

(案)

汚染物質評価書

カドミウム

(第3版)

令和5年（2023年）11月

食品安全委員会汚染物質等専門調査会

目 次

	頁
○審議の経緯.....	4
○食品安全委員会委員名簿.....	6
○食品安全委員会汚染物質専門調査会専門委員名簿.....	7
○食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿.....	7
○食品安全委員会汚染物質等専門調査会専門委員名簿.....	8
○要 約.....	9
 I. 背景・評価の経緯.....	 11
II. 評価対象物質の概要.....	12
1. 物理、化学的特性.....	12
2. 採鉱、精練及び用途.....	12
3. 分布と移動.....	12
(1) 自然界における存在と循環.....	12
(2) 水系から土壌への移行.....	13
(3) 土壌から植物への吸収.....	13
(4) 水中生物及び地上生物への蓄積.....	14
III. 安全性に係る知見の概要.....	14
1. 体内動態.....	14
(1) 腸管からの吸収.....	14
(2) 分布.....	22
(3) 排泄.....	26
(4) 生物学的半減期.....	29
2. ヒトにおける影響.....	29
(1) 急性影響.....	30
(2) 慢性影響.....	30
① 腎臓への影響.....	30
② 骨への影響.....	50
③ 呼吸器系への影響.....	66
④ 心血管系への影響.....	67
⑤ 内分泌系への影響.....	68
⑥ 神経系への影響.....	69
⑦ 生殖、子どもの生育・成長への影響.....	69

⑧ 発がん性.....	72
IV. ばく露状況	74
1. 吸入ばく露.....	74
2. 経口ばく露.....	74
(1) 食品からのばく露.....	74
(2) 飲料水からのばく露	75
3. ばく露量の推定	75
(1) 食事からの摂取量.....	75
(2) 喫煙によるばく露量	78
(3) 食事・喫煙以外からのばく露.....	80
(4) 各媒体からのばく露の寄与率.....	80
4. 血中・尿中カドミウム濃度とばく露量.....	81
(1) 血中カドミウム濃度	81
(2) 尿中カドミウム濃度	81
(3) 血中・尿中カドミウム濃度に基づいた食事からのカドミウム 摂取量の推定	82
V. 国際機関等の評価	84
1. WHO.....	84
2. JECFA.....	84
3. IARC.....	85
4. EFSA	85
5. US EPA	87
6. ATSDR	88
7. Health Canada.....	88
8. ANSES	88
9. 日本産業衛生学会.....	89
VI. 食品健康影響評価	90
1. 有害性の評価	90
(1) 腎臓への影響.....	90
(2) 骨への影響	90
(3) 呼吸器系への影響.....	91
(4) 心血管系への影響.....	92
(5) 内分泌系への影響.....	92

(6) 神経系への影響	92
(7) 生殖、子どもの生育・成長への影響	92
(8) 発がん性	92
2. 用量-反応関係の評価	93
(1) 影響指標	93
(2) ばく露指標	94
(3) 影響指標とばく露指標の関連	96
3. 我が国におけるばく露状況	99
(1) 食事からの摂取量	99
(2) 血中及び尿中カドミウム濃度	99
4. 耐容摂取量の設定	100
5. まとめ及び今後の課題	101
(1) まとめ	101
(2) 今後の課題	103
<略称>	104
<参照>	106

＜審議の経緯＞

－第 1 版関係－

2003 年	7 月	1 日	厚生労働大臣より食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0701021 号）、関係書類の接受
2003 年	7 月	18 日	第 3 回食品安全委員会（要請事項説明）
2003 年	10 月	10 日	第 1 回汚染物質専門調査会
2003 年	12 月	10 日	第 2 回汚染物質専門調査会
2005 年	12 月	2 日	第 11 回汚染物質専門調査会
2006 年	3 月	14 日	第 12 回汚染物質専門調査会
2006 年	7 月	27 日	第 13 回汚染物質専門調査会
2006 年	10 月	31 日	第 14 回汚染物質専門調査会
2006 年	12 月	26 日	第 15 回汚染物質専門調査会
2007 年	1 月	23 日	第 16 回汚染物質専門調査会
2007 年	7 月	3 日	第 17 回汚染物質専門調査会
2007 年	10 月	2 日	第 1 回化学物質・汚染物質専門調査会
2007 年	11 月	28 日	第 1 回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2008 年	1 月	16 日	第 2 回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2008 年	5 月	13 日	第 3 回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2008 年	5 月	29 日	第 240 回食品安全委員会（報告）
2008 年	5 月	29 日	より 2008 年 6 月 27 日 国民からの御意見・情報の募集
2008 年	7 月	1 日	化学物質・汚染物質専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2008 年	7 月	3 日	第 245 回食品安全委員会（報告） （同日付で厚生労働大臣に通知）

－第 2 版関係－

2009 年	2 月	9 日	厚生労働大臣より食品安全基本法第 24 条第 1 項に基づき米のカドミウムの成分規格改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0209014 号）、関係書類の接受
2009 年	4 月	7 日	第 1 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会
2009 年	5 月	28 日	第 2 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会
2009 年	6 月	11 日	第 5 回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2009 年	6 月	25 日	第 291 回食品安全委員会（報告）
2009 年	6 月	25 日	より 2009 年 7 月 24 日 国民からの御意見・情報の募集
2009 年	8 月	18 日	化学物質・汚染物質専門調査会座長より食品安全委員会

委員長へ報告

2009 年	8 月	20 日	第 298 回食品安全委員会（報告） （同日付で厚生労働大臣に通知）
2009 年	10 月	9 日	厚生労働大臣より食品安全基本法第 24 条第 1 項に基づき水道により供給される水の水質基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発健第 1009 第 1 号）、関係書類の接受
2009 年	10 月	15 日	第 305 回食品安全委員会（要請事項説明） （同日付で厚生労働大臣に通知）
2010 年	4 月	19 日	環境大臣より食品安全基本法第 24 条第 1 項に基づき農用地土壌汚染対策地域の指定要件の改正に係る食品健康影響評価について要請（環水大土発第 100419001 号）
2010 年	4 月	20 日	関係書類の接受
2010 年	4 月	22 日	第 329 回食品安全委員会（要請事項説明）
2010 年	4 月	28 日	第 330 回食品安全委員会（同日付で環境大臣に通知）

－第 3 版関係－

2008 年	9 月	5 日	厚生労働大臣より食品安全基本法第 24 条第 2 項に基づき器具及び容器包装の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0905002 号）、関係書類の接受
2021 年	6 月	29 日	第 822 回食品安全委員会（調査審議を行う専門調査会を器具・容器包装専門調査会から汚染物質等専門調査会へ変更）
2021 年	12 月	2 日	第 3 回汚染物質等専門調査会
2022 年	4 月	21 日	第 4 回汚染物質等専門調査会
2022 年	6 月	2 日	第 5 回汚染物質等専門調査会
2022 年	8 月	3 日	第 6 回汚染物質等専門調査会
2022 年	9 月	1 日	第 7 回汚染物質等専門調査会
2022 年	10 月	31 日	第 8 回汚染物質等専門調査会
2022 年	12 月	23 日	第 9 回汚染物質等専門調査会
2023 年	2 月	6 日	第 10 回汚染物質等専門調査会
2023 年	3 月	16 日	第 11 回汚染物質等専門調査会
2023 年	11 月	28 日	第 922 回食品安全委員会会合（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2006年6月30日まで)	(2006年12月30日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

* : 2009年7月9日から

* : 2011年1月13日から

(2017年1月6日まで)	(2018年6月30日まで)	(2021年6月30日まで)
佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）	山添 康（委員長代理）	山本茂貴（委員長代理）
熊谷 進	吉田 緑	川西 徹
吉田 緑	山本茂貴	吉田 緑
石井克枝	石井克枝	香西みどり
堀口逸子	堀口逸子	堀口逸子
村田容常	村田容常	吉田 充

(2021年7月1日から)

山本茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）

香西みどり
松永和紀
吉田 充

＜食品安全委員会汚染物質専門調査会専門委員名簿＞

(2005年9月30日まで) (2007年9月30日まで)

安藤正典	安藤正典
井口 弘	井口 弘
大前和幸	圓藤陽子
香山不二雄	大前和幸
川村 孝	香山不二雄
佐藤 洋 (座長)	川村 孝
菅原和夫	佐藤 洋 (座長)
千葉百子	千葉百子
津金昌一郎	津金昌一郎
遠山千春	遠山千春
富永祐民	広瀬明彦
前川昭彦	前川昭彦

＜食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿＞

(2009年9月30日まで)

佐藤 洋* (座長)
立松正衛 (座長代理)

阿部宏喜	香山不二雄*	遠山千春**
安藤正典*	川村 孝*	永沼 章
井口 弘*	河野公一	長谷川隆一※
圓藤吟史※	佐々木久美子	広瀬明彦*
圓藤陽子*	渋谷 淳	前川昭彦*
太田敏博	千葉百子**	安井明美
大前和幸*	津金昌一郎*	鰐淵英機
奥田晴宏		

※：幹事会

*：汚染物質部会

＜食品安全委員会汚染物質等専門調査会専門委員名簿＞

(2023年9月30日まで)

姫野誠一郎 (座長)

荻田香苗 (座長代理)

岩澤聡子

堤 智昭

吉永 淳

香川聡子

中山祥嗣

吉成浩一

渋谷 淳

野原恵子

祖父江友孝

松井 徹

(2023年10月1日から)

姫野誠一郎 (座長)

広瀬明彦 (座長代理)

香川聡子

龍田 希

松井 徹

渋谷 淳

堤 智昭

吉永 淳

祖父江友孝

中山祥嗣

＜第3回汚染物質等専門調査会専門参考人＞

有澤孝吉 (徳島大学大学院医歯薬学研究部予防医学分野 教授)

川村 孝 (評価技術企画ワーキンググループ専門委員)

渋谷 淳 (東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門 教授)

祖父江友孝 (大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座環境医学 教授)

広瀬明彦 (国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター 安全性
予測評価部長)

堀口兵剛 (北里大学医学部衛生学 教授)

＜第4～11回汚染物質等専門調査会専門参考人＞

有澤孝吉 (徳島大学大学院医歯薬学研究部予防医学分野 教授)

川村 孝 (評価技術企画ワーキンググループ専門委員)

広瀬明彦 (一般財団法人 化学物質評価研究機構 技術顧問 国立医薬品食
品衛生研究所 客員研究員)

堀口兵剛 (北里大学医学部衛生学 教授)

要 約

カドミウムは、土壤中、水中及び大気中の自然界に広く分布し、環境由来のカドミウムは穀類、野菜類、海産物などの食品中に様々な濃度で蓄積する。特に、我が国では全国各地に鉱床や鉱山が多く存在していたことから、カドミウムばく露レベルは海外に比べて高い傾向にある。

我が国における一般住民の食事からのカドミウム摂取量は、マーケットバスケット方式による推定では 1970 年代後半に 46 μg /人/日であったが、それ以降は減少してきている。現時点で利用可能なマーケットバスケット方式及び陰膳調査のデータに基づく 2010 年以降の我が国の食事からのカドミウム摂取量は、およそ 13~16 μg /人/日（平均体重 55.1 kg で除した場合、0.23~0.29 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、1.6~2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週）であると考えられた。2022 年の調査におけるカドミウム摂取量の各食品群の寄与率は、米及びその加工品（34.1%）、次いでその他の野菜・海草類（20.5%）の順であった。

カドミウムばく露によって、腎臓の近位尿細管が最も影響を受けやすい部位と認識されている。一方、カドミウムの評価において、スウェーデンで実施された疫学調査に基づき、エンドポイントとして骨密度の低下と骨折発生率の増加に着目している海外の機関もある。スウェーデンでの疫学調査では、尿中カドミウム濃度が 0.5 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ 以上で骨折発生率が増加したと報告されている。2010 年以前の我が国の非汚染地域での尿中カドミウム濃度は 2.0 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ 前後であったが、その当時の年齢群別大腿骨近位部骨折罹患率は欧州諸国の中でスウェーデンが最も高く、我が国は欧州で最も低いレベルの国と同レベルであった。

年齢調整後の大腿骨近位部骨折の罹患率を国際比較した研究においても、スウェーデンを含む北欧諸国の罹患率は世界で最も高く、我が国の罹患率はそれより低かった。低レベルのカドミウムばく露による骨折発生率の増加は、骨折発生率の国際比較で最も骨折発生率が高いことが報告されている北欧のスウェーデン一国のみで報告されていることに注意を要する。我が国で低レベルでのカドミウムばく露が骨に及ぼす影響を評価するためには、我が国での調査研究が必要である。しかし、我が国において、低濃度カドミウムばく露が骨密度や骨折発生率にどのような影響を及ぼすかについて評価に用いることのできる調査報告はなかったことから、本評価では、骨密度や骨折発生率をカドミウムばく露のエンドポイントとはしなかった。

以上より、本評価においても、尿中 $\beta 2\text{-MG}$ 濃度を用い、1,000 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ を閾値として腎臓の近位尿細管機能への影響に関する研究について検討することが適切であると考えた。

カドミウムの耐容摂取量を算出する際、多くの国際機関は理論モデルを用い

て、健康障害を引き起こす尿中カドミウム濃度から、カドミウム摂取量を予測している。しかし、尿中カドミウム濃度は腎臓へのカドミウム蓄積量だけでなく、年齢などの影響を受け、さらに近位尿細管機能障害が起こった時には再吸収障害によって尿中へのカドミウム排泄量が増加する。そのため、尿中カドミウム濃度とカドミウム摂取量との関係も複雑であると考えられ、ワンコンパートメントモデル等の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が高いとはいえない。

我が国には、国内におけるカドミウム汚染地域と非汚染地域の住民を対象とし、食事からのカドミウム摂取量と近位尿細管機能障害の有病率との関連を調べた疫学調査が存在する。これらの疫学調査から、生涯にわたってヒトの健康を十分に維持することが可能であると考えられるカドミウムのTWIを7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週と設定した。この値は、尿中及び血中カドミウム濃度を理論モデルに当てはめて外挿した推測値ではなく、実際の我が国の食事調査の結果から導き出した摂取量であり、不確実係数などを要さない数値である。

2022年の食事からの推定カドミウム摂取量は2.03 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週であり、TWI 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週の約30%という低い値であった。したがって、一般の日本人における食品からのカドミウム摂取が健康に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

I. 背景・評価の経緯

我が国の米のカドミウム濃度は、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は、2022 年においても、全食品からのカドミウム摂取量の 30%以上を占めている。米のカドミウム濃度は、1970 年の食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部改正により「米にカドミウム及びその化合物が Cd として 1.0 ppm 以上含有するものであってはならない」と定められた。また、Cd の含有量が 0.4 ppm 以上 1.0 ppm 未満の米は、1970 年以降、農林水産省の指導により非食用に処理されてきた。一方、国際機関においては、1989 年の第 33 回 FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）でカドミウムの暫定耐容週間摂取量（PTWI）が 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週に設定され、2003 年の第 61 回 JECFA でもこの値が維持された。また、2006 年の第 29 回コーデックス委員会総会では、食品中のカドミウムの基準値として精米が 0.4 mg/kg (ppm)、海産二枚貝（カキ及びホタテガイを除く）及び頭足類（内臓を除去したもの）が 2 mg/kg (ppm) とされた。

このような国際状況から、我が国の玄米を含めた食品におけるカドミウムの規格基準を国際基準に適合させることが求められ、2003 年 7 月に厚生労働省から食品安全基本法第 24 条第 3 項に基づき、「食品からのカドミウム摂取の現状に係る安全性確保について」に係る食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼された。2008 年 7 月に「汚染物質評価書 カドミウム（第 1 版）」（平成 20 年 7 月食品安全委員会決定）をとりまとめ、耐容週間摂取量（TWI）を 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週と設定した。

2009 年 2 月、この TWI に基づいて米（玄米及び精米）のカドミウムの成分規格を 1.0 ppm から 0.4 ppm に改正するため、厚生労働省から食品安全基本法第 24 条第 1 項に基づく食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼された。2009 年 3 月に耐容週間摂取量を 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週とする欧州食品安全機関（EFSA）の評価が公表されたこともあり、EFSA の評価を中心に新たな知見の確認・整理を行い、2009 年 8 月に「汚染物質評価書 カドミウム（第 2 版）」（平成 21 年 8 月食品安全委員会決定）をとりまとめた。

その後、2009 年 10 月、水道により供給される水の水質基準改正のため、厚生労働省から食品安全基本法第 24 条第 1 項に基づく食品健康影響評価が、2010 年 4 月、農用地土壌汚染対策地域の指定要件の改正のため、環境省から食品安全基本法第 24 条第 1 項に基づく食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼された。これらの評価要請を受け、最新の情報を確認したところ、既存評価結果に影響を及ぼす新たな科学的知見の存在は認められなかった。

2008 年 7 月、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 18 条第 1 項の規定に基づく「食品、添加物等の規格基準」（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）にお

ける器具及び容器包装の規格基準のうち、カドミウムの溶出量等に係る規格基準が改正されたことから、同年 9 月、食品安全基本法第 24 条第 2 項に基づき当該改正に係る食品健康影響評価が厚生労働省から食品安全委員会に依頼された。

このため、「汚染物質評価書 カドミウム (第 2 版)」がとりまとめられた以降に得られた知見等の確認・整理を行い、「汚染物質評価書 カドミウム (第 3 版)」としてとりまとめた。

Ⅱ. 評価対象物質の概要

1. 物理、化学的特性

原子番号 48、元素記号 Cd、原子量 112.411、12 (2B) 族、同位体 (106 (1.25%)、108 (0.89%)、110 (12.49%)、111 (12.80%)、112 (24.13%)、113 (12.22%)、114 (28.73%)、116 (7.49%))、密度 8.65 g/cm³ (25℃)、単体で銀白色。単体の融点は 320.8℃、沸点は 765℃であり、いずれも金属元素の中では低い (参照 1)。

酸化したカドミウムは、大気中で速やかに酸化され、ヒューム¹を生じる。

2. 採鉱、精練及び用途

カドミウムは、自然界で純度の高い鉱石としては見当たらず、亜鉛鉱石中に亜鉛の 1/200 程度の濃度で含まれている。通常、亜鉛生産の副産物として生産されてきた。1817 年にはじめて炭酸亜鉛から精製が行われ、1920 年代以降、カドミウム電気メッキの発展にともなって商業生産の重要性が高まり、急速に生産量が増大した (参照 2)。

カドミウムの主な用途は、非食品用途のポリ塩化ビニル (PVC²) の安定剤、プラスチック・ガラス製品の着色料、ニッケル・カドミウム蓄電池の電極材料、様々な合金の成分などである。

3. 分布と移動

(1) 自然界における存在と循環

カドミウムは、地球の地殻に広く分布するが、その平均濃度は約 0.1 mg/kg であり、クラーク数³が比較的小さい元素である。堆積岩中にしばしば高濃度

¹ ヒューム：ガス状となった物質が空気中で微細粒子となったもの。有機物の場合は、不完全燃焼により発生する粒子とガスの混合体は煙と呼ばれ、この粒子がヒュームに相当する。

² PVC：polyvinyl chloride

³ クラーク数：地球の地殻中に存在する元素の平均重量パーセント。

に蓄積され、海底のリン鉱岩に 15 mg/kg 程度含まれている（参照 3）。風化作用により年間 1 万 5 千トンのカドミウムが海洋に流入すると推測されている（参照 4）。大気へのカドミウム放出源は、主に火山活動であり、地球規模での放出量の推計は困難であるが、年間 500 トン程度と見積もられている（参照 5）。

海洋のカドミウム濃度の垂直分布は、表層で低く、深くなるにつれて高くなる。これは、栄養塩類（ケイ酸及びリン酸）の濃度分布パターンに対応している（参照 6）。カドミウムは、栄養塩類と同様に表層の植物プランクトンに吸収され、生物の死骸などの有機物として深層へ輸送される。これと対照的に湧昇流が発生する海域では、深層から輸送される栄養塩類と同様に表層のカドミウム濃度が増加する（参照 6-8）。このように海洋におけるカドミウム濃度の垂直分布は、有機物の沈降や湧昇流の影響を受けて変化すると考えられている。

（２）水系から土壌への移行

カドミウムは、大部分が土壌粒子等に吸着されており、一部が水に溶解する。鉱工業地などから河川へ流出したカドミウムは、河川流域に広がって土壌汚染地域⁴を拡大する。カドミウムによる土壌汚染は、洪水、灌漑、河川等の底面の土砂の処分等を通じて更に拡大する（参照 9-11）。

（３）土壌から植物への吸収

土壌中のカドミウムは、植物に吸収される（参照 12, 13）。植物のカドミウム吸収に影響を及ぼす重要な要因は土壌のカドミウム濃度と pH である（参照 14）。土壌の pH が上昇すると、土壌粒子のカドミウム吸着性が大きくなり、土壌粒子中のカドミウム濃度が増大し、逆に土壌溶液中のカドミウム濃度は減少することから、植物によるカドミウム吸収量は低下する。

土壌と土壌溶液中のカドミウム分配に影響を及ぼす他の要因としては、マンガンや鉄、有機物、炭酸カルシウムの含有量などが考えられている。米の場合、土壌中のカドミウムは主に根の表皮に存在する *OsNramp5* というマンガン輸送体を介して吸収される（参照 15）。*OsNramp5* 遺伝子を欠損、あるいは変異させた米ではカドミウムがほとんど蓄積しない（参照 15, 16）。また、水田においては、土壌の酸化還元電位が土壌から土壌溶液へのカドミウムの溶出に影響を及ぼす。還元的な状態では、土壌中の不溶性の CdS から可溶性の CdSO_4 が生じるのが抑制される。実際、富山県や秋田県のカドミウム土壌汚染地域において、出穂期に水田に水を張る（空気を遮断する）湛水管理という手法により、土壌を還元的な状態にしてカドミウムの溶出を抑制し、米のカドミウム濃度を

⁴ 汚染地域とは、カドミウム土壌汚染地域を示しているが、調査・研究ごとに定義が異なる。

低下させることに成功している(参照 17, 18)。

(4) 水中生物及び地上生物への蓄積

水圏生態系において、湧昇流が発生する海域における植物プランクトン中のカドミウム濃度は高く(参照 7)、カドミウム汚染が少ない沿岸域におけるプランクトン食性の軟体動物にも高濃度のカドミウムを蓄積しているものがある(参照 19)。例えば、ニュージーランドのカキにおいて、8 mg/kg 湿重量のカドミウムの蓄積が記録されている(参照 20)。また、カニやロブスターのような食用の甲殻類の肝臓⁵などにおいても、高濃度のカドミウムが蓄積されているものがある(参照 21)。

海鳥や海棲哺乳類などの水圏生物では、カドミウムが体内に蓄積する(参照 22-24)。

陸上のコケ類は、大気中の金属を保持する能力が高い。これらに含まれるカドミウム濃度が、カドミウムによる大気汚染の分布地図作成に利用された(参照 25)。

Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

(1) 腸管からの吸収

① 吸収率の計測・算出

実験動物やヒトにおいてカドミウムの吸収率を評価する方法としては、カドミウムの放射性同位体をトレーサーとして経口投与後にホールボディ・カウンターにより得られる体内残存率をもとに求める「吸収率」、及びカドミウムの投与量あるいは摂取量から大便中の排泄量を差し引いた見かけの吸収量を投与量あるいは摂取量で除す「見かけの吸収率」がある。＜参考＞に、各指標の特徴と問題点を整理した。

＜参考＞ ヒトにおけるカドミウムの消化管吸収に関する指標とその特徴

1. カドミウム吸収に関する指標

① 吸収率

放射性同位体カドミウムをトレーサーとして経口投与後、ホールボディ・カウンターによりトレーサーの体内残存率を経時的に計測する。吸収されなかったトレーサーが消化

⁵ 肝臓：節足動物や軟体動物の消化管の中腸部分に開口する盲嚢状の器官のことで、中腸腺とも呼ばれる。カニのいわゆる蟹味噌やイカの塩辛に用いるワタなどがこれに相当する。

管内からすべて排泄されたと想定された後の体内残存率の推移を対数プロットし、投与直後のカドミウムの体内残存率を外挿して「吸収率」とする。

なお、トレーサー濃度が低く経時的な変化が得られなかった場合は、吸収されなかったトレーサーがすべて消化管内から排泄されたと想定された後の計測可能であった体内残存率を投与直後のカドミウムの体内残存率として用いている。

② 見かけの吸収率

食事として摂取したカドミウム量から大便中に排泄されたカドミウム量を差し引き、摂取量で除する。

放射性同位体カドミウムをトレーサーとして経口投与後、大便中のトレーサー排泄量を差し引く「見かけのトレーサー吸収率」と、摂取した食事と大便中の総カドミウム量を測定する「見かけの食事中カドミウム吸収率」に分けることもできる。

なお、論文によっては、見かけの吸収率を吸収率、あるいはバランス率と表現しているものもあって統一されていない。本評価書では、見かけの吸収率に統一した。

③ 取り込み率

異なる水準のカドミウムを摂取させ、高投与量と低投与量とのカドミウム摂取量と大便中カドミウム排泄量との差から推計する。

2. 各指標の特徴と問題点

大便には、食事由来のカドミウムの未吸収分以外に、消化管上皮に取り込まれた後に消化管上皮の剥離に伴って消化管内に排出されるカドミウムや、胆汁などを介して消化管内に排出される内因性のカドミウムが含まれている。大便中カドミウム排泄量を計算に用いる指標の数値は、この影響を受けることに注意を要する。

① 吸収率

吸収率は、体内残存率又は体内残存率の経時変化から投与直後のトレーサー蓄積率を外挿して求めるため、外挿の際に誤差が生じる可能性がある。また体内残存率には、消化管から体内に取り込まれた後に消化管に排出され、さらに再吸収されたトレーサーも含まれている。

② 見かけのトレーサー吸収率

大便の採取期間が短いと、吸収されなかったトレーサーが消化管内に残存するため、大便中への排泄量を過小評価し、吸収率を過大評価することになる。大便の採取期間が長いと、一度体内に取り込まれた後に消化管に排出された内因性カドミウムが大便中に含まれるため、排泄量を過大評価し、吸収率を過小評価することになる。

③ 見かけの食事中カドミウム吸収率

試験結果に大きな差があり、マイナスの値となることもある。その要因として、食事からのカドミウム摂取量の変動、大便を採取する期間の違い、大便中への内因性カドミウム排泄量などが関与する可能性がある。

④ 取り込み率

取り込み率は、異なる水準のカドミウム摂取下における「見かけの食事中カドミウム吸収率」の差から求められるカドミウム吸収率の近似値であるとされている。この手法では、大便中への内因性カドミウム排泄量の影響は計算上消失するが、カドミウム摂取水準が異なっている場合でも大便中への内因性カドミウム排泄に差がないことを前提にしていると思われる。

放射性カドミウムをラット、マウス、サルに単回経口投与した試験で、カドミウムの吸収率は1～6%であった（参照 26）。

カドミウム同位体を用いてヒトにおけるカドミウムの吸収率、又は見かけの吸収率を調べた研究を表 3-1 に示した。

食事とともに $^{115}\text{mCdCl}_2$ と難吸収性の $^{51}\text{CrCl}_3$ を単回投与し、大便中 ^{51}Cr が検出されなくなってから 1～2 週間後に計測した ^{115}mCd の体内残存率をもとに求めたカドミウム吸収率は、男性（10 名、 24 ± 2.1 歳）では $2.6 \pm 0.6\%$ （平均±標準誤差）、女性（12 名、 29 ± 3.2 歳）では $7.5 \pm 1.8\%$ であった（参照 27）。

男女を合わせた別の報告（14 名、21～61 歳）では $4.6 \pm 4.0\%$ （平均±標準偏差）であった。1 名の被験者において、大便中 ^{51}Cr が検出されなくなってから 1 週間後から 94 日間の体内残存率の経時的変化から求めた吸収率は 10.3% であり、大便中 ^{51}Cr が検出されなくなってから 1 週間後に測定した体内残存率から求めたカドミウム吸収率（9.7%）と差が無かった（参照 28）。

これらの試験におけるカドミウム吸収率は、食事とともに投与した塩化カドミウムのカドミウム吸収率を示しており、食品中に実際に含まれる化学形態の吸収率ではない。以下の研究では、カドミウムの同位体で個別の食品を標識してから、カドミウム吸収率を求めている。

$^{115}\text{mCdCl}_2$ で 10 日間標識したエビのペレットをエサとして与えられた蟹の肝臓⁵を男性（7 名、29～61 歳）に単回摂取させた試験では、摂取 26 日後の ^{115}mCd の体内残存率又は摂取 28 日後から 87 日後までの ^{115}mCd の体内残存率の経時的変化から推計したカドミウム吸収率は $2.7 \pm 0.9\%$ （平均±標準誤差）であった（参照 29）。

液体肥料に ^{106}Cd を添加して小麦を水耕栽培し、得られた ^{106}Cd 標識小麦粉で粥を作成し、健康な成人女性 3 名（32、46 又は 51 歳）に単回摂取させ、粥と大便中の ^{106}Cd を誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）で測定した試験では、 ^{106}Cd 摂取量から粥摂取後 5 日間分の大便中 ^{106}Cd 排泄量を差し引いて得た ^{106}Cd の「見かけの吸収率」は約 40%であった。この吸収率は他の方法を用いた報告におけるカドミウム吸収率（5～10%）を上回っている。著者ら

は、粥摂取後 5 日間よりさらに長い期間の大便採取が必要だったかもしれないと考察している（参照 30）。なお、この研究では天然由来の ^{106}Cd の値を差し引いていない。

栽培中に ^{113}Cd で標識したヒマワリの種子から外皮を取り除き、加熱後ペースト状にしてマーガリンと混合したものを ^{113}Cd 標識バターとして食事とともに成人女性 14 名（30～70 歳）に単回摂取させた。標識食を摂取後 21 日間の大便中の ^{113}Cd を ICP-MS で測定した。投与前と投与後の大便中のカドミウム同位体の存在比から、標識バター由来の大便中 ^{113}Cd を算出して求めた「見かけの吸収率」は、 $10.6 \pm 4.4\%$ （平均±標準偏差）であり、1.6%～18.3%と大きな個人差があった（参照 31）。

表 3-1 ヒトにおけるカドミウム同位体を用いたカドミウム吸収率に関する研究

被験者			カドミウム源および投与	摂食量 ($\mu\text{g Cd/日}$)	計測・算出手法	吸収率 (%)	参照
性	n	年齢(歳)					
M	10	24 $\pm$ 1.1	$^{115\text{m}}\text{CdCl}_2$ 、及び $^{51}\text{CrCl}_3$ を食事とともに単回	25 (22-29)	^{51}Cr で消化管からの標識食の完全排泄を確認 1～2 週間後にホールボディ・カウンターを用い $^{115\text{m}}\text{Cd}$ の体内残存率を計測。この体内残存率が標識食摂取直後の体内残存率と同等であるとして吸収率を推計	2.6 $\pm$ 0.6	(参照 27)
F	12	29 $\pm$ 3.2				7.5 $\pm$ 1.8	
M	14	21-61				4.6 $\pm$ 4.0	(参照 28)
M	7	4.8 $\pm$ 11.7 (29-61)	$^{115\text{m}}\text{CdCl}_2$ をエビ肉に混ぜたペレットを 10 日間摂取した蟹の蟹味噌を含む食事を単回	24-166	標識食の完全排泄後と考えられる摂取 26 日後から 87 日後までの $^{115\text{m}}\text{Cd}$ の体内残存率をホールボディ・カウンターで測定。摂取 26 日後の体内残存率又は 28 日後から 87 日後の経時的変化から外挿して得た標識食摂取直後の体内残存率の推計値を吸収率とした	2.7 $\pm$ 0.9	(参照 29)
F	3	32, 46, 51	栽培中に ^{106}Cd (天然存在比 1.25%) で標識した小麦を用いた粥を単回	18.81, 17.84, 16.87	灰化後 ICP-MS で測定した粥由来の ^{106}Cd 摂取量と粥摂取後 5 日分の大便中 ^{106}Cd 排泄量から得た「見かけの吸収率」を算出	42, 40, 45	(参照 30)
F	14	52 $\pm$ 13 (30-70)	栽培中に ^{113}Cd (天然存在比 12.25%) で標識したヒマワリ種子の仁から調製した標識バターを含む食事を単回	14.4 $\pm$ 5.8	灰化後 ICM-MS で測定したヒマワリバター由来の ^{113}Cd 摂取量と標識食摂取後 21 日間のヒマワリバター由来大便中 ^{113}Cd 排泄量から得た「見かけの吸収率」を算出	10.6 $\pm$ 4.4 (1.6-18.3)	(参照 31)

数値は平均値 $\pm$ 標準偏差、(参照 27)のみ標準誤差

我が国に在住の男性 2 名（喫煙者、35 又は 37 歳）における 1 か月間の陰膳調査の試料と大便中のカドミウム含量から算出した「見かけの吸収率」の平均値は 23% 及び 25% であった（参照 32）。

英国の非喫煙者の男性（11 名、73.3～85.2 歳）、女性（12 名、69.7～85.5 歳）における 5 日間の陰膳調査の試料と大便中のカドミウム含量から算出した「見かけの吸収率」の平均値は -15%（-188～30%）であった（参照 33）。

スウェーデンの非喫煙者で、一般的な食事を習慣的に摂取している女性、食物繊維が多い食事を習慣的に摂取している女性、及び貝類が多い食事を習慣的に摂取している女性を対象に、食事からのカドミウム摂取量と大便中排泄量を比較した調査が行われた。4 日間の陰膳調査の食事試料中のカドミウム含量に対する大便中のカドミウム含量の比率の平均値はそれぞれ 98%、100%、101% であり、食事からのカドミウムの吸収率は低いと考察されている（参照 34, 35）。

我が国の非喫煙女性（25 名、20～23 歳）に低カドミウム米（0.004 ppm）含有食（平均 4.51 $\mu\text{g Cd/日}$ ）を 11 日間摂取させた後に高カドミウム米（0.340 ppm）含有食（平均 48.48 $\mu\text{g Cd/日}$ ）を 1 日（15 名）又は 3 日間（10 名）摂取させ、低カドミウム米含有食摂取期間と高カドミウム米含有食摂取開始後 9 日間の大便中及び食事中カドミウム含量を測定した報告がある。低カドミウム米含有食摂取期間と高カドミウム米含有食摂取開始後におけるカドミウム摂取量の差と大便中カドミウム排泄量の差から、カドミウム「取り込み率」が推計されている。高カドミウム米含有食を 1 日又は 3 日間摂取した場合の「見かけの吸収率」の平均値はそれぞれ 23.9%（-4.0～37.7%）、23.7%（-8.2～56.9%）であった。一方、カドミウムの「取り込み率」はそれぞれ 47.2%（-9.4～83.3%）、36.6%（-9.2～73.5%）であり、カドミウム同位体を用いた報告より高値であった。他の論文におけるカドミウムの吸収率よりもカドミウムの「取り込み率」が高かったことは手法の差によると考察されている。また、対象者が若い女性であったこともその原因である可能性があるとされている（参照 36）。

我が国のカドミウム汚染地域（主なカドミウム摂取源は米）在住の 20～39 歳、40～59 歳、60～79 歳の非喫煙女性に、当該地域で生産されている食品で調製した習慣的な食事と同程度のカドミウムを含む試験食を 8 日間摂取させ、その間に陰膳及び大便を採取し、カドミウムの「見かけの吸収率」が測定された。重回帰分析の結果、年齢のみが「見かけの吸収率」と有意な関連を示し、20～39 歳、40～59 歳、60～79 歳の年齢層に分けて「見かけの吸収率」を比較すると、それぞれ、44.0%、1.0%、-5.9% であった（参照 37）。

② カドミウム吸収率に影響を及ぼす因子

a. 鉄欠乏

実験動物において、鉄、亜鉛、カルシウムや蛋白質の不足はカドミウム吸収を促進するとされている（参照 26）。

小腸上皮細胞に高発現する二価金属トランスポーター1（DMT1⁶）は、二価鉄の輸送体として同定されたが、小腸上皮細胞における他の二価金属の吸収にも大きな役割を果たしており、カドミウムの消化管吸収にも関与している。ラットに鉄欠乏飼料を与えると、十二指腸における DMT1 の mRNA レベルが上昇し、血液や多くの臓器におけるカドミウム濃度が上昇した。このことから、鉄欠乏に伴う腸管での DMT1 の発現増加が、カドミウム吸収を促進したと考えられている（参照 38）。

ヒトにおいても、鉄欠乏がカドミウム吸収率を上昇させることが多く報告がされている（参照 26）。

また、体内鉄蓄積量の指標として血清フェリチン濃度を用い、カドミウムの吸収率、体内負荷量との関係が調べられている。経口投与した ^{115m}CdCl₂ 由来の ^{115m}Cd 体内残存率から推計されたカドミウム吸収率は、血清フェリチン濃度が 0～20 ng/mL の群（男性 2 名、女性 8 名）⁷、21～41 ng/mL の群（男性 4 名、女性 3 名）⁷ 及び 41～100 ng/mL の群（男性 4 名、女性 1 名）⁷ では、それぞれ $8.9 \pm 2.0\%$ 、 $2.4 \pm 0.5\%$ 及び $2.1 \pm 0.4\%$ （平均±標準誤差）であり、血清フェリチン濃度が低い被験者ではカドミウム吸収率が高かった（参照 27）。ただし、この研究では血清フェリチン濃度に性差があり、性差の交絡作用の可能性に留意する必要がある。

スウェーデンの非喫煙女性（57 名、20～50 歳）における研究では、血清フェリチン濃度の増加に伴い血中カドミウム濃度⁸が減少していた（参照 34）。

韓国の青年期の男性（402 名）及び女性（396 名）において、血清フェリチン濃度が低い群では正常な群と比較して、年齢、居住地、体格指数（BMI）、喫煙や受動喫煙の指標である尿中コチニン濃度で調整後の血中カドミウム濃度が高かった（参照 39）。

我が国の非喫煙女性（カドミウム摂取レベルは当時の JECFA の PTWI 7 µg/kg 体重/週に相当）に、当該地域で生産されている食品で調製した習慣的

⁶ DMT1 : divalent metal transporter 1

⁷ 各群の被験者の構成は Fig 4 から計数した。

⁸ 血中カドミウム濃度は、全血中カドミウム濃度のこと。

な食事と同程度のカドミウムを含む試験食を8日間摂取させた試験において、カドミウムの「見かけの吸収率」と血清フェリチン濃度との間に負の相関が認められた。ただし、「見かけの吸収率」を従属変数とし、年齢、血清フェリチン濃度、血清鉄濃度、尿中カドミウム濃度⁹、血中カドミウム濃度を独立変数とする重回帰分析を行うと、「見かけの吸収率」と血清フェリチン濃度、血清鉄濃度との間には有意な関連はなくなった。また、貧血の女性とその対照群での「見かけの吸収率」には、有意な差はなかった（参照 37）。

我が国の非汚染地域の非喫煙女性を対象に、貧血及び鉄欠乏と尿中カドミウム濃度との関係が調べられた。血清フェリチン濃度と血中ヘモグロビン濃度が低く貧血と診断された36名と、年齢及び居住地を揃えた貧血のない対照群との間で尿中カドミウム濃度には有意差はなかった。血清フェリチン濃度が低い値を示した鉄欠乏群と対照群の間（各280名）でも尿中カドミウム濃度には有意差はなかったことから、著者らは国内の一般的な女性で認められる程度の鉄欠乏はカドミウム吸収を増強しない可能性が示唆されるとしている（参照 40）。

以上のように、実験動物を用いた研究及び海外でのヒトを対象とした研究において、鉄欠乏によるカドミウム吸収の促進が報告されている。しかし、我が国においても鉄欠乏状態がカドミウム吸収を促進するか否かについては、さらに調査研究が必要と考えられる。

b. バイオアベイラビリティ及びバイオアクセシビリティ

食品中カドミウムの吸収効率は食品の種類により異なり、これらのバイオアベイラビリティ（生物学的利用能：bioavailability）とバイオアクセシビリティ（生体到達度：bioaccessibility）が検討されている。バイオアベイラビリティは、経口投与された物質が消化管内で溶解され、生体内に吸収され、次いで全身循環血あるいは標的となる臓器に到達できる割合を示す。食品中のカドミウムに関しては、塩化カドミウムを標準としたときの相対的なバイオアベイラビリティ（RBA¹⁰）が指標として用いられる。まず、実験動物に塩化カドミウムをいくつかの用量で摂取させ、カドミウム用量を独立変数、臓器中カドミウム濃度を従属変数とする回帰式を得る。次いで、対象となるカドミウム含有食品を摂取後の臓器中カドミウム濃度を回帰式に当てはめ、臓器中カドミウム濃度が同一となる塩化カドミウムと対象食品摂取からのカドミウム摂取量の比としてRBAが算出される。

⁹ 本評価書では、特別の記載がない場合は、尿中クレアチニン（Cr）濃度で補正したカドミウム濃度を尿中カドミウム濃度（ $\mu\text{g/g Cr}$ ）とした。

¹⁰ RBA：relative bioavailability

バイオアクセシビリティは、消化管内で溶解され、生体に吸収されうる形に変換される割合を示す。食品を人工消化液で処理した際のカドミウムの溶解割合を *in vitro* バイオアクセシビリティとしている。

小麦パン飼料を給餌されたマウスでは、ほぼ同量のカドミウムを含む塩化カドミウムを添加した精製飼料を給与されたマウスに比べ、小腸、肝臓、腎臓中カドミウム濃度が低かった（参照 41）。マウスにおいて、カドミウムの RBA は、米や小麦の種類により異なり、米では 20～60%、小麦では 40～70% であった。また、野菜中のカドミウムの RBA も野菜の種類により異なった（参照 42）。野菜中のカドミウムの *in vitro* バイオアクセシビリティとラットにおける RBA を比較したところ、*in vitro* バイオアクセシビリティと RBA の間に正の相関があった（参照 43）。カドミウム汚染米を含む飼料を給餌されたマウスでは、同じカドミウム濃度となるように塩化カドミウムを添加した米を含む飼料を給餌されたマウスと比べ、肝臓中カドミウム濃度は低かった（参照 44）。生米中カドミウムの *in vitro* バイオアクセシビリティは米の種類により 20～63% と異なったが、炊飯により値は 6～52% に減少した。野菜中のカドミウムの *in vitro* バイオアクセシビリティは 3～32% であり、生米と比べて低かった。野菜中のカドミウムの *in vitro* バイオアクセシビリティは、茹で調理により最大 5.5 倍増加し、炒め調理により最大 88% 減少した（参照 45）。

以下に、腸管からの吸収に関する知見をまとめる。塩化カドミウムとして同位体カドミウムを経口投与し、その体内蓄積から推計したカドミウム吸収率は 3～8% と報告されている。食事からのカドミウム摂取量から大便中排泄量を差し引いて算出した「見かけの食事中カドミウム吸収率」では、試験結果に大きな差があり、マイナスの値となることもある。その要因として、大便を採取する期間の違い、大便中への体内カドミウムの排出、被験者の年齢などがある。一方、実験動物を用いた研究では、塩化カドミウムよりも米、小麦や野菜などの食品中のカドミウムのバイオアベイラビリティは低いことが報告されている。これらより、ヒトにおける食事中カドミウムの吸収率は 3～8% を下回る可能性がある と判断した。

（２）分布

腸管で吸収されたカドミウムは、蛋白質に結合して血流によって体内の各臓器に輸送される（参照 26, 46）。カドミウムはシステインとの親和性が強いので、グルタチオンやシステイン含有蛋白質と結合する。中でも、分子内に 20 残基のシステインを含有する低分子量蛋白質であるメタロチオネイン（MT）に強

い親和性を有する。MT には MT-I、MT-II、MT-III、MT-IV の 4 種類のアイソフォームがあるが、カドミウムの体内動態に主にかかわるアイソフォームは MT-I と MT-II であり、その挙動はほぼ同様である。MT は、生理的な条件下では亜鉛や銅と結合しているが、細胞内のカドミウム濃度が高まると MT 蛋白質の合成が誘導され、誘導された MT は、細胞内の遊離カドミウムを結合・捕捉して、カドミウムの毒性防御因子として作用する。カドミウムによる MT の合成誘導は、肝臓、腎臓、骨髄及び消化管上皮細胞において起こる。

血液中のカドミウムの多くは、血球中に分布している。マウスに塩化カドミウムを投与すると、徐々に赤血球中のカドミウムと MT が増加する。これは、骨髄の赤芽球においてカドミウムによる MT の誘導合成が起こるためであり、赤血球中のカドミウムは、やがて赤血球が破壊されると脾臓や肝臓に蓄積する(参照 47)。

赤血球に比べて血清中のカドミウム濃度は低い、臓器への分布に重要な役割を果たす。血清中のカドミウムは MT やアルブミンなどの蛋白質に結合している。特に分子量の小さい Cd-MT 複合体は腎臓へのカドミウム蓄積に関与する。

消化管においては、カドミウムは消化管上皮細胞に取り込まれ、MT を誘導する。消化管で合成された MT とカドミウムの複合体が血中に移行する機構はまだわかっていない。しかし、後述するように MT に結合したカドミウムは最終的には腎臓に取り込まれる。食事から摂取したカドミウムが腎臓に蓄積しやすい原因の 1 つとして、消化管で合成された Cd-MT が関与していると考えられている(参照 48)。

ヒトが低濃度のカドミウムに長期間ばく露されると、全カドミウム量の約 50%が腎臓に、約 15%が肝臓に、約 20%が筋肉に認められる(参照 49)。腎臓では皮質のカドミウム濃度が髄質の約 3 倍であったと報告されている(参照 50)。表 3-2 にヒトにおける主要臓器中のカドミウム濃度に関する報告をまとめて記した。

表 3-2 ヒトにおける臓器中のカドミウム (Cd) 濃度

年代・地域	数	年齢 (歳)	性	濃度 (μg/g 湿重量)	年齢と濃度との関係	備考	参照
ポーランド	29	42±13	M26 F3	十二指腸: 0.28±0.16 空腸: 0.26±0.15 回腸: 0.13±0.07	腸において、40-60 歳で最高値。	喫煙者で最高値	(参照 51)
1997-1998 オーストラリア	61	平均 38.5 (範囲 2-89)	—	腎皮質: 15.45 肝: 0.95 肺: 0.13	肝 41-50 歳 1.44 51-60 歳 0.91 61 歳以上 1.46	平均年齢 39 歳の Cd-U 平均値 2.30 μg/g Cr、腎皮質 Cd18.6	(参照 52)
	43	平均 37.0	M	腎皮質: 14.6 肝: 0.78 肺: 0.11	腎 41-50 歳 25.9 51-60 歳 22.5 61 歳以上 21.3		
	18	平均 39.5	F	腎皮質: 18.1 肝: 1.36 肺: 0.17			

10 年間以上スペインのタラゴナ(工業地域)で生活	78	56±20	—	腎皮質 : 10.8 肝 : 1.10 肺 : 0.09	腎皮質 Cd は加齢に伴い増加し、50 歳程度でピークを示し、その後低下し、逆 U 字関係。 肝 Cd は、加齢に伴い増加。	喫煙者が 55%。腎と肺 Cd は非喫煙者に比べ高値。	(参照 53)
	57	—	M	腎皮質 : 15.5 肝 : 1.23 肺 : 0.13			
	21		F	腎皮質 : 17.4 肝 : 0.76 肺 : 0.05			
スペイン・バルセロナ在住者	50	18-80	—	腎皮質 : 14.6 ± 5.9 (2.4-31) 腎髄質 : 8.6 ± 4.3 (1.5-16.7) 肝 : 0.98 ± 0.50 (0.32-2.32)	腎皮質は 50-60 歳まで上昇し、以後低下。 肝 Cd は年齢に依存し増加。	自然死又は暴力死の検体(病理的異常者は含まれていない。)	(参照 54)
オーストリア 適度に産業化した Styria 地域	60	在胎 17 週 -87	M33 F27	腎(中央値) : 0.01-10.04 肝(中央値) : 0.01-1.51 甲状腺(中央値) : 0.01-2.73	在胎 17-38 週(中央値) 腎 : 0.01 肝 : 0.01 甲状腺 : 0.01 生後 2-14 日(中央値) 腎 : 0.01 肝 : 0.01 甲状腺 : 0.01 2-30 か月(中央値) 腎 : 0.04 肝 : 0.03 甲状腺 : 0.02 12-18 歳(中央値) 腎 : 3.68 肝 : 0.16 甲状腺 : 0.08 25-36 歳(中央値) 腎 : 6.34 肝 : 0.62 甲状腺 : 0.39 45-59 歳(中央値) 腎 : 5.80 肝 : 1.51 甲状腺 : 1.51 61-69 歳(中央値) 腎 : 10.04 肝 : 0.56 甲状腺 : 0.84 70-79 歳(中央値) 腎 : 6.72 肝 : 0.78 甲状腺 : 0.84 84-87 歳(中央値) 腎 : 8.05 肝 : 0.79 甲状腺 : 2.73	喫煙歴、がん、肝、腎、甲状腺疾病のある検体除外。	(参照 55)*
1992-1994 日本	55	0-95	M43 F12	腎皮質 : 39.6 ± 35.8 肝 : 2.05 ± 1.84 腎皮質 MT : 394 ± 43.8 腎髄質 MT : 191 ± 340 肝 MT : 250 ± 313	年齢区分 : 0-1, 2-20, 21-40, 41-60, 61-95 歳 腎皮質 Cd : 0.61, 8.41, 33.3, 69.8, 52.3 腎髄質 Cd : 0.1, 4.65, 11.6, 26.8, 19.9 肝 Cd : 0.05, 1.12, 2.29, 1.88, 3.55 MT 最高値は乳児の肝臓 中年(21-60 歳)の腎皮質と髄質	法医学検体。急性心臓麻痺、脳血管疾患、乳児突然死、脳挫傷、虚血性心疾患等。喫煙習慣、飲酒習慣は不明。	(参照 56)
ハンガリー ミシュコルツ市市街	531	—	—	腎 : 11.58 ± 9.95 肝 : 1.56 ± 1.68 肺 : 0.56 ± 0.88	年齢区分は不明	法医学検体。喫煙習慣、飲酒習慣は不明。腎は皮質が髄質が不明。地域区分は上下水道整備、空気及び土壌の汚染等の衛生状況から判断し、人口及び工業地区が密集した地域である市街とそれ以外の郊外に分けているが、厳密なものではない。	(参照 57)
	297		M	腎 : 13.84 ± 11.28 肝 : 1.66 ± 1.57 肺 : 0.64 ± 0.95			
	234		F	腎 : 8.71 ± 6.95 肝 : 1.43 ± 1.81 肺 : 0.45 ± 0.77			
ハンガリー ミシュコルツ市郊外 (市街を除いた地域)	541	—	—	腎 : 11.99 ± 10.04 肝 : 1.81 ± 2.62 肺 : 0.72 ± 1.69			
	287		M	腎 : 14.38 ± 11.58 肝 : 1.75 ± 1.88 肺 : 0.91 ± 2.16			
	254		F	腎 : 9.31 ± 7.05 肝 : 1.88 ± 3.26 肺 : 0.50 ± 0.86			
日本(汚染地域対象者) 1967-1971、1981-1984 (イタイイタイ病患者及び疑いのあるもの) 富山県 1973-1977 (汚染地域住人) 富山県・兵庫県	41	60 以上	—	腎皮質 : 35.2	年齢区分 : 60-69, 70-79, 80-89, 90-99 腎皮質 男性 : データ無し, 71.1, 66.5, 58.3 女性 : 12.5, 31.5, 29.5, 40.4 肝 男性 : データ無し, 89.4, 67.3, 139 女性 : 94.5, 64.0, 62.9, 36.7	病理解剖検体。喫煙習慣、飲酒習慣は不明。汚染地域の対象者にはイタイイタイ病患者 18 名、疑いがある者 28 名が含まれる。また、非汚染地域の対象者の一部には、過去に汚染地域に住んでいた者が含まれている。	(参照 58)
	51		—	肝 : 66.7			
日本(非汚染地域対象者) 1981-1984 富山県 石川県 福井県	103	60 以上	—	腎皮質 : 90.1	年齢区分 : 0-9, 10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, 80-89, 90-99 腎皮質 男性 : 7.50, データ無し, 35.6, 77.7, 77.1, 116, 88.6, 76.0, 61.5, データ無し 女性 : 7.18, データ無し, 34.3, 154, 107, 139, 113, 105, 88.9, 81.6 肝 男性 : 1.46, データ無し, 3.12, 5.42, 4.79, 9.02, 8.58, 8.30, 8.41, データ無し 女性 : 1.07, データ無し, 4.24, 6.87, データ無し, 5.73, 11.8, 19.8, 18.6, 10.4		
	105		—	肝 : 10.7			
日本	55	0-80	—	腎皮質 : 70.7 ± 42.0 腎髄質 : 33.5 ± 22.7 肝 : 6.3 ± 4.7	腎皮質 Cd は加齢に伴い増加し、50 歳程度でピークを示し、その後低下し、逆 U 字関係。 肝 Cd は、加齢に伴い増加し、30-40 歳で最高値。	病理解剖及び司法解剖検体。濃度の数値は 20 歳以上の平均。	(参照 59)
	36		M	腎皮質 : 54.5 腎髄質 : 28.1 肝 : 4.6			
	19		F	腎皮質 : 96.3 腎髄質 : 43.5 肝 : 9.3			
1971-1972 日本 兵庫県	30	平均 39	—	腎皮質 : 47 ± 24 肝 : 5.7 ± 4.6 脾臓 : 2.7 ± 1.7	年齢区分 : 10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60 以上 腎の Cd 濃度が年齢とともに上昇	病理解剖検体。脳血管疾患、脳挫傷、虚血性疾患	(参照 60)

				副腎：1.5±1.0 小腸：1.1±0.44			
	15		M	腎皮質：36 肝：3.2 脾臓：2.2 副腎：0.97 小腸：0.8			等。喫煙習慣、飲酒習慣は不明。腎は皮質か髓質か不明。
	15		F	腎皮質：58 肝：8.1 脾臓：3.2 副腎：2.0			

濃度は、 $\mu\text{g/g}$ 湿重量。※原文の単位である mmol/g を $\mu\text{g/g}$ に換算（ $1\text{ mmol}=112.4\text{ng}$ ）

MT：メタロチオネイン

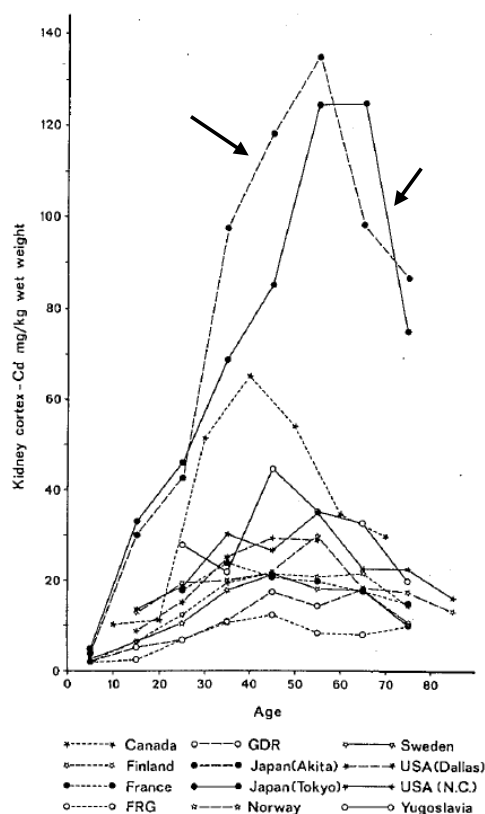
血清中の物質が腎臓に取り込まれる経路として、血管側から腎細胞に移行する経路と、糸球体でろ過された後、尿細管の管腔側から再吸収される経路がある。カドミウムの場合、後者が中心である。血清中の **Cd-MT** 複合体は分子量が 7,000 以下と小さいため、糸球体でろ過され、主に腎皮質の近位尿細管でエンドサイトーシスによって再吸収される。近位尿細管上皮細胞に取り込まれた **Cd-MT** 複合体はリソソーム内で分解され、遊離カドミウムイオンが生じるが、そこで、MT の発現を誘導して再び **Cd-MT** として貯留される。腎臓内でカドミウムと MT は、このサイクルを繰り返していると考えられており、このことが、カドミウムの腎臓への高蓄積性の原因となっている可能性が高い（参照 26）。

MT の主要アイソフォームである MT-I 及び MT-II を欠損したマウスにカドミウムを与えた場合、腎臓中カドミウム濃度が $10\text{ }\mu\text{g/g}$ を超えることはほぼない（参照 61）。一方、後述するように、低濃度のカドミウムを長期摂取したヒトにおいて、腎臓中カドミウム濃度は約 $100\text{ }\mu\text{g/g}$ に達することがあるが（図 3-1）、腎障害がすぐに起こることはない。これは、腎臓内でカドミウムが MT に結合しているためであり、カドミウム蓄積量が MT の誘導・結合能力を上回るレベルになった場合に、遊離カドミウムによる腎障害が起こると考えられている（参照 62）。カドミウムは腸管や肺でも検出されているが、その濃度は腎臓や肝臓に比べて低い。動物実験では、血液脳関門がカドミウムの中枢神経系への移行を防ぐとされている（参照 26）。

図 3-1-(a)に、1974～1983 年に調査された我が国及び海外の腎皮質中カドミウム濃度の年齢による変化を示した（参照 63）。多くの国において腎皮質中カドミウム濃度は 50～60 歳でピークを示し、それ以降減少傾向を示した。日本人の腎皮質中カドミウム濃度は 50～60 歳のピーク時には $100\text{ }\mu\text{g/g}$ を超え、海外の 5～10 倍の値であった。小泉ら（1975）によると、40～50 歳以降の日本の女性における肝臓及び腎皮質中カドミウム濃度は、男性のおよそ 2 倍の値を示した（参照 59）。図 3-1-(b)に、1992～1994 年にかけて行われた調査（参照 56）に基づく日本人の肝臓と腎皮質中カドミウム濃度の年齢による変化を示した（参照 64）。腎皮質中カドミウム濃度は年齢とともに増加し、ばらつきが大きいものの 41～60 歳では平均で $70\text{ }\mu\text{g/g}$ を超え、61 歳以降は減少した。肝臓

中カドミウム濃度は腎皮質に比べて低く、61歳以降の減少傾向は認められなかった。

(a) 腎皮質中カドミウム濃度



(b) 日本人の肝臓及び腎皮質中カドミウム濃度

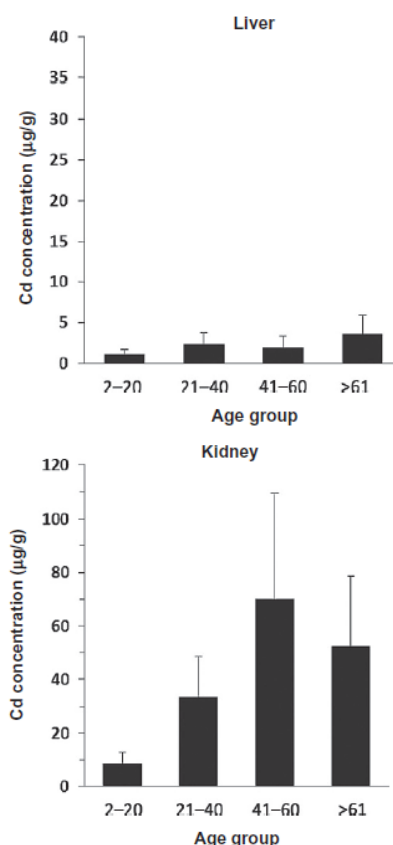


図 3-1 肝臓及び腎皮質中カドミウム濃度（平均と標準偏差）と年齢の関係
（(a)（参照 63）、(b)（参照 64）（Yoshida et al. 1998 をもとに作成）

クロアチアの妊婦を対象とした研究において、カドミウムの胎盤中濃度は母体血中濃度に比べて高く、臍帯血中濃度は母体血中濃度に比べて低かった（参照 65）。より母集団が大きい我が国の東北地方の妊婦の調査においても、胎盤中のカドミウム濃度は母体血及び臍帯血中濃度と比べて高く、臍帯血中濃度は母体血中濃度より低かった（参照 66）。妊娠ラットを用いた研究においても、胎盤中カドミウム濃度は母体血中濃度よりも高かったが、臍帯血中カドミウム濃度は母体血中濃度よりも低かった（参照 65）。

(3) 排泄

カドミウムは主に糞中、尿中に排泄される。「Ⅲ. 1. (1)」で述べたように、

カドミウムは消化管吸収率が低いため、食品から摂取されたカドミウムの大部分は糞中に排泄される。肝臓でグルタチオン抱合を受けたカドミウムの一部が胆汁中に排泄されるが（参照 26）、ヒトの大便中に排泄されるカドミウムに占める胆汁由来のカドミウムの割合は不明である（参照 36）。

尿中へのカドミウム排泄は、年齢、腎臓へのカドミウム蓄積濃度及び腎障害の影響を受ける。特に腎障害が起こっていない場合、原尿中にろ過された Cd-MT は近位尿細管でほぼ 100%再吸収されるため、尿中へのカドミウム排出量は非常に低いと考えられている（参照 26）。一方、低濃度のカドミウムを長期にわたって摂取し、加齢とともに腎臓中にカドミウムが蓄積すると、尿中カドミウム排泄量が徐々に増加する。ベルギーの工場でカドミウムばく露を受けた作業者を対象に中性子捕獲 γ 線分析法で肝臓、腎臓中カドミウム濃度を測定した研究で、近位尿細管機能障害がない作業員において腎皮質中カドミウム濃度と尿中カドミウム濃度に有意な相関が認められた（参照 67）。

一般の日本人の腎皮質中カドミウム濃度は、欧米人の 5～10 倍高い（参照 63, 64）。また、日本人の腎皮質中カドミウム濃度は年齢とともに増加し、50 歳代でピークに達した後、徐々に低下する（図 3-1）。それに対応し、日本人の尿中カドミウム排泄量（ $\mu\text{g}/\text{日}$ ）は 50～60 歳代でピークに達し、その後低下傾向を示す（参照 68）。このような対応関係から、尿中カドミウム濃度は、腎皮質中カドミウム濃度を反映する指標になると考えられている。

1976 年の調査では、一般の日本人の尿中カドミウム排泄量は 0.5～2.0 $\mu\text{g}/\text{日}$ であり、大便中カドミウム排泄量は 25～80 $\mu\text{g}/\text{日}$ であった（参照 68）。表 3-3 及び表 3-4 に 1976 年と 2003 年の日本人の尿中及び大便中のカドミウム排泄量を示した。対象者の性及び年齢は必ずしも同じではないが、30 年間に一日あたりのカドミウム排泄量は減少していた（参照 36, 68, 69）。

表 3-3、3-4 のデータは、特にカドミウム土壌汚染のない非汚染地域でのデータである。カドミウムによる近位尿細管機能障害¹¹が起こった場合、原尿中の Cd-MT の再吸収効率は β_2 -ミクログロブリン（ $\beta_2\text{-MG}$ ）などの他の低分子量蛋白質と同様に低下し、尿中への排泄量が増加する。実際、カドミウム汚染地域の住民の尿中 MT 濃度が上昇することが知られている（参照 70）。また、ネフロン崩壊により、近位尿細管上皮細胞中の様々な化学形態のカドミウムが尿中に排泄される（参照 26）。カドミウム土壌汚染地域の腎障害を起こしている住民では、尿中 $\beta_2\text{-MG}$ 濃度と相関して尿中カドミウム濃度が上昇していた（参照 71-73）。また、ベルギーの工場でカドミウムにばく露された作業員で、近位尿細管機能障害を示した作業員と示さなかった作業員の腎皮質中カドミウ

¹¹ 腎臓の近位尿細管への影響について、表 3-5 のように多様に表現されるが、本評価書では「近位尿細管機能障害」とした。

ム濃度と尿中カドミウム濃度を比べると、腎皮質中カドミウム濃度が同じレベルでも、近位尿細管機能障害を示した作業者の尿中カドミウム濃度は高かった(参照 67)。したがって、近位尿細管機能障害が起こった時の尿中カドミウム濃度は、カドミウムばく露レベルを反映するだけでなく、近位尿細管での再吸収機能障害による Cd-MT などの排泄量の増加も反映していると考えられる。

雄のラットに塩化カドミウム含有水 (0、5 又は 50 mg Cd/L) を 6、12 又は 24 週間摂取させた実験では、腎臓中カドミウム濃度は濃度及び時間依存的に増加したが、この期間の尿中カドミウム濃度の増加率はわずかであった (参照 74)。また、雌雄のラットに塩化カドミウム含有水 (0、1、5 又は 50 mg Cd/L) を 3、6、9 又は 12 か月間摂取させた実験においても、6 か月以降 12 か月まで、尿中カドミウム濃度の上昇率は非常に緩慢であった (参照 75, 76)。

これらの結果から、ラットでは、腎臓への経時的なカドミウム蓄積の増加が、必ずしも尿中カドミウム濃度の経時的な増加という形では現れない可能性が示唆される。また、いずれの投与量でも 12 か月後の時点での尿中カドミウム濃度に雌雄差はなかった。

表 3-3 1976 年頃の一般の日本人の大便・尿中へのカドミウム一日排泄量

a) カドミウムの大便への排泄量 (5 日間の平均値)

	大便の重量		重量比率 DW* (%)	カドミウム濃度		排泄 ($\mu\text{g}/\text{日}$)
	乾重量(g/日)	湿重量(g/日)		乾(ppm)	湿(ppm)	
子ども 11 名 (両性ともに 0-5 歳)	15.23 $\pm$ 6.25	65.65 $\pm$ 25.63	24.32 $\pm$ 4.67	1.26 $\pm$ 0.67	0.33 $\pm$ 0.18	19.4 $\pm$ 15.7
男性 19 名 (22-24 歳)	27.11 $\pm$ 11.84	117.01 $\pm$ 60.51	25.01 $\pm$ 5.55	1.36 $\pm$ 0.45	0.36 $\pm$ 0.18	36.0 $\pm$ 17.7
女性 17 名 (22-24 歳)	19.88 $\pm$ 6.00	84.88 $\pm$ 30.39	25.10 $\pm$ 5.37	1.21 $\pm$ 0.29	0.32 $\pm$ 0.12	25.0 $\pm$ 10.8
男性(54 歳)	33.35	134.53	25.03	1.19	0.34	45.2
女性(54 歳)	26.63	112.70	24.30	1.33	0.33	34.5

注：数値は相加平均 $\pm$ 標準偏差

*乾重量/湿重量

※ (参照 68)より引用

b) カドミウムの大便・尿への排泄量 (個別データ)

対象*	大便中		尿中	
	($\mu\text{g}/\text{g}$)	($\mu\text{g}/\text{日}$)	($\mu\text{g}/\text{L}$)	($\mu\text{g}/\text{日}$)
1	1.57 $\pm$ 0.28	41.1 $\pm$ 6.5	0.91 $\pm$ 0.08	0.51 $\pm$ 0.11
2	1.34 $\pm$ 0.22	59.6 $\pm$ 17.5	1.93 $\pm$ 0.34	1.43 $\pm$ 0.22
3	2.17 $\pm$ 0.63	79.4 $\pm$ 29.7	0.53 $\pm$ 0.17	0.79 $\pm$ 0.36
4	1.67 $\pm$ 0.53	53.8 $\pm$ 13.2	0.84 $\pm$ 0.14	0.76 $\pm$ 0.06
5	1.97 $\pm$ 0.86	64.6 $\pm$ 47.5	0.67 $\pm$ 0.09	0.96 $\pm$ 0.32

6	1.74±0.50	52.3±41.6	1.61±0.52	1.01±0.23
7	1.27±0.24	44.1±4.6	2.15±0.32	1.54±0.12

* 7名の医学生（21・22歳の男性、最低4年間は岐阜市内に在住、7名中3名が喫煙者）
5日間の平均値±標準偏差

※（参照 69）より引用

表 3-4 一般の日本人女性*の大便・尿へのカドミウム排泄量

日	大便への排泄量(μg/日) (対象者数 15～18 名)	尿への排泄量(μg/日) (対象者数 25 名)
1 日目	13.61±7.95	0.338±0.178
2 日目	23.10±20.93	0.300±0.163
3 日目	10.82±12.37	0.212±0.114

*20～23 歳

※（参照 36）の table3 より部分引用

（４）生物学的半減期

実験動物においては、カドミウムの生物学的半減期はラットやマウスでは 200～700 日、リスザルでは 2 年以上であり、半減期はばく露量に依存して長くなることが報告されている（参照 26）。

ヒトにおいては、Tsuchiya（1976）は、カドミウムの生物学的半減期を腎臓で 17 年、肝臓で 7 年と計算した（参照 77）。Elinder ら（1976）は、非喫煙者における腎皮質でのカドミウムの生物学的半減期を 20～50 年と計算した（参照 78）。EFSA（2009）は、Nordberg ら（1985）がヒトの腎臓と肝臓におけるカドミウムの生物学的半減期をそれぞれ 6～38 年、4～19 年と計算したとしている（参照 79）。Sugita and Tsuchiya（1995）は、腎皮質のカドミウムの生物学的半減期を女性で 19.8 年、男性で 12.1 年と推計した（参照 80）。腎臓におけるカドミウムの生物学的半減期は、ばく露濃度が増加すると長くなるとされている（参照 81）。

Nordberg ら（2021）は、Suwazono ら（2009）のデータに基づき、カドミウム汚染地域での尿中カドミウムの生物学的半減期を、男性で 14.2 年、女性で 23.5 年と推定し、また、Järup ら（1983）のデータに基づき、血中カドミウムの生物学的半減期は 75～128 日と 7.4～16 年の二相性を示す、としている（参照 26）。

２．ヒトにおける影響

本評価に当たり、ヒトでの疫学調査報告と動物実験の報告を検討した。カドミウムの健康影響については、ヒトでの疫学調査が十分にあったことから、骨への

影響の一部を除いて、ヒトでの疫学調査に基づいて健康影響の評価を行った。

(1) 急性影響

① 吸入ばく露

急性カドミウム中毒では、金属カドミウムやカドミウム含有物が高温に加熱された時に発生するヒュームにばく露された後、短時間で作業者が死亡した例が報告されている。急性症例では、肺炎や肺水腫によって呼吸困難となる。加熱炉から放出された酸化カドミウムヒュームによる致死的な急性中毒として、気中濃度 50 mg/m^3 のカドミウムに 1 時間ばく露された例及び 8.6 mg/m^3 に 5 時間ばく露された例があった。このことから、 5 mg/m^3 を超えるカドミウムに 8 時間ばく露されると死に至ると考えられている (参照 82)。

なお、現時点での我が国における職域の許容濃度勧告値、すなわち、作業者が 1 日 8 時間、週 40 時間程度、肉体的に激しくない労働強度で働く環境において有害な健康影響が生じないとされるカドミウム濃度は、 0.05 mg/m^3 と設定されている (参照 83)。

② 経口摂取

1940～1950 年代に食品や飲料の摂取後にひどい吐き気や嘔吐、腹痛をともなう急性食中毒が発生した。これは、当時、クロムの不足により調理用器具や容器のメッキにカドミウムを用い、酸性食品や飲料が接した表面からカドミウムが溶出したことによって発生したものであった (参照 82)。

また、カドミウム濃度が約 16 mg/L の水を飲んだ後に急性中毒を発症し、比較的迅速に回復したとの報告がある。この飲料水汚染の原因は、カドミウムを含む溶接材で組み立てられた自動飲水器の冷水タンクにあった。この急性中毒の事例では、嘔吐によって胃腸管内のカドミウムの多くが短時間で吐き出されたために、カドミウムの吸収量は、きわめて限られていたと考えられた (参照 82)。

なお、急性カドミウム中毒を経験した人々の追跡調査研究はない。

(2) 慢性影響

① 腎臓への影響

a. 環境からのカドミウムのばく露と腎障害 (歴史的知見)

人がカドミウムにばく露されるのは、カドミウムを扱う工場で作業者がばく露される場合と一般環境で住民が食品やタバコを介してばく露される場合がある。前者の職業的なばく露では、カドミウムを含む粉塵やヒュームを吸入し、肺や消化管を介して体内に取り込まれる。後者には、カドミウムを

含有する食品の経口摂取による消化管からの吸収と、喫煙によるタバコ中のカドミウムの肺からの吸入がある。長期間にわたりカドミウムに慢性ばく露されると、職業ばく露か一般環境でのばく露かを問わず、近位尿細管機能障害を主とする腎機能障害が生じることが広く認められている。

歴史的には **Friberg** によるカドミウム作業者の観察が最初の研究であり、カドミウム作業者に認められた腎機能障害は、低分子量蛋白質の尿への排泄量が増加することが特徴であると報告された（参照 84）。その後のカドミウム作業者の腎機能についての詳細な検討により、糸球体においてろ過された血漿中の低分子量蛋白質、アミノ酸、グルコース、カルシウム、リン、尿酸などの分子量 40,000 以下の物質のほとんどすべては、正常な状態であれば尿細管で再吸収されて血液循環に戻されるが、カドミウムにより近位尿細管の再吸収機能が低下し、これらの物質の尿中への排泄量が増加することが判明した（参照 85, 86）。

一方、我が国では富山県神通川流域において高度のカドミウム土壤汚染が起こり、近位尿細管機能障害とそれに続く骨軟化症を呈するイタイイタイ病が起こった。以来、カドミウムの慢性ばく露による影響については、腎臓と骨に主眼が置かれた知見が積み重ねられてきた。

b. 近位尿細管機能障害の指標

カドミウムによる近位尿細管機能障害の指標としては、血漿中に存在し糸球体でろ過されるが近位尿細管で再吸収される低分子量蛋白質及び近位尿細管に特異的に局在している蛋白質がある。前者の低分子量蛋白質には、レチノール結合蛋白質（RBP）、リゾチーム、 β 2-MG、 α 1-ミクログロブリン（ α 1-MG）、MT などがある。後者の蛋白質としては、*N*-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ（NAG）がある。前者の低分子量蛋白質は、すべて血液中に存在していることから、近位尿細管機能障害により再吸収能が低下すると、その程度に応じて尿中への排泄量が増加する。尿中への β 2-MG の排泄はカドミウムばく露に対して鋭敏かつ量依存的に反応することから、低分子量蛋白質の中で最も幅広く近位尿細管機能障害の指標として用いられている。NAG は、腎臓の近位尿細管上皮細胞のリソゾームに存在する加水分解酵素である。尿中に排泄される NAG は、近位尿細管上皮細胞から逸脱したもので、尿細管・間質の疾患でその排泄が増加する。

これらの指標の中でも β 2-MG は感度がよく、カドミウムによる近位尿細管機能障害の程度に応じて、尿中濃度が数 $\mu\text{g/g Cr}$ から数百 mg/g Cr まで広い範囲で直線的に変化し、障害度・重症度の分類が可能である（参照 87）。尿中 β 2-MG 濃度が尿中 NAG 濃度と異なる点は、尿細管の数が著しく減少し

た重度の腎機能障害においても、障害の程度に応じて尿中 $\beta 2$ -MG 濃度は増加することである。したがって、血中 $\beta 2$ -MG 濃度が正常で尿中 $\beta 2$ -MG 濃度が増加している場合には近位尿細管機能障害が疑われる。ただし、自己免疫疾患、ウイルス感染症及び $\beta 2$ -MG の産生が増加する悪性腫瘍のような病態においては、血中 $\beta 2$ -MG 濃度が上昇するため、糸球体でろ過される $\beta 2$ -MG の尿中への排泄量も増加する。

c. 我が国で臨床的に用いられてきた近位尿細管機能障害の判定基準

我が国では、イタイイタイ病発症地域のみならず、多くの地域でカドミウム土壌汚染が起こり、住民の腎機能障害を診断するため、様々な臨床的な判定基準が提唱されてきた（表 3-5）。

表 3-5 近位尿細管機能障害の判定基準

(参照 88) ①尿細管リン再吸収率（%TRP）低下＋腎性糖尿＋全般性アミノ酸尿を満たすものを Fanconi 症候群とする ②腎性糖尿又は全般性アミノ酸尿があり、かつ下記の 6 項目のうち 4 項目を満たすもの、及び Fanconi 症候群を多発性近位尿細管機能異常とする ・腎性糖尿（Testape 法 >弱陽性）かつ空腹時血糖正常 ・全般性アミノ酸尿（尿アミノ酸分析） ・%TRP 低下（<79%） ・尿酸クリアランス高値（>0.19） ・重炭酸排泄閾値低下（<25 mEq/L） ・尿細管性蛋白尿（尿蛋白電気泳動又は尿中 RBP >0.4 mg/dL）
(参照 89) 以下の 5 項目のうち 4 項目以上を満たすものを多発性近位尿細管機能異常とする ・腎性糖尿（Testape 法 >+）かつ空腹時血糖<100 mg/dL ・尿中総アミノ窒素>24.3 mmol/g Cr.（尿アミノ酸分析も参考） ・%TRP 低下（<79%） ・尿酸クリアランス高値（>0.19） ・尿細管性蛋白尿(スルホサリチル酸法 >+かつアルブミン/$\beta 2$-MG <13
(参照 90) ①以下の 3 項目のうち 2 項目を満たすもの（近位尿細管機能異常疑い） ・低分子量蛋白尿 ・糖尿 ・全般性アミノ酸尿

②さらに以下の項目を認めるもの（近位尿細管機能異常の存在） ・ %TRP 低下 ・ 血中重炭酸イオン濃度 < 23 mEq/L
(参照 87) 以下の 5 項目の検査をすべて満たすものを多発性近位尿細管機能異常（Fanconi 症候群）とした ・ β 2-MG 再吸収率 (<0.1%) ・ 尿酸クリアランス高値 (>0.13) ・ 腎性糖尿（Testape 法 >+） ・ TmP/GFR <2.5 mg/dL ・ 血中重炭酸イオン濃度 < 21 mEq/L

ファンコニー症候群（Fanconi 症候群）は、近位尿細管の全般性の溶質輸送機能障害により、アミノ酸、糖、重炭酸、無機リンなどの本来近位尿細管で再吸収される物質が尿中への過度の喪失をきたす症候群である。齋藤らはファンコニー症候群と多発性近位尿細管機能異常を区別して定義しているが(参照 88)、他の判定基準では区別はされていない。検査項目としてほぼ共通しているのは、低分子量蛋白質（特に β 2-MG）、糖、アミノ酸、リン、尿酸、重炭酸イオンの尿中への排泄量の増加又は血中重炭酸イオン濃度の低下を確認することである。いずれも 5～6 種類の検査を行い、3～4 項目以上をみたすものを近位尿細管機能障害として診断している。検査項目の組み合わせ、カットオフレベルは判定基準により異なる。

これらの判定基準は臨床的なものであり、実際に富山県のカドミウム汚染地域住民健康影響調査での三次検診の検査項目も含まれている。しかし、住民健康調査では上記の項目を広く調べることは困難であるため、スクリーニング検査として尿中への低分子量蛋白質濃度がよく用いられる。

d. 国内における汚染地域

鉱山国である我が国においては、国内各地において鉱山廃水に含まれるカドミウムが下流の河川、土壌、水田等を汚染し、米をはじめとする農作物のカドミウム汚染を引き起こしてきた。富山県神通川流域における重度のカドミウム汚染によってイタイイタイ病が引き起こされたが、富山県以外でも、石川県、長崎県、兵庫県、秋田県などでの鉱山の廃水によって水田・土壌のカドミウム汚染が起こり、周辺住民の健康調査で近位尿細管機能障害が報告されている。これらの地域は米作地帯であるため、一般の日本人でもカドミウム摂取量は海外より高いレベルにある。我が国において、カドミウム汚染

による腎機能への影響は、骨軟化症を続発したイタイイタイ病のような重度の近位尿細管機能障害から、不可逆性の近位尿細管機能障害を起こして骨代謝の指標が変化するもの、近位尿細管機能の指標は変化するが可逆性であるものまで、様々な程度がある。ただし、これらの段階は連続的であり、明確な区別が困難な場合もある。また、イタイイタイ病については、臨床上の診断基準だけでなく、行政的な「認定基準」がある。

(a) イタイイタイ病

イタイイタイ病は近位尿細管機能障害に加えて骨軟化症も呈するカドミウム中毒の最重症例である。富山県神通川流域の水田土壌は上流の岐阜県吉城郡神岡町にある神岡鉱山に由来するカドミウムに汚染された。そのため、地元の農業従事者は神通川の水の飲食への使用及びカドミウムで汚染された米や他の農産物の摂食により高度のカドミウムばく露を受けた。イタイイタイ病は女性に多く発生した。患者は激しい疼痛を訴え、亀背などの骨格の変形、体躯の短縮、多発骨折等の症状を呈した。1968年に発表された厚生省の公式見解によれば、イタイイタイ病は、カドミウムの慢性中毒により腎臓障害を生じ、次いで骨軟化症をきたし、これに様々な要因（妊娠、授乳、老化、栄養不足等）が誘因となって形成される疾患である。

イタイイタイ病患者の腎機能障害は、糸球体の異常によるものではなく、近位尿細管における再吸収障害が主体であり（参照 91）、腎性糖尿、アミノ酸尿、%TRP の低下がみられ、病態生理学的にはファンコニー症候群であった（参照 92, 93）。1983～1984年に調査された60～80歳のイタイイタイ病患者12名の尿中 β 2-MG濃度の幾何平均値は100,000 $\mu\text{g/g Cr}$ を超え（対照地域は200 $\mu\text{g/g Cr}$ 以下）、尿糖の幾何平均値は約6,000 mg/g Cr （対照地域は50 mg/g Cr 以下）だった（参照 71）。

なお、末期のイタイイタイ病を除いて、カドミウムは腎糸球体に対して基本的には障害作用をほとんど示さない。イタイイタイ病患者の腎臓の病理組織像でも尿細管上皮の萎縮・扁平化・剥離や尿細管内腔の拡大などはみられても糸球体にはほとんど変化がない。イタイイタイ病重症例では糸球体ろ過量が低下することがあるが、それは尿細管糸球体フィードバック機構による二次的な機序によると考えられている。すなわち、近位尿細管機能障害では尿細管でのナトリウム再吸収機能も低下しているために尿中へのナトリウムの排泄量が増加しており、それに緻密斑が反応して糸球体ろ過量が低下する、という機序である（参照 87, 94）。

イタイイタイ病の認定とその基準については「Ⅲ. 2. (2) ②」に記載した。

(b) 富山県神通川流域における健康調査

イタイイタイ病が多発した富山県神通川流域では、環境省（庁）及び富山県がカドミウム汚染地域住民の健康管理を推進するために以下に述べる一連の「カドミウム汚染地域住民健康影響調査」を実施してきた。1969年当初の厚生省通知による住民健康調査では、主として骨軟化症の発見に調査の重点が置かれていた。しかしその後、カドミウムの近位尿細管機能に及ぼす影響についてもより詳細に検討するために、1976年（昭和51年）に環境庁通知により調査方式の一部が改正された（「昭和51年方式」）（参照95）。

1985年からは、1979～1984年の調査における有所見者を対象に経過及び予後調査が実施され、1985～1996年までの調査結果が報告された（参照96, 97）。その結果、尿中 β 2-MG濃度の増加が観察され、近位尿細管機能の悪化が認められた。この報告書においては、尿中 β 2-MGの上昇には加齢による影響が示唆されること等により、近位尿細管機能の経時的変化について今回のデータから判断することは困難である、と総括されている。

これに対して、年齢を補正した比較検討から、尿中 β 2-MG濃度の増加は、単に加齢にともなう生理現象ではなく、カドミウムばく露によって起こることが指摘されている。その根拠として、カドミウムばく露により生体内で合成される低分子量蛋白質MTの尿中濃度が尿中 β 2-MG濃度と同様の挙動を示すこと、その濃度はイタイイタイ病認定患者群と経過観察を要する要観察者群でもっとも高く、次にカドミウム土壌汚染地域住民群であり、非土壌汚染地域住民群ではもっとも低かったとの報告があげられる（参照98）。

行政による健康影響調査だけでなく、富山県神通川流域では多くの調査が継続的に実施されてきた。1967年には腎障害を中心とした大規模な疫学調査が実施された。30歳以上の男女住民全員（6,711名）を対象としたところ、6,093名が受診した（受診率は90%以上）。イタイイタイ病発生地域住民では、非発生地域住民に較べて蛋白尿・尿糖陽性を示すものが多く、その差が明らかになるのは50歳以上であり、しかも高年齢層ほど非発生地域より高い陽性率を示していた（参照99）。

1976年に5～70歳以上の幅広い年齢層の神通川流域住民596名を対象に疫学調査が実施された。尿中カドミウム濃度は全年齢で汚染地域の方が非汚染地域よりも高く、尿蛋白、尿糖、尿中アミノ酸等の濃度は汚染地域の方が年齢とともに高くなる傾向が認められた（参照100）。

1983～1984年には神通川流域の汚染地域にある11の集落で女性187名（55～66歳）を対象に調査が実施された。集落毎の米のカドミウム濃度の

平均値は 0.32～0.57 ppm、尿中カドミウム濃度の幾何平均値は 9.3～23.4 $\mu\text{g/g Cr}$ と極めて高かった。尿中の $\beta 2\text{-MG}$ 濃度、 $\alpha 1\text{-MG}$ 濃度、アミノ態窒素濃度、尿糖濃度、カルシウム濃度、pH の値はいずれも汚染地域の集落の住民の方が別の河川流域の対照集落の住民よりも高かった。近位尿細管機能障害を発症していたと考えられる $\beta 2\text{-MG}$ 濃度 1 mg/g Cr を超え、かつ尿糖濃度 100 mg/g Cr を超えていた人は 64 名、全住民の 38.3%に及んだ（対照集落ではゼロ）（参照 71）。

富山県神通川流域では 1979～2012 年まで 3 次にわたる汚染水田土壌の改良事業が実施された。1994～1995 年に実施された追跡調査では、事業の完了した地区の男女住民において、米のカドミウム濃度及び米からのカドミウムばく露量の低下が観察された。その結果として尿中カドミウム濃度の有意な低下がみられたが、尿中 $\beta 2\text{-MG}$ 濃度及び尿糖濃度は、有意に増加していた。したがって、カドミウムばく露が低減した後でも近位尿細管機能の低下は進行すると考えられた（参照 101, 102）。

さらに、土壌復元事業完了後の汚染地域及び非汚染地域の女性住民（それぞれ 129 名及び 123 名）を対象に横断研究が 2003 年に実施された。米のカドミウム濃度は低下し、非汚染地域よりも低かった。しかし、血中及び尿中カドミウム濃度は汚染地域で高く、尿中 $\alpha 1\text{-MG}$ 及び $\beta 2\text{-MG}$ 濃度も汚染地域で高かった。汚染地域住民のうち 5 名は尿中 $\beta 2\text{-MG}$ 濃度が 3,000 $\mu\text{g/g Cr}$ を超え、そのうち 3 名は 10,000 $\mu\text{g/g Cr}$ を超えていた。したがって、土壌復元事業の完了後も神通川流域の住民の間では明らかな近位尿細管機能障害を示す人が散発的に存在することが判明した（参照 103）。

(c) 全国のカドミウム土壌汚染地域における健康調査

富山県神通川流域以外のカドミウム土壌汚染地域においても住民健康調査が実施されてきた。

1969～1984 年にかけて、我が国の主要なカドミウム土壌汚染地域をほぼ網羅するかたちで、秋田、福島、群馬、富山、石川、兵庫、長崎及び大分の 8 県においてカドミウム土壌汚染地域住民健康調査が実施された。第 1 次～第 3 次検診が実施され、低分子量蛋白尿、尿糖及び全般的アミノ酸尿の 3 項目のうち 2 項目以上に該当する場合を「近位尿細管機能障害の疑い」とし、さらに%TRP が 80%以下のリン再吸収機能の低下、血中重炭酸イオン濃度が 23 mEq/L 未満のアシドーシスを認める場合には「近位尿細管機能障害の存在」と診断した。この調査結果から、富山県以外のカドミウム汚染地域においても、近位尿細管機能障害やその疑いがある者が非汚染地域に比べて多く、カドミウム汚染レベルとの間に有意な相関があった（参照

104)。

長崎県対馬の対州鉱山に由来するカドミウム土壤汚染が発生した、厳原町（現：対馬市）佐須地区住民の 10 年間にわたる観察では、初回調査時に尿中 β 2-MG 濃度 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上を示した 16 名の尿中 β 2-MG 濃度の幾何平均値は、10 年後に 2 倍近く上昇したのに対して、初回時に 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 未満の 30 名では、顕著な変化はみられなかった（参照 105）。また、1980～1983 年に土壤改良が行われた後の汚染地域住民 275 名の 1997 年までの死亡率を調べた結果、尿中 β 2-MG 濃度が 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上であった者の標準化死亡比（SMR¹²、対馬全体を 100 とする）は 138 で、1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 未満の者は 66 だった（参照 106）。

石川県梯川流域には上流の尾小屋鉱山由来のカドミウム土壤汚染地域が存在した。この地域では 1974 年及び 1975 年に初めて大規模なカドミウムの健康影響調査が実施され（対象者 2,691 名）（参照 107）、1981～1983 年にも 3,465 名の住民を対象に調査が実施された（受診率 91%）（参照 108）。後者の調査では、尿中 β 2-MG 濃度が 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上を示したものは、汚染地域では 50 歳以上の男性の 14.3%、女性の 18.4%であり、非汚染地域の全男性 6%、全女性の 5%よりも有意に多かった。

石川県梯川流域の高度汚染地域住民における汚染水田土壤改良後 5 年間の追跡調査では、観察開始時に尿中 β 2-MG 濃度 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 未満であった被験者の大部分は、5 年後においても 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 未満であり、増加はみられなかった。しかし、開始時に 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上の数値であった被験者では、5 年後には明らかな増加が認められた（参照 109）。また、住民 3,178 人の 9 年間の死亡率を追跡した結果、尿中 β 2-MG 濃度が 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上の者の SMR（日本全体を 100 とする）は 100 を超えていた（参照 110）。

兵庫県市川・丸山川流域の土壤は、生野鉱山等によりカドミウムに汚染された。汚染地域の 30 歳以上の住民 1 万名以上から採尿を行い、カドミウムの影響による近位尿細管機能障害の可能性があると考えられる者 13 名が選別された。この 13 名の尿中カドミウム濃度の平均値は 13.1 $\mu\text{g/L}$ であり、尿糖陽性者は 7 名であった（参照 111）。また、汚染地域の 50 歳以上の住民の早朝尿を分析した報告では、蛋白尿、尿糖ともに対照地域住民の約 2 倍の陽性率を示し、尿中 β 2-MG 濃度が 10,000 $\mu\text{g/L}$ 以上の者の割合は、汚染地域で 7.1%、非汚染地域で 0.65%であった（参照 112）。

秋田県には全県にわたって鉱山が散在していたため、鉱山及び製錬所の位置と一致するように多数のカドミウム土壤汚染地域が存在していた。

¹² SMR : Standard mortality ratio

1972 年及び 1973 年に全県 17 カ所の 3,182 名を対象にカドミウムについての住民健康調査が実施された。蛋白尿及び尿糖異常出現率は 13.0% (対照 4.8%)、尿中カドミウム濃度 10 $\mu\text{g/L}$ 以上の者の割合は 4.0% (対照 0.5%) であった (参照 113)。

特に秋田県北部の小坂町では小坂鉱山と小坂製錬所のためにカドミウム土壌汚染が発生しており、鉱山周囲の集落で詳細な住民健康調査が実施された。1975 年に小坂町の 7 つの集落で 50～69 歳の男女住民 156 名を対象に実施された健康調査の結果は、カドミウム摂取量の平均値は 150 $\mu\text{g/日}$ (対照 40 $\mu\text{g/日}$)、尿中カドミウム濃度の平均値は 7.5 $\mu\text{g/L}$ (対照 2 $\mu\text{g/L}$) で高 β 2-MG 尿症 ($>700 \mu\text{g/g Cr}$) の出現率は 14% (対照 3%) であった (参照 72)。また、1972～1975 年には小坂町の細越集落で 35～70 歳以上の男女住民 147 名を対象に住民健康調査が実施され、10 名が多発性近位尿細管機能異常症と診断された (参照 114)。

e. 国内における近位尿細管機能障害と尿中カドミウム濃度又はカドミウム摂取量との関係に関する調査

(a) 近位尿細管機能障害と尿中カドミウム濃度との関係

Ikeda ら (2003) は、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尿中カドミウム濃度と尿中 β 2-MG 濃度の幾何平均値が記述されている 12 論文を検索した。そして、尿中 β 2-MG 濃度の上昇につながる尿中カドミウム濃度の閾値を解析し、男女とも尿中カドミウム濃度が 10～12 $\mu\text{g/g Cr}$ を超えた場合に尿中 β 2-MG 濃度が著しく上昇することを確認した (参照 115)。さらに、Ikeda ら (2005) は、新たに検索した論文を含む 51 論文のデータを用い、低濃度の尿中 β 2-MG 濃度についても解析した。両者の間にホッケースティック型の関連を認め、尿中 β 2-MG 濃度 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ に相当する尿中カドミウム濃度を 8～9 $\mu\text{g/g Cr}$ 、尿中 β 2-MG 濃度を上昇させる尿中カドミウム濃度の閾値を 4 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上と結論した (参照 116)。

国内のカドミウム汚染地域及び非汚染地域を対象として、ベンチマークドーズ (BMD) 法を用いて、尿中 β 2-MG 濃度増加と関連する尿中カドミウム濃度の閾値が検討されている。Suwazono ら (2011) は、石川県梯川流域の汚染地域住民 3,103 名 (男性 1,397 名、女性 1,706 名) 及び非汚染地域住民 1,509 名 (男性 650 名、女性 859 名) を対象に尿中カドミウム濃度、尿中 β 2-MG 濃度を測定し、BMD₀₅ とベンチマークドーズ信頼下限値 (BMDL)₀₅ (バックグラウンドにおける有病率を 5%、ベンチマークレス

ポンス (BMR¹³) を 5%として計算) を求めた。BMD₀₅ (BMDL₀₅) は男性で 4.0 (3.5) $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で 4.0 (3.7) $\mu\text{g/g Cr}$ であったと報告している (参照 117)。一方、同じ石川県の汚染地域と非汚染地域の住民を対象とした Kobayashi ら (2008) の報告では、尿中 β 2-MG 濃度のカットオフ値を 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ としたときの尿中カドミウム濃度の BMDL₀₅ の値は、性、年齢による変動が大きく、2.4~10.4 $\mu\text{g/g Cr}$ と大きなばらつきがみられ、年齢が上がるにつれて BMDL₀₅ は低い値となった (表 3-6) (参照 118)。

¹³ BMR : Benchmark Response

表 3-6 BMD 法により求めた腎機能指標（尿中 β 2-MG）に影響を及ぼす尿中カドミウム濃度

地域	性	年齢 (歳)	人数	BMD ₀₅ (μ g/g Cr)	BMDL ₀₅ (μ g/g Cr)	モデル	β 2-MG カットオフ値 (μ g/g Cr)*	その他の情報	参照
汚染地域（石川）＋ 非汚染地域（石川、 千葉）	男	55	902	7.7	7.1	Logistic regression	1,000	－	(参照 118)
		65	963	4.7	4.3				
		75	713	2.7	2.4				
	女	55	1,174	10.9	10.4				
		65	1,312	6.3	5.9				
		75	968	3.1	2.6				
汚染地域（石川）＋ 非汚染地域（石川、 千葉）	男	63.3±8.8	2,047	4.0	3.5	Hybrid (Crump 2002) SPSS 12.0.2	915.5	－	(参照 117)
	女	63.6±8.9	2,565	4.0	3.7		897.1		
Ni-Cd 電池工場従業員（フランス、スウェーデン、米国）	男女	50-59	559	9.6	5.9	Hill model	－	－	(参照 119)
	Non-smoker			12.2	5.5	(USEPA BMD			
	Ever-smoker			4.3	3.5	Software 2.1.1)			
タイ（汚染地域＋非汚染地域）	男	>40	270	11.3	6.9	Hybrid	2,004		(参照 120)
	女		411	12.9	8.1		1,815		
中国	女	35-54	269	2.38	1.49	Quantal-linear (USEPA BMD Software 2.0)	84%	AIC=246.67, P=0.30	(参照 121)
				3.80	2.18		90%	AIC=189.80, P=0.52	
			221	0.71	0.53		84%	AIC=227.15, P=0.67	
				0.99	0.74		90%	AIC=190.92, P=0.31	

注) BMDL₀₅ の中央値は 3.50（ただし、(参照 118) は同じ集団のため除いて算出）。

*カットオフ値は対数正規分布を仮定して対象集団の値から算出した上限値（幾何平均値×幾何標準偏差）である。

(b) 近位尿細管機能障害とカドミウム摂取量との関係

石川県と秋田県において、カドミウム汚染地域と非汚染地域の住民を対象に、近位尿細管機能障害と食事からのカドミウム摂取量について詳細な調査が行われた。Nogawa ら (1989) は、1981～1982 年に、石川県梯川流域のカドミウム汚染地域住民 3,508 名のうち自家産米のみを摂取している 1,850 名及び同県内の非汚染地域住民 294 名を対象に、累積カドミウムの摂取量（一生涯に摂取したカドミウム量）と尿中 β 2-MG 濃度増加（1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上）の有病率との間の用量-反応関係を検討した。個人における累積カドミウム摂取量は、次の式で計算された。

$$\{ \text{地域で生産された米のカドミウム濃度 (ppm) の平均} \times \text{当時の平均一日米摂取量 (333.5 g)} + \text{当時の米以外からの一日カドミウム摂取量 (34 } \mu\text{g)} \} \times 365 \text{ 日} \times \text{汚染地域居住期間 (年)} + \text{非汚染地域における平均一日カドミウム摂取量 (50 } \mu\text{g)} \times 365 \text{ 日} \times \text{非汚染地域居住期間 (年)}$$

米のカドミウム濃度の平均（3 段階）、年齢階級（4 群）で分けた 12 群の平均累積カドミウム摂取量と尿中 β 2-MG 濃度増加の有病率との間には有意な正の関連が認められた（線形回帰、年齢調整なし）。尿中 β 2-MG 濃度増加の有病率が対照群と同じになる累積カドミウム摂取量は、男女とも約 2.0 g と計算された。摂取期間を 50 年とし、体重あたりの週間摂取量を計算すると、14.4 $\mu\text{g/kg 体重/週}$ （ $2,000,000 \mu\text{g} \div 50 \div 365 \div 53.3 \text{ kg} \times 7 \text{ 日}$ ）となった（参照 122）。

Kubo ら (2017) は、BMD 法を用いて、Nogawa ら (1989) が 1981～1982 年に行った調査のデータ（汚染地域住民 3,013 名及び対照地域 278 名）を再解析した。累積カドミウム摂取量の計算方法は Nogawa ら (1989) の報告と同じであるが、解析の単位は地区ではなく個人であった（年齢調整あり）。尿中 β 2-MG 濃度増加に対する累積カドミウム摂取量の閾値に相当する BMD_{05} 及び BMDL_{05} を計算した結果、 BMD_{05} （ BMDL_{05} ）は男性で 2.2（1.8）g、女性で 1.5（1.3）g だった（表 3-7）（参照 123）。

表 3-7 BMD 法により求めた腎機能指標（尿中 β 2-MG）に影響を及ぼす食事からの累積カドミウム摂取量

地域	性	年齢 (歳)	人数	BMD ₀₅ (g)	BMDL ₀₅ (g)	モデル	β 2-MG カ ットオフ値 (μg/g Cr)*	その他の情報	参照
汚染地域（石川）＋ 非汚染地域（石川）	男	62.6±9.1	1,491	2.2	1.8	Hybrid	1029.8	食事摂取量は、米のカドミウム濃度、米摂取重量 333.5 g/日、汚染地域の米以外のカドミウム摂取量 34 μg/日、汚染地域居住年数、非汚染地域カドミウム摂取量 50 μg/日、非汚染地域居住年数から計算、年齢調整あり	（参照 123）
	女	63.2±9.4	1,800	1.5	1.3		1167.9		
中国	男女	平均 49.5- 55.3	790 (男 302, 女 488)	1.7	1.3	Log-logistic	500	AIC=693.8, P>0.1	（参照 124）
				1.9	1.4	Gamma		AIC=695.3, P>0.1	
						(USEPA BMD2.6.01)		食品は、米、キャベツ、豆、とうがらし、かぶら、豚肉。食品摂取重量×カドミウム濃度から計算、年齢調整おそらくあり	
中国	男女	平均 45.6- 46.1	342 (男 169, 女 173)	2.11	0.94	Log-logistic	800	食事のみ、P for goodness of fit >0.1	（参照 73）
				2.21	1.11	Log-probit			
				2.15	0.88	Gamma			
				2.44	0.79	Log-logistic		食事＋喫煙、P for goodness of fit >0.1	
				2.53	0.95	Log-probit			
				2.47	0.73	Gamma			
						(USEPA BMD2.6.01)		食事摂取量は、食品摂取重量×カドミウム濃度から計算。喫煙からの摂取量をタバコ消費量×タバコ中カドミウム濃度×0.1 として計算、年齢調整なし	

*カットオフ値は対数正規分布を仮定して対象集団の値から算出した上限値（幾何平均値×幾何標準偏差）である。

Horiguchi ら (2013) は、秋田県の鉾山下流の大館市及び鉾山近辺の鹿角市と小坂町の農家の女性 (40~79 歳) を対象に調査を実施した。また、秋田県内の山本郡三種町・八峰町、南秋田郡五城目町を対照地域に設定し、対照地区 A (三種町・八峰町・五城目町、222 名)、汚染地区 B (大館市、623 名)、汚染地区 C (鹿角市・小坂町、355 名) の 3 地区間でのカドミウムばく露レベルと近位尿細管機能が比較された。

A、B 及び C の 3 地区の全年齢の平均尿中カドミウム濃度はそれぞれ 3.03、4.38 及び 6.24 $\mu\text{g/g Cr}$ であったため、汚染の程度は B 地区 < C 地区であると考えられた。尿中カドミウム濃度は年齢に依存して高くなり、特に C 地区では 70~79 歳の尿中カドミウム濃度は A 地区の約 3 倍の 9.34 $\mu\text{g/g Cr}$ であった。

尿中 β 2-MG 濃度の中央値を年代間及び地区間で比較すると、40~50 歳代では地区間で有意差はなかったが、60 歳代では B 地区と C 地区が A 地区よりも有意に高い値であった。C 地区の 70 歳代では尿中 β 2-MG 濃度の中央値が 500 $\mu\text{g/g Cr}$ に近い値であった。尿中 β 2-MG 濃度の分布を 300 $\mu\text{g/g Cr}$ (初期の近位尿細管機能障害) と 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ (不可逆性の近位尿細管機能障害) で区切って観察すると、C 地区の 70 歳代で尿中 β 2-MG 濃度が 1000 $\mu\text{g/g Cr}$ を超える人の割合が 25.9%であり、A 及び B 地区の 10.0% 及び 10.3% より高かった (図 3-2、表 3-8)。 χ^2 検定で判定すると、40、50 及び 60 歳代では有意ではなかったが、70 歳代では有意であった (表 3-8)。C 地区には、高度のカドミウムばく露 (尿中カドミウム濃度 18.87 $\mu\text{g/g Cr}$) と近位尿細管機能障害 (尿中 β 2-MG 濃度 15,300 $\mu\text{g/g Cr}$) を示す 75 歳の女性が 1 名いた。

以上の結果から、B 地区では A 地区よりも高いカドミウムばく露を受けてはいるものの明らかな近位尿細管機能への影響はみられないのに対して、C 地区ではより高度のカドミウムばく露を受けており、特に 70 歳代で近位尿細管機能障害が現れていると考えられた (参照 125)。

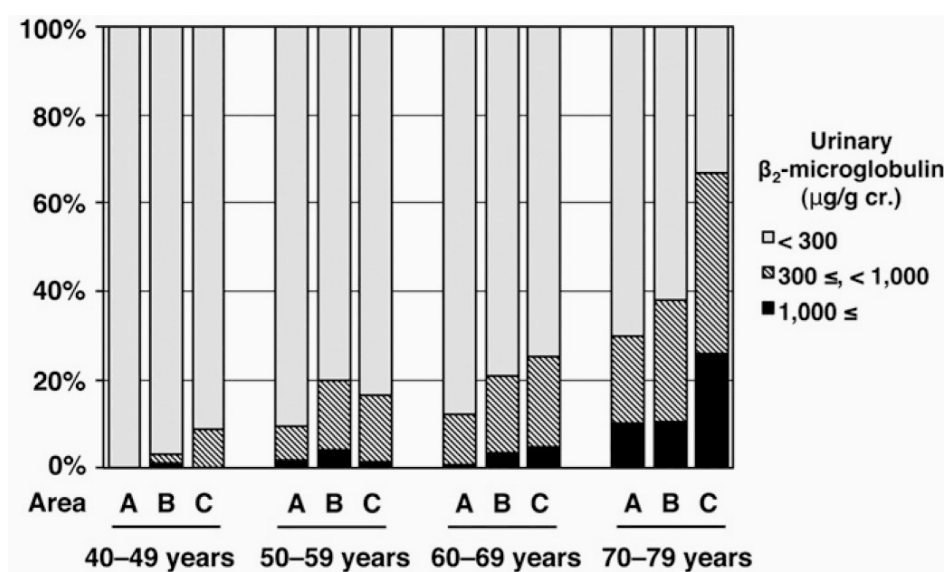


図 3-2 秋田県の 3 地区（A、B、C）における尿中 β 2-MG 濃度の年齢別分布
(参照 125)

表 3-8 70 歳代における尿中 β 2-MG 濃度の分布

尿中 β 2-MG 濃度	A 地区	B 地区	C 地区
Total	30 (100.0)	58 (100.0)	27 (100.0)
<300 $\mu\text{g/g Cr}$	21 (70.0)	36 (62.1)	9 (33.3)
300 $\leq$, <1,000 $\mu\text{g/g Cr}$	6 (20.0)	16 (27.6)	11 (40.7)
$\geq$ 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$	3 (10.0)	6 (10.3)	7 (25.9)

n (%) ; χ^2 test: p=0.047

(参照 125)

上述の秋田県のカドミウム汚染地域住民におけるカドミウム摂取量が推定されている。2000～2001 年の大館市（B 地区）での調査結果に基づき、米と味噌のカドミウム濃度と DHQ¹⁴（食物摂取頻度調査（FFQ）に個人の調理及び調味に関する情報を加えたもの、料理食品項目は 110 種類）による米と味噌の摂取量、及び一般の日本人の平均的な米からのカドミウム摂取量と摂取割合から、カドミウム摂取量を推定すると、平均値は 5.7～6.7 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週となり、当時の PTWI 7 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週に近い値であった。また、33～51%の人が PTWI を超えるカドミウムを摂取していた。しかし、このような地域においても明らかな近位尿細管機能への影響が現れていなかったため、当時の PTWI 7 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週は妥当であると考えられた（参照 126）。

¹⁴ DHQ : Diet History Questionnaire

より精密なカドミウム摂取量の推定をするために、2003 年に大館市（参照 125 の B 地区）と鹿角市、小坂町（参照 125 の C 地区）¹⁵において地元で一般に摂取されている 100 種類の食品をスーパーマーケットや市場で購入してカドミウム濃度を測定し、前述の住民健康調査で実施した DHQ で得られた食品摂取量を掛けてカドミウム摂取量を算出した。その結果、B 地区及び C 地区での Cd 摂取量の中央値はそれぞれ 7.2 及び 6.0 µg/kg 体重/週となった。さらに、モンテカルロシミュレーションによる確率論的推定を行っても、それぞれ 7.0 及び 6.0 µg/kg 体重/週とほぼ同じ結果が得られた。ただし、C 地区で実施した住民健康調査は米のカドミウム濃度の低減対策である湛水管理による栽培が始まった頃であったため、それ以前の実際のカドミウム摂取量よりも低い推定値になっていると推測された。この調査対象者は農家の女性であり、自家産米を主に摂取するため、湛水管理の開始前後の米のカドミウム濃度の変化の影響を強く受けた。一方、B 地区で健康調査を実施したのは湛水管理が始まる直前であったため、B 地区のカドミウム摂取量の推定値は妥当であると考えられた（参照 127）。

f. 海外のカドミウム土壤汚染地域における健康調査

カドミウム汚染地域でのカドミウムばく露と腎機能への影響については海外の事例も報告されている。Chen ら（2018a）は、中国江西省のスズ及びタングステンの採掘場がある汚染地域及び非汚染地域の住民 342 名を対象に、食事からのカドミウム摂取量、総カドミウム摂取量、尿中及び血中カドミウム濃度と腎臓への影響との関連について調査を行った。対象地域では、住民は自家栽培されたタバコを吸っていたため、タバコもカドミウムのばく露源であった。非汚染地域および汚染地域におけるタバコ中カドミウム濃度は、それぞれ 1.86 及び 17.6 mg/kg であった。総カドミウム摂取量は、次の式で計算された。

$$(\text{食品中カドミウム濃度} \times \text{食品摂取重量}) + \text{水中カドミウム濃度} \times \text{水摂取量} + \text{タバコ中カドミウム濃度} \times \text{タバコ消費量} \times 0.1$$

食事からのカドミウム摂取量は汚染地域で高く、タバコからのばく露を加えた総カドミウム摂取量も同様であった。尿中及び血中カドミウム濃度も汚染地域で高かった。尿中 β 2-MG 濃度は食事、血中及び尿中のカドミウム濃度と相関がみられ、食事からのカドミウム摂取量と最も強い相関がみられた。

¹⁵ (参照 127)では A 地区を対象外としたため、(参照 125)の B、C 地区がそれぞれ A、B 地区と記載されている。この評価書では(参照 125)の A, B, C 地区のまま表記した。

尿中 β 2-MG 濃度 ($>800 \mu\text{g/g Cr}$) をエンドポイントとすると、総カドミウム摂取量の BMD_{05} (BMDL_{05}) は $2.44 \sim 2.53$ ($0.73 \sim 0.95$) g と推定された。食事からの摂取量のみに限ると、 BMD_{05} (BMDL_{05}) は $2.11 \sim 2.21$ ($0.88 \sim 1.11$) g であった (表 3-7) (参照 73)。しかし、この報告では性別と年齢は考慮されていない。

Chen ら (2018b) は、中国南西部のカドミウム非汚染地域、中等度汚染地域、高濃度汚染地域の住民 790 名 (男性 302 名、女性 488 名) を対象とした ChinaCad Study において、食事からの累積カドミウム摂取量と腎臓への影響との関連について調査した。カドミウム濃度を測定した食品は、米、キャベツ、豆、とうがらし、かぶら、豚肉であった。カドミウム摂取量は、食品摂取重量 $\times$ 食品中カドミウム濃度から計算された。累積カドミウム摂取量、尿中及び血中カドミウム濃度は汚染レベルに比例して高かった。尿中 β 2-MG 濃度 ($>500 \mu\text{g/g Cr}$) をエンドポイントとして用いると、累積カドミウム摂取量の BMD_{05} (BMDL_{05}) は $1.7 \sim 1.9$ ($1.3 \sim 1.4$) g と推定された (表 3-7) (参照 124)。累積カドミウム摂取量で群分けした解析では、NAG 及びその isoform B (NAGB) の尿中濃度増加のオッズ比が上昇し、腎臓への影響を示すバイオマーカーとして鋭敏な指標であることが示された (参照 124)。ただし、この調査については、カドミウム濃度を測定した食品の数が少ない点に注意しておく必要がある。

Hu らは、中国中央部の 2 つのカドミウム汚染地域 (地域 A 及び地域 B) において、非喫煙女性 (35~54 歳) を対象とした調査を行った。地域 A 及び地域 B とそれらの対照地域の調査対象住民は、それぞれ 139 名及び 130 名、105 名及び 116 名だった。尿中 β 2-MG 濃度の 84% 値である約 $1,000 \mu\text{g/g Cr}$ をカットオフ値とした場合、尿中カドミウム濃度の BMD_{05} (BMDL_{05}) は、地域 A で 2.38 (1.49) $\mu\text{g/g Cr}$ 、地域 B では 0.71 (0.53) $\mu\text{g/g Cr}$ だった (表 3-6) (参照 121)。

Nishijo ら (2014) は、タイのメーソートで汚染地域住民 600 名 (男性 230 名、女性 370 名) 及び非汚染地域住民 81 名 (男性 40 名、女性 41 名) を対象に調査を行った。汚染地域住民の尿中カドミウム濃度の幾何平均値は男性で $6.3 \mu\text{g/g Cr}$ 、女性で $7.0 \mu\text{g/g Cr}$ 、血中カドミウム濃度の幾何平均値は男性で $6.9 \mu\text{g/L}$ 、女性で $5.2 \mu\text{g/L}$ であった。尿中及び血中カドミウム濃度と尿中 β 2-MG 及び NAG 濃度に関連がみられた。尿中 β 2-MG 濃度の増加に対する尿中カドミウム濃度の BMD_{05} (BMDL_{05}) は、男性で 11.3 (6.9) $\mu\text{g/g Cr}$ (カットオフ値 $2,004 \mu\text{g/g Cr}$)、女性で 12.9 (8.1) $\mu\text{g/g Cr}$ (カットオフ値 $1,815 \mu\text{g/g Cr}$) であった (表 3-6) (参照 120)。

Qing ら (2021a) は、中国、香港又は台湾の尿中カドミウム濃度と β 2-MG、

NAG、アルブミン及びRBPとの関連について調査している文献を検索し、EFSAと同様のトキシコキネティックモデルを用いて食事からのカドミウム摂取量を推定し、TDI（耐容一日摂取量）を算出した。尿中カドミウム濃度と β 2-MG及びNAGに関連がみられた。この解析で最も鋭敏な指標であったNAGを用いて推定した食事からのカドミウム摂取量は16.8 $\mu\text{g}/\text{日}$ であり、体重60 kgで除した0.28 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日をTDIとした（参照128）。

Chaumontら（2011）は、ニッケル・カドミウム電池工場で職業的にカドミウムにばく露されたフランス、ベルギー及び米国の作業者の尿中カドミウム濃度と尿中 β 2-MG濃度との関係を調べた。尿中カドミウム濃度が10 $\mu\text{g}/\text{g}$ Crを超えると尿中 β 2-MG濃度が上昇し、尿中カドミウム濃度のBMD₀₅（BMDL₀₅）は9.6（5.9） $\mu\text{g}/\text{g}$ Crであったと報告している。さらに、喫煙の有無によって分けると、非喫煙者では12.2（5.5） $\mu\text{g}/\text{g}$ Cr、喫煙者では4.3（3.5） $\mu\text{g}/\text{g}$ Crであった（表3-6）（参照119）。

Gamoら（2006）は、一般環境でカドミウムにばく露された住民（汚染地域及び非汚染地域住民を含む）に関する文献からのデータのみを使用し、年齢や性別により区分したサブ集団からの尿中カドミウム濃度と尿中 β 2-MG濃度増加の用量-反応関係について検討した。尿中 β 2-MG濃度のカットオフ値を1,000 $\mu\text{g}/\text{g}$ Crとしてメタアナリシスを行い、尿中カドミウム濃度の最大耐容濃度（ β 2-MG排泄増加の有病率が統計学的に有意に上昇しない最大幾何平均として定義）は2～3 $\mu\text{g}/\text{g}$ Crであると見積もっている（参照129）。

g. カドミウム非汚染地域における腎機能の評価

カドミウム汚染のない地域において、尿中カドミウム濃度と尿中 β 2-MG濃度との間に正の関連があることが報告されている。Unoら（2005）、Kobayashiら（2006）、Suwazonoら（2011）らは、我が国の非汚染地域（千葉県、富山県、滋賀県及び和歌山県）において尿中カドミウム濃度と尿中 β 2-MG濃度との間に有意な正の相関を認め、BMD法を用いて尿中カドミウム濃度の閾値に相当するBMD₀₅及びBMDL₀₅を求めている（参照130-132）。対象集団、解析方法や尿中 β 2-MGのカットオフ値などは報告によって異なるものの、BMD₀₅は0.5～8.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ Cr、BMDL₀₅は0.4～7.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ Crと、得られた結果には大きなばらつきがあった（表3-9）。同様の解析は、我が国及び中国の他の研究者によっても行われている（参照133-135）。Sakuragiら（2012）の報告は、我が国の非汚染地域住民17,375名（16県）について解析しており、BMD₀₅（BMDL₀₅）は、全体では2.46（2.32） $\mu\text{g}/\text{g}$ Crであったが、尿中クレアチニン濃度や尿中カドミウム濃度によって結果に約4倍のばらつきがみられた（BMD₀₅：1.05～4.82 $\mu\text{g}/\text{g}$ Cr）、（BMDL₀₅：0.86～3.82

μg/g Cr) (参照 133)。Ikeda ら (2012) の報告では、非汚染地域の 50 歳代住民 5,306 名において、BMD₀₅ (BMDL₀₅) は 4.11 (2.97) μg/g Cr と推定された。なお、この調査では、腎皮質中カドミウム濃度の低下が起きるとされる 60 歳以上の人は含まれていない (表 3-9) (参照 134)。

一方、非汚染地域において、両者の間に有意な関連はみられないとする報告もある。Moriguchi ら (2010) は、カドミウムばく露がやや高いとされる日本海沿岸の非汚染地域 (秋田、山形、新潟、富山及び石川県) において調査を行った。尿中カドミウム濃度の幾何平均値は、4 県で全国値より有意に高かったが、尿中 β 2-MG 濃度は 1 県のみで有意に高く、3 県で有意に低かった。尿中 β 2-MG 濃度が 1,000 μg/g Cr を超える人の有病率は 1 県のみで有意に高かったが、個人における尿中カドミウム濃度の検討から、カドミウムばく露との関連は考えにくかったとしている (参照 136)。

一般に、カドミウムによる腎臓への影響が出現する前の段階では、尿中カドミウム濃度は、体内ばく露量や腎皮質中カドミウム濃度を反映するといわれている (参照 137)。しかし、原因を問わず低分子量蛋白尿が発生すると、尿中 MT の排泄量の増加とともにそれに結合したカドミウムの尿中への排泄量も増加すると考えられる。この場合、尿中カドミウム濃度の上昇は、低分子量蛋白尿による結果であり、尿中カドミウム濃度は純粋なばく露指標とはいえない。さらには、尿中カドミウム濃度と尿中低分子量蛋白濃度との正の関連は、重金属が結合する低分子量蛋白の再吸収の個人間変動や尿流量の変化などの生理的変動によるもので、カドミウムの毒性を示すものではないとする論文がある (参照 138, 139)。

以上、非汚染地域の調査では、尿中カドミウム濃度と尿中 β 2-MG 濃度との間に統計学的に関連がみられるかどうか、両者に正の関連がみられた場合にそれをカドミウムの毒性によるものと判断するかどうかについて、これまでの結果や見解は必ずしも一致していない。また、BMD 法を用いて尿中カドミウム濃度の閾値を推定している報告は多いが、結果には大きなばらつきがある。

表 3-9 BMD 法により求めた非汚染地域における腎機能指標（尿中 β 2-MG 濃度）に影響を及ぼす尿中カドミウム濃度

地域	性	年齢 (歳)	人数	BMD ₀₅ ($\mu\text{g/g Cr}$)	BMDL ₀₅ ($\mu\text{g/g Cr}$)	方法	β 2-MG カ ットオフ値 ($\mu\text{g/g Cr}$) *	参照
富山、和歌 山、滋賀	男	40-59	410	0.5	0.4	Quantal linear (USEPA BMD Software 3.1.1)	233(84%)	(参照 130)
	女		418	0.9	0.7		274(84%)	
千葉	男	>50	1114	2.9	2.4	log-logistic (USEPA BMD Software 3.1.1)	507(84%)	(参照 131)
	男			6.4	4.5		994(97.5%)	
	女		1664	3.8	3.3		400(84%)	
	女			8.7	7.3		784(97.5%)	
千葉	男	>50	547	3.4	2.6	Hybrid (Crump 2002)	708	(参照 132)
	女		723	1.7	1.4		415	
日本 16 県	全体 (範囲)	48.7 $\pm$ 10.1	17375	2.46 (1.05~4.82)	2.32 (0.86~3.82)	Hybrid (Budtz- Jorgensen 2001)	(95%)	(参照 133)
日本 16 県	男女	50-59	5306	4.11	2.97	Continuous (USEPA 2010)	—	(参照 134)
中国	男	$\leq 10 \sim$	469	1.24	0.62	log-logistic (USEPA BMD Software 2.4)	780(90%)	(参照 135)
	女	≥ 71	465	1.35	0.64		690(90%)	

注) BMDL₀₅ の中央値は 1.05 。 ((参照 131) は同じ集団のため除いて算出) 。

* カットオフ値は対数正規分布を仮定して対象集団の値から算出した上限値 (幾何平均値 $\times$ 幾何標準偏差) である。 () 内の % に相当する実測値があれば記載した。

h. カドミウムによる近位尿細管機能障害に影響を及ぼす因子

(a) 性・年齢

イタイイタイ病患者は女性が大多数を占めることは以前よりよく知られているが(参照 91)、それには妊娠、出産、授乳などが関与していると考えられている。閉経前の女性は慢性的な鉄欠乏状態にあるために消化管からのカドミウムの吸収が亢進している可能性がある。「Ⅲ. 1. (1)」で述べたように、20~30 歳代の女性における消化管からのカドミウムの「見かけの吸収率」が 44%になるとの報告もある(参照 37)。一方で、富山県神通川流域や他のカドミウム土壌汚染地域ではカドミウムによる近位尿細管機能障害の発生には性差があまり認められていない (参照 99, 114, 140)。

年齢はカドミウムによる近位尿細管機能障害の発生に影響する。近位尿細管機能の低下もカドミウムの腎臓への蓄積も、いずれも加齢によって進

行するため、カドミウムによる近位尿細管機能障害は加齢によって進行することは当然であるといえる。秋田県のカドミウム土壌汚染地域の女性において、年齢と尿中カドミウム濃度で階層化して尿中 β 2-MG濃度を比較したところ、尿中カドミウム濃度が10 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上の群においても尿中 β 2-MG濃度は60歳以下では上昇せず、70歳代で上昇することが観察された(図3-2)(参照125)。

(b) 鉄欠乏

「Ⅲ. 1. (1)」で述べたように、カドミウムの消化管からの吸収は鉄欠乏があると亢進する。Järup ら(1998)は、カドミウム摂取量が30 $\mu\text{g/日}$ 及び70 $\mu\text{g/日}$ の場合、一般集団においては、それぞれ1%及び7%に腎機能障害が観察されること、また、鉄欠乏のある集団では、それぞれ5%及び17%に腎機能障害が起こると推定している(参照141)。

我が国の非汚染地域において、Tsukahara ら(2003)は、成人女性1,482名の末梢血と一時尿を採取して解析を行っている。非喫煙者1,190名を貧血群(ヘモグロビン $<10\text{ g/100 mL}$ 、フェリチン $<20\text{ ng/mL}$)37名、鉄欠乏群(ヘモグロビン $\geq 10\text{ g/100 mL}$ 、フェリチン $<20\text{ ng/mL}$)388名及び対照群(ヘモグロビン $\geq 10\text{ g/100 mL}$ 、フェリチン $\geq 20\text{ ng/mL}$)765名に分け、貧血群及び鉄欠乏群について年齢及び居住県を一致させた対を対照群から選出し、貧血群とその対照群の36対、鉄欠乏群とその対照群280対の比較を行った。その結果、貧血群、鉄欠乏群いずれの群でも尿中のカドミウム濃度、 α 1-MG濃度及び β 2-MG濃度は有意な上昇を示さなかったことから、一般の日本人成人女性に広く認められる、治療の対象にはならない程度の潜在的な貧血及び鉄欠乏では、カドミウムの吸収は有意な上昇には至らないと結論している(参照40)。

② 骨への影響

カドミウムばく露による近位尿細管機能障害が継続した結果、さらにカルシウム・リン代謝異常をきたし、骨軟化症などの骨障害に至るまでには、生化学的・病理学的変化が認められないものからイタイイタイ病を頂点とする重度な影響まで、複数の段階がある。実際には、それらの段階の差は明確ではなく、多様性を持つスペクトラムを形成している。我が国においては、イタイイタイ病について行政的な認定が行われてきた。近年、中国のカドミウム汚染地域での調査により、腎障害だけでなく、骨折を伴う骨障害が報告され、我が国以外の国においても、重度の腎障害を生じるようなカドミウム汚染があると、骨障害に至ることが明らかになった。一方、スウェーデンでは、非汚染地域に

住む一般の日本人より低いレベルのカドミウムばく露によって、腎機能障害を伴わずに、骨折発生率が増加するとの報告がなされた。これはカドミウムが骨に直接作用する可能性を示唆している。しかし、北欧諸国の年齢調整大腿骨近位部骨折発生率は、国際的に最も高いレベルにあり、異なる国、地域の人々の骨折発生率、骨密度のデータを用いて我が国におけるカドミウムの骨折リスクを評価するにあたっては、骨折発生率、骨密度に影響を及ぼす様々な因子について検証する必要がある。

a. 国内の汚染地域、非汚染地域

我が国のカドミウム土壤汚染地域において、カドミウムばく露を受けた住民における骨への影響は、大まかに下記の4段階に分けられてきた。

1. イタイイタイ病と認定された患者（富山県）
2. イタイイタイ病と認定されていないが、骨軟化症を示唆する臨床的又は病理学的検査所見が認められる（富山県要観察者、長崎県厳原町（現：対馬市）、石川県梯川流域）
3. 近位尿細管機能異常は認められるが、X線検査で骨軟化症を示唆する所見は観察されない（二重エネルギーX線吸収測定法（DXA法）、マイクロデンシトメトリー法あるいは超音波法で骨量や骨密度の減少が認められる場合がある（富山県神通川流域、石川県梯川流域、兵庫県生野鉱山周辺））
4. 尿中 β 2-MGの上昇はあるが、骨量や骨密度の減少も生化学的骨代謝マーカーの変化もほとんどない（秋田県、全国の軽度～中等度汚染地域）

カドミウムの骨への影響を論ずる際、上記の4つのうちどの段階を見ているのかを意識する必要がある。

(a) イタイイタイ病

富山県神通川流域のカドミウム土壤汚染地域では、尿中低分子量蛋白質濃度増加のみの例からリン再吸収障害及び代謝性アシドーシスを呈する高度の近位尿細管機能障害例まで種々の段階の近位尿細管機能障害が多発した。これらのうち、重度の近位尿細管機能障害の例はファンコニー症候群と同じ病態であり、ファンコニー症候群には骨軟化症をきたす例があることから、イタイイタイ病にみられる骨軟化症は、カドミウムによる近位尿細管機能障害によるもの（カドミウムによる近位尿細管機能障害性骨軟化症¹⁶⁾と考えられている（参照 88, 142）。イタイイタイ病は、近位尿細管機能障害

¹⁶⁾ cadmium-induced renal tubular osteomalacia

の最も重症な例でもあり、尿中 β 2-MG 濃度は 100,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上に達する（参照 143）。

近位尿細管機能障害によって起こる尿中へのリン排泄の増加によるリン欠乏は、カドミウムによる骨障害の発生機序として主要な病態である。リンは、カルシウムとともに骨組織の主要な構成成分である。全身のリンの約 85%（約 600 g）が骨に存在し、骨はリンの貯蔵庫の役割を果たしている。一方、血中のリンは、腎臓の糸球体でろ過された後、近位尿細管において再吸収されることで、その血中濃度が調節されている。したがって、近位尿細管機能障害によって尿中へのリン喪失が慢性的になると、リンが骨から恒常的に供給されるようになり、骨吸収の増加、骨形成の減少、石灰化の障害などの骨代謝異常が引き起こされる（参照 144）。もうひとつ重要な機序は、重炭酸イオンの尿細管での再吸収障害による代謝性アシドーシスである。それに対する緩衝作用として骨からのカルシウムの放出が亢進するために骨の脱灰が進行する（参照 145）。

イタイイタイ病の主要病変は、近位尿細管機能障害及び骨粗しょう症をとともなう骨軟化症である。骨軟化症は、石灰化障害により石灰化していない類骨組織の増加した状態と組織学的に定義される。骨軟化症ではない類骨増加病態（Hyperosteoidosis）もあるため、骨軟化症の診断には、骨生検によって類骨の過剰及び類骨の過剰が石灰化障害によるものであることを証明する必要がある（参照 146）。

イタイイタイ病は富山県公害健康被害認定審査会において審査・認定されてきたが、その認定基準は表 3-10 のとおりである（参照 147）。

イタイイタイ病の認定患者総数は、2022 年 9 月の時点で 201 名である。これまでに不認定になったほとんどの例では認定基準（4）の骨軟化症の所見がないことが理由にされてきたが（参照 140）、2022 年 8 月に認定された 201 人目の患者は、骨生検を実施しないで認定された。

表 3-10 イタイイタイ病の認定基準と認定に必要な医学的検査

1. 認定の審査

認定の審査は、主治医の診断書に基づき、さらに申請者の当該疾病についての所要の医学的検査結果等に基づき行うものであること。

2. イタイイタイ病の認定条件

次の（1）から（4）までのすべての項目に該当すること。

- （1）カドミウム濃厚汚染地域に居住し、カドミウムに対するばく露歴があったこと。
- （2）次の（3）及び（4）の状態が先天性のものではなく、成年期以後（主として更年期以後の女性）に発現したこと。

- (3) 尿細管障害が認められること。
- (4) X線検査又は生検若しくは決定申請における剖検（以下「生検等」という。）によって骨粗しょう症を伴う骨軟化症の所見が認められること。この場合、骨軟化症の所見については、骨所見のみで確認できない場合でも、骨軟化症を疑わせる骨所見に加えて、次の3に掲げる検査事項の結果が骨軟化症に一致すればこれを含めること。

3. 認定に必要な医学的検査

- (1) 医学的検査は、申請者が法に定める要件に該当しないことが明らかな場合を除き、原則として、申請者全員について実施すること。
- (2) 医学的検査の内容は、次に定めるところによること。ただし、重症者等の場合であって、医学的に見て実施し難い検査項目があるときは、その状態に適する他の方法によって実施すること。

ア 一般的所見

- (ア) 既往歴：カドミウムばく露歴、治療歴、遺伝関係等
- (イ) 臨床所見：骨格変形、疼痛（特に運動により増強）、運動障害（あひる様歩行等）等

イ 血液検査

- (ア) 血清無機リン ※（Fiske Subbaow 法）
- (イ) 血清アルカリホファターゼ ※（Bessey Lowry 法）
- (ウ) 血清カルシウム（原子吸光光度法）
- (エ) 必要に応じて行う検査（検査方法を付記すること）
赤血球数、赤血球沈降速度、血清クレアチニン、血糖、肝機能、血清ナトリウム、血清カリウム、血清クロール、CO₂含量、尿素窒素等。

ウ X線検査

撮影部位：胸部、骨盤、大腿骨及び疼痛部位の骨。
所見：骨萎縮像、骨改変層又はその治癒像、骨変形等。

エ 尿検査

- (ア) 尿蛋白の定性・定量及び尿中アミノ窒素の定量
- (イ) 尿糖の定性及び定量（オルトリジン法）
- (ウ) 尿中カドミウム量 ※（原則として一日尿について）（原子吸光光度法）
- (エ) 必要に応じて行う検査（検査方法を付記すること）
尿中クレアチニン、カルシウム、リン等。

オ その他必要と認められる検査

骨の生検等、腎機能検査等、必要に応じて適当な検査を実施する。

(b) 骨障害を伴う近位尿細管機能障害の例（イタイイタイ病以外）

富山県神通川流域のカドミウム土壤汚染地域において、尿中 β 2-MG 濃度が 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上の女性 85 名（イタイイタイ病 3 名を含む）では、尿中カルシウム排泄率（FECa¹⁷）の増加、尿細管におけるリン再吸収機能（TmP/GFR）の低下、血清無機リン濃度の低下、血清アルカリホスファターゼ活性の増加及び第 2 中手骨量の減少が観察された。さらに、これら骨代謝異常、カルシウム・リン代謝異常の程度は、尿中 β 2-MG 濃度と有意な相関がみられた（参照 143）。高度の近位尿細管機能障害（尿中への β 2-MG 排泄率 10%以上）を起こした住民（男性 21 名、女性 13 名、イタイイタイ病及び要観察者を除く）の血中 25-水酸化ビタミン D 濃度は正常範囲内にあった。一方、血中 1,25-水酸化ビタミン D 濃度は正常から高値を示し、低値のものはみられなかった。対照群と比較して、血清リン濃度が低く、血中副甲状腺ホルモン濃度は正常上限値をやや超える値を示した。これらの結果より、カドミウムの近位尿細管機能障害による骨代謝異常の発生は、近位尿細管細胞における 1,25-水酸化ビタミン D 産生障害による機序よりも、尿細管リン再吸収機能低下による低リン酸血症が重要な役割を果たしていると考えられた（参照 148）。

富山県神通川流域では 1979～2012 年まで 3 次にわたる土壤復元事業が行われた。土壤復元が完了したカドミウム土壤汚染地域（129 名）及び対照地域（123 名）の女性住民を対象として、2003 年に疫学調査が実施された。汚染地域において、尿中 β 2-MG 濃度が 3,000 $\mu\text{g/g Cr}$ を超えたのは 5 名であった。この 5 名を除くと、汚染地域と対照地域で尿中 β 2-MG 濃度、尿中 α 1-MG 濃度に顕著な差は認められず、骨密度にも差はなかった。しかし、尿中 β 2-MG 濃度が 3,000 $\mu\text{g/g Cr}$ を超えた 5 名のうち 3 名が著しく高い尿中 β 2-MG 濃度を示し（29,530～54,640 $\mu\text{g/g Cr}$ ）、骨密度（DXA 法で前腕部を測定）も著しく低かった。このように、土壤復元事業完了後にも顕著に高い尿中 β 2-MG 濃度を示した 3 名の汚染地域住民のみに骨密度の低下が観察された（参照 103）。

長崎県厳原町のカドミウム土壤汚染地域において、高度の近位尿細管機能障害を有するために経過観察調査の対象者となった 25 名（男性 5 名、女性 20 名）のうち、11 名について死亡後の病理組織学的検査が実施され、9 名（男性 1 名、女性 8 名）に骨軟化症の所見があった（参照 149）。上述の調査対象者 25 名の 15 年間の経過観察によると、経年的な %TRP の低下、尿中 β 2-MG 濃度の増加など、近位尿細管機能障害の悪化が認められた。骨

¹⁷ FECa : Fractional excretion of Ca

軟化症の重症度は、近位尿細管機能障害 (β 2-MG、リゾチーム、NAG、RBP の尿中濃度の増加) 及び血清カルシウム・リン積と相関し、重回帰分析の結果、血清カルシウム・リン積がもっとも大きな影響を与えていた (参照 150)。

石川県梯川流域のカドミウム土壤汚染地域において、マイクロデンシトメトリー法を用いた骨量の測定が行われ、近位尿細管機能障害を有する汚染地域の女性住民は、非汚染地域住民と比較して骨量が低かった (参照 151)。汚染地域の近位尿細管機能障害を示す住民では、非汚染地域住民と比較して男女ともに骨芽細胞機能を示す血清オステオカルシン濃度が有意に高く、骨代謝回転の亢進が示唆された (参照 152)。1974～1975 年のカドミウム土壤汚染地域住民の一斉検診において近位尿細管機能障害と診断され、継続的な健康管理が必要と判定された 86 名中、2 名について骨病理組織検査が実施され、軽度から中等度の骨軟化症が認められた (参照 153, 154)。

(c) 全国の軽度～中等度汚染地域の調査

しばしば基準値を超えるカドミウム汚染米が検出され、それを自家産米として摂取している軽度～中等度のカドミウム汚染地域 4 か所と、非汚染地域 1 か所において、2001～2002 年に女性住民 1,380 名を対象にカドミウムばく露の骨への影響についての疫学調査 (JMETS¹⁸) が実施された。各地域の尿中カドミウム濃度の幾何平均値は 3.5、3.2、3.2、4.1 $\mu\text{g/g Cr}$ 、対照地域で 2.6 $\mu\text{g/g Cr}$ であり、全体の 1%のみが 10 $\mu\text{g/g Cr}$ を超えていた。各地域の尿中 β 2-MG 濃度の幾何平均値は 147 $\mu\text{g/g Cr}$ であり、地域間の差はなく、全体の 3%のみが 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ を超えていた。したがって、調査対象になった汚染地域住民は近位尿細管機能障害を誘発しない軽度～中程度のカドミウムばく露を受けている集団であると考えられた。骨密度 (DXA 法で前腕を測定) は閉経後に加齢とともに低下した。しかし、年齢群ごとに比較すると、尿中カドミウム濃度の増加に伴う骨密度の低下はわずかであった。骨密度を目的変数とするロジスティック回帰分析では、年齢、BMI、握力が強い関連を示し、血中及び尿中カドミウム濃度及び尿中 β 2-MG 濃度は有意な関連を示さなかった。尿中カルシウム濃度は、血中及び尿中カドミウム濃度並びに尿中 α 1-MG 濃度及び β 2-MG 濃度と関連した。したがって、近位尿細管機能障害のみられない軽度～中程度のカドミウムばく露は、尿中カルシウム排泄量とは関連しているが、骨密度への影響はないと考察された (参照 155)。

¹⁸ JMETS : Japanese Multi-centered Environmental Toxicant Study

(d) 国内の非汚染地域

北陸地方の非汚染地域女性住民 389 名（平均年齢（範囲） 54.6 ± 9.1 （39～77）歳、尿中カドミウム濃度の幾何平均値 $1.93 \mu\text{g/g Cr}$ 、血中カドミウム濃度の幾何平均値 $1.57 \mu\text{g/L}$ ）において、米からのカドミウム推定摂取量又は尿中及び血清カドミウム濃度と踵骨の骨強度又は骨代謝マーカーとの関連が調べられた。踵骨の骨強度は、超音波骨評価装置による音響的骨評価値（OSI¹⁹）で評価された。推定カドミウム摂取量、尿中・血清カドミウム濃度は、OSI とは関連しなかった。一方、尿中カドミウム濃度の増加は骨吸収マーカー（尿中 NTx²⁰）の増加と有意に関連していた（参照 156）。

過剰なカドミウムばく露がない都市部の女性住民を対象に、骨密度指標（stiffness）と尿中カドミウム濃度との関連が検討された。40～88 歳の女性 908 名の踵骨の骨密度指標（超音波で測定）は年齢とともに低下していた。尿中カドミウム濃度（対象者全体の幾何平均 $2.87 \mu\text{g/g Cr}$ ）は、55～60 歳までは加齢とともに上昇し、60 歳以降ではやや低下した。重回帰分析を行った結果、年齢や体格などを調整しても、尿中カドミウム濃度と骨密度指標との間に有意な負の相関が認められたことから、一般環境からのカドミウム負荷により骨量減少がもたらされると結論づけられた（参照 157）。本研究は、40～88 歳と幅広い年齢対象を同時に解析しているが、年齢階層別による解析を行っていれば、カドミウムの体内負荷が女性の骨密度指標に及ぼす影響の有無について、より明確な知見が得られたと思われる。また、この研究の対象集団は非汚染地域の女性住民と記載されているが、尿中カドミウム濃度が $10 \mu\text{g/g Cr}$ 前後の高い値を示す人が閉経後の高齢者の中に多数含まれており、結果の解釈の際、注意すべきである。

今後、非汚染地域で一般の日本人におけるカドミウム摂取レベルが、どの程度骨密度に影響を与えるかについては、さらなる研究が求められる。

b. 海外の汚染地域、非汚染地域

(a) 中国のカドミウム土壤汚染地域

中国においてカドミウムによる土壤汚染が起こっており、米や野菜からのカドミウム摂取を通じて健康被害が生じている。腎機能障害のみならず、特に高濃度の汚染があった地域では骨に対する影響も観察されている。

中国の非汚染地域、中等度汚染地域、及び高濃度汚染地域住民 338 名について、血中及び尿中カドミウム濃度と骨粗しょう症との関連が検討され

¹⁹ OSI : osteo sono- assessment index

²⁰ NTx : cross-linked N-telopeptide of type I collagen

た（尿中カドミウム濃度の平均値は、それぞれ 2.37、3.89 及び 10.13 $\mu\text{g/g Cr}$ ）。尿中及び血中カドミウム濃度の上昇とともに骨粗しょう症（骨密度の Z-スコア²¹で評価）の有病率は増加した。骨密度減少（Z-スコア < -1 ）をアウトカムとし、BMD 法を用いて尿中カドミウムの BMD_{05} (BMDL_{05}) を求めたところ、全年齢では 5.30 (3.78) $\mu\text{g/g Cr}$ 、60 歳以上では 0.67 (0.52) $\mu\text{g/g Cr}$ 、60 歳未満では 5.04 (3.88) $\mu\text{g/g Cr}$ となり、年齢による差が大きかった（参照 158）。この調査では、BMD 法適用の前提である尿中及び血中カドミウム濃度と骨密度との間の相関は示されていない。また、近位尿細管機能のデータがないため、骨密度の低下がカドミウムの骨への直接作用であるのか近位尿細管機能障害を介する二次的な作用によるものなのかは不明である。

上述と同じ地域の住民 790 名（年齢 35 歳以上）を対象に、それぞれの地域で収集した 6 種類の食品のカドミウム濃度から累積カドミウム摂取量を推定し、骨密度及び骨折との関連が検討された。非汚染地域、中等度汚染地域及び高濃度汚染地域の累積カドミウム摂取量は、男性ではそれぞれ 0.48、2.14 及び 11.0 g、女性では 0.42、2.11 及び 11.2 g であった。男女いずれにおいても尿中及び血中カドミウム濃度は非汚染地域群<中等度汚染地域群<高濃度汚染地域群の順に高かったが、各群間で骨密度に有意差はみられなかった。女性において累積カドミウム摂取量が、10.63 g を超える群と 0.58 g 未満群を比較し、前者では骨粗しょう症（T-スコア²² < -2.5 ）発症のオッズ比が全年齢では 2.36（95%信頼区間（CI）：1.14～5.16）、60 歳以上では 3.14（95%CI：1.13～8.85）と有意に高かった。男性でも同様の傾向であったが、有意な関連はみられなかった。女性では、累積カドミウム摂取量 10.63g を超える群の骨折リスクは 10.63 g 未満群より有意に高く、オッズ比は全年齢で 2.34（95%CI：1.23～4.38）、60 歳以上では 2.62（95%CI：1.02～5.58）であった。尿中 β 2-MG 濃度のデータは提示されていないが、尿中 NAG 濃度はカドミウム汚染レベルが高いほど高かった。尿中 NAG 濃度 15 U/g Cr 以上の群の 15 U/g Cr 未満の群に対する骨折リスクのオッズ比は男性で 4.38（95%CI：1.10～17.92）、女性で 3.22（95%CI：1.02～10.05）と有意に高かった。したがって、観察されたカドミウム摂取量と骨への影響との関連は近位尿細管機能障害を介する二次的な作用が関与していたと考

²¹ Z スコアとは、骨密度を被検者と同年齢の平均値と比較し、同年齢の標準偏差（SD 値）で除した値。

²² T スコアとは、骨密度を若年成人平均値と比較し若年成人の標準偏差（SD 値）で除した値。世界保健機関（World Health Organization：WHO）（1994）では、2.5SD よりも低い値となった場合に骨粗しょう症とするとされている。

えられた（参照 159）。なお、本論文において骨折のリスクは有病率（prevalence）として評価されているが、どの時点あるいは期間での骨折頻度を記録したのかについて記載がなかった。

一方、中国において、カドミウムばく露によって骨粗しょう症のリスクが上昇しているものの、近位尿細管機能障害との関連性を明確に示せなかったとする報告もある。中国南部のカドミウム汚染地域及び非汚染地域住民 1,116 名（40～79 歳）について、尿中カドミウム濃度と骨、腎臓への影響との関連が検討された。尿中カドミウム濃度の上昇に伴って男女とも骨粗しょう症（T-スコア < -2.5）の割合が上昇した。全体を尿中カドミウム濃度で 4 群に分けて比較すると、尿中カドミウム濃度の上昇に応じて骨密度は有意に低下、骨粗しょう症は有意に増加し、尿中 β 2-MG 及び NAG 濃度も有意に増加した。しかし、男女別の重回帰分析において、骨密度は年齢、BMI 及び尿中カドミウム濃度と有意な関連を示したが、尿中 β 2-MG 及び NAG 濃度とは有意な関連を示さなかった。非喫煙者においても、男女とも尿中カドミウム濃度と年齢だけが骨密度と有意な関連を示した。著者らは、カドミウムばく露による骨粗しょう症の増加が近位尿細管機能障害を介していない可能性がある」と結論付けている。しかし、4 群のうち尿中カドミウム濃度が最も高い 8.89 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上の群では、骨粗しょう症を示した者の尿中 β 2-MG 及び NAG 濃度のばらつきが大きく、骨粗しょう症を起こさなかった者より著しく高い値を示すものが多かった。骨粗しょう症をアウトカムとすると尿中カドミウム濃度の BMD₀₅（BMDL₀₅）は、男性で 1.86（0.83） $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で 0.64（0.17） $\mu\text{g/g Cr}$ であった（参照 160）。

以上の中国からの報告（Chen et al. 2013、Lv et al. 2017）では、いずれも骨密度、骨粗しょう症をアウトカムとして、尿中カドミウム濃度の BMD₀₅（BMDL₀₅）を求めているが、結果のばらつきは大きい（参照 158, 160）。また Chen ら（2019）の報告では、累積カドミウム摂取量又は尿中 NAG 濃度と骨粗しょう症又は骨折との関連が認められたが、高濃度汚染地域の対象者を多く含んでいた（参照 159）。

(b) 米国の非汚染地域

Gallagher ら（2008）は、米国の国民健康栄養調査（NHANES）の 4,258 名のデータから抽出した 50 歳以上の女性について、骨粗しょう症と尿中カドミウム濃度との相関を多重ロジスティック回帰分析で解析した。骨粗しょう症は、国際基準に基づく腰の骨密度のカットオフ値や医師に診断されたとする自己申告によって定義された。その結果、尿中カドミウム濃度が 0.50～1.00 $\mu\text{g/g Cr}$ の範囲の 50 歳以上の女性は、0.50 $\mu\text{g/g Cr}$ 以下の集団

と比較して骨粗しょう症のリスクが 1.43 倍高くなり、米国職業安全衛生管理局の安全基準である $3 \mu\text{g/g Cr}$ 以下においても骨粗しょう症のリスクが示唆されると報告した (参照 161)。ただし、尿中カドミウム濃度は幾何平均値や中央値ではなく、算術平均値で示されていること、骨粗しょう症群の尿中カドミウム濃度は非骨粗しょう症群と比較して若干高いが、年齢も高いこと、また極めて高い尿中カドミウム濃度の人が含まれているが (最大値は $19.17 \mu\text{g/g Cr}$)、これは高齢者で低下する尿中クレアチニン濃度による補正のために起きた見かけ上のものである可能性があること、さらには近位尿細管機能の関与がまったく考慮されていないことなど、評価に注意を要する点がある。

(c) スウェーデンの非汚染地域

スウェーデンの一般住民におけるカドミウムばく露レベルは、我が国の非汚染地域の一般住民より低いレベルである。また、カドミウムの摂取源として喫煙が大きな割合を占めている。しかし、様々なコホート調査を活用した複数の疫学調査によって、低レベルのカドミウムばく露によっても、骨密度の低下や骨折発生率が上昇することが報告されている。

Swedish Mammography Cohort に参加した一般女性 2,688 名 (尿中カドミウム濃度の中央値 $0.34 \mu\text{g/g Cr}$) を対象に、尿中カドミウム濃度と骨への影響との関連が調査された。尿中カドミウム濃度を 3 群 (<0.5 、 $0.5 \sim 0.75$ 、 $\geq 0.75 \mu\text{g/g Cr}$) に分けて解析した結果、骨密度の平均値はどの部位でもほとんど差がなかった。しかし、尿中カドミウム濃度が $0.5 \mu\text{g/g Cr}$ 未満の群に対する $0.75 \mu\text{g/g Cr}$ 以上の群の骨粗しょう症 (T-スコア < -2.5) のオッズ比を、年齢、教育歴、身長、体脂肪量、筋肉量、ホルモン療法の有無、活動量等で調整後に求めたところ、大腿骨頸部で 2.45 (95%CI: 1.51~3.97)、腰椎において 1.97 (95%CI: 1.24~3.14) だった。非喫煙者のみの解析では、それぞれオッズ比が 3.47 (95%CI: 1.46~8.23)、及び 3.26 (95%CI: 1.44~7.38) だった。骨折について、尿中カドミウム濃度を $0.5 \mu\text{g/g Cr}$ 未満と $0.5 \mu\text{g/g Cr}$ 以上の 2 群に分けて解析すると、全女性では有意な骨折リスクの上昇は認められなかったが、非喫煙女性のみで比べると、 $0.5 \mu\text{g/g Cr}$ 以上の群で骨折リスクの有意な上昇が認められた (参照 162)。

上述と同じコホート調査に参加した一般女性 2,676 名について、FFQ から推定したカドミウム摂取量と骨への影響が調べられた。食事からの平均カドミウム摂取量は $13 \pm 2.6 \mu\text{g/日}$ ($1.4 \mu\text{g/kg}$ 体重/週相当) であった。食事からのカドミウム摂取量の増加は、全身、腰椎、大腿骨頸部の骨密度の有意な低下と関連していた。また、カドミウム摂取量を 2 群 ($13.0 \mu\text{g/日}$ 未満

と以上)に分けて解析すると、カドミウム摂取量の高い群で骨密度の減少及び骨折頻度上昇のリスクが有意に高かった。これらの結果は、非喫煙者でも同様であった(参照 163)。ただし、この研究ではカドミウム摂取量を推定する際に、コホートの平均的なエネルギー摂取量(1,700 kcal/日)で調整している。栄養素と異なり、カドミウム摂取量は絶対量で評価する必要がある。

男性についても同様の研究が行われた。Swedish cohort of the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) studyに参加した男性 936 名(70~81 歳、尿中カドミウム濃度の平均値 0.33 µg/g Cr)において、尿中カドミウム濃度と骨密度との間に負の関連を、骨折頻度との間に正の関連を認めた(参照 164)。The Cohort of Swedish Men (COSM)に参加した男性 20,173 名(平均カドミウム摂取量 19 µg/日)において、FFQ から推定したカドミウム摂取量と骨折の頻度との関連が検討された。カドミウム摂取量を 3 群に分けて解析すると、20 µg/日を超える群では、17 µg/日未満の群に比較して、すべての部位の骨折のハザード比が 1.19 と有意に高かったが、非喫煙者では有意差はなかった。すべての部位の骨折のハザード比は、現在喫煙者、野菜及び果物の摂取量が少ない人で高かった。一方、大腿骨近位部の骨折のハザード比は、非喫煙者でのみカドミウム摂取量が 20 µg/日を超える群で有意に上昇した(参照 165)。

喫煙習慣は、骨粗しょう症及び骨折の危険因子である。我が国に比べて食事からのカドミウム摂取量の少ないスウェーデンでは、喫煙に由来するカドミウムが血中及び尿中カドミウム濃度に影響するため注意を要する。スウェーデンの一般女性 908 名(60~70 歳)において、赤血球中カドミウム濃度と前腕骨密度との関連を検討した研究において、単変量解析では赤血球中カドミウム濃度は骨密度と負の相関があったが、重回帰分析で喫煙を調整すると関連は消失した(参照 166)。Li ら(2020)は、スウェーデン人男性 886 名(尿中カドミウム濃度の中央値 0.25 µg/g Cr)において、喫煙と骨密度低下及び骨折との関連におけるカドミウムの媒介率を検討した。総合影響(Total effect)に占めるカドミウムを介する間接影響(indirect effect)の割合は、骨密度(全身)で 43%、骨折(すべての部位)では 11~13%であった。著者らは、喫煙と骨密度及び骨折との関連において、一部はカドミウムばく露を介したものであり、その割合はとくに骨密度との関連で大きいと考察している(参照 167)。

以上のスウェーデンにおける一連の研究(参照 162-167)は、カドミウムばく露レベルが我が国の非汚染地域より低い集団において、カドミウムばく露が骨密度低下や骨折と関連していることを示唆する。これらの研究は、カドミウムが腎機能障害を介さずに、骨への直接の影響を及ぼす可能性を

想定している。ただし、これら一連の研究は、すべてスウェーデンという特定の一国内で行われた調査に基づいている。我が国の一般住民にこの結果を外挿できるかどうかについては「Ⅲ. 2. (2) ② d. (b)」で検討する。

c. 動物実験による骨への影響の検討

Brzóska らは、ラットの雌又は雄に様々な濃度、投与期間でカドミウムを与え、骨密度の測定、骨力学試験を行い、骨に対する影響を一連の研究で系統的に検討している。

雌ラットに塩化カドミウムを 0、1、5 又は 50 mg/L の濃度で含有する水を与えて 3、6、9 及び 12 か月後に観察した結果、5 及び 50 mg/L 群では、骨密度は用量及び時間依存的に低下し、骨粗しょう症 (Z-スコア < -2.5) が増加した。骨力学試験では、5 及び 50 mg/L 群で腰椎及び大腿骨の遠位部と近位部末端の脆弱性が示された。著者らは、この結果について、試験開始から 6~9 か月までの骨形成の盛んな時期において、カドミウムばく露によって骨形成が抑制され、9~12 か月の成熟期には骨吸収が高まったためであると考察している (参照 75, 168)。

また、雌と同じ条件で長期間のカドミウムばく露を受けた雄ラットは、50 mg/L 群では明らかな骨密度の低下と力学的な脆弱性を示した。しかし、1 及び 5 mg/L 群ではほとんど変化は認められなかった。カドミウムばく露により 12 か月の時点で骨吸収マーカーが増加していた。また、尿中カルシウム及びリン排泄が増加し、それに応じてカルシウム調節ホルモンが変動していた (参照 76, 169)。

このことより、カドミウムによる骨障害には明らかな雌雄差があると考えられた。しかし、骨密度に及ぼすカドミウムの影響の雌雄差は、血中、尿中及び大腿骨中カドミウム濃度では説明できなかった。また、この研究では腎臓へのカドミウム蓄積、近位尿細管機能障害については調べられていない。そのため、カドミウムによる腎機能障害と骨への影響の関係は、この研究では解析されていない。

Brzóska らは、雌ラットに塩化カドミウム (1 mg/L) を 24 か月間飲水投与し、骨形成期、成熟期又は老化による減少期のうち、特に老化による減少期 (2 年目) におけるカドミウムばく露の影響を検討した。その結果、18~24 か月において、対照群でも加齢による骨密度の低下が認められたが、カドミウムばく露によって対照群より約 10%程度骨密度が低下した。10%の骨密度の低下であっても、一部のラットに腰椎の変形と骨折、大腿骨頸部の骨折のいずれかが認められ、骨力学試験での脆弱性が増していた。著者らは、これらの変化に、特に 2 年目における骨形成の低下と骨吸収の増大が関与していると考察して

いる。ただし、対照群でも一部のラットに骨粗しょう症が起こっていた。さらに、ばく露終了後の腎臓中カドミウム濃度は $5 \mu\text{g/g}$ 以下であるにもかかわらず、eGFR の顕著な低下、カルシウム及びリン排泄の顕著な亢進、ビタミン D や副甲状腺ホルモン (PTH²³) などのカルシウム調節因子の変動が認められた (参照 170-173)。

これらの Brzóska らによる一連の研究結果は、実験動物においても低濃度のカドミウムへの長期ばく露によって明らかな骨密度の低下、力学的な脆弱性の増加などの骨病変が起こることを示している。骨代謝マーカーの測定により、カドミウムが骨形成期に骨形成の抑制を、骨の成熟期に骨吸収の促進を起こしている可能性が示された。その機序として、著者らは、カドミウムが骨に直接作用している可能性と、腎機能の低下によるカルシウム及びリン代謝の変化を介した機構の両者の関与を考察している。しかし、これらの研究では近位尿細管機能障害に関する経時的なデータがないため、骨に対するカドミウムの影響が直接的なものなのか、腎機能障害を介した間接的なものなのかについて、結論を出すことができない。1 ppm の塩化カドミウムを 24 か月間摂取させた実験では、腎臓へのカドミウム蓄積が $5 \mu\text{g/g}$ 以下と非常に低いにもかかわらず、顕著なカルシウム及びリン代謝の異常が起こっており、特に 24 か月間ばく露実験の結果の解釈は慎重に行うべきである。

d. 骨密度、骨粗しょう症、骨折の変動要因

カドミウムばく露によって生じる骨への影響について、海外の疫学調査では、主に骨密度の低下、骨密度の T-スコア、Z-スコアで判定した骨粗しょう症の増加、骨折発生率の増加を指標に評価されている。しかし、これらの指標は、対象者の性や年齢、喫煙の有無、骨密度の測定部位など、様々な要因によって変動する。

(a) 骨密度の変動要因と問題点

多くの研究において、骨密度は主に DXA 法で測定されている。骨密度は、数値化された客観性の高い指標である。しかし、カドミウムばく露の影響を評価する上では、骨密度に影響を及ぼす種々の変動要因について十分な考慮が必要である。

女性では、カドミウムばく露の有無にかかわらず、閉経後には加齢とともに骨密度が低下する。また、BMI などの体格の影響も受ける。しかし、最も数値を変動させる要因は、骨密度の測定部位である。これまでカドミウ

²³ PTH : parathyroid hormone

ムばく露の影響を検討した研究では、全身、前腕部、手首、腰椎など、異なった部位で骨密度が測定されており、複数の研究結果を横断的に評価することは困難である。カドミウムによる骨密度への影響に関して、1980～2020年に出版された21論文（89データセット、17,973名）を用いたメタ分析が行われている。尿中カドミウム濃度をばく露変数、骨密度を応答変数としてBMD（BMDL）を推定している（参照174）。しかし、この論文は、さまざまな部位（全身、手首、前腕）の骨密度をまとめて解析していることが問題である。

BMD法を適用するためには、尿中カドミウム濃度などのばく露変数と骨密度との間に用量・反応関係が成立している必要がある。しかし、我が国のカドミウム土壤汚染地域住民及び非汚染地域住民、中国の汚染地域住民及び非汚染地域住民、スウェーデンの一般住民のいずれにおいても、尿中カドミウム濃度と骨密度との相関係数は低く、尿中カドミウム濃度を3分割、あるいは4分割した際の骨密度の平均値にはほとんど差がない。スウェーデンの研究では、年齢、教育歴、身長、体脂肪量、筋肉量、ホルモン療法の有無、活動量等の様々な要因の影響を調整したうえで多変量解析を行った際に、初めて尿中カドミウム濃度やカドミウム摂取量との関連が有意になっている。

(b) 骨粗しょう症、骨折発生率の変動要因と問題点

カドミウムばく露の有無にかかわらず、閉経期以降の女性では年齢とともに骨密度が低下し、骨折発生率が顕著に増加する。また、骨軟化症によって骨折しやすくなっているイタイイタイ病の認定患者はほとんどが女性である。中国のカドミウム土壤汚染地域において、骨粗しょう症のリスクは、女性でより高くなっている。

骨粗しょう症の判定には、骨密度の標準値からの隔たりを評価する指標であるZスコア又はTスコアが-2.5以下であることが用いられる。しかし、標準値は、対象とする集団の特性によって変化するので、異なる集団や国の骨粗しょう症の頻度をZスコアやTスコアを用いて横断的に比較することは適当ではない。

骨折発生率については、国、地域によって元々大きな差があることに注意を要する。図3-3は、欧州諸国の複数の国の年齢群別大腿骨近位部骨折（hip fracture）発生率を比較した図（Johnellら（1992）より引用）に、近接する時期（1992年）における我が国の調査データ（Takusariら（2021）より引用）を重ねたものである（参照175, 176）。縦軸は対数軸であり、いずれの国においても、加齢に伴って大腿骨近位部骨折発生率が顕著に、しかもほ

ば同じ傾きで増加している。その中でスウェーデンは突出して高い骨折発生率を示している。同じ時期の我が国のデータと比べた場合、いずれの年齢群においてもほぼ 5～10 倍高い骨折発生率である。世界各国の年齢調整後の大腿骨近位部骨折発生率を比較した研究によると、女性の骨折発生率が世界で最も高い 3 か国はスウェーデンを含む北欧諸国である（図 3-4）（参照 177）。原因については、日光不足によるビタミン D の欠乏が疑われるが、実際には、北欧諸国はビタミン D の補強食品が多いため、血中の 25-水酸化ビタミン D のレベルはむしろ他の欧州諸国より高い（参照 178）。寒冷が原因であるとする説もある。いずれにしろ、スウェーデンの骨折発生率の高さは、我が国とは異なる遺伝的背景あるいは環境要因を持っている可能性を示唆している。

低レベルのカドミウムへのばく露によって骨折発生率が増加したとの複数の報告は、すべてスウェーデンでの調査結果である。しかも、我が国に比べて低レベルのカドミウムばく露によって骨折頻度の上昇が起こると報告されている。スウェーデンの非喫煙女性の尿中カドミウム濃度が $>0.5 \mu\text{g/g Cr}$ の群（参照 162）及び食事からのカドミウム摂取量が $>13.0 \mu\text{g/日}$ の群（参照 148）で骨折発生率の増加が認められているが、尿中カドミウム濃度 $0.5 \mu\text{g/g Cr}$ や食事からのカドミウム摂取量 $13.0 \mu\text{g/日}$ は、我が国の非汚染地域の住民の中でも低レベルの群に相当する。カドミウムばく露が骨折発生率を上昇させる要因として重要であると仮定すれば、我が国の骨折発生率は海外より突出して高くなっている可能性がある。しかし、世界各国の年齢調整大腿骨近位部骨折発生率を比較した調査では、我が国の骨折発生率はスウェーデンより低く、アジア諸国の中でも高い方ではない（図 3-4）（参照 177）。

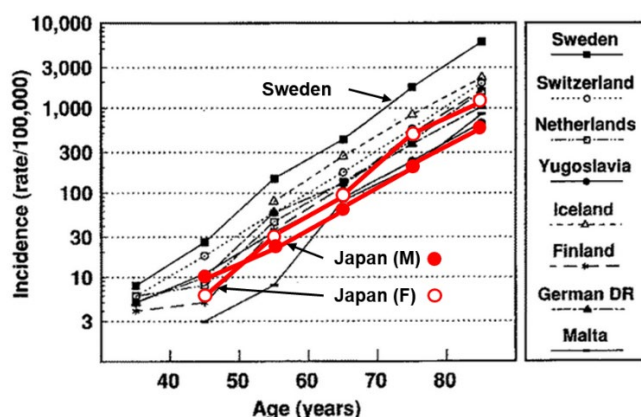


図 3-3 欧州の 8 か国、及び我が国の年齢群別大腿骨近位部骨折発症率の比較
（（参照 176, 177）をもとに作成）

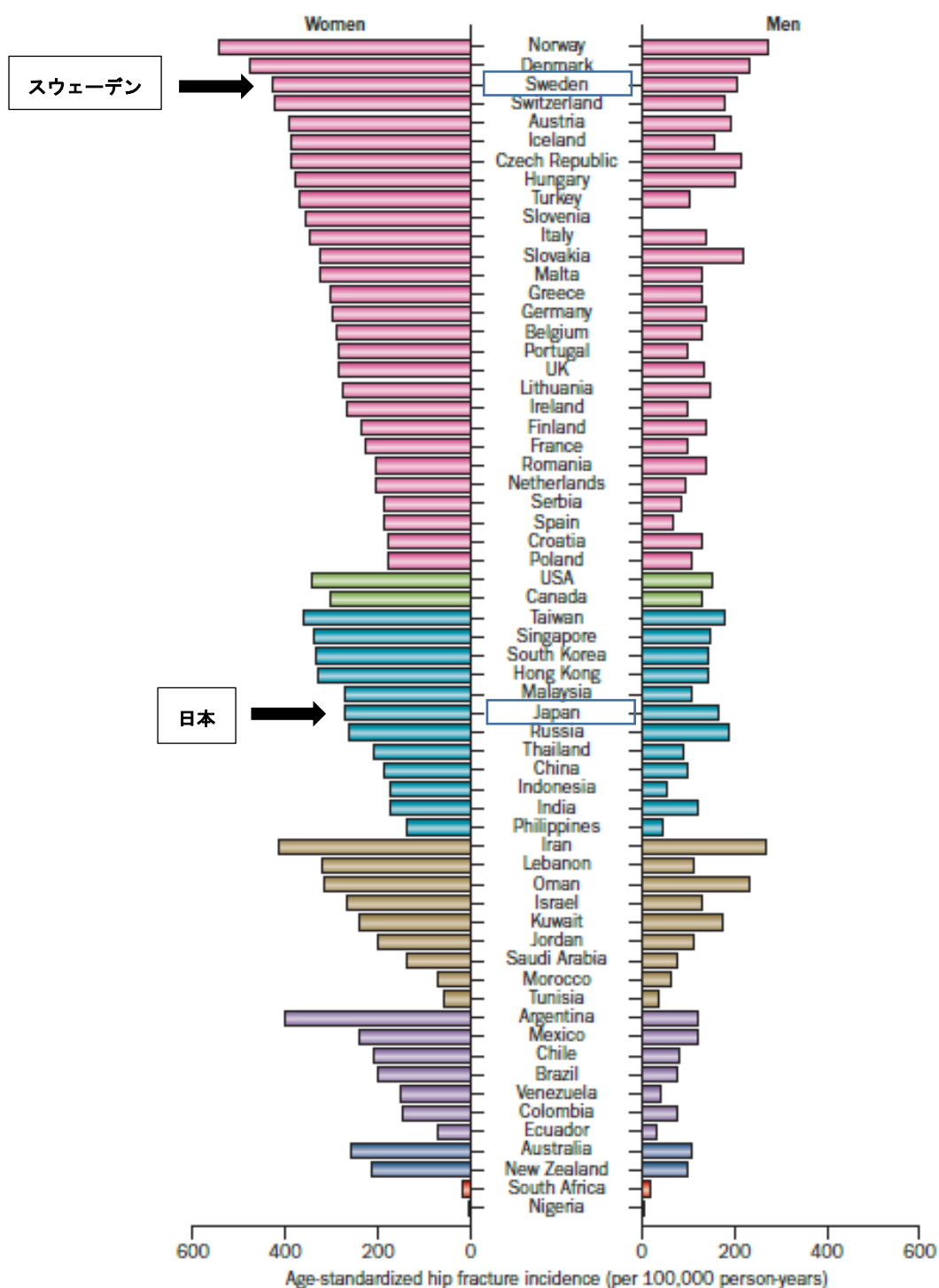


図 3-4 各国における年齢調整後の大腿骨近位部骨折発症率 (参照 178)

スウェーデンにおける調査結果から、腎機能障害を介さずにカドミウムの骨への直接影響による骨量減少、骨粗しょう症の増加が生じることが示

唆されている。しかし、その機序については、疫学調査のみならず動物実験においても結果や見解が一致していない。Brzóska らの一連の動物実験の結果が、カドミウムが直接的に骨に作用する根拠として引用されることがあるが、その実験結果は、近位尿細管機能の経時的なデータに欠けることなどから、必ずしも直接作用を示す証拠とはなっていない。

骨粗しょう症や国別の骨折頻度は、カドミウム以外の要因（遺伝、体格、社会経済的状态、喫煙、飲酒、食事や栄養、運動習慣を含むライフスタイル、日照時間など）の影響が大きく、スウェーデンにおけるカドミウムとの関連を示す調査の結果は、我が国を含むアジアなど他の地域や人種にはそのまま当てはめられない可能性がある。

③ 呼吸器系への影響

呼吸器への影響を検討した研究はすべて吸入ばく露による知見であった。

鼻、咽頭、喉頭の上気道に慢性炎症を来することが知られているが、用量-反応関係が検討できる文献は得られなかった。

1950～1960年代の調査により、カドミウム取扱作業者に様々な重症度の慢性閉塞性肺疾患が報告されてきた。スウェーデンやイギリスでは、カドミウム取扱作業者に、呼吸困難や残気量の増加をともなう肺機能障害が報告されている（参照 82）。これらの症例は、自覚症状や他覚所見から肺気腫と診断されたが、病理学的確認はなされていない。イギリスで 1942～1970 年の間に 1 年以上カドミウム取扱作業に従事した者の追跡調査では、カドミウムのばく露濃度とばく露時間に関連して気管支炎による過剰死亡率が増加したと報告されている（参照 179）。

我が国においても、カドミウム取扱作業者を対象に呼吸機能検査を行った結果、高ばく露群では努力性呼気肺活量（FVC²⁴）や一秒率（%FEV₁²⁵）、FVC の 75%、50% 及び 25% の流量等の予測値は明らかに悪化し、低ばく露群でも FVC や %FEV₁ の低下が報告されている（参照 180）。

米国では 1988～1994 年に実施された調査において、16,024 名の一般住民を対象として、喫煙習慣等を調整した上での尿中カドミウム濃度と呼吸機能との関連が調べられた。年齢、性、人種、教育、職業、BMI、禁煙後の期間（禁煙者のみ）、喫煙指数（年間当たりのタバコのパック数×喫煙年数）、血清コチニン濃度及び主要食品の日常摂取量を調整したところ、喫煙群と禁煙群においては、尿中カドミウム濃度と一秒量（FEV₁²⁶）、FVC、%FEV₁ の間に有意

²⁴ FVC : Forced Vital Capacity

²⁵ %FEV₁ : percent predicted Forced Expiratory Volume in one second

²⁶ FEV₁ : Forced Expiratory Volume in one second

な負の関連性が認められたが、非喫煙群においては、これらの関係はみられなかった。タバコに含まれるカドミウムがタバコに関連した呼吸器疾患の増悪に影響している可能性が示唆された（参照 181）。

④ 心血管系への影響

ヒトの剖検試料を用いて腎臓中カドミウム濃度と死亡原因との関連を調べた米国の研究では、事故死例に比べて、高血圧関連疾患で死亡したヒトの腎臓中のカドミウム濃度及びカドミウム/亜鉛濃度比が高かった（参照 182）。また、治療を受けていない高血圧患者群は正常血圧群よりも血中カドミウム濃度が有意に高かった（参照 183）。一方、性及び年齢をマッチングした高血圧群と対照群で血中カドミウム濃度に有意差はなかったとの報告もある（参照 184）。この研究では、高血圧群、対照群ともに、喫煙者の血中カドミウム濃度が非喫煙者より有意に高いことが見出された。

心血管系疾患に対する喫煙の影響は極めて大きい。

スウェーデンの一般住民を対象とした一連の研究において、血中カドミウム濃度と各種心血管系疾患との関連が報告されているが、以下の 3 つの報告では喫煙者と非喫煙者について層別解析が行われている。

まず、主要な心血管イベントの発生との関連を検討したコホート調査として、スウェーデンのマルメに住む一般集団を対象とした心血管コホート調査（Malmö Diet and Cancer Study）がある。参加した 4,819 名（男性 1,958 名、女性 2,861 名）を対象に、血中カドミウム濃度（1991～1994 年に測定、中央値 $0.26 \mu\text{g/L}$ ）と 2010 年までの心血管イベント及び死亡率との関連が調べられた。対象者を血中カドミウム濃度で 4 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析を行った結果、第 1 四分位群（ $<0.17 \mu\text{g/L}$ ）に対して第 4 四分位群（ $0.50 \sim 5.1 \mu\text{g/L}$ ）で急性心筋梗塞やその他の心血管イベントの発生が有意に高く、心疾患イベントによる死亡や全死亡も有意に高かった。また、非喫煙者に限定した解析でも、全死亡以外ではその関連は有意であった（参照 185）。

上述と同じコホート調査に参加した 4,639 名（男性 1,875 名、女性 2,764 名）を対象に、血中カドミウム濃度（幾何平均値 $0.31 \mu\text{g/L}$ ）と頸動脈エコーで検出される動脈硬化性プラークの有無との関連に関する研究が行われた。ロジスティック回帰分析の結果、第 1 四分位群（幾何平均値 $0.12 \mu\text{g/L}$ ）と比べて第 4 四分位群（幾何平均値 $1.04 \mu\text{g/L}$ ）でのオッズ比が 1.3（95%CI: 1.03～1.8）と上昇し、また傾向性検定も有意であった。しかし、非喫煙者のみの検討では関連は認められなかった（参照 186）。

血中カドミウム濃度と冠動脈カルシウムスコアとの関連に関する研究として、スウェーデンの一般集団 5,627 名（男性 2,734 名、女性 2,893 名）を対象

としたコホート調査（Swedish Cardio Pulmonary bioImage Study (SCAPIS)）が行われた。ポワソン回帰分析を行った結果、血中カドミウム濃度の第1四分位群（ $<0.16 \mu\text{g/L}$ ）に対して第4四分位群（ $0.39\sim 8.5 \mu\text{g/L}$ ）で、冠動脈カルシウムスコアが100（動脈疾患の「比較的高リスク」の基準）を上回る割合が有意に高く（PR²⁷1.6（95%CI：1.3～2.0））、非喫煙者に限定しても、その関連はほぼ同様であった（参照 187）。

我が国の富山県神通川流域に居住し近位尿細管機能障害を有する40歳以上の女性471名を対象とした調査では、非汚染地域の女性2,308名と比較して血圧が低い傾向が認められた（参照 188）。同様に、環境庁（1989）によって行われた我が国のカドミウム土壤汚染地域7か所と非汚染地域住民の高血圧罹患率を比較した調査では、汚染地域である石川県梯川流域と富山県神通川流域住民の蛋白尿・尿糖同時陽性者の高血圧罹患率は、対照地域に比べ低い傾向であった（参照 104）。また、イタイイタイ病の認定患者や要観察者として判定された者の血圧値を同年齢の対照群と比較すると、収縮期と拡張期いずれの血圧も低かった（参照 189, 190）。このように、近位尿細管機能障害が進行した患者群の場合には、カドミウムばく露が血圧の上昇を抑制する結果が得られた。

タバコには少なからぬカドミウムが含まれていること、循環器疾患は喫煙の影響がきわめて大きいことから、食品を通して経口摂取されたカドミウムの心血管系への影響を評価するためには、喫煙について厳密に調整した（実質的には非喫煙者での）疫学調査が必要である。心血管系疾患への影響を調べた研究でその条件に叶うのは上述のスウェーデンの3つの研究のみであった（参照 185-187）。しかし、スウェーデンでの食事からのカドミウム摂取量は我が国に比べて著しく低く、我が国のように食事からのカドミウム摂取量の多い国における健康影響は、スウェーデンとは同列には論じきれない。

また、カドミウムばく露と血圧との関係について、海外の報告では一定した傾向が認められず（参照 182-184）、我が国のカドミウム土壤汚染地域では対照地域よりむしろ血圧が低いとの報告がある（参照 188-190）。したがって、現時点でカドミウムばく露と血圧との関係について結論を出すことはできない。

⑤ 内分泌系への影響

Mason（1990）は、カドミウム取り扱い作業に1年以上従事した男性を対象に、職業性のカドミウムばく露が脳下垂体－精巣系に与える影響を血中テストステロン、黄体化ホルモン、卵胞刺激ホルモンを指標として検討してい

²⁷ PR : prevalence ratio

る。作業場の空气中カドミウム濃度から推定した累積カドミウムばく露量に依存して、腎糸球体機能及び近位尿細管機能に変化がみられたが、脳下垂体－精巣系ホルモンに対する影響はみられなかった（参照 191）。

⑥ 神経系への影響

カドミウムは、脳実質内にはほとんど取り込まれないため、脳は毒性発現の場とはみなされていなかったが、工場での作業者を対象とした横断調査において、尿中カドミウム濃度と末梢神経障害、平衡感覚や集中力の異常などとの間に有意な相関関係があったと報告されている（参照 192）。

⑦ 生殖、子どもの生育・成長への影響

2010 年以降に報告された生殖、子どもの生育・成長に関する知見として我が国の子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）²⁸があり、母体血中カドミウム濃度の早産や胎盤に対する影響及び出生時体格（体重、身長、頭囲、及び胸囲）との関連が報告されている（表 3-11）。発達指標に関しては、6 か月時、1 歳時及び 1.5 歳時の子どもの発達遅延指標のオッズ比が上昇したが、2 歳以降では影響はみられなくなった（参照 193）。一方で、妊娠糖尿病の母親の子どもでは 2 歳時での発達指標の得点低下がみられるなど（参照 194）、注意すべきサブグループが存在する可能性も指摘されている。

海外での子どもの成長に関する調査では、台湾及びバングラデシュのコホート調査において、母親の尿中カドミウム濃度又は臍帯血中カドミウム濃度と出生時又は 3 歳時の子どもの身長、体重及び頭囲との間に負の関連が報告されている（参照 195, 196）。Flannery ら（2022）は 2020 年までに報告された文献を収集し、59 報についてレビューを行い、母親のカドミウムばく露が出生時の子ども（特に女兒）の体重や身長、頭囲に影響を及ぼす可能性があるとしている（表 3-12）（参照 197）。

カドミウムは胎盤に蓄積することが複数の調査で報告され（参照 198, 199）、カドミウムばく露が胎盤の機能へ影響すること、胎盤中カドミウム濃度の上昇に伴い胎盤重量が低下し、出生時体重が低下することが報告されている（参照 200）。

近年の海外の報告では、ギリシャのコホート調査において、母親の尿中カド

²⁸ 子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）は、国内 15 か所の地域センターのある地域に住む妊婦 103,099 名（募集期間 2011 年 1 月～2014 年 3 月）を対象に、出生児が 13 歳になるまで追跡し、母体及び小児への影響を調査する出生コホート調査である。エコチル調査ホームページ。（<https://www.env.go.jp/chemi/ceh/index.html>）

ミウム濃度と 4 歳児の認知スコアとの間に負の関連があったが、喫煙の有無で層別化すると非喫煙者では関連がなくなった（参照 201）。バングラデシュのコホート調査において、母親及び 5 歳児の尿中カドミウム濃度と 5 歳児の知能指数（IQ²⁹）との間に負の関連が認められたが、同じコホートを 10 歳まで追跡すると尿中カドミウム濃度と IQ との負の関連は男児でのみ認められた（参照 202）。中国のコホート調査では母親の出産直前の尿中カドミウム濃度と 6～7 歳児の IQ との間に、女児でのみ負の相関が認められた（参照 203）。

以上のように、近年の疫学調査において、母親のカドミウムばく露による子どもの生育・成長、発達指標への影響が検討され、有害影響を示唆する報告も散見される。しかしながら、これらにおいても、男児のみ又は女児のみで影響がみられた、あるいはいずれにも影響がみられなかったなど、結果が一致していなかった。

表 3-11 エコチル調査におけるカドミウムが子どもの生育・成長に及ぼす影響

対象者	エンドポイント	結果	参照
妊婦 14,847 名	早産	妊娠中の母体血中カドミウム濃度第 1 四分位群（ ≤ 0.497 ng/g）に対する第 4 四分位群（ ≥ 0.902 ng/g）の早産のオッズ比上昇（1.91（95%CI: 1.12～3.27）、 $p=0.018$ 、 p for trend =0.002）	（参照 204）
妊婦 16,019 名	前置胎盤 癒着胎盤	妊娠中の母体血中カドミウム濃度第 1 四分位群（ ≤ 0.496 ng/g）に対する第 4 四分位群（ ≥ 0.905 ng/g）の前置胎盤のオッズ比が上昇（2.06（95%CI: 1.07～3.98、 $p=0.031$ 、 p for trend =0.146））。癒着胎盤とは関連なし	（参照 205）
妊婦 89,273 名	出生児への影響 （腹部先天性奇形）	妊娠中の母体血中カドミウム濃度と出生時の児の腹部先天性奇形に関連なし	（参照 206）
口唇口蓋裂群 192 名、対照群 1,920 名	出生児への影響 （口唇口蓋裂）	妊娠中の母体血中カドミウム濃度と児の口唇口蓋裂に関連なし	（参照 207）

²⁹ IQ : Intelligence Quotient

妊婦 17,584 名	出生児への影響 (出生時体重、身長、頭囲、胸囲、SGA)	妊娠後期の採血群の母体血中カドミウム濃度第 1 四分位群 ($\leq 0.497 \mu\text{g/L}$) に対する第 4 四分位群 ($\geq 0.907 \mu\text{g/L}$) の女児の妊娠後期の SGA のオッズ比上昇 (1.90 (95%CI: 1.23~2.94, $p=0.004$, $p \text{ for trend} = 0.002$))。出生時体重、男児の身長、女児の頭囲 (妊娠中期のみ)、女児の胸囲 (妊娠後期のみ) は傾向性検定のみ有意	(参照 208)
妊婦 82,230 名	出生児への影響 (出生時体重、身長、頭囲、胸囲、SGA)	妊娠中の母体血中カドミウム濃度と出生時体重、身長、胸囲に負の関連、SGA の発症数と正の関連。普通分娩を行った母親のみの解析でも同様の結果。カドミウム、鉛、セレン及び水銀を併せた解析において、出生時体重、身長、頭囲、胸囲の低下、SGA のオッズ比上昇	(参照 209)
妊婦 95,010 名	出生児への影響 (3 歳までの成長パターン)	妊娠中の母体血中カドミウム濃度と 3 歳までの成長パターンに明確な傾向なし	(参照 210)
3,545 組の母子ペア	発達指標 (新版 K 式発達検査 2001)	妊娠中の母体血中カドミウム濃度と発達指標に全数解析では関連なし。妊娠中に喫煙した母親の子ども、妊娠糖尿病の母親の子ども、子どもの性別が男の場合では母体血中カドミウム濃度の上昇に伴い、2 歳時の子どもの発達指標となる検査得点が低下	(参照 194)
96,165 組の母子ペア	発達指標 (日本語版 ASQ-3 乳幼児発達検査スクリーニング質問紙)	妊娠中の母体血中カドミウム濃度第 1 四分位群 ($\leq 0.496 \text{ ng/L}$) に対する第 4 四分位群 ($\geq 0.905 \text{ ng/L}$) の 6 か月時、1 歳時及び 1.5 歳時の子どもの発達遅延指標のオッズ比が上昇したが、2 歳以降では影響なし	(参照 193)

SGA : Small for Gestational Age, ASQ 3: Ages and Stages Questionnaires 3rd edition

注) これまでのエコチル調査では、体内のカドミウム動態に影響を及ぼすと考えられる貧血指標の血清フェリチンや血清鉄の測定はなされていない。

表 3-12 カドミウムが子どもの生育・成長に及ぼす影響 (参照 198)

	検討文献数	関連のみられた文献数	性差の検討
ばく露指標：臍帯血			
出生時体重	9	3	—

出生時身長	7	1	—
頭囲	4	1	—
ばく露指標：母体血			
出生時体重、低出生時体重、 早産による低出生時体重	20	13	5 報は女兒のみに関連 又は関連が大きい
SGA、IUGR、FGR	7	3	—
出生時身長	11	4	2 報は女兒のみに関連
頭囲	8	2	女兒のみに関連

SGA : Small for Gestational Age、IUGR : Intrauterine Growth Restriction、
FGR : Fetal Growth Restriction

⑧ 発がん性

化学物質の発がん性評価に際して、遺伝毒性があるかどうかは重要な判断基準となる。遺伝毒性の判断のために、変異原性や染色体異常、さらには DNA 付加体形成の有無が検討されている。

国際がん研究機関（IARC）（2012）は以下のように記載し、カドミウムは「ヒトにおいて発がん性があると判断するために十分な証拠があるという判定」（グループ 1）としている（参照 211）。

- ・ カドミウムはげっ歯類の実験において小核形成頻度を増加させ、染色体異常を引き起こし、哺乳類細胞において、DNA 鎖切断及び染色体異常を指標とすると、弱い変異原性がみられたが、ほとんどの微生物においては、変異原性はみられなかった。
- ・ 実験動物でのカドミウムによる発がん性研究では、経口投与により、ラットに白血病、前立腺、精巣等の腫瘍増加が、吸入投与によりラット及びハムスターの肺腫瘍増加が認められている。皮下投与では、マウスにリンパ腫、肺腫瘍、ラットに精巣腫瘍、マウス及びラットに投与部位の肉腫が認められている。
- ・ ヒトにおけるカドミウムばく露と発がん性との関係については、作業者を対象とした研究が多く報告されている。肺がんとの関連が認められている報告もあるが交絡因子の調整が不十分などの問題がある。症例対照研究では腎臓がん、前立腺がん、膀胱がん、乳がん及び子宮内膜がんにおいてカドミウムばく露による発症リスク増加が示唆されている。

遡って 1993 年に IARC は、英国のニッケル・カドミウム蓄電池工場の作業者 3,025 名（うち男性 2,559 名）を対象とした研究において、酸化カドミウム粉塵にばく露された作業者の前立腺がんの標準化罹患比（SIR）³⁰が有意に高

³⁰ SIR : Standard Incidence Ratio

く (Sorahan and Waterhouse 1983、1985)、その後の追跡調査によって肺がんの SMR のわずかな増加がみられたとの知見 (Sorahan 1987) 及びスウェーデンのニッケル・カドミウム蓄電池工場の男性作業員において、肺がん、前立腺がん、鼻咽頭がんの SMR が増加していたとする知見 (Andersson et al. 1984、Elinder et al. 1985) について示している。なお、英国における研究については、喫煙習慣のデータは間接的にしか利用されず、交絡因子として水酸化ニッケルの調整ができていないとしている (参照 212)。英国の研究のさらなる追跡調査では、1947～1975 年に初めて勤務し 1 年間以上勤務した男性作業員 926 名を 2000 年まで追跡し、咽頭がんの SMR が 559 (観察数 4、期待値 0.7) と有意に高かったが、肺がんの SMR は 111 (観察数 45、期待値 40.7)、前立腺がんの SMR は 116 (観察数 9、期待値 7.5) といずれも有意な増加ではなかったため、著者らは、カドミウム化合物がヒトに肺がんを引き起こすとの仮説は支持されないとしている (参照 213)。

米国 NIOSH (1992)³¹は、カドミウム精錬・再生工場の作業員の調査に基づき、肺がんの発症にカドミウムが関与しているとの調査結果を報告した (参照 214)。しかしこれに対して、同一の工場を対象とした別の研究では、否定的な見解が示された (参照 215)。

我が国では、カドミウム土壌汚染地域における調査でも、カドミウムと発がん性について明確な関連性は報告されていない。Arisawa ら (2001) は長崎県対馬のカドミウム汚染地域において調査を行った。対馬全体を基準として求めた全がんの SIR は、汚染地域の全対象者では 71 (95%CI : 44～107) で、尿中 β 2-MG 濃度で対象を分けると、1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上の群では 103 (95%CI : 41～212)、1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 未満の群では 58 (95%CI : 32～97) であり、カドミウム汚染地域での発がんリスクは増加していなかった (参照 106)。

欧州委員会の報告 (2007) では、遺伝毒性と慢性ばく露の動物試験及び職業性の吸入ばく露でカドミウムの発がん作用が疑われる証拠があるが、一般住民の経口ばく露でカドミウムが発がん作用を有するとの証拠はないとしている (参照 216)。EFSA (2009) の評価では、カドミウム取扱い作業員の職業ばく露及び住民の経口ばく露による肺、子宮内膜、膀胱及び乳房の発がんリスクが増加する報告があるが、定量評価を行うためには、これらのデータを用いることはできないとしている (参照 79)。

2010 年以降に報告されている知見としては、スウェーデンで FFQ から推測した食事からのカドミウム摂取量と前立腺がん及び乳がんに関連があるとしたコホート調査の報告があるが (参照 217、218)、関連がみられなかったと

³¹ NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health

する報告もある（参照 219-221）。また、食事からのカドミウム摂取量と子宮内膜がん及び卵巣がんに関連はみられなかった（参照 220, 222）。症例対照研究において、尿中カドミウム濃度と子宮内膜がん及び膀胱がんに関連がみられたとする報告や（参照 223, 224）、食事からのカドミウム摂取量及び尿中カドミウム濃度と乳がんでは関連がみられなかったとの報告がある（参照 225, 226）。

IARC（2012）では、カドミウムは「ヒトにおいて発がん性があると判断するために十分な証拠があるという判定」（グループ 1）としている。ただし、この判断は食事由来より高用量と考えられる職業ばく露のある集団を対象とした疫学調査を根拠としており、食品由来の低用量のばく露領域にそのまま当てはめることはできない。

以上のことから、食品由来のカドミウムばく露による発がんリスク増加を示す証拠は不十分であり、今回の評価で直接の対象としている一般の日本人において、食品由来のカドミウムの長期低濃度ばく露ががんを発症させると結論することは困難であると考えた。

IV. ばく露状況

1. 吸入ばく露

カドミウムは粉塵やヒュームとして吸入され、血液中に移動して体内を循環する。吸入ばく露には、大気及び室内空気からのばく露（別添表 11、表 12、表 13）、職業ばく露及び喫煙によるばく露がある。カドミウムの職業ばく露の場合、鉱山や精錬工場などの労働環境で粉塵やヒュームを吸入することによって、他の重金属にも複合的にばく露されていると考えられている。

タバコの煙の中にはカドミウムが多く含まれていることから、喫煙する人は喫煙しない人よりもカドミウムばく露量が多くなると考えられている。一般集団においては、喫煙以外では大気や室内空気の吸入ばく露があるが、大気中からのばく露は最大で見積もっても 80 ng/日³²であり、無視できる程度と考えられる。

2. 経口ばく露

（1）食品からのばく露

我が国における食品に含まれるカドミウムについて、農林水産省が 1997 年から全国実態調査を行っている。そのうち、2009～2010 年（平成 21～22 年）

³² 令和元年度有害大気汚染物質モニタリング調査における最高値 5.0 ng/m³ と成人の平均的な換気量 16 m³/日を用いて推定した。

に調査された米に含まれるカドミウム分析結果を表 4-1 に示す（参照 227）。米のカドミウム濃度は、分析した全ての試料で、食品衛生法に基づく基準値 0.4 mg/kg 以下であり、平均値は 0.05 mg/kg、中央値は定量下限値であった。米以外の食品では、特に貝類、頭足類などの内臓にカドミウムが多く含まれていた（別添 表 1）。

表 4-1 米に含まれるカドミウムの分析結果

調査 年度 (平成)	食品名	試料 点数	定量 限界 (mg/kg)	定量限 界未満 の点数	カドミウム濃度 (mg/kg)				報告年
					最小値	最大値	平均値	中央値	
21-22	米（玄米）	2,000	0.04	1,149	<0.04	0.40	0.05	<0.04	2012

平均値については、定量限界未満の濃度を定量限界の 1/2 として算出。

（参照 229）

（２）飲料水からのばく露

表層水又は地下水を飲料水に利用している場合、地殻及び土壌のカドミウム濃度に左右されるが、一般的に飲料水中のカドミウム濃度は低い。我が国では、水道法に基づき水質基準が設定され、水質検査などの管理が義務づけられおり、令和 3 年度の水道統計におけるカドミウム及びその化合物の給水栓水での検出状況の最高値は測定地点のほぼすべてにおいて基準値の 1/10 (0.001 mg/L) を下回っていた（別添表 2）。現実的には無視できる程度と考えられるが、仮に基準値の 1/10 である 0.001 mg/L に 1 日の飲水量 2 L をかけ、最大に見積もっても、飲料水からの摂取量は 2 µg/日である。

3. ばく露量の推定

（１）食事からの摂取量

我が国の一般住民におけるカドミウムの摂取量については、1977 年より世界保健機関（WHO）による GEMS³³の一環として、国立医薬品食品衛生研究所が地方衛生研究所 8～12 機関と協力して行っているマーケットバスケット方式³⁴による食品中の汚染物質の摂取量調査結果の報告がある。この調査結果によると、カドミウムの摂取量（1 歳以上の全年齢層）は、1970 年代後半に 46 µg/人/日であったが、それ以降減少してきており、2022 年には 16.0 µg/人/日

³³ GEMS : Global Environmental Monitoring System

³⁴ 広範囲の食品を小売店等で購入し、必要に応じて摂取する状態に加工・調理した後、分析し、食品群ごとに化学物質の平均含有濃度を算出する。これに特定の集団における食品群の平均的な消費量を乗じることにより、化学物質の平均的な摂取量を推定する。

(平均体重 55.1 kg³⁵で除した場合、0.29 µg/kg 体重/日、2.03 µg/kg 体重/週)となっていた(図 4-1)(参照 228)。この 2022 年の推定摂取量は、食品安全委員会が 2010 年に設定した TWI 7 µg/kg 体重/週の約 30%である。2022 年のカドミウム摂取量における各食品群の寄与率は、これまでの報告と同様に、1 群(米及びその加工品)で 34.1%、次いで 8 群(その他の野菜・海草類)で 20.5%の順に大きかった(図 4-2)(参照 228)。

また、環境省は、「化学物質の人へのばく露量モニタリング調査」において、平成 23~28 年度に、3 地域の 15 名(40 歳以上 60 歳未満)を対象に 3 日間の陰膳調査を行った。結果を表 4-2 に示す(参照 229, 230)。その他、Watanabe ら(2013)や Ma ら(2020)も陰膳調査を行っており結果が報告されている(表 4-3)(参照 231, 232)。

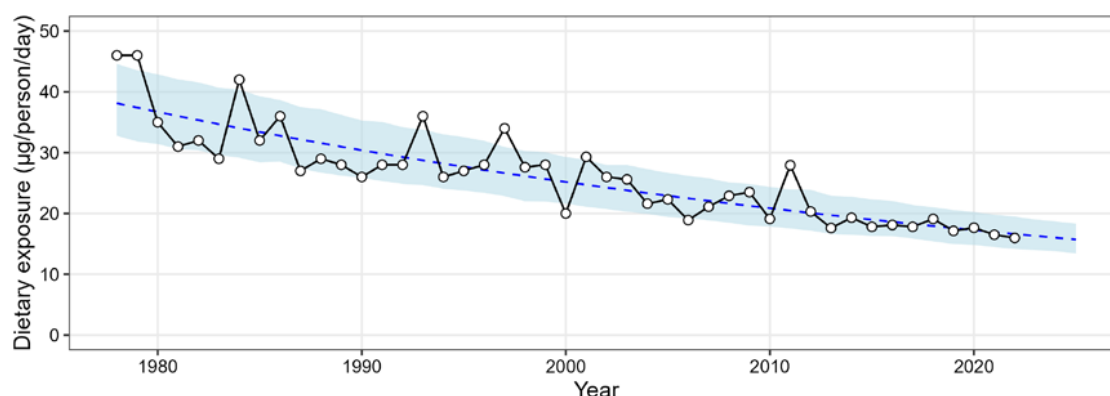


図 4-1 我が国におけるカドミウム摂取量の経年変化(1977~2022 年)
(参照 230)

トレンドに関して変化点も踏まえて解析するため、Prophet(ver. 1.0)パッケージを用いた解析を行った。破線はトレンド、エリアはトレンドの 80%予測区間。

³⁵ 国民平均の平均体重を 55.1 kg とした。(平成 26 年 3 月 31 日 食品安全委員会決定)

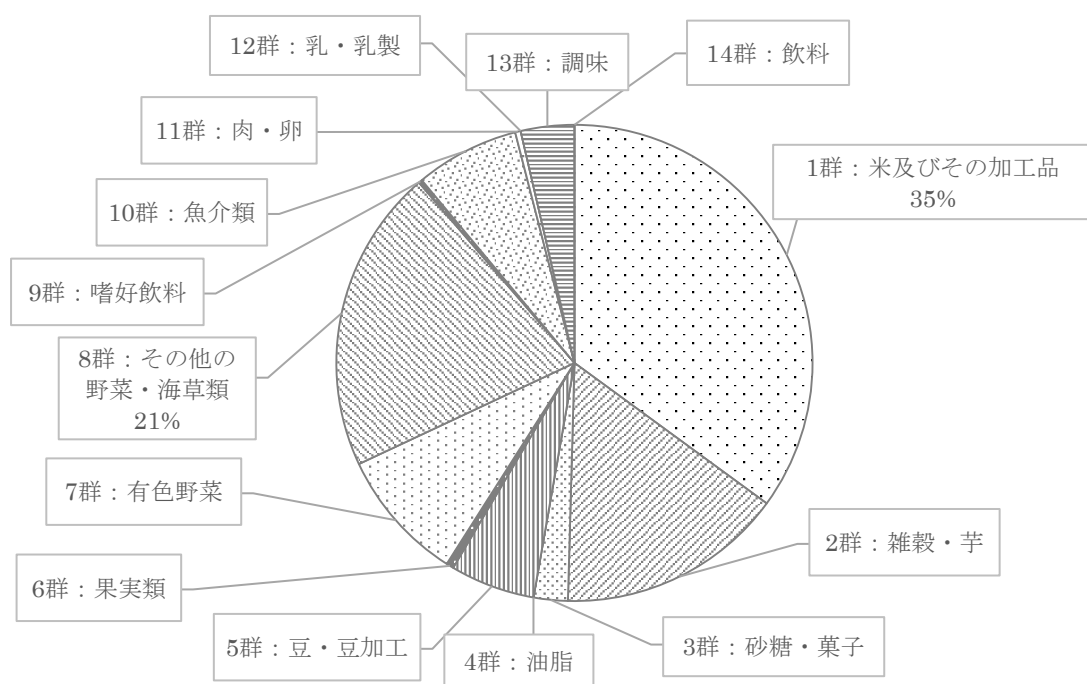


図 4-2 マーケットバスケット方式による調査に基づくカドミウム摂取量への食品群別寄与率
((参照 230) から作成)

表 4-2 平成 23～28 年度の陰膳調査によるカドミウム摂取量の結果
($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)

	対象者数	平均値	標準偏差	中央値	範囲
平成 23 年度	15 名	0.24	0.10	0.24	0.059～0.39
平成 24 年度	15 名	0.27	0.12	0.25	0.11～0.57
平成 25 年度	15 名	0.25	0.12	0.23	0.11～0.56
平成 26 年度	15 名	0.23	0.086	0.21	0.13～0.47
平成 27 年度	15 名	0.22	0.10	0.19	0.12～0.42
平成 28 年度	15 名	0.20	0.10	0.19	0.071～0.42
全対象者	90 名	—	—	0.23	0.059～0.57

(参照 229, 230)

我が国において食事からのカドミウム摂取量が報告されている知見について表 4-3 にまとめた。2010 年以降のデータから、我が国の食事からのカドミウム摂取量はおよそ $13\sim 16\mu\text{g}/\text{日}$ (平均体重 55.1 kg で除した場合、 $0.23\sim 0.29\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) と考えられた。

表 4-3 我が国における食事からのカドミウム摂取量

サンプリング年	方法	摂取量※1 ($\mu\text{g}/\text{日}$)	摂取量※1 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	参照
2001～2004 年	陰膳調査	幾何平均値 11.82	(0.21)	(参照 231)
2011～2016 年	陰膳調査	(12.7)	中央値 0.23 2011～2016 年の 中央値 0.19～0.25	(参照 229, 230)
2017 年	陰膳調査	(13.8)	平均値 0.25※2 範囲 0.018～0.86	(参照 232)
2022 年	マーケットバス ケット方式	平均値 16.0	(0.29)	(参照 228)

※1 報告値が $\mu\text{g}/\text{日}$ の場合は平均体重 55.1 kg で除し、 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の場合は平均体重 55.1 kg を乗じて参考値として () 内に示した。

※2 対象者はエコチル参加者の 99.2 パーセンタイル値の血中カドミウム濃度であった集団の平均値。

(2) 喫煙によるばく露量

タバコ 1 本に約 1～2 μg のカドミウムが含まれており、タバコの銘柄によるばらつきはあるものの、その約 10%が肺に吸入され (参照 233, 234)、その約 50%が体内に吸収される (参照 78)と仮定すると、1 日に 20 本喫煙する人は、約 1～2 $\mu\text{g}/\text{日}$ のカドミウムを吸収すると推定される。

喫煙によって血中、尿中及び腎臓中カドミウム濃度が増加する。スウェーデンにおける初期の研究から、喫煙によって血中カドミウム濃度が 3～5 倍増加するとされてきた (参照 235-237)。それ以降の調査結果を表 4-4 に示す。血中濃度については、海外では非喫煙者の血中カドミウム濃度が 0.2～0.3 $\mu\text{g}/\text{L}$ であるのに対し、喫煙者では 0.8～1.3 $\mu\text{g}/\text{L}$ であり、喫煙によって血中カドミウム濃度は 3～5 倍程度に上昇する。一方、我が国では、非汚染地域の非喫煙者血中カドミウム濃度は海外より 2～8 倍高い (表 4-4)。我が国の非汚染地域では、基準となる非喫煙者の血中カドミウム濃度が海外より高いため、喫煙による血中カドミウム濃度の増加割合は比較できないものの、増加の差分は 0.6～1.3 $\mu\text{g}/\text{L}$ であり、これは海外とほぼ同様である。

血中カドミウム濃度を測定した同じ被験者において尿中カドミウム濃度に喫煙が及ぼす影響を調べると、海外及び我が国の非汚染地域のいずれにおいても、喫煙による尿中カドミウム濃度の増加率は 1.2～1.8 倍程度であった (表 4-4)。

このように、喫煙による血中及び尿中カドミウム濃度への影響には違いがあり、血中カドミウム濃度の方が喫煙の影響を受けやすかった。

一方、腎臓中カドミウム濃度に対する喫煙の影響を調べたスウェーデンからの報告では、非喫煙者の平均値が 10 $\mu\text{g/g}$ に対して喫煙者で 26 $\mu\text{g/g}$ と 2.6 倍であった（参照 238）。一方、一般の日本人では、腎臓中カドミウム濃度の平均値は非喫煙者で約 55 $\mu\text{g/g}$ 、喫煙者で約 65 $\mu\text{g/g}$ と報告されており、一般の日本人の腎臓中カドミウム濃度に及ぼす喫煙の寄与は、食事由来のカドミウムに比べて低いと考察されている（参照 236）。

以上は、海外及び我が国の非汚染地域における喫煙の影響を調べたものである。他方、我が国の汚染地域では、血中及び尿中カドミウム濃度がさらに高くなるため、非喫煙者に比べて、喫煙者の血中カドミウム濃度は有意に増加していたものの、尿中カドミウム濃度はほとんど差がなかった（表 4-4）（参照 239）。

このように、食事由来のカドミウムばく露の少ない海外においては、喫煙由来のカドミウムの寄与度が大きい、我が国においては、食事由来のカドミウムばく露レベルが高いため、喫煙由来のカドミウムの相対的な寄与度は低い。カドミウムばく露源としての喫煙の寄与度の違いは、海外と我が国におけるカドミウムの健康影響調査結果を評価する上で注意を要する点である。

表 4-4 喫煙が血中及び尿中カドミウム濃度に及ぼす影響

国又は地域	血中カドミウム濃度（μg/L）		尿中カドミウム濃度（μg/g Cr）		数値の	参照
	非喫煙者	喫煙者	非喫煙者	喫煙者	種類※1	
海外						
スウェーデン [#]	0.19 (0.08-0.59)	1.34 (0.19-4.14)	—	—	A	(参照 237)
ドイツ	0.21 (0.20, 0.22)	1.04 (0.98, 1.10)	0.23 (0.22, 0.24) ^a	0.41 (0.39, 0.43) ^a	B	(参照 240)
米国	0.3 (0.30, 0.33)	1.2 (1.11, 1.24)	0.31 (0.28, 0.34)	0.47 (0.41, 0.52)	B	(参照 241)
米国	0.23 (0.23, 0.24)	0.79 (0.75, 0.84)	0.16 (0.15, 0.17) ^a	0.26 (0.24, 0.28) ^a	B	(参照 242)
中国	0.53 (0.49, 0.58)	1.88 (1.64, 2.16)	0.36 (0.33, 0.38)	0.42 (0.38, 0.46)	B	(参照 243)
日本（非汚染地域）						
香川県 ^{※2}	0.6 (2.04)	1.9 (1.82)	0.8 (1.55)	1.1 (1.60)	C	(参照 234)
香川県 ^{※3}	0.9 (1.88)	1.7 (1.97)	1.2 (1.65)	1.4 (1.46)	C	
千葉県	1.5 (1.9)	2.2 (1.6)	1.1 (2.8)	1.7 (2.5)	C	(参照 239)
日本（汚染地域）						
石川県	2.2 (2.4)	2.8 (1.8)	2.7 (1.9)	2.8 (1.7)	C	(参照 239)

#：評価書（第2版）で引用したデータ

a：尿中カドミウム濃度は $\mu\text{g/L}$

※1 A, 中央値（各値の（）内は範囲）； B, 幾何平均値（各値の（）内は 95%CI）； C, 幾何平均値（各値の（）内は幾何標準偏差）

※2 及び※3 対象年齢は※2 で 35～49 歳、※3 で 50～59 歳。

その他の性・年齢別構成及び n 数は別添表 10 に掲載

（3）食事・喫煙以外からのばく露

食事以外からのばく露量（土壌、ハウスダスト等）は食事からのばく露量と比較すると無視しうるくらい少ないと考えられた（別添表 11、表 12、表 13）。

食品用器具・容器包装からのカドミウムばく露のうち、輸送、製造、包装、調理等の各工程で用いられる食品用器具・容器包装に由来するカドミウムは食事からのカドミウムばく露量に包含されていると考えられる。平成 26 年度に国内で流通している食品用ステンレス製品を対象に行った含有金属の実態調査の結果、カドミウムはいずれの試料からも溶出しなかった。得られている情報は少ないが、食事からのカドミウムばく露と比較して、食品用器具・容器包装を介したカドミウムばく露は小さいと考えられた。

（4）各媒体からのばく露の寄与率

Ma ら（2020）は 2017 年、エコチル調査の参加者の中から、血中鉛濃度及び/又は血中カドミウム濃度が高い（エコチル参加者の 99.2 パーセンタイル値：ハイリスクグループ）妊婦 37 名を宮城県沿岸部から選び、主なばく露経路（食事、ハウスダスト、土壌及び室内空気）からのカドミウムばく露量を推定した。各媒体からの推定カドミウムばく露量を表 4-5 に示す。カドミウムばく露量の合計は $0.019\sim 0.86 \mu\text{g/kg}$ 体重/日であり、各媒体の寄与率は、食事が 99.4%、ハウスダストが 0.47%、土壌が 0.087%、室内空気が 0.053%であった（参照 232）。

表 4-5 各媒体からの推定カドミウムばく露量*

媒体	平均値±標準偏差 ($\mu\text{g/kg}$ 体重/日)	寄与率 (%)	範囲 ($\mu\text{g/kg}$ 体重/日)
食事	$(2.5\pm 1.6)\times 10^{-1}$	99.4	$1.8\times 10^{-2}\sim 8.6\times 10^{-1}$
ハウスダスト	$(6.4\pm 0.23)\times 10^{-4}$	0.47	$1.67\times 10^{-5}\sim 1.4\times 10^{-2}$
土壌	$(1.3\pm 73.4)\times 10^{-4}$	0.087	$4.13\times 10^{-5}\sim 4.3\times 10^{-4}$
室内空気	$(8.1\pm 6.47)\times 10^{-5}$	0.053	$3.17\times 10^{-5}\sim 4.2\times 10^{-4}$
合計	$(2.5\pm 1.6)\times 10^{-1}$ 0.25 ± 0.16	100	$1.9\times 10^{-2}\sim 8.6\times 10^{-1}$ $0.019\sim 0.86$

* 血中カドミウム濃度が高いハイリスク妊婦 37 名におけるデータ

(参照 234)

4. 血中・尿中カドミウム濃度とばく露量

(1) 血中カドミウム濃度

我が国における血中カドミウム濃度は、2010 年以前は、妊婦で約 1 (最大値 11.23) $\mu\text{g/L}$ (参照 66)、汚染地域の女性 (平均年齢 56~59 歳) で約 3~4 (最大値 31.2) $\mu\text{g/L}$ 、非汚染地域の女性 (平均年齢 54~61 歳) で約 2 (最大値 6.90) $\mu\text{g/L}$ であった (参照 103, 125)。

2010 年以降の我が国における血中カドミウム濃度は、2010 年以前と比較して減少傾向を示している (表 4-6)。

2010 年以降のデータから、我が国における血中カドミウム濃度は中央値で 0.6~0.8 $\mu\text{g/L}$ 、平均値で 0.7~1.0 $\mu\text{g/L}$ と考えられた。

また、海外の主なヒューマンバイオモニタリング等で報告されている血中カドミウム濃度と比較すると、我が国を含むアジア諸国は米国等よりも血中濃度が高い傾向にある (別添表 18-1、18-2)。

表 4-6 我が国における 2010 年以降の血中カドミウム濃度

	調査年	対象者	血中カドミウム濃度 ($\mu\text{g/L}$)	参照
エコチル調査	2011-2014	妊婦 95,010 名 (平均年齢 31.17 歳)	中央値 0.693 [※] 平均値 0.79 ± 0.40 [※] 25~75 パーセンタイル値 [※] : $0.525 \sim 0.946$ [※]	(参照 210)
環境省	2022	成人 89 名 (男性 43 名、女性 46 名) (平均年齢 44.7 歳)	中央値 0.80 平均値 0.94 ± 0.57 範囲 0.17 - 2.7	(参照 244)

※原著には ng/g の単位で記載されているが、(参照 245)に記載されていた係数 1.0506 で乗じて $\mu\text{g/L}$ に換算した

(2) 尿中カドミウム濃度

我が国における尿中カドミウム濃度は、2010 年以前は、汚染地域の男性 (平均年齢 64 歳) で約 3 (最大値 49.6) $\mu\text{g/g Cr}$ (参照 118)、女性 (平均年齢 56~59 歳) で約 4~6 (最大値 57.6) $\mu\text{g/g Cr}$ (参照 103, 125)、非汚染地域の女性 (平均年齢 54~61 歳) で約 2~3 (最大値 16.7) $\mu\text{g/g Cr}$ であった (参照 103, 125, 156)。

環境省によって 2010 年以降に報告されている尿中カドミウム濃度は、2010 年以前の一般住民の尿中カドミウム濃度と比較して減少傾向を示している (表

4-7) (参照 244)。

2010 年以降のデータから、我が国における尿中カドミウム濃度は中央値で 0.43～0.55 $\mu\text{g/g Cr}$ 、平均値で 0.57～0.81 $\mu\text{g/g Cr}$ と考えられた。

また、海外における、主なヒューマンバイオモニタリング等で報告されている尿中カドミウム濃度と比較すると、我が国における尿中カドミウム濃度は近年減少傾向にあるが、米国等と比較して未だ高い値を示している（別添表 22-1、22-2）。

表 4-7 平成 30 年度～令和 4 年度の尿中カドミウム濃度 ($\mu\text{g/g Cr}$)

採尿年月	対象者	平均値	標準偏差	中央値	範囲
2019 年 3 月	90 名 (男性 43 名、女性 47 名) 平均年齢 48.1 歳	0.62	0.45	0.52	N.D.～2.4
2021 年 1～2 月	80 名 (男性 27 名、女性 53 名) 平均年齢 39.7 歳	0.60	0.46	0.48	0.066～1.9
2021 年 12 月	121 名 (男性 59 名、女性 62 名) 平均年齢 43.2 歳	0.57	0.45	0.43	0.042～2.1
2022 年 10～11 月	89 名 (男性 43 名、女性 46 名) 平均年齢 44.7 歳	0.81	0.69	0.55	0.093～3.4

N.D.：検出下限値未満（平均値および標準偏差を計算する際には、N.D.は 0 とした。）

(参照 246)

(3) 血中・尿中カドミウム濃度に基づいた食事からのカドミウム摂取量の推定

Ikeda ら (2015) は、喫煙歴のない日本人女性の血中及び尿中カドミウム濃度に基づいて食事からのカドミウム摂取量を推定する回帰分析の検討を行った (表 4-8、図 4-3)。1991～1997 年の日本 30 地域の 20 名ずつを対象とし、血中カドミウム濃度、尿中カドミウム濃度それぞれの幾何平均値とその対象者の陰膳調査のデータをプロットして回帰式を求めた。2003～2011 年の一般の日本人成人女性の平均血中カドミウム濃度 1.23 $\mu\text{g/L}$ を用いると、同時期の食事からの平均カドミウム摂取量は 16.5 (95%CI : 11.4～21.7) $\mu\text{g/日}$ と推定された。また、2000～2001 年の一般の日本人成人女性の平均尿中カドミウム濃度 1.26 $\mu\text{g/g Cr}$ を用いると食事からの平均カドミウム摂取量は 11.5 (95%CI : 5.8～17.3) $\mu\text{g/日}$ と推定された (参照 246)。

表 4-8 血中・尿中カドミウム濃度を用いて食事からのカドミウム摂取量を推定する回帰式

X	Y	Type	式
血中カドミウム濃度 ($\mu\text{g/L}$)	食事からのカドミウム摂取量 ($\mu\text{g/日}$)	95% UL	$Y = +10.18 + 7.19X + 1.772X^2$
		回帰式	$Y = -1.13 + 14.36X$
		95% LL	$Y = -12.43 + 21.54X - 1.772X^2$
尿中カドミウム濃度 ($\mu\text{g/g Cr}$)	食事からのカドミウム摂取量 ($\mu\text{g/日}$)	95% UL	$Y = +12.84 + 3.33X + 0.169X^2$
		回帰式	$Y = +5.35 + 4.90X$
		95% LL	$Y = -2.13 + 6.48X - 0.169X^2$

UL : 95%upper limit、LL : 95%lower limit

(参照 248)

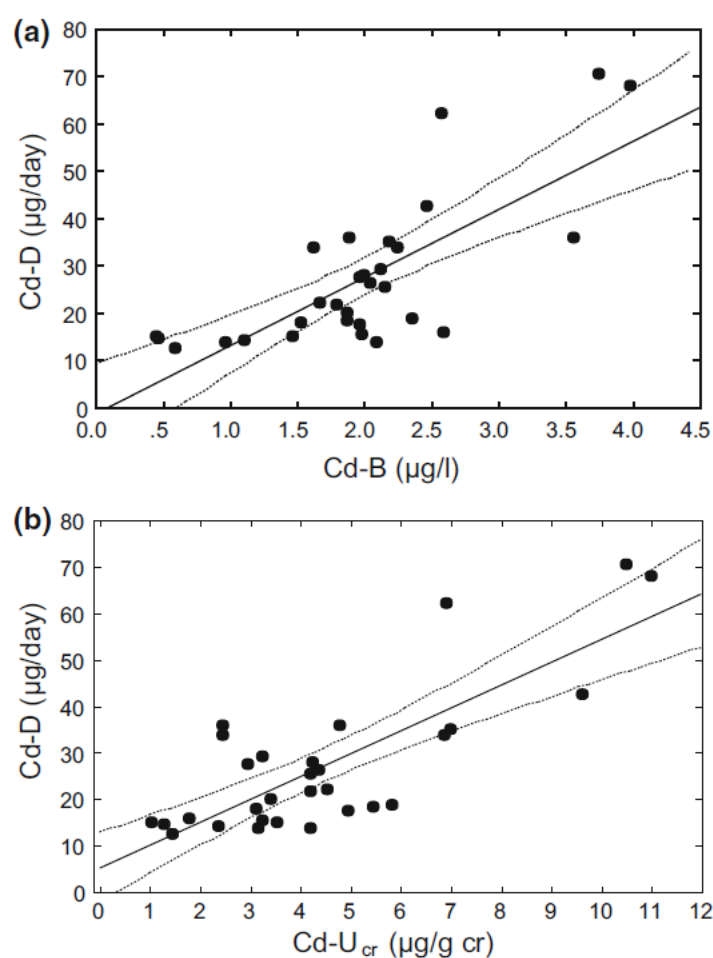


図 4-3 血中 (Cd-B) 及び尿中 (Cd-U) カドミウム濃度と食事からのカドミウム摂取量 (Cd-D) の関係 (参照 248)

一方、マーケットバスケット方式に基づく図 4-1 からは、2000 年付近の摂取量は 20～30 $\mu\text{g}/\text{日}$ と読み取れる。摂取量の推定法として、Ikeda ら (2015) の推計式はまだ検討の余地があると考えられるため、本評価では、この式を用いた 2010 年以降の血中・尿中濃度からの摂取量推定は行わなかった。

V. 国際機関等の評価

1. WHO：飲料水水質ガイドライン第 4 版

WHO は 2017 年に公表した飲料水水質ガイドライン (with the first addendum to the fourth edition published in 2016) において、カドミウムのガイドライン値を 0.003 mg/L とした。JECFA が 2011 年にカドミウムの PTWI を撤回し暫定耐容月間摂取量 (PTMI) として 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/月を設定したが、WHO は 1993 年に公表したガイドライン値から変更せず、0.003 mg/L を維持している (参照 247)。

2. JECFA

JECFA (1972) は、各国のカドミウムのばく露状況から、腎皮質カドミウム濃度が 200 mg/kg を超えると腎機能障害がおこる可能性があり、腎臓中カドミウム濃度を現状 (スウェーデン 30 mg/kg 湿重量、米国 25～50 mg/kg 湿重量、日本 50～100 mg/kg 湿重量) よりも増加させるべきではないと判断した。その判断を基に、1 日当たりのカドミウムの吸収率を 5% とし、1 日当たりの体内負荷量の 0.005% が毎日排出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 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日を超えなければ、腎皮質カドミウム濃度は 50 mg/kg を超える可能性は少ないことから、PTWI として 400～500 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{週}$ を提案した (参照 248)。その後、1989 年、PTWI として 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週に単位を改訂した (参照 249)。特に、2001 年には、従来の PTWI では、ハイリスクグループの腎機能障害の発生率が 17% となるため、PTWI を 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日に下げるべきとの Järup ら (1998) (参照 141) の主張について検討された。しかしながら、Järup ら (1998) のリスクの見積は不正確であるとして、従来の PTWI (7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週) を維持した (参照 250)。

2011 年、新たな疫学調査結果が多数報告されたことから、尿中カドミウム濃度と尿中 β 2-MG 濃度との用量-反応関係の評価するため、EFSA (2009) と同じ 35 報の疫学調査を用いてメタアナリシスを実施した。50 歳以上の集団における尿中 β 2-MG とカドミウム濃度から、biexponential モデルを用いて、尿中 β 2-MG 濃度が急激に増加する尿中カドミウム濃度 5.24 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ (5～95 パーセンタイル値：4.94～5.57) を算出した。尿中カドミウム濃度と食事からのカドミ

ウム摂取量の関係に非喫煙スウェーデン人女性のワンコンパートメントモデルを適用し、尿中カドミウム濃度 $5.24 \mu\text{g/g Cr}$ (5～95 パーセンタイル値： $4.94 \sim 5.57 \mu\text{g/g Cr}$) に対応するカドミウム摂取量 $1.2 \mu\text{g/kg}$ 体重/日 (5～95 パーセンタイル値： $0.8 \sim 1.8 \mu\text{g/kg}$ 体重/日) ($36 \mu\text{g/kg}$ 体重/月 (5～95 パーセンタイル値： $24 \sim 54 \mu\text{g/kg}$ 体重/月)) を算出した。カドミウムの半減期が長いため、耐容摂取量は少なくとも 1 か月を超える期間で評価するのが適当とし、従来の PTWI を取り下げ PTMI として $25 \mu\text{g/kg}$ 体重/月を設定した。海外（オーストラリア、チリ、中国、欧州諸国、日本、レバノン、韓国、米国）における食事からのカドミウムばく露量は、ベジタリアンなどを含め全ての年齢において PTMI 以下であったとしている（参照 251, 252）。

3. IARC

IARC は 2012 年、職業性の経気道ばく露による肺がんリスクが高いとする複数の研究報告に基づいて、カドミウム及びカドミウム化合物を Group 1 (carcinogenic to humans) に分類し、カドミウム及びカドミウム化合物のヒトに対する発がん性の証拠は十分であり、肺がんを引き起こし、また腎臓がん及び前立腺がんとの関連もみられているとしているが、ヒトの経口ばく露による発がん性の証拠は報告されていない（参照 211）。

4. EFSA

EFSA (2009) は、フードチェーンにおける汚染物質に関する科学パネル (CONTAM パネル) を設置してリスク評価を行い、食品からのカドミウムの TWI を $2.5 \mu\text{g/kg}$ 体重/週とした。CONTAM パネルが行ったリスク評価の概要を以下に示す。

加盟 20 か国から各種食品中のカドミウムに関する 2003～2007 年のデータ約 14 万件を入手した。カドミウム濃度が高い食品は、海草、魚介類、チョコレート等であった。大部分の食品では分析した検体の一部 (5%未満) のみが ML (Maximum level)³⁶を上回っていたが、根セロリ (セルリアック、 0.10 mg/kg 湿重量)、馬肉 (0.20 mg/kg 湿重量)、魚 ($0.10 \sim 0.3 \text{ mg/kg}$ 湿重量)、牡蠣を除く二枚貝 (1.0 mg/kg 湿重量)、頭足類 (1.0 mg/kg 湿重量、但し内臓を除く) では、最大 20%の検体が ML を超えた。

EFSA が保有するデータを用いて食事からのカドミウムばく露量を評価した。

³⁶ 最大レベル (Maximum level) は、No.1881/2006 の欧州委員会の食品中のカドミウムの規格基準であり、2004 年に実施された食事からのばく露評価や欧州委員会の食品科学委員会における意見を反映させて設定されたものである。

ベジタリアンや子どもなど特定のグループの摂取量の推定には、各国の食品摂取量調査が用いられた。欧州各国における食事からの平均ばく露量は $2.3 \mu\text{g/kg}$ 体重/週（範囲： $1.9 \sim 3.0 \mu\text{g/kg}$ 体重/週）、高ばく露集団で $3.0 \mu\text{g/kg}$ 体重/週（範囲： $2.5 \sim 3.9 \mu\text{g/kg}$ 体重/週）と推定³⁷した。ベジタリアンでは、穀物、油糧種子、豆類の消費量が多いため、ばく露量は $5.4 \mu\text{g/kg}$ 体重/週と平均より多く、二枚貝及び野生キノコを日常的に食べる人の場合も、ばく露量はそれぞれ 4.6 及び $4.3 \mu\text{g/kg}$ 体重/週となった。喫煙は食事と同様のばく露源であり、ハウスダストも子どもに対しては重要なばく露源であった。

カドミウムばく露による有害影響の標的臓器は腎臓であるとの認識の下、尿中カドミウム濃度と尿中 β 2-MG 濃度との用量-反応関係をメタアナリシスにより評価し、尿中 β 2-MG 濃度のカットオフ値として $300 \mu\text{g/g Cr}$ を採用した。50 歳以上の集団及び全集団における尿中カドミウム濃度と尿中 β 2-MG 濃度との用量-反応関係に Hill モデルを適用した（図 5-1）。モデルから、尿中 β 2-MG 濃度の上昇、すなわちカットオフ値以上になる割合が 5%増加する BMDL_5 として尿中カドミウム濃度 $4 \mu\text{g/g Cr}$ を導出した。これに尿中カドミウム濃度の個人差を考慮して CSAF 係数³⁸ 3.9 を適用し、 $1.0 \mu\text{g/g Cr}$ を導出した。この値は職業ばく露された作業者のデータや各種バイオマーカーを用いたいくつかの個別の研究結果からも支持された。

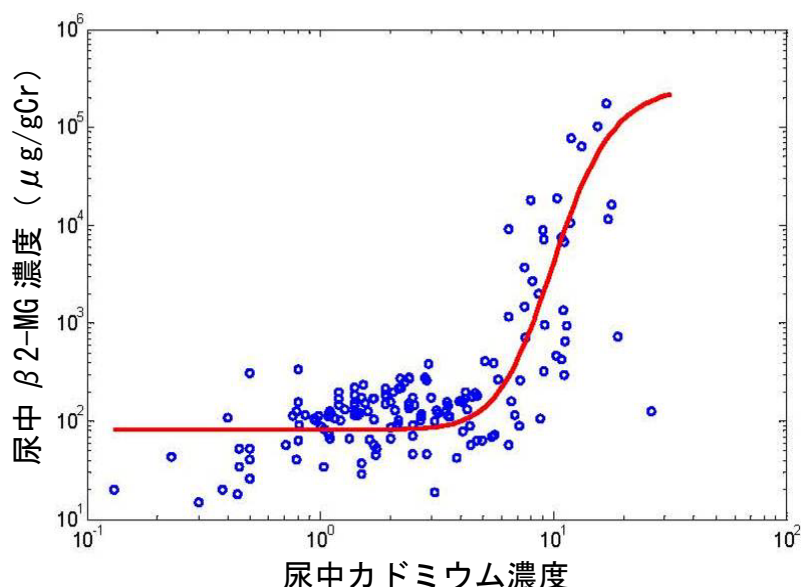
非喫煙スウェーデン人女性（58～70 歳）における大規模データセットにワンコンパートメントモデルを適用し、食事からのカドミウムばく露量と尿中カドミウム濃度の関係を推定した。95%の人が 50 歳までの尿中カドミウム濃度を $1.0 \mu\text{g/g Cr}$ 以下に維持するためには、食事からのカドミウムの平均 1 日摂取量が $0.36 \mu\text{g/kg}$ 体重（ $2.52 \mu\text{g/kg}$ 体重/週に相当）を超えないようにしなければならないと推計し、CONTAM パネルはカドミウムの TWI を $2.5 \mu\text{g/kg}$ 体重/週に設定した。

欧州の成人の平均カドミウムばく露量は、TWI（ $2.5 \mu\text{g/kg}$ 体重）に近似するか、あるいはわずかに超過していた。ベジタリアン、子ども、喫煙者、高濃度汚染地域の住民等の特定のグループでは、約 2 倍超過している可能性があった。CONTAM パネルは、欧州における食事からのカドミウムばく露による腎機能への有害影響のリスクは極めて低い、現状のカドミウムばく露量を可能な限り低減すべきであると結論した。

³⁷ 高ばく露集団におけるばく露量は、ベジタリアンの 95 パーセンタイルにおける穀物と野菜からのばく露量に全集団におけるその他の食品の平均ばく露量を合計したものである。

³⁸ CSAF（Chemical-specific adjustment factor）係数：報告された全ての研究集団における尿中カドミウム排泄量の個人間変動に基づく調整係数で、WHO によって推奨されている（参照 254）。

なお、発がん性については、職業ばく露、高濃度汚染地域住民のばく露、一般集団のばく露によって肺、子宮内膜、膀胱及び乳房の発がんリスクの増加を示唆する報告に触れているが、定量的なリスク評価を行うためには十分なデータではないとした（参照 79）。



※（参照 79）より引用

図 5-1 Hill モデル

5. 米国環境保護庁（US EPA）

US EPA（1985）は、明らかな蛋白尿を引き起こさない、最も高いヒトの腎皮質中カドミウム濃度を $200 \mu\text{g/g}$ としている。この濃度は、カドミウムの体内負荷量の 0.01% が毎日排出されると仮定し、ヒトの慢性的な経口ばく露量を決めるための毒物動態モデルにより導き出された。また、食品からのカドミウム吸収率が 2.5% 、飲料水からが 5% であると仮定すると、慢性的な経口ばく露におけるカドミウムの NOAEL は、食物で 0.01 mg/kg 体重/日、飲料水で 0.005 mg/kg 体重/日、不確実係数を 10 として、食物の RfD を 0.001 mg/kg 体重/日、飲料水の RfD を 0.0005 mg/kg 体重/日と算出したとしている。

US EPA（1987）は、カドミウムを B1（ヒトの発がん性の可能性がある）に分類している。ラットとマウスの吸入、筋や皮下注射による発がん性については、十分な証拠がある。ラットとマウスを用いた 7 つの研究では、カドミウム塩（酢酸塩、硫酸塩、塩化物）の経口投与で発がん性を示さなかった（参照 254）。

6. 米国毒性物質疾病登録機関 (ATSDR)

ATSDR は 2012 年、カドミウムの毒性学的プロファイル³⁹を公表した。尿中カドミウム濃度と低分子量蛋白尿との用量-反応関係が明確な 7 報 (1990～2006 年公表) のメタアナリシスを行い、低分子量蛋白尿の過剰リスク 10%となる尿中カドミウム濃度 (UCD⁴⁰) を 1.34 µg/g Cr、UCDL⁴¹₁₀ を 0.5 µg/g Cr と算出した。この値に Kjellström and Nordberg (1978) の PBPK⁴²モデルを適用し、55 歳時の食事からのカドミウム摂取量の UCD₁₀ 及び UCDL₁₀ をそれぞれ男性で 2.24 及び 0.70 µg/kg 体重/日、女性で 0.97 及び 0.33 µg/kg 体重/日と算出した。女性の UCDL₁₀ 0.33 µg/kg 体重/日に不確実係数 (個体差 3) を適用し、1 歳以上の慢性経口ばく露の最小リスクレベル (MRL⁴³) を 0.1 µg/kg 体重/日としている (参照 255)。

7. カナダ保健省 (Health Canada)

Health Canada は 2019 年、飲料水水質ガイドラインのテクニカルドキュメントを公表し、飲料水中のカドミウムの最大許容濃度を 1986 年から更新している。腎毒性を critical effect とし、JECFA (2011) の評価がカドミウムの参照値を算出するのにもっとも適切であると判断した。JECFA (2011) の評価で導出された PTMI 25 µg/kg 体重/月に相当する TDI 0.8 µg/kg 体重/日に、体重 70 kg、飲料水の寄与率 20%、1 日の成人の摂水量 1.5 L を適用し、最大許容濃度を 0.007 mg/L とした。しかし、カナダの管轄区域ではすでにモニタリングを行っていることから、最大許容濃度を 0.005 mg/L と設定した (参照 256)。

8. フランス食品環境労働衛生安全庁 (ANSES)

ANSES は 2017 年、EFSA (2009) の科学的意見書をうけて、EFSA (2009) や JECFA (2011) が報告したのちに公表された文献 (2011～2017 年公表) の 30 報についてレビューした上で、報告書を公表している。毒性学的参照値 (VTR⁴⁴) ワーキンググループは、近年報告された疫学調査から、2011 年まで参照値に用いられていた腎臓への影響に代わり、骨への影響がカドミウムの VTR 構築のための critical effect になるとした。ワーキンググループは、スウェーデンの 56～69 歳の女性 2,688 名を対象とした研究 (Engström et al. 2011、2012) (参照 162, 163) においてカドミウムばく露と骨密度の低下 (骨粗しょう

³⁹ 毒性物質について、その時点での毒性と健康への有害影響情報を簡潔に述べたもの。

⁴⁰ UCD : urinary cadmium dose

⁴¹ UCDL : urinary cadmium dose lower confidence limit

⁴² PBPK : Physiologically based pharmacokinetic

⁴³ MRL : minimal risk level

⁴⁴ VTR : Valeurs toxicologiques de référence

症又は骨折のリスク増加を引き起こす可能性がある）に関連がみられたことから、これらの研究を **key study** とし、同様に 69 歳以上の男性を対象とした研究（Wallin et al. 2016）（参照 164）においても関連がみられたとしている。尿中カドミウム濃度 0.50 µg/g Cr を critical dose とし、Kjellström and Nordberg 1978 の PBPK モデルを用いて、カドミウムの VTR を 0.35 µg /kg 体重/日（DHT⁴⁵ 2.45 µg/kg/週）としている（参照 257）。

Critical effect	Critical dose	VTR
Risk of osteoporosis or bone fractures Engström et al. (2011 and 2012)	Urinary cadmium = 0.5 µg/g creatinine <u>PBPK modeling</u>	VTR = 0.35 µg Cd/kg bw/day

9. 日本産業衛生学会

日本産業衛生学会（2022）は、カドミウムに関する許容濃度⁴⁶及び生物学的許容値⁴⁷を勧告している（表 5-1、5-2）（参照 83）。

表 5-1 カドミウムの許容濃度

物質名 [CAS No.]	許容濃度		皮膚 吸収	発がん性 分類 ⁴⁸	感作性分類		生殖毒性 分類 ⁴⁹	提案 年度
	ppm	mg/m ³			気道	皮膚		
カドミウム及び カドミウム化合物 [7440-43-9]	—	0.05		1*			1	1976

*発がん以外の健康影響を指標として許容濃度が示されている。

⁴⁵ DHT : Dose hebdomadaire tolérable

⁴⁶ 許容濃度とは、労働者が 1 日 8 時間、週間 40 時間程度、肉体的に激しくない労働強度で有害物質にばく露される場合に、当該有害物質の平均ばく露濃度がこの数値以下であれば、ほとんどすべての労働者に健康上の悪い影響がみられないと判断される濃度である。

⁴⁷ 生物学的許容値とは、生物学的モニタリング値がその勧告値の範囲内であれば、ほとんどすべての労働者に健康上の悪い影響がみられないと判断される濃度である。

⁴⁸ 日本産業衛生学会は、IARC が発表している分類を併せて検討し、産業化学物質及び関連物質・要因を対象とした発がん性分類表を定めている。第 1 群に分類されるのはヒトに対して発がん性があると判断できる物質・要因である。この群に分類される物質・要因は、疫学研究からの十分な証拠がある。

⁴⁹ 日本産業衛生学会は、生殖毒性に関する疫学的研究等のヒトにおける証拠及び動物実験から得られた証拠にもとづき、生殖毒性物質の分類を行っている。本分類は、ヒトに対する生殖毒性の証拠の確からしさによるものであり、生殖毒性の強さを示すものではないとしている。第 1 群はヒトに対して生殖毒性を示すことが知られている物質としている。

表 5-2 カドミウムの生物学的許容値

物質	測定対象		生物学的 許容値	試料採取時期	提案 年度
	試料	物質			
カドミウム及び カドミウム化合物	血液	カドミウム	5 µg/L	特定せず	2021
	尿	カドミウム	5 µg/g・Cr	特定せず	2021

VI. 食品健康影響評価

我が国においては、鉱山を汚染源とするカドミウム土壌汚染地域が数多く存在し、イタイイタイ病の発生を契機に、米を主体とする食品からのカドミウム摂取の影響に関する疫学調査が数多く実施されてきた。最近では中国においてもカドミウム土壌汚染による重度の健康障害が報告されている。一方、北欧を中心とする海外では、様々なコホート調査を活用して、低濃度のカドミウム摂取による健康影響を検出する試みが進められている。我が国においても、エコチル調査のデータが蓄積され、低濃度のカドミウム摂取が次世代に及ぼす影響を調べる手段として活用され始めている。

今回のカドミウムによる食品健康影響評価に際しては、国内外の文献を対象に、現時点まで得られているカドミウムばく露にともなうヒトへの健康リスクに関する疫学的知見を中心に検討し、必要に応じて動物実験の知見を加えて、評価を行った。

1. 有害性の評価

(1) 腎臓への影響

職業ばく露あるいは一般環境でのばく露かを問わず、体内に取り込まれたカドミウムにより、慢性影響として腎機能障害が生じることが知られている。この腎機能障害は、近位尿細管の再吸収機能の低下による低分子量蛋白尿が主要所見であり、一部重症例にみられる糸球体ろ過値の低下は、近位尿細管機能障害による二次的なものと考えられている。多くの疫学調査から、我が国におけるカドミウムによる健康影響は、イタイイタイ病にみられるような重篤なもの（多発性近位尿細管機能異常）から、他に臨床的な異常も一般生活上の支障もなく、尿中低分子量蛋白排泄の軽度な増加のみを主たる症候とするものまで、カドミウムのばく露量とばく露期間に応じて幅広い病像を呈するものの、カドミウムによる過剰ばく露による腎機能への影響は明らかである。

(2) 骨への影響

イタイイタイ病のような重度のカドミウム中毒においては、近位尿細管の再

吸収機能障害によって尿中へのリン喪失が慢性的に持続し、リン欠乏（低リン血症）により骨形成が阻害される。また、重炭酸イオンの尿中への喪失による代謝性アシドーシスに対する緩衝のために骨からのカルシウムの放出が亢進し、骨の脱灰が進行する。このように、カドミウムによる骨への影響、特にイタイイタイ病でみられる骨軟化症は、近位尿細管機能障害に続発する骨代謝異常に基づくものである。

他方、海外のカドミウム非汚染地域での疫学調査や動物実験の結果から、腎機能障害を介さずにカドミウムが骨へ直接的に影響して骨量減少、骨粗しょう症や骨折の増加が生じることが示唆されている。2017年にANSESは、カドミウムの評価を行う際、critical effectとして骨密度の低下と骨折の増加に着目し、尿中カドミウム濃度 $0.5 \mu\text{g/g Cr}$ を骨密度の低下や骨折発生率の増加が起こる critical dose とした。この結論は、スウェーデンで実施された疫学調査において、尿中カドミウム濃度 $0.5 \mu\text{g/g Cr}$ 以上で骨折発生率が増加したとの知見に基づいている。我が国において、このように低いレベルのカドミウムばく露が骨密度や骨折発生率に及ぼす影響を調べた調査報告はないため、スウェーデンのデータとの直接の比較はできない。2010年以前の我が国の非汚染地域での尿中カドミウム濃度は $2.0 \mu\text{g/g Cr}$ 前後であったが、その当時の年齢群別大腿骨近位部骨折罹患率は欧州諸国の中でスウェーデンが最も高く、我が国は欧州で最も低いレベルの国と同レベルであった（図 3-3）。年齢調整後の大腿骨近位部骨折の罹患率を国際比較した研究においても、スウェーデンより我が国の骨折発生率の方が低かった（図 3-4）。

以上のように、骨粗しょう症や骨折発生率は、カドミウムばく露だけでなく、国や地域ごとの遺伝的背景や他の環境要因の影響も受ける。骨密度は測定方法や測定部位により結果が異なり、また、その国の標準値の違いも骨粗しょう症の指標となる Z スコアに影響を及ぼす。したがって、我が国においてカドミウムばく露が骨に及ぼす影響を評価するためには、海外のデータから外挿するのではなく、我が国での研究結果に基づいて評価する必要がある。しかし、我が国の非汚染地域を含む住民を対象に、カドミウムばく露レベルと骨折発生率や骨密度との関係を調べた調査報告はない。以上のことから、我が国におけるカドミウムの評価において、骨密度や骨折発生率を評価の対象項目（エンドポイント）とすることは現時点では困難であると考えた。

（３）呼吸器系への影響

呼吸器への影響を検討した研究はすべて吸入ばく露による知見であったため、経口摂取の呼吸器系への影響を評価することはできなかった。

(4) 心血管系への影響

カドミウムの低用量長期間のばく露と心血管系影響との関係は否定できないものの、関連の強固性や一貫性は十分でなく、疫学調査からカドミウムと心血管系疾患との関係性を評価することはできなかった。

(5) 内分泌系への影響

ヒトにおける研究報告は少なく、評価に用いることはできなかった。

(6) 神経系への影響

ヒトにおける研究報告はわずかであり、評価に用いることはできなかった。

(7) 生殖、子どもの生育・成長への影響

生殖、子どもの生育・成長への影響については、近年の我が国のエコチル調査や海外の疫学調査で、カドミウムばく露による影響が示唆されているが、鉄欠乏などの交絡因子の調整が不十分である可能性がある。また、カドミウムばく露との関連が認められなかった文献も散見されることから、結果は一致していなかった。

(8) 発がん性

IARC (2012) では、カドミウム及びカドミウム化合物は、職業性の経気道ばく露による肺がんリスクが高いとする複数の研究報告に基づいてグループ 1 (ヒトに対して発がん性がある) に分類されているが、ヒトの経口ばく露による発がん性の証拠は報告されていない。

一方、EFSA (2009) の評価では、職業ばく露、高濃度汚染地域住民のばく露、一般集団のばく露による肺、子宮内膜、膀胱及び乳房の発がんリスクの増加について述べられている。これらの報告は、カドミウム以外の交絡因子の関与が否定できず、明確な用量-反応関係が示されていないことから、定量評価のために十分な知見とは言えない。

また、2010 年以降の食事からのカドミウム摂取量と発がんリスクとの関連性を調査した報告においても、発がんリスクとの一貫性のある結果は示されていない。

したがって、食品由来のカドミウムばく露では、発がんリスク増加を示す証拠は不十分であると考えた。

以上の検討結果から、今回の評価においては、カドミウムばく露による健康影響のエンドポイントとして腎臓の近位尿細管機能障害を用いることとした。

2. 用量-反応関係の評価

カドミウムの腎臓への影響に関する研究は多いが、影響指標とそのカットオフ値、ばく露指標、解析方法等が様々であり、評価に当たってはこれらの指標や方法について総合的な検討を行う必要がある。

(1) 影響指標

国内外のカドミウムの汚染を受けた地域での疫学調査において、カドミウムばく露による近位尿細管機能への影響指標として、尿中に排泄される蛋白質、糖、アミノ酸、イミノ酸(プロリン及びヒドロキシプロリン)、RBP、 β 2-MG、 α 1-MG 及び NAG の濃度が使用されている。これらのうち、 β 2-MG は再吸収障害によって尿中排泄量が増加し、カドミウムばく露に対して鋭敏かつ量依存的に反応することから、低分子量蛋白質の中でもっとも広く用いられている。尿中 NAG は、腎臓の近位尿細管上皮細胞からの逸脱酵素であるため、 β 2-MG と尿中排泄機序が異なり、 β 2-MG より早期に上昇する可能性がある。一方、腎臓が萎縮するほど腎障害が進んだ場合、尿中 NAG 濃度は低下するが、 β 2-MG は顕著に上昇する。これまでに蓄積された多くの疫学調査データとの比較にも有用なことから、尿中 β 2-MG 濃度は広く用いられている。

長崎県及び石川県で土壌改良によりカドミウムばく露が軽減した後に近位尿細管機能障害の追跡調査が行われた。長崎県では尿中 β 2-MG 濃度が土壌改良前に 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上であった被験者(16名)の10年後の尿中 β 2-MG 濃度は2倍近く上昇していた(参照 105, 109)。石川県でも同様に、土壌改良前に尿中 β 2-MG 濃度 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上だった被験者(32名)の5年後の値は明らかに増加していた(参照 105, 109)。一方、いずれの地域でも、初回調査時に尿中 β 2-MG 濃度 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 未満の被験者(長崎県 30 名、石川県 42 名)では、土壌改良後の尿中 β 2-MG 濃度に顕著な変化はみられなかった(参照 105)。同両県の追跡調査において、尿中 β 2-MG 濃度が初回検査時 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上であった被験者の9~17年後の SMR が 100 より有意に上昇していた(参照 106, 110)。

秋田県小坂町で多発性近位尿細管機能異常症と診断された7名全員の尿中 β 2-MG 濃度が 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ を超えていた(参照 89)。

これらの知見から、尿中 β 2-MG 濃度 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ を不可逆的な近位尿細管機能障害が起こるカットオフ値とし、疫学調査において、カドミウムばく露と近位尿細管機能障害との用量-反応評価を検討することが適切であると考えた。

(2) ばく露指標

国内外のカドミウム汚染を受けた地域での疫学調査において、ばく露指標として、尿中カドミウム濃度、血中カドミウム濃度、及び食事調査から推定したカドミウム摂取量等が用いられている。

① 尿中カドミウム濃度の特徴と問題点

これまで、多くの研究において、尿中カドミウム濃度がばく露指標として用いられてきた。血漿中のカドミウムは、腎糸球体において Cd-MT としてろ過され、近位尿細管で再吸収されることによって腎皮質に蓄積される。加齢に伴って腎皮質中カドミウム濃度は上昇し、50 歳代にピークに達し、その後、加齢による腎臓の萎縮のために 60 歳代以降は漸減する (図 3-1) (参照 56, 112)。長期低濃度ばく露では、近位尿細管機能障害が生じていない限り、尿中カドミウム濃度は、腎皮質中カドミウム濃度を反映する (参照 67)。しかし、カドミウムによる近位尿細管機能障害が生じると、原尿中の Cd-MT が近位尿細管で再吸収される割合が減少し、尿中へ Cd-MT として排泄される割合が増加する。すなわち、近位尿細管機能障害を有する者における尿中カドミウム濃度は、ばく露の指標というだけでなく、影響の指標ともなる。また、単位時間当たりの尿中へのクレアチニン排泄量は筋肉量に依存するため、男性は女性より多く、高齢者は若年者より少なくなる傾向がある。したがって、尿中カドミウム濃度のクレアチニン補正值を比較する場合は、性や年齢を考慮する必要がある。

尿中カドミウム濃度をばく露指標として耐容摂取量を算出する場合、理論モデルを用いて、尿中カドミウム濃度からカドミウム摂取量を予測する必要がある。しかし、カドミウム摂取量と尿中カドミウム濃度との関係は複雑であり、腎障害の程度や腎障害が発生した後の期間、性や年齢により影響を受け、また個人差等によってバイオアベイラビリティや尿中排泄率は異なる。したがって、ワンコンパートメントモデル等の理論モデルを用いて尿中カドミウム濃度からカドミウム摂取量を精度よく推定することは困難である。

「IV. 4. (3)」で述べたように、Ikeda ら (2015) は我が国の尿中カドミウム濃度と食事からのカドミウム摂取量に関する報告値に基づいて両者の回帰式を作成し、2000～2001 年の調査による成人女性の平均尿中カドミウム濃度 $1.26 \mu\text{g/g Cr}$ をこの回帰式に当てはめて、食事からのカドミウム摂取量を 11.5 (95%CI : $5.8 \sim 17.3$) $\mu\text{g/日}$ と推定した (参照 246)。しかし、同じ時期に行われたマーケットバスケット方式に基づくカドミウム摂取量 ($20 \sim 30 \mu\text{g/日}$) との間に乖離があるため、本評価においては、この回帰式を用いた尿中カ

ドミウム濃度からのカドミウム摂取量の推定は行わなかった。

② 血中カドミウム濃度の特徴と問題点

血中カドミウム濃度は、一般に体内蓄積量よりも数か月間のばく露を反映する。食事によるカドミウム摂取量の短期変動を知る生物学的指標として、血中カドミウム濃度は、尿中カドミウム濃度より適当であるが、カドミウム摂取量を血中カドミウム濃度から推定するための適当な理論モデルは確立されていない。

「IV. 3. (2)」で述べたように、海外の調査により血中カドミウム濃度は喫煙者（current smoker）において、非喫煙者より約 3 倍高くなるとの報告が多いが、同じ喫煙者の尿中カドミウム濃度が非喫煙者の 2 倍に達することはほとんどない。すなわち、尿中カドミウム濃度に比べて血中カドミウム濃度の方が、その時点での喫煙によるカドミウム吸入の影響を強く受けると考えられる。海外では、腎皮質中カドミウム濃度も喫煙者では非喫煙者の 2～3 倍に達するとの報告があり（参照 238）、カドミウムばく露量の評価において喫煙の寄与は無視できない。一方、我が国においては、喫煙によるカドミウムばく露量に比べて食事由来のカドミウム摂取量の影響が大きいと、特にカドミウム汚染地域住民の血中カドミウム濃度への喫煙の影響はわずかであった（表 4-4）（参照 239）。

③ 食事からのカドミウム摂取量の特徴と問題点

一般の日本人におけるカドミウムばく露は、ほとんどが食事と喫煙によるものであり、非喫煙者では食事がほぼ全てのばく露源となっている。そのため、カドミウムの耐容摂取量を設定する上で、食事からのカドミウム摂取量と腎臓への影響との用量・反応関係の解明が重要であると考えられる。

我が国では、主食である米のカドミウム濃度からカドミウム摂取量を推定している報告がいくつかあるが、米のカドミウム濃度は同じ場所であっても生産年により変動することや、米の摂取量、米以外からのカドミウム摂取量の設定方法などが原因となり、推定値に誤差を生じる可能性がある。

食事からのカドミウム摂取量を推定する方法として、FFQ、マーケットバスケット方式、陰膳調査等が用いられてきた。いずれの方法においても、食品中のカドミウム濃度や食品の摂取量の推計値は実際の濃度や摂取量とは異なる可能性がある。

他の問題点として、成長や老化に伴う摂取エネルギー量とカドミウム摂取量の変化を生涯のばく露量推計においてどのように考慮するかということがある。

(3) 影響指標とばく露指標の関連

① 尿中カドミウム濃度をばく露指標とした疫学調査

国内外のカドミウム汚染地域と非汚染地域において、尿中カドミウム濃度と尿中 β 2-MG濃度との関連が調べられている。Ikedaら(2003)は、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12論文を解析し、男女とも尿中カドミウム濃度が10~12 $\mu\text{g/g Cr}$ を超えた場合に尿中 β 2-MG濃度が著しく上昇することを確認した(参照115)。さらに、Ikedaら(2005)は、新たに検索した論文を含む51論文のデータを解析し、尿中 β 2-MG濃度1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ に相当する尿中カドミウム濃度を8~9 $\mu\text{g/g Cr}$ 、尿中 β 2-MG濃度を上昇させる尿中カドミウム濃度の閾値を4 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上と結論した(参照116)。Gamoら(2006)は、尿中 β 2-MG濃度のカットオフ値を1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ としてメタアナリシスを行い、尿中 β 2-MG排泄増加の有病率が有意に上昇しない尿中カドミウム濃度は2~3 $\mu\text{g/g Cr}$ 未満であると見積もっている(参照129)。

BMD法を用いて、尿中 β 2-MG濃度増加と関連する尿中カドミウム濃度の閾値が検討されている(表3-6)。我が国のカドミウム汚染地域及び非汚染地域を対象としたKobayashiら(2008)の報告では、性、年齢によってBMDL₀₅は2.4~10.4 $\mu\text{g/g Cr}$ と大きなばらつきがみられた(参照118)。タイのカドミウム汚染地域における調査では、BMD₀₅(BMDL₀₅)は11.3~12.9(6.9~8.1) $\mu\text{g/g Cr}$ であった(参照120)。一方、中国の汚染地域及び非汚染地域を対象とした調査では、BMD₀₅(BMDL₀₅)は0.71~3.80(0.53~2.18) $\mu\text{g/g Cr}$ と低い値であった(参照121)。フランス、スウェーデン及び米国のニッケル・カドミウム電池工場従業員を対象とした調査では、BMD(BMDL₀₅)は喫煙者で4.3(3.5) $\mu\text{g/g Cr}$ 、非喫煙者で12.2(5.5) $\mu\text{g/g Cr}$ であった(参照119)。

上述のように、尿中 β 2-MG濃度増加と関連する尿中カドミウム濃度の閾値を推定した調査において、1.0 $\mu\text{g/g Cr}$ 未満~10 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上と結果に大きなばらつきが認められる。BMDL₀₅にも大きなばらつきがみられるが、この原因としては、あてはめる関数(モデル)の違い、カットオフ値の違い、対象集団の特性の違い等が考えられる。

「VI. 2. (2) ①」で述べたように、尿中カドミウム濃度をばく露指標として、尿中 β 2-MG濃度増加との間の用量-反応関係を検討する場合、近位尿細管機能障害の発生後にカドミウムの尿中排泄量が増加するという問題があり(参照70)、尿中カドミウム濃度は純粋なばく露指標とはいえない。また、近位尿細管機能障害が不可逆な状態に達していると、土壌改良等によってカドミウムばく露レベルが低下し、時間とともに腎皮質中カドミウム濃度及び

尿中カドミウム濃度が低下した場合でも、尿中 β 2-MG濃度は低下しない場合がある（参照 103, 105, 109）。このように、尿中カドミウム濃度と尿中 β 2-MG濃度との回帰式は、腎障害発生後に長期間経過した場合には変化すると考えられ、尿中カドミウム濃度をばく露指標として用いる際の問題点となる。

② 摂取量をばく露指標とした疫学調査

「Ⅲ. 2. (2) ① e. (b)」で述べたように、石川県と秋田県において、近位尿細管機能障害と食事からのカドミウム摂取量との関係が詳細に検討されている。

Nogawa ら (1989) は、石川県梯川流域のカドミウム汚染地域住民 1,850 名及び同県内の非汚染地域住民 294 名を対象に、累積カドミウム摂取量（生涯に摂取したカドミウム量）と尿中 β 2-MG濃度増加（1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上）の有病率との間の用量・反応関係を検討した。尿中 β 2-MG濃度増加の有病率が対照群と同じになる累積カドミウム摂取量は、男女とも約 2.0 g と計算された。摂取期間を 50 年とし、体重あたりの週間摂取量を計算すると、14.4 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週（ $2,000,000 \mu\text{g} \div 50 \div 365 \div 53.3 \text{ kg} \times 7 \text{ 日}$ ）となった（参照 122）。

Kubo ら (2017) らは、上述の Nogawa ら (1989) と同じ汚染地域の住民 3,013 名及び非汚染地域住民 278 名を対象に、BMD 法を用いて累積カドミウム摂取量の BMD (BMDL) を計算した。尿中 β 2-MG濃度をエンドポイントとして採用し、累積カドミウム摂取量の BMD₀₅ (BMDL₀₅) を男性で 2.2 (1.8) g、女性で 1.5 (1.3) g とした（参照 123）。より低い値を示した女性の BMDL₀₅ に基づいて、摂取期間を 50 年とし、体重あたりの週間摂取量を計算すると、9.4 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週（ $1,300,000 \mu\text{g} \div 50 \div 365 \div 53.3 \text{ kg} \times 7 \text{ 日}$ ）となった⁵⁰。

Horiguchi ら (2013) は、秋田県のカドミウム汚染地域と県内の非汚染地域の住民 1,200 名（40～79 歳）について、カドミウム摂取量と近位尿細管機能への影響との関係を検討した。調査対象者は県内の対照地区 A（222 名）、鉾山より下流の汚染地区 B（623 名）、鉾山近辺の汚染地区 C（355 名）の農家の女性である。A、B、C 地区の尿中カドミウム濃度から推定されるカドミウムばく露レベルは、A 地区<B 地区<C 地区の順であった。尿中 β 2-MG濃度を指標に近位尿細管機能障害の程度を年代間及び地区間で比較すると、すべての年齢群において、A 地区と B 地区の間で尿中 β 2-MG濃度増加（1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上）の有病率にほとんど差はなかった。C 地区の 70 歳代では、尿中 β 2-MG濃度の中央値が 500 $\mu\text{g/g Cr}$ に近い値であり、尿中 β 2-MG濃度増加の有病率が A 及び B 地区の約 2.5 倍であった。すなわち、B 地区では対照

⁵⁰ 平成 10 年から平成 12 年度の国民栄養調査に基づく日本人の平均体重（全員平均 53.3kg、小児平均 15.1kg、妊婦平均 55.6kg）。

地域の A 地区よりもカドミウムばく露レベルが高いものの、著明な近位尿細管機能への影響はみられなかった。一方、C 地区は B 地区より高度のカドミウムばく露を受けており、そのために特に高齢者で近位尿細管機能障害が現れていると考えられた（参照 125）。

上述の B 地区における食事からのカドミウム摂取量について 2 種類の方法で調査が行われ、2001～2002 年の調査では、 $5.7\sim 6.7\ \mu\text{g/kg}$ 体重/週であった。2003 年のより詳細な調査では、食品中カドミウム濃度と食品摂取量から推定したカドミウム摂取量の中央値は $7.2\ \mu\text{g/kg/週}$ （25 パーセンタイル値 $5.2\ \mu\text{g/kg}$ 体重/週、75 パーセンタイル値 $9.7\ \mu\text{g/kg}$ 体重/週）であり、食品安全委員会が 2010 年に設定した TWI $7\ \mu\text{g/kg}$ 体重/週とほぼ同じ値であった（体重 $50\ \text{kg}$ とすると、70 歳までの累積カドミウム摂取量は $1.3\ \text{g}$ となる）。すなわち、週間カドミウム摂取量の中央値が、TWI $7\ \mu\text{g/kg}$ 体重/週とほぼ等しい集団において、近位尿細管機能への影響は観察されなかったことが示された。モンテカルロシミュレーションでも $7.0\ \mu\text{g/kg}$ 体重/週という値が得られた。秋田県では、水稻のカドミウム吸収抑制対策として、水田の湛水管理が順次実施されてきたが、B 地区は調査時点ではまだ湛水管理が行われていなかった。したがって、食事調査の結果は過去からのカドミウム摂取量を反映していると考えられた（参照 127）¹⁶。

累積カドミウム摂取量の BMD（BMDL）の検討は中国の非汚染地域及び汚染地域の住民 790 名（男性 302 名、女性 488 名）を対象とした ChinaCad Study でも行われている（参照 124）。尿中 β 2-MG 濃度（ $>500\ \mu\text{g/g Cr}$ ）をエンドポイントとして用いると、累積カドミウム摂取量の BMD₀₅（BMDL₀₅）は $1.7\sim 1.9$ （ $1.3\sim 1.4$ ） g と推定された。しかし、この調査では、カドミウム濃度が測定された食品数は 6 項目と少なく、また野菜、豚肉の寄与は小さかったため摂取量の計算からは除外されており、カドミウム摂取量は過小評価されている可能性がある。

中国江西省の非汚染地域及び汚染地域の住民 342 名を対象とした別の調査も行われている。対象地域では、住民は自家栽培されたタバコを吸っていたため、タバコもカドミウムのばく露源であった。尿中 β 2-MG 濃度（ $>800\ \mu\text{g/g Cr}$ ）をエンドポイントとすると、総カドミウム摂取量の BMD₀₅（BMDL₀₅）は $2.44\sim 2.53$ （ $0.73\sim 0.95$ ） g と推定された。食事からのばく露のみに限ると、BMD₀₅（BMDL₀₅）は $2.11\sim 2.21$ （ $0.88\sim 1.11$ ） g であった（参照 73）。本調査の BMDL の推定では、対象者数が少なく、年齢は考慮されなかったため、BMD₀₅（BMDL₀₅）の値の解釈には注意を要する。

3. 我が国におけるばく露状況

(1) 食事からの摂取量

一般の日本人の食事からのカドミウム摂取量はマーケットバスケット方式及び陰膳調査によって推定されている。国立医薬品食品衛生研究所のマーケットバスケット方式によるカドミウムの摂取量の推定値は、1970年代後半には46 µg/人/日であったが、それ以降減少してきており、2022年には16.0 µg/人/日（平均体重55.1 kgで除した場合、0.29 µg/kg 体重/日、2.03 µg/kg 体重/週）であった。2022年の推定カドミウム摂取量は、食品安全委員会が2010年に設定したTWI 7 µg/kg 体重/週の約30%であった。2022年に報告されたカドミウム摂取量における各食品群の寄与率は、1群（米及びその加工品）で34.1%、次いで8群（その他の野菜・海草類）で20.5%の順に大きかった（参照228）。また、環境省が2011～2016年度（平成23～28年度）に行った陰膳調査では、全体の対象者の中央値は0.23（各年度の中央値0.19～0.25）µg/kg 体重/日（1.61 µg/kg 体重/週、平均体重55.1 kgを乗じた場合12.7 µg/日）であった（参照229, 230）。

マーケットバスケット方式で用いる食品群中のカドミウム濃度は実測値であるが、食品消費量は国民健康・栄養調査等から算出した摂取量推定値である。また、陰膳調査は、対象者が実際に摂取したカドミウム量の実測値を用いるが、環境省の陰膳調査は対象人数が少なく、対象者のサンプリングが代表性を担保できるような方法で実施されていない。いずれの方法にもこのような問題点はあるが、今回得られた2つの値はかけ離れたものではなかった。

食品用器具・容器包装からのカドミウムばく露のうち、輸送、製造、包装、調理等の各工程で用いられる食品用器具・容器包装に由来するカドミウムは食事からのカドミウムばく露量に包含されていると考えられ、得られている情報は少ないが、食事からのカドミウムばく露と比較して、食品用器具・容器包装を介したカドミウムばく露は小さいと考えられた。

したがって、現時点で利用可能なデータに基づき判断すると、2010年以降の我が国の食事からのカドミウム摂取量はおおよそ13～16 µg/日（0.23～0.29 µg/kg 体重/日、1.6～2.0 µg/kg 体重/週）であると考えられた。

(2) 血中及び尿中カドミウム濃度

我が国では、2010年以降、エコチル調査で血中カドミウム濃度、環境省の調査で血中及び尿中カドミウム濃度が報告されている。

エコチル調査は妊婦のみのデータであること、環境省のデータは対象人数が少ないこと等の問題があり、いずれも限定的なデータである。しかし、我が国においては世界各国で既に行われている汚染物質に対する一定規模のヒュー

マンバイオモニタリングは実施されていないため、代表性のあるサンプルを得ることはできなかった。

現時点で利用可能なデータに基づき判断すると、2010 年以降に我が国で報告されている血中カドミウム濃度は、それ以前と比較して減少傾向を示しており、中央値はおよそ 0.6~0.8 µg/L、平均値はおよそ 0.7~1.0 µg/L であると考えられた。また、2010 年以降に報告されている一般住民の尿中カドミウム濃度は、2010 年以前と比較して減少傾向を示しており、中央値は 0.43~0.55 µg/g Cr、平均値は 0.57~0.81 µg/g Cr であると考えられた。しかし、血中及び尿中カドミウム濃度いずれも、海外の値と比較して未だ高い値を示している。

4. 耐容摂取量の設定

カドミウムの耐容摂取量を算出する場合、健康障害を引き起こす尿中カドミウム濃度の閾値を求め、理論モデルを用いて、調査対象者の尿中カドミウム濃度からそれに対応する食事からのカドミウム摂取量を予測する方法がある。しかし、尿中カドミウム濃度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、期間、年齢、性別、個人差等によってバイオアベイラビリティ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の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が高いとは言えない。Amzal ら (2009) の報告では、カドミウムの生物学的半減期やバイオアベイラビリティ、尿中排泄率の個人差を考慮すると、ある一定の尿中カドミウム濃度を超えないための閾値として算出された食事からのカドミウム摂取量は、その分布の幅が広いことが示されている (参照 258)。

今回の評価において、カドミウムによる健康影響のエンドポイントとして近位尿細管機能障害を用いることとした。尿中 β 2-MG 濃度は、カドミウムばく露に対して鋭敏かつ量依存的に反応することから、近位尿細管機能障害の早期指標として幅広く用いられている。尿中 β 2-MG 濃度が 1,000 µg/g Cr 以下では、近位尿細管機能の変化は可逆性であり、臨床上、治療対象とはみなされていない。BMD 法を用いて、尿中 β 2-MG 濃度増加に対する尿中カドミウム濃度の閾値 BMD₀₅ (BMDL₀₅) を求めた報告は多いが、対象集団によって BMDL₀₅ は 1.0 µg/g Cr 未満~10 µg/g Cr 以上と結果のばらつきが大きい (表 3-6)。非汚染地域住民のみを対象とした調査で得られた BMDL₀₅ の値 (中央値約 1.0 µg/g Cr、表 3-9 脚注) は、汚染地域住民や職業ばく露を受けた集団を含む調査で得られた値 (中央値約 3.5 µg/g Cr、表 3-6 脚注) より低い傾向があった。したがって、BMD 法から、尿中カドミウム濃度に基づいて閾値を決定することは困難であると考えた。

一方、我が国には、国内におけるカドミウム汚染地域と非汚染地域の住民を対

象とし、カドミウム摂取量と近位尿細管機能障害の有病率との関連を調べた疫学調査が存在する。したがって、本評価においては、国内におけるカドミウム摂取量と近位尿細管機能障害との関連を示した Kubo ら (2017) と Horiguchi ら (2013) の報告から、食品からのカドミウム摂取によるヒトへの健康影響について次のように考察した。Kubo ら (2017) は尿中 β 2-MG 濃度との関連から閾値となる累積カドミウム摂取量 ($BMDL_{05}$) を 1.3 g と推定した。累積カドミウム摂取量 1.3 g から算出される 9.4 μ g/kg 体重/週以下のカドミウム摂取量は、ヒトの近位尿細管機能に悪影響を及ぼさない摂取量であると考えられる。Horiguchi ら (2013) の疫学調査では、食品安全委員会が 2010 年に設定した TWI (7 μ g/kg 体重/週) に近いばく露を受ける女性住民と非汚染地域住民 (対照群) とを比較して、近位尿細管機能障害 (尿中 β 2-MG 濃度 $>1,000 \mu$ g/g Cr) の有病率に差がみられなかった (参照 125)。

これらの報告から導き出されたカドミウム摂取量の数値はヒトで得られた実測値に基づいており、理論モデルによって換算される摂取量や、動物実験から得られた値から不確実係数を用いて外挿した値よりも実態を反映していると考えられる。

なお、中国においても、累積カドミウム摂取量をばく露変数、尿中 β 2-MG 濃度を影響指標として総カドミウム摂取量の BMD ($BMDL$) 推定した疫学調査が 2 件存在する。Chen ら (2018b) の報告では、 BMD_{05} ($BMDL_{05}$) が 1.7～1.9 (1.3～1.4) g であり (参照 124)、Kubo ら (2017) の報告値とほぼ同じであったが (参照 123)、考慮されている食品項目数が少なく、カドミウム摂取量が過小評価されている可能性が否定できない。また、Chen ら (2018a) の調査では、 BMD_{05} ($BMDL_{05}$) は 2.11～2.21 (0.88～1.11) g であったと報告されているが (参照 73)、対象者数が少なかったため信頼区間が広く、また年齢による交絡が調整されておらず、 BMD_{05} ($BMDL_{05}$) が過小評価されている可能性があるため、TWI 設定の根拠として採用するには至らなかった。

以上のことから、TWI 7 μ g/kg 体重/週と設定することが妥当であると考えた。

5. まとめ及び今後の課題

(1) まとめ

カドミウムは、土壌中、水中及び大気中の自然界に広く分布し、環境由来のカドミウムは穀類、野菜類、海産物などの食品中に様々な濃度で蓄積する。特に、我が国では全国各地に鉱床や鉱山が多く存在していたことから、カドミウムばく露レベルは海外に比べて高い傾向にある。

我が国における一般住民の食事からのカドミウム摂取量は、マーケットバスケット方式による推定では 1970 年代後半に 46 μ g/人/日であったが、それ以降

は減少してきている。現時点で利用可能なマーケットバスケット方式及び陰膳調査のデータに基づく 2010 年以降の我が国の食事からのカドミウム摂取量は、およそ 13~16 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ （平均体重 55.1 kg で除した場合、0.23~0.29 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、1.6~2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週）であると考えられた。2022 年の調査におけるカドミウム摂取量の各食品群の寄与率は、米及びその加工品（34.1%）、次いでその他の野菜・海草類（20.5%）の順であった。

カドミウムばく露によって、腎臓の近位尿細管が最も影響を受けやすい部位と認識されている。一方、カドミウムの評価において、スウェーデンで実施された疫学調査に基づき、エンドポイントとして骨密度の低下と骨折発生率の増加に着目している海外の機関もある。スウェーデンでの疫学調査では、尿中カドミウム濃度が 0.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ Cr 以上で骨折発生率が増加したと報告されている。2010 年以前の我が国の非汚染地域での尿中カドミウム濃度は 2.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ Cr 前後であったが、その当時の年齢群別大腿骨近位部骨折罹患率は欧州諸国の中でスウェーデンが最も高く、我が国は欧州で最も低いレベルの国と同レベルであった。

年齢調整後の大腿骨近位部骨折の罹患率を国際比較した研究においても、スウェーデンを含む北欧諸国の罹患率は世界で最も高く、我が国の罹患率はそれより低かった。低レベルのカドミウムばく露による骨折発生率の増加は、骨折発生率の国際比較で最も骨折発生率が高いことが報告されている北欧のスウェーデン一国のみで報告されていることに注意を要する。我が国で低レベルでのカドミウムばく露が骨に及ぼす影響を評価するためには、我が国での調査研究が必要である。しかし、我が国において、低濃度カドミウムばく露が骨密度や骨折発生率にどのような影響を及ぼすかについて評価に用いることのできる調査報告はなかったことから、本評価では、骨密度や骨折発生率をカドミウムばく露のエンドポイントとはしなかった。

以上より、本評価においても、尿中 β 2-MG 濃度を用い、1,000 $\mu\text{g}/\text{g}$ Cr を閾値として腎臓の近位尿細管機能への影響に関する研究について検討することが適切であると考えた。

カドミウムの耐容摂取量を算出する際、多くの国際機関は理論モデルを用いて、健康障害を引き起こす尿中カドミウム濃度から、カドミウム摂取量を予測している。しかし、尿中カドミウム濃度は腎臓へのカドミウム蓄積量だけでなく、年齢などの影響を受け、さらに近位尿細管機能障害が起こった時には再吸収障害によって尿中へのカドミウム排泄量が増加する。そのため、尿中カドミウム濃度とカドミウム摂取量との関係も複雑であると考えられ、ワンコンパートメントモデル等の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が高いとはいえない。

我が国には、国内におけるカドミウム汚染地域と非汚染地域の住民を対象とし、食事からのカドミウム摂取量と近位尿細管機能障害の有病率との関連を調べた疫学調査が存在する。これらの疫学調査から、生涯にわたってヒトの健康を十分に維持することが可能であると考えられるカドミウムのTWIを7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週と設定した。この値は、尿中及び血中カドミウム濃度を理論モデルに当てはめて外挿した推測値ではなく、実際の我が国の食事調査の結果から導き出した摂取量であり、不確実係数などを要さない数値である。

2022年の食事からの推定カドミウム摂取量は、TWI 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週の約30%という低い値であった。したがって、一般の日本人における食品からのカドミウム摂取が健康に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

（２）今後の課題

本評価では、カドミウムの健康影響に関するエンドポイントとして腎臓の近位尿細管機能障害を採用した。しかし近年は、低レベルのカドミウムばく露が骨に及ぼす影響に対して国際的な関心が集まっている。イタイイタイ病を経験した我が国において、重度のカドミウム土壌汚染を受けた地域における骨軟化症の発症について多くの研究が行われてきたが、非汚染地域の住民における低レベルでのカドミウムばく露と骨粗しょう症や骨折発生率との関係を調べた調査報告を確認することはできなかった。海外では、大規模コホート研究を活用してカドミウムばく露レベルと骨粗しょう症や他の疾患との関係が調べられている。今後は我が国においても、低レベルのカドミウムばく露による骨粗しょう症を含む健康影響について、知見を集積することが望まれる。

欧米諸国では、カドミウムのばく露源として喫煙が大きな割合を占めているが、日本人では食事からのカドミウム摂取の寄与度が高い。しかし、数十年前に比べ、食事からのカドミウム摂取量は半分以下に減ってきている。したがって、今後は日本人においても、カドミウムのばく露評価には喫煙の影響も併せて検討していくことが必要である。

一方、我が国のエコチル調査や海外の報告から、母親のカドミウムばく露による次世代への健康影響を注視していく必要性があると考えた。次世代を含む一般の日本人全体を対象として、食事や喫煙等からのカドミウムばく露を低レベルから長期間把握し、健康への影響を総合的に検出していくためには、尿や血液試料を用いて体内ばく露レベルと健康影響指標を継続的に測定・評価するヒューマンバイオモニタリングが有用である。

<略称>

α 1-MG	α 1-microglobulin : α 1-ミクログロブリン
β 2-MG	β 2-microglobulin : β 2-ミクログロブリン
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail : フランス食品環境労働衛生安全庁
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry : 米国毒性物質疾病登録機関
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung : ドイツ連邦リスク評価研究所
BMD	Benchmark Dose : ベンチマークドーズ
BMDL	Benchmark Dose Lower Confidence Limit : ベンチマークドーズ信頼下限値
BMI	Body Mass Index : 体格指数
CI	confidence interval : 信頼区間
CONTAM パネル	The Scientific Panel on Contaminations in the Food Chain : フードチェーンにおける汚染物質に関する科学パネル
DXA 法	Dual-energy X-ray absorptiometry : 二重エネルギーX線吸収測定法
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
FFQ	Food Frequency Questionnaire : 食物摂取頻度調査
FSANZ	Food Standards Australia New Zealand : オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関
GFR	Glomerular Filtration Rate : 糸球体濾過量
IARC	International Agency for Research on Cancer : 国際がん研究機関
ICP-MS	Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry : 誘導結合プラズマ質量分析法
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MG	Microgloblin : ミクログロブリン
MT	metallothionein : メタロチオネイン
NAG	N-acetyl- β -D-glucosaminidase : N-アセチル- β -D-グルコサミナーゼ
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey : (米国の) 国民健康栄養調査

NOAEL	No Observable Adverse Effect Level : 無毒性量
PTMI	Provisional Tolerable Monthly Intake : 暫定耐容月間摂取量
PTWI	Provisional Tolerable Weekly Intake : 暫定耐容週間摂取量
RBP	Retinol-binding protein : レチノール結合蛋白質
RfD	Reference Dose : 参照用量
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu : オランダ国立 公衆衛生環境研究所
TmP/GFR	Tubular maximal transport of phosphate per glomerular filtration rate : 近位尿細管リン再吸収閾値
TWI	Tolerable Weekly Intake : 耐容週間摂取量
US EPA	United States Environmental Protection Agency : 米国環境保 護庁
WHO	World Health Organization : 世界保健機関
%TRP	% tubular reabsorption of phosphate : 尿細管リン再吸収率

<参照>

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: 453-54
2. 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). 1988
3. 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, Vienna, International Atomic Energy Agency(Reports and Studies No.21). 1984
4. 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, (Reports and Studies No.31). 1987
5. Nriagu J O: Global inventory of natural and anthropogenic emissions of trace metals to the atmosphere. Nature 1979; 279: 409-11
6. Boyle E.A., Sclater F., and Edmond J.M.: On the marine geochemistry of cadmium. Nature(Lond) 1976; 263: 42-44
7. Martin J.H. and Broenkow W.W.: Cadmium in plankton:elevated concentrations off Baja California. Science 1975; 190
8. Simpson W.R.: A critical review of cadmium in the marine environment. Prog Oceanog 1981; 10: 1-70
9. Förstner U.: Cadmium in the environment, Part I In: Nriagu,J.O., ed. Cadmium in polluted sediments, New York, Chichester, John Wiley & Sons, 1980: 305-63
10. Sangster B, de Groot G, Loeber J G, Derks H J, Krajnc E I, and Savelkoul T J: Urinary excretion of cadmium, protein, beta-2-microglobulin and glucose in individuals living in a cadmium-polluted area. Hum Toxicol 1984; 3: 7-21
11. Yamagata N. and Shigematsu I.: Cadmium pollution in perspective. Bull Inst Public Health (Tokyo) 1970; 19: 18-24
12. Alloway B.J., Thornton I., Smart G.A., Sherlock J.C., and Quinn M.J.: Metal availability. Sci Total Environ 1988; 75: 41-69
13. Lund L.J., Betty E.E., Page A.L., and R.A. E: Occurrence of naturally high cadmium levels in soils and its accumulation by vegetation. JenvironQual 1981; 10: 551-56
14. Davis R.D. and E.G. C: Cadmium in agriculture, with special reference to the utilization of sewage sludge on land, Medmenham, United Kingdom, Water

- Research Centre (Technical Report TR/139) 1980
15. Sasaki A, Yamaji N, Yokosho K, and Ma J F: Nramp5 is a major transporter responsible for manganese and cadmium uptake in rice. *Plant Cell* 2012; 24: 2155-67
 16. Ishikawa S, Ishimaru Y, Igura M, Kuramata M, Abe T, Senoura T et al.: Ion-beam irradiation, gene identification, and marker-assisted breeding in the development of low-cadmium rice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 19166-71
 17. 川崎 晃, 荒尾 知, 石川 寛: 湛水管理によるカドミウムの米への蓄積軽減とその問題点. *日本衛生学雑誌* 2012; 67: 478-83
 18. Arao T: Chapter 10. Mitigation Strategies for Cadmium and Arsenic in Rice. Springer 2019: 125-38
 19. Bryan G.W. and 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, pp73 (Occasional Publication No.1) . 1980
 20. Nielsen S.A.: Cadmium in New Zealand dredge oysters: geographic distribution. *Int J environ Anal Chem* 1975; 4: 1-7
 21. Buchet J P, Lauwerys R, Vandevoorde A, and Pycke J M: Oral daily intake of cadmium, lead, manganese, copper, chromium, mercury, calcium, zinc and arsenic in Belgium: a duplicate meal study. *Food Chem Toxicol* 1983; 21: 19-24
 22. Martin J.H. E 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
 23. Stoneburner D L: Heavy metals in tissues of stranded short-finned pilot whales. *Sci Total Environ* 1978; 9: 293-7
 24. Nicolson J.K. and Osborn D.: Kidney lesions in pelagic seabirds with high tissue levels of cadmium and mercury. *JZoolLond* 1983; 200
 25. MARC: Biological monitoring of environmental contaminants (plants) , London, Monitoring and Assessment Research Centre, Chelsea College, University of London, pp247 (MARC Report Number 32) . 1986
 26. Nordberg G F, Akesson A, Nogawa K, and Nordberg M: Handbook on the Toxicology of Metals. Fifth Edition. Volume II: Specific Metals. Chapter 7. Cadmium 2021
 27. Flanagan P R, McLellan J S, Haist J, Cherian G, Chamberlain M J, and Valberg L S: Increased dietary cadmium absorption in mice and human subjects with iron

- deficiency. *Gastroenterology* 1978; 74: 841-6
28. McLellan J S, Flanagan P R, Chamberlain M J, and Valberg L S: Measurement of dietary cadmium absorption in humans. *J Toxicol Environ Health* 1978; 4: 131-8
 29. Newton D, Johnson P, Lally A E, Pentreath R J, and Swift D J: The uptake by man of cadmium ingested in crab meat. *Hum Toxicol* 1984; 3: 23-8
 30. Crews H M, Owen L M, Langford N, Fairweather-Tait S J, Fox T E, Hubbard L et al.: Use of the stable isotope (106)Cd for studying dietary cadmium absorption in humans. *Toxicol Lett* 2000; 112-113: 201-7
 31. Vanderpool R A and Reeves P G: Cadmium absorption in women fed processed edible sunflower kernels labeled with a stable isotope of cadmium, (113)Cd. *Environ Res* 2001; 87: 69-80
 32. Suzuki S. and 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
 33. Bunker V W, Lawson M S, Delves H T, and Clayton B E: The intake and excretion of lead and cadmium by the elderly. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 803-8
 34. Berglund M, Akesson A, Nermell B, and Vahter M: Intestinal absorption of dietary cadmium in women depends on body iron stores and fiber intake. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 1058-66
 35. Vahter M, Berglund M, Nermell B, and Akesson A: Bioavailability of cadmium from shellfish and mixed diet in women. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 136: 332-41
 36. Kikuchi Y, Nomiyama T, Kumagai N, Dekio F, Uemura T, Takebayashi T et al.: Uptake of cadmium in meals from the digestive tract of young non-smoking Japanese female volunteers. *J Occup Health* 2003; 45: 43-52
 37. Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M et al.: 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* 2004a; 196: 114-23
 38. Park J D, Cherrington N J, and Klaassen C D: Intestinal absorption of cadmium is associated with divalent metal transporter 1 in rats. *Toxicol Sci* 2002; 68: 288-94
 39. Lee B K, Kim S H, Kim N S, Ham J O, and Kim Y: Iron deficiency increases blood cadmium levels in adolescents surveyed in KNHANES 2010-2011. *Biol Trace Elem Res* 2014; 159: 52-8

40. Tsukahara T, Ezaki T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H et al.: 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: 275-81
41. Ramachandran B, Mäkelä S, Cravedi J P, Berglund M, Håkansson H, Damdimopoulou P et al.: Estrogen-like effects of diet-derived cadmium differ from those of orally administered CdCl₂ in the ERE-luc estrogen reporter mouse model. *Toxicol Lett* 2011; 202: 75-84
42. Zhao D, Liu R Y, Xiang P, Juhasz A L, Huang L, Luo J et al.: Applying Cadmium Relative Bioavailability to Assess Dietary Intake from Rice to Predict Cadmium Urinary Excretion in Nonsmokers. *Environ Sci Technol* 2017; 51: 6756-64
43. Wei Y, Zheng X, Zhang Z, Liang H, Gu M, Shen F et al.: In Vivo-In Vitro Correlations for the Assessment of Cadmium Bioavailability in Vegetables. *J Agric Food Chem* 2021; 69: 12295-304
44. Yao L, Wang Y, Deng Z, Wu Q, Fang M, Wu Y et al.: Study on the bioaccessibility and bioavailability of Cd in contaminated rice in vitro and in vivo. *J Food Sci* 2021; 86: 3730-42
45. Xu F F, Song J, Li Y Q, Lai Y F, Lin J, Pan J L et al.: Bioaccessibility and bioavailability adjusted dietary exposure of cadmium for local residents from a high-level environmental cadmium region. *J Hazard Mater* 2021; 420: 126550
46. Zalups R K and Ahmad S: Molecular handling of cadmium in transporting epithelia. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003; 186: 163-88
47. Tanaka K, Min K S, Ohyanagi N, Onosaka S, and Fukuhara C: Fate of erythrocyte Cd-metallothionein in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986; 83: 197-202
48. Min K S, Ueda H, and Tanaka K: Involvement of intestinal calcium transporter 1 and metallothionein in cadmium accumulation in the liver and kidney of mice fed a low-calcium diet. *Toxicol Lett* 2008; 176: 85-92
49. Kjellström T: Exposure and accumulation of cadmium in populations from Japan, the United States, and Sweden. *Environ Health Perspect* 1979; 28: 169-97
50. Svartengren M, Elinder C G, Friberg L, and Lind B: Distribution and concentration of cadmium in human kidney. *Environ Res* 1986; 39: 1-7
51. Orłowski C and Piotrowski J K: Biological levels of cadmium and zinc in the small intestine of non-occupationally exposed human subjects. *Hum Exp Toxicol* 2003; 22: 57-63
52. Satarug S, Baker J R, Reilly P E, Moore M R, and Williams D J: Cadmium levels

- in the lung, liver, kidney cortex, and urine samples from Australians without occupational exposure to metals. *Arch Environ Health* 2002; 57: 69-77
53. García F, Ortega A, Domingo J L, and Corbella J: Accumulation of metals in autopsy tissues of subjects living in Tarragona County, Spain. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 2001; 36: 1767-86
 54. Torra M, To-Figueras J, Rodamilans M, Brunet M, and Corbella J: Cadmium and zinc relationships in the liver and kidney of humans exposed to environmental cadmium. *Sci Total Environ* 1995; 170: 53-7
 55. Tiran B, Karpf E, and Tiran A: Age dependency of selenium and cadmium content in human liver, kidney, and thyroid. *Arch Environ Health* 1995; 50: 242-6
 56. Yoshida M, Ohta H, Yamauchi Y, Seki Y, Sagi M, Yamazaki K et al.: Age-dependent changes in metallothionein levels in liver and kidney of the Japanese. *Biol Trace Elem Res* 1998; 63: 167-75
 57. Takács S and Tatár A: Trace elements in the environment and in human organs: analysis according to domicile and sex. *Z Gesamte Hyg* 1991; 37: 53-5
 58. Nogawa K, Honda R, Yamada Y, Kido T, Tsuritani I, Ishizaki M et al.: Critical concentration of cadmium in kidney cortex of humans exposed to environmental cadmium. *Environ Res* 1986; 40: 251-60
 59. 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. 1975
 60. Sumino K, Hayakawa K, Shibata T, and Kitamura S: Heavy metals in normal Japanese tissues. Amounts of 15 heavy metals in 30 subjects. *Arch Environ Health* 1975; 30: 487-94
 61. Liu J, Liu Y, Habeebu S S, and Klaassen C D: Susceptibility of MT-null mice to chronic CdCl₂-induced nephrotoxicity indicates that renal injury is not mediated by the CdMT complex. *Toxicol Sci* 1998; 46: 197-203
 62. Sabolić I, Breljak D, Skarica M, and Herak-Kramberger C M: Role of metallothionein in cadmium traffic and toxicity in kidneys and other mammalian organs. *Biometals* 2010; 23: 897-926
 63. 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
 64. Himeno S and Fujishiro H: Essential and Toxic Trace Elements and Vitamins in Human Health. Chapter 12. Emerging importance of manganese and arsenic as modifiers of cadmium accumulation. Elsevier Inc 2020: 171-79

65. Piasek M, Mikolić A, Sekovanić A, Sulimanec Grgec A, and Jurasović J: Cadmium in placenta- a valuable biomarker of exposure during pregnancy in biomedical research. *J Toxicol Environ Health A* 2014; 77: 1071-4
66. Iwai-Shimada M, Kameo S, Nakai K, Yaginuma-Sakurai K, Tatsuta N, Kurokawa N et al.: Exposure profile of mercury, lead, cadmium, arsenic, antimony, copper, selenium and zinc in maternal blood, cord blood and placenta: the Tohoku Study of Child Development in Japan. *Environ Health Prev Med* 2019; 24: 35
67. Roels H A, Lauwerys R R, Buchet J P, Bernard A, Chettle D R, Harvey T C et al.: In vivo measurement of liver and kidney cadmium in workers exposed to this metal: its significance with respect to cadmium in blood and urine. *Environ Res* 1981; 26: 217-40
68. 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: 37-43
69. Tati M. K 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: 331-42
70. Tohyama C, Mitane Y, Kobayashi E, Sugihira N, Nakano A, and 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* 1988; 8: 15-21
71. 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* 1987; 152: 151-72
72. Kojima S, Haga Y, Kurihara T, and Yamawaki T: A comparison between fecal cadmium and urinary beta2-microglobulin, total protein, and cadmium among Japanese farmers. An epidemiological study of cooperation between Japan and Sweden. *Environ Res* 1977; 14: 436-51
73. Chen X, Wang Z, Zhu G, Ding X, and Jin T: The references level of cadmium intake for renal dysfunction in a Chinese population. *Sci Rep* 2018a; 8: 9011
74. Brzóska M M, Kamiński M, Supernak-Bobko D, Zwierz K, and Moniuszko-Jakoniuk J: Changes in the structure and function of the kidney of rats chronically exposed to cadmium. I. Biochemical and histopathological studies. *Arch Toxicol* 2003; 77: 344-52

75. Brzóska M M and Moniuszko-Jakoniuk J: Disorders in bone metabolism of female rats chronically exposed to cadmium. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005a; 202: 68-83
76. Brzóska M M and Moniuszko-Jakoniuk J: Bone metabolism of male rats chronically exposed to cadmium. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005b; 207: 195-211
77. Tsuchiya K: Proteinuria of cadmium workers. *J Occup Med* 1976; 18: 463-6
78. Elinder C G, Lind B, Kjellström T, Linnman L, and Friberg L: Cadmium in kidney cortex, liver, and pancreas from Swedish autopsies. Estimation of biological half time in kidney cortex, considering calorie intake and smoking habits. *Arch Environ Health* 1976; 31: 292-302
79. EFSA: (European Food Safety Authority). Scientific Opinion. Cadmium in food. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain. (Question No EFSA-Q-2007-138). Adopted on 30 January 2009. *The EFSA Journal* (2009) 980, 1-139 2009
80. Sugita M and Tsuchiya K: Estimation of variation among individuals of biological half-time of cadmium calculated from accumulation data. *Environ Res* 1995; 68: 31-7
81. Akerstrom M, Barregard L, Lundh T, and Sallsten G: The relationship between cadmium in kidney and cadmium in urine and blood in an environmentally exposed population. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013a; 268: 286-93
82. IPCS: (International Programme on Chemical Safety). Environmental Health Criteria 134. Cadmium. Published under the joint sponsorship of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organisation, and the World Health Organization. World Health Organization Geneva, 1992
83. 日本産業衛生学会: 許容濃度等の勧告(2022年度). 産業衛生学雑誌 2022; 64: 253-85
84. Friberg L: Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic cadmium poisoning; a clinical and experimental study. *Acta Med Scand Suppl* 1950; 240: 1-124
85. Adams R G, Harrison J F, and Scott P: The development of cadmium-induced proteinuria, impaired renal function, and osteomalacia in alkaline battery workers. *Q J Med* 1969; 38: 425-43
86. Kazantzis G: Renal tubular dysfunction and abnormalities of calcium metabolism in cadmium workers. *Environ Health Perspect* 1979; 28: 155-9
87. 青島 恵, 岩田 孝, 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 1 報 富山県神通川流域カドミウム汚染地住民の尿細管機能,とくに尿 β_2 -マイク

- ログロブリン値との関連において. 日本衛生学雑誌 1988a; 43: 853-63
88. 齋藤 寛, 塩路 隆, 古川 洋, 有川 卓, 齋藤 喬, 永井 謙 他: 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障害(多発性近位尿細管機能異常症)について. 日本内科学会雑誌 1975; 64: 1371-83
 89. 薮 幸, 齋藤 寛, 中野 篤, 海上 寛, 高田 健, 佐藤 徳 他: 「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」. 日本腎臓学会誌 1981; 23: 45-62
 90. 齋藤 寛, 中野 篤浩: カドミウム環境汚染と人間の健康. -生態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: 119-26
 91. 村田 勇: イタイイタイ病の研究. 日本医師会雑誌 1971; 65: 15-42
 92. 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: 366-94
 93. 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
 94. 安田 政実, 北川 正信: イタイイタイ病に認められる特異な腎萎縮. 医学のあゆみ 1994; 168: 196-97
 95. 環境庁: カドミウムによる環境汚染暫定対策要領の一部(住民健康調査方式)改正について。(昭和 51 年 5 月 10 日付 環境庁企画調整局長通知) 1976
 96. 環境庁: 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. 2002
 97. 富山県: 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. 2003
 98. Tohyama C, Shaikh Z A, Nogawa K, Kobayashi E, and 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: 159-66
 99. 福島匡昭: イタイイタイ病発生地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 1974; 21: 65-73
 100. 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-1-性, 年齢別尿検査成績. 日本公衆衛生雑誌 = Japanese journal of public health 1982; 29: p123-33
 101. 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: 545-57
102. Cai Y, Aoshima K, Katoh T, Teranishi H, and 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: 180-9
 103. Horiguchi H, Aoshima K, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Hosoi Y et al.: Latest status of cadmium accumulation and its effects on kidneys, bone, and erythropoiesis in inhabitants of the formerly cadmium-polluted Jinzu River Basin in Toyama, Japan, after restoration of rice paddies. *Int Arch Occup Environ Health* 2010; 83: 953-70
 104. 環境保健レポート: カドミウムによる環境汚染地域住民健康調査. 「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 1989; 56: 69-345
 105. Iwata K, Saito H, Moriyama M, and Nakano A: Renal tubular function after reduction of environmental cadmium exposure: a ten-year follow-up. *Arch Environ Health* 1993; 48: 157-63
 106. Arisawa K, Nakano A, Saito H, Liu X J, Yokoo M, Soda M et al.: Mortality and cancer incidence among a population previously exposed to environmental cadmium. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74: 255-62
 107. Nogawa K, Ishizaki A, and Kawano S: Statistical observations of the dose-response relationships of cadmium based on epidemiological studies in the Kakehashi River basin. *Environ Res* 1978; 15: 185-98
 108. 城戸 照: 地域カドミウム汚染の人体影響に関する研究. *日本衛生学雑誌* 1995; 49: 960-72
 109. Kido T, Honda R, Tsuritani I, Yamaya H, Ishizaki M, Yamada Y et al.: Progress of renal dysfunction in inhabitants environmentally exposed to cadmium. *Arch Environ Health* 1988; 43: 213-7
 110. Nakagawa H, Nishijo M, Morikawa Y, Tabata M, Senma M, Kitagawa Y et al.: Urinary beta 2-microglobulin concentration and mortality in a cadmium-polluted area. *Arch Environ Health* 1993; 48: 428-35
 111. 生野鉦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
 112. 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
 113. 加美山 茂利: 環境保健レポート 1976; 36: 124-25
 114. Saito H, Shioji R, Hurukawa Y, Nagai K, and Arikawa T: Cadmium-induced proximal tubular dysfunction in a cadmium-polluted area. *Contrib Nephrol* 1977; 6: 1-12

115. Ikeda M, Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y et al.: Threshold levels of urinary cadmium in relation to increases in urinary beta2-microglobulin among general Japanese populations. *Toxicol Lett* 2003; 137: 135-41
116. Ikeda M, Ezaki T, Moriguchi J, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S et al.: The threshold cadmium level that causes a substantial increase in beta2-microglobulin in urine of general populations. *Tohoku J Exp Med* 2005; 205: 247-61
117. Suwazono Y, Nogawa K, Uetani M, Nakada S, Kido T, and Nakagawa H: Application of the hybrid approach to the benchmark dose of urinary cadmium as the reference level for renal effects in cadmium polluted and non-polluted areas in Japan. *Environ Res* 2011; 111: 312-4
118. Kobayashi E, Suwazono Y, Dochi M, Honda R, Nishijo M, Kido T et al.: Estimation of benchmark doses as threshold levels of urinary cadmium, based on excretion of beta2-microglobulin in cadmium-polluted and non-polluted regions in Japan. *Toxicol Lett* 2008; 179: 108-12
119. Chaumont A, De Winter F, Dumont X, Haufried V, and Bernard A: The threshold level of urinary cadmium associated with increased urinary excretion of retinol-binding protein and beta 2-microglobulin: a re-assessment in a large cohort of nickel-cadmium battery workers. *Occup Environ Med* 2011; 68: 257-64
120. Nishijo M, Suwazono Y, Ruangyuttikarn W, Nambunmee K, Swaddiwudhipong W, Nogawa K et al.: Risk assessment for Thai population: benchmark dose of urinary and blood cadmium levels for renal effects by hybrid approach of inhabitants living in polluted and non-polluted areas in Thailand. *BMC Public Health* 2014; 14: 702
121. Hu J, Li M, Han T X, Chen J W, Ye L X, Wang Q et al.: Benchmark dose estimation for cadmium-induced renal tubular damage among environmental cadmium-exposed women aged 35-54 years in two counties of China. *PLoS One* 2014; 9: e115794
122. Nogawa K, Honda R, Kido T, Tsuritani I, Yamada Y, Ishizaki M et al.: A dose-response analysis of cadmium in the general environment with special reference to total cadmium intake limit. *Environ Res* 1989; 48: 7-16
123. Kubo K, Nogawa K, Kido T, Nishijo M, Nakagawa H, and Suwazono Y: Estimation of Benchmark Dose of Lifetime Cadmium Intake for Adverse Renal Effects Using Hybrid Approach in Inhabitants of an Environmentally Exposed River Basin in Japan. *Risk Anal* 2017; 37: 20-26
124. Chen X, Zhu G, Wang Z, Liang Y, Chen B, He P et al.: The association between dietary cadmium exposure and renal dysfunction - the benchmark dose

- estimation of reference levels: the ChinaCad study. *J Appl Toxicol* 2018b; 38: 1365-73
125. Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Okubo H, Murakami K, Miyamoto K et al.: Age-relevant renal effects of cadmium exposure through consumption of home-harvested rice in female Japanese farmers. *Environ Int* 2013; 56: 1-9
 126. Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M et al.: Dietary exposure to cadmium at close to the current provisional tolerable weekly intake does not affect renal function among female Japanese farmers. *Environ Res* 2004b; 95: 20-31
 127. Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Hosoi Y, Ono A et al.: Exposure Assessment of Cadmium in Female Farmers in Cadmium-Polluted Areas in Northern Japan. *Toxics* 2020; 8
 128. Qing Y, Yang J, Zhu Y, Li Y, Zheng W, Wu M et al.: Dose-response evaluation of urinary cadmium and kidney injury biomarkers in Chinese residents and dietary limit standards. *Environ Health* 2021a; 20: 75
 129. Gamo M, Ono K, and Nakanishi J: Meta-analysis for deriving age- and gender-specific dose-response relationships between urinary cadmium concentration and beta2-microglobulinuria under environmental exposure. *Environ Res* 2006; 101: 104-12
 130. Uno T, Kobayashi E, Suwazono Y, Okubo Y, Miura K, Sakata K et al.: Health effects of cadmium exposure in the general environment in Japan with special reference to the lower limit of the benchmark dose as the threshold level of urinary cadmium. *Scand J Work Environ Health* 2005; 31: 307-15
 131. Kobayashi E, Suwazono Y, Uetani M, Kido T, Nishijo M, Nakagawa H et al.: Tolerable level of lifetime cadmium intake estimated as a benchmark dose low, based on excretion of beta2-microglobulin in the cadmium-polluted regions of the Kakehashi River Basin, Japan. *Bull Environ Contam Toxicol* 2006; 76: 8-15
 132. Suwazono Y, Nogawa K, Uetani M, Kido T, and Nakagawa H: Reassessment of the threshold of urinary cadmium by using hybrid approach in a cadmium non-polluted area in Japan. *Int J Hyg Environ Health* 2011; 214: 176-8
 133. Sakuragi S, Takahashi K, Hoshuyama T, Moriguchi J, Ohashi F, Fukui Y et al.: Variation in benchmark dose (BMD) and the 95% lower confidence limit of benchmark dose (BMDL) among general Japanese populations with no anthropogenic exposure to cadmium. *Int Arch Occup Environ Health* 2012; 85: 941-50
 134. Ikeda M, Moriguchi J, Sakuragi S, and Ohashi F: Bi-linear dose-response

- relationship in general populations with low-level cadmium exposures in non-polluted areas in Japan. *Int Arch Occup Environ Health* 2012; 85: 427-35
135. Wang X, Wang Y, Feng L, Tong Y, Chen Z, Ying S et al.: Application of the Benchmark Dose (BMD) Method to Identify Thresholds of Cadmium-Induced Renal Effects in Non-Polluted Areas in China. *PLoS One* 2016b; 11: e0161240
 136. Moriguchi J, Inoue Y, Kamiyama S, Sakuragi S, Horiguchi M, Murata K et al.: Cadmium and tubular dysfunction marker levels in urine of residents in non-polluted areas with natural abundance of cadmium in Japan. *Int Arch Occup Environ Health* 2010; 83: 455-66
 137. Lars Friberg, Carl-Gusraf Elinder, Tord Kjellstrom, and Norberg G F: Cadmium and Health: A toxicological and epidemiological appraisal volume I Exposure, Dose, and Metabolism. CRC Press 1985
 138. Chaumont A, Nickmilder M, Dumont X, Lundh T, Skerfving S, and Bernard A: Associations between proteins and heavy metals in urine at low environmental exposures: evidence of reverse causality. *Toxicol Lett* 2012; 210: 345-52
 139. Akerstrom M, Sallsten G, Lundh T, and Barregard L: Associations between urinary excretion of cadmium and proteins in a nonsmoking population: renal toxicity or normal physiology? *Environ Health Perspect* 2013b; 121: 187-91
 140. 青島 恵: イタイイタイ病の現状と今後. *日本衛生学雑誌* 2012; 67: 455-63
 141. Järup L, Berglund M, Elinder C G, Nordberg G, and 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
 142. 斎藤 寛, 薮 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; 36: 145-52
 143. 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* 1988b; 43: 864-71
 144. 吉川靖三: 骨とリン代謝. *日本骨代謝学会誌* 1983; 1: 26-32
 145. 青島 恵子, 岩田 孝吉, 加須屋 実: カドミウム腎障害における酸塩基平衡異常. *産業医学* 1990; 32: 270-71
 146. 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: 267-73
 147. 環境省: 公害健康被害の補償等に関する法律に係る処理基準について。平成 13 年 5 月 24 日 環保企第 587 号。改正 平成 13 年 8 月 16 日 環保企第 761 号 2001
 148. 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細管障害 34 例の検討. 日衛誌 1993; 47: 1009-20
149. Takebayashi S, Jimi S, Segawa M, and 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: 653-63
 150. 原田 孝司, 原 耕平, 緒方 時雄, 西村 敬一, 重野 哲, 西村 昇 他: 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: 205-11
 151. Kido T, Nogawa K, Yamada Y, Honda R, Tsuritani I, Ishizaki M et al.: Osteopenia in inhabitants with renal dysfunction induced by exposure to environmental cadmium. *Int Arch Occup Environ Health* 1989; 61: 271-6
 152. Kido T, Honda R, Tsuritani I, Ishizaki M, Yamada Y, Nakagawa H et al.: Serum levels of bone Gla-protein in inhabitants exposed to environmental cadmium. *Arch Environ Health* 1991; 46: 43-9
 153. 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 他: 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: 161-65
 154. 中川 秀昭, 西条 旨子, 森河 裕子, 田畑 正司, 千間 正美, 三浦 克之 他: 骨病理検索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: 130-35
 155. Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M et al.: 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
 156. Osada M, Izuno T, Kobayashi M, and Sugita M: Relationship between environmental exposure to cadmium and bone metabolism in a non-polluted area of Japan. *Environ Health Prev Med* 2011; 16: 341-9
 157. Honda R, Tsuritani I, Noborisaka Y, Suzuki H, Ishizaki M, and 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
 158. Chen X, Gan C, Zhu G, and Jin T: Benchmark dose for estimation of cadmium reference level for osteoporosis in a Chinese female population. *Food Chem Toxicol* 2013b; 55: 592-5
 159. Chen X, Wang Z, Zhu G, Nordberg G F, Jin T, and Ding X: The association between cumulative cadmium intake and osteoporosis and risk of fracture in a

- Chinese population. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2019; 29: 435-43
160. Lv Y, Wang P, Huang R, Liang X, Wang P, Tan J et al.: Cadmium Exposure and Osteoporosis: A Population-Based Study and Benchmark Dose Estimation in Southern China. *J Bone Miner Res* 2017; 32: 1990-2000
 161. Gallagher C M, Kovach J S, and Meliker J R: Urinary cadmium and osteoporosis in U.S. Women $\geq$ 50 years of age: NHANES 1988-1994 and 1999-2004. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 1338-43
 162. Engström A, Michaëlsson K, Suwazono Y, Wolk A, Vahter M, and Åkesson A: Long-term cadmium exposure and the association with bone mineral density and fractures in a population-based study among women. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 486-95
 163. Engström A, Michaëlsson K, Vahter M, Julin B, Wolk A, and Åkesson A: Associations between dietary cadmium exposure and bone mineral density and risk of osteoporosis and fractures among women. *Bone* 2012; 50: 1372-8
 164. Wallin M, Barregard L, Sallsten G, Lundh T, Karlsson M K, Lorentzon M et al.: Low-Level Cadmium Exposure Is Associated With Decreased Bone Mineral Density and Increased Risk of Incident Fractures in Elderly Men: The MrOS Sweden Study. *J Bone Miner Res* 2016; 31: 732-41
 165. Thomas L D, Michaëlsson K, Julin B, Wolk A, and Åkesson A: Dietary cadmium exposure and fracture incidence among men: a population-based prospective cohort study. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1601-8
 166. Rignell-Hydbom A, Skerfving S, Lundh T, Lindh C H, Elmståhl S, Bjellerup P et al.: Exposure to cadmium and persistent organochlorine pollutants and its association with bone mineral density and markers of bone metabolism on postmenopausal women. *Environ Res* 2009; 109: 991-6
 167. Li H, Wallin M, Barregard L, Sallsten G, Lundh T, Ohlsson C et al.: Smoking-Induced Risk of Osteoporosis Is Partly Mediated by Cadmium From Tobacco Smoke: The MrOS Sweden Study. *J Bone Miner Res* 2020; 35: 1424-29
 168. Brzóska M M, Majewska K, and Moniuszko-Jakoniuk J: Weakness in the mechanical properties of the femur of growing female rats exposed to cadmium. *Arch Toxicol* 2005; 79: 277-88
 169. Brzóska M M, Majewska K, and Kupraszewicz E: Effects of low, moderate and relatively high chronic exposure to cadmium on long bones susceptibility to fractures in male rats. *Environ Toxicol Pharmacol* 2010; 29: 235-45
 170. Brzóska M M and Moniuszko-Jakoniuk J: Low-level exposure to cadmium during the lifetime increases the risk of osteoporosis and fractures of the lumbar spine

- in the elderly: studies on a rat model of human environmental exposure. *Toxicol Sci* 2004a; 82: 468-77
171. Brzóska M M and Moniuszko-Jakoniuk J: Low-level lifetime exposure to cadmium decreases skeletal mineralization and enhances bone loss in aged rats. *Bone* 2004b; 35: 1180-91
 172. Brzóska M M and Moniuszko-Jakoniuk J: Effect of low-level lifetime exposure to cadmium on calciotropic hormones in aged female rats. *Arch Toxicol* 2005c; 79: 636-46
 173. Brzóska M M: Low-level chronic exposure to cadmium enhances the risk of long bone fractures: a study on a female rat model of human lifetime exposure. *J Appl Toxicol* 2012; 32: 34-44
 174. Qing Y, Yang J, Chen Y, Shi C, Zhang Q, Ning Z et al.: Urinary cadmium in relation to bone damage: Cadmium exposure threshold dose and health-based guidance value estimation. *Ecotoxicol Environ Saf* 2021b; 226: 112824
 175. Johnell O, Gullberg B, Allander E, and Kanis J A: The apparent incidence of hip fracture in Europe: a study of national register sources. *Osteoporos Int* 1992; 2: 298-302
 176. Takusari E, Sakata K, Hashimoto T, Fukushima Y, Nakamura T, and Orimo H: Trends in Hip Fracture Incidence in Japan: Estimates Based on Nationwide Hip Fracture Surveys From 1992 to 2017. *JBMR Plus* 2021; 5: e10428
 177. Cauley J A, Chalhoub D, Kassem A M, and Fuleihan Gel H: Geographic and ethnic disparities in osteoporotic fractures. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 338-51
 178. Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D et al.: A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1212-21
 179. Kazantzis G, Lam T H, and Sullivan K R: Mortality of cadmium-exposed workers. A five-year update. *Scand J Work Environ Health* 1988; 14: 220-3
 180. Sakurai H, Omae K, Toyama T, Higashi T, and Nakadate T: Cross-sectional study of pulmonary function in cadmium alloy workers. *Scand J Work Environ Health* 1982; 8 Suppl 1: 122-30
 181. Mannino D M, Holguin F, Greves H M, Savage-Brown A, Stock A L, and 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: 194-8
 182. Schroeder H.A.: Cadmium as a factor in hypertension. *J Chron Dis* 1965; 18: 647-

183. Glauser S C, Bello C T, and Glauser E M: Blood-cadmium levels in normotensive and untreated hypertensive humans. *Lancet* 1976; 1: 717-8
184. Beevers D G, Campbell B C, Goldberg A, Moore M R, and Hawthorne V M: Blood-cadmium in hypertensives and normotensives. *Lancet* 1976; 2: 1222-4
185. Barregard L, Sallsten G, Fagerberg B, Borné Y, Persson M, Hedblad B et al.: Blood Cadmium Levels and Incident Cardiovascular Events during Follow-up in a Population-Based Cohort of Swedish Adults: The Malmö Diet and Cancer Study. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 594-600
186. Fagerberg B, Barregard L, Sallsten G, Forsgard N, Ostling G, Persson M et al.: Cadmium exposure and atherosclerotic carotid plaques--results from the Malmö diet and Cancer study. *Environ Res* 2015; 136: 67-74
187. Barregard L, Sallsten G, Harari F, Andersson E M, Forsgard N, Hjelmgren O et al.: Cadmium Exposure and Coronary Artery Atherosclerosis: A Cross-Sectional Population-Based Study of Swedish Middle-Aged Adults. *Environ Health Perspect* 2021; 129: 67007
188. 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: 357-63
189. 篠田 晤, 由利 健久, 中川 昭忠: イタイイタイ病患者の現状ー内科的所見についてー. 環境保健レポート 1977; 41: 44-52
190. Kagamimori S, Naruse Y, Fujita T, Watanabe M, Nishino H, and Shinmura T: Factors associated with blood pressure in females with heavy exposure to cadmium. *Bull Environ Contam Toxicol* 1985; 35: 386-92
191. Mason H J: Occupational cadmium exposure and testicular endocrine function. *Hum Exp Toxicol* 1990; 9: 91-4
192. Viaene M K, Masschelein R, Leenders J, De Groof M, Swerts L J, and Roels H A: Neurobehavioural effects of occupational exposure to cadmium: a cross sectional epidemiological study. *Occup Environ Med* 2000; 57: 19-27
193. Masumoto T, Amano H, Otani S, Kamijima M, Yamazaki S, Kobayashi Y et al.: Association between prenatal cadmium exposure and child development: The Japan Environment and Children's study. *Int J Hyg Environ Health* 2022; 243: 113989
194. Ma C, Iwai-Shimada M, Nakayama S F, Isobe T, Kobayashi Y, Tatsuta N et al.: Association of prenatal exposure to cadmium with neurodevelopment in children at 2 years of age: The Japan Environment and Children's Study. *Environ Int* 2021; 156: 106762

195. Lin C M, Doyle P, Wang D, Hwang Y H, and Chen P C: Does prenatal cadmium exposure affect fetal and child growth? *Occup Environ Med* 2011; 68: 641-6
196. Kippler M, Tofail F, Gardner R, Rahman A, Hamadani J D, Bottai M et al.: Maternal cadmium exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study. *Environ Health Perspect* 2012b; 120: 284-9
197. Flannery B M, Schaefer H R, and Middleton K B: A scoping review of infant and children health effects associated with cadmium exposure. *Regul Toxicol Pharmacol* 2022; 131: 105155
198. Esteban-Vasallo M D, Aragonés N, Pollan M, López-Abente G, and Perez-Gomez B: Mercury, cadmium, and lead levels in human placenta: a systematic review. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 1369-77
199. Chen Z, Myers R, Wei T, Bind E, Kassim P, Wang G et al.: Placental transfer and concentrations of cadmium, mercury, lead, and selenium in mothers, newborns, and young children. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2014; 24: 537-44
200. Punshon T, Li Z, Jackson B P, Parks W T, Romano M, Conway D et al.: Placental metal concentrations in relation to placental growth, efficiency and birth weight. *Environ Int* 2019; 126: 533-42
201. Kippler M, Bottai M, Georgiou V, Koutra K, Chalkiadaki G, Kampouri M et al.: Impact of prenatal exposure to cadmium on cognitive development at preschool age and the importance of selenium and iodine. *Eur J Epidemiol* 2016; 31: 1123-34
202. Gustin K, Tofail F, Vahter M, and Kippler M: Cadmium exposure and cognitive abilities and behavior at 10 years of age: A prospective cohort study. *Environ Int* 2018; 113: 259-68
203. Zhou T, Guo J, Zhang J, Xiao H, Qi X, Wu C et al.: Sex-Specific Differences in Cognitive Abilities Associated with Childhood Cadmium and Manganese Exposures in School-Age Children: a Prospective Cohort Study. *Biol Trace Elem Res* 2020; 193: 89-99
204. Tsuji M, Shibata E, Morokuma S, Tanaka R, Senju A, Araki S et al.: The association between whole blood concentrations of heavy metals in pregnant women and premature births: The Japan Environment and Children's Study (JECS). *Environ Res* 2018; 166: 562-9
205. Tsuji M, Shibata E, Askew D J, Morokuma S, Aiko Y, Senju A et al.: Associations between metal concentrations in whole blood and placenta previa and placenta accreta: the Japan Environment and Children's Study (JECS). *Environ Health Prev Med* 2019a; 24: 40

206. Miyashita C, Saijo Y, Ito Y, Ikeda-Araki A, Itoh S, Yamazaki K et al.: Association between the Concentrations of Metallic Elements in Maternal Blood during Pregnancy and Prevalence of Abdominal Congenital Malformations: The Japan Environment and Children's Study. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18
207. Takeuchi M, Yoshida S, Kawakami C, Kawakami K, and Ito S: Association of maternal heavy metal exposure during pregnancy with isolated cleft lip and palate in offspring: Japan Environment and Children's Study (JECS) cohort study. *PLoS One* 2022; 17: e0265648
208. Inadera H, Takamori A, Matsumura K, Tsuchida A, Cui Z G, Hamazaki K et al.: Association of blood cadmium levels in pregnant women with infant birth size and small for gestational age infants: The Japan Environment and Children's study. *Environ Res* 2020; 191: 110007
209. Takatani T, Eguchi A, Yamamoto M, Sakurai K, Takatani R, Taniguchi Y et al.: Individual and mixed metal maternal blood concentrations in relation to birth size: An analysis of the Japan Environment and Children's Study (JECS). *Environ Int* 2022; 165: 107318
210. Taniguchi Y, Yamazaki S, Nakayama S F, Sekiyama M, Michikawa T, Isobe T et al.: Maternal Metals Exposure and Infant Weight Trajectory: The Japan Environment and Children's Study (JECS). *Environ Health Perspect* 2022; 130: 127005
211. IARC: (International Agency for Research on Cancer). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 100 C. Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts. 2012
212. IARC: (International Agency for Research on Cancer). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 58. Beryllium, Cadmium, Mercury, and Exposures in the Glass Manufacturing Industry 1993
213. Sorahan T and Esmen N A: Lung cancer mortality in UK nickel-cadmium battery workers, 1947-2000. *Occup Environ Med* 2004; 61: 108-16
214. Stayner L, Smith R, Thun M, Schnorr T, and Lemen R: A quantitative assessment of lung cancer risk and occupational cadmium exposure. *IARC Sci Publ* 1992: 447-55
215. Lamm S H, Parkinson M, Anderson M, and Taylor W: Determinants of lung cancer risk among cadmium-exposed workers. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 195-211
216. EU: (European Union). European Union Risk Assessment Report. Cadmium Metal. Part I – Environment. Part II – Human Health. CAS No: 7440-43-9. EINECS No: 231-152-8 2007

217. Julin B, Wolk A, Johansson J E, Andersson S O, Andrén O, and Akesson A: Dietary cadmium exposure and prostate cancer incidence: a population-based prospective cohort study. *Br J Cancer* 2012a; 107: 895-900
218. Julin B, Wolk A, Bergkvist L, Bottai M, and Akesson A: Dietary cadmium exposure and risk of postmenopausal breast cancer: a population-based prospective cohort study. *Cancer Res* 2012b; 72: 1459-66
219. Adams S V, Newcomb P A, and White E: Dietary cadmium and risk of invasive postmenopausal breast cancer in the VITAL cohort. *Cancer Causes Control* 2012a; 23: 845-54
220. Eriksen K T, Halkjær J, Sørensen M, Meliker J R, McElroy J A, Tjønneland A et al.: Dietary cadmium intake and risk of breast, endometrial and ovarian cancer in Danish postmenopausal women: a prospective cohort study. *PLoS One* 2014; 9: e100815
221. Eriksen K T, Halkjær J, Meliker J R, McElroy J A, Sørensen M, Tjønneland A et al.: Dietary cadmium intake and risk of prostate cancer: a Danish prospective cohort study. *BMC Cancer* 2015; 15: 177
222. Julin B, Wolk A, and Akesson A: Dietary cadmium exposure and risk of epithelial ovarian cancer in a prospective cohort of Swedish women. *Br J Cancer* 2011; 105: 441-4
223. Luckett B G, Su L J, Rood J C, and Fontham E T: Cadmium exposure and pancreatic cancer in south Louisiana. *J Environ Public Health* 2012; 2012: 180186
224. McElroy J A, Kruse R L, Guthrie J, Gangnon R E, and Robertson J D: Cadmium exposure and endometrial cancer risk: A large midwestern U.S. population-based case-control study. *PLoS One* 2017; 12: e0179360
225. Itoh H, Iwasaki M, Sawada N, Takachi R, Kasuga Y, Yokoyama S et al.: Dietary cadmium intake and breast cancer risk in Japanese women: a case-control study. *Int J Hyg Environ Health* 2014; 217: 70-7
226. Adams S V, Shafer M M, Bonner M R, LaCroix A Z, Manson J E, Meliker J R et al.: Urinary Cadmium and Risk of Invasive Breast Cancer in the Women's Health Initiative. *Am J Epidemiol* 2016; 183: 815-23
227. 農林水産省: 有害化学物質含有実態調査結果データ集（平成 15～22 年度） 2012
228. 堤 智昭, 鈴木 美成, 鹿島 晃平, 畝山 智香子: 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働行政推進調査事業費補助金（食品の安全確保推進研究事業）。令和 4 年度総括・分担研究報告書 2023
229. 環境省: 平成 28 年度化学物質の人へのばく露量モニタリング調査結果について。平

- 成 29 年 3 月 環境省環境保健部環境安全課環境リスク評価室 化学物質の人へのばく露量モニタリング調査検討会 2017a
230. 環境省: 平成 28 年度日本人における化学物質のばく露量についてー化学物質の人へのばく露量モニタリング調査 (2011～) ー。環境省環境保健部環境リスク評価室 2017b
231. Watanabe T, Nakatsuka H, Shimbo S, Yaginuma-Sakurai K, and Ikeda M: High cadmium and low lead exposure of children in Japan. *Int Arch Occup Environ Health* 2013; 86: 865-73
232. Ma C, Iwai-Shimada M, Tatsuta N, Nakai K, Isobe T, Takagi M et al.: Health Risk Assessment and Source Apportionment of Mercury, Lead, Cadmium, Selenium, and Manganese in Japanese Women: An Adjunct Study to the Japan Environment and Children's Study. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17
233. Friberg L., Piscator M., Nordberg G., and Kjellstrom T.: Cadmium in the environment, 2nd ed., Cleveland(OH): CRC Press 1974
234. 須那 滋, 浅川 富美雪, 實成 文彦, 真鍋 芳樹, 後藤 敦, 福永 一郎 他: シガレット喫煙におけるカドミウム,鉛揮散とその影響. *日本衛生学雑誌* 1991; 46: 1014-24
235. Elinder C G, Kjellström T, Lind B, Linnman L, Piscator M, and Sundstedt K: Cadmium exposure from smoking cigarettes: variations with time and country where purchased. *Environ Res* 1983; 32: 220-7
236. Friberg L and Vahter M: Assessment of exposure to lead and cadmium through biological monitoring: results of a UNEP/WHO global study. *Environ Res* 1983; 30: 95-128
237. Bensryd I, Rylander L, Högstedt B, Aprea P, Bratt I, Fåhraeus C et al.: Effect of acid precipitation on retention and excretion of elements in man. *Sci Total Environ* 1994; 145: 81-102
238. Nilsson U, Schütz A, Skerfving S, and Mattsson S: Cadmium in kidneys in Swedes measured in vivo using X-ray fluorescence analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 1995; 67: 405-11
239. Uetani M, Kobayashi E, Suwazono Y, Nishijo M, Nakagawa H, Kido T et al.: Smoking does not influence cadmium concentrations in blood and urine in relatively high levels of environmental cadmium areas in Japan. *Biol Trace Elem Res* 2006; 110: 107-18
240. Hoffmann K, Becker K, Friedrich C, Helm D, Krause C, and Seifert B: The German Environmental Survey 1990/1992 (GerES II): cadmium in blood, urine and hair of adults and children. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2000; 10: 126-35
241. Kim K, Melough M M, Vance T M, Kim D, Noh H, Koo S I et al.: The relationship

- between zinc intake and cadmium burden is influenced by smoking status. *Food Chem Toxicol* 2019; 125: 210-16
242. Jain R B: Cadmium and kidney function: Concentrations, variabilities, and associations across various stages of glomerular function. *Environ Pollut* 2020; 256: 113361
 243. Sun H, Wang D, Zhou Z, Ding Z, Chen X, Xu Y et al.: Association of cadmium in urine and blood with age in a general population with low environmental exposure. *Chemosphere* 2016; 156: 392-97
 244. 環境省: 平成 30 年度～令和 4 年度 化学物質の人へのばく露量モニタリング調査 (パイロット調査) 結果について。環境省環境保健部環境安全課環境リスク評価室 2023
 245. Nakayama S F, Iwai-Shimada M, Oguri T, Isobe T, Takeuchi A, Kobayashi Y et al.: Blood mercury, lead, cadmium, manganese and selenium levels in pregnant women and their determinants: the Japan Environment and Children's Study (JECS). *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2019; 29: 633-47
 246. Ikeda M, Nakatsuka H, Watanabe T, and Shimbo S: Estimation of daily cadmium intake from cadmium in blood or cadmium in urine. *Environ Health Prev Med* 2015; 20: 455-9
 247. WHO: (World Health Organization). Guidelines for Drinking-water Quality. Fourth edition - Incorporating the first addendum 2017
 248. JECFA: (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series. Evaluation of certain food additives and contaminants. Mercury, Lead, and Cadmium. 16th report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 1972
 249. JECFA: (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series. Evaluation of certain food additives and contaminants. 33rd report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 1989
 250. JECFA: (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series. Evaluation of certain food additives and contaminants. 55th report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 2001
 251. JECFA: (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series. Evaluation of certain food additives and contaminants. 73rd report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 2011a
 252. JECFA: (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Food Additives Series 64. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Prepared by the 73rd meeting of the Joint FAO/WHO Expert

- Committee on Food Additives (JECFA). 2011b
253. WHO: (World Health Organization). Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: Guidance document for use of data in dose/concentration-response assessment. IPCS harmonization Project Document No.2, 2005
 254. US EPA: (U.S. Environmental Protection Agency). Integrated Risk Information System (IRIS). Chemical Assessment Summary. Cadmium; CASRN 7440-43-9 1989
 255. ATSDR: (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological profile for cadmium. September 2012. 2012
 256. Health Canada: Cadmium in Drinking Water. Guideline Technical Document for Public Consultation 2019
 257. ANSES: (Agence nationale de sécurité sanitaire de l' alimentation, de l' environnement et du travail). Expositions au cadmium : Propositions de valeurs toxicologiques de référence par ingestion, de valeurs sanitaires repères dans les milieux biologiques (sang, urines, ...). RAPPORT d'expertise collective. 2017
 258. Amzal B, Julin B, Vahter M, Wolk A, Johanson G, and Akesson A: Population toxicokinetic modeling of cadmium for health risk assessment. Environ Health Perspect 2009; 117: 1293-301

＜別添＞

汚染物質評価書 カドミウム（第2版）
以降に得られたばく露に関する一次情報

目 次

I. ばく露状況	130
1. 食事からのばく露.....	130
(1) 国内.....	130
(2) 海外.....	143
2. 環境等からのばく露.....	144
(1) 大気.....	144
(2) 土壌.....	145
(3) 室内塵.....	145
(4) 生活用品、おもちゃ.....	145
3. 各媒体からのばく露量推定.....	146
(1) 喫煙によるばく露量.....	146
(2) 各媒体中カドミウム濃度からのばく露量及び寄与率推定.....	149
(3) モデル等を用いたばく露量推定.....	151
4. 血中カドミウム濃度.....	152
(1) 国内.....	152
(2) 海外.....	155
5. 尿中カドミウム濃度.....	157
(1) 国内.....	157
(2) 海外.....	160
<略称>	164
<参照>	165

I. ばく露状況

1. 食事からのばく露

(1) 国内

① 食事中的カドミウム濃度

a. 各食品中のカドミウム濃度

農林水産省は、「有害化学物質含有実態調査結果データ集」において、食品中のカドミウム濃度のデータを2012年、2014年、2016年、2018年及び2023年に公表している。

結果を表1に示す(参照1-6)。

表1 食品に含まれるカドミウムの分析結果

調査 年度 (平成)	食品名	試料 点数	定量 下限 (mg/kg)	定量下 限未満 の点数	カドミウム濃度 (mg/kg)				報告 年
					最小値 ※1	最大値 ※1	平均値 ※2	中央値 ※3	
21	ゆりね	120	0.01	0	0.02	0.43	0.12	0.11	2012
21-22	米(玄米)	2,000	0.04	1,149	<0.04	0.40	0.05	<0.04	2012
21-22	ばれいしょ	240	0.01	47	<0.01	0.08	0.02	0.02	2012
21-22	かんしょ	240	0.01	211	<0.01	0.02	0.01	—	2012
21-22	さといも(皮付き)	600	0.01	71	<0.01	0.42	0.04	0.03	2012
21-22	やまいも	240	0.01	131	<0.01	0.08	0.01	—	2012
21-22	だいこん	240	0.01	194	<0.01	0.05	0.01	—	2012
21-22	にんじん	600	0.01	157	<0.01	0.14	0.02	0.02	2012
21-22	ごぼう	600	0.01	37	<0.01	0.21	0.03	0.03	2012
21-22	はくさい	240	0.01	141	<0.01	0.04	0.01	—	2012
21-22	キャベツ	240	0.01	234	<0.01	0.02	0.01	—	2012
21-22	しゅんぎく	240	0.01	45	<0.01	0.40	0.03	0.02	2012
21-22	ほうれんそう	600	0.01	10	<0.01	0.59	0.06	0.05	2012
21-22	ねぎ	600	0.01	427	<0.01	0.05	0.01	—	2012
21-22	たまねぎ	600	0.01	249	<0.01	0.12	0.02	0.01	2012
21-22	にんにく	240	0.01	50	<0.01	0.18	0.02	0.02	2012
21-22	アスパラガス	240	0.01	154	<0.01	0.05	0.01	—	2012
21-22	きゅうり	240	0.01	231	<0.01	0.01	0.01	—	2012
21-22	なす	240	0.01	167	<0.01	0.08	0.01	—	2012
21-22	トマト	240	0.01	141	<0.01	0.03	0.01	—	2012
21-22	オクラ	239	0.01	19	<0.01	0.11	0.03	0.03	2012

調査 年度 (平成)	食品名	試料 点数	定量 下限 (mg/kg)	定量下 限未満 の点数	カドミウム濃度 (mg/kg)				報告 年
					最小値 ※1	最大値 ※1	平均値 ※2	中央値 ※3	
22	スルメイカ(筋肉)	300	0.03	0	0.03	1.0	0.25	0.22	2012
22	スルメイカ(内臓)	300	0.03	0	1.7	48	15	14	2012
22	ホタテガイ(貝柱)	300	0.03	3	<0.03	1.6	0.45	0.32	2012
22	ホタテガイ(うろ)	300	0.03	0	7.3	68	33	31	2012
22	ホタテガイ(生殖腺)	300	0.03	0	0.59	6.0	2.2	2.1	2012
22	マガキ(可食部)	300	0.03	0	0.15	1.3	0.43	0.29	2012
22-24	ベニズワイガニ(筋肉)	300	0.03	8	<0.03	0.49	0.16	0.13	2014
22-24	ベニズワイガニ(内臓)	300	0.03	0	2.5	28	7.6	6.1	2014
23	スイートコーン缶詰	39	0.02	39	—	—	0.01	—	2014
23	ゆであずき缶詰	39	0.02	39	—	—	0.02	—	2014
23	トマト缶詰	33	0.02	30	<0.02	0.02	0.02	—	2014
23-25	大豆	1,800	0.02	8	<0.02	0.87	0.11	0.10	2016
24-26	小麦	1,800	0.01	112	<0.01	0.50	0.05	0.03	2016
25	かんきつ類	30	0.01	30	—	—	0.01	—	2016
25	西洋なし	10	0.01	9	<0.01	0.02	0.01	—	2016
25	びわ	1	0.01	0	—	—	0.02 ※4	—	2016
25	核果類	30	0.01	30	—	—	0.01	—	2016
25	ベリー類及びその他の の小粒果実類	5	0.01	5	—	—	0.01	—	2016
25	熱帯及び亜熱帯果実 類	25	0.01	25	—	—	0.01	—	2016
25	牛乳	40	0.01	40	—	—	0.01	—	2016
25	果実飲料	30	0.01	29	<0.01	0.03	0.01	—	2016
25	乳製品	40	0.01	40	—	—	0.01	—	2016
25	調製粉乳等※5	20	0.01	20	—	—	0.01 (0.0013)	—	2016
25	フォローアップ [®] ミルク	10	0.01	10	—	—	0.01 (0.0014)	—	2016
27	加工米飯※6	60	0.01	26	—	0.12	0.02- 0.02	0.01	2023
27	もち※7	30	0.01	1	—	0.05	0.03- 0.03	0.03	2023

調査 年度 (平成)	食品名	試料 点数	定量 下限 (mg/kg)	定量下 限未満 の点数	カドミウム濃度 (mg/kg)				報告 年
					最小値 ※1	最大値 ※1	平均値 ※2	中央値 ※3	
27	乳幼児用米飯類※8	13	0.01	7	—	0.11	0.03- 0.03	—	2023
27	ライスシリアル※9	10	0.01	0	0.01	0.11	0.04	0.03	2023
27	パン※10	5	0.01	0	0.02	0.04	0.03	0.03	2023
27	ぬか漬け類※11	30	0.01	25	—	0.02	0.002- 0.01	—	2023
27	米菓※11	79	0.01	3	—	0.17	0.05- 0.05	0.04	2023
27	乳幼児用米菓※13	30	0.01	1	—	0.16	0.06- 0.06	0.04	2023
27	和生菓子※14	22	0.01	13	—	0.09	0.01- 0.02	—	2023
27	半生菓子類※14	1	0.01	1	—	—	0-0.01	—	2023
27	和干菓子※14	3	0.01	2	—	0.02	0.007- 0.01	—	2023
27	飴※14	2	0.01	2	—	—	0-0.01	—	2023
27	飲料※15	15	0.0005- 0.01	5	—	0.02	0.004- 0.007	0.002	2023
27	米酢及び米黒酢	10	0.01	10	—	—	0-0.01	—	2023
27	米みそ	30	0.01	5	—	0.12	0.03- 0.03	0.03	2023
27	アスパラガス	60	0.01	45	<0.01	0.05	0-0.01	—	2018
27	セロリ	60	0.01	9	<0.01	0.04	0.02- 0.02	0.02	2018
27	きゅうりの漬物	38	0.01	32	<0.01	0.09	0.01- 0.01	—	2018
27	大豆の缶詰・パウチ	10	0.01	0	0.01	0.05	0.02	0.02	2018
27	ジャム類	30	0.01	27	<0.01	0.02	0-0.01	—	2018
27	ぶどうジュース	30	0.01	30	—	—	0-0.01	—	2018
27-28	乾燥昆布	150	0.03	0	0.04	1.4	0.56	0.52	2023
27,30	食用植物油脂※16	41	0.01	41	—	—	0-0.01	—	2023
28	昆布出汁	3	0.01	3	—	—	0-0.01	—	2023
30	牛脂	5	0.01	5	—	—	0-0.01	—	2023
30	精製ラード	5	0.01	5	—	—	0-0.01	—	2023
30	マーガリン	5	0.01	5	—	—	0-0.01	—	2023
30	ファットスプレッド	5	0.01	5	—	—	0-0.01	—	2023
30	ショートニング	5	0.01	5	—	—	0-0.01	—	2023

調査 年度 (平成)	食品名	試料 点数	定量 下限 (mg/kg)	定量下 限未満 の点数	カドミウム濃度 (mg/kg)				報告 年
					最小値 ※1	最大値 ※1	平均値 ※2	中央値 ※3	
令和1-2	鶏卵	150	0.01	150	—	—	0.005	—	2020

※1 最小値及び最大値は、分析結果が試料の全てで定量限界未満であった場合は記載しない。

※2 平均値は、分析結果が試料の全てで定量下限以上の場合は平均値①、定量下限未満の試料がある場合は、平均値②及び③を算出。これらの平均値のうち、平均値①又は、平均値②及び平均値③の範囲を記載。(2018年及び2023年について)
なお、2012年、2014年、2016年及び2020年の平均値の算出方法を脚注¹に示す。

平均値①：測定値の算術平均値を算出。

平均値②：定量下限未満の濃度を定量下限値として算出（UB）。

平均値③：定量下限未満の濃度をゼロとして算出（LB）。

※3 中央値は、50%を超える試料で調査対象物質が定量された場合のみ記載。

※4 分析点数が1点のため分析値を記載。

※54 カッコ内は粉末を溶解させたときの計算値。各試料について、粉末状態で測定した結果を、容器包装に表示されている希釈倍率で割った値から算出。最小値、最大値、平均値、中央値の単位はmg/L。

※6 密封包装したレトルト米飯、冷凍米飯、無菌包装米飯等。乳幼児用米飯類を除く。

※7 もち米（粉を含む）を主原材料としたもちのうち、加工食品として包装して販売されているもの。

※8 密封包装したレトルト米飯・びん詰等のうち、乳幼児用であることを包装等で標榜しているもの。お湯を加えて食べる粉末状態のもの、そのまま食べるもの両方を含む。

※9 米を主原材料としたシリアル食品（朝食用シリアルやシリアルバー等）。栄養調整食品と称して販売されている類似の食品を含む。

※10 米及び米粉を原料に含む。

※11 米ぬかを使用したものに限る。

※12 米を主原材料とした生地を成形し、焼いた又は揚げたものです。いわゆる、せんべい、あられ、おかき。乳幼児用米菓に含まれるものを除く。

※13 米菓のうち、乳幼児用であることを包装等で標榜しているもの。

※14 米を原料に含む。

※15 米及び米加工品を原料に含む。甘酒や、米を粉碎や酵素分解等の加工を施して

¹ 2012年、2014年、2016年及び2020年：

平均値は、定量限界未満の試料数が全試料数の60%以下の食品については以下に示す平均値①を、定量限界未満の試料数が60%を超える食品については平均値②及び平均値③を算出し、掲載データではこれらの平均値のうち、平均値①又は平均値②を記載。

平均値①：定量限界未満の濃度を定量限界の1/2として算出。

平均値②：検出限界未満の濃度については検出限界の値、検出限界以上かつ定量限界未満の濃度については定量限界の値を用いて算出。(2012、2014、2020)

平均値③：定量限界未満の濃度を定量限界として算出。(2016)

平均値④：定量限界未満の濃度をゼロとして算出。

飲料としたもの、または、水に希釈して米加工飲料として消費できる粉末を対象とした。

- ※16 食用こめ油、食用大豆油、食用なたね油、食用ごま油（焙煎ごまから採取したものに限る）、食用パーム油。

b. 飲料水中のカドミウム濃度

(a) 水道水における検出状況

2021 年度の水道統計におけるカドミウム及びその化合物の給水栓水での検出状況から、各測定地点における最高値別でみると、全 8,482 測定地点中、8,478 地点で 0.001 mg/L 以下であった（表 2）（(公社) 日本水道協会 令和 3 年度調査結果(参照 7)）。

表 2 給水栓水でのカドミウム及びその化合物の検査結果

水源 種別	測定地 点数	区分 (mg/L)										0.011 ～
		～ 0.001	～ 0.002	～ 0.003	～ 0.004	～ 0.005	～ 0.006	～ 0.007	～ 0.008	～ 0.009	～ 0.010	
全体	8,482	8,478	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0
表流水	1,971	1,970	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
ダム湖沼	295	295	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
地下水	4,289	4,288	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	1,927	1,925	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0

(b) ミネラルウォーター類における検出状況

片岡ら（2017）は、2013 年度及び 2014 年度に購入した国産及び輸入ミネラルウォーター類（イタリア、フランス、日本、米国等 15 か国）のカドミウム濃度を ICP 質量分析法により測定した（定量限界（LOQ） 0.00070 µg/L）。2013 年度の 115 試料では、61 試料（検出率 53%²）で検出され、検出濃度の平均値は 0.039 µg/L、中央値は 0.0034 µg/L（検出範囲 0.00074～1.5 µg/L）であった³。また、2014 年度の 110 試料では、39 試料（検出率 35%³）で検出され、検出濃度の平均値は 0.015 µg/L、中央値は 0.0058 µg/L（検出範囲 0.0010～0.12 µg/L）であった⁴(参照 8)。

² 定量下限値を超える濃度で検出された試料数の総分析試料数に対する比率を検出率としている。

³ 片岡ら（2017）の Supplemental Table S1 のデータを用いて、全 115 試料の平均値を算出した結果、ND=0 とした場合、ND=1/2LOQ とした場合ともに 0.02 µg/L であった。

⁴ 片岡ら（2017）の Supplemental Table S2 のデータを用いて、全 110 試料の平均値を算出した結果、ND=0 とした場合、ND=1/2LOQ とした場合ともに 0.01 µg/L であった。

c. 食品用器具・容器包装からのばく露

日本国内で流通している食品用ステンレス製品を対象に含有金属の実態調査を行った。平成 26 年度に都内で購入したステンレス製のスプーン、ナイフ、フォーク及び箸などの食器 61 製品 (64 試料)、並びにおたま、トング、型抜き、おろし金、鍋及びボールなどの調理器具 103 製品 (108 試料)、合計 164 製品 (172 試料) を対象に、食品衛生法の器具及び容器包装の「溶出試験における試験溶液の調製法」に準じ、酸性条件下で溶出試験を実施した。得られた溶出液を ICP 発光分析法で測定した結果、カドミウムはいずれの試料からも溶出しなかった (LOQ 10 ng/mL) (参照 9)。

②食事からのばく露量推定

a. マーケットバスケット方式によるカドミウム摂取量推定

堤ら (2022) は、マーケットバスケット方式により日常的な食事を通じた国民平均の一日カドミウム摂取量を推定した。2022 年 5～10 月に全国 10 地域の地方衛生研究所等において、小売店から購入した食品を 14 群 (1 群：米及びその加工品、2 群：雑穀・芋、3 群：砂糖・菓子類、4 群：油脂類、5 群：豆・豆加工品、6 群：果実類⁵、7 群：有色野菜、8 群：その他の野菜・海草類⁶、9 群：嗜好飲料⁷、10 群：魚介類、11 群：肉・卵、12 群：乳・乳製品、13 群：調味料、14 群：飲料水⁸) に分割して試料を調製した。ICP 質量分析法によりカドミウム濃度を測定した後、2017～2019 年の国民健康・栄養調査の結果から各食品群の平均消費量を求めて摂取量を推定した。なお、本調査では、LOQ (0.002～0.3 ng/g (食品群により異なる。))⁹を下回った分析結果を不検出 (ND) とし、ND=0 又は 1/2LOQ として摂取量を推定した (ND 数については記載なし)。

2022 年の全年齢層 (1 歳以上) のカドミウムの 1 人当たりの推定一日摂取量 (全国平均値) は ND=0 とした場合 16.0 µg/日、ND=1/2LOQ とした場合 16.1 µg/日であった。1977～2022 年のカドミウムの推定一日摂取量 (ND となったデータには 0 を代入し平均値を算出) の経年変化を図 1 に示す。カドミウムは 1977 年の調査開始以来摂取量は減少してきており、2013 年以降はバラツキが小さくなってきた。1977 年の摂取量と比較すると半分以下まで減少

⁵ 6 群には果実、果汁・果汁飲料が含まれる。

⁶ 8 群には他の野菜類、キノコ類、海草類が含まれる。

⁷ 9 群には酒類、嗜好飲料が含まれる。

⁸ 14 群の飲料水としては、主に水道水 (時にミネラルウォーター類) が使われる。なお、14 群以外の食品群の調製の際にも (例えば、9 群の茶やコーヒー等については浸出液として測定)、主に水道水が用いられる。著者からの情報提供による。

⁹ 著者からの情報提供による。

している(参照 10)。

カドミウム摂取量に対する 2013～2015 年の 3 年間分の各食品群の寄与率及び 2016 年～2018 年の各年における各食品群の寄与率を図 2 に示す。カドミウム摂取量では 1 群及び 8 群の寄与率が高くなっている(参照 11)。

2006～2022 年のカドミウムの食品群別 1 人当たりの推定一日摂取量 (ND となったデータには 0 を代入し平均値を算出) を表 3 に示す(参照 10-29)。カドミウムの摂取量における各食品群の寄与率は、これまでの報告と同様に、1 群 (34.1%)、次いで 8 群 (20.5%) の順に大きかった(参照 10)。

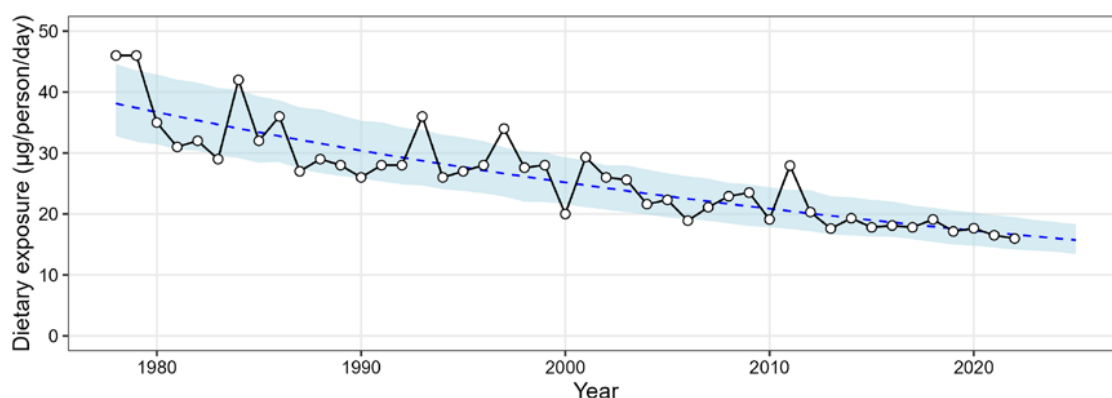
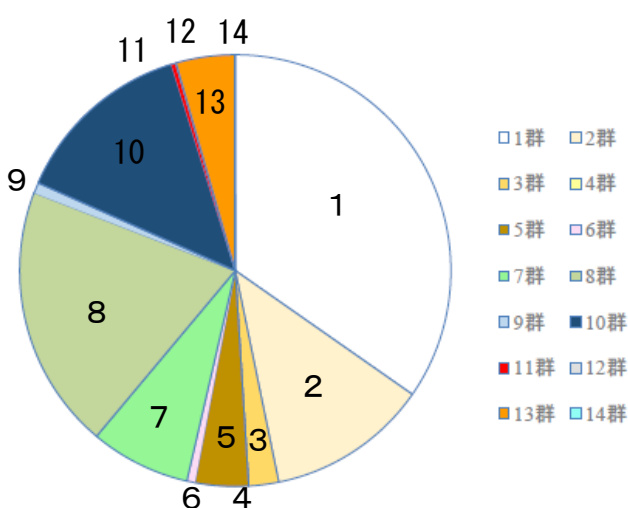


図 1 我が国におけるカドミウム摂取量の経年変化 (1977～2022 年)
トレンドに関して変化点も踏まえて解析するため、Prophet (ver. 1.0) パッケージを用いた解析を行った。破線はトレンド、エリアはトレンドの 80% 予測区間。



2013-2015年平均

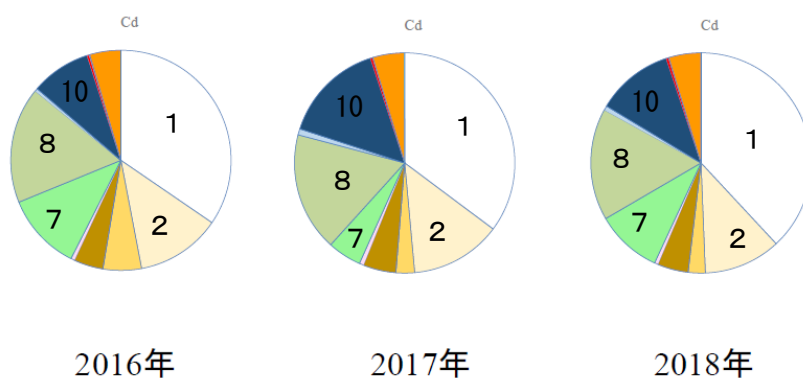


図2 総カドミウム摂取量に対する各食品群の寄与率

表 3-1 各食品群別のカドミウムの1人当たり一日摂取量 (μg)
(2003~2009 年)

食品群 ¹⁰	2003 年	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年
1 群：米及びその加工品	13.2	9.46	10.38	8.21	7.84	8.40	8.82
2 群：雑穀・芋	2.99	2.09	2.76	1.85	2.73	2.39	2.38
3 群：砂糖・菓子類	0.27	0.24	0.38	0.23	0.28	0.44	0.43
4 群：油脂類	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5 群：豆・豆加工品	1.04	0.84	0.79	1.04	1.05	1.16	0.82

¹⁰ 堤ら（2022）で報告されている群の分類を記載した。

食品群 ¹⁰	2003 年	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年
6 群：果実類	0.07	0.31	0.08	0.17	0.16	0.15	0.07
7 群：有色野菜	1.23	1.61	1.17	1.58	1.25	1.56	1.06
8 群：その他の野菜・海草類	3.46	3.52	2.77	2.64	3.51	3.61	2.46
9 群：嗜好飲料	0.30	0.31	0.21	0.22	0.11	0.00	0.12
10 群：魚介類	2.74	2.31	2.86	2.10	3.39	3.19	6.41
11 群：肉・卵	0.26	0.09	0.05	0.06	0.10	0.17	0.45
12 群：乳・乳製品	0.08	0.20	0.03	0.06	0.02	1.05	0.01
13 群：調味料	0.04	0.58	0.78	0.77	0.66	0.73	0.44
14 群：飲料水	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
合計	25.6	21.6	22.3	18.9	21.1	22.9	23.5

表 3-2 各食品群別のカドミウムの 1 人当たり一日摂取量 (μg)
(2010～2016 年)

食品群 ¹¹	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年
1 群：米及びその加工品	5.40	14.24	7.19	6.5	6.9	5.67	6.26
2 群：雑穀・芋	1.96	1.91	2.14	2.2	2.1	2.29	2.25
3 群：砂糖・菓子類	0.30	0.51	0.41	0.4	0.4	0.450	1.02
4 群：油脂類	0.00	0.01	0.01	0.0	0.0	0.00	0.00
5 群：豆・豆加工品	0.98	0.82	0.74	0.8	0.7	0.688	0.784
6 群：果実類	0.02	0.16	0.11	0.1	0.1	0.0843	0.0938
7 群：有色野菜	2.09	2.01	1.57	1.6	1.3	1.25	2.05
8 群：その他の野菜・海草類	3.15	3.41	3.83	3.3	4.1	3.44	3.09
9 群：嗜好飲料	0.11	0.08	0.01	0.2	0.2	0.0899	0.0755
10 群：魚介類	4.33	4.08	3.44	1.8	2.7	3.01	1.59
11 群：肉・卵	0.21	0.05	0.06	0.1	0.1	0.0701	0.0598
12 群：乳・乳製品	0.03	0.03	0.03	0.0	0.0	0.00	0.0140
13 群：調味料	0.56	0.62	0.80	0.8	0.8	0.807	0.825
14 群：飲料水	0.00	0.00	0.00	0.0	0.0	0.00	0.00
合計	19.1	27.93	20.3	17.6	19.3	17.8	18.1

表 3-3 各食品群別のカドミウムの 1 人当たり一日摂取量 (μg)
(2017~2022 年)

食品群 ¹¹	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年	2021 年	2022 年
1 群：米及びその加工品	6.3	7.3	5.36	5.76	5.06	5.60
2 群：雑穀・芋	2.4	2.2	2.31	2.49	2.38	2.46
3 群：砂糖・菓子類	0.48	0.48	0.50	0.50	0.46	0.37
4 群：油脂類	0.00	0.00	0.000	0	0.00	0.00
5 群：豆・豆加工品	0.86	0.87	1.00	1.01	0.85	0.92
6 群：果実類	0.11	0.09	0.08	0.06	0.06	0.08
7 群：有色野菜	0.88	1.8	1.28	1.50	1.35	1.44
8 群：その他の野菜・海草類	3.1	3.1	3.64	3.18	3.55	3.30
9 群：嗜好飲料	0.16	0.12	0.03	0.08	0.04	0.04
10 群：魚介類	2.7	2.1	2.05	2.27	1.97	1.13
11 群：肉・卵	0.06	0.07	0.09	0.03	0.04	0.06
12 群：乳・乳製品	0.00	0.00	0.003	0	0.00	0.00
13 群：調味料	0.83	0.90	0.79	0.77	0.73	0.58
14 群：飲料水	0.00	0.00	0.002	0.001	0.00	0.00
合計	17.8	19.1	17.1	17.7	16.5	16.0

Ohno ら (2010) は、マーケットバスケット方式により作製した食品試料 (松田ら 2008、2009) の提供を受けて一日カドミウム摂取量を推定した。食品については、ICP 質量分析法によりカドミウム濃度を分析し、平成 16 年の国民健康・栄養調査の結果から各食品群の一日摂取量を求めて食品からの一日カドミウム摂取量を推定した (食品収集年、検出限界 (LOD)、LOQ、ND 数及び ND データの取り扱いについては記載なし)。飲料水については、ICP 質量分析法によりカドミウム濃度を分析し、一日 2L 摂取するとして飲料水からの一日カドミウム摂取量を推定した。その結果、食品及び飲料水からの一日カドミウム摂取量の平均値±標準偏差は $22.8 \pm 3.08 \mu\text{g}/\text{日}$ であった。これには、米及びその他の野菜/海藻の寄与が大きく、それぞれのカドミウムの推定摂取量は $4.3 \pm 2.6 \mu\text{g}/\text{日}$ 、 $3.7 \pm 1.2 \mu\text{g}/\text{日}$ であった (参照 30)。

b. 陰膳調査によるカドミウム摂取量推定

Watanabe ら (2013) は、2001~2004 年の冬季 (12~3 月) に、宮城県の

小児¹¹296名（男児159名、女児137名、3～6歳）を対象に24時間の陰膳調査によりカドミウム摂取量の推定を行った。調査期間中に対象者が消費した食品と同様のもの（3食に加え、お茶や水、その他の飲み物も含むスナック）を金属の溶出のないプラスチック容器に保存し、竹箸を使用して各食品を分け、各食品の重量を測定した後、全ホモジネートを調製し、ICP質量分析法によりカドミウム濃度を測定した。なお、本調査では、LOD（0.1 µg/kg）を下回った分析結果は、LODの1/2として算出した（ND数については記載なし）。カドミウム摂取量の幾何平均値（幾何標準偏差）は11.82(1.80) µg/日(0.60(1.81) µg/kg 体重/日)であった。一日摂取量は年齢に伴い増加傾向であったが、体重当たりの摂取量に有意な変動は認められなかった。このことから、カドミウム摂取量の年齢に伴う増加は、体重に相関した食事摂取量増加に起因することが示唆されるとしている(参照 31)。

環境省（2017a、2017b）は、平成28年度化学物質の人へのばく露量モニタリング調査において、3地域の15名の調査対象者（40歳以上60歳未満）の3日間の陰膳調査を行った。陰膳試料を酸分解した後、ICP質量分析法によりカドミウム濃度を測定した（検出下限値0.033 ng/g。ND数については記載なし）。

その結果、食事からのカドミウム摂取量の平均値は0.20±0.10 µg/kg 体重/日、中央値は0.19 µg/kg 体重/日、データの範囲は0.071～0.42 µg/kg 体重/日であった。過年度調査との比較を表4に示す(参照 32, 33)。

表4 平成23～28年度の陰膳調査によるカドミウム摂取量の結果
(µg/kg 体重/日)

	対象者数	平均値	標準偏差	中央値	範囲
平成23年度	15名	0.24	0.10	0.24	0.059～0.39
平成24年度	15名	0.27	0.12	0.25	0.11～0.57
平成25年度	15名	0.25	0.12	0.23	0.11～0.56
平成26年度	15名	0.23	0.086	0.21	0.13～0.47
平成27年度	15名	0.22	0.10	0.19	0.12～0.42
平成28年度	15名	0.20	0.10	0.19	0.071～0.42
全対象者	90名	—	—	0.23	0.059～0.57

¹¹ 一般的に、生後～15歳までを小児と定義される。

c. モデル等を用いたばく露量推定

農林水産省（2016b）は、国産農産物中カドミウム濃度実態調査結果と厚生労働省委託事業「食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務」における平成 17～19 年度（4 季節×3 日間）の摂取量集計結果（以下「摂取量データ」という。）を用いて、農産物からのカドミウム摂取量を推定した。

まず、①として、実態調査における各農産物中のカドミウム平均濃度¹²と摂取量データの平均農産物摂取量をかけあわせた推定方法によって、カドミウムの主要な摂取源を特定した。表 5 及び図 3 に、①による摂取量推定結果を示す。この上位 7 品目（米、小麦、大豆、ばれいしょ、ほうれんそう、たまねぎ、にんじん）について、②として、モンテカルロシミュレーションによる摂取量の推定を行った。また、7 品目以外の農産物については、カドミウム摂取量全体への影響は小さいと考えられることから、すべての人が、カドミウム平均摂取量（0.04 µg/kg 体重/日）を毎日摂取するものと仮定した。さらに、本調査でカバーできていない魚介については、トータルダイエットスタディ（TDS）で得られた値（0.03 µg/kg 体重/日）を用い、すべての人が等しくこの量のカドミウムを魚介から毎日摂取するものとした。図 4 及び表 6 に、②による摂取量推定結果を示す。農林水産省は、この調査から、日本人の食品からのカドミウム摂取量が平成 15 年よりも減少していることが分かったとしており、通常の食生活を送っていれば、食品からのカドミウムの摂取により健康への悪影響が出ることはないと考えられるとしている（参照 34）。

表 5 各農産物からのカドミウムの平均摂取量

農産物	カドミウム平均濃度 (mg/kg)	農産物の平均摂取量 (g/日/人)	農産物からの カドミウム平均摂取量※ (µg/kg 体重/日)
米	0.05	164	0.149 (46%)
小麦	0.05	59.8	0.054 (17%)
大豆	0.11	18.3	0.037 (11%)
ばれいしょ	0.02	38.4	0.014 (4.3%)
ほうれんそう	0.06	12.8	0.014 (4.3%)
たまねぎ	0.02	31.2	0.011 (3.5%)
にんじん	0.02	18.8	0.007 (2.1%)
だいこん	0.01	34.9	0.006 (2.0%)

¹² 定量限界未満の分析値が存在する場合、定量限界未満の試料点数にかかわらず、その試料中のカドミウム濃度が定量限界の 1/2 であると仮定して平均値を求めた。

トマト	0.01	32.1	0.006 (1.8%)
キャベツ	0.01	24.1	0.004 (1.4%)
さといも	0.04	5.2	0.004 (1.2%)
きゅうり	0.01	20.7	0.004 (1.2%)
はくさい	0.01	17.7	0.003 (1.0%)
なす	0.01	12.0	0.002 (0.7%)
ごぼう	0.03	3.9	0.002 (0.7%)
ねぎ	0.01	9.4	0.002 (0.5%)
かんしょ	0.01	6.8	0.001 (0.4%)
しゅんぎく	0.03	1.5	0.001 (0.3%)
オクラ	0.03	1.4	0.001 (0.2%)
やまいも	0.01	3.1	0.001 (0.2%)
アスパラガス	0.01	1.7	0.000 (0.1%)
にんにく	0.02	0.4	0.000 (0.0%)
ゆりね	0.12	0.03	0.000 (0.0%)
合計			0.322

※日本人の平均体重を 55.1 kg として計算した。また、() は全体に占める割合。

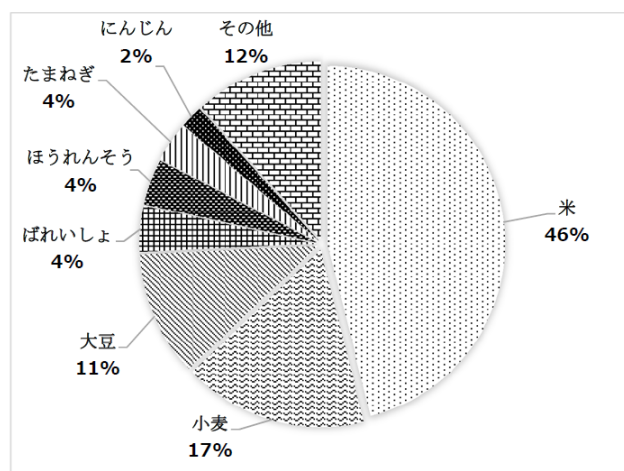


図3 各農産物からのカドミウムの平均摂取量の割合

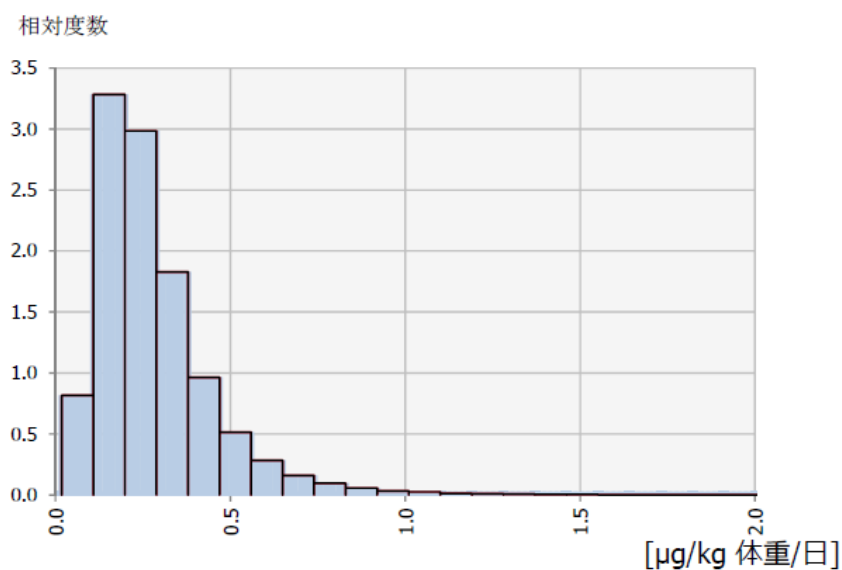


図4 上位7品目の農産物からのカドミウム摂取量の分布の推定

表6 カドミウム摂取量の分布

		カドミウム摂取量 (μg/kg 体重/日)					
		平均	25%ile	中央値	75%ile	90%ile	95%ile
農産物からの摂取量	米、小麦、大豆、ばれいしよ、ほうれんそう、たまねぎ、にんじん	0.28	0.17	0.24	0.34	0.48	0.60
	上記以外	0.04					
魚介からの摂取量		0.03					
合計		0.35	0.24	0.31	0.41	0.55	0.67

※この表での%ile はパーセンタイル値のこと。

(2) 海外

海外の食事由来のカドミウム摂取量として、第73回のFAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA) (2011)においてまとめられた成人の推定カドミウム摂取量を表7に示す。小児(6か月～12歳)について、オーストラリア及び米国の推計は3.9～20.6 μg/kgと報告されており、欧州食品安全機関(EFSA)の推計は、ベジタリアンで23.2 μg/kg 体重/月であったと報告されている(参照35)。

表 7 各国の食事由来の推定カドミウム摂取量（成人）

国又は地域	推定の際のN.D.の扱い	平均摂取量 ($\mu\text{g/kg}$ 体重/月)	高摂取量 ($\mu\text{g/kg}$ 体重/月)
オーストラリア	N.D.=0又は LOD	2.2～6.9	—
チリ	記載なし	9	—
中国	N.D.=LOD/2	9.9	—
欧州	N.D.=LOD/2	9.1 ^{※1}	12.1 ^{※2}
日本	記載なし	12	—
レバノン	N.D.=LOQ/2	5.2	6.9 ^{※3}
韓国	N.D.=LOD	7.7	—
米国	N.D.=0	4.6	8.1 ^{※4}

※1 各国（16 개국）の平均摂取量の中央値

※2 カドミウムのばく露の高い上位 2 つの食品群の 95 パーセンタイル値とその他の食品群の平均値を加算した値

※3 各食品カテゴリーの最も高いカドミウム濃度と平均摂取量から算出

※4 食事摂取量とカドミウム量から算出したばく露分布の 90 パーセンタイル値に相当

JECFA（2021）において、32 か国で行われた延べ 44 の国別調査がまとめられ、カドミウムの平均摂取量の最小値はマリ共和国の成人の $0.6 \mu\text{g/kg}$ 体重/月、最大値は中国の子供（4～11 歳）の $24 \mu\text{g/kg}$ 体重/月であることが報告された(参照 36)。

EFSA は欧州連合加盟国のうち 22 か国及び欧州経済領域の 3 か国の調査をまとめ、食事由来のカドミウム平均摂取量は平均摂取群において、18 歳未満で $1.23 \sim 7.84 \mu\text{g/kg}$ 体重/週、18 歳以上で $1.15 \sim 2.53 \mu\text{g/kg}$ 体重/週、高摂取群（95 パーセンタイル）において、18 歳未満で $2.19 \sim 12.1 \mu\text{g/kg}$ 体重/週、18 歳以上で $2.01 \sim 5.08 \mu\text{g/kg}$ 体重/週であると報告した(参照 37)。

2. 環境等からのばく露

（1）大気

環境省（2021）は、令和元年度有害大気汚染物質モニタリング調査において、有害大気汚染に該当する可能性がある物質以外の物質¹³として環境中のカドミウム及びその他の化合物濃度を測定している。対象とした 3 県（埼玉県、新潟県

¹³ 「有害大気汚染物質に該当する可能性のある物質（優先取組物質以外）」に含まれない物質であるが、「有害大気汚染物質測定方法マニュアル」（環境省水・大気環境局大気環境課）において、多成分同時分析が可能な物質の一部を対象としたもの。

及び福岡県) の一般環境¹⁴15 地点の月 1 回の測定結果の算術平均値を算出した (LOD、LOQ 及び ND 数については記載なし)。大気中カドミウム濃度の平均値が最も高い地点は福岡県で 5.0 ng/m³、最も低い地点は新潟県で 0.0040 ng/m³ であった(参照 38)。

(2) 土壌

環境庁は 2000 年、全国 10 都市の 193 地点の表層土壌 (0～5 cm) サンプルのカドミウム濃度の測定を行った結果を報告している。その結果、10 地域のカドミウム濃度の平均値は 0.19 mg/kg、中央値は 0.13 mg/kg、範囲は 0.04～1.01 mg/kg であった(参照 39)。

Takeda ら (2004) は、日本の 78 か所の森林及び農地から採取した 514 の土壌試料を酸分解後、ICP 質量分析法によりカドミウム濃度を測定した (LOD、LOQ 及び ND 数については記載なし)。その結果、カドミウム濃度の中央値は 0.27 mg/kg、算術平均値は 0.33±0.28 mg/kg、範囲は 0.021～3.4 mg/kg であった。土壌下層に比べて表層においてリンとともにカドミウム濃度が高く、リン酸肥料に起因することが示唆されたとしている(参照 40)。

Ishibashi ら (2008) は、国内 19 県の 41 の家庭から、2006 年に一般家庭周辺土壌に含まれるカドミウム濃度を混酸分解-ICP 質量分析法により定量した。土壌中カドミウム濃度の中央値 (範囲) は 0.563 (0.123～2.89) mg/kg であった(参照 41)。

(3) 室内塵

Yoshinaga ら (2014) は、2006～2012 年の四つの異なる時期において国内の一般家庭 100 軒の掃除機ごみから得られた室内塵の多元素分析において、試料を酸分解後、ICP 質量分析法によりカドミウム濃度を測定した。カドミウム濃度の最小値、中央値、最大値はそれぞれ 0.175、1.04、5.62 mg/kg であり、幾何平均値 (幾何標準偏差) は 1.02 (2.01) mg/kg であった。地殻存在度よりも 10 倍以上濃縮されていた(参照 42)。

(4) 生活用品、おもちゃ

伊佐間ら (2011) は、2010 年 5～11 月に、都内の複数の小売店で、家庭内の

¹⁴ 一般環境とは固定発生源や自動車による直接的な影響が及びにくい地点のことであり、その他、固定発生源周辺 (固定発生源 (事業所等) の近傍の地点)、沿道 (道路近傍の地点) もそれぞれ 3 地点ずつ測定されている。

生活空間に乳幼児が触れ易い状態で置かれ、乳幼児が誤飲する可能性のある合成樹脂製家庭用品 135 製品（消しゴム類、マーカーペン、ボールペン、キーホルダー類、コンテナ附属品、櫛及びヘアピン類、美術品及び装飾品類、壁飾り、鉛筆、クリップ及びピン類、アクセサリ類その他用品）を購入し、製品及び容易に分離可能な部品から、塗膜の施されていない合成樹脂部分又は塗膜を取り除いた合成樹脂部分を色別に分け、それぞれを検体とした（計 150 検体）。ISO 8124-3 の酸溶出試験を実施し、ICP 質量分析法によりカドミウムの溶出量を測定した（検出及び定量下限値は 1.33 及び 4.43 ng/L）。その結果、全検体で検出限界未満～1.19 ng/kg の範囲であり、ISO 規格の溶出限度値（50 または 75 mg/kg）以下であった（参照 43）。

3. 各媒体からのばく露量推定

（1）喫煙によるばく露量

Uetani ら（2006）は、日本のカドミウム非汚染地域（千葉県房総半島：A 地域）住民男性 567 名（50 歳以上）、カドミウム汚染地域（石川県能登半島：B 地域及び C 地域）住民男性 348 名及び 219 名（いずれも 50 歳以上）を対象に喫煙による血中及び尿中カドミウム濃度への影響を調査した。その結果、非汚染地域では喫煙者の血中及び尿中カドミウム濃度が高かったが、汚染地域では差は小さくなった（表 8、表 9）。著者らは、尿中カドミウム濃度の平均値が 2.0 µg/L（2.3 µg/g Cr）以上、また、血中カドミウム濃度の平均値が 2.4 ng/g 以上になると喫煙による影響はみられなくなると考察している（参照 44）。

表 8 非喫煙者及び喫煙者の血中カドミウム濃度（ng/g）

地域	非喫煙者			喫煙者			比 P 値※	
	人数	幾何 平均値	幾何 標準偏差	人数	幾何 平均値	幾何 標準偏差		
A	255	1.5	1.9	227	2.2	1.6	1.5	<0.001
B	79	2.4	1.8	136	3.6	1.7	1.5	<0.001
C	88	2.2	2.4	121	2.8	1.8	1.3	<0.01

※非喫煙者との比較

表 9 非喫煙者及び喫煙者の尿中カドミウム濃度（上：µg/L、下：µg/g Cr）

地域	非喫煙者			喫煙者			比 P 値※	
	人数	幾何 平均値	幾何 標準偏差	人数	幾何 平均値	幾何 標準偏差		
A	248	0.9	2.6	223	1.3	2.1	1.4	<0.001

		1.1	2.8		1.7	2.5	1.5	
B	84	2.0 2.1	2.6 1.9	143	2.5 2.6	2.4 1.7	1.3 1.2	—
C	88	3.3 2.7	2.5 1.9	121	2.1 2.8	1.8 1.7	1.0 1.0	—

※非喫煙者との比較

Ikeda ら（2005）は、日本の非汚染地域住民女性 12,846 名（40～59 歳）を対象に喫煙による尿中カドミウム濃度への影響を調査した。その結果、喫煙者の尿中カドミウム濃度は非喫煙者よりも高かった(参照 45)。

日本及び海外から報告されている非喫煙者及び喫煙者の血中及び尿中カドミウム濃度を表 10 に示す。

表 10 喫煙が血中及び尿中カドミウム濃度に及ぼす影響

国	性・年齢	数値の 種類※	血中カドミウム濃度 (μg/L)				尿中カドミウム濃度 (μg/g Cr)				参照
			非喫煙者	(n)	喫煙者	(n)	非喫煙者	(n)	喫煙者	(n)	
海外											
スウェーデン [#]	M, 17-77	A	0.19 (0.08-0.59)	144	1.34 (0.19-4.14)	40	—	—	—	—	(参照 46)
ドイツ	M, F, 25-69	B	0.21 (0.20, 0.22)	1,670	1.04 (0.98, 1.10)	1,258	0.23 (0.22, 0.24) ^a	1,689	0.41 (0.39, 0.43) ^a	1,260	(参照 47)
米国	M, F, >20	B	0.3 (0.30, 0.33)	2,118	1.2 (1.11, 1.24)	799	0.31 (0.28, 0.34)	2,118	0.47 (0.41, 0.52)	799	(参照 48)
米国	M, F, >20	B	0.23 (0.23, 0.24)	3,948	0.79 (0.75, 0.84)	2,057	0.16 (0.15, 0.17) ^a	3,948	0.26 (0.24, 0.28) ^a	2,057	(参照 49)
中国	M, F, 18>	B	0.53 (0.49, 0.58)	613	1.88 (1.64, 2.16)	217	0.36 (0.33, 0.38)	613	0.42 (0.38, 0.46)	217	(参照 50)
日本（非汚染地域）											
香川県	M, 35-49	C	0.6 (2.04)	16	1.9 (1.82)	31	0.8 (1.55)	16	1.1 (1.60)	31	(参照 51)
香川県	M, 50-59	C	0.9 (1.88)	30	1.7 (1.97)	32	1.2 (1.65)	30	1.4 (1.46)	32	
千葉県	M, >50	C	1.5 (1.9)	255	2.2 (1.6)	227	1.1 (2.8)	248	1.7 (2.5)	223	(参照 44)
日本（汚染地域）											
石川県	M, >50	C	2.2 (2.4)	88	2.8 (1.8)	121	2.7 (1.9)	88	2.8 (1.7)	121	(参照 44)

#：評価書（第2版）で引用したデータ

a：尿中カドミウム濃度は µg/L

※ A,中央値（範囲）； B,幾何平均値（95%CI）； C,幾何平均値（幾何標準偏差）

(2) 各媒体中カドミウム濃度からのばく露量及び寄与率推定

環境庁は 2000 年、全国 10 都市の 193 地点の表層土壌 (0～5 cm) サンプルのカドミウム濃度の測定結果を報告している。また、土壌からの摂取量に加え、大気、飲料水、食事由来のカドミウム摂取量を推定しカドミウム摂取量の寄与率を算出した結果、食事由来が 99.9%を占めていた (表 11) (参照 39) 【再掲】。

表 11 大気、飲料水、食事経路のカドミウム摂取量 (μg/kg/日)

大気経路※1	飲料水経路※2	食事経路※3	バックグラウンド 土壌経路※4	合計
0.00029 (0.05%)	0.0002 (0.03%)	0.58 (99.9%)	0.00003 (0.005%)	0.58 (100%)

※1 市街地 4 地点の 1992～1996 年平均値 1.9 ng/m³、日本人の平均体重 50 kg、1 日あたりの平均呼吸量 15 m³、肺沈着率 50%で推定

※2 地下水濃度 0.005 μg/L、日本人の平均体重 50 kg、1 日あたりの飲料水摂取量 2 L、吸収率 100%で推定

※3 トータルダイエツトスタディ (1988～1997 年) 平均値 29 μg/日、日本人の平均体重 50 kg で推定

※4 70 年間バックグラウンド地域に居住すると仮定した場合の生涯 1 日平均ばく露量 2.2 μg/kg/日、バックグラウンド土壌濃度 (対数変換平均値の真数値) 0.14 mg/kg、吸収率 10%で推定

Yoshinaga ら (2014) は、2006～2012 年に、国内の一般家庭 100 軒の掃除機ごみから調製した室内塵を酸分解後、ICP 質量分析法によりカドミウム濃度を測定した。カドミウム濃度の中央値 1.04 mg/kg と米国環境保護庁 (US EPA) が公表している小児の室内塵摂取率のデフォルト値 (100 mg/日) から算出された室内塵由来の推定カドミウム摂取量は 0.10 μg/日であった (参照 42) 【再掲】。

Ma ら (2020) は 2017 年、エコチル調査の参加者の中から、血中鉛濃度及び/又は血中カドミウム濃度が高い (ハイリスクグループ) 妊婦 37 名を宮城県沿岸部から選び、主なばく露経路 (食事、ハウスダスト、土壌及び室内空気) からのカドミウムばく露量を推定した。

すべての試料は ICP 質量分析法により測定した。食事は、24 時間の陰膳調査を 3 日間行い、3 食に加え、スナック、サプリメント (処方薬を除く)、水その他の飲み物をポリプロピレン容器に保存し、重量を測定した。LOD (0.00005 μg/g) を下回った試料はなかった。ハウスダストは、掃除機ごみを採取した。LOD (0.0002 mg/kg) を下回った試料はなかった。土壌は、家の近くの 5 か所から採取した。LOD (0.0006 mg/kg) を下回った試料はなかった。室内空気は、ミニポンプを 1 週間設置して粒子状物質を採取した。LOD (0.4 ng/m³) を上回っ

た試料は全体の 13.5%であった。

各媒体中のカドミウム濃度を表 12 に示す。また、US EPA の成人のばく露係数（ハウスダスト摂取量：30 mg/日、土壌摂取量：20 mg/日、空気吸入量：16 m³/日）を用いて推定した各媒体からのカドミウムばく露量を表 13 に示す。

各媒体からの寄与率は、食事が 99.4%、ハウスダストが 0.47%、土壌が 0.087%、室内空気が 0.053%であった。Hazard Quotient (HQ)¹⁵の平均値（範囲）は 0.25（0.019～0.86）（各媒体からのカドミウムばく露量の合計の平均値（範囲）：0.25 ±0.16（0.019～0.86）μg/kg 体重/日、無毒性量¹⁶：1 μg/kg 体重/日から算出）で、最大値でも 1 を下回っていたことから、カドミウムばく露による非発がんリスクはないと考察している(参照 52)。

表 12 各媒体中のカドミウム濃度

経路	範囲	5%ile	25%ile	中央値	75%ile	95%ile	平均値 ± 標準偏差
食事 (μg/g wet)	0.0011-0.036	0.0036	0.0051	0.0069	0.011	0.015	0.0087 ± 0.0060
ハウスダスト (μg/g)	0.03-29	0.12	0.26	0.45	0.68	1.42	1.3 ± 4.7
土壌 (μg/g dry)	0.13-1	0.16	0.23	0.28	0.4	0.64	0.34 ± 0.18
室内空気 (μg/m ³)	LOD-0.0015	LOD	LOD	LOD	LOD	0.00052	LOD

表 13 各媒体からのカドミウムばく露量

経路 (μg/kg 体重/日)	平均値 ± 標準偏差	範囲
食事	(2.5 ± 1.6) × 10 ⁻¹	1.8 × 10 ⁻² ~ 8.6 × 10 ⁻¹
ハウスダスト	(6.4 ± 0.23) × 10 ⁻⁴	1.67 × 10 ⁻⁵ ~ 1.4 × 10 ⁻²
土壌	(1.3 ± 73.4) × 10 ⁻⁴	4.13 × 10 ⁻⁵ ~ 4.3 × 10 ⁻⁴
室内空気	(8.1 ± 6.47) × 10 ⁻⁵	3.17 × 10 ⁻⁵ ~ 4.2 × 10 ⁻⁴
合計	(2.5 ± 1.6) × 10 ⁻¹	1.9 × 10 ⁻² ~ 8.6 × 10 ⁻¹

¹⁵ 推定ばく露量を無毒性量で除した値。1 よりも小さい場合、非発がんリスクはないと推測される。

¹⁶ 食品安全委員会が設定した TWI（7 μg/kg 体重/週）を 1 日あたりにした。

(3) モデル等を用いたばく露量推定

Ikeda ら (2015) は、1991～1997 年の日本 30 地域から各地域 20 名を対象とし、血中カドミウム濃度、尿中カドミウム濃度及び陰膳を採取し、血中カドミウム濃度及び尿中カドミウム濃度の幾何平均値とその対象者の陰膳データをプロットして回帰式を求めた (表 14)。各地域から得られた測定値の幾何平均値の範囲は、陰膳で 12.5～70.5 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、血中カドミウム濃度で 0.46～3.98 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、尿中カドミウム濃度で 1.1～11.02 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ であった。食事中カドミウム濃度は血中及び尿中カドミウム濃度の増加の一次関数として増加し、相関係数はそれぞれ $r=0.76$ 及び $r=0.79$ (いずれも $p<0.001$) であった (図 5)。

2003～2011 年の日本人成人女性の平均血中カドミウム濃度を 1.23 $\mu\text{g}/\text{L}$ とすると、同時期の食事中カドミウム濃度は 16.5 $\mu\text{g}/\text{日}$ と推定された。また、特定のカドミウムばく露がない成人女性の 2000～2001 年の全国平均的な尿中カドミウム濃度 1.26 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ を用いて食事中カドミウム濃度を推定した結果 11.5 $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。95 %信頼区間の範囲はそれぞれ 11.4～21.7 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、5.8～17.3 $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。この二つの範囲は重なりもみられるが、血中及び尿中カドミウム濃度の推定値の間には約 40%の差が認められた。

血中及び尿中カドミウム濃度を繰り返し測定し、ばく露パラメータの安定性を比較した結果、血中カドミウム濃度は尿中カドミウム濃度よりも安定であったことから、著者らは、尿中カドミウム濃度よりも血中カドミウム濃度を用いる方が、より安定したパラメータに基づく推定値になることが示唆されたとしている (参照 53)。

表 14 食事中カドミウム濃度を推定する回帰式

X	Y	Type	式
血中カドミウム濃度 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	食事中カドミウム濃度 ($\mu\text{g}/\text{日}$)	95% UL	$Y = +10.18 + 7.19X + 1.772X^2$
		回帰式	$Y = -1.13 + 14.36X$
		95% LL	$Y = -12.43 + 21.54X - 1.772X^2$
尿中カドミウム濃度 ($\mu\text{g}/\text{g Cr}$)	食事中カドミウム濃度 ($\mu\text{g}/\text{日}$)	95% UL	$Y = +12.84 + 3.33X + 0.169X^2$
		回帰式	$Y = +5.35 + 4.90X$
		95% LL	$Y = -2.13 + 6.48X - 0.169X^2$

UL : 95%upper limit、LL : 95%lower limit

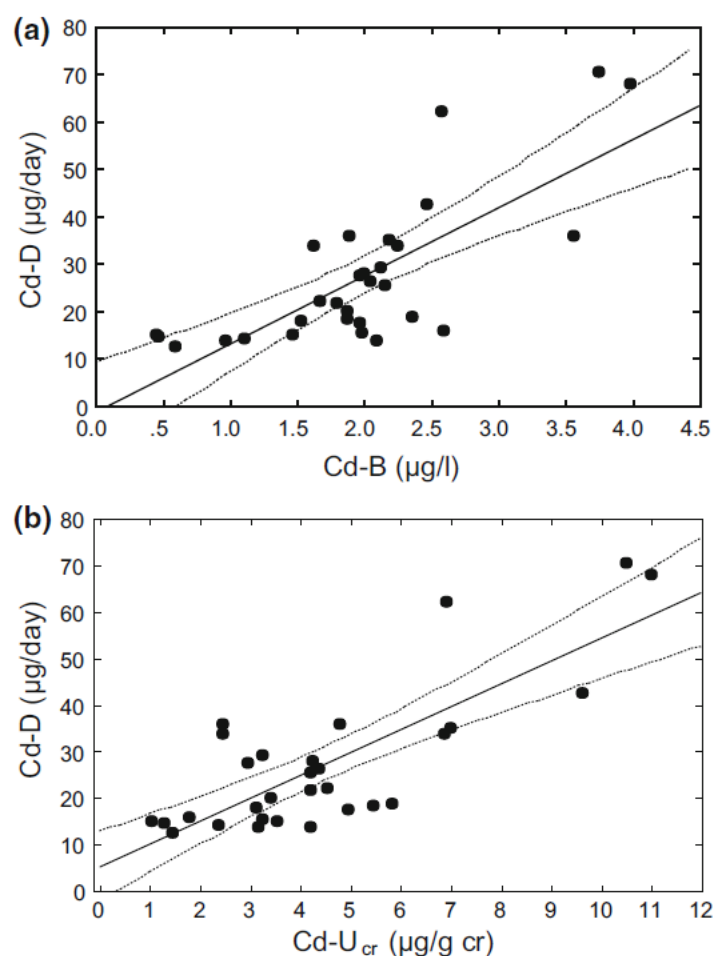


図5 血中（Cd-B）及び尿中（Cd-U）カドミウム濃度と食事からのカドミウム摂取量（Cd-D）の関係

4. 血中カドミウム濃度

（1）国内

①子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）

子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）は、国内15か所の地域センターのある地域に住む妊婦103,099名（募集期間2011年1月～2014年3月）を対象に、出生児が13歳になるまで追跡し、母体及び小児への影響を調査する出生コホート調査である¹⁷（参照54, 55）。

近年報告された妊娠中/後期の妊婦95,010名（平均年齢 31.17 ± 5.05 歳）の血中カドミウム濃度の中央値（25～75パーセンタイル値）は0.66（0.50～0.90）

¹⁷ エコチル調査ホームページ（<https://www.env.go.jp/chemi/ceh/index.html>）。

ng/g、平均値は $0.75 \pm 0.38 \text{ ng/g}$ ¹⁸であった(参照 56)。

Nakayama ら (2019) は、血中カドミウム濃度に影響を及ぼす主な予測因子として年齢及び喫煙を挙げており、米の摂取量は血中カドミウム濃度に大きな影響を及ぼさないと考察している。また、妊婦の血中カドミウム濃度は諸外国の血中カドミウム濃度と比較すると 2.3～3.5 倍高い値であった(参照 57)。

②東北コホート調査

東北コホート調査は東北地方の都市部及び沿岸部に住む妊娠 22 週の単胎妊娠の妊婦 749 名（募集期間：都市部 2001 年 1 月～2003 年 9 月、沿岸部 2002 年 12 月～2006 年 3 月）を対象に、出生児を追跡し、母体及び小児への影響を調査する出生コホート調査である。

妊婦は重篤な疾患（甲状腺機能障害、肝炎、免疫不全、悪性腫瘍、精神疾患等）がなく、母国語が日本語であること、正期産での出産（妊娠 36～42 週）であること、出生児の出生時体重が 2,400 g 以上であること、出生児に先天異常又は疾患がないこと等を参加基準としている(参照 58)。

Iwai-Shimada らの調査 (2019) では、東北地方の都市部の妊婦 594～649 名の妊娠中の母体血中カドミウム濃度（妊娠 28 週に採血）（ $n=649$ ）は中央値 1.18（範囲<0.10(検出限界)～11.23）（25～75%ile：0.74～1.79）ng/mL、臍帯血中カドミウム濃度（ $n=594$ ）は中央値 0.53（範囲：<0.10(検出限界)～10.52）（25～75%ile：0.10～1.25）ng/mL、胎盤中カドミウム濃度（ $n=617$ ）は中央値 16.95（3.52～51.49）（25～75%ile：12.97～22.72）ng/g 湿重量であった(参照 59)。

③その他

Ilmiawati らの調査 (2015) では、北海道旭川市及び栃木県下野市の小児 229 名（9～10 歳）（2008 年及び 2009 年の春に調査に参加）の血中カドミウム濃度の平均値±標準偏差は 0.36 ± 0.12 （範囲：<0.3(定量限界)～0.87）μg/L であった。中央値は 0.35（四分位範囲 0.20）μg/L であった。血中カドミウム濃度は魚介類の寄与が最も大きく、家庭での間接喫煙もカドミウムばく露に寄与することが考えられた(参照 60)。

¹⁸ 原著には ng/g の単位で記載されているが、Nakayama ら (2019) に記載されていた係数 1.0506 で乗じて μg/L に換算したところ、中央値 0.69（25～75 パーセンタイル値：0.53～0.95）μg/L、平均値 $0.79 \pm 0.40 \text{ μg/L}$ であった。

環境省（2017a、2017b）は、平成 28 年度化学物質の人へのばく露量モニタリング調査において、80 名の調査対象者（40 歳以上 60 歳未満、平均年齢 49.1 歳：男性 44 名、女性 36 名）の血中カドミウム濃度は、平均値 1.2 ± 0.63 ng/mL、中央値 1.0 ng/mL、データの範囲は 0.27～2.8 ng/mL であった（検出下限値 0.08 ng/mL）。過年度調査との比較を表 15 に示す（参照 32, 33）【再掲】。

表 15 平成 24～28 年度の調査による血中カドミウム濃度（ng/mL）

	対象者数	平均値	標準偏差	中央値	範囲
平成 24 年度	84 名	1.2	0.59	1.1	0.25～3.5
平成 25 年度	83 名	1.2	0.57	1.1	0.40～2.7
平成 26 年度	81 名	1.1	0.60	0.97	0.37～4.4
平成 27 年度	76 名	1.4	1.0	1.2	0.38～6.2
平成 28 年度	80 名	1.2	0.63	1.0	0.27～2.8
全対象者	404 名	—	—	1.0	0.25～6.2

また、平成 30 年度～令和 4 年度 化学物質の人へのばく露量モニタリング調査（パイロット調査¹⁹）における血中カドミウム濃度の結果を表 16 に示す（参照 61）。

表 16 平成 30 年度～令和 4 年度の調査による血中カドミウム濃度（ng/mL）

採血年月	対象者	平均値	標準偏差	中央値	範囲
2019 年 3 月	90 名 (男性 43 名、女性 47 名) 平均年齢 48.1 歳	血漿 0.020	血漿 0.020	血漿 0.026	血漿 N.D.～0.078
		血球 1.9	血球 1.3	血球 1.6	血球 0.21～7.0
2021 年 1～2 月	80 名 (男性 27 名、女性 53 名) 平均年齢 39.7 歳	0.77	0.47	0.68	0.17～3.0
2021 年 12 月	121 名 (男性 59 名、女性 62 名) 平均年齢 43.2 歳	0.64	0.38	0.54	0.16～2.2

¹⁹ 本調査は、平成 29 年度に調査のあり方及び具体的調査の設計に関する検討を行い、平成 30 年度からは、調査協力者のリクルート手法の実施可能性などに関する問題点の洗い出しと改善点の検討を目的としたパイロット調査として実施している。そのため、調査者の選定方法、調査対象者の年齢等が揃っておらず、過年度の測定結果との比較や他調査との比較は困難である点に留意する必要がある、とされている。

2022 年 10～11 月	89 名 (男性 43 名、女性 46 名) 平均年齢 44.7 歳	0.94	0.57	0.80	0.17～2.7
----------------	--	------	------	------	----------

国内で報告されている文献に記載のある血中カドミウム濃度を表 17 に示す。

表 17 国内で報告されている血中カドミウム濃度

地域・調査年	人数・年齢	濃度 (μg/L)	引用文献
富山県 ①非汚染地域住民 ②汚染地域住民 (神通川周辺) 2003 年	①女性 144 名 (平均年齢 54.8±7.9 歳) ②女性 129 名 (平均年齢 56.6±8.1 歳)	幾何平均値 (範囲) ①2.21 (0.71-6.19) ②3.21 (0.51-15.42)	(参照 62)
東北地方 A : 非汚染地域 (2006 年) B : 汚染地域 (2001-2002 年) C : 汚染地域 (2003-2004 年)	A : 農婦 222 名 (平均年齢 61.9±7.5 歳) B : 農婦 623 名 (平均年齢 59.1±8.6 歳) C : 農婦 355 名 (平均年齢 57.5±8.1 歳)	平均値 (範囲) A : 2.15 (0.76-6.90) B : 3.83 (0.55-13.1) C : 3.47 (0.74-31.2)	(参照 63)
北陸地域 非汚染地域 2003 年	女性 429 名 (平均年齢 54.6±9.1 歳)	平均値 (範囲) 1.57±2.11 (0.50-10.00)	(参照 64)

(2) 海外

海外から報告されている文献及び主なヒューマンバイオモニタリング (HBM) 等で報告されている血中カドミウム濃度を表 18-1、表 18-2 に示す。

表 18-1 海外から報告されている血中カドミウム濃度 (文献)

地域・調査年	人数・年齢	濃度 (μg/L)	引用文献
アジア			
中国江西省 ①非汚染地域住民 ②汚染地域住民	①123 名 (平均年齢 45.6±11.2 歳) ②219 名	中央値 (5-95%ile) ②1.3 (0.5-4.7) ①12.1 (4.4-38.7)	(参照 65)

	(平均年齢 46.1±11.4 歳)		
中国南西部 ①非汚染地域住民 ②中等度汚染地域住民 ③重度汚染地域住民 (ChinaCad study)	①253 名 (平均年齢 55.3±12.9 歳) ②243 名 (平均年齢 49.5±11.50 歳) ③294 名 (平均年齢 51.7±12.1 歳)	中央値 (5-95%ile) ①1.4 (0.4-4.1) ②4.0 (1.0-11.5) ③9.3 (3.1-34.3)	(参照 66)
タイ メーソート ①非汚染地域住民 ②汚染地域住民	①81 名 (幾何平均年齢 61.1/ 58.1 歳)) ②600 名 (幾何平均年齢 55.6/ 53.1 歳)	幾何平均値 ①男性 : 0.9 (2.2)、 女性 : 0.8 (2.1) ②男性 : 6.9 (1.9)、 女性 : 5.2 (2.0)	(参照 67)
欧州			
ベルギー南部 非汚染地域	736 名 (中央値年齢 15.4 歳)	中央値 (5-95%ile) 0.18 (0.14-0.28)	(参照 68)

表 18-2 海外から報告されている血中カドミウム濃度 (HBM 等)

国・地域	調査年	対象者	人数	血中カドミウム濃度 (μg/L)	引用元
米国 (National Health and Nutrition Examination Survey : NHANES)					
	2015-2016	1 歳以上	4,988 名 男性 : 2,488 名 女性 : 2,500 名 1-5 歳 : 790 名 6-11 歳 : 1,023 名 12-19 歳 : 565 名 20 歳以上 : 2,610 名	幾何平均値(95%CI) (50%ile ^{*1} , 95%ile) 全体 : 0.238 (0.224-0.253) (0.220, 1.22) 男性 : 0.215 (0.201-0.230) (0.180, 1.17) 女性 : 0.263 (0.244-0.282) (0.250, 1.25) 1-5 歳 : * (< LOD, 0.160) 6-11 歳 : * (0.100, 0.200) 12-19 歳 : 0.133 (0.123-0.144) (0.130, 0.330) 20 歳以上 : 0.295 (0.277-0.314) (0.270, 1.35) *: Not calculated: proportion of results below limit of detection was too high to provide a valid result. LOD=0.1 μg/L	(参照 69)
カナダ (Canadian Health Measures Survey : CHMS)					
	2018-2019	3-79 歳	4,596 名 男性 : 2,330 名 女性 : 2,266 名	幾何平均値(95%CI) 中央値(10-95%ile) 全体 : 0.24 (0.22-0.26) 0.21 (<LOD-1.7) 男性 : 0.22 (0.19-0.24) 0.18 (<LOD-1.9*) 女性 : 0.27 (0.24-0.30) 0.26 (<LOD-1.5*)	(参照 70)

国・地域	調査年	対象者	人数	血中カドミウム濃度 (μg/L)	引用元
			3-5 歳 : 482 名 6-11 歳 : 500 名 12-19 歳 : 504 名 20-39 歳 : 1,053 名 40-59 歳 : 1,083 名 60-79 歳 : 974 名	3-5 歳 : — <LOD (<LOD-0.21) 6-11 歳 : — 0.099 (<LOD-0.20) 12-19 歳 : 0.13 (0.11-0.15) 0.13 (<LOD-0.32) 20-39 歳 : 0.24 (0.21-0.27) 0.21 (<LOD-1.8) 40-59 歳 : 0.32 (0.27-0.38) 0.26 (0.11-2.4*) 60-79 歳 : 0.36 (0.33-0.39) 0.34 (0.14-1.8) *Use data with caution LOD=0.097 μg/L	
韓国					
KNHANE S (Korea National health and nutrition examination survey)	2017	19 歳以上	記載なし ※2008-2017 で 16,873 名	調整後幾何平均値(95%CI) ^{※2} 全体 : 0.72 (0.70-0.74) 男性 : 0.64 (0.62-0.67) 女性 : 0.83 (0.80-0.86) 30 歳未満 : 0.42 (0.39-0.45) 30-39 歳 : 0.60 (0.57-0.64) 40-49 歳 : 0.89 (0.84-0.94) 50-59 歳 : 1.00 (0.96-1.05) 60 歳以上 : 1.08 (1.04-1.13)	(参照 71)
中国					
東部、西部、中部の 8 省 (北京市、広東省、江蘇省、山東省、遼寧省、河北省、青海省、河南省)	2009-2010	6-60 歳	13,775 名 男性 : 6,635 名 女性 : 6,840 名 6-12 歳 : 2,082 名 13-16 歳 : 2,443 名 17-20 歳 : 2,045 名 21-30 歳 : 2,390 名 31-45 歳 : 2,383 名 46-60 歳 : 2,432 名	幾何平均値(95%CI)、(50%ile, 95%ile) 全体 : 0.49 (0.48-0.51)、(0.49, 6.16) 男性 : 0.60 (0.58-0.62)、(0.52, 8.58) 女性 : 0.41 (0.40-0.42)、(0.48, 2.07) 6-12 歳 : 0.21 (0.20-0.22)、(0.27, 0.84) 13-16 歳 : 0.30 (0.29-0.32)、(0.37, 2.07) 17-20 歳 : 0.47 (0.44-0.49)、(0.45, 5.15) 21-30 歳 : 0.68 (0.64-0.72)、(0.60, 8.52) 31-45 歳 : 0.77 (0.73-0.81)、(0.73, 8.39) 46-60 歳 : 0.84 (0.80-0.88)、(0.82, 7.17)	(参照 72)

※1 この表での%ile はパーセンタイル値のこと。

※2 性別、年齢、居住地域、就業状態、喫煙及び飲酒習慣、居住エリア（都市部又は郊外）並びに運動習慣で調整した値

5. 尿中カドミウム濃度

(1) 国内

Watanabe らの調査 (2013) では、2001～2004 年の冬季 (12～3 月) に、宮城県の小児 296 名²⁰ (男児 159 名、女児 137 名、3～6 歳) を対象に測定した早朝尿の尿中カドミウム濃度の幾何平均値 (幾何標準偏差) は 2.45 (2.19) μg/g Cr

²⁰ 早朝尿を測定した人数は 255 名 (男児 136 名、女児 119 名)。

であった。男女ともに年齢とともに有意に増加していた。尿中 α 1-MG 濃度の幾何平均値（幾何標準偏差）は 0.84（1.82）mg/g cre であった。尿中 α 1-MG 濃度に年齢の影響はみられなかった(参照 31) 【再掲】。

環境省（2017a、2017b）は、平成 28 年度化学物質の人へのばく露量モニタリング調査において、80 名の調査対象者（40 歳以上 60 歳未満、平均年齢 49.1 歳：男性 44 名、女性 36 名）の早朝尿の尿中カドミウム濃度は、平均値 0.90±0.61 μ g/g Cr、中央値 0.70 μ g/g Cr、データの範囲は 0.12～2.9 μ g/g Cr であった（検出下限値 0.12 ng/mL）。過年度調査との比較を表 19 に示す(参照 32, 33) 【再掲】。

表 19 平成 24～28 年度の調査による尿中カドミウム濃度（ μ g/g Cr）

	対象者数	平均値	標準偏差	中央値	範囲
平成 24 年度	84 名	0.98	0.56	0.89	0.21～3.1
平成 25 年度	83 名	0.84	0.56	0.64	0.11～3.1
平成 26 年度	81 名	0.93	0.58	0.81	0.16～2.8
平成 27 年度	77 名	0.99	0.76	0.69	0.12～4.7
平成 28 年度	80 名	0.90	0.61	0.70	0.12～2.9
全対象者	404 名	—	—	0.74	0.11～4.7

また、平成 30 年度～令和 4 年度 化学物質の人へのばく露量モニタリング調査（パイロット調査²⁰）調査における尿中カドミウム濃度の結果を表 20 に示す(参照 61)。

表 20 平成 30 年度～令和 4 年度の調査による尿中カドミウム濃度（ μ g/g Cr）

採尿年月	対象者	平均値	標準偏差	中央値	範囲
2019 年 3 月	90 名 (男性 43 名、女性 47 名) 平均年齢 48.1 歳	0.62	0.45	0.52	N.D.～2.4
2021 年 1～2 月	80 名 (男性 27 名、女性 53 名) 平均年齢 39.7 歳	0.60	0.46	0.48	0.066～1.9
2021 年 12 月	121 名 (男性 59 名、女性 62 名) 平均年齢 43.2 歳	0.57	0.45	0.43	0.042～2.1

2022 年 10～11 月	89 名 (男性 43 名、女性 46 名) 平均年齢 44.7 歳	0.81	0.69	0.55	0.093～3.4
----------------	--	------	------	------	-----------

Ilmiawati らの調査 (2015) では、北海道旭川市の小児 229 名 (9～10 歳) (2008 年及び 2009 年の春に調査に参加) の尿中カドミウム濃度の平均値±標準偏差は 0.40 ± 0.36 (範囲 : 0.13～4.67) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。中央値は、0.33 (四分位範囲 0.20) $\mu\text{g/g Cr}$ でであった。尿中カドミウム濃度は穀物及びコンブ (Kelp) の摂取量との関連がみられた (参照 60) 【再掲】。

国内で報告されている文献に記載のある尿中カドミウム濃度を表 21 に示す。

表 21 国内で報告されている尿中カドミウム濃度

地域・調査年	人数・年齢	濃度 ($\mu\text{g/g Cr}$)	引用文献
富山県 ①非汚染地域住民 ②汚染地域住民 (神通川周辺) 2003 年	①女性 144 名 (平均年齢 54.8 ± 7.9 歳) ②女性 129 名 (平均年齢 56.6 ± 8.1 歳)	幾何平均値 (範囲) ①3.36 (0.33-13.22) ②6.30 (ND-23.67)	(参照 62)
東北地方 A : 非汚染地域 (2006 年) B : 汚染地域 (2001-2002 年) C : 汚染地域 (2003-2004 年)	A : 農婦 222 名 (平均年齢 61.9 ± 7.5 歳) B : 農婦 623 名 (平均年齢 59.1 ± 8.6 歳) C : 農婦 355 名 (平均年齢 57.5 ± 8.1 歳)	平均値 (範囲) A : 3.03 (1.04-16.7) B : 4.38 (0.51-27.3) C : 6.24 (0.35-29.7)	(参照 63)
3 地域 (富山県、滋賀県及び和歌山県) 非汚染地域 1997-1998 年 (INTERMAP)	828 名 男性 410 名 女性 418 名 平均年齢 49 歳)	24 時間蓄尿 (2 セット) 平均値 (5-95%ile) 男性 : 0.8 (0.2-3.8) ／1.3 (0.2-4.8) 女性 : 1.8 (0.4-8.1) ／1.6 (0.4-7.3)	(参照 73)
		24 時間蓄尿 幾何平均値	(参照 74)

		40～49 歳 男性：0.6 (2.8) 女性：1.5 (2.4) 50～59 歳 男性：1.1 (2.4) 女性：2.2 (2.4)	
北陸地域 非汚染地域 2003 年	女性 429 名 (平均年齢 54.6±9.1 歳)	平均値 (範囲) 1.93±2.05 (0.29-11.83)	(参照 64)
石川県梯川流域 汚染地域 Shimizu ら (2006) Kobayashi ら (2006)	6,032 名 男性 2,578 名 (幾何平均年齢 64.0 歳) 女性 3,454 名 (幾何平均年齢 64.1 歳))	幾何平均値 (範囲) 男性：3.0 (0.01-49.6) 女性：4.2 (0.02-57.6)	(参照 75)

(2) 海外

海外から報告されている文献及び主な HBM 等で報告されている尿中カドミウム濃度を表 22-1、表 22-2 に示す。

表 22-1 海外から報告されている尿中カドミウム濃度 (文献)

地域・調査年	人数・年齢	濃度 (μg/g Cr)	引用文献
アジア			
中国江西省 ①非汚染地域住民 ②汚染地域住民	①123 名 (平均年齢 45.6±11.2 歳) ②219 名 (平均年齢 46.1±11.4 歳)	尿中央値 (5-95%ile) ①3.1 (0.5-10.6) ②13.5 (3.2-43.6)	(参照 65)
中国南西部 ①非汚染地域住民 ②中等度汚染地域住民 ③重度汚染地域住民 (ChinaCad study)	①253 名 (平均年齢 55.3±12.9 歳) ②243 名 (平均年齢 49.5±11.50 歳) ③294 名 (平均年齢 51.7±12.1 歳)	尿中央値 (5-95%ile) ①2.1 (0.3-5.2) ②3.9 (0.7-12.2) ③11.2 (3.4-40.9)	(参照 66)
中国南部 ①非汚染地域住民 ②汚染地域住民	①非汚染地域 284 名 ②汚染地域 832 名 年齢範囲 40-79 歳	中央値 (5-95%ile) ①1.70 (0.67-4.60) ②5.53 (1.41-29.16)	(参照 76)

タイ メーソート ①非汚染地域住民 ②汚染地域住民	①81 名 (幾何平均年齢 61.1/ 58.1 歳)) ②600 名 (幾何平均年齢 55.6/53.1 歳)	尿幾何平均値 ①男性 : 0.5 (1.9)、 女性 : 1.1 (2.3) ②男性 : 6.3 (1.9)、 女性 : 7.0 (1.9)	(参照 67)
欧州			
スウェーデン ヨーテボリ 非汚染地域	非喫煙者 30 名 (中央値年齢 39 歳)	24 時間蓄尿平均値 0.11 (0.01-0.52)	(参照 77)
スウェーデン ウプサラ 及びヴェストマンランド (Swedish Mammography Cohort) 非汚染地域	女性 2,688 名 (2004~2008 年時の中央値年齢 63 又は 64 歳)	中央値 (5-95%ile) 0.34 (0.15~0.79)	(参照 78)
スウェーデン ヨーテボリ (MrOS study) 非汚染地域	男性 886 名 (2002-2004 年時の平均年齢 75.3 歳)	平均値 (5-95%ile) 0.31 (0.11-0.71)	(参照 79)
ベルギー南部 非汚染地域	736 名 (中央値年齢 15.4 歳)	尿中央値 (5-95%ile) 0.09 (0.07-0.13)	(参照 68)
メタアナリシス			
文献 30 報の 92 データセッ ト (うち 80 データセットが アジア人における研究) 1993~2015 年	26,051 名	平均値 3.43±3.17 50 歳以下 : 2.26±2.66 50 歳以上 : 4.19±2.76 アジア人 : 3.98±3.20 白人 : 0.48±0.44	(参照 80)
文献 21 報の 89 データセッ ト 1980~2020 年		平均値 2.06±2.83 アジア人 : 4.31±3.45 白人 : 0.60±0.34	(参照 81)

表 22-2 海外から報告されている尿中カドミウム濃度（HBM 等）

国・地域	調査年	対象者	人数	尿中カドミウム濃度（ $\mu\text{g/g Cr}$ ）	引用元
米国（National Health and Nutrition Examination Survey：NHANES）					
	2015-2016	1 歳以上	3,058 名 男性：1,524 名 女性：1,534 名 3-5 歳：485 名 6-11 歳：379 名 12-19 歳：402 名 20 歳以上：1,792 名	幾何平均値(95%CI) (50%ile ^{*1} , 95%ile) 全体：0.144 (0.135-0.154) (0.139, 0.781) 男性：0.116 (0.109-0.123) (0.111, 0.561) 女性：0.178 (0.162-0.196) (0.185, 0.915) 3-5 歳：* (< LOD, 0.227) 6-11 歳：* (< LOD, 0.157) 12-19 歳：0.052 (0.047-0.058) (0.050, 0.147) 20 歳以上：0.190 (0.175-0.205) (0.188, 0.882) *: Not calculated: proportion of results below limit of detection was too high to provide a valid result. LOD=0.036 $\mu\text{g/L}$ (クレアチニン補正なし)	(参照 69)
	2015-2016	18-65 歳	1,899 名 女性：51% 26-44 歳：40.7%	$\mu\text{g/L}$ (クレアチニン補正あり) 幾何平均値(95%CI) 全体：0.17 (0.16-0.19) 男性：0.13 (0.13-0.14) 女性：0.22 (0.20-0.25) 18-25 歳：0.09 (0.08-0.10) 26-44 歳：0.15 (0.13-0.16) 45-65 歳：0.26 (0.23-0.28)	(参照 82)
カナダ（Canadian Health Measures Survey：CHMS）					
	2018-2019	3-79 歳	2,531 名 男性：1,254 名 女性：1,277 名 3-5 歳：515 名 6-11 歳：498 名 12-19 歳：505 名 20-39 歳：329 名 40-59 歳：341 名 60-79 歳：343 名	幾何平均値(95%CI) 中央値(10-95%ile) 全体：0.20 (0.18-0.23) 0.21 (<LOD-1.0) 男性：0.17 (0.14-0.19) 0.18 (<LOD-0.79) 女性：0.25 (0.22-0.28) 0.27 (<LOD-1.3) 3-5 歳：— <LOD (<LOD-0.40) 6-11 歳：— 0.094 (<LOD-0.24) 12-19 歳：0.074 (0.060-0.093) 0.082 (<LOD-0.29) 20-39 歳：0.15 (0.12-0.18) 0.16 (<LOD-0.46) 40-59 歳：0.30 (0.26-0.35) 0.29 (<LOD-1.2) 60-79 歳：0.44 (0.41-0.48) 0.41(0.17-1.5) LOD=0.047 $\mu\text{g/L}$ (クレアチニン補正なし)	(参照 70)
韓国					
KorEHS-C (Korean Environm	2012-2014	3-18 歳	2,379 名	$\mu\text{g/L}$ (クレアチニン補正なし) 幾何平均値(95%CI) 95%ile (95%CI)	(参照 83)

国・地域	調査年	対象者	人数	尿中カドミウム濃度 (μg/g Cr)	引用元
ental Health Survey in Children and Adolescents)			男性：1,228 名 女性：1,160 名 3-5 歳：427 名 6-11 歳：958 名 12-18 歳：1,003 名	全体：0.40 (0.39-0.41) 1.07 (1.01-1.14) 男性：0.41 (0.39-0.43) 1.07 (0.99-1.18) 女性：0.61 (0.57-0.64) 1.58 (1.39-1.83) 3-5 歳：0.39 (0.35-0.44) 1.37 (1.23-1.53) 6-11 歳：0.37 (0.35-0.38) 0.84 (0.79-0.94) 12-18 歳：0.44 (0.42-0.46) 1.00 (0.92-1.11)	
KoNEHS (Korean National Environmental Health Survey)	2012-2014	19 歳以上	6,469 名 男性：2,769 名 女性：3,700 名	μg/L (クレアチニン補正なし) 幾何平均値(95%CI) 中央値(25-95%ile) 全体：0.38 (0.36-0.39) 0.40 (0.24-1.36) 男性：0.39 (0.37-0.40) 0.40 (0.25-1.29) 女性：0.37 (0.35-0.39) 0.39 (0.23-1.46)	(参照 84)
中国					
東部、西部、中部の 8 省 (北京市、広東省、江蘇省、山東省、遼寧省、河北省、青海省、河南省)	2009-2010	6-60 歳	13,427 名 男性：6,844 名 女性：6,583 名 6-12 歳：2,295 名 13-16 歳：2,344 名 17-20 歳：2,123 名 21-30 歳：2,187 名 31-45 歳：2,328 名 46-60 歳：2,150 名	μg/L (クレアチニン補正なし) 幾何平均値(95%CI)、(50%ile, 95%ile) 全体：0.28 (0.28-0.29)、(0.30, 2.40) 男性：0.29 (0.28-0.30)、(0.33, 2.15) 女性：0.28 (0.27-0.28)、(0.28, 2.70) 6-12 歳：0.19 (0.18-0.20)、(0.16, 1.35) 13-16 歳：0.27 (0.26-0.29)、(0.29, 2.27) 17-20 歳：0.31 (0.29-0.33)、(0.35, 2.40) 21-30 歳：0.27 (0.26-0.29)、(0.29, 2.12) 31-45 歳：0.31 (0.30-0.33)、(0.35, 3.08) 46-60 歳：0.40 (0.38-0.42)、(0.48, 3.18)	(参照 72)

※1 この表での%ile はパーセンタイル値のこと。

<略称>

α 1-MG	α 1-microgloblin : α 1-ミクログルブリン
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
HBM	Human biomonitoring : ヒューマンバイオモニタリング
ICP-MS	Inductively Coupled Plasma : 誘導結合プラズマ
ISO	International Organization for Standardization : 国際標準化機構
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LOD	Limit of Detection : 検出限界
LOQ	Limit of Quantitation : 定量限界
ND	Not Detected : 不検出
TDS	Total Diet Study : トータルダイエットスタディ
US EPA	United States Environmental Protection Agency : 米国環境保護庁

<参照>

1. 農林水産省：有害化学物質含有実態調査結果データ集（平成 15～22 年度） 2012
2. 農林水産省：有害化学物質含有実態調査結果データ集（平成 23～24 年度） 2014
3. 農林水産省：有害化学物質含有実態調査結果データ集（平成 25～26 年度） 2016a
4. 農林水産省：有害化学物質含有実態調査結果データ集（平成 27～28 年度） 2018
5. 農林水産省：鶏卵中の鉛等含有実態調査の調査結果 2020
6. 農林水産省：有害化学物質含有実態調査結果データ集（平成 29～30 年度） 2023
7. （公益社団法人）日本水道協会：水道水質データベース。令和 3 年度水道統計水質分布表（給水栓水）最高値
(<https://a.msip.securewg.jp/docview/viewer/docN7C2D24C7932B612c9166b34a56a4ca823e5c5bbca9193e064a95a617366135d3fb1a6a5367ab>) (2023 年 10 月 17 日時点) .
8. 片岡 洋平, 渡邊 敬浩, 松田 りえ子, 林 智子, 穂山 浩, 手島 玲子: ミネラルウォーター類中の元素類一斉分析法の妥当性確認と実態調査. 食品衛生学雑誌 2017; 58: 59-64
9. 塩澤 優, 羽石 奈穂子, 鈴木 公美, 荻本 真美, 高梨 麻由, 富岡 直子 他: ステンレス製の食品用容器および調理器具中の含有金属に関する実態調査. 食品衛生学雑誌 2017; 58: 166-71
10. 堤 智昭, 鈴木 美成, 鹿島 晃平, 畝山 智香子: 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働行政推進調査事業費補助金（食品の安全確保推進研究事業）。令和 4 年度総括・分担研究報告書 2023
11. 穂山 浩, 渡邊 敬浩, 堤 智昭, 井之上 浩一, 岡 明, 畝山 智香子: 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働行政推進調査事業費補助金（食品の安全確保推進研究事業）。平成 30 年度総括・分担研究報告書 2019
12. 松田 りえ子, 米谷 民雄, 小西 良子, 堀 伸二郎: 食品中の有害物質等の評価に関する研究。厚生労働科学研究費補助金（食品安全確保研究事業）。平成 15 年度総括・分担研究報告書 2005
13. 松田 りえ子, 米谷 民雄, 杉山 英男, 小西 良子: 食品中の有害物質等の摂取量の摂取量の調査及び評価に関する研究。厚生労働科学研究費補助金（食品の安全性高度化推進研究事業）。平成 16 年度総括・分担研究報告書 2006
14. 松田 りえ子, 米谷 民雄, 杉山 英男: 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。厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）。平成 17 年度総括・分担研究報告書 2007
15. 松田 りえ子, 米谷 民雄, 杉山 英男: 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。厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）。

平成 18 年度総括・分担研究報告書 2008

16. 松田 りえ子, 渡邊 敬浩, 長岡 恵, 杉山 英男: 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。厚生労働科学研究費補助金 (食品の安心・安全確保推進研究事業)。平成 19 年度総括・分担研究報告書 2009
17. 松田 りえ子, 渡邊 敬浩, 杉山 英男: 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。厚生労働科学研究費補助金 (食品の安心・安全確保推進研究事業)。平成 20 年度総括・分担研究報告書 2010
18. 松田 りえ子, 渡邊 敬浩, 堤 智昭, 杉山 英男: 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。厚生労働科学研究費補助金 (食品の安心・安全確保推進研究事業)。平成 21 年度総括・分担研究報告書 2011
19. 松田 りえ子, 渡邊 敬浩, 堤 智昭, 天倉 吉章, 芦塚 由紀, 杉山 英男: 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働科学研究費補助金 (食品の安心・安全確保推進研究事業)。平成 22 年度総括・分担研究報告書 2012
20. 松田 りえ子, 渡邊 敬浩, 堤 智昭, 天倉 吉章, 芦塚 由紀, 杉山 英男: 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働科学研究費補助金 (食品の安全確保推進研究事業)。平成 23 年度総括・分担研究報告書 2013a
21. 松田 りえ子, 堤 智昭, 渡邊 敬浩, 天倉 吉章, 高橋 浩司: 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働科学研究費補助金 (食品の安全確保推進研究事業)。平成 24 年度総括・分担研究報告書 2013b
22. 渡邊 敬浩, 堤 智昭, 片岡 洋平, 松田 りえ子, 天倉 吉章, 畝山 智香子: 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働科学研究補助金 (食品の安全確保推進研究事業)。平成 25 年度総括・分担研究報告書 2015
23. 渡邊 敬浩, 堤 智昭, 片岡 洋平, 松田 りえ子, 天倉 吉章, 畝山 智香子: 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働科学研究補助金 (食品の安全確保推進研究事業)。平成 26 年度総括・分担研究報告書 2016a
24. 渡邊 敬浩, 堤 智昭, 片岡 洋平, 松田 りえ子, 天倉 吉章, 畝山 智香子: 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働科学研究補助金 (食品の安全確保推進研究事業)。平成 27 年度総括・分担研究報告書 2016b
25. 穂山 浩, 渡邊 敬浩, 堤 智昭, 井之上 浩一, 岡 明, 畝山 智香子: 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働行政推進調査事業費補助金 (食品の安全確保推進研究事業)。平成 28 年度総括・分担研

究報告書 2017

26. 穂山 浩, 渡邊 敬浩, 堤 智昭, 井之上 浩一, 岡 明, 畝山 智香子: 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働行政推進調査事業費補助金 (食品の安全確保推進研究事業)。平成 29 年度総括・分担研究報告書 2018
27. 穂山 浩, 堤 智昭, 鈴木 美成, 井之上 浩一, 岡 明, 畝山 智香子: 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働行政推進調査事業費補助金 (食品の安全確保推進研究事業)。令和元年度総括・分担研究報告書 2020
28. 穂山 浩, 堤 智昭, 鈴木 美成, 井之上 浩一, 岡 明, 畝山 智香子: 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働行政推進調査事業費補助金 (食品の安全確保推進研究事業)。令和 2 年度総括・分担研究報告書 2021
29. 堤 智昭, 鈴木 美成, 井之上 浩一, 岡 明, 畝山 智香子: 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働行政推進調査事業費補助金 (食品の安全確保推進研究事業)。令和 3 年度総括・分担研究報告書 2022
30. Ohno K, Ishikawa K, Kurosawa Y, Matsui Y, Matsushita T, and Magara Y: Exposure assessment of metal intakes from drinking water relative to those from total diet in Japan. *Water Sci Technol* 2010; 62: 2694-701
31. Watanabe T, Nakatsuka H, Shimbo S, Yaginuma-Sakurai K, and Ikeda M: High cadmium and low lead exposure of children in Japan. *Int Arch Occup Environ Health* 2013; 86: 865-73
32. 環境省: 平成 28 年度化学物質の人へのばく露量モニタリング調査結果について。平成 29 年 3 月 環境省環境保健部環境安全課環境リスク評価室 化学物質の人へのばく露量モニタリング調査検討会 2017a
33. 環境省: 平成 28 年度日本人における化学物質のばく露量についてー化学物質の人へのばく露量モニタリング調査 (2011〜) ー。環境省環境保健部環境リスク評価室 2017b
34. 農林水産省: 「国産農産物中のカドミウムの実態調査」の結果について (プレスリリース) 2016b
35. JECFA: (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series. Evaluation of certain food additives and contaminants. 73rd report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 2011a
36. JECFA: (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). Ninety-first meeting (Safety evaluation of certain food additives and contaminants). Virtual

- meeting, 1-12 February 2021. SUMMARY AND CONCLUSIONS 2021
37. EFSA: (European Food Safety Authority). Scientific Report of EFSA. Cadmium dietary exposure in the European population 2012; 10: 2551
 38. 環境省: 令和元年度 大気汚染状況について (有害大気汚染物質モニタリング調査結果). 資料編 (有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質以外の物質) 2021
 39. 環境庁: 平成 11 年度環境庁委託業務結果報告書. 含有量参考値再評価業務. 平成 12 年 3 月. 2000
 40. Takeda A, Kimura K, and Yamasaki S: Analysis of 57 elements in Japanese soils, with special reference to soil group and agricultural use. *Geoderma* 2004; 119: 291-307
 41. Ishibashi Y, Yoshinaga J, Tanaka A, Seyama H, and Shibata Y: 日本の住居の室内塵中鉛およびカドミウム-室外汚染源との関連. *室内環境* 2008; 11: 93-101
 42. Yoshinaga J, Yamasaki K, Yonemura A, Ishibashi Y, Kaido T, Mizuno K et al.: Lead and other elements in house dust of Japanese residences - Source of lead and health risks due to metal exposure. *Environmental Pollution* 2014; 189: 223-8
 43. 伊佐間 和郎, 河上 強志, 西村 哲治: 小児が誤飲する可能性のある合成樹脂製家庭用品からの有害 8 元素の溶出. *YAKUGAKU ZASSHI* 2011; 131: 1135-40
 44. Uetani M, Kobayashi E, Suwazono Y, Nishijo M, Nakagawa H, Kido T et al.: Smoking does not influence cadmium concentrations in blood and urine in relatively high levels of environmental cadmium areas in Japan. *Biol Trace Elem Res* 2006; 110: 107-18
 45. Ikeda M, Moriguchi J, Ezaki T, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S et al.: Smoking-induced increase in urinary cadmium levels among Japanese women. *Int Arch Occup Environ Health* 2005; 78: 533-40
 46. Bensryd I, Rylander L, Högstedt B, Aprea P, Bratt I, Fåhræus C et al.: Effect of acid precipitation on retention and excretion of elements in man. *Sci Total Environ* 1994; 145: 81-102
 47. Hoffmann K, Becker K, Friedrich C, Helm D, Krause C, and Seifert B: The German Environmental Survey 1990/1992 (GerES II): cadmium in blood, urine and hair of adults and children. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2000; 10: 126-35
 48. Kim K, Melough M M, Vance T M, Kim D, Noh H, Koo S I et al.: The relationship between zinc intake and cadmium burden is influenced by smoking status. *Food Chem Toxicol* 2019; 125: 210-16
 49. Jain R B: Cadmium and kidney function: Concentrations, variabilities, and associations across various stages of glomerular function. *Environ Pollut* 2020;

256: 113361

50. Sun H, Wang D, Zhou Z, Ding Z, Chen X, Xu Y et al.: Association of cadmium in urine and blood with age in a general population with low environmental exposure. *Chemosphere* 2016; 156: 392-97
51. 須那 滋, 浅川 富美雪, 實成 文彦, 真鍋 芳樹, 後藤 敦, 福永 一郎 他: シガレット喫煙におけるカドミウム,鉛揮散とその影響. *日本衛生学雑誌* 1991; 46: 1014-24
52. Ma C, Iwai-Shimada M, Tatsuta N, Nakai K, Isobe T, Takagi M et al.: Health Risk Assessment and Source Apportionment of Mercury, Lead, Cadmium, Selenium, and Manganese in Japanese Women: An Adjunct Study to the Japan Environment and Children's Study. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17
53. Ikeda M, Nakatsuka H, Watanabe T, and Shimbo S: Estimation of daily cadmium intake from cadmium in blood or cadmium in urine. *Environ Health Prev Med* 2015; 20: 455-9
54. Kawamoto T, Nitta H, Murata K, Toda E, Tsukamoto N, Hasegawa M et al.: Rationale and study design of the Japan environment and children's study (JECS). *BMC Public Health* 2014; 14: 25
55. Michikawa T, Nitta H, Nakayama S F, Yamazaki S, Isobe T, Tamura K et al.: Baseline profile of participants in the Japan Environment and Children's Study (JECS). *J Epidemiol* 2018; 28: 99-104
56. Masumoto T, Amano H, Otani S, Kamijima M, Yamazaki S, Kobayashi Y et al.: Association between prenatal cadmium exposure and child development: The Japan Environment and Children's study. *Int J Hyg Environ Health* 2022; 243: 113989
57. Nakayama S F, Iwai-Shimada M, Oguri T, Isobe T, Takeuchi A, Kobayashi Y et al.: Blood mercury, lead, cadmium, manganese and selenium levels in pregnant women and their determinants: the Japan Environment and Children's Study (JECS). *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2019; 29: 633-47
58. Nakai K, Suzuki K, Oka T, Murata K, Sakamoto M, Okamura K et al.: The Tohoku Study of Child Development: A cohort study of effects of perinatal exposures to methylmercury and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children. *Tohoku J Exp Med* 2004; 202: 227-37
59. Iwai-Shimada M, Kameo S, Nakai K, Yaginuma-Sakurai K, Tatsuta N, Kurokawa N et al.: Exposure profile of mercury, lead, cadmium, arsenic, antimony, copper, selenium and zinc in maternal blood, cord blood and placenta: the Tohoku Study of Child Development in Japan. *Environ Health Prev Med*

2019; 24: 35

60. Ilmiawati C, Yoshida T, Itoh T, Nakagi Y, Saijo Y, Sugioka Y et al.: Biomonitoring of mercury, cadmium, and lead exposure in Japanese children: a cross-sectional study. *Environ Health Prev Med* 2015; 20: 18-27
61. 環境省: 平成 30 年度～令和 4 年度 化学物質の人へのばく露量モニタリング調査 (パイロット調査) 結果について。環境省環境保健部環境安全課環境リスク評価室 2023
62. Horiguchi H, Aoshima K, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Hosoi Y et al.: Latest status of cadmium accumulation and its effects on kidneys, bone, and erythropoiesis in inhabitants of the formerly cadmium-polluted Jinzu River Basin in Toyama, Japan, after restoration of rice paddies. *Int Arch Occup Environ Health* 2010; 83: 953-70
63. Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Okubo H, Murakami K, Miyamoto K et al.: Age-relevant renal effects of cadmium exposure through consumption of home-harvested rice in female Japanese farmers. *Environ Int* 2013; 56: 1-9
64. Osada M, Izuno T, Kobayashi M, and Sugita M: Relationship between environmental exposure to cadmium and bone metabolism in a non-polluted area of Japan. *Environ Health Prev Med* 2011; 16: 341-9
65. Chen X, Wang Z, Zhu G, Ding X, and Jin T: The references level of cadmium intake for renal dysfunction in a Chinese population. *Sci Rep* 2018a; 8: 9011
66. Chen X, Zhu G, Wang Z, Liang Y, Chen B, He P et al.: The association between dietary cadmium exposure and renal dysfunction - the benchmark dose estimation of reference levels: the ChinaCad study. *J Appl Toxicol* 2018b; 38: 1365-73
67. Nishijo M, Suwazono Y, Ruangyuttikarn W, Nambunmee K, Swaddiwudhipong W, Nogawa K et al.: Risk assessment for Thai population: benchmark dose of urinary and blood cadmium levels for renal effects by hybrid approach of inhabitants living in polluted and non-polluted areas in Thailand. *BMC Public Health* 2014; 14: 702
68. Chaumont A, Nickmilder M, Dumont X, Lundh T, Skerfving S, and Bernard A: Associations between proteins and heavy metals in urine at low environmental exposures: evidence of reverse causality. *Toxicol Lett* 2012; 210: 345-52
69. CDC: (Centers for Disease Control and Prevention). Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables, January 2019. 2019
70. Health Canada: Sixth Report on Human Biomonitoring of Environmental

- Chemicals in Canada. Results of the Canadian Health Measures Survey Cycle 6 (2018–2019). December 2021. 2021
71. Ahn J, Kim N S, Lee B K, Oh I, and Kim Y: Changes of Atmospheric and Blood Concentrations of Lead and Cadmium in the General Population of South Korea from 2008 to 2017. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16
 72. 丁春光, 潘亚娟, 张爱华, 等.: 中国八省份一般人群血和尿液中铅、镉水平及影响因素调查. *Chin J Prev Med (中华预防医学杂志)* 2014; 48: 91-6
 73. Uno T, Kobayashi E, Suwazono Y, Okubo Y, Miura K, Sakata K et al.: Health effects of cadmium exposure in the general environment in Japan with special reference to the lower limit of the benchmark dose as the threshold level of urinary cadmium. *Scand J Work Environ Health* 2005; 31: 307-15
 74. Suwazono Y, Nogawa K, Uetani M, Kido T, and Nakagawa H: Reassessment of the threshold of urinary cadmium by using hybrid approach in a cadmium non-polluted area in Japan. *Int J Hyg Environ Health* 2011; 214: 176-8
 75. Kobayashi E, Suwazono Y, Dochi M, Honda R, Nishijo M, Kido T et al.: Estimation of benchmark doses as threshold levels of urinary cadmium, based on excretion of beta2-microglobulin in cadmium-polluted and non-polluted regions in Japan. *Toxicol Lett* 2008; 179: 108-12
 76. Lv Y, Wang P, Huang R, Liang X, Wang P, Tan J et al.: Cadmium Exposure and Osteoporosis: A Population-Based Study and Benchmark Dose Estimation in Southern China. *J Bone Miner Res* 2017; 32: 1990-2000
 77. Akerstrom M, Sallsten G, Lundh T, and Barregard L: Associations between urinary excretion of cadmium and proteins in a nonsmoking population: renal toxicity or normal physiology? *Environ Health Perspect* 2013b; 121: 187-91
 78. Engström A, Michaëlsson K, Suwazono Y, Wolk A, Vahter M, and Akesson A: Long-term cadmium exposure and the association with bone mineral density and fractures in a population-based study among women. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 486-95
 79. Li H, Wallin M, Barregard L, Sallsten G, Lundh T, Ohlsson C et al.: Smoking-Induced Risk of Osteoporosis Is Partly Mediated by Cadmium From Tobacco Smoke: The MrOS Sweden Study. *J Bone Miner Res* 2020; 35: 1424-29
 80. Liu C, Li Y, Zhu C, Dong Z, Zhang K, Zhao Y et al.: Benchmark dose for cadmium exposure and elevated N-acetyl- β -D-glucosaminidase: a meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int* 2016; 23: 20528-38
 81. Qing Y, Yang J, Chen Y, Shi C, Zhang Q, Ning Z et al.: Urinary cadmium in relation to bone damage: Cadmium exposure threshold dose and health-based

- guidance value estimation. *Ecotoxicol Environ Saf* 2021b; 226: 112824
82. Wiener R C and Bhandari R: Association of electronic cigarette use with lead, cadmium, barium, and antimony body burden: NHANES 2015-2016. *J Trace Elem Med Biol* 2020; 62: 126602
83. Burm E, Song I, Ha M, Kim Y M, Lee K J, Kim H C et al.: Representative levels of blood lead, mercury, and urinary cadmium in youth: Korean Environmental Health Survey in Children and Adolescents (KorEHS-C), 2012-2014. *Int J Hyg Environ Health* 2016; 219: 412-8
84. Choi W, Kim S, Baek Y W, Choi K, Lee K, Kim S et al.: Exposure to environmental chemicals among Korean adults-updates from the second Korean National Environmental Health Survey (2012-2014). *Int J Hyg Environ Health* 2017; 220: 29-35