

この論文について、カドミウム中毒を長年研究しているFriberg et al.(1971)は「…Anwarらは論文の要約において、カドミウムを与えられた犬には病理学的変化はなかったと述べている。しかし、本文の議論のところで、彼等は高濃度（5および10 ppm）のカドミウムを含む水を与えられた2群の犬の近位尿細管に多量の脂肪を発見したこと、また、1匹の犬には萎縮した尿細管を見出したと記述している。彼等は幾匹かの犬はレプトスピラに感染していると考えたので、ある種の病変はレプトスピラのためであろうと結論した。実験に用いた犬が少ないので、このデータは僅かの価値しか持たない。そして、いずれにせよ長期間にわたるカドミウムの経口摂取が腎臓の損傷を引き起こさないであろうという証拠としてこのデータを用いることは出来ない」と述べている。なお、カドミウムの健康影響評価についてまとめたIPCSの環境保健クライテリアNo.134「カドミウム」(1992)には、Anwarらの論文は引用されていない。

従って、Anwarらの論文に基づいた、玄米中1.0 ppmは安全であるとの見解には問題があることは明らかである。

1.0 ppmというカドミウムの安全基準値はAnwarらの実験結果に75倍(100倍と言う人もいる)の安全率を掛けているから安全であると政府は主張した。100倍の安全率が掛けられているという政府の発言は、その後の「農用地土壌汚染対策地域」の指定要件が、その水田において生産される玄米中カドミウム濃度を1.0 ppmにすると決定した際にも大きな影響を与えた(浅見, 2001b)。

3) FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会(JECFA)による暫定耐容1週間摂取量

FAO/WHOの下部機関であるコーデックス食品添加物・汚染物質部会(CCFAC)で、食品中カドミウムの基準値案の検討が進んでいるが、その際、基準値の根拠となるのがJECFAの検討結果である。JECFAは1972年と1989年にカドミウム等の毒性評価について報告を出している。以下に、各報告のうちカドミウムの毒性に関する部分を訳出した。

3-1)1972年の報告書

報告書は、WHO(1972) Evaluation of certain food additives and contaminants · Mercury, lead, and cadmium, Sixteen Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, World Health Organization (Technical Report Series No.505)である。

カドミウムの毒性に関する部分は次の通りである。

カドミウム

(C)毒性評価(p.22-24)

カドミウムは明らかに非必須元素であり、生誕時の体内にはほとんど存在しないが、加齢とともに集積し、50才ごろ最大値に達する。この年齢では職業的非暴露者は平均20-30 mgのカドミウムを体内に蓄積しており、その半分から4分の3は腎臓と肝臓中に存在する。全体内負荷量は食物、水および他の環境要因からのカドミウムの吸収と関係がある。摂取されたカドミウムのうち、ごく僅かのものが吸収される—多分5%以上ではなく、疑いなく10%以下であろう。実際の数値は蛋白質、カルシウム、ビタミンDの摂取および亜鉛のよ

うな他の微量金属の摂取のような食物因子に依存するであろう。吸入カドミウムの吸収率は摂取カドミウムの吸収率よりも高く、吸入物質の物理的状态によって10-40%とされている。食物から吸収されたカドミウムは主に腎臓に集積し、肝臓や他の器官にそれよりも少ない量のカドミウムが集積する。尿中には殆ど排出されないし、腸管に排泄されるかどうかは不明である。従って、カドミウムは時間と共に体内に蓄積される。その生物学的半減期は非常に長く16年と33年の間であると推定されている。

摂取カドミウムの標的臓器は腎臓である。職業的暴露により吸入されたヒュームや粉塵では標的臓器は腎臓と肺である。腎障害は腎皮質中のカドミウム濃度が湿重量当たり200 mg/kgを超えたときに生じるであろう。腎障害は他種類の低分子量蛋白質が排泄される軽度の蛋白尿と糖尿、異常なアミノ酸尿、尿を濃縮する能力や高酸性尿を排泄する能力の欠如、あるいは他の腎尿細管障害で認められるような高カルシウム尿によって特徴付けられる。この状態は腎不全に進むことは殆どないが、高カルシウム尿はしばしば負のカルシウム平衡と骨軟化症に導くであろう。長期間にわたっての、食物と水中の高濃度のカドミウムによる環境汚染は日本におけるイタイイタイ病の原因であろうと言われてきた。この症状は骨軟化症と偽骨折を伴う尿細管性蛋白尿によって特徴づけられ、高濃度のカドミウム米を食べていた50才以上の多産女性で認められている。尿中へのカドミウムの排泄は腎障害の進行と共に増加する。この結果、腎臓中のカドミウム濃度は減少するので、より進行した患者では腎臓中カドミウム濃度は低下するであろう。男性のカドミウム吸収増加が高血圧や睾丸の萎縮に関連するという証拠は、まだ見出されていない。カドミウム暴露が前立腺ガンを引き起こしたという報告については、今のところそのことが立証されていない。

カドミウム暴露の「許容」レベルの決定が、腎皮質中のカドミウムのいわゆる「正常」値および「限界値」を含む計算、ならびに既知の腎皮質中へのカドミウムの蓄積速度に基づいて試算された。職業的カドミウム暴露のない成人の腎皮質中カドミウムレベルは、スエーデンでは平均約30 mg/kg湿重量、アメリカ合衆国では25-50 mg/kg湿重量、日本では50-100 mg/kg湿重量であった。〔腎皮質中カドミウムの〕限界レベルは200 mg/kgであることを考慮すれば、当委員会は現在の腎臓中カドミウムレベルをこれ以上増加させるべきではないと感じている。もしも全カドミウム摂取量が1日当たり1 μ g/kg体重を超えず、吸収率5%、(体内カドミウムの長い半減期を反映して)1日の排泄量が体負荷の僅かに0.005%であると仮定すれば、腎皮質中のカドミウムレベルは50 mg/kgを超えないであろう。したがって、当委員会は暫定耐容1週間摂取量として個体当たり400-500 μ g*を提案する。しかしながら、多くの不確かな仮定に基づいているので、より正確なデータやより良い証拠が明らかにされたなら、この数字は改訂されるべきである。

現在のところ、多くの人々のカドミウム摂取量は不明であり、分析法は適切ではあるが、さらに標準化する必要がある。種々の栄養および代謝条件の下でのカドミウムの吸収と排泄については不確実な知識しかなく、また食事由来のカドミウムの過剰負荷の人々が、蛋白尿を発生するかどうかは知られていない。

現在までに実施されている食事調査によれば、環境汚染によって、ある地域では上記勧告値のカドミウムレベルに近いが、むしろそれを超えている。現在、都市大気からの吸入カドミウムによる体内全負荷量への著しい寄与はない。しかし、過剰喫煙による〔カドミウムの〕相当量の吸収はあり得る。工業や他の汚染源からの継続的環境汚染は食料中のカ

ドミウム濃度を上昇させ、将来は有害レベルに達するであろう。当委員会は、カドミウムによる現在の環境汚染を制限しさらに減少させるために、あらゆる努力を払うべきであると勧告する。

*訳注：末尾の付録2にカドミウムの暫定耐容1週間摂取量として、0.4-0.5 mg/人、0.0067-0.0083 mg/kg体重と書かている。

3-2)1989年の報告書

報告書は、WHO(1989) Evaluation of certain food additives and contaminants, Thirty-third Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, World Health Organization (Technical Report Series No.776)である。
カドミウムの毒性に関する部分は次の通りである。

カドミウム(p.28-31)

前回のカドミウムについての評価は、PTWI(provisional tolerable weekly intake=暫定耐容1週間摂取量)として1人当たり400-500 μ g (1週間当たり6.7-8.3 μ g/kg体重)と決めた第16回委員会で行った。

前回の評価以来、多くの総説が発表されたので、この会議においてPTWIを考察することになった。

カドミウムは多くの異なった領域の環境に影響を与える汚染物質である。食料は通常一般住民に対する主要なカドミウム暴露源であり、各種のデータは現在における食物からのカドミウム摂取量は通常10-35 μ g/日であることを示している。大抵の人々にとって水はカドミウム摂取量に主要な寄与をしていないが、カドミウムが自然に高まった水があり、その結果水からのカドミウム摂取量が食事による摂取量と同量になることがある。カドミウムはまた非食料源からも摂取されうる。例えば、1日当たりタバコを20本吸うと、カドミウム摂取量がさらに1-4 μ g/日上積みされる。

ヒトの場合、カドミウムの生物学的半減期は非常に長い。低暴露レベルの場合でさえ、やがてかなりのカドミウム蓄積が、特に腎臓で認められるようになる。

腎臓、特に腎皮質は比較的低レベルのカドミウムへの慢性暴露による毒性との関係で標的臓器であると認められてきた。腎障害が起こるカドミウム標的組織濃度は、個体によって異なり、或る反応率に対して集団限界濃度(population critical concentration)(PCC)によって明確に述べる事が出来る(例えば、PCC50=人間集団の50%が個体の臨界濃度に達する腎皮質中のカドミウム濃度)。カドミウムの慢性暴露後最初に認められる有害な機能変化は、通常低分子量蛋白尿である。すなわち、140-255 μ g/日の範囲のカドミウム摂取は老人における低分子量蛋白尿と関連がある。低分子量蛋白尿は何らかの特異的な組織学的変化を伴わず、その病理学的特徴は不明確である。しかし、それは生じうる毒性の閾値の指標として用いることが出来、これに対する量-反応関係のデータに基づいてPTWIを設定することは妥当である。

評価の根拠となる集団限界濃度、特に蛋白尿が生じる際の腎皮質中カドミウム濃度に関するデータは限られている。一般に、動物実験では腎皮質カドミウム濃度が200-400 mg/kg

で腎障害が生じるという証拠があるが、より低濃度でさえ影響があるとの証拠もある。腎尿細管機能の無変化あるいは僅かな変化が認められたヒトでは、腎皮質中のカドミウムレベルは、若干の例外はあるが、カドミウム100-450 mg/kgの間にあり、腎皮質の限界濃度決定を目的にした研究では、PCC10に対して約200 mg/kgという評価が得られた。勿論、PCC10は無作用レベルを意味しない。

個体の限界濃度の量-反応関係の分析から、低分子量蛋白尿10%有症率は、70 kgのヒトが毎日200 μ gのカドミウムを45年間食物から摂取した後に認められると概算される。本質的に同様な概算は、種々の国におけるカドミウム摂取と腎臓中平均カドミウム濃度との回帰分析からも得られる。すなわち、腎皮質中200 mg/kgに対するPCC10は、毎日175 μ gのカドミウムを50年間食事から摂取した後に認められるであろう。食物からのカドミウム摂取量は通常10-35 μ g/日であるので、通常の食事からのカドミウム暴露量と有害な影響を生じさせる暴露量との間には比較的僅かの安全範囲しか存在しない。

カドミウムの摂取量100 μ g/日によって、集団の約2%が個体限界濃度を超えると概算されるので、食料および全食事中的カドミウムレベルは連続的に監視され、これ以上増加させるべきではない。食料の加工処理や調理の際のカドミウムメッキした容器の使用は中止させるべきであり、可能であるならば亜鉛メッキした用具の使用も避けるべきであると、当委員会は繰り返し述べている。ほうろうや陶器の釉薬の可溶性カドミウムは汚染源であろうし、カドミウムを主成分とする顔料や安定剤は食料と接触するプラスチックに用いるべきでない。農地に施用されたリン酸肥料と下水汚泥は重要なカドミウム汚染源であり、或る状況の下では作物中のレベルを高めるであろう。農産物のこのような汚染を最小にする努力が払われるべきである。

食物中カドミウムの吸収率を5%、また1日排泄率を全負荷量の0.005%と仮定して、当委員会は、カドミウムレベルが腎皮質中50 mg/kgを超えないためには、全摂取量は50年間連続的に約1 μ g/kg体重/日を超えるべきではないと結論した。従って、カドミウムのPTWIは7 μ g/kg体重と定められた。

PTWIは成人について、1 μ g/kg体重/日に相当する暴露を50年間以上受けた場合のカドミウム集積の概算に基づいているので、それが長期間続かず、また生涯にわたる全摂取量の著しい増加がないならば、この数字を超える逸脱は容認されるであろう。特に、カドミウム暴露は年齢によって異なるであろう。当委員会は、実際、勧告されたPTWIは、乳児と幼児による体重を基礎にしたより高いカドミウム摂取量を考慮していることに留意した。

比較的高レベルのカドミウムに暴露されているグループの生物学的モニタリングは、食物摂取の概算から得られる補足的知識を得る目的で実施されるべきである。

[カドミウムの] 毒物学に関する成書が準備された。

4) 国際化学物質安全性計画 (IPCS) によるカドミウムのクライテリア

JECFAによる1989年の報告書中カドミウムに関する項目の最後に、「[カドミウムの] 毒物学に関する成書が準備された」と書かれている。それは、IPCS(1992) Environmental Health Criteria 134 CADMIUM, pp.280, Geneva, WHOのことであろう。この本は国連環境計画、国際労働機関、世界保健機関からなる三者の合同組織である国際化学物質安全性計画

(International Programme on Chemical Safety(IPCS))によって作成された。

以下に「1. 要約と結論」のうち、ヒトに対するカドミウムの影響とヒトの健康リスクの評価についての部分(p.21-23)を訳出した。

1.6ヒトへの影響

酸化カドミウムヒュームの多量吸入暴露は肺浮腫を伴う急性肺炎を生じ、それは致命的であろう。可溶性カドミウム塩の大量経口摂取は急性胃腸炎を生じさせる。

長期間にわたるカドミウムの職業的暴露は、重症の慢性影響を、特に肺と腎臓に生じる。慢性の腎臓に対する影響は一般住民にも認められる。

高濃度の職業的暴露による肺の変化は、基本的には、慢性閉塞性気道疾患が特徴である。肺換気能テストでの早期の小さな変化は、カドミウム暴露が継続すれば呼吸不全に進展するであろう。閉塞性肺疾患による死亡率の増加が、過去において高濃度暴露された労働者に認められた。

腎皮質へのカドミウムの集積は、例えば蛋白質、グルコースおよびアミノ酸の再吸収障害を伴う腎尿細管機能異常を生じる。尿細管機能異常の特徴は、尿への低分子量蛋白質の排泄増加である。いくつかの例では糸球体濾過率が減少する。尿中カドミウムの増加は低分子量蛋白尿と比例し、急性カドミウム暴露のない場合には腎影響の指標として有用であろう。より重症の例では、尿細管と糸球体に対する影響が混在し、いくつかの例では、血中クレアチニンの増加を伴っている。大部分の労働者および一般環境の人々では、カドミウムによって生じた蛋白尿は可逆的である。

他の特徴はカルシウム代謝の異常、高カルシウム尿、腎臓結石の形成である。カドミウムの高濃度暴露は、大部分はおそらく栄養欠乏のような他の要因と組み合わさって、骨粗鬆症、骨軟化症のいずれか、またはこれら両者が発症するであろう。

長期間の職業的カドミウム暴露は肺ガン発生に寄与するであろうという証拠がある。しかし、カドミウムに暴露した労働者での観察は、混在する要因のために、その解釈は困難である。前立腺ガンについては、今日までのところ明確な結論を出せるほどの証拠はないが、その証拠も因果関係についての以前の研究からの示唆を支持するものではない。

現在カドミウムが本態性高血圧の原因であるという確定した証拠はない。大部分のデータは、カドミウムによって血圧が上昇するとの見解に反するものになっている。また、心血管疾患や脳血管疾患による死亡率増加の証拠もない。

職業的暴露を受けた労働者の集団や一般環境で暴露を受けた集団についての研究データは、暴露程度、暴露期間と腎影響の有症率との間に関係があることを示している。

約20-50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ のレベルのカドミウムに10-20年間暴露されたカドミウム労働者における低分子量蛋白尿の増加が報告されている。

1日のカドミウム摂取量が140-260 μg と推定される一般環境の汚染地域では、低分子量蛋白尿の増加という形での影響が、長期間暴露後に、若干の人々に見られる。

1.7ヒトの健康リスクの評価

1.7.1 結論

腎臓は職業的暴露集団と同様一般集団でも標的臓器と考えられる。慢性閉塞性気道疾患

は、吸入による長期間高濃度の職業的暴露と関連している。このようなカドミウムの暴露は、肺ガンの発生に寄与しているといういくつかの証拠がある。しかし、暴露労働者についての観察は混在する要因のためにその解釈が困難である。

1.7.1.1 一般住民

食物由来のカドミウムが、大部分の人々にとって主要な暴露源である。カドミウムにより汚染されていない大部分の地域における食物からの1日平均摂取量は10-40 μg である。汚染地域では1日当たり数百 μg であることが見出されている。非汚染地域では、大量の喫煙によるカドミウム吸収量は、食物由来のものとほぼ等しいであろう（引用者注：喫煙によるカドミウム摂取量は食物由来のカドミウム摂取量より少ないが、吸収率が高いために、吸収量は喫煙由来のカドミウムと食物由来のそれとがほぼ等しくなる）。

生物学的モデルにより長年、1日140-260 μg のカドミウムを摂取したヒト、または約2,000 mg以上のカドミウムを累積摂取したヒトは、カドミウム暴露と低分子量蛋白質排泄増加の関連性が推定されている。

1.7.1.2 職業的暴露集団

カドミウムの職業的暴露は、主に吸入によるが、食物やタバコによる摂取も加わる。空气中カドミウムの総量は産業衛生の実践と仕事場の種類により変化する。空气中カドミウム濃度と蛋白尿との間に暴露-反応関係が存在する。約20-50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の濃度に10-20年間暴露された労働者では、低分子量蛋白尿の有症率の増加が生じるであろう。種々のレベルのカドミウム暴露を受けたヒトの肝臓と腎臓中カドミウムの生体内測定によれば、200 mg/kgの腎皮質中濃度である労働者の約10%および300 mg/kgの腎皮質濃度である労働者の約50%が腎尿細管性蛋白尿を示した。

5) コーデックス食品添加物・汚染物質部会(CCFAC)による食品中カドミウムの最大基準値案

CCFACではGuideline Level(GL)やMaximum Level(ML)という言葉を使っている。最大基準値と同じ意味である。

CCFACは毎年3月に主にオランダにおいて開催されている。CCFACによる食品中基準値案についての検討は、1995年の第27回会議から始まったようである。そして、2002年3月に第34回会議が開催されている。初期の食品中カドミウムの最大基準値案には「米」という区分はなく、「穀物および豆類」として一括され、0.1 mg/kgとされていた。その後、穀物から「小麦粒と米」が分離され、小麦粒と米は0.2 mg/kgとされ、豆類から「大豆とピーナッツ」が分離され、大豆とピーナッツは0.2 mg/kgとされた。

現在、CCFACにおいて検討されている食品中カドミウムの最大基準値案は、デンマークによって原案が作られた。デンマークは1998年の会議に最初のDiscussion Paperを提出し、その翌年若干修正した案を提出している。その段階で米の最大基準値は0.2 mg/kgとなっていた。その後、紆余曲折を経て、2002年3月の第34回会議の結論が出されている。

すでに、2001年の第33回会議において、ふすま、胚芽、小麦粒、米、大豆、ピーナッツを除く穀類と豆類は最大基準値を0.1 mg/kgとすることで、CCFACの議論は終了している。

表1に2002年の第34回会議における結論を表示する。