

示している訳ではないが、カドミウム曝露が継続している場合は、近位尿細管機能障害が進行した可能性の指標となる。従来からの数多くの疫学調査データを比較する上で有効なことから、 $\beta$ 2-MG は現在でも広く用いられている。

石川県梯川の5年間及び長崎県厳原町の10年間の調査では、尿中  $\beta$ 2-MG 排泄量が初回検査時  $1,000\mu\text{g/g Cr}$  以上であった被験者で5年後あるいは10年後の調査で尿中  $\beta$ 2-MG 排泄量の上昇が認められている(文献 6.2.2-8、6.2.2-9)。同じく石川県梯川及び長崎県対馬の追跡調査において、尿中  $\beta$ 2-MG 排泄量が初回検査時  $1,000\mu\text{g/g Cr}$  であった被験者の SMR が有意に上昇しているとの報告もある(文献 6.2.7-11、6.2.7-14、6.2.7-15、6.2.6-5、6.2.7-18)。また、カットオフ値を  $1,000\mu\text{g/g Cr}$  に設定している論文も数多い。

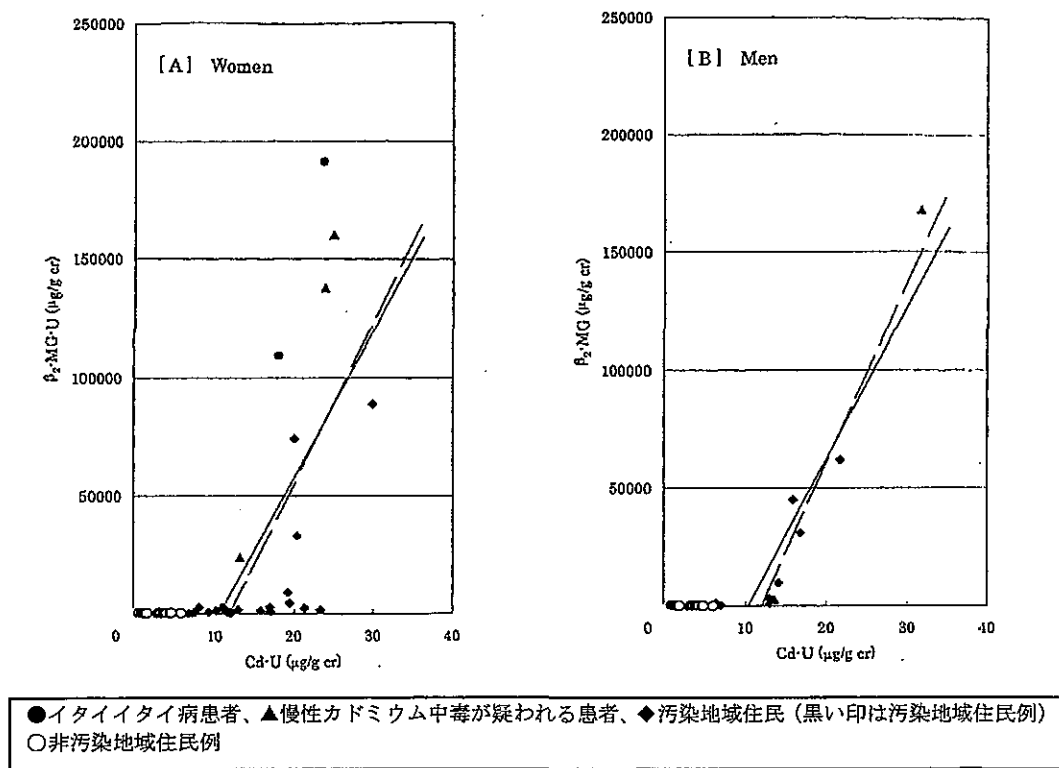
このことから、健康影響としての全容や意義が解明されていないが、尿中  $\beta$ 2-MG 排泄量が  $1,000\mu\text{g/g Cr}$  以上は、カドミウム曝露の影響を鋭敏に反映している可能性があることから、尿中カドミウム排泄量などの他の指標も踏まえ、総合的に判断した上で  $1,000\mu\text{g/g Cr}$  をカットオフ値(またはカドミウム曝露の影響を鋭敏に反映している値)とし、近位尿細管機能障害と摂取量の関係を表す用量-反応評価の指標とすることが適切であると考えられる。

### 8.2.3 曝露指標と影響指標の関連

#### 8.2.3.1 尿中カドミウム排泄量を曝露指標とした疫学調査

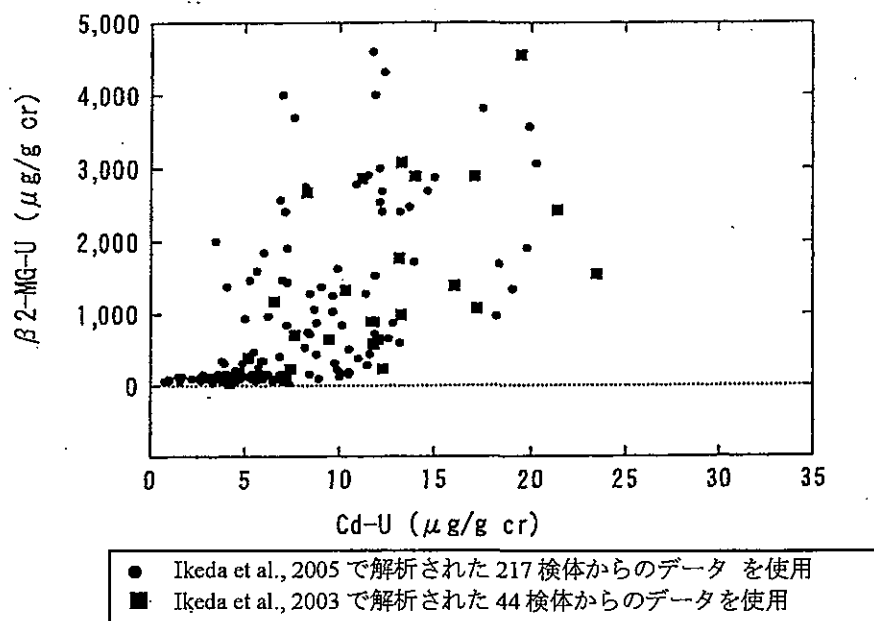
カドミウムは、長期低濃度曝露により近位尿細管機能障害をおこすことが知られており、尿中  $\beta$ 2-MG は、近位尿細管機能障害の程度を表す有用な指標の一つである。Ikeda ら(2003)は、日本国内のカドミウム汚染地域及び非汚染地域の住民を対象に行われ、地域住民の尿中カドミウム排泄量と尿中  $\beta$ 2-MG 排泄量の幾何平均値が記述されている12論文を検索した。そして、尿中  $\beta$ 2-MG 排泄量の変化から近位尿細管機能障害に係る尿中カドミウム排泄量の閾値を解析したところ、男女いずれにおいても尿中カドミウム排泄量が  $10\sim 12\mu\text{g/g Cr}$  を超えた場合に尿中  $\beta$ 2-MG 排泄量が著しく上昇することを確認している(文献 8-1)(図 8)。さらに、Ikeda ら(2005)は、新たに検索した論文からデータを加え、尿中  $\beta$ 2-MG 排泄量の低いレベルについても解析し、 $1,000\mu\text{g/g Cr}$  の尿中  $\beta$ 2-MG 排泄量に相当する尿中カドミウム排泄量を  $8\sim 9\mu\text{g/g Cr}$ 、尿中  $\beta$ 2-MG 排泄量を上昇させる尿中カドミウム排泄量の閾値レベルを  $4\mu\text{g/g Cr}$  以上と結論づけている(文献 8-2)(図 9)。

また、Gamo ら(2006)は、一般環境でカドミウムに曝露された住民に関する文献からのデータのみを使用し、年齢や性別により区分したサブ集団からの尿中カドミウム排泄量と  $\beta$ 2-MG 尿症(尿中  $\beta$ 2-MG 排泄量が異常に上昇する症状)の用量-反応関係について、 $\beta$ 2-MG 尿症のカットオフ値を尿中  $\beta$ 2-MG 排泄量  $1,000\mu\text{g/g Cr}$  としてメタアナリシスを行い、尿中カドミウム排泄量の最大耐容レベル( $\beta$ 2-MG 尿症になる割合が統計学的に著しく上昇しない最大幾何平均として定義)は  $2\sim 3\mu\text{g/g Cr}$  であると見積もっている(文献 8-3)。



※ Ikeda M. et al (2003) より引用 (文献 8 - 1)

図9 尿中カドミウム上昇に対応した尿中β2-MG排泄量の変化



※ Ikeda M. et al (2005) より引用 (文献 8 - 2)

図10 低レベルの尿中β2-MG排泄量における尿中カドミウム排泄量

### 8.2.3.2 摂取量を曝露指標とした疫学調査

Nogawaら (1989) は、石川県梯川流域のカドミウム汚染地域住民1,850人及び対照群としてカドミウム曝露を受けていない住民294人を対象に、尿中β2-MG排泄量をカドミウムの影響指標として、地域で生産された米中の平均カドミウム濃度を曝露指標として使用し、平均カドミウム濃度と汚染地域の居住期間を踏まえて、総カドミウム摂取量（一生涯に摂取したカドミウム量）を算出（男1,480～6,625mg、女1,483～6,620mg）し、カドミウム曝露が用量依存的に影響を与えることを確認している。また、尿中β2-MG排泄量1,000μg/g Crをβ2-MG尿症のカットオフ値に設定すると、対照群と同程度のβ2-MG尿症の有病率になる総カドミウム摂取量を男女ともに約2.0gと算定し、β2-MG尿症の増加を抑えるためには、カドミウムの累積摂取量がこの値を超えないようにすべきことが合理的であるとしている。さらに、総カドミウム摂取量2.0gから摂取期間を50年として一日あたり110μgを算出し、その値が他の研究の「閾値」ないしは摂取限界量に近いことを述べている（文献8-4）。ちなみに、この110μgをもとに体重当たりの週間摂取量を計算すると、14.4μg/kg 体重/週（110μg÷53.3kg<sup>18</sup>×7日）となる。

Horiguchiら (2004) は、日本国内の低度から中程度のカドミウム曝露を受ける汚染地域4カ所<sup>19</sup>、対照地域として非汚染地域1カ所において、JECFAが定めるPTWI（7μg/kg 体重/週）に近い曝露を受けている被験者を含む30歳以上の農業に従事する女性1,381人<sup>20</sup>を対象にカドミウム摂取による腎機能に与える影響を調べている。米からの曝露量は、被験者各人の自家消費保有米中のカドミウム濃度と米飯の摂取量とを乗じて算出している。また、被験者の食品全体からのカドミウム摂取量は次の2つの推定方法により算出している。一方は、食品全体からのカドミウム摂取量の50%を米から摂取していると仮定して算出（推定A）し、もう一方は、米以外の農産物等の汚染濃度を全国平均であると仮定し、米以外の食品からのカドミウム平均摂取量15μg/日（過去5年間のTDS）をそれぞれの地域に加えて算出している（推定B）<sup>21</sup>。

#### 食品全体からのカドミウム摂取量の推定方法

推定A = 米からの1日のカドミウム摂取量÷米からの1日カドミウム摂取量の割合（0.5）

推定B = 米からの1日カドミウム摂取量+米以外からの1日のカドミウム摂取量（15μg/日）

この結果、全地域の食品全体からのカドミウム平均摂取量は3.51μg/kg 体重/週（推定A）～4.23μg/kg 体重/週（推定B）、非汚染地域で0.86μg/kg 体重/週（推定A）～2.43μg/kg 体重/週（推定B）、汚染地域4カ所で2.27μg/kg 体重/週（推定A）～6.72μg/kg 体重/週（推定A）、被験者のうち17.9%（推定B）～29.8%（推定A）がJECFAのPTWI（7μg/kg 体重/週）を超えていたことが確認されている（図10）。しかし、非汚染地域を含めた全ての被験者で加齢とともに尿中カドミウム排泄量、β2-MG濃度及び

<sup>18</sup> 平成10年から平成12年度の国民栄養調査に基づく日本人の平均体重（全員平均53.3kg、小児平均15.1kg、妊婦平均55.6kg）。

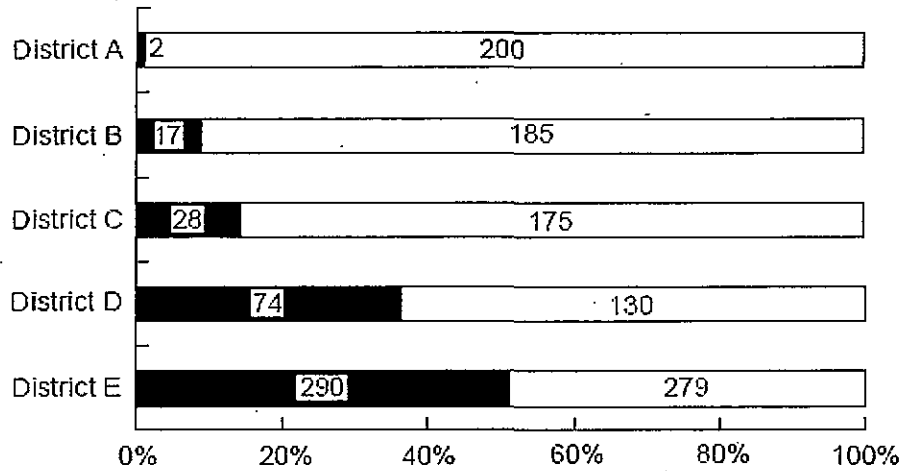
<sup>19</sup> 調査対象地域は、1980年から1999年間に農林水産省によって実施された米中カドミウム実態調査のデータベースに基づき、米中カドミウム濃度が0.4μg/gよりも比較的高いカドミウム濃度の米が時々みられる地域を選定した。

<sup>20</sup> 調査対象者は、農業協同組合（JA）女性部を通じて検診希望者を募ったため、少数の例外を除いて全員農家の女性である。被験者の大部分は、その地域または隣接する地域の農家出身であり、生まれたときからその地域の米を食べており、そうでない者も少なくとも結婚後の年月において自家産米を食べ続けていると見なしてよい。

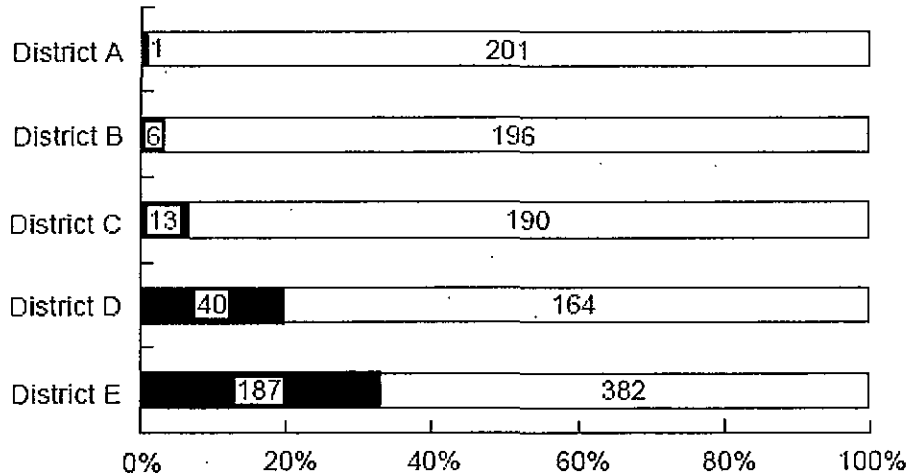
<sup>21</sup> 被験者各自から調査時点で食べている味噌中のカドミウム濃度を測定したが、米と同じ傾向でカドミウム濃度が上昇した。多くの味噌は、その地域の米と大豆で作られており、米も大豆も農作物の中でカドミウムを吸収しやすく、カドミウム濃度が高い食品である。しかしながら、その他の農産物のカドミウム濃度は、米や大豆と比較して少し低めであり、海産物やその他地域からの搬入された食品を多く食べる現状の食事環境を考えれば、実際の曝露量は推定Aと推定Bから得られた値の間に存在すると考えられる。

$\alpha$ 1-MG 濃度の上昇がみられたが、非汚染地域の被験者と比較して汚染地域の被験者に過剰な近位尿細管機能障害がみられなかった。また、 $300\mu\text{g/g Cr}$  をカットオフ値とした  $\beta$ 2-MG 尿症の有病率についても調べており、図 12 に示されるように地域間で被験者の有病率に統計学的な有意差が見られなかったこと及びカドミウム曝露よりも年齢の方が腎尿細管機能障害の重要な要因であったと報告している（文献 8 - 5）。

「推定 A」



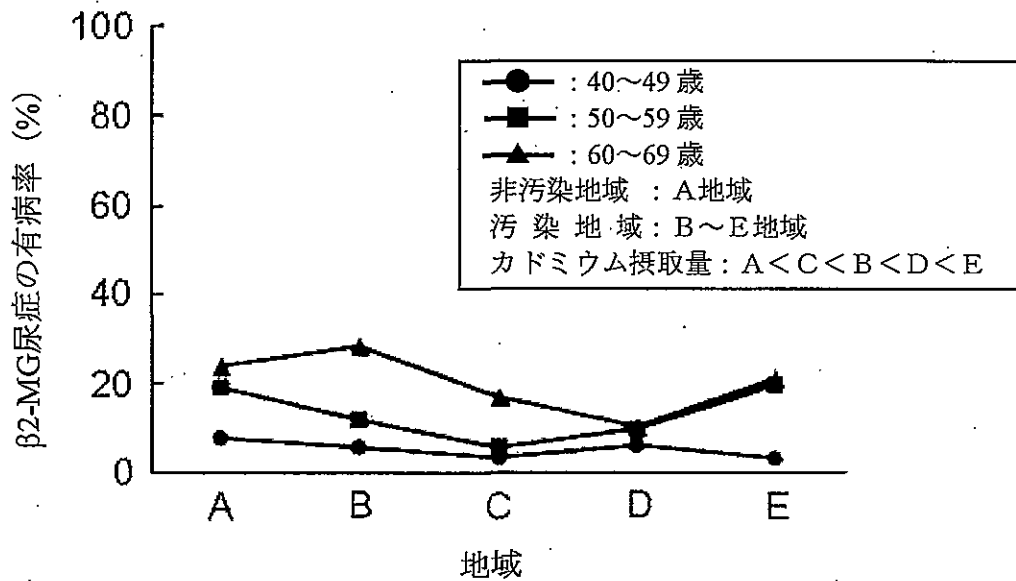
「推定 B」



□ ≤ 7  $\mu\text{g/kg}$  体重/週  
 ■ > 7  $\mu\text{g/kg}$  体重/週

※ Horiguchi H. et al (2004) より引用 (文献 8 - 5)

図 11 カドミウム摂取量が JECFA の PTWI を超える割合



※ Horiguchi H. et al (2004) より引用 (文献 8-5)

図 12 カドミウム汚染地域と非汚染地域の住民における beta2-MG 尿症の有病率

### 8.2.3.3 JECFA による評価から推定した摂取量

第 16 回 JECFA (1972) では各国のカドミウム曝露状況から腎皮質のカドミウム蓄積量が 200mg/kg を超えると腎機能障害がおこる可能性があるとしている。カドミウム吸収率を 5%、体内負荷量の 0.005% が毎日排泄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 1μg/kg 体重/日を超えなければ、腎皮質のカドミウム蓄積量は 50mg/kg を超えることはあり得そうもないことから、PTWI として 7μg/kg 体重/週を提案している。

ヒトのカドミウム長期低濃度曝露においては、全負荷の約 1/3 が腎皮質に蓄積することが知られている。カドミウムの蓄積期間を 80 年、日本人男女の平均体重を 53.3kg、カドミウム吸収率を 5%、体内負荷量の 0% が毎日排泄される、つまり体内に吸収されたカドミウムが全く排泄されずに一方的に蓄積されると仮定した場合、腎皮質のカドミウム蓄積量が 50mg/kg を超えない体重当たりの週間摂取量は、以下の JECFA の PTWI 算出と同様と考えられる計算式から 13.5μg/kg 体重/週と算出される。また、腎皮質のカドミウム蓄積量が 200mg/kg を超えると腎機能障害がおこる可能性があると言われていたことから、カドミウム蓄積期間を 80 年、日本人男女の平均体重を 53.3kg、カドミウム吸収率を 5%、体内に吸収されたカドミウムが全く排泄されずに一方的に蓄積されると仮定した場合、腎機能障害がおこる可能性のある体重当たりの週間摂取量は、以下の計算式から 54.0μg/kg 体重/週と算出される。

JECFA の PTWI 算出と同様と考えられる計算式

$$\text{週間摂取量} = \frac{\text{腎皮質の蓄積量(mg/kg)} \times 7 \text{ 日}}{\text{腎皮質の蓄積割合 } 1/3 \times \text{吸収率} \times \text{蓄積期間(年)} \times 365 \text{ 日}} \div \text{体重(kg)}$$

#### 8.2.3.4 耐容摂取量の設定

これまで述べてきたように、尿中カドミウム排泄量とカドミウム摂取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、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算出されるカドミウム摂取量は信頼性に乏しい。US EPA及びJECFAで評価されている腎皮質のカドミウム蓄積量（濃度）から算出されるカドミウム摂取量についても、不確定要素となる吸収率等を使用している。また、尿中 $\beta$ 2-MG排泄量は、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、近位尿細管機能障害の早期指標として幅広く用いられている。尿中 $\beta$ 2-MG排泄量が $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 以下では、近位尿細管機能の変化は可逆性であり、临床上、治療対象となる健康影響を示すものとはみなされていない。EFSA（2009）の評価では、白人を対象とした疫学データとイタイイタイ病患者などの高濃度曝露集団を含むアジア人の疫学データをメタアナリシスにより検討し、尿中 $\beta$ 2-MG排泄量 $300\mu\text{g/g Cr}$ をカットオフ値としてモデルやCSAF係数などの適用によりTWIを $2.5\mu\text{g/kg}$ 体重/週と算出している。このTWIは、EFSA自身が述べているように曝露低減を目指した目標値であると考えられる。

一方、我が国には、日本国内におけるカドミウム汚染地域と非汚染地域の住民を対象としたカドミウム摂取による近位尿細管機能に及ぼす影響を調べた疫学調査が存在する。したがって、このリスク評価においては、特に一般環境における長期低濃度曝露を重視し、日本国内におけるカドミウム摂取量と近位尿細管機能障害との関連を示したNogawaら（1989）とHoriguchiら（2004）の論文からヒトの健康への影響について次のように考察した。Nogawaら（1989）が報告した総カドミウム摂取量 $2.0\text{g}$ （尿中 $\beta$ 2-MG排泄量 $1,000\mu\text{g/g Cr}$ を $\beta$ 2-MG尿症のカットオフ値、対照群と同程度の $\beta$ 2-MG尿症の有病率）から算出される $14.4\mu\text{g/kg}$ 体重/週以下のカドミウム摂取量は、ヒトの健康に悪影響を及ぼさない摂取量であると考えられる。一方、Horiguchiら（2004）が報告した疫学調査では、JECFAが定めるPTWI（ $7\mu\text{g/kg}$ 体重/週）に近い曝露を受ける住民に、非汚染地域の住民（対照群）と比較して過剰な近位尿細管機能障害がみられなかったとしている。これらの疫学調査から導き出された数値は実測値であることから、変動の大きな影響指標からの理論モデルによって換算される摂取量よりも実態を反映しており、生涯にわたってヒトの健康を十分に維持することが可能であると考えられる。

これらのことから、TWIとして、 $14.4\mu\text{g/kg}$ 体重/週と $7\mu\text{g/kg}$ 体重/週の数値に基づいて設定することが妥当であると考えられる。

### 8.3 ハイリスクグループ

カドミウムは、胎盤をほとんど通過しないため、胎児や新生児の体内カドミウム負荷は無視できる。また、動物実験によるとカドミウムと鉄との間には代謝上の相乗作用があること（文献8-6、8-7）が知られ、鉄貯蔵蛋白質の血清フェリチンが低値な鉄欠乏症貧血の人や貯蔵鉄の低下がおこる子供や妊婦などの女性ではカドミウム吸収が上昇するとする報告がある（文献5-5、8-8）。このため、Tsukaharaら（2003）は一般日本女性の貧血及び鉄欠乏状態とカドミウム負荷との関連について調べたところ、貧血及び鉄欠乏を明確に示す所見があるにもかかわらず、尿中カドミウム排泄量、尿中 $\alpha$ 1-MG濃度、尿中 $\beta$ 2-MG濃度に有意な上昇が認められなかったことから、現在の一般日本女性における鉄欠乏状態の程度では非職業性カドミウム曝露によるカドミウム吸収の上昇とそれにとまなう腎機能障害を引きおこす危険性はきわめて小さいとしている（文献6.2.1-8）。このことから、現時点においてハイリスクグループを特定する必要はないものと考えられる。

## 9. 結論

### 耐容週間摂取量

カドミウム  $7\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/週

### 根拠

カドミウムの長期低濃度曝露におけるもっとも鋭敏かつ広範に認められる有害性の指標は、腎臓での近位尿細管の再吸収機能障害である。したがって、今回のリスク評価における耐容週間摂取量は、国内外における多くの疫学調査や動物実験による知見のうち、特に一般環境における長期低濃度曝露を重視し、日本国内におけるカドミウム摂取量が近位尿細管機能に及ぼす影響を調べた2つの疫学調査結果を主たる根拠として設定された。すなわち、カドミウム汚染地域住民と非汚染地域住民を対象とした疫学調査結果から、 $14.4\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/週以下のカドミウム摂取量は、ヒトの健康に悪影響を及ぼさない摂取量であり、別の疫学調査結果から、 $7\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/週程度のカドミウム曝露を受けた住民に非汚染地域の住民と比較して過剰な近位尿細管機能障害が認められなかった。

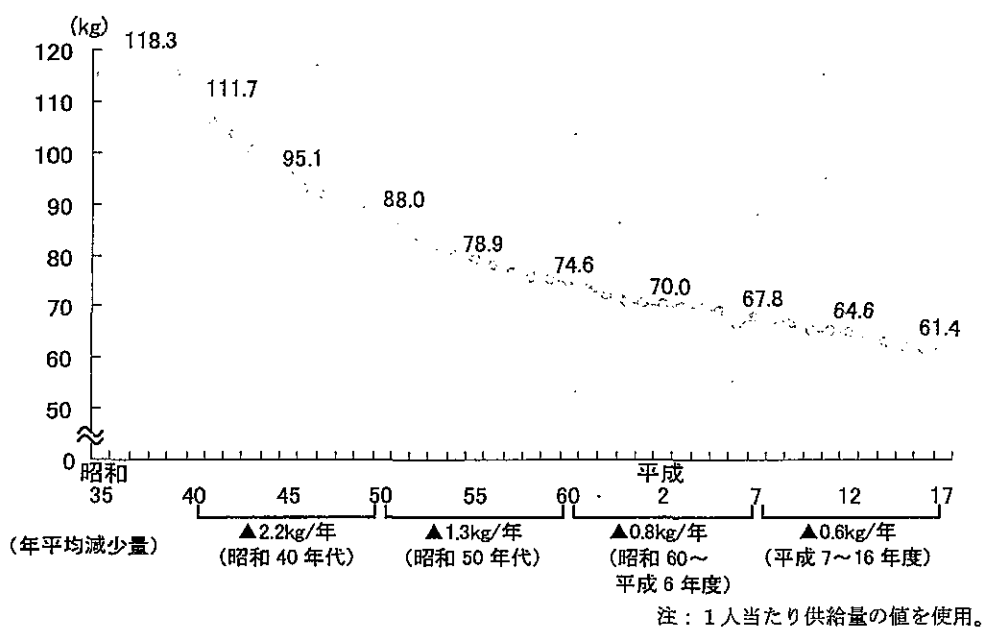
したがって、カドミウムの耐容週間摂取量は、総合的に判断して  $7\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/週に設定することが妥当である。

## 10. まとめ及び今後の課題

カドミウムの耐容週間摂取量を  $7\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/週と設定した。これは、日本国内における米等の食品を経由したカドミウムの慢性的な経口曝露を受けている住民を対象とした2つの疫学調査結果に基づき、カドミウム摂取が近位尿細管機能に及ぼす影響から導き出されている。JECFA (2000) のリスク評価では、暫定耐容週間摂取量が今回のリスク評価結果と同じ  $7\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/週に設定されている。この暫定耐容週間摂取量は、高濃度のカドミウム職業曝露を受ける労働者や日本のイタイタイ病患者を対象とした疫学調査に基づき、腎皮質のカドミウム蓄積量と腎機能障害との関係からシミュレーションを行って導き出されており、今回のリスク評価結果と異なるアプローチから得られている。また、EFSA (2009) のリスク評価では、耐容週間摂取量が  $2.5\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/週に設定され、これを超過する曝露集団でも有害影響のリスクは極めて低いと結論づけている。したがって、この耐容週間摂取量は食事からのカドミウム曝露を低減するための努力目標としての位置づけが強いと考えられる。

カドミウムは、土壌中、水中、大気中の自然界に広く分布し、ほとんどの食品中に環境由来のカドミウムが多少なりとも含まれる。特に、日本では全国各地に鉱床や廃鉱山が多く存在し、米中カドミウム濃度が他国に比べて高い傾向にあり、米からのカドミウム摂取量が食品全体の約半分を占めている。しかしながら、近年、日本人の食生活の変化によって1人当たりの米消費量が1962年のピーク時に比べて半減した結果、日本人のカドミウム摂取量は減少してきている(図13)(文献10-1)。2007年の日本人の食品からのカドミウム摂取量の実態については、 $21.1\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (体重 $53.3\text{kg}$ で  $2.8\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/週)であったことから、耐容週間摂取量の  $7\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/週よりも低いレベルにある。したがって、一般的な日本人における食品からのカドミウム摂取が健康に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

今後、食品または環境由来のカドミウム曝露にともなう重要な科学的知見が新たに蓄積された場合には、耐容摂取量の見直しについて検討する。



※ 食料需給表より引用 (文献 8 - 6)

図 13 米消費量の推移 (1人1年当たり)

<参考>

日本人の食品からのカドミウム曝露状況

平成 19 年度の「食品中の有害物質等の摂取量の調査及び評価に関する研究」によると、2007 年の日本人の食品からのカドミウム摂取量は、21.1 $\mu$ g/人/日 (体重 53.3kg で 2.8 $\mu$ g/kg 体重/週) であり、TWI の 40%であった。また、14 食品群からのカドミウム摂取量の割合は、米類由来の摂取が 37.2%、野菜・海藻類 16.6%、魚介類 16.1%、雑穀・芋類 12.9%、その他 17.2%であった (図 1)。

食品中のカドミウムは、1970 年に食品衛生法の食品、添加物等の規格基準で「米にカドミウム及びその化合物が Cd として 1.0ppm 以上含有するものであってはならない」と定められているが、0.4ppm 以上 1.0ppm 未満の米は、1970 年以降、農林水産省の指導により非食用に処理されていることから、実質的には 0.4ppm 未満の米のみが市場に流通している状況、すなわち、0.4ppm 以上の米からのカドミウム曝露を受けない状況が維持されてきている。平成 7 年から平成 12 年までの 6 年間の国民栄養調査による摂取量データと農林水産省の実態調査による食品別カドミウム濃度データから確率論的曝露評価手法 (モンテカルロ・シミュレーション) を適用し、カドミウム摂取量分布の推計を行った結果、現状の 0.4ppm 以上の米を流通させない場合におけるカドミウム摂取量は、算術平均値 3.44 $\mu$ g/kg 体重/週、中央値 2.92 $\mu$ g/kg 体重/週、95 パーセンタイルで 7.18 $\mu$ g/kg 体重/週であると報告されている (評価書本体中の図 3 参照) (文献 4 - 22)。この推定結果では、95 パーセンタイルで TWI を超えているとされているが、この摂取量分布は計算上のものであり、分布図の右側部分は統計学的に非常に誤差が大きく、確率が非常に低い場合も考慮されている領域であることから、実際には TWI を超える人は、ほとんどいないと考えるのが妥当である。



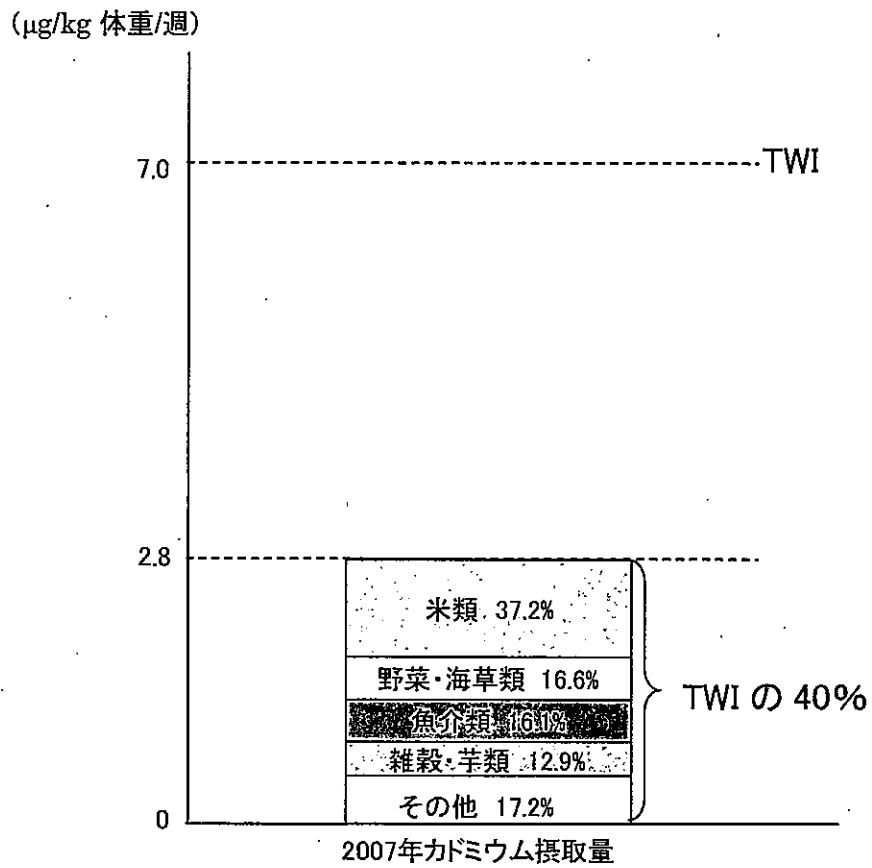


図1 2007年の日本人の食品からのカドミウム摂取量