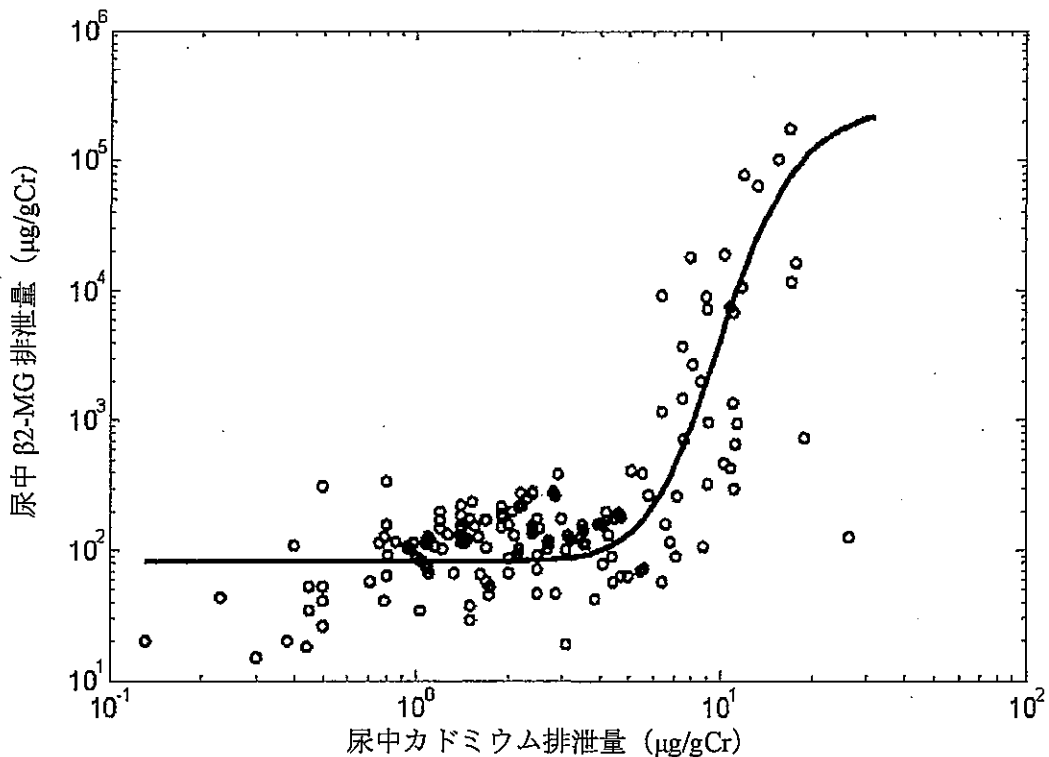


の値は職業曝露された労働者のデータや各種バイオマーカーを用いたいくつかの個別の研究結果からも支持された。

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 $1.0\mu\text{g/g Cr}$ 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 $1.0\mu\text{g/g Cr}$ 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 $0.36\mu\text{g/kg}$ 体重 ($2.52\mu\text{g/kg}$ 体重/週に相当) を超えないようにしなければならないとの判断に基づき、CONTAM パネルはカドミウムの TWI を $2.5\mu\text{g/kg}$ 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 ($2.5\mu\text{g/kg}$ 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、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

※ Järup 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、 β 2-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 $2.5\mu\text{g/g Cr}$ 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 $1\mu\text{g/g Cr}$ 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 $1\mu\text{g/g Cr}$ の上昇に対して、腎機能障害はおよそ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 β 2-MG排泄量の上昇(β 2-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 $9.0\mu\text{g/g Cr}$ 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 $70\mu\text{g/日}$ 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 $50\mu\text{g/g}$ は、およそカドミウム摂取量で $50\mu\text{g/日}$ 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。

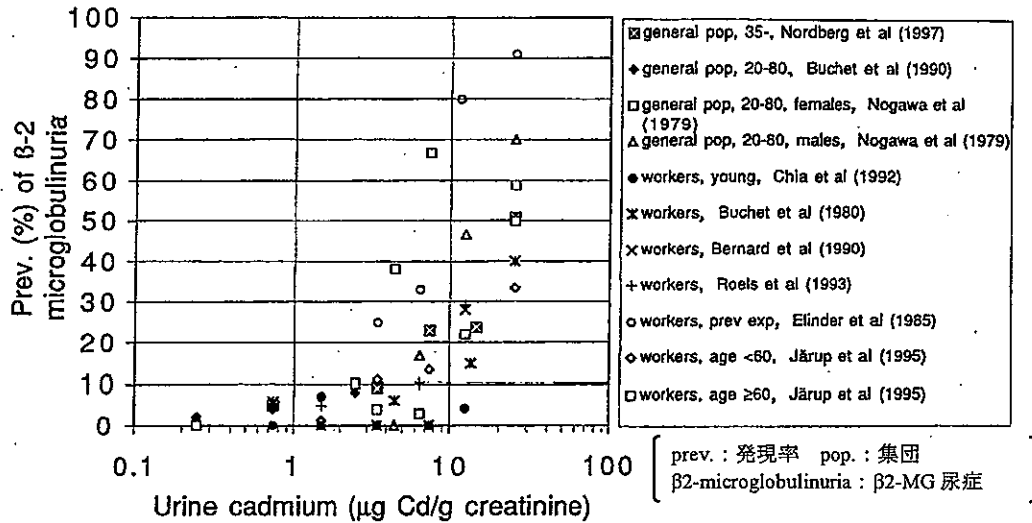
図3は、ある集団における食品からの平均カドミウム摂取量とカドミウムによる尿細管障害を有する人の発生率の関係を示している。カドミウム摂取量が30 μ g/日の場合、1%の一般集団に腎機能障害の発生がみられ、鉄欠乏の集団では5%に腎機能障害の発生がみられる。カドミウム摂取量が70 μ g/日（体重70kgと仮定するとJECFAのPTWIに相当）の場合、7%の一般集団に腎機能障害がみられ、鉄欠乏などのある過敏な集団では17%の集団に腎機能障害が出現する。これらのことから、Järupら（1998）は、腎機能障害を予防するため、カドミウムの耐容摂取量を30 μ g/日か、あるいはそれ以下に設定するように主張している。

腎皮質中Cd濃度(mg/kg)	U-Cd(μ g/g)	影響を及ぼす割合(%)
< 50	< 2.5	0
51 - 60	2.75	1
61 - 70	3.25	2
71 - 80	3.75	3
81 - 90	4.25	4
91 - 100	4.75	5
101 - 110	5.25	6
111 - 120	5.75	8
121 - 130	6.25	10
131 - 140	6.75	12
141 - 150	7.25	14
151 - 160	7.75	17
161 - 170	8.25	20
171 - 180	8.75	23
181 - 190	9.25	26
191 - 200	9.75	30
> 200	> 10.25	> 35

※ Scand J Work Environ Health (1998) vol 24, suppl 1 p28 より引用 (文献 6.2.1 - 7)

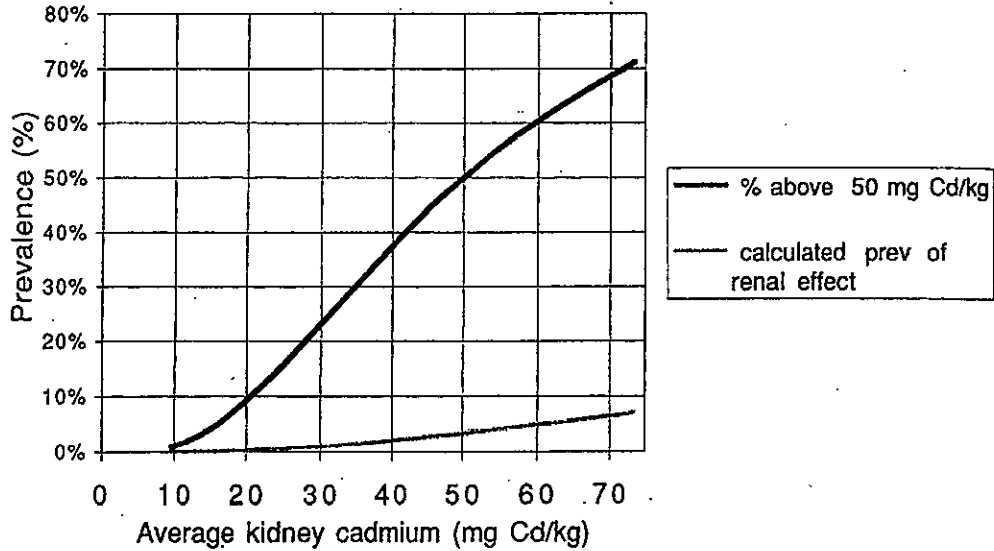
表1 腎皮質中カドミウム濃度及び尿中カドミウム排泄量(U-Cd)の腎機能に及ぼす影響

Meta-analysis of elevated U-β-2 in relation to U-Cd



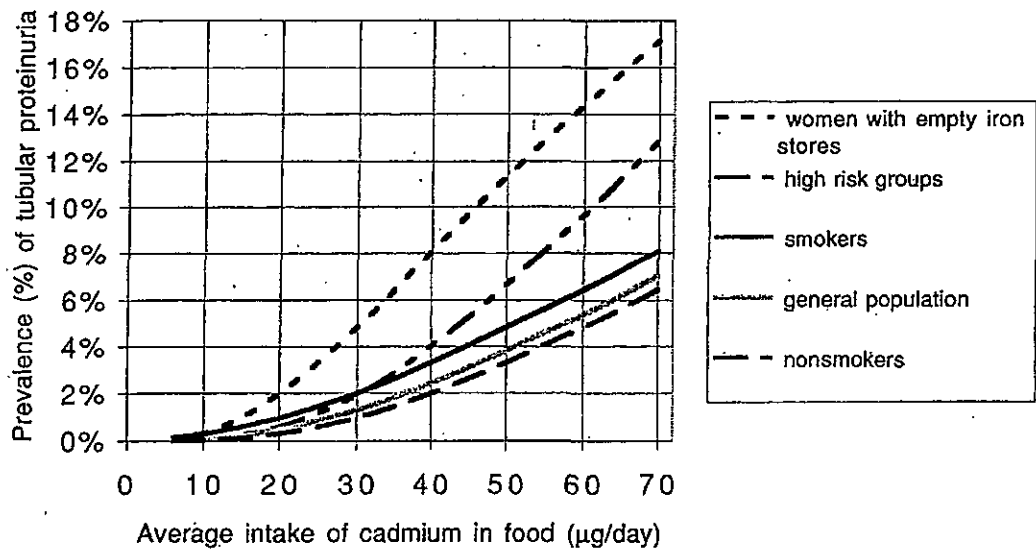
※ Scand J Work Environ Health (1998) vol 24, suppl 1 p27 より引用 (文献 6.2.1 - 7)

図1 尿中カドミウム排泄量と尿中β2-MG排泄量の上昇に関するメタアナリシス



※ Scand J Work Environ Health (1998) vol 24, suppl 1 p42 より引用 (文献 6.2.1 - 7)

図2 腎臓中カドミウム濃度 50mg/kg 超過者の割合と尿細管性蛋白尿の発生率算定値^a



※ Scand J Work Environ Health (1998) vol 24, suppl 1 p42 より引用 (文献 6.2.1 - 7)

図 3 カドミウム摂取量と腎に対する影響の発生率

表2 図1におけるデータ値(尿中β2-MG)

出典	対象者数	尿中カドミウム	β2MGの異常率(%)	カットオフ値	備考
一般集団(35歳以上)、Nordberg et al. (1997) Biological monitoring of cadmium exposure and renal effects in a population group residing in a polluted area in China. (文献7-7)	対照253 中曝露247 高曝露247	0-2μg/L	4.9	0.8mg/g Cr	
		2-5μg/L	9.0		
		5-10μg/L	22.9		
		10-20μg/L	23.7		
		>20μg/L	50.8		
一般集団(20-80歳)、Buchet et al. (1990) Renal effects of cadmium body burden of the general population. (文献7-8)	402	0-0.51μg/24h	3.0	283μg/24h	β2MGの異常率(%)は文献中のグラフより読み取った。
	407	0.52-0.89μg/24h	5.0		
	401	0.90-1.40μg/24h	6.5		
	404	1.41-8.00μg/24h	7.0		
一般女性(20-80歳)、Nogawa et al. (1979) A Study of the Relationship between Cadmium Concentrations in Urine and Renal Effects of Cadmium (文献7-9)	26	0-4.9μg/g cr	3.9	5mg/L	
	36	5.0-9.9μg/g cr	3.8		
	36	10.0-14.9μg/g cr	22.2		
	37	15-19.9μg/g cr	27.0		
	45	20.0-24.9μg/g cr	51.1		
	30	25.0-29.9μg/g cr	70.0		
	39	30.0-39.9μg/g cr	79.5		
	47	≥40.0μg/g cr	85.1		
一般男性(20-80歳)、Nogawa et al. (1979) A Study of the Relationship between Cadmium Concentrations in Urine and Renal Effects of Cadmium (文献7-9)	29	0-4.9μg/g cr	0	5mg/L	
	48	5.0-9.9μg/g cr	16.7		
	45	10.0-14.9μg/g cr	46.7		
	25	15-19.9μg/g cr	76.0		
	49	20.0-24.9μg/g cr	69.4		
	21	25.0-29.9μg/g cr	95.2		
労働者(若年)、Chia et al. (1992) Renal Tubular Function of Cadmium Exposed Workers (文献7-10)	対照122	1.15μg/g cr (平均)	4.6	不明 (phadezym beta-2-micro testを利用)	
	97	<2μg/g cr	0		
		2-5μg/g cr	0		
		5-10μg/g cr	0		
		≥10μg/g cr	4.2		
労働者、Buchet et al. (1980) Assessment of Renal Function of Workers Exposed to Inorganic Lead, Cadmium or Mercury Vapor (文献7-11)	対照88	<2μg/g cr	5	0.2mg/g Cr	β2MGの異常率(%)は文献中のグラフより読み取った。
	84	2-9.9μg/g cr	5		
	34	10-19.9μg/g cr	15		
	30	≥10μg/g cr	42		
労働者、Bernard et al. (1990) (文献7-12)	61	<2μg/g cr	0	0.324mg/g Cr	β2MGの異常率(%)は文献中のグラフより読み取った。
	25	2-5μg/g cr	0		
	15	5-10μg/g cr	0		
	15	>10μg/g cr	27		
労働者、Roels et al. (1993) Markers of early renal changes induced by industrial pollutants. III. Application to workers exposed to cadmium (文献7-13)	対照43	<2μg/g cr	5	279μg/g Cr	β2MGの異常率(%)は文献中のグラフより読み取った。
	30	2-10μg/g cr	10		
	7	≥10μg/g cr	28		
労働者、Elinder et al. (1985) Assessment of renal function in workers previously exposed to cadmium (文献7-14)	60	≤2μg/g cr	7	0.3mg/g Cr	
		2-≤5μg/g cr	25		
		5-≤10μg/g cr	33		
		10-≤15μg/g cr	80		
		>15μg/g cr	91		
労働者(60歳未満)、Jarup et al. (1994) Dose-Response Relations Between Urinary Cadmium and Tubular Proteinuria in Cadmium-Exposed Workers (文献7-15)	124	<1nmole/mmoles cr	0.8	25μg/mmoles Cr (≒223μg/g Cr)	
	101	1-<3nmole/mmoles cr	1.1		
	37	3-<5nmole/mmoles cr	10.8		
	38	5-<10nmole/mmoles cr	13.2		
	9	10+nmole/mmoles cr	33.3		
労働者(60歳以上)、Jarup et al. (1994) Dose-Response Relations Between Urinary Cadmium and Tubular Proteinuria in Cadmium-Exposed Workers (文献7-15)	9	<1nmole/mmoles cr	0	25μg/mmoles Cr (≒223μg/g Cr)	
	20	1-<3nmole/mmoles cr	10.0		
	21	3-<5nmole/mmoles cr	38.1		
	18	5-<10nmole/mmoles cr	66.7		
	17	10+nmole/mmoles cr	58.8		

注1: 単位の文献中の表記に基づく。

注2: 1nmole/mmoles cr ≒ 1μg/g cr。

8. 食品健康影響評価

カドミウムのヒトへの影響についての研究は、1950年代以降、スウェーデンでカドミウム取り扱い工場における職業曝露の健康影響調査が行われ、その後、職業曝露による腎臓機能障害と発がん影響などを中心とした疫学調査が数多く実施されてきた。また、カドミウムに汚染された地域について、欧州や中国などにおける疫学調査が実施されている。一方、我が国においては、鉱山を汚染源とするカドミウム土壌汚染地域が数多く存在し、イタイタイ病の発生を契機に、一般環境でのカドミウム曝露に関する疫学調査が数多く実施されている。また、カドミウム中毒の用量-反応関係と毒性発現メカニズムを解明するため、実験動物によるデータも多数報告されている。今回のカドミウムによる食品健康影響評価（以下、リスク評価）に際しては、国内外の文献を対象に、現時点まで得られているカドミウム曝露にともなうヒトへの健康リスクに関する疫学的知見を中心に必要に応じて動物実験の知見を加えて評価を行った。

8.1 有害性の確認

8.1.1 腎機能への影響

職業曝露あるいは一般環境でのカドミウム曝露を問わず、体内に取り込まれたカドミウムにより、慢性影響として腎機能障害が生じることが知られている。この腎機能障害は、近位尿細管の再吸収機能の低下による低分子量蛋白尿が主要所見である。多くの疫学調査から、日本におけるカドミウムによる健康影響は、重篤なものから、臨床的な異常をとまわず、一般生活にも支障がない尿中低分子量蛋白排泄の軽度な増加のみを主たる症候とするものまで、カドミウムの曝露量と曝露期間に応じて幅広い病像スペクトルを有することが判明している。したがって、カドミウムによる過剰曝露の所見として、腎機能への影響は明らかである。

8.1.2 呼吸器への影響

呼吸器に対する影響が指摘されているのは、いずれも吸入曝露による知見である。

8.1.3 カルシウム代謝及び骨への影響

近位尿細管の再吸収機能障害によって尿中へのカルシウムとリン喪失状態が慢性的に継続すると、カルシウムとリンが骨から恒常的に供給される結果、骨代謝異常が引き起こされる。このことから、カドミウムによるカルシウム・リン代謝及び骨への影響は、腎機能障害によるものと考えることが妥当である。

他方、細胞培養実験や動物実験の結果では、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。しかし、現時点のヒトにおける臨床・疫学研究の知見では、カドミウムによるカルシウム・リン代謝及び骨への影響は、尿細管機能障害によるものと考えるのが妥当である。

8.1.4 発がん性

IARC (1993) の専門家委員会では、職業性の経気道曝露による肺がんリスクが高いとする複数の研究報告に基づいてグループ1（ヒトに対して発がん性がある）に分類されているが、従来のカドミウム汚染地域住民の疫学調査結果では、ヒトの経口曝露による発がん性の証拠が報告されていない。

一方、2009年3月に公表されたEFSAの評価では、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る肺、子宮内膜、膀胱、乳房の発がんリスクの増加につ

いて触れられている。これらの報告は、カドミウム以外の交絡因子の関与が否定できず、明確な用量-反応関係が示されていないことから、定量的なリスク評価のために十分な知見とは言えないが、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。

8.1.5 高血圧及び心血管系への影響

カドミウムと高血圧あるいは心血管系との関連は、カドミウムの曝露経路や曝露量、腎尿細管機能障害の有無と程度などとの関係を検討する必要があるが、低用量のカドミウム長期曝露と高血圧や心血管系影響との関係について明確な結果を示す研究報告はほとんど無い。

8.1.6 内分泌及び生殖器への影響

実験動物を対象とした実験データでは、内分泌及び生殖器への影響が示唆されているが、ヒトを対象とした疫学的データでは、肯定的な報告はほとんどない。

8.1.7 神経系への影響

神経系においては、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、脳は影響発現の場とは見なされておらず、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。

最近、きわめて微量な重金属類に曝露した子供において、腎臓及び神経系（ドーパミン作動神経系）が微妙な影響を受けているかもしれないとする疫学調査が報告されているが、これまでに確立された知見とは大きく異なること、同様なレベルの重金属曝露による子供の腎機能や脳に関する研究報告がほとんどなく、比較検討ができないことから、今回のリスク評価において対象としない。

8.2 用量-反応評価

カドミウム曝露の影響は、腎臓においてもっとも明白な所見を示すことは上述のとおりである。さらに、疫学調査結果から、近位尿細管がもっとも影響を受けやすいと認識されている。第61回 JECFA (1972) においても、腎尿細管機能障害がもっとも重要な健康影響であることが再確認されている。したがって、今回のリスク評価においても、腎臓の近位尿細管への影響についての研究を対象とすることが適切であると考える。この種の研究は、いくつかあるが、それぞれの研究では曝露指標、影響指標、カットオフ値など対象が様々であり、リスク評価に当たってはこれらの指標について総合的な検討を行う必要がある。

8.2.1 曝露指標

我が国においては、富山県婦中町、兵庫県生野、石川県梯川流域、秋田県小坂町、長崎県対馬など、鉱山等によりカドミウムの汚染を受けた地域、海外においても、ベルギー、スウェーデン、英国、旧ソ連、中国、米国における疫学研究の報告がある。これら研究の生物学的な曝露指標としては、尿中カドミウム排泄量や血液中カドミウム濃度、食事調査から推定するカドミウム摂取量などが使用されている。

8.2.1.1 生物学的曝露指標

近位尿細管機能障害は、様々な原因により生じることから、カドミウム曝露が原因であるかを調べるため、尿中カドミウム排泄量が曝露指標として用いられてきた。

体内のカドミウムは、糸球体から Cd-MT として濾過され、近位尿細管障害が無い場合には、100%近くが再吸収され、腎皮質に蓄積される。長期低濃度曝露では、尿

中カドミウム排泄量は、腎皮質負荷量を反映するため、数多くの文献で曝露指標として使われている。

尿中カドミウム排泄量を曝露指標として耐容摂取量を算出する場合、理論モデルを用いて、尿中カドミウム排泄量から食事由来のカドミウム摂取量を予測する必要がある。Järupら(1998)は、腎機能障害がおこらない尿中カドミウム排泄量を $2.5\mu\text{g/g Cr}$ とする論文において、食事由来のカドミウム摂取量を推定するワンコンパートメントモデルを提唱した。すなわち、長期にわたって摂取量が有意に変化しないと仮定すると、食事由来のカドミウム摂取量は、彼らのワンコンパートメントモデルによって予測できるとしている。

しかし、カドミウムによる近位尿細管障害が生じると、カドミウムは近位尿細管で再吸収されず、尿中への排泄量は増加し、Cd-MTなどとして排泄される。カドミウムによる近位尿細管障害が進行すると、尿中への劇的な排泄量の増加が観察され、腎臓中カドミウム濃度が減少することが動物実験により証明されている。ヒトにおいても、カドミウム土壌汚染地域でカドミウムに長年にわたって曝露された高齢の住民の剖検例で腎臓中カドミウム濃度が低い傾向があるとの報告がある。このように重篤な腎障害が発症している場合は、尿中カドミウム排泄量はカドミウム曝露量の指標とするのは適切ではないとみなされている。また、カドミウム摂取量と尿中カドミウム排泄量との関係は、非常に複雑であり、腎障害の程度、年齢、性別、個人差等によって生物学的利用率(吸収率)や尿中排泄率は異なることから、Järupら(1998)が提唱したワンコンパートメントモデル等簡単な理論モデルを用いて尿中カドミウム排泄量から推定されるカドミウム摂取量を説明することは困難である。

血液中カドミウム濃度は、一般に体内蓄積量よりも直近の曝露を反映し、食事によるカドミウム摂取量の変化に数日遅れて追従する。食事によるカドミウム摂取量の短期変動を知る生物学的指標として、血液中カドミウム濃度は、尿中カドミウム排泄量より適当であるが、カドミウム摂取量を血液中カドミウム濃度から推定するための適当な理論モデルは確立されていない。

8.2.1.2 カドミウム摂取量

一般環境中に生活する人々のカドミウム曝露は、ほとんどが食事によるものであり、実際のカドミウム摂取量と腎臓への影響との関連が解明されれば、カドミウムの耐容摂取量の設定に非常に有効である。日本と中国では、特に主食である米のカドミウム濃度からカドミウム摂取量を推定している報告がいくつかあるが、米のカドミウム濃度は同じ場所であっても生産年により変動する。この他にTDSや陰膳法によるカドミウム摂取量の推定がなされている。

8.2.2 影響指標

我が国においては、富山県婦中町、兵庫県生野、石川県梯川流域、秋田県小坂町、長崎県対馬など、鉱山等によりカドミウムの汚染を受けた地域、海外においても、ベルギー、スウェーデン、英国、旧ソ連、中国、米国における疫学研究の報告がある。これら疫学調査のカドミウム曝露による影響指標としては、蛋白質、糖、アミノ酸、イミノ酸(プロリン及びヒドロキシプロリン)、RBP、 β 2-MG、 α 1-MG、NAGの尿中排泄量などが使用されている。

β 2-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っとも幅広く用いられている。NAGは、腎の近位尿細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、近位尿細管から逸脱したもので、尿細管・間質の疾患でその排泄が増加する。

これらの近位尿細管機能障害の影響指標は、いずれもカドミウムの作用に特異的な指標ではないため、指標のわずかな増加それ自体がカドミウムの生体への有害影響を