

薬事・食品衛生審議会 食品衛生分科会

食品規格部会 議事次第

日時：平成20年7月8日（火）

午前10時00分から12時00分

場所：経済産業省別館第1012会議室

1 開会

2 議題

- (1) 食品中の汚染物質に係る規格基準設定の基本的考え方
- (2) 食品中のアフラトキシンの取扱いについて
- (3) 食品中のカドミウムに係る規格基準の設定について
- (4) 食品中の金属試験法の妥当性評価ガイドラインについて
- (5) 寒天の規格基準の一部改正について
- (6) その他

3 報告事項

- (1) 容器包装詰低酸性食品の取扱いについて
- (2) 加工食品中の鉛の汚染実態調査結果について
- (3) その他

4 閉会

<配布資料>

- 資料1-1：食品中の汚染物質に係る規格基準設定の基本的考え方（案）
- 資料1-2：CODEX GENERAL STANDARD FOR CONTAMINANTS AND TOXINS IN FOODS (CODEX STAN 193-1995, Rev.3-2007)
- 資料2-1：厚生労働科学研究費補助金 平成16～18年度 総合研究報告書
「食品中のカビ毒の毒性および暴露評価に関する研究」（概要）
- 資料2-2：落花生のアフラトキシンBGグループ汚染状況の推移（平成19年度研究結果抜粋）
- 資料2-3：コーデックス委員会及び各国のアフラトキシン規制状況
- 資料2-4：アフラトキシンに関するリスクプロファイル
- 資料3-1：食品健康影響評価の結果の通知について
「食品からのカドミウム摂取の現状に係る安全性確保について」
- 資料3-2：諮問書（食品中のカドミウムの規格基準の一部改正について）
- 資料3-3：食品中のカドミウムに係るコーデックス規格
- 資料4-1：試験法の妥当性評価手法について
- 資料4-2：食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドラインについて（平成19年11月15日付け食安発第1115001号）
- 資料4-3：食品中の金属試験法評価ガイドライン（案）
- 資料5-1：食品規格部会報告書（案）（寒天の規格基準の一部改正について）
- 資料5-2：寒天の規格基準の一部改正に係る食品安全委員会への照会結果
- 資料5-3：「寒天の規格基準の一部改正について」に対して寄せられた意見について
- 資料6：容器包装詰低酸性食品に関するボツリヌス食中毒対策について（平成20年6月17日付け食安基発第0617003号及び食安監発第0617003号）
- 資料7-1：平成19年度 加工食品中の鉛汚染実態調査結果
- 資料7-2：食品安全委員会の食品中の鉛の「自ら評価」について

食品中の汚染物質に係る規格基準設定の基本的考え方（案）

第 1 趣旨

現在、食品中の汚染物質低減対策については、国内に流通する食品（国産品、輸入品の別を問わない）中の汚染物質の汚染実態及び暴露状況等に鑑み、必要に応じ食品衛生法第 11 条に基づき、食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号。以下「規格基準」という。）が設定されているところであるが、規格基準の設定が直ちに必要でない汚染物質であっても、食品の安全性確保対策を推進するには、食品からの汚染物質の暴露を可能な限り低減することが有効であると考えられる。

については、食品中の汚染物質について、我が国における規格基準の設定に係る基本的な考え方を定めるとともに、規格基準が定められていない汚染物質の低減対策について整理することにより、より一層の食品の安全性の確保を図るものとする。

第 2 基本方針

我が国の食品中の汚染物質の規格基準の設定にあたっては、コーデックス規格が定められている食品については、我が国でも規格基準の設定を検討することとし、コーデックス規格を採用する。その際、国内に流通する食品中の汚染物質の汚染実態及び国民の食品摂取量等を踏まえ検討を行うが、それを採用することが困難である場合等は、以下の取り扱いとする。

- 我が国の食料生産の実態等からコーデックス規格を採用することが困難な場合は、関係者に対し汚染物質の低減対策に係る技術開発の推進等について要請を行うとともに、必要に応じて、関係者と連携し、ALARA の原則¹に基づく適切な基準値又はガイドライン値等の設定を行うこととする。

¹ 「合理的に達成可能な範囲でできる限り低くする (ALARA の原則 : As low as reasonably achievable)」との考え方。コーデックス委員会の食品汚染物質部会 (CCCF) において、食品中の汚染物質の最大基準値設定の際に用いられている。

- 一 国内に流通する食品中の汚染物質の汚染実態及び国民の食品摂取量等を踏まえると直ちに規格基準の設定が必要でないと判断される場合は、将来にわたって、適宜見直しの検討を行うこととする。

なお、コーデックスにおいて規格基準が定められていない場合においても、汚染物質の暴露に寄与の高い食品や、我が国に特有の汚染実態が見られる汚染物質については、その都度、規格基準の設定を検討することとする。

第3 規格基準の設定について、今後、検討を行う汚染物質の例

- (1) カドミウム
- (2) トータルアフラトキシン
- (3) アフラトキシンM1
- (4) 鉛
- (5) その他（健康被害の発生等により、緊急的に規格基準の設定が必要な汚染物質は、優先的に検討する）

第4 自主的な取組みの推進

厚生労働省は、我が国で食品中の汚染物質に係る各規格基準が策定されるまでの間、食品等事業者が、コーデックス委員会の食品中の汚染物質及び毒素の一般規格（CODEX GENERAL STANDARD FOR CONTAMINANTS AND TOXINS IN FOODS：CODEX STAN 193-1995）に定められている最大基準値（我が国で基準値が定められているものは除く。）を準拠するよう努めること等により、食品中の汚染物質の低減対策に努めるよう、推進することとする。

Codex における食品中の汚染物質低減及び基準値作成の考え方
(食品中の汚染物質及び毒素に関する Codex 一般規格 (GSCTF) 前文より抜粋)

1. 一般原則

食品中の汚染物質濃度は、合理的に達成可能な範囲で出来る限り低くなければならない。汚染を防止又は低減するために以下が有効。

- (1) 環境汚染対策等の汚染源対策
- (2) 生産・貯蔵・加工等における適切な技術の適用
- (3) 食品中の汚染物質等を除去するための適切な手法を適用

2. 規格の検討のために必要な情報

- － 毒性情報
- － 統計的に有意な実態調査データ
- － 食品の消費量データ
- － 汚染工程、製造・生産法、汚染の管理のための経済的な事項に関する情報
- － リスク評価、リスク管理の選択肢等に関する情報

3 基準値作成の規準

- (1) 重要な健康リスクがあり、貿易問題があるもののみに設定
- (2) 汚染物質等の摂取寄与が大きな食品に対してのみ設定
- (3) ALARA の原則に従って設定
- (4) 主たる生産国を含む複数の地域からの実態調査結果に基づいて設定

CODEX GENERAL STANDARD FOR CONTAMINANTS AND TOXINS IN FOODS

CODEX STAN 193-1995, Rev.3-2007

1. PREAMBLE**1.1 SCOPE**

This Standard contains the main principles and procedures which are used and recommended by the Codex Alimentarius in dealing with contaminants and toxins in foods and feeds, and lists the maximum levels of contaminants and natural toxicants in foods and feeds which are recommended by the CAC to be applied to commodities moving in international trade.

1.2 DEFINITION OF TERMS**1.2.1 General**

The definitions for the purpose of the Codex Alimentarius, as mentioned in the Procedural Manual, are applicable to the General Standard for Contaminants and Toxins in Foods (GSCTF) and only the most important ones are repeated here. Some new definitions are introduced, where this seems warranted to obtain optimal clarity. When reference is made to foods, this also applies to animal feed, in those cases where this is appropriate.

1.2.2 Contaminant

Codex Alimentarius defines a contaminant as follows:

"Any substance not intentionally added to food, which is present in such food as a result of the production (including operations carried out in crop husbandry, animal husbandry and veterinary medicine), manufacture, processing, preparation, treatment, packing, packaging, transport or holding of such food or as a result of environmental contamination. The term does not include insect fragments, rodent hairs and other extraneous matter".

This standard applies to any substance that meets the terms of the Codex definition for a contaminant, including contaminants in feed for food-producing animals, except:

- 1) Contaminants having only food quality significance, but no public health significance, in the food(s).
- 2) Pesticide residues, as defined by the Codex definition that are within the terms of reference of the Codex Committee on Pesticide Residues (CCPR). Pesticide residues arising from pesticide uses not associated with food production may be considered for inclusion in the GSCTF if not dealt with by the CCPR.
- 3) Residues of veterinary drugs, as defined by the Codex definition, that are within the terms of reference of the Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Foods (CCRVDF).
- 4) Microbial toxins, such as botulinum toxin and staphylococcus enterotoxin, and microorganisms that are within the terms of reference of the Codex Committee on Food Hygiene (CCFH).
- 5) Processing aids (that by definition are intentionally added to foods).

1.2.3 Natural toxins included in this standard

The Codex definition of a contaminant implicitly includes naturally occurring toxicants such as are produced as toxic metabolites of certain microfungi that are not intentionally added to food (mycotoxins).

Microbial toxins that are produced by algae and that may be accumulated in edible aquatic organisms such as shellfish (phycotoxins) are also included in this standard. Mycotoxins and phycotoxins are both subclasses of contaminants.

Inherent natural toxicants that are implicit constituents of foods resulting from a genus, species or strain ordinarily producing hazardous levels of a toxic metabolite(s), i.e. phytotoxins are not generally considered within the scope of this standard. They are, however, within the terms of reference of the Codex Committee on Contaminants in Foods (CCCF) and will be dealt with on a case by case basis.

1.2.4 Maximum level and related terms

The *Codex maximum level (ML)* for a contaminant in a food or feed commodity is the maximum concentration of that substance recommended by the Codex Alimentarius Commission (CAC) to be legally permitted in that commodity.

A *Codex guideline level (GL)* is the maximum level of a substance in a food or feed commodity which is recommended by the CAC to be acceptable for commodities moving in international trade. When the GL is exceeded, governments should decide whether and under what circumstances the food should be distributed within their territory or jurisdiction.¹

1.3 GENERAL PRINCIPLES REGARDING CONTAMINANTS IN FOODS**1.3.1 General**

Foods and feeds can become contaminated by various causes and processes. Contamination generally has a negative impact on the quality of the food or feed and may imply a risk to human or animal health.

Contaminant levels in foods shall be as low as reasonably achievable. The following actions may serve to prevent or to reduce contamination of foods and feeds:

- preventing food contamination at the source, e.g. by reducing environmental pollution.
- applying appropriate technology in food production, handling, storage, processing and packaging.
- applying measures aimed at decontamination of contaminated food or feed and measures to prevent contaminated food or feed to be marketed for consumption.

To ensure that adequate action is taken to reduce contamination of food and feed a Code of Practice shall be elaborated comprising source related measures and Good Manufacturing Practice as well as Good Agricultural Practice in relation to the specific contamination problem.

The degree of contamination of foods and feeds and the effect of actions to reduce contamination shall be assessed by monitoring, survey programs and more specialized research programs, where necessary.

When there are indications that health hazards may be involved with consumption of foods that are contaminated, it is necessary that a risk assessment is made. When health concerns can be substantiated, a risk management policy must be applied, based on a thorough evaluation of the situation. Depending on the assessment of the problems and the possible solutions, it may be necessary to establish maximum levels or other measures governing the contamination of foods. In special cases, it may also have to be considered to give dietary recommendations, when other measures are not sufficiently adequate to exclude the possibility of hazards to health.

National measures regarding food contamination should avoid the creation of unnecessary barriers to international trade in food or feed commodities. The purpose of the GCCTF is to provide guidance about the possible approach of the contamination problem and to promote international harmonization through recommendations which may help to avoid the creation of trade barriers.

For all contaminants, which may be present in more than one food or feed item, a broad approach shall be applied, taking into account all relevant information that is available, for the assessment of risks and for the development of recommendations and measures, including the setting of maximum levels.

¹ Because the CAC has decided that the preferred format of a Codex standard in food or feed is a maximum level, the present existing or proposed guideline levels shall be reviewed for their possible conversion to a maximum level.

1.3.2 Principles for establishing maximum levels in foods and feeds

Maximum levels shall only be set for those foods in which the contaminant may be found in amounts that are significant for the total exposure of the consumer. They shall be set in such a way that the consumer is adequately protected. At the same time the technological possibilities to comply with maximum levels shall be taken into account. The principles of Good Manufacturing Practice, Good Veterinary Practice and Good Agricultural Practice shall be used. Maximum levels shall be based on sound scientific principles leading to levels which are acceptable worldwide, so that international trade in these foods is facilitated. Maximum levels shall be clearly defined with respect to status and intended use.

1.3.3 Specific criteria

The following criteria shall (not preventing the use of other relevant criteria) be considered when developing recommendations and making decisions in connection with the GSCTF: (Further details about these criteria are given in Annex I).

Toxicological information

- identification of the toxic substance(s);
- metabolism by humans and animals, as appropriate;
- toxicokinetics and toxicodynamics;
- information about acute and long term toxicity and other relevant toxicity;
- integrated toxicological expert advice regarding the acceptability and safety of intake levels of contaminants, including information on any population groups which are specially vulnerable.

Analytical data

- validated qualitative and quantitative data on representative samples;
- appropriate sampling procedures.

Intake data

- presence in foods of dietary significance for the contaminant intake;
- presence in foods that are widely consumed;
- food intake data for average and most exposed consumer groups;
- results from total diet studies;
- calculated contaminant intake data from food consumption models;
- data on intake by susceptible groups.

Fair trade considerations

- existing or potential problems in international trade;
- commodities concerned moving in international trade;
- information about national regulations, in particular on the data and considerations on which these regulations are based.

Technological considerations

- information about contamination processes, technological possibilities, production and manufacturing practices and economic aspects related to contaminant level management and control.

Risk assessment and risk management considerations

- risk assessment;
- risk management options and considerations;
- consideration of possible maximum levels in foods based on the criteria mentioned above;

- consideration of alternative solutions.

1.4 CODEX PROCEDURE FOR ESTABLISHING STANDARDS FOR CONTAMINANTS AND TOXINS IN FOODS

1.4.1 General

The Procedure for the elaboration of Codex Standards, as contained in the Procedural Manual, is applicable. Further details are mentioned here regarding the procedure to be followed and the criteria for decision making, in order to clarify and to facilitate the process of the elaboration of Codex Standards for Contaminants and Toxins in Foods.

1.4.2 Procedure for preliminary discussion about contaminants in the CCCF

Suggestions for new contaminants or new contaminant/commodity combinations to be discussed in CCCF and to be included in the GSCTF may be raised by delegates or by the secretariat. An initial discussion may be held based on oral contributions, but preferably on the basis of a note containing relevant and adequate information. For a satisfactory preliminary review the following information is essential:

- 1) Identification of the contaminant and concise information about the background of the problem.
- 2) Indications about the availability of toxicological information and analytical and intake data, including references.
- 3) Indications about (potential) health problems.
- 4) Indications about existing and expected barriers to international trade.
- 5) Information about technological possibilities and economic aspects related to the management of the contaminant problem in food.
- 6) Preferably a proposal for action by the CCCF.

When a delegation wishes that the CCCF shall consider a request for action concerning a specific contaminant this delegation shall, as far as possible, supply information as stated above to serve as the basis for a preliminary review and request the Secretariat to include the matter on the agenda of the next meeting of the Committee.

1.4.3 Procedure for risk management decisions in the CCCF regarding contaminants

An evaluation by JECFA of the toxicological and of other aspects of a contaminant and subsequent recommendations regarding the acceptable intake and regarding maximum levels in foods shall be the main basis for decisions to be discussed by the CCCF. In the absence of recommendations by JECFA, decisions may be taken by CCCF when sufficient information from other sources is available to the Committee and the matter is considered urgent.

The CCCF procedure for risk management decisions is further described in Annex II.

1.5 FORMAT OF THE GSCTF

The GSCTF contains two types of presentation for the Standards: Schedule I in which the standards are listed per contaminant in the various food categories, and Schedule II (to be developed at a later stage) in which the contaminant standards are presented per food (category).

The format of the presentation is according to the provisions described in the Procedural Manual, in so far they are applicable. In order to obtain maximal clarity, explanatory notes shall be added where appropriate. The format contains all elements necessary for full understanding of the meaning, background, application and scope of the standards and contains references to the relevant documents and discussion reports on which the standard is based.

A full description of the format is given in Annex III.

For each session of the CCCF, a working document shall be prepared in which the complete list of Codex Standards for contaminants in foods (both proposed and agreed) is presented in the form of Schedule I.

The list of Codex contaminant standards for individual foods or food categories shall be presented according to an agreed food categorization system. See Annex IV.

1.6 REVIEW AND REVISION OF THE GSCTF

The contaminant provisions for this Standard shall be reviewed on a regular basis and revised as necessary in the light of revisions of toxicological advice by JECFA or of changed risk management views, residue management possibilities, scientific knowledge or other important relevant developments.

Specific attention shall be given to the review of existing Maximum Levels and Guideline Levels and to their possible conversion to Maximum Levels.

ANNEX I

CRITERIA FOR THE ESTABLISHMENT OF MAXIMUM LEVELS IN FOODS

Introduction

In this Annex criteria are mentioned regarding information which is considered necessary for evaluating contaminant problems in foods and for the establishment of maximum levels. It is therefore important that these criteria are taken into account when information is supplied to JECFA and/or to the CCCF.

The criteria mentioned here are elaborated in more detail than in section 1.3.3. of the Preamble. Only those aspects are mentioned that need further clarification, so criteria or aspects that are not mentioned here should not be ruled out in the evaluation process.

Toxicological information

Integrated toxicological expert advice regarding a safe/tolerable intake level of a contaminant is essential when decisions about maximum levels in foods are considered. A recommendation from JECFA regarding the maximum allowable or tolerable intake, based on a full evaluation of an adequate toxicological data base, shall be the main basis for decisions by CCCF. In urgent cases, it may be possible to rely on less developed evaluations from JECFA or on toxicological expert advice from other international or national bodies.

When toxicological information is presented in relation to proposals for maximum levels for contaminants in foods, indications are desirable about the following aspects:

- identification of the toxic substance(s);
- metabolism in humans and animals, as appropriate;
- toxicokinetics and toxicodynamics;
- information about acute and long term toxicity in animals and humans, including epidemiological data on humans and other relevant toxicity data;
- conclusions and advice of toxicological expert(s) (groups), with references, including information on specially vulnerable population groups or animals.

Analytical data

Validated qualitative and quantitative analytical data on representative samples should be supplied. Information on the analytical and sampling methods used and on the validation of the results is desirable. A statement on the representativity of the samples for the contamination of the product in general (e.g. on a national basis) should be added. The portion of the commodity that was analyzed and to which the contaminant content is related should be clearly stated and preferably should be equivalent to the definition of the commodity for this purpose or to existing related residue regulation.

Appropriate sampling procedures should be applied. Special attention to this aspect is necessary in the case of contaminants that may be unequally distributed in the product (e.g. mycotoxins in some commodities).

Intake data

It is desirable to have information about the contaminant concentrations in those foods or food groups that (together) are responsible for at least half and preferably 80% or more of the total dietary intake of the contaminant, both for average consumers and for high consumers.

Information about the *presence of the contaminant in foods that are widely consumed* (staple foods) is desirable in order to be able to make a satisfactory assessment of the contaminant intake and of risks associated with food trade.

- MLs shall be set as low as reasonably achievable. Providing it is acceptable from the toxicological point of view, MLs shall be set at a level which is (slightly) higher than the normal range of variation in levels in foods that are produced with current adequate technological methods, in order to avoid undue disruptions of food production and trade. Where possible, MLs shall be based on GMP and/or GAP considerations in which the health concerns have been incorporated as a guiding principle to achieve contaminant levels as low as reasonably achievable. Foods that are evidently contaminated by local situations or processing conditions that can be avoided by reasonably achievable means shall be excluded in this evaluation, unless a higher ML can be shown to be acceptable from a public health point of view and appreciable economic aspects are at stake.
- Proposals for MLs in products shall be based on data from at least various countries and sources, encompassing the main production areas/processes of those products, as far as they are engaged in international trade. When there is evidence that contamination patterns are sufficiently understood and will be comparable on a global scale, more limited data may be enough.
- MLs may be set for product groups when sufficient information is available about the contamination pattern for the whole group, or when there are other arguments that extrapolation is appropriate.
- Numerical values for MLs shall preferably be regular figures in a geometric scale (0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5 etc.), unless this may pose problems in the acceptability of the MLs.
- MLs shall apply to representative samples per lot. If necessary, appropriate methods of sampling shall be specified.
- MLs should not be lower than a level which can be analyzed with methods of analysis that can be readily applied in normal product control laboratories, unless public health considerations necessitate a lower detection limit which can only be controlled by means of a more elaborate method of analysis. In all cases, however, a validated method of analysis should be available with which a ML can be controlled.
- The contaminant as it should be analyzed and to which the ML applies should be clearly defined. The definition may include important metabolites when this is appropriate from an analytical or toxicological point of view. It may also be aimed at indicator substances which are chosen from a group of related contaminants.
- The product as it should be analyzed and to which the ML applies, should be clearly defined. In general, MLs are set on primary products. MLs shall in general preferably be expressed as a level of the contaminant related to the product as it is, on a fresh weight basis. In some cases, however, there may be valid arguments to prefer expression on a dry weight basis. Preferably the product shall be defined as it moves in trade, with provisions where necessary for the removal of inedible parts that might disturb the preparation of the sample and the analysis. The product definitions used by the CCPR and contained in the Classification of foods and feeds may serve as guidance on this subject; other product definitions should only be used for specified reasons. For contaminant purposes, however, analysis and consequently MLs will preferably be on the basis of the edible part of the product.

For fat soluble contaminants which may accumulate in animal products, provisions should be applied regarding the application of the ML to products with various fat content (comparable to the provisions for fat soluble pesticides).

- Guidance is desirable regarding the possible application of MLs established for primary products to processed products and multi-ingredient products. When products are concentrated, dried or diluted, use of the concentration or dilution factor is generally appropriate in order to be able to obtain a primary judgement of the contaminant levels in these processed products. The maximum contaminant concentration in a multi-ingredient food can likewise be calculated from the composition of the food. Information regarding the behaviour of the contaminant during processing (e.g. washing, peeling, extraction, cooking, drying etc.) is however desirable to give more adequate guidance here. When contaminant levels are consistently different in processed products related to the primary products from which they are derived, and sufficient information is available about the contamination pattern, it may be appropriate to establish separate maximum levels for these processed products. This also applies when contamination may occur during processing. In general however, maximum levels should preferably be set for primary agricultural products and may be applied to processed, derived and multi-ingredient foods by using appropriate factors. When these factors are sufficiently known, they should be added to the data base about the contaminant and mentioned in connection to the maximum level in a product.
- MLs shall preferably not be set higher than is acceptable in a primary (theoretical maximum intake and risk estimation) approach of their acceptability from a public health point of view. When this poses problems in relation to other criteria for establishing MLs, further evaluations are necessary regarding the possibilities to reduce the contaminant levels, e.g. by improving GAP and/or GMP conditions. When this does not bring a satisfactory solution, further refined risk assessment and contaminant risk management evaluations will have to be made in order to try to reach agreement about an acceptable ML.

Procedure for risk assessment in relation to (proposed) MLs for contaminants

It will be evident that in the case of contaminants, it is more difficult to control food contamination problems than in the case of food additives and pesticide residues. Proposed MLs will inevitably be influenced by this situation. In order to promote acceptance of Codex contaminant MLs, it is therefore important that assessments of the acceptability of those MLs are done in a consistent and realistic way. The procedure involves assessment of the dietary intake in relation to the proposed or existing MLs and the maximally acceptable intake from the toxicological point of view.

For pesticide residues, Guidelines (WHO, 1989, revised 1995) have been prepared for predicting the dietary intake, involving a two-tiered approach with increasingly realistic predictions of intake. In the crude estimate phase, hypothetical global and cultural diets are used to calculate the theoretical maximum daily intake (TMDI) (based on proposed or existing MRLs). The best estimate involves the national dietary pattern and corrections for residue losses during transport, storage, food preparation, for known residue level in foods as consumed, etc. It is recommended to be cautious in using other than average food consumption values, although it is considered appropriate to use relevant average food consumption data for identifiable subgroups of the population. The procedure is used to assess the acceptability of proposed MRLs and to promote international acceptance of Codex MRLs.

For contaminants and natural toxins in food, essentially the same procedure is used. Food consumption patterns with a higher intake of critical foods may be used in the intake calculations when this is part of an accepted national or international health protection and risk management policy. A harmonized approach using an appropriate intake estimation model that is as realistic as possible is recommended. Calculated data should where possible always be compared with measured intake data. Proposals for Codex MLs should be accompanied by intake calculations and risk assessment conclusions regarding their acceptability and use. The intake calculations should follow the methodology described in the CCFAC Policy for Exposure Assessment and, if appropriate, be accompanied by the generation of distribution curves for the concentration in specific foods/food groups (see paras 5-8 and 12-14 of the CCFAC Policy for Exposure Assessment of Contaminants and Toxins in Foods in the Codex Alimentarius Commission Procedural Manual). Statements from Governments about the non-acceptance of (proposed) Codex MLs should refer to specified intake calculations and risk management conclusions which support this position.

ANNEX II

PROCEDURE FOR RISK MANAGEMENT DECISIONS

Introduction

The recommended procedure for risk management decisions in the CCCF is presented here as a simple decision scheme based on the main criteria, mentioned in the Preamble, I.4.2. Criterion (1), basic information about the contaminant (problem) is not further mentioned, because it is considered a prerequisite, without which no sensible discussion can take place, hazard identification and characterization. Criterion (5), technological and economic aspects, is an essential tool for making recommendations about the risk management of the contaminant problem and for developing MLs, and when this information is not adequate, further data shall be requested. Bearing this in mind, it need not be further mentioned in the decision scheme, which is shown below. Decisions can be based on the availability of information (- or + or ?) on the following criteria:

- (2a) Tox toxicological information;
- (3) PHP potential health problems,;
- (2b) A/In analytical and intake data,;
- (4) TP international trade problems.

The question mark ? is used in the column PHP, to indicate that only toxicological information is sufficiently available, or only intake data, so that there is no sufficient basis to decide whether there are potential health problems. Obviously, in practice there will be many situations which are not so clear cut as it is presented in the scheme. Information may be considered sufficient by some, and inadequate by others. Decisions will have to be taken on a case by case basis, considering the criteria mentioned in Annex I. Further quantification of the criteria for the necessary data base for making decisions may become inevitable when serious problems are encountered in practice regarding this aspect.

Risk management decision scheme for CCCF

Case	Criterion				CCCF Action
	(2a) Tox	(2b) A/In	(3) PHP	(4) TP	
1.	-	+	?	-	Request Tox data/evaluation by JECFA
2.	-	+	?	+	Request Tox data/evaluation by JECFA, national risk assessment. In urgent cases, CCCF statement
3.	+	-	?	-	Request analytical/intake data
4.	+	+	-	-	No further action
5.	+	+	-	+	Request national risk assessment. After evaluation (in urgent cases, after a preliminary assessment) a CCCF statement
6.	+	+	+	-	Development of MLs by CCCF
7.	+	+	+	+	Development of MLs by CCCF, with priority (in urgent cases, if necessary, temporary MLs)

(-) insufficient information

(+) sufficient information

(?) only toxicological information is sufficiently available, or only intake data, so that there is no sufficient basis to decide whether there are potential health problems.

ANNEX III

FORMAT OF THE GSCTF

Introduction

The format for Schedule I shall contain the following elements:

- **Name of the contaminant:** symbols, synonyms, abbreviations, scientific descriptions and identification codes that are commonly used shall be mentioned, too.
- **Codex number of the contaminant:** number according to the list described in Schedule I.
- **Reference to JECFA meetings** (in which the contaminant was discussed).
- **ADI, TDI, PTWI or similar toxicological intake recommendation:** when the situation is complex a short statement and further references may be necessary here.
- **Residue definition:** definition of the contaminant as it shall be analyzed and to which the maximum level applies.
- **List of Codex standards for contaminants in that food commodity/category:** This list shall be composed of the following elements, in columns:
 - Name of the contaminant;
 - Numerical value of maximum level;
 - Step in Codex procedure (only in CCCF working documents);
 - References, remarks and notes.
- **Reference to a Code of practice for the food**, if appropriate.
- **Name of food commodity/category;**
- **Classification number of food commodity or food category;**

The format of Schedule II shall contain the following elements:

- **Name of food commodity/category;**
- **Classification number of food commodity or food category;**
- **List of Codex standards for contaminants in that food commodity/category:** This list shall be composed of the following elements, in columns:
 - Name of the contaminant;
 - Numerical value of maximum level;
 - Step in Codex procedure (only in CCCF working documents);
 - References, remarks and notes (shorter than in Schedule I).
- **Reference to a Code of practice for the food**, if appropriate.

ANNEX IV

FOOD CATEGORIZATION SYSTEM (GSCTF)

Introduction

The food categorization system of the GSCTF is constructed to perform the following functions:

It has a logical structure which enables a clear and systematic presentation of the (proposed) MLs. It contains (references to) product definitions and definitions of the part of the product which is analyzed and to which the ML refers. It contains codes for the food categories and the individual foods, so that data can be stored and retrieved in a convenient way.

To achieve as much harmonization as possible, an existing agreed categorization system is used.

The GSCTF uses the system which is developed in the framework of the CCPR as it is also suitable for contaminants. It is adopted for characterizing the various food and feed groups and the individual commodities. This system is especially elaborated regarding primary agricultural commodities, but needs further extension regarding processed products. Where necessary, new (sub)group codes or commodity codes are therefore introduced. These are described in Annex IV-A. Annex IV-A will also contain product descriptions as far as they are different from those contained in the existing system described by the CCPR.

Where appropriate and possible, the descriptive texts accompanying the food categories do or should also contain indications about the concentration or dilution factor in the processed commodities mentioned, in relation to the primary product(s) involved. In that way a first estimate can be made of the possible carry-over of contaminants from primary products to the various processed products. It has to be borne in mind however that the specific distribution of a contaminant in the primary product and the behaviour during processing is a complicating factor here. Further advice may be necessary in those cases. See also the general indications in Annex I and possible specific information mentioned in relation to the contaminant.

Description of the food categorization system of the GSCTF

The first part contains the categorization system as developed and maintained by the CCPR. It consists of 5 classes, covering primary food commodities of plant, resp. animal origin, primary feed commodities and processed commodities of plant, resp. animal origin. The classes are subdivided in 19 types and 93 groups, which are identified by code numbers and letters.

Annex IV-A is the other part of the food categorization system for the GSCTF. It is developed and maintained by the CCCF, and is complementary to the system described in the first part. It is mainly directed to processed, derived and multi-ingredient foods and encompasses all those types and groups and commodity descriptions that are necessary to assign food categorization codes to existing or planned Codex MLs for contaminants.

ANNEX IV-A

COMPLEMENTARY FOOD CATEGORIZATION SYSTEM FOR THE GSCTF

Introduction

The additions to the food categorization system described in this Annex will serve the need of assigning a food code number to commodities that are not covered by this Annex. The commodities involved are mainly processed, derived and multi-ingredient foods.

The system has been designed as a comprehensive list (on a general level), in order to be able to accommodate possible future needs.

In this phase no individual product definitions and codes are given. It seems sufficient to go no further than a type or group level in judging the acceptability of the system. The classification can be developed in further detail as the need arises.

The system used in the Codex General Standard for Food Additives (GSFA) for food classification has been utilized as far as it is compatible with the existing Codex classification system described in this Annex.

See the following list of proposed new food categories. Some explanations (as shown in the list) and some existing related food categories, for a better insight in the proposed system.

Commodity descriptions can often be derived from existing Codex Standards.

Information regarding concentration and dilution factors, in relation to contaminant carry-over from primary products, will be added where appropriate and available.

Definitions for the part of the product that shall be analyzed and to which the ML of a contaminant will apply, that are different from existing definitions in this Annex, will also be added.

Class	Type	Group	Letter code	Product group description
D				PROCESSED FOODS OF PLANT ORIGIN <i>(existing)</i>
D	01			Secondary commodities of plant origin <i>(5 existing groups)</i>
D	01	06	TF	Treated fruit products (peeled, cut, frozen etc.) <i>(New proposed group; commodity codes can be derived from existing fruit codes)</i>
D	01	07	TV	Treated vegetable products (cleaned, cut, frozen etc.) <i>(New proposed group; commodity codes can be derived from existing vegetable codes)</i>
D	02			Derived products of plant origin <i>(7 existing groups)</i>
D	02	08	JV	Vegetable juices and purees <i>(New proposed group; commodity codes can be derived from the existing vegetable codes)</i>
D	02	09	SH	Sugars, syrups and honey <i>(New proposed group; commodity codes to be developed)</i>
D	03			Manufactured foods of plant origin (multi-ingredient) <i>(1 existing group)</i>
D	03	01	CP	Manufactured multi-ingredient cereal products (e.g. bread and other cooked cereal products) <i>(existing group)</i>

Class	Type	Group	Letter code	Product group description
D	03	02	CB	Beverages derived from cereals (e.g. beer) <i>(New proposed group; commodity codes to be developed when the necessity arises)</i>
D	03	03	NF	Fruit nectars <i>(New proposed group; commodity codes can be derived from the existing fruit codes)</i>
D	03	04	FF	Fermented fruit beverages (wine, cider) <i>(New proposed group; commodity codes can be derived from the existing fruit concerned)</i>
D	03	05	DA	Distilled alcoholic beverages <i>(New proposed group; commodity codes to be developed when the need arises)</i>
D	03	06	FJ	Fruit jams, jellies, marmalades etc. <i>(New proposed group; commodity codes to be derived from the existing fruit codes)</i>
D	03	07	SF	Fruit chutneys and comparable preparations <i>(New proposed group; commodity codes to be derived from the existing fruit codes)</i>
D	03	08	SV	Vegetable chutneys and comparable preparations <i>(New proposed group; commodity codes to be derived from the existing vegetable codes)</i>
D	03	09	PS	Preparations from nuts, oil seeds and other seeds <i>(New proposed group; commodity codes to be derived from the existing product codes)</i>
D	03	10	PP	Other manufactured plant products <i>(New proposed group; commodity codes to be developed when the need arises)</i>
E				PROCESSED FOODS OF ANIMAL ORIGIN <i>(existing class)</i>
E	01			Secondary commodities of animal origin <i>(2 existing groups)</i>
E	01	03	MS	Secondary meat products (e.g. cooked meat) <i>(New proposed group; commodity codes to be derived from the existing meat codes)</i>
E	01	04	ES	Secondary egg products (e.g. egg powder) <i>(New proposed group; commodity codes to be derived from the existing egg codes)</i>
E	01	05	WS	Secondary fishery products (e.g., smoked fish) <i>(New proposed group; commodity codes to be derived from the existing fish codes)</i>
E	02			Derived animal products of animal origin <i>(4 existing groups)</i>
E	02	05	MC	Derived meat products (e.g. meat extract) <i>(New proposed group; commodity codes to be derived from existing meat codes)</i>
E	02	06	ED	Derived egg products (e.g. egg white, yolk) <i>(New proposed group; commodity codes to be derived from existing egg codes)</i>

Class	Type	Group	Letter code	Product group description
E	02	07	WD	Derived fishery products <i>(New proposed group; commodity codes to be derived from the existing fish codes)</i>
E	03			Manufactured food (single ingredient), animal origin <i>(1 existing group)</i>
E	03	01	LI	Manufactured milk products (single ingredient) <i>(existing group)</i>
E	03	02	MT	Manufactured meat products (e.g. cured meat) <i>(New proposed group; commodity codes to be derived from existing meat codes)</i>
E	03	03	EM	Manufactured egg products (e.g. egg white powder) <i>(New proposed group; commodity codes to be derived from existing egg codes)</i>
E	03	04	WP	Manufactured fishery products <i>(New proposed group; commodity codes to be derived from existing fish codes)</i>
E	04			Manufactured food (multi-ingredient) of animal origin <i>(1 existing group)</i>
E	04	01	LM	Manufactured milk products (multi-ingredient) <i>(existing group)</i>
E	04	02	MP	Manufactured meat products (multi-ingredient) (e.g. sausage) <i>(New proposed group; commodity codes to be developed in relation to commodity description)</i>
E	04	03	EP	Manufactured egg products (multi-ingredient) <i>(New proposed groups; commodity codes to be developed in relation to commodity description)</i>
E	04	04	WI	Manufactured fishery products (multi-ingredient) <i>(New proposed group; commodity codes to be derived from existing fish codes)</i>
F				MULTI-INGREDIENT MANUFACTURED FOODS <i>(New proposed class)</i>
F	01			Beverages (multi-ingredient) <i>(New proposed type)</i>
F	01	01	BS	Beverages (soft drinks and comparable preparations) <i>(New proposed group; commodity codes to be developed when the necessity arises)</i>
F	01	02	BA	Alcoholic multi-ingredient beverages <i>(New proposed group; commodity codes to be developed when the necessity arises)</i>
F	02			Sauces, salad dressings, soups, bouillons etc. <i>(New proposed type)</i>
F	02	01	SP	Seasonings and condiments <i>(New proposed group; commodity codes to be developed when the necessity arises)</i>
F	02	02	PV	Vinegars (multi-ingredient) <i>(New proposed group; commodity codes to be developed when the necessity arises)</i>

Class	Type	Group	Letter code	Product group description
F	02	03	PM	Mustards <i>(New proposed group; commodity codes to be developed when the necessity arises)</i>
F	02	04	BS	Soups and broths <i>(New proposed group; commodity codes to be developed when the necessity arises)</i>
F	02	05	ME	Sauces and comparable products <i>(New proposed group; commodity codes to be developed when the necessity arises)</i>
F	02	06	BC	Salads and sandwich spreads <i>(New proposed group; commodity codes to be developed when the necessity arises)</i>
F	03			Chocolate & other confectionery <i>(New proposed type)</i>
F	03	01	CC	Chocolate products <i>(New proposed group; commodity codes to be developed when the necessity arises)</i>
F	03	02	CS	Sugar confectionery, including nut based and comparable multi-ingredient confectionery <i>(New proposed group; commodity codes to be developed when the necessity arises)</i>
F	03	03	CG	Chewing gum <i>(New proposed group; commodity codes to be developed when the necessity arises)</i>
F	04			Margarines & other multi-ingredient fatty foods <i>(New proposed type)</i>
F	04	01	HF	Margarines > 80 % fat <i>(New proposed group; commodity codes to be developed when the necessity arises)</i>
F	04	02	LF	Margarines < 80 % fat <i>(New proposed group; commodity codes to be developed when the necessity arises)</i>
F	04	03	OF	Other products based on fat emulsions <i>(New proposed group; commodity codes to be developed when the necessity arises)</i>
F	05			Multi-ingredient bakery wares <i>(New proposed type)</i>
F	05	01	BF	Fine bakery wares <i>(New proposed group; commodity codes to be developed when the necessity arises)</i>
F	05	02	BS	Savoury snacks (potato, cereal or starch base) <i>(New proposed group; commodity codes to be developed when the necessity arises)</i>
F	05	03	NS	Savoury coated nuts, other nut snacks, nut mixtures <i>(New proposed group; commodity codes to be developed when the necessity arises)</i>
F	06			Multi-ingredient foods for special dietary uses <i>(New proposed type)</i>

Class	Type	Group	Letter code	Product group description
F	06	01	ID	Infant and follow-on formulae <i>(New proposed group; commodity codes to be developed when the necessity arises)</i>
F	06	02	CD	Weaning foods <i>(New proposed group; commodity codes to be developed when the necessity arises)</i>
F	06	03	HD	Dietetic foods intended for special medical purposes <i>(New proposed group; commodity codes to be developed when the necessity arises)</i>
F	06	04	TD	Dietetic formulae for slimming purposes and weight reduction <i>(New proposed group; commodity codes to be developed when the necessity arises)</i>
F	06	05	SD	Supplementary foods for dietetic uses <i>(New proposed group; commodity codes to be developed when the necessity arises)</i>
F	06	06	AD	Food supplements <i>(New proposed group; commodity codes to be developed when the necessity arises)</i>
G				OTHER EDIBLE PRODUCTS <i>(New proposed class)</i>
G	01			Water, minerals and organic compounds <i>(New proposed type)</i>
G	01	01	DW	Drinking water, mineral water, table waters <i>(New proposed group; commodity codes to be developed when the necessity arises)</i>
G	01	02	SW	Salt, salt substitutes, mineral preparations <i>(New proposed group; commodity codes to be developed when the necessity arises)</i>

**SCHEDULE I - MAXIMUM AND GUIDELINE LEVELS FOR CONTAMINANTS
AND TOXINS IN FOODS**

INDEX OF CONTAMINANTS

NAME	PAGE
Mycotoxins	21
Aflatoxins, Total	21
Aflatoxin M1	27
Patulin	28
Heavy Metals	29
Arsenic	29
Cadmium	30
Lead	31
Mercury	34
Methylmercury	35
Tin	36
Radionuclides	38
Others	43
Acrylonitrile	43
Dioxin	44
Vinylchloride monomer	45

EXPLANATORY NOTES

Reference to JECFA:	References to JECFA meeting in which the contaminant was evaluated and the year of that meeting
Toxicological guidance value:	Toxicological advice about the tolerable intake level of the contaminant for humans, expressed in milligrammes (mg) per kg body weight (bw). The year of recommendations and additional explanation are included.
Residue definition:	Definition of the contaminant in the form of which the ML applies or which may or should be analyzed in commodities.
Synonyms:	Symbols, synonyms abbreviations, scientific descriptions and identification codes used to define the contaminant.
Commodity code:	The code for food commodities is according to the food and feed categorization system as contained in Annex IV-A of the GSCTF or the Codex Classification of foods and feeds. The food/feed categorization system also specifies the part of Commodity which should be analysed and to which the ML applies, unless a specific commodity definition is provided as an annex to the ML. For those maximum levels contained in Codex commodity standards, the relevant standard numbers are referred, if the code numbers are not readily available for these commodities.
Suffix:	A note accompanying an ML or GL, used to specify the application or the future revision of the ML, e.g., specific residue definitions can be mentioned by abbreviations here. See also "Qualification of MLs" below.
Type:	Indicates whether the value is Codex maximum level (ML) or Codex guideline level (GL). See also the definitions of these terms in the preamble of the GSCTF.

Qualification of MLs

C:	In canned products only
----	-------------------------

Definitions of some toxicological terms

PMTDI:	<i>(Provisional Maximum Tolerable Daily Intake)</i> The endpoint used for contaminants with no cumulative properties. Its value represents permissible human exposure as a result of the natural occurrence of the substance in food and in drinking-water. In the case of trace elements that are both essential nutrients and unavoidable constituents of food, a range is expressed, the lower value representing the level of essentiality and the upper value the PMTDI.
PTWI:	<i>(Provisional Tolerable Weekly Intake)</i> An endpoint used for food contaminants such as heavy metals with cumulative properties. Its value represents permissible human weekly exposure to those contaminants unavoidably associated with the consumption of otherwise wholesome and nutritious foods.
PTMI:	<i>(Provisional Tolerable Monthly Intake)</i> An endpoint used for a food contaminant with cumulative properties that has a very long half-life in the human body. Its value represents permissible human monthly exposure to a contaminant unavoidably associated with otherwise wholesome and nutritious foods

AFLATOXINS, TOTAL

- Reference to JECFA: 31 (1987), 46 (1996), 49 (1997)
 Toxicological guidance: Carcinogenic potency estimates for aflatoxins B, G, M (1997, Intake should be reduced to levels as low as reasonably possible.)
 Residue definition: Aflatoxins total (B1 + B2 + G1 + G2)
 Synonyms: Abbreviations, AFB, AFG, with numbers, to designate specific compounds
 Related Code of Practice: Code of Practice for the Prevention and Reduction of Aflatoxin Contamination in Peanuts (CAC/RCP 55-2004)
 Code of Practice for the Prevention and Reduction of Aflatoxin Contamination in Tree Nuts (CAC/RCP 59-2005)

Commodity/Product Code	Name	Level ug/kg	Suffix	Type	Reference	Notes/Remarks for Codex Alimentarius
SO 0697	Peanut	15		ML		The ML applies to peanuts intended for further processing. For sampling plan, see Annex below.

Aflatoxins are a group of highly toxic mycotoxins produced by fungi of the genus *Aspergillus*. The four main aflatoxins found in contaminated plant products are B1, B2, G1 and G2 and are a group of structurally related difuranocoumarin derivatives that usually occur together in varying ratios, AFB1 usually being the most important one. These compounds pose a substantial hazard to human and animal health. IARC (1992) classified aflatoxin B1 in Group I (human carcinogen) and AFM in Group 2B (probable human carcinogen). The liver is the primary target organ.

Annex

SAMPLING PLAN FOR TOTAL AFLATOXINS IN PEANUTS INTENDED FOR FURTHER PROCESSING

INTRODUCTION

- The sampling plan calls for a single 20 kg laboratory sample of shelled peanuts (27 kg of unshelled peanuts) to be taken from a peanut lot (sub-lot) and tested against a maximum level of 15 micrograms per kilogram (µg/kg) total aflatoxins.
- This sampling plan has been designed for enforcement and controls concerning total aflatoxins in bulk consignments of peanuts traded in the export market. To assist member countries in implementing the Codex sampling plan, sample selection methods, sample preparation methods and analytical methods required to quantify aflatoxin in bulk peanut lots are described in this document.

A. Definitions

- Lot:** an identifiable quantity of a food commodity delivered at one time and determined by the official to have common characteristics, such as origin, variety, type of packing, packer, consignor or markings.
- Sublot:** designated part of a large lot in order to apply the sampling method on that designated part. Each sublot must be physically separate and identifiable.
- Sampling plan:** is defined by an aflatoxin test procedure and an accept/reject limit. An aflatoxin test procedure consists of three steps: sample selection, sample preparation and aflatoxin quantification. The accept/reject limit is a tolerance usually equal to the Codex maximum limit.

- Incremental sample:** a quantity of material taken from a single random place in the lot or sublot.
- Aggregate sample:** the combined total of all the incremental samples taken from the lot or sublot. The aggregate sample has to be at least as large as the 20 kg laboratory sample.
- Laboratory sample:** smallest quantity of peanuts comminuted in a mill. The laboratory sample may be a portion of or the entire aggregate sample. If the aggregate sample is larger than 20 kg, a 20 kg laboratory sample should be removed in a random manner from the aggregate sample. The sample should be finely ground and mixed thoroughly using a process that approaches as complete a homogenisation as possible.
- Test portion:** portion of the comminuted laboratory sample. The entire 20 kg laboratory sample should be comminuted in a mill. A portion of the comminuted 20 kg sample is randomly removed for the extraction of the aflatoxin for chemical analysis. Based upon grinder capacity, the 20 kg aggregate sample can be divided into several equal sized samples, if all results are averaged.

B. Sampling

Material to be Sampled

- Each lot which is to be examined must be sampled separately. Large lots should be subdivided into sublots to be sampled separately. The subdivision can be done following provisions laid down in Table 1 below.
- Taking into account that the weight of the lot is not always an exact multiple of the weight of the sublots, the weight of the sublot may exceed the mentioned weight by a maximum of 20 %.

Table 1: Subdivision of Large Lots into Sublots for Sampling

Commodity	Lot weight – tonne (T)	Weight or number of sublots	Number of incremental samples	Laboratory Sample Weight (kg)
Peanuts	≥ 500	100 tonnes	100	20
	>100 and <500	5 sublots	100	20
	≥ 25 and ≤ 100	25 tonnes	100	20
	>15 and ≤ 25	--1 sublot	100	20

Number of Incremental Samples for Lots of Less than 15 Tonnes

- The number of incremental samples to be taken depends on the weight of the lot, with a minimum of 10 and a maximum of 100. The figures in the following Table 2 may be used to determine the number of incremental samples to be taken. It is necessary that the total sample weight of 20 kg is achieved.

Table 2: Number of Incremental Samples to be Taken Depending on the Weight of the Lot

Lot weight tonnes – (T)	N° of incremental samples
T ≤ 1	10
1 < T ≤ 5	40
5 < T ≤ 10	60
10 < T < 15	80

Incremental Sample Selection

6. Procedures used to take incremental samples from a peanut lot are extremely important. Every individual peanut in the lot should have an equal chance of being chosen. Biases will be introduced by the sample selection methods if equipment and procedures used to select the incremental samples prohibit or reduce the chances of any item in the lot from being chosen.

7. Since there is no way to know if the contaminated peanut kernels are uniformly dispersed through out the lot, it is essential that the aggregate sample be the accumulation of many small portions or increments of the product selected from different locations throughout the lot. If the aggregate sample is larger than desired, it should be blended and subdivided until the desired laboratory sample size is achieved.

Static Lots

8. A static lot can be defined as a large mass of peanuts contained either in a single large container such as a wagon, truck, or railcar or in many small containers such as sacks or boxes and the peanuts are stationary at the time a sample is selected. Selecting a truly random sample from a static lot can be difficult because the container may not allow access to all peanuts.

9. Taking a aggregate sample from a static lot usually requires the use of probing devices to select product from the lot. The probing devices used should be specially designed for the type of container. The probe should (1) be long enough to reach all product, (2) not restrict any item in the lot from being selected, and (3) not alter the items in the lot. As mentioned above, the aggregate sample should be a composite from many small increments of product taken from many different locations throughout the lot.

10. For lots traded in individual packages, the sampling frequency (SF), or number of packages that incremental samples are taken from, is a function of the lot weight (LT), incremental sample weight (IS), aggregate sample weight (AS) and the individual packing weight (IP), as follows :

Equation 1 : $SF = (LT \times IS) / (AS \times IP)$. The sampling frequency (SF) is the number of packages sampled. All weights should be in the same mass units such as kg.

Dynamic Lots

11. True random sampling can be more nearly achieved when selecting an aggregate sample from a moving stream of peanuts as the lot is transferred, for example, by a conveyor belt from one location to another. When sampling from a moving stream, take small increments of product from the entire length of the moving stream; composite the peanuts to obtain an aggregate sample; if the aggregate sample is larger than the required laboratory sample, then blend and subdivide the aggregate sample to obtain the desired size laboratory sample.

12. Automatic sampling equipment such as cross-cut samplers are commercially available with timers that automatically pass a diverter cup through the moving stream at predetermined and uniform intervals. When automatic equipment is not available, a person can be assigned to manually pass a cup through the stream at periodic intervals to collect incremental samples. Whether using automatic or manual methods, small increments of peanuts should be collected and composited at frequent and uniform intervals throughout the entire time peanuts flow past the sampling point.

13. Cross-cut samplers should be installed in the following manner: (1) the plane of the opening of the diverter cup should be perpendicular to the direction of flow; (2) the diverter cup should pass through the entire cross sectional area of the stream; and (3) the opening of the diverter cup should be wide enough to accept all items of interest in the lot. As a general rule, the width of the diverter cup opening should be about three times the largest dimensions of the items in the lot.

14. The size of the aggregate sample (S) in kg, taken from a lot by a cross cut sampler is :

Equation 2 : $S = (D \times LT) / (T \times V)$. D is the width of the diverter cup opening (in cm), LT is the lot size (in kg), T is interval or time between cup movement through the stream (in seconds), and V is cup velocity (in cm/sec).

15. If the mass flow rate of the moving stream, MR (kg/sec), is known, then the sampling frequency (SF), or number of cuts made by the automatic sampler cup is :

Equation 3 : $SF = (S \times V) / (D \times MR)$.

16. Equation 2 can also be used to compute other terms of interest such as the time between cuts (T). For example, the required time (T) between cuts of the diverter cup to obtain a 20 kg aggregate sample from a 30,000 kg lot where the diverter cup width is 5.08 cm (2 inches), and the cup velocity through the stream 30 cm/sec. Solving for T in Equation 2,

$T = (5.08 \text{ cm} \times 30,000 \text{ kg}) / (20 \text{ kg} \times 30 \text{ cm/sec}) = 254 \text{ sec}$

17. If the lot is moving at 500 kg per minute, the entire lot will pass through the sampler in 60 minutes and only 14 cuts (14 incremental samples) will be made by the cup through the lot. This may be considered too infrequent, in that too much product passes through the sampler between the time the cup cuts through the stream.

Weight of the Incremental Sample

18. The weight of the incremental sample should be approximately 200 grams or greater, depending on the total number of increments, to obtain an aggregate sample of 20kg.

Packaging and transmission of samples

19. Each laboratory sample shall be placed in a clean, inert container offering adequate protection from contamination and against damage in transit. All necessary precautions shall be taken to avoid any change in composition of the laboratory sample which might arise during transportation or storage.

Sealing and labelling of samples

20. Each laboratory sample taken for official use shall be sealed at the place of sampling and identified. A record must be kept of each sampling, permitting each lot to be identified unambiguously and giving the date and place of sampling together with any additional information likely to be of assistance to the analyst.

C. Sample Preparation

Precautions

21. Daylight should be excluded as much as possible during the procedure, since aflatoxin gradually breaks down under the influence of ultra-violet light.

Homogenisation – Grinding

22. As the distribution of aflatoxin is extremely non-homogeneous, samples should be prepared - and especially homogenised - with extreme care. All laboratory sample obtained from aggregate sample is to be used for the homogenisation/grinding of the sample.

23. The sample should be finely ground and mixed thoroughly using a process that approaches as complete a homogenisation as possible.

24. The use of a hammer mill with a #14 screen (3.1 mm diameter hole in the screen) has been proven to represent a compromise in terms of cost and precision. A better homogenisation (finer grind – slurry) can be obtained by more sophisticated equipment, resulting in a lower sample preparation variance.

Test portion

25. A minimum test portion size of 100 g taken from the laboratory sample.

D. Analytical Methods

Background

26. A criteria-based approach, whereby a set of performance criteria is established with which the analytical method used should comply, is appropriate. The criteria-based approach has the advantage that, by avoiding setting down specific details of the method used, developments in methodology can be exploited without having to reconsider or modify the specified method. The performance criteria established for methods should include all the parameters that need to be addressed by each laboratory such as the detection limit, repeatability coefficient of variation, reproducibility coefficient of variation, and the percent recovery necessary for various statutory limits. Utilising this approach, laboratories would be free to use the analytical method most appropriate for their facilities. Analytical methods that are accepted by chemists internationally (such as AOAC) may be used. These methods are regularly monitored and improved depending upon technology.

Performance Criteria for Methods of Analysis

Table 3: Specific Requirements with which Methods of Analysis Should Comply

Criterion	Concentration Range	Recommended Value	Maximum Permitted Value
Blanks	All	Negligible	-
Recovery-Aflatoxins Total	1 - 15 µg/kg	70 to 110 %	
	> 15 µg/kg	80 to 110 %	
Precision RSD _R	All	As derived from Horwitz Equation	2 x value derived from Horwitz Equation
Precision RSD _r may be calculated as 0.66 times Precision RSD _R at the concentration of interest			

- The detection limits of the methods used are not stated as the precision values are given at the concentrations of interest;

- The precision values are calculated from the Horwitz equation, i.e.:

$$RSD_R = 2^{(1-0.5\log C)}$$

where:

- * RSD_R is the relative standard deviation calculated from results generated under reproducibility conditions $[(s_R / \bar{x}) \times 100]$
- * C is the concentration ratio (i.e. 1 = 100g/100g, 0.001 = 1,000 mg/kg)

27. This is a generalised precision equation which has been found to be independent of analyte and matrix but solely dependent on concentration for most routine methods of analysis.

AFLATOXIN M1

Reference to JECFA: 56 (2001)
 Toxicological guidance: Cancer potency estimates at specified residue levels (2001, Using worst-case assumptions, the additional risks for liver cancer predicted with use of proposed maximum levels of aflatoxin M1 of 0.05 and 0.5 µg/kg are very small. The potency of aflatoxin M1 appears to be so low in HBsAg- individuals that a carcinogenic effect of M1 intake in those who consume large quantities of milk and milk products in comparison with non-consumers of these products would be impossible to demonstrate. Hepatitis B virus carriers might benefit from a reduction in the aflatoxin concentration in their diet, and the reduction might also offer some protection in hepatitis C virus carriers.)
 Residue definition: Aflatoxin M1
 Synonyms: AFMI

Commodity/Product Code	Name	Level ug/kg	Suffix	Type	Reference	Notes/Remarks for Codex Alimentarius
ML 0106	Milk	0.5		ML		

PATULIN

Reference to JECFA: 35 (1989), 44 (1995)
 Toxicological guidance: PMTDI 0.0004 mg/kg bw (1995)
 Residue definition: patulin
 Related Code of Practice: Code of Practice for the Prevention and Reduction of Patulin Contamination in Apple Juice and Apple Juice Ingredients in Other Beverages (CAC/RCP 50-2003)

Commodity/Product Code	Name	Level ug/kg	Suffix	Type	Reference	Notes/Remarks for Codex Alimentarius
JF 0226	Apple juice	50		ML		The ML also covers apple juice as ingredient in other beverages.

Patulin is a low molecular weight hemiacetal lactone mycotoxin produced by species of the genera *Aspergillus*, *Penicillium* and *Byssoschlamys*.

ARSENIC:

Reference to JECFA:	5 (1960), 10 (1967), 27 (1983), 33 (1988)
Toxicological guidance:	PTWI 0.015 mg/kg bw (1988, For inorganic arsenic)
Residue definition:	Arsenic: total (As-tot) when not otherwise mentioned; inorganic arsenic (As-in); or other specification
Synonyms:	As
Related Code of Practice:	Code of Practice for Source Directed Measures to Reduce Contamination of Foods with Chemicals (CAC/RCP 49-2001)

Commodity/Product Code	Name	Level mg/kg	Suffix	Type	Reference	Notes/Remarks for Codex Alimentarius
	Edible fats and oils	0.1		ML	CS 19-1981	Edible fats and oils not covered by individual standards
	Margarine	0.1		ML	CS 32-1981	
	Minarine	0.1		ML	CS 135-1981	
	Named animal fats	0.1		ML	CS 211-1999	Lard, rendered pork fat, premier jus and edible tallow.
OR 0305	Olive oil, refined	0.1		ML	CS 33-1981	Olive pomace oil
OC 0305	Olive oil, virgin	0.1		ML	CS 33-1981	
OR 5330	Olive, residue oil	0.1		ML	CS 33-1981	
OC 0172	Vegetable oils, Crude	0.1		ML	CS 210-1999	
OR 0172	Vegetable oils, Edible	0.1		ML	CS 210-1999	Named vegetable oils from arachis, babassu, coconut, cottonseed, grapeseed, maize, mustardseed, palm kernel, palm, rapeseed, safflowerseed, sesameseed, soya bean, and sunflowerseed, and palm olein, stearin and superolein.
	Natural mineral waters	0.01		ML	CS 108-1981	Expressed in total As mg/l
	Salt, food grade	0.5		ML	CS 150-1985	

Arsenic is a metalloid element which is normally occurring in mineral bound form in the earth's crust and which can become more easily available by natural sources such as volcanic activity and weathering of minerals, and by anthropogenic activity causing emissions in the environment, such as ore smelting, burning of coal and specific uses, such as arsenic-based wood preservatives, pesticides or veterinary or human medicinal drugs. As a result of naturally occurring metabolic processes in the biosphere arsenic occurs as a large number of organic or inorganic chemical forms in food (species). Especially in the marine environment arsenic is often found in high concentrations of organic forms, up to 50 mg/kg of arsenic on a wet weight basis in some seafood including seaweed, fish, shellfish and crustaceans. In fresh water and in the terrestrial environments arsenic is normally found in much lower levels (typically 0-20 ug/kg) in crop plants and in livestock. Higher levels may be found in rice, mushrooms and sometimes in poultry which is fed fish meal containing arsenic. The most toxic forms of arsenic are the inorganic arsenic (III) and (V) compounds; the inorganic arsenic trioxide is well known as a rat poison, which was also sometimes used for homicide. Methylated forms of arsenic have a low acute toxicity; arsenobetaine which is the principal arsenic form in fish and crustaceans is considered non-toxic. In shellfish, molluscs and seaweed dimethylarsinylriboside derivatives occur ("arsenosugars"), the possible toxicity of which is not known in detail. Only a few percent of the total arsenic in fish is present in inorganic form, which is the only form about which a PTWI has been developed by JECFA. The human epidemiological data used for this risk assessment is based on exposure to inorganic arsenic in drinking water. IARC has classified inorganic arsenic as a human carcinogen, and the estimated lifetime risk for arsenic-induced skin cancer which may be caused by drinking water at or in excess of the WHO guideline for arsenic in drinking water is estimated at 6×10^{-4} .

CADMIUM

Reference to JECFA:	16 (1972), 33 (1988), 41 (1993), 55 (2000), 61 (2003), 64 (2005)
Toxicological guidance:	PTWI 0.007 mg/kg bw (1988 (maintained in 2000 & 2003), The 64th JECFA concluded that the effect of different MLs on overall intake of cadmium would be very small. At the proposed Codex MLs, mean intake of cadmium would be reduced by approximately 1% of the PTWI. The imposition of MLs one level lower would result in potential reductions in intake of cadmium of no more than 6% (wheat grain, potatoes) of the PTWI. At the proposed Codex MLs, no more than 9% of a commodity would be violative (oysters). MLs one level below those proposed would result in approximately 25% of molluscs, potatoes, and other vegetables being violative.)
Residue definition:	Cadmium, total
Synonyms:	Cd
Related Code of Practice:	Code of Practice for Source Directed Measures to Reduce Contamination of Foods with Chemicals (CAC/RCP 49-2001)

Commodity/Product Code	Name	Level mg/kg	Suffix	Type	Reference	Notes/Remarks for Codex Alimentarius
VB 0040	Brassica vegetables	0.05		ML		Excluding tomatoes and edible fungi.
VA 0035	Bulb vegetables	0.05		ML		
VC 0045	Fruiting vegetables, cucurbits	0.05		ML		
VO 0050	Fruiting vegetables, other than cucurbits	0.05		ML		
VL 0053	Leafy vegetables	0.2		ML		
VP 0060	Legume vegetables	0.1		ML		Peeled
VR 0589	Potato	0.1		ML		
VD 0070	Pulses	0.1		ML		Excluding soya bean (dry)
VR 0075	Root and tuber vegetables	0.1		ML		Excluding potato and celeriac
VS 0078	Stalk and stem vegetables	0.1		ML		
GC 0081	Cereal grains, except buckwheat, cañihua and quinoa	0.1		ML		Excluding wheat and rice, and bran and germ
CM 0649	Rice, polished	0.4		ML		
GC 0654	Wheat	0.2		ML		
IM 0151	Marine bivalve molluscs	2		ML		Excluding oysters and scallops
IM 0152	Cephalopods	2		ML		Without viscera
	Natural mineral waters	0.003		ML	CS 108-1981	Expressed in mg/l
	Salt, food grade	0.5		ML	CS 150-1985	

Cadmium is a relatively rare element, released to the air, land, and water by human activities. In general, the two major sources of contamination are the production and utilization of cadmium and the disposal of wastes containing cadmium. Increases in soil cadmium content will result in an increase in the uptake of cadmium by plants; the pathway of human exposure from agricultural crops is thus susceptible to increases in soil cadmium. The cadmium uptake by plants from soil is greater at low soil pH. Edible free-living food organisms such as shellfish, crustaceans, and fungi are natural accumulators of cadmium. Similar to humans, there are increased levels of cadmium in the liver and kidney of horses and some feral terrestrial animals. Regular consumption of these items can result in increased exposure. Tobacco is an important source of cadmium uptake in smokers. (Environmental health criteria for cadmium; International Programme on Chemical Safety (IPCS); 1992)

LEAD

Reference to JECFA: 10 (1966), 16 (1972), 22 (1978), 30 (1986), 41 (1993), 53 (1999)
 Toxicological guidance: PTWI 0.025 mg/kg bw (1987 for infants and young children, extended to all age groups in 1993, maintained 1999)
 Residue definition: Lead, total
 Synonyms: Pb
 Related Code of Practice: Code of Practice for the Prevention and Reduction of Lead Contamination in Foods (CAC/RCP 56-2004)
 Code of Practice for Source Directed Measures to Reduce Contamination of Foods with Chemicals (CAC/RCP 49-2001)

Commodity/Product Code	Name	Level mg/kg	Suffix	Type	Reference	Notes/Remarks for Codex Alimentarius
FT 0026	Assorted (sub)tropical fruits, edible peel	0.1		ML		
FI 0030	Assorted (sub)tropical fruits, inedible peel	0.1		ML		
FB 0018	Berries and other small fruits	0.2		ML		
FC 0001	Citrus fruits	0.1		ML		
FP 0009	Pome fruits	0.1		ML		
FS 0012	Stone fruits	0.1		ML		
VB 0040	Brassica vegetables	0.3		ML		Excluding kale
VA 0035	Bulb vegetables	0.1		ML		
VC 0045	Fruiting vegetables, Cucurbits	0.1		ML		
VO 0050	Fruiting vegetables, other than Cucurbits	0.1		ML		Excluding mushrooms
VL 0053	Leafy vegetables	0.3		ML		Including Brassica leafy vegetables but excluding spinach.
VP 0060	Legume vegetables	0.2		ML		
VD 0070	Pulses	0.2		ML		
VR 0075	Root and tuber vegetables	0.1		ML		Including peeled potatoes
	Canned fruit cocktail	1		ML	CS 78-1981	
	Canned grapefruit	1		ML	CS 15-1981	
	Canned mandarin oranges	1		ML	CS 68-1981	
	Canned mangoes	1		ML	CS 159-1987	
	Canned pineapple	1		ML	CS 42-1981	
	Canned raspberries	1		ML	CS 60-1981	
	Canned strawberries	1		ML	CS 62-1981	
	Canned tropical fruit salad	1		ML	CS 99-1981	
	Jams (fruit preserves) and jellies	1		ML	CS 79-1981	
	Mango chutney	1		ML	CS 160-1987	
	Table olives	1		ML	CS 66-1981	
	Canned asparagus	1		ML	CS 56-1981	
	Canned carrots	1		ML	CS 116-1981	

Commodity/Product Code	Name	Level mg/kg	Suffix	Type	Reference	Notes/Remarks for Codex Alimentarius
	Canned green beans and canned wax beans	1		ML	CS 16-1981	
	Canned green peas	1		ML	CS 58-1981	
	Canned mature processed peas	1		ML	CS 81-1981	
	Canned mushrooms	1		ML	CS 55-1981	
	Canned palmito	1		ML	CS 144-1985	
	Canned sweet corn	1		ML	CS 18-1981	
	Canned tomatoes	1		ML	CS 13-1981	
	Pickled cucumbers (cucumber pickles)	1		ML	CS 115-1981	
	Processed tomato concentrates	1.5		ML	CS 57-1981	
JF 0175	Fruit juices	0.05		ML		Including nectars; Ready to drink
GC 0081	Cereal grains, except buckwheat, cañihua and quinoa	0.2		ML		
	Canned chestnuts and canned chestnuts puree	1		ML	CS 145-1985	
MM 0097	Meat of cattle, pigs and sheep	0.1		ML		Also applies to the fat from meat
PM 0110	Poultry meat	0.1		ML		
MO 0812	Cattle, Edible offal of	0.5		ML		
MO 0818	Pig, Edible offal of	0.5		ML		
PO 0111	Poultry, Edible offal of	0.5		ML		
	Edible fats and oils	0.1		ML	CS 19-1981	Edible fats and oils not covered by individual standards
	Fish	0.3		ML		
	Margarine	0.1		ML	CS 32-1981	
	Minarine	0.1		ML	CS 135-1981	
	Named animal fats	0.1		ML	CS 211-1999	Lard, rendered pork fat, premier jus and edible tallow.
OR 0305	Olive oil, refined	0.1		ML	CS 33-1981	
OC 0305	Olive oil, virgin	0.1		ML	CS 33-1981	
OR 5330	Olive, residue oil	0.1		ML	CS 33-1981	Olive pomace oil
PF 0111	Poultry fats	0.1		ML		
OC 0172	Vegetable oils, Crude	0.1		ML	CS 210-1999	Oils of arachis, babasu, coconut, cottonseed, grapeseed, maize, mustardseed, palm kernel, palm, rapeseed, safflowerseed, sesameseed, soya bean, and sunflowerseed, and palm olein, stearin and superolein and other oils but excluding cocoa butter.
OR 0172	Vegetable oils, Edible	0.1		ML	CS 210-1999	Oils of arachis, babasu, coconut, cottonseed, grapeseed, maize, mustardseed, palm kernel, palm, rapeseed, safflowerseed, sesameseed, soya bean, and sunflowerseed, and palm olein, stearin and superolein and other oils but excluding cocoa butter.
ML 0106	Milks	0.02		ML		A concentration factor applies to partially or wholly dehydrated milks.

Commodity/Product Code	Name	Level mg/kg	Suffix	Type	Reference	Notes/Remarks for Codex Alimentarius
LS	Secondary milk products	0.02		ML		As consumed
	Natural mineral waters	0.01		ML	CS 108-1981	Expressed in mg/l
	Infant formula	0.02		ML		Ready to use
	Salt, food grade	2		ML	CS 150-1985	
	Wine	0.2		ML		

MERCURY

Reference to JECFA: 10 (1966), 14 (1970), 16 (1972), 22 (1978)
 Toxicological guidance: PTWI 0.005 mg/kg bw (1978)
 Residue definition: Mercury, Total
 Synonyms: Hg
 Related Code of Practice: Code of Practice for Source Directed Measures to Reduce Contamination of Foods with Chemicals (CAC/RCP 49-2001)

Commodity/Product Code	Name	Level mg/kg	Suffix	Type	Reference	Notes/Remarks for Codex Alimentarius
	Natural mineral waters	0.001		ML	CS 108-1981	Expressed in mg/l
	Salt, food grade	0.1		ML	CS 150-1985	

Mercury is a naturally occurring metallic element which can be present in foodstuffs by natural causes; elevated levels can also occur due to e.g. environmental contamination by industrial or other uses of mercury. Methylmercury and also total mercury levels in terrestrial animals and plants are usually very low; the use of fish meal as animal feed can however also lead to higher methyl mercury levels in other animal products.

METHYLMERCURY

Reference to JECFA: 22 (1978), 33 (1988), 53 (1999), 61 (2003)
 Toxicological guidance: PTWI 0.0016 mg/kg bw (2003)
 Residue definition: Methylmercury
 Related Code of Practice: Code of Practice for Source Directed Measures to Reduce Contamination of Foods with Chemicals (CAC/RCP 49-2001)

Commodity/Product Code	Name	Level mg/kg	Suffix	Type	Reference	Notes/Remarks for Codex Alimentarius
	Fish	0.5		GL		Except predatory fish
	Predatory fish	1		GL		The Guideline levels are intended for methylmercury in fresh or processed fish and fish products moving in international trade. Predatory fish such as shark (WS 0131), swordfish, tuna (WS 0132), pike (WF 0865) and others. The Guideline level for methylmercury in fresh or processed fish and fish products moving in international trade.

Lots should be considered as being in compliance with the guideline levels if the level of methylmercury in the analytical sample, derived from the composite bulk sample, does not exceed the above levels. Where these Guideline levels are exceeded, governments should decide whether and under what circumstances, the food should be distributed within their territory or jurisdiction and what recommendations, if any, should be given as regards restrictions on consumption, especially by vulnerable groups such as pregnant women. Methylmercury is the most toxic form of mercury and is formed in aquatic environments. Methylmercury therefore is found mainly in aquatic organisms. It can accumulate in the food chain; the levels in large predatory fish species are therefore higher than in other species and fish is the predominant source of human exposure to methylmercury. Methylmercury and also total mercury levels in terrestrial animals and plants are usually very low; the use of fish meal as animal feed can however also lead to higher methylmercury levels in other animal products.

TIN

Reference to JECFA: 10 (1966), 14 (1970), 15 (1971), 19 (1975), 22 (1978), 26(1982), 33(1988), 55 (2000), 64 (2005)
 Toxicological guidance: PTWI 14 mg/kg bw (1988, Expressed as Sn; includes tin from food additive uses; maintained in 2000.)
 Residue definition: Tin, total (Sn-tot) when not otherwise mentioned; inorganic tin (Sn-in); or other specification
 Synonyms: Sn
 Related Code of Practice: Code of Practice for the Prevention and Reduction of Inorganic Tin Contamination in Canned Foods (CAC/RCP 60-2005)
 Code of Practice for Source Directed Measures to Reduce Contamination of Foods with Chemicals (CAC/RCP 49-2001)

Commodity/Product Code	Name	Level mg/kg	Suffix	Type	Reference	Notes/Remarks for Codex Alimentarius
	Canned foods (other than beverages)	250	C	ML		
	Canned beverages	150	C	ML		
	Canned fruit cocktail	250	C	ML	CS 78-1981	
	Canned grapefruit	250	C	ML	CS 15-1981	
	Canned mandarin oranges	250	C	ML	CS 68-1981	
	Canned mangoes	250	C	ML	CS 159-1987	
	Canned pineapple	250	C	ML	CS 42-1981	
	Canned raspberries	250	C	ML	CS 60-1981	
	Canned strawberries	250	C	ML	CS 62-1981	
	Canned tropical fruit salad	250	C	ML	CS 99-1981	
	Jams (fruit preserves) and jellies	250	C	ML	CS 79-1981	
	Mango chutney	250	C	ML	CS 160-1987	
	Table olives	250	C	ML	CS 66-1981	
	Canned asparagus	250	C	ML	CS 56-1981	
	Canned carrots	250	C	ML	CS 116-1981	
	Canned green and wax beans	250	C	ML	CS 16-1981	
	Canned green peas	250	C	ML	CS 58-1981	
	Canned mature processed peas	250	C	ML	CS 81-1981	
	Canned mushrooms	250	C	ML	CS 55-1981	
	Canned palmito	250	C	ML	CS 144-1985	
	Canned sweet corn	250	C	ML	CS 18-1981	
	Canned tomatoes	250	C	ML	CS 13-1981	
	Pickled cucumber	250	C	ML	CS 115-1981	
	Processed tomato concentrates	250	C	ML	CS 57-1981	
	Canned chestnuts and chestnut purée	250	C	ML	CS 145-1985	
	Cooked cured chopped meat	250	C	ML	CS 98-1981	For products in tinplate containers
	Cooked cured chopped meat	50		ML	CS 98-1981	For products in other containers
	Cooked cured ham	50		ML	CS 96-1981	For products in other containers
	Cooked cured ham	250	C	ML	CS 96-1981	For products in tinplate containers

Commodity/Product Code	Name	Level mg/kg	Suffix	Type	Reference	Notes/Remarks for Codex Alimentarius
	Cooked cured pork shoulder	50		ML	CS 97-1981	For products in other containers
	Cooked cured pork shoulder	250	C	ML	CS 97-1981	For products in tinfoil containers
	Corned beef	50		ML	CS 88-1981	For products in other containers
	Corned beef	250	C	ML	CS 88-1981	For products in tinfoil containers
	Luncheon meat	250	C	ML	CS 89-1981	For products in tinfoil containers
	Luncheon meat	50		ML	CS 89-1981	For products in other containers

Tin is mainly used in tinfoil containers, but it is also extensively used in solders, in alloys including dental amalgams. Inorganic tin compounds, in which the element may be present in the oxidation states of +2 or +4, are used in a variety of industrial processes for the strengthening of glass, as a base for colours, as catalysts, as stabilizers in perfumes and soaps, and as dental anticariogenic agents. On the whole, contamination of the environment by tin is only slight. Food is the main source of tin for man. Small amounts are found in fresh meat, cereals, and vegetables. Larger amounts of tin may be found in foods stored in plain cans and, occasionally, in foods stored in lacquered cans. Some foods such as asparagus, tomatoes, fruits, and their juices tend to contain high concentrations of tin if stored in unlaquered cans (Environmental health criteria for tin; International Programme on Chemical Safety (IPCS); 1980). Inorganic tin is found in food in the +2 and +4 oxidation states; it may occur in a cationic form (stannous and stannic compounds) or as inorganic anions (stannites or stannates).

RADIONUCLIDES

Commodity Code	Product Name	Representative radionuclides	Dose per unit intake factor in Sv/Bq	Level in Bq/kg	Type	Reference	Notes/Remarks for Codex Alimentarius
	Infant foods*	²³⁸ Pu, ²³⁹ Pu, ²⁴⁰ Pu, ²⁴¹ Am		1	GL		
	Infant foods *	⁹⁰ Sr, ¹⁰⁶ Ru, ¹²⁹ I, ¹³¹ I, ²³⁵ U		100	GL		
	Infant foods *	³⁵ S ^{**} , ⁶⁰ Co, ⁸⁹ Sr, ¹⁰³ Ru, ¹³⁴ Cs, ¹³⁷ Cs, ¹⁴⁴ Ce, ¹⁹² Ir		1000	GL		
	Infant foods *	³ H ^{***} , ¹⁴ C, ⁹⁹ Tc		1000	GL		
	Foods other than infant foods	²³⁸ Pu, ²³⁹ Pu, ²⁴⁰ Pu, ²⁴¹ Am		10	GL		
	Foods other than infant foods	⁹⁰ Sr, ¹⁰⁶ Ru, ¹²⁹ I, ¹³¹ I, ²³⁵ U		100	GL		
	Foods other than infant foods	³⁵ S ^{**} , ⁶⁰ Co, ⁸⁹ Sr, ¹⁰³ Ru, ¹³⁴ Cs, ¹³⁷ Cs, ¹⁴⁴ Ce, ¹⁹² Ir		1000	GL		
	Foods other than infant foods	³ H ^{***} , ¹⁴ C, ⁹⁹ Tc		10000	GL		

- * When intended for use as such.
- ** This represents the value for organically bound sulphur.
- *** This represents the value for organically bound tritium.

Scope: The Guideline Levels apply to radionuclides contained in foods destined for human consumption and traded internationally, which have been contaminated following a nuclear or radiological emergency¹. These guideline levels apply to food after reconstitution or as prepared for consumption, i.e., not to dried or concentrated foods, and are based on an intervention exemption level of 1 mSv in a year.

Application: As far as generic radiological protection of food consumers is concerned, when radionuclide levels in food do not exceed the corresponding Guideline Levels, the food should be considered as safe for human consumption. When the Guideline Levels are exceeded, national governments shall decide whether and under what circumstances the food should be distributed within their territory or jurisdiction. National governments may wish to adopt different values for internal use within their own territories where the assumptions concerning food distribution that have been made to derive the Guideline Levels may not apply, e.g., in the case of wide-spread radioactive contamination. For foods that are consumed in small quantities, such as spices, that represent a small percentage of total diet and hence a small addition to the total dose, the Guideline Levels may be increased by a factor of 10.

Radionuclides: The Guideline Levels do not include all radionuclides. Radionuclides included are those important for uptake into the food chain; are usually contained in nuclear installations or used as a radiation source in large enough quantities to be significant potential contributors to levels in foods, and; could be accidentally released into the environment from typical installations or might be employed in malevolent actions. Radionuclides of natural origin are generally excluded from consideration in this document.

¹ For the purposes of this document, the term "emergency" includes both accidents and malevolent actions.

In the Table, the radionuclides are grouped according to the guideline levels rounded logarithmically by orders of magnitude. Guideline levels are defined for two separate categories "infant foods" and "other foods". This is because, for a number of radionuclides, the sensitivity of infants could pose a problem. The guideline levels have been checked against age-dependent ingestion dose coefficients defined as committed effective doses per unit intake for each radionuclide, which are taken from the "International Basic Safety Standards" (IAEA, 1996)².

Multiple radionuclides in foods: The guideline levels have been developed with the understanding that there is no need to add contributions from radionuclides in different groups. Each group should be treated independently. However, the activity concentrations of each radionuclide within the same group should be added together³.

Annex I

SCIENTIFIC JUSTIFICATION FOR PROPOSED DRAFT REVISED GUIDELINE LEVELS FOR RADIONUCLIDES IN FOODS CONTAMINATED FOLLOWING A NUCLEAR OR RADIOLOGICAL EMERGENCY

The proposed draft revised Guideline Levels for Radionuclides in Foods and specifically the values presented in Table 1 above are based on the following general radiological considerations and experience of application of the existing international and national standards for control of radionuclides in food.

Significant improvements in the assessment of radiation doses resulting from the human intake of radioactive substances have become available since the Guideline Levels were issued by the Codex Alimentarius Commission in 1989⁴ (CAC/GL 5-1989).

Infants and adults: The levels of human exposure resulting from consumption of foods containing radionuclides listed in Table 1 at the suggested guideline levels have been assessed both for infants and adults and checked for compliance with the appropriate dose criterion.

In order to assess public exposure and the associated health risks from intake of radionuclides in food, estimates of food consumption rates and ingestion dose coefficients are needed. According to Ref. (WHO, 1988) it is assumed that 550 kg of food is consumed by an adult in a year. The value of infant food and milk consumption during first year of life used for infant dose calculation equal to 200 kg is based on contemporary human habit assessments (F. Luykx, 1990⁵; US DoH, 1998⁶; NRPB, 2003⁷). The most conservative values of the radionuclide-specific and age-specific ingestion dose coefficients, i.e. relevant to the chemical forms of radionuclides which are most absorbed from the gastro-intestinal tract and retained in body tissues, are taken from the (IAEA, 1996).

Radiological criterion: The appropriate radiological criterion, which has been used for comparison with the dose assessment data below, is a generic intervention exemption level of around 1 mSv for individual annual dose from radionuclides in major commodities, e.g. food, recommended by the International Commission on Radiological Protection as safe for members of the public (ICRP, 1999)⁸.

² Food and Agriculture Organization of the United Nations, International Atomic Energy Agency, International Labour Office, OECD Nuclear Energy Agency, Pan American Health Organization, World Health Organization (1996) International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources, IAEA, Vienna.

³ For example, if ¹³⁴Cs and ¹³⁷Cs are contaminants in food, the guideline level of 1000 Bq/kg refers to the summed activity of both these radionuclides.

⁴ The Codex Alimentarius Commission at its 18th Session (Geneva 1989) adopted Guideline Levels for Radionuclides in Foods Following Accidental Nuclear Contamination for Use in International Trade (CAC/GL 5-1989) applicable for six radionuclides (⁹⁰Sr, ¹³¹I, ¹³⁷Cs, ¹³⁴Cs, ²³⁹Pu and ²⁴¹Am) during one year after the nuclear accident.

⁵ F. Luykx (1990) Response of the European Communities to environmental contamination following the Chernobyl accident. In: Environmental Contamination Following a Major Nuclear Accident, IAEA, Vienna, v.2, 269-287.

⁶ US DoHHS (1998) Accidental Radioactive Contamination of Human Food and Animal Feeds: Recommendations for State and Local Agencies. Food and Drug Administration, Rockville.

⁷ K. Smith and A. Jones (2003) Generalised Habit Data for Radiological Assessments. NRPB Report W41.

⁸ International Commission on Radiological Protection (1999). Principles for the Protection of the Public in Situations of Prolonged Exposure. ICRP Publication 82, Annals of the ICRP.

Naturally occurring radionuclides: Radionuclides of natural origin are ubiquitous and as a consequence are present in all foodstuffs to varying degrees. Radiation doses from the consumption of foodstuffs typically range from a few tens to a few hundreds of microsieverts in a year. In essence, the doses from these radionuclides when naturally present in the diet are unamenable to control; the resources that would be required to affect exposures would be out of proportion to the benefits achieved for health. These radionuclides are excluded from consideration in this document as they are not associated with emergencies.

One-year exposure assessment: It is conservatively assumed that during the first year after major environmental radioactive contamination caused by a nuclear or radiological emergency it might be difficult to readily replace foods imported from contaminated regions with foods imported from unaffected areas. According to FAO statistical data the mean fraction of major foodstuff quantities imported by all the countries worldwide is 0.1. The values in Table 1 as regards foods consumed by infants and the general population have been derived to ensure that if a country continues to import major foods from areas contaminated with radionuclides, the mean annual internal dose of its inhabitants will not exceed around 1 mSv (see Annex 2). This conclusion might not apply for some radionuclides if the fraction of contaminated food is found to be higher than 0.1, as might be the case for infants who have a diet essentially based on milk with little variety.

Long-term exposure assessment: Beyond one year after the emergency the fraction of contaminated food placed on the market will generally decrease as a result of national restrictions (withdrawal from the market), changes to other produce, agricultural countermeasures and decay.

Experience has shown that in the long term the fraction of imported contaminated food will decrease by a factor of a hundred or more. Specific food categories, e.g. wild forest products, may show persistent or even increasing levels of contamination. Other categories of food may gradually be exempted from controls. Nevertheless, it must be anticipated that it may take many years before levels of individual exposure as a result of contaminated food could be qualified as negligible.

Annex 2

ASSESSMENT OF HUMAN INTERNAL EXPOSURE WHEN THE GUIDELINE LEVELS ARE APPLIED

For the purpose of assessment of the mean public exposure level in a country caused by the import of food products from foreign areas with residual radioactivity, in implementing the present guideline levels the following data should be used: annual food consumption rates for infants and adults, radionuclide- and age-dependent ingestion dose coefficients and the import/production factors. When assessing the mean internal dose in infants and adults it is suggested that due to monitoring and inspection the radionuclide concentration in imported foods does not exceed the present guideline levels. Using cautious assessment approach it is considered that all the foodstuffs imported from foreign areas with residual radioactivity are contaminated with radionuclides at the present guideline levels.

Then, the mean internal dose of the public, E (mSv), due to annual consumption of imported foods containing radionuclides can be estimated using the following formula:

$$E = GL(A) \cdot M(A) \cdot e_{ing}(A) \cdot IPF$$

where:

$GL(A)$ is the Guideline Level (Bq/kg)

$M(A)$ is the age-dependent mass of food consumed per year (kg)

$e_{ing}(A)$ is the age-dependent ingestion dose coefficient (mSv/Bq)

IPF is the import/production factor⁹ (dimensionless).

Assessment results presented in Table 2 both for infants and adults demonstrate that for all the twenty radionuclides doses from consumption of imported foods during the 1st year after major radioactive contamination do not exceed 1 mSv. It should be noted that the doses were calculated on the basis of a value for the *IPF* equal to 0.1 and that this assumption may not always apply, in particular to infants who have a diet essentially based on milk with little variety.

It should be noted that for ²³⁹Pu as well as for a number of other radionuclides the dose estimate is conservative. This is because elevated gastro-intestinal tract absorption factors and associated ingestion dose coefficients are applied for the whole first year of life whereas this is valid mainly during suckling period recently estimated by ICRP to be as average first six months of life (ICRP, 2005¹⁰). For the subsequent six months of the first year of life the gut absorption factors are much lower. This is not the case for ³H, ¹⁴C, ³⁵S, iodine and caesium isotopes.

As an example, dose assessment for ¹³⁷Cs in foods is presented below for the first year after the area contamination with this nuclide.

For adults: $E = 1000 \text{ Bq/kg} \cdot 550 \text{ kg} \cdot 1.3 \cdot 10^{-5} \text{ mSv/Bq} \cdot 0.1 = 0.7 \text{ mSv}$;

For infants: $E = 1000 \text{ Bq/kg} \cdot 200 \text{ kg} \cdot 2.1 \cdot 10^{-5} \text{ mSv/Bq} \cdot 0.1 = 0.4 \text{ mSv}$

⁹ The import/production factor (*IPF*) is defined as the ratio of the amount of foodstuffs imported per year from areas contaminated with radionuclides to the total amount produced and imported annually in the region or country under consideration.

¹⁰ International Commission on Radiological Protection (2005) Doses to Infants from Radionuclides Ingested in Mothers Milk. To be published.

TABLE 2

**ASSESSMENT OF EFFECTIVE DOSE FOR INFANTS AND ADULTS FROM
INGESTION OF IMPORTED FOODS IN A YEAR**

Radionuclide	Guideline Level (Bq/kg)		Effective dose (mSv)	
	Infant foods	Other foods	1 st year after major contamination	
			Infants	Adults
²³⁸ Pu	1	10	0.08	0.1
²³⁹ Pu			0.08	0.1
²⁴⁰ Pu			0.08	0.1
²⁴¹ Am			0.07	0.1
⁹⁰ Sr	100	100	0.5	0.2
¹⁰⁶ Ru			0.2	0.04
¹²⁹ I			0.4	0.6
¹³¹ I			0.4	0.1
²³⁵ U			0.7	0.3
³⁵ S*	1000	1000	0.2	0.04
⁶⁰ Co			1	0.2
⁸⁹ Sr			0.7	0.1
¹⁰³ Ru			0.1	0.04
¹³⁴ Cs			0.5	1
¹³⁷ Cs			0.4	0.7
¹⁴⁴ Ce			1	0.3
¹⁹² Ir			0.3	0.08
³ H**			0.002	0.02
¹⁴ C			0.03	0.3
⁹⁹ Tc	0.2	0.4		

* This represents the value for organically bound sulphur.

** This represents the value for organically bound tritium.

See for "Scientific justification for the Guideline Levels" (Annex 1) and the "Assessment of human internal exposure when the Guideline Levels are applied" (Annex 2).

VINYL CHLORIDE MONOMER

Reference to JECFA: 28 (1984)
 Toxicological guidance: Provisional Acceptance (1984, the use of food-contact materials from which vinyl chloride may migrate is provisionally accepted, on condition that the amount of the substance migrating into food is reduced to the lowest level technologically)
 Residue definition: Vinylchloride monomer
 Synonyms: Monochloroethene, chloroethylene; abbreviation VC or VCM
 Related Code of Practice: Code of Practice for Source Directed Measures to Reduce Contamination of Foods with Chemicals (CAC/RCP 49-2001)

Commodity/Product Code	Product Name	Level mg/kg	Suffix	Type	Reference	Notes/Remarks for Codex Alimentarius
	Food	0.01		GL		The GL in food packaging material is 1.0 mg/kg.

Vinylchloride monomer is the main starting substance for the manufacture of polymers which are used as resins, as packaging material for foods. Vinyl chloride is not known to occur as a natural product. Residues of VCM may be still present in the polymer. Vinyl chloride is considered by IARC to be a human carcinogen (as has been shown in occupational exposure situations).

厚生労働科学研究費補助金 平成 16～18 年度総合研究報告書 「食品中のカビ毒の毒性および暴露評価に関する研究」(概要)

- 1 アフラトキシンの毒性
急性毒性、生殖毒性、免疫毒性、遺伝毒性から評価されている。
- 2 食品中のトータルアフラトキシン(TAF)の汚染実態
 - (1) 不検出：胡麻油、米、ポップコーン、豆がし、コーンフレーク、生トウモロコシ、スイートコーン、そば、せんべい、ビール
 - (2) 検出：ピーナッツ、チョコレート、ピスタチオ、はと麦、そば粉、香辛料、ココア、ピーナッツバター、アーモンド、コーングリッツ
 - ・はと麦で AFTB1 9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を含んでいたもの以外は、概ね低濃度であった。
 - ・3年間で測定した検体数の平均汚染濃度は、いずれの汚染食品からも 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を超える汚染濃度は検出されなかった。
 - ・コーングリッツ、ピスタチオ、そば粉、香辛料は、Bグループ汚染が主流と考えられたが、それ以外はBGグループが多い。
 - ・ピーナッツでは、BグループよりGグループの方が汚染濃度が高い現象が見られた。
- 3 アフラトキシンの暴露評価
年齢構成比で重み付けした日本人全体のアフラトキシシン B1 (AFB1) の暴露量は、99.9 パーセントイル値が、もっとも安全側をとったシナリオである「AFB1 のみ」の規制の場合で 2.06ng/kg/day であり、もっとも少なめに見積もられる「AFB1 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$, TAF 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 」の規制の場合で 1.88ng/kg/day であった。
- 4 考察
 - (1) トータルアフラトキシシンとして基準値を設定する方法は、AFB1 以外のアフラトキシシン類による発がん性をも含めた健康被害を未然に防止する目的では妥当であるといえる。
 - (2) ピーナッツバターは、スーダンのアフラトキシシン汚染地帯においては、肝臓がんのリスク因子であることが見いだされていることから、我が国における消費形態の調査を踏まえた対応が必要である。
 - (3) アフラトキシシンの暴露推定では、現在の規制 (AFB1 のみの規制) 状況においては、規制の有無において顕著な差異は認められなかったが、これは我が国に流通する食品においては AFB1 の含有量が、設定した規制値を超えるものの割合が少ないためと考えられる。この結果は、現在の規制が有効に機能していることを強く支持している。
 - (4) 今回の結果を、1ng/kg/day の摂取で B 型肝炎ウィルス感染者において 0.3 人/10 万人/年の肝がんの発生リスクかあるという報告から評価すると、日本人においてアフラトキシシン暴露による肝がん発生のリスクは十分小さいものと考えられる。

落花生のアフラトキシンBGグループ汚染状況の推移

表 4-1 ピーナッツの主要輸入国と命令検査検体数

Year	China (Large type)	China (Small)	S. Africa	U.S.A
1972-1989	none	112	159	450
2002	1,328	386	378	298
2003	1,814	550	449	262
2004	1,683	621	207	170
2005	1,428	590	298	137
2006	1,645	576	252	138

表 4-3 命令検査においてアフラトキシンが検出された China (Large type)の割合と各アフラトキシンの比率

Year	percentage of each aflatoxin (%)			
	AFB1	AFB2	AFG1	AFG2
2002	15.70	0	69.1	15.3
2003	14.10	3.1	66.8	16
2004	18.50	2.5	63.9	15.1
2005	39.30	6.2	41.6	13
2006	16.40	2.8	65.7	15.1

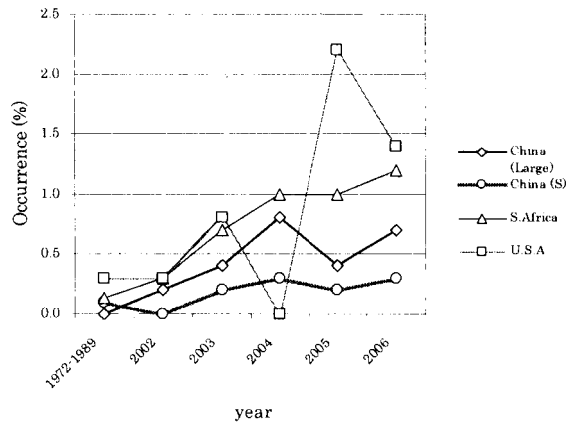
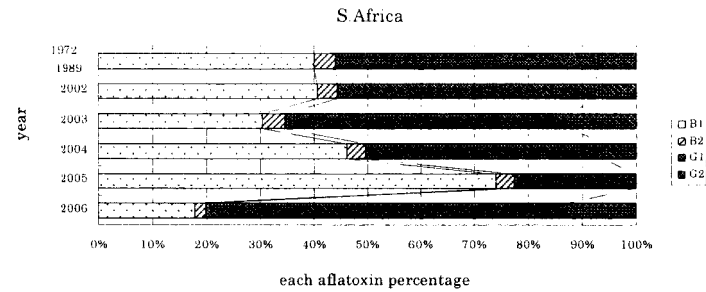
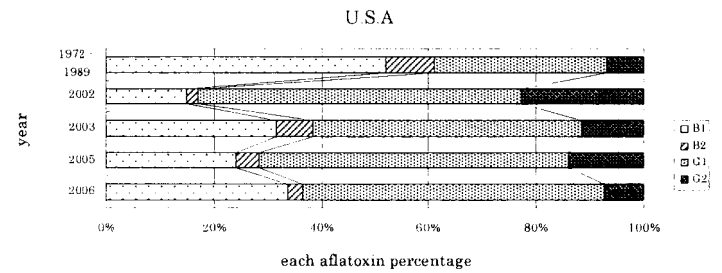
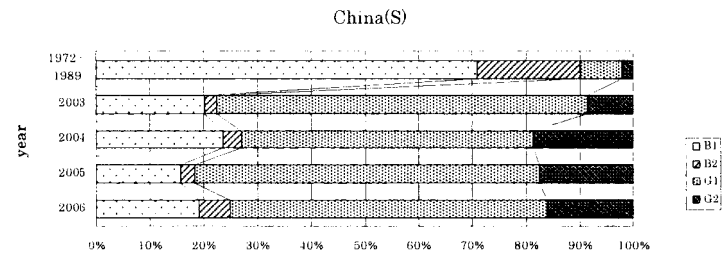


図4-1 命令検査ピーナッツにおけるアフラトキシンBGグループ汚染頻度



輸入主要国の小粒ピーナッツの各アフラトキシン比率

コーデックス委員会及び各国のアフラトキシン規制状況

- 日本（昭和46年3月16日付環食第128号）
 全ての食品 不検出（B1）

- コーデックス委員会（CODEX STAN 193-1995, REV. 3-2007）

落花生（加工原料用）	15ppb (total)
乳	0.5 ppb (M1)
直接消費用木の実（アーモンド、ヘゼルナッツ、ピスタチオ）	10ppb (total) *
加工用木の実（アーモンド、ヘゼルナッツ、ピスタチオ）	15ppb (total) *

*2008年7月総会にて最終採択

- アメリカ（Compliance Policy Guides）

食品	ppb
全ての食品	20 (total)
ブラジルナッツ	20 (total)
落花生及び加工品	20 (total)
ピスタチオ	20 (total)
牛乳	0.5 (M1)

- オーストラリア（Food Standards Code 1.4.1）

食品	ppb
落花生	15(total)
ソリーナッツ	15(total)

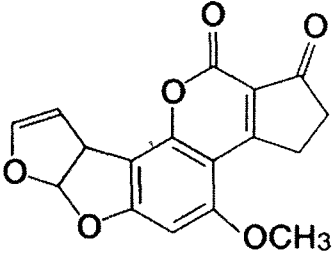
○ EU (COMMISSION REGULATION (EC) No 1881/2006)

(ppb)

	B1	Total (B1+B2+ G1+G2)	M1
2.1.1 落花生であって、人が直接食べる、または食品の原材料として用いられる前に、選別やその他の物理的処理が行われるもの	8.0	15.0	
2.1.2 ナッツ類であって、人が直接食べる、または食品の原材料として用いられる前に、選別やその他の物理的処理が行われるもの	5.0	10.0	
2.1.3 落花生、ナッツ類及びそれらの加工品で人が直接食べるもの、または食品の原材料として用いられるもの	2.0	4.0	
2.1.4 乾燥果実であって、人が直接食べる、または食品の原材料として用いられる前に、選別やその他の物理的処理が行われるもの	5.0	10.0	
2.1.5 乾燥果実及びそれらの加工品で人が直接食べるもの、または食品の原材料として用いられるもの	2.0	4.0	
2.1.6 穀類及びそれらの加工品（穀類の加工品を含む製品を含む）（2.1.7、2.1.10、2.1.12の食品を除く）	2.0	4.0	
2.1.7 トウモロコシであって、人が直接食べる、または食品の原材料として用いられる前に、選別やその他の物理的処理が行われるもの	5.0	10.0	
2.1.8 生乳、加熱処理乳及び乳を原材料とする食品の原料乳			0.050
2.1.9 以下の種類のスパイス類 唐辛子類（乾燥したものであって、チリ、チリパウダー、粉唐辛子、カイエン、パプリカを含む） コショウ類（白及び黒コショウを含む） ナツメグ ショウガ ターメリック	5.0	10.0	
2.1.10 穀類を原材料とする食品及び乳幼児用ベビーフード	0.10		
2.1.11 調整粉乳及びフォローアップ調製粉乳（乳幼児用乳及びフォローアップ乳を含む）			0.025
2.1.12 乳幼児向け特殊医療目的の栄養食品	0.10		0.025

アフラトキシンに関するリスクプロファイル

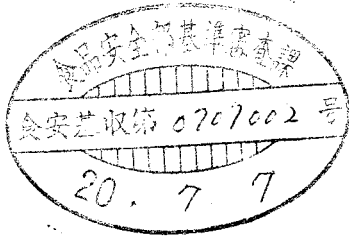
平成20年6月22日

	項 目	内 容
1	ハザードの名称/別名	アフラトキシン(Aflatoxin)
2	物質名(IUPAC)	N/A
3	CAS 名/CAS 番号	AFB ₁ : Cyclopenta(c)furo(3',2':4,5)furo(2,3-h)(1) benzopyran-1,11-dione,2,3,6a,9a-tetrahydro-4-methoxy-, (6aR-cis)- / <u>1162-65-8</u> AFB ₂ : <u>7220-81-7</u> AFG ₁ : <u>1165-39-5</u> AFG ₂ : <u>7241-98-7</u>
4	分子式/構造式	AFB ₁ : C ₁₇ H ₁₂ O ₆  AFB ₂ : C ₁₇ H ₁₄ O ₆ AFG ₁ : C ₁₇ H ₁₂ O ₇ AFG ₂ : C ₁₇ H ₁₄ O ₇
5	産生菌	<i>Aspergillus flavus</i> (AFB ₁ , AFB ₂), <i>A. parasiticus</i> (AFB ₁ , AFB ₂ , AFG ₁ , AFG ₂) <i>B. A.nomius</i> (AFB ₁ , AFB ₂ , AFG ₁ , AFG ₂) <i>A. nomius</i>
6	基準値、その他のリスク管理措置	(1)国内 食品衛生法第6条 第2号により規制。 食品中に検出されてはならない (2)海外 Codex : 加工用落花生 15 μg/kg(AFB ₁ + B ₂ + G ₁ + G ₂) 乳 0.5 μg/kg(AFM ₁) 米国 : 全食品 20 μg/kg (AFB ₁ + B ₂ + G ₁ + G ₂) EU : 加工用落花生 15.0 μg/kg(AFB ₁ + B ₂ + G ₁ + G ₂) 8.0 μg/kg(AFB ₁) 等 オーストラリア: 全食品 5 ng/g (AFB ₁ + B ₂ + G ₁ + G ₂) オーストラリア: 落花生 15 μg/kg(AFB ₁ + B ₂ + G ₁ + G ₂) ツリーナッツ 15 μg/kg(AFB ₁ + B ₂ + G ₁ + G ₂) その他、70 か国以上で食品・飼料に規制値を設定(g)2-3

7	ハザードが注目されるようになった経緯	七面鳥 X 病事件(1960 年)
8	汚染実態の報告	
	(1)国内	市販の殻付きピーナッツ、ピーナッツ、粉ピーナッツ、コーングリッツ、ポップコーン、スイートコーン、コーンフレーク、生とうもろこし、ゴマ油、米、ソバからは検出されなかったが、ピーナッツバターの一部より 3µg/kg 未満の濃度が検出された。(h)
	(2)海外	インド・東南アジア・アフリカでトウモロコシが高濃度に汚染される例が報告されており、中毒事件(急性毒性・ライ症候群・原発性肝臓ガン)が多く発生している。
9	分析及びサンプリング法	
	(1)分析法	クロロホルム、メタノールまたはアセトニトリルに少量の水を加えた溶媒で抽出し、液液分配またはシリカゲル等で精製される。HPLC, LC/MS 及び薄層クロマトグラフィーで解析。
	(2)サンプリング法	負の二項分布をもとにしたサンプリング法を使用。
10	毒性評価	
	(1)吸収、分布、排出及び代謝	
	① 経口摂取	
	② 吸入摂取	
	③ 分布	
	④ 排出	経口摂取量の 0.9%が乳中に 20%が尿中に排泄。
	⑤ 代謝	(1) AFB ₁ は体内で代謝され AFM ₁ 、AFP ₁ 、AFQ ₁ 、AFL に変換される。(2) 肝臓でチトクロム P450 により AFB ₁ -8,9-epoxide を生成。
	⑥ 移行	AFB ₁ の代謝物 AFM ₁ が乳に移行
	⑦ 毒性学上重要な化合物	AFM ₁ (AFB ₁ の代謝物であるが毒性があり、牛の乳に排泄される為、2001 年コーデックス委員会で基準値が採択された(0.5µg/kg)。
	(2)急性毒性	
	① LD ₅₀	0.3 mg / kg (AFB ₁ : 経口、ウサギ)(a)
	② 標的器官/影響	肝臓
	(3)短期毒性研究	
	① 短期毒性に関する最も低い濃度	N/A
	② 標的器官/影響	N/A
	(4)長期毒性研究	
	① 遺伝毒性	
	i) 遺伝毒性に関する最も低い濃度	25-200 ng (AFB ₁ : Ames 試験、サルモネラ)(b)
	ii) 標的器官/影響	N/A

	② 発癌性	
	i) 発癌性に関する最も低い濃度	1 ng/kg bw/day(BC 型肝炎ウイルス感染者:1 年間に 10 万人に 0.3 人)
	ii) 標的器官/影響	肝臓/ガン発生
	iii) IARC グループ	実験動物: Sufficient evidence(十分な証拠):アフラトキシンの混合物, AFB ₁ , AFG ₁ Limited evidence(限定的な証拠): AFB ₂ Inadequate evidence (不十分な証拠): AFG ₂ ヒト: group 1(人に対して発がん性を示す):アフラトキシンの混合物(c)
	③ 生殖毒性	
	i) 生殖毒性に関する最も低い濃度	N/A
	ii) 標的器官/影響	N/A
	④ 催奇形性	
	i) 催奇形性に関する最も低い濃度	0.8 ng/kg bw/day(妊娠中、マウス)(d)(e)
	ii) 標的器官/影響	肝臓/脂肪の沈着
	⑤ その他の毒性	
	i)その他の毒性に関する最も低い濃度	300 ug/kg bw(4週間、ラット)(d)(f)
	ii) 標的器官/影響	細胞性免疫の低下
11	耐容量	
	(1)耐容摂取量	
	① PTDI/PTWI/PTMI	提示されていない。 ベンチマークドーズ(BMDL) ラット BMDL 10-170 ng/体重 kg/日 ヒト BMDL 10-870 ng/体重 kg/日、 BMDL1-78 ng/体重 kg/日 (i)
	② PTDI/PTWI/PTMI の根拠	N/A
	③ 安全係数	N/A
	(2)急性参照値	
	① ARfD	N/A
	② ARfD の根拠	N/A
	③ 安全係数	N/A
12	暴露評価	
	(1)推定一日摂取量	99.9 パーセンタイル値が 2.06ng/kg/day (j)
	(2)推定方法	モンテカルロ法
13	備考	
	(1)出典・参照文献	(a) Pier AC: Major biological consequences of aflatoxicosis in animal production. J Anim Sci 70:

		<p>3964-3967 (1992)</p> <p>(b) Wong JJ, et al: Proc Natl Acad Sci USA 73: 2241-2244 (1976)</p> <p>(c) IARC, 56 (1993)</p> <p>(d) WHO Food Additives series, 40 (1998)</p> <p>(e) Ankrah NA, et al: Comparative effects of aflatoxins G1 and B1 at levels within human exposure limits on mouse liver and kidney. West Afr J Med 12:105-109 (1993)</p> <p>(f) Raisuddin S, et al: Immunosuppressive effects of aflatoxin in growing rats. Mycopathologia 124:189-194 (1993)</p> <p>(g) FAO Food and Nutrition Paper (2003)</p> <p>(h) 厚生労働科学研究、200401122A (2004)</p> <p>(i) EFSA report (2007)</p> <p>(j) 厚生労働科学研究費補助金（食品の安全性高度化推進研究事業）平成18年度総合・分担報告書</p>
	(2)その他	



府 食 第 7 4 8 号
平成 2 0 年 7 月 3 日

厚生労働大臣

舛添 要一 殿

食品安全委員会

委員長 見上 彪

食品健康影響評価の結果の通知について

平成 1 5 年 7 月 1 日 付 け 厚 生 労 働 省 発 食 安 第 0 7 0 1 0 2 1 号 を も っ て 貴 省 か ら 当 委 員 会 に 意 見 を 求 め ら れ た 「 食 品 か ら の カ ド ミ ウ ム 摂 取 の 現 状 に 係 る 安 全 性 確 保 に つ い て 」 に 係 る 食 品 健 康 影 響 評 価 の 結 果 は 下 記 の と お り で す の で 、 食 品 安 全 基 本 法 （ 平 成 1 5 年 法 律 第 4 8 号 ） 第 2 3 条 第 2 項 の 規 定 に 基 づ き 通 知 し ま す 。

な お 、 食 品 健 康 影 響 評 価 の 詳 細 は 別 添 の と お り で す 。

記

カドミウムの耐容週間摂取量を $7\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週とする。

6.2.4	呼吸器への影響	31
6.2.4.1	上気道	31
6.2.4.2	下気道	31
6.2.5	高血圧及び心血管系への影響	32
6.2.6	発がん	33
6.2.7	生育不良	34
6.2.8	神経・内分泌・生殖系	35
7	これまでの国際的関等での評価	36
7.1	IARC	36
7.2	JECFA	36
7.3	WHO 飲料水残留アミン類	37
7.4	米国環境保護庁 (USEPA)	37
7.4.1	経口摂取用量 (RID)	37
7.4.2	発がん性	37
8	食品残留影響評価	42
8.1	有害性の確認	42
8.1.1	腎臓への影響	42
8.1.2	呼吸器への影響	42
8.1.3	ウレミ毒素代謝及び骨への影響	42
8.1.4	発がん性	42
8.1.5	高血圧及び心血管系への影響	43
8.1.6	内分泌及び生殖腺への影響	43
8.1.7	神経系への影響	43
8.2	暴露評価	43
8.2.1	暴露評価	43
8.2.1.1	物理学的指標	43
8.2.1.2	カリウム摂取量	44
8.2.2	暴露指標	44
8.2.3	暴露指標と影響指標の関連	45
8.2.3.1	尿中ウレミ毒素排泄量を暴露指標とした疫学調査	45
8.2.3.2	摂取量を暴露指標とした疫学調査	47
8.2.3.3	JECFA による評価から推定した暴露量	48
8.2.3.4	日容摂取量の設定	49
8.3	日本人の暴露	49
8.4	ハイリスクグループ	50
9	結論	50
10	まとめ及び今後の課題	51
参考文献	52	
添付文庫	53	
明添	66	
環境及び職業上の化学物質曝露と腎臓病の発症		
環境曝露による健康影響	66	
1.1 尿中尿素窒素	66	
1.2 血中尿素窒素	68	
1.3 糸状体補片形成	69	
1.4 秋田県小坂町	70	
1.5 味噌果樹場	70	

1.6 全国規模の研究	71
1.7 中国の日本の調査	72
1.8 カルキウム Cadmisel 調査	73
1.9 カルキウム、OSCAR 調査	74
1.10 釜山 Shinham 工場	74
1.11 北沢川	75
1.12 岡山	75
1.13 中国	76
2 職業上の暴露	76
2.1 労働者の健康と環境	77
2.2 小坂町	79

食品衛生関係

2003年	7月	1日	厚生労働大臣より食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0701021号）、関係書類の接受
2003年	7月	18日	第3回食品安全委員会（要請事項説明）
2003年	10月	10日	第1回汚染物質専門調査会
2003年	12月	10日	第2回汚染物質専門調査会
2005年	12月	2日	第11回汚染物質専門調査会
2006年	3月	14日	第12回汚染物質専門調査会
2006年	7月	27日	第13回汚染物質専門調査会
2006年	10月	31日	第14回汚染物質専門調査会
2006年	12月	26日	第15回汚染物質専門調査会
2007年	1月	23日	第16回汚染物質専門調査会
2007年	7月	3日	第17回汚染物質専門調査会
2007年	10月	2日	第1回化学物質・汚染物質専門調査会
2007年	11月	28日	第1回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2008年	1月	16日	第2回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2008年	5月	13日	第3回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2008年	5月	29日	第240回食品安全委員会（報告）
2008年	5月	29日	より2008年6月27日 国民からの御意見・情報の募集
2008年	7月	1日	化学物質・汚染物質専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2008年	7月	3日	第245回食品安全委員会（報告） （同日付で厚生労働大臣に通知）

食品安全委員会委員名簿

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

*：2007年2月1日から
**：2007年4月1日から

化学物質・汚染物質専門調査会

(2005年9月30日まで)	(2007年9月30日まで)
安藤正典	安藤正典
井口 弘	井口 弘
大前和幸	圓藤陽子
香山不二雄	大前和幸
川村 孝	香山不二雄
佐藤 洋（座長）	川村 孝
菅原和夫	佐藤 洋（座長）
千葉白子	千葉白子
津金昌一郎	津金昌一郎
遠山千春	遠山千春
富永祐民	広瀬明彦
前川昭彦	前川昭彦

食品衛生委員会委員名簿（汚染物質専門調査会）

(2007年10月1日から)		
佐藤 洋*（座長）		
立松正衛（座長代理）		
阿部宏喜	香山不二雄*	遠山千春**
安藤正典*	川村 孝*	永沼 章
井口 弘*	河野公一	長谷川隆一*
圓藤吟史*	佐々木久美子	広瀬明彦*
圓藤陽子*	渋谷 淳	前川昭彦*
太田敏博	千葉白子**	安井明美
大前和幸*	津金昌一郎*	鷗湖英機
奥田晴宏		

※：幹事会
*：汚染物質部会

カドミウムは、原子番号 48、元素記号 Cd、原子量 112.411、密度 8.65g/cm³ (25℃) の銀白色の重金属であり、土壌中、水中、大気中の自然界に広く分布している。このため、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。過去、我が国においては、鉱山を汚染源とするカドミウム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た。これまでの知見から、カドミウムの長期低濃度曝露における食品健康影響評価のためには、因果関係が証明されている腎臓での近位尿細管機能障害を指標とすることがもっとも適切である。

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、ヒトの健康に悪影響を及ぼさないカドミウム摂取量として算出された量は 14.4µg/kg 体重/週以下であった。また、別の疫学調査結果から、非汚染地域の対照群と比較して 7µg/kg 体重/週前後のカドミウム曝露を受けた住民に過剰な近位尿細管機能障害が認められなかった。これらのことから、カドミウムの耐容週間摂取量は、総合的に判断して 7µg/kg 体重/週に設定した。

現在、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、1970 年代後半以降、大幅に減少してきており、導き出された耐容週間摂取量の 7µg/kg 体重/週よりも低いレベルにある。また、近年、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も減少してきている。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。

物性、化学的性質

原子番号 48、元素記号 Cd、原子量 112.411、12 (2B) 族、同位体 (106 (1.25%)、108 (0.89%)、110 (12.49%)、111 (12.80%)、112 (24.13%)、113 (12.22%)、114 (28.73%)、116 (7.49%))、密度 8.65g/cm³ (25℃)、単体で銀白色。単体の融点は 320.8℃、沸点は 765℃であり、いずれも金属元素の中では低い (文献 1-1)。

気化したカドミウムは、大気中で速やかに酸化され、フューム¹を生じる。

採鉱、加工及び用途

カドミウムは、自然界で純度の高い鉱石としては見当たらず、亜鉛鉱石中に亜鉛の 1/200 程度の濃度で含まれている。通常、亜鉛生産の副産物として生産されてきた。1817 年にはじめて炭酸亜鉛から精製が行われ、1920 年代以降、カドミウム電気鍍金の発展にともなって商業生産の重要性が高まり、急速に生産量が増大した (文献 2-1)。

カドミウムの主な用途は、ポリ塩化ビニル (PVC) の安定剤、プラスチック・ガラス製品の着色料、ニッケル・カドミウム蓄電池の電極材料、様々な合金の成分となっている。

3 分布と移動

3.1 自然界に及ぼす存在と循環

カドミウムは、地球の地殻に広く分布するが、その平均濃度が約 0.1mg/kg であり、クラーク数²が比較的小さい元素である。堆積岩にしばしば高濃度に蓄積され、海底のリン鉱岩に 15mg/kg 程度含まれている (文献 3-1)。風化作用により年間 1 万 5 千トンのカドミウムが海洋に流入すると推測されている (文献 3-2)。大気へのカドミウム放出源は、主に火山活動であり、地球規模での放出量の推計は困難であるが、年間 500 トン程度と見積もられている (文献 3-3)。

海洋のカドミウム濃度の垂直分布は、表層で低く、深くなるにつれて高くなる。これは、栄養塩類の濃度分布パターンに対応している (文献 3-4)。カドミウムは、栄養塩類と同様に表層の植物プランクトンに吸収され、生物の死骸などの有機物として深層へ輸送される。これと対照的に湧昇流が発生する海域では、深層から輸送される栄養塩類と同様に表層のカドミウム濃度が増加する (文献 3-4、3-5、3-6)。このように海洋におけるカドミウム濃度の鉛直分布は、有機物の沈降や湧昇流の影響を受けて変化すると考えられている。

3.2 水系から土壌への堆積

カドミウムは、大部分が土壌粒子等に急速に吸着され、一部が水に溶解する。鉱工業地などから河川へ流出したカドミウムは、河川流域に広がって土壌汚染地域を拡大する。カドミウムによる土壌汚染は、洪水、灌漑用水、浚渫された堆積物の処分等を通じて更に拡大する (文献 3-7、3-8、3-9)。

3.3 土壌から植物への移行

土壌中のカドミウムは、植物に吸収される。 (文献 3-10、3-11)。植物のカドミ

¹ フューム：ガス状となった物質が空気中で微細粒子となったもの。有機物の場合は、不完全燃焼により発生する粒子とガスの混合体は煙と呼ばれ、この粒子がフュームに相当する。

² クラーク数：地球の地殻中に存在する元素の平均重量パーセント。

ウム蓄積に影響を及ぼす重要な要因としては、土壌のカドミウム濃度と pH である（文献 3-12）。土壌の pH が上昇すると、土壌粒子のカドミウム吸着性が大きくなり、土壌粒子中のカドミウム濃度を増大させ、逆に土壌溶液中のカドミウム濃度を減少させることから、植物のカドミウム吸収は低下する。

土壌と土壌溶液中のカドミウム分配に影響を及ぼす他の要因としては、陽イオン交換容量や、マンガンや鉄の水酸化物、有機物、炭酸カルシウムの含有量などが考えられており、水田においては、土壌の酸化還元電位が影響を及ぼすことも報告されている。

4.1 水圏生物・地・生物への移行

水圏生態系において、湧昇流が発生する海域における植物プランクトン中のカドミウム濃度は高く（文献3-5）、カドミウム汚染が少ない沿岸域におけるプランクトン食性の軟体動物にも高濃度のカドミウムを蓄積しているものがある（文献3-13）。例えば、ニュージーランドのカキにおいて、8mg/kg 湿重量のカドミウムの蓄積が記録されている（文献3-14）。また、カニやロブスターのような食用の甲殻類の肝臓³などにおいても、高濃度のカドミウムが蓄積されているものもある（文献3-15）。

海鳥や海棲ほ乳類の腎臓や肝臓におけるカドミウム濃度は、著しく高い（文献3-16、3-17、3-18）。これらの水圏生物は、摂餌習性と寿命が長いことによりカドミウムを体中に蓄積すると考えられている。

陸上のコケと地衣類は、大気中の金属を保持する能力が高いことから、これらの植物中のカドミウム濃度を測定し、カドミウムによる大気汚染の分布を示す地図を作成するために使われた（文献3-19）。

4 土壌からの経路と曝露

4.1 吸入曝露

吸入曝露では、カドミウムが粉じんやフェームとして呼吸器に直接入って吸収され、血液中に移動して体を循環する。吸入曝露には、職業曝露と喫煙による曝露がある。職業曝露の場合、鉱山や精錬工場などの労働環境で粉じんやフェームを吸入するとともに、他の重金属にも複合的に曝露されていると考えられている。

喫煙による曝露の場合、たばこの煙の中にカドミウムが多く含まれていることから、喫煙する人は喫煙しない人よりもカドミウム曝露量が多くなると考えられている（4.3.1 喫煙からの曝露量を参照）。

4.2 経口曝露

4.2.1 飲料水からの曝露

飲料水からのカドミウム曝露量は、表層水または地下水を利用している場合、地殻及び土壌のカドミウムレベルに大きく左右される。特に、鉱山の廃坑、鉱滓貯留場所などからの地下水や雪解け水としてしみ出してくる表層水を飲料水とする場合、その水は世界保健機関（WHO）の飲料水基準⁴を超える場合もある。

米国ワシントン州オカノガン郡の廃坑からの水には、カドミウムが 0~5µg/L、ヒ素が 1~298µg/L 含まれており、この水源を利用する人の発がんリスク及びそれ以外の健康障害のリスクが高いとの報告がある（文献 4-1）。韓国の金銀鉱山の廃坑の下水

の農業用地の土壌中平均重金属濃度はヒ素 230mg/kg、カドミウム 2.5mg/kg であり、鉱山近辺の小川を水源とする飲料水中の濃度は、ヒ素 246µg/L、カドミウム 161µg/L であり、明らかに基準を超えた汚染が存在している（文献 4-2）。

水源となる地下水、雪解け水、地表水のカドミウム汚染レベルの違いにより曝露量が異なるが、一般的に飲料水中のカドミウム濃度は低い。我が国のように法律によって水質基準が設定され、水質検査などの管理が義務づけられている国や地域では飲料水によるカドミウム曝露が問題になることはない。

4.2.2 食品からの曝露

日本における食品に含まれるカドミウムについて、農林水産省が行った全国調査の結果（文献4-3、4-4）によると、特に貝類、頭足類などの内臓にはカドミウムが多く含まれる（表1）。日本人は米飯の摂取量が多いため、米摂取によるカドミウム曝露量の割合が高い。図1に各国において50以上のコメのカドミウムを分析した結果を示した。日本産の米1kg中に含まれるカドミウム量は、平均して0.06mg（ppm）であり、外国産の米1kg中に含まれるカドミウム量は、文献情報によれば、平均して0.01~0.2mgである（文献4-5）。

食品中のカドミウム濃度は各国で調べられている（表2）。米国における非汚染地産の未加工農作物のカドミウム全国調査の結果（文献4-6、4-7）、カドミウムがほとんどの食材に含まれることが明らかになった（表3）。

カドミウムで汚染された土地で育った農作物は通常のものと比較して高い濃度のカドミウムを含んでいる。英国の3汚染地域で育った野菜のカドミウム濃度を比較したところ、土壌のカドミウム濃度が著しく高いShiphamで高い数値を示している（表4）。主食となるジャガイモは3汚染地域で同様の数値を示し、これらは、表2及び表3の調査結果より約5倍高かった。

表1 日本における食品に含まれるカドミウムの実態調査

食品	検体数	カドミウム濃度 (mg/kg 湿重量)		
		最小値	最大値	平均値
米 (玄米)	37,250	< 0.01	1.2	0.06 (中央値: 0.04)
小麦	381	< 0.01	0.47	-
大豆	462	< 0.01	0.66	-
小豆	14	< 0.01	0.03	-
ホウレン草	329	< 0.01	0.49	-
キャベツ	101	< 0.01	0.01	-
白菜	106	< 0.01	0.06	-
レタス	88	< 0.01	0.08	-
玉葱	103	< 0.01	0.07	-
ジャガイモ	23	< 0.01	0.06	-
さつまいも	31	< 0.01	0.01	-
さといも	217	< 0.01	0.33	-
ごぼう	123	< 0.01	0.23	-
ニンジン	31	< 0.01	0.04	-
大根	101	< 0.01	0.05	-
なす	290	< 0.01	0.17	-
トマト	130	< 0.01	0.05	-
ピーマン	130	< 0.01	0.04	-
キュウリ	81	< 0.01	0.02	-

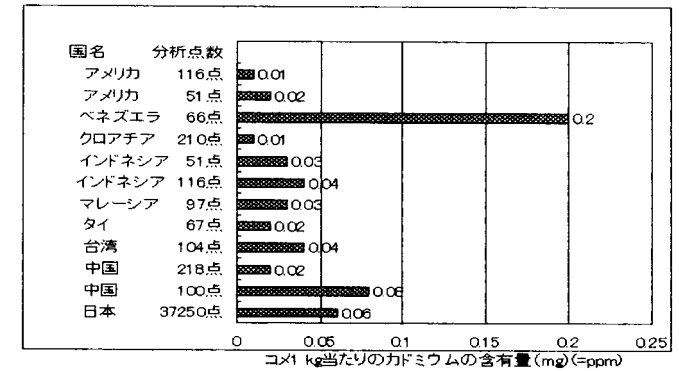
³ 肝臓：節足動物や軟体動物の消化管の中腸部分に開口する盲嚢状の器官のことで、中腸腺とも呼ばれる。カニのいわゆる蟹味噌やイカの塩辛に用いるワタなどがこれに相当する。

⁴ 飲料水基準：後述の「7.3 WHO 飲料水水質ガイドライン値（第2版及び第3版）」参照。

かぼちゃ	23	< 0.01	0.01	-
ブロッコリー	32	< 0.01	0.04	-
メロン	23	< 0.01	0.02	-
いちご	50	< 0.01	0.04	-
なし	42	< 0.01	0.03	-
牛肉	116	< 0.01	0.05	-
豚肉	121	< 0.01	0.07	-
鶏肉	26	< 0.01	0.03	-
アワビ	15	0.02	0.07	0.04
アワビ (内臓)	15	2.2	5.6	3.1
ホタテ (貝柱)	57	0.01	0.51	0.12
ホタテ (うろ)	72	1.3	16.0	5.8
マガキ	45	0.10	0.68	0.30
サザエ	15	< 0.01	0.10	0.05
サザエ (内臓)	15	1.2	9.5	4.7
シジミ	64	0.03	0.77	0.37
ハマグリ	48	0.02	0.14	0.07
アサリ	51	0.02	0.17	0.06
マダコ	24	< 0.01	0.07	0.01
スルメイカ	56	0.03	1.3	0.29
スルメイカ (肝臓)	41	6.6	96.0	33.9
イカ塩辛	30	0.09	9.9	2.6
カツオ	15	< 0.01	0.04	0.01
カツオ塩辛	10	0.17	1.1	0.64
マイワシ	15	< 0.01	0.03	0.01
ガザミ	30	< 0.01	0.29	0.07
ガザミ (内臓)	30	0.09	1.9	0.69
クルマエビ	35	< 0.01	0.41	0.04
ケガニ	30	0.02	0.17	0.08
ケガニ (内臓)	15	0.79	3.5	2.0
ベニズワイガニ	30	0.04	0.48	0.16
ベニズワイガニ (内臓)	15	2.3	23.0	11.7
ホッコクアカエビ	45	0.02	0.57	0.11
ウニ	45	0.02	0.34	0.17
ウニ塩辛	6	< 0.05	0.21	0.09

※ 「農林水産省 (2002) 農作物等に含まれるカドミウムの実態調査について」及び「水産庁 (2003) 水産物に含まれるカドミウムの実態調査について」から引用 (文献 4-3、4-4)

図 1 日本産と外国産の米中カドミウム含有量 (平均値)



※ 食品中のカドミウムに関する情報 (文献 4-5) より引用

表 2 国別食品中カドミウム濃度

(単位: $\mu\text{g}/\text{kg}$ 湿重量)

食 品	英国 ^a	フィンランド ^b	スウェーデン ^c	デンマーク ^d	オランダ ^e
パン、シリアル	20-30	20-40	31-32	30	25-35
肉類	< 20-30	< 5-5	2-3	6-30	10-40
内臓等					
豚の腎臓	450	180	190	1000	
豚の肝臓	130	70	50	100	
魚介類	< 15	< 5-20	1-20	14	15
卵	< 30	< 4	1	< 10	2
乳製品	< 20-30	< 3-20	1-23	< 30	10-30
砂糖・ジャム	< 10	< 10	3	30	5
果物	< 10	< 2	1-2	11	5
野菜					
キャベツ	< 10	5	4	10	
カリフラワー	< 20	10	10		
ホレン草	120	150	43		
ブロッコリー	10	10			
豆類	< 10-30	< 2-30	1-4	15	
レタス	< 60	50	29	43	
ジャガイモ	< 30	30	16	30	30
ニンジン	< 50	30	41		

^a Bucke et al. (1983) より引用 (文献 4-8)

^b Koivistoinen (1980) より引用 (文献 4-9)

^c Jorhem et al. (1984) より引用 (文献 4-10)

^d Andersen (1979) より引用 (文献 4-11)

^e RIVM (1988) より引用 (文献 4-12)

表3 米国の農作物中カドミウム濃度

農作物	検体数	カドミウム濃度 (mg/kg 湿重量)		
		中央値	最小値	最大値
米	166	0.0045	< 0.001	0.23
ピーナッツ	320	0.060	0.010	0.59
大豆	322	0.041	0.002	1.11
小麦	288	0.030	< 0.0017	0.207
ジャガイモ	297	0.028	0.002	0.18
ニンジン	207	0.017	0.002	0.13
玉葱	230	0.009	0.001	0.054
レタス	150	0.017	0.001	0.160
ホウレン草	104	0.061	0.012	0.20
トマト	231	0.014	0.002	0.048

※ Wolnik et al (1983, 1985) より引用 (文献4-6、4-7)

表4 英国の汚染地域で生育した野菜中の平均カドミウム濃度

場所	カドミウム汚染源	(μg/kg 湿重量)		
		キャベツ	葉物野菜	ジャガイモ
Shipham	亜鉛鉱山	250 *	680	130
Walsall	銅精錬所からの排気	73	190	103
Heathrow	下水汚泥	24	180	150

* 中央値

※ WHO (1992) Cadmium, Environmental Health Criteria 134.より引用 (文献4-13)

4.3 暴露

4.3.1 喫煙による暴露

たばこ1本に約1~2μgのカドミウムが含まれており、その約10%が肺に吸入される (文献4-14)。喫煙によって吸入されるカドミウムの約50%が体内に吸収される (文献4-15) と仮定すると、1日に20本喫煙する人は、約1~2μgのカドミウムを吸収すると推定される。

喫煙によって血液中カドミウム濃度及び腎カドミウム濃度が増加する。スウェーデンでは、喫煙者の血液中カドミウム濃度及び腎カドミウム濃度は、非喫煙者の4~5倍及び2~3倍であると報告されている (文献4-16、4-17、4-18、4-19)。

4.3.2 食品からの暴露

4.3.2.1 非汚染地域での一般住民

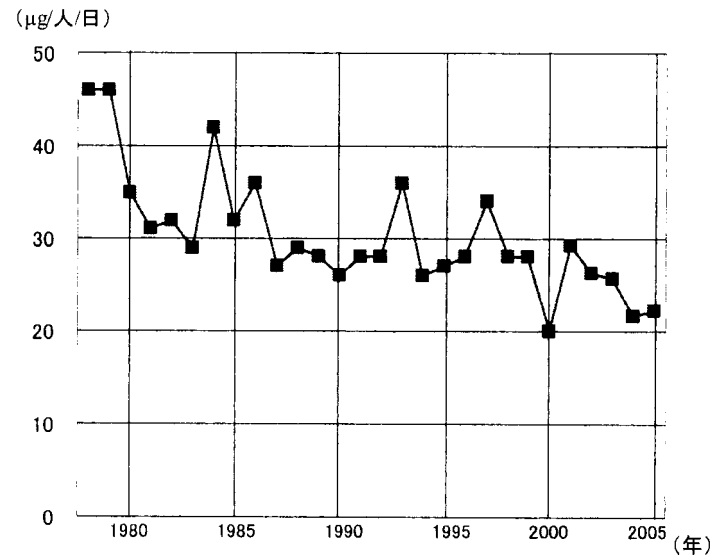
非汚染地域での一般住民の曝露量については、1977年よりWHOによるGlobal Environmental Monitoring System (GEMS) の一環として、国立医薬品食品衛生研究所が地方衛生研究所8~12機関と協力して食品中汚染物質のトータルダイエット・スタディ法 (TDS法)⁶⁾による摂取量調査を実施している。この調査結果によると、カドミ

⁶⁾ トータルダイエット・スタディ法 (TDS法)：広範囲の食品を小売店等で購入し、必要に応じて摂取する状態に加工・調理した後、分析し、食品群ごとに化学物質の平均含有濃度を算出する。これに特定の集団における食品群の平均的な消費量を乗じることにより、化学物質の平均的な摂取量を推定する。マーケットバスケット方式とも呼ばれる。

ウムの摂取量は、1970年代後半に46μg/日であったが、それ以降、かなり減少してきており、2005年に22.3μg/日 (体重53.3kg⁶⁾で2.9μg/kg (体重/週) となっている。また、1996年から2005年までの10年間の平均摂取量は、26.3μg/日 (体重53.3kgで3.6μg/kg 体重/週) であり、FAO/WHO合同食品添加物専門家会議 (JECFA) が設定した暫定耐容週間摂取量 (PTWI) の約50%である (図2)。2005年における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46.5%、魚介類12.8%、野菜・海藻類12.4%、雑穀・芋類12.4%、及び有色野菜類5.2%である (文献4-20、4-21)。

この他、独立行政法人国立環境研究所は平成7年から平成12年までの6年間の国民栄養調査のデータと食品別カドミウム濃度から確率的曝露評価手法 (モンテカルロ・シミュレーション) を適用して、日本人のカドミウム摂取量分布⁷⁾の推計を行っている (図3)。この結果、現状の農水産物のカドミウム濃度においても、日本人のカドミウム摂取量分布は平均値3.47μg/kg体重/週、中央値2.93μg/kg体重/週、範囲0.67~9.14μg/kg体重/週、95パーセンタイル7.33μg/kg体重/週であると報告されている (文献4-22)。

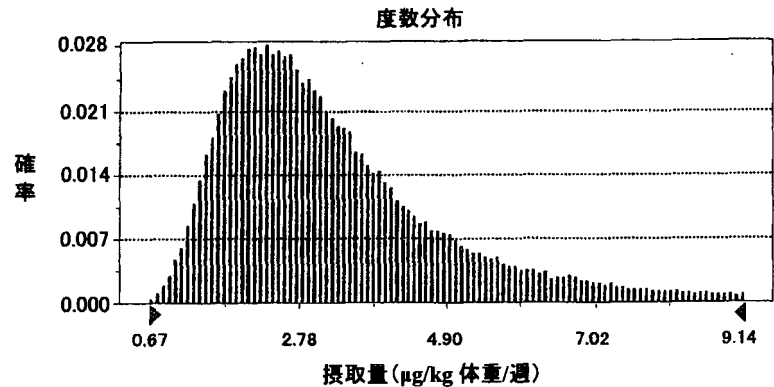
図2 食品からのカドミウム摂取量の推移



※ 日本におけるトータルダイエット調査 (文献4-20) 及び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 (文献4-21) より引用

⁶⁾ 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)。
⁷⁾ 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、統計学的に非常に顕著な差が大きく、非常に確率が低い場合も考慮されている領域である。したがって、実際にはPTWI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3 日本人のカドミウム摂取量の分布



※ 日本人のカドミウム曝露量推計に関する研究より引用（文献4-22）

4.3.2.2 日本における汚染地域の一般住民

現在、国内でもっとも曝露が高いと考えられる地域で食品サンプルが収集され、TDS法⁸で曝露量が算定された。同時に陰膳法⁹による調査が行われた。TDS法で求められた結果は、平均値1.15 µg/kg 体重/日、すなわち7日間に換算して8 µg/kg 体重/週となり、JECFAの暫定耐容週間摂取量（PTWI）¹⁰である7 µg/kg 体重/週を超える結果となった。陰膳法による一日摂取量は、0.44 µg/kg 体重/日となり、陰膳法がTDS法の約半分の結果を示していた。陰膳法では、個人の正確な曝露量を得ることが出来るが、特に魚介類や根菜類を摂取した場合に高い値を示すなど個人内の日間変動が顕著によって大きくなることが知られている（文献4-23）。

4.3.2.3 その他

ほとんどすべての国の一般的な地域における平均カドミウム摂取量は、JECFAのPTWI以下である（表5）。

表5 各国における食品中の一日あたりの平均カドミウム摂取量

国名	分析・評価方法*	平均カドミウム摂取量(µg/日)	参考文献
一般的な地域			
ベルギー	D	15	Buchet et al. (1983)
フィンランド	M	13	Koivistoinen (1980)
日本	D	31	Yamagata & Iwashima (1975)
日本	D	48	Suzuki & Lu (1976)
日本	D	49	Ushio & Doguchi (1977)
日本	D	35	Iwao (1977)
日本	M	49	Ohmomo & Sumiya (1981)
日本（3地域の平均）	D	59	Iwao et al. (1981a)
日本	D	43.9 (男性) 37.0 (女性)	Watanabe et al. (1985)
ニュージーランド	D	21	Guthrie & Robinson (1977)
スウェーデン	D	10	Wester (1974)
スウェーデン	M	17	Kjellström (1977)
英国	M, D	10-20	Walters & Sherlock (1981)
米国	M	41	Mahaffey et al. (1975)
カドミウム土壌汚染地域			
日本	M	211-245	Japan Public Health Association (1970)
日本	D	180-391	"
日本（3地域の平均）	D	136	Iwao et al. (1981a)
英国	M	36	Sherlock et al. (1983)
英国	D	29	Sherlock et al. (1983)
米国	D	33	Spencer et al. (1979)

* M - 食品サンプルを個々に分析（TDS法）

D - 陰膳法

※ WHO (1992) Cadmium, Environmental Health Criteria 134より引用（文献4-13）

5 日本における神髄及び代謝

5.1 腸管からの吸収

表6にヒトにおけるカドミウムの腸管吸収に関するボランティアを対象とした調査研究の一覧を示す。ボランティア調査研究の結果は、①カドミウムの放射性同位元素を経口投与後の体内残存率測定研究（表6のタイプ欄にRと表示）、②摂取量と排泄量の収支（バランス）に関する研究（表6のタイプ欄にBと表示）、③腸管内での取り込み率の推定に関する研究（表6のタイプ欄にUと表示）の3タイプに分類できる。体内残存率測定研究におけるカドミウムの残存率は、2~8%程度を示しているが、放射性カドミウムの残存放射線量測定が経口投与から数週間以上を経て実施されており、その期間中のカドミウムの腸管への再排泄や尿中排泄を反映していないので、真の吸収率を過小評価している可能性が高いとの見方もある。

摂取量（Cd-I）と排泄量の差を摂取量で除した収支研究によるバランス率（以下、バランス率）は、摂取量と年齢に強く影響されている。図4にHoriguchiら（2004）（文献5-1）の図を示し、図5に表6に示した各報告の摂取量と年齢の代表値を用いた場合のバランス率を示した。バランス率は、年齢に依存して低下し、摂取量に依存して増加していることが明らかである。この2変数を説明変数とし、バランス率を自

⁸ ここでは、もっともカドミウム曝露が高い地域とそれに隣接する地域で食品13群から530サンプルを採取し、カドミウムの濃度の測定及び摂取量の推定を行っている。

⁹ 陰膳法：調査対象者が食べた食事と全く同じものの1日分を食事試料とし、1日の食事に含まれる化学物質の総量を測定することにより、調査対象者が食べた食品に由来する化学物質の摂取量を推定する。ここでは、もっともカドミウム曝露の高い地域の農家女性17名を対象に、平成15年12月中旬に3日の期間で行われ、朝、昼、夕食及び間食の陰膳が作成された。なお、対象者は過去に健康調査に参加した者が選ばれている。

¹⁰ 暫定耐容週間摂取量（Provisional Tolerable Weekly Intake）とは、現時点の最新の科学的知見に照らして、人が一生にわたって摂取しても健康に対する有害な影響が現れないと判断される用量を、体重1kg当たり、かつ1週間当たりの摂取量として表示した数値のことである。

的変数とした場合の重回帰分析結果を図5に示しているが、摂取量の寄与率は高く、偏回帰係数も有意であった。

腸管での取り込み率推定研究は、体内蓄積カドミウムの腸管内排泄の影響を最小限にした研究であり、体内残存率測定研究、摂取量と排泄量の収支研究よりも真の吸収率に近いと考えられる。しかし、短期の腸肝循環の影響を分離して評価することはできない点において真の吸収率との乖離がある。

ヒトでは、鉄欠乏でカドミウム吸収が増加し、高繊維食がカドミウム吸収を抑制するという報告(文献5-1)がある。動物実験では、低カルシウム、低亜鉛、低蛋白質などの栄養条件下や、クエン酸の摂取でカドミウム吸収が増加するという報告(文献5-2)がある。近年、2価金属イオン輸送体1 (divalent metal transporter 1, DMT1) が腸上皮細胞における2価金属の吸収に大きな役割を果たしていることが明らかになり、カドミウムもDMT1を介する吸収があると推定されている。このことから、鉄、亜鉛、カルシウム欠乏時のカドミウム吸収増加は2価金属イオンの競合により説明が可能かもしれない。腸上皮細胞から基底膜(血管)側には、カドミウム-メタロチオネイン(Cd-MT)や金属輸送蛋白質1 (metal transport protein 1, MTP1)により移送されることが推測されている。

カキを頻繁に摂取する集団においては、貝内に含有するカドミウムから予測されるほど血液中カドミウム濃度(Cd-B)や尿中カドミウム排泄量(Cd-U)が増加しないという報告がある(文献4-13)。動物実験では、カドミウムを含むヒマワリの仁(kernel)、ヒマワリの種全体(seed)及び塩化カドミウム(CdCl₂)の各々からのカドミウム摂取量が同量となるように経口投与した場合、仁からのカドミウム吸収量は、塩化カドミウムからのカドミウム吸収量に比べ30%少ないが、ヒマワリの種全体からのカドミウム吸収量は約2倍になるという報告(文献5-3)がある。これらは、カドミウムの存在形態(蛋白質結合体や遊離体など)や化学形(塩化物、硫化物、硫酸塩など)により吸収に差が生じることを示唆している。

動物実験において、メタロチオネイン(MT)がカドミウムの腸管吸収に関与することやCd-MT経口投与でカドミウムが腎に多く蓄積するという報告がある。一方、食物中のカドミウム濃度を0.02~40 mg/kgで変動させた動物実験では、消化管のMT量は不変であった。

放射性同位元素を投与した動物実験では、幼若マウスにおける蓄積量が投与量の約10%であり、成熟マウスの約1%と比べて多い。

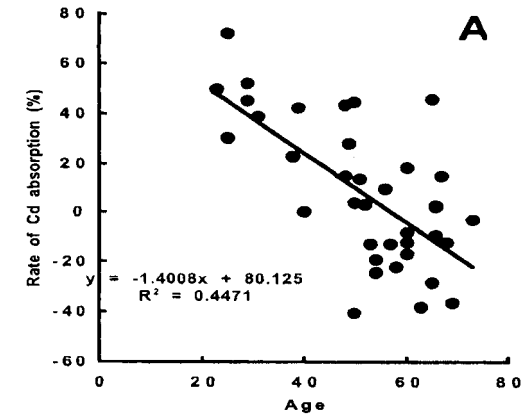
以上のような知見から、本リスク評価においては、成人の腸管吸収率をヒトボランティア実験における放射性同位元素の残存率と同じ2~8%とすることが妥当と考えられる。ただし、小児の情報については不十分であり、今後も情報収集の努力は継続されるべきである。

表6 消化管からのカドミウム吸収に関する研究

文献	対象ボランティア 性 n 年齢	カドミウム源および 摂取量	摂取量 μg/日	吸収指標 (%)	タイプ	備考
Suzuki and Lu(1976) (文献5-4)	M 2 35,37	自然食品10日間	48.18, 46.92	25.44, 23.38	B	陰陽法で食品中Cd測定、日本人及び台湾人のデータ。
Flanagan et al (1978) (文献5-5)	M 10 24±1	Rl ^{115m} CdCl ₂ 朝食1回	25 (22-29)	2.6±0.6 7.3±1.8 4.6±0.0	R	^{115m} Cdを消化管から食物完全排泄の指標に利用、完全排泄1週間後に ^{115m} Cdの体内残存量をスキャン。
Newton et al (1984) (文献5-7)	M 7 48±11.7 (29-61)	Rl ^{115m} Cdを含む かに肉及びかにみそ、昼食1回	24.166	2.7±0.9	R	放射性同位元素 ^{115m} CdCl ₂ をエビ肉に混ぜてペレットを作成し、それをかにに摂取させ、ボランティアがかに肉及びかにみそを摂食。26日後に ^{115m} Cdの体内残存量をスキャン。
Bunker et al (1984) (文献5-2)	M 23 70-85	自然食品5日間	8.6	-15 (-188-32)	B	陰陽法で食品中Cd測定。
Berglund et al (1994) & Valter et al (1996) (文献5-8, 5-9)	F 34 37±7.4 21 36±8.4 17 37±7.9	自然食品4日間	11.1±4.2 16.0±7.1 27.8±17.6	2 0 -	B	陰陽法で食品中Cd測定。
Crew et al (2000) (文献5-10)	F 3 32, 46, 51	Si ^{115m} Cdを含むポ リッジ、朝食1回	18.81, 17.84 16.87	42.40, 45	U	安定同位元素 ^{115m} Cdを用いて小量を水耕栽培し、ポリッジ(お かゆ)として摂取、5日間糞便採取。
Vanderpool & Reeves(2001) (文献5-3)	F 14 52±13 (30-70)	Si ^{115m} Cdを含むバ ター、朝食1回	14.4±5.8	10.6±4.4 (1.6-18.3)	U	安定同位元素 ^{115m} CdCl ₂ をひまわりの花の付け根部分に注入し、仁でひまわりバターを作り摂取、21日間糞便採取。
Kikuchi et al (2003) (文献5-11)	F 25	低Cd米、7日間	4.4	-24.5	B	5日目~11日目の低濃度安定期を(table)より計算。
	F 12	高Cd米、1日間	46.53±7.21	23.9 (-4.0-37.7)	B	12日目に高Cd米摂取、12~20日のバランス計算。
	F 6 20.8 (20-23)	高Cd米、3日間	49.47±3.41~ 52.24±0.68	23.7 (-8.2-56.9)	B	12~14日目に高Cd米摂取、12~20日のバランス計算。
	F 12	高Cd米、1日間	46.53±7.21	47.2 (9.4-83.3)	U	12日目に高Cd米摂取、過剰Cd分のみ計算。
	F 6	高Cd米、3日間	49.47±3.41~ 52.24±0.68	36.6 (-9.2-73.5)	U	12~14日目に高Cd米摂取、過剰Cd分のみ計算。
Horiguchi et al (2004) (文献5-1)	F 8 20-39 16 40-59 14 60-79	自然食品7日間	68.3±13.6	44 1 -5.9	B	陰陽法で食品中Cd測定。

タイプ B: 摂取量と排泄量のバランス研究。R: 放射性同位元素の体内残存率研究。U: 体内蓄積Cdの消化管排泄を無視したときの吸収指標。
この表はKikuchi et al (2003)を参考に作成。

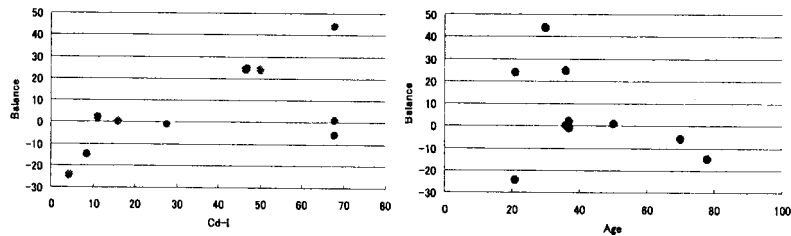
図4 年齢とバランス率*



* バランス率とは、摂取量と排泄量の差を摂取量で除したもの。

※ Horiguchi et al. (2004)より引用(文献5-1)

図5 摂取-糞中排泄バランス(%)と年齢、摂取量(Cd-I)との関係



$$\text{Balance}(\%) = 0.51\text{Cd-I} - 0.49\text{Age} + 6.76 \quad (R^2 = 0.597)$$

5.2 輸送

Zalupsらの総説(文献5-12)によると、腸管で吸収されたカドミウムは、蛋白質に結合して血流によって肝に輸送される。肝では十分量のMTが誘導合成され、カドミウムとMTが結合してCd-MTとなって蓄積し、血液中に移動する。また、グルタチオン抱合により胆管に排泄され、酵素的にシステイン結合に変化する。血液中には、カドミウムは主にアルブミンやMTと結合した状態で移動する。糸球体で濾過されたCd-MTは近位尿管で再吸収され、蓄積する。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量は無視できるレベルである。

5.3 蓄積・分布

ヒトにおけるカドミウムの長期低濃度曝露では、全負荷量の約1/3が腎皮質に蓄積し、肝や筋肉では、それぞれ全負荷量の約1/4が蓄積される。脳、脂肪組織、骨への蓄積量は、非常に少ない。腎皮質の濃度は高く、肝の濃度の10~20倍である。喫煙者の腎皮質への蓄積濃度は、非喫煙者に比べ10 mg/kg程度高い。表7に主要臓器中のカドミウム負荷量に関する報告を一覧に記した。小泉(1975)によると、ヒトの肝及び腎におけるカドミウム濃度を測定したところ、20歳以上の男女で女性におけるカドミウム濃度が男性のおよそ2倍高い値を示した(文献5-13)。図6には、1974年から1983年(文献5-14)、1992年から1994年(文献5-15)にかけて行われた調査に基づき腎皮質濃度の年齢分布を示した。日本人の腎皮質カドミウム負荷量は多く、50~60歳でピークとなり、以後減少する。肝については、年齢依存的に増加し、腎皮質のように高齢で減少する傾向はない。

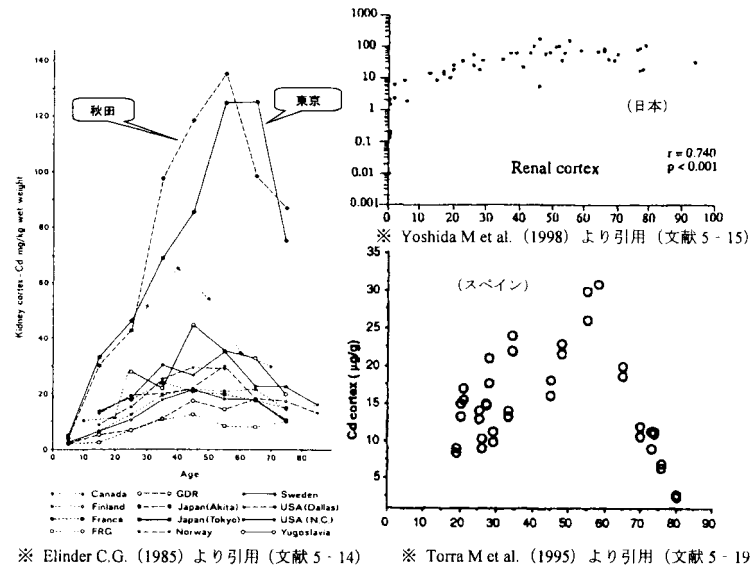
持続的な高濃度曝露では、相対的に肝のカドミウム濃度が増加する(文献4-13)。ヒトでは、カドミウムに起因すると考えられる肝障害の発生は報告されていない。

表7 臓器中カドミウム濃度

文献	年代・地域	数	年齢	性	濃度(μg/g湿重量)	年齢との関係	備考	
Orłowski & Piotrowski(2003) (文献5-16)	ポーランド	29	42±13	M	十二指腸 0.78±0.16 空腸 0.26±0.15 腸管 0.13±0.07	腸において、40-60歳で最高値。	喫煙者で最高値	
Satarug et al(2002) (文献5-17)	1997~1998 オーストラリア	61 43 18	平均38.5 (範囲2-89) 平均37.0 平均39.5	- M F	腎皮質 15.45 腎皮質 14.6 腎皮質 18.1 腎皮質 1.38 腎皮質 0.17	腎 41~50歳 1.44 51~60歳 0.91 61歳以上 1.46 腎 41~50歳 25.9 51~60歳 22.5 61歳以上 21.3	平均年齢39歳のCd-I平均値2.30 μg Cr. 腎皮質Cd 18.6	
Garcia et al(2001) (文献5-18)	10年間以上スペインのララゴナ(工業地域)で生活	57	78	56±20	M F	腎皮質 15.3 腎皮質 1.23 腎皮質 0.12 腎皮質 11.4 腎皮質 0.76 腎皮質 0.05	腎皮質Cdは年齢に伴い増加し、50歳程度でピークを示し、その後低下し、逆U字曲線。 腎Cdは、年齢に伴い増加。	喫煙者が55%。腎と肝Cdは非喫煙者に比べ過高。
Torra et al(1995) (文献5-19)	スペイン・バルセロナ在住者	50	18-80	-	腎皮質 14.6±5.9(2.4~31) 腎臓質 8.6±4.3(1.9~18.7) 腎 0.98±0.50(0.37~2.33)	腎皮質は50-60歳まで上昇し、以後低下。 腎Cdは年齢に依存的に増加。	自然または暴力死、病理学的異常は含まれていない。	
Tran et al(1995)* (文献5-20)	オーストリア 高度に産業化したStyria地域	腎(中央値) M43 肝(中央値) F27 平均値 M43 平均値 F27	60	腎(中央値) 0.01~8.05 肝(中央値) 0.01~0.78 平均値(中央値) 0.01~2.72	腎臓 11~18歳(中央値) 腎 0.01 肝 0.01 19~29歳(中央値) 腎 0.04 肝 0.03 30~39歳(中央値) 腎 0.06 肝 0.18 40~49歳(中央値) 腎 0.54 肝 0.81 50~59歳(中央値) 腎 5.80 肝 1.51 60~69歳(中央値) 腎 10.94 肝 0.58 70~79歳(中央値) 腎 6.73 肝 0.79 80~89歳(中央値) 腎 8.05 肝 0.79	腎臓質、肝、腎、甲状腺疾患のある関係者。		
Yoshida et al(1998) (文献5-15)	1992~1994 日本人	55	0-96	M43 F12	腎皮質 29.6±25.8 腎 3.20±1.94 腎臓質MT 394±43.8 腎臓質MT 191±340 腎MT 250±313	年齢区分 0-1, 2-20, 21-40, 41-60, 61-96歳 腎皮質Cd 0.1, 0.41, 23.9, 89.8, 152.2 腎臓質Cd 0.1, 4.85, 11.6, 28.8, 11.9 腎Cd 0.02, 1.12, 2.29, 1.88, 3.55, MT濃度は腎臓質の肝臓 中年(21-40歳)の腎皮質と最高	法医学的検体、急性心臓病、脳血管疾患、乳癌、糖尿病、慢性心臓病、等、喫煙習慣、飲酒習慣は不明。	
Tahara & Tatar(1991) (文献5-21)	ハンガリー メジウツ市郊外	531 297 234	541 287 254	- M F M F	腎 11.58±8.95 腎 1.58±1.68 腎 0.55±0.88 腎 13.84±11.28 腎 1.43±1.81 腎 0.64±0.95 腎 8.71±6.95 腎 1.43±1.81 腎 0.45±0.77 腎 11.99±10.04 腎 1.81±2.62 腎 0.72±1.63 腎 14.28±11.58 腎 1.75±1.68 腎 0.91±2.16 腎 8.31±7.05 腎 1.88±2.26 腎 0.50±0.85	年齢区分は不明。	法医学的検体、喫煙習慣、飲酒習慣は不明。腎は皮質が濃度が不明。地域区分は上下水道管網、空気及び土壌の汚染等の発生状況から推定し、人口及び工業施設が密集した地域であるが、濃度とそれ以外の関係は不明。	
Nogawa et al(1986) (文献5-22)	日本(河内県) 1967-71, 1981-84 (9ヶ所(河内県東山部)富山県(富山県)富山県(富山県)富山県(富山県)富山県(富山県))	41 51	60以上	- F	腎皮質 35.2 腎 46.7	年齢区分 0-9, 10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, 80-89, 90-99 腎皮質 男性: 7.50, データ無し, 35.8, 27.7, 77.1, 116, 88.6, 74.0, 61.5, データ無し, 103, 106, 88.9, 81.8 腎 男性: 1.48, データ無し, 2.12, 5.42, 4.78, 8.02, 8.58, 6.30, 8.41, データ無し, 1.07, データ無し, 4.24, 6.87, データ無し, 5.75, 11.8, 19.8, 19.6, 10.4,	病理学的検体、喫煙習慣、飲酒習慣は不明。調査地の調査者にはアイソトープ濃度18名、誤りがある28名が含まれる。また、非汚染地域の調査者の一部に、過去に汚染地域に居住していた者が含まれている。	
小泉(1975) (文献5-13)	日本人	55 36 18	55 36 18	- M F	腎皮質 70.7±43.0 腎臓質 33.5±22.7 腎 6.3±4.7 腎皮質 54.5 腎臓質 28.1 腎 4.6 腎皮質 96.3 腎臓質 43.5 腎 3.3 腎 47.2±24 腎 3.7±4.6 腎 2.7±1.7 腎 1.5±1.0 小泉 11.5±0.44	腎皮質Cdは年齢に伴い増加し、50歳程度でピークを示し、その後低下し、逆U字曲線。 腎Cdは、年齢に伴い増加し、30-40歳で最高値。	喫煙習慣及び汚染環境、濃度の範囲は70歳以上の平均。	
Sumino et al(1975) (文献5-23)	1971~1972 日本 兵庫県	30 15 15	平均39	M F F	腎 35 腎 2.2 腎 0.97 小泉 0.9 腎 5.6 腎 8.1 腎 3.2 腎 2.0	年齢区分10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60以上、腎のカドミウム濃度が年齢とともに上昇。	病理学的検体、脳血管疾患、糖尿病、慢性心臓病等、喫煙習慣、飲酒習慣は不明。腎は皮質が濃度が不明。	

濃度は、μg/g湿重量。*原文の単位がnmol/gに換算(1nmol=112.6ng)

図6 腎皮質中カドミウム濃度と年齢との関係



4 述評

カドミウムは、糸球体からCd-MTとして濾過される。近位尿細管障害がなく、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、近位尿細管障害が生じると、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・日排泄量

a) カドミウムの糞排泄 (5日間平均)

	糞の重量		比 率 D/W* (%)	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 (両性ともに0~5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 (両性ともに54歳)	33.35 26.63	134.53 112.70	25.03 24.30	1.19 1.33	0.34 0.33	45.2 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日間における糞中・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		糞中	
	(µg/l)	(µg/日)	(µg/g)	(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、最近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・尿中カドミウム濃度

日	糞中カドミウム濃度(Cd-F, µg/日)	尿中カドミウム濃度(Cd-U, µg/日)
	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

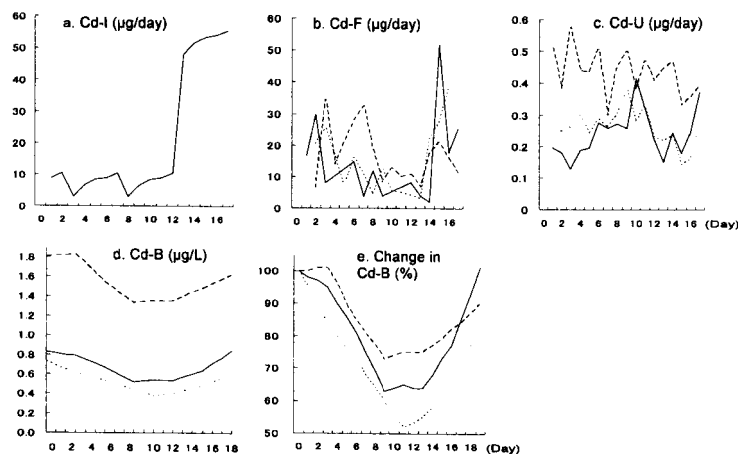
Tsuchiya らは、ワンコンパートメントモデルで腎 17 年、肝 7 年と計算した（文献 5 - 26）。Elinder らは、非喫煙者における腎皮質の生物学的半減期を 20~50 年（最良推定値 30 年）と計算した（文献 4 - 15）。Kjellström & Nordberg は、8 コンパートメントモデルで肝と腎の生物学的半減期をそれぞれ 7.5 年、12 年と計算した。Sugita & Tsuchiya (1995) は、微分方程式を用いた非線形回帰分析により、腎のカドミウムの生物学的半減期を 12.1~22.7 年と推定した（文献 5 - 27、5 - 28）。このようにカド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の意義は異なってくる（文献 4 - 13）。

血液中カドミウム濃度は、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隨していることがわかる。

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



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

5.7 メタロチオンシン (MT)

MT はシステイン残基が豊富な低分子量蛋白質で、亜型として 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。このことによって、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、とりわけ①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無い。

6 健康影響と曝露評価

6.1 急性

6.1.1 吸入

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ームの空气中濃度は、 50 mg/m^3 であり、他の例では、5 時間曝露し、致死量は 8.6 mg/m^3 であった。 5 mg/m^3 を超えるカドミウムに 8 時間曝露され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勧告値、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/m^3 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よっ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症し、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。急性影響の場合（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、近位尿細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 Friberg によるカドミウム作業における研究が最初の報告であり、カドミウム作業に観察される腎機能障害は、低分子量蛋白質の尿への排泄量が増加することが特徴であると報告された(文献 6.2.1-1)。その後、カドミウム作業における腎機能が詳細に検討された。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、正常な状態において尿細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細管の再吸収機能が低下すると、これらの物質の尿中へ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細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された。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、近位尿細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、尿細管リン再吸収率(%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コニー症候群¹¹であると診断されている(文献 6.2.1-5、6.2.1-6)。

Järup らは、カドミウム摂取量が 30 μ g/日と 70 μ g/日(体重 70kg とすると現行の PTWI に相当する)の場合、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 らは、血清フェリチンが 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 \geq 10g/100mL、フェリチン<20ng/mL) 388 人及び対照群(ヘモグロビン \geq 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県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、 α 1-microglobulin (α 1-MG)、 β 2-microglobulin (β 2-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、チェコ及びポーランド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; 平均年齢幅 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、血液中及び尿中カドミウムと、尿細管障害の指標となる尿中レチノール結合蛋白質(RBP)、クララ細胞蛋白質(CCI6S)及び N-acetyl- β -d-glucosaminidase (NAG) 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、CCI6S 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、ならびに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中クレアチニン、ならび近位尿細管異常の指標である β 2-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、血液中カドミウム濃度や尿中総水銀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 μ g/g Cr 未満)と血液中カドミウム濃度(0.5 μ g/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あったという知見は、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 環境汚染による健康被害

6.2.2.1 環境汚染による健康被害

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て様々な要因(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、低分子量蛋白質、%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 が同じ尿を用いて行われた。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)で詳細な尿細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、低分子量蛋白質、糖尿、全般的アミノ酸尿の 3 項目のうち 2 項目以上に該当する場合は「近位尿細管機能異常の疑い」とし、さらに %TRP が 80%以下のリン再吸収機能の低下、血液中重碳酸イオン濃度が 23mEq/L 未満のアシドーシスを認める場合には「近位尿細管機能異常の存在」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、近位尿細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関係がみられた。

¹¹ ファンコニー症候群：近位尿細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(シスチン症、ウィルソン病など)と後天性(重金属、多発性骨髄腫など)がある。

¹² %TRP：尿細管リン再吸収率。

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所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、近位尿細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、近位尿細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イタイ病認定患者群とその要観察者群がもっとも高く、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っ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、米中カドミウム濃度、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)。

長崎県厳原町(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細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13.1 µg/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10,000 µg/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)。

6.2.2.2 尿中β₂-MGの検出方法と基準値

近位尿細管機能障害は、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*中性子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、近位尿細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おける有意な相関($r=0.61$, $n=33$)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(±)以上のもの *(本調査では「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)β ₂ -MG陽性(10mg/L以上) (2)RBP陽性(4mg/L以上) (3)リゾチーム陽性(2mg/L以上) (4)総アミノ酸(20mM以上) (5)カドミウム(30µg/L以上)	第2次検診で次に掲げる1つ (1)β ₂ -MG陽性(10mg/L以上) (2)RBP陽性(4mg/L以上) (3)リゾチーム陽性(2mg/L以上) (4)総アミノ酸(20mM以上) (5)カドミウム(30µg/L以上)	第3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%窒化ナトリウム水溶液を加えて4℃に保存したものを	(1) 時間尿 (2) 血液	(1) 早朝尿、時間尿、全尿 (2) 血液	(1) 早朝尿、時間尿、全尿 (2) 血液
検診項目	1. 問診 2. 尿検査 (1) 蛋白定量 (2) 糖定性 3. 血圧測定	1. 尿中低分子量蛋白質定性 (1)β ₂ -MG (2)RBPまたはリゾチーム 2. 尿中総アミノ酸定量 3. 尿中カドミウム定量	1. 身長・体重計測 2. 尿検査 クレアチニン定量 (1) β ₂ -MG陽性 (2) RBP陽性 3. リゾチーム定量 クレアチニン定量 (1) 糖定性 (2) 無機リン定量	1. 身長・体重計測 2. 尿検査 (1)蛋白定量 (2)糖定量 (3)低分子量蛋白質定量 (4)総アミノ酸定量 (5)アミノ酸分析 (6)クレアチニン定量 (7)無機リン定量 (8)尿沈渣 (9)尿細菌培養 3. 血液検査 (1)糖定量(空腹時) (2)クレアチニン定量 (3)無機リン定量 (4)血清アルカリフォスファターゼ定量 (5)血清電解質定量(Na, K, Ca, Cl) (6)尿尿素窒素定量 (7)糖負荷試験 (8)血破カス分析(pH, 重炭酸イオン) 4. X線直接撮影 5. その他医師の必要と認める検査項目 6. 検診担当医所見

※ 環境保健レポート(1989)から引用(文献6.2.2-2)
「注意」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。

- * 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值を比較する場合は、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 肺がん

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員のうち、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 血圧変動と腎機能障害

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、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 ヒト

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 これまでの評価に関する評語

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を超えはならないことから、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 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。

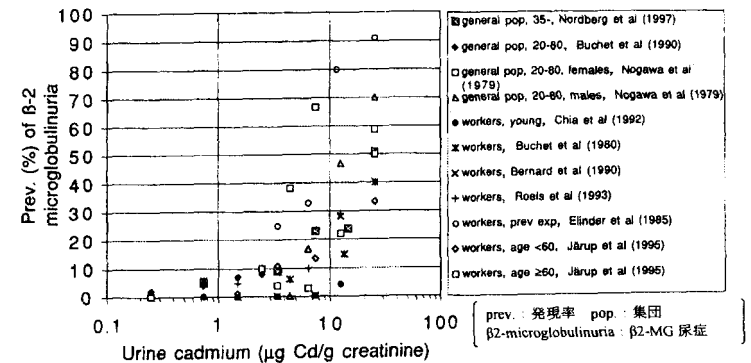
表1 腎皮質中カドミウム濃度及び尿中カドミウム排泄量(U-Cd)の腎機能に及ぼす影響

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)

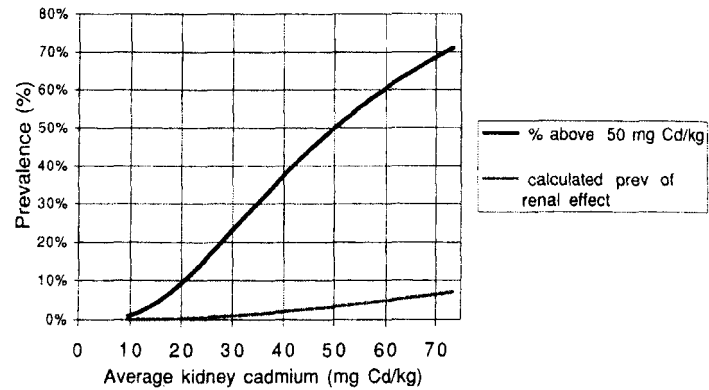
図1 尿中カドミウム排泄量と尿中β2-MG排泄量の上昇に関するメタアナリシス

Meta-analysis of elevated U-β2 in relation to U-Cd



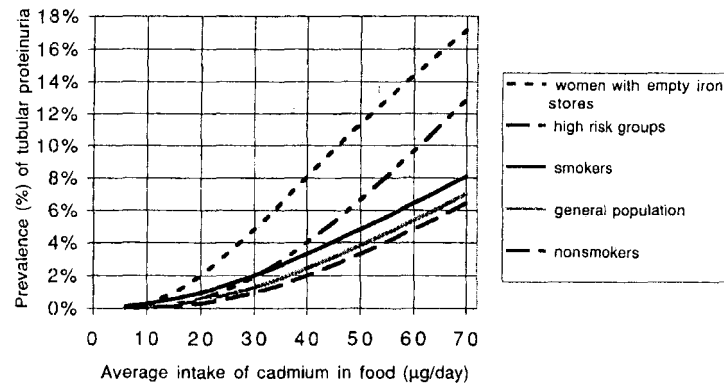
※ Scand J Work Environ Health (1998) vol 24, suppl 1 p27より引用 (文献6.2.1-7)

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	≥10µg/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/mmol eg cr	0.8	25µg/mmol Cr (≒225µg/g Cr)	
	101	1-3nmole/mmol eg cr	1.1		
	37	3-5nmole/mmol eg cr	10.8		
	38	5-10nmole/mmol eg cr	13.2		
	9	10-nmole/mmol eg 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/mmol eg cr	0	25µg/mmol Cr (≒225µg/g Cr)	
	20	1-3nmole/mmol eg cr	10.0		
	21	3-5nmole/mmol eg cr	38.1		
	18	5-10nmole/mmol eg cr	66.7		
	17	10-nmole/mmol eg cr	58.8		

注1 単位は文献中の表記に基づく。

注2: 1nmole/mmol eg 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。

8.5 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。

8.6 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、内分泌及び生殖系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。

8.7 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。

8.2.1.1 尿中カドミウム濃度

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。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身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。

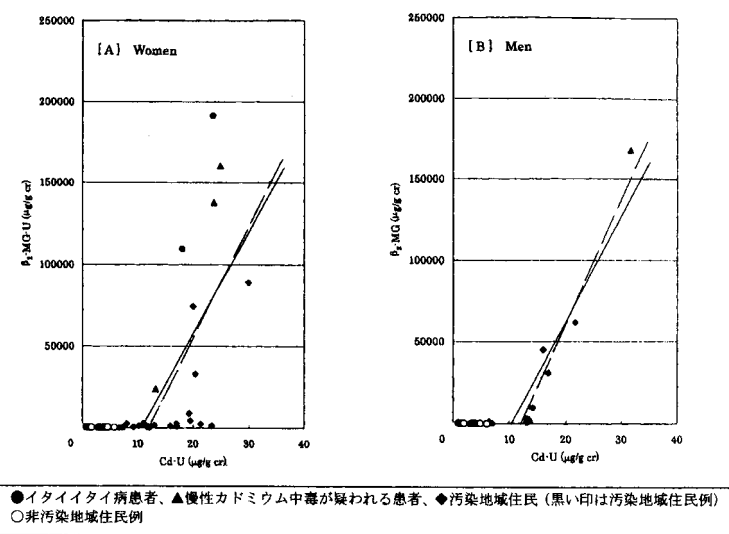
5.2.2 曝露評価と健康影響との関連

5.2.2.1 曝露評価と健康影響との関連

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）。

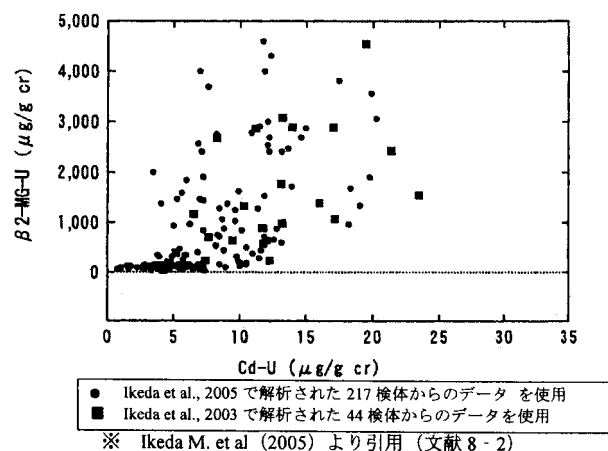
また、Gamo ら（2006）は、一般環境でカドミウムに曝露された住民に関する文献からのデータのみを使用し、年齢や性別により区分したサブ集団からの尿中カドミウム排泄量とβ2-MG尿症（尿中β2-MG排泄量が異常に上昇する症状）の用量-反応関係について、β2-MG尿症のカットオフ値を尿中β2-MG排泄量1,000μg/g Crとしてメタアナリシスを行い、尿中カドミウム排泄量の最大耐容レベル（β2-MG尿症になる割合が統計学的に著しく上昇しない最大幾何平均として定義）は2~3μg/g Crであると見積もっている（文献8-3）。

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¹⁶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)

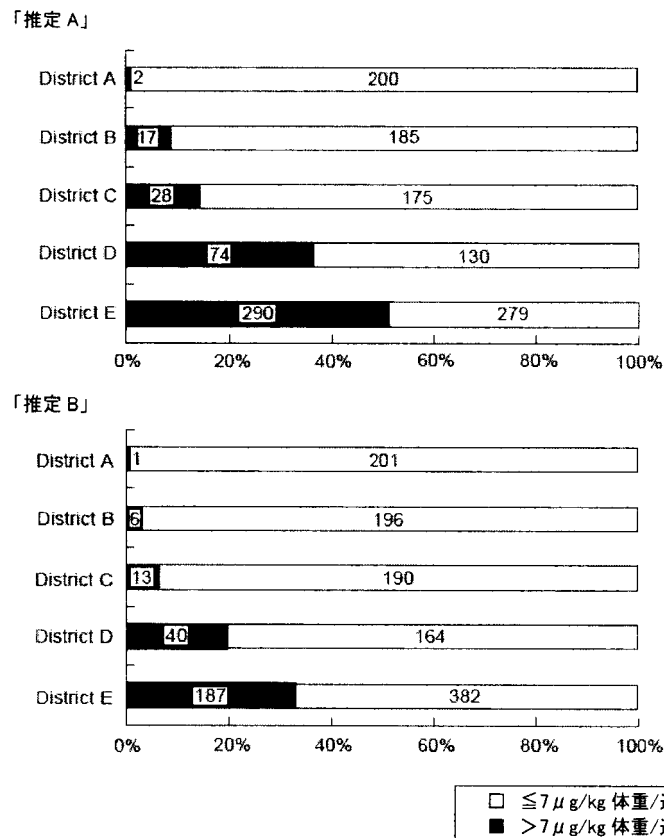
¹⁴ 平成10年から平成12年度の国民栄養調査に基づく日本人の平均体重(全員平均53.3kg、小児平均15.1kg、妊婦平均55.6kg)。

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。

図 10 カドミウム摂取量が JECFA の PTWI を超える割合



※ Horiguchi H. et al (2005) より引用 (文献 8 - 5)

8.3.3 JECFA の PTWI 算出と JECFA の PTWI を超える割合

第 16 回 JECFA 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/週以下と算出される。

JECFA の PTWI 算出と同様と考えられる計算式

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

8.3.4 腎機能障害

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。また、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。

したがって、このリスク評価においては、日本国内におけるカドミウム摂取量と近位尿管機能障害との関連を示した Nogawa らと Horiguchi ら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 らが報告した総カドミウム摂取量 2.0g (尿中 β2-MG 排泄量 1,000μg/g Cr を β2-MG 尿症のカットオフ値、対照群と同程度の β2-MG 尿症の有病率) から算出される 14.4μg/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 らが報告した疫学調査では、JECFA が定める PTWI (7μg/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管機能障害がみられなかったとしている。これらのことから、耐容週間摂取量として、14.4μg/kg 体重/週と 7μg/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。

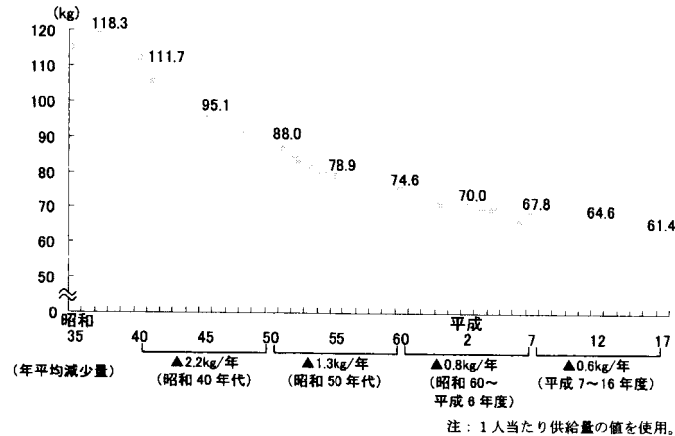
8.4 主要な結論

非汚染地域での一般住民のカドミウム曝露量については、1970年代後半に 46μg/人/日であったが、それ以降、経年的な変化がみられるものかなり減少してきており、2005年で 22.3μg/人/日(体重 53.3kg で 2.9μg/kg 体重/週)、1996年から 2005年の 10年間の平均で 26.3μg/人/日(体重 53.3kg で 3.4μg/kg 体重/週)である。なお、近年の 1 人当たりの米消費量は、日本人の食生活の変化によって 1962年のピーク時に比べて半減している(図 11)(文献 8 - 6)。

国民栄養調査のデータ(1995~2000年)と食品別カドミウム濃度から確率的曝露評価手法(モンテカルロ・シミュレーション)を適用して推計した日本人のカドミウム摂取量分布については、平均値 3.47μg/kg 体重/週、中央値 2.93μg/kg 体重/週、範囲 0.67~9.14μg/kg 体重/週、95パーセンタイル 7.33μg/kg 体重/週である。これらのことから、

ほとんどの日本人は、JECFAが設定するPTWI（7μg/kg体重/週）を下回るレベルでカドミウムを摂取していると考えることができる。

図 11 米消費量の推移（1人1年当たり）



※ 食料需給表より引用（文献8-6）

8.4 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8-7、8-8）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の報告がある（文献5-5、8-9）。このため、Tsukaharaら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α1-MG濃度、尿中β2-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も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 7μg/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、14.4μg/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、7μg/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 7μg/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7μg/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。カドミウムのリスク評価は、JECFAにおいても行われており、暫定耐容週間摂取量が今回のリスク評価結果と同じ7μg/kg体重/週に設定されている。JECFA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。

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磨鉱山が多く存在し、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。2005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、22.3μg/人/日（体重53.3kgで2.9μg/kg 体重/週）であったことから、耐容週間摂取量の7μg/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。

4. 用語集

BMI	ボディマス指数
CC16S	クララ細胞蛋白質
Cd	カドミウム
Cd-B	血液中カドミウム量
Cd-F	糞中カドミウム量
Cd-I	摂取カドミウム量
Cd-MT	カドミウム-メタロチオネイン
Cd-U	尿中カドミウム量
Cd/Zn	カドミウム/亜鉛
CI	信頼区間
DMT1	2価金属イオン輸送体1
FEV1	一秒量
FVC	努力性呼吸肺活量
IARC	国際がん研究機関
JECFA	FAO/WHO合同食品添加物専門家会議
MT	メタロチオネイン
MTP1	金属輸送蛋白質1
NAG	N-acetyl-β-D-glucosaminidase
Ni-Cd	ニッケル-カドミウム
NOAEL	無毒性量
OSCAR	Osteoporosis cadmium as a risk
PTWI	暫定耐容週間摂取量
RBP	レチノール結合蛋白質
RfD	参照用量
SIR	標準化罹患比
SMR	標準化死亡比
TDS	トータルダイエットスタディ
U.S EPA	米国環境保護庁
WHO	世界保健機関
α1-MG	α1-ミクログロブリン
β2-MG	β2-ミクログロブリン
%FEV1	一秒率
%TRP	尿細管リン再吸収率

5. 参考文献

- 1-1 大木道則, 大沢利昭, 田中元治, 千原秀昭編, 化学大辞典 第1版, 第6刷, 株式会社 東京化学同人, 2001, pp453-454.
- 2-1 Wilson B., Investigation of trace metals in the aqueous environment: Final report(January 1986-December 1987), Houston, Texas Southern University, 1988^a, p.28(Report No.DOE/CH/10255-T1, prepared for the US Department of Energy, Washington).
- 3-1 GESAMP, IMO/FAO/UNESCO/WMO/IAEA/UN/UNEP Joint Group of Experts on the Scientific Aspects of Marine Pollution: Report of the Fourteenth Session, Vienna,26-30 March, 1984, Vienna, International Atomic Energy Agency(Reports and Studies No.21).
- 3-2 GESAMP, IMO/FAO/UNESCO/WMO/IAEA/UN/UNEP Joint Group of Experts on the Scientific Aspects of Marine Pollution: Report of the Seventeenth Session, Rome, Geneva, World Health Organization, 1987 (Reports and Studies No.31).
- 3-3 Nriagu J.O., Global inventory of natural and anthropogenic emissions of trace metals to the atmosphere.Nature(Lond.), 1979; 279: 409-411.
- 3-4 Boyle E.A., Sclater F., Edmond J.M., On the marine geochemistry of cadmium. Nature(Lond.), 1976; 263: 42-44.
- 3-5 Martin J.H., Broenkow W.W., Cadmium in plankton: elevated concentrations off Baja California. Science, 1975; 190: 884-885.
- 3-6 Simpson W.R., A critical review of cadmium in the marine environment. Prog. Oceanog., 1981; 10: 1-70.
- 3-7 Förstner U., Cadmium in the environment, Part I In: Nriagu,J.O., ed. Cadmium in polluted sediments, New York, Chichester, John Wiley & Sons, 1980 ; 305-363.
- 3-8 Sangster B., De Groot G., Loeber J.G., Derks H.J.G.M., Krajnc E.I., Savelkoul T.J.F. Urinary excretion of cadmium, protein, beta-2-microglobulin and glucose in individuals living in a cadmium-polluted area. Hum. Toxicol., 1984; 3: 7-21.
- 3-9 Yamagata N., Shigematsu I., Cadmium pollution in perspective. Bull. Inst. Public Health (Tokyo) , 1970; 19: 18-24.
- 3-10 Alloway B.J., Thornton I., Smart G.A., Sherlock J.C., Quinn M.J., Metal availability. Sci. Total Environ, 1988; 75: 41-69.
- 3-11 Lund L.J., Betty E.E., Page A.L., Elliott R.A. Occurrence of naturally high cadmium levels in soils and its accumulation by vegetation. J.enviro.Qual., 1981; 10: 551-556.
- 3-12 Davis R.D., Coker E.G. Cadmium in agriculture, with special reference to the utilization of sewage sludge on land, Medmenham, United Kingdom, Water Reseach Centre (Technical Report TR/139) , 1980.
- 3-13 Bryan G.W., Langston W.J., Hummerstone L.G., The use of biological indicators of heavy-metal contamination in estuaries with special reference to an assessment of the biological availability of metals in estuarine sediments from south-west Britain, Citadal Hill, Devon, Marine

- Biological Association of the United Kingdom, 1980; pp73 (Occasional Publication No.1) .
- 3 - 14 Nielsen S.A., Cadmium in New Zealand dredge oysters: geographic distribution. *Int. J. environ. Anal. Chem.*, 1975; 4: 1-7.
- 3 - 15 Buchet J.P., Lauwerys R., Vandevoorde A., Pycke J.M., Oral daily intake of cadmium, lead, manganese, copper, chromium, mercury, calcium, zinc and arsenic in Bergium. *Food chem. Toxicol.*, 1983; 21: 19-24.
- 3 - 16 Martin J.H., Elliott P.D., Anderlini V.C., Girvin D., Jacobs S.A., Risebrough R.W., Delong R.L., Gilmartin W.G., Mercury - selenium-bromine imbalance in premature parturient California sea lions. *Mar. Biol.*, 1976; 35: 91-104.
- 3 - 17 Stoneburner D.L., Heavy metals in tissues of stranded short-finned pilot whales. *Sci. Total Environ.*, 1978; 9: 293-297.
- 3 - 18 Nicolson J.K., Osborn D., Kidney lesions in pelagic seabirds with high tissue levels of cadmium and mercury. *J.Zool.Lond.*, 1983; 200: 88-118.
- 3 - 19 MARC, Biological monitoring of environmental contaminants (plants) , London, Monitoring and Assessment Research Centre, Chelsea College, University of London, 1986; pp247 (MARC Report Number 32) .

4. ドトへの有害物質と曝露

- 4 - 1 Peplow D., Edmonds R., Health risks associated with contamination of groundwater by abandoned mines near Twisp in Okanogan County, Washington, USA. *Environ. Geochem. Health*. 2004; 26: 69-79.
- 4 - 2 Lee J.S., Chon H.T., Kim K.W., Human risk assessment of As, Cd, Cu and Zn in the abandoned metal mine site. *Environ Geochem Health*. 2005; 27: 185-191.
- 4 - 3 農林水産省 (2002), 農作物等に含まれるカドミウムの実態調査について
- 4 - 4 水産庁 (2003), 水産物に含まれるカドミウムの実態調査について
- 4 - 5 農林水産省 (2007), 食品中のカドミウムに関する情報, 2.日本のコメに含まれるカドミウム. <http://www.maff.go.jp/cd/html/A12.htm>.
- 4 - 6 Wolink K.A., Fricke F.L., Caper S.G., Braude G.L., Meyer M.W., Satzger R.D., Bonnin E., Elements in major raw agricultural crops in the United States. 1. Cadmium and lead in lettuce, peanuts, potatoes, soybeans, sweet corn, and wheat. *J. Agric. Food Chem.* 1983; 31: 1240-1244.
- 4 - 7 Wolink K.A., Fricke F.L., Caper S.G., Meyer M.W., Satzger R.D., Bonnin E., Gaston C.M., Elements in major raw agricultural crops in the United States. 3. Cadmium, lead, and eleven other elements in carrots, field corn, onion, rice, spinach, and tomatoes. *J. Agric. Food Chem.* 1985; 33: 807-811.
- 4 - 8 Bucke D., Norton M.G., Rolfe M.S., Field assessment of effects of dumping wastes at sea: II. Epidermal lesions and abnormalities of fish in the outer Thames estuary, London, Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, 1983; pp29 (Technical Report No.72) .
- 4 - 9 Varo P., Nuurtamo M., Saari E., Koivistoinen P., Mineral element composition of Finnish Foods. *Acta Agric. Scand.* 1980; 22: Suppl: 127-139.
- 4 - 10 Jorhem L., Mattson P., Slorach S., Lead, cadmium, zinc and certain other metals in foods on the Swedish market. *Vår Föda*, 1984; 36: Suppl. 3.
- 4 - 11 Andersen A., [Lead, cadmium, copper and zinc in the Danish diet], Copenhagen, Statens Levnedsmiddelinstitut, 1979; pp89 (Report No.40) (in Danish) .

- 4 - 12 RIVM (1988) In: Ros J.P.M., Sloof W., ed. *Integrated criteria document cadmium*, Bilthoven, The Netherlands, National Institute of Public Health and Environmental Protection (RIVM-Report No.758476004) .
- 4 - 13 WHO(1992), *Environmental Health Criteria 134 Cadmium*. Geneva.
- 4 - 14 Friberg L., Piscator M., Nordberg G., Kjellström T., *Cadmium in the environment*, 2nd ed., Cleveland(OH): CRC Press,1974.
- 4 - 15 Elinder C.G., Kjellström T., Friberg L., Lind B., Linnman L., Cadmium in kidney cortex, liver, and pancreas from swedish autopsies. *Arch. Environ. Health.* 1976; 31: 292-302.
- 4 - 16 Elinder C.G., Kjellström T., Lind B., Linnman L., Piscator M., Sundstedt K., Cadmium exposure from smoking cigarette: variations with time and country where purchased. *Environ Res* 1983; 32: 220-227.
- 4 - 17 Friberg L., Vanter M., Assessment of exposure to lead and cadmium through biological monitoring: results of a UNEP/WHO global study. *Environ Res* 1983; 30: 95-128.
- 4 - 18 Bensryd I., Rylander L., Högstedt B., Aprea P., Bratt I., Fahraeus C., et al., Effect of acid precipitation on retention and excretion of elements in man. *Sci. Total Environ.* 1994; 145: 81-102.
- 4 - 19 Nilsson U., Schutz A., Skerfving S., Mattsson S., Cadmium in kidneys in Swedes measured in vivo using X-ray fluorescence analysis. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1995; 67: 405-11.
- 4 - 20 国立医薬品食品衛生研究所食品部 (2000), 日本におけるトータルダイエット調査 (食品汚染物の1日摂取量) 1977~1999年度.
- 4 - 21 松田りえ子, 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, 日常食の汚染物質摂取量及び汚染物モニタリング調査研究. 厚生労働科学研究費補助金, 平成 17 年度総括研究報告書.
- 4 - 22 新田裕史, 日本人のカドミウム曝露量推計に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 (特別研究事業) 総括研究報告書 平成 16 年 3 月.
- 4 - 23 櫻井治彦, 池田正之, 香山不二雄, 大前和幸, 食品中に残留するカドミウムの健康影響評価について. 平成 15 年度 総括・分担研究報告書 厚生労働省. 2004 ; 66-112.
5. におよぶ曝露及び年代
- 5 - 1 Horiguchi H., Oguma E., Sasaki S., Miyamoto K., Ikeda Y., Machida M., Kayama F., Comprehensive study of the effects of age, iron deficiency, diabetes mellitus, and cadmium burden on dietary cadmium absorption in cadmium-exposed female Japanese farmers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2004; 196: 114-23.
- 5 - 2 Bunker V. W., Lawson M. S., Delves H. T., Delves H.T., Clayton B. E., The intake and excretion of lead and cadmium by the elderly¹⁻³. *Am. J. Clin. Nutr.* 1984 ; 39: 803-808.
- 5 - 3 Vanderpool R. A., Reeves P. G., Cadmium absorption in women fed processed edible sunflower kernels labeled with a stable isotope of cadmium, ¹¹³Cd. *Environ. Research Section A* 2001 ; 87: 69-80.
- 5 - 4 Suzuki S., Lu C. C., A balance study of cadmium - An estimation of daily input, output and retained amount in two subjects. *Industrial Health.* 1976 ; 14 : 53-65.
- 5 - 5 Flanagan P. R., McLellan J. S., Haist J., Cherian G., Chamberlain M. J., Valberg L. S., Increased dietary cadmium absorption in mice and human subjects with iron deficiency. *Gastroenterology* 1978 ; 74 : 841-846.

- 5 - 6 McLellan J. S., Flanagan P. R., Chamberlain M. J., Velberg L. S., Measurement of dietary cadmium absorption in humans. *J. Toxicol. Environ. Health*, 1978 ; 4 : 131-138.
- 5 - 7 Newton D., Johnson P., Lally A. E., Pentreath R. J., Swift D. J., The uptake by man of cadmium ingested in crab meat. *Human Toxicol.* 1984 ; 3 : 23-28.
- 5 - 8 Berglund M., Akesson A., Nermell B., Vahter M., Intestinal absorption of dietary cadmium in women depends on body iron stores and fiber intake. *Environ. Health Perspect.* 1994 ; 102 : 1058-1066.
- 5 - 9 Vahter M., Berglund M., Nermell B., Akesson A., Bioavailability of cadmium from shellfish and mixed diet in women. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1996 : 136 : 332-341.
- 5 - 10 Crews H. M., Owen L. M., Langfoed N., Fairweather-Tait S. J., Fox T. E., Hubbard L., Phillips D., Use of the stable isotope ¹⁰⁶Cd for studying dietary cadmium absorption in humans. *Toxicol. Lett* 112-113. 2000: 201-207.
- 5 - 11 Kikuchi Y., Nomiya T., Kumagai N., Dekio F., Uemura T., Takebayashi T., Nishiwaki Y., Matsumoto Y., Sano Y., Hosoda K., Watanabe S., Sakurai H., Omae K., Uptake of cadmium in meals from the digestive tract of young non-smoking Japanese female volunteers. *Journal of Occupation Health* 2003 ; 45 : 43-52.
- 5 - 12 Zalups R. K., Ahmad S., Molecular handling of cadmium in transporting epithelia. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2003; 186: 163-88. Review.
- 5 - 13 小泉直子, カドミウムの生体内動態に関する基礎的研究. 日本衛生学会誌, 昭和 50 年; 第 30 卷 第 2 号 別冊; 300-324.
- 5 - 14 Elinder C.G., Normal values for cadmium in human tissues, blood, and urine in different countries. In: Friberg L., Elinder C.G., Kjellström T., Nordberg G.F. eds., *Cadmium and health: A toxicological and epidemiological appraisal. vol I.* CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida. 1985; 81-102.
- 5 - 15 Yoshida M., Ohta H., Yamauchi Y., Seki Y., Sagi M., Yamazaki K., Sumi Y., Age-dependent changes in metallothionein levels in liver and kidney of the Japanese. *Biological Trace Element Research* 1998 ; 63 : 167-175.
- 5 - 16 Orłowski C., Piotrowski J.K. Biological levels of cadmium and zinc in the small intestine of non-occupationally exposed human subjects. *Human & Experimental Toxicology* 2003 ; 22: 57-63.
- 5 - 17 Satarug S., Baker J.R., Reilly P. B., Moore M. R., Williams D. J., Cadmium levels in the lung, liver, kidney cortex, and urine samples from australians without occupational exposure to metals. *Archives of Environmental Health* 2002 ; 57: 69-77.
- 5 - 18 Garcia F., Ortega A., Domingo J. L., Corbella J., Accumulation of metals in autopsy tissues of subjects living in Tarragona County, Spain. *J. Environ. Sci. Health* 2001 ; A36(9) : 1767-1786.
- 5 - 19 Torra M., To-Figueras J., Rodamilans M., Brunet M., Corbella J., Cadmium and zinc relationships in the liver and kidney of humans exposed to environmental cadmium. *Sci. Total Environ.* 1995 ; 170 : 53-57.
- 5 - 20 Tiran B., Karpf E., Tiran A., Age dependency of selenium and cadmium content in human liver, kidney, and thyroid. *Arch. Environ. Health* 1995; 50: 242-246.
- 5 - 21 Takacs S., Tatar., Trace Elements in the Environment and in Human Organs: Analysis according to domicile and sex. *Z.gesamte Hyg.* 1991; 37: 53-55.
- 5 - 22 Nogawa K., Honda R., Yamada Y., Kido T., Tsuritani I., Ishizaki M., Yamaya H., Critical concentration of cadmium in kidney cortex of humans exposed to environmental cadmium. *Environmental Research* . 1986; 40: 251-260.
- 5 - 23 Sumino K., Hayakawa K., Shibata T., Kitamura S., Heavy metals in normal Japanese tissues. *Arch Environ Health.* 1975; 30: 487-494.
- 5 - 24 Tsuchiya K., Cadmium in human urine, feces, blood, hair, organs, and tissues. In: Tsuchiya K. ed., *Cadmium studies in Japan: A review.* Kodansha Ltd. 1978; pp37-43.
- 5 - 25 Tati M., Katagiri Y., Kawai M., Urinary and fecal excretion of cadmium in normal Japanese: An approach to non-toxic levels of cadmium."In: *Effects and Dose-Response Relationships of Toxic Metals.*(G.F. Nordberg, ed.)Amsterdam: Elsevier Scientific Publishing Co. 1976; pp331-342.
- 5 - 26 Tsuchiya K., Proteinuria of cadmium workers. *J. Occup. Med.* 1976; 18: 463-466.
- 5 - 27 Sugita M., Tsuchiya K., Estimation of variation among individuals of biological half-time of cadmium calculated from accumulation data. *Environmental Research* 1995; 68: 31-37.
- 5 - 28 Kjellström T., Nordberg G. F., A kinetic model of cadmium metabolism in the human being. *Environ. Res.* 1978; 16: 248-269.
- 5 - 29 Nomiya T., Kikuchi Y., Kumagai N., Dekio F., Uemura T., Hosoda K., Sakurai H., Omae K., Short-term in cadmium in feces, blood and urine after dietary cadmium intake in young Japanese female. *J. Occup. Health* 2002; 44: 429-432.

参考文献

- 6.1.1 - 1 日本産業衛生学会, 許容濃度等の勧告(2002年度). 産衛誌 2002; 44: 140-164.

参考文献

6.2.1 環境汚染

- 6.2.1 - 1 Friberg L., Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic cadmium poisoning. *Acta Med. Scand.* 1950; Suppl. 240: 1-124.
- 6.2.1 - 2 Adams R.G., Harrison J.F., Scott P., The development of cadmium-induced proteinuria, impaired renal function, and osteomalacia in alkaline battery workers. *Q. J. Med.* 1969; 38: 425-443.
- 6.2.1 - 3 Kazantzis G., Renal tubular dysfunction and abnormalities of calcium metabolism in cadmium workers. *Environ. Health Perspect.* 1979; 28: 155-159.
- 6.2.1 - 4 村田 勇, イタイイタイ病の研究. 日本医師会雑誌, 1971; 65: 15-42.
- 6.2.1 - 5 武内重五郎, 中本 安, イタイイタイ病. 現代内科学大系 1969 年刊追補, 中山書店, 1969; pp366-394.
- 6.2.1 - 6 Aoshima K., Environmental cadmium pollution and its health effects on inhabitants in Japan. Jinzu River basin: Clinical findings in Itai-itai disease. *In Advances in the Prevention of Environmental Cadmium Pollution and Countermeasures*, 13-19, Nogawa K., Kurachi M., Kasuya M. (Eds.), Eiko Laboratory, Kanazawa, 1999.

- 6.2.1 - 7 Järup L., Berglund M., Elinder C.G., Nordberg G., Vahter M., Health effects of cadmium exposure: a review of the literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health*. 1998; 24: Suppl 1:1-51. (訂正稿: *Scand J Work Environ Health* 1998 :240) .
- 6.2.1 - 8 Tsukahara T., Ezaki T., Moriguchi J., Furuki K., Fukui Y., Ukai H., Okamoto S., Sakurai H., Ikeda M., No significant effect of iron deficiency on cadmium body burden or kidney dysfunction among women in the general population in Japan. *Int Arch Occup Environ Health*, 2003; 76: 275-281.
- 6.2.1 - 9 de Burbure C., Buchet J.P., Leroyer A., Nisse C., Haguenoer J.M., Mutti A., Smerhovsky Z., Cikrt M., Trzcinka-Ochocka M., Razniewska G., Jakubowski M., Bernard A., Renal and neurologic effects of cadmium, lead, mercury, and arsenic in children: evidence of early effects and multiple interactions at environmental exposure levels. *Environ Health Perspect*. 2006; 114: 584-590.
- 6.2.2 カドミウム(環境汚染地域住民)に対する影響
- 6.2.2 - 1 斎藤 寛, 中野篤浩, カドミウム環境汚染と人間の健康。-生体中毒学的アプローチ-“エコトキシコロジー”(大井 玄, 鈴木継美, 井村伸正編), 篠原出版, 1983, pp119-126.
- 6.2.2 - 2 「カドミウムによる土壌汚染地域住民健康調査」検討委員会, カドミウムによる環境汚染地域住民健康調査。環境保健レポート, 1989; 56: 69-345.
- 6.2.2 - 3 カドミウム汚染地域住民健康影響調査検討会報告書。平成 14 年 3 月。
- 6.2.2 - 4 神通川流域住民健康調査検討会報告書。平成 15 年 7 月, 富山県厚生部健康課。
- 6.2.2 - 5 Tohyama C., Shaikh Z.A., Nogawa K., Kobayashi E., Honda R., Urinary metallothionein as a new index of renal dysfunction in "Itai-itai" disease patients and other Japanese women environmentally exposed to cadmium. *Arch. Toxicol*, 1982; 50: 159-166.
- 6.2.2 - 6 樊 建軍, 青島恵子, 加藤輝隆, 寺西秀豊, 加須屋 実, 富山県神通川流域カドミウム環境汚染地域住民の尿細管障害に関する追跡研究 第 1 報 土壌汚染改良事業開始後のカドミウム曝露の変化と尿細管障害の予後。日衛誌 1998 ; 53: 545-557.
- 6.2.2 - 7 Cai Y., Aoshima K., Katoh T., Teranishi H., Kasuya M., Renal tubular dysfunction in male inhabitants of a cadmium-polluted area in Toyama, Japan — an eleven-year follow-up study. *J. Epidemiol*. 2001; 11: 180-189.
- 6.2.2 - 8 Kido T., Honda R., Tsuritani I., Yamaya H., Ishizaki M., Yamada Y., Nogawa K., Progress of renal dysfunction in inhabitants environmentally exposed to cadmium. *Arch. Environ. Health*. 1988; 43: 213-217.
- 6.2.2 - 9 Iwata K., Saito H., Moriyama M., Nakano A., Renal tubular function after reduction of environmental cadmium exposure: a ten-year follow-up. *Arch. Environ. Health*. 1993; 48: 157-163.
- 6.2.2 - 10 生野鉱山周辺地域カドミウム汚染総合調査班報告書; 昭和 47 年 4 月, 1972.
- 6.2.2 - 11 喜田村正次, 小泉直子, 幡山文一, 地域住民の尿中 β_2 -microglobulin 濃度に関する疫学的研究, 食品に含まれるカドミウムの安全性に関する研究, 昭和 52 年度食品衛生調査研究報告書, 1977.
- 6.2.2 - 12 Ellis KJ., Yasumura S., Vartsky D., Cohn SH., Evaluation of biological

indicators of body burden of cadmium in humans. *Fundamental & Applied Toxicol*. 1983; 3: 169-174.

- 6.2.2 - 13 Kjellström T., Exposure and accumulation of cadmium in populations from Japan, the United States, and Sweden. *Environ. Health Perspect*. 1979; 28: 169-197.
- 6.2.2 - 14 小林悦子, 環境中カドミウムの人体影響に関する疫学的研究 (第 2 報) Cd 汚染地居住期間別尿所見。日本公衛誌, 1982 ; 29: 201-207.
- 6.2.2 - 15 Silensen, Kasiske, Laboratory assessment of kidney disease, *The Kidney*, Ed. B. M. Brenner., 2004; pp1127-1128.
- 6.2.2 - 16 加須屋 実, イタイイタイ病を頂点とするカドミウムの人体影響に関する研究の将来展望“カドミウム環境汚染の予防と対策における進歩と成果”(能川浩二, 倉知三夫, 加須屋 実編). 栄光ラボラトリ, 1999; pp115-119.
- 6.2.2 - 17 斎藤 寛, 部 幸三, 永井謙一, 有川 卓, カドミウム環境汚染による慢性カドミウム中毒の研究—カドミウムによる健康影響の早期診断、ならびにカドミウム負荷量と健康影響発現の間の量・効果関係の検討—。“中毒学と栄養学—その方法論的接点—”(鈴木継美, 井村伸正, 鈴木庄亮編), 篠原出版, 1978; pp85-99.

6.2.3 カドミウム(環境汚染地域住民)の健康影響

- 6.2.3 - 1 青島恵子, 岩田孝吉, 加須屋 実, カドミウム環境汚染による健康影響に関する研究 第 2 報。富山県神通川流域カドミウム汚染地住民の血清カルシウム、リン、アルカリホスファターゼ値ならびに骨萎縮度について。日衛誌. 1988; 43: 864-871.
- 6.2.3 - 2 青島恵子, 加藤輝隆, 寺西秀豊, 堀口兵剛, 加須屋 実, カドミウム腎症におけるカルシウム・リン・ビタミン D 代謝異常—富山県神通川流域カドミウム汚染地域に見いだされた近位尿管障害 34 例の検討。日衛誌. 1993; 47: 1009-1020.
- 6.2.3 - 3 Takebayashi S., Jimi S., Segawa M., Kiyoshi Y., Cadmium induces osteomalacia mediated by proximal tubular atrophy and disturbances of phosphate reabsorption. A study of 11 autopsies. *Pathol. Res. Pract*. 2000; 196: 653-663.
- 6.2.3 - 4 原田孝司, 原 耕平, 緒方時雄, 西村敬一, 重野 哲, 西村 昇, 七條利幸, 鎌塚 眞, 佐藤佐由利, 長崎県対馬カドミウム環境汚染地域における経過観察者の主要検査所見の推移。環境保健レポート. 1991; 58: 205-211.
- 6.2.3 - 5 Kido T., Nogawa K., Yamada Y., Honda R., Tsuritani I., Ishizaki M., Yamaya H., Osteopenia in inhabitants with renal dysfunction induced by exposure to environmental cadmium. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1989; 61: 271-276.
- 6.2.3 - 6 Kido T., Honda R., Tsuritani I., Ishizaki M., Yamada Y., Nakagawa H., Nogawa K., Dohi Y., Serum levels of bone Gla-protein in inhabitants exposed to environmental cadmium. *Arch. Environ. Health*. 1991; 46: 43-49.
- 6.2.3 - 7 城戸照彦, 大道正義, 能川浩二, 本多隆文, 釣谷伊希子, 石崎昌夫, 山田裕一, 北川正信, 石川県梯川流域 Cd 汚染地住民(健康管理対象者)の一症例—臨床及び病理検査成績—。環境保健レポート. 1991; 58: 161-165.
- 6.2.3 - 8 中川秀昭, 西条旨子, 森河裕子, 田畑正司, 千間正美, 三浦克之, 由田克士, 奥村義治, 河野俊一, 城戸照彦, 北川正信, 骨病理検査を行った梯川流域カドミウム汚染地域要管理者の 1 例。環境保健レポート. 1993; 60: 130-135.

- 6.2.3 - 9 Honda R., Tsuritani I., Noborisaka Y., Suzuki H., Ishizaki M., Yamada Y., Urinary cadmium excretion is correlated with calcaneal bone mass in Japanese women living in an urban area. *Environ Res.* 2003; 91: 63-70.
- 6.2.3 - 10 骨軟化症研究班. 骨軟化症の診断に関する研究. 環境保健レポート. 1993; 60: 267-273.
- 6.2.3 - 11 吉川靖三, 骨とリン代謝. 日本骨代謝学会誌. 1983; 1: 26-32.
- 6.2.3 - 12 斎藤 寛, 蒨 幸三, 古川洋太郎, 塩路隆治, 古山 隆, 吉永 馨, カドミウム腎障害 - 慢性カドミウム中毒およびいわゆるイタイイタイ病の腎病変と骨軟化症. 日本臨床. 1978; 73: 838-848. (日本臨床-1978に記載なし、年数、巻号、合致しない)
- 6.2.3 - 13 Bhattacharyya M.H., Whelton, B.D., Stern P.H., Peterson D.P., Cadmium accelerates bone loss in ovariectomized mice and fetal rat limb bones in culture. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1988; 85: 8761-8765.
- 6.2.3 - 14 Miyahara T., Takata M., Mori-uchi S., Miyata M., Nagai M., Sugure A., Matsushita M., Kozuka H., Kuze S., Stimulative effects of cadmium on bone resorption in neonatal parietal bone resorption. *Toxicology* 1992; 73: 93-99.
- 6.2.3 - 15 Ogoshi K., Nanzai Y., Moriyama T., Decrease in bone strength of cadmium-treated young and old rats. *Arch. Toxicol.* 1992; 66: 315-320.
- 6.2.3 - 16 Alfvén T., Elinder C.G., Carlsson M.D., Grubb A., Hellström L., Persson B., Pettersson C., Spang G., Schütz A., Järup L., Low-level cadmium exposure and osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 2000; 15: 1579-1586.
- 6.2.3 - 17 Staessen J.A., Roels H.A., Emelianov D., Kuznetsova T., Thijs L., Vangronsveld J., Fagard R., Environmental exposure to cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study. *Lancet* 1999; 353: 1140-1144.
- 6.2.3 - 18 Horiguchi H., Oguma E., Sasaki S., Miyamoto K., Ikeda Y., Machida M., Kayama F., Environmental exposure to cadmium at a level insufficient to induce renal tubular dysfunction does not affect bone density among female Japanese farmers. *Environ Res.* 2005; 97: 83-92.

6.2.4 呼吸器への影響

- 6.2.4 - 1 Sakurai H., Omae K., Toyama T., Higashi T., Nakadate T., Cross-sectional study of pulmonary function in cadmium alloy workers. *Scand. J. Work Environ. Health.* 1982; 8: 122-130.
- 6.2.4 - 2 Mannino D.M., Holguin F., Greves H.M., Savage-Brown A., Stock A.L., Jones R.L., Urinary cadmium levels predict lower lung function in current and former smokers: data from the third national health and nutrition examination survey. *Thorax.* 2004; 59: 194-198.

6.2.5 腎臓への影響

- 6.2.5 - 1 鍛冶利幸, 小山 洋, 佐藤雅彦, 遠山千春, 低用量カドミウム曝露と健康影響 (2) 生活習慣病と生殖毒性. 日本衛生学雑誌. 2002; 57: 556-563.
- 6.2.5 - 2 Schroeder H.A., Cadmium as a factor in hypertension. *J Chron Dis.* 1965; 18: 647-656.
- 6.2.5 - 3 Glauser S.C., Bello C.T., Glauser E.M., Blood-cadmium levels in normotensives and untreated hypertensive humans. *THE LANCET, APRIL3, 1976; 1: 717-718.*

- 6.2.5 - 4 Beevers D.G., Campbell B.C., Goldberg A., Moore M.R., Hawthorne V.M., Blood-cadmium in hypertensives and normotensives. *Lancet* 1976; 2: 1222-1224.
- 6.2.5 - 5 能川浩二, 河野俊一, イタイイタイ病患者の血圧に関する一観察. 金沢大学十全学会雑誌. 1969; 3: 357-363.
- 6.2.5 - 6 篠田 皓, 由利健久, 中川昭忠, イタイイタイ病患者の現状 - 内科的所見について - . 環境保健レポート. 1977; 41: 44-52.
- 6.2.5 - 7 Kagamimori S., Naruse Y., Fujita T., Watanabe M., Nishino H., Shinmura T., Factors associated with blood pressure in females with heavy exposure to cadmium. *Bull. Environ. Contam. Toxic.* 1985; 35: 386-392.
- 6.2.5 - 8 青島恵子, 加賀屋 実, カドミウム環境汚染による健康影響に関する研究第3報. 富山県神通川流域カドミウム汚染地住民の血液検査成績ならびに血圧値の検討, とくに尿細管障害の重要度との関連において. 日衛誌. 1988; 43: 949-955.

6.2.6 癌

- 6.2.6 - 1 Sorahan T., Esmen NA., Lung cancer mortality in UK nickel-cadmium battery workers. 1947-2000. *Occup Environ Med.* 2004; 61: 108-116.
- 6.2.6 - 2 Stayner L., Smith R., Thun M., Schnorr T., Lemen R., A quantitative assessment of lung cancer risk and occupational cadmium exposure. *IARC Sci Publ* 1992; 118: 447-455.
- 6.2.6 - 3 Lamm S.H., Parkinson M., Anderson M., Taylor W., Determinants of lung cancer risk among cadmium exposed workers. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 195-211.
- 6.2.6 - 4 Arisawa K., Nakano A., Saito H., Liu X-J., Yokoo M., Soda M., Koba T., Takahashi T., Kinoshita K., Mortality and cancer incidence among a population previously exposed to environmental cadmium. *Int Arch Occup Environ Health* 74, 255-262, 2001.
- 6.2.6 - 5 小山 洋, 鬼頭英明, 佐藤雅彦, 遠山千春, 低用量カドミウム曝露と健康影響 (1) 遺伝子傷害性と発がん性. 2002; 57: 547-555.

6.2.7 胎児への影響

- 6.2.7 - 1 重松逸造, 武内重五郎, 簗輪眞澄, 永井正規, 喜田村正次, 臼井竹次郎, 福島匡昭, カドミウム汚染地域住民の死因に関する疫学調査研究. 環境保健レポート. 1980; 46(Part 2): 1-71.
- 6.2.7 - 2 重松逸造, 簗輪眞澄, 永井正規, 大村外志隆, 竹内和子, カドミウム環境汚染地域住民の死因に関する疫学調査研究 (補遺). 環境保健レポート. 1982; 48: 118-138.
- 6.2.7 - 3 Iwata K., Saito H., Nakano A., Association between cadmium-induced renal dysfunction and mortality: further evidence. *Tohoku J. Exp. Med.* 1991; 164: 319-330.
- 6.2.7 - 4 Iwata K., Saito H., Moriyama M., Nakano A., Association between renal tubular dysfunction and mortality among residents in a cadmium-polluted area, Nagasaki Japan. *Tohoku J. Exp. Med.* 1991; 164: 93-102.
- 6.2.7 - 5 Iwata, K., Saito H., Moriyama M., Nakano A., Follow up study of renal tubular dysfunction and mortality in residents of an area polluted with cadmium. *Br. J. Ind. Med.* 1992; 49: 736-737.

- 6.2.7 - 6 Kawano S., Nakagawa H., Okumura Y., Tsujikawa K., A mortality study of patients with Itai-itai disease. *Environ. Res.* 1986; 40: 98-102.
- 6.2.7 - 7 Nakagawa H., Tabata M., Morikawa Y., Senma M., Kitagawa Y., Kawano S., Kido T., High mortality and shortened life-span in patients with Itai-itai disease and subjects with suspected disease. *Arch Environ Health.* 1990; 45: 283-287.
- 6.2.7 - 8 Kobayashi E., Okubo Y., Suwazono Y., Kido T., Nishijo M., Nakagawa H., Nogawa K., Association between total cadmium intake calculated from the cadmium concentration in household rice and mortality among inhabitants of the cadmium-polluted Jinzu River basin of Japan. *Toxicology Lett.* 2002. 129: 85-91.
- 6.2.7 - 9 Matsuda T., Kobayashi E., Okubo Y., Suwazono Y., Kido T., Nishijo M., Nakagawa H., Nogawa K., Association between renal dysfunction and mortality among inhabitants in the region around Jinzu River basin polluted by cadmium. *Environ. Res.* 2002; 88: 156-163.
- 6.2.7 - 10 箕輪真澄ほか, カドミウム汚染地域住民における近位尿細管機能障害の予後調査(暫定的解析). 平成15年度環境省委託業務結果報告書. イタイイタイ病及び慢性カドミウム中毒等に関する総合研究. 環境保健レポート. 2005: 69: 149-164.
- 6.2.7 - 11 Nakagawa H., Nishijo M., Morikawa Y., Tabata M., Senma M., Kitagawa Y., Kawano S., Ishizaki M., Sugita N., Nishi M., Kido T., Nogawa K., Urinary β_2 -microglobulin concentration and mortality in a cadmium-polluted area. *Arch. Environ. Health.* 1993; 48: 428-435.
- 6.2.7 - 12 Nakagawa H., Nishijo M., Morikawa Y., Tabata M., Miura K., Kawano S., Nishi M., Kido T., Nogawa K., Changes of mortality among inhabitants in a cadmium polluted area. *Metal ions in biology and medicine*, vol.4, (Eds) Collyer Ph, et al., John Libbery Eurotext, Paris, 1996; pp608-610.
- 6.2.7 - 13 Nakagawa H., Nishijo M., Morikawa Y., Tabata M., Miura K., Takahara H., Okumura Y., Yoshita K., Kawano K., Nishi M., Kido T., Nogawa K., Increased urinary β_2 -microglobulin and mortality rate by cause of death in a cadmium-polluted area. *Environ. Health Prev. Med.* 1996; 1: 144-148.
- 6.2.7 - 14 中川秀昭, カドミウム汚染地域住民の健康障害に関する研究. 腎尿細管障害程度およびカドミウム曝露量と生命予後 -15年間の追跡調査-. 環境保健レポート. 1999; 65: 76-79.
- 6.2.7 - 15 中川秀昭ほか, カドミウム汚染地域住民における近位尿細管障害の臨床的意義と予後に関する研究. 平成15年度環境省委託研究. 重金属棟の健康影響に関する総合研究報告. 2004.
- 6.2.7 - 16 Nishijo M., Nakagawa H., Morikawa Y., Tabata M., Senma M., Miura K., Takahara H., Kawano S., Nishi M., Mizukoshi K., Kido T., Nogawa K., Mortality of inhabitants in an area polluted by cadmium: 15 year follow up. *Occup. Environ. Med.* 1995; 52: 181-184.
- 6.2.7 - 17 Saito H., Iwata K., Moriyama M., Mortality rate among Cadmium (Cd)-exposed inhabitants was significantly higher than the entire Japanese population [letter]. *Arch Environ Health.* 1996; 51: 471-473.
- 6.2.7 - 18 斉藤 寛, 長崎県対馬カドミウム汚染地域住民の死亡率ならびにがん罹患率について. 環境保健レポート. 2002; 68: 313-321.
- 6.2.7 - 19 Nishijo M., Nakagawa H., Morikawa Y., Tabata M., Senma M., Kitagawa Y., Kawano S., Sugita N., Nishi M., Kido T., Nogawa K.,

Prognostic factors of renal dysfunction induced by environmental cadmium pollution. *Environ. Res.* 1994; 64: 112-121.

6.2.8 神経・内分泌・生殖

- 6.2.8 - 1 Viaene M.K., Masschelein R., Leenders J., De Groof M., Swerts L.J., Roels H.A., Neurobehavioural effects of occupational exposure to cadmium: a cross sectional epidemiological study. *Occup Environ Med.* 2000; 57: 19-27.
- 6.2.8 - 2 Martin M. B., Voeller H. J., Gelmann E. P., Lu J., Stoica E.G., Hebert E.J., Reiter R., Singh B., Danielsen M., Pentecost E., Stoica A., Role of cadmium in the regulation of AR gene expression and activity. *Endocrinology.* 2002; 143: 263-275.
- 6.2.8 - 3 Johnson M.D., Kenney N., Stoica A., Hilakivi-Clarke L., Singh B., Chepko G., Clarke R., Sholler P.F., Lirio A.A., Foss C., Reiter R., Trock B., Paik S., Martin M.B. Cadmium mimics the in vivo effects of estrogen in the uterus and mammary gland. *Nat Med.* 2003; 9: 1081-1084.
- 6.2.8 - 4 Yang K., Julian L., Rubio F., Sharma A., Guan H., Cadmium reduces 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity and expression in human placental trophoblast cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006; 290: E135-E142.
- 6.2.8 - 5 Mason H.J., Occupational cadmium exposure and testicular endocrine function. *Hum Exp Toxicol.* 1990; 9: 91-94.
- 6.2.8 - 6 Gennart J.P., Buchet J.P., Roles H., Ghyselen P., Ceulemans E., Lauwerys R., Fertility of male workers exposed to cadmium, lead or manganese. *Am J Epidemiol.* 1992; 135: 1208-1219.
- 7 - 1 IARC, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 1993; 58: pp119.
- 7 - 2 JECFA, Evaluation of certain food additives and the contaminants mercury, lead and cadmium: Sixteenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 1972; pp20-24.
- 7 - 3 JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Thirty-third Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 1989; pp28-31.
- 7 - 4 JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Forty-first Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives 1993; pp28-30.
- 7 - 5 JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Fifty-fifth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2001; pp61-69.
- 7 - 6 JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Sixty-first Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2004; pp127-132.
- 7 - 7 Nordberg G.F., Jin T., Kong Q., Ye T., Cai S., Wang Z., Zhuang F., Wu X., Biological monitoring of cadmium exposure and renal effects in a population group residing in a polluted area in China. *Sci. Total Environ.* 1997; 199:111-114.
- 7 - 8 Buchet J.P., Lauwerys R., Roels H., Bernard A., Bruaux P., Claeys F.,

- Ducoffre G., De Plaen P., Staessen J., Amery A., Lijnen P., Thijs L., Rondia D., Sartor F., Saint Remy A., Nick L., Renal effects of cadmium body burden of the general population. *Lancet* 1990; 336: 699-702.
- 7 - 9 Nogawa K., Kobayashi E., Honda R., A study of the relationship between Cadmium concentrations in urine and renal effects of cadmium. *Environ Health Perspect* 1979; 28: 161-168.
- 7 - 10 Chia K.S., Tan A.L., Chia S.E., Ong C.N., Jeyaratnam J., Renal tubular function of cadmium exposed workers. *Ann Acad Med Singapore* 1992; 21: 756-759.
- 7 - 11 Buchet J.P., Roels H., Bernard A., Lauwerys R., Assessment of renal function of workers exposed to inorganic lead, Cadmium or Mercury Vapor. *J Occup Med* 1980; 22: 741-743.
- 7 - 12 Bernard A.M., Roels H., Cardenas A., Lauwerys R., Assessment of urinary protein 1 and transferrin as early markers of cadmium nephrotoxicity. *British Journal of Industrial Medicine* 1990; 47: 559-565.
- 7 - 13 Roels H., Bernard A.M., Cardenas A., Buchet J.P., Lauwerys R.R., Hotter G., Ramis I., Mutti A., Franchini I., Bundschuh I., Stolte H., De Broe M.E., Nuyts G.D., Taylor S.A., Price R.G., Markers of early renal changes induced by industrial pollutants, III: application to workers exposed to cadmium. *Br J Ind Med* 1993; 50: 37-48.
- 7 - 14 Elinder C.G., Edling C., Lindberg E., Kägedal B., Vesterberg O., Assessment of renal function in workers previously exposed to cadmium. *Br J Ind Med* 1985; 42: 754-760.
- 7 - 15 Järup L., Elinder C.G., Dose-response relations between urinary cadmium and tubular proteinuria in cadmium exposed workers. *Am J Ind Med* 1994; 26: 759-769.
- 7 - 16 WHO, Guidelines for Drinking Water Quality, Second edition(日本語版), 1997; 2: 178-183.
- 7 - 17 WHO, Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2004; pp317-319.
- 7 - 18 U.S EPA, Drinking water Criteria Document on Cadmium, 1985.
- 8 - 1 Ikeda M., Ezaki T., Tsukahara T., Moriguchi J., Furuki K., Fukui Y., Ukai H., Okamoto S., Sakurai H., Threshold levels of urinary cadmium in relation to increases in urinary β_2 -microglobulin among general Japanese populations. *Toxicol. Lett.* 2003; 137: 135-141.
- 8 - 2 Ikeda M., Ezaki T., Moriguchi J., Fukui Y., Ukai H., Okamoto S., Sakurai H., The threshold cadmium level that causes a substantial increase in β_2 -microglobulin in urine of general populations. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2005; 205: 247-261.
- 8 - 3 Gamo M., Ono K., Nakanishi J., Meta-analysis for deriving age and gender-specific dose-response relationships between urinary cadmium concentration and β_2 -microglobulinuria under environmental exposure. *Environmental Research*, 2006; 101: 104-112.
- 8 - 4 Nogawa K., Honda R., Kido T., Tsuritani I., Yamada Y., Ishizaki M., Yamaya H., A Dose-Response Analysis of Cadmium in the General Environment with Special Reference to Total Cadmium Intake Limit. *Environ Res.* 1989; 48: 7-16.
- 8 - 5 Horiguchi H., Oguma E., Sasaki S., Miyamoto K., Ikeda Y., Machida M., Kayama F., Dietary exposure to cadmium at close to the current provisional tolerable weekly intake dose not affect renal function among female Japanese farmers. *Environ Res.* 2004; 95: 20-31.
- 8 - 6 農林水産省総合食料局, 食料需給表(平成17年度版)活版本, 2007; 116-117.
- 8 - 7 Goyer, R.A., Nutrition and metal toxicity^{1,2}. *Am.J.Clin.Nutr* 1995; 61(Suppl): 646s-650s.
- 8 - 8 Goyer, R.A., Toxic and essential metal interactions. *Annu.Rev. Nutr.* 1997; 17: 37-50.
- 8 - 9 Vahter M., Berglund M., Åkesson A., Lidén C., Metals and women's health. *Environ Res (section A)*. 2002; 88: 145-155.

< 別添 >

環境及び職業曝露等に関する臨床及び疫学研究の知見

1 環境曝露による健康影響

1.1 富山県域中野

イタイイタイ病に関する初めての組織的な疫学調査は富山県、厚生省、文部省などによって昭和37年から昭和41年にかけて行われた(文献1.1-1)。神通川水系の40歳以上の女性住民1,031人を対象に自覚的疼痛、特有の歩行、骨のX線写真、尿検査(尿蛋白と尿糖)、血液検査等によるスクリーニングを行ったところ、61人のイタイイタイ病患者とその容疑者(原文のまま)が見つかった(県内の対照地域住民2,614人からは1人も無し)。次いで、この調査結果に基づき、昭和42年7月に日本公衆衛生協会・イタイイタイ病研究班による集団検診が行われ、30歳以上の男女の全地域住民を対象とする尿検査が実施された(対象者数6,711人、受検者数6,093人)(文献1.1-2)。その結果をイタイイタイ病患者発生地区、非発生地区、境界地区の3つに分けて比較したところ、尿蛋白陽性率は男女ともすべての年齢層で非発生地区、境界地区、発生地区の順で高くなり、年齢とともにその差が大きくなる傾向が示された。尿糖陽性率は、男女とも60歳以上の年齢層において、発生地区が非発生地区に比べて高くなっていた。発生地区住民のうち尿蛋白が陽性の者は、尿糖も増加する傾向にあった。また、集落別の比較においても、神通川水系の集落では非神通川水系集落より尿蛋白と尿糖の同時陽性率が高かった。しかし、同じ神通川水系集落でも患者の多い集落で陽性率が高くなっていた。さらに、発生地区における居住歴別での比較においても、発生地区で生まれ、昭和19年以前から居住している者の陽性率ももっとも高かった。

昭和42年11月には、上記の対象者のうち、自覚症状及び他覚所見のある者を対象として精密検診が実施された(対象者数454人、受検者数405人)(文献1.1-3)。その結果を居住地別に患者発生地区、神通川水系非発生地区、非神通川水系非発生地区の3つに分け、さらに診断基準別に患者群、容疑者群、要観察者群、容疑なし群の4つに分けて比較した。発生地区では尿蛋白陽性率及び尿糖陽性率ももっとも高く、尿中カルシウム(Ca)排泄量、リン(P)排泄量、Ca/P比がいずれも高かった。一方、尿量の増加傾向があり、尿比重、尿中クレアチニン濃度はともに発生地区で低かった(つまり尿量の増加傾向)。また、これらの傾向は発生地区居住者のうち、患者群で強かった。尿中カドミウム排泄量は発生地区で明らかに高く、男性で $19.8 \pm 1.1 \mu\text{g/g Cr}$ 、女性で $26.4 \pm 1.0 \mu\text{g/g Cr}$ であった。さらに、発生地区でも患者群は $30.0 \mu\text{g/g Cr}$ 以上の高値を示したが、神通川水系の非発生地区でも軽度の上昇していた。

また、同じデータを尿中カドミウム排泄量毎に5群に分けて解析したところ、尿中カルシウム排泄量、リン排泄量、Ca/P比、血清アルカリフォスファターゼ活性の平均値はいずれも尿中カドミウム排泄量の低い群から高い群へかけて増加傾向を示し、逆に血清無機リン濃度の平均値は減少傾向を示した。また、各群の尿蛋白陽性者、尿蛋白尿糖同時陽性者、低リン血症者、血清アルカリフォスファターゼ活性上昇者の発生頻度のプロビット値と尿中カドミウム排泄量の対数値とは直線関係を示した(文献1.1-4)。

昭和42、43年に行われた大規模調査の後、石崎、能川らを中心とした研究グループは、1976年に神通川流域のカドミウム汚染地の9集落における10歳未満から70歳代

までの全住民を対象とした疫学調査を行った(文献1.1-5、文献1.1-6)。この調査では、20歳以上の受検率は、男性98%、女性90%であり、合計596人(男275人、女321人)の尿が採取された(対照は金沢市及び周辺地区住民の419人)。尿蛋白、糖、アミノ酸、プロリンの尿中排泄量、及び尿蛋白、糖、アミノ酸、プロリン、RBP、 β 2-MGの尿所見陽性率並びに糖・尿蛋白同時陽性率は、汚染地の方が非汚染地よりも高齢者で有意に高く、また濃度・陽性率とも加齢にしたがって高くなる傾向を示した。これらの中において、 β 2-MGが汚染地でもっとも高い陽性率を示し、次いでRBPであった。しかし、非汚染地ではこれらの陽性率は60歳以上の数%でしかみられなかったことから、カドミウムによる腎機能への影響を知るためには、 β 2-MGとRBPの尿中排泄量をもっとも適切な指標になると考えられた。また、尿中カドミウム排泄量は全年齢層にわたって汚染地で高く、それはS字状曲線に適合するようであった。

さらに、居住歴の明らかなカドミウム汚染地の受検者において(男246人、女295人、計541人)、その汚染地居住歴と尿所見との関係を検討した(文献1.1-7)。尿蛋白、糖、アミノ酸、プロリン、RBP、 β 2-MG、糖・尿蛋白同時陽性率は、汚染地居住期間が長くなるに従って高くなる傾向が認められた。その中でも、やはり β 2-MG、RBPの尿中陽性率が他の尿所見陽性率よりも高く、カドミウムの早期影響の指標として有用であると考えられた。また、現住地のみでの居住年数と尿中 β 2-MGの陽性率との間にはS字状の用量-反応関係が存在し、プロビット回帰直線も描くことができた。

金沢医科大学グループは、これに加えて小規模ながらも種々の腎近位尿細管機能障害の指標を用いた調査を行い、それらとカドミウム曝露の程度との関係を検討した。44人のイタイイタイ病患者、66人の要観察者、18人の汚染地住民に加え、兵庫県市川流域住民(64人)、長崎県対馬厳原町佐須地域住民(9人)、福井県武生地域住民(20人)において、尿蛋白、糖、RBP、アミノ酸、等の尿中排泄量は対照地域と比較して有意に高く、また、これらの上昇者の発生頻度のプロビット値と尿中カドミウム排泄量の対数値とは直線関係を示した(文献1.1-8)。96人の汚染地住民においてクレアチニンクリアランスと尿細管リン再吸収率(%TRP)を測定したところ、両者とも対照群と比較して低下していたが、カドミウムによる腎機能障害の指標としては、クレアチニンクリアランスの方が感度が高いと考えられた(文献1.1-9、文献1.1-10)。5人ずつのイタイイタイ病患者と要観察者において尿中 β 2-MG排泄量と尿中NAG排泄量を測定したところ、両者とも対照と比較して上昇していたが、尿中NAG排泄量の上昇の程度は尿中 β 2-MG排泄量のそれよりも小さく、尿中 β 2-MG排泄量の方がカドミウムによる腎機能障害の指標として有用であると考えられた(文献1.1-11)。さらに、イタイイタイ病患者(人数、年齢記載無し)と5人の要観察者(年齢記載無し)に合わせて、50歳以上の191人の石川県梯川流域カドミウム汚染地域住民(性別記載無し)並びに141人の非汚染地住民(性別記載無し)において、尿中NAGと β 2-MGの関係を見たところ、両者は屈曲点(尿中NAG排泄量: $100 \mu\text{g/g Cr}$ 、尿中 β 2-MG排泄量: $50,000 \mu\text{g/g Cr}$)までは直線的に上昇するが、尿中NAG排泄量は先に屈曲点に達し、それ以降は尿中 β 2-MG排泄量の上昇に伴わずに一定の値を示した。尿中NAG排泄量は軽度の尿細管機能障害における指標として有用であると考えられた(文献1.1-12)。

1983年1月と1984年6月の両年にわたり、全カドミウム汚染地域において疫学調査が行われた(文献1.1-13)。具体的な対象者は、神通川水系の24集落を含むカドミウム汚染地域(11地区に分ける)と、対照として隣接する別の水系(井田川、熊野川)の5集落(2地区に分ける)に居住する55歳から66歳までの全女性である。結果的に、カドミウム汚染地では247人中187人(受診率75.7%)、対照地域では46人中32人(受診率69.6%)の受診者が得られ、その尿と米のサンプルが集められた。これに加え、12人のイタイイタイ病患者(6人のイタイイタイ病認定患者及び6人のイタイイタイ病非認定患者(ただし、カドミウム汚染地域に居住している。))も同様に調べられた。神通川流域の11地区の β 2-MG、 α 1-MG、アミノ酸窒素、糖、カドミウム、

カルシウムの尿中排泄量及びpHのレベルは、対照の2地域に比較して高く、逆に比重、クレアチニンは低い傾向にあった。また、尿中β2-MG排泄量が1,000μg/g Crを、尿糖が100,000μg/g Crを越える者は、対照地区ではゼロであったのに対し、神通川流域地区では全体で38.3%という高い割合で認められた。特に、11地区の中でも神通川により近接している地域ではそれらの傾向が強かった。対照地区産の米に含まれる平均カドミウム濃度は0.12-0.03ppmであったのに対し、神通川流域産の米に含まれる平均カドミウム濃度は0.32-0.57ppmと有意に高かった。さらに、因子分析の結果、第一因子が「腎機能障害」、第二因子が「尿中カドミウム排泄量」となった。イタイイタイ病群並びにもっとも神通川に近くカドミウム汚染の強い地区では、「腎機能障害」が正、「尿中カドミウム排泄量」が負に、次いで神通川に近い地域では「腎機能障害」及び「尿中カドミウム排泄量」が両方とも正に、神通川から少し離れた地域では「腎機能障害」が負に、「尿中カドミウム排泄量」が正に、そして対照地域では「腎機能障害」及び「尿中カドミウム排泄量」が両方とも負になることが判明した。これは、カドミウム曝露と腎機能障害の重症度との関連を考える上で非常に有用な結果であった。

3. 3. 2 兵庫県

兵庫県衛生部は生野鉱山周辺地域において、昭和45年度産の米中カドミウム濃度が0.4ppmを超える地域あるいはそれに隣接する地域9町54地区の30歳以上の住民13,052人を対象に、10,279人から採尿を行い、カドミウム汚染に係る健康影響調査を実施した。試験紙による尿中蛋白質・糖検査は保健所の検査技師により、カドミウム、無機リン及びカルシウムの尿中排泄量、尿蛋白ディスク電気泳動等の定量的測定は兵庫県衛生研究所にて行われた(文献1.2-1)。

まず、検診地域選定の目的で、厚生省指針による要健康調査指定のための予備調査を行い、尿中カドミウム排泄量が平均9μg/L以上を示した15地区を要健康調査地域とした。予備調査の結果から、第一次検診対象者は15地区の30歳以上の住民1,700人となり、これら対象者について、生活状態、健康状態、尿蛋白検査が行われた。予備検診及び第一次検診のいずれかにおいて尿蛋白陽性を示した者367人に対して、尿中カドミウム排泄量、尿中蛋白質量、尿糖検査、尿蛋白ディスク電気泳動が、第二次検診として実施された。第二次検診受診者351人中尿蛋白ディスク電気泳動像に異常のある者で、カドミウムの影響による尿細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。第三次検診として、この13人に対して24時間尿のカドミウム測定、腎機能検査、血糖検査、骨レントゲン検査等が行われた。その結果、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、ディスク電気泳動像で尿細管機能障害が疑われる型の者13人であったが、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。この結果は兵庫県の「健康調査特別診査委員会」及び国の「鑑別診断研究班」において、「イタイイタイ病にみられる骨軟化症を認めず」との見解が示された。

生野鉱山汚染地域における他の疫学調査は非常に少ないが、尿中β2-MG排泄量について、汚染地域の50歳以上の住民510人(男性230人、女性280人)と同地域で水系が異なり非汚染地域に居住する性、年齢、職業別構成の等しい住民462人(男性211人、女性251人)を対象に、早朝尿を分析した。その結果、汚染地域住民は対照地域住民よりも蛋白質、糖ともに約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。汚染地域住民の居住年数別、年齢別の尿中β2-MG排泄量の幾何平均値は、70歳まで有意な増減はみられず、70歳以上で急激な増加がみられた。β2-MG濃度が1,000μg/L以上を示す住民の割合は、町別の玄米中の平均カドミウム濃度と相関しなかった。一方、過去にカドミウムの高濃度曝露をうけた作業者の調査と比較してみると、1週目における尿中カドミウム排泄量の幾何平均値とその範囲は、11.2μg/L、19.4-5.2μg/Lであり、β2-

-MG排泄量は同じく、320μg/日、960-120μg/日であった。カドミウム作業者では尿中β2-MG排泄量が住民よりきわめて低いことから、汚染地域住民の尿中β2-MG排泄量の増加は、加齢の影響が大きいことがうかがえると報告された(文献1.2-2)。

3. 3. 3 栃川流域

1974年、1975年の健康調査結果を用いて、Nogawaら(1978)は、50歳以上の住民2,691人のうち尿細管蛋白尿を示した262人を対象に、米中カドミウム濃度及び尿中カドミウム排泄量を曝露指標とし、それらと腎機能指標との関連について検討した。その結果、米中及び尿中におけるカドミウムとRBP、尿蛋白陽性率、尿糖陽性率、尿蛋白尿糖同時陽性率及びアミノ酸尿陽性率との間に用量-反応関係が成立することを報告している(文献1.3-1)。また、1981年と1982年の健康調査結果を用いた研究では、城戸ら(1987)が、汚染地の50歳以上の住民3,178人(男1,424人、女1,754人)を対象として、それぞれの群の尿有所見者率を性、年齢別にカドミウム汚染地と対照となる非汚染地とで比較した。その結果、尿蛋白尿糖同時陽性率、アミノ酸尿陽性率、尿糖陽性率、尿蛋白尿糖同時陽性率、アミノ酸尿陽性率との間に用量-反応関係が成立することを報告している(文献1.3-2)。

この栃川住民を対象とした尿中カドミウム排泄量と尿中β2-MG排泄量との関連については、3,178人(男性1,424人、女性1,754人)を対象として、プロビット線形モデルを用いた研究(文献1.3-3)とロジスティック線形モデルを用いた研究(文献1.3-4)があり、いずれも用量-反応関係を認めている。前者のモデルにおいて、非汚染地住民におけるβ2-MG尿の発生率(男性5.3-6.0%、女性4.3-5.0%)に対応する尿中カドミウム排泄量は、それぞれ男性で3.8-4.0μg/g Cr、女性で3.8-4.1μg/g Cr、後者に比べて、尿中β2-MGのカットオフ値を1,000μg/g Crとしたときは、それぞれ男性で1.6-3.0μg/g Cr、女性で2.3-4.6μg/g Crと推定された。また、50歳以上の3,110人の住民を対象とした尿中メタロチオネイン(MT)排泄量を影響指標とした研究においても、同様に用量-反応関係が成立し、同じく尿中カドミウム排泄量は、男性、女性それぞれ4.2、4.8μg/g Crと推定された(文献1.3-5)。

また、栃川流域のカドミウム汚染地域1,850人、非汚染地域294人を対象に、カドミウムの用量-反応関係に関する疫学調査が行われ、尿中β2-MG排泄量が影響指標として、平均米中カドミウム濃度が曝露指標として採用された。汚染地域を22カ所の集落ごとにまとめ、それぞれの集落の複数の米袋から米のサンプル22検体を採取し、カドミウム濃度を測定した。米中カドミウム濃度と居住期間を掛けたものをカドミウム曝露量として50歳以上の調査対象者に分類すると、カドミウム曝露量に伴って尿中β2-MG排泄量が増加している者の割合が高かった。この結果から、総カドミウム摂取量約2gまでは男女ともに健康への影響はないと見なされた(文献1.3-6)。

50歳以上で30年以上居住している栃川流域住民1,703人を対象とし、米中カドミウム濃度と尿所見の関連を検討した研究では、米中カドミウム濃度と尿中のβ2-MG、MT、尿糖、アミノ酸尿陽性率との間に有意な相関が認められ、また、米中カドミウム濃度とβ2-MG尿症の有病率、MT尿症の有病率、尿糖の有病率、尿糖を伴う蛋白尿の有病率、アミノ酸尿陽性率との間にも有意な相関が認められた。この研究では、米中カドミウム濃度の最大許容濃度を0.34ppmと計算であったと報告されている(文献1.3-7)。

カドミウムによる健康影響の長期影響と可逆性を検討するために、栃川流域の住民74人(男性32人、女性42人)を対象とした調査が行われた。土壌改善事業によるカド

ミウム曝露低減措置後の1981年から1986年までの観察では、観察開始時点で尿中 β 2-MG排泄量が $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 未満の群では、その後の尿中 β 2-MG排泄量の推移は一定の傾向を示さなかったが、観察開始時点における $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 以上の群では、5年後にはさらに上昇していることが示された。また尿中カドミウム排泄量には変化は認められなかったが、尿糖、アミノ態窒素は5年後、有意に上昇していた(文献1.3-8)。

1.4 秋田県小坂町

秋田県小坂町細越地区は、明治初年以來操業してきた小坂銅山(同和鉱業小坂鉱業所)からの排煙により環境カドミウム汚染を受けた所である。齋藤ら(文献1.4-1、1.4-2)は、この地区の35歳以上の住民137人(男性58人、女性79人)を対象に数回の断面調査を行ったところ、尿蛋白・尿糖同時陽性者の割合が13-22%であり、对照地区の2.5%より有意に高いことを見出した。さらに、精密な腎機能検査により、尿蛋白・尿糖同時陽性者33人中10人に腎性糖尿、アミノ酸尿、%TRPの低下等(近位尿管機能障害)を認めた。また、細越地区住民の尿中 β 2-MG排泄量が年齢($r=0.62$)、居住年数($r=0.57$)、及び自家産米中カドミウム濃度と居住年数との積($r=0.50$)が有意に関連していることを報告した(文献1.4-3)。なお、細越地区の米中カドミウム濃度の平均値は $0.64\pm 0.72\text{ppm}$ ($N=85$)と報告されている(文献1.4-4)。Kojimaら(1977)は、小坂町のカドミウム汚染7地区住民(50-69歳、156人)及び对照地区住民(50-69歳、93人)を対象に断面調査を行った。汚染地区の大便中カドミウム排泄量の幾何平均値は $150\mu\text{g/day}$ 、对照地区では $40\mu\text{g/day}$ であり、尿中カドミウム排泄量の幾何平均値はそれぞれ $7.5\mu\text{g/L}$ 及び $2.0\mu\text{g/L}$ であった。尿中 β 2-MG排泄量高値者($> 700\mu\text{g/L}$)の割合は、汚染地区14%、对照地区3.2%で有意差が認められた(文献1.4-5)。

小野ら(1985)は、小坂町における1932-1979年の死亡原因に関する調査を行った。小坂町では、秋田県全体に比較して結核、呼吸器疾患、老衰の死亡割合が大きく、一方、悪性新生物、脳血管疾患の割合が小さかった。また、腎疾患死亡は増加していなかった(文献1.4-6)。Iwataら(1992)は、齋藤らが1975-1977年に尿中 β 2-MG排泄量を測定した40歳以上住民230人の生存・死亡状況を1990年まで追跡した。女性では、Cox回帰モデルを用いて年齢を調整した場合においても、尿中 β 2-MG排泄量及び総アミノ態窒素濃度の高値が死亡率の上昇と有意に関連していた。尿中 β 2-MG排泄量が10倍になることにもなるハザード比は1.44(95%信頼区間[CI]:1.02-1.44)と推定された(文献1.4-7)。

1.5 長崎県対馬

長崎県対馬厳原町佐須(樫根、下原、小茂田、椎根の4地区)は、対州鉱山からの排水により環境カドミウム汚染を受けた地域であり、1979、1982年に齋藤らによって住民の80%以上を対象として断面調査が行われている。1979年の調査(文献1.5-1)では、樫根地区の50-80歳代の99人及び下原、小茂田、椎根地区の50-80歳代の196人が対象であった。尿中カドミウム排泄量の幾何平均値は、樫根地区の60歳以上の男性及び50歳以上の女性、下原、小茂田、椎根地区の60歳以上の女性で $10\mu\text{g/g Cr}$ を超えていた。尿中 β 2-MG排泄量は年齢とともに急激に上昇し、樫根地区の70歳以上の男性及び50歳以上の女性、下原、小茂田、椎根地区の70歳以上の女性で幾何平均値が $1,000\mu\text{g/g Cr}$ を超えていた。尿中 β 2-MG排泄量の年齢ともなる上昇傾向は、非汚染地域に比べて顕著であった。1982年の調査(文献1.5-2)では樫根、下原、小茂田、椎根地区の50歳以上の285人が受診した。尿中 β 2-MG排泄量が $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 以上の女性では、血清尿酸値の低下、血清 β 2-MGクリアランス、血清尿酸クリアランスの上昇が認められた。また、 β 2-MG、 α 1-MG、クレアチニン及びアルカリフォスファターゼの血清中濃度の上昇がみられ、糸球体機能の低下と骨代謝の亢進が示唆された。対

象者全体の尿中カドミウム排泄量の幾何平均値は男性6.6、女性 $11.2\mu\text{g/g Cr}$ であった。また、尿中 α 1-MG排泄量及び尿中MT排泄量の増加が認められ、これらの値が上昇するにつれて尿中銅の排泄量が有意に増加した(文献1.5-3、1.5-4)。

Iwataら(1993)は、上記の調査に参加した樫根地区住民を含む102人の尿中 β 2-MG排泄量及び尿中カドミウム排泄量の推移を1989年まで10年間にわたり追跡した。なお、この地区では1981年に汚染土壌の改良工事が終了し、住民のカドミウム摂取量は1969年の $213\mu\text{g/day}$ から1983年には $106\mu\text{g/day}$ に減少した。10年間の追跡が可能であった48人において、尿中カドミウム排泄量の幾何平均値は $8.5\mu\text{g/g Cr}$ から $6.0\mu\text{g/g Cr}$ に低下した。一方、尿中 β 2-MG排泄量の幾何平均値は追跡開始時に40歳以上であった群または尿中 β 2-MG排泄量が $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 以上であった群で1.8倍に上昇し、カドミウムによる低分子量蛋白尿が不可逆性かつ進行性であることが示唆された(文献1.5-5)。同様の傾向は、劉らの1996年までの継続調査でも認められた(文献1.5-6)。原田ら(1988)は、同カドミウム汚染地域において、重症のカドミウム腎機能障害のため要経過観察と判定された14人の血清クレアチニン濃度、血清クレアチニンクリアランス、血液中 HCO_3^- 、%TRPについて9年間の経過観察を行い、汚染改善後にもかかわらず、すべての項目が徐々に悪化する傾向を認めた(文献1.5-7)。

Iwataら(1991a, 1991b)及びArisawaら(2001)は上記の1979、1982年の調査対象者の生存・死亡状況の調査を行った。1982年受診者の1989年までの追跡では、対馬全体を基準集団とした時の尿中 β 2-MG排泄量 $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 以上群の標準化死亡比(SMR)は男性で223(95%CI:125-368)、女性で131(95%CI:84-193)であった。また、Cox回帰モデルを用いて年齢を補正した場合においても、男女とも尿中 β 2-MG排泄量、尿中蛋白質、血清 β 2-MG排泄量及び血清クレアチニン濃度の高値が死亡率の上昇と有意またはほぼ有意に関連していた(文献1.5-8)。一方、尿中 β 2-MG排泄量 $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 未満群のSMRは、男性で76(95%CI:41-131)、女性で35(95%CI:7-103)と低い傾向にあり、地域全体の死亡率の上昇は認められなかった(男性でSMR 101, 95%CI:63-155、女性でSMR 126, 95%CI:81-186)(文献1.5-9)。同じ集団の1997年までの追跡では、尿中 β 2-MG排泄量 $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 以上群、 $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 未満群及び地域全体のSMRはそれぞれ138(95%CI:1101-183)、66(95%CI:49-87)、90(95%CI:73-109)であった。また、年齢、BMI、血圧値、血清コレステロール値の影響を補正した場合においても、男性では血清 β 2-MG濃度及び尿中 β 2-MG排泄量の高値、女性では血清クレアチニン濃度、血清 β 2-MGクリアランス及び尿中 β 2-MG排泄量の高値が死亡率の上昇と有意またはほぼ有意に関連しており、ハザード比は2を超えていた。Arisawaら(2001)は同カドミウム汚染地域のがん罹患率についても調査を行った。対馬全体を基準とした時の地域全体、尿中 β 2-MG排泄量 $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 以上群及び $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 未満群の全がんの標準化罹患比(SIR)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、 $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 未満群ではがんの罹患率が有意に低かった。肺がん及び前立腺がんのリスクの上昇はみられなかった(文献1.5-10)。

以上、カドミウムによる尿細管機能障害は死亡率の上昇と密接に関連していること、及びカドミウム汚染地域住民ではがん死亡率の上昇は認められないことが示唆された。

1.6 一般住民の調査

一般住民を調査した結果が日本と米国から報告されている。日本では、いくつかの有用性の高い大規模な調査が行われている。最近の調査結果を紹介すると、Suwazonoら(2000)は、国内2県のカドミウム非汚染4地域の男性1,105人、女性1,648人から血液と尿を採取し、カドミウム摂取量と腎毒性の発現における相関性について検討した。カドミウム曝露の指標として血液中及び尿中カドミウム排泄量、腎機能障害の指標と

して尿中 β_2 -MG排泄量及び尿中NAG排泄量を用いた。その結果、血液中カドミウム濃度、尿中カドミウム排泄量と尿中 β_2 -MG排泄量、尿中NAG排泄量の間で有意な相関が認められた（文献1.6-1）。

これに対しEzakiら（2003）及び池田ら（2004）は、国内10府県のカドミウム非汚染地域に住む10,753人（1,000人/県）の成人女性（主に35歳-60歳代）のみから尿を採取し、尿中カドミウム排泄量と尿中 α 1-MG排泄量、尿中 β_2 -MG排泄量との相関性について解析した。各地域の尿中カドミウム排泄量は、幾何平均値で0.76-3.16 $\mu\text{g/g Cr}$ の範囲にあった。重回帰分析により、尿中 α 1-MG排泄量、尿中 β_2 -MG排泄量は被験者の年齢と大きな相関性があったため、年齢の影響を除外して解析したところ、尿中カドミウム排泄量と尿中 α 1-MG排泄量、尿中 β_2 -MG排泄量との間に有意な相関性は無かったと結論付けている（文献1.6-2、1.6-3）。上記、Suwazono（2000）の結果に反するが、年齢の影響を考慮した点、被験者1万人以上という大規模な調査をしたという点などから、Ezakiら（2003）の調査結果は信頼性が高いと考えられる。

また、いずれの報告でも尿中カドミウム排泄量はクレアチニン補正值を使用しているが、尿中クレアチニン排泄量自体が年齢と共に低下するという報告があり、この点からも被験者の年齢を考慮した解析が重要と思われる。Horiguchiら（2004）及び櫻井治彦ら（2004）は、国内5県の合計1,381人（汚染地域：4地域 1,179人、非汚染地域：1地域 202人）の女性農業従事者（各地域202-569人の主として30歳以上）から尿を採取し、尿中カドミウム排泄量と尿中 α 1-MG排泄量、尿中 β_2 -MG排泄量との相関性について解析した。この際、推定カドミウム摂取量が極微量の被験者から、現行のカドミウム摂取の国際基準であるPTWIをやや超える曝露を受けている被験者まで、様々なカドミウム摂取条件の被験者を集め、さらに被験者の年齢の影響を除外して検討した。その結果、推定カドミウム摂取量（各地域における幾何平均値は0.86-6.72 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週）と尿中カドミウム排泄量（各地域の幾何平均値は2.63-4.08 $\mu\text{g/g Cr}$ ）との間には相関が観察されたが、Ezakiら（2003）と同様、尿中カドミウム排泄量と尿中 α 1-MG排泄量、尿中 β_2 -MG排泄量との間には有意な相関性は観察されなかった（文献1.6-4、1.6-3）。この結果は、一般的な飲食物などから摂取するカドミウム量がPTWIを超えていなければ、カドミウムによる腎機能障害は起こらないこと、言い換えれば現行のPTWIは、カドミウムによる腎毒性の誘発を防ぐという観点から妥当であるという事を示唆している。さらに、PTWIを越える曝露者が含まれており、これらの結果から、現行のカドミウム耐容摂取量はまだマージンを有していると考えられた。

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た研究で、かつ地域住民の尿中カドミウム排泄量及び尿中 β_2 -MG排泄量の幾何平均値を記述している12論文を入手し、汚染地域住民（女子29群、男子16群）及び非汚染地域（女子30群、男子17群）の尿中カドミウム排泄量及び尿中 β_2 -MG排泄量（いずれもクレアチニン補正、幾何平均値）について解析したところ、男女いずれにおいても尿中カドミウム排泄量が10-12 $\mu\text{g/g Cr}$ 以下の範囲では尿中 β_2 -MG排泄量は著しい変化を示さず、10-12 $\mu\text{g/g Cr}$ を超えた場合に著しく上昇することが確認された（文献1.6-5、1.6-3）。

1976-1978年にかけて全国7県のカドミウム汚染地域で行われた住民健康調査では、ファンコニー症候群の有病割合は石川県4.4%、長崎県4.2%、兵庫県2.9%、秋田県0.2%、群馬県0.2%、福島県0.1%、大分県0%であった。一方、非汚染地域の有病割合は7県とも0%であった（イタイイタイ病及び慢性カドミウム中毒に関する研究班1979）。

1.7 他国日本の研究

Kawadaら（1992）は、群馬県安中市の40歳以上住民400人について、尿中カドミ

ウム排泄量及びNAG濃度を測定した。全体の尿中カドミウム排泄量の幾何平均値は男性1.59、女性1.48 $\mu\text{g/g Cr}$ であった。尿中カドミウム排泄量は居住地区により有意差があり、風の向き及び亜鉛精錬所からの距離で説明された。尿中カドミウム排泄量と尿中NAG排泄量との間には弱い正の相関が認められた（ $r=0.20$, $p<0.01$ ）。尿中 β_2 -MG排泄量は測定されなかった（文献1.7-1）。

Nakadairaら（2003）は、新潟県の低濃度カドミウム汚染地域住民98人（24-86歳）及び対照地域住民50人（20-83歳）を対象に断面調査を行った。尿中カドミウム排泄量の幾何平均値は、汚染地域（男性2.69、女性4.68 $\mu\text{g/g Cr}$ ）の方が非汚染地域（男性1.08、女性1.69 $\mu\text{g/g Cr}$ ）より有意に高かった。しかし、尿中 β_2 -MG排泄量の幾何平均値及び1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上の割合に有意差は認められなかった（文献1.7-2）。

1.8 ベルギーのCadmiBel研究

ベルギーで1985年から1989年に実施されたカドミウム毒性評価の断面的疫学調査（CadmiBel研究）は、都市部のLiegeとCharleroiの地域と、田園地帯のHechtel-EkselとNoorderkempenから無作為に抽出した性・年齢で階層化した被験者2,327人で実施された。尿中カドミウム排泄量が2 $\mu\text{g/g}$ 以上になると、尿中 β_2 -MG排泄量、尿中RBP排泄量及び尿中NAG排泄量など鋭敏な指標の測定では、10%の確率で悪化がみられた。この結果から、尿中カドミウム排泄量が2 $\mu\text{g/g}$ 以上になると潜在的な尿細管機能異常がおこり始めると結論している（文献1.8-1、文献1.8-2、文献1.8-3）。

CadmiBel研究の被験者2,327人の中から10地域に住む1,107人を無作為に抽出して、各地域が同数になるように調整し、8年以上その地域に居住している被験者から24時間尿を採取した（1985年から1989年に実施）。最終的に、精錬所に近く曝露の高い地域の住民331人と、距離が遠く曝露の低い地域の住民372人を比較した。曝露の低い地域から高い地域にかけての平均尿中カドミウム排泄量は、7.9nmol/24時間（0.89 $\mu\text{g}/24$ 時間）と10.5nmol/24時間（1.18 $\mu\text{g}/24$ 時間）と有意に上昇していた。自家菜園の土壌中カドミウム濃度と野菜中カドミウム濃度は、尿中カドミウム排泄量との間に正の相関関係がみられた。また、尿中 β_2 -MG排泄量、尿中RBP排泄量及び尿中NAG排泄量は曝露の低い地域から高い地域にかけてわずかに上昇しており、統計学的に有意の差を示していた。種々の交絡因子を調整した結果、居住地域からもっとも近い精錬所から自宅の距離の中央値は8.1kmであり、その距離が1km増加するごとに尿中カドミウム排泄量が2.7%上昇すると推計された（文献1.8-4）。

1985-1989年のCadmiBel研究で被験者となった男性208人及び女性385人の5年後の追跡研究をPheeCad研究（Public health and environmental exposure to cadmium study）として、カドミウム曝露量と腎機能への影響指標について、多変量ロジスティック回帰分析及び線形回帰分析を行った。男性では尿中カドミウム排泄量及び血液中カドミウム濃度は、それぞれ7.5 \pm 1.9nmol/24時間尿（0.84 \pm 0.21 $\mu\text{g}/24$ 時間尿）、6.1 \pm 2.2nmol/L（0.69 \pm 0.25 $\mu\text{g/L}$ ）であり、初回調査からの減少率は16%と35%であった。女性では、尿中カドミウム排泄量及び血液中カドミウム濃度は、それぞれ7.6 \pm 1.9nmol/24時間尿（0.85 \pm 0.21 $\mu\text{g}/24$ 時間尿）、7.8 \pm 2.1nmol/L（0.88 \pm 0.24 $\mu\text{g/L}$ ）であり、初回調査からの減少率は14%と28%であった。低濃度のカドミウム曝露では、進行性の腎機能障害の発生は考えられず、腎臓への影響は低く、その変化は乏しく、可逆性の変化であると考えられる（文献1.7-5）。

CadmiBel研究で報告されたカドミウム生体負荷量が増加している被験者の潜在的な腎臓への影響は、進行性の腎機能障害には進展せず、多くが健康への悪影響にはならないと評価された。

スウェーデンで実施された環境及び職業性のカドミウム曝露の健康影響調査は、主に骨からのカルシウム排泄量増加と骨密度に関する検討を行う目的から、the osteoporosis, cadmium as a risk factor (OSCAR) study. と名付けられた。OSCAR 研究では、長年ニッケルカドミウム電池工場が操業していた南スウェーデンの Fliseryd と Oskarshamn の 2 つの地域に 5 年以上居住した 16 歳から 80 歳の集団が対象である。最終的な解析対象者は 1,021 人であり、その中には過去の就業も含めて電池工場従業員 222 人が含まれている。年齢を調整した場合においても、尿中カドミウム排泄量と尿中 α -1-MG 排泄量との間に相関関係がみられた。また、尿中 α -1-MG 排泄量が 0.8 mg/mmol Cr ($\approx 7,080 \mu\text{g/g Cr}$ 、男性) 0.6 mg/mmol Cr ($\approx 5,310 \mu\text{g/g Cr}$ 、女性) 以上をカットオフ値として正常と異常を 2 分割して従属変数とし、年齢及び尿中カドミウム排泄量により階層化して独立変数として、ロジスティック回帰分析を行ったところ、年齢を調整した場合においても、尿中カドミウム排泄量の増加により尿中 α -1-MG 排泄量が異常になる Odds 比が統計学的に有意に高くなった。この傾向は、環境曝露のみにおける集団でも同じであった。このロジスティック回帰分析式から、年齢調整 (平均年齢の 53 歳) 後、尿中カドミウム排泄量が 1.0 nmol/mmol Cr* ($\approx 1.0 \mu\text{g/g Cr}$) 増加すると尿蛋白異常者が 10% 以上増えると推定した (文献 1.9 - 1)。この論理が Järup らの論文の論理的基盤になっている。

この調査の問題点は、まず、職業性カドミウム曝露の経験がある被験者が約 5 分の 1 を占めており、この集団の大部分は、尿中カドミウム排泄量が高く、蛋白尿に異常を認めた。環境のみから曝露した集団では、尿中カドミウム排泄量は大部分の被験者が 1 nmol/mmol Cr ($\approx 1 \mu\text{g/g Cr}$) であり、もっとも高い人で 2.5 $\mu\text{g/g Cr}$ と非常に低い。すなわち、全体の解析では若年者から 80 歳までの高齢者が含まれている。年齢階層が広いことにより、年齢とともに低下するクレアチニン産生量は若年者の半分程度にまで低下する。その尿中クレアチニン排泄量を尿の希釈度の補正のために人の一日のクレアチニン産生量は一定であるとする仮定の下に割り算をしている。尿中カドミウム排泄量も尿中 α -1-MG 排泄量もクレアチニン補正してあるので、過剰に補正されていると考えられる。

Järup らの推計による腎機能異常の比率増加は、際だった用量-反応関係が示される尿中カドミウム排泄量 2.5 nmol/mmol Cr ($\approx 2.5 \mu\text{g/g Cr}$) 以上の職業曝露の経歴がある 20 人の被験者を含んでおり、環境曝露によるカドミウムの腎臓への影響を議論するには大きな問題を含んでいると考えられる。

10. 英伊 Shipham 地域

英国 Shipham 地域では、17 世紀から 19 世紀の期間、亜鉛製錬所があったことから、その地域の重金属による環境汚染、食品を介しての曝露の状況及び住民の健康影響について調べられている。

1982 年には、1,092 人の住民中 547 人が健康診断を受け、65 人が陰陽の調査を行った。英国の他地域の土壌中のカドミウム、鉛、亜鉛、水銀濃度に比較すると Shipham 地域は非常に高い。しかし、土壌 pH はアルカリ性で、土壌から水へのカドミウムの移行は低い。土壌中カドミウム濃度がきわめて高いことが明らかとなった Shipham 住民の尿中カドミウム排泄量と尿中 β 2-MG 排泄量は対照群に比べ高かった。しかし、喫煙などの交絡因子を調整すると、居住期間と尿中カドミウム排泄量とは相関関係はみられたが、尿中 β 2-MG 排泄量との相関はみられなかった。また、住民の家庭から

採取されたハウスダスト中カドミウム濃度と尿中、血清中カドミウムとは相関がみられなかった (文献 1.10 - 1, 1.10 - 2)。

11. ロシア

近年の旧ソ連地域におけるカドミウムの環境曝露による健康影響についての疫学研究は多くない。しかし、ロシアにおけるカドミウムを原材料として用いる工業地帯における労働者及び周辺住民、特に子供の重金属曝露が危惧されており、尿及び毛髪を生体試料とした調査が行われている (文献 1.11 - 1, 1.11 - 2)。そのうち、引用可能な報告としては、ロシアにおける工業地帯 3 地区の労働者を対象とした尿中及び毛髪中カドミウム濃度を調べた研究がある。この研究においては、蓄電池工場労働者 (n=27) の尿中カドミウム排泄量は平均で 53.8 $\mu\text{g/L}$ であり、毛髪中カドミウム濃度は 99.3 $\mu\text{g/g}$ であった。同様にカドミウム精錬工場労働者 (n=16) の尿中カドミウム排泄量は 40.9 $\mu\text{g/L}$ であり、毛髪中カドミウム濃度は 92.0 $\mu\text{g/g}$ と高値を示していた。しかし、カドミウムを含む染料工場労働者では、それらよりも低い値を示し、それぞれ 9.04 $\mu\text{g/L}$ と 25.1 $\mu\text{g/g}$ であった。また、31 歳以上の群に尿中 β 2-MG 排泄量の増加が認められた。また、周辺の住民を対象として、気中カドミウムと尿中 β 2-MG 排泄量の関連を検討した結果、高い相関 ($r=0.96$) が認められ、工場労働者及び周辺住民のカドミウム曝露の存在が報告されている (文献 1.11 - 1)。

その他の報告としては、カドミウム精錬工場付近における母乳中の重金属による新生児の重金属曝露の可能性も指摘されている (文献 1.11 - 3)。また、ノルウェーとの共同研究で行われた北極圏の妊婦の血液中カドミウム濃度と新生児体重の関連に関する研究がある。この研究ではロシア、ノルウェーのそれぞれ 3 施設が参加しており、それぞれ 148 及び 114 組の妊婦と新生児が対象である。血液中カドミウム濃度はそれぞれ 2.2、1.8 nmol/L であり、新生児体重との関連は認められておらず (文献 1.11 - 4)、カドミウム関連工場地帯以外でのカドミウムによる環境汚染の報告は見当たらない。

その他、タシュケント地区などのカドミウムやその他重金属による環境汚染が指摘されているが (文献 1.11 - 5)、詳細は不明であり、今後の調査と報告を待たねばならない。

11.2. 中国

中国の汚染地を対象とする研究のひとつとして、江西省大余地区のタングステン鉱石処理施設からの排水によって灌漑用水が汚染された事例における研究がある。灌漑用水中に 0.05 mg/L のカドミウムが、土壌からは 1 mg/kg のカドミウムが検出されたが、汚染地域の居住者のカドミウム摂取は主に農産物の摂取によるものであり、平均のカドミウム摂取量は 367-382 $\mu\text{g/日}$ である。そのうち食事由来のカドミウム摂取量は男性で 313 $\mu\text{g/日}$ 、女性で 299 $\mu\text{g/日}$ と対照の非汚染地住民の 63.9 $\mu\text{g/日}$ 、61.5 $\mu\text{g/日}$ と比べて高いことが報告されている。この地区の住民は 25 年以上汚染地区に居住していると推定され、その 433 人の住民の 17% において、尿中カドミウム排泄量は 15 $\mu\text{g/g Cr}$ を、尿中 β 2-MG 排泄量は 500 $\mu\text{g/g Cr}$ を超えていた。、血液中カドミウム濃度も高値を示しており、尿中カルシウム及び NAG 濃度も上昇しており、腎尿細管機能障害を示していた (文献 1.12 - 1, 文献 1.12 - 2)。

同様に、浙江省の汚染地は鉛・亜鉛精錬施設が汚染源と考えられており、この地区を対象とする研究では、精錬施設付近の高濃度汚染地区、中程度汚染地区、対照の非汚染地区に区分して検討を加えている。それぞれの地区における尿中カドミウム濃度は 3.70、0.51、0.072 mg/kg であり、住民の尿中カドミウム排泄量はそれぞれ 10.7、1.62、0.40 $\mu\text{g/L}$ と尿中カドミウムと相関を示していた。また尿中 β 2-MG 排泄量、尿中アルブミン排泄量とともに、非汚染地区、中程度汚染地区、高濃度汚染地区の順に上昇しており、尿中カドミウム排泄量と尿中 β 2-MG 排泄量の間にも用量-反応関係が認められ

* 尿中カドミウム濃度の 1.0 nmol/mmol Cr : カドミウム (112) 及びクレアチニン (113) の分子量がほぼ同じであることから、1.0 $\mu\text{g/g Cr}$ とほぼ同じと見なしてよい。

ている(文献1.12-3)。また、尿中カドミウム排泄量、カドミウム摂取量と尿中NAG排泄量との間にも用量-反応関係が認められている(文献1.12-4)。

この2地区以外では、これらの研究よりも以前に実施された、中国の5つの行政区におけるカドミウム工業地帯付近の住民の尿中カドミウム排泄量と低分子蛋白尿の関連に関する研究がある。この研究においては、汚染地域における対象者の尿中カドミウム排泄量は非汚染地域と比較して有意に高く、尿中カドミウム排泄量と低分子蛋白尿の間に相関が認められており、カドミウム摂取量 133 $\mu\text{g}/\text{日}$ の群で低分子蛋白尿の尿中排泄量が有意に増加していることが報告されている。結論として一日許容摂取量 1.67 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日が提唱されている(文献1.12-5)。

それ以外では、1991年に実施された重金属への職業性曝露のない20-57歳の150人の済南市民(医師、看護師等、男性74人、女性76人)を対象にした血液中カドミウム濃度に関する研究では、非喫煙者で0.94 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、喫煙者で2.61 $\mu\text{g}/\text{L}$ であることが報告されている。非喫煙者においては男女間で有意差はなかったが、加齢による変化は認められており、20代の0.6 $\mu\text{g}/\text{L}$ から40代の1.24 $\mu\text{g}/\text{L}$ までの増加が認められている。また、1983年から1985年に実施された同様の研究と比較して、血液中カドミウム濃度に変化はなかったことが確認されている(文献1.12-6)。

1.13 米国

米国からの報告では、Diamondら(2003)が、米国を含む諸外国の疫学研究15件から、一般的な飲食行動から摂取されるカドミウム量で腎毒性が誘発されるか否かについて検討している。この研究では腎毒性の指標として尿中低分子蛋白質総量を用いており、薬物動態モデルを使ったシミュレーションで腎皮質カドミウム量に換算したところ、尿中低分子蛋白の増加を確率10%で惹起する値は153 $\mu\text{g}/\text{g}$ (中央値、95%CI 84-263)となった。一方、米国人のカドミウム摂取量から推定される腎皮質カドミウム量は女性33 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、男性17 $\mu\text{g}/\text{g}$ (95パーセントイル:女性53 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、男性27 $\mu\text{g}/\text{g}$)であった。以上のことから、米国における一般的な飲食行動で恒常的に摂取されるカドミウム量では、腎毒性は誘発されないと結論付けている。さらに、喫煙(20本/日)によるカドミウムの過剰摂取(95パーセントイル:女性66 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、男性38 $\mu\text{g}/\text{g}$)を加味しても、それによって腎毒性が発現する腎皮質カドミウム量(信頼下限値:84 $\mu\text{g}/\text{g}$)に達しないことから、米国では一般的な生活をしていけばカドミウムによる腎機能障害は起こらないだろうと推定している(文献1.13-1)。この研究は、米国内の一般住民を用いた数少ない調査報告として評価できる。

2 職業性カドミウム曝露

職業性カドミウム曝露は主にカドミウム粉じん及びフェュームの吸入によるものとして報告されており、その健康影響は、腎機能、肺機能、骨代謝、発癌及びその他と広い範囲に亘るが、ここでは腎機能及び骨代謝について述べる。

職業性カドミウム曝露による腎機能への影響に関する報告は多い。特に、Fribergら(1950)の報告(文献2-1)以降、カドミウム曝露労働者における尿蛋白陽性率の上昇は多くの研究で報告されている(文献2-2~2-9)。55人のカドミウム曝露労働者の尿蛋白濃度について検討したHansen(1977)の研究では、25年以上の曝露歴のある労働者の尿中アルブミン及び尿中 β 2-MG排泄量は、曝露歴が2年末満の労働者と比較して有意に増加することを報告している(文献2-10)。

ベルギーのカドミウム曝露労働者を対象とするBernard(1979)の一連の研究においては、42人の曝露労働者群の尿蛋白濃度を77人の対照群と比較した結果、曝露群の尿蛋白濃度は増加していた。また、尿中カドミウム排泄量と尿蛋白有見率、尿中 β 2-MG排泄量及び尿中アルブミン排泄量は強い相関があったと報告している(文献2

-11)。この所見は、尿細管再吸収障害で説明することが可能であり、カドミウム曝露による腎機能障害は糸球体障害よりも尿細管機能障害が主たるものであることを示唆している。同様に、尿糖有見率上昇がカドミウム曝露労働者で確認されている(文献2-12、2-4、2-13、2-8)。

近年では、カドミウム曝露低減後もしくは曝露終了後の健康影響の可逆性に関する研究が報告されている。60人(男性58人、女性2人)の4-24年のカドミウム曝露既往のある労働者の調査を行ったElinderら(1985)の研究では、尿中 β 2-MG陽性率(0.034 $\text{mg}/\text{mmol Cr}$ (300 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$)以上)は40%であり、推定曝露量及び尿中カドミウム排泄量と尿中 β 2-MG排泄量との間に関連が認められた。さらに1976-1983年の期間、繰り返し測定をした結果より β 2-MG尿は不可逆であったと報告している(文献2-14)。

Kawadaら(1993)はカドミウム含有染料に曝露される労働者を1986-1992年の間追跡し、作業環境改善により気中カドミウム濃度が0.857 mg/m^3 から0.045 mg/m^3 に低下したことによる尿中カドミウム排泄量の変化を検討した。尿中カドミウム排泄量は改善前の41.7-94.6%に減少していたが、有意ではなかった(文献2-15)。同様に、尿中 β 2-M排泄量、尿中カドミウム排泄量又は血液中カドミウム濃度がそれぞれ1,500 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ 、3 $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ 、5 $\mu\text{g}/\text{L}$ である労働者(16人)を作業現場から離す措置をとった後に追跡したMcDiarmidら(1997)の研究では、カドミウム曝露が低減した後も尿細管機能障害は進行したことを報告している(文献2-16)。

骨代謝、カルシウム代謝への影響に関する報告としては、Scottetら(1976)が、カドミウムに曝露される銅細工職人27人のうち22人の尿中カルシウム排泄量増加を報告しており、さらに、銅細工職人及びその他のカドミウム曝露労働者を対象とした研究では、尿中カルシウム排泄量は正常上限の3倍に達しており、血液中カドミウム濃度は20-30 $\mu\text{g}/\text{L}$ と上昇していたことを報告している(文献2-17)。

カドミウム汚染条件下での呼吸器(肺)機能に関する疫学的研究は、ニッケル-カドミウム(Ni-Cd)電池製造工場で働く労働者を対象にしたものが多く報告されている。従来、これらの労働者はカドミウムを含む粉塵の吸入によって、肺気腫などの慢性閉塞性肺疾患の罹患率が有意に高いと考えられている。実際に1980年代に報告された調査結果は、いずれもこの仮説を支持するものであった。Sorahan and Esmen(2004)は、英国West MidlandsのNi-Cd電池製造工場働いていた合計926人の男性労働者について、呼吸器疾患による死亡率を、実に1947年から2000年に渡り追跡調査した。陰性対象として英国のEngland及びWalesのカドミウム非汚染地域に住む一般住民を選び、統計分析を行った。その結果、Ni-Cd電池製造工場労働者において、一般住民に比べ肺がん以外の呼吸器疾患による死亡率に有意な増加が観察された。しかし、肺がんによる死亡率に変化は無かった(文献2-18)。以上より、カドミウムの慢性的経気道摂取によるがん以外の呼吸器疾患が誘発されることはほぼ確実であると考えられるが、肺がんの誘発は統計的に否定された。いずれにせよ、カドミウムの呼吸器に及ぼす影響については、報告件数が多くないため、今後の更なる検討が望まれる。

2.1 呼吸器系への影響

カドミウムの吸入源として主にたばこを想定した呼吸器系に及ぼす影響について、最近、米国から大規模な調査結果が報告された。Manninoら(2004)は、米国内のカドミウム非汚染地域に住む16,024人の成人を対象に、尿中カドミウム排泄量(クレアチニン補正值)と肺機能との間の相関性について検討した。肺機能として予備呼気量と肺活量を指標としている。肺疾患の有無、性別、人種、年齢、教育レベル、職業、体格、一般血液検査データ、そして喫煙歴などあらゆる条件を踏まえて解析を行った結果、尿中カドミウム量と喫煙歴の間に有意な正の相関性が認められ、さらに尿中カドミウム排泄量と予備呼気量、肺活量(%FEV₁)に有意な負の相関が観察された(文献3

- 1)。カドミウムの吸入は肺気腫などを誘発することが実験的に確認されていることから、間接的ではあるが、この研究はカドミウム非汚染地域でも喫煙によって摂取されたカドミウムが肺機能の低下を誘発することを示唆したものである。

1.1 環境汚染による健康影響

1.1.1 環境中カドミウムの人体影響

1.1.1-1 石崎有信, 福島匡昭

- 1.1-1 石崎有信, 福島匡昭, イタイイタイ病. 日衛誌 23, 271-285, 1968.
- 1.1-2 福島匡昭, 石崎有信, 坂元倫子, 能川浩二, 小林悦子, イタイイタイ病発生住民の腎障害に関する疫学的研究 (第1報), 神通川流域住民の尿検査成績. 日本公衛誌 21, 65-73, 1974.
- 1.1-3 福島匡昭, 石崎有信, 坂元倫子, 能川浩二, 小林悦子, イタイイタイ病発生住民の腎障害に関する疫学的研究 (第2報), 精検者の尿異常所見とCd排泄の居住地および診断との関係に関する観察. 日本公衛誌 22, 217-224, 1975.
- 1.1-4 Nogawa K., Ishizaki A., Kobayashi E., A comparison between health effects of cadmium and cadmium concentration in urine among inhabitants of the Itai-iai disease endemic district. Environ Res 18, 397-409, 1979a.
- 1.1-5 Nogawa K., Kobayashi E., Honda R., A study of the relationship between cadmium concentrations in urine and renal effects of cadmium. Environ Health Perspect 28, 161-168, 1979b.
- 1.1-6 小林悦子, 環境中カドミウムの人体影響に関する疫学的研究 (第1報), 性、年齢別尿検査成績. 日本公衛誌 29, 123-133, 1982a.
- 1.1-7 小林悦子, 環境中カドミウムの人体影響に関する疫学的研究 (第2報), Cd汚染地居住期間別尿所見. 日本公衛誌 29, 201-207, 1982b.
- 1.1-8 Nogawa K., Kobayashi E., Inaoka H., Ishizaki A., The relationship between the renal effects of cadmium and cadmium concentration in urine among the inhabitants of cadmium-polluted areas. Environ Res 14, 391-400, 1977.
- 1.1-9 Nogawa K., Kobayashi E., Honda R., Ishizaki A., Kawano S., Matsuda H., Renal dysfunction of inhabitants in a cadmium-polluted area. Environ Res 23, 13-23, 1980.
- 1.1-10 能川浩二, 小林悦子, 本多隆文, 石崎有信, 河野俊一, 大村利志隆, 中川秀昭, 梅博久, 松田晴夫, 慢性カドミウム中毒の臨床生化学的研究 (第5報) 腎機能. 日衛誌 36, 512-517, 1981.
- 1.1-11 Nogawa K., Yamada Y., Honda R., Tsuritani I., Ishizaki M., Sakamoto M., Urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase and β_2 -microglobulin in 'Itai-Itai' disease. Toxicol Lett 16, 317-322, 1983.
- 1.1-12 Nogawa K., Yamada Y., Kido T., Honda R., Ishizaki M., Tsuritani I., Kobayashi E., Significance of elevated urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase activity in chronic cadmium poisoning. Sci Total Environ 53, 173-178, 1986.
- 1.1-13 Aoshima K., Epidemiology of renal tubular dysfunction in the inhabitants of a cadmium-polluted area in the Jinzu River basin in Toyama prefecture. Tohoku J Exp Med. 152, 151-172, 1987.

1.2 食品汚染

- 1.2-1 生野鉦山周辺地域カドミウム汚染総合調査班報告書; 昭和47年4月, 1972.
- 1.2-2 喜田村正次, 小泉直子, 幡山文一, 地域住民の尿中 β_2 -microglobulin濃度に関する疫学的研究, 食品に含まれるカドミウムの安全性に関する研究, 昭和52年度食品衛生調査研究報告書, 1977.

1.3 山口県内 汚染地

- 1.3 - 1 Nogawa K., Ishizaki A., Kawano S., Statistical observation of the dose-response relationships of cadmium based on epidemiological studies in the Kakehashi river basin. *Environ Res.* 1978; 15: 185-198.
- 1.3 - 2 Kido T., Honda R., Tsuritani I., Yamaya H., Ishizaki M., Yamada Y., Nogawa K., An epidemiological study on renal dysfunction of inhabitants in Cd-exposed areas in the Kakehashi River basin in Ishikawa Prefecture. *Nippon Eiseigaku Zasshi.* 1987; 42: 964-972.
- 1.3 - 3 Ishizaki M., Kido T., Honda R., Tsuritani I., Yamada Y., Nakagawa H., Nogawa K., Dose-response relationship between urinary cadmium and β 2-microglobulin in a Japanese environmentally cadmium exposed population. *Toxicology.* 1989; 58: 121-131.
- 1.3 - 4 Hayano M., Nogawa K., Kido T., Kobayashi E., Honda R., Tsuritani I., Dose-response relationships between urinary cadmium concentration and β 2-microglobulinuria using logistic regression analysis. *Arch Environ Health.* 1996; 51: 162-7.
- 1.3 - 5 Kido T., Shaikh Z.A., Kito H., Honda R., Nogawa K., Dose-response relationship between urinary cadmium and metallothionein in a Japanese population environmentally exposed to cadmium. *Toxicology.* 1991; 65: 325-332.
- 1.3 - 6 Nogawa K., Honda R., Kido T., Tsuritani I., Yamada Y., Ishizaki M., Yamaya H., A dose-response analysis of cadmium in the general environment with special reference to total cadmium intake limit. *Environ Res.* 1989; 48, 7-16.
- 1.3 - 7 Nakashima K., Kobayashi E., Nogawa K., Kido T., Honda R., Concentration of cadmium in rice and urinary indicators of renal dysfunction. *Occup Environ Med.* 1997; 54: 750-755.
- 1.3 - 8 Kido T., Honda R., Tsuritani I., Ishizaki M., Yamada Y., Nogawa K., Progress of renal dysfunction in inhabitants environmentally exposed to cadmium. *Arch Environ Health.* 1988; 43: 213-217.

1.4 山口県外 汚染地

- 1.4 - 1 斎藤 寛, 塩路隆治, 古川洋太郎, 有川 卓, 斎藤喬雄, 永井謙一, 道又勇一, 佐々木康彦, 古山 隆, 吉永 馨, カドミウム環境汚染にもとづく慢性カドミウム中毒の研究 秋田県小坂町細越地域住民に多発したカドミウムによる腎機能障害(多発性近位尿細管機能異常症)について. *日内会誌* 64, 37-49, 1975.
- 1.4 - 2 Saito H., Shioji R., Hurukawa Y., Nagai K., Arikawa T., Saito T., Sasaki Y., Furuyama T., Yoshinaga K., Cadmium-induced proximal tubular dysfunction in a cadmium-polluted area. *Contr Nephrol* 6, 1-12, 1977a.
- 1.4 - 3 斎藤 寛, 永井謙一, 有川 卓, 斎藤喬雄, 塩路隆治, 古川洋太郎, 古山隆, 吉永 馨, カドミウム環境汚染地域住民の尿 β 2-microglobulin 濃度-カドミウム負荷量との Dose-Effect Relationship について. *医学のあゆみ*, 100, 350-352, 1977b.
- 1.4 - 4 藤 幸三, 斎藤 寛, 中野篤浩, 海上 寛, 高田健右, 佐藤徳太郎, 古山隆, 吉永 馨, 有川 卓, 永井謙一, カドミウム環境汚染地域住民の尿中 β 2-microglobulin, 一世代別, 性別の検討, ならびに近位尿細管検査成績との比較. *日腎誌* 23, 45-62, 1981.

- 1.4 - 5 Kojima S., Haga Y., Kurihara T., Yamawaki T., Kjellstrom T., A comparison between fecal cadmium and urinary β 2-Microglobulin, total protein, and cadmium among Japanese farmers. *Environ Res* 14, 436-451, 1977.
- 1.4 - 6 小野雅司, 斎藤 寛, 秋田県小坂町住民の死亡原因に関する疫学的研究. *日衛誌* 40, 799-811, 1985.
- 1.4 - 7 Iwata K., Saito H., Moriyama M., Nakano A., Follow-up study of renal tubular dysfunction and mortality in residents of an area polluted with cadmium. *Br J Ind Med* 49, 736-737, 1992.

1.5 長崎県内

- 1.5 - 1 中野篤浩, 斎藤 寛, 脇阪一郎, カドミウム土壌汚染地域住民におけるカドミウムと β 2-マイクログロブリンの尿中排泄に関する研究. *国立公害研究所研究報告*, 84, 13-30, 1985.
- 1.5 - 2 小林悦子, 杉平直子, 中野篤浩, 遠山千春, 二種裕子, 斎藤 寛, 脇阪一郎, 長崎県対馬カドミウム汚染地住民における血液検査成績. *国立公害研究所研究報告*, 84, 37-45, 1985.
- 1.5 - 3 Tohyama C., Kobayashi E., Saito H., Sugihara N., Nakano A., Mitane Y., Urinary α 1-microglobulin as an indicator protein of renal tubular dysfunction caused by environmental cadmium exposure. *J Appl Toxicol* 6, 171-178, 1986.
- 1.5 - 4 Tohyama C., Mitane Y., Kobayashi E., Sugihira N., Nakano A., Saito H., The relationships of urinary metallothionein with other indicators of renal dysfunction in people living in a cadmium polluted area in Japan. *J Appl Toxicol* 8, 15-21, 1988.
- 1.5 - 5 Iwata K., Saito H., Moriyama M., Nakano A., Renal tubular function after reduction of environmental cadmium exposure: A ten-year follow-up. *Arch Environ Health* 48, 157-163, 1993.
- 1.5 - 6 劉曉潔, 長崎県対馬カドミウム土壌汚染地域住民の頭髮、尿および血液カドミウム濃度-土壌還元前後 18 年での比較-. *日衛誌*, 54, 544-551, 1999.
- 1.5 - 7 原田孝司, 平井義修, 原耕平, 嘉村末男, カドミウム環境汚染地域における経過観察者の近位尿細管障害の推移. *環境保健レポート* 1988; 54, 127-133.
- 1.5 - 8 Iwata K., Saito H., Moriyama M., Nakano A., Association between renal tubular dysfunction and mortality among residents in a cadmium-polluted area, Nagasaki, Japan. *Tohoku J Exp Med* 164, 93-102, 1991a.
- 1.5 - 9 Iwata K., Saito H., Nakano A., Association between cadmium induced renal dysfunction and mortality: Further evidence. *Tohoku J Exp Med* 164, 319-330, 1991b.
- 1.5 - 10 Arisawa K., Nakano A., Saito H., Liu X-J., Yokoo M., Soda M., Koba T., Takahashi T., Kinoshita K., Mortality and cancer incidence among a population previously exposed to environmental cadmium. *Int Arch Occup Environ Health* 74, 255-262, 2001.

1.6 山口県外

- 1.6 - 1 Suwazono Y., Kobayashi E., Okubo Y., Nogawa K., Kido T., Nakagawa H., Renal effects of cadmium exposure in cadmium nonpolluted areas in Japan *Environ Res.* 2000; 84: 44-55.

- 1.6 - 2 Ezaki T., Tsukahara T., Moriguchi J., Furuki K., Fukui Y., Ukai H., Okamoto S., Sakurai H., Honda S., Ikeda M., No clear-cut evidence for cadmium-induced renal tubular dysfunction among over 10,000 women in the Japanese general population: a nationwide large-scale survey. *M.Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2003; 76: 186-196.
- 1.6 - 3 櫻井治彦, 池田正之, 香山不二雄, 江崎高史, 塚原輝臣, 森口次郎, 大前和幸, 守山知章, 田口陽嗣, 渡邊久芳, 條照男, 遠藤久美子, 安井明美, 食品中に残留するカドミウムの健康影響評価について (平成 13~15 年度総合研究報告書), 平成 16 年.
- 1.6 - 4 Horiguchi H., Oguma E., Sasaki S., Miyamoto K., Ikeda Y., Machida M., Kayama F., Dietary exposure to cadmium at close to the current provisional tolerable weekly intake dose not affect renal function among female Japanese farmers. *Environ Res.* 2004; 95: 20-31.
- 1.6 - 5 Ikeda M., Ezaki T., Tsukahara T., Moriguchi J., Furuki K., Fukui Y., Ukai H., Okamoto S., Sakurai H., Threshold levels of urinary cadmium in relation to increases in urinary β 2-microglobulin among general Japanese populations. *Toxicol. Lett.* 2003;137:135-141.
- 1.7 他国日本の研究
- 1.7 - 1 Kawada T., Shinmyo R.R., Suzuki S., Urinary cadmium and N-acetyl- β -D-glucosaminidase excretion of inhabitants living in a cadmium-polluted area. *Int Arch Occup Environ Health* 63, 541-546, 1992.
- 1.7 - 2 Nakadaira H., Nishi S., Effects of low-dose cadmium exposure on biological examinations. *Sci Total Environ* 308, 49-62, 2003.
- 1.8 ベルギー Cadmibel 研究
- 1.8 - 1 Bernard A., Roels H., Buchet J.P., Cardenas A., Lauwerys R., Cadmium and health: the Belgian experience. *IARC Sci Publ.* 1992; 15:33.
- 1.8 - 2 Lauwerys R., Amery A., Bernard A., Bruaux P., Buchet J.P., Claeys F., De Plaen P., Ducoffre G., Fagard R., Lijnen P., Nick L., Roels H., Rondia D., Saint-Remy A., Sartor F., Staessen J., Health effects of environmental exposure to cadmium: objectives, design and organization of the Cadmibel Study: a cross-sectional morbidity study carried out in Belgium from 1985 to 1989. *Environ Health Perspect.* 1990; 87: 283-289.
- 1.8 - 3 Lauwerys R., Bernard A., Buchet J.P., Roels H., Bruaux P., Claeys F., Ducoffre G., De Plaen P., Staessen J., Amery A., Fagard R., Lijnen P., Thijs L., Rondia D., Sartor F., Saint-Remy A., Nick L., Does environmental exposure to cadmium represent a health risk? Conclusion from the Cadmibel study. *Acta Clin Belg.* 1991; 46: 219-225.
- 1.8 - 4 Staessen J.A., Lauwerys R., Ide G., Roles H.A., Vyncek G., Amery A., Renal function and historical environmental cadmium pollution from zinc smelters. *The Lancet* 1994; 343, 1523-1527.
- 1.8 - 5 Hotz P., Buchet J.P., Bernard A., Lison D., Lauwerys R., Renal effects of low-level environmental cadmium exposure: 5-year follow-up of a subcohort from the Cadmibel study. *The Lancet*; Oct 30, 1999; 354, 1508-1513.
- 1.9 オスカー研究
- 1.9 - 1 Järup L., Hellström L., Alfvén T., Carlsson M.D., Grubb A., Persson B., Pettersson C., Spång G., Schütz A., Elinder C.G., Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study. *Occup Environ Med* 2000;57:668-672.
- 1.10 英国 Shipham 地域
- 1.10 - 1 Morgan H., Simms D.L., Discussion and Conclusion. *Sci Total Environ* 1988, 75, 135-143.
- 1.10 - 2 Simms D.L., Morgan H., Introduction. *Sci Total Environ* 1988, 75, 1-10.
- 1.11 中国
- 1.11 - 1 Bustueva K.A., Revich B.A., Bezpalko L.E., Cadmium in the environment of three Russian cities and in human hair and urine. *Arch Environ Health.* 1994; 49: 284-288.
- 1.11 - 2 Cherniaeva T.K., Matveeva N.A., Kuzmichev Iu.G., Gracheva M.P., Heavy metal content of the hair of children in industrial cities. *Gig Sanit.* 1997; 26-28. (Russian)
- 1.11 - 3 Iarushkin V.Iu. Heavy metals in the mother-newborn infant biological system in the technology-related biogeochemical environment. *Gig Sanit.* 1992; 13-15. (Russian)
- 1.11 - 4 Odland J.O., Nieboer E., Romanova N., Thomassen Y., Lund E., Blood lead and cadmium and birth weight among sub-arctic and arctic populations of Norway and Russia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999;78: 852-860.
- 1.11 - 5 Olikhova S.V., Tabachnikov M.M., Gevorgian A.M., Zhochkun E., Kireev G.V., Levels of cadmium, lead and copper in inhabitants of Tashkent and Tashkent region. *Gig Sanit.* 2000; 11-12. (Russian)
- 1.12 中国
- 1.12 - 1 Cai SW., Yue L., Hu ZN., Zhong XZ., Ye ZL., Xu HD., Liu YR., Ji RD., Zhang WH., Zhang FY., Cadmium exposure and health effects among residents in an irrigation area with ore dressing wastewater. *Sci Total Environ.* 1990; 90: 67-73.
- 1.12 - 2 Cai S., Yue L., Shang Q., Nordberg G., Cadmium exposure among residents in an area contaminated by irrigation water in China. *Bull World Health Organ.* 1995; 73: 359-367.
- 1.12 - 3 Nordberg G.F., Jin T., Kong Q., Ye T., Cai S., Wang Z., Zhuang F., Wu X., Biological monitoring of cadmium exposure and renal effects in a population group residing in a polluted area in China. *Sci Total Environ.* 1997; 20: 199: 111-114.
- 1.12 - 4 Jin T., Nordberg G., Wu X., Ye T., Kong Q., Wang Z., Zhuang F., Cai S., Urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase isoenzymes as biomarker of renal dysfunction caused by cadmium in a general population. *Environ Res.* 1999; 81: 167-173.
- 1.12 - 5 Han C., An investigation of the effects of cadmium exposure on human health. *Biomed Environ Sci.* 1988; 1: 323-331.
- 1.12 - 6 Qu JB., Xin XF., Li SX., Ikeda M., Blood lead and cadmium in a

general population in Jinan City, China. *Int Arch Occup Environ Health*. 1993;65(1 Suppl):S201-S204.

- 1.13 - 1 Diamond G.L., Thayer W.C., Choudhury H.J., Pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) modeling of risks of kidney toxicity from exposure to cadmium: estimates of dietary risks in the U.S. population. *Toxicol Environ Health A*. 2003; 66: 2141-2164.
- 2 - 1 Friberg L., Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic cadmium poisoning. Doctorial thesis. *Acta Med Scand* 1950;138(s240):1-124.
- 2 - 2 Adams R.G., Clinical and biochemical observation in men with cadmium nephropathy. A twenty-year study. *Arh Hig Rada Toksikol*. 1979;30:219-31.
- 2 - 3 Baader E.W., Chronic cadmium poisoning. *Disch, Med Wochenschr*. 1951;76:484-7.
- 2 - 4 Bonnell J.A., Emphysema and proteinuria in men casting copper-cadmium alloys. *Br J Ind Med*. 1955;12:181-197.
- 2 - 5 Bonnell J.A., Kazantzis G., King E., A follow-up study of men exposed to cadmium oxide fume. *Br J Ind Med*. 1959;16:135-146.
- 2 - 6 De Silva PE, Donnan MB. Chronic cadmium poisoning in a pigment manufacturing plant. *Br J Ind Med*. 1981; 38: 76-86.
- 2 - 7 Lauwerys R.R., Buchet J.P., Roels H.A., Brouwers J., Stanescu D., Epidemiological survey of workers exposed to cadmium. *Arch Environ Health*. 1974; 28: 145-148.
- 2 - 8 Suzuki Y., Suzuki T., Ashizawa M., Proteinuria due to inhalation of cadmium stearate dust. *Ind Health*. 1965;3:73-85.
- 2 - 9 Tuchiya K., Proteinuria of workers exposed to cadmium fume. The relationship to concentration in the working environment. *Arch Environ Health*. 1967;14:875-880.
- 2 - 10 Hansén L., Kjellström T., Vesterberg O., Evaluation of different urinary proteins excreted after occupational Cd exposure. *Int. Arch. Occup. Environ Health*. 1977; 40: 273-282.
- 2 - 11 Bernard A., Buchet J.P., Roels H., Masson P., Lauwerys R., Renal excretion of proteins and enzymes in workers exposed to cadmium. *Eur J Clin Invest*. 1979; 9:11-22.
- 2 - 12 Adams R.G., Harrison J.F., Scott P., The development of cadmium-induced proteinuria, impaired renal function, and osteomalacia in alkaline battery workers. *Q J Med*. 1969; 38 :425-443.
- 2 - 13 Kazantzis G., Flynn F.V., Spowage J.S., Trott D.G., Renal tubular malfunction and pulmonary emphysema in cadmium pigment workers. *Q J Med*. 1963; 32: 165-192.
- 2 - 14 Elinder C.G., Edling C., Lindberg E., Kagedal B., Vesterberg O., β 2-Microglobulinuria among workers previously exposed to cadmium: follow-up and dose-response analyses. *Am J Ind Med*. 1985; 8: 553-564.
- 2 - 15 Kawada T., Shinmyo R.R., Suzuki S., Changes in urinary cadmium excretion among pigment workers with improvement of the work environment. *Ind Health*. 1993;31: 165-170.

- 2 - 16 McDiarmid M.A., Freeman C.S., Grossman E.A., Martonik J., Follow-up of biologic monitoring results in cadmium workers removed from exposure. *Am J Ind Med*. 1997 Sep;32(3):261-267.
- 2 - 17 Scott R., Paterson P.J., Mills E.A., McKirdy A, Fell G.S., Ottoway J.M., Husain F.E., Fitzgerald-Finch O.P., Yates A.J., Lamont A., Roxburgh S., Clinical and biochemical abnormalities in coppermiths exposed to cadmium. *Lancet*. 1976 Aug 21;2(7982):396-398.
- 2 - 18 Sorahan T., Esmen N.A., Lung cancer mortality in UK nickel-cadmium battery workers, 1947 - 2000. *Occup Environ Med*. 2004; 61: 108-116.
- 3 - 1 Mannino D.M., Holguin F., Greves H.M., Savage-Brown A., Stock A.L., Jones R.L., Urinary cadmium levels predict lower lung function in current and former smokers: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Thorax*. 2004; 59: 194 -198.

参 考

「食品からのカドミウム摂取の現状に係る安全性確保について」の食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成20年5月29日～平成20年6月27日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 4通

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	<p>米の消費量は、消費拡大や食糧高騰によって増加することが考えられます。また、比較的高いカドミウム濃度の高い二枚貝や頭足類などは、副食（おかず）として積極的に食されてきています。これらの状況を想定し、近い将来に健康被害が生じるレベルに近づく可能性が憂慮されます。</p> <p>従って、食生活の指導の際には、これら食品からのカドミウム摂取の可能性にも言及する必要があると考えます。</p>	<p>お寄せ頂いた意見については、リスク管理機関に係る内容であることから、厚生労働省にお伝えします。</p>
2	<p>4.3.2.1項のTDSの脚注の記述について、「ここでは、もっともカドミウム曝露が高い地域とそれに隣接する地域で食品13群から530サンプルを採取し、カドミウムの濃度の測定及び摂取量の推定を行っている。」は、4.3.2.2項（汚染地域）に書くべき内容ではないでしょうか。</p>	<p>ご指摘のとおり修正します。</p>
3	<p>4.3.2.1項の国民栄養調査を用いたモンテカルロ・シミュレーションについて、摂取量分布の95パーセンタイルを論じる場合、非汚染地域の一般住民でも5%はPTWIを超えていることになり、不安をあおられているように感じる人が多いことから、以下の点を注意した考察（解説）が必要と考えます。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 国民栄養調査（ある秋の1日の調査）から求められた標準偏差（個人内の日間変動を含むもの）は、年間平均摂取量の集団におけるばらつきよりは大きくなること。 	<p>ご指摘を踏まえ、モンテカルロ・シミュレーションによる摂取量分布の注意点について、当該部分の脚注に追記します。</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ・ したがって、この標準偏差をモンテカルロ・シミュレーションに用いるパラメータとすると、摂取量分布は広がってしまうこと。 ・ 長期間の曝露が問題となるカドミウムの場合は、個人内の日間変動を排した標準偏差を用いるのが正確であること。（但し、現状では仕方がない。） <p>例えば、以下のように解説してみても如何でしょうか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ この分布は計算上のものであり、摂取量分布も現実より広めであることから、実際にはPTWIを超える人はほとんどいないと考えるのが妥当である。 ・ 14.4μg/kg体重/週以上になる割合は小さいため、問題になるとは考えにくい。 ・ 5%がPTWIを超過することは許容範囲と考える。 	
4	<p>評価案では、JECFAのPTWI（7μg/kg体重/週）を下げる提案の基になったJärupらの報告や腎障害の指標のカットオフ値(閾値)などについて、学会で議論のあることを一面的な立場から取り上げているように見えることから、議論のあることは両論を併記し、相当な根拠をもって腎機能障害を丁寧に評価することを要望します。</p>	<p>本評価は、相反する報告も取り上げた上で、慎重に審議され、その結果を評価書案に明記しております。</p> <p>すなわち、Järupらが報告した理論式を用いた場合、尿中カドミウム排泄量から推定される摂取量は、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や尿中排泄率が異なることから信頼性に乏しいと判断しました。</p> <p>このことから、耐容週間摂取量は、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疫学調査結果に基づいて設定しました。</p>
5	<p>IARCの評価では、ヒトに対して発がん性があるとしているが、評価案ではその評価に異論があるとのことで、発がん性があるとの結論を導き出すことは難しいとしています。</p> <p>しかし、カドミウムに発がん性の疑いがあるものとして安全を見込んだ評価を行うことを要望します。</p>	<p>IARCは、職業性の吸入曝露による肺がんリスクからヒトに対して発がん性があると評価しています。しかし、この肺がんには、ヒ素や喫煙習慣などの交絡因子が考えられています。</p> <p>一方、ヒトの経口曝露においては、カドミウム汚染地域住民の疫学調査結果では発がん性の証拠があるとの報告はありません。</p> <p>従って、一般環境における食品を経由したカドミウムの経口曝露を対象としている本評価においては、発がん性に着目することは適当ではないと判断しました。</p>

評価書の変更点

6	<p>内分泌かく乱性について、以下の点を理由に、胎児期、乳幼児期の発達に対する影響の可能性を踏まえ、評価結果にまとめることを要望します。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・内分泌かく乱性のエンドポイントではない生殖毒性の記述になっていること。 ・カドミウムのエストロゲン活性はビスフェノールAより強いとされていること。 ・カドミウムは臍帯血からも検出されていることから、胎盤関門を通過すること。 ・カドミウムは母乳からも乳児に移行すること。 	<p>カドミウムの内分泌かく乱性について、現時点で収集可能な科学的知見に基づいて審議した結果、実験動物データでは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認められていません。</p> <p>また、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と判断しました。</p>
7	<p>以下の点を理由に、審議の公平・中立の面で問題がなかったか検証を要望します。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・専門調査会の議論では、学会の議論事項等が十分に議論されたように見受けられなかったこと。 ・イタイイタイ病の研究者等を臨時委員として参加させて議論を尽くすべきであったこと。 ・専門調査会の委員の中に利益相反により審議参加の妥当性が問われた委員が選考されていたこと。 	<p>本評価は、イタイイタイ病の要因となるような高濃度曝露者を対象とせず、一般環境における長期低濃度曝露者を対象に行いました。</p> <p>従って、イタイイタイ病だけではなく、特に長期低濃度曝露を調査している研究者を招請した上で、公開の専門調査会で科学的知見に基づいて中立公正に審議を行いました。</p> <p>また、評価案については、多くの関係学会を通じて様々な意見を持つ研究者に広くご意見・情報を募集するとともに、意見交換会の開催を通じて、その公正性及び透明性を確保しています。</p> <p>なお、ご指摘の点については、利益相反に該当すると考えていませんが、その発言については、慎重を期して専門調査会の了解を得て審議を行っています。</p>
8	<p>評価案では、極めて微量な重金属類に曝露した子供の腎臓及び神経系（ドーパミン作動神経系）への影響については、対象としないとしているが、子供に関する研究不足をそのまま放置せず、貴委員会が子供の重金属汚染問題に取り組むことを具体的な課題として位置づけることを要望します。</p>	<p>本評価においては、微量な重金属類の子供への曝露についても、現時点の科学的知見に基づいて十分な議論が行われた上で、評価案が取りまとめられました。</p> <p>なお、今後、子供の重金属汚染問題を含めて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こととしています。</p>

修正箇所	食品安全委員会第240回会合資料(変更前)	食品安全委員会第245回会合資料(変更後)
P12	<p>[脚注]</p> <p>⁵ トータルダイエット・スタディ法(TDS法)：広範囲の食品を小売店等で購入し、必要に応じて摂取する状態に加工・調理した後、分析し、食品群ごとに化学物質の平均含有濃度を算出する。これに特定の集団における食品群の平均的な消費量に乗じることにより、化学物質の平均的な摂取量を推定する。マーケットバスケット方式とも呼ばれる。ここでは、もっともカドミウム曝露が高い地域とそれに隣接する地域で食品13群から530サンプルを採取し、カドミウムの濃度の測定及び摂取量の推定を行っている。</p>	<p>[脚注]</p> <p>⁵ トータルダイエット・スタディ法(TDS法)：広範囲の食品を小売店等で購入し、必要に応じて摂取する状態に加工・調理した後、分析し、食品群ごとに化学物質の平均含有濃度を算出する。これに特定の集団における食品群の平均的な消費量に乗じることにより、化学物質の平均的な摂取量を推定する。マーケットバスケット方式とも呼ばれる。</p>
P13 L10	<p>日本人のカドミウム摂取量分布の推計を行っている(図3)。</p>	<p>日本人のカドミウム摂取量分布⁷の推計を行っている(図3)。</p> <p>[脚注]</p> <p>⁷ 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、非常に確率が低い場合も考慮されている領域である。したがって、実際にはPTWIを超える人は、ほとんどいないと考えるのが妥当である。</p>
P14 L2	<p>TDS法</p>	<p>TDS法⁸</p> <p>[脚注]</p> <p>⁸ ここでは、もっともカドミウム曝露が高い地域とそれに隣接する地域で食品13群から530サンプルを採取し、カドミウムの濃度の測定及び摂取量の推定を行っている。</p> <p>(この脚注の追加に伴い、脚注8以降の脚注番号も変更されている。)</p>

※1 修正箇所は、第245回会合資料におけるページ数および行数
 ※2 P；ページ数、L；行数、L↑；当該ページの下から数えた行数