衛生学会誌, 昭和 50 年; 第 30 卷 第 2 号 別冊; 300-324.
- 5 - 14 Elinder C.G., Normal values for cadmium in human tissues, blood, and urine in different countries. In: Friberg L., Elinder C.G., Kjellström T., Nordberg G.F. eds., *Cadmium and health: A toxicological and epidemiological appraisal. vol I.* CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida. 1985; 81-102.
- 5 - 15 Yoshida M., Ohta H., Yamauchi Y., Seki Y., Sagi M., Yamazaki K., Sumi Y., Age-dependent changes in metallothionein levels in liver and kidney of the Japanese. *Biological Trace Element Research* 1998 ; 63 : 167-175.
- 5 - 16 Orłowski C., Piotrowski J.K. Biological levels of cadmium and zinc in the small intestine of non-occupationally exposed human subjects. *Human & Experimental Toxicology* 2003 ; 22: 57-63.
- 5 - 17 Satarug S., Baker J.R., Reilly P. B., Moore M. R., Williams D. J., Cadmium levels in the lung, liver, kidney cortex, and urine samples from australians without occupational exposure to metals. *Archives of Environmental Health* 2002 ; 57: 69-77.
- 5 - 18 Garcia F., Ortega A., Domingo J. L., Corbella J., Accumulation of metals in autopsy tissues of subjects living in Tarragona County, Spain. *J. Environ. Sci. Health* 2001 ; A36(9) : 1767-1786.
- 5 - 19 Torra M., To-Figueras J., Rodamilans M., Brunet M., Corbella J., Cadmium and zinc relationships in the liver and kidney of humans exposed to environmental cadmium. *Sci. Total Environ.* 1995 ; 170 : 53-57.
- 5 - 20 Tiran B., Karpf E., Tiran A., Age dependency of selenium and cadmium content in human liver, kidney, and thyroid. *Arch. Environ. Health* 1995; 50: 242-246.
- 5 - 21 Takacs S., Tatar., Trace Elements in the Environment and in Human Organs: Analysis according to domicile and sex. *Z.gesamte Hyg.* 1991; 37: 53-55.
- 5 - 22 Nogawa K., Honda R., Yamada Y., Kido T., Tsuritani I., Ishizaki M., Yamaya H., Critical concentration of cadmium in kidney cortex of humans exposed to environmental cadmium. *Environmental Research* . 1986; 40: 251-260.
- 5 - 23 Sumino K., Hayakawa K., Shibata T., Kitamura S., Heavy metals in normal Japanese tissues. *Arch Environ Health.* 1975; 30: 487-494.
- 5 - 24 Tsuchiya K., Cadmium in human urine, feces, blood, hair, organs, and tissues. In: Tsuchiya K. ed., *Cadmium studies in Japan: A review.* Kodansha Ltd. 1978; pp37-43.
- 5 - 25 Tati M., Katagiri Y., Kawai M., Urinary and fecal excretion of cadmium in normal Japanese: An approach to non-toxic levels of cadmium."In: *Effects and Dose-Response Relationships of Toxic Metals.*(G.F. Nordberg, ed.)Amsterdam: Elsevier Scientific Publishing Co. 1976; pp331-342.
- 5 - 26 Tsuchiya K., Proteinuria of cadmium workers. *J. Occup. Med.* 1976; 18: 463-466.
- 5 - 27 Sugita M., Tsuchiya K., Estimation of variation among individuals of biological half-time of cadmium calculated from accumulation data. *Environmental Research* 1995; 68: 31-37.
- 5 - 28 Kjellström T., Nordberg G. F., A kinetic model of cadmium metabolism in the human being. *Environ. Res.* 1978; 16: 248-269.
- 5 - 29 Nomiyama T., Kikuchi Y., Kumagai N., Dekio F., Uemura T., Hosoda K., Sakurai H., Omae K., Short-term in cadmium in feces, blood and urine after dietary cadmium intake in young Japanese female. *J. Occup. Health* 2002; 44: 429-432.

#### 6.1.1 国内

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

#### 6.2 国外

##### 6.2.1 環境汚染

- 6.2.1 - 1 Friberg L., Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic cadmium poisoning. *Acta Med. Scand.* 1950; Suppl. 240: 1-124.
- 6.2.1 - 2 Adams R.G., Harrison J.F., Scott P., The development of cadmium-induced proteinuria, impaired renal function, and osteomalacia in alkaline battery workers. *Q. J. Med.* 1969; 38: 425-443.
- 6.2.1 - 3 Kazantzis G., Renal tubular dysfunction and abnormalities of calcium metabolism in cadmium workers. *Environ. Health Perspect.* 1979; 28: 155-159.
- 6.2.1 - 4 村田 勇, イタイイタイ病の研究. 日本医師会雑誌, 1971; 65: 15-42.
- 6.2.1 - 5 武内重五郎, 中本 安, イタイイタイ病. 現代内科学大系 1969 年刊追補, 中山書店, 1969; pp366-394.
- 6.2.1 - 6 Aoshima K., Environmental cadmium pollution and its health effects on inhabitants in Japan. Jinzu River basin: Clinical findings in Itai-itai disease. *In Advances in the Prevention of Environmental Cadmium Pollution and Countermeasures*, 13-19, Nogawa K., Kurachi M., Kasuya M. (Eds.), Eiko Laboratory, Kanazawa, 1999.

- 6.2.1 - 7 Järup L., Berglund M., Elinder C.G., Nordberg G., Vahter M., Health effects of cadmium exposure: a review of the literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health*. 1998; 24: Suppl 1:1-51. (訂正稿: *Scand J Work Environ Health* 1998 :240) .
- 6.2.1 - 8 Tsukahara T., Ezaki T., Moriguchi J., Furuki K., Fukui Y., Ukai H., Okamoto S., Sakurai H., Ikeda M., No significant effect of iron deficiency on cadmium body burden or kidney dysfunction among women in the general population in Japan. *Int Arch Occup Environ Health*, 2003; 76: 275-281.
- 6.2.1 - 9 de Burbure C., Buchet J.P., Leroyer A., Nisse C., Haguenoer J.M., Mutti A., Smerhovsky Z., Cikrt M., Trzcinka-Ochocka M., Razniewska G., Jakubowski M., Bernard A., Renal and neurologic effects of cadmium, lead, mercury, and arsenic in children: evidence of early effects and multiple interactions at environmental exposure levels. *Environ Health Perspect*. 2006; 114: 584-590.
- 6.2.2 カドミウム(環境汚染地域住民)に対する影響
- 6.2.2 - 1 斎藤 寛, 中野篤浩, カドミウム環境汚染と人間の健康。-生体中毒学的アプローチ-“エコトキシコロジー”(大井 玄, 鈴木継美, 井村伸正編), 篠原出版, 1983, pp119-126.
- 6.2.2 - 2 「カドミウムによる土壌汚染地域住民健康調査」検討委員会, カドミウムによる環境汚染地域住民健康調査。環境保健レポート, 1989; 56: 69-345.
- 6.2.2 - 3 カドミウム汚染地域住民健康影響調査検討会報告書。平成 14 年 3 月。
- 6.2.2 - 4 神通川流域住民健康調査検討会報告書。平成 15 年 7 月, 富山県厚生部健康課。
- 6.2.2 - 5 Tohyama C., Shaikh Z.A., Nogawa K., Kobayashi E., Honda R., Urinary metallothionein as a new index of renal dysfunction in "Itai-itai" disease patients and other Japanese women environmentally exposed to cadmium. *Arch. Toxicol*, 1982; 50: 159-166.
- 6.2.2 - 6 樊 建軍, 青島恵子, 加藤輝隆, 寺西秀豊, 加須屋 実, 富山県神通川流域カドミウム環境汚染地域住民の尿細管障害に関する追跡研究 第 1 報 土壌汚染改良事業開始後のカドミウム曝露の変化と尿細管障害の予後。日衛誌 1998 ; 53: 545-557.
- 6.2.2 - 7 Cai Y., Aoshima K., Katoh T., Teranishi H., Kasuya M., Renal tubular dysfunction in male inhabitants of a cadmium-polluted area in Toyama, Japan — an eleven-year follow-up study. *J. Epidemiol*. 2001; 11: 180-189.
- 6.2.2 - 8 Kido T., Honda R., Tsuritani I., Yamaya H., Ishizaki M., Yamada Y., Nogawa K., Progress of renal dysfunction in inhabitants environmentally exposed to cadmium. *Arch. Environ. Health*. 1988; 43: 213-217.
- 6.2.2 - 9 Iwata K., Saito H., Moriyama M., Nakano A., Renal tubular function after reduction of environmental cadmium exposure: a ten-year follow-up. *Arch. Environ. Health*. 1993; 48: 157-163.
- 6.2.2 - 10 生野鉱山周辺地域カドミウム汚染総合調査班報告書; 昭和 47 年 4 月, 1972.
- 6.2.2 - 11 喜田村正次, 小泉直子, 幡山文一, 地域住民の尿中  $\beta_2$ -microglobulin 濃度に関する疫学的研究, 食品に含まれるカドミウムの安全性に関する研究, 昭和 52 年度食品衛生調査研究報告書, 1977.
- 6.2.2 - 12 Ellis KJ., Yasumura S., Vartsky D., Cohn SH., Evaluation of biological

indicators of body burden of cadmium in humans. *Fundamental & Applied Toxicol*. 1983; 3: 169-174.

- 6.2.2 - 13 Kjellström T., Exposure and accumulation of cadmium in populations from Japan, the United States, and Sweden. *Environ. Health Perspect*. 1979; 28: 169-197.
- 6.2.2 - 14 小林悦子, 環境中カドミウムの人体影響に関する疫学的研究 (第 2 報) Cd 汚染地居住期間別尿所見。日衛誌, 1982 ; 29: 201-207.
- 6.2.2 - 15 Silensen, Kasiske, Laboratory assessment of kidney disease, *The Kidney*, Ed. B. M. Brenner., 2004; pp1127-1128.
- 6.2.2 - 16 加須屋 実, イタイタイ病を頂点とするカドミウムの人体影響に関する研究の将来展望“カドミウム環境汚染の予防と対策における進歩と成果”(能川浩二, 倉知三夫, 加須屋 実編). 栄光ラボラトリ, 1999; pp115-119.
- 6.2.2 - 17 斎藤 寛, 部 幸三, 永井謙一, 有川 卓, カドミウム環境汚染による慢性カドミウム中毒の研究—カドミウムによる健康影響の早期診断、ならびにカドミウム負荷量と健康影響発現の間の量・効果関係の検討—。“中毒学と栄養学—その方法論的接点—”(鈴木継美, 井村伸正, 鈴木庄亮編), 篠原出版, 1978; pp85-99.

6.2.3 カドミウム(環境汚染地域住民)の健康影響

- 6.2.3 - 1 青島恵子, 岩田孝吉, 加須屋 実, カドミウム環境汚染による健康影響に関する研究 第 2 報。富山県神通川流域カドミウム汚染地住民の血清カルシウム、リン、アルカリホスファターゼ値ならびに骨萎縮度について。日衛誌. 1988; 43: 864-871.
- 6.2.3 - 2 青島恵子, 加藤輝隆, 寺西秀豊, 堀口兵剛, 加須屋 実, カドミウム腎症におけるカルシウム・リン・ビタミン D 代謝異常—富山県神通川流域カドミウム汚染地域に見いだされた近位尿管障害 34 例の検討。日衛誌. 1993; 47: 1009-1020.
- 6.2.3 - 3 Takebayashi S., Jimi S., Segawa M., Kiyoshi Y., Cadmium induces osteomalacia mediated by proximal tubular atrophy and disturbances of phosphate reabsorption. A study of 11 autopsies. *Pathol. Res. Pract*. 2000; 196: 653-663.
- 6.2.3 - 4 原田孝司, 原 耕平, 緒方時雄, 西村敬一, 重野 哲, 西村 昇, 七條利幸, 鎌塚 真, 佐藤佐由利, 長崎県対馬カドミウム環境汚染地域における経過観察者の主要検査所見の推移。環境保健レポート. 1991; 58: 205-211.
- 6.2.3 - 5 Kido T., Nogawa K., Yamada Y., Honda R., Tsuritani I., Ishizaki M., Yamaya H., Osteopenia in inhabitants with renal dysfunction induced by exposure to environmental cadmium. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1989; 61: 271-276.
- 6.2.3 - 6 Kido T., Honda R., Tsuritani I., Ishizaki M., Yamada Y., Nakagawa H., Nogawa K., Dohi Y., Serum levels of bone Gla-protein in inhabitants exposed to environmental cadmium. *Arch. Environ. Health*. 1991; 46: 43-49.
- 6.2.3 - 7 城戸照彦, 大道正義, 能川浩二, 本多隆文, 釣谷伊希子, 石崎昌夫, 山田裕一, 北川正信, 石川県梯川流域 Cd 汚染地住民(健康管理対象者)の一症例—臨床及び病理検査成績—。環境保健レポート. 1991; 58: 161-165.
- 6.2.3 - 8 中川秀昭, 西条旨子, 森河裕子, 田畑正司, 千間正美, 三浦克之, 由田克士, 奥村義治, 河野俊一, 城戸照彦, 北川正信, 骨病理検査を行った梯川流域カドミウム汚染地域要管理者の 1 例。環境保健レポート. 1993; 60: 130-135.

- 6.2.3 - 9 Honda R., Tsuritani I., Noborisaka Y., Suzuki H., Ishizaki M., Yamada Y., Urinary cadmium excretion is correlated with calcaneal bone mass in Japanese women living in an urban area. *Environ Res.* 2003; 91: 63-70.
- 6.2.3 - 10 骨軟化症研究班. 骨軟化症の診断に関する研究. 環境保健レポート. 1993; 60: 267-273.
- 6.2.3 - 11 古川靖三, 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, 蒨 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 腎臓への影響
- 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 皓, 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 癌
- 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 胎児への影響
- 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  $\beta_2$ -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) Collyer 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  $\beta_2$ -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 斉藤 寛, 長崎県対馬カドミウム汚染地域住民の死亡率ならびにがん罹患率について. 環境保健レポート. 2002; 68: 313-321.
- 6.2.7 - 19 Nishijo M., Nakagawa H., Morikawa Y., Tabata M., Senma M., Kitagawa Y., Kawano S., Sugita N., Nishi M., Kido T., Nogawa K.,

Prognostic factors of renal dysfunction induced by environmental cadmium pollution. *Environ. Res.* 1994; 64: 112-121.

#### 6.2.8 神経・内分泌・生殖

- 6.2.8 - 1 Viaene M.K., Masschelein R., Leenders J., De Groof M., Swerts L.J., Roels H.A., Neurobehavioural effects of occupational exposure to cadmium: a cross sectional epidemiological study. *Occup Environ Med.* 2000; 57: 19-27.
- 6.2.8 - 2 Martin M. B., Voeller H. J., Gelmann E. P., Lu J., Stoica E.G., Hebert E.J., Reiter R., Singh B., Danielsen M., Pentecost E., Stoica A., Role of cadmium in the regulation of AR gene expression and activity. *Endocrinology.* 2002; 143: 263-275.
- 6.2.8 - 3 Johnson M.D., Kenney N., Stoica A., Hilakivi-Clarke L., Singh B., Chepko G., Clarke R., Sholler P.F., Lirio A.A., Foss C., Reiter R., Trock B., Paik S., Martin M.B. Cadmium mimics the in vivo effects of estrogen in the uterus and mammary gland. *Nat Med.* 2003; 9: 1081-1084.
- 6.2.8 - 4 Yang K., Julian L., Rubio F., Sharma A., Guan H., Cadmium reduces 11  $\beta$ -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 - 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 mercury, 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 - 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  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -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<sup>1,2</sup>. *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 富山県域中野

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)。尿蛋白、糖、アミノ酸、プロリンの尿中排泄量、及び尿蛋白、糖、アミノ酸、プロリン、RBP、 $\beta$ 2-MGの尿所見陽性率並びに糖・尿蛋白同時陽性率は、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、 $\beta$ 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、 $\beta$ 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)。尿蛋白、糖、アミノ酸、プロリン、RBP、 $\beta$ 2-MG、糖・尿蛋白同時陽性率は、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 $\beta$ 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 $\beta$ 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、尿蛋白、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 $\beta$ 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 $\beta$ 2-MG排泄量のそれよりも小さく、尿中 $\beta$ 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 $\beta$ 2-MGの関係を見たところ、両者は屈曲点(尿中NAG排泄量:  $100 \mu\text{g/g Cr}$ 、尿中 $\beta$ 2-MG排泄量:  $50,000 \mu\text{g/g Cr}$ )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 $\beta$ 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 $\beta$ 2-MG、 $\alpha$ 1-MG、アミノ酸窒素、糖、カドミウム、