

て定義された。その結果、尿中カドミウム排泄量が  $0.50\sim 1.00\mu\text{g/g Cr}$  の範囲の 50 歳以上の女性は、 $0.50\mu\text{g/g Cr}$  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  $3\mu\text{g/g Cr}$  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（Hyperosteoridosis）もみられるため、骨軟化症の診断には、類骨の過剰、並びに類骨の過剰が石灰化障害によるものであること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。正常骨では明瞭な輝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、イタイイタイ病にみられる骨軟化症は、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。嗅覚障害は、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、海外の研究者によっ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

カドミウム取り扱い作業員においては、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員に、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、カドミウムに長期間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作業者のうち、高曝露群では努力性呼気肺活量 (FVC) や一秒率 (%FEV<sub>1</sub>)、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 %FEV<sub>1</sub> の低下が報告されている (文献 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。

アメリカ合衆国では 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パック数×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 (FEV<sub>1</sub>)、FVC、%FEV<sub>1</sub> 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 (文献 6.2.4 - 2)。また、カドミウム取り扱い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るとの報告と引き起こ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、腎尿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 (文献 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・アンジ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ともなう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 (文献 6.2.5 - 2)、並びに治療を受けていない高血圧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 (文献 6.2.5 - 3)。一方、Beevers ら (1976) は、血液中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 (文献 6.2.5 - 4)。

日本では、カドミウム土壤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尿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 (文献 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壤汚染地域 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、石川県梯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 (文献 6.2.2 - 2)。また、イタイ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 (文献 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、尿細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 (文献 6.2.5 - 6)、あるいは近位尿細管再吸収障害による腎臓中ナトリウム排泄量の増加 (文献 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ないと考えられる。

#### 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ることや、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、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こりやす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る。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 (文献 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 (文献 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 (文献 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。Arisawa 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  $\beta$ 2-MG 排泄量 1,000  $\mu$ g/g Cr 以上群及び 1,000  $\mu$ g/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 (文献 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は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（文献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版関係文献2）。2009年3月に公表されたEFSA（2009）の評価では、カドミウム取扱い作業員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版関係文献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β2-MG排泄量のカットオフ値を1,000 μg/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 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  $\mu\text{g/g Cr}$  未満、5~10、10  $\mu\text{g/g Cr}$  以上の 3 群に、女性で 5  $\mu\text{g/g Cr}$  未満、5~10、10~30、30  $\mu\text{g/g Cr}$  以上の 4 群に分け、5  $\mu\text{g/g Cr}$  未満に対する 5  $\mu\text{g/g Cr}$  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  $\mu\text{g/g Cr}$  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  $\mu\text{g/g Cr}$  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、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  $\mu\text{g/g Cr}$  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 14.1 nmol/24hr（1.6  $\mu\text{g}/24\text{hr}$ ）、生存者で 8.6 nmol/24hr（1.0  $\mu\text{g}/24\text{hr}$ ）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 版関係文献 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亡要因によ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 0.28  $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で 0.40  $\mu\text{g/g Cr}$  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 0.29  $\mu\text{g/g Cr}$  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 0.68  $\mu\text{g/g Cr}$  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）、全死亡要因で 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）、全死亡要因で 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亡要因による死亡のリスク増大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 版関係文献 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  $\mu\text{g}/\text{kg}$  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  $\mu\text{g}/\text{kg}$  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  $\mu\text{g}/\text{kg}$  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（HSD11 $\beta$ 2）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  $\mu\text{g}/\text{g}$  Cr であり、カドミウム曝露作業員以外の作業員（1  $\mu\text{g}/\text{g}$  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1 $\mu$ g/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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 (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 $\mu$ 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 (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 $\mu$ g/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 $\mu$ g/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 $\mu$ g/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2.5 $\mu$ 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

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

### 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 (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 0.01mg/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<sup>14</sup>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 2.5µg/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)<sup>15</sup>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 2.3µg/kg 体重/週 (範囲: 1.9~3.0µg/kg 体重/週)、高曝露集団で 3.0µg/kg 体重/週 (範囲: 2.5~3.9µg/kg 体重/週) と推定<sup>16</sup>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 5.4µg/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 4.3µg/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 β2-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 β2-MG 排泄量のカットオフ値としては 300µg/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 β2-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 β2-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スの信頼下限値 (BMDL<sub>5</sub>) として尿中カドミウム排泄量 4µg/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) <sup>17</sup>3.9 を適用し、1.0µg/g Cr が導き出された。こ

<sup>14</sup> 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)

<sup>15</sup> 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。

<sup>16</sup> 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。

<sup>17</sup> 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)。