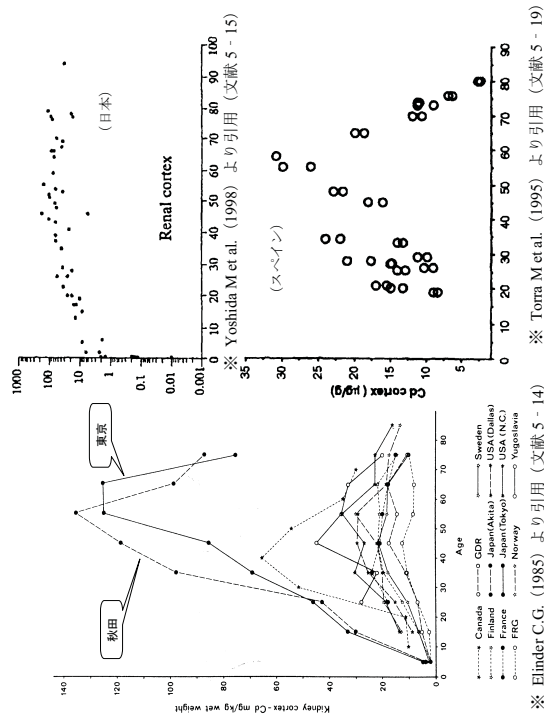


図6 腎皮質中カドミウム濃度と年齢との関係



※ Elinder C.G. (1985) より引用 (文献 5 - 14) ※ Torra M et al. (1995) より引用 (文献 5 - 19)

5.4 排泄

カドミウムは、糸球体から Cd-MT として濾過される。近位尿管障害がなく、カドミウム曝露量が高くない場合には、100%近く再吸収される。しかし、近位尿管障害が生じると、再吸収障害および腎に蓄積しているカドミウムの排泄により、尿中排泄量は増加する。長期低濃度定常的曝露では、尿中カドミウム濃度は腎皮質へのカドミウム負荷量を反映し、その平均濃度は 0.5~2.0µg/L 以下であり、おおむね負荷量の 0.01%程度が尿中に排泄される。(文献 4 - 13)

表 8 及び表 9 に約 30 年前と近年の日本人の尿中及び糞中のカドミウム排泄量を示した。汗、爪、毛髪等その他の排泄経路は無視できる。糞中に排泄されたカドミウム量は、経口摂取されるカドミウム量の 92~98% であり、腸管で吸収されなかった摂取食物中のカドミウム量を反映している。30 年間の差を見ると、対象者の性・年齢は必ずしも同じではないが、一日あたりの排泄量は減少傾向にある。ヒトにおける消化管上皮や胆汁排泄に関するデータはない。

ラット長期曝露実験では、体負荷量の約 0.03%は消化管から排泄された。ラットに静注した実験では、24 時間で 0.83~5.68%が消化管から量依存的に排泄された。

表 8 1976 年頃の日本の一般集団の糞中・尿中カドミウム一日排泄量

a) カドミウムの糞排泄 (5 日間平均)

	糞の重量		比糞 DW* (%)	カドミウム濃度		排泄 (µg/日)
	乾重量(g)	湿重量(g)		乾(ppm)	湿(ppm)	
子供 11 名 (両性とも10~15歳)	15.23±6.25	65.65±25.63	24.32±4.67	1.26±0.67	0.33±0.18	19.4±15.7
男性 19 名 (22~24歳)	27.11±11.84	117.01±60.51	25.01±5.55	1.36±0.45	0.36±0.18	36.0±17.7
女性 17 名 (22~24歳)	19.88±6.00	84.88±30.39	25.10±5.37	1.21±0.29	0.32±0.12	25.0±10.8
男性及び女性 (両性とも15~24歳)	33.35	134.53	25.03	1.19	0.34	45.2
	26.63	112.70	24.30	1.33	0.33	34.5

注: 数値は相加平均±標準偏差

* 乾重量/湿重量

※ Tsuchiya K. (1978) より引用 (文献 5 - 24)

b) 5 日間に於ける糞中・尿中カドミウム排泄量の平均値及び標準偏差

対象番号*	尿中 (µg/l)		糞中 (µg/g)	
	尿中 (µg/日)	糞中 (µg/日)	尿中 (µg/g)	糞中 (µg/日)
1	0.91±0.08	0.51±0.11	1.57±0.28	41.1±6.5
2	1.93±0.34	1.43±0.22	1.34±0.22	59.6±17.5
3	0.53±0.17	0.79±0.36	2.17±0.63	79.4±29.7
4	0.84±0.14	0.76±0.06	1.67±0.53	53.8±13.2
5	0.67±0.09	0.96±0.32	1.97±0.86	64.6±47.5
6	1.61±0.52	1.01±0.23	1.74±0.50	52.3±41.6
7	2.15±0.32	1.54±0.12	1.27±0.24	44.1±4.6

* 7 名の医学生(21~22歳の男性、最低4年間は岐阜市内に在住、過度なカドミウム曝露を受けていない、7名中3名が喫煙者)

※ Tati M. et al (1976) より引用 (文献 5 - 25)

表 9 近年の日本人女性*の糞中・尿中カドミウム排泄量

日	糞中カドミウム排泄量(CdF, µg/日)		尿中カドミウム排泄量(CdU, µg/日)	
	対象者数(n=15~18)	対象者数(n=25)	対象者数(n=15~18)	対象者数(n=25)
1日目	13.61±7.95	0.338±0.178		
2日目	23.10±20.93	0.300±0.163		
3日目	10.82±12.37	0.212±0.114		

* 20~23歳

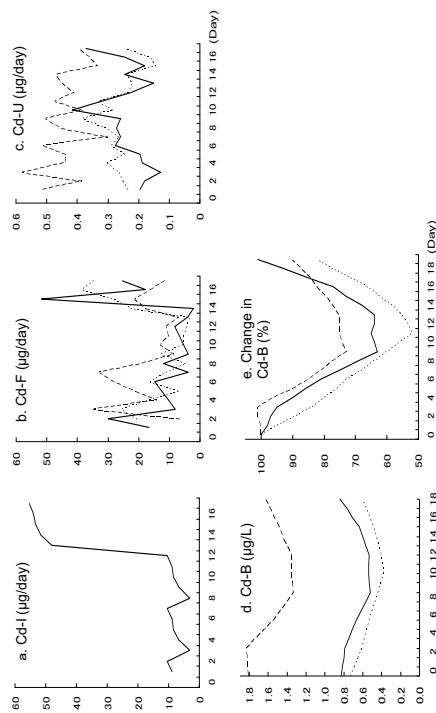
※ Kikuchi et al. (2003) の table3 より部分引用 (文献 5 - 11)

5.5 生物学的半減期

Tsuchiya ら (1976) は、ワンコンパートメントモデルで腎 17 年、肝 7 年と計算した (文献 5 - 26)。Elinder ら (1976) は、非喫煙者における腎皮質の生物学的半減期を 20~50 年 (最良推定値 30 年) と計算した (文献 4 - 15)。Kjellström & Nordberg (1978) は、8 コンパートメントモデルで肝と腎の生物学的半減期をそれぞれ 7.5 年、12 年と計算した。Sugita & Tsuchiya (1995) は、微分方程式を用いた非線形回帰分析により、腎のカドミウムの生物学的半減期を 12.1~22.7 年と推定した (文献 5 - 27、5 - 28)。このようにカドミウムの生物学的半減期は研究者により大きく異なるので、カドミウムの生体内動態モデルを構築することは困難がある。

5.6 生物学的曝露指標

長期低濃度定常的曝露においては、尿中カドミウム排泄量は体内負荷量を反映するが、高濃度曝露時や腎機能障害発生時には、尿中カドミウム排泄量は異なってくる (文献 4 - 13)。血液中心カドミウム濃度は、比較的最近のカドミウム曝露を反映する。図 7 に例を示した。食事によるカドミウム摂取量の変化に血液中カドミウム濃度が数日の遅れで追いついていることがわかる。



※ Nomiya et al. (2002) より引用 (文献 5 - 29)

図 7 非喫煙青年女性 3 名の摂取カドミウム量 (Cd-I) の変化にともなう糞中カドミウム量 (Cd-F)、尿中カドミウム量 (Cd-U)、血液中カドミウム量 (Cd-B) の変化

5.7 メタロチオネイン (MT)

MT はシステイン残基が豊富な低分子量蛋白質で、重型として I、II、III、IV の 4 種類が見いだされている。MT-I、II は体内に広く存在し、カドミウム、亜鉛、銅などの 2 価重金属イオンで誘導合成されるが、カドミウムの誘導合成能がもっとも高い。臓器では、肝・腎において誘導合成され、濃度も高くなる。MT-III と MT-IV は、それ

ぞれ神経細胞と消化管の上皮細胞に存在するが、カドミウムにより誘導合成されない。

MT-I 及び II は、カドミウム、銅、亜鉛イオンと結合する性質を有する。このことにより、①肝・腎細胞内でカドミウムと結合して遊離カドミウムによる毒性を抑制、②血液中では Cd-MT としてカドミウムを移送、③腸管上皮 MT はカドミウム吸収に おそらく関与、④胎盤細胞中に存在し、カドミウムの胎児移行を阻害する等があり、とらわれが重要である。MT とカドミウムとは配位結合をしており、MT が分解を受けると、遊離したカドミウムイオンによって腎障害が発生すると考えられている。

近年、MT 産生に関わる遺伝子多型が発見されているが、現時点ではカドミウムの毒性発現と関連する情報はない。

6. ヒトにおける有害性評価

6.1 急性影響

6.1.1 吸入曝露

急性カドミウム中毒では、カドミウム金属やカドミウム含有物が高温に加熱された時に発生するフェュームに曝露された後、短時間で労働者が死亡した例が報告されている。急性症例では、肺炎や肺水腫によって呼吸困難となり、致命的なこともある。

急性中毒を生じるおそれがある作業環境では、一般的にカドミウム濃度が非常に高い。ある事故例では、加熱炉から放出された酸化カドミウムフェュームの空気中濃度は、50 mg/m³ であり、他の例では、5 時間曝露し、致死量は 8.6 mg/m³ であった。5 mg/m³ を超えるカドミウムに 8 時間曝露することにより死に致ると考えられている。

なお、現時点での日本における職域の許容濃度値、すなわち、健康な男子労働者が 1 日 8 時間、週 40 時間働く環境において有害な健康影響が生じないとされるカドミウム濃度は、0.05 mg/m³ と設定されている (文献 6.1.1 - 1)。

6.1.2 経口摂取

1940~50 年代に食品や飲料の摂取後にひどい吐き気や嘔吐や腹痛をともなう急性食中毒が発生した。これは、当時、クロムの不足によりメッキにカドミウムを用い、酸性食品や飲料が接した調理用具や容器の表面からカドミウムが溶出したことによつて発生したものである。

また、カドミウム濃度が約 16 mg/L の水を飲んだ後に急性中毒を発生し、比較的迅速に回復した報告がある。この飲料水汚染の原因は、カドミウムを含む溶接材で組み立てられた自動飲水器の冷水タンクにあった。この急性中毒の事例では、嘔吐を引きおこし、胃腸管内にカドミウムが短時間しか存在しなかったために、吸収されたカドミウム量は、きわめて限られていたと考えられる。

なお、急性カドミウム中毒を経験した人々の追跡調査研究はない。

6.2 慢性影響

6.2.1 腎臓への影響

職業的に曝露される場合と一般環境の住民が曝露される場合がある。前者では、カドミウムを含む微細粒子を吸入し、肺や消化管を介して体内に取り込まれる。後者は、カドミウムを含有する食品などを経口的に摂取することにより、腸管から吸収されて体内に取り込まれる。慢性影響の場合 (上記 6.1) には、曝露経路に特徴的な影響が

知られるが、長期曝露による慢性影響の場合には、腎臓が主要な標的臓器であることが広く認められている。また、下記のように職業的あるいは一般環境を問わず、カドミウム曝露を受けて体内に取り込まれたカドミウムによる慢性影響として、近位尿管管障害を主症状とする腎機能障害が生じることが知られている。

歴史的にはFriburg (1950) によるカドミウム作業場における最初の報告であり、カドミウム作業場に観察される腎機能障害は、低分子量蛋白尿への排泄量が增加することか特徴であると報告された(文献 6.2.1-1)。その後、カドミウム作業場における腎機能に詳細に検討された。糸球体において濾過された血漿中の低分子量蛋白質、アミノ酸、グルコース、カルシウム、リン、尿酸などの分子量40,000以下の物質のほとんどすべては、正常状態において尿管管で再吸収されて血液中を循環するが、カドミウムにより近位尿管管の再吸収機能が低下すると、これらの物質の尿中の排泄量が増加することが判明した(文献 6.2.1-2、6.2.1-3)。

他方、作業環境ではなく一般環境におけるカドミウム土壌汚染地域の住民において近位尿管管機能異常が生じることが、臨床・疫学研究によって明らかになった。すなわち、富山県神通川流域に多発したイタイイタイ病患者の腎機能障害は、腎糸球体の異常によるものではなく、近位尿管管における再吸収障害が主体であること(文献 6.2.1-4)、腎性糖尿、アミノ酸尿、尿管管リン再吸収率(%TRP)の低下がみられ、イタイイタイ病の腎機能障害は病態生理学的に見てファンconi症候群¹¹⁾であると診断されている(文献 6.2.1-5、6.2.1-6)。

Järna (1998) は、カドミウム摂取量が30µg/日と70µg/日(体重70kg)とすると現行のPTWIに相当する場合、一般集団ではそれぞれ1%と7%に腎機能障害が観察されること、また、鉄欠乏のある集団では、それぞれ5%と17%に腎機能障害が観察されることを推定している(文献 6.2.1-7)。また、Flanaganら(1978)は、血漿フェリチンが20ng/mL以下である鉄欠乏の成人女性では、正常な成人女性よりもカドミウムの吸収が多く、カドミウムによる健康リスクが高いと報告している(文献 5-5)。他方、Tsukaharaら(2003)は、国内6府県在住の成人女性1,482人末梢血と一時尿を採取して解析をおこなっている。対象者は、非喫煙者1,190人を貧血群(ヘモグロビン<10g/100mL、フェリチン<20ng/mL)37人、鉄欠乏群(ヘモグロビン≧10g/100mL、フェリチン<20ng/mL)388人及び対照群(ヘモグロビン≧10g/100mL、フェリチン>20ng/mL)765人に分け、貧血群及び鉄欠乏群について年齢及び居住果を一致させた対を対照群から選出し、貧血群及びその対照群の36対、鉄欠乏群とその対照群280対の比較を行った。その結果、貧血群、鉄欠乏群いずれの群でも尿中のカドミウム、α1-microglobulin (α1-MG)、β2-microglobulin (β2-MG)は有意な上昇を示さなかったことから、一般の日本人成人女性に広く認められる、治療の対象にはならない潜在的な貧血及び鉄欠乏では、カドミウムの吸収は有意な上昇には至らないと結論している(文献 6.2.1-8)。

最近、きわめて微量の重金属類(カドミウム、鉛、水銀、ヒ素)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)に軽微な影響を示す可能性を示唆する疫学調査が報告された(文献 6.2.1-9)。この研究では、フランス、チェコ及びベルギーの三カ国の非鉄金属精錬所周辺に居住する子供(合計804人;平均年齢8.5〜12.3歳)を対象に断面調査を行い、血液中と尿中の重金属類濃度並びに各種マーカーの解析を行った。その結果、血液及び尿中カドミウムと、尿管管障害の指標となるRBP (Retinol Binding Protein)、CC16S (Clara cell protein)及びNAG (N-acetyl-β-D-glucosaminidase)との間に、曝露量依存的に有意な相関が観察された。尿中へのRBP、CC16S及びNAGの排泄量の有意な上昇が観察された群の血液及び

11) ファンconi症候群:近位尿管管の輸送機能全般の再吸収障害により様々な兆候が観察される。先天性(シタチン症、Wilson病)と後天性(重金属、多発性骨髄腫など)がある。

尿中カドミウム排泄量はきわめて低く、著者らの表現によれば、日本や中国の高度に汚染された地区における成人集団の数値の5分の1から10分の1の値に相当することとなり、子供の腎臓機能は感受性が高く影響を受けやすい可能性を推測している。また、同集団では、血液中の鉛濃度の上昇にともない、糸球体機能異常の指標として用いられる血清クレアチニン、ならびに近位尿管管異常の指標であるβ2-MG濃度の上昇が観察された。さらに、従来の知見とは異なり、鉛曝露によってもドーパミン代謝への影響は観察されなかったが、他方、血液カドミウム濃度や尿中鉛排泄量との間に負の相関が観察された。これらの結果から、著者らは、子供がカドミウムや水銀に曝露されることにより、腎機能とドーパミン作動神経系に対して軽微な影響が生じると結論している。

他の金属の共存の影響を統計学的に除外して解析し、かつ、尿中カドミウム(1 µg Cr未満)と血液カドミウム濃度(0.5 µg/L未満)レベルが一般環境とほとんど変わらないにもかかわらず、軽微ではあるが影響が有ったという知見は、従来の成人を対象とした知見とは大きく異なっている。しかし、その理由は定かではない。また、前述の三カ国の各国ごとの対照群として設定された非汚染地域に居住する子供における血液や尿中の数値にもかなりの幅がある。これまで、この報告に記載されたような一般環境中の重金属曝露が子供の腎臓機能や脳機能に及ぼす影響に関する研究報告は無いため、比較検討は困難である。今後、子供への影響に着目した調査が必要である。しかし、現時点でこの疫学調査のみから、極めて低濃度のカドミウム曝露が子供の腎臓機能や脳機能に与える有害性について結論を引き出すことは適当ではないと考えられる。

6.2.2 カドミウム土壌汚染地域住民における影響

6.2.2.1 近位尿管管機能障害の診断基準

カドミウム中毒の典型的事例は、イタイイタイ病であり、カドミウムの曝露に加え様々な要因(妊娠、授乳、老化、栄養不足等)が誘因となって生じたものである。イタイイタイ病認定に関わる検診のため、旧環境庁は、1976年にカドミウム土壌汚染地域住民に対する健康調査方式を制定した。当時、この方式は、「蛋白尿及び糖尿の有無をスクリーニングとして、これにクレアチニンクリアランス、低分子量蛋白尿、%TRP、尿アミノ酸分析、血液ガス分析の諸検査を行うもので、現在の腎臓病学の水準に照らしても非常に高度な内容を有している」と評価された(文献 6.2.2-1)。1976〜84年にかけて「環境庁新方式」によりカドミウム土壌汚染地域住民健康調査が、日本の主要なカドミウム土壌汚染地域をほぼ網羅するかたちで、秋田、福島、群馬、富山、石川、兵庫、長崎、大分、この8県において実施された(表10)(文献 6.2.2-2)。第1次検診A項目が陽性を示した者について、第1次検診B項目が同じ尿を用いて行われ第2次検診は、第1次検診B項目のいずれか1つ以上に該当する者を対象として実施された。第2次検診の結果、%TRP¹²⁾が80%以下を示した者を第3次検診の対象として、入院検査(2泊3日)で詳細な尿管管機能検査並びに骨X線検査が実施された。第1次から第3次までの結果を総合して、低分子量蛋白尿、糖尿、全酸性アミノ酸尿の3項目のうち2項目以上に該当する場合は「近位尿管管機能異常の疑い」とし、さらに%TRPが80%以下のリン再吸収機能の低下、血液中重炭酸イオン濃度が23mEq/L未満のアシドーシスを認める場合には「近位尿管管機能異常の存在」と診断した。この調査結果から、カドミウム環境汚染地域の住民では、近位尿管管機能異常やその疑いがある者が非汚染地域に比べて多く、汚染程度との間に有意な相関がみられた。

12) %TRP:尿管管リン再吸収率。

6.2.2.2 近位尿管機能異常の検出とその予後

富山県神通川流域においては、1979～1984年に実施された「環境庁新方式」による健康調査に引き続き、1985年からは経過及び予後調査が実施され、その後1985～1996年までの調査結果が報告された(文献6.2.2-3、6.2.2-4)。1985～1996年の住民健康調査では、1979～1984年の調査における1次検診A陽性者、3次検診受診者などの有見者を対象に検診が実施された。その結果、尿中β2-MG排泄量の増加、クレアチニンクリアランスの低下が観察され、近位尿管機能異常の悪化が観察されている。この報告書においては、尿中β2-MGの上昇には加齢による影響が示唆されること等により、近位尿管機能の経時的変化については、今回のデータから判断することとは、困難であると総括されている。他方、これに対して、年齢を合わせた比較検討から、単に加齢にともなう生理現象ではなくカドミウム曝露量の増加によって尿中β2-MG排泄量が増加することが指摘されている。その根拠として、カドミウム曝露により生体内で合成される低分子量蛋白質MTの尿中排泄量が尿中β2-MG排泄量と同様の挙動を示すこと、その排泄量はイタイタイ病認定患者群とその要観察者群がもつとも高く、次にカドミウム土壌汚染地域住民群であり、非土壌汚染地域住民群はもつとも低いことが報告されている(文献6.2.2-5)。

汚染水田土壌の改良事業開始から11年後に実施された追跡調査では、事業の完了した地区の男女住民において、尿中カドミウム濃度、並びに米からのカドミウム曝露量の低下が観察された。その結果として尿中カドミウム排泄量の有意な低下がみられたが、尿中β2-MG排泄量及び尿中グルコース排泄量は、有意に増加していた(文献6.2.2-6、6.2.2-7)。

石川県梯川流域の高度汚染地区住民について、汚染水田土壌改良後に5年間観察したところ、観察開始時に尿中β2-MG排泄量1,000 µg/g Cr未満であった被験者の大部分は、5年後においても1,000 µg/g Cr未満であり、増加はみられなかった。しかし、開始時に1,000 µg/g Cr以上の数値であった被験者では、5年後には明らかな上昇が認められた(文献6.2.2-8)。

長崎県綾原町(現：対馬市)佐須地区住民の10年間にわたる観察では、初回調査時に尿中β2-MG排泄量1,000 µg/g Cr以上を示した16人の尿中β2-MG排泄量の幾何平均値は、10年後に2倍近く上昇したのに対して、初回時に1,000 µg/g Cr未満の30人では、顕著な変化はみられなかった(文献6.2.2-9)。

兵庫県生野鉱山汚染地域では、30歳以上の住民1万人以上から採尿を行い、カドミウムの影響による尿管機能障害の可能性があると考えられる者13人が選別された。この13名の尿中カドミウム排泄量の平均値は13.1µg/L、尿糖陽性者7人であった(文献6.2.2-10)。また、汚染地域の50歳以上の住民の早朝尿を分析した報告では、蛋白、糖ともに対照地域住民の約2倍の陽性率を示し、β2-MG濃度が10,000µg/L以上の高濃度である者は、汚染地域で7.1%、非汚染地域で0.65%であった(文献6.2.2-11)。

6.2.2.3 近位尿管機能障害の検出方法と診断基準

近位尿管機能障害は、様々な原因により生じる。カドミウムが原因かどうかを調べるためには、カドミウム曝露の指標として尿中カドミウムが用いられる。カドミウム土壌汚染地域に一定期間以上居住し、その土地の米を食している住民は、尿中カドミウム排泄量が高い傾向にある。また、*in vivo* 中性放射化分析を用いてカドミウム精錬工場作業者の肝臓及び腎臓中のカドミウム量を分析した結果、近位尿管機能障害を有しない対象者では、尿中カドミウム排泄量と腎臓中のカドミウム量との間に開ける有意な相関($r = 0.61$, $n = 33$)が報告されている(文献6.2.2-10)。しかし、尿中カドミウム排泄量を腎臓中カドミウム濃度の代替(surrogate)指標とする場合には、以下の点に留意して解析する必要がある。

表10 カドミウム土壌汚染地域住民健康調査方式

対象者	第1次検診A	第1次検診B	第2次検診	第3次検診
50才以上の住民	第1次検診Aで尿蛋白100mg/L以上で、かつ尿糖(6)以上のもの* (※尿糖(6)は「かつ」ではなく「または」とした)	第1次検診Bで次に掲げる1つ以上に該当するもの (1)β2-MG 尿排 (10mg/L以上) (2)CRP 尿排 (4mg/L以上) (3)クレアチニン尿排 (2mg/L以上) (4)総アミノ酸 (20mmol/L以上)	第2次検診で%TRPが80%以下のもの	
早朝尿	第1次検診Aで用いた早朝尿に1/100 量の10%濃度化ナトリウム水溶液を加えて4℃に保存したものを	1. 尿中低分子量蛋白質定性 (1)β2-MG (2)CRP またはクレアチニン 2. 尿中総アミノ酸定量 3. 尿中カドミウム定量	(1) 早朝尿、時間尿、全尿 (2) 血液	
検診項目	1. 尿診 2. 尿検査 (1) 蛋白定量 (2) 糖定性 3. 血圧測定	1. 身長・体重計測 2. 尿検査 (1) クレアチニン定量 (2) 無機リン定量 3. 血液検査 (1) クレアチニン定量 (2) 無機リン定量	1. 身長・体重計測 2. 尿検査 (1) 蛋白定量 (2) 糖定性 (3) アミノ酸分析 (4) 総アミノ酸定量 (5) 尿酸定量 (6) 尿酸定量 (7) 尿酸定量 (8) 尿酸定量 (9) 尿酸定量 (10) 尿酸定量 (11) 尿酸定量 (12) 尿酸定量 (13) 尿酸定量 (14) 尿酸定量 (15) 尿酸定量 (16) 尿酸定量 (17) 尿酸定量 (18) 尿酸定量 (19) 尿酸定量 (20) 尿酸定量 (21) 尿酸定量 (22) 尿酸定量 (23) 尿酸定量 (24) 尿酸定量 (25) 尿酸定量 (26) 尿酸定量 (27) 尿酸定量 (28) 尿酸定量 (29) 尿酸定量 (30) 尿酸定量 (31) 尿酸定量 (32) 尿酸定量 (33) 尿酸定量 (34) 尿酸定量 (35) 尿酸定量 (36) 尿酸定量 (37) 尿酸定量 (38) 尿酸定量 (39) 尿酸定量 (40) 尿酸定量 (41) 尿酸定量 (42) 尿酸定量 (43) 尿酸定量 (44) 尿酸定量 (45) 尿酸定量 (46) 尿酸定量 (47) 尿酸定量 (48) 尿酸定量 (49) 尿酸定量 (50) 尿酸定量 (51) 尿酸定量 (52) 尿酸定量 (53) 尿酸定量 (54) 尿酸定量 (55) 尿酸定量 (56) 尿酸定量 (57) 尿酸定量 (58) 尿酸定量 (59) 尿酸定量 (60) 尿酸定量 (61) 尿酸定量 (62) 尿酸定量 (63) 尿酸定量 (64) 尿酸定量 (65) 尿酸定量 (66) 尿酸定量 (67) 尿酸定量 (68) 尿酸定量 (69) 尿酸定量 (70) 尿酸定量 (71) 尿酸定量 (72) 尿酸定量 (73) 尿酸定量 (74) 尿酸定量 (75) 尿酸定量 (76) 尿酸定量 (77) 尿酸定量 (78) 尿酸定量 (79) 尿酸定量 (80) 尿酸定量 (81) 尿酸定量 (82) 尿酸定量 (83) 尿酸定量 (84) 尿酸定量 (85) 尿酸定量 (86) 尿酸定量 (87) 尿酸定量 (88) 尿酸定量 (89) 尿酸定量 (90) 尿酸定量 (91) 尿酸定量 (92) 尿酸定量 (93) 尿酸定量 (94) 尿酸定量 (95) 尿酸定量 (96) 尿酸定量 (97) 尿酸定量 (98) 尿酸定量 (99) 尿酸定量 (100) 尿酸定量	1. 身長・体重計測 2. 尿検査 (1) 蛋白定量 (2) 糖定性 (3) アミノ酸分析 (4) 総アミノ酸定量 (5) 尿酸定量 (6) 尿酸定量 (7) 尿酸定量 (8) 尿酸定量 (9) 尿酸定量 (10) 尿酸定量 (11) 尿酸定量 (12) 尿酸定量 (13) 尿酸定量 (14) 尿酸定量 (15) 尿酸定量 (16) 尿酸定量 (17) 尿酸定量 (18) 尿酸定量 (19) 尿酸定量 (20) 尿酸定量 (21) 尿酸定量 (22) 尿酸定量 (23) 尿酸定量 (24) 尿酸定量 (25) 尿酸定量 (26) 尿酸定量 (27) 尿酸定量 (28) 尿酸定量 (29) 尿酸定量 (30) 尿酸定量 (31) 尿酸定量 (32) 尿酸定量 (33) 尿酸定量 (34) 尿酸定量 (35) 尿酸定量 (36) 尿酸定量 (37) 尿酸定量 (38) 尿酸定量 (39) 尿酸定量 (40) 尿酸定量 (41) 尿酸定量 (42) 尿酸定量 (43) 尿酸定量 (44) 尿酸定量 (45) 尿酸定量 (46) 尿酸定量 (47) 尿酸定量 (48) 尿酸定量 (49) 尿酸定量 (50) 尿酸定量 (51) 尿酸定量 (52) 尿酸定量 (53) 尿酸定量 (54) 尿酸定量 (55) 尿酸定量 (56) 尿酸定量 (57) 尿酸定量 (58) 尿酸定量 (59) 尿酸定量 (60) 尿酸定量 (61) 尿酸定量 (62) 尿酸定量 (63) 尿酸定量 (64) 尿酸定量 (65) 尿酸定量 (66) 尿酸定量 (67) 尿酸定量 (68) 尿酸定量 (69) 尿酸定量 (70) 尿酸定量 (71) 尿酸定量 (72) 尿酸定量 (73) 尿酸定量 (74) 尿酸定量 (75) 尿酸定量 (76) 尿酸定量 (77) 尿酸定量 (78) 尿酸定量 (79) 尿酸定量 (80) 尿酸定量 (81) 尿酸定量 (82) 尿酸定量 (83) 尿酸定量 (84) 尿酸定量 (85) 尿酸定量 (86) 尿酸定量 (87) 尿酸定量 (88) 尿酸定量 (89) 尿酸定量 (90) 尿酸定量 (91) 尿酸定量 (92) 尿酸定量 (93) 尿酸定量 (94) 尿酸定量 (95) 尿酸定量 (96) 尿酸定量 (97) 尿酸定量 (98) 尿酸定量 (99) 尿酸定量 (100) 尿酸定量

※ 環境保健レポート(1989)から引用(文献6.2.2-2)
[注] 環境保健レポートの中でmg/dLであった単位をmg/Lに統一。

の cutoff オブ値¹³⁾として、スウェーデンやベルギーにおける疫学調査においては、対照地域集団の平均値と分布 (平均値+2×標準偏差) をもとに 300~400 $\mu\text{g/g Cr}$ の値がしばしば用いられてきた。しかしながら、この値は、正常な腎機能を有するヒトにおける排泄量に相当する場合がある。すなわち、血漿中の $\beta_2\text{-MG}$ 濃度がおよそ 0.5~2.0 mg/L において、糸球体で濾過される尿中に排泄される $\beta_2\text{-MG}$ 量は、1日に 80~360 mg と見積もることができ、低分子量蛋白質の場合、正常な状態における近位尿管管における再吸収率は 99.9% 以上であることから、一日に尿に排泄される $\beta_2\text{-MG}$ 量は原尿に排泄される量の 0.1% 以下であり、80~360 μg 以下となる (文献 6.2.1 - 7)。一日に排泄されるクレアチニン量は筋肉量などによる個人差があるが、仮に 1.0 g を用いると、360 $\mu\text{g/g Cr}$ より小さい数値が得られる。

カドミウムによる健康影響は、フアンコニー症候群を呈して骨病変を示すイタイイタイ病から、低分子量蛋白質のみを主たる症状とする軽度のもまで広範囲にわたることから (文献 6.2.2 - 14)、尿中 $\beta_2\text{-MG}$ 排泄量については、カドミウム曝露に加え、他の腎機能障害の診断指標との整合性を総合的に判断する必要がある。イタイイタイ病の診断基準として用いられてきた尿中 $\beta_2\text{-MG}$ 排泄量 10,000 $\mu\text{g/L}$ (クレアチニンの排泄量によるが、概ね 5,000~20,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 程度の幅がある数値) は、きわめて重症の近位尿管機能障害の検出に用いられてきた。他方、前述の疫学的知見 (6.2.2.2) 近位尿管機能異常の検出とその後) やカドミウム土壌汚染地域であった小坂町における疫学調査 (文献 6.2.2 - 15) から、尿中 $\beta_2\text{-MG}$ 排泄量 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ を cutoff オブ値として用いることが妥当と考えられ、この値を超えた場合にはカドミウムへの曝露量と尿中 $\beta_2\text{-MG}$ 排泄量異常値の発生率との間に明確な用量-反応関係が成立することが報告されている。

6.2.3 カドミウム代謝及び骨への影響

6.2.3.1 骨への影響に関する知見

カドミウム土壌汚染地域住民においては、低分子量蛋白質の尿中排泄量の増加をともなう近位尿管再吸収障害が多発している。この尿管機能異常が継続すると、カルシウム・リン代謝異常をきたし、さらにこの代謝異常が続くと他の要因も加わってイタイイタイ病の典型的症状である骨軟化症を呈する。

これまでの疫学調査によって骨・カルシウム代謝の検討が行われた主なカドミウム土壌汚染地域は、富山県神通川流域、石川県神通川流域、長崎県藤原町 (現：対馬市) の三カ所である。ここでは、これらの地域におけるカドミウム曝露と骨・カルシウム代謝への影響に関する共通点を中心に記載する。

富山県神通川流域のカドミウム土壌汚染地域において、尿中 $\beta_2\text{-MG}$ 排泄量が 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上の女性 85 人では、尿中カルシウム排泄量の増加、尿管におけるリン再吸収機能の低下、血清無機リン濃度の低値、血清アルカリホスファターゼ活性の高値、及び骨量の減少が観察された。さらに、これら骨・カルシウム・リン代謝異常の程度は、尿中 $\beta_2\text{-MG}$ 排泄量と有意な相関がみられ、尿管機能障害の重症度と関連していた (文献 6.2.3 - 1)。尿中への $\beta_2\text{-MG}$ 排泄率 10% 以上を示した高度尿管機能障害の患者 (男性 21 人、女性 13 人) では、ビタミン D 代謝における血液中 25-水酸化ビタミン D 濃度は正常範囲内であった。一方、血液中 1,25-水酸化ビタミン D 濃度は正常から高値を示し、尿中のものはみられなかったが、血液中 1,25-水酸化ビタミン D 濃度は糸球体濾過量との間に有意な相関が認められ、機能するネフロンの数が減少するほど血液中濃度は低下した。また、対照と比較して、血清リン濃度の低値、血清アルカリホスファターゼ活性及びオステオカルシウム濃度の高値に示される骨代謝回転の

* 腎臓中カドミウム濃度は、年齢と密接に関連した変化を示す。すなわち、加齢とともに食品等に含まれるカドミウムを長期間摂取することになるため、腎臓中カドミウム濃度は増加し、50 歳代をピークとし、その後、加齢に伴う腎臓の萎縮により 60 歳代以降は漸減する (文献 6.2.2 - 11)。したがって、尿中カドミウム排泄量も加齢による影響を受ける。

* 尿中カドミウム排泄量は、近位尿管機能障害がない場合は、腎臓中カドミウム濃度を反映するが、近位尿管機能障害が生じた場合は、尿中カドミウム排泄量は増加する (文献 6.2.2 - 12)。

* 尿中カドミウム排泄量を表示する際、随時尿の場合は、尿の濃縮・希釈の影響を除外するために単純濃度の表示は適切ではなく、同じ尿のクレアチニン濃度を測定し、単位クレアチニン濃度当りに換算して表示する必要がある。しかし、尿中クレアチニン量は、筋肉量と関連しているために、男性では女性より高く、また高齢者では低くなる傾向がある。したがって、尿中カドミウムのクレアチニン補正値を比較する場合は、性・年齢を考慮することが必要である。

腎機能障害の結果、尿中に蛋白質が過剰に排泄される、いわゆる蛋白尿は、糸球体性蛋白尿と尿管管性蛋白尿に大別される。糸球体性蛋白尿は、尿中への蛋白質の排泄量が 3 g/24 時間以上の場合がほとんどで、アルブミンや高分子量蛋白質の排泄が特徴である。他方、尿管管性蛋白尿は、低分子量蛋白質の排泄が主体であり、一日に 1~2 g を超えることは稀である (文献 6.2.2 - 13)。前者の場合、スクリーニングとして尿蛋白検出に試験紙法が用いられるが、後者のカドミウムによる尿管機能障害にも同程度の蛋白尿の場合には、検出することは不可能である。

カドミウムによる近位尿管機能障害の指標としては、血漿中に存在し糸球体で濾過されるが、近位尿管で再吸収される低分子量蛋白質や近位尿管に特異的に局在している蛋白質がある。前者の低分子量蛋白質には、RBP、リンヂーム、 $\beta_2\text{-MG}$ 、 $\alpha_1\text{-MG}$ 、MT などがある。後者の蛋白質としては、NAG がある。前者の低分子量蛋白質は、すべて血液中に存在していることから、近位尿管機能障害により再吸収率が低下すると、その程度に応じて尿中への排泄量が増加する。 $\beta_2\text{-MG}$ 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幅広く指標として用いられる。NAG は、腎の近位尿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、近位尿管上皮細胞から逸脱したもので、尿管・間質の疾患でその排泄が増加する。

従来からの数多くの疫学調査データを比較する上で便利なことから、 $\beta_2\text{-MG}$ は現在でも広く指標として用いられているが、近位尿管機能障害の特異的指標ではない。 $\beta_2\text{-MG}$ は、自己免疫疾患、ウイルス感染症、並びに $\beta_2\text{-MG}$ の産生が増加する悪性腫瘍のような病態において血液中 $\beta_2\text{-MG}$ 濃度が上昇し、糸球体基底膜を通過する $\beta_2\text{-MG}$ が増加する。その結果、近位尿管機能障害がなくとも尿中 $\beta_2\text{-MG}$ 排泄量は増加する。尿中排泄量の増加が近位尿管機能障害によるものか、それとも上記疾患などの原因によるかを鑑別する場合には、尿中と血液中の $\beta_2\text{-MG}$ の値を比較する。血液中 $\beta_2\text{-MG}$ 濃度が正常で尿中 $\beta_2\text{-MG}$ 排泄量が増加している場合には近位尿管機能障害が疑われるが、鑑別しなくてはならない疾患として、腎盂腎炎、アミノグリコシド系抗菌薬による腎機能障害などがある。尿中 NAG 排泄量と異なる点は、尿管管の数が著しく減少した腎機能障害においても、障害の程度に応じて尿中 $\beta_2\text{-MG}$ 排泄量は増加することである。

カドミウムによる近位尿管機能障害の有無を判断するための尿中 $\beta_2\text{-MG}$ 排泄量

¹³⁾ cutoff オブ値：該当の検査項目の正常範囲と異常範囲を区切る値。

亢進が男女とも認められた。なお、血液中副甲状腺ホルモン濃度は正常上限値をやや超える高値を示したが、血清カルシウム濃度は正常範囲内にあった（文献 6.2.3-2）。これらの結果より、カドミウムの尿細管機能障害による骨代謝異常の発生は、近位尿細管細胞における1,25-水酸化ビタミンD産生障害による機序より尿細管リソソーム再吸収能低下による低リン酸血症が重要な役割を果たしていると考えられた。

同様に、長崎県厳原町における高度の尿細管機能障害を有する調査対象者の長期追跡の結果から、11人（男性3人、女性8人）に骨軟化症に特有の骨X線所見である骨改変層を有する症例が見い出された。この11人の死亡後の病理組織学的所見から、9人（男性1人、女性8人）に骨軟化症が発生していることが報告された（文献 6.2.3-3）。上記調査対象者のうち尿細管機能異常を中心に経過観察が必要とされた者（以下「経過観察者」）25人（男性5人、女性20人）の15年間の経過観察によると、経年的な血清クレアチニン濃度の増加、クレアチニンクリアランスの低下、%TRPの低下、尿中β2-MG排泄量の増加など、近位尿細管機能障害の悪化が認められている（文献 6.2.3-4）。骨軟化症の重症度は、近位尿細管機能障害（β2-MG、リンチーム、NAG、RBPの尿中排泄量）及び血清カルシウム・リン値と相関し、重回帰分析の結果、血清カルシウム・リン値が最も大きな影響を与えていた。

マイクログレンシットメトリ法あるいは超音波法を用いた骨量縮度の検討によると、尿細管機能障害を有する柳川流域のカドミウム土壌汚染地域の女性住民は、非汚染地域住民と比較して骨量縮度が高いことが認められている（文献 6.2.3-5）。骨芽細胞機能を示す血清オステオカルシン濃度は、汚染地域の近位尿細管機能障害の場合には、非汚染地域住民と比較して男女とも有意に高く、骨代謝回転の亢進が示唆された（文献 6.2.3-6）。昭和49～50年のカドミウム土壌汚染地域住民の一斉検診において近位尿細管機能障害と診断され、継続的な健康管理が必要と判定された86人中、2人について骨病理組織検査が実施され、軽度から中等度の骨軟化症が認められた。（文献 6.2.3-7、6.2.3-8）。

一方、兵庫県生野鉱山汚染地域の調査では、30歳以上の住民1万人以上を対象に、カドミウム汚染に係る健康影響調査が行われたが、第三次検診対象者の13人に対して骨レントゲン検査等が行われ、その結果、骨レントゲン像で骨軟化症と考えられる者は存在しなかった（文献 6.2.2-10）。

過剰なカドミウム曝露がない都市部の女性住民を対象に骨密度と尿中カドミウム排泄量との関連が検討されている（文献 6.2.3-9）。この調査によると、40～88歳の女性908人の踵骨の骨密度は年齢とともに低下していた。他方、尿中カドミウム排泄量（対象者全体の幾何平均土幾何標準偏差：2.87±1.72 µg Cr）は、55～60歳までは年齢とともに明らかな上昇傾向を示したが60歳以降ではやや低下した。骨密度は、年齢・閉経・BMI（Body mass index）による影響を受けることから、これらの要因並びに尿中カドミウム排泄量を加えた重回帰分析を行った。その結果、年齢・体格などを統計的に調整しても、尿中カドミウム排泄量と骨密度との間に負の有意な相関が認められたことから、一般環境からのカドミウム負荷により骨量減少がもたらされると結論づけられている。通常、女性における骨密度に影響する要因は、閉経後の女性ホルモンの減少が最も大きく、その他として運動、栄養の不足等が重要な要因である。本研究は、40～88歳と幅広い年齢対象を同時に解析しているが、年齢階層別による解析を行つていけば、カドミウム体内負荷が女性の骨密度に及ぼす影響の有無について、より明確な知見が得られたと思われる。今後、通常生活で摂取されるカドミウムが、どの程度骨密度に影響を与えるかについては、さらなる研究が求められるといえる。

Gallagherら（2008）は、米国のNHANES（National Health And Nutrition Examination Surveys）の4,258人のデータから抽出した50歳以上の女性について、骨粗鬆症と相関する尿中カドミウム排泄量を多重ロジスティック回帰分析した。骨粗鬆症は、国際基準に基づき腰の骨密度のカットオフ値や医師に診断されたとする自己申告によつ

て定義された。その結果、尿中カドミウム排泄量が0.50～1.00µg Crの範囲の50歳以上の女性は、0.50µg Cr以下の集団と比較して骨粗鬆症のリスクが1.43倍と高くなり、米国職業安全衛生管理局の安全基準である3µg Cr以下においても骨粗鬆症のリスクが示唆されると報告した（第2版関係 文献 1）。

6.2.3.2 骨・カルシウム代謝異常とその診断法

イタイイタイ病の主要病変は、近位尿細管機能障害及び骨粗鬆症をともなう骨軟化症である。骨軟化症は、石灰化障害により石灰化していない類骨組織の増加した状態と組織学的に定義される。類骨が増加しても骨軟化症ではないという病態（Hyperostosis）もみられるため、骨軟化症の診断には、類骨の過剰、並びに類骨（Hyperostosis）によるものを証明する必要がある（文献 6.2.3-10）。石灰化は、石灰化前線と呼ばれる類骨と石灰化骨の境界部において行われる。テトラサイクリン系抗生物質がこの石灰化前線部に沈着して蛍光を発することから、その性質を利用して石灰化状態を診断することができる。正常骨では明瞭な離線として観察されるのに対し、骨軟化症では全く標識されないか、標識されたとしても著しく不整で輝度も低い。

近位尿細管機能障害によるリン欠乏も主要な病態のひとつである。リンは、カルシウムとともに骨組織の主要な構成成分である。全身のリンの約85%に相当する約600gのリンが骨に存在することから、骨は、リンの貯蔵庫の役割を果たしていると言える。一方、リンは、近位尿細管において再吸収され、その体液濃度が調節されている。したがって、近位尿細管再吸収機能障害によって尿中へのリン喪失の状態が慢性的になると、リンが骨から恒常的に供給される結果、骨吸収の増加、骨形成の減少、石灰化の障害などの骨代謝異常が引き起こされる（文献 6.2.3-11）。

カドミウムの標的臓器は腎臓であり、近位尿細管上皮細胞に蓄積して再吸収機能に障害を及ぼす。富山県神通川流域のカドミウム土壌汚染地域では、尿中低分子量蛋白質排泄量増加の例からリン再吸収障害及び代謝性アシドーシスを呈する高度の尿細管機能障害例まで種々の段階の尿細管機能障害が多発している。したがって、イタイイタイ病のみならず骨軟化症は、カドミウムによる尿細管機能障害によるもの（cadmium-induced renal tubular osteomalacia；カドミウムによる尿細管機能障害性骨軟化症）と考えられている（文献 6.2.3-12）。

なお、細胞培養実験、動物実験（文献 6.2.3-13、6.2.3-14、6.2.3-15）及び疫学調査（文献 6.2.3-16、6.2.3-17）の成績に基づき、腎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が、臨床・疫学研究上、否定的な調査結果も報告されている（文献 6.2.3-18）。

6.2.4 呼吸器への影響

6.2.4.1 上気道

鼻、咽頭、喉頭の慢性炎症が報告されている。喉嚨障害は、長期曝露後のカドミウムを取り扱っている労働者にたびたびおこる症状である。これは、海外の研究によつて報告されているが、国内では報告されていない。

6.2.4.2 下気道

カドミウム取り扱作業者においては、様々な重症度の慢性閉塞性肺疾患が報告されてきた。スウェーデンでは、43人のカドミウム取り扱い作業者に、呼吸困難や残気量の増加をともなう肺機能障害が報告されている。イギリスでは、カドミウムに長期曝露された労働者に呼吸機能障害が生じることが報告されている。これらの症例

は、自覚症状や他覚所見から肺気腫と診断されたが、病理学的確認はなされていない。国内研究でも、フローボリューム曲線を用いた呼吸機能検査で、カドミウム取り扱いは作業者のうち、高曝露群では努力性呼吸肺活量 (FVC) や一秒率 (%FEV₁)、FVC の 75%、50%、25% の流量等の予測値は明らかに悪化し、低曝露群でも FVC や %FEV₁ の低下が報告されている (文獻 6.2.4-1)。カドミウム労働者を対象とした胸部 X 線により、72 人中 17 人にびまん性間質性線維症と読み取れる所見が認められた。

アムステルダムでは 1988～1994 年に実施された調査において、16,024 人の一般住民を対象に喫煙習慣等を調整した上で尿中カドミウム排泄量と呼吸機能との関連が調べられた。年齢、性、人種、教育、職業、BMI、禁煙後の期間 (禁煙者のみ)、喫煙指数 (年間当たりのタバコのバック数×喫煙年数)、尿中コチニン排泄量、主要食品の日常摂取量を調整したところ、喫煙群と禁煙群においては、尿中カドミウム排泄量と一秒量 (FEV₁)、FVC、%FEV₁ の間に有意な負の関連性が認められたが、非喫煙群においては、これらの関係はみられなかった。タバコに含まれるカドミウムがタバコに関連した呼吸器疾患の増悪に影響している可能性が示唆された (文獻 6.2.4-2)。また、カドミウム取り扱いは作業で気管支炎と診断された疾患の過剰死亡率は、カドミウムの曝露濃度と曝露時間に関連しているとの疫学調査が報告されている。

これらのことから、呼吸器系への影響は、気道を介したカドミウム曝露によるものであり、経口的なカドミウム摂取による呼吸器系への影響は恐らく無視できるものと考えられる。

6.2.5 高血圧及び心血管系への影響

高血圧症へのカドミウム曝露の関与に関して、複数の系統の雌雄ラットを用いた実験が行なわれたが、高血圧症が引き起こされたとの報告と引きおさされないという報告がある。また、低用量のカドミウム長期曝露 (飲料水 0.1～5μg/ml) は、腎機能障害を引き起こさずに恒常的な血圧上昇を引き起こすが、高用量のカドミウム曝露では、腎機能障害が存在し高血圧症は生じていないとの報告がある。つまり、カドミウムによる高血圧の発症には、腎臓細管機能障害の有無が関係している可能性が示唆されている (文獻 6.2.5-1)。カドミウムによる血圧上昇のメカニズム研究から、レニン・アンギオテンシン系を介する可能性はないとされ、血管平滑筋に対するノルアドレナリンの作用増強による血圧上昇、あるいはカドミウム曝露にもなる血管弛緩因子である血管内皮細胞中のエンドセリンや、一酸化窒素合成酵素との関係が検討されているが詳細は不明である。

ヒトの場合には、剖検例や高血圧症患者を対象とした研究がある。高血圧関連疾患、事故、動脈硬化などにより死亡した米国及び他国のヒト剖検腎臓試料 (それぞれ、187 人と 119 人) 中のカドミウム濃度や Cd/Zn 濃度比が高いこと (文獻 6.2.5-2)、並びに治療を受けていない高血圧症患者群は正常血圧群よりも血液中カドミウム濃度が有意に高いと報告されている (文獻 6.2.5-3)。一方、Beever ら (1976) は、血液中心カドミウム濃度の測定を行い、血液中カドミウム濃度が高血圧群と対照群で有意な差はないこと、喫煙者では血液中カドミウム濃度が高値であることを報告しており、カドミウム曝露と血圧あるいは心疾患との関連を否定する報告もある (文獻 6.2.5-4)。日本では、カドミウム土壌汚染地域における疫学的検討が行われている。富山県神通川流域に居住する腎臓細管機能障害を有する 40 歳以上の女性 471 人を対象とした調査では、非汚染地域の 2,308 名の女性と比較して血圧が低い傾向が認められた (文獻 6.2.5-5)。同様に、環境庁 (1989) によって行われた日本のカドミウム土壌汚染地域 7ヶ所と非汚染地域住民の高血圧罹患率を比較した調査では、石川県樹川流域と富山県神通川流域住民の尿蛋白尿糖同時陽性者の高血圧罹患率は、対照地域に比べ低い傾向であった (文獻 6.2.2-2)。また、イタリイタイ病の認定患者や経過観察を要する要観察者として判定された者の血圧値を同年齢の対照と比較検討した報告とし

ては、篠田ら (1977) や Kagamimori ら (1985) の報告 (文獻 6.2.5-6、6.2.5-7) が あるが、いずれも対照群と比較すると、収縮期と拡張期血圧が共に低いと報告している。以上、尿管機能障害が進行した患者群の場合には、カドミウム曝露が血圧上昇を抑制する結果が得られている。これは、ナトリウム排泄を制御するレニン・アンギオテンシン系の異常 (文獻 6.2.5-6)、あるいは近位尿管再吸収障害による腎臓中ナトリウム排泄量の増加 (文獻 6.2.5-8) などが原因と考えられている。

これらの報告を総合的に判断すると、カドミウム曝露と血圧変動との間に一定方向への傾向は認められずと考えられる。

6.2.6 発がん

化学物質の発がん性評価に際して、遺伝子傷害性があるかどうかは重要な判断基準となる。遺伝子傷害性の判断のために、変異原性や染色体異常、さらには DNA 付加体形成の有無が検討されている。IARC の専門委員会などによれば、カドミウムの変異原性は、微生物では観察されず、ほ乳類細胞においてはきわめて弱いと判断されている。また、カドミウムがヒトリンパ球において姉妹染色分体交換を生じさせていること、細胞成長を阻止しない濃度のカドミウムによる DNA 鎖切断が観察されている。

実験動物におけるカドミウムによる発がんについては、数多くの研究がなされている。ラットにカドミウムを吸入、注射、経口で投与すると、精巣、肺、前立腺、造血系、並びに皮下や筋肉の注射部位に腫瘍の発症が認められる。他方、マウスやハムスターではカドミウムの発がんに関する研究は比較的少なく、発がんについても否定的な報告が多い。動物種差による発がんのおおきさの原因のひとつとして、当該組織における MT 誘導量の違いが指摘されている。

ヒトにおけるカドミウムと発がんとの関係に関する報告は、スウェーデンのニッケル・カドミウム蓄電池工場の男性労働者を対象とした研究で、統計学的な比較検討の結果、酸化カドミウム粉じんに曝露した労働者において、前立腺がんの標準化罹患比が有意に高かった。その後も追跡調査が行われ、3,025 人の従業員をコホートとして解析がなされていたが、前立腺がんとの関連性は、最近の調査では消失していた。また、肺がんは、5%有意水準で過剰な死亡と判断された。しかし、喫煙習慣のデータは利用されず、交絡因子として水酸化ニッケルと溶接フェュームの曝露があるため、この研究から導かれたカドミウムによる肺の発がんについての結論は確実ではない。その他、最新の報告 (文獻 6.2.6-1) では、1947～1975 年に初めて勤務し、最低 1 年間勤務した労働者 926 人を 2000 年まで追跡した結果、咽頭がんの標準化死亡比 (SMR) が 559 (観察数 4、期待値 0.7) と有意に高かったが、肺がんの SMR は 111 (観察数 45、期待値 40.7)、前立腺がんの SMR は 116 (観察数 9、期待値 7.5) といずれも有意ではなかった。以上の結果より、カドミウム化合物がヒトに肺がんを引き起こすとの仮説は支持されないと結論付けた。

米国 National Institute for Occupational Safety and Health によるカドミウム精錬・再生工場の作業者の調査データに基づく解析で、肺がんの発症にカドミウムが関与しているとの調査結果が報告された (文獻 6.2.6-2)。しかし、これに対して、同一の工場を対象とした別の研究では否定的な見解が示された (文獻 6.2.6-3)。肺がん死亡者において、高濃度のヒ素曝露の可能性があることが指摘されている。

日本のカドミウム土壌汚染地域における調査でも、カドミウムと発がんについて明確な関連性は報告されていない。Aisawa ら (2001) が長崎県対馬のカドミウム汚染地域における全がんの標準化罹患比 (SIR) について調査を行ったところ、対馬全体を基準とした時の地域全体、尿中 β2-MG 排泄量 1,000 μg/g Cr 以上群及び 1,000 μg/g Cr 未満群では、それぞれ 71 (95% CI (Confidence interval) : 44～107)、103 (95% CI : 41～212) 及び 58 (95% CI : 32～97) であり、発がんの増加はみられなかった (文獻 6.2.6-4)。

1993年に出版されたIARC文書では、「ヒトにおいて発がん性がある」と判断するために十分な証拠があるという判定（グループ1）と記載されている。しかし、上記のように相反する報告が多数あり、IARCの評価の根拠となった調査研究における曝露レベルの推定などに問題があることから、「ヒトにおいて発がん性があると判断するに証拠が限られており、実験動物において発がん性があると判断するには十分な証拠がある」（グループ2A）とすることが妥当との見解もある（文獻6.2.6-5）。

EC（2007）の報告では、遺伝毒性と慢性曝露の動物試験、並びに職業性の吸入曝露でカドミウムの発がん作用が疑われる証拠があるが、一般住民の経口曝露でカドミウムが発がん作用を有するとの証拠はないとされている（第2版関係文獻2）。2009年3月に公表されたEFSA（2009）の評価では、カドミウムの摂取い作業者の職業性曝露及び住民の経口曝露による肺、子宮内膜、膀胱、乳房の発がんリスクが増加する報告があるが、定量的なリスク評価を行うためには、これらのデータを用いることはできないと記載されている（第2版関係文獻3）。

以上のことから、今回リスク評価で直接の対象としている一般環境に居住しているヒトにおいて、カドミウムの長期低濃度曝露が発がんを発症させると結論することは困難である。しかし、一般集団においてカドミウム曝露によって発がんリスクが増加することを示唆する新たなデータが報告されていることから、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。

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（文獻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（文獻6.2.7-3～6.2.7-18）。

イタイイタイ病及び必要観察者は、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（文獻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（文獻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（文獻6.2.7-9）。

石川県神通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β2-MG排泄量のカットオフ値を1,000µg/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（文獻6.2.7-11）。また、尿中β2-MG排泄量を300 µg/g Cr未満、300～1,000 µg/g Cr、1,000～10,000 µg/g Cr、10,000 µg/g Cr以上の4群に分けて死亡と近位尿管機能障害の用量-反応関係を検討したところ、死亡のリスク比は300 µg/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β2-MG排泄量の増加にもなつて死亡のリスク比も有意に上昇していた（文獻6.2.7-11）。さらに、近位尿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（文獻6.2.7-19）。なお、尿中β2-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（文獻6.2.7-13）。

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 µg/g Cr未満、5～10、10 µg/g Cr以上の3群に、女性で5 µg/g Cr未満、5～10、10～30、30 µg/g Cr以上の4群に分け、5 µg/g Cr未満に對する5 µg/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つ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（理：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β2-MG排泄量が1,000 µg/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 µg/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（文獻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、全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。

Nawrotら（2008）は、ベルギーのカドミウム低濃度曝露地域の476名とカドミウム生産工場（2002年に閉鎖）が存在していた高濃度曝露地域の480名を対象として、血中カドミウム濃度及び尿中カドミウム排泄量と死亡率との関係について検討した。その結果、平均尿中カドミウム排泄量は、死亡者で14.1mmol/24hr（1.6µg/24hr）、生存者で8.6mmol/24hr（1.0µg/24hr）であり、カドミウム生産工場の閉鎖後のカドミウム汚染地域において全死亡率や非心血管系の死亡率が増加することを報告した（第2版関係文獻4）。

Menkeら（2009）は、1988～1994年に行われた米国第3回国民健康栄養調査の参加者のうち、2000年まで継続的に調査に参加した13,958名の成人を対象として尿中カドミウム排泄量とがん、心血管疾患、冠状動脈性心臓病及び全死に要する死亡率との関係を分析した。その結果、研究対象者の尿中カドミウム排泄量の幾何平均値は、男性で0.28µg/g Cr、女性で0.40µg/g Crであった。対象者を尿中カドミウム排泄量により3群に分け、男性は0.21、女性は0.29µg/g Cr以下の尿中カドミウム排泄量の群を基準として、それぞれ0.48と0.68µg/g Cr以上の尿中カドミウム排泄量を示す群のハザード比（95%CI）を推定した。男性のハザード比は、がんで1.55（95%CI: 1.21-1.98）、心血管疾患で1.21（95%CI: 1.07-1.36）、冠状動脈性心臓病で1.36（95%CI: 1.11-1.66）、全死に要する1.28（95%CI: 1.15-1.43）であった。また、女性のハザード比は、がんで1.07（95%CI: 0.85-1.35）、心血管疾患で0.93（95%CI: 0.84-1.04）、冠状動脈性心臓病で0.82（95%CI: 0.76-0.89）、全死に要する1.06（95%CI: 0.96-1.16）であった。環境中からのカドミウム曝露は、男性ではがん、心血管疾患及び全死に要する死亡のリスクを増加と関連があると考えられたが、女性では関連しないと報告した（第2版関係文獻5）。

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

見なされおらず、研究はきわめて限られていた。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、精巢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巣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、前立腺及び精巣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-162,780 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-162,780 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 35 日目ま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酸化還元酵素脱水素酵素(HSD11p2)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は、Gennart ら (1992) は、1988~1989 年に 83 名のカドミウム曝露作業者(平均曝露期間: 24.0 年)、74 名の鉛曝露作業者(平均曝露期間: 10.7 年)、70 名のマンガン曝露作業者(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者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者以外の作業者(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排泄量が 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 400~500 µg/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、PTWI では、ハイリスクグループの腎機能障害の発生率が 17% となつたため、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 2.5 µg/g Cr (尿中カドミウム量のクレアチニン補正値)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ゴンパートナーメントモデルを用いてカドミウムの耐容排泄量が次のように試算された。食品中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 µg/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、0.5 µg/kg 体重/日と導き出された。しかしながら、Järup ら (1998) の論文は、リスクの見積が不正確であるとして従来の PTWI (7 µg/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 µg/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。

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

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 (RID)

US EPA (1985) は、著しい蛋白尿を引き起こさない、もともと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定す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 RID で 0.001 mg/kg 体重/日、飲料水の RID 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、BI (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 (RID)
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 NOAEL(food): 0.01 mg/kg 体重/日	10	1	0.0005mg/kg 体重/日
※ US EPA, Drinking Water Criteria Document on Cadmium. (1985) より引用 (文献 7-18)		10	1	0.001mg/kg 体重/日

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容週間摂取量 (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 (ダイエティック食品や甘味料) 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、但し内臓を除く) 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った。

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)。モザイクから、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)¹⁷ 3.9 を適用し、1.0 $\mu\text{g/g Cr}$ が導き出された。こ

¹⁴ The Scientific Panel on Contaminants 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。

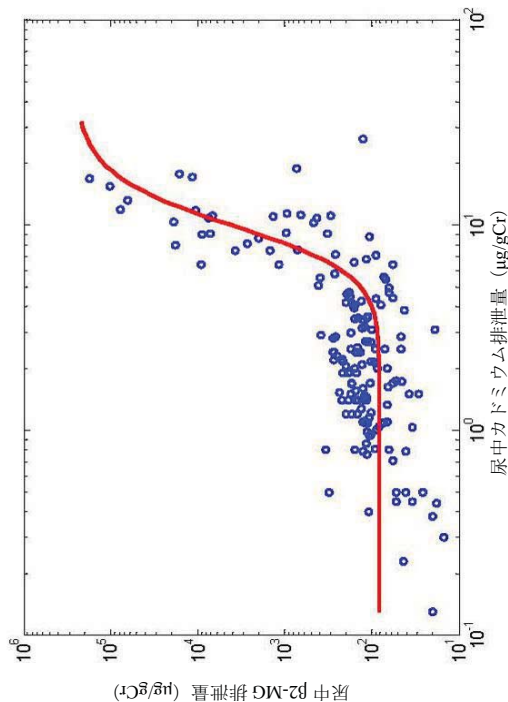
¹⁶ 高曝露集団における曝露量は、ベジタリアン向けの 95 パーセンタイルにおける穀物と野菜からの曝露量に全集団におけるその他の食品の平均曝露量を合計したものである。

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き、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の様々な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ロ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1.0μg/g Cr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1.0μg/g Cr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0.36μg/kg体重（2.52μg/kg体重/週）を超えないようにしなければならぬとの判断に基づき、CONTAM パネルはカドミウムのTWIを2.5μg/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触れているが、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（2.5μg/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が、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

※ Jänp 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ロ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、もともと適切な推定（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（1986）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。