

- * 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、近位尿細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、近位尿細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た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細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3g/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、尿細管性蛋白尿は、低分子量蛋白質の排泄が主体であり、一日に1~2g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細管機能障害にともなう軽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細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、近位尿細管で再吸収される低分子量蛋白質や近位尿細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、リゾチーム、β2-MG、α1-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、近位尿細管機能障害により再吸収能が低下すると、その程度に応じて尿中への排泄量が増加する。β2-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指標として用いられる。NAGは、腎の近位尿細管上皮細胞のリ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、近位尿細管上皮細胞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。

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ることから、β2-MGは現在でも広く指標として用いられているが、近位尿細管機能障害の特異的指標ではない。β2-MGは、自己免疫疾患、ウイルス感染症、並びにβ2-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β2-MG濃度が上昇し、糸球体基底膜を通過するβ2-MGが増加する。その結果、近位尿細管機能障害がなくても尿中β2-MG排泄量は増加する。尿中排泄量の増加が近位尿細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β2-MGの値を比較する。血液中β2-MG濃度が正常で尿中β2-MG排泄量が増加している場合には近位尿細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、尿細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β2-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細管機能障害の有無を判断するための尿中β2-MG排泄量

のカットオフ値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300~400μg/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β2-MG濃度がおよそ0.5~2.0mg/Lにおいて、糸球体で濾過される原尿に排泄されるβ2-MG量は、1日に80~360mgと見積もることができる。低分子量蛋白質の場合、正常な状態において近位尿細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β2-MG量は原尿に排泄される量の0.1%以下であり、80~360μg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には筋肉量などによる個人差があるが、仮に1.0gを用いると、360μg/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、ファ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、低分子量蛋白のみを主たる症候とする軽度のものまで広範囲にわたることから（文献6.2.2-14）、尿中β2-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β2-MG排泄量10,000μg/L（クレアチニンの排泄量によるが、概ね5,000~20,000μg/g Cr程度の幅がある数値）は、きわめて重症の近位尿細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 近位尿細管機能異常の検出とその予後）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β2-MG排泄量1,000μg/g Crをカットオフ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β2-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。

6.2.2.3 骨・カルシウム代謝の検討

6.2.2.3.1 骨・カルシウム代謝の異常

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細管再吸収障害が多発している。この尿細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、石川県梯川流域、長崎県麻原町（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β2-MG排泄量が1,000μg/g Cr以上の女性85人では、尿中カルシウム排泄量の増加、尿細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β2-MG排泄量と有意な相関がみられ、尿細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β2-MG排泄率10%以上を示した高度尿細管機能障害の患者（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濃度は正常範囲内にあった。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、低値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ン濃度の高値に示される骨代謝回転の

¹³ カットオフ値：該当の検査項目の正常範囲と異常範囲を区切る値。

亢進が男女ともに認められた。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、血清カルシトニン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ン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の増加、クレアチニンクリアランスの低下、%TRPの低下、尿中 β 2-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（ β 2-MG、リゾチーム、NAG、RBPの尿中排泄量）及び血清カルシウム・リン積と相関し、重回帰分析の結果、血清カルシウム・リン積がもっとも大きな影響を与えていた。

マイクロデントロメトリー法あるいは超音波法を用いた骨萎縮度の検討によると、尿細管機能障害を有する梯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萎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に有意に高く、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索が実施され、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±幾何標準偏差： $2.87 \pm 1.72 \mu\text{g/g Cr}$ ）は、55～60歳までは加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・ボディマスインデックス（Body Mass Index : BMI）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って見れば、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。

6.2.3.3 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 慢性閉塞性肺疾患

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 慢性肺疾患

カドミウム取り扱い作業においては、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（%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（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 血圧変動、腎臓機能

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、Beeverら¹⁰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（文献 6.2.5-5）。同様に、環境庁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・アンジオテンシン系の異常（文献 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 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¹¹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（文献 6.2.6-1）では、1947~1975年に初めて勤務し、最低1年間継続した労働者926人を2000年まで追跡した結果、咽頭がんの標準化死亡率（SMR）が5.9（観察数4、期待値0.7）と有意に高かったが、肺がんのSMRは1.11（観察数45、期待値4.7）、前立腺がんのSMRは1.16（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壤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: 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）。

以上のことから、今回リスク評価の対象としている一般環境におけるカドミウムの長期低濃度曝露では、明らかに発がん性があるとの結論を導き出すことは難しい。

6.2.7 生育子数

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 β -MG 排泄量のカットオフ値を 1,000 μ 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 β -MG 排泄量を 300 μ g Cr 未満、300～1,000 μ g Cr、1,000～10,000 μ g Cr、10,000 μ 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 μ 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 β -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 β -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 μ g Cr 未満、5～10、10 μ g Cr 以上の 3 群に、女性で 5 μ g Cr 未満、5～10、10～30、30 μ g Cr 以上の 4 群に分け、5 μ g Cr 未満に対する 5 μ 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と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 β -MG 排泄量が 1,000 μ 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 μ 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 μ g Cr とする。

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囊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 μ g/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、前立腺及び精囊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 μ g/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 μ g/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水酸化ステロイド脱水素酵素（HSD11 β ）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 これまでの評価と今後の課題

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 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日を超えなければ、腎皮質のカドミウムは50mg/kgを超えことはありそうにないことから、PTWIとして400～500 $\mu\text{g/人/週}$ 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 $\mu\text{g/kg}$ 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

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

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、従来のPTWIが維持された。

7.3 WHO飲料水水質ガイドライン

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 アメリカ環境保護庁(EPA)

7.4.1 経口摂取(経口)

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 吸入経路

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詳細

この表1の腎皮質中カドミウム濃度から上記ワ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。

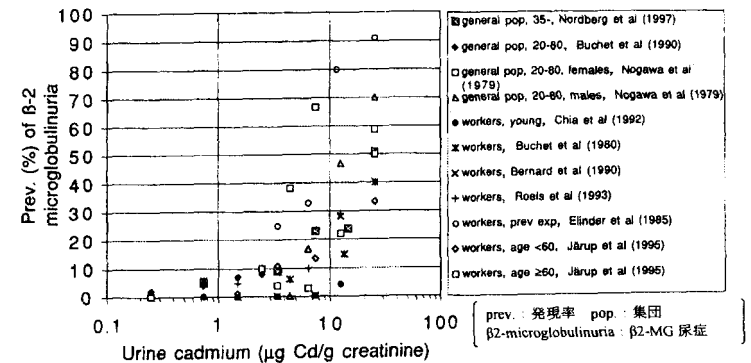
表1 腎皮質中カドミウム濃度及び尿中カドミウム排泄量(U-Cd)の腎機能に及ぼす影響

腎皮質中Cd濃度(mg/kg)	U-Cd(µg/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)

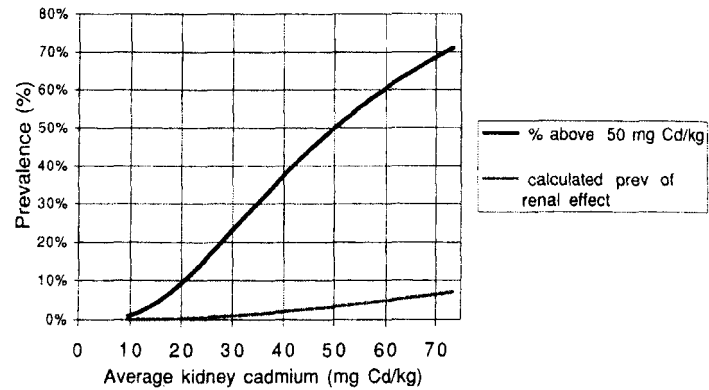
図1 尿中カドミウム排泄量と尿中β2-MG排泄量の上昇に関するメタアナリシス

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



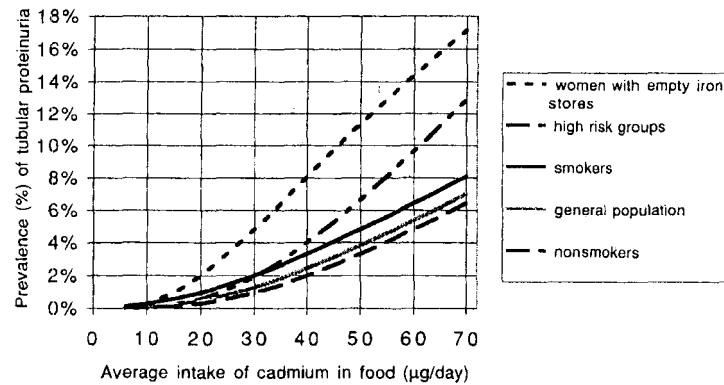
※ Scand J Work Environ Health (1998) vol 24, suppl 1 p27より引用 (文献 6.2.1 - 7)

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*



※ 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



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

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251	0-2µg/L	4.9	0.8mg/g Cr	
	中層露247	2-5µg/L	9.0		
	高層露247	5-10µg/L	22.9		
		10-20µg/L	23.7		
		>20µg/L	50.8		
一般集団 (20-80歳), Bucher et al. (1990) Renal effects of cadmium body burden of the general population (文献7-8)	402	0-0.51µg/24h	3.0	28µg/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		
	26	0-4.9µg/g cr	1.9	5mg/L	
	36	5.0-9.9µg/g cr	1.8		
	36	10.0-14.9µg/g cr	22.2		
	37	15.19.9µg/g cr	27.0		
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)	45	20.0-24.9µg/g cr	51.1	5mg/L	
	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		
	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		
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)	49	20.0-24.9µg/g cr	69.4	5mg/L	
	21	25.0-29.9µg/g cr	95.2		
	29	≥30.0µg/g cr	93.1		
	対照122	1.15µg/g cr (平均)	4.6		
労働者 (若年), Chia et al. (1992) Renal Tubular Function of Cadmium Exposed Workers (文献7-10)	97	<2µg/g cr	0	不明 (phadezym beta-2-micro testを利用)	
		2-5µg/g cr	0		
		5-10µg/g cr	0		
		≥10µg/g cr	4.2		
労働者, Bucher 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	≥20µg/g cr	42		
	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, Roots 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		
		≤7µg/g cr	7		
労働者, Elind et al. (1985) Assessment of renal function in workers previously exposed to cadmium (文献7-14)	60	2-5µg/g cr	25	0.3mg/g Cr	
		5-10µg/g cr	33		
		10-15µg/g cr	80		
		>15µg/g cr	91		
		All	40		
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/mmolleg cr	0.8	25µg/mmol Cr (≒225µg/g Cr)	
	101	1-3nmole/mmolleg cr	1.1		
	37	3-5nmole/mmolleg cr	10.8		
	38	5-10nmole/mmolleg cr	13.2		
	9	10-nmole/mmolleg 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/mmolleg cr	0	25µg/mmol Cr (≒225µg/g Cr)	
	20	1-3nmole/mmolleg cr	10.0		
	21	3-5nmole/mmolleg cr	38.1		
	18	5-10nmole/mmolleg cr	66.7		
	17	10-nmole/mmolleg cr	58.8		

注1 単位は文献中の表記に基づく。

注2: 1nmole/mmolleg cr ≒ 1µg/g cr.

8. 食生活と健康影響評価

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、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。これらのことから、一般環境における食品を経由したカドミウムの長期低濃度曝露における今回のリスク評価に際しては、発がん性に着目することは適当ではないと考えられる。

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 内分泌系への影響

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 曝露評価

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においても、腎尿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られる。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。

8.2.2 影響指標

近位尿管機能障害は、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。Jarupらは、腎機能障害がおこらない尿中カドミウム排泄量を2.5µg/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で追従する。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。

5.2.1.2 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。

5.2.1.3 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、米国における疫学調査の報告がある。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、β2-MG、α1-MG、NAG の尿中排泄量などが使用されている。

β2-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、β2-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β2-MG排泄量が初回検査時1,000μg/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

β2-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β2-MG排泄量が初回検査時1,000μg/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1,000μg/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β2-MG排泄量が1,000μg/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1,000μg/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。

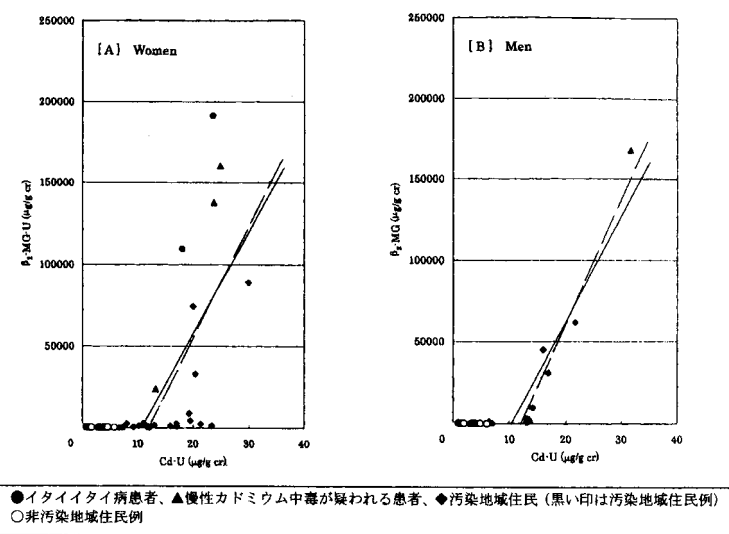
5.2.1.4 曝露と健康影響との関連

5.2.1.4.1 曝露と健康影響との関連（1）

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β2-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β2-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β2-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10~12μg/g Crを超えた場合に尿中β2-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β2-MG排泄量の低いレベルについても解析し、1,000μg/g Crの尿中β2-MG排泄量に相当する尿中カドミウム排泄量を8~9μg/g Cr、尿中β2-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4μg/g Cr以上と結論づけている（文献8-2）（図9）。

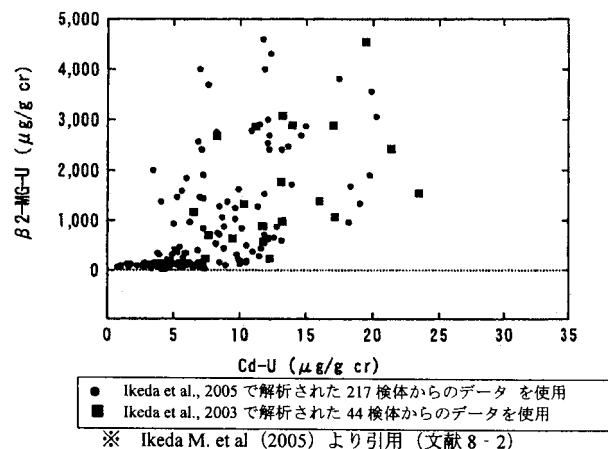
また、Gamo ら（2006）は、一般環境でカドミウムに曝露された住民に関する文献からのデータのみを使用し、年齢や性別により区分したサブ集団からの尿中カドミウム排泄量とβ2-MG尿症（尿中β2-MG排泄量が異常に上昇する症状）の用量-反応関係について、β2-MG尿症のカットオフ値を尿中β2-MG排泄量1,000μg/g Crとしてメタアナリシスを行い、尿中カドミウム排泄量の最大耐容レベル（β2-MG尿症になる割合が統計学的に著しく上昇しない最大幾何平均として定義）は2~3μg/g Crであると見積もっている（文献8-3）。

図8 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 (2003) より引用 (文献 8-1)

図9 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



※ Ikeda M. et al (2005) より引用 (文献 8-2)

8.2.3.1 摂取量を指標とした疫学調査

Nogawaらは、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 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=53.3kg¹⁴×7日)となる。

Horiguchi らは、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¹⁵、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)¹⁷。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α1-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(文献8-5)。

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)

¹⁴ 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)。

¹⁵ 調査対象地域は、1980年から1999年の間に農林水産省によって実施された米中カドミウム濃度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。

¹⁶ 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。

¹⁷ 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。