カドミウム中毒における貧血*

堀 口 兵 剛

自治医科大学地域医療学センター環境医学部門

Anemia Induced by Cadmium Intoxication

Hyogo HORIGUCHI

Division of Environmental Medicine, Center for Community Medicine, Jichi Medical University

Abstract Anemia is commonly induced by chronic cadmium (Cd) intoxication. Three main factors are involved in the development of Cd-induced anemia: hemolytic, iron-deficiency, and renal. Intravascular hemolysis can occur at the early stage of Cd exposure owing to the direct damaging effect on erythrocytes. In addition, Cd that accumulates in erythrocytes affects membrane cytoskeletons and decreases cell deformability, and these cells are then trapped and destroyed in the spleen. Iron deficiency can be detected in animals after an oral exposure to Cd, which competes with iron for absorption in the intestines, leading to anemia. However, an increase in body iron content along with anemia is often observed in cases of parenteral exposure or itai-itai disease. Therefore, it is estimated that Cd disrupts the efficient usage of iron in hemoglobin synthesis in the body. Renal anemia is observed during the very last phase of chronic, severe Cd intoxication, such as itai-itai disease, showing a decrease in the production of erythropoietin from renal tubular cells. Because the renal anemia is based on the same pathophysiology as Cd-induced osteomalacia, which is derived from the disturbance of mineral metabolism due to renal tubular dysfunction, it is reasonable to include renal anemia in the criteria for the diagnosis of itai-itai disease. Hemodilution could also contribute to the development of Cd-induced anemia. Bone marrow hypoplasia or the inhibition of heme synthesis might only be involved in Cd-induced anemia in severe cases of Cd intoxication.

Key words: cadmium (カドミウム), itai-itai disease (イタイイタイ病), anemia (貧血), hemolysis (溶血), iron (鉄), erythropoietin (エリスロポエチン)

1. はじめに

カドミウム (Cd) は一般環境中に広く分布している重金属であり、人間は微量ながらもその暴露を日々受けている (1, 2)。その結果、体内 Cd 蓄積量はその長い生物学的半減期により加齢に従って増加する傾向にある。通常のレベルでの Cd の暴露であれば人体への健康影響はほとんど問題にならないが (3, 4)、Cd を扱う産業現場での労働や高濃度 Cd 汚染地域での居住などにより長期間比較的高レベルの Cd 暴露を受け続けると、時に慢性

Cd 中毒を引き起こす。その最も重症の例として富山県神通川流域で多発したイタイイタイ病が有名である (5)。

慢性 Cd 中毒の主要な臨床症候としては、腎尿細管機能障害、骨軟化症、貧血の3つが挙げられる。その中でも特に前2者はイタイイタイ病に極めて特徴的なものとされており、その認定基準もそれらに基づいて作られている (表1) (6, 7)。すなわち、腎臓における Cd の蓄積量が一定の閾値を越えると (8) 低分子量蛋白尿、腎性糖尿、全般性アミノ酸尿、尿細管リン酸再吸収率の低下、等の特徴とする多発性近位尿細管障害、すなわち続発性 Fanconi 症候群と呼ばれる状態になり、これが慢性的に経過すると骨量低下が亢進し、骨軟化症へと進展する (9, 10)。一方、貧血も古くからイタイイタイ病患者で頻繁に認められてきたにも拘わらず (5, 11-34)、前2者ほど重要視されて来なかったところがあり、実際に認定基準には現在も取り上げられていない (表1)。

イタイイタイ病で観察される貧血の多くは正球性正色素性 (時には大球性) であり、鉄欠乏もあまり認められ

受付 2006 年 9 月 8 日, 受理 2007 年 1 月 16 日

* 第 75 回日本衛生学会総会 (2005 年, 新潟) において受賞した奨励賞に関わる研究をとりまとめた。

Reprint requests to: Hyogo HORIGUCHI

Division of Environmental Medicine, Center for Community Medicine, Jichi Medical University, 3311-1 Yakushiji, Shimotsuke, Tochigi 329-0498, Japan

TEL: +81(285)58-7336, FAX: +81(285)44-8465

E-mail: hhyogo@jichi.ac.jp

表 1 現行のイタイイタイ病の認定基準

1. イタイイタイ病の認定条件
次の (一) から (四) までのすべての項目に該当すること。
(一) カドミウム濃厚汚染地域に居住し、カドミウムに対する暴露歴があったこと。
(二) 次の (三) 及び (四) 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。
(三) 尿細管障害が認められること。
(四) X 線検査又は生検若しくは決定申請における剖検によって骨粗鬆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 2 に掲げる検査事項の結果が骨軟化症に一致するものを含めること。
2. 認定に必要な医学的検査
(一) 一般的所見
(1) 既往歴：カドミウム暴露歴、治療歴、遺伝関係等。
(2) 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。
(二) 血液検査
(1) 血清無機リン
(2) 血清アルカリフォスファターゼ
(3) 血清カルシウム
(4) 必要に応じて行う検査：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。
(三) 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。
(四) 尿検査
(1) 尿蛋白の定性・定量及び尿中アミノ窒素の定量
(2) 糖の定性・定量
(3) 尿中カドミウム量 (原則として一日尿について)
(4) 必要に応じて行う検査
尿中クレアチニン、カルシウム、リン等。
(五) 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。

※平成 13 年「環境省総合環境政策局環境保健部長から都道府県知事・政令市 (区) 長あて通知」から抜粋

ず (33)、腎障害との関連を示唆する報告はいくつかあったものの (21, 26, 30-32)、その根本的な発症機序は永らく不明であった。そして、初期にはビタミン D 投与により改善されたとの報告はあるものの (16)、一般的には種々の治療に抵抗性を示し、重度の貧血のために輸血を必要とするイタイイタイ病患者も少なくなかった (31, 35)。その後、1990 年代に入ってからようやく腎臓から産生される造血因子であるエリスロポエチン (Epo) の産生がイタイイタイ病患者で低下していること、すなわち腎性貧血が重要な発症機序であることが突き止められ (35, 36)、実際にイタイイタイ病患者の貧血の治療に Epo の補充療法が行われるようになった (37)。

一方、経気道的に Cd に暴露された工場労働者においても貧血はしばしば観察されてきた (38-45)。しかしそれは、イタイイタイ病の場合と異なり、小球性低色素性であり、血清鉄は低値を示し、比較的軽度で留まるものであった。また貧血は Cd 暴露減少後には改善し、腎機能障害との関連も認められなかった (46-48)。

ヒトだけでなく、種々の動物実験においても、長期にわたる Cd の経口暴露 (49-76)、皮下注射 (77-80)、腹腔内注射 (81)、あるいは静脈内注射 (82-84) によって貧血が発症することは古くから確認されてきた。一方、経気道暴露ではむしろ末梢血中の赤血球、ヘモグロビン、ヘ

マトクリット等が上昇することが報告されている (49, 67, 80, 85)。これには、肺機能の低下による血液中の酸素分圧の低下による間接的な作用だけでなく、Cd の直接的な造血作用も考えられている (86, 87)。

このように、Cd 中毒において貧血は極めて重要な症候であり、今日までに数多くの臨床的研究や実験研究が行われてきたにも拘らず、これらの知見についてまとめた総説はあまり書かれていない。そして、その発症には溶血性貧血、鉄欠乏性貧血、腎性貧血、等が関与していることが明らかにされてきたが、それらが何故ヒトと動物によって、あるいは暴露経路によって様々に異なるのか (例えば、Cd の経口暴露を受けた動物では頻繁に観察される鉄欠乏性貧血は、同じ経口暴露を受けたイタイイタイ病患者では見られない) についてはいまだに明確な説明はされていない。従って、この総説では、Cd 中毒における貧血の発症機序について、特に暴露経路との関連について個々に概説し、次いでこれらの機序の貧血発症の経過における段階的・複合的な関与についても考察を加える。さらにこれらに基づき、現行のイタイイタイ病の認定基準についての私見も述べたい。

2. 溶血性貧血

溶血性貧血とは、赤血球崩壊が亢進し、それが代償性の骨髓での造血亢進を上回る程に高度であるために発症する貧血をいう。赤血球寿命の短縮による貧血と言ってもよい。溶血性貧血には、外部からの物理的・化学的・免疫学的因子等による血管内での直接的な赤血球膜破壊によるものだけでなく、赤血球自体に形状異常・可変形能低下等の異常があるために脾臓で捕捉・破壊されるものがある。いずれにせよ、その臨床的所見として、血清中間接型ビリルビンの上昇並びにハプトグロビンの低下、末梢血中変形赤血球の出現並びに網状赤血球の増加、脾腫、等が認められる (88)。

Cd は末梢血中ではその 90% 以上が赤血球中に存在しているため (1)、当然赤血球に対して溶血を引き起こすような直接的な何らかの作用を持つことが推察される。上記で述べた慢性 Cd 中毒による貧血の古くからの報告例の中でも、末梢血中におけるヘマチンの形成、遊離ヘモグロビンの上昇、変形赤血球の増加、赤血球の大小不同、等の溶血性の発症機序を示唆するものが、人間 (46) と実験動物 (49, 51, 78, 82) のいずれにおいても観察されてきた。その後、Cd を皮下投与したウサギにおいて、赤血球の崩壊が亢進、すなわち赤血球の寿命が短縮していること (89)、血清中ハプトグロビンが低下していること (77, 78)、などが動物実験で証明され、慢性 Cd 中毒によって溶血性貧血が惹起されることが確立された。

それらに基づき、Cd によって溶血が起こる機序についての種々の研究がその後も行われた。赤血球を 2.0mM の濃度の Cd に *in vitro* で暴露すると溶血を起すが、溶血を起さない 1.0mM の濃度でも赤血球密度の上昇、棘状細胞の増加、細胞内カリウムイオンの低下 (細胞外への漏出)、可変形能の低下、等の加齢的变化が観察され、その状態の赤血球を *in vivo* に戻した場合での赤血球の生存率も低下していた (90-92)。これはおそらく、脾臓重量の増加を伴っていたことから、Cd による変化を受けた赤血球が脾臓で捕捉・破壊されたものと考えられる。実際に、Cd 投与によって腫大した脾臓の組織像では変形赤血球や Heinz body を持った赤血球、さらにはこれらを貪食したと考えられる含鉄組織球が認められたとの報告がある (但し、対照像との比較が無いのでこれらの所見が異常増加しているかどうかは不明である) (93)。また、溶血赤血球膜 (ghosts) に Cd を *in vitro* で暴露すると、Cd は細胞骨格—主として spectrin—に蓄積し、それと並行して赤血球膜の蛋白と細胞骨格との会合が増加した (94, 95)。Spectrin は通常は赤血球内で α と β サブユニットで構成される四量体として存在しているが、Cd の暴露によって二量体に変換される (96)。さらに、電子顕微鏡により、正常の細胞骨格であることを示す細胞膜の六角形構造が、Cd に暴露された赤血球では消失することが認められた (97)。6, 12ヵ月間 Cd を経口投与したラットの赤血球においても、*in vitro* での陽イオンと浸透圧変化

(可変形能の低下を意味する) による溶血の促進が観察された (98)。これらは、Cd は赤血球膜の蛋白と細胞骨格との連結に影響を与えることによって赤血球の可変形能を低下させることを示唆するものである。以上の研究結果をまとめると、Cd の高濃度暴露における非特異的・直接的な細胞障害による血管内容血に加え、比較的低濃度の暴露でも細胞骨格の変化によって可変形能の低下した異常赤血球の脾臓での捕捉・破壊という機序で溶血性貧血は進行すると考えられる。

種々の重金属による溶血と赤血球膜の脂質過酸化反応との関連 (99) から、Cd の赤血球に対する酸化的障害やそれによる膜の脂質過酸化が溶血の原因になっている可能性についても検討されている。ヒトの赤血球を用いた *in vitro* の実験では、Cd 暴露によって血球内の superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione reductase 等の抗酸化酵素の活性低下並びに脂質過酸化の上昇と同時に溶血の亢進が観察され、種々の抗酸化物質によってこれらの脂質過酸化と溶血はともに抑制された (100)。しかし *in vivo* の実験では、ラットに対する Cd の 1 回腹腔内投与 (101) あるいは連続皮下投与 (102) によって溶血性貧血が起こるとともに赤血球膜の脂質過酸化の亢進が見られたが、SOD, catalase, glutathione peroxidase 等の抗酸化酵素の活性は逆に上昇していた。また、Cd を経口投与したラットでは同様の貧血並びに抗酸化酵素の活性上昇はあったものの、赤血球膜の脂質過酸化はむしろ低下していた (103)。一方で、ラットへの Cd 1 回腹腔内投与では赤血球膜の脂質過酸化は亢進するが、抗酸化酵素の活性は低下したという報告もある (104, 105)。また、魚類においても Cd 暴露によって溶血性貧血が起こるが (106)、赤血球の抗酸化酵素の活性についての影響は一定の結果が得られていない (107, 108)。ヒトにおいても、富山県 Cd 汚染地住民の調査では末梢血赤血球の catalase, SOD の活性低下が観察されているが (109)、Cd 暴露を受けた労働者では赤血球 GSH-Px 活性は低下していた一方で SOD の活性低下は見られず (110)、また血中 Cd と赤血球 GSH レベルの間にも相関は認められなかった (111)。すなわち、Cd によって誘導される赤血球内の抗酸化酵素と溶血との関連についてはいまだ一定の見解に至っておらず、その因果関係は明らかではない。他に、細胞膜の安定化作用があるとされる carticaine などの局所麻酔薬が Cd による溶血を抑制するという報告もある (112)。

先天性の溶血性貧血のひとつに、赤血球中に存在する酵素である pyrimidine 5'-ribonucleotidase (Py5N) の欠損症に伴うものがあり (113)、またこの酵素は鉛に対して感受性が高く、鉛中毒による溶血性貧血の原因のひとつにこの酵素の活性低下が考えられている (114)。Cd にもこの Py5N 活性を *in vitro* で低下させる作用があるが (115, 116)、*in vivo* では Cd はメタロチオネインと結合しているために酵素活性の低下は示さず、Cd 中毒における溶血性貧血の発症機序のひとつとは考えにくい (117, 118)。

3. 鉄欠乏性貧血

鉄欠乏性貧血とは、ヘモグロビン合成に必須の原料である鉄が不足することによって惹起される貧血であり、末梢血中の赤血球は小球性・低色素性を呈し、血清鉄並びにフェリチンの低下、血清総鉄結合能の上昇、等の臨床所見が特徴的である (119)。

Cdの経口投与によって貧血発症とともに体内の鉄量が減少することは、種々の動物において観察されてきた (53, 59, 61, 120-133)。そして、Cdの長期経口投与を受けた動物において、鉄の腹腔内や筋肉内の注射 (134-138)、あるいは経口投与 (135, 136, 139-141) により体内鉄量の増加並びに貧血の改善が見られたこと、アスコルビン酸—消化管からの鉄の吸収を促進する—の経口投与 (142-144)、あるいはアスコルビン酸と鉄の同時経口投与 (145-148) によっても同様に貧血と鉄欠乏が改善したこと、さらに妊娠母体へのCd経口暴露による胎仔の貧血の発症は母体への鉄の投与により予防されたこと (149, 150) などは、慢性Cd中毒による貧血は鉄欠乏に由来するものであることを強く示唆する。また、鉄欠乏性貧血に特徴的である血清総鉄結合能の上昇、換言すれば血清トランスフェリンの上昇も動物実験において観察されてきた (61, 141, 151, 152)。従って、イタイイタイ病のようなヒトの経口暴露による慢性Cd中毒では鉄欠乏は認められないものの、少なくともCdの経口投与による動物実験では鉄欠乏性貧血が発症することは、ほぼ間違いのない事実であると思われる。

Cdの経口暴露によって体内の鉄が減少する機序として、尿中への鉄の排泄の促進という報告もあるが (124)、臓器中の鉄の減少は経口暴露では起こっても非経口暴露ではあまり起こらないことから、やはり消化管での鉄の吸収阻害が大きな影響を及ぼしているものと思われる (153, 154)。ラットに対するCdの経口投与により、小腸、特に十二指腸の粘膜中の鉄は減少した (155)。鉄のアイソトープである ^{59}Fe を動物に用いた鉄の動態実験では、Cdの急性経口暴露により量依存性に ^{59}Fe の消化管からの吸収は低下した (156, 157)。さらに、動物の小腸を用いた実験では、Cdは ^{59}Fe の小腸粘膜への取り込みと小腸組織から血流への移行の両方を低下させた (156, 157)。また、亜慢性的にCdを経口暴露した後には逆に ^{59}Fe の消化管からの吸収は亢進したが、その場合でもCdとの同時投与では ^{59}Fe の吸収は低下した (158, 159)。以上の結果より、Cdは消化管の鉄吸収・輸送部位における鉄との競合作用により鉄吸収を阻害し、結果的に鉄欠乏状態を引き起こすと考えられる (160, 161)。

近年、natural resistance-associated macrophage protein 2 (Nramp 2) (別名 DCT 1: divalent cation transporter 1, DMT 1: divalent metal transporter 1) と呼ばれる鉄のトランスポーターが、十二指腸粘膜における鉄や他の二価の金属イオンの吸収に重要な役割をしていることが分かってきたが (162)、それに対するCdの影響についてもいくつか

の研究が為されている。Nramp 2を発現させたCHO cellsにおいて、CdはNramp 2による鉄の輸送を競合阻害した (163)。ヒトの腸管細胞由来のCaco-2 cellsを用いたin vitroの実験においても、Cdはこの細胞への鉄の取り込みを強く抑制し (164)、またNramp 2のmRNAの発現も抑制した (165)。

しかしながら、Cd暴露による貧血発症における鉄欠乏の関与については、まだ疑問の余地がある。動物の小腸ループを用いた ^{59}Fe の1時間以内での動態実験では、Cdの存在により消化管内から ^{59}Fe 並びにトランスフェリンの消化管組織への取り込みは亢進し、その先の ^{59}Fe の全身への移行は減少した (166)。また、Cdの慢性経口暴露を受けたラットでは、小腸粘膜中の鉄濃度は減少する一方で、粘膜中のトランスフェリンは増加した (167)。トランスフェリンは古くから知られている鉄のトランスポーターのひとつであり、細胞膜に存在するトランスフェリン受容体を介していわゆる“トランスフェリンサイクル”によって鉄を細胞内に取り込む (168)。従って、これらの結果は、Cdには消化管における鉄の吸収阻害作用だけでなく、トランスフェリンを介した細胞内への鉄の取り込みを促進する作用もあることを示す。実際に、1回のみのCd経口暴露を受けたマウスでは、小腸粘膜中の鉄濃度の減少とともに肝臓での鉄濃度はむしろ上昇した (169)。Cdの長期経口投与を受けたウズラにおいても、肝臓中鉄濃度は低下したものの、4週後よりも6週後の方が肝臓中の鉄濃度が高くなった (170)。Cd暴露によって血清トランスフェリンは上昇するので (61, 141, 151, 152)、これらの場合、肝臓中のトランスフェリンも増加していたものと推測される。以上のことは、経口投与されたCdは消化管においては鉄吸収を阻害するが、しかし一旦体内に吸収され、肝臓に移行した後には逆に鉄の蓄積を促進することを示唆するものである。

非経口暴露の動物実験ではこのようなCdの鉄蓄積作用は以下のようにさらに明らかである。経気道暴露では血清鉄のレベルは変化せず (86, 87)、Cdの大量頻回皮下注射ではおそらくはその強い毒性のために臓器中鉄濃度は減少するものの (171, 172)、Cdの1回注射後24-48時間では逆に臓器中鉄濃度は上昇傾向を示し (173, 174)、長期皮下投与でも低用量であればやはり肝臓中 (154) あるいは骨髄中 (175) の鉄濃度は上昇した。成長期にCd暴露を受けたラットでは、鉄並びにトランスフェリンの血漿から各種臓器への取り込みが促進された (176)。このように、非経口暴露では、消化管での鉄吸収阻害作用が除外されているため、Cdの鉄の臓器への蓄積作用のみが強く現れるものと思われる。

一方、組織学的な観察では、長期間のCd暴露を受けたウサギの腎近尿細管細胞に鉄の沈着が見られ (177)、同様に慢性Cd中毒のラット (178) やイタイイタイ病患者 (27) においても貧血が発症しているにも拘わらず骨組織における鉄の沈着が観察されている。これらの結果は、Cdには鉄の臓器への蓄積促進作用に加え、さらに体

内の鉄代謝にも何らかの影響を及ぼして造血組織における鉄の有効利用を阻害している可能性も示唆するものである。これには、後述する Epo の産生低下も関与していると思われる。

つまり、Cd の長期経口暴露による貧血の経過は次のようにまとめて考えることができるであろう。Cd の経口暴露を受けると初期の段階では消化管における鉄の吸収阻害によって鉄欠乏性貧血が惹起されるが、Cd の暴露程度が強くなると鉄の臓器への蓄積促進作用の方が強く全面に出て来ることによって鉄欠乏自体は改善されるが、同時に鉄の有効利用が阻害されているために貧血は改善せず、余剰鉄は体内に沈着するようになる。イタイイタイ病患者で鉄欠乏性貧血が認められなかったのは、このような理由によるものと思われる。一方で、経気道の暴露を受けた動物では貧血も鉄欠乏もあまり見られないにも拘わらず、Cd 暴露を受けた工場労働者においてはしばしば鉄欠乏性貧血が認められる理由はいまだ不明であるが、Cd を含んだ喀痰の嚥下による消化管に対する影響などの可能性が考えられる。

4. 腎性貧血

腎性貧血とは、主として腎臓から産生される造血ホルモンである Epo が腎臓障害のために不足することによる貧血であり、臨床的には慢性腎不全による透析患者でしばしば観察される (179)。Epo は分子量約 30.4 kD の糖蛋白質であり、骨髄の赤芽球系前駆細胞に Epo 受容体を介して結合し、その増殖・分化を刺激して赤血球産生を促進する (180)。Epo 遺伝子の発現は貧血、低酸素、鉄欠乏、二価の金属 (Co, Ni, Mn, 等), 等の刺激により誘導されるが (181), それはプロモーター領域に存在する GATA 配列への GATA 転写因子の結合やエンハンサー領域に存在する HRE (hypoxia responsible element) への HIF (hypoxia inducible factor) 転写因子の結合などにより制御されている (182)。臨床的には、腎臓障害のない貧血, 例えば鉄欠乏性貧血の場合にはその貧血の重症度と逆相関した末梢血中の Epo のレベルの上昇が観察されるが、腎性貧血の場合には腎臓からの反応性の Epo 産生亢進が起こらないために末梢血中の Epo はその貧血の程度に関わりなく低いレベルに留まっている (183)。したがって、腎性貧血の臨床診断には、末梢血中の Epo の測定だけでなく、その値と貧血のレベルとの相対的な関係についての考察が不可欠である。

イタイイタイ病患者で初めてこのような腎性貧血の臨床診断が為されたのは、1990 年のことであった (35, 36)。すなわち、10 人のイタイイタイ病患者について血液学的な検査を行った結果、9 人に種々の程度の貧血を認め、そのうち 4 人は輸血を必要とする程の重症の貧血であったが、末梢血中の Epo のレベルはまったく上昇しておらず、“正常範囲内”に留まっていた。さらに、これらの患者には鉄欠乏も骨髄の低形成も認められな

かったことから、イタイイタイ病で観察される貧血は明らかに腎性機序に由来するものであると考えられた。ところが一方で、スウェーデンの電池製造工場の労働者に観察された慢性カドミウム中毒による貧血は、主として鉄欠乏性に由来するものであり、腎機能障害とは何の関連性も認められず、しかも可逆性であった (40)。しかしながら、これらの患者では末梢血中の Epo は測定していないため、腎性貧血であったか否かについての正確な診断をすることはできない。

その後、このようなイタイイタイ病患者で観察される腎性貧血は、動物実験においても再現性のあることが確認された (184, 185)。すなわち、6 ヶ月間、あるいは 9 ヶ月間 Cd を皮下投与されたラットにおいて、末梢血中の Epo の上昇を伴わない重症の貧血、すなわち腎性貧血の発症が観察された。さらに同じラットにおいて、6 ヶ月投与の場合には腎臓の組織に形態学的な異常はなく、腎臓での Epo の mRNA の発現も対照群と同レベルであったが、9 ヶ月投与の場合には腎臓の近位尿細管の明らかな障害を認め、しかも腎臓での Epo の mRNA の発現は低下していた。この結果は、慢性 Cd 中毒による腎臓からの Epo 産生低下には、少なくとも機能的な発現抑制と器質的な組織障害による発現低下の二段階があることを示唆する。しかし一方で、3 ヶ月程度の短期間の Cd の注射や低濃度の経口投与では逆に末梢血中 Epo のレベルは上昇する (186-189)。すなわち、慢性 Cd 中毒による腎性貧血は、かなり長期間にわたって高濃度の暴露を受けないと、つまりイタイイタイ病が発症するくらいの重症中毒でないと発症しないことを示唆する。従って、上記のスウェーデンの電池製造工場の労働者の場合は、イタイイタイ病と比較してもはるかに軽い程度の中毒であったために、腎性貧血を発症するまでに至らなかったものと考えられる。

さらに、Epo を *in vitro* で産生するヒト肝癌由来の細胞株 Hep3B cells を用いた実験では、Cd には低酸素や Co による Epo の遺伝子発現ならびに HIF-1 の DNA 結合を他の水銀、亜鉛、白金等の金属と比較しても特異的に抑制する作用が認められたが (190), その抑制には GATA-2 は関与しなかった (191)。これは、Cd は、上記でも述べたとおり、単に腎臓における Epo 産生をその細胞毒性によって物理的に破壊するだけでなく、HIF-1 の活性化の何らかのプロセスに働きかけることによって機能的に Epo 産生を抑制して腎性貧血をもたらすことを示唆する。

ところで、腎臓における Epo の産生細胞についてはいまだ諸説があり、近位尿細管細胞 (192-197), 間質の線維芽細胞 (198-200), 血管内皮細胞 (201-206) などが報告されている。しかし、著者らが Cd を 8 ヶ月間投与したラットの腎臓組織切片において Epo cDNA プローブを用いた *in situ hybridization* を行ったところ、Epo の遺伝子は近位尿細管細胞にのみ発現しており、これらの細胞は Cd によって特異的に破壊され、消失していることが確認できた (207)。以上の結果は、慢性 Cd 中毒においては、Cd

は Epo 産生細胞である腎近位尿細管細胞をその特異的な標的細胞としており、長い経過の中で始めは機能的に Epo 遺伝子発現を抑制し、その後は次第に細胞を器質的に障害することによって Epo 産生を低下せしめ、腎性貧血をもたらすものと考えられる。

5. 骨髄における造血への影響

実際に赤血球の産生が行われる最も重要な組織は骨髄であるので、骨髄を機能的・形態学的に調べることによって貧血発症の機序についての有用な情報を得ることができる。また、臨床的には幼若な赤血球である網状赤血球 (約 1 日で網状構造が消失して成熟赤血球となる) の末梢血中への出現程度からも骨髄での造血亢進・低下の状態を推定することができる。

Cd には colony forming unit-erythroid (CFU-E) (208) や colony forming unit-granulocyte-macrophage (CFU-GM) (209) 等の骨髄の造血前駆細胞、さらには骨髄間質細胞 (210, 211) に対する *in vitro* での増殖抑制作用のあることが報告されているが、これらは単なる非特異的、直接的な細胞毒性によるものと思われる (186)。実際に、イタイタイ病患者の骨髄の塗抹標本並びに病理組織検査では、貧血の有無に関わり無く、非特異的な加齢変化の他には骨髄抑制を示すような異常所見は認められなかった (35)。種々の動物実験においても、以下に述べるように Cd には骨髄の造血細胞を *in vivo* で障害するような作用はあまり見られず、むしろ Cd 中毒による貧血に対する反応性の骨髄の過形成が起こることが多く観察されてきた。Cd のウサギに対する 6 週間の皮下投与 (89) あるいはブタへの 20 日間の経口投与 (212) により、貧血の発症とともに ^{59}Fe の赤血球への取り込みが増加したが、これらは Cd 暴露によって骨髄はむしろ機能亢進状態になっていることを意味する。また、形態学的な観察によっても、Cd の 3-6 ヶ月間の経口暴露 (51, 170) あるいは 1-6 ヶ月間の皮下投与 (175, 185, 213, 214) のいずれの場合でも貧血に伴って骨髄における造血細胞の増加や骨髄組織全体の過形成が認められた。さらに、3 ヶ月間の Cd の経口暴露を受けたラットの骨髄について各成熟段階の赤芽球系細胞を調べた実験では、赤芽球系前駆細胞である CFU-E が著明に増加する一方で赤芽球や網状赤血球、成熟赤血球の割合の増加は見られなかった (186)。これらの結果より、この程度の Cd の投与期間であればその貧血により反応性に腎臓からの Epo 産生が亢進することを考えると、骨髄の過形成は Epo により CFU-E が増加することに由来するものと推測できる。しかし同時に、前述した Cd の鉄代謝への影響により、CFU-E から赤血球への成熟が鉄の欠乏あるいは利用阻害のために抑制され、貧血が進行するものと考えられる。すなわち、Cd の慢性中毒では、Cd の骨髄の造血前駆細胞等に対する直接的な障害作用が貧血発症に関与している可能性は低いと思われる。

むしろその逆に、Cd の骨髄機能亢進作用を示唆する報

告もいくつかされている。マウスへの Cd の 1 回腹腔内投与によって (つまり貧血もないのに)、 ^{59}Fe の赤血球 (215, 216) や脾臓 (217) への取り込みの増加や、骨髄の造血幹細胞の増加並びに赤芽球の減少 (218, 219) 等が観察された。これらの結果は、Cd 中毒での骨髄過形成にはその貧血による二次性のものだけでなく、Cd 自体に直接的に骨髄機能亢進を刺激する何らかの作用のある可能性が考えられる。また、慢性 Cd 中毒では末梢血中の網状赤血球の割合が上昇する、という骨髄での造血亢進を示唆する報告もあるが (46, 50, 51, 53)、これは骨髄では網状赤血球は増加しないと前記の報告と一見矛盾する。しかし、貧血がある場合には網状赤血球の寿命が延びること、末梢血中の赤血球数の減少も考慮に入れて絶対数で見る必要のあることなどから、これは必ずしも慢性 Cd 中毒による造血亢進作用を意味する訳ではないが、少なくとも Cd 中毒での骨髄機能の低下はないことは言えると思われる。ちなみに、高濃度の Cd を 1-3 ヶ月経口暴露したラットではヘマトクリットが上昇すると同時に骨髄細胞の増加が見られた (220, 221) との報告もあるが、ほぼ同様の実験で正反対の現象が観察されたとの同じ著者によるものもあり (222)、信頼性は低いと思われる。

ところで、マウスあるいはラットに Cd を長期経口投与することによって骨髄はむしろ低形成になり、CFU-E も減少するという報告もある (209, 223)。しかし、これらの場合は前記のものと比較しても投与期間がそれぞれ 12 ヶ月、8 ヶ月と非常に長く、投与量も比較的多いため、腎臓の近位尿細管障害による Epo の産生低下が間接的に影響を及ぼしていた可能性が考えられる。あるいは、この実験ではかなり高濃度の長期投与であったために、骨髄に蓄積した Cd の量も多くなって Cd の直接的な骨髄細胞に対する毒性が現れてきた可能性も考えられる。また、極めて高濃度の Cd をマウスに 1 回投与、あるいは短期集中投与することによって骨髄の細胞数は低下したという報告もあるが、これも同様に Cd の直接的な骨髄細胞毒性によると思われる (224)。一方で、9 ヶ月間という Epo 産生が低下する程度の Cd の長期間暴露でも皮下投与の場合には骨髄はやはり過形成になっていた (185)。上述したように、経口投与の場合と異なり非経口暴露では体内貯蔵鉄は減少しないことを考えると、Cd の長期経口投与による骨髄低形成には鉄欠乏が関与している可能性も考えられる。実際に、鉄の補充によって Cd の経口投与による骨髄の変化は抑えられ (186)、鉄欠乏の認められないイタイタイ病では骨髄抑制は見られない (35)。

以上より、慢性 Cd 中毒による貧血発症の機序として骨髄における造血機能の低下が関与している可能性は低く、むしろ貧血の二次的作用として骨髄の過形成が見られることが多いが、高度の Cd 中毒の場合には骨髄の低形成を引き起こす可能性も否定できないものと考えられる。

6. ヘム合成系への影響

ヘムの生合成には8段階の酵素反応が関与しているが、そのうちδ-アミノレブリン酸脱水酵素 (ALA-D) は第二段階目のδ-アミノレブリン酸 (ALA) の二分子脱水縮合反応を触媒してポルフォビリノーゲンを生成する。ALA-DはSH基を含む金属酵素であるため、種々の金属によってその活性は影響を受ける (225, 226)。特に、ALA-Dは鉛によって極めて敏感に、特異的にその活性が阻害されることが分かっており、それが鉛中毒における貧血の主要な原因となっている (227, 228)。従って、Cd中毒における貧血の発症機序にもALA-Dの活性阻害が関与している可能性が考えられる。

Cdは、比較的高濃度では赤血球中のALA-D活性をin vitroで阻害するが (116, 229-231), 10 μmol/L未満の低濃度では逆にALA-Dは活性化する (232-234)。ところが、同等の低濃度のCdでも活性を阻害したという報告もある (235)。ALA-Dの活性は亜鉛濃度に大きく依存しているため、環境中からの微量の亜鉛の混入がこれらの結果の不一致の原因となっているかもしれない (226)。いずれにしても、赤血球中のALA-Dはin vitroでのCd暴露によりその濃度に応じて活性化、あるいは活性阻害等の影響を受けると考えられる。また、肝臓、骨髄中のALA-Dの活性もCdによって阻害された (236, 237)。

種々の動物を用いたin vivoの実験においても、Cd暴露の末梢赤血球中ALA-D活性への影響は一致した見解が得られていない。ウサギ (238)あるいはマウス (216)に対するCdの注射後半日～1日ほどの早期には赤血球中ALA-D活性は一時的な亢進傾向を見せたが、マウスへの隔日3回腹腔内投与の数日後 (239)、ヒラメへの4-9ヵ月暴露後 (240)、あるいはウサギへの1回経口投与後 (241)の赤血球ALA-D活性には変化が見られなかった。しかし一方で、マウスに対してCdを連続皮下投与すると1週間後までは一時的に赤血球ALA-D活性は低下し、その後また通常のレベルに戻ったという報告もある (229)。また、ニワトリの卵の卵黄嚢にCdを直接注入したところ、胚の血液中のALA-D活性は低下していた (242-244)。さらに、ラットに経口で約100日間Cdを投与すると、赤血球ALA-D活性は阻害されていた (245)。つまり、Cdのin vivoにおける赤血球ALA-D活性に対する作用はin vitroでのそれとおおよその傾向が似ており、Cd暴露が早期・軽度であればALA-Dは活性化するが、それが長期化・高度化すると逆に活性は抑制されると考えられる。また、魚類において、数日間のCd暴露により肝臓中ALA-D活性が上昇したとの報告もある (246, 247)。

しかしながら、これらのin vitro, in vivoの実験結果に反し、鉛とCd暴露を受けたヒトの労働者の集団では、Cd暴露と赤血球中ALA-D活性との間には、鉛暴露とそれとの間に見られたような有意の高い相関は認められなかった (111, 118, 248, 249)。これらの場合、Cd暴露量が

ALA-Dの活性を阻害する程のレベルではなかった可能性も考えられるため、赤血球ALA-D活性阻害のCd中毒における貧血発症への関与の可能性は完全には否定できないものの、少なくとも鉛中毒の場合に較べればその関与は極めて小さいものと考えられる。

7. その他

ウサギにCdを6週間にわたって皮下投与したところ、貧血とともに循環血漿流量の有意な増加が見られたことから、慢性Cd中毒による貧血には希釈性の機序も働いていると考えられる (250)。

Pyridoxine (vitamin B₆) は5-aminolevulinate synthaseのcofactorの前駆体であるため、しばしばこの酵素の先天性異常による鉄芽球性貧血の治療に用いられる (251)。従って、pyridoxineのCd中毒による貧血に対する効果がラットで調べられたが、却って貧血は悪化し、逆にpyridoxine欠乏状態では貧血が改善した (252)。これは、pyridoxineによってCdの体内動態が変化したためと推定されている。

ブタにCdとともにzeolite NaAを経口投与すると貧血が改善した (253)、あるいはメタロチオネインノックアウトマウスにおいてCdによる貧血が悪化した (254)との報告があるが、これらは単にCd結合物質によるCdの非特異的な毒性発現の変化によるものと思われる。

8. 貧血発症におけるそれぞれの機序の段階的関与

これまで概説してきたCdの発症機序をまとめたものが表2である。すなわち、骨髄の低形成やヘム生合成抑制の関与は実際にはあまり大きなものではないと考えられ、また希釈性貧血についての研究報告も極めて少ないため、現在の段階ではやはり溶血性貧血、鉄欠乏性貧血、腎性貧血の3つがCd中毒における発症機序として重要であるとしてよいと思われる。

さらに、この3つの機序が貧血のそれぞれの進展段階でどの程度関与しているかについての考察を概念的にまとめたものが図1である。溶血性貧血は、体内蓄積量に応じたCdが常に赤血球中に存在していると考えられるため、暴露初期から継続的に起こっていると思われる。但し、イタイイタイ病などのヒトでの研究はあまり行われていないため、重症期での実際の関与の程度は不明な点が多い。鉄欠乏性貧血は、経口暴露の場合には比較的早い段階から認められるが、Cd暴露の程度が進行してくると逆に体内での鉄の蓄積量が増加し、次第にその貧血発症への関与の程度は小さくなると考えられる。腎性貧血は上記の2つの機序に較べてもっと遅れて発症してくるが、その中でも腎臓に蓄積したCdがEpoの産生を機能的に抑制する「機能性腎性貧血」から始まり、次いでEpoの産生細胞である近位尿細管細胞の器質的な破壊が進行するに伴って「器質性腎性貧血」の状態へ次第に移

表 2 カドミウム中毒における貧血のまとめ

1. 溶血性貧血
(1) 血管内容血 (非特異的・直接的な細胞障害作用)
(2) 脾臓での赤血球の捕捉・破壊の亢進
・細胞膜細胞骨格の変化による赤血球の変形能低下
・細胞膜の脂質過酸化 (?)
2. 鉄欠乏性貧血
(1) ヒト
・経口暴露 (イタイイタイ病):
鉄欠乏は無し, 正球性 (時に大球性) 正色素性貧血
・経気道暴露 (工場労働者):
血清鉄の減少, 小球性低色素性貧血
(2) 動物
・経口暴露:
消化管での鉄吸収を競合的に阻害
・非経口 (吸入, 皮下注射, 腹腔内注射, 静脈内注射, 等) 暴露:
体内の鉄蓄積量の増加
3. 腎性貧血
(1) 腎近位尿細管からのエリスロポエチン産生の機能的抑制
(2) 腎近位尿細管の器質的障害によるエリスロポエチン産生の低下
4. その他
・循環血漿流量増加による希釈性貧血
・骨髓の低形成 (重度の Cd 中毒の場合のみ?)
・ヘム合成系, 特に ALA-D 活性の阻害 (重度の Cd 中毒の場合のみ?)

図 1 慢性カドミウム中毒における貧血の進展段階と発症機序の関与についての概念図

行する。つまり, この器質性腎性貧血は慢性 Cd 中毒の最終的な段階で見られる貧血であり, イタイイタイ病のような重症中毒患者において貧血の中心的な発症機序として認められるものである。

9. イタイイタイ病の定義ならびに 認定基準の改訂の提案

以上述べてきたように, 貧血はイタイイタイ病患者や Cd 暴露を受けた工場労働者などだけでなく, Cd 暴露を受けた実験動物においても非常に頻繁に見られるものであり, またその発症機序も Cd 中毒に極めて特徴的である。

しかも, 腎性貧血は腎近位尿細管障害による Epo 産生低下に起因するが, これは尿細管の再吸収機能障害によるカルシウム, リン酸等の代謝異常に基づいて発症する骨軟化症と本質的に同等の病態生理学的重要性を持つと考えられる。一方, イタイイタイ病患者で見られる腎性貧血は重症のものが多く, Epo の補充療法を行わないと易疲労感, 頻脈, 息切れ等の貧血による臨床症状の改善は期待できない。このことも, ビタミン D 等による治療を行わないと骨の痛みなどの臨床症状の改善を望めない骨軟化症と同等の臨床的重要性を持つものと考えられる。それにも拘わらず, 現行のイタイイタイ病の認定条件の項目には近位尿細管障害と骨軟化症のみが記載され, 貧

血は含まれておらず、しかも必要な検査項目には貧血関連のものは赤血球数しか挙げられていない(7)。これは重大な欠陥であると言わざるを得ない。

そこで、イタイイタイ病の定義を「慢性Cd中毒による近位尿細管障害に由来する骨軟化症あるいは腎性貧血」と改定し、また現行のイタイイタイ病の認定条件に「腎性貧血が認められること」という項目を追加し、さらに必要な検査項目にも末梢血ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット、末梢血エリスロポエチン濃度、等の貧血関連の検査項目を追加し、たとえ骨軟化症が認められなくても慢性Cd中毒による近位尿細管障害に伴う腎性貧血があれば、それだけで「貧血型のイタイイタイ病」としてCdの公害による疾患と認定することを提案したい(207, 255)。

ところで、1990年に調べられたイタイイタイ病患者の報告例では、骨軟化症を持つ10人のうち、1人は貧血を認めなかった(35)。従って、イタイイタイ病患者すべてに腎性貧血が認められるわけではない。一方で、腎性貧血があるのに骨軟化症が認められない患者が存在するかどうかは、そのような視点からの富山県Cd汚染地での調査はほとんど行われていないために不明である。しかし、腎尿細管機能障害に引き続いてどの位の期間を経て骨軟化症が発症してくるかはその人の若年期に蓄積された骨塩量に大きく依存すると考えられるため、骨塩量が多ければ骨軟化症が腎性貧血よりも遅れて発症してくる可能性は否定できない。いずれにせよ、最初に述べたように、これまでに多くのイタイイタイ病患者で貧血の存在が報告されてきたことから、Epoの測定された症例は最近のごく少数にすぎないために正確な数字は不明であるものの、骨軟化症と腎性貧血の合併例はかなりの数に上がることが推測される。すなわち、骨軟化症の存在が疑わしい、すなわち「要観察者」などの場合には腎性貧血の存在がイタイイタイ病であることを裏付ける極めて有力な根拠となり得るものと考えられる。

実際に、現行のイタイイタイ病の認定基準の問題点として、骨軟化症の診断が必ずしも容易ではないために、患者に大きな身体的苦痛を強いる骨生検が必要になることや、死後の剖検によって初めて骨軟化症と診断されることが少なくない点が挙げられる。一方、腎性貧血の診断は少量の末梢血の採取による血液検査のみで可能であり、骨軟化症と比較して非常に容易である。従って、認定基準改定の実際上の利点は、重症貧血で苦しむ患者の治療だけでなく、骨軟化症の診断が困難なために認定が遅れている患者に対する早期救済の道を開くことにもあると考えられる。

10. ま と め

貧血は慢性Cd中毒における主要な臨床症状のひとつであり、イタイイタイ病患者、Cd暴露を受けた工場労働者、実験動物で非常に頻繁に観察されてきた。Cd中毒に

おける貧血は主として溶血性貧血、鉄欠乏性貧血、腎性貧血の3つの機序によって引き起こされる。溶血性貧血はCd暴露後極く早期から見られるものであり、Cdの高濃度での赤血球に対する直接的な細胞障害作用による血管内溶血に加え、Cdによる赤血球膜の細胞骨格の変化に起因する可変能の低下とそのための脾臓での捕捉・破壊の亢進によって進行する。Cdを実験動物に経口的に暴露すると、消化管からの鉄の吸収と競合するために鉄欠乏性貧血が発症する。しかし、イタイイタイ病の場合には鉄欠乏は見られず、Cdの非経口暴露を受けた動物では逆に体内の鉄蓄積量は増加する。すなわち、Cdの鉄代謝に対する作用として消化管からの鉄の吸収の阻害に加えて臓器への鉄の蓄積促進や体内の鉄の有効利用の阻害もあり、これらが貧血の原因になっていると考えられる。腎性貧血はイタイイタイ病のような長期にわたる慢性Cd中毒の重症例で観察される。CdはEpo産生細胞である腎近位尿細管細胞をその特異的な標的細胞として機能的・器質的に障害し、その結果Epoの産生が低下する。これは、尿細管の再吸収機能障害によるカルシウム・リン酸の代謝異常に起因する骨軟化症と本質的に同等の病態生理学的重要性を持つ。以上より、イタイイタイ病の認定基準には貧血、特に腎性貧血の項目を加える必要があると考えられる。

文 献

- (1) WHO. Environmental Health Criteria 134: Cadmium. Geneva: World Health Organization, 1992.
- (2) Satarug S, Moore MR. Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. *Environ Health Perspect.* 2004;112:1099-1103.
- (3) Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M, Kayama F. Dietary exposure to cadmium at close to the current Provisional Tolerable Weekly Intake does not affect renal function among female Japanese farmers. *Environ Res.* 2004;95:20-31.
- (4) Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M, Kayama F. Environmental exposure to cadmium at a level insufficient to induce renal tubular dysfunction does not affect bone density among female Japanese farmers. *Environ Res.* 2005;97:83-92.
- (5) 石崎有信, 福島匡昭. イタイイタイ病. *日衛誌* 1968;23:271-285.
- (6) 青島恵子. 日本におけるカドミウム汚染と人体影響 神通川流域: イタイイタイ病の臨床所見. 能川浩二, 倉知三夫, 加須屋実編, カドミウム環境汚染の予防と対策における進歩と成果—イタイイタイ病とカドミウム環境汚染対策に関する国際シンポジウム, 1998年, 富山市. 金沢: 栄光ラボラトリ, 1999:598-602.
- (7) 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の一部改正について. 2001.
- (8) Roels H, Bernard A, Buchet JP, Goret A, Lauwerys R, Chettle DR, Harvey TC, Haddad IA. Critical concentration of cadmium in renal cortex and urine. *Lancet.* 1979;1:221.

- (9) 武内重五郎, 篠田 昭, 小林一和, 中本 安, 高沢至, 黒崎正夫. イタイイタイ病の腎障害. 内科1968; 5:876-884.
- (10) 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;10:3431-3438.
- (11) 長澤太郎, 長澤三郎, 川田行雄, 堀口良雄, 野村榮央, 大塚良作. 富山縣神通川流域に多発するロイマチス性疾患に就て. 十全医会誌1947;50:232-236.
- (12) 多賀一郎, 村田 勇, 中川昭忠, 古本節夫. 富山縣熊野村に発生せる一風土病について. 日本整形外科学会誌1956;30:381-383.
- (13) 河野 稔, 吉田高美, 杉原久義, 佐藤 司, 中山忠雄, 深沢甲子雄, 椎名文雄, 島村哲郎, 金井 淳, 鶴田雅子, 友滝匡子, 跡部ひさえ, 石橋兵衛, 倉本保夫, 高橋妙子, 萩野 昇. いわゆるイタイイタイ病の本態とその治療経過 (第2報). 臨床栄養1956;9:22-26.
- (14) 豊田文一, 和田 光, 高橋喜美雄, 井川和夫, 西能正一郎. いわゆる「いたいたい病」について (第1報). 日本農村医学会雑誌1957;6:55-62.
- (15) 梶川欽一郎, 奥野史朗, 井川和夫, 広野了徹. 富山県下に地方病的に多発した骨疾患—いわゆる「イタイイタイ病」について. 日病会誌1957;46:655-666.
- (16) 中川昭忠. 富山県に発生した骨軟化症の研究 (所謂「いたいたい病」). 金沢理医学叢書1960;56:1-51.
- (17) Murata I, Hirono T, Saeki Y, Nakagawa S. Cadmium enteropathy, renal osteomalacia ("Itai Itai" disease in Japan). Bull Soc Int Chir. 1970;1:34-42.
- (18) 村田 勇. イタイイタイ病の研究. 日本医師会雑誌1971;65:15-42.
- (19) 村田 勇, 中川昭忠, 広野禎介. イタイイタイ病. 最新医学1971;26:1954-1965.
- (20) 梶川欽一郎, 北川正信, 中西功夫, 上島半治, 勝田省吾, 黒田邦彦. 「イタイイタイ病」の病理学的研究. 十全医会誌1974;83:309-347.
- (21) 能川浩二, 小林悦子, 石崎有信, 加藤孝之, 金森ちえ子. 慢性カドミウム中毒の臨床化学的研究 (3) 貧血. 日本衛生学雑誌1979;34:574-579.
- (22) 武川昭男, 能川浩二, 萩野 昇. カドミウム汚染地住民の骨生検. 日本衛生学雑誌1980;35:761-773.
- (23) Williams WR, Kagamimori S, Watanabe M, Shinmura T, Hagino N. An immunological study on patients with chronic cadmium disease. Clin Exp Immunol. 1983;53:651-658.
- (24) 青島恵子, 寺西秀豊, 加須屋実, 萩野 昇. 最近の2症例からみたイタイイタイ病の発症機転と病態 とくにビタミンD代謝について. 日内会誌1984;73:114-124.
- (25) Kagamimori S, Watanabe M, Nakagawa H, Okumura Y, Kawano S. Case-control study on cardiovascular function in females with a history of heavy exposure to cadmium. Bull Environ Contam Toxicol. 1986;36:484-490.
- (26) 青島恵子, 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3報 富山縣神通川流域カドミウム汚染地住民の血液検査成績ならびに血圧値の検討, とくに尿細管障害との重症度との関連において. 日本衛生学雑誌1988;43:949-955.
- (27) Noda M, Yasuda M, Kitagawa M. Iron as a possible aggravating factor for osteopathy in itai-itai disease, a disease associated with chronic cadmium intoxication. J Bone Miner Res. 1991;6:245-255.
- (28) 西条旨子, 森河裕子, 田畑正司, 千間正美, 中川秀昭, 河野俊一, 楠 憲男, 北川正信, 寺西秀豊, 青島恵子, 加藤輝隆, 加須屋実, 萩野茂継. イタイイタイ病と甲状腺機能低下. 富山縣農村医学研究会誌1992;23:75-82.
- (29) 西条旨子, 中川秀昭, 森河裕子, 千間正美, 田畑正司, 河野俊一, 寺西秀豊, 城戸照彦, 加藤孝之. イタイイタイ病患者の死亡関連要因の検討. 北陸公衛誌1992;19:59-64.
- (30) Kasuya M, Teranishi H, Aoshima K, Katoh T, Horiguchi H, Morikawa Y, Nishijo M, Iwata K. Water pollution by cadmium and the onset of Itai-itai disease. Wat Sci Tech. 1992;25:149-156.
- (31) Kasuya M, Aoshima K, Katoh T, Teranishi H, Horiguchi H, Kitagawa M, Hagino S. Natural history of Itai-itai disease: a long-term observation on the clinical and laboratory findings in patients with Itai-itai disease. In: Cook ME, Hiscock SA, Morrow H, Volpe RA eds. Edited Proceedings, 7th International Cadmium Conference, New Orleans. London: Reedprint Ltd., 1992:180-192.
- (32) 西条旨子, 中川秀昭, 森河裕子, 田畑正司, 千間正美, 奥村義治, 由田克士, 河野俊一, 寺西秀豊, 城戸照彦. イタイイタイ病のカドミウム汚染地域居住歴と臨床検査成績に関する検討. 富山縣農村医学研究会誌1993;24:127-135.
- (33) Nogawa K, Honda R, Yamada Y, Kido T, Tsuritani I, Ishizaki M. Iron concentrations in liver and kidney of cadmium-exposed human subjects. Toxicol Lett. 1984; 21:209-212.
- (34) 小林悦子, 杉平直子, 中野篤浩, 遠山千春, 三種裕子, 斎藤 寛, 脇坂一郎. 長崎県対馬カドミウム汚染地住民における血液検査成績. 国立公害研究所報告1985;84:37-45.
- (35) Horiguchi H, Teranishi H, Niiya K, Aoshima K, Katoh T, Sakuragawa N, Kasuya M. Hypoproduction of erythropoietin contributes to anemia in chronic cadmium intoxication: clinical study on Itai-Itai disease in Japan. Arch Toxicol. 1994;68:632-636.
- (36) 堀口兵衛, 寺西秀豊, 加藤輝隆, 青島恵子, 加須屋実. カドミウム汚染地域住民の腎機能と血球成分との関連性について. 産業医学1991;33:806.
- (37) Aoshima K, Cai Y, Fan J, Teranishi H, Katoh T, Kasuya M, Hagino S. A long-term clinical review of patients with Itai-itai disease between 1990 and 1999. In: Syers JK, Gochfeld M eds. Environmental Cadmium in the Food Chain: Sources, Pathways, and Risks. Paris: SCOPE, 2001:168-173.
- (38) Nicaud P, Lafitte A, Gros A. Les troubles de l'intoxication chronique par le cadmium. Arch Mal Prof. 1942;4:192-202.
- (39) Princi F. A study of industrial exposure to cadmium. J Ind

- Hyg Toxicol. 1947;29:315-320.
- (40) Friberg L. Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic cadmium poisoning. *Acta Med Scand.* 1950;138 suppl.:1-240.
 - (41) Tsuchiya K. proteinuria of workers exposed to cadmium fume. *Arch Environ Health.* 1967;14:875-880.
 - (42) Lauwerys RR, Buchet JP, Roels HA, Brouwers J, Stanescu D. Epidemiological survey of workers exposed to cadmium. *Arch Environ Health.* 1974;28:145-148.
 - (43) Bernard A, Buchet JP, Roels H, Masson P, Lauwery R. Renal excretion of proteins and enzymes in workers exposed to cadmium. *Eur J Clin Invest.* 1979;9:11-22.
 - (44) 小野寺みつ子, 桜井治彦, 大前和幸. カドミウム合金作業における暴露指標と各種健康影響との関係 (2) その他いくつかの尿, 血液成分濃度に対する影響. *産業医学* 1980;22:657-658.
 - (45) 戸田弘一, 森 雄一, 小池慎也, 大森 薫, 山賀岑朗. カドミウムフェーム暴露作業者の慢性腎機能障害 銀ろう溶接作業者の健康診断成績. *産業医学* 1984;26:212-223.
 - (46) Cotter LH, Cotter BH. Cadmium poisoning. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med.* 1951;3:495-504.
 - (47) Tsuchiya K. Proteinuria of cadmium workers. *J Occup Med.* 1976;18:463-466.
 - (48) Friberg L, Kjellstrom T, Nordberg GF. Cadmium. In: Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB eds. *Handbook on the Toxicology of Metals*, 2nd ed. Amsterdam: Elsevier, 1986: 130-184.
 - (49) Prodan L. Cadmium poisoning: I. The history of cadmium poisoning and uses of cadmium. *J Ind Hyg.* 1932;14:132-155.
 - (50) Fitzhugh OG, Meiller FH. The chronic toxicity of cadmium. *J Pharmacol Exp Ther.* 1941;71:15.
 - (51) Wilson RH, DeEds F, Cox AJ Jr. Effects of continued cadmium feeding. *J Pharmacol Exp Ther.* 1941;71:222-235.
 - (52) Ginn JT, Volker JF. Effect of cadmium and fluorine on the rat dentition. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1944;57:189-191.
 - (53) Pindborg EV, Pindborg JJ, Plum CM. Studies on incisor pigmentation in relation to liver iron and blood picture in the white rat. IV. The relation between cadmium poisoning and iron metabolism. *Acta Pharmacol.* 1946;2:302-306.
 - (54) Wilson RH, DeEds F. Importance of diet in studies of chronic toxicity. *Arch Ind Hyg Occup Med.* 1950;1:73-80.
 - (55) Friberg L. Injuries following continued administration of cadmium; preliminary report of a clinical and experimental study. *Arch Ind Hyg Occup Med.* 1950;1:458-466.
 - (56) Decker LE, Byerum RU, Decker CF, Hoppert CA, Langham RF. Chronic toxicity studies I. Cadmium administered in drinking water to rats. *AMA Arch Ind Health.* 1958;18:228-231.
 - (57) Hill CH, Matrone G, Payne WL, Barber CW. In vivo interactions of cadmium with copper, zinc and iron. *J Nutr.* 1963;80:227-235.
 - (58) Powell GW, Miller WJ, Morton JD, Clifton CM. Influence of dietary cadmium level and supplemental zinc on cadmium toxicity in the bovine. *J Nutr.* 1964;84:205-214.
 - (59) Bunn CR, Matrone G. In vivo interactions of cadmium, copper, zinc and iron in the mouse and rat. *J Nutr.* 1966;90:395-399.
 - (60) Stowe HD, Wilson M, Goyer RA. Clinical and morphologic effects of oral cadmium toxicity in rabbits. *Arch Pathol.* 1972;94:389-405.
 - (61) Freeland JH, Cousins RJ. Effect of dietary cadmium on anemia, iron absorption, and cadmium binding protein in the chick. *Nutr Rep Int.* 1973;8:337-347.
 - (62) Cousins RJ, Barber AK, Trout JR. Cadmium toxicity in growing swine. *J Nutr.* 1973;103:964-972.
 - (63) Doyle JJ, Pfander WH, Grebing SE, Pierce JO II. Effect of dietary cadmium on growth, cadmium absorption and cadmium tissue levels in growing lambs. *J Nutr.* 1974;104:160-166.
 - (64) Itokawa Y, Abe T, Tabei R, Tanaka S. Renal and skeletal lesions in experimental cadmium poisoning: histological and biochemical approaches. *Arch Environ Health.* 1974;28:149-154.
 - (65) Nomiyama K, Sugata Y, Yamamoto A, Nomiyama H. Effects of dietary cadmium on rabbits. I. Early signs of cadmium intoxication. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1975;31:4-12.
 - (66) Mahaffey KR, Fowler BA. Effects of concurrent administration of lead, cadmium, and arsenic in the rat. *Environ Health Perspect.* 1977;19:165-171.
 - (67) Prigge E, Baumert HP, Muhle H. Effects of dietary and inhalative cadmium on hemoglobin and hematocrit in rats. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1977;17:585-590.
 - (68) Thawley DG, Willoughby RA, McSherry BJ, MacLeod GK, MacKay KH, Michell WR. Toxic interactions among Pb, Zn, and Cd with varying levels of dietary Ca and vitamin D: Hematological system. *Environ Res.* 1977;14:463-475.
 - (69) Itokawa Y, Nishino K, Takashima M, Nakata T, Kaito H, Okamoto E, Daijo K, Kawamura J. Renal and skeletal lesions in experimental cadmium poisoning of rats. *Histology and renal function.* *Environ Res.* 1978;15:206-217.
 - (70) Osuna O, Edds GT. Toxicology of aflatoxin B₁, warfarin, and cadmium in young pigs: performance and hematology. *Am J Vet Res.* 1982;43:1380-1386.
 - (71) Sjobeck ML, Haux C, Larsson A, Lithner G. Biochemical and hematological studies on perch, *Perca fluviatilis*, from the cadmium-contaminated river Eman. *Ecotoxicol Environ Saf.* 1984;8:303-312.
 - (72) Gill TS, Pant JC. Erythrocytic and leukocytic responses to cadmium poisoning in a freshwater fish, *Puntius conchonius* ham. *Environ Res.* 1985;36:327-337.
 - (73) Lowe-Jinde L, Niimi AJ. Hematological characteristics of rainbow trout, *Salmo gairdneri* (Richardson), in response to cadmium exposure. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1986;37:375-381.
 - (74) Ruparelia SG, Verma Y, Saiyed SR, Rawal UM. Effect of cadmium on blood of tilapia, *Oreochromis mossambicus* (Peters), during prolonged exposure. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1990;45:305-312.

- (75) Waner T, Gur E. Effects of cadmium on erythrocytic parameters. *Vet Clin Pathol*. 1993;22:25-27.
- (76) Klapcinska B, Poprzecki S, Dolezych B, Kimsa E. Cadmium-induced changes in hematology and 2,3-DPG levels in rats. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2000;64:93-99.
- (77) Axelsson B, Piscator M. Serum proteins in cadmium poisoned rabbits: with special reference to hemolytic anemia. *Arch Environ Health*. 1966;12:374-381.
- (78) Piscator M, Axelsson B. Serum proteins and kidney function after exposure to cadmium. *Arch Environ Health*. 1970;21:604-608.
- (79) Gontzea I, Popescu F. The effect of body protein supply on resistance to cadmium. *Br J Ind Med*. 1978;35:154-160.
- (80) Ohsawa M, Kawai K. Cytological shift in lymphocytes induced by cadmium in mice and rats. *Environ Res*. 1981;24:92-200.
- (81) Sturkie PD. Effects of cadmium on electrocardiogram, blood pressure, and hematocrit of chickens. *Avian Dis*. 1973;17:106-110.
- (82) Athanasiu J, Langloi P. L'action comparée des sels de cadmium et de zinc. *Arch Physiol*. 1896;28:251-263.
- (83) Katsuta O, Hiratsuka H, Matsumoto J, Tsuchitani M, Umemura T, Marumo F. Ovariectomy enhances cadmium-induced nephrotoxicity and hepatotoxicity in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1993;119:267-274.
- (84) Katsuta O, Hiratsuka H, Matsumoto J, Iwata H, Toyota N, Tsuchitani M, Umemura T, Marumo F. Cadmium-induced osteomalacic and osteopetrotic lesions in ovariectomized rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1994;126:58-68.
- (85) Prodan L. Cadmium poisoning: II. Experimental cadmium poisoning. *J Ind Hyg*. 1932;14:174-196.
- (86) Prigge E. Inhalative cadmium effects in pregnant and fetal rats. *Toxicology*. 1978;10:297-309.
- (87) Prigge E. Early signs of oral and inhalative cadmium uptake in rats. *Arch Toxicol*. 1978;40:231-247.
- (88) Lee GR. Hemolytic disorders: general considerations. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999:1109-1131.
- (89) Berlin M, Friberg L. Bone-marrow activity and erythrocyte destruction in chronic cadmium poisoning. *Arch Environ Health*. 1960;1:478-486.
- (90) Kunimoto M, Miura T, Kubota K. An apparent acceleration of age-related changes of rat red blood cells by cadmium. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1985;77:451-457.
- (91) Kunimoto M, Miura T. Density increment and decreased survival of rat red blood cells induced by cadmium. *Environ Res*. 1986;39:86-95.
- (92) Arkowitz R, Gersonde K. Effect of cadmium ions on dioxygen affinity and polyphosphate activity of human red blood cells. *Blut*. 1988;56:185-190.
- (93) Hamada T, Tanimoto A, Arima N, Ide Y, Sasaguri T, Shimajiri S, Murata Y, Wang KY, Sasaguri Y. Pathological study of splenomegaly associated with cadmium-induced anemia in rats. *J UOEH*. 1998;20:11-19.
- (94) Kunimoto M, Miura T. Vesicle release from rat red cell ghosts and increased association of cell membrane proteins with cytoskeletons induced by cadmium. *Biochim Biophys Acta*. 1985;816:37-45.
- (95) Kunimoto M, Miyasaka K, Miura T. Changes in membrane properties of rat red blood cells induced by cadmium accumulating in the membrane fraction. *J Biochem*. 1986;99:397-406.
- (96) Yang M. Effect of sulfhydryl reagents on spectrin states on the erythrocyte membrane. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993;192:918-925.
- (97) Hamada T, Tanimoto A, Arima N, Ide Y, Sasaguri T, Shimajiri S, Sasaguri Y. Altered membrane skeleton of red blood cells participates in cadmium-induced anemia. *Biochem Mol Biol Int*. 1998;45:841-847.
- (98) Jan M, Frantisek N. Cadmium-induced changes in cation-osmotic haemolysis in rats. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2000;8:79-81.
- (99) Ribarov SR, Benov LC. Relationship between the hemolytic action of heavy metals and lipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta*. 1981;640:721-726.
- (100) Bansal AK, Bhatnagar D. Cadmium induced lipid peroxidation and antioxidant enzymes in vitro in human erythrocytes. *Fresenius Environ Bull*. 1996;5:460-465.
- (101) Ognjanovic BI, Pavlovic SZ, Maletic SD, Zikic RV, Stajn AS, Radojicic RM, Saicic ZS, Petrovic VM. Protective influence of vitamin E on antioxidant defense system in the blood of rats treated with cadmium. *Physiol Res*. 2003;52:563-570.
- (102) Kanter M, Coskun O, Gurel A. Effect of black cumin (*Nigella sativa*) on cadmium-induced oxidative stress in the blood of rats. *Biol Trace Elem Res*. 2005;107:277-287.
- (103) Kostic MM, Ognjanovic B, Dimitrijevic S, Zikic RV, Stajn A, Rosic GL, Zivkovic RV. Cadmium-induced changes of antioxidant and metabolic status in red blood cells of rats: in vivo effects. *Eur J Haematol*. 1993;51:86-92.
- (104) Sarkar S, Yadav P, Bhatnagar D. Cadmium-induced lipid peroxidation and the antioxidant system in rat erythrocytes: the role of antioxidants. *J Trace Elem Med Biol*. 1997;11:8-13.
- (105) Sarkar S, Yadav P, Bhatnagar D. Lipid peroxidative damage on cadmium exposure and alterations in antioxidant system in rat erythrocytes: a study with relation to time. *Biometals*. 1998;11:153-157.
- (106) Palace VP, Majewski HS, Klavervkamp JF. Interactions among antioxidant defenses in liver of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) exposed to cadmium. *Can J Fish Aquat Sci*. 1993;50:156-162.
- (107) Zikic V, Stajn AS, Ognjanovic BI, Pavlovic SZ, Saicic ZS. Activities of superoxide dismutase and catalase in erythrocytes and transaminases in the plasma of carps (*Cyprinus carpio* L.) exposed to cadmium. *Physiol Res*. 1997;46:391-396.
- (108) Zikic RV, Stajn AS, Pavlovic SZ, Ognjanovic BI, Saicic ZS. Activities of superoxide dismutase and catalase in erythrocytes and plasma transaminases of goldfish (*Carassius auratus gibelio* Bloch.) exposed to cadmium. *Physiol Res*. 2001;50:105-111.

- (109) Uchida M, Teranishi H, Aoshima K, Katoh T, Kasuya M, Inadera H. Reduction of erythrocyte catalase and superoxide dismutase activities in male inhabitants of a cadmium-polluted area in Jinzu river basin, Japan. *Toxicol Lett.* 2004;151:451-457.
- (110) Wasowicz W, Gromadzinska J, Rydzynski K. Blood concentration of essential trace elements and heavy metals in workers exposed to lead and cadmium. *Int J Occup Med Environ Health.* 2001;14:223-229.
- (111) Roels HA, Buchet JP, Lauwerys RR, Sonnet J. Comparison of in vivo effect of inorganic lead and cadmium on glutathione reductase system and delta-aminolevulinate dehydratase in human erythrocytes. *Br J Ind Med.* 1975;32:181-192.
- (112) Weischer CH. Effects of diclofenac-sodium and salicylate, carticaine, lidocaine and procaine in the cadmium- and heat-induced hemolysis. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1980;18:494-499.
- (113) Valentine WN, Fink K, Paglia DE, Harris SR, Adams WS. Hereditary hemolytic anemia with human erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency. *J Clin Invest.* 1974;54:866-879.
- (114) Paglia DE, Valentine WN, Dahlgren JG. Effects of low-level lead exposure on pyrimidine 5'-nucleotidase and other erythrocyte enzymes. Possible role of pyrimidine 5'-nucleotidase in the pathogenesis of lead-induced anemia. *J Clin Invest.* 1975;56:1164-1169.
- (115) Paglia DE, Valentine WN. Characteristics of a pyrimidine-specific 5'-nucleotidase in human erythrocytes. *J Biol Chem.* 1975;250:7973-7979.
- (116) Tomokuni K, Ogata M. Comparative study of effects of lead on the activity of erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase and delta-aminolevulinate dehydratase in vivo and in vitro. *Arch Toxicol.* 1980;45:197-201.
- (117) Mohammed-Brahim B, Buchet JP, Bernard A, Lauwerys R. In vitro effects of lead, mercury and cadmium on the enzymic activity of red-blood cell pyrimidine 5'-nucleotidase. *Toxicol Lett.* 1984;20:195-199.
- (118) Mohammed-Brahim B, Buchet JP, Lauwerys R. Erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase activity in workers exposed to lead, mercury or cadmium. *Int Arch Occup Environ Health.* 1985;55:247-252.
- (119) Lee GR. Iron deficiency and iron-deficiency anemia. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999:979-1010.
- (120) Whanger PD. Effect of dietary cadmium on intracellular distribution of hepatic iron in rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1973;5:733-740.
- (121) Doyle JJ, Pfander WH. Interactions of cadmium with copper, iron, zinc, and manganese in ovine tissues. *J Nutr.* 1975;105:599-606.
- (122) Pond WG, Walker EF Jr. Effect of dietary Ca and Cd level of pregnant rats on reproduction and on dam and progeny tissue mineral concentrations. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1975;148:665-668.
- (123) Stonard MD, Webb M. Influence of dietary cadmium on the distribution of the essential metals copper, zinc and iron in tissues of the rat. *Chem Biol Interact.* 1976;15:349-363.
- (124) Julshamn K, Utne F, Braekkan OR. Interactions of cadmium with copper, zinc and iron in different organs and tissues of the rat. *Acta Pharmacol Toxicol.* 1977;41:515-524.
- (125) Petering HG. Some observations on the interaction of zinc, copper, and iron metabolism in lead and cadmium toxicity. *Environ Health Perspect.* 1978;25:141-145.
- (126) Petering HG, Choudhury H, Stemmer KL. Some effects of oral ingestion of cadmium on zinc, copper, and iron metabolism. *Environ Health Perspect.* 1979;28:97-106.
- (127) Whanger PD. Cadmium effects in rats on tissue iron, selenium, and blood pressure; blood and hair cadmium in some oregon residents. *Environ Health Perspect.* 1979;28:115-121.
- (128) Eakin DJ, Schroeder LA, Whanger PD, Weswig PH. Cadmium and nickel influence on blood pressure, plasma renin, and tissue mineral concentrations. *Am J Physiol.* 1980;238:E53-61.
- (129) Mahaffey KR, Capar SG, Gladen BC, Fowler BA. Concurrent exposure to lead, cadmium, and arsenic. Effects on toxicity and tissue metal concentrations in the rat. *J Lab Clin Med.* 1981;98:463-481.
- (130) Osuna O, Edds GT, Popp JA. Comparative toxicity of feeding dried urban sludge and an equivalent amount of cadmium to swine. *Am J Vet Res.* 1981;42:1542-1546.
- (131) Osuna O, Edds GT, Simpson CF. Toxicology of aflatoxin B₁, warfarin, and cadmium in young pigs: metal residues and pathology. *Am J Vet Res.* 1982;43:1395-1400.
- (132) Elsenhans B, Schmolke G, Kolb K, Stokes J, Forth W. Metal-metal interactions among dietary toxic and essential trace metals in the rat. *Ecotoxicol Environ Saf.* 1987;14:275-287.
- (133) Kostial K, Blanusa M, Maljkovic T, Kello D, Rabar I, Stara JF. Effect of a metal mixture in diet on the toxicokinetics and toxicity of cadmium, mercury and manganese in rats. *Toxicol Ind Health.* 1989;5:685-698.
- (134) Friberg L. Iron and liver administration in chronic cadmium poisoning and studies of the distribution and excretion of cadmium; experimental investigations in rabbits. *Acta Pharmacol Toxicol.* 1955;11:168-178.
- (135) Pond WG, Walker EF Jr. Cadmium-induced anemia in growing rats: prevention by oral or parenteral iron. *Nutr Rep Int.* 1972;5:365-370.
- (136) Pond WG, Walker EF Jr, Kirtland D. Cadmium-induced anemia in growing pigs: protective effect of oral or parenteral iron. *J Anim Sci.* 1973;36:1122-1124.
- (137) Sansi KAO, Pond WG. Pathology of dietary cadmium toxicity in growing rats and the protective effect of injected iron. *Nutr Reports Int.* 1974;9:407-414.
- (138) Suzuki T, Yoshida A. Effects of administration route of cadmium and iron on cadmium toxicity in rats. *Nutr Reports Int.* 1978;18:389-396.
- (139) Banis RJ, Pond WG, Walker EF Jr, O'Connor JR. Dietary cadmium, iron, and zinc interactions in the growing rat.

- Proc Soc Exp Biol Med. 1969;130:802-806.
- (140) Blalock TL, Hill CH. Studies on the role of iron in the reversal of cadmium toxicity in chicks. *Biol Trace Elem Res.* 1988;17:247-257.
 - (141) Schumann K, Friebe P, Schmolke G, Elsenhans B. State of iron repletion and cadmium tissue accumulation as a function of growth in young rats after oral cadmium exposure. *Arch Environ Contam Toxicol.* 1996;31:483-487.
 - (142) Fox MR, Fry BE Jr. Cadmium toxicity decreased by dietary ascorbic acid supplements. *Science.* 1970;169:989-991.
 - (143) Fox MR, Fry BE Jr, Harland BF, Schertel ME, Weeks CE. Effect of ascorbic acid on cadmium toxicity in the young coturnix. *J Nutr.* 1971;101:1295-1305.
 - (144) Fox MR. Protective effects of ascorbic acid against toxicity of heavy metals. *Ann N Y Acad Sci.* 1975;258:144-150.
 - (145) Maji T, Yoshida A. Therapeutic effect of dietary iron and ascorbic acid on cadmium toxicity of rats. *Nutr Rep Int.* 1974;10:139-149.
 - (146) Suzuki T, Yoshida A. Effect of dietary iron and ascorbic acid on the recovery from cadmium toxicity in rats. *Nutr Rep Int.* 1977;16:769-778.
 - (147) Suzuki T, Yoshida A. Long-term effectiveness of dietary iron and ascorbic acid in the prevention and cure of cadmium toxicity in rats. *Am J Clin Nutr.* 1978;31:1491-1498.
 - (148) Hill CH. Studies on the ameliorating effect of ascorbic acid on mineral toxicities in the chick. *J Nutr.* 1979;109:84-90.
 - (149) Webster WS. Cadmium-induced fetal growth retardation in the mouse. *Arch Environ Health.* 1978;33:36-42.
 - (150) Webster WS. Iron deficiency and its role in cadmium-induced fetal growth retardation. *J Nutr.* 1979;109:1640-1645.
 - (151) Lawford DJ. Serum changes in the rat following oral administration of cadmium. *Nature.* 1961;190:815.
 - (152) Jacobs RM, Fox MR, Aldridge MH. Changes in plasma proteins associated with the anemia produced by dietary cadmium in Japanese quail. *J Nutr.* 1969;99:119-128.
 - (153) 田丸忠良. 実験的カドミウム中毒による貧血—臓器中鉄, カドミウム量及びVD欠乏との関係—. *日本衛生学雑誌* 1980;35:573-583.
 - (154) Sugawara N, Sugawara C, Miyake H. Effects of subcutaneous and oral cadmium on iron metabolism: role of ceruloplasmin and metallothionein. *Arch Toxicol.* 1984;56:25-28.
 - (155) Elsenhans B, Kolb K, Schumann K, Forth W. The longitudinal distribution of cadmium, zinc, copper, iron, and metallothionein in the small-intestinal mucosa of rats after administration of cadmium chloride. *Biol Trace Elem Res.* 1994;41:31-46.
 - (156) Hamilton DL, Valberg LS. Relationship between cadmium and iron absorption. *Am J Physiol.* 1974;227:1033-1037.
 - (157) Schafer SG, Forth W. The influence of tin, nickel, and cadmium on the intestinal absorption of iron. *Ecotoxicol Environ Saf.* 1983;7:87-95.
 - (158) Schafer SG, Forth W. Effect of acute and subchronic exposure to cadmium on the retention of iron in rats. *J Nutr.* 1984;114:1989-1996.
 - (159) Schafer SG, Elsenhans B. Iron retention and distribution in the cadmium-induced iron deficiency. *Ecotoxicol Environ Saf.* 1985;10:128-141.
 - (160) Schafer SG, Forth W. The interaction between cadmium and iron: a review of the literature. *Trace Element Med.* 1985;2:158-162.
 - (161) Schafer SG. Dietary cadmium and the development of anaemia. *Trends Pharmacol Sci.* 1986;7:430-432.
 - (162) Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, Nussberger S, Gollan JL, Hediger MA. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature.* 1997;388:482-488.
 - (163) Picard V, Govoni G, Jabado N, Gros P. Nramp 2 (DCT1/DMT1) expressed at the plasma membrane transports iron and other divalent cations into a calcein-accessible cytoplasmic pool. *J Biol Chem.* 2000;275:35738-35745.
 - (164) Bannion DI, Abounader R, Lees PS, Bressler JP. Effect of DMT1 knockdown on iron, cadmium, and lead uptake in Caco-2 cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2003;284:C44-50.
 - (165) Tallkvist J, Bowlus CL, Lonnardal B. DMT1 gene expression and cadmium absorption in human absorptive enterocytes. *Toxicol Lett.* 2001;122:171-177.
 - (166) Huebers HA, Huebers E, Csiba E, Rummel W, Finch CA. The cadmium effect on iron absorption. *Am J Clin Nutr.* 1987;45:1007-1012.
 - (167) Sugawara N, Chen BQ, Sugawara C, Miyake H. Effect of cadmium on Fe³⁺-transferrin formation in the rat intestinal mucosa. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1988;41:50-55.
 - (168) de Jong G, van Dijk JP, van Eijk HG. The biology of transferrin. *Clin Chim Acta.* 1990;190:1-46.
 - (169) Sugawara N, Sugawara C. Interactions of cadmium compounds with endogenous iron in the intestinal tract. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1991;46:263-270.
 - (170) Richardson ME, Fox MR, Fry BE Jr. Pathological changes produced in Japanese quail by ingestion of cadmium. *J Nutr.* 1974;104:323-338.
 - (171) Suzuki KT, Yaguchi K, Ohnuki R, Nishikawa M, Yamada YK. Extent of cadmium accumulation and its effect on essential metals in liver, kidney, and body fluids. *J Toxicol Environ Health.* 1983;11:713-726.
 - (172) Suzuki KT, Ohnuki R, Yaguchi K, Yamada YK. Accumulation and chemical forms of cadmium and its effect on essential metals in rat spleen and pancreas. *J Toxicol Environ Health.* 1983;11:727-737.
 - (173) Suzuki KT, Yamada YK, Shimizu F. Essential metals and metallothionein in cadmium-induced thymic atrophy and splenomegaly. *Biochem Pharmacol.* 1981;30:1217-1222.
 - (174) Maitani T, Suzuki KT. Effect of cadmium on essential metal concentrations in testis, liver and kidney of five inbred strains of mice. *Toxicology.* 1986;42:121-130.
 - (175) Berlin M, Fredricsson B, Linge G. Bone marrow changes

- in chronic cadmium poisoning in rabbits. *Arch Environ Health*. 1961;3:176-184.
- (176) Crowe A, Morgan EH. Effect of dietary cadmium on iron metabolism in growing rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1997;145:136-146.
- (177) Axelsson B, Dahlgren SE, Piscator M. Renal lesions in the rabbit after long-term exposure to cadmium. *Arch Environ Health*. 1968;17:24-28.
- (178) Hiratsuka H, Katsuta O, Toyota N, Tsuchitani M, Akiba T, Marumo F, Umemura T. Iron deposition at mineralization fronts and osteoid formation following chronic cadmium exposure in ovariectomized rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1997;143:348-356.
- (179) Erslev AJ. Erythropoietin. *N Engl J Med*. 1991;324:1339-1344.
- (180) Krantz SB. Erythropoietin. *Blood*. 1991;77:419-434.
- (181) Ebert BL, Bunn HF. Regulation of the erythropoietin gene. *Blood*. 1999;94:1864-1877.
- (182) Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin. *Intern Med*. 2004;43:649-659.
- (183) Erslev AJ, Caro J, Miller O, Silver R. Plasma erythropoietin in health and disease. *Ann Clin Lab Sci*. 1980;10:250-257.
- (184) 堀口兵剛, 紺野信弘, 福島匡昭, 佐藤政男. カドミウム長期投与ラットで観察された貧血における腎性機序の関与について. *日本衛生学雑誌* 1995;50:188.
- (185) Horiguchi H, Sato M, Konno N, Fukushima M. Long-term cadmium exposure induces anemia in rats through hypoproduction of erythropoietin in the kidneys. *Arch Toxicol*. 1996;71:11-19.
- (186) Sakata S, Iwami K, Enoki Y, Kohzuki H, Shimizu S, Matsuda M, Moriyama T. Effects of cadmium on in vitro and in vivo erythropoiesis: erythroid progenitor cells (CFU-E), iron, and erythropoietin in cadmium-induced iron deficiency anemia. *Exp Hematol*. 1988;16:581-587.
- (187) Hiratsuka H, Katsuta O, Toyota N, Tsuchitani M, Umemura T, Marumo F. Chronic cadmium exposure-induced renal anemia in ovariectomized rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1996;137:228-236.
- (188) Umemura T. Experimental reproduction of itai-itai disease, a chronic cadmium poisoning of humans, in rats and monkeys. *Jpn J Vet Res*. 2000;48:15-28.
- (189) Shibutani M, Mitsumori K, Satoh S, Hiratsuka H, Satoh M, Sumiyoshi M, Nishijima M, Katsuki Y, Suzuki J, Nakagawa J, Akagi T, Imazawa T, Ando M. Relationship between toxicity and cadmium accumulation in rats given low amounts of cadmium chloride or cadmium-polluted rice for 22 months. *J Toxicol Sci*. 2001;26:337-358.
- (190) Horiguchi H, Kayama F, Oguma E, Willmore WG, Hradecky P, Bunn HF. Cadmium and platinum suppression of erythropoietin production in cell culture: Clinical implications. *Blood*. 2000;96:3743-3747.
- (191) Obara N, Imagawa S, Nakano Y, Suzuki N, Yamamoto M, Nagasawa T. Suppression of erythropoietin gene expression by cadmium depends on inhibition of HIF-1, not stimulation of GATA-2. *Arch Toxicol*. 2003;77:267-273.
- (192) Maxwell AP, Lappin TRJ, Johnston CF, Bridges JM, McGeown MG. Erythropoietin production in kidney tubular cells. *Br J Haematol*. 1990;74:535-539.
- (193) Loya F, Yang Y, Lin H, Goldwasser E, Albitar M. Transgenic mice carrying the erythropoietin gene promoter linked to *lacZ* express the reporter in proximal convoluted tubule cells after hypoxia. *Blood*. 1994;84:1831-1836.
- (194) Shanks JH, Lappin TRJ, Hill CM. In situ hybridization for erythropoietin messenger RNA using digoxigenin-labeled oligonucleotides. *Ann N Y Acad Sci*. 1994;718:362-365.
- (195) Shanks JH, Hill CM, Lappin TRJ, Maxwell AP. Localization of erythropoietin gene expression in proximal renal tubular cells detected by digoxigenin-labelled oligonucleotide probes. *J Pathol*. 1996;179:283-287.
- (196) Haidar MA, Loya F, Yang Y, Lin H, Glassman A, Goldwasser E, Albitar M. Electron microscopic localization of LacZ expression in the proximal convoluted tubular cells of the kidney in transgenic mice carrying chimeric erythropoietin/*lacZ* gene constructs. *J Struct Biol*. 1997;118:220-225.
- (197) Mujais SK, Beru N, Pullman TN, Goldwasser E. Erythropoietin is produced by tubular cells of the rat kidney. *Cell Biochem Biophys*. 1999;30:153-166.
- (198) Bachmann S, Hir ML, Eckardt K-U. Co-localization of erythropoietin mRNA and ecto-5'-nucleotidase immunoreactivity in peritubular cells of rats renal cortex indicates that fibroblasts produce erythropoietin. *J Histochem Cytochem*. 1993;41:335-341.
- (199) Maxwell PH, Osmond MK, Pugh CW, Heryet A, Nicholls LG, Tan CC, Doe BG, Ferguson DJ, Johnson MH, Ratcliffe PJ. Identification of the renal erythropoietin-producing cells using transgenic mice. *Kidney Int*. 1993;44:1149-1162.
- (200) Maxwell PH, Ferguson DJP, Nicholls LG, Johnson MH, Ratcliffe PJ. The interstitial response to renal injury: fibroblast-like cells show phenotypic changes and have reduced potential for erythropoietin gene expression. *Kidney Int*. 1997;52:715-724.
- (201) Koury ST, Bondurant MC, Koury MJ. Localization of erythropoietin synthesizing cells in murine kidneys by in situ hybridization. *Blood*. 1988;71:524-527.
- (202) Lacombe C, Da Silva JL, Bruneval P, Fournier JG, Wendling F, Casadevall N, Camilleri JP, Bariety J, Varet B, Tambourin P. Peritubular cells are the site of erythropoietin synthesis in the murine hypoxic kidney. *J Clin Invest*. 1988;81:620-623.
- (203) Schuster SJ, Koury ST, Bohrer M, Salceda S, Caro J. Cellular sites of extrarenal and renal erythropoietin production in anaemic rats. *Br J Haematol*. 1992;81:153-159.
- (204) Da Silva J-L, Schwartzman ML, Goodman A, Levere RD, Abraham NG. Localization of erythropoietin mRNA in the rat kidney by polymerase chain reaction. *J Cell Biochem*. 1994;54:239-246.
- (205) Darby IA, Evans BA, Fu P, Lim GB, Moritz KM, Wintour EM. Erythropoietin gene expression in fetal and adult sheep kidney. *Br J Haematol*. 1995;89:266-270.
- (206) Fisher JW, Koury S, Ducey T, Mendel S. Erythropoietin

- production by interstitial cells of hypoxic monkey kidneys. *Br J Haematol.* 1996;95:27-32.
- (207) Horiguchi H, Oguma E, Kayama F. Cadmium and cisplatin damage erythropoietin-producing proximal renal tubular cells. *Arch Toxicol.* 2006;80:680-686.
- (208) Lutton JD, Ibrahim NG, Friedland M, Levere RD. The toxic effects of heavy metals on rat bone marrow in vitro erythropoiesis: protective role of hemin and zinc. *Environ Res.* 1984;35:97-103.
- (209) Hays EF, Margaretten N. Long-term oral cadmium produces bone marrow hypoplasia in mice. *Exp Hematol.* 1985;13:229-234.
- (210) Godowicz B, Miszta H. Resistance of KP and CBA mice to cadmium chloride assessed on the basis of the bone marrow stromal cell growth in vitro. *Folia Histochem Cytobiol.* 1988;26:19-23.
- (211) Van Den Heuvel RL, Leppens H, Schoeters GE. Use of in vitro assays to assess hematotoxic effects of environmental compounds. *Cell Biol Toxicol.* 2001;17:107-116.
- (212) Radi SA, Pond WG. Effect of dietary cadmium on fate of parenterally administered ⁵⁹Fe in the weanling pig. *Nutr Reports Int.* 1979;19:695-701.
- (213) Yamano T, Shimizu M, Noda T. Comparative effects of repeated administration of cadmium on kidney, spleen, thymus, and bone marrow in 2-, 4-, and 8-month-old male Wistar rats. *Toxicol Sci.* 1998;46:393-402.
- (214) Habeebu SS, Liu J, Liu Y, Klaassen CD. Metallothionein-null mice are more susceptible than wild-type mice to chronic CdCl₂-induced bone injury. *Toxicol Sci.* 2000;56:211-219.
- (215) Hogan GR, Jackson PD. Dichotomous effects of cadmium and selenium on erythropoiesis in mice. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1986;36:674-679.
- (216) Hogan GR, Razniak SL. Split dose studies on the erythropoietic effects of cadmium. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1992;48:857-864.
- (217) Hogan GR. Cadmium treatment and lead-induced suppression of splenic erythropoiesis. *J Toxicol Environ Health.* 1992;35:1-6.
- (218) Burchiel SW, Hadley WM, Cameron CL, Fincher RH, Lim TW, Stewart CC. Flow cytometry Coulter volume analysis of lead- and cadmium-induced cellular alterations in bone marrow obtained from young adult and aged Balb/c mice. *Toxicol Lett.* 1986;34:89-94.
- (219) Burchiel SW, Hadley WM, Cameron CL, Fincher RH, Lim TW, Elias L, Stewart CC. Analysis of heavy metal immunotoxicity by multiparameter flow cytometry: correlation of flow cytometry and immune function data in B6Cf1 mice. *Int J Immunopharmacol.* 1987;9:597-610.
- (220) Institoris L, Siroki O, Undeger U, Desi I, Nagymajtenyi L. Immunotoxicological effects of repeated combined exposure by cypermethrin and the heavy metals lead and cadmium in rats. *Int J Immunopharmacol.* 1999;21:735-743.
- (221) Institoris L, Papp A, Siroki O, Banerjee BD, Desi I. Immuno- and neurotoxicological investigation of combined subacute exposure with the carbamate pesticide propoxur and cadmium in rats. *Toxicology.* 2002;178:161-173.
- (222) Institoris L, Siroki O, Desi I, Undeger U. Immunotoxicological examination of repeated dose combined exposure by dimethoate and two heavy metals in rats. *Hum Exp Toxicol.* 1999;18:88-94.
- (223) Mitsumori K, Shibutani M, Sato S, Onodera H, Nakagawa J, Hayashi Y, Ando M. Relationship between the development of hepato-renal toxicity and cadmium accumulation in rats given minimum to large amounts of cadmium chloride in the long-term: preliminary study. *Arch Toxicol.* 1998;72:545-552.
- (224) Stelzer KJ, Pazdernik TL. Cadmium-induced immunotoxicity. *Int J Immunopharmacol.* 1983;5:541-548.
- (225) Wilson EL, Burger PE, Dowdle EB. Beef-liver 5-aminolevulinic acid dehydratase. Purification and properties. *Eur J Biochem.* 1972;29:563-571.
- (226) Sommer R, Beyersmann D. Zinc and cadmium in 5-aminolevulinic acid dehydratase. Equilibrium, kinetic, and ¹¹³Cd-nmr-studies. *J Inorg Biochem.* 1984;20:131-145.
- (227) Chisolm JJ Jr. Heme metabolites in blood and urine in relation to lead toxicity and their determination. *Adv Clin Chem.* 1978;20:225-265.
- (228) 坂井 公. 鉛暴露の生化学的影響指標の検査とその評価. *産業衛生学雑誌* 1995;37:99-112.
- (229) Wada O, Ono T, Maru R, Toyokawa K. Different responses of delta-aminolevulinic acid dehydrase activity to some heavy metals in vivo. *Ind Health.* 1972;10:11-15.
- (230) Tomokuni K. Interaction of zinc and other metal on the activity of erythrocyte delta-aminolevulinic acid dehydratase in vitro. *J Toxicol Sci.* 1979;4:11-17.
- (231) Tomokuni K. The in vitro effect of metal ions on the activity of erythrocyte delta-aminolevulinic acid dehydratase. *Sangyo Igaku.* 1979;21:240-245.
- (232) Davis JR, Avram MJ. A comparison of the stimulatory effects of cadmium and zinc on normal and lead-inhibited human erythrocytic delta-aminolevulinic acid dehydratase activity in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1978;44:181-190.
- (233) Davis JR, Avram MJ. Correlation of the physicochemical properties of metal ions with their activation and inhibition of human erythrocytic delta-aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1980;55:281-290.
- (234) Farant JP, Wigfield DC. Interaction of divalent metal ions with normal and lead-inhibited human erythrocytic porphobilinogen synthase in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1987;89:9-18.
- (235) Dowla HA, Panemangalore M, Byers ME. Comparative inhibition of enzymes of human erythrocytes and plasma in vitro by agricultural chemicals. *Arch Environ Contam Toxicol.* 1996;31:107-114.
- (236) Dresner DL, Ibrahim NG, Mascarenhas BR, Levere RD. Modulation of bone marrow heme and protein synthesis by trace elements. *Environ Res.* 1982;28:55-66.
- (237) Nogueira CW, Soares FA, Nascimento PC, Muller D, Rocha JB. 2,3-Dimercaptopropane-1-sulfonic acid and meso-2,3-dimercaptosuccinic acid increase mercury- and

- cadmium-induced inhibition of delta-aminolevulinate dehydratase. *Toxicology*. 2003;184:85-95.
- (238) 千葉百子, 菊池正一. δ -アミノレブリン酸脱水酵素活性および加温処理後の活性度に対する各種金属投与の影響. *産業医学* 1974;16:226-227.
- (239) Seth TD, Agarwal LN, Satija NK, Hasan MZ. The effect of lead and cadmium on liver, kidney, and brain levels of cadmium, copper, lead, manganese, and zinc, and on erythrocyte ALA-D activity in mice. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1976;16:190-196.
- (240) Johansson-Sjoberg ML, Larsson A. The effect of cadmium on the hematology and on the activity of delta-aminolevulinic acid dehydratase (ALA-D) in blood and hematopoietic tissues of the flounder, *Pleuronectes flesus* L. *Environ Res*. 1978;17:191-204.
- (241) Farant JP, Wigfield DC. The effects of copper, zinc, mercury, and cadmium on rabbit erythrocytic uroporphobilinogen synthase in vivo. *J Anal Toxicol*. 1990;14:222-226.
- (242) Prasad AR, Datta K. Altered regulation of hepatic heme metabolism in cadmium exposed chick embryo. *Biochem Int*. 1984;8:289-298.
- (243) Prasad AR, Shanker J, Datta K. Cadmium as an inducer of chemical porphyria in chick embryo. *Indian J Exp Biol*. 1985;23:361-362.
- (244) Somashekharaiyah BV, Prasad AR. Regulation of cadmium induced porphyria by ascorbic acid in chick embryos. *Indian J Med Res*. 1991;94:387-390.
- (245) Kesten EM, Stella AM, Wider de Xifra EA, Battle AM. Effect of cadmium on porphyrin biosynthesis-I. *Int J Biochem*. 1980;12:905-908.
- (246) Jackim E. Influence of lead and other metals on fish delta-aminolevulinate dehydrase activity. *J Fish Res Board Canada*. 1973;30:560-562.
- (247) Dalwani R, Dave JM, Datta K. Alterations in hepatic heme metabolism in fish exposed to sublethal cadmium levels. *Biochem Int*. 1985;10:33-42.
- (248) Lauwerys RR, Buchet JP, Roels HA. Comparative study of effect of inorganic lead and cadmium on blood delta-aminolevulinate dehydratase in man. *Br J Ind Med*. 1973;30:359-364.
- (249) Fowler BA, Mahaffey KR. Interactions among lead, cadmium, and arsenic in relation to porphyrin excretion patterns. *Environ Health Perspect*. 1978;25:87-90.
- (250) Berlin M, Piscator M. Blood volume in normal and cadmium-poisoned rabbits. *Arch Environ Health*. 1961;2:100-107.
- (251) Bottomlay SS. Sideroblastic anemias. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999:1022-1045.
- (252) Stowe HD, Goyer RA, Medley P, Cates M. Influence of dietary pyridoxine on cadmium toxicity in rats. *Arch Environ Health*. 1974;28:209-216.
- (253) Pond WG, Yen JT. Protection by clinoptilolite or zeolite NaA against cadmium-induced anemia in growing swine. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1983;173:332-337.
- (254) Liu J, Liu Y, Habeebu SS, Klaassen CD. Metallothionein-null mice are highly susceptible to the hematotoxic and immunotoxic effects of chronic CdCl_2 exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1999;159:98-108.
- (255) 堀口兵剛. カドミウム中毒の研究を通しての衛生学のアイデンティティの追求. *日本衛生学雑誌* 2005;60:167-169.