

カドミウムの毒性評価に当たっての 検討事項について

平成15年6月

薬事・食品衛生審議会食品分科会毒性部会

カドミウムの毒性評価に当たっての検討事項について

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性部会

原案作成

厚生労働科学研究費補助金「食品中に残留する
カドミウムの健康影響評価について」研究班

主任研究者 櫻井治彦

分担研究者 池田正之

香山不二雄

大前和幸

平成14年7月10日、厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ諮問された「米に係るカドミウムに関する規格基準の改正の可否について」、昨年度は食品規格・毒性合同部会において1回、本年度は毒性部会において2回検討を行った。部会は、厚生労働科学研究費補助金「食品中に残留するカドミウムの健康影響評価について」研究班の主任研究者及び分担研究者、カドミウムに関する疫学・毒性学の専門家、更には臨床医学の専門家を参考人として招き精力的に議論を行ってきたところである。

本年7月に食品安全委員会が発足することから、本件を含めリスク評価については、薬事・食品衛生審議会ではなく食品安全委員会において検討が行われることになる。

このため、本部会においては、最終的な結論を得たものではないが、カドミウムの毒性評価に当たっての検討事項について、これまでの議論を取りまとめた。

1 カドミウムの低用量暴露影響に関する全般的事項

1 - 1 カドミウムとは

カドミウムは地球上に遍在する元素であり、鉱物中や土壌中等に存在する重金属である。カドミウムは、銀、銅、亜鉛等の金属とともに存在することから、我が国においても一千年以上前からの鉱山開発等により、地中から掘り出されてきており、火山活動等の影響もあり、土壌において比較的高いレベルにある。

1 - 2 体内蓄積及びその影響

カドミウムは、出生時にはほとんど体内に蓄積されていないが、加齢に伴い徐々に体内に蓄積される。多くの臓器に蓄積するが、特に肝臓と腎臓に蓄積が顕著であり、体内蓄積の 50～70%がこれら 2つの臓器に認められる。腎臓への蓄積は濃度としては最大であり、一定度の蓄積を超えると腎機能への影響が現れる。カドミウムは生体に摂取されると排泄速度が遅く、生物学的半減期が極めて長いという特性を持ち、ヒトの生物学的半減期は 10 年程度或いはそれ以上と推定されている。従ってカドミウムへの低濃度長期暴露を受けていると、数十年後に腎臓でのカドミウム濃度が有害レベルに達し腎機能障害を起こす場合がある。更に最近では同程度の曝露レベルのカドミウムが骨粗鬆症の発症要因として関連しているとの報告もある。

1 - 3 暴露及び生物学的利用

カドミウムの暴露は、食品、水、喫煙、労働環境等を通じて起こる。食品のカドミウムは、土壌、水質等に存在するカドミウムが移行したものである。カドミウムを含有する食品は多岐にわたり、更には生物学的利用も異なり、鉄、亜鉛欠乏状態において腸管からの吸収は増加するといったことが報告されており、カドミウム暴露を見積もることは必ずしも容易でない。

1 - 4 週間耐容摂取量

わが国は、火山による影響や歴史的な鉱山開発等によって土壌中のカドミウムレベルが比較的高く、農産物中のカドミウム濃度が比較的に高くなる地域が散見される。したがって科学的なデータに基づいて耐容摂取量を設定すること、及び農産物中に含まれるカドミウムの安全な水準を明らかにすることが必要となっている。しかし、長期の曝露後に成立するこの種の影響を未然に防止するための耐容摂取量を明らかにすることは容易ではない。

2 吸収、分布、排泄

2 - 1 吸収（消化管からの吸収に限定）

表 1 は、食品由来 Cd の吸収率に関する過去の研究および今般大前班・香山班が実施した研究を一覧表にしたものである。消化管吸収率は、論文によって吸収率の定義が異なることを勘案して評価する必要がある。

2 - 1 - 1 体内残存率を評価した研究

Flanagan et al. (1978)、McLellan et al. (1978)、Newton et al. (1984) は、 $^{115m}\text{CdCl}_2$ 摂取 2 ~ 4 週間後に、体内 ^{115m}Cd をシンチレーションカウンターで測定し、体内残存率 2.6 ~ 7.5% と評価している。これらの研究では、全身スキヤンの前に排泄された胆汁 ~ 糞便中や尿中の ^{115m}Cd を含んでいないので、真の吸収率を低く見積もっていると考えられる。

2 - 1 - 2 摂取量と糞便中排泄量のバランスを評価した研究(摂取・排泄バランス)

Suzuki and Lu (1976) は、30 日間の Cd 摂取量平均値が $41.18 \mu\text{g/day}$ と $46.92 \mu\text{g/day}$ のときの Cd 摂取・排泄バランスは、25.4%、23.4% であった。Bunker (1984) らは、老人に 5 日間 $8.6 \mu\text{g/day}$ の Cd を摂取させたときの、Cd 摂取・排泄バランスの平均値は、-15% (範囲：-188 ~ 32%) であったと結論づけている。Berglund et al. (1994)、Vahter et al. (1996) は、4 日間 $5.7 \sim 38 \mu\text{g/day}$ の Cd を摂取したときの摂取・排泄バランスはほぼ同等になるとのべている。Horiguchi (2003、香山班) の研究では、23 ~ 73 歳の女性で平均 $477.9 \mu\text{g/week}$ の Cd 摂取では、Cd 摂取・排泄バランスと年齢は有意な負の相関があり、20 ~ 39 歳では 44.0%、40 ~ 59 歳で 1.0%、60 ~ 79 歳で -5.9% と報告している。Nomiyama et al. (2002、大前班の予備研究) の表 1 の 9 ~ 11 日のデータより計算すると、3 名の 23 ~ 25 歳女性で、平均 $8.6 \mu\text{g/day}$ の Cd 摂取では Cd 摂取・排泄バランスが -0.02%、Kikuchi et al. (2003、大前班の本研究) で 18 名の 20 ~ 23 (平均 20.8) 歳の女性で、平均 $50.0 \mu\text{g/day}$ の Cd 摂取(約 90% は米由来) では Cd 摂取・排泄バランスが約 24%、平均 $4.4 \mu\text{g/day}$ の Cd 摂取では Cd 摂取・排泄バランスが約 -24.5% (Kikuchi et al. 2003 の Table 3 の 5 ~ 11 日のデータより計算) であった。

2 - 1 - 3 腸管における真の吸収率に近いデザインの研究(吸収率近似値)

Crew et al. (2000) および Vanderpool and Reeves (2001) は Cd 安定同位体を使用することにより、Kikuchi et al. (2003、大前班) は糞便中の基礎 Cd 排泄量を差し引くことにより、すでに体内に負荷されている Cd の腸管排泄量の影響を回避するデザインを採用している。ただし、腸肝循環を介した直近に吸収された Cd の消化管への再排泄は差し引くことができないので、真の吸収

率を低めに評価していると考えられる。Crew et al. (2000)は、Cd 安定同位体を含む水を用いて小麦を水耕栽培し、32～51歳の女性3名に、16.87～18.81 µgCd を含むポリッジ（水または牛乳でオートミールなどを煮た粥状のもの）を1回食べさせた結果、吸収率近似値 42%（40,42,45）としている。Kikuchi et al. (2003)は、18名の20～23歳（平均20.8）の女性で、平均50.0 µg/dayのCd 摂取（約90%は米由来）における吸収率近似値は、1日摂取群で平均47.2%（範囲：-9.4～83.3）、3日摂取群で36.6%（-9.2～73.5）であり、Crew et al. (2000)に近い値であった。一方、Vanderpool and Reeves(2001)は、¹¹³CdCl₂ をひまわりの花の付け根に注入し、収穫した種でひまわりバターを作り、14名の30～70歳（平均52）の女性に対してパンに塗って食べさせた結果、吸収率近似値は10.6±4.4%（範囲：1.6 - 18.3）と報告している。Crew et al. (2000)およびKikuchi et al. (2003)とVanderpool and Reeves(2001)との結果の相違は、摂取Cdの化学構造と特性の違いである可能性があるが、裏付ける情報はない。

以上の研究を総括すると、Cdの腸管からの見かけの吸収率は、加齢とともに大きく変化することが明らかとなっており、それには、腸管への排泄量が体内負荷量に依存して変化することが関わっていると推定される。しかし現段階においてこれらの要因を明確にするには科学的知見が十分ではなく、モデル等に用いるには不確実性が大きいと考えられる。

2 - 1 - 4 腸管吸収に影響を与える因子

Cdの腸管吸収は、鉄、カルシウム、蛋白質、食物繊維、亜鉛、銅等の影響を受ける。鉄欠乏ラットでは、2価金属イオンの腸管吸収に関与する divalent metal transporter-1 (DMT-1)の腸管での発現が増加することによりCdの腸管吸収が増加する。腸管吸収に及ぼすメタロチオネインの役割については、明確な結論は得られていない(小山等、2003)。

2 - 2 分布

吸収されたCdは、アルブミンまたはメタロチオネインと結合して運搬される。肝と腎が蓄積濃度の高い臓器であり、蓄積量は年齢、喫煙、居住場所に影響される。腎ではメタロチオネイン結合型Cdが、肝では非結合型Cdが多く蓄積される(小山等 2003)。筋肉は絶対重量が多いため総蓄積量が多い。50歳では、肝に1.5 mg/kg、腎皮質に20～40 mg/kg、他の臓器は1 mg/kg以下である(Edling 1985)。図にサル実験におけるCd投与量と臓器ごとのCd量を示した(Nordberg 1985)。

2 - 3 排泄

1976年(Tsuchiya K, 1976)および2003年(Kikuchi Y, et al. 2003)のCd非汚染地域の日本人のカドミウムの糞中・尿中一日排泄量では、いずれの年代においても、尿中排泄量は糞中排泄量の十分の一～百分の一である。Cdが胆汁中へ排泄されることは知られているが、定量的に評価できる情報は見つからなかった。その他、毛髪、乳汁、唾液などにCdは排泄されるが、量的には無視できるであろう。

3 腎機能への影響

3 - 1 イタイイタイ病の腎病変

イタイイタイ病の中心的像は「Cdによる尿細管障害が発生し、次いで骨軟化症をみる」とされている。

イタイイタイ病患者の剖検所見ことに昭和40年代以降の剖検例では1)全般的に腎萎縮を認め、2)腎の糸球体には顕著な変化がないが、3)曲尿細管上皮は高度に萎縮しており、4)間質は炎症性反応に乏しく、5)組織への石炭沈着は著明ではない等と要約されている(梶川ほか、1974)。病変が尿細管に著しく(但し炎症性細胞の浸潤を伴わない)、糸球体には著しくないことは他の研究者によっても指摘されている(Yasuda et al. 1995)。疫学研究において健康影響の指標として尿細管病変の指標である β_2 -MG(β_2 -ミクログロブリン)、 β_1 -MG(β_1 -ミクログロブリン)、RBP(レチノール結合蛋白)、NAG(N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ)が用いられていることは上記の所見と良く対応している。

3 - 2 食事由来 Cd 摂取量の経年変比

我が国の一日当り食事由来Cd摂取量(Cd-F)に関する既報値を表2に要約する。神通川流域の1960年代におけるCd-Fは約600 μ g/日とされ、他の汚染地域のいずれも300 μ g/日を超える高摂取量であったとされている(環境庁1972;喜田村1972)。非汚染地域の一般住民のCd-Fについても、かつては50 μ g/日を上回る高値が報告されているが、近年の値は40 μ g/日以下であり、1990年代では25 μ g/日程度の値が得られている(Watanabe et al., 2000)。トータル・ダイエット・スタディ(国立医薬品食品衛生研究所、2002)の結果得られた値も1980年代は26-42 μ g/日、1990年代は26-34 μ g/日の値を示し、この期間の数値を直線回帰させると経年的には0.3-0.4 μ g/年程度の低下傾向を示す。しかし、これらの日本のCd-F値は近隣諸国の9-21 μ g/日(表3)に比べるとなお2-3倍の高値にある。

3 - 3 カドミウム汚染地域の疫学

3 - 3 - 1 国外での研究

汚染地域での疫学調査研究としては国外ではベルギーで行われた Camibel Study が良く知られており、また中国でも最近 19 ヶ所の Cd 汚染地域が報告されたという。

Cadmibel Study は 1985 年から 1989 年にかけてベルギー国内での軽度汚染地域 2 ヶ所と非汚染地域 2 ヶ所の男女住民 2327 名を対象に行われた調査研究である。Cd-U 一日排泄量(幾何平均値)に従って住民を 0-0.51、0.52-0.89、0.90-1.40、1.41-8.00 $\mu\text{g}/\text{日}$ の 4 群(いずれも約 400 名/群)にわけて解析した結果では ^{252}MG ($\mu\text{g}/\text{日}$)は 99、101、107、117、RBP ($\mu\text{g}/\text{日}$)は 119、132、145、153、NAG (IU/日)は 1.53、1.70、1.75、1.89 と、いずれも最高 Cd-U 群において他群よりも有意な高値を示した (Buchet et al., 1990)。

中国での Cd 地域汚染の全容についてはなお今後の調査に待たねばならないが、そのうち江西省大余地区と浙江省温州地区については比較的詳細な報告がある。前者ではタングステン鉱山と精錬所の操業に由来して河川水(飲料水および灌漑用水として使用)が汚染され、住民の曝露が発生した。汚染地域住民の食事由来の Cd 摂取量は男子 313 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、女子 299 $\mu\text{g}/\text{日}$ (対照地域男子 63.9 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、女子 61.5 $\mu\text{g}/\text{日}$)、汚染地域住民 431 例の Cd-U は 11.3 $\mu\text{g}/\text{g cr}$ (幾何平均値)であったという。また後者は灌漑用の河川水が鉛・亜鉛精錬所の操業によって汚染されたためとされており、精錬所周辺の高度汚染地域、12km 離れた中等度汚染地域の住民の Cd-U 濃度(幾何平均値)はそれぞれ 10.7 $\mu\text{g}/\text{l}$ 、1.6 $\mu\text{g}/\text{l}$ で対照地域の 0.4 $\mu\text{g}/\text{l}$ に比して、また $^{252}\text{MG-U}$ (幾何平均値)は 531 $\mu\text{g}/\text{g cr}$ 、159 $\mu\text{g}/\text{g cr}$ で対照地域の 130 $\mu\text{g}/\text{g cr}$ に比して、高度汚染地域の値は高値であった。(樊ほか、2000)

3 - 3 - 2 国内での研究

富山県神通川流域におそらく 1950 年代をピークに発生していたと思われるイタイタイ病はその上流での鉱業活動に伴う排水により流域の水田土壌の汚染が生じ、それを介して流域住民に発生した Cd による慢性中毒症である。尿細管障害を伴う地域女性 78 名を ^{252}MG の分画排泄率に従って 5 群に分類した解析では 1%以下から 30%以上の排泄率に対応して Cd-U cr ($\mu\text{g}/\text{g cr}$: 幾何平均値)は 17.1 から 29.9 に、また $^{252}\text{MG cr}$ ($\mu\text{g}/\text{g cr}$: 幾何平均値)は 1,100 から 88,900 に上昇していた(対照群の Cd-U cr は未検、 $^{252}\text{MG cr}$ は 100)、またイタイタイ病と認定された女性患者 6 例の場合 Cd-U cr は 4.1 ~ 48.3 $\mu\text{g}/\text{g cr}$ 、 $^{252}\text{MG cr}$ は 77,200 ~ 167,600 $\mu\text{g}/\text{g cr}$ (いずれも最小 ~ 最大値)であった。かつ、これら 5 群のうち ^{252}MG 分画排泄率が 1%を超えない群でも対照群に比して尿酸・カルシウム・ナトリウム・塩素の再吸収が低下していた(Kasuya et al., 1992 ; 青島、1997)。

石川県南部を流れる梯(カケハシ)川の上流では江戸時代初期より鉱山活動

が行われ、下流流域に Cd 汚染をもたらした。この地域住民を対象に 1981～83 年に実施された調査では Cd-U cr ($\mu\text{g/g cr}$) の幾何平均値(男子：女子)は 7.5:10.1、また $_2\text{-MG}$ $_2\text{-MG-U cr}$ ($\mu\text{g/g cr}$) では 7,116 : 10,934 で対照群の 2.5:4.0 および 141:174 に比して有意な上昇を示した(木戸、1995)。

長崎県対馬の巖原町佐須地区では鉱業活動に伴い鉱滓などが堆積されており、降雨等によって生じたカドミウム含有水が、河川・井戸・灌漑水・農地等の汚染をもたらした。1979～1980 年に行われた同町(巖原-I：檜根地区、巖原-II：下原、小茂田、椎根地区)調査によれば成人(男子：女子)の Cd-U cr ($\mu\text{g/g cr}$ 、幾何平均値)は巖原-I では 20 才台の 4.3:5.0 から 70 才以上の 11.8:14.6、巖原-II では 50 才台の 6.2:9.8 から 70 才以上の 8.3:12.3 に分布し、対照地区(秋田県井川町)の 1.0:1.2(20 才台)～2.2:2.9(70 才以上)に比して高値であった。 $_2\text{-MG-U cr}$ ($\mu\text{g/g cr}$ 幾何平均値)もこれに対応して巖原-I で 20 才台 60:127 から 70 才以上 3,900:11,885、巖原-II で 50 才台 141:215 から 70 才以上 723:4,315 と対照地区の 20 才台 46:72、70 才台以上 62:158 に比べていずれも有意に上昇していた(斎藤ほか、2003)。

最近報告された新潟県下の Cd 汚染地域調査(Nakadaira and Nishi, 2003)では汚染地域住民(男子 44 名：女子 54 名)の Cd-U cr ($\mu\text{g/g cr}$ 、幾何平均値)は 2.7:4.7 で対照群(男子 21 名：女子 29 名)の 1.1:1.7 に比して上昇していたが、 $_2\text{-MG cr}$ は対照地域群に比して上昇していなかった(102:183 対 117:171)。しかし $_1\text{-MG cr}$ は 2.82:3.87 対 2.59:2.35 と女子では有意に上昇していた。汚染地域住民 34 名の自家消費米中には Cd 含有量が 1ppm あるいは 0.4ppm を上回る例が多数含まれていた。

3 - 4 特定のカドミウム汚染を伴わない地域での疫学調査

3 - 4 - 1 国外での研究

スウェーデン南部で行われた横断的調査研究(OSCAR Study)は、バッテリー工場従業員 242 名、この工場周辺の住民 206 名を含む男女計 1021 名を対象としている。この研究では Cd-U cr にならんで腎障害の指標としては $_1\text{-MG cr}$ が用いられている。重回帰分析では年齢を補正しても Cd-U cr と $_1\text{-MG cr}$ の間には男女ともに有意な相関が認められた。Cd-U cr 最低値群(<0.3 nmol Cd/mmol クレアチニン;大略 $\mu\text{g/g}$ クレアチニンに一致する)を 1 とした場合の $_1\text{-MG-U cr-uria}$ の OR は Cd-U cr に対応して上昇し、Cd-U cr が 0.3～<0.5(nmol/mmol クレアチニン)の群では OR の 95%下限値は 1 以下であったが(但し非職業暴露群のみでは 1.1)、0.5～1 群では 1.4 と 1 を上廻っていた(Jaerup et al., 2000)。

3 - 4 - 2 国内での研究

国内の2県4ヶ所(いずれも非汚染地域)の男子1,105名女子1,648名より得られた血液および尿検体を用いてCd-B、Cd-U、 $_2$ -MG-UおよびNAG-Uを分析し、重回帰分析およびロジスティック回帰分析を行なった結果、Cd-BおよびCd-Uと尿細管機能障害の指標の間に相関が認められた。(Suwazono et al., 2000)。

さらに3つの非汚染地域に居住する40-59才の労働者あるいは地域住民より得た24時間尿(2回採取)を検体として分析を行ない同様の解析を行なった結果でも、Cd-Uは腎影響指標との間で有意な相関を示した(小林ほか、2003)。

しかし国内19箇所非汚染地域に居住する農家の女性378名より1日食事検体、血液検体および尿検体を得、それぞれの検体中のCd(Cd-F、Cd-B、Cd-U)ならびに $_2$ -MG-Uなどを分析して推計学的解析を行なった結果では、Cd曝露の指標の上昇が尿細管障害指標の悪化をもたらすことを示す明らかな所見は得られなかった(Ikeda et al. 1995)。また国内30ヶ所の非汚染地区に居住する非喫煙成人女性60才についてCd-B、Cd-U、 $_2$ -MG-Uを分析し、年齢とともに重回帰分析およびロジスティック回帰分析を行った結果では、前者では年齢の交絡が大きく、後者では従属変数である $_2$ -MG-Uのカットオフ値を400 μ g/g crにするとCd-Uを有意とする所見が得られたが、1,000 μ g/g crに設定するとその有意性は消失した(Ikeda et al., 2000)。さらに国内10府県の非汚染地域地区に居住する成人女性10,753名(1府県当り約1,000名)より一時尿を得てCd-U、 $_1$ -MG-U、 $_2$ -MG-Uを分析し、重回帰分析(ステップ・アップ)に供した結果では、年齢が強い交絡因子であり、年齢の影響を除外するとCd-Uと $_1$ -MG-Uあるいは $_2$ -MG-Uの間に明らかな関連性は認められなかった(Ezaki et al., 2003a)。因みにCd-Uの上昇に伴い $_2$ -MG-Uはわずかに上昇するが、同様の変化はCa-U、Zn-U、Mg-Uと $_2$ -MG-Uの間にも認められる(Ezaki et al., 2003b)。

Suwazono et al. (2000)とEzaki et al.(2003)がともに大規模の調査でありながら相反する結果が得られた原因については、国内3ヶ所約2,800名対10ヶ所1万名強の調査規模および調査地点選定の差とともに、前者の対象者は後者より年齢幅が大きいこと(クレアチニンは年齢とともに低下するのでクレアチニン補正が逆に誤差要因として作用する可能性が大きくなる)などを要因として考えることができる。小林ほか(2003)の研究は年齢幅の狭い被験者から24時間尿を得ているのでこの点に回答を与える可能性があるが、学会抄録としての発表で、その詳細はなお明らかでない。所見の推計学的な有意性は直ちに医学的に有意であることを意味しないこと、 $_2$ -MG上昇はCd曝露に特異的でなく、Ca、Zn、Mgなど他の金属濃度とも相関すること、上昇幅の小さい $_2$ -MG上昇は医学的に直ちに有意とは云えないこと、 $_2$ -MG上昇が軽度な腎障害では可能性が観察されていること等を含めた総合的な判断が必要と思わ

れる。後段の論点はカットオフ値として用いる $_2$ -MG の値の選択とも連動している(5.および6.ii参照)。

また6府県の非汚染地域に在住する非喫煙成人女性1,482名より血液と尿検体を得、鉄欠乏性貧血がCd吸収を亢進させる可能性について検討した研究では、貧血群でCd-Uはやや上昇するがその程度は有意でなく、一般人口に認められる程度の貧血はCd負荷のリスク要因にはならないと考えられた(Tsukahara et al., 2003)。

3 - 5 Cd-U cr と $_2$ -MG-U cr との量的関係

国内汚染地域および非汚染地域住民のCd-U cr と $_2$ -MG-U cr(いずれも幾何平均値)を国際誌に報告している諸論文を資料として、汚染地域および非汚染地域成人女子についてそれぞれ29群と30群の値を得、両値間の関係を解析した研究では、Cd-U cr が低値の範囲では $_2$ -MG-U cr はほとんど上昇せず、Cd-U cr が大略10 μ g/g cr よりも高い集団では $_2$ -MGcr が急上昇することが観察された。Cd-U cr 高値群での勾配は約6,000 (μ g $_2$ -MG-U / μ g Cd-U)で低値群の勾配-25に比してはるかに大きい(Ikeda et al., 2003)。

3 - 6 Cd 汚染地域住民における $_2$ -MG-uria の予後

石川県梯川流域(Cd汚染地域)の住民(男子32名、女子42名)について土壌復元事業によりCd曝露が軽減したのち5年間観察を行なった研究では、曝露軽減の当初に $_2$ -MG-U cr < 1,000 μ g/g cr であった例ではその大部分が5年後もその範囲にとどまったが、当初から1,000 μ g/g cr であった例では5年後には $_2$ -MG-U cr はさらに上昇していた(Kido et al., 1998)。

長崎県対馬の佐須地区(Cd汚染地域)の住民46名の $_2$ -MG-U を1979年から1989年にわたって10年間観察した研究では、当初から $_2$ -MG-U cr >1,000 μ g/g cr であった16名では $_2$ -MG-U cr の幾何平均値は4,849(1979年) 7,593(1986年) 8,830(1989年)と上昇し続けたのに対し、<1,000 μ g/g cr であった30名では130(1979年) 80(1986年) 173(1989年)と著しい上昇を認めなかった(Iwata et al., 1993)。

因みにCd曝露男子労働者32名についての約10年観察の場合、当初300 μ g/g cr < $_2$ -MG-U cr < 1,500 μ g/g cr であり、かつCd-U cr が20 μ g/g cr を超えたことがない労働者では $_2$ -MG-uria に回復の徴候が認められたが、 $_2$ -MG-U cr 1,500 μ g/g cr でかつCd-U が20 μ g/g cr を超えたことがある労働者ではCd曝露を軽減あるいは終了させても $_2$ -MG-uria の進行はとまらなかった(Roels et al., 1997)。

4 カルシウム代謝及び骨への影響

4 - 1 一般的事項

Cdの慢性中毒によって骨軟化症並びに骨粗鬆症が引き起こされることは、イタイイタイ病などの例によってもよく知られていることである。そのメカニズムは、腎尿細管でのCa、リン等の再吸収障害によって骨におけるこれらのミネラルが減少する、という後天性のファンコニ症候群と説明されてきた(Nogawa et al., 1987; Aoshima et al., 1993)。しかし近年、低濃度Cd暴露集団における疫学調査によって、Cdが腎機能障害を介することなく直接骨に作用し、その結果従来考えられていたよりももっと低いレベルのCd暴露で骨粗鬆症を惹起する恐れがある、という報告が、ヨーロッパのCadmiBel studyやOscar studyだけでなく(Järup et al., 1998; Staessen, et al., 1999; Alfvén et al., 2000;)日本でも(Honda et al., 2003)されてきている。従って、Cdの骨に対する影響について検討すべき最も優先的かつ重要な課題としては、実際に腎機能を惹起しない程度のレベルのCd暴露によって骨への影響が起り得るのかどうか、またもしそうならその閾値はどれだけなのか、ということであると考えられる。

4 - 2 詳細な検討

4 - 2 - 1 Cd暴露と骨密度

Cdの骨への影響を見る上で、骨密度は最も客観的かつ直接的な指標であるが、同時に多様な因子によって影響を受けるため、多変量解析は不可欠である。上記のCadmiBel studyやOscar studyなどにおいても重回帰分析によってCd暴露と骨密度との間に負の相関を認めることから、低濃度Cd暴露の骨粗鬆症発生リスクを指摘している。しかし、これらの統計学的解釈には不自然なものが認められる。明らかに統計学的に有意でないことを無視しているものもあるが(Järup et al., 1998)その多くは、有意であってもその自由度の大きさによるfalse positiveの可能性やCdよりもはるかに大きい年齢や肥満度の影響を考慮に入れていない。実際に、香山らの低濃度Cd暴露集団でのさらに精密な調査結果でも同様の結果(骨密度に最も影響を及ぼす因子は年齢とBMIであり、Cd暴露はそれらに比較しても極めて低い影響しかない)であった(Horiguchi et al.)

4 - 2 - 2 Cd暴露と骨代謝マーカー

骨型アルカリフォスファターゼやオステオカルシン等の骨代謝マーカーによって、骨密度より前段階の骨への影響や、骨代謝回転の状態を見ることができる。しかし、高濃度Cd汚染地での代謝マーカーの調査報告はあるものの(Kido et al., 1991; Aoshima et al., 2003)低濃度Cd暴露集団での報告はま

だされていない。香山らの調査結果では、骨型アルカリフォスファターゼと尿中 NTx に見かけ上の Cd 暴露との関連が認められたが、重回帰分析では有意なものではなかった (Horiguchi et al.)。

4 - 2 - 3 Cd 暴露と骨折リスク

骨折は、骨への悪影響の最終的な帰結として発生するので、骨粗鬆症の追跡調査におけるエンドポイントとしての指標にしばしば使われる。CadmiBel study でもそのような報告があり (Staessen et al., 1999) 女性で Cd 暴露と骨折発生間に有意の関係があったとしている。しかし、この統計学的処理においては、何の合理的説明もなく、年齢の影響を除いた解析結果のみを示している。

4 - 2 - 4 Cd 暴露と尿中 Ca 排泄量

CadmiBel study で、尿中 Ca 排泄は Cd 暴露によって増加するという報告があるが (Buchet et al., 1990) その重回帰分析では腎尿細管機能を説明変数に入れていなかったため、それが腎機能の指標となるのか、あるいは骨代謝を反映するのか、まだはっきりしないところがあった。実際、香山らの低濃度 Cd 暴露集団での重回帰分析の報告では、尿中 Ca 排泄は Cd 暴露よりはむしろ腎尿細管機能により影響を受ける、という結果であった (Horiguchi et al.)。

4 - 2 - 5 Cd 暴露によるビタミン D 活性化の抑制

ビタミン D 水酸化酵素は腎尿細管に存在すると考えられており、従って高濃度 Cd 汚染地での調査結果から、Cd 中毒の腎臓機能障害によってこの酵素活性が抑制されて活性型ビタミン D が低下し、骨軟化症が発生する、というメカニズムも推定されている (Tsuritani et al., 1992) 。

しかし、低濃度汚染のビタミン D やその水酸化酵素に対する影響はいまだ不明である。

4 - 2 - 6 これらの Cd の骨への影響に対する鉄欠乏や閉経の増強作用

鉄欠乏状態になると、消化管からの Cd の吸収が亢進すると言われている (Flanagan et al., 1978) 。

従って、鉄欠乏性貧血の女性などでは骨への影響が出やすい可能性があるが、そのような調査結果はまだ得られていない。香山らの調査結果によると、Cd 暴露によって閉経期あるいはそれ以降の骨密度の低下が亢進する傾向が見られたものの、これは他の肥満度等の交絡作用である可能性が強いことが示された (Horiguchi et al.)。

5 生命予後への影響

生命予後に関する研究は日本で行われた調査が大部分で、富山県神通川流域および梯川流域、並びに長崎県対馬での調査報告である。

イタイイタイ病認定患者 95 名と年齢、性、居住歴を対応させた要観察者と推定される 95 名、対照者 95 名について、1967 年から 1987 年の 20 年間追跡調査を行った研究では、平均生存期間は、認定患者(76.95 年)、要観察者(78.53 年)、対照群(80.12 年)の順で短縮され、累積生存率でもこの順になっていた(Nakagawa, et al, 1990)。

石川県梯川流域の汚染地域住民(男子 1424 名、女子 1754 名)を対象に 1981-1982 年より 1991 年まで追跡調査を行った研究によれば、観察開始時点に β 2-MG 1000 μ g/g cr、蛋白尿 (≥ 10 mg/dl)、アミノ酸尿 (≥ 300 μ g/g cr) が認められた集団では男女ともにいずれも全死因の SMR(標準人口; 全日本人人口)が有意に上昇し、さらに女子では尿糖(≥ 20 mg/dl)でも有意に上昇していた(Nishijo et al, 1994)。

富山県神通川流域で 1967 年に行われた健康調査参加者 2101 名(男性 1566 名と女性 535 名)の死亡率に関する調査が行われた。この被験者を米中カドミウム 0.3mg/kg 以上とそれ未満との群に分けた。死亡率に米中カドミウムが与える影響について SMR と Cox 比例ハザードモデルで解析したところ、米中カドミウム 0.3mg/kg 以上の群の Cox 比例ハザード比は男性で 1.42、女性で 1.10 であり、男性で統計学的に有意に高かった(Ishihara et al., 2001)

また、神通川流域で、それぞれの部落の米中 Cd 濃度と米摂取量から求めた Cd 曝露量と死亡率との関係が、カドミウム曝露により生命予後が低下するとする研究報告がある(Kobayashi et al, 2002a)。また、同じ集団で、SMR が蛋白尿、糖尿などで判断した腎機能異常の程度について解析したところ、Cd 曝露群は、非曝露群に比べて死亡率が高いことを確認した(Matsuda et al, 2002)。

神通川水域と非神通川水系およびその混合地域とに分け、農業従事、妊娠出産回数とに関して解析したところ、これらの因子は、死亡率とに相関は見られなかった(Kobayashi et al. 2002b)。また、対馬での疫学研究では、275 名の住民を対象として調査した、SMR と腎機能、Cd 曝露量とに関して Cox 回帰モデルを用いて行ったところ、以前の Cd 曝露によると考えられる GFR の低下や尿細管障害などの指標と SMR との間には有意の相関が見られた。しかし、Cd 汚染地域全体の死亡率は必ずしも上昇していなかった。また、カドミウムの曝露と癌の罹患との相関も見られなかった(Arisawa et al., 2001)。

以上を総合して考察すると、死亡率、生命予後は、腎機能障害の程度と相関することは、ほぼどの研究でも相関を示しているが、Cd 曝露と相関があるとする報告とないとする結果の報告とが見られる。Cd 曝露による腎機能障害がまだ発

現していない集団に、死亡率や生命予後に影響があるのかを明らかにしていく必要がある。この点を明らかにするためには、さらに社会経済的環境、喫煙、飲酒の生活習慣や、それ以外の病気などの要因の解析も含めて総合的な調査がさらに必要である。また、検討すべき点は多々あり、今後、長期に渡り生命予後に関して検討をしていく必要がある。

6 その他の影響

実験動物への胃管によるカドミウム反復投与により、神経発達及び神経行動に関する影響が見られたとの報告があるが、カドミウムの注射により投与した研究では、脳血管関門に阻まれて脳へ簡単には移行しなかったとしている。カドミウムは多くのメタロ酵素、蛋白、イオンチャンネルにおいて亜鉛と置換することができ、一般的にノルアドレナリンやドーパミンの脳濃度を増加させ、神経伝達物質の産生に必要な酵素を障害する可能性がある。末梢神経は、カドミウムの長期暴露に対して感受性を有する可能性があるが、これらの影響を示す調査は限られている。成人の職業暴露の研究では、末梢神経炎、特定部位（注意力、精神運動速度、記憶力）において神経行動異常の増加が示されている。このように散発的に報告はされているが、カドミウム暴露について妥当性が確認されたバイオマーカーを用いた成人及び小児に対する環境暴露後の神経毒性に関する集団に基づいた研究はない。

また、実験動物において、カドミウムは胎盤におけるメタロチオネインの生成を誘発し、低濃度暴露後に胎盤に留まることが示され、カドミウム化合物を非経口的に数種類の齧歯類の妊娠後期に大量投与した結果、胎盤損傷、胎児死亡等が引き起こされ、妊娠初期に同様に大量投与した場合は奇形が見られたとの報告がある。しかし、ヒトや動物による経口摂取により催奇形性を示す報告はない。

カドミウムは、注射や吸入により投与された場合は発癌性があるとされ、吸入による労働者の暴露により肺癌が認められている。しかし、経口摂取によりヒトが暴露した場合に発癌性があるとする証拠はない。また、大規模集団に基づく研究では、血圧の変化や虚血性心疾患と血中及び尿中カドミウム濃度が関係については、ほとんど示されていない。

7 週間耐容摂取量の設定

7 - 1 週間耐容摂取量設定に向けた考え方

Cdの週間耐容摂取量を考えるにあたり、低濃度長期暴露の場合、最も低用量で影響が現れると考えられる腎への影響を未然に防止する観点からの用量の検討が求められる。

その為には、過去のCd暴露量を反映し、かつ腎機能と量・影響関係を示すCd-U（尿中カドミウム濃度）について、腎機能への悪影響を未然に防止する観点から、目標とする適切な値の検討が必要である。その上で、Cd-U濃度の目標値に相当するCd暴露量を推定し、週間耐容摂取量を設定するという方策が考えられる。

Cd-UからCd暴露量を推定するためには、Cdの吸収、排泄、分布を踏まえてモデル等により推定する方法が考えられるが、Cdの腸管からの見かけの吸収率は、加齢とともに大きく変化することが明らかとなっており、それには、腸管への排泄量が体内負荷量に依存して変化することが関わっていると推定される。しかし現段階においてこれらの要因を明確にするには科学的知見が十分ではなく、吸収率を用いたモデル等によるCd暴露量の推定は困難であると考えられる。その為、Cd-UからCdの暴露量を推定するためには、Cd-Uがピークに達する40歳代～50歳代のCd-U、糞中Cdといった排泄に関するデータ及びCd暴露に関するデータを収集し、これらのデータから目標とするCd-Uに相当するCd暴露量を推定するという方策が考えられる。

7 - 2 バイオマーカーの量反応関係

Cdの過去の暴露指標としてのCd-U、腎機能への影響の指標としての β_2 -MG等のバイオマーカーについては、クレアチニン補正、尿の濃縮・希釈の影響を受けること、更には年齢が強い交絡因子であることを踏まえて、量反応関係について検討する必要があると考えられる。

Cd-Uと β_2 -MG等の腎機能の影響指標との関連の推計学的な有意性は、直ちに因果関係の存在や医学的に有意であることを意味せず、これらの影響指標の変化の医学的有意性については総合的な考察が必要と思われる。

β_2 -MG値が300～1000 $\mu\text{g/gcr}$ 程度は、Cdによる腎への影響の兆候とは考えられるが、臨床的には治療は要せず放置しても一般的に悪化しないと考えられており、Cd暴露を少なくすることは望ましいが、臨床的に直ちに問題となるものではないと考えられている。また、腎への影響を β_2 -MGだけで判断することは困難であり、複数の指標を用いて総合的に判断すべきであると考えられる。

7 - 3 尿中カドミウム濃度

我が国の非汚染地域で実施されたEzakiら（2003、池田班）、Horiguchiら（香山班）の報告で観察されたCd-Uから考えると、JECFAで設定している暫定的週間耐容摂取量の推定の基礎となっているCd-U 2.5 $\mu\text{g/gcr}$ は、健康被害を未然

に防止する観点に立脚しても、依然一定程度の安全域を有していると考えられる。Cd-Uの目標値検討に当たっては、健康被害を未然に防止する観点から、これまでの我が国の研究成果等を十分にレビューし、その上で設定されるべきであると考えられる。

表1 Cd absorption from the digestive tracts.

Ref.	Year	TS*	Subjects			Source of Cd	Cd-I	Absorption-related rate	Notes
			sex	n	age				
Flanagan et al.	1978	R	M	10	24±1.1	^{115m} CdCl ₂ once at breakfast	5μCi ^{115m} Cd 25μg (22-29)	2.6±0.6	⁵¹ Cr was used as a marker of complete discharge of the ingested meal from the digestive tract. Radioactivity of ^{115m} Cd in the body was measured 1 week after ⁵¹ Cr disappeared from the feces.
			F	12	29±3.2			7.5±1.8	
McLellan et al.	1978	R	M, F	14	21 - 61			4.6±4.0	
Newton et al.	1984	R	M	7	48±11.7 (29-61)	^{115m} Cd containing crab meat once at lunch	24-166 μg ^{115m} Cd	2.7±0.9	Shrimp pellets were prepared by mixing shrimp meat with labeled ^{115m} CdCl ₂ and crabs were fed the pellets. Volunteers ate the crab meat and brown crab meat, and radioactivity of ^{115m} Cd in the volunteer's body was measured 26 days after the ingestion.
Suzuki and Lu	1976	B	M	2	35, 37	Cd in natural foods for 30 days	48.18, 46.92 μg/day	25.44, 23.38	Cd-I by duplicate meal method and Cd-F were measured for 30 days. The percentages of Cd not recovered in feces were 25.44% and 23.38%.
Bunker et al.	1984	B	M, F	23	70 - 85	Cd in natural foods for 5 days	8.6 μg/day	-15 (-188 - 32)	Cd-I by the duplicate meal method and Cd-F were measured for 5 days. Net absorption (%) was -15.
Berglund et al. and Vahter et al.	1994 and 1996	B	F	34	37±7.4	Cd in natural foods for 4 days	11.1±4.2 μg/day	2	Cd-I by the duplicate meal method and Cd-F were measured for 4 days. Average Cd-F was 98, 100 and 101% of Cd-I in 3 groups.
				23	36±8.4		16.0±7.1 μg/day	0	
				17	37±7.9		27.8±17.6 μg/day	-1	
香山	2003	B	F	25	20 - 39 40 - 59 60 - 79	Cd in natural foods for 7 days	mean 477.9 μg/week	44 1 -5.9	
Nomiyama et al.	2002	B	F	3	23 - 25	Cd in natural foods containing low Cd for 5 days	mean 8.6 μg/day	mean -0.02	days 9th to 11th: low Cd foods
Kikuchi et al.	2003	B	F	25	20.8 (20 - 23)	Cd in natural foods containing low Cd for 7 days	mean 4.4 μg/day	mean -24.5	days 5th to 11th: low Cd foods
Kikuchi et al.	2003	B	F	12	20.8 (20 - 23)	Cd in rice for 1 day	46.53±7.21	23.9 (-4.0 - 37.7)	days 1st to 11th: low Cd foods, day 12th: high Cd foods, days 13th to 20th: low Cd foods
				6		Cd in rice for 3 days	49.47±3.41 ~ 52.24 ±0.68	23.7 (-8.2 - 56.9)	days 1st to 11th: low Cd foods, days 12th to 14th: high Cd foods, days 15th to 20th: low Cd foods
Crew et al.	2000	U	F	3	32, 46, 51	¹⁰⁶ Cd containing porridge once at breakfast	18.81, 17.84, 16.87 μg	42, 40, 45	Wheat was cultivated by the hydroponic cultivation technique so as to contain the stable isotope of ¹⁰⁶ Cd, and porridge was made from the wheat. The total recovery of Cd-F over 5 days was 58, 60 and 55%.
Vanderpool and Reeves	2001	U	F	14	52±13 (30-70)	¹¹³ Cd in sunflower butter once at breakfast	14.4±5.8 μg	10.6±4.4 (1.6 - 18.3)	The stable isotope of ¹¹³ CdCl ₂ was injected into the stem-head junction of sunflowers, and sunflower butter was made from the ¹¹³ Cd-labeled sunflower kernels. Cd-F was measured for the following 21 days, and the total amount of stable isotope in feces was calculated.
Kikuchi et al.	2003	U	F	12	20.8 (20 - 23)	Cd in rice for 1 day	46.53±7.21	47.2 (-9.4 - 83.3)	days 1st to 11th: low Cd foods, day 12th: high Cd foods, days 13th to 20th: low Cd foods
				6		Cd in rice for 3 days	49.47±3.41 ~ 52.24 ±0.68	36.6 (-9.2 - 73.5)	days 1st to 11th: low Cd foods, days 12th to 14th: high Cd foods, days 15th to 20th: low Cd foods

*: TS; Type of study. B; Intake-output balance study. R; Rate of remaining radioactivity of ^{115m}Cd in the body. U: Cd uptake was the amount of labeled Cd-F subtracted from the amount of labeled

表2 国内一日当りカドミウム摂取量

年	汚染地域	μg Cd/日	非汚染地域(μg Cd/日)		文献
1955-56	富山県 神通川流域	600			環境庁 1972、喜田村 1972
	対馬 佐須川・椎根川流域	490			環境庁 1972、喜田村 1972
	宮城県 鉛川・二迫川流域	320			環境庁 1972、喜田村 1972
	群馬県 碓氷川・柳瀬川流域	400			環境庁 1972、喜田村 1972
1969	対馬4地域	215.2			斎藤ほか 2003
1976	対馬4地域	205.7	対馬2地域	50.4(主食39%)	斎藤ほか 2003
1983	対馬4地域(土壌復元)	76.8	対馬3地域	28.8	斎藤ほか 2003
1978	対馬	183.8	対馬	68.5(主食39%)	土屋と岩尾 1978
	梯川流域	122.6	石川	41.9(主食51%)	土屋と岩尾 1978
	小坂	101.3	秋田	65.2(主食27%)	土屋と岩尾 1978
1977-81			全国女性399名	37.5(米37%)	Watanabe et al. 1985
1991-7			全国女性588名	25.5(米40%)	Watanabe et al. 2000

表3 東南アジア各地 非汚染地域での一日当りカドミウム摂取量(陰膳方式)

地域	地点	($\mu\text{g Cd/日:GM}$)	文献	
韓国	4ヶ所	21.2	Moon et al.	1998
中国	4ヶ所	9.9	Zhang et al.	1997
マレーシア	クアラルンプール	9.0	Moon et al.	1996
フィリピン	マニラ	14.2	Zhang et al.	1998
台湾	台南	9.7	Ikeda et al.	1996
日本(1977-81)	全国	37.5	Watanabe et al.	1985
日本(1991-7)	全国	25.5	Watanabe et al.	2000

(いずれも成人女性)

