

## 6.2.7 生命予後

カドミウムと生命予後との関係に関する調査によれば、神通川流域のカドミウム土壌汚染地域住民の SMR は、非汚染地域に比べて低いとの報告（文献 6.2.7 - 1、6.2.7 - 2）があったが、その後、この見解はカドミウム土壌汚染地域住民を対象とした複数の調査研究によって否定されている。すなわち、いずれの地域においても、腎機能障害の程度と生命予後の短縮との間に有意な関係が認められている（文献 6.2.7 - 3 ～ 6.2.7 - 18）。

イタイイタイ病及び要観察者は、尿蛋白や尿糖が陰性のカドミウム土壌汚染住民に比べて生存率が低く（文献 6.2.7 - 6）、生存期間はイタイイタイ病患者で 3.4 年、要観察者で 1.6 年（文献 6.2.7 - 7）短縮していたことが報告されている。また、神通川流域のカドミウム土壌汚染地域住民において、蛋白尿 10 mg/dL 以上の陽性群を、10 ～30 mg/dL、30 mg/dL 以上の 2 群に分け、腎機能障害の程度と死亡との関連を検討したところ、蛋白尿の程度と死亡リスクとの間に用量-反応関係が観察されている（文献 6.2.7 - 9）。

石川県梯川流域のカドミウム土壌汚染地域におけるコホート調査が行われた。1981 ～1982 年に行われた健康影響調査の受診者 3,178 名を約 9 年間追跡し、尿中  $\beta$ 2-MG 排泄量のカットオフ値を 1,000 $\mu$ g/g Cr に設定して、これ以上の濃度の群を陽性群、この数値未満の濃度の群を陰性群として比較検討した。その結果、陽性群の SMR は、男 129.5 (95%CI : 104.0～155.0)、女 146.0 (95% CI : 121.5～170.6) と、全国に比べて有意に高かった。同様に、陰性群の SMR は、男性で 78.0 (95% CI : 67.1～88.9)、女性で 77.2 (95% CI : 64.5～89.9) と有意に低い値であった。Cox 比例ハザードモデルを用いた解析でも、陽性群の陰性群に対する死亡のリスク比は、男 1.4、女 1.8 と有意に高かった（文献 6.2.7 - 11）。また、尿中  $\beta$ 2-MG 排泄量を 300  $\mu$ g/g Cr 未満、300 ～1,000  $\mu$ g/g Cr、1,000～10,000  $\mu$ g/g Cr、10,000  $\mu$ g/g Cr 以上の 4 群に分けて死亡と近位尿細管機能障害の用量-反応関係を検討したところ、死亡のリスク比は 300  $\mu$ g/g Cr 未満を 1 とした時、男の各群で 1.27、1.47、1.69、女では 1.58、2.04、2.43 と尿中  $\beta$ 2-MG 排泄量の増加にともなって死亡のリスク比も有意に上昇していた（文献 6.2.7 - 11）。さらに、近位尿細管機能障害の指標として尿蛋白、尿糖、尿中アミノ酸を用いて、各指標についてカットオフ値に基づき正常群と異常群に二分した場合も、各指標の陽性群の陰性群に対する死亡を指標としたリスク比が有意に上昇していた（文献 6.2.7 - 19）。なお、尿中  $\beta$ 2-MG 排泄量陽性群の SMR の上昇に寄与する死因としては、心不全、脳梗塞と腎疾患が報告されている（文献 6.2.7 - 13）。

さらに、この健康影響調査の受診者を 15 年間（文献 6.2.7 - 14）及び 20 年間（文献 6.2.7 - 15）追跡した結果では、上記の 9 年間追跡結果を支持する報告がなされている。特に、尿中カドミウム排泄量を男性では 5  $\mu$ g/g Cr 未満、5～10、10  $\mu$ g/g Cr 以上の 3 群に、女性で 5  $\mu$ g/g Cr 未満、5～10、10～30、30  $\mu$ g/g Cr 以上の 4 群に分け、5  $\mu$ g/g Cr 未満に対する 5  $\mu$ g/g Cr 以上の各群死亡のリスク比を検討したところ、男性で 1.14 (95%CI : 0.94～1.39)、1.45 (95%CI : 1.12～1.87)、女性で 1.26 (95%CI : 0.98～1.39)、1.55 (95%CI : 1.12～1.87)、1.89 (95%CI : 1.20～2.96) と濃度が増加するのにもなって死亡のリスク比が上昇することが報告されている。

長崎県対馬の厳原町（現：対馬市）のカドミウム土壌汚染地域住民健康調査受診者について、SMR の基準集団として当該地域を含む対馬の全住民（40 歳以上、22,429 人）を用いた調査が行われた。40～92 歳の男女 275 名を対象とした 7 年間の追跡調査では、尿中  $\beta$ 2-MG 排泄量が 1,000  $\mu$ g/g Cr 以上群の SMR は、男性で 147 (95% CI : 76～256)、女性で 135 (95% CI : 94～188) であり、他方、1,000  $\mu$ g/g Cr 未満の群では、男性が 67 (95% CI : 46～94)、女性が 65 (95% CI : 39～103) であった。同様の傾向は、15 年間の調査からも得られている（文献 6.2.7 - 18）。

上記の疫学調査結果は、土壌汚染地域住民におけるカドミウム曝露によって、一般的な生命予後が悪くなることを示唆している。また、基準集団の設定に際しては、土壌汚染地域内の集団だけでの比較ではなく、基準となる集団の死亡率と併せた比較が有用であることを示唆している。また、SMRを上昇させるカットオフ値として、上記の疫学調査からは、尿中カドミウム排泄量は5 µg/g Cr となる。

#### 6.2.8 神経・内分泌・生殖

カドミウムは、脳実質内にはほとんど取り込まれないため、脳は毒性発現の場とは見なされておらず、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嚢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、前立腺及び精嚢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 により抑制された。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。作業場の空气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細管機能に変化がみられたが、脳下垂体－精巣系ホルモンに対する影響はみられなかった（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  $6.94\mu\text{g/g Cr}$  であり、カドミウム曝露作業員以外の作業員 ( $1\mu\text{g/g Cr}$  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 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  $200\text{mg/kg}$  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  $30\text{mg/kg}$  湿重量、米国  $25\sim 50\text{mg/kg}$  湿重量、日本  $50\sim 100\text{mg/kg}$  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  $1\mu\text{g/kg}$  体重/日を超えなければ、腎皮質のカドミウムは  $50\text{mg/kg}$  を超えることはありそうにないことから、PTWI として  $400\sim 500\mu\text{g/人/週}$  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  $7\mu\text{g/kg}$  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  $2.5\mu\text{g/g Cr}$  (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  $2.5\mu\text{g/g Cr}$  の人 (体重  $60\text{kg}$  と仮定) における食事由来のカドミウム摂取量は、 $0.5\mu\text{g/kg}$  体重/日と導き出された。しかしながら、Järup らの論文は、リスクの見積が不正確であるとして従来の PTWI ( $7\mu\text{g/kg}$

体重/週)が維持された。なお、Järup ら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。

#### ワンコンパートメントモデル

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

#### 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  $2.5\mu\text{g/g Cr}$  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 of PTWI が維持された。

### 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、 $0.003\text{mg/L}$  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 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決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%、飲料水からが 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  $0.01\text{mg/kg}$  体重/日、飲料水で  $0.005\text{mg/kg}$  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  $0.001 \text{ mg/kg}$  体重/日、飲料水の RfD で  $0.0005 \text{ mg/kg}$  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 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。

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)

※ Järup ら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、β2-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2.5μg/g Cr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1μg/g Cr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1μg/g Cr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β2-MG排泄量の上昇(β2-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、経口曝露だけではなく、吸入曝露が含まれている。Fribergらは、腎の臨界濃度180mg/kg(尿中カドミウム排泄量9.0μg/g Cr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70μg/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50μg/gは、おおよそカドミウム摂取量で50μg/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30μg/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70μg/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30μg/日か、あるいはそれ以下に設定するように主張している。