

見なされておらず、研究はきわめて限られている。工場労働者 42 人を対象とした断面疫学調査において、カドミウム曝露と神経行動学的影響との関係が調べられている（文献 6.2.8-1）。尿中カドミウム排泄量と末梢神経障害、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ことが報告されている。一般環境やカドミウム汚染地域における住民を対象とした調査研究には、特に取り上げるべき神経系障害に関する知見は報告されていない。子供の神経系に及ぼす影響に関しては、1970 年代から 80 年代に報告がなされ、最近、きわめて微量な重金属類に曝露した子供において、腎臓及びドーパミン作動神経系が微妙な影響を受けている可能性を示唆する疫学調査も報告されている（6.2.1 腎臓影響を参照）が、共存する他の金属元素の影響も無視できないことから、明解な結論を導き出すことは難しい。

高用量のカドミウムは、ラット・マウスなど実験動物において、精巣毒性を発現することが知られていた。最近、ラットを用いた動物実験において、比較的低用量のカドミウムがアンドロゲン受容体及びエストロゲン受容体を介した性ホルモン作用を有することが、同一の研究グループによって報告された（文献 6.2.8-2、6.2.8-3）。8 週齢の Wistar 系雄ラットを去勢してテストステロンを投与すると、去勢により萎縮していた前立腺や精囊重量の増加が認められる。この去勢ラットにカドミウムを 10 µg/kg 体重の用量で 1 回ないし 2 回、腹腔内注射を行ったところ、前立腺及び精囊重量増加が認められたが、その効果は抗アンドロゲン作用を有する酢酸シプロテロン同時投与では消失した。したがって、カドミウムは、アンドロゲン受容体を介する作用を有すると結論された（文献 6.2.8-2）。他方、生後 28 日目のラットの卵巣を摘出し、エストロゲン作用を調べる試験方法である子宮肥大試験を行ったところ、5 µg/kg 体重の用量のカドミウムを 1 回腹腔内投与することによって、子宮肥大が観察された。ところが、エストロゲン作用を完全に抑える薬剤である ICI-182,780 を同時に投与すると、カドミウムによる作用は認められなかった。同様に、乳腺細胞の密度の上昇が、エストロゲンあるいはカドミウム曝露により認められ、このカドミウム曝露による影響は ICI-182,780 より抑制された。これらの影響が観察されたラットにおいて、体重減少や肝臓や腎臓における毒性は観察されていない。妊娠ラットにカドミウムを 0.5 または 5 µg/kg 体重の用量で、妊娠 12 日目と 17 日目に腹腔内投与した実験において、生まれてきた雌ラットは、生後 35 日目で体重の増加や性周期の開始時期の促進が認められた。この一連の実験によって、顕著な毒性が観察されない用量のカドミウムが女性ホルモン作用を有することが示唆された（文献 6.2.8-3）。

また、カドミウムが胎児の成長抑制を引き起こす際に胎盤の水酸化ステロイド脱水素酵素（HSD11β2）を阻害することが、ヒト胎盤の栄養細胞を用いた実験結果から示唆されているが（文献 6.2.8-4）、有害性との関係は明確ではない。

Mason (1990) は、カドミウム作業に 1 年以上従事した者を対象に、職業性のカドミウム曝露が脳下垂体-精巣系に与える影響を血液中テストステロン、黄体ホルモン、卵胞刺激ホルモンを指標として検討している。作業場の空気中カドミウム濃度から推定した累積カドミウム曝露量に依存して、腎糸球体機能及び尿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（文献 6.2.8-5）。

カドミウムの男性における生殖機能に及ぼす影響について、Gennart ら (1992) は、1988~1989 年に 83 名のカドミウム曝露作業員（平均曝露期間：24.0 年）、74 名の鉛曝露作業員（平均曝露期間：10.7 年）、70 名のマンガン曝露作業員（平均曝露期間：6.2 年）及び 138 名の非曝露群を対象に生殖能力の比較を行った。その結果、カドミウム曝露作業員の尿中カドミウム排泄量は 6.94 µg/g Cr であり、カドミウム曝露作業員以外の作業員（1 µg/g Cr 以下）に比べて有意に高値であったが、配偶者の出生率は、非曝露群の配偶者に比べて有意な差が認められなかった。このことから、カドミウム曝露が生殖能力に及ぼす影響は無いと判断された（文献 6.2.8-6）。

以上のように、カドミウムの職業曝露や通常の食品からの経口曝露による生殖毒性については、ヒトを対象とした疫学データからは現在のところ否定的である。

7. これまでの国際機関等での評価

7.1 IARC

IARC (1993) は、カドミウムとカドミウム化合物の発がん性について、ヒトにおいて発がん性があることを示す十分な証拠があるという判断により、カドミウムとカドミウム化合物をグループ 1（ヒトに対して発がん性がある）に分類した（文献 7-1）。一方では、根拠とした研究報告における曝露レベルの推定に問題点があると指摘されている（文献 6.2.6-5）。

7.2 JECFA

① 第 16 回 JECFA (1972) での評価（文献 7-2）

各国のカドミウムの曝露状況から、腎皮質のカドミウムが 200mg/kg を超えると腎機能障害がおこる可能性があり、腎のカドミウムレベルを現状（スウェーデン 30mg/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 1µg/kg 体重/日を超えなければ、腎皮質のカドミウムは 50mg/kg を超えることはありそうにないことから、PTWI として 400~500µg/人/週が提案された。

② 第 33 回 JECFA (1989) における評価（文献 7-3）

PTWI として 7µg/kg 体重/週に表現が改訂された。

③ 第 41 回 JECFA (1993) における評価（文献 7-4）

第 33 回 JECFA における評価が維持された。

④ 第 55 回 JECFA (2000) における評価（文献 7-5）

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 を下げるべきとの Järup ら (1998) の主張について検討された。職業現場でのカドミウムによる腎機能障害が発生しない尿中カドミウム排泄量を 2.5µg/g Cr（尿中カドミウム量のクレアチニン補正值）とする Järup ら (1998) の論文（文献 6.2.1-7）に基づいて推定されたパラメータからワンコンパートメントモデルを用いてカドミウムの耐容摂取量が次のように試算された。食品に含まれるカドミウムの生物学的利用率を 10% とし、体内に吸収されたカドミウムの 100% が尿中に排泄されると仮定すると、尿中カドミウム排泄量が 2.5µg/g Cr の人（体重 60kg と仮定）における食事由来のカドミウム摂取量は、0.5µg/kg 体重/日と導き出された。しかしながら、Järup ら (1998) の論文は、リスクの見積りが不正確であるとして従来の PTWI（7µg/kg 体重/週）が維持された。なお、Järup ら (1998) による腎機能障害についての評価については、第 7 章の最後に記述する。

⑤ 第 61 回 JECFA (2003) における評価（文献 7-6）

腎尿細管の機能障害は、カドミウムの毒性による重要な健康影響であることが再確認された。また、「高度な生物学的指標を用いた研究では、尿中カドミウム排泄量が 2.5µg/g Cr 以下で腎機能及び骨・カルシウム代謝の変化が示されているが、これらの変化の健康的意義が解明されていない。さらに、尿中カドミウム濃

度と腎機能に関連した生物学的指標に関して多くの研究が行われているが、研究者によって結果が一致しない。」ことが示された。

その上で、我が国の疫学調査結果も含めて評価した結果、PTWIを変更するまでの根拠がないとして、従来の PTWI が維持された。

ワンコンパートメントモデル

$$\begin{aligned} \text{食事由来の摂取推定値} &= \frac{\text{尿中カドミウム } (\mu\text{g/g Cr}) \times 1.2 \text{ (g Cr/日)}}{\text{生物学的利用率} \times \text{尿中カドミウム排泄率}} \div \text{体重 (kg)} \\ &= \frac{2.5 \text{ } (\mu\text{g/g Cr}) \times 1.2 \text{ (g Cr/日)}}{10 \text{ (}\% \text{)} \times 100 \text{ (}\% \text{)}} \div 60 \text{ (kg)} \\ &= 0.5\mu\text{g/kg 体重/日} \end{aligned}$$

7.3 WHO 飲料水水質ガイドライン値

WHO 飲料水水質ガイドライン値は、JECFA の PTWI の 10% が飲料水として割り当てられ、体重 60kg の人が 1 日当たり 2L の飲料水を飲むと仮定して、0.003mg/L と設定された (文献 7-16、7-17)。

7.4 米国環境保護庁 (US EPA)

7.4.1 経口参照用量 (RfD)

US EPA (1985) は、著しい蛋白尿を引き起こさない、もっと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曝露量を定めるために有効な毒物動態モデルにより導き出されている。食品からのカドミウム吸収率が 2.5%、飲料水から 5% である仮定すると、上記の慢性的な経口曝露におけるカドミウムの無毒性量 (NOAEL) は、食物で 0.01mg/kg 体重/日、飲料水で 0.005mg/kg 体重/日と予測できる。また、不確実係数を 10 にすると、食物の RfD で 0.001 mg/kg 体重/日、飲料水の RfD で 0.0005 mg/kg 体重/日が算出されたとしている (文献 7-18)。

7.4.2 発がん性

US EPA (1985) は、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・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 (文献 7-18)。

表 11 カドミウムの経口参照用量

影響 (Critical Effect)	用量	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
著しい蛋白尿 (慢性曝露を含 めた疫学調査)	NOAEL(water): 0.005 mg/kg 体重/日	10	1	0.0005mg/kg 体重/日
	NOAEL(food): 0.01 mg/kg 体重/日	10	1	0.001mg/kg 体重/日

※ US EPA, Drinking Water Criteria Document on Cadmium. (1985) より引用 (文献 7-18)

7.5 欧州食品安全機関 (EFSA)

EFSA (2009) は、欧州委員会からカドミウムのリスク評価の要請を受け、EFSA 内に作業部会 CONTAM パネル¹⁴を設置してリスク評価を行い、2009 年 3 月に食品からのカドミウムの耐週間摂取量 (TWI) を 2.5 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週とした (第 2 版関係 文献 6)。CONTAM パネルが行ったリスク評価の概要を以下に示す。

食品からの曝露量について最新の評価を行うため、加盟 20 ヶ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、特定目的用食品 (ダイエット食品や甘味料) 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)¹⁵を上回っていたが、根セロリ (セルリアック、0.10mg/kg 湿重量)、馬肉 (0.20mg/kg 湿重量)、魚 (0.10~0.3mg/kg 湿重量)、牡蠣を除く二枚貝 (1.0mg/kg 湿重量)、頭足類 (1.0mg/kg 湿重量、但し内蔵を除く) では、最大 20% の検体が ML を超えた。高濃度汚染地域で生産された食品、カドミウムで汚染された肥料を用いて生産された作物及びその作物由来の製品では、より高いカドミウム濃度を示す可能性がある。

EFSA が保有するデータを用いてカドミウムの食事からの曝露量を評価した。ベジタリアンや子供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曝露量は 2.3 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週 (範囲: 1.9~3.0 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週)、高曝露集団で 3.0 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週 (範囲: 2.5~3.9 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週) と推定¹⁶された。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、曝露量は 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、曝露量はそれぞれ 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曝露源であり、子供に関してはハウスダストも重要な曝露源である。

カドミウム曝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、尿中カドミウム排泄量と尿中 β 2-MG 排泄量との用量-反応関係を評価するため、これまでの研究データを基にメタアナリシスが採用された。尿中 β 2-MG 排泄量のカットオフ値としては 300 $\mu\text{g/g Cr}$ が採用された。50 歳以上の集団及び全集団における尿中カドミウム排泄量と尿中 β 2-MG 排泄量との用量-反応関係に Hill モデルを適用した (図 8)。モデルから、尿中 β 2-MG 排泄量の上昇、すなわちカットオフ値以上になる割合が 5% 増加するベンチマークドーズの信頼下限値 (BMDL₅) として尿中カドミウム排泄量 4 $\mu\text{g/g Cr}$ が導かれた。これに尿中カドミウム排泄量の個人差を考慮して CSAF 係数 (Chemical-specific adjustment factor)¹⁷3.9 を適用し、1.0 $\mu\text{g/g Cr}$ が導き出された。こ

¹⁴ 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)

¹⁵ 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曝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。

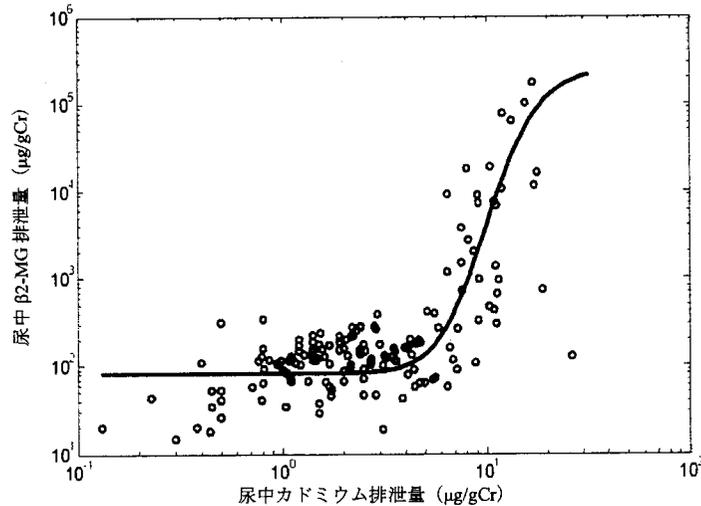
¹⁶ 高曝露集団における曝露量は、ベジタリアンの 95 パーセントイルにおける穀物と野菜からの曝露量に全集団におけるその他の食品の平均曝露量を合計したものである。

¹⁷ 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 (第 2 版関係 文献 7)。

の値は職業曝露された労働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曝露量と尿中カドミウム排泄量の関係を推定した。モデルから、50年間曝露した後、尿中カドミウム排泄量が $1.0\mu\text{g/gCr}$ となる食事からのカドミウム曝露量を推定した。50歳までに95%の人の尿中カドミウム排泄量を $1.0\mu\text{g/gCr}$ 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の判断に基づき、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。なお、発がん性については、職業曝露、高濃度汚染地域住民の曝露、一般集団の曝露によって肺、子宮内膜、膀胱、乳房の発がんリスクの増加を示唆する報告に拠っているが、定量的なリスク評価を行うために十分なデータではないとしている。

欧州の成人の平均カドミウム曝露量は、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る。ベジタリアン、子供、喫煙者、高濃度汚染地域の住民などの特定のグループでは、約2倍超過している可能性がある。CONTAMパネルは、欧州における食事からのカドミウム曝露による腎機能への有害影響のリスクは極めて低いと、現状のカドミウム曝露量を可能な限り低減すべきであると結論した（第2版関係文献3）。



※ EFSA (2009) より引用 (第2版関係文献3)

図8 Hillモデル

※ Järup ら (1998) による腎機能障害についての評価

この表1の腎皮質中カドミウム濃度から上記ワンコンパートメントモデルを用いて尿中カドミウム濃度を計算すると、表1の1列目の値から2列目の値が求められる。一方、何パーセントの集団が異常になるかという割合(%)は、表1のカットオフ値の異なる9つの論文の尿中カドミウム排泄量と腎機能障害指標とを引用して、 β_2 -MG (図1: Scand J Work Environ Health, 1998, vol 24, suppl 1 p27より抜粋)及びNAGの散布図を作成し、もっとも適切な推定 (best guess) として表1を作成している。ここで、尿中カドミウム排泄量が $2.5\mu\text{g/gCr}$ 以下であれば影響は0%であるとしているのは、彼らのOSCAR研究でカドミウムの職業曝露のない集団の最大値をその値として採用しているからである。また、OSCAR研究では、尿中カドミウム排泄量が $1\mu\text{g/gCr}$ 上昇すると、腎機能障害は10%増加すると説明しているが、表1では尿中カドミウム排泄量 $1\mu\text{g/gCr}$ の上昇に対して、腎機能障害はおおよそ2～7%の増加となっている。

図1は、いくつかの集団における尿中カドミウム排泄量と尿中 β_2 -MG排泄量の上昇 (β_2 -MG尿症)に関する用量-反応データを示している。しかし、高い尿中カドミウム濃度を示す集団は、職業曝露を受けていることから、経口曝露だけでなく、吸入曝露が含まれている。Friberg ら (1986) は、腎の臨界濃度 180mg/kg (尿中カドミウム排泄量 $9.0\mu\text{g/gCr}$ に相当する)になると、集団の10%に異常が出現すると推定している。カドミウムの長期にわたる経口摂取量 $70\mu\text{g/日}$ で、集団の7%に異常が出現すると、その後の推計で示している。腎皮質中カドミウム濃度 $50\mu\text{g/g}$ は、おおよそカドミウム摂取量で $50\mu\text{g/日}$ に相当するとしているが、その根拠は示されていない。

図2 (Scand J Work Environ Health, 1998 24 : suppl 1 p42より抜粋) は、ある集団における腎皮質中の平均カドミウム濃度と腎皮質中のカドミウム濃度が 50mg/kg を超える尿細管性蛋白尿の人の発生率の関係を示している。図2の発生率18%以下を拡大し、腎皮質中平均カドミウム濃度を食品からの平均カドミウム摂取量に置き換えたものが、図3 (Scand J Work Environ health, 1998 24 : suppl 1 p42より抜粋) である。ただし、その根拠は示されていない。

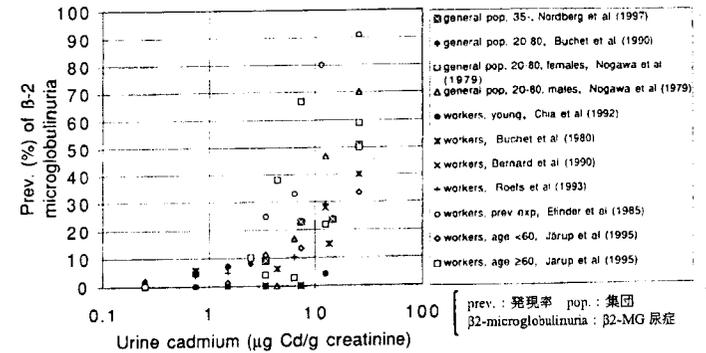
図3は、ある集団における食品からの平均カドミウム摂取量とカドミウムによる尿細管障害を有する人の発生率の関係を示している。カドミウム摂取量が30 μ g/日の場合、1%の一般集団に腎機能障害の発生がみられ、鉄欠乏の集団では5%に腎機能障害の発生がみられる。カドミウム摂取量が70 μ g/日（体重70kgと仮定するとJECFAのPTWIに相当）の場合、7%の一般集団に腎機能障害がみられ、鉄欠乏などのある過敏な集団では17%の集団に腎機能障害が出現する。これらのことから、Järupら（1998）は、腎機能障害を予防するため、カドミウムの耐容摂取量を30 μ g/日か、あるいはそれ以下に設定するように主張している。

腎皮質中Cd濃度(mg/kg)	U-Cd(μ g/g)	影響を及ぼす割合(%)
< 50	< 2.5	0
51 - 60	2.75	1
61 - 70	3.25	2
71 - 80	3.75	3
81 - 90	4.25	4
91 - 100	4.75	5
101 - 110	5.25	6
111 - 120	5.75	8
121 - 130	6.25	10
131 - 140	6.75	12
141 - 150	7.25	14
151 - 160	7.75	17
161 - 170	8.25	20
171 - 180	8.75	23
181 - 190	9.25	26
191 - 200	9.75	30
> 200	> 10.25	> 35

※ Scand J Work Environ Health (1998) vol 24, suppl 1 p28 より引用 (文献 6.2.1 - 7)

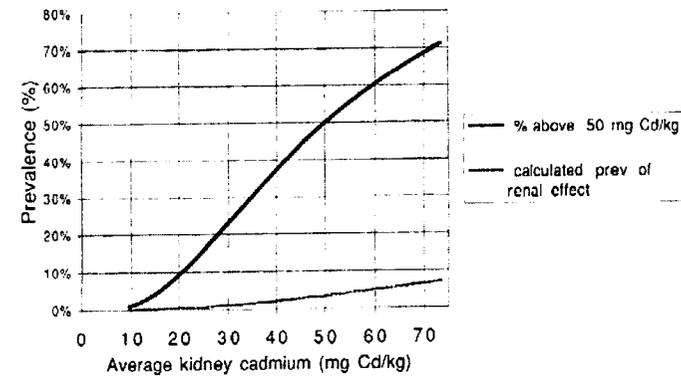
表1 腎皮質中カドミウム濃度及び尿中カドミウム排泄量(U-Cd)の腎機能に及ぼす影響

Meta-analysis of elevated U- β -2 in relation to U-Cd



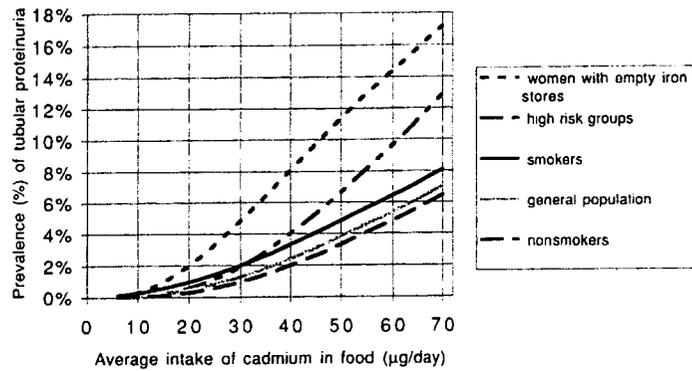
※ Scand J Work Environ Health (1998) vol 24, suppl 1 p27 より引用 (文献 6.2.1 - 7)

図1 尿中カドミウム排泄量と尿中 β 2-MG排泄量の上昇に関するメタアナリシス



※ Scand J Work Environ Health (1998) vol 24, suppl 1 p42 より引用 (文献 6.2.1 - 7)

図2 腎臓中カドミウム濃度 50mg/kg 超過者の割合と尿細管性蛋白尿の発生率算定値*



※ Scand J Work Environ Health (1998) vol 24, suppl 1 p42 より引用 (文献 6.2.1-7)

図3 カドミウム摂取量と腎に対する影響の発生率

表2 図1におけるデータ値 (尿中β2-MG)

出典	対象者数	尿中カドミウム	β2MGの異常率(%)	カットオフ値	備考
一般集団(35歳以上), Kurohara et al. (1997) Biological monitoring of cadmium exposure and renal effects in a population group residing in a polluted area in China (文献7-7)	対象 253 中継値 247	0-2µg/L	4.9	0.8mg/g Cr	
		2-5µg/L	9.0		
		5-10µg/L	22.9		
		10-20µg/L	23.7		
一般集団(20-80歳), Buchet et al. (1990) Renal effects of cadmium body burden of the general population (文献7-8)	402	0-0.51µg/24h	3.0	283µg/24h	β2MGの異常率(%)は文献中のグラフより読み取った。
		0.52-0.89µg/24h	5.0		
		0.90-1.40µg/24h	6.5		
		1.41-8.00µg/24h	7.0		
		0.4-9µg/g cr	3.9		
		5.0-9.9µg/g cr	3.8		
一般女性(20-80歳), Nagawa et al. (1979) A Study of the Relationship between Cadmium Concentrations in Urine and Renal Effects of Cadmium (文献7-9)	36	10.0-14.9µg/g cr	22.2	5mg/L	
		15-19.9µg/g cr	27.0		
		20.0-24.9µg/g cr	51.1		
		25.0-29.9µg/g cr	70.0		
		30.0-39.9µg/g cr	79.5		
		≥40.0µg/g cr	85.1		
		0-4.9µg/g cr	0		
		5.0-9.9µg/g cr	16.7		
		10.0-14.9µg/g cr	46.7		
		15-19.9µg/g cr	76.0		
一般男性(20-80歳), Nagawa et al. (1979) A Study of the Relationship between Cadmium Concentrations in Urine and Renal Effects of Cadmium (文献7-9)	49	20.0-24.9µg/g cr	69.4	5mg/L	
		25.0-29.9µg/g cr	93.2		
		≥30.0µg/g cr	93.1		
		11.5µg/g cr (平均)	4.6		
		<2µg/g cr	0		
		2-5µg/g cr	0		
労働者(若年), Chia et al. (1992) Renal Tubular Function of Cadmium Exposed Workers (文献7-10)	97	5-10µg/g cr	0	不明 (plasma creatinine-2-micro testを特用)	
		≥10µg/g cr	4.2		
		<2µg/g cr	5		
		2-9.9µg/g cr	5		
労働者, Buchet et al. (1980) Assessment of Renal Function of Workers Exposed to Inorganic Lead, Cadmium or Mercury Vapor (文献7-11)	84	10-19.9µg/g cr	15	0.2mg/g Cr	β2MGの異常率(%)は文献中のグラフより読み取った。
		≥20µg/g cr	42		
		<2µg/g cr	0		
		2-5µg/g cr	0		
労働者, Bernard et al. (1990) (文献7-12)	15	5-10µg/g cr	0	0.324mg/g Cr	β2MGの異常率(%)は文献中のグラフより読み取った。
		>10µg/g cr	27		
		<2µg/g cr	5		
労働者, Rack et al. (1993) Markers of early renal changes induced by industrial pollutants. III Application to workers exposed to cadmium (文献7-13)	30	2-10µg/g cr	10	279µg/g Cr	β2MGの異常率(%)は文献中のグラフより読み取った。
		≥10µg/g cr	28		
		≤2µg/g cr	7		
		2-5µg/g cr	25		
		5-10µg/g cr	33		
労働者, Ehnder et al. (1985) Assessment of renal function in workers previously exposed to cadmium (文献7-14)	60	10-15µg/g cr	80	0.3mg/g Cr	
		>15µg/g cr	91		
		All	40		
		<2µg/g cr	5		
		2-10µg/g cr	10		
労働者(60歳未満), Järup et al. (1994) Dose-Response Relations Between Urinary Cadmium and Tubular Proteinuria in Cadmium-Exposed Workers (文献7-15)	124	<1nmole/nmolug cr	0.8	25µg/nmolug Cr (≒223µg/g Cr)	
		1-3nmole/nmolug cr	1.1		
		3-5nmole/nmolug cr	10.8		
		5-10nmole/nmolug cr	13.2		
		10nmole/nmolug cr	33.3		
労働者(60歳以上), Järup et al. (1994) Dose-Response Relations Between Urinary Cadmium and Tubular Proteinuria in Cadmium-Exposed Workers (文献7-15)	21	<1nmole/nmolug cr	0	25µg/nmolug Cr (≒223µg/g Cr)	
		1-3nmole/nmolug cr	10.0		
		3-5nmole/nmolug cr	38.1		
		5-10nmole/nmolug cr	66.7		
		10nmole/nmolug cr	58.8		

注1: 単位は文献中の表記に基づく。

注2: 1nmole/nmolug cr ≒ 1µg/g cr.

8. 食品健康影響評価

カドミウムのヒトへの影響についての研究は、1950年代以降、スウェーデンでカドミウム取り扱ひ工場における職業曝露の健康影響調査が行われ、その後、職業曝露による腎臓機能障害と発がん影響などを中心とした疫学調査が数多く実施されてきた。また、カドミウムに汚染された地域について、欧州や中国などにおける疫学調査が実施されている。一方、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、一般環境でのカドミウム曝露に関する疫学調査が数多く実施されている。また、カドミウム中毒の用量-反応関係と毒性発現メカニズムを解明するため、実験動物によるデータも多数報告されている。今回のカドミウムによる食品健康影響評価（以下、リスク評価）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曝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必要に応じて動物実験の知見を加えて評価を行った。

8.1 有害性の確認

8.1.1 腎臓への影響

職業曝露あるいは一般環境でのカドミウム曝露を問わず、体内に取り込まれたカドミウムにより、慢性影響として腎臓機能障害が生じることが知られている。この腎臓機能障害は、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る。多くの疫学調査から、日本におけるカドミウムによる健康影響は、重篤なものから、臨床的な異常をとまわず、一般生活にも支障がない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、カドミウムの曝露量と曝露期間に応じて幅広い病像スペクトルを有することが判明している。したがって、カドミウムによる過剰曝露の所見として、腎臓機能への影響は明らかである。

8.1.2 呼吸器への影響

呼吸器に対する影響が指摘されているのは、いずれも吸入曝露による知見である。

8.1.3 カルシウム代謝及び骨への影響

近位尿細管の再吸収機能障害によって尿中へのカルシウムとリン喪失状態が慢性的に継続すると、カルシウムとリンが骨から恒常的に供給される結果、骨代謝異常が引き起こされる。このことから、カドミウムによるカルシウム・リン代謝及び骨への影響は、腎臓機能障害によるものと考えることが妥当である。

他方、細胞培養実験や動物実験の結果では、腎臓機能障害を介さずにカドミウムの骨への直接的な影響による骨量減少から骨代謝異常が生じて骨粗鬆症が生じることが示唆されている。しかし、現時点のヒトにおける臨床・疫学研究の知見では、カドミウムによるカルシウム・リン代謝及び骨への影響は、尿細管機能障害によるものと考えるのが妥当である。

8.1.4 発がん性

IARC (1993) の専門家委員会では、職業性の経気道曝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、従来のカドミウム汚染地域住民の疫学調査結果では、ヒトの経口曝露による発がん性の証拠が報告されていない。

一方、2009年3月に公表されたEFSAの評価では、職業曝露、高濃度汚染地域住民の曝露、一般集団の曝露による肺、子宮内膜、膀胱、乳房の発がんリスクの増加につ

いて触れられている。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、定量的なリスク評価のために十分な知見とは言えないが、発がんに関する知見については、引き続き注意を払っていく必要がある。

8.1.5 高血圧及び心血管系への影響

カドミウムと高血圧あるいは心血管系との関連は、カドミウムの曝露経路や曝露量、腎尿細管機能障害の有無と程度などとの関係を検討する必要があるが、低用量のカドミウム長期曝露と高血圧や心血管系影響との関係について明確な結果を示す研究報告はほとんど無い。

8.1.6 内分泌及び生殖系への影響

実験動物を対象とした実験データでは、内分泌及び生殖系への影響が示唆されているが、ヒトを対象とした疫学的データでは、肯定的な報告はほとんどない。

8.1.7 神経系への影響

神経系においては、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、脳は影響発現の場とは見なされておらず、一般環境やカドミウム汚染地域における住民を対象とした調査研究には特に取り上げるべき神経系障害に関する知見は報告されていない。

最近、きわめて微量な重金属類に曝露した子供において、腎臓及び神経系（ドーパミン作動神経系）が微妙な影響を受けているかもしれないとする疫学調査が報告されているが、これまでに確立された知見とは大きく異なること、同様なレベルの重金属曝露による子供の腎臓機能や脳に関する研究報告がほとんどなく、比較検討ができないことから、今回のリスク評価において対象としない。

8.2 用量-反応評価

カドミウム曝露の影響は、腎臓においてもっとも明白な所見を示すことは上述のとおりである。さらに、疫学調査結果から、近位尿細管がもっとも影響を受けやすいと認識されている。第61回JECFA (1972) においても、腎尿細管機能障害がもっとも重要な健康影響であることが再確認されている。したがって、今回のリスク評価においても、腎臓の近位尿細管への影響についての研究を対象とすることが適切であると考える。この種の研究は、いくつかあるが、それぞれの研究では曝露指標、影響指標、カットオフ値など対象が様々であり、リスク評価に当たってはこれらの指標について総合的な検討を行う必要がある。

8.2.1 曝露指標

我が国においては、富山県婦中町、兵庫県生野、石川県梯川流域、秋田県小坂町、長崎県対馬など、鉱山等によりカドミウムの汚染を受けた地域、海外においても、ベルギー、スウェーデン、英国、旧ソ連、中国、米国における疫学研究の報告がある。これら研究の生物学的な曝露指標としては、尿中カドミウム排泄量や血液中カドミウム濃度、食事調査から推定するカドミウム摂取量などが使用されている。

8.2.1.1 生物学的曝露指標

近位尿細管機能障害は、様々な原因により生じることから、カドミウム曝露が原因であるかを調べるため、尿中カドミウム排泄量が曝露指標として用いられてきた。体内のカドミウムは、糸球体からCd-MTとして濾過され、近位尿細管障害が無い場合には、100%近くが再吸収され、腎皮質に蓄積される。長期低濃度曝露では、尿

中カドミウム排泄量は、腎皮質負荷量を反映するため、数多くの文献で曝露指標として使われている。

尿中カドミウム排泄量を曝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、尿中カドミウム排泄量から食事由来のカドミウム摂取量を予測する必要がある。Järup ら (1998) は、腎機能障害がおこらない尿中カドミウム排泄量を $2.5\mu\text{g/g Cr}$ とする論文において、食事由来のカドミウム摂取量を推定するワンコンパートメントモデルを提唱した。すなわち、長期にわたって摂取量が有意に変化しないと仮定すると、食事由来のカドミウム摂取量は、彼らのワンコンパートメントモデルによって予測できるとしている。

しかし、カドミウムによる近位尿細管障害が生じると、カドミウムは近位尿細管で再吸収されず、尿中への排泄量は増加し、Cd-MT などとして排泄される。カドミウムによる近位尿細管障害が進行すると、尿中への劇的な排泄量の増加が観察され、腎臓中カドミウム濃度が減少することが動物実験により証明されている。ヒトにおいても、カドミウム土壌汚染地域でカドミウムに長年にわたって曝露された高齢の住民の剖検例で腎臓中カドミウム濃度が低い傾向があるとの報告がある。このように重篤な腎障害が発症している場合は、尿中カドミウム排泄量はカドミウム曝露量の指標とするのは適切ではないとみなされている。また、カドミウム摂取量と尿中カドミウム排泄量との関係は、非常に複雑であり、腎障害の程度、年齢、性別、個人差等によって生物学的利用率（吸収率）や尿中排泄率は異なることから、Järup ら (1998) が提唱したワンコンパートメントモデル等簡単な理論モデルを用いて尿中カドミウム排泄量から推定されるカドミウム摂取量を説明することは困難である。

血液中カドミウム濃度は、一般に体内蓄積量よりも直近の曝露を反映し、食事によるカドミウム摂取量の変化に数日遅れで追従する。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、血液中カドミウム濃度は、尿中カドミウム排泄量より適当であるが、カドミウム摂取量を血液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。

8.2.1.2 カドミウム摂取量

一般環境中に生活する人々のカドミウム曝露は、ほとんどが食事によるものであり、実際のカドミウム摂取量と腎臓への影響との関連が解明されれば、カドミウムの耐容摂取量の設定に非常に有効である。日本と中国では、特に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。この他に TDS や陰膳法によるカドミウム摂取量の推定がなされている。

8.2.2 影響指標

我が国においては、富山県婦中町、兵庫県生野、石川県梯川流域、秋田県小坂町、長崎県対馬など、鉱山等によりカドミウムの汚染を受けた地域、海外においても、ベルギー、スウェーデン、英国、旧ソ連、中国、米国における疫学研究の報告がある。これら疫学調査のカドミウム曝露による影響指標としては、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、NAG の尿中排泄量などが使用されている。

β_2 -MG はカドミウム曝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幅広く用いられている。NAG は、腎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。

これらの近位尿細管機能障害の影響指標は、いずれもカドミウムの作用に特異的な指標ではないため、指標のわずかな増加それ自体がカドミウムの生体への有害影響を

示している訳ではないが、カドミウム曝露が継続している場合は、近位尿細管機能障害が進行した可能性の指標となる。従来からの数多くの疫学調査データを比較する上で有効なことから、 β_2 -MG は現在でも広く用いられている。

石川県梯川の5年間及び長崎県厳原町の10年間の調査では、尿中 β_2 -MG 排泄量が初回検査時 $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 以上であった被験者で5年後あるいは10年後の調査で尿中 β_2 -MG 排泄量の上昇が認められている（文献 6.2.2-8、6.2.2-9）。同じく石川県梯川及び長崎県対馬の追跡調査において、尿中 β_2 -MG 排泄量が初回検査時 $1,000\mu\text{g/g Cr}$ であった被験者の SMR が有意に上昇しているとの報告もある（文献 6.2.7-11、6.2.7-14、6.2.7-15、6.2.6-5、6.2.7-18）。また、カットオフ値を $1,000\mu\text{g/g Cr}$ に設定している論文も数多い。

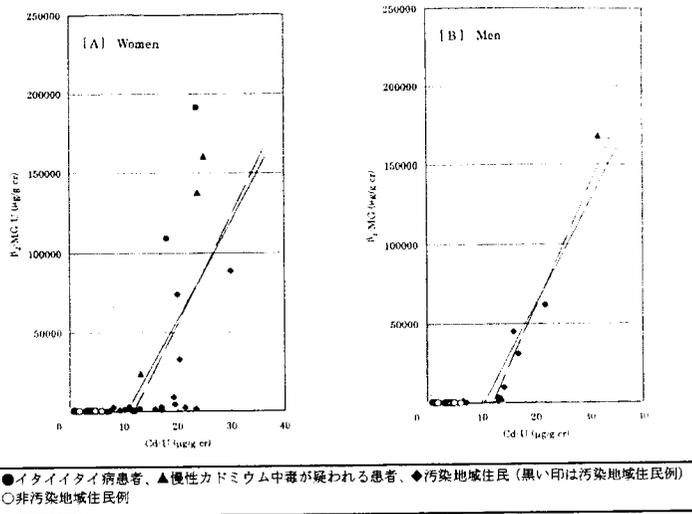
このことから、健康影響としての全容や意義が解明されていないが、尿中 β_2 -MG 排泄量が $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 以上は、カドミウム曝露の影響を鋭敏に反映している可能性があることから、尿中カドミウム排泄量などの他の指標も踏まえ、総合的に判断した上で $1,000\mu\text{g/g Cr}$ をカットオフ値（またはカドミウム曝露の影響を鋭敏に反映している値）とし、近位尿細管機能障害と摂取量の関係を表す用量-反応評価の指標とすることが適切であると考えられる。

8.2.3 曝露指標と影響指標の関連

8.2.3.1 尿中カドミウム排泄量を曝露指標とした疫学調査

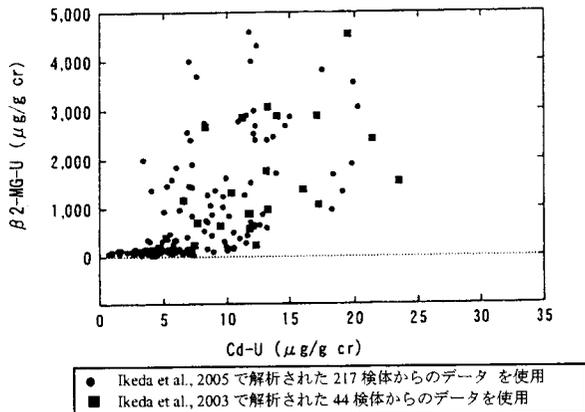
カドミウムは、長期低濃度曝露により近位尿細管機能障害をおこすことが知られており、尿中 β_2 -MG は、近位尿細管機能障害の程度を表す有用な指標の一つである。Ikeda ら (2003) は、日本国内のカドミウム汚染地域及び非汚染地域の住民を対象に行われ、地域住民の尿中カドミウム排泄量と尿中 β_2 -MG 排泄量の幾何平均値が記述されている12論文を検索した。そして、尿中 β_2 -MG 排泄量の変化から近位尿細管機能障害に係る尿中カドミウム排泄量の閾値を解析したところ、男女いずれにおいても尿中カドミウム排泄量が $10\sim 12\mu\text{g/g Cr}$ を超えた場合に尿中 β_2 -MG 排泄量が著しく上昇することを確認している（文献 8-1）（図 8）。さらに、Ikeda ら (2005) は、新たに検索した論文からデータを加え、尿中 β_2 -MG 排泄量の低いレベルについても解析し、 $1,000\mu\text{g/g Cr}$ の尿中 β_2 -MG 排泄量に相当する尿中カドミウム排泄量を $8\sim 9\mu\text{g/g Cr}$ 、尿中 β_2 -MG 排泄量を上昇させる尿中カドミウム排泄量の閾値レベルを $4\mu\text{g/g Cr}$ 以上と結論づけている（文献 8-2）（図 9）。

また、Gamo ら (2006) は、一般環境でカドミウムに曝露された住民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排泄量と β_2 -MG 尿症（尿中 β_2 -MG 排泄量が異常に上昇する症状）の用量-反応関係について、 β_2 -MG 尿症のカットオフ値を尿中 β_2 -MG 排泄量 $1,000\mu\text{g/g Cr}$ としてメタアナリシスを行い、尿中カドミウム排泄量の最大耐容レベル（ β_2 -MG 尿症になる割合が統計学的に著しく上昇しない最大幾何平均として定義）は $2\sim 3\mu\text{g/g Cr}$ であると見積もっている（文献 8-3）。



※ Ikeda M. et al (2003) より引用 (文献 8-1)

図9 尿中カドミウム上昇に対応した尿中β2-MG排泄量の変化



※ Ikeda M. et al (2005) より引用 (文献 8-2)

図10 低レベルの尿中β2-MG排泄量における尿中カドミウム排泄量

8.2.3.2 摂取量と曝露指標とした疫学調査

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人及び対照群としてカドミウム曝露を受けていない住民294人を対象に、尿中β2-MG排泄量をカドミウムの影響指標として、地域で生産された米中の平均カドミウム濃度を曝露指標として使用し、平均カドミウム濃度と汚染地域の居住期間を踏まえて、総カドミウム摂取量(一生に摂取したカドミウム量)を算出(男1,480~6,625mg、女1,483~6,620mg)し、カドミウム曝露が用量依存的に影響を与えることを確認している。また、尿中β2-MG排泄量1,000µg/g Crをβ2-MG尿症のカットオフ値に設定すると、対照群と同程度のβ2-MG尿症の有病率になる総カドミウム摂取量を男女ともに約2.0gと算定し、β2-MG尿症の増加を抑えるためには、カドミウムの累積摂取量がこの値を超えないようにすべきことが合理的であるとしている。さらに、総カドミウム摂取量2.0gから摂取期間を50年として一日あたり110µgを算出し、その値が他の研究の「閾値」ないしは摂取限界量に近いことを述べている(文献8-4)。ちなみに、この110µgをもとに体重当たりの週間摂取量を計算すると、14.4µg/kg 体重週(110µg÷53.3kg¹⁸×7日)となる。

Horiguchiら(2004)は、日本国内の低度から中程度のカドミウム曝露を受ける汚染地域4カ所¹⁹、対照地域として非汚染地域1カ所において、JECFAが定めるPTWI(7µg/kg 体重週)に近い曝露を受けている被験者を含む30歳以上の農業に従事する女性1,381人²⁰を対象にカドミウム摂取による腎機能に与える影響を調べている。米からの曝露量は、被験者各人の自家消費保有米中のカドミウム濃度と米飯の摂取量とを乗じて算出している。また、被験者の食品全体からのカドミウム摂取量は次の2つの推定方法により算出している。一方は、食品全体からのカドミウム摂取量の50%を米から摂取していると仮定して算出(推定A)し、もう一方は、米以外の農産物等の汚染濃度を全国平均であると仮定し、米以外の食品からのカドミウム平均摂取量15µg/日(過去5年間のTDS)をそれぞれの地域に加えて算出している(推定B)²¹。

食品全体からのカドミウム摂取量の推定方法

推定A = 米からの1日のカドミウム摂取量÷米からの1日カドミウム摂取量の割合(0.5)

推定B = 米からの1日カドミウム摂取量+米以外からの1日のカドミウム摂取量(15µg/日)

この結果、全地域の食品全体からのカドミウム平均摂取量は3.51µg/kg 体重週(推定A)~4.23µg/kg 体重週(推定B)、非汚染地域で0.86µg/kg 体重週(推定A)~2.43µg/kg 体重週(推定B)、汚染地域4カ所で2.27µg/kg 体重週(推定A)~6.72µg/kg 体重週(推定A)、被験者のうち17.9%(推定B)~29.8%(推定A)がJECFAのPTWI(7µg/kg 体重週)を超えていたことが確認されている(図10)。しかし、非汚染地域を含めた全ての被験者で加齢とともに尿中カドミウム排泄量、β2-MG濃度及び

¹⁸ 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)。

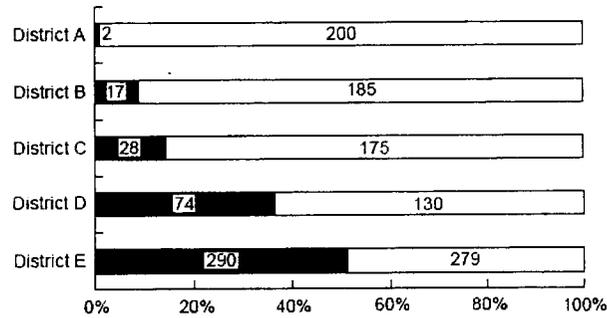
¹⁹ 調査対象地域は、1980年から1999年の間に農林水産省によって実施された米中カドミウム実態調査のデータベースに基づき、米中カドミウム濃度が0.4µg/gよりも比較的高いカドミウム濃度の米が時々みられる地域を選定した。

²⁰ 調査対象者は、農業協同組合(JA)女性部を通じて検診希望者を募ったため、少数の例外を除いて全員農家の女性である。被験者の大部分は、その地域または隣接する地域の農家出身であり、生まれたときからその地域の米を食べており、そうでない者も少なくとも結婚後の年月において自家産米を食べ続けていると見なしてよい。

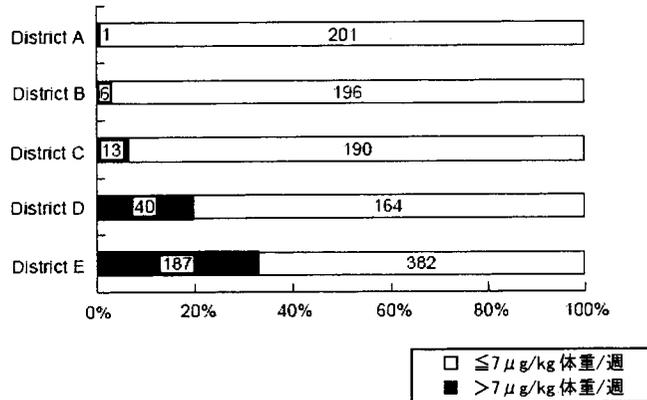
²¹ 被験者各自から調査時点で食べている味噌中のカドミウム濃度を測定したが、米と同じ傾向でカドミウム濃度が上昇した。多くの味噌は、その地域の米と大豆で作られており、米も大豆も農作物の中でカドミウムを吸収しやすく、カドミウム濃度が高い食品である。しかしながら、その他の農産物のカドミウム濃度は、米や大豆と比較して少し低めであり、海産物やその他地域からの搬入された食品を多く食べる現状の食事環境を考えれば、実際の曝露量は推定Aと推定Bから得られた値の間に存在すると考えられる。

α1-MG 濃度の上昇がみられたが、非汚染地域の被験者と比較して汚染地域の被験者に過剰な近位尿管機能障害がみられなかった。また、300μg/g Cr をカットオフ値とした β2-MG 尿症の有病率についても調べており、図 12 に示されるように地域間で被験者の有病率に統計学的な有意差が見られなかったこと及びカドミウム曝露よりも年齢の方が腎尿管機能障害の重要な要因であったと報告している（文献 8-5）。

「推定 A」

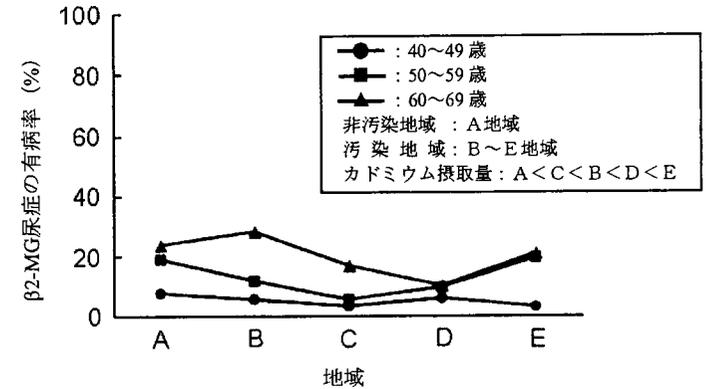


「推定 B」



※ Horiguchi H. et al (2004) より引用（文献 8-5）

図 11 カドミウム摂取量が JECFA の PTWI を超える割合



※ Horiguchi H. et al (2004) より引用（文献 8-5）

図 12 カドミウム汚染地域と非汚染地域の住民における β2-MG 尿症の有病率

8.2.3.3 JECFA による評価から推定した摂取量

第 16 回 JECFA (1972) では各国のカドミウム曝露状況から腎皮質のカドミウム蓄積量が 200mg/kg を超えると腎機能障害がおこる可能性があるとしている。カドミウム吸収率を 5%、体内負荷量の 0.005% が毎日排泄されると仮定した場合、1 日当たりのカドミウムの総摂取量が 1μg/kg 体重/日を超えなければ、腎皮質のカドミウム蓄積量は 50mg/kg を超えることはあり得そうもないことから、PTWI として 7μg/kg 体重/週を提案している。

ヒトのカドミウム長期低濃度曝露においては、全負荷の約 1/3 が腎皮質に蓄積することが知られている。カドミウムの蓄積期間を 80 年、日本人男女の平均体重を 53.3kg、カドミウム吸収率を 5%、体内負荷量の 0% が毎日排泄される、つまり体内に吸収されたカドミウムが全く排泄されずに一方的に蓄積されると仮定した場合、腎皮質のカドミウム蓄積量が 50mg/kg を超えない体重当たりの週間摂取量は、以下の JECFA の PTWI 算出と同様と考えられる計算式から 13.5μg/kg 体重/週と算出される。また、腎皮質のカドミウム蓄積量が 200mg/kg を超えると腎機能障害がおこる可能性があると言われていることから、カドミウム蓄積期間を 80 年、日本人男女の平均体重を 53.3kg、カドミウム吸収率を 5%、体内に吸収されたカドミウムが全く排泄されずに一方的に蓄積されると仮定した場合、腎機能障害がおこる可能性のある体重当たりの週間摂取量は、以下の計算式から 54.0μg/kg 体重/週と算出される。

JECFA の PTWI 算出と同様と考えられる計算式

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